

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.25.017

## COMP 和蛋白聚糖在 KOA 患者血清中的表达及相关因素研究\*

商施霖<sup>1</sup>,周小莉<sup>2△</sup>,张莹<sup>2</sup>,邵勤<sup>2</sup>

(1.重庆医科大学附属第一医院中西医结合科 400016;2.重庆市中医院风湿病科 400021)

**[摘要]** **目的** 观察膝骨性关节炎(KOA)患者血清中软骨寡聚基质蛋白(COMP)和蛋白聚糖表达变化,并探讨其升高的相关因素。**方法** 采用 ELISA 法检测 100 例 KOA 患者(KOA 组)及 30 例健康志愿者(对照组)血清 COMP 和蛋白聚糖水平,并分析 KOA 组患者 COMP 和蛋白聚糖升高的相关因素。**结果** KOA 组患者血清中 COMP 和蛋白聚糖水平明显高于对照组( $P < 0.05$ );COMP 和蛋白聚糖水平与患者年龄、体质指数、WOMAC 评分、X 线 K-L 分级呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** KOA 患者血清中 COMP 和蛋白聚糖水平较健康人增高,作为生物标志物对骨关节炎诊断有一定意义。其中年龄、体质指数、WOMAC 评分、K-L 分级与 COMP 和蛋白聚糖升高相关。

**[关键词]** 蛋白聚糖;骨关节炎;膝关节;软骨寡聚基质蛋白**[中图分类号]** R684.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)25-3508-03

## Expression and correlative factors of cartilage oligomeric matrix protein and aggrecan in serum of patients with knee-osteoarthritis\*

Shang Shike<sup>1</sup>, Zhou Xiaoli<sup>2△</sup>, Zhang Ying<sup>2</sup>, Shao Qin<sup>2</sup>

(1. Department of Integrated Traditional and Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Rheumatism, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medical, Chongqing 400021, China)

**[Abstract]** **Objective** To detect the COMP and aggrecan content in serum of patients with KOA and explore its correlative factors. **Methods** COMP and aggrecan in serum of 100 patients with knee-osteoarthritis(KOA group) and 30 healthy volunteers (control group) were measured by ELISA. Correlative factors for COMP and aggrecan levels were tested by linear regression analysis. **Results** COMP and aggrecan levels in KOA group were significantly higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). Serum COMP and aggrecan levels were positively correlated with age, body mass index(BMI), WOMAC scores and X-ray K-L grade ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum COMP and aggrecan are useful markers in the diagnosis, which their level in KOA are higher than the normal people. Moreover, these rise of levels positively correlated with clinical disease parameters and radiological joint damage.

**[Key words]** osteoarthritis; knee joint; aggrecan; cartilage oligomeric matrix protein

膝骨性关节炎(knee-osteoarthritis, KOA)是中老年人的常见病和多发病,是引起膝关节疼痛甚至病残的常见原因,严重影响患者的生活质量和自理能力<sup>[1]</sup>。早期 KOA 缺乏特异性的临床症状和体征,而影像学改变延后于 KOA 症状出现,故目前骨关节炎的早期诊断颇为困难。近年来研究发现一些特异的、敏感的生物标记物如血清中软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)和蛋白聚糖可能成为早期诊断 KOA 病变的血清学“金指标”<sup>[2-3]</sup>。本研究拟检测 KOA 患者血清中 COMP 和蛋白聚糖水平,分析它们与患者年龄、体质指数(BMI)、病程、WOMAC 评分及 X 线 K-L 分级的相关性,探讨 COMP 和蛋白聚糖在 KOA 诊断中的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 100 例 KOA 患者(KOA 组)均为重庆市中医院 2012 年 4 月至 2013 年 12 月住院或门诊诊治患者,其中男 36 例,女 64 例,年龄 55~75 岁,平均(62.07±5.20)岁,病程最短 3 个月,最长 12 年,平均(3.1±1.5)年。对照组为该院门诊体检的健康志愿者 30 例,其中男 10 例,女 20 例。所有入选患者及健康志愿者均通过该院伦理委员会批准并签署知情同意书。两组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。纳入标准:(1)年龄 55~75 岁;(2)符合 2010 年中华医学会风湿病学分会颁发的《骨关节炎诊

断及治疗指南》<sup>[4]</sup>中 KOA 的分类标准;(3)近 4 周末使用糖皮质激素及近 2 周内未用其他药物及方法治疗者;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)不符合 KOA 分类标准者;(2)并发症影响到关节者,如类风湿关节炎、银屑病、代谢性骨病、急性创伤等;(3)过敏体质及多种药物过敏者;(4)合并心血管、脑血管、肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病及精神病患者。

表 1 两组基线资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )
		男	女		
对照组	30	10	20	60.60±3.99	21.89±2.64
KOA 组	100	36	64	62.07±5.20	22.23±2.16
$\chi^2/t$		0.076		1.425	1.96
P		0.789		0.156	0.480

## 1.2 方法

**1.2.1 WOMAC 评分** WOMAC 评分<sup>[5]</sup>记录治疗前后关节痛,包括自我评价静息痛、下蹲痛、活动痛和被动活动痛,按 10

\* 基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(cstc2011jjA10108);重庆市卫生局中医药科技重点项目(ZY20131024) 作者简介:商施霖(1984—),在读硕士,主治医师,主要从事中西医结合防治风湿病、老年病研究工作。△ 通讯作者,E-mail:tiny1976@163.com。

cm 标尺积分,无痛为 0 分,最痛为 10 分,总指数积分用 24 个组成项目的积分总数来表示,WOMAC 指数越高表示 KOA 越严重。根据总分,按下列标准评估 KOA 的轻重程度:<80 分,轻度;80~120 分,中度;>120 分,重度。

**1.2.2 放射学指标 K-L 分级**<sup>[6]</sup> 根据膝关节 X 线片中关节间隙、骨赘、骨硬化损害等分为 5 个级别:0 级正常;1 级可出现唇样骨赘;2 级明显骨赘,可出现关节间隙变窄;3 级中度多发骨赘,关节间隙明显变窄,有些骨质硬化,可有骨质磨损;4 级巨大骨赘,关节间隙显著变窄,骨质严重硬化,明显骨质磨损。其中,0 级正常,4 级关节破坏最严重。

**1.2.3 COMP 和蛋白聚糖检测** 所有入选患者及健康志愿者在清晨空腹静息状态下采集静脉血液标本 5 mL。所有标本在 1 h 内离心后取上清液 -80 °C 冰箱保存,统一检测。采用 ELISA 方法,检测试剂采用美国 R&D 公司人 COMP 和蛋白聚糖试剂盒,所有操作参照试剂使用说明书,BIO-TEK 公司 ELx800 酶标仪检测标本的指标浓度,根据标准品浓度与相对光密度(OD 值)确定的标准曲线计算。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,成组设计的多样本均数比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 SNK-*t* 检验,相关性研究采用直线回归分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组血清 COMP 和蛋白聚糖比较** KOA 组患者血清中 COMP 和蛋白聚糖较对照组明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

**表 2 两组血清中 COMP 和蛋白聚糖比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$ )**

组别	<i>n</i>	COMP	蛋白聚糖
对照组	30	4.22 ± 0.65	3.65 ± 0.45
KOA 组	100	6.92 ± 0.54 <sup>a</sup>	6.02 ± 0.68 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与健康对照组比较。

**2.2 不同 X 线 K-L 分级 KOA 患者 WOMAC 评分、血清 COMP 和蛋白聚糖比较** 随着 X 线分级增加,WOMAC 评分、血清 COMP 和蛋白聚糖水平逐渐升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。但是,在重度(3、4 级)X 线改变患者中,WOMAC 评分、血清 COMP 和蛋白聚糖升高不明显,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

**表 3 不同 X 线 K-L 分级 KOA 患者血清 COMP 和蛋白聚糖比较( $\bar{x} \pm s$ )**

X 线分级	<i>n</i>	WOMAC 评分 (分)	COMP ( $\mu\text{g/mL}$ )	蛋白聚糖 ( $\mu\text{g/mL}$ )
0 级	9	70.77 ± 8.05	6.27 ± 0.50	5.15 ± 0.83
1 级	21	76.14 ± 8.50 <sup>a</sup>	6.57 ± 0.47	5.63 ± 0.49 <sup>a</sup>
2 级	32	81.96 ± 5.00 <sup>bc</sup>	7.11 ± 0.46 <sup>bd</sup>	6.19 ± 0.56 <sup>bc</sup>
3 级	28	83.03 ± 7.09 <sup>bd</sup>	7.15 ± 0.51 <sup>bd</sup>	6.23 ± 0.57 <sup>bd</sup>
4 级	10	84.10 ± 7.97 <sup>bd</sup>	7.07 ± 0.63 <sup>bc</sup>	6.35 ± 0.40 <sup>bd</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,<sup>b</sup>:  $P < 0.01$ ,与 0 级比较;<sup>c</sup>:  $P < 0.05$ ,<sup>d</sup>:  $P < 0.01$ ,与 1 级比较。

**2.3 COMP 和蛋白聚糖与患者有关因素相关性分析** KOA 患者血清中 COMP 和蛋白聚糖水平与患者年龄、BMI、WOMAC 评分、K-L 分级呈正相关( $P < 0.05$ ),但均与患者病程无直线相关性( $P > 0.05$ ),见表 4。

**表 4 COMP 和蛋白聚糖与患者有关因素的相关性**

因素	COMP		蛋白聚糖	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.365	0.021	0.350	0.027
BMI	0.450	0.002	0.399	0.011
病程	0.094	0.350	0.173	0.286
WOMAC 评分	0.580	0.001	0.322	0.043
K-L 分级	0.365	0.021	0.370	0.019

**3 讨 论**

KOA 作为临床上常见的、多发的关节退行性疾病,传统上多采用 X 线片来诊断,但敏感度较差,当患者关节出现 X 线改变时,关节的正常功能已经发生严重的、不可逆的影响<sup>[7]</sup>。核磁共振扫描在三维成像、软组织显影等方面具有优势,但是费用昂贵,早期病变也很难发现<sup>[8]</sup>。而对 KOA 病情进展评估,传统的方法是通过测定炎症因子如 C 反应蛋白、红细胞沉降率来监测疾病活动度,但这些炎症因子却不能反映出关节软骨的破坏程度<sup>[9]</sup>。因此,能否发现有效的、廉价的检测手段来诊断早期 KOA 和监测病变的进展是目前急需解决的课题之一。

近年来,反应关节组织早期破坏的软骨降解大分子物质及它们的片段受到广泛关注,如基质金属蛋白酶(MMPs)、COMP 及蛋白聚糖等,他们表达上调与重新分布是 KOA 病程中关节软骨退行性变早期阶段的特征性改变<sup>[2-3,10]</sup>。目前认为 KOA 发生主要是细胞外基质的动态平衡破坏所致,即降解超过合成,而软骨细胞外基质主要成分是胶原和蛋白聚糖。COMP 主要由软骨细胞和滑膜细胞分泌,参与调节纤维结构和维持胶原蛋白网的完整性;蛋白聚糖是一种复杂的蛋白多糖大分子,具有抵抗压力和分散负荷的能力。在 KOA 病变过程中,软骨合成代偿性增加或退变软骨降解增加均可以导致 COMP 和蛋白聚糖表达增加和重新分布<sup>[11-12]</sup>。本研究发现,KOA 患者血清中 COMP 和蛋白聚糖明显高于对照组。

血清中 COMP 和蛋白聚糖水平受运动、药物、创伤、年龄、BMI 等因素影响<sup>[13]</sup>。本研究对象均在静息状态下采集标本,避免了运动干扰。纳入病例近 4 周未使用糖皮质激素及近 2 周内未用其他药物及方法治疗,并排除创伤病史,避免药物、创伤等对检测结果的影响。本研究结果显示,KOA 患者血清中蛋白聚糖和 COMP 升高水平与年龄、BMI 成正相关,这与近年来多数研究发现年龄和肥胖是 KOA 患病的重要影响因素一致<sup>[14-15]</sup>。

本研究纳入 KOA 患者 COMP 和蛋白聚糖升高水平与临床 WOMAC 评分呈直线相关性,随着 X 线 K-L 分级增加,血清 COMP 和蛋白聚糖水平逐渐升高。但是,在重度(3 级、4 级)X 线改变患者,血清 COMP 和蛋白聚糖逐渐升高程度不明显,这与既往文献报道不一致<sup>[15-16]</sup>。可能与在 KOA 早中期,软骨细胞合成代偿性增加及软骨降解、破坏逐渐增多,导致 COMP 和蛋白聚糖表达增加和重新分布;而在晚期,软骨细胞失代偿,病变以骨赘增生及软骨下骨骨质破坏为主,骨血清 COMP 和蛋白聚糖逐渐升高程度反而下降,这提示动态观察 COMP 和蛋白聚糖能够作为 KOA 病情评估及病情进展的预测指标。

总之,KOA 患者血清中 COMP 和蛋白聚糖水平明显高于健康对照者,证实软骨损伤的存在,它们升高的水平受年龄、BMI、临床 WOMAC 评分、关节影像学改变影响,因此可作诊断早期 KOA 重要的辅助指标,并用于 KOA 病情评估及病情

进展的预测。

本研究不足之处在于纳入的样本量及临床资料有限,缺少长期随访研究,而人体代谢存在动态变化,相关因素如年龄、WOMAC 评分、K-L 分级变化相对稳定。因此,大样本量的前瞻性随机对照试验,多次动态测量 COMP 和蛋白聚糖水平,减少误差及偏倚的影响是今后进一步研究的方向。

#### 参考文献

- [1] Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, et al. Epidemiology and burden of osteoarthritis[J]. *Br Med Bull*, 2013, 105(1):185-199.
- [2] Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(7):999-1006.
- [3] Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, et al. Republished: value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives[J]. *Postgrad Med J*, 2014, 90(161):171-178.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(6):416-419.
- [5] Pollard B, Johnston M, Dixon D. Exploring differential item functioning in the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012, 13:265.
- [6] Pereira D, Severo M, Barros H, et al. The effect of depressive symptoms on the association between radiographic osteoarthritis and knee pain: a cross-sectional study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14:214.
- [7] Marsh M, Souza RB, Wyman BT, et al. Differences between X-ray and MRI-determined knee cartilage thickness in weight-bearing and non-weight-bearing conditions[J].

*Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(12):1876-1885.

- [8] Roemer FW, Eckstein F, Hayashi D, et al. The role of imaging in osteoarthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28(1):31-60.
- [9] 刘志伟, 严伟洪, 孙晓亮, 等. 软骨代谢标志物 COMP 对骨关节炎软骨改变的反应[J]. *实用骨科杂志*, 2007, 13(8):469-471.
- [10] 贺占坤, 沈杰威. MMP-2、MMP-3、MMP-9 和 TIMP-1 评价膝关节骨性关节炎的临床研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(32):3872-3874.
- [11] Larsson S, Englund M, Struglics A, et al. Association between synovial fluid levels of aggrecan ARGS fragments and radiographic progression in knee osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(6):R230.
- [12] Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1824(1):133-145.
- [13] 赏后来, 赵建宁, 王与荣, 等. 早期膝关节炎患者血清和关节液中 COMP 含量测定及其临床意义[J]. *解剖与临床*, 2012, 17(4):179-277.
- [14] Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28(1):5-15.
- [15] Blazek K, Favre J, Asay J, et al. Age and obesity alter the relationship between femoral articular cartilage thickness and ambulatory loads in individuals without osteoarthritis [J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(3):394-402.
- [16] El-Arman MM, El-Fayoumi G, El-Shal E, et al. Aggrecan and cartilage oligomeric matrix protein in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis[J]. *HSS J*, 2010, 6(2):171-176.

(收稿日期:2015-03-07 修回日期:2015-05-23)

(上接第 3507 页)

在组织内移动距离,避免造成切口感染。本研究 A 组皮瓣坏死率 25.0% 明显高于 B 组皮瓣坏死率 6.2%,说明利用“闸门”技术控制小隐静脉血流量,减轻皮瓣肿胀,提高皮瓣成活率简单有效。

#### 参考文献

- [1] 王剑利, 赵刚, 王五洲, 等. 游离皮瓣移植 1 270 例回顾性研究[J]. *中华显微外科杂志*, 2012, 35(3):189-193.
- [2] 刘立峰, 邹林, 李宗玉, 等. 儿童足踝部皮肤软组织缺损的修复[J]. *中华显微外科杂志*, 2012, 35(6):519.
- [3] 庞水发, 常湘珍, 张方晨, 等. 皮瓣移植临床应用应坚持原则[J]. *中华显微外科杂志*, 2010, 33(1):1-2.
- [4] 裴飞舟, 李志安, 李振武. 腓肠神经营养血管逆行皮瓣修复婴幼儿足踝部软组织缺损[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2010, 25(8):756-757.
- [5] 周礼荣, 丁任, 蔡仁祥, 等. 四肢皮神经营养血管皮瓣的临床应用[J]. *中华显微外科杂志*, 2000, 23(1):26-28.
- [6] Baumeister SP, Spierer R, Erdmann D, et al. A realistic complication analysis of 70 sural artery flaps in a multi-

morbid patient group[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2003, 112(1):129-140.

- [7] Almeida MF, Da Costa PR, Okawa RY. Reverse-flow island sural flap[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2002, 109(2):583-591.
- [8] 张世民, 刘大熊, 张连生, 等. 远端蒂皮瓣的血液循环特征及临床意义[J]. *中国临床解剖学杂志*, 1998, 16(2):103-106.
- [9] 张世民, 顾玉东, 李继峰. 浅静脉干不同处理方法对远端蒂皮瓣影响的实验研究[J]. *中华手外科杂志*, 2003, 19(1):36-38.
- [10] Oberlin C, Azoulay B, Bhatia A. The posterolateral malleolar flap of the ankle: a distally based sural neurocutaneous flap—report of 14 cases[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1995, 96(2):400-405.
- [11] 招健明, 吴业坤, 冯运全, 等. 吻合小隐静脉低旋转点腓肠神经营养血管皮瓣修复足部软组织缺损[J]. *中华显微外科杂志*, 2014, 37(2):199-200.

(收稿日期:2015-03-07 修回日期:2015-05-06)