

血清软骨寡聚基质蛋白在膝骨关节炎 诊断中的临床意义

王萍 阎萍 赵娜

基金项目:新疆昌吉州科学研究与技术开发计划项目(2013S02-06)

作者单位:831100 昌吉州,新疆昌吉州人民医院检验科

【摘要】 目的 探讨血清软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)检测对膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的早期诊断价值。方法 收集 2013 年 3 月至 2015 年 9 月我院骨科住院的 KOA 患者 41 例为 KOA 组, 同期收集我院健康体检者 30 例为正常对照组, 检测所有受试者 COMP、细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)及血清 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平,对检测结果进行统计学分析。结果 KOA 组血清 COMP 及 ESR 检测结果均明显高于正常对照组,且差异均有统计学意义(P 均 <0.05);KOA 组 CRP 检测结果亦高于正常对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);KOA 患者血清 COMP 水平与 ESR 呈正相关($r=0.413, P=0.035$),而与 CRP 无明显的相关性($r=0.359, P=0.054$);血清 COMP 诊断 KOA 的灵敏度、特异性最高分别为 77%和 85%,其他临床诊断性能指标水平亦均优于 CRP 及 ESR。结论 血清 COMP 检测可用于 KOA 的辅助诊断。

【关键词】 骨关节炎;膝;软骨寡聚基质蛋白;C 反应蛋白;红细胞沉降率

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.011

The clinical significance of cartilage oligomeric matrix protein detection in patients with knee osteoarthritis

WANG Ping, YAN Ping, ZHAO Na. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Changji Hui Autonomous Prefecture, Changji 831100, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) detection in early diagnosis of knee osteoarthritis (KOA). **Methods** 41 cases patients with KOA in our hospital from March 2013 to September 2015 were collected as KOA group. 30 cases people with health examination at the same time were collected as control group. The levels of COMP, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C reactive protein (CRP) of all the subjects were detected, and the results were analyzed statistically. **Results** The levels of COMP and ESR of KOA group were all higher than that of control group, and the differences all had statistical significance ($P < 0.05$). The levels of CRP of KOA group were higher than that of control group, but the difference had no statistical significance ($P > 0.05$). The COMP showed positive correlation with ESR in patients with KOA ($r = 0.413, P = 0.035$), but not with CRP ($r = 0.359, P = 0.054$). The sensitivity and specificity of COMP in KOA diagnosis were 77% and 85%, respectively. The other diagnosis ability indexes of COMP were all better than that of CRP and ESR. **Conclusion** COMP level detection can be used in the diagnosis of KOA.

【Key words】 Osteoarthritis; Knee; Cartilage oligomeric matrix protein; C reactive protein; Erythrocyte sedimentation rate

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是最常见的关节疾患之一,对人类的健康和生存质量影响很大。目前,KOA 的早期诊断、病变监测和有效防治已经成为了医学界研究的热点^[1-3]。软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)是新近发现的一类软骨基质破坏降解过程中释放到滑膜和血

液中的大分子物质,是新近发现的软骨代谢标志物,其能反映关节软骨与骨的破坏情况^[4]。红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)及 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)是目前临床常用于 KOA 辅助诊断的实验室指标。本文研究通过检测我院 KOA 患者血清 COMP 水平,并结合 CRP 及 ESR,评

价 COMP 在 KOA 早期诊断中的临床应用价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 3 月至 2015 年 9 月我院骨科病房收治的经临床诊断确诊的 KOA 患者 41 例为 KOA 组。所有患者均符合 2007 年我国骨科和风湿科共同修订的《骨性关节炎诊治指南》中关于 KOA 的诊断标准^[5]。其中男性 27 例,女性 14 例,平均年龄(42.0±13.1)岁。均排除既往膝关节损伤;入选前 3 个月内有糖皮质激素注射史;存在骨质疏松、类风湿关节炎等可能影响血清生物学指标的疾。同期选择我院健康体检者 30 例为正常对照组,其中男 13 例,女 17 例,平均年龄(35.95±12.53)岁。除外骨折、半月板损伤者。两组受试者均签订书面知情同意书,两组间年龄、性别比例差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 标本采集 采集受试者静脉血 5 ml,以离心半径 10 cm,3000 r/min 离心 10 min,提取血清分装于多聚丙烯管中,置于-70 °C 低温冰箱保存待检。

1.3 方法 COMP 检测采用安图生物科技有限公司生产的 PHOMO 全自动酶标仪,试剂盒由瑞典 Anamar Medical AB 公司提供;CRP 检测采用美国贝克曼库尔特有限公司生产的 Dx C800 全自动生化分析仪(免疫比浊法),试剂由上海科华生物工程股份有限公司提供。ESR 检测采用常规魏氏法。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;两组间计量资料的比较采用独立样本 t 检验;KOA 患者血清 COMP 与 CRP 及 ESR 的相关性分析采用 *Pearson* 相关性分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KOA 组与正常对照组血清 COMP、CRP 及 ESR 检测结果的比较 KOA 组血清 COMP 及 ESR 检测结果均明显高于正常对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);KOA 组 CRP 检测结果亦高于正常对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 KOA 患者血清 COMP 水平与 ESR、CRP 的相关性分析 KOA 患者血清 COMP 水平与 ESR 呈正

表 1 KOA 组与正常对照组血清 COMP、CRP 及 ESR 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	COMP(ng/mL)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
KOA 组	41	2.96±4.56	19.56±3.22	36.00±1.41
正常对照组	30	0.83±0.30	2.43±0.50	4.00±0.12
t 值	-	2.418	2.083	2.945
P 值	-	0.035	0.054	0.041

相关($r = 0.413, P = 0.035$),而与 CRP 无明显相关性($r = 0.359, P = 0.054$)。

2.3 COMP、CRP 及 ESR 诊断 KOA 的临床诊断性能评价 由表 2 可见,COMP 诊断 KOA 的临床诊断性能评价指标水平平均优于 CRP 及 ESR。

3 讨论

COMP 最先发现于软骨,是同源五聚体细胞外基质糖蛋白,由 5 个相同的含有 755 个氨基酸的亚单位组成,属于血小板反应蛋白,是软骨非胶原蛋白的主要成分^[6]。COMP 表达于所有关节结构中,包括韧带、半月板和滑膜,但主要由软骨细胞和滑膜细胞分泌^[7]。关节软骨一旦损伤后,COMP 首先释放入滑液,随后进入血液。因此,血清和关节液中的 COMP 水平可以反映软骨的降解破坏程度和滑膜炎的炎症程度^[8]。目前对于 COMP 的合成和代谢,相关学者的认识尚不统一^[9-11]。但是外周血清 COMP 高水平表达作为一种关节炎骨退变敏感的标志物,已受到越来越多学者关注^[12]。ESR 常与各种结缔组织病有关,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮及动脉炎等,其能反映骨滑膜炎的活动和严重性;CRP 是炎症过程中出现的急性期蛋白,两者均为非特异性指标;因此 CRP、ESR 只提示炎症反应,易受全身关节状况和其他系统疾病的影响,不能直观、灵敏地反映关节炎和软骨代谢的状态。

本文研究结果显示,KOA 组血清 COMP 及 ESR 检测结果均高于正常对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);KOA 组 CRP 检测结果亦高于正常对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与刘志伟等^[13]相关研究报道的 KOA 患者血清中 COMP 含量明显高于正常对照组相一致。

表 2 COMP、CRP 及 ESR 诊断 KOA 的临床诊断性能评价

指标	灵敏度(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	阳性似然比	阴性似然比	Youden 指数
COMP	77	85	73	87	10.2	0.18	0.62
CRP	43	59	57	29	4.05	0.37	0.02
ESR	64	81	62	63	8.60	0.29	0.45

Tseng 等^[9]认为 COMP 在各类型的关节炎患者的体液中都可以检出, 其中关节液中的浓度是血清中的 10 倍,但其与其他急性炎性指标并没有明显相关性。本文研究结果显示, KOA 患者血清 COMP 水平与 ESR 呈正相关,但相关系数 r 仅为 0.413,究其原因可能与所选病例或地域差异有关, 血清 COMP 与其他指标的相关性有待进一步研究。

目前关于评估 COMP 对 KOA 临床诊断性能能力的研究较少。本文研究结果显示,血清 COMP 诊断 KOA 的临床诊断性能评价指标水平平均优于 CRP 及 ESR。由于本文研究例数尚少,所得的结论还需今后扩大样本量进一步验证血清 COMP 对 KOA 诊断的准确性。

综上所述, 血清 COMP 在 KOA 的辅助诊断方面具有较高的临床应用价值。血清 COMP 用于 KKOA 的临床病例筛选、疾病诊断、疾病监测和预后判断已被大多数学者所认可, 但将其作为一个诊断指标广泛应用于临床还需相应的循证医学依据。

4 参考文献

- 1 张军锋,刘桂芬,张爱莲,等. 影响膝关节炎患者疼痛 VAS 评分的因素分析. 中国药物与临床, 2012, 12: 642-643.
- 2 郑毅. 浅谈骨关节炎治疗的进步. 中华风湿病学杂志, 2013, 17: 793-795.
- 3 Alex N, Bastick MD, Janneke N. What are the prognostic factors for radiographic progression of knee osteoarthritis? A meta-analysis. Clin Orthop Relat Res, 2015, 473: 2969-2989.
- 4 Skoumal M, Kolarz G, Klingler A. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein. A predicting factor and a valuable parameter for

- disease management in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatology, 2003, 32: 156-161.
- 5 中华医学会骨科学分会, 骨关节炎诊治指南(2007 年版). 中华骨科杂志, 2007, 10: 793-796.
- 6 Oldberg A, Antonsson P, Lindblom K, et al. COMP (cartilage oligomeric matrix protein) is structurally related to the thrombospondins. J Biol Chem, 1992, 267: 22346-22350.
- 7 Aigner T, Mckenna L. Molecular pathology and pathobiology of osteoarthritic cartilage. Cell Mol Life Sci, 2002, 59: 5-18.
- 8 Garnero P, Piperno M, Gineys E, et al. Gross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. Ann Rheum Dis, 2001, 60: 619-626.
- 9 Tseng S, Reddi AH, Di cesare PE, et al. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): a biomarker of arthritis. Biomarker Insights, 2009, 4: 33-44.
- 10 El-arman MM, El-Fayoumi G, El-Shal EW, et al. Aggrecan and cartilage oligomeric matrix protein in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis. Hss J, 2010, 6: 171-176.
- 11 Dahlberg L, Roos H, Saxne T, et al. Cartilage metabolism in the injured and uninjured knee of the same patient. Ann Rheum Dis, 1994, 53: 823-827.
- 12 李桂叶,张荣富,马丽,等. 软骨寡聚基质蛋白对骨关节炎软骨破坏早期诊断价值的研究. 中华风湿病学杂志, 2011, 15: 79-82.
- 13 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. 实用骨科杂志, 2007, 13: 469-471.

(收稿日期: 2016-01-25)

(本文编辑: 陈淑莲)

(上接第 53 页)

- 28 Li J, Li X, Xu W, et al. Antifibrotic effects of luteolin on hepatic stellate cells and liver fibrosis by targeting AKT/mTOR/p70S6K and TGFbeta/Smad signalling pathways. Liver Int, 2015, 35: 1222-1233.
- 29 Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. Cell Res, 2009, 19: 156-172.
- 30 Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, et al. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF-beta-mediated fibrosis. Nat Commun, 2012, 3: 735.
- 31 Hartono C, Muthukumar T, Suthanthiran M. Immunosuppressive drug therapy. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3: a015487.

- 32 Fleming JO, Weinstock JV. Clinical trials of helminth therapy in autoimmune diseases: rationale and findings. Parasite Immunol, 2015, 37: 277-292.
- 33 Delgoffe GM, Kole TP, Zheng Y, et al. The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment. Immunity, 2009, 30: 832-844.

(收稿日期: 2016-01-25)

(本文编辑: 李霖)