

· 论 著 ·

# 膝关节骨关节炎患者血清及关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平变化与临床意义\*

仝 路, 赵 洁, 刘振武, 颜继英  
邯郸市中心医院骨一科, 河北邯郸 056001

**摘要:**目的 探讨膝关节骨关节炎(KOA)患者血清及关节液环状 RNA-Phc3(circPhc3)、微小 RNA-34a-5p(miR-34a-5p)表达水平及其临床意义。方法 选择 2020 年 6 月至 2021 年 11 月该院收治的 137 例 KOA 患者作为观察对象(KOA 组),根据凯尔格伦-劳伦斯(K-L)分级标准,其中Ⅱ级 54 例、Ⅲ级 42 例、Ⅳ级 41 例,另选取同期因膝关节运动型损伤进行手术的患者 70 例作为对照组。采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测血清及关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平,收集患者一般资料并对患者膝关节置换术后进行随访,根据随访结果分为复发组和未复发组,Pearson 法分析 KOA 患者血清及关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平与 K-L 分级、西安大略麦克马斯特大学骨关节炎指标(WOMAC)评分的相关性,并分析 circPhc3 与 miR-34a-5p 表达水平的相关性。采用受试者工作(ROC)曲线来评价血清及关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平对 KOA 患者严重程度的预测价值。结果 与对照组比较,KOA 组血清及关节液 circPhc3 表达水平显著降低,miR-34a-5p 表达水平显著升高( $P < 0.05$ );与Ⅱ级患者比较,Ⅲ级与Ⅳ级患者血清及关节液 circPhc3 表达水平显著降低( $P < 0.05$ ),miR-34a-5p 表达水平显著升高( $P < 0.05$ ),与Ⅲ级患者比较,Ⅳ级患者血清及关节液 circPhc3 表达水平显著降低( $P < 0.05$ ),miR-34a-5p 表达水平显著升高( $P < 0.05$ );相关性分析显示,血清及关节液 circPhc3 表达水平与 K-L 分级、WOMAC 评分呈负相关( $P < 0.05$ ),miR-34a-5p 表达水平与 K-L 分级、WOMAC 评分呈正相关( $P < 0.05$ ),KOA 患者血清及关节液 circPhc3 与 miR-34a-5p 表达水平呈负相关( $r = -0.544, -0.552$ ,均 $P < 0.05$ );与未复发组比较,复发组血清及关节液 circPhc3 表达水平显著降低( $P < 0.05$ ),miR-34a-5p 表达水平显著升高( $P < 0.05$ )。ROC 曲线结果显示,血清及关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平联合预测 KOA 患者严重程度的曲线下面积显著高于二者单独预测( $P < 0.05$ )。结论 KOA 患者血清及关节液 circPhc3 呈低表达、miR-34a-5p 高表达,且与 KOA 患者病情及预后相关,可能成评估 KOA 病情严重程度及预后的标志物。

**关键词:**膝关节骨关节炎; 环状 RNA-Phc3; 微小 RNA-34a-5p

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2026.07.006

**中图法分类号:**R684.3;R446

**文章编号:**1673-4130(2026)07-0802-07

**文献标志码:**A

## Changes and clinical significance of circPHC3, miR-34a-5p expression levels in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis\*

TONG Lu, ZHAO Jie, LIU Zhenwu, YAN Jiyang

Department of Osteology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China

**Abstract: Objective** To investigate the expression levels of circular RNA-Phc3 (circPhc3) and microRNA-34a-5p (miR-34a-5p) in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis (KOA) and their clinical significance. **Methods** From June 2020 to November 2021, a total of 137 patients with KOA admitted to the hospital were collected as observation objects (KOA group). According to the Kellgren-Lawrence (K-L) grade standard, there were 54 cases of grade II, 42 cases of grade III, and 41 cases of grade IV. Another 70 patients who underwent surgery for knee sports injuries were regarded as the control group. The expression levels of circPHC3 and miR-34a-5p in serum and synovial fluid were detected by real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR), the general data of the patients were collected and the patients were followed up after knee replacement, and according to the follow-up results, they were grouped into a recurrence group and a non-recurrence group. Pearson method was applied to analyze the correlation of circPhc3 and miR-34a-5p expression in serum and synovial fluid of KOA patients with K-L grade and Western

\* 基金项目:河北省卫健委医学科学研究课题(20191829)。

作者简介:仝路,男,副主任医师,主要从事骨科临床工作方面的研究。

Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score, and the correlation between circPhc3 and miR-34a-5p was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum and joint fluid levels of circPhc3 and miR-34a-5p for the severity of KOA in patients. **Results** Compared with the control group, the expression levels of circPhc3 in serum and synovial fluid of KOA group were obviously reduced, and the expression levels of miR-34a-5p were obviously increased ( $P < 0.05$ ). Compared with patients of grade II, the expression levels of circPhc3 in serum and synovial fluid of patients of grade III and IV were obviously decreased, and the expression levels of miR-34a-5p were obviously increased ( $P < 0.05$ ). Compared with patients of grade III, the expression level of circPhc3 in serum and synovial fluid of patients of grade IV was obviously reduced, and the expression level of miR-34a-5p was obviously increased ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that the expression levels of circPHC3 in serum and synovial fluid were negatively correlated with K-L grade and WOMAC score ( $P < 0.05$ ), the expression levels of miR-34a-5p were positively correlated with K-L grade and WOMAC score ( $P < 0.05$ ), and the expression levels of circPhc3 in serum and synovial fluid of KOA patients were negatively correlated with the expression levels of miR-34a-5p ( $r = -0.544, -0.552, P < 0.05$ ). Compared with the non-recurrence group, the expression level of circPhc3 in serum and synovial fluid of the recurrence group were obviously reduced, and the expression level of miR-34a-5p were obviously increased ( $P < 0.05$ ). ROC curve results indicated that the area under the curve of the combined prediction of serum and synovial fluid expression levels of circPhc3 and miR-34a-5p for assessing the severity of KOA was significantly higher than that of either biomarker alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The KOA patients have low expression of circPhc3 and high expression of miR-34a-5p in serum and synovial fluid, which are related to the disease status and prognosis of KOA patients, and may be markers for evaluating the severity and prognosis of KOA.

**Key words:** knee osteoarthritis; circular RNA-PHC3; microRNA-34a-5p

膝关节骨关节炎(KOA)是临床上一种慢性骨关节疾病,可导致关节畸形与功能丧失,KOA患者的身体和经济负担巨大,多发于中老年人,但 KOA 早期诊断困难,目前尚无可供诊断的特异性指标,且目前还没有有效的治疗方法可以改变疾病的进展<sup>[1-2]</sup>。因此,寻找对 KOA 疾病诊断以及治疗的生物标志物具有重要的意义。微小 RNA(miRNA)可通过调控下游靶基因表达参与多种疾病的发生发展,据报道显示,有多种 miRNA 在 KOA 患者血清与关节液中表达异常,与患者病情严重程度有关<sup>[3-4]</sup>。有研究显示,miR-34a-5p 参与肿瘤、类风湿关节炎(RA)、缺血性脑卒中等疾病的发展<sup>[5]</sup>。另有研究显示,miR-34a-5p 在 OA 患者的血浆、软骨和滑膜液及 OA 模型小鼠的软骨和滑膜中表达显著增加<sup>[6]</sup>。本研究通过生物学信息(Starbase 数据库)分析发现 circPhc3 与 miR-34a-5p 有靶向结合位点,推测 circPhc3 可能与 miR-34a-5p 共同参与 KOA 疾病发生发展,因此本研究拟探讨 KOA 患者血清及关节液 circPhc3、miR-34a-5p 的表达情况及其临床应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2020 年 6 月至 2021 年 11 月本院收治的 137 例 KOA 患者作为观察对象(KOA 组),其中男 54 例,女 83 例;年龄 51~77 岁,平均(65.54±9.70)岁;吸烟史 27 例;饮酒史 39 例;糖尿病 31 例;高血压 29 例。根据凯尔格伦-劳伦斯(K-L)分级标准<sup>[7]</sup>,其中 II 级 54 例(关节间隙轻度狭窄,明

显小骨赘)、III 级 42 例(明显关节间隙狭窄,中等量骨赘,软骨下骨骨质轻微硬化,出现畸形现象)、IV 级 41 例(严重关节间隙狭窄,大量骨赘,明显软骨下骨骨质硬化,明显畸形现象)。纳入标准:(1)符合 KOA 诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)均进行关节镜关节腔清理术;(3)临床资料完整。排除标准:(1)膝关节创伤者或有手术史者;(2)合并类风湿性关节炎等自身免疫性疾病患者;(3)近期使用免疫抑制剂者;(4)心肝肾功能不全者;(5)恶性肿瘤患者。另选取同期因膝关节运动型损伤进行手术的患者 70 例作为对照组,其中男 30 例,女 40 例;年龄 52~75 岁,平均(64.33±9.85)岁;吸烟史 16 例;饮酒史 18 例;糖尿病 20 例;高血压 12 例。本研究经本院伦理委员会批准(批号:2020-04193),所有入选人员均知情并同意。

**1.2 仪器与试剂** ABI 7500 型 PCR 仪购自美国 ABI 公司, TriQuick Reagent 总 RNA 提取试剂(R1100)、Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit(K1671)及 2×SYBR Green PCR Mastermix(SR1110)购自 Solarbio。

## 1.3 研究方法

**1.3.1 实时荧光定量逆转录 PCR(qRT-PCR)法检测 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平** 采集入组人员入院 24 h 内空腹静脉血 5 mL, 3 000×g 离心 10 min, 收集血清-80℃保存,备用。关节液检测:KOA 组患者于关节镜关节腔清理术前抽取关节液 2 mL, 对照组于因膝关节运动型损伤进行手术前抽取关节液 2

mL,所有操作均遵循无菌原则。5 000 × g 离心 10 min,取上清-80 °C 保存。采用 Trizol 试剂提取血清与关节液中总 RNA,采用 Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit 合成 cDNA,以 cDNA 为模板,使用 2 × SYBR Green PCR Mastermix 试剂进行 PCR 反应,18 μL 反应体系:cDNA 1.1 μL,上、下游引物(10

pmol/μL)各 0.8 μL,2 × SYBR Green PCR Mastermix 9 μL,ddH<sub>2</sub>O 6.3 μL。反应条件为:96 °C 8 min;96 °C 20 s,58 °C 1 min,72 °C 30 s,共 45 次循环。根据试剂盒说明书进行操作,分别以 GAPDH、U6 为内参照,采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 circPhc3、miR-34a-5p 相对表达水平,各引物序列见表 1。

表 1 各基因引物序列(5'-3')

名称	上游引物	下游引物
circPhc3	TCGTCATCGTCATCTTCCTG	GGGTAATACTGCCGCTGGTA
miR-34a-5p	TGGCAGTGCTTAGCTGGTTGT	GCGAGCACAGAATTAATACGAC
U6	TGCGGGTGCTCGCTTCGGCAGC	GTGCAGGGTCCGAGGT
GAPDH	CGCTCTCTGCTCCTCTGTTC	ATCCGTTGACTCCGACCTTCAC

**1.3.2 其他资料** 收集入组人员年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史及高血压史等资料。对所有 KOA 患者进行 WOMAC 评分<sup>[9]</sup>,包括疼痛程度(5 项)、僵硬程度(2 项)及困难程度(18 项)进行评分,每项 0~4 分,总分 100 分,评分越高表示骨关节功能越差,疼痛越严重。对 KOA 患者膝关节置换术后进行随访,随访时间为 6 个月,随访终点为术后复发。根据随访结果将患者分为复发组(35 例)和未复发组(102 例)。复发定义为出现与术前相似程度的关节疼痛,疼痛可以是持续性的,也可以在活动后加重;关节周围出现肿胀;关节活动受限,出现明显的僵硬感;经 X 光检查显示关节间隙变窄、骨质增生加重、软骨下骨硬化或囊性变等与术前相似的影像学表现或磁共振成像(MRI)检测可以更清晰地显示软组织的病变<sup>[8]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料均符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;Pearson 法分析 KOA 患者血清及关节液中 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平与 K-L 分级、WOMAC 评分的相关性,并分析 circPhc3 与 miR-34a-5p 表达水平的相关性。采用受试者工作(ROC)曲线评价血清及关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平对 KOA 患者严重程度的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组一般资料比较** 对照组与 KOA 组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压患者比例比较,差

异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

**2.2 两组 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平比较** 与对照组比较,KOA 组患者血清及关节液 circPhc3 表达水平显著降低,miR-34a-5p 表达水平显著升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

**2.3 不同 K-L 分级患者 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平及 WOMAC 评分比较** 与Ⅱ级患者比较,Ⅲ级与Ⅳ级患者血清及关节液 circPhc3 表达水平显著降低,WOMAC 评分、miR-34a-5p 表达水平显著升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),与Ⅲ级患者比较,Ⅳ级患者血清及关节液 circPhc3 表达水平显著降低,WOMAC 评分、miR-34a-5p 表达水平显著升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

**2.4 KOA 患者血清 circPhc3、miR-34a-5p 表达与 K-L 分级及 WOMAC 评分的相关性** 相关性分析显示,血清 circPhc3 表达水平与 K-L 分级及 WOMAC 评分呈负相关(*P* < 0.05),miR-34a-5p 表达水平与 K-L 分级及 WOMAC 评分呈正相关(*P* < 0.05)。见表 5。

**2.5 KOA 患者关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平与 K-L 分级及 WOMAC 评分的相关性** 相关性分析显示,关节液 circPhc3 表达水平与 K-L 分级及 WOMAC 评分呈负相关(*P* < 0.05),miR-34a-5p 表达水平与 K-L 分级及 WOMAC 评分呈正相关(*P* < 0.05)。见表 6。

**2.6 血清及关节液 circPhc3 与 miR-34a-5p 表达水平的相关性** KOA 患者血清及关节液 circPhc3 与 miR-34a-5p 表达水平均呈负相关(*r* = -0.544, -0.552,均 *P* < 0.05)。见图 1。

表 2 两组一般资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或 *n/n* 或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	年龄	性别(男/女)	吸烟史	饮酒史	糖尿病	高血压
对照组	70	64.33 ± 9.85	30/40	16(22.89)	18(25.71)	20(28.57)	12(17.14)
KOA 组	137	65.54 ± 9.70	54/83	27(19.71)	39(28.47)	31(22.63)	29(21.17)
<i>t/χ<sup>2</sup></i>		0.845	0.228	0.279	0.176	0.881	0.473
<i>P</i>		0.399	0.633	0.597	0.675	0.348	0.492

表 3 两组 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	血清		关节液	
		circPhc3	miR-34a-5p	circPhc3	miR-34a-5p
对照组	70	1.15±0.21	1.01±0.24	1.05±0.21	1.03±0.18
KOA 组	137	0.83±0.12	1.75±0.31	0.65±0.10	2.31±0.43
t		13.945	17.468	18.578	23.838
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 不同 K-L 分级患者 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平及 WOMAC 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

K-L 分级	n	血清		关节液		WOMAC 评分(分)
		circPhc3	miR-34a-5p	circPhc3	miR-34a-5p	
Ⅱ级	54	0.95±0.08	1.58±0.24	0.77±0.15	2.12±0.31	35.41±4.59
Ⅲ级	42	0.81±0.10*	1.76±0.30*	0.64±0.12*	2.33±0.42*	43.50±5.70*
Ⅳ级	41	0.69±0.09*#	1.96±0.23*#	0.51±0.08*#	2.54±0.35*#	60.30±6.81*#
F		99.759	25.508	52.073	16.084	227.956
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与Ⅱ级比较,\* $P<0.05$ ;与Ⅲ级比较,# $P<0.05$ 。

表 5 KOA 患者血清 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平与 K-L 分级及 WOMAC 评分的相关性

指标	circPhc3		miR-34a-5p	
	r	P	r	P
K-L 分级	-0.495	<0.001	0.613	<0.001
WOMAC 评分	-0.572	<0.001	0.541	<0.001

表 6 KOA 患者关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平与 K-L 分级及 WOMAC 评分的相关性

指标	circPhc3		miR-34a-5p	
	r	P	r	P
K-L 分级	-0.523	<0.001	0.591	<0.001
WOMAC 评分	-0.505	<0.001	0.607	<0.001

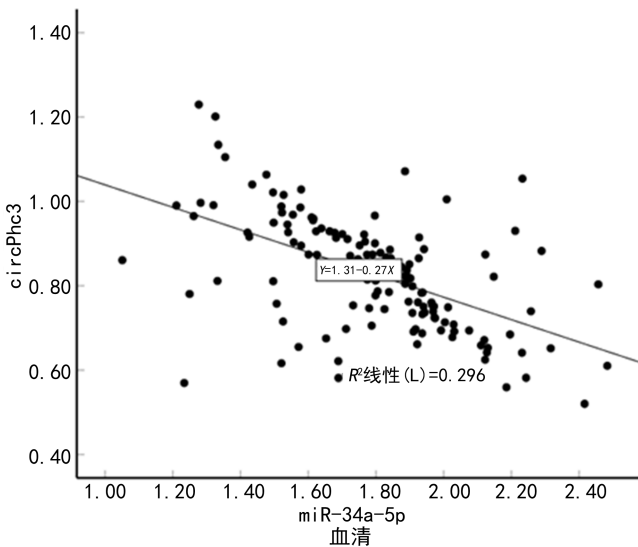
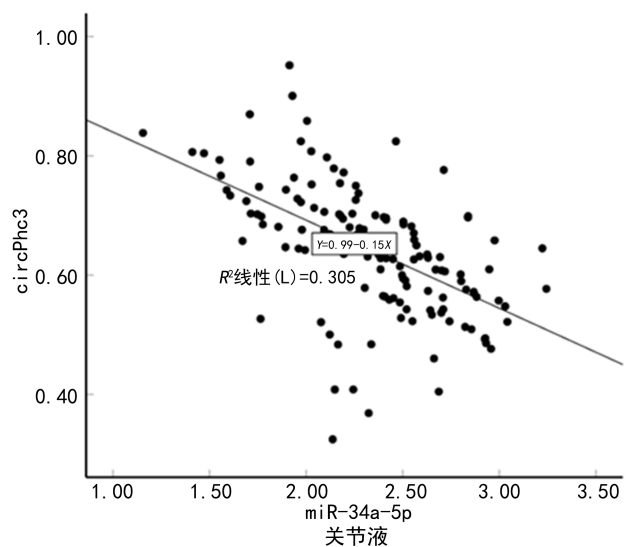


图 1 血清及关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平的相关性



**2.7 血清 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平对 KOA 严重程度的预测价值** 以 KOA 患者血清 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平为检验变量,以 KOA 患者严重程度(轻中度=0,重度=1)为因变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 circPhc3、miR-34a-5p 水平及二者联合预测 KOA 患者严重程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.905、0.855、0.969,其中联合预测的 AUC 显

著高于二者单独预测( $P<0.001$ )。见图 2、表 7。

**2.8 关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平对 KOA 严重程度的预测价值** 以 KOA 患者关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平为检验变量,以 KOA 患者严重程度(轻中度=0,重度=1)为因变量绘制 ROC 曲线,结果显示,关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平及二者联合预测 KOA 患者严重程度的 AUC 分别

为 0.874、0.771、0.919,其中联合预测 AUC 显著高于二者单独预测( $P < 0.0001$ )。见图 3、表 8。

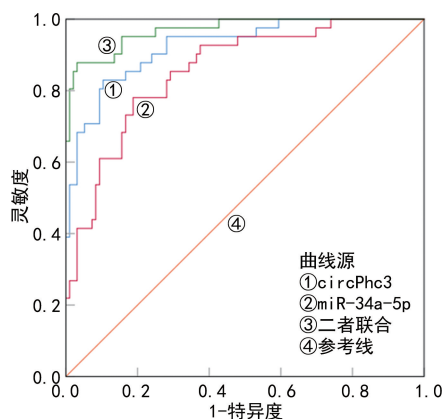


图 2 血清 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平预测 KOA 患者严重程度的 ROC 曲线

表达水平比较 与未复发组比较,复发组患者血清及关节液 circPhc3 表达水平显著降低( $P < 0.05$ ),miR-34a-5p 表达水平显著升高( $P < 0.05$ )。见表 9。

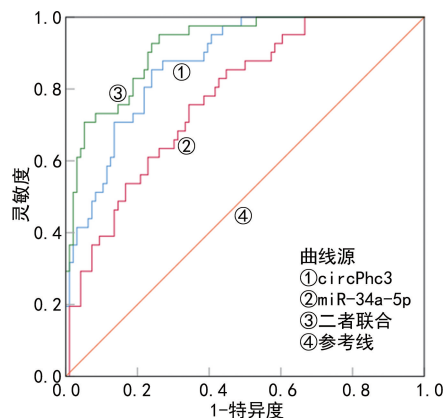


图 3 关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平预测 KOA 患者严重程度的 ROC 曲线

### 2.9 复发组与未复发组患者 circPhc3、miR-34a-5p

表 7 血清 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平预测 KOA 患者严重程度的价值

项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值	P
circPhc3	0.905	0.868~0.963	82.93	87.50	0.80	<0.001
miR-34a-5p	0.855	0.785~0.910	75.61	81.25	1.84	<0.001
二者联合	0.969	0.925~0.991	82.93	96.87	—	—

注:—表示无数据。

表 8 关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平预测 KOA 患者严重程度的价值

项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值	P
circPhc3	0.874	0.806~0.924	85.37	76.04	0.60	<0.001
miR-34a-5p	0.771	0.692~0.838	75.61	64.58	2.32	<0.001
二者联合	0.919	0.860~0.959	95.12	76.04	—	—

注:—表示无数据。

表 9 复发组与未复发组患者 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	血清		关节液	
		circPhc3	miR-34a-5p	circPhc3	miR-34a-5p
未复发组	102	0.87±0.11	1.67±0.29	0.70±0.12	2.15±0.37
复发组	35	0.71±0.08	1.95±0.25	0.50±0.11	2.78±0.31
t		7.909	5.096	8.684	9.038
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 3 讨 论

circRNA 可调控机体多种疾病的进展,参与调控细胞增殖、分化、凋亡、自噬等,报道显示,多种 circRNA 在 KOA 中呈异常表达,成为 KOA 诊断与病情评估的标志物<sup>[10]</sup>。CHEN 等<sup>[11]</sup> 研究显示, circ\_101178 在 OA 患者血清与滑膜液中表达水平显著升高,与 OA 的严重程度及 WOMAC 评分呈正相关,可作为早期诊断 OA 的标志物。circRNA 可通过 miRNA 海绵、信号通路调控等在 OA 发挥重要作用,张学普等<sup>[12]</sup> 研究显示, circ\_0040646 在 KOA 患者和 KOA 软骨细胞中呈显著高表达,通过靶向抑制 miR-188-3p

表达调控软骨细胞的增殖、凋亡和分化,促进 KOA 的发展。circPhc3 是一种 circRNA,有研究显示,氧葡萄糖剥夺(OGD)后人脑微血管内皮细胞(BMECs)中 circPHC3 呈高表达,敲低 circPHC3 表达可抑制 OGD 处理的人 BMECs 细胞死亡和凋亡<sup>[13]</sup>。WANG 等<sup>[14]</sup> 研究显示, circPhc3 在人和小鼠 OA 软骨中表达水平降低,通过靶向调控 miR-93-3p 表达水平,调节软骨细胞基质代谢,参与 OA 发展。本研究结果显示, KOA 患者血清及关节液 circPhc3 表达水平显著降低,与 WANG 等<sup>[14]</sup> 研究结果类似,提示 circPhc3 可能参与 KOA 疾病发生。本研究还发现, K-L 分级

为Ⅲ级与Ⅳ级患者血清及关节液 circPhc3 表达水平显著低于Ⅱ级患者,Ⅳ级患者血清及关节液 circPhc3 表达水平显著低于Ⅲ级患者,提示 circPhc3 表达水平可反映 KOA 患者病情严重程度。

miRNA 在 RA、OA 等疾病中发挥重要调控作用,miR-34a-5p 属于 miRNA 之一,miR-34a-5p 与肿瘤、RA、OA、炎症性疾病等发展密切相关<sup>[15-16]</sup>。有研究显示,miR-34a-5p 在 OA 患者软骨组织及膝关节液中表达水平升高,LncRNA SNHG7 可靶向调控 miR-34a-5p 表达水平,抑制软骨细胞凋亡和自噬<sup>[17]</sup>。另有研究显示,在大鼠软骨细胞和软骨肉瘤细胞中,抑制 miR-34a 表达可靶向调控 delta 样蛋白 1(DLL1)表达调节 PI3K/AKT 通路,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,减轻 OA 大鼠关节软骨细胞死亡和软骨损伤<sup>[18]</sup>。在 RA 中,miR-34a-5p 可抑制 X-box 结合蛋白 1(XBP1)的表达,抑制成纤维细胞样滑膜细胞的增殖及 TNF- $\alpha$ 、IL-6 炎症因子的释放<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,miR-34a-5p 在 KOA 患者血清与关节液中表达水平升高,与报道结果一致,且 K-L 分级越高,miR-34a-5p 表达水平越高,提示 miR-34a-5p 与 KOA 患者病情严重程度有关。

本研究中,KOA 患者血清 circPhc3 表达水平显著升高,miR-34a-5p 表达水平降低,表明 circPhc3、miR-34a-5p 参与 KOA 的发生发展,通过相关性分析显示,circPhc3 与 miR-34a-5p 呈负相关,且 starbase 数据库分析发现二者有靶向结合位点,推测 circPhc3 可能靶向负调控 miR-34a-5p 表达,调控软骨细胞增殖、凋亡及炎症反应,参与 KOA 的发生发展。WOMAC 评分可从疼痛、僵硬和躯体功能三大方面评价膝关节的结构和功能,分值越低代表患者功能状态越好<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,KOA 患者随着 K-L 分级增高,WOMAC 评分也升高,相关性分析显示,circPhc3 表达水平与 K-L 分级及 WOMAC 评分呈负相关,miR-34a-5p 表达水平与 K-L 分级及 WOMAC 评分呈正相关,且进一步研究显示,血清及关节液 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平联合预测 KOA 患者严重程度的 AUC 显著高于二者单独预测。这提示 circPhc3、miR-34a-5p 与 KOA 患者病情有关,检测 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平有助于 KOA 的病情评估。通过对 KOA 患者膝关节置换术后随访发现,复发组患者血清及关节液 circPhc3 表达水平显著低于未复发组,miR-34a-5p 表达水平显著高于未复发组,提示 circPhc3、miR-34a-5p 表达水平与患者预后有关,可能用于患者的术后评估。

综上所述,KOA 患者血清及关节液 circPhc3 呈低表达、miR-34a-5p 呈高表达,且与 KOA 患者病情及预后相关,可能成评估 KOA 病情严重程度及预后的标志物。但本研究样本量较小,未进行多中心验证,且随访时间有限,可能使结果具有一定局限性,有

待后续扩大样本量、增加随访时间对研究结果进行验证,并对其相关机制进行深入研究。

## 参考文献

- [1] QUICKE J G, CONAGHAN PG, CORP N, et al. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(2): 196-206.
- [2] YUE J, AOBULIKASIMU A, SUN W, et al. Targeted regulation of FoxO1 in chondrocytes prevents age-related osteoarthritis via autophagy mechanism[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(11): 3075-3082.
- [3] GAO J, XIA S. Reduced miR-519d-3p levels in the synovium and synovial fluid facilitate the progression of post-traumatic osteoarthritis by targeting VEGF[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1478-1487.
- [4] 张健, 焦永伟, 王响, 等. 老年膝骨性关节炎患者外周血 miR-155 和 NLRP3 表达的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(17): 3694-3697.
- [5] ZHANG M, LU N, GUO X Y, et al. Influences of the lncRNA TUG1-miRNA-34a-5p network on fibroblast-like synoviocytes (FLSs) dysfunction in rheumatoid arthritis through targeting the lactate dehydrogenase A (LDHA) [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(9): 1-10.
- [6] ENDISHA H, DATTA P, SHARMA A, et al. MicroRNA-34a-5p promotes joint destruction during osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(3): 426-439.
- [7] EMRANI P S, KATZ J N, KESSLER C L, et al. Joint space narrowing and Kellgren-Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(8): 873-82.
- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(12): 705-715.
- [9] 李军, 张老追. 血清和滑液 BMP-2 表达与骨关节炎患者 KL 分级及 WOMAC 评分的相关性[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(7): 1302-1304.
- [10] LIU Y, LI Q, GAO Z, et al. Circ-SPG11 knockdown hampers IL-1 $\beta$ -induced osteoarthritis progression via targeting miR-337-3p/ADAMTS5 [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 392-405.
- [11] CHEN C. Serum hsa\_circ\_101178 as a potential biomarker for early prediction of osteoarthritis [J]. *Clin Lab*, 2020, 66(8): 1577-1582.
- [12] 张学普, 吴月欣, 赵浩森, 等. 环状 RNA circ\_0040646 靶向抑制 miR-188-3p 调控膝骨关节炎软骨细胞的增殖、分化和凋亡[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(20): 3141-3146.
- [13] XU X, WU Z, QIU H, et al. Circular RNA circPHC3 promotes cell death and apoptosis in human BMECs after oxygen glucose deprivation via miR-455-5p/TRAF3 axis in vitro[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17(1): 147-156.

• 论 著 •

# 肾移植术后早期 Th1/Th2 细胞平衡与 BK 病毒感染及肾功能的关系\*

刘跃闻, 何 龙, 李 昕<sup>△</sup>, 杨宏伟

北部战区总医院器官移植中心, 辽宁沈阳 110000

**摘要:**目的 探究肾移植术后早期辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 细胞平衡与 BK 病毒(BKV)感染及肾功能的关系。方法 选择该院器官移植中心 2022 年 3 月至 2024 年 3 月接受肾移植术的 198 例患者为研究对象, 根据术后 3 个月内是否发生 BKV 感染分为 BKV 阴性组( $n=162$ )和 BKV 阳性组( $n=36$ )。通过拆分指标对单因素分析差异有统计学意义的指标进行独立相关性分析, 采用水平分层回归模型分析不同临床病理特征与 Th1/Th2 的关系; 限制性立方样条分析 Th1/Th2 与 BKV 阳性的剂量-反应关系, 广义相加模型(GAM)分析 BKV 载量对肾功能的影响, 并分析 Th1/Th2 对 BKV 载量与肾功能关系的影响。结果 与 BKV 阴性组对比, BKV 阳性组肾小球基膜厚度、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、胱抑素 C(CysC)及肾小管萎缩间质纤维化(IFTA)和急性肾小管间质损伤(ATIL)的比例显著增加( $P<0.05$ ), 动脉纤维素样坏死和管周毛细血管基底膜分层患者显著增加( $P<0.05$ ), Th1/Th2、肾小球滤过率(GFR)水平显著降低( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, Th1/Th2 与 BKV 阳性存在独立相关性( $OR=0.64, 95\%CI: 0.55\sim 0.76, P<0.001$ )。分层回归分析显示, 肾小球基膜厚度、IFTA、ATIL、动脉纤维素样坏死、管周毛细血管基底膜分层、Scr、BUN、CysC 会对 Th1/Th2 产生负向影响关系( $\beta<0.05, P<0.05$ ), GFR 会对 Th1/Th2 产生正向影响关系( $\beta>0.05, P<0.05$ )。限制性立方样条分析显示, Th1/Th2 与 BKV 阳性存在非线性关系(非线性检验  $P<0.001$ ), 特别当 Th1/Th2 $<13.03\%$ 时, BKV 阳性的发生风险随着 Th1/Th2 的降低而升高。GAM 分析结果显示, BKV 载量对 GFR 的正向作用具有统计学意义( $P<0.05$ ), BKV 载量对 Scr、BUN、CysC 的负向作用具有统计学意义( $P<0.05$ )。在 Th1/Th2 低水平下, BKV 高载量不增加肾功能损害的风险, 而在 Th1/Th2 低水平和高水下, BKV 中载量对肾功能的保护作用不再显著, 中水平-低水平 Th1/Th2 能降低 BKV 高载量对肾功能的危害作用。结论 Th1/Th2 细胞平衡是 BKV 感染的独立影响因素, 能降低 BKV 感染对肾功能的危害作用, 动态监测 Th1/Th2 细胞平衡对尽早发现 BKV 感染具有重要临床意义。

**关键词:**肾移植术; 辅助性 T 细胞; BK 病毒感染; 肾功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.07.007

中图法分类号:R699.2

文章编号:1673-4130(2026)07-0808-09

文献标志码:A

## Relationship between early postoperative Th1/Th2 cell balance, BK virus infection, and renal function after kidney transplantation\*

LIU Yuewen, HE Long, LI Xin<sup>△</sup>, YANG Hongwei

Organ Transplantation Center, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, Liaoning 110000, China

**Abstract: Objective** To explore the relationship between early postoperative helper T cell (Th)1/Th2 cell balance and BK virus (BKV) infection as well as renal function after kidney transplantation. **Methods** A total of 198 patients who underwent kidney transplantation from March 2022 to March 2024 in organ transplantation department of the hospital were selected as the study objects, and they were divided into BKV-negative group ( $n=162$ ) and BKV-positive group ( $n=36$ ) according to whether BKV infection occurred within 3 months after surgery. The independent correlation analysis of the indicators with statistically significant differences in the univariate analysis was carried out by splitting the indicators. The horizontal stratified regression model was used to analyze the relationship between different clinicopathological features and Th1/Th2. Restricted cubic spline analysis was used to explore the dose-response relationship between Th1/Th2 and BKV positivity. Generalized additive models (GAM) were employed to analyze the impact of BKV load on re-

\* 基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2022JH2 101500039)。

作者简介:刘跃闻,男,主治医师,主要从事泌尿外科、肾移植研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:18909882229@qq.com。