

本文引用:郭雄飞,王挺,汤立新.膝骨关节炎患者血浆骨硬化蛋白及关节液 YKL-40 水平变化及其临床意义

[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(2): 185-188. DOI: 10.7683/xxxyxyxb.2020.02.020.

【临床研究】

膝骨关节炎患者血浆骨硬化蛋白及关节液 YKL-40 水平变化及其临床意义

郭雄飞, 王挺, 汤立新

(南阳市中心医院骨科,河南 南阳 473009)

摘要: **目的** 探讨膝骨关节炎(KOA)患者血浆骨硬化蛋白(SOST)、关节液 YKL-40 水平变化及其临床意义。**方法** 选择 2015 年 3 月至 2019 年 3 月南阳市中心医院收治的 125 例 KOA 患者为观察组,91 例交叉韧带损伤患者为对照组。采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)量表评估患者 KOA 症状严重程度,检测 2 组患者治疗前血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平;比较 2 组及不同 Kellgren-Lawrence(K-L)分级患者血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平,分析血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平与 KOA 患者 WOMAC 评分、K-L 分级的相关性,Logistic 回归分析血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平对 KOA 的影响。**结果** 观察组患者血浆 SOST 水平低于对照组,关节液 YKL-40 水平高于对照组($P < 0.05$)。不同 K-L 分级 KOA 患者 WOMAC 评分及血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Ⅲ、Ⅳ级 KOA 患者 WOMAC 评分和关节液 YKL-40 水平显著高于Ⅱ级患者,Ⅳ级 KOA 患者 WOMAC 评分和关节液 YKL-40 水平显著高于Ⅲ级患者($P < 0.05$);Ⅲ、Ⅳ级 KOA 患者血浆 SOST 水平显著低于Ⅱ级患者,Ⅳ级 KOA 患者血浆 SOST 水平显著低于Ⅲ级患者($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示,KOA 患者血浆 SOST 水平与 WOMAC 评分、K-L 分级均呈显著负相关($P < 0.05$),关节液 YKL-40 水平与 WOMAC 评分、K-L 分级均呈显著正相关($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示,血浆 SOST 是 KOA 的保护性因素,关节液 YKL-40 是 KOA 的危险因素($P < 0.05$)。**结论** KOA 患者血浆 SOST 水平降低,关节液 YKL-40 水平升高;KOA 患者血浆 SOST 水平与病情严重程度呈负相关,关节液 YKL-40 水平与病情严重程度呈正相关,二者可反映 KOA 患者关节软骨损伤及症状严重程度,并影响 KOA 的发生和进展。

关键词: 膝骨关节炎;骨硬化蛋白;YKL-40

中图分类号:R684.3 文献标志码:A 文章编号:1004-7239(2020)02-0185-04

Clinical significance of the changes of the levels of plasma sclerostin and YKL-40 in joint fluid of patients with knee osteoarthritis

GUO Xiongfei, WANG Ting, TANG Lixin

(Department of Orthopaedics, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, Henan Province, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of the changes of the levels of plasma sclerostin (SOST) and YKL-40 in joint fluid of patients with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** A total of 125 patients with KOA were selected as the observation group, and 91 patients with cruciate ligament injury admitted to Nanyang Central Hospital from March 2015 to March 2019 were selected as the control group. The severity of KOA was assessed by the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) scale. The levels of plasma SOST and YKL-40 in joint fluid were measured before treatment. The levels of plasma SOST and YKL-40 in joint fluid were compared between the two groups and the patients with different Kellgren Lawrence (K-L) grades. The correlation between plasma SOST, YKL-40 level in joint fluid and WOMAC score and K-L grading of KOA patients were analyzed. The effect of the levels of plasma SOST and YKL-40 in joint fluid on KOA was analyzed by logistic regression. **Results** Compared with the control group, the level of plasma SOST decreased and the level of YKL-40 in joint fluid increased in the observation group ($P < 0.05$). There were significant differences in WOMAC score, the levels of plasma SOST and YKL-40 in joint fluid among the KOA patients with different K-L grades ($P < 0.05$). The WOMAC score and YKL-40 level in joint fluid in the patients with grade III and IV KOA were significantly higher than those in the patients with grade II KOA ($P < 0.05$). The WOMAC score and YKL-40 level in joint fluid in the patients with grade IV KOA were significantly higher than those in the patients with grade III KOA ($P < 0.05$). The level of plasma SOST in patients with grade III and IV KOA was significantly lower than that in patients with grade II KOA ($P < 0.05$). The level of plasma

DOI:10.7683/xyxyxb.2020.02.020

收稿日期:2019-05-15

作者简介:郭雄飞(1980-),男,河南南阳人,学士,主治医师,研究方向:骨科疾病的诊断与治疗。

SOST in patients with grade IV KOA was significantly lower than that in patients with grade III KOA ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that plasma SOST level was significantly negatively correlated with WOMAC score and K-L grading ($P < 0.05$), and YKL-40 level in joint fluid was significantly positively correlated with WOMAC score and K-L grading in KOA patients ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that plasma SOST was the protective factor for KOA, and YKL-40 of joint fluid was the risk factor for KOA ($P < 0.05$). **Conclusion** In KOA patients, the level of plasma SOST decrease and the level of YKL-40 in joint fluid increase. The level of plasma SOST is negatively correlated with the severity of KOA, and the level of YKL-40 in joint fluid is positively correlated with the severity of KOA. Both of them can reflect the severity of articular cartilage injury and symptoms in patients with KOA, and affect the occurrence and progress of KOA.

Key words: knee osteoarthritis; sclerostin; YKL-40

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以软骨下骨损伤、关节软骨破坏、滑膜炎症等为特征的关节软骨退变性疾病,好发于中老年女性,表现为关节肿胀、疼痛、功能受限等,严重影响患者日常活动及生存质量,同时造成经济负担。KOA 呈慢性进展性发展,准确诊断患者病情对指导临床及时治疗至关重要。目前,磁共振成像、CT、X 线等影像学检查广泛应用于 KOA 的诊断与评估,但受检查费用、辐射剂量、关节结构形态学改变特异性等因素限制^[1]。因此,如何通过分子水平对 KOA 做出诊断及评估已成为研究重点。研究显示,骨硬化蛋白(sclerostin, SOST)可抑制 Wnt 通路激活,进而对骨形成产生抑制;YKL-40 是关节炎疾病的代谢联系媒介,在退变软骨中表达高于正常软骨^[2-3]。本研究旨在探讨 KOA 患者血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平与软骨损伤分级、症状严重程度的相关性,以期临床早期诊断及治疗 KOA 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 3 月至 2019 年 3 月南阳市中心医院收治的 KOA 患者为研究对象,病例纳入标准:(1)符合 KOA 诊断标准^[4];(2)均为单侧 KOA,接受膝关节玻璃酸钠注射治疗;(3)Kellgren-Lawrence(K-L)分级^[5] II ~ IV 级。排除标准:(1)有严重肝、肾等功能障碍及心脑血管疾病者;(2)合并强直性脊柱炎、痛风、类风湿性关节炎者;(3)合并膝关节结核、感染、肿瘤者;(4)合并血液系统疾病者;(5)有膝关节及其周围骨折史、手术史者;(6)近 1 个月应用抗炎药物、糖皮质激素者;(7)合并自身免疫性疾病者。本研究共纳入 KOA 患者 125 例(观察组),男 27 例,女 98 例;年龄 54 ~ 75 (63.18 ± 8.52) 岁,体质指数(body mass index, BMI) 19 ~ 30 (23.62 ± 4.45) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$; K-L 分级: II 级 42 例,其中男 9 例,女 33 例,年龄 (62.01 ± 8.46) 岁, BMI

(23.91 ± 4.57) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$; III 级 46 例,其中男 12 例,女 34 例,年龄 (64.02 ± 8.61) 岁, BMI (23.39 ± 4.39) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$; IV 级 37 例,其中男 6 例,女 31 例,年龄 (63.48 ± 8.55) 岁, BMI (23.58 ± 4.43) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。另选择交叉韧带损伤患者 91 例为对照组,男 18 例,女 73 例;年龄 56 ~ 74 (62.93 ± 8.46) 岁, BMI 18 ~ 29 (23.39 ± 4.38) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;并排除合并可能影响本研究结果的疾病患者。2 组患者的性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。II、III、IV 级 KOA 患者的性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 KOA 症状严重程度评估 采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)量表评估患者 KOA 症状严重程度,包括疼痛(5 个项目)、僵硬(2 个项目)、关节功能(17 个项目),行 4 级评分,0 ~ 4 分代表“无”到“非常严重”,WOMAC 评分越高,说明患者症状越严重^[6]。

1.2.2 血浆 SOST 水平检测 采集受试者空腹肘静脉血 3 mL,置于乙二胺四乙酸抗凝管,2 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,分离血浆, -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆 SOST 水平,试剂购自武汉华美生物工程有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.3 关节液 YKL-40 水平检测 KOA 患者膝关节注射玻璃酸钠前,无菌下常规穿刺,抽取 2 mL 关节液;对照组患者常规关节镜检查,将穿刺套管置入,于治疗前抽取 2 mL 关节液;抽取标本后 30 min 内离心(4 $^{\circ}\text{C}$, 5 000 $\times g$, 20 min),取上清液, -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存;采用 ELISA 法检测关节液 YKL-40 水平,试剂购自北京冬歌博业生物科技公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件硬性数据统计与分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两两比较采用独立样本 t 检验,多组均数比较行单因素方差分析,不同 K-L 分级 KOA 患者 WOMAC 评分及血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平两两成对比较采用最小显著性差异法 t 检验;血浆 SOST、关节液 YKL-40 与 WOMAC 评分和 K-L 分级的相关性分别采用 Pearson 相关分析;KOA 影响因素分析采用 Logistic 回归; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血浆 SOST 及关节液 YKL-40 水平比较 结果见表 1。观察组患者血浆 SOST 水平低于对照组,关节液 YKL-40 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者血浆 SOST 及关节液 YKL-40 水平比较
Tab.1 Comparison of the levels of plasma SOST and YKL-40 in joint fluid between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血浆 SOST/(ng · L ⁻¹)	关节液 YKL-40/(μg · L ⁻¹)
对照组	91	1 078.42 ± 109.71	892.81 ± 103.46
观察组	125	755.97 ± 213.72	1 547.85 ± 297.19
<i>t</i>		13.178	20.145
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同 K-L 分级 KOA 患者 WOMAC 评分及血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平比较 结果见表 2。不同 K-L 分级 KOA 患者 WOMAC 评分及血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Ⅲ、Ⅳ级 KOA 患者 WOMAC 评分和关节液 YKL-40 水平显著高于Ⅱ级患者,Ⅳ级 KOA 患者 WOMAC 评分和关节液 YKL-40 水平显著高于Ⅲ级患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Ⅲ、Ⅳ

表 4 血浆 SOST 和关节液 YKL-40 水平对 KOA 影响的 logistic 回归分析

Tab.4 Logistic regression analysis of the effect of plasma SOST and joint fluid YKL-40 levels on KOA

自变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	自由度	<i>Exp(B)</i>	95% 可信区间		<i>P</i>
						下限	上限	
血浆 SOST	-0.017	0.006	7.478	1	0.984	0.972	0.995	0.006
关节液 YKL-40	0.045	0.014	10.250	1	1.046	1.018	1.076	0.001
常量	-32.252	13.493	5.713	1	0	-	-	0.017

3 讨论

SOST 是一种分泌型糖蛋白,主要产生于骨细胞、软骨细胞,与泛发性骨皮质增厚症、骨硬化症关系密切。研究显示,SOST 可与低密度脂蛋白受体相关蛋白-5/6 辅助性受体结合,阻断 Wnt 蛋白、卷曲蛋白与其受体结合,干扰 Wnt 信号通路传导,抑制

级 KOA 患者血浆 SOST 水平显著低于Ⅱ级患者,Ⅳ级 KOA 患者血浆 SOST 水平显著低于Ⅲ级患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 不同 K-L 分级 KOA 患者 WOMAC 评分及血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平比较
Tab.2 Comparison of WOMAC score,plasma SOST and joint fluid YKL-40 levels in KOA patients with different K-L grades ($\bar{x} \pm s$)

K-L 分级	<i>n</i>	WOMAC 评分	血浆 SOST/(ng · L ⁻¹)	关节液 YKL-40/(μg · L ⁻¹)
Ⅱ级	42	36.90 ± 4.85	943.54 ± 122.82	1 230.86 ± 122.53
Ⅲ级	46	59.37 ± 6.18 ^a	802.83 ± 107.43 ^a	1 572.05 ± 154.02 ^a
Ⅳ级	37	78.03 ± 8.27 ^{ab}	484.79 ± 79.26 ^{ab}	1 877.61 ± 166.51 ^{ab}
<i>F</i>		397.749	192.274	188.165
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与Ⅱ级患者比较^a $P < 0.05$;与Ⅲ级患者比较^b $P < 0.05$ 。
2.3 KOA 患者血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平与 WOMAC 评分和 K-L 分级的相关性 结果见表 3。Pearson 相关性分析显示,KOA 患者血浆 SOST 水平与 WOMAC 评分、K-L 分级均呈显著负相关($P < 0.05$),关节液 YKL-40 水平与 WOMAC 评分、K-L 分级均呈显著正相关($P < 0.05$)。

表 3 KOA 患者血浆 SOST、关节液 YKL-40 水平与 WOMAC 评分和 K-L 分级的相关性
Tab.3 Correlation of plasma SOST, joint fluid YKL-40 levels with WOMAC score and K-L grade in KOA patients

指标	WOMAC 评分		K-L 分级	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
血浆 SOST	-0.783	<0.05	-0.842	<0.05
关节液 YKL-40	0.828	<0.05	0.891	<0.05

2.4 血浆 SOST 和关节液 YKL-40 水平对 KOA 影响的 Logistic 回归分析 结果见表 4。以有无 KOA 为因变量,血浆 SOST、关节液 YKL-40 为自变量,纳入 Logistic 回归分析,结果显示,血浆 SOST 是 KOA 的保护性因素,关节液 YKL-40 是 KOA 的危险因素($P < 0.05$)。

骨形成^[7]。本研究结果显示,观察组患者血浆 SOST 水平低于对照组;且随 K-L 分级增加,SOST 水平降低;血浆 SOST 水平与 WOMAC 评分、K-L 分级均呈负相关;提示 KOA 患者血浆 SOST 水平降低,并可反映关节软骨损伤情况及症状严重程度,有助于病情诊断及指导治疗。Wnt/β-catenin 信号通路在 KOA 发生、进展过程中起重要作用,可调节软骨代

谢^[8],而 SOST 能够抑制 Wnt/ β -catenin 通路,影响骨形成,进而抑制 KOA 进展。BOUAZIZ 等^[9]研究发现,大鼠敲除 SOST 基因后 X 型胶原、蛋白聚糖酶增加,产生严重骨关节炎,表明 SOST 缺乏可加快骨关节炎进展。CHANG 等^[10]研究表明,关节损伤后,SOST 立即起保护性分子作用,进而防止软骨退化。本研究结果显示,SOST 是 KOA 的保护性因素,提示 SOST 水平升高有助于抑制 KOA 进展。而对于如何提高个体化 SOST 水平以延缓或逆转 KOA 进展,仍有待进一步研究。

YKL-40 属于糖蛋白类属壳质酶蛋白家族成员,亦称人软骨糖蛋白 39,其主要产生自巨噬细胞、滑膜细胞、软骨细胞、中性粒细胞等,对细胞外基质降解、再形成起一定作用。已有研究表明,关节液和血清 YKL-40 水平能够反映软骨降解破坏程度以及滑膜炎程度^[11-12]。在 KOA 发展过程中,滑膜、软骨及关节骨代谢变化早于关节结构形态改变,关节液生物标志物水平可直接提示病变病理生理进程^[13]。本研究结果显示,观察组患者关节液 YKL-40 水平高于对照组,且随 K-L 分级增加,YKL-40 升高;关节液 YKL-40 水平与 WOMAC 评分、K-L 分级均呈正相关;提示 KOA 患者关节液 YKL-40 水平可反映关节软骨损伤情况及症状严重程度,这对病情诊断及指导临床治疗具有重要意义。随 KOA 关节软骨损伤、症状加重,关节软骨退变部位软骨细胞去分化增多,蛋白多糖变少,软骨细胞内外环境失衡,进一步引起软骨细胞去分化,形成异常细胞外基质,致使恶性循环、病情加重。YKL-40 是细胞外基质保护性因子,软骨细胞去分化增加,则 YKL-40 应激性表达升高,提示病情进展^[14]。此外,本研究发现,YKL-40 是 KOA 的危险因素,提示关节液 YKL-40 水平升高对 KOA 不利,考虑与其影响局部疾病活动性等有关^[15],但对其具体功能和机制有待进一步研究。

综上所述,KOA 患者血浆 SOST 水平降低,关节液 YKL-40 水平升高;KOA 患者血浆 SOST 水平与病情严重程度呈负相关,关节液 YKL-40 水平与病情严重程度呈正相关,二者可反映 KOA 患者关节软骨损伤及症状严重程度,并影响 KOA 的发生和进展。本研究的不足为样本量偏小,仍有待进一步做大量研究。

参考文献:

- [1] ZAREI A, HULLEY P A, SABOKBAR A, *et al.* Co-expression of DKK-1 and sclerostin in subchondral bone of the proximal femoral heads from osteoarthritic hips [J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100 (6):609-618.
- [2] WU J, MA L, WU L, *et al.* Wnt- β -catenin signaling pathway inhibition by sclerostin may protect against degradation in healthy but not osteoarthritic cartilage [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15 (5):2423-2432.
- [3] KARALILOVA R, KAZAKOVA M, BATALOV A, *et al.* Correlation between protein YKL-40 and ultrasonographic findings in active knee osteoarthritis [J]. *Med Ultrason*, 2018, 1 (1):57-63.
- [4] 苏晓恩, 孔志强, 朱娟, 等. 膝关节骨关节炎软骨中 YKL-40、IL-1 β 的表达及相关性探讨 [J]. 重庆医学, 2017, 46 (4):480-482.
- [5] 关键, 谢磊, 丁罗宾, 等. 关节软骨 YKL-40 表达水平与骨关节炎的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34 (1):58-62.
- [6] 王功夏, 卫佳佳. 半定量膝关节骨关节炎 MRI 评分系统与 WOMAC OA 指数相关性研究 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46 (7):927-929.
- [7] 高冠民, 李芝洵, 郑晓龙, 等. 选择性环加氧酶 2 抑制剂对中轴型脊柱关节炎血清 DKK1 和硬化蛋白水平的影响 [J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22 (3):158-164.
- [8] 吴疆, 吴龙, 马龙, 等. SOST 和 β -catenin 在不同分期膝骨关节炎患者软骨及软骨下骨表达的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22 (6):689-694.
- [9] BOUAZIZ W, FUNCK-BRENTANO T, LIN H, *et al.* Loss of sclerostin promotes osteoarthritis in mice via β -catenin-dependent and -independent Wnt pathways [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17 (1):24-34.
- [10] CHANG J C, CHRISTIANSEN B A, MURUGESH D K, *et al.* SOST/sclerostin improves posttraumatic osteoarthritis and inhibits MMP2/3 expression after injury [J]. *J Bone Mine Res*, 2018, 33 (6):1105-1113.
- [11] DÜNDAR Ü, AŞIK G, ULAŞLI A M, *et al.* Assessment of pulsed electromagnetic field therapy with Serum YKL-40 and ultrasonography in patients with knee osteoarthritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19 (3):287-293.
- [12] 陈则亦, 康翼, 付维力. 骨关节炎相关生物标志物 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34 (11):45-54.
- [13] 王磊, 董红, 孔继昌, 等. 膝骨关节炎患者血清和关节液中 MMP-13 和 TNF- α 水平的变化意义 [J]. 中国医药导报, 2017, 14 (15):98-101.
- [14] KLOCKE R, LEVASSEUR K, KITAS G D, *et al.* Cartilage turnover and intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38 (3):455-459.
- [15] 史睿, 韩玲, 陈慕芝, 等. MMP-3、TIMP-1 及 HC gp-39 在早期 RA 患者血清中的变化及意义 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14 (3):325-327.

(本文编辑:徐自超)