

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.12.015

创伤性膝骨关节炎患者血清 PACAP、TRPV5 水平 及其与预后的相关性分析*

刘 威,郑华龙[△],杨 军

武警安徽省总队医院骨科二病区,安徽合肥 230001

摘 要:目的 探讨创伤性膝骨关节炎(PTKOA)患者血清垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)、瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 5(TRPV5)水平及其与预后的相关性。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 168 例 PTKOA 患者作为 PTKOA 组,另选取同期该院 58 例健康体检者作为对照组。根据 Kellgren-Lawrence(K-L)分级标准将 PTKOA 组分为Ⅰ级组、Ⅱ级组、Ⅲ级组和Ⅳ级组;随访 1 年后根据预后将 PTKOA 组分为预后不良组和预后良好组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 PACAP、TRPV5 水平。采用 Spearman 相关分析 PTKOA 患者血清 PACAP、TRPV5 水平与 K-L 分级的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 PTKOA 患者预后不良的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PACAP、TRPV5 水平对 PTKOA 患者预后不良的预测价值。**结果** PTKOA 组血清 PACAP 水平低于对照组,TRPV5 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Ⅰ级、Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级组血清 PACAP 水平依次降低,TRPV5 水平依次升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,PTKOA 患者血清 PACAP 水平与 K-L 分级呈负相关($P<0.05$),血清 TRPV5 水平与 K-L 分级呈正相关($P<0.05$)。随访 1 年,168 例 PTKOA 患者预后不良发生率为 31.55%(53/168)。预后不良组血清 PACAP 水平低于预后良好组,TRPV5 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。K-L 分级为Ⅲ~Ⅳ级、TRPV5 水平升高为 PTKOA 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$),PACAP 水平升高为 PTKOA 患者预后不良的独立保护因素($P<0.05$)。血清 PACAP、TRPV5 联合预测 PTKOA 患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.893,大于血清 PACAP、TRPV5 单独预测 PTKOA 患者预后不良的 AUC(0.755、0.743),差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PTKOA 患者血清 PACAP 水平降低和 TRPV5 水平升高与病情加重和预后不良均密切相关,血清 PACAP、TRPV5 联合检测对 PTKOA 患者预后不良预测价值较高。

关键词:创伤性膝骨关节炎; 垂体腺苷酸环化酶激活肽; 瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 5; 预后

中图分类号:R684.3;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)12-1661-06

Analysis of serum PACAP and TRPV5 levels in patients with traumatic knee osteoarthritis and their correlation with prognosis*

LIU Wei,ZHENG Hualong[△],YANG Jun

The Second Department of Orthopaedics,Anhui Provincial Corps Hospital of
Armed Police,Hefei,Anhui 230001,China

Abstract: Objective To investigate the serum pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 (TRPV5) levels in patients with traumatic knee osteoarthritis (PTKOA) and their correlation with prognosis. **Methods** A total of 168 PTKOA patients admitted to the hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the PTKOA group, and 58 healthy physical examination subjects in the hospital during the same period were selected as the control group. According to Kellgren-Lawrence (K-L) grading criteria, the PTKOA group was divided into grade I group, grade II group, grade III group and grade IV group. After one-year follow-up, the PTKOA group was divided into poor prognosis group and good prognosis group according to prognosis. Serum levels of PACAP and TRPV5 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum PACAP, TRPV5 levels and K-L grade in PTKOA patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis of PTKOA patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum PACAP and TRPV5 levels for poor prognosis of PTKOA patients. **Results** The PTKOA group had a significantly lower serum

* 基金项目:安徽省卫生健康委员会科研项目(AHWJ2020b029)。

作者简介:刘威,男,主治医师,主要从事创伤性膝骨关节炎方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:belmont77@163.com。

PACAP level and a significantly higher serum TRPV5 level than the control group ($P < 0.05$). The level of serum PACAP decreased and the level of TRPV5 increased in order of grade I, II, III and IV groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum PACAP level in PTKOA patients was negatively correlated with K-L grade ($P < 0.05$), and serum TRPV5 level was positively correlated with K-L grade ($P < 0.05$). After 1 year of follow-up, the incidence of poor prognosis of 168 PTKOA patients was 31.55% (53/168). The level of serum PACAP in the poor prognosis group was lower than that in the good prognosis group, and the level of TRPV5 was higher than that in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). K-L grade III-IV and increased TRPV5 level were independent risk factors for poor prognosis of PTKOA patients ($P < 0.05$), and increased PACAP level was an independent protective factor for poor prognosis of PTKOA patients ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum PACAP and TRPV5 combined to predict the poor prognosis of PTKOA patients was 0.893, which was larger than the AUC of serum PACAP or TRPV5 alone (0.755, 0.743), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The decrease of serum PACAP level and the increase of TRPV5 level in PTKOA patients are closely related to the aggravation of the disease and the poor prognosis. The combined detection of serum PACAP and TRPV5 has a high predictive value for the poor prognosis of PTKOA patients.

Key words: traumatic knee osteoarthritis; pituitary adenylate cyclase-activating peptide; transient receptor potential cation channel subfamily V member 5; prognosis

膝关节关节炎(KOA)是由多种因素引起关节软骨脱失、溃疡、破裂、纤维化的关节退行性疾病,是我国骨关节炎和老年人致残的首要病因^[1-2]。创伤性 KOA(PTKOA)是指因创伤或超负荷引起的 KOA,临床常通过人工关节置换术或药物进行治疗,但仍有部分患者预后不良(膝关节功能恢复不良)^[3]。及时预测 PTKOA 患者预后对指导临床针对性干预和改善膝关节功能很有必要。有研究表明,炎症反应、细胞死亡和氧化应激参与 KOA 的发生和发展^[4-6]。垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)是一种血管活性肽,能通过抗炎、抗氧化、抗凋亡作用保护软骨细胞^[7]。瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 5 (TRPV5)是一种 Ca^{2+} 跨膜转运通道,能通过诱导钙超载促进炎症反应和细胞死亡^[8]。据报道, KOA 患者关节滑液 PACAP 水平降低,并且与膝关节功能有关^[9];骨关节炎大鼠关节软骨组织中 TRPV5 水平升高,与关节负荷加重密切相关^[10]。但关于 PTKOA 患者血清 PACAP、TRPV5 水平与预后的相关性尚少有报道,基于此,本研究对 PTKOA 患者血清 PACAP、TRPV5 水平与预后的相关性进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月本院收治的 168 例 PTKOA 患者作为 PTKOA 组,根据 Kellgren-Lawrence(K-L)分级^[11]将 PTKOA 组分为 I 级组、II 级组、III 级组和 IV 级组。另选取同期本院 58 例健康体检者作为对照组。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)临床资料完整;(3)符合《膝关节关节炎中西医结合诊疗指南》^[12]中 PTKOA 的诊断标准;(4)单侧 PTKOA;(5)能接受随访。排除标准:(1)其他原因所致的 KOA 或伴有髌、足等其他部位骨关节炎患者;

(2)合并急、慢性感染患者;(3)恶性肿瘤患者;(4)合并类风湿关节炎、化脓性关节炎等其他关节疾病的患者;(5)合并自身免疫系统疾病或近期使用免疫抑制剂的患者;(6)存在重大器官功能严重不全的患者;(7)失访或随访期间死亡的患者;(8)膝关节先天性畸形患者。PTKOA 组中男 77 例,女 91 例;年龄 37~84 岁,平均 (58.77 ± 8.29) 岁;体质指数(BMI)为 $18.24 \sim 28.90 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.37 \pm 2.41) \text{ kg/m}^2$;病程 1~5 年,平均 (3.27 ± 0.66) 年;发病部位:左侧 75 例,右侧 93 例。对照组中男 31 例,女 27 例;年龄 32~77 岁,平均 (57.52 ± 8.32) 岁;BMI 为 $18.24 \sim 27.52 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.98 \pm 2.18) \text{ kg/m}^2$ 。PTKOA 组和对照组性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(WJYY-2020AH-01)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集并统计 PTKOA 组临床资料,包括血压、吸烟史、饮酒史、病史、半月板撕裂、治疗方式(手术治疗、保守治疗)、镇痛药物和其他治疗药物等。

1.2.2 血清 PACAP、TRPV5 水平检测 采集 PTKOA 组入院第 2 天、对照组体检当天空腹肘静脉血 3 mL,以 $3\,000 \times g$ 离心 25 min(离心半径 15 cm),取上层血清采用上海恒雅生物科技有限公司提供的 PACAP 酶联免疫吸附试验试剂盒(货号:XY1526A)和上海美轩生物科技有限公司提供的 TRPV5 酶联免疫吸附试验试剂盒(货号:MEXN-0056)检测 PACAP、TRPV5 水平。

1.3 分组 PTKOA 组出院后通过电话或门诊随访

1 年,根据 Lysholm 膝关节功能评分^[13]将 PTKOA 组分为预后不良组(<70 分)和预后良好组(≥70 分)。Lysholm 膝关节功能评分包括 8 个项目,总分 0~100 分,得分越高表明膝关节功能越好。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。采用 Spearman 相关分析 PTKOA 患者血清 PACAP、TRPV5 水平与 K-L 分级的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 PTKOA 患者预后不良的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PACAP、TRPV5 对 PTKOA 患者预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PTKOA 组和对照组血清 PACAP、TRPV5 水平比较 PTKOA 组血清 PACAP 水平低于对照组,TRPV5 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PTKOA 组和对照组血清 PACAP、TRPV5 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	PACAP(pg/mL)	TRPV5(ng/mL)
PTKOA 组	168	94.33±13.09	16.94±3.57
对照组	58	159.07±32.25	6.90±1.69
<i>t</i>		-21.460	20.613
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 I 级组、II 级组、III 级组和 IV 级组血清 PACAP、TRPV5 水平比较 I 级组、II 级组、III 级组、IV 级组血清 PACAP 水平依次降低,TRPV5 水平依次升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 I 级组、II 级组、III 级组和 IV 级组血清 PACAP、TRPV5 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	PACAP(pg/mL)	TRPV5(ng/mL)
I 级组	35	113.41±6.99	12.20±1.88
II 级组	41	100.52±2.82	15.43±0.73
III 级组	60	89.66±4.30	17.93±1.05
IV 级组	32	74.31±5.37	22.20±2.37
<i>F</i>		1 172.576	781.387
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 PTKOA 患者血清 PACAP、TRPV5 水平与 K-L 分级的相关性 Spearman 相关分析结果显示,PTKOA 患者血清 PACAP 水平与 K-L 分级呈负相关,血清 TRPV5 水平与 K-L 分级呈正相关($r_s = -0.655, 0.667, P < 0.001$)。

2.4 预后不良组和预后良好组单因素分析 随访 1 年,168 例 PTKOA 患者预后不良发生率为 31.55%(53/168)。预后不良组 53 例,预后良好组 115 例。预后不良组 BMI、糖尿病比例、K-L 分级为 III~IV 级比例和 TRPV5 水平均高于预后良好组,PACAP 水平低于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);预后不良组和预后良好组性别、年龄、病程、收缩压、舒张压、发病部位、吸烟史、饮酒史等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 预后不良组和预后良好组单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]										
组别	n	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	病程 (年)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	发病部位	
		男	女						左侧	右侧
预后不良组	53	27(50.94)	26(49.06)	60.09±6.06	25.80±2.13	3.42±0.91	154.28±13.67	92.40±9.50	26(49.06)	27(50.94)
预后良好组	115	50(43.48)	65(56.52)	58.16±8.64	23.71±2.38	3.20±0.87	149.86±16.87	90.06±9.46	49(42.61)	66(57.39)
χ^2/t		0.814		1.467	5.462	1.501	1.671	1.488	0.610	
P		0.367		0.144	<0.001	0.135	0.097	0.139	0.435	

组别	n	吸烟史	饮酒史	高脂血症	冠心病	高血压	糖尿病	半月板撕裂	
								是	否
预后不良组	53	26(49.06)	21(39.62)	20(37.74)	22(41.51)	22(41.51)	26(49.06)	16(30.19)	37(69.81)
预后良好组	115	40(34.78)	37(32.17)	28(24.35)	32(27.83)	38(33.04)	32(27.83)	30(26.09)	85(73.91)
χ^2/t		3.099	0.890	3.186	3.114	1.133	7.234	0.307	
P		0.078	0.345	0.074	0.078	0.287	0.007	0.580	

组别	n	K-L 分级		治疗方式		镇痛药物			
		I~II级	III~IV级	手术治疗	保守治疗	非甾体抗炎类	阿片类	非甾体抗炎类+阿片类	注射类
预后不良组	53	13(24.53)	40(75.47)	29(54.72)	24(45.28)	30(56.60)	1(1.89)	12(22.64)	10(18.87)
预后良好组	115	63(54.78)	52(45.22)	80(69.57)	35(30.43)	77(66.96)	0(0.00)	22(19.13)	16(13.91)
χ^2/t		13.405		3.510		3.029			
P		<0.001		0.061		0.459			

续表 3 预后不良组和预后良好组单因素分析[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	糖皮质激素	抗凝药物	质子泵抑制剂	血管紧张素转化	胰岛素	他汀类药物	PACAP (pg/mL)	TRPV5 (ng/mL)
					酶抑制剂/血管 紧张素Ⅱ受体 阻滞剂				
预后不良组	53	51(96.23)	13(24.53)	47(88.68)	19(35.85)	16(30.19)	11(20.75)	85.29±10.73	18.36±2.59
预后良好组	115	111(96.52)	35(30.43)	105(91.30)	30(26.09)	34(29.57)	22(19.13)	98.50±11.09	16.27±2.79
χ^2/t		0.009	0.620	0.290	1.674	0.007	0.061	-7.248	4.613
P		0.924	0.431	0.590	0.196	0.935	0.805	<0.001	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 PTKOA 患者预后不良的影响因素 以 PTKOA 患者预后情况(预后不良=1,预后良好=0)作为因变量,BMI(原值输入)、糖尿病(是=1,否=0)、K-L 分级(Ⅲ~Ⅳ级=1,Ⅰ~Ⅱ级=0)、PACAP(原值输入)、TRPV5(原值输入)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,K-L 分级为Ⅲ~Ⅳ级、TRPV5 水平升高均是 PTKOA 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$),PACAP 水平升高是 PTKOA 患者预后不良的独立保护因素($P<0.05$)。见表 4。

2.6 血清 PACAP、TRPV5 对 PTKOA 患者预后不良的预测价值 通过多因素 Logistic 回归拟合血清 PACAP、TRPV5 水平预测概率 $[\text{Ln}(P/1-P)=-0.158\times X_{\text{PACAP}}+0.704\times X_{\text{TRPV5}}]$,以预后不良组作为阳性样本、预后良好组作为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 PACAP、TRPV5 联合预测 PTKOA 患者预后不良的 AUC 为 0.893,大于血清 PACAP、TRPV5 单独预测 PTKOA 患者预后不良的 AUC(0.755、0.743),差异均有统计学意义($Z=2.257、2.377,P=0.026、0.019$)。见表 5、图 1。

表 4 PTKOA 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
BMI	0.313	0.155	4.078	0.053	1.368(0.997~1.853)
糖尿病	0.040	0.761	0.003	0.952	1.041(0.234~4.625)
K-L 分级	1.759	0.728	5.838	0.010	5.807(1.394~24.189)
PACAP	-0.158	0.043	13.501	<0.001	0.854(0.785~0.929)
TRPV5	0.704	0.186	14.326	<0.001	2.022(1.404~2.911)

表 5 血清 PACAP、TRPV5 对 PTKOA 患者预后不良的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
PACAP	90.04 pg/mL	0.755(0.502~0.983)	69.81	76.52	0.463	<0.001
TRPV5	17.18 ng/mL	0.743(0.552~0.917)	67.92	78.26	0.462	<0.001
二者联合	—	0.893(0.816~0.947)	88.68	86.09	0.748	<0.001

注:—表示无数据。

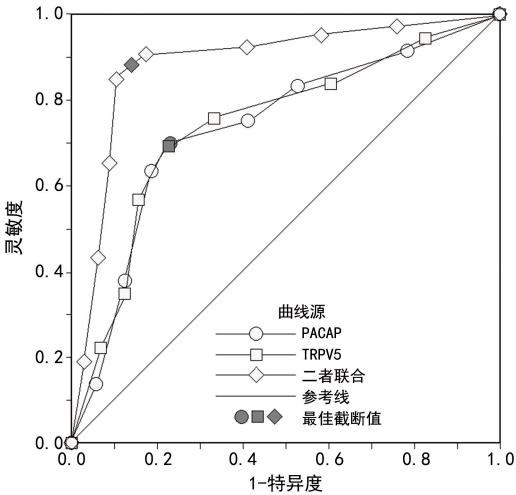


图 1 血清 PACAP、TRPV5 预测 PTKOA 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

PTKOA 是一种因外力引起以膝关节软骨退行性变、软骨下骨硬化、滑膜病变、关节边缘骨赘形成、关节囊挛缩、韧带松弛或挛缩、肌肉萎软无力等为特征的异质性疾病,近年来其在全球的患病率均明显提升,截至 2019 年全球约 1 亿人因 KOA 致残,已成为全球所有疾病致残的第四大原因^[14]。PTKOA 患者软骨损伤不可逆,目前尚无有效根治手段,尽管近年来手术和药物等骨关节炎阶梯化治疗取得较大进展,极大地改善了患者膝关节功能,但受治疗复杂性、疾病异质性等多种因素影响,仍有部分患者膝关节功能恢复不良,严重者可引起关节畸形、骨折甚至增加全因死亡风险^[15]。本研究 PTKOA 患者预后不良发生率为 31.55%,与李健伟等^[16]报道的 32.38%相近,提

示 PTKOA 患者预后较差。早期、准确地预测 PTKOA 患者预后,对指导医生制订治疗方案和改善患者预后意义重大。

目前认为,炎症反应、细胞死亡和氧化应激在 PTKOA 发生和发展过程中发挥重要作用,关节创伤后软骨细胞、成纤维细胞、滑膜巨噬细胞等能释放细胞因子、炎症因子和趋化因子,激活炎症反应和氧化应激,二者通过降解细胞外基质,抑制细胞迁移和生长因子活性,共同诱导软骨细胞死亡(包括凋亡、焦亡、坏死等),导致关节组织破坏和损伤,进而促进 PTKOA 的发生和发展^[4-6]。PACAP 是在大脑、心血管系统、消化系统等多组织器官中表达的一种神经肽,能通过与其受体半胱天冬酶原活化物 1、血管活性肠肽受体 1/2 结合,发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡等多重保护作用^[7]。采用白细胞介素(IL)-1 β 诱导建立的骨关节炎大鼠模型中,大鼠软骨和滑液中 PACAP 水平降低,体外上调 PACAP 能防止 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症和凋亡^[17]。氧化应激诱导的软骨细胞损伤模型中,外源性给予 PACAP 能结合其受体(半胱天冬酶原活化物 1、血管活性肠肽受体 1/2)阻止软骨细胞形成减少,促进关节炎症期间软骨再生^[18]。文献[17-18]研究提示,PACAP 具有重要的关节保护作用。SUN 等^[19]研究显示,PTKOA 患者关节滑液 PACAP 水平降低,与炎症因子水平升高、疼痛指数升高和膝关节功能降低有关,认为 PACAP 可能作为 PTKOA 严重程度评估指标。然而,关于血清 PACAP 水平与 PTKOA 患者预后的关系尚未可知。本研究结果显示,PTKOA 患者血清 PACAP 水平降低,且随着 K-L 分级增加而降低,PACAP 水平升高为 PTKOA 患者预后不良的独立保护因素,说明血清 PACAP 水平升高与 PTKOA 患者病情减轻和预后不良风险降低有关。分析原因,PACAP 能结合其受体,抑制炎症细胞活化和炎症介质、活性氧释放,减轻软骨细胞炎症反应、氧化应激、凋亡对关节组织的破坏和损伤,改善膝关节功能,进而减轻病情和降低预后不良风险^[20]。同时,PACAP 还能作为神经肽结合其受体,从而促进软骨细胞和背根神经节中神经元再生,降低疼痛刺激的敏感性,改善因关节疼痛造成的膝关节功能障碍,进而缓解病情和降低预后不良风险^[21]。

骨组织的形成、维持和再生依赖于 Ca^{2+} 的平衡,骨关节炎过程中 Ca^{2+} 稳态受到破坏,软骨细胞内钙超载可激活炎症信号通路,释放大量炎症介质并促进软骨细胞死亡^[22]。TRPV5 是主要由肾小管上皮细胞产生的一种转染膜蛋白,是瞬时受体电位通道家族最常见的成员,能在细胞膜上形成 Ca^{2+} 通道调节细胞内 Ca^{2+} 的进出,从而调节体内 Ca^{2+} 的平衡,在成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞等代谢过程中发挥至关重要

的作用^[23]。有研究显示,大鼠骨关节炎模型软骨细胞中 TRPV5 水平升高,能通过 Ca^{2+} /钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 激活丝裂原活化蛋白激酶和蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进软骨细胞凋亡^[24]。而阻断 TRPV5/CaMK II 信号通路,能抑制软骨细胞内 Ca^{2+} 流入,改善骨关节炎大鼠软骨细胞炎症反应、细胞凋亡和基质降解^[25]。有研究指出,骨关节炎软骨组织中 TRPV5 水平随着关节负荷增加而升高^[10]。因此,推测血清 TRPV5 水平可能影响 PTKOA 患者的预后。本研究结果显示,PTKOA 患者血清 TRPV5 水平升高,且随着 K-L 分级增加而升高,为 PTKOA 患者预后不良的独立危险因素,说明血清 TRPV5 水平升高会加重 PTKOA 患者病情,增加预后不良风险。分析原因,TRPV5 水平升高能开放更多的 Ca^{2+} 通道,促进 Ca^{2+} 内流,上调天冬氨酸蛋白水解酶-3、6、7、8 等凋亡相关指标表达,或激活相关信号通路增加细胞内三磷酸腺苷消耗,诱导软骨细胞凋亡,导致病情加重和预后不良风险增加^[24-26];同时,TRPV5 介导的 Ca^{2+} 内流能激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3,释放多种炎症细胞因子,诱导软骨细胞焦亡而增加预后不良风险^[27];最后,TRPV5 介导的 Ca^{2+} 内流会导致骨质增生和钙化,加剧关节的僵硬和疼痛,影响膝关节功能恢复,导致病情加重和预后不良风险增加^[20]。

本研究结果还显示,K-L 分级为 III~IV 级的 PTKOA 患者预后不良风险更高,说明 K-L 分级越高,PTKOA 患者病情更加严重,伴有更多的软骨细胞损伤,因此预后不良风险更高^[28]。ROC 曲线分析结果显示,血清 PACAP、TRPV5 预测 PTKOA 患者预后不良的 AUC 为 0.755、0.743,二者联合预测的 AUC 为 0.893,大于血清 PACAP、TRPV5 单独预测的 AUC。说明血清 PACAP、TRPV5 可能成为 PTKOA 患者预后辅助预测指标,同时检测血清 PACAP、TRPV5 水平能更准确地预测 PTKOA 患者的预后。

综上所述,血清 PACAP 水平降低和 TRPV5 水平升高均是 PTKOA 患者病情加重和预后不良的独立危险因素,血清 PACAP、TRPV5 联合检测对 PTKOA 患者预后不良的预测价值较高。

参考文献

- [1] 赵彦萍,林志国,林书典,等.骨关节炎诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(10):1136-1143.
- [2] 中华中医药学会.膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)[J].中医正骨,2023,35(6):1-10.
- [3] 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.

- [4] 丰瑞兵,王华松,刘曦明,等.创伤性骨关节炎的炎症机制研究进展[J].中华创伤杂志,2020,36(12):1146-1152.
- [5] 卢晓君,熊波涵,杨腾云,等.骨关节炎软骨细胞的新型程序性死亡[J].中国组织工程研究,2023,27(28):4571-4576.
- [6] 张梓宁,邓荣辉,付江楠,等.骨关节炎氧化应激及其干预措施的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2023,31(15):1401-1405.
- [7] TOTH D, SZABO E, TAMAS A, et al. Protective effects of PACAP in peripheral organs [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 377.
- [8] 杨冰洁,田泉,魏鑫,等.翻译后修饰调控 TRPV 亚家族通道功能的研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2021,48(2):171-183.
- [9] SUN Z P, WU S P, LIANG C D, et al. The synovial fluid neuropeptide PACAP May act as a protective factor during disease progression of primary knee osteoarthritis and is increased following hyaluronic acid injection[J]. Innate Immun, 2019, 25(4): 255-264.
- [10] ZHOU X, WANG W, MIAO J, et al. Expression and significance of transient receptor potential cation channel V5 in articular cartilage cells under exercise loads[J]. Biomed Rep, 2014, 2(6): 813-817.
- [11] KELLGREN J H, LAWRENCE J S. Radiological assessment of osteo-arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.
- [12] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(45): 3653-3658.
- [13] BRIGGS K K, KOCHER M S, RODKEY W G, et al. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee score and Tegner activity scale for patients with meniscal injury of the knee [J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(4): 698-705.
- [14] 中华医学会物理医学与康复学分会, 四川大学华西医院, 杨霖, 等. 中国膝骨关节炎康复治疗指南(2023 版) [J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(1): 1-14.
- [15] 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.
- [16] 李健伟, 胡锋, 殷琴, 等. 创伤性膝骨关节炎患者血清基质金属蛋白酶-13、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1、骨硬化蛋白水平与预后的相关性 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023, 31(8): 43-47.
- [17] GIUNTA S, CASTORINA A, MARZAGALLI R, et al. Ameliorative effects of PACAP against cartilage degeneration. Morphological, immunohistochemical and biochemical evidence from in vivo and in vitro models of rat osteoarthritis [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(3): 5922-5944.
- [18] JUHÁSZ T, MATTA C, KATONA É, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) signalling exerts chondrogenesis promoting and protecting effects; implication of calcineurin as a downstream target [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91541.
- [19] SUN B Y, SUN Z P, PANG Z C, et al. Decreased synovial fluid pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) levels may reflect disease severity in post-traumatic knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury [J]. Peptides, 2019, 116: 22-29.
- [20] LAURETTA G, RAVALLI S, SZYCHLINSKA M A, et al. Current knowledge of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide(PACAP) in articular cartilage [J]. Histol Histopathol, 2020, 35(11): 1251-1262.
- [21] GRÄSSEL S, MUSCHTER D. Do neuroendocrine peptides and their receptors qualify as novel therapeutic targets in osteoarthritis [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 367.
- [22] VAICIULEVICIUTE R, BIRONAITE D, UZIELIENE I, et al. Cardiovascular drugs and osteoarthritis; effects of targeting ion channels [J]. Cells, 2021, 10(10): 2572.
- [23] 李超, 张贤, 邵家豪. 骨代谢过程中钙离子通道 TRPV5、TRPV6 的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(12): 1950-1955.
- [24] WEI Y L, JIN Z F, ZHANG H, et al. The transient receptor potential channel, vanilloid 5, induces chondrocyte apoptosis via Ca^{2+} CaMKII-dependent MAPK and Akt/mTOR pathways in a rat osteoarthritis model [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(5): 2309-2323.
- [25] WEI Y L, ZHENG D B, GUO X C, et al. Transient receptor potential channel, vanilloid 5, induces chondrocyte apoptosis in a rat osteoarthritis model through the mediation of Ca^{2+} influx [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(2): 687-698.
- [26] ZHONG G, LONG H P, CHEN F, et al. Oxoglucine mediates Ca^{2+} influx and activates autophagy to alleviate osteoarthritis through the TRPV5/calmodulin/CAMK-II pathway [J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(15): 2931-2947.
- [27] 刘强. TRPV5 通道介导软骨细胞焦亡的机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [28] 王新, 叶从军, 邓振中, 等. 基于多维度临床指标构建列线图模型预测膝骨关节炎预后 [J]. 中国骨伤, 2024, 37(2): 184-190.