

E10.

[28] Chiras J, Depriester C, Weill A, et al. Percutaneous vertebroplasty surgery; techniques and indications[J]. J Neuroradiol, 1997, 24(1): 45-59.

[29] Heo DH, Cho YJ. Segmental artery injury following percutaneous vertebroplasty using extrapedicular approach[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2011, 49(2): 131-133.

[30] Kao FC, Tu YK, Lai PL, et al. Inferior vena cava syndrome following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2008, 33(10): E329-333.

[31] Kim YJ, Lee JW, Park KW, et al. Pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures; incidence, characteristics, and risk factors[J]. Radiology, 2009, 251(1): 250-259.

[32] Longo UG, Loppini M, Denaro L, et al. Conservative management of patients with an osteoporotic vertebral fracture: a review of the literature[J]. J Bone Joint Surg Br, 2012, 94(2): 152-157.

[33] Chen LH, Lai PL, Chen WJ. Current status of vertebroplasty for osteoporotic compression fracture[J]. Chang Gung Med J, 2011, 34(4): 352-359.

[34] Krueger A, Bliemel C, Zettl R, et al. Management of pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of the literature[J]. Eur Spine J, 2009, 18(9): 1257-1265.

(收稿日期:2012-03-11 本文编辑:李宜)

软骨标志物 CTX-II 在骨关节炎中的应用

王学宗¹, 高宁阳¹, 刘婷¹, 沈军¹, 韦宋谱¹, 郑显新¹, 曹月龙^{1,2}, 詹红生^{1,2}

(1.上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 2.上海市中医药研究院骨伤科研究所, 上海 201203)

【摘要】 骨关节炎(OA)的临床诊断尚缺乏有效的生物学标志物。研究证实标志物 II 型胶原羧基端交联肽(CTX-II)是关节软骨降解的特异性指标。CTX-II 检测可及时反映软骨损伤和退变程度、诊断 OA 发生、预测 OA 进展和监测药物治疗效果,从而间接反映 OA 患者的病情。CTX-II 的应用主要集中于 OA 早期,并需联合其他生物学标志物一起检测,以便更准确的反映 OA 病变,但其检测结果具体临床指导意义还需进一步完善。

【关键词】 骨关节炎; 软骨; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2013.03.023

Application of biomarker CTX-II in osteoarthritis WANG Xue-zong, GAO Ning-yang, LIU Ting, SHEN Jun, WEI Song-pu, ZHENG Yu-xin, CAO Yue-long*, and ZHAN Hong-sheng. *Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

ABSTRACT Effective biomarkers for clinical usage of osteoarthritis are still limited. It was confirmed that C-terminal crosslinking telopeptide of type II collagen (CTX-II) was a specific marker reflecting degradation of articular cartilage. Detection of CTX-II could promptly reflect level of cartilage injury and degradation, diagnose OA, predict its progress, monitor effects of drug treatment, thus, reflect the condition of osteoarthritis patient indirectly. Application of CTX-II focused mainly on in the early stage of OA and need together to detect with other biomarkers, in order to more accurately reflection of the pathological changes of OA, but the specific clinical significance of CTX-II results still need to improve further.

KEYWORDS Osteoarthritis; Cartilage; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2013, 26(3): 260-263 www.zggszz.com

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是中老年人群中常见的一种慢性退行性关节疾病,其主要病理环节在关节软骨,软骨退变和损伤可加速 OA 产生,引起关节疼痛及功能障碍^[1-2]。早期对骨关节炎病变患者的关节软骨合成与降解进行检测,可及时反映关节软骨代谢状态,了解关节软骨退变和损伤程度进而间接揭示 OA 病情。因此,有学者^[2]提出要重视 OA 的早期诊

断和防治。近年来关节软骨标志物 II 型胶原羧基端交联肽(C-terminal crosslinking telopeptide of type II collagen, CTX-II)的相关研究十分活跃。研究证实 CTX-II 水平可作为骨关节炎病情评估的有用指标^[3-6],且呈现许多新的特点。本文主要就 CTX-II 的生理特点,CTX-II 与关节软骨损伤和退变的关系及 CTX-II 在 OA 中的应用进行综述。

1 软骨标志物 CTX-II 的特点

关节软骨是由软骨细胞及细胞外基质构成的一种无血管、神经、淋巴组织分布的结缔组织。基质包括胶原和蛋白多糖两种相互作用物质,关节软骨的胶原纤维主要由 II 型胶原组成。II 型胶原合成的产物包括: II 型前胶原羧基端前肽(C-propeptide of type II procollagen, PIICP)和 II A 型前胶原氨基端前肽(N-propeptide of type II A procollagen, PIIANP);降解产

基金项目:“中医骨伤科学”国家重点学科(编号:100508);国家自然科学基金(编号:81072830, 81173277);上海市教委创新项目(编号:11YZ64)

Fund program: Supported by National Leading Academic Discipline of Orthopaedics and Traumatology of TCM (No. 100508)

通讯作者:曹月龙 Tel:021-20256519 E-mail:ningtcm@126.com

物主要包括 CTX-II、II 型螺旋片段(Helix-II、Coll2-1)和新表位(C2C、C1、2C、THINE)等^[7]。软骨标志物 CTX-II 由 Eyre 等^[8]1987 年于牛软骨研究中首次发现,为共价键组成的三螺旋片段,可在组织蛋白酶作用下产生小分子多肽。交联肽(CTX-II)完全来自成熟的结构胶原,即不是新合成的,并以小肽形式全部进入尿液^[9]。EKGPDP 小肽或 Cartilaps 来自 CTX-II 的中间区域,是蛋白降解产生的 6 个氨基酸序列的线性表位,只存在于 II 型胶原中,其他胶原或结构蛋白则无^[10-11]。因此,通过酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测尿液、血清或关节液中 Cartilaps 可以了解 CTX-II 的浓度,间接反映关节软骨损伤和退变及 OA 患者病情。

2 CTX-II 与关节软骨损伤和退变

CTX-II 可以检测关节软骨的损伤和退变,间接反映关节软骨的病理变化。

2.1 CTX-II 与膝关节软骨

李昊等^[5]采用 ELISA 法对患者血清中 CTX-II 含量进行检测,并在关节镜下利用 Outerbridge 法对膝关节软骨损伤程度进行评价。研究发现 OA 组血清 CTX-II 含量均高于非 OA 组与正常组。且膝关节疾病患者 CTX-II 含量与软骨损伤评分呈正相关($r=0.64, P<0.01$)。进而证实,血清中 CTX-II 含量是综合反映膝关节软骨损伤累积程度的生物标志物,其含量在早期软骨损伤诊断方面有重要意义,可提示软骨有损伤的危险因素。亦有研究证实,膝关节软骨缺损严重性与尿 CTX-II 水平有明显的联系^[12],CTX-II 水平是预测关节受损的重要标志物,并可成为预测膝 OA 严重性的重要标志物^[13]。还有研究表明,提高基线 CTX-II 预测软骨丢失与用 MRI 证实软骨丢失每年增加 3.1% 结果相当^[14]。李正南等^[15]认为膝关节液 CTX-II 含量可作为生物标记物反映关节软骨损伤累积程度外,在一定程度上还可反映关节滑膜炎程度;膝关节液 CTX-II 含量升高提示滑膜炎程度较重。而 Chami-Ben 等^[16]认为,由于不同的酶通路,CTX-II 仅能部分反映总软骨退变。

2.2 CTX-II 与椎间盘退变及 OA 对比研究

Garnero 等^[17]研究发现,椎间隙狭窄、膝 OA、临床手 OA 患者的尿液中 CTX-II 水平比无椎间隙狭窄、放射学膝 OA、临床手 OA 患者高 80%,并认为在分析 CTX-II 的水平与膝、髌、手 OA 研究中,早期患者的椎间盘变性应得到评估。国内一项病例回顾性分析显示^[18],椎间盘退变患者及 OA 患者尿中 CTX-II 水平均有升高,且 CTX-II 与椎间盘退变及 OA 具有正相关性,但椎间盘退变组和 OA 组 CTX-II 水平相比,差异无统计学意义。Nielsen 等^[19]通过损伤诱导大鼠 OA 后的血 CTX-II 的升高,认为 CTX-II 可作为软骨损伤的定量评估。

以上说明在外周循环尿液、血液及局部关节液中 CTX-II 水平能够反映病灶区产生的 CTX-II 水平,CTX-II 与关节软骨损伤和退变具有一定的一致性,可评估 OA 患者软骨损伤和退变的降解。

3 CTX-II 在 OA 中的应用

CTX-II 可反映关节软骨的变化,是其在 OA 中的应用的基础。通过对文献的梳理,笔者发现 CTX-II 对 OA 的作用主要呈现在病情评估和药物疗效监测方面。

3.1 病情评估

3.1.1 OA 的诊断

日本一项研究通过尿液检测,摄站立位 X 线片和(Kellgren and Lawrence, K-L)分级研究发现,非 OA

受试者,60~79 岁组女性 CTX-II 值明显比 40~59 岁组的值高。OA(3、4 级)60 岁以上男女受试者中,CTX-II 值明显比 0、1 级组和 2 级组的值高。同时,CTX-II 值变化能反映 OA 过程^[20]。Sowers 等^[21]发现软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)和 CTX-II 的增加与膝 OA 的严重性及僵硬有关,说明 CTX-II 可预测膝 OA 严重性及僵硬程度。此外,髌疼痛和 CTX-II 有显著的联系($P=0.0095$)。关节损伤的 X 线征象及关节腔宽度和 CTX-II 有联系($P=0.007$)。这提示 CTX-II 与 OA 的症状和关节受损有最明确的联系^[22]。

有研究得出与以上不同结果和观点。尿 CTX-II 的水平在膝痛中增高($P=0.04$),但调整体重指数(body mass index, BMI)和骨赘后,CTX-II 的增高与膝痛无显著性^[23]。

3.1.2 髌膝 OA 进展的预测

研究发现^[24],尿 CTX-II 的水平升高与髌部 X 线关节间隙降低有显著相关性,且快速进展的 OA 患者尿 CTX-II 平均水平明显比缓慢进展 OA 患者增高明显,这表明 CTX-II 是髌 OA 快速进展患者关节损害的高危险因子。随后,在北美及欧洲 2 483 名患有内侧膝 OA 受试者参加为期 24 个月的研究中,通过检测 I 型胶原氨基端交联肽(N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen, NTX-I)、CTX-II 的水平及摄 X 线片,6 个月时二磷酸盐能产生剂量依赖的 CTX-II 减少,且 CTX-II 回至低水平($<150 \text{ ng/mmol}$)的患者比基线和 6 个月时 CTX-II 增加的患者 24 个月时有较低放射学风险,这提示 CTX-II 检测可鉴别缓慢进展的患者^[25]。另一项研究表明,处于最高 4 分位数 CTX-II 水平的受试者分别增加 7.4 倍和 5 倍罹患髌和膝关节放射学骨关节炎(radiographic osteoarthritis, ROA)进展的风险^[26]。因此,CTX-II 和髌膝 ROA 的患病率及进展都有显著相关性,并得到 Dahaghin 等^[27]随访研究的证实。除脊柱椎间盘退变外,其余关节部位的 ROA 与 CTX-II 都有独立的联系,可代表大多数 ROA 患者关节部位软骨异常的总积分,即使多部位 OA,尿 CTX-II 也可以成为 ROA 的敏感定量标志物^[28]。

然而, Mazzuca 等^[29]认为 CTX-II 的水平不能将有进展性的 ROA 或有症状性的膝 OA 受试者区分开。因此,尿 CTX-II 的浓度不是 OA 进展有用的生物学指标。

3.2 药物治疗效果监测

Christgau 等^[30]对口服硫酸氨基葡萄糖治疗 12 个月的患者研究发现,CTX-II 显著下降,表明测量尿 CTX-II 可反映软骨的转换,也是识别治疗 OA 患者敏感的改善结构药。口服降钙素治疗膝 OA 随机对照双盲试验中,1 mg 降钙素组显著减少 CTX-II、C2C 及 MMP-13 水平。因此,Manicourt 等^[31]认为口服 1 mg 降钙素是治疗膝 OA 的有效药物。此外,CTX-II 还用于硫酸软骨素的疗效分析^[32]。

以上说明 CTX-II 水平在提示 OA 过程、反映 OA 诊断、鉴别和预测髌膝 OA 患者病情发展及检测药物对软骨降解的治疗效果方面起着一定的作用,但其应用仍有部分争议。

4 软骨标志物 CTX-II 的应用特点

OA 的发病与软骨退变、骨质和滑膜增生、软骨下骨硬化、肌肉萎缩等病理因素有关,同时 CTX-II 仅为软骨降解标志物之一,因此,CTX-II 和其他标志物一样,需注意其检测和应用特点。

4.1 OA 早期诊断

王丽华等^[33]通过 T-2 毒素诱导的大鼠关节软骨损伤实验研究显示,CTX-II 在关节软骨损伤早期反映敏感(3 个月),可作为早期生物标志物。Sarukawa 等^[3]也主

张尿 CTX-II 作为 OA 早期诊断的有用标志物,并得到临床应用的支持^[3,34]。

4.2 生物学标志物的联合应用 OA 的形成受众多因素的影响,单一检测 CTX-II 不能准确、全面地早期诊断并预测 OA 病情进展,常需联合其他标记物或检查方法检测 OA 病变。实际应用中 CTX-II 常伴有多种指标联合检测。如通过膝 OA 患者的软骨合成及退变解偶联指数(CTX-II Z 得分-P II ANP Z 得分),产生平均 Z 得分及通过检测血清 P II ANP 和尿 CTX-II 研究发现:P II ANP 和 CTX-II 标志物联合检测,对鉴别快速进展关节损伤的高危膝 OA 患者有用^[35]。此外, Mazieres 等^[36]也认为联合测量尿 CTX-II 及血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)是预测髌关节结构破坏进展的新指标。

5 展望

随着对 CTX-II 研究的不断深入,其应用主要体现在以下 3 方面:①监测关节软骨的损伤和退变,反映软骨的病理变化;CTX-II 的水平与关节软骨降解呈正相关,软骨病理改变早于临床症状。②诊断和预测 OA 患者病情,CTX-II 主要与 ROA 进展有关,可作为筛选髌膝 OA 有用的高危险因子。③监测药物治疗 OA 的效果。

CTX-II 在 OA 中使用需注意 2 个基本原则:① OA 早期患者;② CTX-II 常联合其他生物学标志物一起检测,如软骨合成指标 P II ANP^[33,35]、滑膜代谢指标 HA^[15,22,36]、COMP^[21-22,36]以及骨转化指标 NTX-I^[20,25,36]和 I 型胶原羧基端交联肽(C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen, CTX-I)^[22,37]等,以便更准确的反映 OA 病变。

研究提示,OA 中 CTX-II 与其他标志物检测间尚缺乏最优联合,且标志物检测间尚有部分重叠,说明 CTX-II 的敏感性不高。同时 CTX-II 主要是与软骨损伤有关还是与软骨退变有关,尚不明晰。CTX-II 的研究主要基于 ROA 的 K-L 分级,大部分研究无健康个体对照评估,使 CTX-II 的诊断准确度降低。目前 CTX-II 常采用 ELISA 法对尿液及血清检测,其检测水平易受自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、年龄等因素的影响,且 CTX-II 应用尚缺乏 OA 诊断值支持。CTX-II 和 MRI 联合检测^[14,37]及定量检测^[19,28]为其在 OA 中应用提供了一种新的思路。

综上,CTX-II 虽然参与了关节软骨退变及 OA 的形成,但 CTX-II 对 OA 的早期诊断、预测髌膝 OA 进展、评价药物治疗效果的作用尚待完善。因此,软骨标志物 CTX-II 的检测结果具体临床指导意义还需进一步研究。

参考文献

[1] 朱振安. 重视膝关节炎的早期防治[J]. 中国骨伤, 2010, 23(12): 887-889.
Zhu ZA. Pay attention to early diagnosis and treatment of knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2010, 23(12): 887-889. Chinese.
[2] 曹月龙, 石印玉, 张戈, 等. 兔骨关节炎关节软骨含水率随时间变化的实验研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2001, 5(5): 332-333.
Cao YL, Shi YY, Zhang G, et al. Experimental study on correlation of the moisture content of articular cartilage of rabbit osteoarthritis and time-varying[J]. Zhonghua Feng Shi Bing Xue Za Zhi, 2001, 5(5): 332-333. Chinese.
[3] Sarukawa J, Takahashi M, Doi M, et al. A longitudinal analysis of

urinary biochemical markers and bone mineral density in STR/Ost mice as a model of spontaneous osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(2): 463-471.
[4] 任戈亮, 桂鉴超, 王黎明, 等. II 型胶原羧基端端肽对骨关节炎早期诊断和病情评估的实验研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 30(5): 653-657.
Ren GL, Gui JC, Wang LM, et al. An experimental study of C telopeptide type II collagen for early diagnosis and condition evaluation of osteoarthritis[J]. Nan Jing Yi Ke Da Xue Xue Bao (Zi Ran Ke Xue Ban), 2010, 30(5): 653-657. Chinese.
[5] 李昊, 田峰. 骨关节炎患者血清中 II 型胶原羧基端端肽的检测及临床意义[J]. 山西医药杂志, 2008, 37(5): 415-417.
Li H, Tian F. Measurement and clinical significance of type II collagen C terminal telopeptide in the serum of the patients with knees osteoarthritis[J]. Shan Xi Yi Yao Za Zhi, 2008, 37(5): 415-417. Chinese.
[6] 李正南, 卫小春. 生物学标志物 CTX-II 对骨关节炎的诊断价值[J]. 中国骨伤, 2008, 21(9): 719-722.
Li ZN, Wei XC. Diagnosis value of biological markers CTX-II in osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2008, 21(9): 719-722. Chinese with abstract in English.
[7] 谢利群主译. Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, et al. 骨关节炎诊断与治疗[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 180-181.
Xie LQ chief translator. Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, et al. Osteoarthritis[M]. 4th Edit. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 180-181. Chinese.
[8] Eyre DR, Apon S, Wu JJ, et al. Collagen type IX: evidence for covalent linkages to type II collagen in cartilage[J]. FEBS Lett, 1987, 220(2): 337-341.
[9] Lm A. The collagen II CTx degradation marker is generated by collagenase 3 and in urine reflects disease burden in knee OA patients [Z]. 2000; 25, 168.
[10] Christgau S, Garnero P, Fledelius C, et al. Collagen type II C-telopeptide fragments as an index of cartilage degradation[J]. Bone, 2001, 29(3): 209-215.
[11] Garnero P, Gineyts E, Christgau S, et al. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(1): 21-30.
[12] Ding C, Garnero P, Cicuttini F, et al. Knee cartilage defects: association with early radiographic osteoarthritis, decreased cartilage volume, increased joint surface area and type II collagen breakdown[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2005, 13(3): 198-205.
[13] Garnero P, Piperno M, Gineyts E, et al. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60(6): 619-626.
[14] Dam EB, Byrjalsen I, Karsdal MA, et al. Increased urinary excretion of C-telopeptides of type II collagen (CTX-II) predicts cartilage loss over 21 months by MRI[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(3): 384-389.
[15] 李正南, 卫小春, 张志强, 等. 膝关节液中 II 型胶原羧基端端肽含量与滑膜炎程度的关系[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2008,

- 23(9):734-736.
- Li ZN, Wei XC, Zhang ZQ, et al. Relationship between CTX- II level in synovial fluid of knee and degree of synovitis[J]. Zhongguo Gu Yu Gu Jie Sun Shang Za Zhi, 2008, 23(9):734-736. Chinese.
- [16] Chami-Ben TN, Desmarais S, Bay-Jensen AC, et al. The type II collagen fragments Helix- II and CTX- II reveal different enzymatic pathways of human cartilage collagen degradation[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2008, 16(10):1183-1191.
- [17] Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot M, et al. Association between spine disc degeneration and type II collagen degradation in postmenopausal women; the OFELY study[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(10):3137-3144.
- [18] 王拥军, 王利民, 刘宏建, 等. II 型胶原 C 端肽与椎间盘退变及骨性关节炎的相关性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(2):329-332.
- Wang YJ, Wang LM, Liu HJ, et al. Correlation of collagen type II C-telopeptide to intervertebral disc degeneration and osteoarthritis [J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu, 2009, 13(2):329-332. Chinese.
- [19] Nielsen RH, Stoop R, Leeming DJ, et al. Evaluation of cartilage damage by measuring collagen degradation products in joint extracts in a traumatic model of osteoarthritis[J]. Biomarkers, 2008, 13(1):79-87.
- [20] Tanishi N, Yamagiwa H, Hayami T, et al. Relationship between radiological knee osteoarthritis and biochemical markers of cartilage and bone degradation (urine CTX- II and NTX- I): the Matsudai Knee Osteoarthritis Survey[J]. J Bone Miner Metab, 2009, 27(5):605-612.
- [21] Sowers MF, Karvonen-Gutierrez CA, Yosef M, et al. Longitudinal changes of serum COMP and urinary CTX- II predict X-ray defined knee osteoarthritis severity and stiffness in women[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(12):1609-1614.
- [22] Garnero P, Mazières B, Guéguen A, et al. Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis; the ECHODIAH cohort[J]. J Rheumatol, 2005, 32(4):697-703.
- [23] Zhai G, Cicuttini F, Ding C, et al. Correlates of knee pain in younger subjects[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(1):75-80.
- [24] Garnero P, Conrozier T, Christgau S, et al. Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(10):939-943.
- [25] Garnero P, Aronstein WS, Cohen SB, et al. Relationships between biochemical markers of bone and cartilage degradation with radiological progression in patients with knee osteoarthritis receiving risedronate; the Knee Osteoarthritis Structural Arthritis randomized clinical trial[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2008, 16(6):660-666.
- [26] Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, et al. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(8):2471-2478.
- [27] Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Reijman M, et al. Does hand osteoarthritis predict future hip or knee osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(11):3520-3527.
- [28] Meulenbelt I, Kloppenburg M, Kroon HM, et al. Urinary CTX- II levels are associated with radiographic subtypes of osteoarthritis in hip, knee, hand, and facet joints in subject with familial osteoarthritis at multiple sites; the GARP study[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(3):360-365.
- [29] Mazucca SA, Brandt KD, Eyre DR, et al. Urinary levels of type II collagen C-telopeptide crosslink are unrelated to joint space narrowing in patients with knee osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(8):1055-1059.
- [30] Christgau S, Henrotin Y, Tanko LB, et al. Osteoarthritic patients with high cartilage turnover show increased responsiveness to the cartilage protecting effects of glucosamine sulphate[J]. Clin Exp Rheumatol, 2004, 22(1):36-42.
- [31] Manicourt DH, Azria M, Mindeholm L, et al. Oral salmon calcitonin reduces Lequesne's algofunctional index scores and decreases urinary and serum levels of biomarkers of joint metabolism in knee osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(10):3205-3211.
- [32] Mazières B, Hucher M, Zaim M, et al. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis; a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(5):639-645.
- [33] 王丽华, 石玉霞, 付莹, 等. II 型胶原羧基末端肽和脱氧吡啶啉在实验性大鼠关节软骨损伤中的生物标志作用[J]. 当代医学, 2009, 15(16):1-3.
- Wang LH, Shi YX, Fu Y, et al. Roles of CTX- II and deoxypyridinoline (DPD) in experimental rats as the biomarker of articular cartilage damage[J]. Dang Dai Yi Xue, 2009, 15(16):1-3. Chinese.
- [34] Kumm J, Tamm A, Lintrop M, et al. Association between ultrasonographic findings and bone/cartilage biomarkers in patients with early-stage knee osteoarthritis[J]. Calcif Tissue Int, 2009, 85(6):514-522.
- [35] Garnero P, Ayral X, Rousseau JC, et al. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(10):2613-2624.
- [36] Mazières B, Garnero P, Gueguen A, et al. Molecular markers of cartilage breakdown and synovitis at baseline as predictors of structural progression of hip osteoarthritis. The ECHODIAH Cohort[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(3):354-359.
- [37] Garnero P, Peterfy C, Zaim S, et al. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis; a three-month longitudinal study [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(9):2822-2829.

(收稿日期:2012-04-08 本文编辑:李宜)