

• 短篇论著 •

血清 miR-128-3p、D-二聚体/纤维蛋白原与全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的关系*

万 蓉, 丁嫦娥, 易 铭

湖北省荆门市中医医院检验科, 湖北荆门 448000

摘要:目的 探讨血清微小 RNA-128-3p(miR-128-3p)、D-二聚体/纤维蛋白原(D/F)与全膝关节置换术(TKR)后下肢深静脉血栓(DVT)形成的关系。方法 选取该院 2023 年 7 月至 2024 年 10 月收治的 118 例行 TKR 的患者作为观察组,另选择该院体检健康的志愿者 122 例作为对照组,采用实时荧光定量 PCR 检测受试者血清 miR-128-3p 相对表达水平,采用全自动凝血分析仪以免免疫比浊法和凝固法分别检测 D-二聚体和纤维蛋白原水平,计算 D/F;行 TKR 的患者根据下肢 DVT 发生情况分为 DVT 组($n=39$)和非 DVT 组($n=79$);采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-128-3p、D/F 预测 TKR 患者术后下肢 DVT 形成的价值;多因素 Logistic 回归分析影响 TKR 患者术后下肢 DVT 形成的因素。结果 观察组较对照组血清 miR-128-3p、D/F 均升高($P<0.05$);与非 DVT 组比较,DVT 组血清 miR-128-3p、D/F 均升高($P<0.05$);血清 miR-128-3p、D/F 升高是行 TKR 患者术后下肢 DVT 形成的危险因素($P<0.05$);血清 miR-128-3p、D/F 单独及联合预测下肢 DVT 形成的曲线下面积分别为 0.796、0.882、0.963,联合优于各自单独预测($Z=3.648, 2.516, P<0.05$)。结论 行 TKR 患者术后下肢 DVT 形成者血清 miR-128-3p、D/F 均升高,二者对下肢 DVT 形成具有良好的预测价值。

关键词:全膝关节置换术; 深静脉血栓形成; 微小 RNA-128-3p; D-二聚体/纤维蛋白原; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.02.018

中图法分类号:R687.4

文章编号:1673-4130(2026)02-0224-04

文献标志码:A

过去二十年,人口老龄化、肥胖率上升等因素使得老年晚期膝骨关节炎群体数量进一步增大,全膝关节置换术(TKR)已成为一种常见的选择性手术,也为患者带来了一系列获益^[1]。TKR 是一种大型、复杂的手术,患者术后可能出现渗血、下肢肿胀、疼痛等一系列并发症,下肢深静脉血栓(DVT)也是常见并发症之一,发生率高达 50%,并进一步诱发肺栓塞、出血、血栓形成后综合征等,威胁患者的生命安全,及早评估 DVT 的发生风险对改善患者的预后意义深远^[2]。微小 RNA-128-3p(miR-128-3p)在 DVT 患者中表达上调,是 DVT 患者的鉴别标志物,降低 miR-128-3p 表达通过靶向沉默信息调节因子 1(SIRT1)有利于细胞增殖和迁移,抑制炎症、凋亡和人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的黏附^[3]。D-二聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,纤维蛋白原是纤溶酶级联中 D-二聚体的间接前体,较高的 D-二聚体/纤维蛋白原(D/F)与颈外伤性脊髓损伤(SCI)患者较高的 DVT 风险剂量依赖性独立相关^[4]。目前,血清 miR-128-3p、D/F 与 TKR 后下肢 DVT 形成的相关性暂不清楚,因此,本研究将针对这一问题展开分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2023 年 7 月至 2024 年 10 月收治的 118 例行 TKR 的患者作为观察对象(观察组),女 35 例,男 83 例,年龄(62.94 ± 8.14)岁。纳入

标准:(1)患者均出现下肢疼痛,经临床诊断,择期行 TKR 术;(2)单侧 TKR,临床资料完整。排除标准:(1)合并心血管疾病、白血病、恶性肿瘤、围术期发热感染或感染疾病、有出血倾向、凝血功能障碍、精神病史;(2)半年内有外伤或接受大型手术史;(3)长期使用免疫调节剂或影响凝血功能的药物;(4)不配合研究。另选择本院体检健康的志愿者 122 例作为对照组,女 36 例,男 86 例,年龄(62.86 ± 9.03)岁。受试者自愿签署知情同意书,本研究已获得本院伦理委员会批准(审批号:科研[2023]第 039 号)。

1.2 研究方法

1.2.1 血清 miR-128-3p、D/F 测定 患者入院后(术前)采集空腹静脉血,志愿者体检当天采集空腹静脉血,分离血清,分装储藏,待测;取一份血清样本,使用 Trizol 试剂(碧云天生物, R0016)提取 RNA,测定其浓度和纯度;使用逆转录试剂盒(碧云天生物, D7168S)逆转录合成 cDNA;以 U6 为内参,采用实时荧光定量 PCR(qPCR)仪(美国 Thermo Fisher 公司, 11732927)检测血清 miR-128-3p 相对表达水平。样品重复检测 3 次,结果使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。引物序列见表 1。

另取一份血清样本,使用日本希森美康全自动凝血分析仪 CS-2000i(株式会社,国械注进 20142405332)以免免疫比浊法和凝固法分别检测 D-二聚体和纤维蛋白原的水平,以二者数值之比作为 D/F。

表 1 qPCR 引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
miR-128-3p	TCACAGTGAACCGGTCTCTTT	AAAGAGACCGGTTCACTGTGA
U6	GCTTGCTTCGGCAGCACATATA	TGCATGTATCCTTGCTCAGGG

1.2.2 下肢 DVT 评估 行 TKR 的患者经临床综合检查确定具备 TKR 指征, 手术治疗后住院观察, 术后 3~5 d 接受彩色超声检查了解下肢 DVT 发生情况及血栓形成情况, 根据《下肢深静脉血栓形成后综合征腔内治疗专家共识》^[5] 将入组患者分为 DVT 组($n=39$)和非 DVT 组($n=79$)。

1.2.3 临床资料收集 收集入院患者的手术时间、性别、基础疾病情况(高血压、糖尿病、高脂血症)、止血带使用时间、术中输血、手术失血量、年龄、发病原因、BMI 等资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件统计和分析数据, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较使用独立样本 t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 两组比较使用 χ^2 检验; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-128-3p、D/F 预测 TKR 患者术后下肢 DVT 形成的价值; 采用多因素 Logistic 回归分析影响 TKR 患者术后下肢 DVT 形成的因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组和观察组血清 miR-128-3p、D/F 比较 观察组较对照组血清 miR-128-3p、D/F 均升高($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 非 DVT 组和 DVT 组临床资料及血清 miR-128-3p、D/F 比较 非 DVT 组和 DVT 组之间手术时间、性别、基础疾病情况、止血带使用时间、术中输血、手术失血量、年龄、发病原因、BMI 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 与非 DVT 组比较, DVT 组血清 miR-128-3p、D/F 均升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 对照组和观察组血清 miR-128-3p、D/F 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=122$)	观察组 ($n=118$)	t	P
miR-128-3p	1.02 ± 0.14	1.56 ± 0.38	14.699	<0.001
D/F($\times 10^{-3}$)	1.50 ± 0.31	2.75 ± 0.49	23.698	<0.001

2.3 影响 TKR 患者术后下肢 DVT 形成的多因素 Logistic 回归分析 以行 TKR 患者术后是否形成下肢 DVT(是=1; 否=0)为因变量, 以表 2 中有差异的项目 miR-128-3p(实测值)、D/F(实测值)为自变量做多因素 Logistic 回归分析, 结果提示, 血清 miR-128-3p、D/F 升高是行 TKR 患者术后下肢 DVT 形成的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 非 DVT 组和 DVT 组临床资料及血清 miR-128-3p、D/F 比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	非 DVT 组($n=79$)	DVT 组($n=39$)	χ^2/t	P
性别			2.337	0.126
男	52(65.82)	31(79.49)		
女	27(34.18)	8(20.51)		
年龄(岁)	62.66 ± 8.05	63.51 ± 8.33	0.533	0.595
BMI(kg/m ²)	23.45 ± 2.12	23.19 ± 2.03	0.635	0.526
基础疾病				
高血压	15(18.99)	10(25.64)	0.692	0.405
糖尿病	21(26.58)	12(30.77)	0.227	0.634
高脂血症	20(25.32)	12(30.77)	0.393	0.531
手术时间(min)	120.08 ± 17.55	126.56 ± 18.14	1.866	0.065
手术失血量(mL)	246.20 ± 57.42	236.22 ± 48.33	0.934	0.352
术中输血	3(3.80)	2(5.13)	0.022	0.882
止血带使用时间(min)	63.34 ± 8.56	65.78 ± 8.91	1.437	0.153
发病原因			1.588	0.662
膝关节炎	34(43.04)	19(48.72)		
类风湿关节炎	22(27.85)	11(28.21)		
创伤性关节炎	14(17.72)	8(20.51)		
其他	9(11.39)	1(2.56)		
miR-128-3p	1.37 ± 0.31	1.95 ± 0.52	7.572	<0.001
D/F($\times 10^{-3}$)	2.50 ± 0.43	3.25 ± 0.66	7.416	<0.001

表 4 影响 TKR 患者术后下肢 DVT 形成的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
miR-128-3p	0.804	0.241	11.124	2.234	1.393~3.583	0.001
D/F	0.750	0.296	6.420	2.117	1.185~3.782	0.011

2.4 血清 miR-128-3p、D/F 预测 TKR 患者术后下肢 DVT 形成的价值分析 以血清 miR-128-3p、D/F 单独及联合预测概率值为检验变量,以 TKR 患者术后是否形成下肢 DVT 为状态变量绘制 ROC 曲线,结

果提示,血清 miR-128-3p、D/F 单独及联合预测下肢 DVT 形成的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.796、0.882、0.963,联合预测优于各自单独预测 ($Z = 3.648, 2.516, P < 0.05$)。见表 5。

表 5 血清 miR-128-3p、D/F 对 TKR 患者术后下肢 DVT 形成的预测价值分析

项目	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值
miR-128-3p	0.796	0.712~0.864	61.54	89.87	1.86
D/F	0.882	0.810~0.934	79.49	86.08	2.91×10^{-3}
联合	0.963	0.912~0.989	97.44	87.34	—

注:—表示无数据。

3 讨论

TKR 指通过手术的方法将患者关节中损坏部分以及影响关节正常活动的软骨置换为人工设计的假体组织,以保证患者术后的正常活动^[6]。DVT 是 TKR 后的严重并发症,尽管目前通过阿司匹林、维生素 K 拮抗剂、低分子量肝素、口服抗凝剂等药物和分级压缩袜、早期动员、间歇性气动压缩装置、静脉足泵等机械干预措施降低了严重 DVT 的发生率,但风险依然存在,需要在围术期进行 DVT 预防^[7]。

微小 RNA-128(miR-128)与细胞增殖、分化、迁移、凋亡和存活有关。遗传分析研究表明,miR-128 参与骨代谢,涉及骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞和脂肪细胞,通过靶向成肌细胞相关蛋白参与骨骼肌的再生,miR-128 的失调可能导致一系列肌肉骨骼疾病^[8]。通过筛选表达受血管平滑肌细胞(VSMC)中 DNA 甲基化状态改变调节的 miRNA,发现 miR-128 在多种组织、原代小鼠细胞以及病理小鼠和人类血管标本中表达,可以确定 miR-128 影响 VSMC 的增殖、迁移和分化,是 VSMC 的关键调节剂,受应激时表观遗传修饰的调节。在颈动脉再狭窄小鼠模型中,体内慢病毒输送 miR-128 可调节内膜增生^[9]。动脉粥样硬化(AS)患者血清、氧化修饰(ox)-低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)处理的 VSMC 以及 AS 小鼠血清中 miR-128-3p 减少,转染 miR-128-3p 模拟物可抑制 VSMC 的增殖和迁移,同时促进细胞凋亡和降低炎症细胞因子水平。进一步的实验证实了 miR-128-3p 和叉头框蛋白 O4(FOXO4)、基质金属蛋白酶 9(MMP9)之间的相互作用,miR-128-3p 通过抑制 FOXO4 和 MMP9 的表达来抑制 VSMC 的增殖和迁移^[10]。来自 ox-LDL 处理的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的外泌体 LINC01005 通过调节 miR-128-3p/Krüppel 样因子 4(KLF4)轴也可以促进 VSMC 表型转换、增殖和迁移^[11]。此外,动物实验表明,通过 miR-128-3p 过表达

通过下调 KCNQ1 重叠转录物 1(KCNQ1OT1)使细胞发生炎症反应、凋亡和自噬抑制,损害软骨细胞,miR-128-3p 是研究肥胖相关骨关节炎治疗药物的靶点^[12]。miR-128-3p 靶向 Wnt1 诱导信号通路蛋白 1(WISP1),通过磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/活化 B 细胞核因子 κ 轻链增强剂(NF- κ B)通路可以调节软骨细胞增殖、凋亡、基质降解和促炎细胞因子的产生^[13]。本研究结果表明,行 TKR 患者血清 miR-128-3p 水平升高,这可能促进患者软骨细胞损伤病程中炎症因子的产生和细胞凋亡;术后发生下肢 DVT 者较未发生下肢 DVT 者血清 miR-128-3p 水平升高,miR-128-3p 也是行 TKR 患者术后下肢 DVT 形成的危险因素,说明患者术后血管内膜损伤,上调的 miR-128-3p 可能通过抑制 VSMC 的增殖和迁移,促进血小板聚集并引发血栓,靶向下调 miR-128-3p 可能是减少 TKR 患者术后发生下肢 DVT 的一个可行策略。

二聚体是一种纤维蛋白降解标志物,通过凝血酶、XIIIa 因子和纤溶酶的酶促相互作用产生。含 D-二聚体的纤维蛋白分子在血管内、外的关键生理过程中出现,如止血、血栓形成和组织修复。鉴于纤维蛋白形成和纤维蛋白溶解的固有生理性质,D-二聚体已经确立了在静脉血栓栓塞(VTE)、肺栓塞(PE)、深静脉血栓形成(DVT)和弥散性血管内凝血(DIC)等情况中的临床应用^[14]。纤维蛋白原是一种非同寻常的分子,体积庞大,结构复杂,并以高浓度循环。纤维蛋白原能够与多种血浆蛋白和细胞相互作用,并承受生物化和生物力学破坏,以促进伤口愈合。纤维蛋白原的定量和定性缺陷与出血、血栓形成、炎症和受这些过程影响的疾病有关^[15]。与单独使用 D-二聚体相比,D/F 在静脉血栓栓塞患者的特异度增加^[16]。髌股 DVT 患者的 D-二聚体和纤维蛋白原值明显升高,二者联合测定显示出对疼痛性 TKA 的高度特异

性^[17-18]。郭秋红等^[19]提出,在诊断下肢 DVT 中,D/F 的应用灵敏度明显高于 D-二聚体和纤维蛋白原,临床效果更理想,D/F 与冠状动脉病变程度呈正相关^[20]。本研究结果也证实,行 TKR 患者血清 D/F 显著高于健康人群,其中发生 DVT 者血清 D/F 更高,也是行 TKR 患者术后发生 DVT 的危险因素,提示血清 D/F 升高可能通过触发炎症反应和血管病变,促进血小板数量和功能下降,引起微血管环境变化,加速血栓形成。miR-128-3p、D/F 可能通过促进患者损伤的软骨细胞中炎症因子的产生及细胞凋亡,引起血管病变。ROC 曲线分析结果表明,血清 miR-128-3p、D/F 单独预测 TKR 患者下肢 DVT 形成的 AUC 分别为 0.796、0.882,联合预测的 AUC 为 0.963,预测效能优于各自单独预测,证明当 TKR 患者术前血清 miR-128-3p、D/F 异常升高时,患者发生 DVT 的风险大大增加;提示行 TKR 患者术后护理过程中,综合评价患者临床病理特征和血清指标的变化,可能有助于辅助评估并发症的发生概率,最大程度的保证患者的生命安全。另外,在治疗过程中使用 miR-128-3p、D/F 靶向剂可能有助于减少炎症因子的分泌,保护血管,具体作用通路还需要后期设计细胞实验加以验证。

综上所述,行 TKR 患者术后下肢 DVT 形成者血清 miR-128-3p、D/F 均升高,二者对下肢 DVT 形成具有良好的预测价值。然而,本研究未连续监测血清 miR-128-3p、D/F 的变化,探讨二者对行 TKR 患者长期预后的影响可能具有更大的临床价值,后续实验将增加样本量,进行更细化、更全面的分析。

参考文献

- [1] ANDERSON A M, DREW B T, ANTCLIFF D, et al. Content and delivery of pre-operative interventions for patients undergoing total knee replacement: a rapid review[J]. *Syst Rev*, 2022, 11(1): 1-52.
- [2] SIMON S J, PATELL R, ZWICKER J I, et al. Venous thromboembolism in total hip and total knee arthroplasty [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(12): 1-13.
- [3] HAN J, HAO W, MA Y, et al. MiR-128-3p promotes the progression of deep venous thrombosis through binding SIRT1[J]. *Phlebology*, 2023, 38(8): 540-549.
- [4] WANG C, YU X, WANG T, et al. D-dimer/fibrinogen ratio for the prediction of deep venous thrombosis after traumatic spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2023, 61(8): 447-452.
- [5] 中国微循环学会周围血管疾病专业委员会下肢静脉腔内治疗专业委员会. 下肢深静脉血栓形成后综合征腔内治疗专家共识[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2023, 9(7): 769-776.
- [6] KLADNY B. Rehabilitation nach knieendoprothetischer Versorgung[J]. *Orthopade*, 2021, 50(11): 894-899.
- [7] KARASAVVIDIS T, BOURIS V, XIANG W, et al. Prophylaxis for venous thromboembolic events in elective total hip and total knee arthroplasty[J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(10): 771-777.
- [8] SHANG Q, SHEN G, CHEN G, et al. The emerging role of miR-128 in musculoskeletal diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(6): 4231-4243.
- [9] FARINA F M, HALL I F, SERIO S, et al. miR-128-3p is a novel regulator of vascular smooth muscle cell phenotypic switch and vascular diseases[J]. *Circ Res*, 2020, 126(12): e120-e135.
- [10] QU C, LIU X, GUO Y, et al. MiR-128-3p inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration by repressing FOXO4/MMP9 signaling pathway [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 116.
- [11] ZHANG Z, YI D, ZHOU J, et al. Exosomal LINC01005 derived from oxidized low-density lipoprotein-treated endothelial cells regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switch[J]. *Biofactors*, 2020, 46(5): 743-753.
- [12] SUN T, WANG F, HU G, et al. Salvianolic acid B activates chondrocytes autophagy and reduces chondrocyte apoptosis in obese mice via the KCNQ1OT1/miR-128-3p/SIRT1 signaling pathways[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2022, 19(1): 53.
- [13] CHEN S, LI B. MiR-128-3p post-transcriptionally inhibits WISP1 to suppress apoptosis and inflammation in human articular chondrocytes via the PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29(1): 1-13.
- [14] TAYAL D, JAIN P, GOSWAMI B. D-dimer - a multifaceted molecule[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2024, 45(2): 75-84.
- [15] WOLBERG A S. Fibrinogen and fibrin: synthesis, structure, and function in health and disease[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(11): 3005-3015.
- [16] MARCIANO T, FRANCHINI S. Could a D-dimer/fibrinogen ratio have a role in ruling-out venous thromboembolism[J]. *Emerg Med J*, 2022, 39(12): 941-944.
- [17] BALATO G, ASCIONE T, FESTA E, et al. The combined evaluation of fibrinogen and D-dimer levels are a helpful tool to exclude periprosthetic knee infection[J]. *J Orthop Res*, 2023, 41(8): 1840-1847.
- [18] MLACO A, MLACO N, BEGIC E, et al. D-dimer and fibrinogen values according to the localization of deep venous thrombosis[J]. *Int J Angiol*, 2023, 32(4): 243-247.
- [19] 郭秋红, 闫瑞振, 杨晴. D-二聚体与纤维蛋白原在血栓诊断中的应用[J]. *继续医学教育*, 2021, 35(3): 149-150.
- [20] 金雷, 王晓宇, 陈忠锐. MHR、D/F 比值、ICAM-1 水平在急性冠脉综合征患者中的表达及相关性分析[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2020, 15(4): 414-417.

(收稿日期: 2025-06-06 修回日期: 2025-09-17)