

• 论 著 •

# 急性肾功能衰竭患者血清 Gremlin1、TIMP-2 水平变化 及其对转化为慢性肾脏病的预测价值\*

朱 雅, 刘亚红<sup>△</sup>

邢台医学院第二附属医院肾内科, 河北邢台 054000

**摘要:**目的 探究急性肾功能衰竭患者血清 Gremlin1、组织金属蛋白酶抑制剂-2 (TIMP-2) 水平变化及其对转化为慢性肾脏病的预测价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2024 年 1 月该院收治的 174 例急性肾功能衰竭患者为研究组, 入院 3 个月后根据是否转化为慢性肾脏病分为慢性肾脏病组 (53 例) 和非慢性肾脏病组 (105 例); 另选取同期 174 例体检健康志愿者为对照组。采用免疫组化法分析 Gremlin1、TIMP-2 在肾脏组织分布; 酶联免疫吸附试验对所有人员血清样本 Gremlin1、TIMP-2 水平进行检测; 多因素 Logistic 分析急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的影响因素; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 Gremlin1、TIMP-2 水平对急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的预测价值。结果 研究组肾脏组织 Gremlin1、TIMP-2 主要分布在细胞外; 与对照组相比, 研究组血清 Gremlin1、TIMP-2 水平升高 ( $P < 0.05$ ); 慢性肾脏病组血清 Gremlin1、TIMP-2 水平显著高于非慢性肾脏病组 ( $P < 0.05$ ); 多因素 Logistic 分析结果表明, 年龄、肾损伤分期、肾小球过滤率、Gremlin1 和 TIMP-2 是急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的影响因素 ( $P < 0.05$ ); ROC 曲线分析结果表明, 血清 Gremlin1、TIMP-2 联合预测急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的曲线下面积 (AUC) 为 0.937, 显著大于 Gremlin1 ( $Z = 1.994, P = 0.046$ ) 和 TIMP-2 ( $Z = 2.548, P = 0.011$ ) 单独预测。结论 急性肾功能衰竭患者血清 Gremlin1、TIMP-2 水平上升, 二者联合对患者转化为慢性肾脏病的预测价值较高。

**关键词:**急性肾功能衰竭; Gremlin1; 组织金属蛋白酶抑制剂-2; 慢性肾脏病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.02.006

中图法分类号: R69; R446.1

文章编号: 1673-4130(2026)02-0156-06

文献标志码: A

## Changes in serum Gremlin1 and TIMP-2 levels in patients with acute renal failure and their predictive value for transforming to chronic kidney disease\*

ZHU Ya, LIU Yahong<sup>△</sup>

Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei 054000, China

**Abstract: Objective** To investigate the changes in serum Gremlin1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMP-2) levels in patients with acute renal failure and their predictive value for transforming to chronic kidney disease. **Methods** A total of 174 patients with acute renal failure from January 2020 to January 2024 were selected as the study group. After 3 months of admission, they were grouped into a chronic kidney disease group of 53 cases and a non chronic kidney disease group of 105 cases based on whether they developed chronic kidney disease. Meanwhile, 174 prenatal volunteers who underwent physical examination were selected as the control group. The distribution of Gremlin1 and TIMP-2 in kidney tissue was analyzed by immunohistochemistry. Enzyme linked immunosorbent assay was applied to detect the levels of Gremlin1 and TIMP-2 in serum samples from all individuals. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of chronic kidney disease in patients with acute renal failure. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the predictive value of serum Gremlin1 and TIMP-2 levels for the development of chronic kidney disease in patients with acute renal failure. **Results** In the study group, Gremlin1 and TIMP-2 were mainly distributed in the extracellular. Compared with the control group, the levels of serum Gremlin1 and TIMP-2 in the study group were higher ( $P < 0.05$ ). The levels of serum Gremlin1 and TIMP-2 in the chronic kidney disease group were obviously higher than those in the non chronic kidney disease group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic analysis showed that age, stage of renal injury, glomerular filtration rate,

\* 基金项目: 河北省医学科研课题计划 (20201837)。

作者简介: 朱雅, 女, 医师, 主要从事急性肾损伤、慢性肾脏病方向的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: ydqw54@163.com。

Gremlin1, and TIMP-2 were the influencing factors of chronic kidney disease in patients with acute renal failure ( $P < 0.05$ ). **Results** ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) value of the combination of serum Gremlin1 and TIMP-2 levels in predicting the occurrence of chronic kidney disease in patients with acute renal failure was 0.937, which was significantly larger than that predicted by Gremlin1 ( $Z = 1.994$ ,  $P = 0.046$ ) and TIMP-2 ( $Z = 2.548$ ,  $P = 0.011$ ) alone. **Conclusion** The levels of serum Gremlin1 and TIMP-2 are elevated in patients with acute renal failure, and the combination of the two has a high predictive value for the transformation of patients into chronic kidney disease.

**Key words:** acute renal failure; Gremlin1; tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2; chronic kidney disease

急性肾功能衰竭亦称急性肾损伤,由缺血、感染等多种复杂原因造成肾功能快速下降,患者由于体内代谢废物无法代谢排出并不断积聚,伴随电解质和酸碱平衡紊乱,造成恶心、呕吐、少尿等症状,严重者甚至出现意识障碍<sup>[1]</sup>。慢性肾脏病是由糖尿病等多种病因造成的肾脏慢性损伤病症,特点是肾功能逐渐丧失,最终发展为终末期肾病,此时需要肾脏替代治疗维持生命,严重威胁患者生命<sup>[2]</sup>。有研究表明,肾功能持续性异常超过 3 个月,可导致病情转化为慢性肾脏病风险增加,这可能与肾脏组织纤维化有关<sup>[3]</sup>。故找寻与急性肾功能衰竭转化为慢性肾脏病相关的生物标志物,并评估其预测性能,是早期识别和治疗并减少慢性肾脏病发病率的重要方式。Gremlin1 通过与骨形态发生蛋白结合,参与包括胚胎发育、组织修复、免疫调节及肿瘤发展等生物学过程<sup>[4]</sup>。GAO 等<sup>[5]</sup>研究发现,急性肾损伤小鼠血清 Gremlin1 水平升高,肾小管损伤加剧。组织金属蛋白酶抑制剂-2 (TIMP-2)是存在于组织间隙的蛋白质,可调节细胞增殖、迁移及血管生成过程<sup>[6]</sup>。吴蕾等<sup>[7]</sup>研究发现,急性颅脑损伤并发急性肾损伤患者血清 TIMP-2 水平增加,并且该指标水平与急性肾损伤病情呈正相关。目前,对于急性肾功能衰竭患者血清生物标志物研究仍不够充分,特别是预测疾病转化为慢性肾脏病的相关研究较少。基于此,本研究通过检测急性肾功能衰竭患者血清 Gremlin1、TIMP-2 水平变化,分析二者对转化为慢性肾脏病的预测价值,以期做到早识别早干预,降低慢性肾脏病的发生风险。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 1 月至 2024 年 1 月本院收治的 174 例急性肾功能衰竭患者为研究组,男 93 例,女 81 例;年龄( $55.71 \pm 5.84$ )岁。另选取同期 174 例体检健康志愿者为对照组,男 91 例,女 83 例;年龄( $56.08 \pm 6.06$ )岁。研究组和对照组性别、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)急性肾功能衰竭诊断符合指南相关标准<sup>[8]</sup>;(2)慢性肾脏病诊断符合指南相关标准<sup>[9]</sup>;(3)首次发病;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并肾脏等重要器官手术史者;(2)合并长期透析治疗者;(3)合并恶性肿瘤、免疫系统疾病者。本研究经本院伦理委员

会审批并同意(批号:2020010005),所有参与者及其家属对本研究知情同意并签字。

## 1.2 方法

**1.2.1 肾脏组织 Gremlin1、TIMP-2 水平** 采用免疫组化法(试剂盒购自上海雅吉公司)检测部分研究组患者肾脏组织 Gremlin1、TIMP-2 水平。组织标本经固定、切片、脱蜡、水化、微波修复、与抗体孵育并染色(单克隆抗体购自美国 Abcam 公司),显微镜下观察显色结果检测 Gremlin1 和 TIMP-2 在组织中的分布及水平。

**1.2.2 血清 Gremlin1、TIMP-2 水平检测方法** 采集未接受治疗前的所有急性肾衰竭患者入院次日空腹外周静脉血 5 mL,4 °C,3 000 r/min 离心 10 min 收集上清液于-80 °C 保存备用,体检健康志愿者为体检当日采集,其他处理与研究组相同。采用酶联免疫吸附试验对所有血清样本进行 Gremlin1、TIMP-2 水平检测,检测方法严格参照说明书, Gremlin1(货号:KPR-H11128)试剂盒购自上海科培瑞公司, TIMP-2(货号:ml026195)试剂盒购自上海酶联公司。

**1.2.3 临床资料收集** 收集研究组患者体重指数、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、肾损伤分期、合并感染、肾脏替代治疗、肾小球过滤率、尿量、尿蛋白量、白蛋白等临床资料。

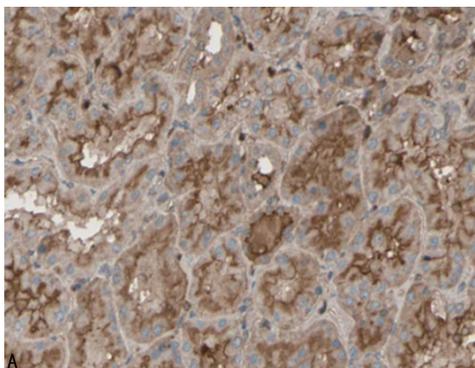
**1.2.4 随访及分组** 入院 3 个月后采用门诊复诊、电话等方式随访,随访截至 2024 年 4 月,共 16 例失访,发生慢性肾脏病诊断标准<sup>[9]</sup>为肾小球滤过率 $< 60$  mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>),并持续超过 3 个月;尿液中白蛋白含量超过 30 mg/24 h;尿沉渣检查异常;肾小管出现病理性变化;肾脏组织学检查发现问题;影像学检查显示肾脏结构异常;有肾移植史。根据上述标准将研究组分为慢性肾脏病组(53 例)和非慢性肾脏病组(105 例)。

**1.3 统计学处理** 采 SPSS25.0 进行数据统计分析;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析急性肾功能衰竭患者转化为慢性肾脏病的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 Grem-

lin1、TIMP-2 水平对急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的预测价值,采用 Logistic 回归分析构建联合预测概率模型,DeLong 检验比较各指标对应曲线下面积(AUC)。P<0.05 为差异有统计学意义。

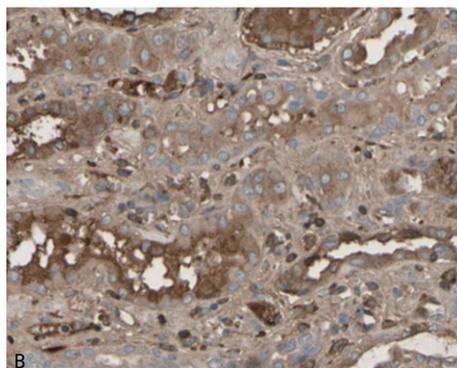
## 2 结 果

### 2.1 研究组肾脏组织 Gremlin1、TIMP-2 分布情



况 免疫组化法检测结果表明,肾脏组织 Gremlin1、TIMP-2 主要分布在肾小管上皮细胞和间质中(细胞外),见图 1。

2.2 研究组和对照组血清 Gremlin1、TIMP-2 水平比较 与对照组相比,研究组血清 Gremlin1、TIMP-2 水平升高(P<0.05),见表 1。



注:A 为 Gremlin1 表达情况;B 为 TIMP-2 表达情况。

图 1 研究组患者肾脏组织 Gremlin1、TIMP-2 表达(×400)

表 1 研究组和对照组血清 Gremlin1、TIMP-2 水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	n	Gremlin1	TIMP-2
对照组	174	2.85±1.41	5.72±1.13
研究组	174	11.64±2.29	16.92±3.41
t		43.115	41.126
P		<0.001	<0.001

2.3 慢性肾脏病组与非慢性肾脏病组血清 Gremlin1、TIMP-2 水平比较 入院后随访 3 个月,共 16 例失访,其中急性肾功能衰竭患者转化为慢性肾脏病有 53 例,发生率 33.54%(53/158)。慢性肾脏病组血清 Gremlin1、TIMP-2 水平显著高于非慢性肾脏病组

(P<0.05),见表 2。

2.4 慢性肾脏病组和非慢性肾脏病组一般资料比较 慢性肾脏病组与非慢性肾脏病组年龄、肾损伤分期、肾小球过滤率比较,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 2 慢性肾脏病组和非慢性肾脏病组血清 Gremlin1、TIMP-2 水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	n	Gremlin1	TIMP-2
非慢性肾脏病组	105	10.12±2.17	15.34±3.22
慢性肾脏病组	53	14.36±3.04	19.87±4.02
t		10.090	7.666
P		<0.001	<0.001

表 3 慢性肾脏病组和非慢性肾脏病组患者一般资料比较[n(% )或  $\bar{x} \pm s$  或 M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

项目	非慢性肾脏病组(n=105)	慢性肾脏病组(n=53)	t/χ <sup>2</sup> /Z	P
性别			0.077	0.781
男	55(52.38)	29(54.72)		
女	50(47.62)	24(45.28)		
年龄(岁)	53.61±5.22	59.42±6.07	6.249	<0.001
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.43±2.68	24.86±2.74	0.945	0.346
吸烟史			0.244	0.621
有	24(22.86)	14(26.42)		
无	81(77.14)	39(73.58)		
饮酒史			0.629	0.428
有	33(31.43)	20(37.74)		
无	72(68.57)	33(62.26)		
高血压			2.029	0.154
有	16(15.24)	13(24.53)		

续表 3 慢性肾脏病组和非慢性肾脏病患者一般资料比较 [ $n(\%)$  或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	非慢性肾脏病组( $n=105$ )	慢性肾脏病组( $n=53$ )	$t/\chi^2/Z$	$P$
无	89(84.76)	40(75.47)		
糖尿病			1.592	0.207
有	17(16.19)	13(24.53)		
无	88(83.81)	40(75.47)		
肾损伤分期			16.546	<0.001
I/II期	83(79.05)	25(47.17)		
III期	22(20.95)	28(52.83)		
合并感染			0.598	0.439
有	8(7.62)	6(11.32)		
无	97(92.38)	47(88.68)		
肾脏替代治疗			2.173	0.140
有	19(18.10)	15(28.30)		
无	86(81.90)	38(71.70)		
肾小球过滤率[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	65.35±8.64	54.38±7.82	7.773	<0.001
尿量[mL/(kg·h)]	0.38(0.30, 0.46)	0.36(0.25, 0.45)	1.319	0.189
尿蛋白量(g/d)	1.34±0.32	1.44±0.36	1.778	0.077

**2.5 多因素 Logistic 回归分析急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的影响因素** 以急性肾功能衰竭患者是否发生慢性肾脏病为因变量(是=1, 否=0), 以年龄(连续变量赋值)、肾损伤分期(I/II期=0, III期=1)、肾小球过滤率(连续变量赋值)、血清 Gremlin1(连续变量赋值)、TIMP-2(连续变量赋值)为自变量。多因素 Logistic 回归分析结果表明, 年龄、肾损伤分期、肾小球过滤率、Gremlin1 和 TIMP-2 是急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的影响因素( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**2.6 血清 Gremlin1、TIMP-2 水平对急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的预测价值** 以急性肾功能衰竭患者是否发生慢性肾脏病为因变量(是=1, 否=0), 以血清 Gremlin1、TIMP-2 水平为检验变量绘制 ROC 曲线。结果表明, 血清 Gremlin1 水平预测急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的 AUC 为 0.859, TIMP-2 水平预测的 AUC 为 0.833, 二者联合预测的 AUC 为 0.937, 显著大于 Gremlin1( $Z=1.994, P=0.046$ )和 TIMP-2( $Z=2.548, P=0.011$ )单独预测, 见表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的影响因素

因素	$B$	$SE$	$Wald\chi^2$	$OR$	95% $CI$	$P$
年龄	0.274	0.113	5.873	1.315	1.054~1.641	0.015
肾损伤分期	0.621	0.242	6.576	1.860	1.157~2.989	0.010
肾小球过滤率	0.366	0.156	5.505	1.442	1.062~1.958	0.019
Gremlin1	0.653	0.264	6.115	1.921	1.145~3.223	0.013
TIMP-2	0.710	0.255	7.742	2.033	1.233~3.351	0.005

表 5 血清 Gremlin1、TIMP-2 水平对急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的预测价值

项目	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	95% $CI$	约登指数
Gremlin1	0.859	11.930 $\mu\text{g/L}$	77.40	79.00	0.795~0.923	0.564
TIMP-2	0.833	18.733 $\mu\text{g/L}$	67.90	85.70	0.763~0.902	0.536
联合预测	0.937	—	92.50	88.60	0.896~0.978	0.811

注: —表示无数据。

### 3 讨论

慢性肾脏病是急性肾功能衰竭患者常见的预后

并发症<sup>[10]</sup>。急性肾功能衰竭发展为慢性肾脏病的机制主要为急性肾功能衰竭导致肾小管上皮细胞损伤

严重,细胞周期阻滞,同时出现上皮间质转化现象,导致肾脏炎症和纤维化发生,促进慢性肾脏病的发生和发展<sup>[11-13]</sup>。基于此,本研究旨在寻找与急性肾功能衰竭患者转化为慢性肾脏病相关的生物标志物,评估其对转化为慢性肾脏病的预测价值,以期降低转化风险,提高患者生存质量。

Gremlin1 属于转化生长因子- $\beta$  超家族,参与胚胎发育过程,影响细胞分化和组织发育过程,此外, Gremlin1 参与组织损伤愈合过程<sup>[14]</sup>。CHURCH 等<sup>[15]</sup>研究发现, Gremlin1 在肾脏纤维化疾病中水平增加, Gremlin1 敲除后肾纤维化小鼠表现出较低组织学损伤和较弱纤维化反应,表明肾小管上皮细胞表达的 Gremlin1 在体内肾损伤纤维化反应中起着重要促进作用。在本研究中, Gremlin1 在肾脏组织中分布在细胞外,急性肾功能衰竭患者血清 Gremlin1 水平上升,慢性肾脏病患者血清 Gremlin1 水平高于非慢性肾脏病患者,提示 Gremlin1 参与急性肾功能衰竭转化为慢性肾脏病过程,推测可能机制是 Gremlin1 能够结合并抑制参与调节细胞外基质合成的骨形态发生蛋白活性,诱导肾小管上皮细胞干性状态向纤维化发生,促进急性肾功能衰竭向慢性肾脏病转化<sup>[16]</sup>;此外,在急性肾功能衰竭后, Gremlin1 可能通过激活转化生长因子(TGF)- $\beta$  信号通路,影响成纤维细胞的活化和细胞外基质的沉积,引发肾脏组织持续性纤维化过程,最终导致慢性肾脏病的发生<sup>[17]</sup>。

TIMP-2 通过调控基质金属蛋白酶活性参与调节细胞分化和凋亡,影响组织重塑和修复过程<sup>[18]</sup>。金魁等<sup>[19]</sup>研究发现,发生中重度急性肾损伤急诊危重患者尿液中 TIMP-2 水平较高。李志丹等<sup>[20]</sup>研究发现,脓毒症急性肾损伤预后不良患者血清 TIMP-2 水平高于预后良好患者,血清 TIMP-2 水平对急性肾损伤预后具有一定的预测价值。本研究中, TIMP-2 在肾脏组织中分布在细胞外,急性肾功能衰竭患者血清 TIMP-2 水平上升,慢性肾脏病患者血清 TIMP-2 水平高于无慢性肾脏病患者,提示 TIMP-2 参与急性肾功能衰竭转化为慢性肾脏病的过程,推测可能机制是 TIMP-2 通过调控基质金属蛋白酶活性,影响细胞外基质合成与降解失衡,造成肾脏结构维持和修复力减弱,导致慢性肾脏病发生<sup>[21]</sup>。

多因素 Logistic 回归分析结果表明,年龄、肾损伤分期、肾小球过滤率、Gremlin1 和 TIMP-2 是急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的影响因素,提示综合评估上述因素对早期识别和干预慢性肾脏病高风险转化患者至关重要。ROC 曲线分析结果表明,血清 Gremlin1、TIMP-2 二者联合预测急性肾功能衰竭患者发生慢性肾脏病的 AUC 为 0.937,显著大于 Gremlin1 和 TIMP-2 单独预测,提示联合使用 Gremlin1、TIMP-2 显著提高了对急性肾功能衰竭患者转化

为慢性肾脏病的预测准确性,有助于实现高风险患者早期识别和干预,但由于病例数较少,可能存在过拟合风险。

综上所述,急性肾功能衰竭患者血清 Gremlin1、TIMP-2 水平上升,二者联合检测对患者转化为慢性肾脏病的预测价值较高。但本研究仅基于现象展开,病例数较少,个体差异大,随访时间较短,未能涵盖患者长期病情变化,未能深入探究 Gremlin1、TIMP-2 参与急性肾功能衰竭向慢性肾脏病转化的具体作用机制,后续将通过纳入更多病例,进一步验证模型预测能力和本研究结论。

## 参考文献

- [1] XIAO Z, HUANG Q, YANG Y, et al. Emerging early diagnostic methods for acute kidney injury[J]. *Theranostics*, 2022, 12(6): 2963-2986.
- [2] EVANS M, LEWIS R D, MORGAN A R, et al. A narrative review of chronic kidney disease in clinical practice: current challenges and future perspectives[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1): 33-43.
- [3] PANIZO S, MARTINEZ-ARIAS L, ALONSO-MONTES C, et al. Fibrosis in chronic kidney disease: pathogenesis and consequences[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 408.
- [4] ELEMAM N M, MALEK A I, MAHMOUD E E, et al. Insights into the role of gremlin-1, a bone morphogenic protein antagonist, in cancer initiation and progression[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 301.
- [5] GAO X, HAN L, YAO X, et al. Gremlin1 and TGF- $\beta$ 1 protect kidney tubular epithelial cells from ischemia-reperfusion injury through different pathways[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(6): 1311-1321.
- [6] LENG J, LI L, TU H, et al. Mechanism and clinical role of TIMP-2 and IGFBP-7 in cardiac surgery-associated acute kidney injury: a review[J]. *Medicine*, 2024, 103(21): e38124.
- [7] 吴蕾, 江建军, 张斌, 等. 急性颅脑损伤患者血清中血清胱蛋白酶抑制剂 C、组织基质金属蛋白酶抑制因子-2 与患者急性肾损伤发生及病情的关系[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(16): 1982-1984.
- [8] 郭锦洲. 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南: 急性肾损伤[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2013, 22(1): 57-60.
- [9] 王晓菁, 陈海平. 慢性肾脏病定义及分期系统修订的进展: 2012-KDIGO 慢性肾脏病临床管理实践指南解读[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2014, 13(5): 396-400.
- [10] TURGUT F, AWAD A S, ABDEL-RAHMAN E M. Acute kidney injury: medical causes and pathogenesis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(1): 375.
- [11] SHAO L, MA Y, FANG Q, et al. Role of protein phosphatase 2A in kidney disease (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1236.

• 论 著 •

# 创伤性膝骨关节炎患者血清 HDAC3、LXA4 水平与 K-L 分级及预后的关系\*

吴 帅<sup>1</sup>, 尚文强<sup>1△</sup>, 王 琳<sup>2</sup>, 范 毅<sup>1</sup>, 野炳钊<sup>1</sup>

1. 华北医疗健康集团峰峰总医院骨科, 河北邯郸 056000; 2. 沧州市人民医院骨科, 河北沧州 061000

**摘要:**目的 探讨创伤性膝骨关节炎(PTOA)患者血清组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)、脂氧素 A4(LXA4)水平与凯尔格伦-劳伦斯(K-L)分级及预后的关系。方法 选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月华北医疗健康集团峰峰总医院收治的 PTOA 患者 154 例(PTOA 组)和同期体检健康志愿者 55 例(对照组), PTOA 患者根据 K-L 分级分为 I 级组(27 例)、II 级组(44 例)、III 级组(46 例)、IV 级组(37 例), 根据随访 1 年预后情况分为不良预后组和良好预后组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 HDAC3、LXA4 水平, Spearman 相关分析二者与 K-L 分级的相关性。分析血清 HDAC3、LXA4 水平与 PTOA 患者预后的关系及预测效能。结果 与对照组比较, PTOA 组血清 HDAC3 水平升高( $P < 0.05$ ), LXA4 水平降低( $P < 0.05$ )。I 级组、II 级组、III 级组、IV 级组血清 HDAC3 水平依次升高( $P < 0.05$ ), LXA4 水平依次降低( $P < 0.05$ )。PTOA 患者 K-L 分级与血清 HDAC3 水平呈正相关( $P < 0.05$ ), 与 LXA4 水平呈负相关( $P < 0.05$ )。随访 1 年, 154 例 PTOA 患者不良预后发生率为 38.96%(60/154)。体重指数增加、超敏 C 反应蛋白水平升高及 HDAC3 水平升高为 PTOA 患者不良预后的独立危险因素( $P < 0.05$ ), 而 LXA4 升高为保护因素( $P < 0.05$ )。血清 HDAC3、LXA4 水平及二者联合预测 PTOA 患者不良预后的曲线下面积为 0.795、0.780、0.877, 二者联合的曲线下面积最大( $P < 0.05$ )。结论 PTOA 患者血清 HDAC3 水平升高和 LXA4 水平降低, 与 K-L 分级增加和不良预后密切相关, 二者联合预测 PTOA 患者预后的价值较高。

**关键词:** 创伤性膝骨关节炎; 组蛋白去乙酰化酶 3; 脂氧素 A4; 凯尔格伦-劳伦斯分级

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2026.02.007 **中图法分类号:**R446.1

**文章编号:**1673-4130(2026)02-0161-06 **文献标志码:**A

## Relationship between serum HDAC3, LXA4 levels, K-L grading, and prognosis in patients with post-traumatic knee osteoarthritis\*

WU Shuai<sup>1</sup>, SHANG Wenqiang<sup>1△</sup>, WANG Lin<sup>2</sup>, FAN Yi<sup>1</sup>, YE Bingzhao<sup>1</sup>

1. Department of Orthopedics, North China Medical and Health Group Fengfeng General Hospital, Handan, Hebei 056000, China; 2. Department of Orthopedics, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum histone deacetylase 3 (HDAC3) and lipoxin A4 (LXA4) levels and Kellgren-Lawrence (K-L) grading, and prognosis in patients with post-traumatic knee osteoarthritis (PTOA). **Methods** A total of 154 patients with PTOA treated at North China Medical and Health Group Fengfeng General Hospital from March 2022 to March 2024 were enrolled (PTOA group), along with 55 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period (control group). PTOA patients were classified into Grade I group ( $n=27$ ), Grade II group ( $n=44$ ), Grade III group ( $n=46$ ), and Grade IV group ( $n=37$ ) according to the K-L grading system. Based on 1-year outcome, they were also categorized into good prognosis group and poor prognosis group. Serum HDAC3 and LXA4 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation between serum HDAC3, LXA4 levels and K-L grading was assessed using Spearman correlation. The association between serum HDAC3, LXA4 levels and the prognosis of PTOA patients, and their predictive value for poor prognosis were analyzed. **Results** Compared with the control group, serum HDAC3 level was significantly higher in the PTOA group ( $P < 0.05$ ), and LXA4 level was significantly lower ( $P < 0.05$ ). Serum HDAC3 levels increased progressively

\* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20200433)。

作者简介: 吴帅, 男, 主治医师, 主要从事关节外科方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 786953813@qq.com。