

· 综 述 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.09.020

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240115.1438.021\(2024-01-16\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240115.1438.021(2024-01-16))

青少年特发性脊柱侧凸进展风险的表观遗传学因素研究进展*

刘小梅,王艳洋,刘 敏,王 谦[△]

(四川大学华西医院康复医学中心,成都 610041)

[摘要] 青少年特发性脊柱侧凸(AIS)是一种高度异质性疾病,一部分患者呈现明显的进行性加重,一部分患者则相对稳定。准确识别进展高风险患者有助于早期干预治疗,控制侧凸进展,并避免进展低风险患者的过度医疗。表观遗传学因素可动态调控基因的表达,不改变基因序列,充分反映遗传及环境的相互作用,在预测 AIS 的进展方面拥有巨大潜力。最近的研究报道了众多与 AIS 进展相关的表观遗传学因素,这些因素在 AIS 进展预测上显示出积极作用。该文对 AIS 进展风险的表观遗传学因素的研究进展进行综述,期望为后续 AIS 的治疗及研究提供思路。

[关键词] 青少年;特发性脊柱侧凸;表观遗传学;进展风险;综述**[中图法分类号]** R682.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)09-1401-05

Research progress on epigenetic factors for adolescent idiopathic scoliosis progression risk*

LIU Xiaomei, WANG Yanyang, LIU Min, WANG Qian[△]

(Department of Rehabilitation Medical Center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] Adolescent idiopathic scoliosis (AIS) is a highly heterogeneous condition, with some patients showing marked progressive exacerbation and others relatively stable. Accurate identification of patients at high risk of progression can help to intervene early in treatment to control scoliosis progression and avoid over medication of patients at low risk of progression. Epigenetic factors dynamically regulate gene expression without altering the gene sequence, fully reflecting genetic and environmental interactions, and hold great potential in predicting AIS progression. Recent studies have reported numerous epigenetic factors associated with AIS progression and have shown positive results in the prediction of AIS progression. This article provides an overview of research progress on epigenetic factors at risk for AIS progression, with the expectation that it will provide ideas for subsequent AIS treatment and research.

[Key words] adolescent; idiopathic scoliosis; epigenetics; risk of progression; review

青少年特发性脊柱侧凸(adolescent idiopathic scoliosis, AIS)是一种复杂的脊柱三维结构改变,多见于 10 岁至骨骼发育成熟的儿童,发病率为 0.47%~5.20%^[1]。AIS 的病因尚不明确,但目前普遍认为它是一种由遗传因素和环境因素共同作用的多基因疾病^[2-3],治疗目标主要以控制侧凸进展,避免后期手术为主^[4]。虽然支具治疗的有效性已得到证实^[5-6],但治疗效果存在很大异质性,部分患者即使经过严格的支具治疗,侧凸仍然进展并达到手术阈值^[7-8]。准确预测侧凸进展风险将有助于医生及治疗师对 AIS 患者进行风险分级,评估患者预后,提供更加个性化的治疗方案^[9]。临床上常用的进展风险因素主要包括

剩余生长潜能、侧凸大小、侧凸类型等^[10-11],并基于此开发了多种预测模型,但灵敏度和特异度有限^[12-14]。近年全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)促进了 AIS 候选基因的鉴定,并确定了多组与 AIS 进展相关的基因^[15-17],但在后续的多种族复制研究中并不成功^[18-19],这也使得它的预测价值十分有限。同卵双胞胎 AIS 患者侧凸进展的差异性表明环境因素可能通过表观遗传变化导致 AIS 的进展,这在后续的研究中得到证实^[20-21]。表观遗传学标志物在预测 AIS 进展风险方面的价值开始受到越来越多的关注。

表观遗传学标志物主要包括 DNA 甲基化、组蛋

白修饰和非编码 RNA(如 miRNA)^[22],这些标志物通过引起局部染色质重塑,改变调控元件对基因的可及性,进而在染色质水平动态调控基因的表达,但并不改变基因序列^[23]。表观遗传学因素可稳定地反映遗传因素及环境暴露之间的相互作用,在预测侧凸进展方面显示出更多优势^[24-25],同时它可以识别患者对于干预治疗的反应^[26],在精准医疗、个性化医疗方面拥有巨大潜力。本文将对 AIS 进展风险的表观遗传学因素的研究进展进行综述,以期为后续 AIS 的治疗及研究提供思路。

1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是最常见的表观遗传机制,其通过招募参与基因抑制的蛋白质或抑制转录因子与 DNA 结合来调节基因表达^[27]。甲基与 CpG 二核苷酸共价结合,在常规 DNA 提取过程中不会丢失,因此是非常适合用于大规模流行病学研究的表观遗传标志,这为利用现有 DNA 生物标志物来发现复杂疾病的表观遗传风险因素开辟了更多可能性^[28]。目前的研究表明一些 DNA 区域的低甲基化及部分基因启动子的高甲基化都与 AIS 进展有关。

1.1 DNA 区域的低甲基化

侧凸角度的增加与一些 DNA 区域的甲基化减少有关,特定基因的甲基化可以作为疾病诊断筛查和预后预测的生物标志物。2018 年,MENG 等^[29]首次使用全基因组方法确定了 DNA 甲基化在预测 AIS 进展方面的潜力。MENG 等首先对两对侧凸进展不同的同卵双胞胎 AIS 患者进行了表观遗传学基因组分析,发现他们的 DNA 甲基化水平存在明显差异,进展组的血液样本中 cg01374129 的甲基化水平明显低于非进展组。然后,MENG 等分析了其他进展不同的 AIS 患者,得到了相同的结果。DNA 甲基化差异与侧凸进展呈现明显的相关性,并且不受遗传差异的影响,因此 MENG 等认为位点 cg01374129 的低甲基化水平是侧凸进展高风险的独立预测因素。另一项研究分析了 8 对同卵双胞胎 AIS 患者(其中 6 对侧凸进展不同,2 对侧凸进展相同)的全基因组甲基化水平,确定了 4 个与侧凸严重程度相关的 CpG 位点(cg02477677、cg12922161、cg08826461、cg16382077),侧凸严重程度的增加往往与这些位点甲基化水平降低有关,同时侧凸严重程度的差异与双胞胎之间的甲基化差异呈正相关或负相关^[20]。后续研究还报道了 AIS 患者两侧深层椎旁肌和背部浅层肌肉中雌激素受体 1 基因(estrogen receptor 1 gene, ESR1)的组织依赖区域和差异甲基化区域(tissue dependent and differentially methylated regions, T-DMRs)的甲基化水平,发现在大多数 T-DMR2 CpG 中甲基化水平与侧凸凹侧的 ESR1 表达水平相关,在 Cobb 角 $\leq 70^\circ$ 患

者的 4 个 CpG 位点上,侧凸凹侧深部椎旁肌的 T-DMR2 甲基化水平明显降低,这提示 T-DMR2 甲基化的差异可能与 AIS 的严重程度有关^[30]。这些研究结果表明,一些 DNA 区域的甲基化差异与侧凸的严重程度及进展相关,DNA 区域的低甲基化水平是侧凸进展风险的有效预测因素。

1.2 基因启动子的高甲基化

基因启动子甲基化与基因表达密切相关,在基因表达中起重要作用,基因启动子可通过调节其甲基化水平来调控基因的表达^[31]。近年来的研究发现基因启动子的高甲基化与 AIS 的进展及其严重程度密切相关。MAO 等^[32]研究发现 AIS 患者血清中的软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)基因表达明显降低,而 COMP 的启动子甲基化与基因表达密切相关。他们评估了 50 例 AIS 患者和 50 例健康对照者 COMP 启动子的甲基化水平,发现 AIS 患者的 COMP 启动子甲基化水平明显升高,且与 Cobb 角和实际年龄明显相关。COMP 启动子的甲基化水平越高,则患者的主弯 Cobb 角越大、发病年龄越早、侧凸进展的风险也更高。COMP 是一种细胞外基质(extracellular matrix, ECM)糖蛋白,影响胶原蛋白的组装和 ECM 的稳定性。COMP 突变会引起内质网应激和软骨细胞凋亡,导致罕见的骨骼疾病^[33-34]。这也提示 COMP 通过调节其启动子的甲基化水平,调控基因表达,进而参与脊柱侧凸的进展。另一项研究发现 AIS 患者的 PITX1 启动子甲基化水平与侧凸进展和侧凸严重程度明显相关,在 Cobb 角 $>30^\circ$ 的 AIS 患者中,PITX1 启动子甲基化水平明显升高,而 PITX1 基因表达降低^[28]。作者在后续的研究中还发现 AIS 患者 PCDH10 启动子甲基化的平均水平高于健康对照组,而基因表达水平明显低于健康对照组,两者呈明显负相关。同时,PCDH10 启动子甲基化水平与主弯 Cobb 角呈正相关,PCDH10 甲基化水平越高,主弯 Cobb 角越大,这提示 PCDH10 启动子甲基化异常与 AIS 的进展有关^[35]。

LBX1 是一个在发育过程中起着重要作用的同源盒基因。既往研究表明,LBX1 在骨骼肌组织中高表达,并在出生后的中枢神经系统和骨骼肌发育期间具有特定的调控表达模式^[36-37]。最近的表观遗传学研究,为 LBX1 在 AIS 进展中的作用提供了新的证据。JANUSZ 等^[38]对 57 例 AIS 患者和 20 例非 AIS 患者的深层椎旁肌中 LBX1 启动子区甲基化水平进行了检测,以分析其与 AIS 发生及严重程度的相关性。结果显示,除一个 CpG 位点外,AIS 患者与非 AIS 患者之间的椎旁肌 LBX1 甲基化水平无明显差异,而对比主弯 Cobb 角 $\leq 70^\circ$ 及 Cobb 角 $>70^\circ$ 的患者椎旁肌的 LBX1 启动子区甲基化水平显示,主弯 Cobb 角 $>70^\circ$

的患者侧凸凸侧的反向链启动子区的 23 个 CpG 序列中,有 17 个 CpG 位点甲基化水平明显升高。因此 JANUSZ 等认为 LBX1 启动子甲基化水平与 AIS 的发生无相关性,但与 AIS 的严重程度之间存在关联。在严重的 AIS 患者中,凸侧深层椎旁肌 LBX1 启动子区域甲基化水平的不对称性表达揭示了局部作用因素在 AIS 进展中的作用。

2 miRNA 过表达

miRNA 是微小非编码 RNA,广泛存在于生物液体中,易于提取且其图谱在长期临床研究中相对稳定,是研究 AIS 的潜在生物标志物。miRNA 参与了许多可以在表观遗传学上调节细胞发育和分化的生物过程。研究表明 miRNA 与骨骼代谢、成骨细胞、破骨细胞的分化密切相关,成骨细胞和破骨细胞的稳态失衡将影响骨细胞的形成、吸收及骨化,改变骨骼的机械强度^[39]。因此,在脊柱成熟过程中保持骨代谢的最佳分子调控状态十分重要。在 AIS 患者的成骨细胞和破骨细胞分化过程中,miRNA 介导的信号传导失衡,将改变骨形成和吸收的正确稳态,从而影响 AIS 患者的脊柱机械内环境,改变侧凸的进程^[40]。ZHANG 等^[41]通过分析 AIS 患者和对照组的骨活检组织及来自这些样本的原代成骨细胞,发现 miR-145 是一个潜在的干扰成骨细胞和骨细胞功能的上游调控因子,miR-145 和 β -catenin mRNA (CTNNB1) 在 AIS 骨组织和原代成骨细胞中过表达,且两者表达呈正相关。同时 miR-145 与血清硬化素、骨桥蛋白和骨保护素之间呈明显负相关,通过敲除 miR-145 可下调 β -catenin 的表达及转录活性从而恢复受损的骨细胞活性。ZHANG 等指出 AIS 患者 miRNA 异常表达及其对骨细胞功能的影响,可能导致 AIS 患者的骨量减少,而骨密度低被认为是 AIS 进展风险的独立预测因素^[42],因此建议将 miR-145 作为 AIS 预后评估的生物标志物。另一些研究对重度和轻度 AIS 患者及健康对照组的血浆样本进行了 miRNA 表达谱分析,发现 miR-151a-3p 在重度 AIS 患者中过表达,而在患者原代成骨细胞中 GREM1 的表达降低,研究者认为 miR-151a-3p 过表达可能通过抑制成骨细胞中 GREM1 的表达来中断骨稳态,从而促进脊柱侧凸的进展,建议将其作为 AIS 预后的生物标志物^[43]。

AIS 椎旁肌凹凸侧的运动单位电位振幅差异、凹凸侧 I 型纤维的比例失衡、肌肉体积和脂肪浸润失衡、AIS 两侧椎旁肌中褪黑素受体和转化生长因子信号通路的不对称表达等都表明椎旁肌可能在 AIS 的发生和进展中发挥重要作用^[44]。有研究发现遗传及环境因素通过影响表观遗传学基因组和椎旁肌的转录变化破坏脊柱的稳定性,影响侧凸的进展。JIANG 等^[44]对 5 例 AIS 患者的 5 对椎旁肌进行 RNA 测序

发现,ADIPOQ 和 H19 在椎旁肌两侧存在明显表达差异,凹侧肌中 H19 表达水平相对较低、ADIPOQ 表达水平较高、较大的侧凸角度与发病年龄较小有关。JIANG 等鉴定了由 H19 编码的 miR-675-5p 是 AIS 中 ADIPOQ 表达的调控因子,miR-675-5p 在 AIS 患者的凸侧肌肉组织中高表达,其表达水平与 H19 呈正相关,与 ADIPOQ 呈负相关。miR-675-5p 高表达可下调 ADIPOQ 的表达水平,而凸侧肌肉中较低的 ADIPOQ 水平可能会导致凸侧的椎旁肌无力,进而加速侧凸的进展。

ZHANG 等^[25]在传统预测模型的基础上,引入表观遗传风险因素建立了一个新型复合逻辑回归模型,以预测 AIS 进展高风险患者。在首次就诊时收集患者最大 Cobb 角、初潮状态、体重、Risser 征并测量外周血中 miR-145 和 P1NP 的水平,再通过复合模型计算风险评分,当风险评分临界值设置为 0.2 分时,其预测的灵敏度为 91.7%,特异度为 79.8%,灵敏度和特异度都远高于传统预测模型^[45]。另外 ZHANG 等还计算了基础危险比,初次就诊时风险评分 ≥ 0.2 分的患者与 <0.2 分的患者相比,进展为 Cobb 角 $>40^\circ$ 的风险高出 27.9 倍。这种新型预测模型在为医生及治疗师提供临床决策参考,帮助进展高风险患者及时进行支具治疗,同时避免进展低风险患者的过度医疗方面显示出巨大潜力。

3 小 结

表观遗传学的发展为 AIS 进展风险因素的研究提供了新的方向。正如 AIS 一样,遗传及环境因素共同作用影响着脊柱侧凸的进展,同卵双胞胎脊柱侧凸进展差异性的研究使人们更加确信表观遗传学因素在 AIS 进展中发挥重要作用。目前的研究结果显示:一些 DNA 区域的低甲基化、基因启动子的高甲基化和 miRNA 的过表达都与 AIS 的进展有关,这些研究结果有望为 AIS 的诊疗及预后提供更多参考。但目前的相关研究仍然较少,虽然组蛋白修饰也是经典的表观遗传学机制之一,但作者检索文献后并未找到组蛋白修饰在 AIS 进展方面的研究,因此未对这部分内容进行综述。与此同时关于非编码 RNA 的研究也较少,主要集中 miRNA 上,研究涉及样本量均较少并且研究主要集中在外周血和侧凸两侧椎旁肌的分析上。外周血虽然易于提取,但是特异度较差;而椎旁肌虽然拥有了较高的特异度,但是很难寻找健康对照,这些局限性将限制表观遗传因素在预测 AIS 进展中的可信度及实用价值。因此,对于 AIS 进展风险的评估仍然需要结合多种因素综合考虑,同时未来还需要更多高质量的研究探讨表观遗传学因素在 AIS 诊疗及预后中的应用价值。

参考文献

- [1] ADDAI D, ZARKOS J, BOWEY A J. Current concepts in the diagnosis and management of adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(6): 1111-1119.
- [2] WATANABE K, MICHIKAWA T, YONEZAWA I, et al. Physical activities and lifestyle factors related to adolescent idiopathic scoliosis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(4): 284-294.
- [3] CHENG T, EINARSDOTTIR E, KERE J, et al. Idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis of heritability[J]. *EFORT Open Rev*, 2022, 7(6): 414-421.
- [4] NEGRINI S, DONZELLI S, AULISA A G, et al. 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth [J]. *Scoliosis Spinal Disord*, 2018, 13: 3.
- [5] WEISS H R, ÇOLAK T K, LAY M, et al. Brace treatment for patients with scoliosis: state of the art [J]. *S Afr J Physiother*, 2021, 77(2): 1573.
- [6] GRIVAS T B, NEGRINI S, AUBIN C E, et al. Nonoperative management of adolescent idiopathic scoliosis (AIS) using braces[J]. *Prosthet Orthot Int*, 2022, 46(4): 383-391.
- [7] COSTA L, SCHLOSSER T P C, JIMALE H, et al. The effectiveness of different concepts of bracing in adolescent idiopathic scoliosis (AIS): a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2145.
- [8] KAELIN A J. Adolescent idiopathic scoliosis: indications for bracing and conservative treatments[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(2): 28.
- [9] OGURA Y, MATSUMOTO M, IKEGAWA S, et al. Epigenetics for curve progression of adolescent idiopathic scoliosis [J]. *EBioMedicine*, 2018, 37: 36-37.
- [10] JOHNSON M A, FLYNN J M, ANARI J B, et al. Risk of scoliosis progression in nonoperatively treated adolescent idiopathic scoliosis based on skeletal maturity [J]. *J Pediatr Orthop*, 2021, 41(9): 543-548.
- [11] WONG L P K, CHEUNG P W H, CHEUNG J P Y. Curve type, flexibility, correction, and rotation are predictors of curve progression in patients with adolescent idiopathic scoliosis undergoing conservative treatment: a systematic review[J]. *Bone Joint J*, 2022, 104-B(4): 424-432.
- [12] ALFRAIHAT A, SAMDANI A F, BALASUBRAMANIAN S. Predicting curve progression for adolescent idiopathic scoliosis using random forest model [J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0273002.
- [13] WANG H, ZHANG T, CHEUNG K M, et al. Application of deep learning upon spinal radiographs to predict progression in adolescent idiopathic scoliosis at first clinic visit[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 42: 101220.
- [14] NAULT M L, BEAUSÉJOUR M, ROYBEAUDRY M, et al. A predictive model of progression for adolescent idiopathic scoliosis based on 3d Spine parameters at first visit[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2020, 45(9): 605-611.
- [15] WANG Y, DAI Z, WU Z, et al. Genetic variant of MIR4300HG is associated with progression of adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 311.
- [16] LI Y, WU Z, XU L, et al. Genetic variant of TBX1 gene is functionally associated with adolescent idiopathic scoliosis in the Chinese population[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2021, 46(1): 17-21.
- [17] TERHUNE E A, HEYN P C, PIPER C R, et al. Genetic variants associated with the occurrence and progression of adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review protocol[J]. *Syst Rev*, 2022, 11(1): 118.
- [18] TAKAHASHI Y, KOU I, OGURA Y, et al. A replication study for the association of rs11190870 with curve severity in adolescent idiopathic scoliosis in Japanese[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2018, 43(10): 688-692.
- [19] MAN G C, TANG N L, CHAN T F, et al. Replication study for the association of GWAS-associated loci with adolescent idiopathic scoliosis susceptibility and curve progression in a Chinese population [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019, 44(7): 464-471.
- [20] CARRY P M, TERHUNE E A, TRAHAN G D, et al. Severity of idiopathic scoliosis is asso-

- ciated with differential methylation; an epigenome-wide association study of monozygotic twins with idiopathic scoliosis[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(8):1191.
- [21] CHEN H, YANG K G, ZHANG J, et al. Up-regulation of microRNA-96-5p is associated with adolescent idiopathic scoliosis and low bone mass phenotype[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9705.
- [22] LI Y. Modern epigenetics methods in biological research[J]. *Methods*, 2021, 187:104-113.
- [23] FALDINI C, MANZETTI M, NERI S, et al. Epigenetic and genetic factors related to curve progression in adolescent idiopathic scoliosis; a systematic scoping review of the current literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11):5914.
- [24] WANG W, CHEN T, LIU Y, et al. Predictive value of single-nucleotide polymorphisms in curve progression of adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Eur Spine J*, 2022, 31(9):2311-2325.
- [25] ZHANG J, CHEUK K Y, XU L, et al. A validated composite model to predict risk of curve progression in adolescent idiopathic scoliosis[J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 18:100236.
- [26] PÉREZ-MACHADO G, BERENGUER-PASCUAL E, BOVEA-MARCO M, et al. From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Bone*, 2020, 140:115563.
- [27] XU Y, ZHAO J, REN Y, et al. Derivation of totipotent-like stem cells with blastocyst-like structure forming potential[J]. *Cell Res*, 2022, 32(6):513-529.
- [28] SHI B, XU L, MAO S, et al. Abnormal PITX1 gene methylation in adolescent idiopathic scoliosis; a pilot study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018, 19(1):138.
- [29] MENG Y, LIN T, LIANG S, et al. Value of DNA methylation in predicting curve progression in patients with adolescent idiopathic scoliosis[J]. *EBioMedicine*, 2018, 36:489-496.
- [30] JANUSZ P, CHMIELEWSKA M, ANDRUSIEWICZ M, et al. Methylation of estrogen receptor 1 gene in the paraspinal muscles of girls with idiopathic scoliosis and its association with disease severity[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(6):790.
- [31] PREISSEL S, GAULTON K J, REN B. Characterizing cis-regulatory elements using single-cell epigenomics[J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(1):21-43.
- [32] MAO S H, QIAN B P, SHI B, et al. Quantitative evaluation of the relationship between COMP promoter methylation and the susceptibility and curve progression of adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Eur Spine J*, 2018, 27(2):272-277.
- [33] CUI J, ZHANG J. Cartilage oligomeric matrix protein, diseases, and therapeutic opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16):9253.
- [34] HAO H Q, ZHANG J F, HE Q Q, et al. Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis; a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(5):726-736.
- [35] SHI B, MAO S, XU L, et al. Quantitation analysis of PCDH10 methylation in adolescent idiopathic scoliosis using pyrosequencing study[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2020, 45(7):E373-378.
- [36] WANG Y, LI M, CHAN C O, et al. Biological effect of dysregulated LBX1 on adolescent idiopathic scoliosis through modulating muscle carbohydrate metabolism[J]. *Spine J*, 2022, 22(9):1551-1565.
- [37] LUO M, ZHANG Y, HUANG S, et al. The susceptibility and potential functions of the *lxb1* gene in adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Front Genet*, 2020, 11:614984.
- [38] JANUSZ P, TOKŁOWICZ M, ANDRUSIEWICZ M, et al. Association of LBX1 Gene methylation level with disease severity in patients with idiopathic scoliosis; study on deep paravertebral muscles[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(9):1556.
- [39] BRAVO VÁZQUEZ L A, MORENO BECERRIL M Y, MORA HERNÁNDEZ E O, et al. The emerging role of microRNAs in bone diseases and their therapeutic potential[J]. *Molecules*, 2021, 27(1):211.
- [40] GARCÍA-GIMÉNEZ J L, RUBIO-BELMAR P A, PEIRÓ-CHOVA L, et al. Circulating miRNAs as diagnostic biomarkers for adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2646.

alleviates mesangial cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy via Akt/mTOR-mediated autophagy[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):71.

[26] TIAN F, WANG Z, HE J, et al. 4-Octyl itaconate protects against renal fibrosis via inhibiting TGF- β /Smad pathway, autophagy and reducing generation of reactive oxygen species[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 873:172989.

[27] 易胜利, 邓玮. 心肌纤维化发病机制研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(12):2051-2055.

[28] 陈嘉敏, 吴会会, 孟婷婷, 等. 自噬在心肌纤维化中的作用[J]. *生命的化学*, 2021, 41(11):2456-2461.

[29] 陈稳, 叶强. 自噬与心房颤动关系的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(3):218-221.

[30] HU J, WANG X, CUI X, et al. Quercetin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis by promoting autophagy via regulating miR-223-3p/FOXO3[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(13):1253-1269.

[31] LV S, YUAN P, LU C, et al. Qishenyiqi pill activates autophagy to attenuate reactive myocardial fibrosis via the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Aging*, 2021, 13(4):5525-5538.

[32] LIU W, SUN J, GUO Y, et al. Calhex231 ameliorates myocardial fibrosis post myocardial infarction in rats through the autophagy-NLRP3 inflammasome pathway in macrophages[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22):13440-13453.

[33] 林曦, 王丹, 胡良俾. 慢性胰腺炎胰腺纤维化机制研究进展[J]. *海军军医大学学报*, 2022, 43(3):233-238.

[34] 李丹, 崔立华, 李彩霞, 等. 自噬在胰腺星状细胞激活及纤维化中的作用[J]. *腹部外科*, 2020, 33(5):400-403.

[35] ZHANG T, ZHANG G, YANG W, et al. Lnc-PFAR facilitates autophagy and exacerbates pancreatic fibrosis by reducing pre-miR-141 maturation in chronic pancreatitis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):996.

[36] CUI L, LI C, ZHUO Y, et al. Saikosaponin A inhibits the activation of pancreatic stellate cells by suppressing autophagy and the NLRP3 inflammasome via the AMPK/mTOR pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128:110216.

[37] 王娜, 范艳艳, 徐文, 等. 宫腔粘连诊断及发病机制的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(6):939-941.

[38] 聂明月, 叶红. 宫腔粘连发病机制相关信号通路的研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(1):165-169.

[39] 周振华, 胡娅莉. 子宫内膜自噬作用研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(15):85-89.

[40] WEI C, PAN Y, ZHANG Y, et al. Overactivated sonic hedgehog signaling aggravates intrauterine adhesion via inhibiting autophagy in endometrial stromal cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):755.

(收稿日期:2023-05-08 修回日期:2024-01-16)
(编辑:张芃捷)

(上接第 1405 页)

[41] ZHANG J, CHEN H, LEUNG R K K, et al. Aberrant miR-145-5p/ β -catenin signal impairs osteocyte function in adolescent idiopathic scoliosis[J]. *FASEB J*, 2018, 32(12):fj201800281.

[42] YANG K G, LEE W Y W, HUNG A L H, et al. Decreased cortical bone density and mechanical strength with associated elevated bone turnover markers at peri-pubertal peak height velocity: a cross-sectional and longitudinal cohort study of 396 girls with adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(3):725-735.

[43] WANG Y, ZHANG H, YANG G, et al. Dysregulated bone metabolism is related to high expression of miR-151a-3p in severe adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Biomed Res Int*, 2020:4243015.

[44] JIANG H, YANG F, LIN T, et al. Asymmetric expression of H19 and ADIPOQ in concave/convex paravertebral muscles is associated with severe adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Mol Med*, 2018, 24(1):48.

[45] DOLAN L A, WEINSTEIN S L, ABEL M F, et al. Bracing in adolescent idiopathic scoliosis trial (BrAIST): development and validation of a prognostic model in untreated adolescent idiopathic scoliosis using the simplified skeletal maturity system[J]. *Spine Deform*, 2019, 7(6):890-898.

(收稿日期:2023-08-28 修回日期:2023-12-29)
(编辑:石 芸)