

• 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¹, 尚文强^{1△}, 王 琳², 范 毅¹, 野炳钊¹

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 Shuai¹, SHANG Wenqiang^{1△}, WANG Lin², FAN Yi¹, YE Bingzhao¹

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。

in Grade I group, Grade II group, Grade III group and Grade IV group ($P < 0.05$), and LXA4 levels decreased progressively ($P < 0.05$). K-L grading in PTOA patients was positively correlated with serum HDAC3 level ($P < 0.05$), and negatively correlated with LXA4 level ($P < 0.05$). After the one-year follow-up, the incidence of poor prognosis in 154 PTOA patients was 38.96% (60/154). Increased body mass index, elevated high-sensitivity C-reactive protein level and elevated HDAC3 level were independent risk factor for poor prognosis ($P < 0.05$), whereas elevated LXA4 was an independent protective factor ($P < 0.05$). The area under the curve for predicting poor prognosis using HDAC3, LXA4, and their combination was 0.795, 0.780, and 0.877, respectively, and the area under the curve of the combined detection was the largest ($P < 0.05$).

Conclusion Elevated serum HDAC3 levels and decreased LXA4 levels in PTOA patients are closely associated with increased K-L grading and poor prognosis. The combined detection of the two has significant predictive value for the prognosis of PTOA patients.

Key words: post-traumatic knee osteoarthritis; histone deacetylase 3; lipoxin A4; Kellgren-Lawrence grading

创伤性膝骨关节炎(PTOA)是指膝关节因外伤或损伤引起的退变性骨关节疾病,以滑膜炎、关节软骨退变和继发性骨质增生为主要病理特征^[1]。2019 年全球约有 1 亿人因膝骨关节炎致残,我国膝骨关节炎患病率达 8.1%,其已成为最常见的致残原因之一,给家庭和社会造成了巨大负担^[2]。故及时评估 PTOA 患者病情程度和预后非常重要。炎症反应和软骨细胞代谢失衡在骨关节炎中发挥重要作用^[3]。组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)是一种表观调节因子,能通过组蛋白去乙酰化作用影响软骨细胞代谢和炎症反应^[4]。李美等^[5]报道,血清 HDAC3 水平有助于骨关节炎早期诊断。脂氧素 A4(LXA4)是一种内源性抗炎因子,能抑制炎症信号通路发挥抗炎作用^[6]。HU 等^[7]通过实验研究显示,LXA4 水平在膝骨关节炎大鼠中降低,并与病情进展有关。但关于 PTOA 患者血清 HDAC3、LXA4 水平与凯尔格伦-劳伦斯(K-L)分级及预后的关系尚不清楚,本研究基于此报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 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),女 72 例,男 82 例;年龄 21~70 岁,平均(54.56±7.50)岁;病程 1~5 年,平均(3.05±0.81)年;发病部位:左侧 70 例,右侧 84 例。患者或家属自愿签署知情同意书。纳入标准:(1)年龄 18 岁及以上;(2)符合膝骨关节炎^[8]诊断标准,且有膝关节创伤史;(3)有完整的临床资料;(4)单侧发病。排除标准:(1)合并心肝肾等其他重要器官功能损害;(2)不能进行随访;(3)类风湿关节炎、风湿性关节炎、糖尿病骨关节病等其他骨疾病;(4)血液系统疾病;(5)急慢性感染;(6)恶性肿瘤;(7)骨折;(8)妊娠及哺乳期女性;(9)自身免疫性疾病;(10)非创伤性膝骨关节炎。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)^[9]。另选取同期体检健康志愿者 55 例(对照组),年龄 20~70 岁,平均(54.72±6.83)岁;女 25 例,男 30 例。PTOA 组和对照组年龄和性别比较差异均无统计学意义($\chi^2/t = -0.139, 0.027, P = 0.890, 0.868$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(2022B01)。

1.2 方法

1.2.1 血清 HDAC3、LXA4 水平检测 采集 PTOA 患者入院时(或者未接受治疗前)和健康志愿者体检时 2 mL 静脉血,3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 8 cm)留取血清,采用酶联免疫吸附试验检测 HDAC3(上海美轩生物科技有限公司,货号: MEXN-H2187,检测限:0.014 mg/L)、LXA4(上海岑特生物科技有限公司,货号: QN-PS1331,检测限:0.057 ng/mL)水平。

1.2.2 资料收集 收集 PTOA 患者一般资料,包括体重指数、病程、有无不良嗜好、有无基础疾病、有无游离体、半月板是否撕裂、白细胞计数、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。

1.3 预后分组 PTOA 患者参考指南^[8-9]接受阶梯治疗,出院后通过门诊复查随访 1 年,随访时间截至 2025 年 3 月,根据 Lysholm 膝关节评分(包括 8 个项目,总分 0~100 分,得分越低则膝关节功能越差)将其分为不良预后组(<70 分)和良好预后组(≥ 70 分)^[10]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用趋势方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析用 Spearman 相关分析,采用多因素 Logistic 回归分析 PTOA 患者预后的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HDAC3、

LXA4 水平的预测效能。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTOA 组与对照组血清 HDAC3、LXA4 水平比较 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)。见表 1。

表 1 PTOA 组与对照组血清 HDAC3、LXA4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HDAC3(mg/L)	LXA4(ng/mL)
PTOA 组	154	3.75 ± 0.97	43.46 ± 8.03
对照组	55	2.47 ± 0.54	59.86 ± 8.37
t		11.925	-12.863
P		<0.001	<0.001

2.2 PTOA 患者血清 HDAC3、LXA4 水平与 K-L 分级的关系 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)。Spearman 相关分析结果显示, PTOA 患者 K-L 分级与血清 HDAC3 水平呈正相关 (r = 0.761, 均 P < 0.001), 与 LXA4 水平呈负相关 (r = -0.786, 均 P < 0.001)。见表 2。

2.3 不同预后 PTOA 患者临床资料和血清 HDAC3、LXA4 水平比较 154 例 PTOA 患者不良预后发生率为 38.96% (60/154)。与良好预后组比

较, 不良预后组体重指数、高血压比例、K-L 分级 III ~ IV 级比例和 hs-CRP、HDAC3 水平升高 (P < 0.05), LXA4 水平降低 (P < 0.05)。见表 3。

2.4 PTOA 患者预后的多因素分析 以体重指数 (原值录入)、高血压 (是/否 = 1/0)、hs-CRP (原值录入)、HDAC3 (原值录入)、LXA4 (原值录入) 为自变量, PTOA 患者预后 (不良/良好 = 1/0) 为因变量建立 Logistic 回归模型。多重共线性较弱 (方差膨胀因子均 < 5), 体重指数增加、超敏 C 反应蛋白升高、HDAC3 升高为 PTOA 患者不良预后的独立危险因素 (P < 0.05), LXA4 升高为其独立保护因素 (P < 0.05), 见表 4。

表 2 不同 K-L 分级 PTOA 患者血清 HDAC3、LXA4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HDAC3(mg/L)	LXA4(ng/mL)
I 级组	27	2.61 ± 0.72	53.56 ± 3.19
II 级组	44	3.43 ± 0.59 ^a	46.72 ± 5.15 ^a
III 级组	46	3.88 ± 0.54 ^{ab}	42.57 ± 2.88 ^{ab}
IV 级组	37	4.80 ± 0.77 ^{abc}	33.32 ± 5.32 ^{abc}
F		189.048	363.888
P		<0.001	<0.001

注: 与 I 级组比较, ^aP < 0.05; 与 II 级组比较, ^bP < 0.05; 与 III 级组比较, ^cP < 0.05。

表 3 不同预后 PTOA 患者临床资料和血清 HDAC3、LXA4 水平比较 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	不良预后组 (n=60)	良好预后组 (n=94)	χ^2/t	P
性别			0.099	0.754
男	31(51.67)	51(54.26)		
女	29(48.33)	43(45.74)		
年龄(岁)	55.67 ± 6.07	53.85 ± 8.23	1.471	0.143
体重指数(kg/m ²)	24.60 ± 2.60	23.31 ± 2.01	3.464	0.001
病程(年)	3.18 ± 0.77	2.97 ± 0.84	1.607	0.110
发病部位			0.329	0.567
左侧	29(48.33)	41(43.62)		
右侧	31(51.67)	53(56.38)		
吸烟史	23(38.33)	32(34.04)	0.294	0.588
饮酒史	15(25.00)	21(22.34)	0.145	0.704
基础疾病				
冠心病	8(13.33)	11(11.70)	0.090	0.764
高血压	15(25.00)	11(11.70)	4.615	0.032
K-L 分级			30.508	<0.001
I ~ II 级	11(18.33)	60(63.83)		
III ~ IV 级	49(81.67)	34(36.17)		
游离体			0.527	0.468
有	8(13.33)	9(9.57)		

续表 3 不同预后 PTOA 患者临床资料和血清 HDAC3、LXA4 水平比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	不良预后组(n=60)	良好预后组(n=94)	χ^2/t	P
无	52(86.67)	85(90.43)		
半月板撕裂			0.288	0.592
是	21(35.00)	29(30.85)		
否	39(65.00)	65(69.15)		
白细胞计数($\times 10^9/L$)	4.70 \pm 1.30	4.62 \pm 1.10	0.430	0.668
hs-CRP(mg/L)	20.73 \pm 7.31	16.01 \pm 3.89	4.593	<0.001
HDAC3(mg/L)	4.37 \pm 0.85	3.35 \pm 0.82	7.390	<0.001
LXA4(ng/mL)	38.64 \pm 7.23	46.54 \pm 6.95	6.768	<0.001

2.5 血清 HDAC3、LXA4 水平对 PTOA 患者不良预后的预测效能 ROC 曲线显示,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分别为 0.795(95%CI:0.722~0.855)、

0.780(95%CI:0.706~0.843)、0.877(95%CI:0.814~0.924),二者联合的曲线下面积最大($Z=2.027, 2.091, P=0.043, 0.036$)。见表 5。

表 4 PTOA 患者预后的多因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
体重指数增加	0.522	0.137	14.523	<0.001	1.685	1.288~2.204
高血压	1.087	0.576	3.555	0.059	2.964	0.958~9.170
hs-CRP 升高	0.182	0.053	11.816	0.001	1.199	1.081~1.331
HDAC3 升高	1.736	0.410	17.913	<0.001	5.672	2.539~12.670
LXA4 升高	-0.178	0.041	18.898	<0.001	0.837	0.773~0.907

表 5 血清 HDAC3、LXA4 水平对 PTOA 患者不良预后的预测效能

指标	曲线下面积	95%CI	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
HDAC3	0.795	0.722~0.855	<0.001	4.28 mg/L	51.67	92.55	0.442
LXA4	0.780	0.706~0.843	<0.001	44.91 ng/mL	81.67	60.64	0.423
二者联合	0.877	0.814~0.924	<0.001	—	76.67	87.23	0.639

注:—表示无数据。

3 讨论

PTOA 是常见的关节退行性疾病,不仅能引起关节疼痛、僵硬、肿胀、畸形和活动受限而增加残疾风险,还能通过引起下肢深静脉血栓栓塞、心血管事件而增加死亡风险^[11]。目前针对 PTOA 尚无治愈方法,尽管近年来阶梯治疗(基础、药物、修复、重建)取得较大进展,能较好地延缓关节软骨退变和维持关节功能,但仍有部分患者关节功能恢复较差,特别是中重度(Ⅲ~Ⅳ级)患者,生存质量明显降低^[12-13]。本研究中,38.96%的 PTOA 患者出现不良预后,这与于鹏等^[14]报道的 34.52%相近,提示 PTOA 患者预后较差。鉴于此,有必要寻找相关血清标志物用于早期评估 PTOA 患者病情和预后,对指导临床个体化治疗和促进关节功能恢复有重要意义。

炎症反应和软骨细胞代谢失衡是骨关节炎的关键机制,当创伤引起软骨细胞损伤后能激活滑膜细胞

和相关免疫细胞,释放多种促炎细胞因子破坏软组织,并促进基质金属蛋白酶(MMP)分解软骨,抑制软骨基质修复而导致软骨细胞代谢失衡,从而促进骨关节炎的发生发展^[15]。HDAC3 是一种重要的组蛋白去乙酰化酶,能通过去除组蛋白 H3 等部位的乙酰基调节染色质构象,进而调控多种与骨代谢、软骨稳态及炎症反应相关的基因表达^[4]。已有研究表明,HDAC3 在骨关节疾病中发挥关键作用^[5]。在软骨生成的人间充质干细胞模型中,HDAC3 过表达可抑制组蛋白 H3 乙酰化,进而抑制软骨细胞分化与代谢,而敲除 HDAC3 可增强软骨形成^[16]。此外,HDAC3 的特异性敲低可抑制成纤维样滑膜细胞异常激活,减少促炎因子释放,从而减轻类风湿关节炎关节的炎症^[17]。动物实验亦证实,抑制 HDAC3 可通过下调核因子- κ B(NF- κ B)信号通路活性,降低炎症因子的表达,从而改善骨关节炎病变^[18]。本研究发现,PTOA

患者血清 HDAC3 水平显著升高,且与 K-L 分级呈正相关,这与李美等^[5]的研究结果一致。进一步分析显示,血清 HDAC3 水平升高会增加 PTOA 患者发生不良预后的风险。其可能机制在于 HDAC3 通过促进 NF- κ B 的核易位增强促炎因子表达,加剧软骨细胞的损伤与炎症反应,导致软骨退变加重和 K-L 分级升高^[18-19];另一方面,HDAC3 可通过去乙酰化作用上调 MMP-13 表达,加速 II 型胶原等软骨基质降解,破坏软骨结构与功能,从而加剧疾病进展并影响预后^[18,20]。因此,HDAC3 在 PTOA 的发病及转归中可能具有重要的调控意义,可作为潜在的干预靶点。

LXA4 是一种内源性抗炎脂质介质,由花生四烯酸经脂氧合酶通路代谢生成,主要通过与其受体(如脂氧素 A4 受体、芳烃受体、半胱氨酸白三烯受体 1)结合,发挥免疫调节与软骨保护作用^[6]。有研究表明,在骨关节炎细胞模型中,上调 LXA4 可促进滑膜巨噬细胞向 M2 型极化,抑制 NF- κ B 与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 信号通路活化,防止软骨细胞发生炎症凋亡^[21]。同时,LXA4 可抑制 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 3、p38 丝裂原活化蛋白激酶等炎症通路活性,从而减轻胶原纤维降解和软骨破坏,改善 OA 小鼠的关节炎症和结构退变^[22-23]。本研究发现,PTOA 患者血清 LXA4 水平降低,且与 K-L 分级呈负相关,其水平升高提示不良预后风险的降低。其机制可能包括 LXA4 通过多种受体通路抑制 NF- κ B、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 3、p38 丝裂原活化蛋白激酶等炎症信号传导,减少促炎因子及基质金属蛋白酶(MMP)表达,减轻软骨基质降解和软骨细胞损伤,从而延缓疾病进展、改善预后^[24-25];此外,LXA4 还可减弱炎症对痛觉神经末梢的刺激,缓解关节疼痛,提升患者运动能力与康复潜力,进一步降低不良结局发生率^[26]。本研究还发现,体重指数增加和 hs-CRP 水平升高与 PTOA 患者不良预后风险增加有关。考虑是高体重指数会增加关节负荷,加剧关节磨损和疼痛,从而导致不良预后;hs-CRP 水平升高反映 PTOA 患者炎症反应越严重,这会增强软骨细胞损伤而增加不良预后风险。本研究 ROC 曲线分析显示,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,这说明血清 HDAC3、LXA4 水平联合对 PTOA 患者预后具有较高的预测价值。

综上所述,血清 HDAC3 水平升高、LXA4 水平降低与 PTOA 患者 K-L 分级增加和预后不良有关,二者联合预测预后的价值较高。但本研究样本量相对较小,还需多中心大样本研究验证血清 HDAC3、

LXA4 水平与 PTOA 患者预后的关系。

参考文献

- [1] LESZCZYŃSKI P, LISIŃSKI P, KWIATKOWSKA B, et al. Clinical expert statement on osteoarthritis: diagnosis and therapeutic choices[J]. *Reumatologia*, 2025, 63(2): 104-115.
- [2] GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. *Lancet Rheumatol*, 2023, 5(9): e508-e522.
- [3] MOULIN D, SELLAM J, BERENBAUM F, et al. The role of the immune system in osteoarthritis: mechanisms, challenges and future directions[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2025, 21(4): 221-236.
- [4] WATSON N, KUPPUSWAMY S, LEDFORD W L, et al. The role of HDAC3 in inflammation: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Front Immunol*, 2024, 7(15): 1419685.
- [5] 李美,王胜杰,王霞,等. 骨关节炎患者血清 HDAC3 表达水平及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(9): 1085-1088.
- [6] SUCHITHA G P, DEVASAHAYAM A B R, PRASAD T S K, et al. A signaling network map of lipoxin (LXA4): an anti-inflammatory molecule [J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(7): 1099-1106.
- [7] HU Z, CHEN L, ZHAO J, et al. Lipoxin A4 ameliorates knee osteoarthritis progression in rats by antagonizing ferroptosis through activation of the ESR2/LPAR3/Nrf2 axis in synovial fibroblast-like synoviocytes[J]. *Redox Biol*, 2024, 7(73): 103143.
- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [9] KOHN M D, SASSOON A A, FERNANDO N D. Classifications in brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2016, 474(8): 1886-1893.
- [10] 吕新凯,李光磊,段强民,等. 创伤性膝骨关节炎患者血清 CX3CL1、Apelin-13 与炎症指标的相关性及预后价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(9): 1126-1130.
- [11] 世界中医药学会联合会骨质疏松专业委员会,上海中医药大学附属龙华医院,中日友好医院,等. 膝骨关节炎中西医结合诊疗专家共识[J]. *世界中医药*, 2023, 18(7): 929-935.
- [12] MOSENG T, VLIET VLIELAND T P M, BATTISTA S, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(6): 730-740.
- [13] Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee Work

Group, Staff of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. American academy of orthopaedic surgeons clinical practice guideline summary of surgical management of osteoarthritis of the knee[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2023, 31(24):1211-1220.

- [14] 于鹏, 段炼, 王子振彪, 等. 创伤性骨关节炎患者血清 SOST、SFRP5 水平变化及其对预后的预测价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(3):277-281.
- [15] LI X, CHEN W, LIU D, et al. Pathological progression of osteoarthritis: a perspective on subchondral bone [J]. *Front Med*, 2024, 18(2):237-257.
- [16] MENG F, LI Z, ZHANG Z, et al. MicroRNA-193b-3p regulates chondrogenesis and chondrocyte metabolism by targeting HDAC3[J]. *Theranostics*, 2018, 8(10):2862-2883.
- [17] YAO F, ZHAO Y, YU Q, et al. Extracellular CIRP induces abnormal activation of fibroblast-like synoviocytes from patients with RA via the TLR4-mediated HDAC3 pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 2(128):111525.
- [18] ZHANG H, JI L, YANG Y, et al. The therapeutic effects of treadmill exercise on osteoarthritis in rats by inhibiting the HDAC3/NF-KappaB pathway in vivo and in vitro [J]. *Front Physiol*, 2019, 8(10):1060.
- [19] XU H, XU B. BMSC-derived exosomes ameliorate osteoarthritis by inhibiting pyroptosis of cartilage via delivering miR-326 targeting HDAC3 and STAT1/NF- κ B p65 to chondrocytes[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 11(2021):9972805.
- [20] CARPIO L R, BRADLEY E W, WESTENDORF J J. Histone deacetylase 3 suppresses Erk phosphorylation

and matrix metalloproteinase (MMP)-13 activity in chondrocytes[J]. *Connect Tissue Res*, 2017, 58(1):27-36.

- [21] SHEN P, JIA S, WANG Y, et al. Mechanical stress protects against chondrocyte pyroptosis through lipoxin A4 via synovial macrophage M2 subtype polarization in an osteoarthritis model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 9(153):113361.
- [22] ZHAO C, ZHAO L, ZHOU Y, et al. Artesunate ameliorates osteoarthritis cartilage damage by updating MTA1 expression and promoting the transcriptional activation of LXA4 to suppress the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Hum Mol Genet*, 2023, 32(8):1324-1333.
- [23] LI J, SUN Q, ZHENG C, et al. Lipoxin A4-mediated p38 MAPK signaling pathway protects mice against collagen-induced arthritis [J]. *Biochem Genet*, 2021, 59(1):346-365.
- [24] 陈彦仲, 张耀南, 任弘. 脂氧素 A4 在运动改善骨关节炎中的作用与机制研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(4):571-576.
- [25] LI Z, DAI A, YANG M, et al. p38MAPK signaling pathway in osteoarthritis: pathological and therapeutic aspects [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 2(15):723-734.
- [26] SARAIVA-SANTOS T, ZANINELLI T H, MANCHOPE M F, et al. Therapeutic activity of lipoxin A4 in TiO₂-induced arthritis in mice: NF- κ B and Nrf2 in synovial fluid leukocytes and neuronal TRPV1 mechanisms [J]. *Front Immunol*, 2023, 6(14):949407.

(收稿日期:2025-07-02 修回日期:2025-09-30)

(上接第 160 页)

- [12] NICULAE A, GHERGHINA M E, PERIDE I, et al. Pathway from acute kidney injury to chronic kidney disease: molecules involved in renal fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18):14019.
- [13] KADATANE S P, SATARIANO M, MASSEY M, et al. The role of inflammation in CKD [J]. *Cells*, 2023, 12(12):1581.
- [14] LU X, WENG X, LI Z, et al. Protective role of microRNA-23a/b-3p inhibition against osteoarthritis through Gremlin1-dependent activation of TGF- β /smad signaling in chondrocytes [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(3):843-853.
- [15] CHURCH R H, ALI I, TATE M, et al. Gremlin1 plays a key role in kidney development and renal fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(6):F1141-F1157.
- [16] O'REILLY S. Gremlin: a complex molecule regulating wound healing and fibrosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(24):7917-7923.
- [17] PANG S, XIE B, FENG B, et al. miR-542-5p targets

GREM1 to affect the progression of renal fibrosis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(9):e23818.

- [18] DELRUE C, SPEECKAERT M M. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) as a prognostic biomarker in acute kidney injury: a narrative review [J]. *Diagnostics*, 2024, 14(13):1350.
- [19] 金魁, 高志凌, 罗会锁, 等. 新型肾损伤标志物 TIMP-2、IGFBP-7 对急诊危重患者急性肾损伤的预测价值 [J]. *中国急救医学*, 2021, 41(8):669-675.
- [20] 李志丹, 杨璐瑜, 曹松, 等. 血清 HMGB1、TIMP-2 水平与脓毒症急性肾损伤预后相关性研究 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024, 19(7):892-895.
- [21] KOBUSIAK-PROKOPOWICZ M, KAAZ K, MARCINIAK D, et al. Relationships between circulating matrix metalloproteinases, tissue inhibitor TIMP-2, and renal function in patients with myocarditis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46(6):749-757.

(收稿日期:2025-06-08 修回日期:2025-09-22)