

- [6] 袁欣华,郑轶,王伟斌,等.一种新型骶骨蝶形钢板的研制[J].现代实用医学,2020,32(8):973-974.  
YUAN XH,ZHENG Y,WANG WB,et al. Development of a new butterfly-shaped plate of the sacrum[J]. Xian Dai Shi Yong Yi Xue, 2020,32(8):973-974. Chinese.
- [7] Tabaie SA,Bledsoe JG,Moed BR. Biomechanical comparison of standard iliosacral screw fixation to transsacral locked screw fixation in a type C zone II pelvic fracture model[J]. J Orthop Trauma, 2013,27(9):521-526.
- [8] 蒋伟宇,周龙,赵刘军,等. Denis II 型骶骨骨折伴神经损伤早期手术疗效分析[J]. 中国骨伤,2011,24(6):493-495.  
JIANG WY,ZHOU L,ZHAO LJ,et al. Study on early stage operation for Denis II sacral fracture accompanied by neurological damage [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma,2011,24(6):493-495. Chinese with abstract in English.
- [9] Abo-Elsooud M,Eldeeb S,Gobba M,et al. Biplanar posterior pelvic fixator for unstable sacral fractures[J]. J Orthop Trauma,2018,32(5):e185-e190.
- [10] Piltz S,Rubenbauer B,Bocker W,et al. Reduction and fixation of displaced U-shaped sacral fractures using lumbopelvic fixation: technical recommendations[J]. Eur Spine J,2018,27(12):3025-3033.
- [11] Chen HW,Liu GD,Ou S,et al. Treatment of unstable sacral fractures with percutaneous reconstruction plate internal fixation[J]. Acta Cir Bras,2012,27(5):338-342.
- [12] Liuzza F,Silluzio N,Florio M,et al. Comparison between posterior sacral plate stabilization versus minimally invasive transiliac-transsacral lag-screw fixation in fractures of sacrum: a single-centre experience[J]. Int Orthop,2019,43(1):177-185.
- [13] Acklin YP,Marco G,Sommer C. Double locking plate fixation of sacral fractures in unstable pelvic ring C-type injuries[J]. Oper Orthop Traumatol,2015,27(1):74-79.
- [14] Bi C,Wang Q,Nagelli C,et al. Treatment of unstable posterior pelvic ring fracture with pedicle screw-rod fixator versus locking compression plate: A comparative study[J]. Med Sci Monit,2016,22(17):3764-3770.
- [15] Dilogu IH,Satria O,Fiolin J. Internal fixation of S<sub>1</sub>-S<sub>3</sub> iliosacral screws and pubic screw as the best configuration for unstable pelvic fracture with unilateral vertical sacral fracture (AO type C1.3)[J]. J Orthop Surg (Hong Kong),2017,25(1):1-7.
- [16] Wang H,Fu YH,Ke C,et al. Minimally invasive stabilisation of posterior pelvic ring instabilities with pedicle screws connected to a transverse rod[J]. Int Orthop,2017,42(3):681-686.
- [17] Khaleel VM,Pushpasekaran N,Prabhu N,et al. Posterior tension band plate osteosynthesis for unstable sacral fractures: A preliminary study[J]. J Clin Orthop Trauma,2019,10(Suppl 1):S106-S111.
- [18] Hu X,Pei F,Wang G,et al. Application triangular osteosynthesis for vertical unstable sacral fractures[J]. Eur Spine J,2013,22(3):503-9.

(收稿日期:2021-04-22 本文编辑:王玉蔓)

## 膝骨关节炎患者关节滑液中骨桥蛋白和软骨寡聚基质蛋白水平与疾病严重程度相关性

李晓云,沈正祥,杨丹

(岳阳市一人民医院脊柱科,湖南 岳阳 414000)

**【摘要】** 目的:探讨膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)患者关节滑液中骨桥蛋白(osteopontin,OPN)和软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein,COMP)水平与疾病严重程度的相关性。方法:选取2018年2月至2020年5月收治的59例KOA患者作为KOA组,其中男25例,女34例;年龄60~75(65.57±1.56)岁;体质指数(body mass index,BMI)21.4~30.7(26.12±1.54) kg/m<sup>2</sup>。采用Kellgren-Lawrence(K-L)分级对X线结果进行评估,其中Ⅱ级(K-L2组)14例,Ⅲ级(K-L3组)27例,Ⅳ级(K-L4组)18例。另选取18例因韧带或半月板疾病进行关节镜检查且无软骨损伤患者作为对照组,男7例,女11例;年龄61~78(64.88±1.60)岁;BMI 22.8~29.9(25.89±1.49) kg/m<sup>2</sup>。治疗前采集研究对象关节滑液样本,采用酶联免疫吸附试验检测关节滑液OPN、COMP水平,比较KOA组与对照组关节滑液OPN、COMP水平。比较不同K-L分级KOA患者性别、年龄、BMI等临床资料,采用酶联免疫试验检测其关节滑液中白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β),OPN,COMP,基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase-3,MMP-3)水平,比较不同K-L分级KOA患者临床资料和生化指标,采用Logistic回归分析影响KOA患者K-L分级的因素,采用ROC曲线下面积(area under the curve,AUC)预测KOA疾病严重程度。结果:59例KOA患者获得随访,时间8~27(15.75±3.27)个月。KOA组关节滑液OPN、COMP水平高于对照组(P<0.001)。K-L2组、K-L3组、K-L4组IL-1β、OPN、COMP、MMP-3水平比较差异有统计学意义(P<0.001);与K-L2组比较,K-L3、K-L4组关节滑液IL-1β、OPN、COMP、MMP-3

通讯作者:李晓云 E-mail:a0w8g1@163.com

Corresponding author:Li Xiao-yun E-mail:a0w8g1@163.com

水平均升高( $P<0.05$ );与 K-L3 组比较,K-L4 关节滑液 IL-1 $\beta$ 、OPN、COMP、MMP-3 水平均升高( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示:关节滑液 OPN、COMP、MMP-3 水平是影响 KOA 患者 K-L 分级的独立危险因素( $OR=6.653, 4.229, 1.579, P<0.001$ )。关节滑液 OPN 预测 K-L4 级 KOA 的 AUC 为 0.720[95%CI(0.588-0.851)],灵敏度为 94.4%,特异度为 65.9%;关节滑液 COMP 预测 K-L4 级 KOA 的 AUC 为 0.731[95%CI(0.592-0.870)],灵敏度为 88.9%,特异度为 63.4%;关节滑液 OPN 联合 COMP 预测 K-L4 级 KOA 的 AUC 为 0.839[95%CI(0.724-0.953)],灵敏度为 94.4%,特异度为 51.2%;OPN 联合 COMP 预测 K-L4 级 KOA 的 AUC 大于单独 OPN、COMP 的 AUC( $Z=4.037, 3.540, P<0.05$ )。结论:KOA 患者关节滑液 OPN、COMP 水平升高,并随着 K-L 分级增加而升高。关节滑液 OPN、COMP 是影响 KOA 患者 K-L 分级的独立危险因素,二者预测 K-L4 级 KOA 的 AUC、灵敏度、特异度高,可用于评估 KOA 疾病进展。

【关键词】 骨关节炎,膝; 关节滑液; 骨桥蛋白; 软骨寡聚基质蛋白

中图分类号:R681;R684

DOI:10.12200/j.issn.1003-0034.2022.07.012

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Correlation between osteopontin and cartilage oligomeric matrix protein levels in joint synovial fluid of patients with knee osteoarthritis and disease severity** LI Xiao-yun, SHEN Zheng-xiang, and YANG Dan. Department of Spine, Yueyang First People's Hospital, Yueyang 414000, Hunan, China

**ABSTRACT Objective:** To investigate the correlation between osteopontin (OPN) and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) levels in synovial fluid of patients with knee osteoarthritis (KOA) and the severity of the disease. **Methods:** A total of 59 patients with KOA admitted to our hospital from February 2018 to May 2020 were selected as the KOA group, including 25 males and 34 females, age ranged 60 to 75 years old with an average of (65.57 $\pm$ 1.56) years old, the body mass index (BMI) ranged 21.4 to 30.7 (26.12 $\pm$ 1.54) kg/m<sup>2</sup>. After admission, X-ray examination was performed, and Kellgren-Lawrence (K-L) grading system was used to evaluate the X-ray examination results. There were 14 cases in grade II (K-L2 group), 27 cases in grade III (K-L3 group), and 18 cases in grade IV (K-L4 group). Eighteen patients who underwent arthroscopy for ligament or meniscus disease without cartilage damage were selected as control group, including 7 males and 11 females, age ranged 61 to 78 years old with an average of (64.88 $\pm$ 1.60) years old, BMI ranged 22.8 to 29.9 (25.89 $\pm$ 1.49) kg/m<sup>2</sup>. Before treatment, synovial fluid samples of subjects were collected, and the OPN and COMP levels of synovial fluid were detected by Elisa. The OPN and COMP levels of synovial fluid in KOA group and control group were compared. The clinical data of KOA patients with different K-L grades were collected, including gender, age and BMI. The biochemical indices of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), OPN, COMP and matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) in synovial fluid were detected by enzyme-linked immunoassay, and the clinical data and biochemical indices of KOA patients with different K-L grades were compared. Logistic regression was used to analyze the factors affecting the K-L classification of KOA patients, and the area under the ROC curve (AUC) was used to predict the severity of KOA. **Results:** All the 59 patients were followed up for 8 to 27 (15.75 $\pm$ 3.27) months. The levels of OPN and COMP in synovial fluid in KOA group were significantly higher than those in control group ( $t=16.991, 17.387, P<0.001$ ). The levels of IL-1 $\beta$ , OPN, COMP and MMP-3 in synovial fluid were significantly different among those in different K-L grade KOA patients ( $P<0.001$ ). Compared with the K-L2 group, the levels of IL-1 $\beta$ , OPN, COMP, and MMP-3 in the synovial fluid of K-L3 and K-L4 were increased ( $P<0.05$ ). Compared with the K-L3 group, the levels of IL-1 $\beta$ , OPN, COMP, and MMP-3 in the K-L4 joint were increased ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the levels of OPN, COMP and MMP-3 were independent risk factors for K-L grading of KOA patients ( $OR=6.653, 4.229, 1.579, P<0.001$ ). AUC of OPN in synovial fluid predicting K-L4 KOA was 0.720 [95%CI(0.588-0.851)], and the sensitivity was 94.4%. the specificity was 65.9%. The AUC of COMP in synovial fluid predicting K-L4 KOA was 0.731 [95%CI(0.592-0.870)], the sensitivity was 88.9%, the specificity was 63.4%. The AUC of OPN combined with COMP in synovial fluid predicting K-L4 KOA was 0.839 [95%CI (0.724-0.953)], the sensitivity was 94.4%, and the specificity was 51.2%. The AUC of OPN combined with COMP in synovial fluid predicting K-L4 grade KOA was greater than that of OPN and COMP alone ( $Z=4.037, 3.540, P<0.05$ ). **Conclusion:** The levels of OPN and COMP in synovial fluid increase in patients with KOA, and they increase with the increase of K-L grade. Synovial fluid OPN and COMP are independent risk factors affecting K-L grade of KOA patients, and they have high AUC, sensitivity and specificity in predicting of K-L4 KOA, and can be used to evaluate the progression of KOA disease.

**KEYWORDS** Osteoarthritis, knee; Synovial fluid; Osteopontin; Cartilage oligomeric matrix protein

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种多发于老年人的关节退行性疾病, 症见膝关节活动受限, 并伴有剧烈疼痛, 干扰患者日常活动<sup>[1]</sup>。KOA 发病机制及病因复杂, 探讨 KOA 病因和发病机制对其

防治有重要临床意义<sup>[2]</sup>。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是由淋巴细胞、破骨细胞等多种细胞分泌的一种多功能磷蛋白, 是 KOA 疾病进展的内在调控因子<sup>[3]</sup>。软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix pro-

tein, COMP)是软骨降解的非胶原生物标志物,有研究显示<sup>[4]</sup>,KOA 患者 COMP 持续升高。因此,推测 KOA 患者关节滑液 OPN 和 COMP 水平与疾病严重程度有关。本研究探讨 KOA 患者关节滑液 OPN 和 COMP 水平与疾病严重程度相关性,旨在评估 OPN 和 COMP 在 KOA 疾病进展中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

**1.1.1 诊断标准** KOA 诊断标准符合《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》<sup>[5]</sup>:(1)近 1 个月内出现反复的膝关节疼痛。(2)站立位或负重位的 X 线片显示关节间隙变窄,软骨下骨硬化或者囊性变,并且在关节的边缘有骨赘形成。(3)关节液(至少 2 次)清晰、黏稠,白细胞计数 $<2 \times 10^9/L$ 。(4)晨僵时间 $\leq 30$  min。(5)活动时有关节摩擦音或者骨擦感。综合临床、实验室及 X 线检查,满足(1)+(2)或(1)+(3)+(5)或(1)+(4)+(5)可诊断为 KOA。

**1.1.2 纳入标准** (1)符合 KOA 诊断标准。(2)年龄 $\geq 40$  岁。(3)患者知情同意。

**1.1.3 排除标准** (1)膝关节创伤性关节炎,膝关节炎炎症性关节炎(类风湿性关节炎、风湿性关节炎等),强直性脊柱炎,痛风性关节炎者。(2)膝关节置换术史者。(3)同时伴有踝关节或髌关节骨性关节炎者。(4)入组前半年内曾进行过关节腔内药物注射治疗者。(5)合并其他疾病如感染、恶性肿瘤、免疫性疾病、内分泌疾病、代谢性疾病者。(6)严重肝肾功能损伤者。(7)近半年内服用过糖皮质激素类药物者。(8)无法接受 X 线检查者。(9)妊娠期及哺乳期妇女。

### 1.2 临床资料

**1.2.1 一般资料** 将 2018 年 2 月至 2020 年 5 月收治的 59 例 KOA 患者作为 KOA 组,其中男 25 例,女 34 例;年龄 60~75(65.57 $\pm$ 1.56)岁;体质指数(body mass index, BMI)21.4~30.7(26.12 $\pm$ 1.54) kg/m<sup>2</sup>。另选取 18 例因韧带或半月板疾病进行关节镜检查且无软骨损伤的患者作为对照组,其中男 7 例,女 11 例;年龄 61~78(64.88 $\pm$ 1.60)岁;BMI 22.8~29.9

(25.89 $\pm$ 1.49) kg/m<sup>2</sup>。两组基线资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究获得我院伦理委员会批准[(2021)科研伦审第(029)号]。研究程序符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》中相关要求,患者签署该项研究的知情同意书。

表 1 膝骨关节炎组与对照组基线资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data of patients between KOA group and control group

组别	例数	性别(例)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )
		男	女		
KOA 组	59	25	34	65.57 $\pm$ 1.56	26.12 $\pm$ 1.54
对照组	18	7	11	64.88 $\pm$ 1.60	25.89 $\pm$ 1.49
检验值		$\chi^2=0.069$		$t=1.633$	$t=0.559$
P 值		0.793		0.107	0.578

**1.2.2 亚组分组** KOA 患者入院后,取站立位,展开膝盖,行 X 线检查。采用 Kellgren-Lawrence(K-L)分级<sup>[6]</sup>对 X 线检查结果进行评估,不同 K-L 分级 KOA 患者性别、年龄、BMI、病变部位、合并基础疾病、半月板撕裂情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 2。

### 1.3 治疗方法

KOA 组患者经硬膜外麻醉后,行膝关节镜下关节清除术。患者取仰卧位,取髌韧带旁内外侧手术入路,行关节腔内探查,观察膝关节病变。Ⅱ级患者切除部分滑膜,取出游离体,对半月板进行修整,切除骨赘,打磨修整已破损的关节软骨,冲洗关节。Ⅲ级患者在Ⅱ级患者基础上对半月板进行修整或次全切,髌间窝扩大。Ⅳ级患者在Ⅲ级患者的基础上对导致联股关节活动异常的外侧支持带予以松解。

术后使用弹力绷带包扎膝关节,术后 1 d 开展膝关节锻炼,术后 3 d 开始注射玻璃酸钠(商品名:施沛特;生产企业:山东博士伦福瑞达制药有限公司;国药准字:H10960136)治疗。注射完毕后,加压包扎,并协助患者适当活动膝关节。1 次/周,连续

表 2 不同 K-L 分级膝骨关节炎患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data of KOA patients with different K-L grades

组别	例数	性别(例)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	侧别(例)			病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	合并基础疾病(例)			半月板撕裂(例)
		男	女			左侧	右侧	双侧		糖尿病	高血压	高脂血症	
K-L2 组	14	5	9	65.16 $\pm$ 1.44	25.81 $\pm$ 1.45	6	5	3	2.28 $\pm$ 0.64	6	7	3	5
K-L3 组	27	11	16	65.79 $\pm$ 1.60	26.32 $\pm$ 1.65	10	12	5	1.99 $\pm$ 0.78	11	15	6	6
K-L4 组	18	9	9	65.56 $\pm$ 1.59	26.06 $\pm$ 1.45	7	9	2	2.41 $\pm$ 0.85	5	8	4	6
检验值		$\chi^2=0.712$		$F=0.751$	$F=0.521$	$\chi^2=1.013$			$F=1.729$	$\chi^2=0.335$			$\chi^2=1.076$
P 值		0.700		0.344	0.843	0.908			0.187	0.987			0.584

治疗 5 周。治疗结束后,开展门诊随访。

#### 1.4 观察项目与方法

**1.4.1 两组 OPN 与 COMP 检测** KOA 组于治疗前,对照组于关节镜检查时,抽取关节滑液,4℃,1 000 r/min,离心 20 min,吸取上清,-80℃保存,备用。酶联免疫吸附试验检测患者关节滑液 OPN、COMP 水平,严格按照试剂盒(均购买自美国 Abcam 公司,批号分别为 20181209、20190123)进行操作。Multiskan SkyHigh 型酶标仪(购买自美国 Thermo 公司)检测在 450 nm 处的光密度,以标准物的浓度为横坐标,光密度值为纵坐标,绘出标准曲线,根据标准曲线计算关节滑液中 OPN、COMP 水平。比较 KOA 组与对照组关节滑液 OPN 及 COMP 水平。

**1.4.2 不同 K-L 分级 KOA 患者生化指标检测** 采用酶联免疫吸附试验检测患者关节滑液白细胞介素-1β(interleukin interleukin-1β,IL-1β),基质金属蛋白酶 3(matrix metalloproteinase,MMP-3)水平,按照试剂盒(均购买自美国 Abcam 公司,批号分别为 20190514、20181126) 进行操作。Multiskan SkyHigh 型酶标仪(购买自美国 Thermo 公司)检测在 450 nm 处的光密度,以标准物的浓度为横坐标,光密度值为纵坐标,绘出标准曲线,根据标准曲线计算关节滑液中 IL-1β、MMP-3 水平。

**1.4.3 K-L 分级影响因素的多因素 Logistic 回归分析** 将 1.4.2 中差异有统计学意义的因素进行赋值,以之为自变量,KOA 患者 K-L 分级为因变量,纳入多因素 Logistic 回归分析。

**1.4.4 OPN 及 COMP 对 K-L4 级 KOA 的预测价值分析** 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,评估 OPN、COMP 对 K-L4 级 KOA 的预测价值。用灵敏度-(1-特异度)得到约登指数,对结果进行排序,得到约登指数最大值,即最佳截断值,找到最佳截断值对应的灵敏度与特异度。

#### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,定量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;定性资料组间比较采用 Pearson $\chi^2$  检验;K-L 分级影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析;采用 MedCalc 20.0 统计软件绘制 ROC 曲线,曲线下面积(area under the curve,AUC)比较采用 Z 检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

所有患者获随访,时间 8~27(15.75±3.27)个月。

### 2.1 两组关节滑液 OPN 及 COMP 水平比较

KOA 组关节滑液 OPN 及 COMP 水平均高于对照组(均  $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 膝骨关节炎组与对照组关节滑液 OPN 及 COMP 水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,ng/ml)

Tab.3 Comparison of OPN and COMP levels in synovial fluid between KOA group and control group( $\bar{x}\pm s$ ,ng/ml)

组别	例数	OPN	COMP
KOA 组	59	4.87±0.96	6.98±0.56
对照组	18	0.99±0.17	4.56±0.33
<i>t</i> 值		16.991	17.387
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

### 2.2 不同 K-L 分级 KOA 患者生化指标比较

K-L2、K-L3、K-L4 组患者关节滑液 IL-1β、OPN、COMP、MMP-3 水平比较差异有统计学意义( $P<0.001$ );与 K-L2 组比较,K-L3、K-L4 组患者关节滑液 IL-1β、OPN、COMP、MMP-3 水平均升高( $P<0.05$ );与 K-L3 组比较,K-L4 组患者关节滑液 IL-1β、OPN、COMP、MMP-3 水平均升高( $P<0.05$ )。见表 4。

### 2.3 影响 K-L 分级的多因素 Logistic 回归分析

对关节滑液 IL-1β、OPN、COMP、MMP-3 水平进行赋值,以之为自变量,KOA 患者 K-L 分级为因变量,纳入多因素 Logistic 回归分析结果显示,关节滑液 OPN、COMP、MMP-3 水平是影响 KOA 患者 K-L 分级的独立危险因素( $OR=6.653,4.229,1.579,P<0.001$ )。见表 5。

### 2.4 关节滑液 OPN 及 COMP 水平对 K-L4 级 KOA 的预测价值

关节滑液 OPN、COMP、OPN 联合 COMP 预测 K-L4 级 KOA 的 AUC 分别为 0.720[95%CI(0.588-0.851)],0.731[95%CI(0.592-0.870)],0.839[95%CI(0.724-0.953)];OPN 联合 COMP 预测 K-L4 级 KOA 的 AUC 大于单独 OPN、COMP 的 AUC ( $P<0.05$ )。见表 6,图 1。

## 3 讨论

### 3.1 OPN 和 COMP 水平与 KOA 疾病严重程度相关性分析

KOA 疾病严重程度评估对于采取合理治疗措施,改善患者预后意义重大。目前,临床上 KOA 病情严重程度的评估常以 X 线片表现作为主要参考依据,但该方法灵敏度低,且易受到多种主观因素的影响,难以标准化<sup>[7]</sup>。关节滑液样本采集方便,蛋白水平检测方法成熟,结果较为客观,更有利于病情评估<sup>[8]</sup>。

K-L 分级系统根据 X 线检查结果的严重性将患者分为 2~4 级,严重性依次递增<sup>[9]</sup>。本研究结果显示不同 K-L 分级 KOA 患者关节滑液 IL-1β、OPN、COMP、MMP-3 水平差异有统计学意义,关节滑液中 OPN、COMP 水平随 K-L 分级增加而升高,表明

表 4 不同 K-L 分级膝骨关节炎患者关节滑液生化指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ , ng/ml)

Tab.4 Comparison of biochemical indexes of KOA patients with different K-L grades ( $\bar{x}\pm s$ , ng/ml)

组别	例数	IL-1 $\beta$	OPN	COMP	MMP-3
K-L2 组	14	72.56 $\pm$ 7.45	2.29 $\pm$ 0.64	5.02 $\pm$ 0.57	3 560.25 $\pm$ 863.20
K-L3 组	27	84.01 $\pm$ 8.96 <sup>a</sup>	3.50 $\pm$ 0.93 <sup>b</sup>	6.78 $\pm$ 0.62 <sup>c</sup>	5 587.23 $\pm$ 1 007.02 <sup>d</sup>
K-L4 组	18	89.43 $\pm$ 8.23 <sup>ei</sup>	8.93 $\pm$ 1.25 <sup>fj</sup>	8.80 $\pm$ 0.46 <sup>ak</sup>	7 845.36 $\pm$ 1 122.40 <sup>hl</sup>
F 值		16.244	226.870	179.935	71.501
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与 K-L2 组比较，<sup>t</sup>=4.134,  $P<0.05$ ；<sup>t</sup>=3.729,  $P<0.05$ ；<sup>t</sup>=9.475,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=6.075,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=5.630,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=18.910,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=18.807,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=11.870,  $P<0.001$ ；与 K-L3 组比较，<sup>t</sup>=2.118,  $P<0.05$ ；<sup>t</sup>=18.110,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=11.770,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=7.325,  $P<0.001$

Note: Compared with K-L2 date, <sup>t</sup>=4.134,  $P<0.05$ ；<sup>t</sup>=3.729,  $P<0.05$ ；<sup>t</sup>=9.475,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=6.075,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=5.630,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=18.910,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=18.807,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=11.870,  $P<0.001$ ；Compared with K-L3 date, <sup>t</sup>=2.118,  $P<0.05$ ；<sup>t</sup>=18.110,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=11.770,  $P<0.001$ ；<sup>t</sup>=7.325,  $P<0.001$

表 5 影响 K-L 分级的多因素 Logistic 回归分析结果

Tab.5 Results of multi-factor Logistic regression analysis of influencing factors of K-L grades

自变量	B 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
关节滑液 OPN 水平	1.895	0.578	10.749	<0.001	6.653	2.532-10.773
关节滑液 COMP 水平	1.442	0.327	19.446	<0.001	4.229	1.674-6.784
关节滑液 MMP-3 水平	0.457	0.145	9.933	<0.001	1.579	1.104-2.145

表 6 关节滑液中 OPN 及 COMP 水平对 K-L4 级 KOA 的预测价值

Tab.6 Prediction value of OPN and COMP for K-L4 grade KOA

指标	AUC	95%CI	最佳截断值 (ng/ml)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
OPN	0.720	0.588-0.851	9.32	94.4	65.9
COMP	0.731	0.592-0.870	8.37	88.9	63.4
OPN 联合 COMP	0.839 <sup>mm</sup>	0.724-0.953		94.4	51.2

注：与 OPN 水平比较，<sup>m</sup>Z=4.037,  $P<0.05$ ；与 COMP 水平比较，<sup>n</sup>Z=3.540,  $P<0.05$

Note: Compared with OPN level in synovial fluid date, <sup>m</sup>Z=4.037,  $P<0.05$ ；Compared with COMP level in synovial fluid date, <sup>n</sup>Z=3.540,  $P<0.05$

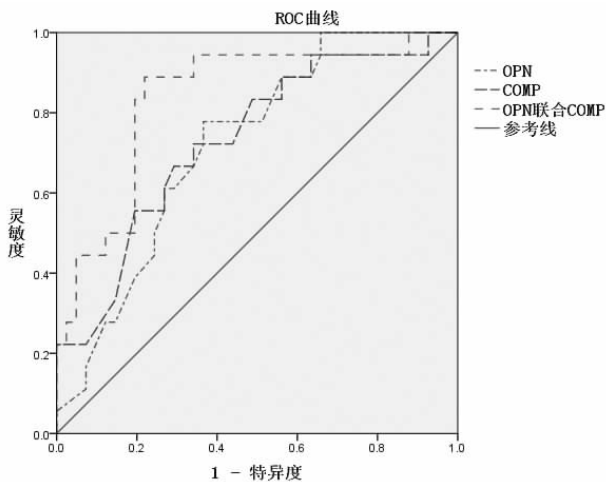


图 1 关节滑液中 OPN、COMP、OPN 联合 COMP 水平对 K-L4 级 KOA 的预测价值的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of the predictive value of OPN, COMP, OPN combined with COMP levels in joint synovial fluid on K-L4 grade KOA

KOA 患者关节滑液 IL-1 $\beta$ 、OPN、COMP、MMP-3 水平与 KOA 疾病严重程度有关。IL-1 $\beta$  通过抑制透明软骨 II 型胶原合成，破坏软骨细胞生长环境，促使结构蛋白改变，KOA 患者关节滑液 IL-1 $\beta$  水平升高<sup>[10]</sup>。MMP-3 能够降解细胞外基质成分，过表达导致软骨框架结构崩解，破坏关节功能，KOA 患者关节滑液 MMP-3 水平升高<sup>[11]</sup>。Logistic 回归分析结果显示关节滑液 OPN、COMP、MMP-3 水平是影响 KOA 患者 K-L 分级的独立危险因素，说明并印证 KOA 患者关节滑液 OPN、COMP 水平与患者 K-L 分级有关。笔者预测可能是因为：OPN 可通过与细胞表面 CD44 结合，激活细胞内 PI3K 信号分子，引起下游级联效应，影响软骨细胞变性、软骨基质成分，进而影响 KOA 患者 K-L 分级、病情严重程度；COMP 和其他细胞外基质蛋白在扩大的粗面内质网中的细胞内滞留，细胞外基质蛋白细胞内滞留导致软骨细胞死亡，从而降低线性骨生长，当 COMP 和其他共保

留的蛋白质不输出到细胞外基质时,所得基质异常,并且容易随着正常的体力活动而被侵蚀,从而影响 KOA 疾病严重程度与 K-L 分级。

### 3.2 关节滑液中 OPN 和 COMP 对重度 KOA 的预测价值分析

重度 KOA 一般需要进行手术治疗,患者较为痛苦,因此在早期对重度 KOA 进行准确预测有利于及时采取合理干预手段,预防重症 KOA 的发生,减少患者痛苦<sup>[12]</sup>。本研究绘制 ROC 曲线评估 OPN、COMP 对重度 KOA 的预测价值,结果发现关节滑液中 OPN、COMP 预测 K-L4 级 KOA 的 AUC 均>0.5,灵敏度、特异度均较高,表明二者预测重度 KOA 价值较高。OPN 联合 COMP 预测 K-L4 级 KOA 的 AUC、灵敏度大于(高于)单独 OPN、COMP,表明二者联合检测指导病情评估更加精准。在临床实际应用中,可考虑将关节滑液中 OPN、COMP 水平作为主要的病情变化检测指标。

### 3.3 本研究的意义和不足

KOA 患者关节滑液中 OPN、COMP 水平升高,并随着 K-L 分级增加而升高。OPN、COMP 水平是 KOA 患者 K-L 分级的独立危险因素,二者预测 K-L4 级 KOA 的 AUC、灵敏度、特异度高,可用于评估 KOA 疾病进展。因此,对 KOA 患者行关节滑液 OPN 和 COMP 水平检测,采取最佳治疗措施进行干预和治疗,有利于改善患者预后,预防重度 KOA 的发生。但是,本研究纳入的试验样本量较小且随访时间相对较短,证据水平有限,在后续研究中需扩大样本量进行大规模、多中心临床试验来进一步验证该结论。

#### 参考文献

[1] 张广瑞,姜金,刘嘉鑫,等. 胫骨高位截骨术治疗膝关节骨性关节炎随访 10 年的临床观察[J]. 中国骨伤, 2019, 32(8): 707-711.  
ZHANG GR,JIANG J,LIU JX, et al. Clinical observation of 10-year follow-up of high tibial osteotomy for knee osteoarthritis [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2019, 32(8): 707-711. Chinese with abstract in English.

[2] 王善正,郭玉冬,张学军,等. 复方倍他米松联合玻璃酸钠治疗中重度膝关节骨性关节炎的随机对照研究[J]. 中国骨伤, 2021, 34(5): 424-428.  
WANG SZ, GUO YD, ZHANG XJ, et al. A randomized controlled study of compound betamethasone combined with sodium hyaluronate in the treatment of moderate to severe knee osteoarthritis [J].

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2021, 34 (5): 424-428. Chinese with abstract in English.

[3] Shang H, Hao Y, Hu W, et al. OPN gene locus is associated with the risk of knee osteoarthritis: a case-control study [J]. Biosci Rep, 2019, 39(2): BSR20182023.

[4] Gupta ED, Ng WR, Wong SF, et al. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and interleukin-16 (IL-16) levels with disease severity in primary knee osteoarthritis: A pilot study in a Malaysian population [J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184802.

[5] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.  
Chinese Orthopaedic Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis (2007 edition) [J]. Zhonghua Gu Ke Za Zhi, 2007, 27(10): 793-796. Chinese.

[6] Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis [J]. Clin Orthop Relat Res, 2016, 474(8): 1886-1893.

[7] Copsey B, Thompson JY, Vadher K, et al. Problems persist in reporting of methods and results for the WOMAC measure in hip and knee osteoarthritis trials [J]. Qual Life Res, 2019, 28(2): 335-343.

[8] Abedin J, Antony J, McGuinness K, et al. Predicting knee osteoarthritis severity: comparative modeling based on patient's data and plain X-ray images [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5761.

[9] Luukkonen J, Pascual LM, Patlaka C, et al. Increased amount of phosphorylated proinflammatory osteopontin in rheumatoid arthritis synovia is associated to decreased tartrate-resistant acid phosphatase 5B/5A ratio [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e182904.

[10] 陈波,郭祥,钟海波,等. 透明质酸钠对老年膝骨性关节炎患者关节滑液 IL-1β 的影响及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2705-2707.  
CHEN B, GUO X, ZHONG HB, et al. Effect of sodium hyaluronate on IL-1β in synovial fluid of elderly patients with knee osteoarthritis and its mechanism [J]. Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi, 2019, 39(11): 2705-2707. Chinese.

[11] 姜立敏,高金娥,陈祥吉,等. OPN、S100A12 及 MMP-3 在中老年膝关节骨性关节炎患者关节液中的水平及临床意义 [J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(7): 58-62.  
JIANG LM, GAO JE, CHEN XJ, et al. Levels and clinical significances of OPN, S100A12 and MMP-3 in synovial fluid of middle-aged and elderly patients with knee osteoarthritis [J]. Jie Fang Jun Yi Yao Za Zhi, 2021, 33(7): 58-62. Chinese.

[12] 王亚忠,于红蕊. 全膝关节表面置换术联合止痛四物汤对重症膝关节骨性关节炎的疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(12): 2378-2380.  
WANG YZ, YU HR. Effect of total knee arthroplasty combined with analgesic soup of siwu decoction on severe knee osteoarthritis [J]. Zhongguo Zhong Yi Ji Zheng, 2016, 25(12): 2378-2380. Chinese.

(收稿日期:2022-04-02 本文编辑:李宜)