

• 论 著 •

骨关节炎患者血清 HDAC3 表达水平及临床意义*

李 美¹, 王胜杰², 王 霞¹, 李文哲², 张梦伟¹, 于桂泳¹

哈励逊国际和平医院: 1. 康复医学科; 2. 骨外科, 河北衡水 053000

摘 要: **目的** 探究骨关节炎(OA)患者血清组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)表达水平及临床意义。**方法** 选取该院 2021 年 10 月至 2023 年 1 月收治的 128 例 OA 患者为研究对象(OA 组), 根据 Kellgren-Lawrence(K-L)评分系统将 OA 患者分为Ⅱ级组($n=52$)、Ⅲ级组($n=46$)、Ⅳ级组($n=30$)3 个亚组, 另选取同期进行健康体检的体检健康者 128 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定所有受试者血清 HDAC3 表达水平; 比较不同组间 OA 患者血清 HDAC3 表达水平及 OA 症状评分; Spearman 相关性分析 OA 患者血清 HDAC3 表达水平与 K-L 分级、OA 症状评分[疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及骨关节炎指数(WOMAC)总分]之间的关系; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HDAC3 对 OA 的预测价值。**结果** 与对照组相比, OA 组患者血清 HDAC3 表达水平显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 不同 K-L 分级 OA 患者血清 HDAC3 表达水平及症状评分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 随着 K-L 分级的增加, OA 患者血清 HDAC3 表达水平、疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及 WOMAC 总分均显著增加, 差异有统计学意义($P<0.05$); Spearman 相关性分析显示, 血清 HDAC3 表达水平与 K-L 分级呈显著正相关($r=0.514, P<0.05$), HDAC3 表达水平与疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及 WOMAC 总分均呈显著正相关($P<0.05$); ROC 曲线结果显示, 血清 HDAC3 诊断 OA 的曲线下面积为 0.857(95%CI: 0.809~0.905), 灵敏度为 81.3%, 特异度为 70.4%。**结论** OA 患者血清 HDAC3 表达水平显著升高, 且随着 K-L 分级的增加, 血清 HDAC3 表达水平逐渐增加, HDAC3 是预测 OA 的有效指标。

关键词: 骨关节炎; 组蛋白去乙酰化酶 3; 临床意义**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.012**中图法分类号:** R684.3; R446.6**文章编号:** 1673-4130(2024)09-1085-05**文献标志码:** A

Expression level and clinical significance of serum HDAC3 in patients with osteoarthritis*

LI Mei¹, WANG Shengjie², WANG Xia¹, LI Wenzhe², ZHANG Mengwei¹, YU Guiyong¹

1. Department of Rehabilitation Medicine; 2. Department of Orthopedics, Harrison

International Peace Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression level and clinical significance of serum histone deacetylase 3 (HDAC3) in patients with osteoarthritis (OA). **Methods** A total of 128 patients with OA admitted to the hospital from October 2021 to January 2023 were selected as the study objects (OA group). According to the Kellgren-Lawrence (K-L) scoring system, OA patients were grouped into three subgroups: grade II group ($n=52$), grade III group ($n=46$), and grade IV group ($n=30$). Another 128 healthy individuals who underwent physical examinations were regarded as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to compare and measure the serum HDAC3 expression levels of all study objects. The serum HDAC3 expression levels and OA symptom scores were compared among different groups. Spearman correlation was applied to analyze the relationship between serum HDAC3 expression level and K-L grade, and OA symptom scores [pain score, stiffness score, joint function score, and total Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) osteoarthritis index score]. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of serum HDAC3 for OA. **Results** Compared with the control group, the serum HDAC3 expression level in the OA group was obviously increased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were obvious differences in serum HDAC3 expression level and symptom score among OA patients with different K-L grades ($P<0.05$). As the K-L grades of the disease increased, the serum HDAC3 expression level, pain score, stiffness score, joint function score, and total WOMAC score of OA

* 基金项目: 衡水市科学技术研究与发展计划项目 (2022014080Z)。

作者简介: 李美, 女, 主治医师, 主要从事康复医学研究。

patients all obviously increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum HDAC3 expression level was obviously positively correlated with the K-L grades ($r = 0.514, P < 0.05$), and HDAC3 expression level was obviously positively correlated with pain score, stiffness score, joint function score, and total WOMAC score ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve of serum HDAC3 in diagnosing OA was 0.857 (95% CI: 0.809–0.905), with a sensitivity of 81.3% and a specificity of 70.4%. **Conclusion** The serum HDAC3 expression level in OA patients obviously increases, and with the increase of K-L grade, the serum HDAC3 expression level gradually increases. HDAC3 is an effective indicator for predicting OA.

Key words: osteoarthritis; histone deacetylase 3; clinical significance

骨关节炎(OA)是一种以软骨、软骨下骨及其他关节组织炎症性损伤为主要特征的退行性关节疾病,是老年人中常见的关节疾病^[1]。OA可能引起患者关节功能丧失,使患者远期致残率增加^[2]。OA发病有一个“沉默期”,在“沉默期”的患者没有任何临床症状,影像学检查也未能发现异常,但关节组织已经开始病变^[3]。因此,探寻与OA发病相关的生物分子,对早期诊断OA、降低患者致残率至关重要。相关研究显示,OA发病机制涉及细胞凋亡、焦亡、炎症等多种生物学调节过程,且目前研究认为炎症在OA发病过程中发挥重要作用^[4-6]。组蛋白去乙酰化酶3(HDAC3)是HDAC家族成员之一,参与调控机体炎症反应、氧化应激等过程。既往研究显示,骨髓间充质干细胞通过靶向HDAC3和STAT1/NFκB p65来抑制软骨细胞和软骨的焦亡进而改善OA^[7-8]。目前关于HDAC3表达与OA的关系报道较少,基于此,本研究对OA患者血清中HDAC3表达水平进行测定,探讨HDAC3表达与OA的关系,以期为OA的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2021年10月至2023年1月收治的128例OA患者为研究对象(OA组),其中男58例,女70例,年龄45~80岁,平均(59.17±8.11)岁。纳入标准:(1)符合《中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)》^[9]中相关诊断标准;(2)既往无关节手术史;(3)临床资料完整。排除标准:(1)肝、肾功能异常患者;(2)合并类风湿性关节炎患者;(3)合并精神疾病患者;(4)合并恶性肿瘤患者;(5)感染患者。另选取同期在本院进行健康体检的体检健康者128例作为对照组,其中男60例,女68例,年龄46~82岁,平均(60.13±8.27)岁。本研究通过本院伦理委员会批准(批号:2021-835),所有受试者或其家属知情并同意。

1.2 方法

1.2.1 血清HDAC3表达水平检测 采集所有受试者晨起空腹肘静脉血3 mL,待血液凝固后3 500 r/min离心10 min分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清HDAC3表达水平。试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,严格根据试剂盒说明书

进行操作。

1.2.2 Kellgren-Lawrence(K-L)分级 根据K-L评分系统对OA患者进行分组,其中Ⅱ级组46例,男20例,女26例,年龄46~78岁,平均(59.23±8.15)岁(Ⅱ级为关节间隙可疑狭窄或中度关节间隙变窄,有明显骨赘);Ⅲ级组46例,男20例,女26例,年龄46~78岁,平均(59.23±8.15)岁(Ⅲ级为中等大小骨赘形成,伴有骨囊肿、骨赘,关节间隙狭窄明显);Ⅳ级组30例,男15例,女15例,年龄46~80岁,平均(59.65±8.19)岁(Ⅳ级为伴有大量骨赘,骨质严重硬化改变,出现关节畸形),3组基本资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2.3 OA症状评分 根据西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)总分^[10]对OA患者症状严重程度进行评分,包括疼痛、僵硬、关节功能3个部分,一共24个项目,每项进行5级评分法评分。分值越高,OA患者症状越严重。OA严重程度:<80分为轻度,80~120分为中度,>120分为重度。

1.2.4 观察指标 比较OA组与对照组一般资料及血清HDAC3表达水平;比较不同K-L分级OA患者血清HDAC3表达水平及症状评分对比;分析血清HDAC3表达水平与K-L分级及OA症状评分的相关性;分析血清HDAC3诊断OA的效能。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间差异比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较进行SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间行 χ^2 检验;采用Spearman相关性分析OA患者血清HDAC3表达水平与K-L分级、OA症状评分(疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及WOMAC总分)之间的关系;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清HDAC3对OA的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及血清HDAC3表达水平对比 OA组与对照组在性别、年龄、体重指数(BMI)及职业比较上,差异无统计学意义($P > 0.05$),在HDAC3表达水平上比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且OA

组患者血清 HDAC3 表达水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料及血清 HDAC3 表达水平对比 [n/n 或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	OA 组 ($n=128$)	对照组 ($n=128$)	χ^2/t	P
性别(男/女)	58/70	60/68	0.063	0.802
年龄(岁)	59.16 $\pm$ 8.11	60.13 $\pm$ 8.27	0.947	0.344
BMI(kg/m ²)	23.21 $\pm$ 3.07	23.42 $\pm$ 3.14	0.541	0.589
职业(体力/非体力)	55/73	68/60	2.645	0.104
HDAC3(mg/L)	3.70 $\pm$ 0.98	2.62 $\pm$ 0.84	9.467	<0.001

2.2 不同 K-L 分级 OA 患者血清 HDAC3 表达水平及症状评分对比 不同 K-L 分级 OA 患者血清 HDAC3 表达水平及症状评分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 随着 K-L 分级的增加, OA 患者血清

HDAC3 表达水平、疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及 WOMAC 总分均显著增加, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。

2.3 血清 HDAC3 表达水平与 K-L 分级之间的关系 Spearman 相关性分析显示, 血清 HDAC3 表达水平与 K-L 分级呈显著正相关($r=0.514$, $P<0.05$), 见图 1。

2.4 血清 HDAC3 表达水平与 OA 症状评分的相关性 Spearman 相关性分析显示, 血清 HDAC3 表达水平与疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及 WOMAC 总分均呈显著正相关($P<0.05$), 见表 3。

2.5 血清 HDAC3 诊断 OA 的效能 ROC 曲线结果显示, 血清 HDAC3 诊断 OA 的曲线下面积(AUC)为 0.857(95%CI: 0.809~0.905), 截断值为 3.09 mg/L, 灵敏度为 81.3%, 特异度为 70.4%, 见图 2。

表 2 不同 K-L 分级 OA 患者血清 HDAC3 表达水平及症状评分对比($\bar{x}\pm s$)						
组别	n	HDAC3(mg/L)	疼痛评分(分)	僵硬评分(分)	关节功能评分(分)	WOMAC 总分(分)
Ⅱ级组	52	3.12 $\pm$ 0.86	3.74 $\pm$ 1.17	3.23 $\pm$ 1.05	22.27 $\pm$ 3.86	29.37 $\pm$ 4.27
Ⅲ级组	46	3.87 $\pm$ 1.01 ^a	5.83 $\pm$ 1.82 ^a	5.41 $\pm$ 1.31 ^a	36.14 $\pm$ 4.92 ^a	47.41 $\pm$ 5.93 ^a
Ⅳ级组	30	4.43 $\pm$ 1.14 ^{ab}	8.91 $\pm$ 1.94 ^{ab}	7.48 $\pm$ 1.37 ^{ab}	53.44 $\pm$ 6.53 ^{ab}	69.87 $\pm$ 7.01 ^{ab}
F		17.933	97.111	118.141	378.002	500.190
P		<0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

注: 与Ⅱ级组相比, ^a $P<0.05$; 与Ⅲ级组相比, ^b $P<0.05$ 。

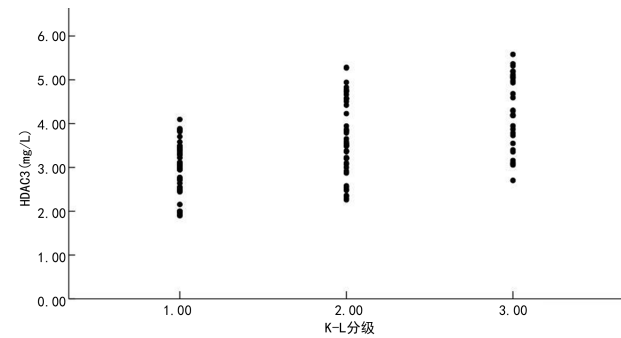


图 1 血清 HDAC3 表达水平与 K-L 分级之间的关系

表 3 血清 HDAC3 表达水平与 OA 症状评分的相关性		
指标	HDAC3	
	r	P
疼痛评分	0.438	<0.01
僵硬评分	0.458	<0.01
关节功能评分	0.523	<0.01
WOMAC 总分	0.530	<0.01

3 讨论

OA 是一种全球性的高发疾病, 主要以关节的退行性改变为主, 多发于老年人群, 且随着全球老龄化进程的加快, 其发病率也呈逐年上升趋势^[11]。OA 主要临床症状包括关节肿胀变形、疼痛、骨赘增生并伴有不同程度活动障碍, 不仅使患者丧失劳动力, 还会对其家庭产生巨大的经济负担, 严重影响患者生活质量^[12]。目前, OA 病因尚不明确, 诸多研究表明^[13-14], OA 是一种发生在关节软骨和滑膜间的炎症病症, 在炎症因子作用下软骨被破坏, 软骨细胞出现损伤, 继而大量死亡。另外在炎症因子及蛋白酶作用下, 软骨基质被大量降解。若患者得不到及时的就医, 软骨组织将出现不可逆的损伤, 因此准确诊断 OA 对预防及临床方案制定至关重要。

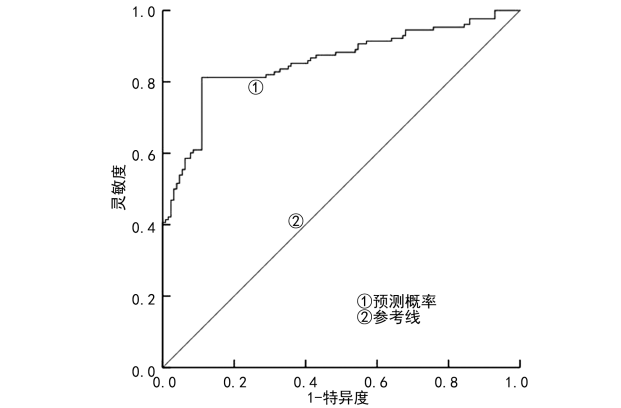


图 2 血清 HDAC3 诊断 OA 的 ROC 曲线

WOMAC 评分系统是一种自我报告疾病特异性工具,临床上用于评估 OA 患者疼痛、关节僵硬及日常活动,然而这些量表评分准确度受一定程度的主观因素如患者其他部位疼痛的影响,易对评分结果产生误差^[15]。近年来有研究发现,生物标志物能够客观衡量和评价正常生理代谢、病理变化及药物治疗疗效等方面,客观性、准确性更佳,且生物学标志物在 OA 早期诊断、病情严重程度评估等方面发挥重要作用^[16-17]。HDAC 作为一组表观遗传修饰蛋白,可通过催化/非催化组蛋白赖氨酸残基乙酰化对基因表达进行调节,并在多种免疫疾病的发生发展过程中发挥重要作用^[18]。HDAC3 作为 HDAC 家族重要成员之一,广泛表达于人体各个组织中,在细胞增殖、分化、免疫系统发育过程中起着重要作用^[19]。近年来,已有研究证实 HDAC3 在正常软骨和软骨细胞发育中发挥一定作用,可促进软骨及正常骨组织的生长分化,参与脊柱损伤等病理过程^[20-21]。本研究结果显示,OA 组患者 HDAC3 表达水平显著高于对照组, Spearman 相关性分析结果显示,OA 患者 K-L 分级与血清 HDAC3 表达水平呈显著正相关,患者 K-L 分级越高,HDAC3 表达水平越高,提示 HDAC3 表达水平可能与 OA 患者病程进展有关。推测可能是由于 HDAC3 可促进炎症蛋白 NF-kappaB 进入细胞核内,增强其转录活性,引起炎症因子的释放,HDAC3 表达水平越高,炎症因子释放水平越高,进而促进 OA 的发生与发展^[22]。另外,本研究进一步分析血清 HDAC3 表达水平与 OA 症状评分之间的相关性显示,OA 患者血清 HDAC3 表达水平与疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分及 WOMAC 总分均呈显著正相关,表明 HDAC3 在 OA 病情发展中起着重要作用。ROC 曲线结果显示,HDAC3 诊断 OA 的 AUC 为 0.857,灵敏度和特异度分别为 81.3%和 70.4%。陈景涛等^[23]研究显示,白细胞介素-18(IL-18)诊断 OA 的 AUC 为 0.777,灵敏度和特异度分别为 90.28%和 65.38%,相比 IL-18,HDAC3 对 OA 的诊断具有较高的准确度和特异度,提示 HDAC3 对 OA 具有一定的预测价值,有望成为 OA 的诊断指标和治疗新靶点。

综上所述,OA 患者血清 HDAC3 表达水平显著升高,且 HDAC3 的异常表达与 OA 患者 K-L 分级密切相关,血清 HDAC3 对 OA 有一定的诊断价值,有望成为 OA 临床监测和诊断的辅助标志物。然而,本研究存在样本数量较少,疾病类型单一等局限性,可能会使研究结果存在一定程度的偏倚,影响准确性,因此后续可扩大样本量,深入探究血清 HDAC3 对 OA 的具体作用机制。

参考文献

[1] ABRAMOFF B,CALDERA F E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options[J]. Med Clin North

Am,2020,104(2):293-311.

[2] 刘文. 钙结合蛋白 A12、白细胞介素-6、白细胞介素-8 及血管内皮生长因子水平变化与骨关节炎患者病情程度的关系探讨[J]. 中国临床医生杂志,2019,47(4):454-456.

[3] 张蒙,朱志强,王森. 外周血核结合因子-β 核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 组织抑制剂在膝骨关节炎中的表达及与病情的相关性分析[J]. 实用医技杂志,2022,29(8):814-817.

[4] HU J,ZHOU J,WU J,et al. Loganin ameliorates cartilage degeneration and osteoarthritis development in an osteoarthritis mouse model through inhibition of NF-κB activity and pyroptosis in chondrocytes[J]. J Ethnopharmacol,2020,30(247):112261.

[5] LI Y,WU Y,JIANG K,et al. Mangiferin prevents TBHP-induced apoptosis and ECM degradation in mouse osteoarthritic chondrocytes via restoring autophagy and ameliorates murine osteoarthritis[J]. Oxid Med Cell Longev,2019,2019:8783197.

[6] JIANG L,XU K,LI J,et al. Nesfatin-1 suppresses interleukin-1β-induced inflammation, apoptosis, and cartilage matrix destruction in chondrocytes and ameliorates osteoarthritis in rats[J]. Aging (Albany NY),2020,12(2):1760-1777.

[7] XU H,XU B. BMSC-derived exosomes ameliorate osteoarthritis by inhibiting pyroptosis of cartilage via delivering miR-326 targeting HDAC3 and STAT 1//NF-κB p65 to chondrocytes[J]. Mediators Inflamm,2021,2021:9972805.

[8] 徐洪港. BMSC 来源外泌体 miR-326 通过 HDAC3 抑制软骨细胞焦亡、减轻骨关节炎软骨损伤的机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2022.

[9] 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):1291-2314.

[10] BELLAMY N,BUCHANAN W W,GOLDSMITH C H, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee[J]. J Rheumatol,1988,15:1833-1840.

[11] BORTOLUZZI A,FURINI F,SCIRÈ C A. Osteoarthritis and its Management-Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors[J]. Autoimmun Rev,2018,17(11):1097-1104.

[12] 周亮,陈兴真,李振宇,等. lncRNA HOTAIR 在白细胞介素 1β 介导骨关节炎中的作用机制[J]. 中国组织工程研究,2022,26(35):5607.

[13] 李大鹏,毛良浩,郑其平. 滑膜在骨关节炎发病机制及治疗中的作用[J]. 中国矫形外科杂志,2020,28(5):430-434.

[14] 曾惠琼,黄新民,伍少霞,等. 膝骨关节炎与外周血 IL-4, IL-6,IL-17A 的相关性分析[J]. 风湿病与关节炎,2019,8(6):17-19.

(下转第 1095 页)

- Nutrients, 2020, 12: 998, 1017.
- [6] QURBAN R, SAEED S, KANWAL W, et al. Potential immune modulatory effect of vitamin D in HIV infection: a review[J]. Clin Nutr ESPEN, 2022, 47: 1-8.
 - [7] 李慧敏, 徐欢, 周湧. 类风湿关节炎患者血清维生素 D 水平与 IL-10、IL-37、IL-6 和 IL-17 的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(13): 1612-1615.
 - [8] BATTAGLIA Y, COJOCARU E, FIORINI F, et al. Vitamin D in kidney transplant recipients[J]. Clin Nephrol, 2020, 93(2): 57-64.
 - [9] KALLURI H V, SACHA L M, INGEMI A I, et al. Low vitamin D exposure is associated with higher risk of infection in renal transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2017, 31(5): 12955.
 - [10] RECH M A, FLEMING J N, MOORE C L. 25-hydroxyvitamin D deficiency and opportunistic viral infections after kidney transplant[J]. Exp Clin Transplant, 2014, 12(2): 95-100.
 - [11] FERNÁNDEZ-RUIZ M, CORBELLA L, MORALES-CARTAGENA A, et al. Vitamin D deficiency and infection risk in kidney transplant recipients: a single-center cohort study[J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20(6): e12988.
 - [12] LUCIANO M, GIULIA A, ELISA B, et al. 1, 25-dihydroxy vitamin D circulating levels, calcitriol administration, and incidence of acute rejection, CMV infection, and polyoma virus infection in renal transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2016, 30(10): 1347-1359.
 - [13] LEE JOHN R, DADHANIA D, AUGUST P, et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and acute cellular rejection in kidney allograft recipients[J]. Transplantation, 2014, 98(3): 292-299.
 - [14] 石炳毅, 范宇. 器官移植受者 BK 病毒感染和 BK 病毒性肾病临床诊疗规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(3): 237-242.
 - [15] 马媛, 李冰玉, 马宁, 等. 同种异体肾移植术后 BK 病毒感染的危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17): 2687-2691.
 - [16] SHARMA R, ZACHARIAH M. BK virus nephropathy: prevalence, impact and management strategies[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2020, 7(13): 187-192.
 - [17] HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCH OFF-FERRARI H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1911-1930.
 - [18] TIMALSINA S, SIGDEL M R, BANIYA S, et al. Status of vitamin D and parameters of calcium homeostasis in renal transplant recipients in Nepal: a cross-sectional study[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 290.
 - [19] 潘刚, 王谨涵, 席春生, 等. 维生素 D 在肾移植中应用的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(4): 376-379.
 - [20] 夏征, 周林. 维生素 D₃ 在移植免疫中的应用进展[J]. 器官移植, 2023, 14(2): 313-318.
 - [21] LIU Y, KONG C, HU H, et al. Risk factors for BK virus infection in DCD donor kidney transplant recipients[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 12(10): 1181743.
 - [22] 张泽华, 王钰雄, 刘斌, 等. 肾移植术后 BK 病毒感染危险因素分析[J]. 中华器官移植杂志, 2022, 43(9): 519-524.
 - [23] PIVONELLO R, AURIEMMA R S, PIVONELLO C, et al. Sex disparities in COVID-19 severity and outcome: are men weaker or women stronger? [J]. Neuroendocrinology, 2021, 111(11): 1066-1085.
 - [24] FORSYTH K S, ANGUERA M C. Time to get ill: the intersection of viral infections, sex and the X chromosome [J]. Curr Opin Physiol, 2021, 19: 62-72.
 - [25] 张倩倩, 谢亚龙, 汪峰, 等. 外周血淋巴细胞亚群绝对值和功能的动态监测在肾移植术后早期病毒感染风险预测中的价值[J]. 器官移植, 2022, 13(1): 80-87.

(收稿日期: 2023-09-12 修回日期: 2023-12-28)

(上接第 1088 页)

- [15] RIDDLE D L, PERERA R A. The WOMAC pain scale and crosstalk from co-occurring pain sites in people with knee pain: a causal modeling study[J]. Phys Ther, 2020, 100(10): 1872-1881.
- [16] 王汉, 符林雄, 李儒琳. 膝关节炎患者血清细胞因子样蛋白 1 水平变化及临床意义[J]. 南昌大学学报(医学版), 2022, 62(6): 42-48.
- [17] 李金明, 王辉, 张志毅. 骨关节炎诊断生物标记物研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(9): 631-634.
- [18] 史添立, 罗贞, 焦石. 组蛋白去乙酰化酶 3、TGFβ1 在狼疮肾炎组织病理中的表达及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(4): 606-609.
- [19] ZHAO H, PAN S, DUAN J, et al. Integrative analysis of m6A regulator-mediated RNA methylation modification patterns and immune characteristics in lupus nephritis [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 724837.
- [20] 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.
- [21] CHEN S, YE J, CHEN X, et al. Valproic acid attenuates traumatic spinal cord injury-induced inflammation via STAT1 and NF-κB pathway dependent of HDAC3[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15: 1-14.
- [22] 张赫. HDAC3 在运动治疗骨性关节炎中的作用和机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [23] 陈景涛, 陈有, 李玉静, 等. 关节滑液中白细胞介素-18 水平与膝骨关节炎病情的相关性分析[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(3): 24-28.

(收稿日期: 2023-09-22 修回日期: 2023-12-30)