

骨关节炎生物标记物 COMP 的研究进展

朱台航, 蔡春元, 张雷

(温州医学院附属第三医院骨科, 浙江 温州 325200)

【摘要】 血清寡聚基质蛋白 (COMP) 是骨性关节炎的一个潜在的生物标记物, 迄今为止 COMP 是最先研究的且一直被认为能较好反映骨性关节炎发生、进展及预后情况的生物学指标。本文简要阐述其多重用途, 并总结先前的研究报道以促进对 COMP 的进一步研究。

【关键词】 骨关节炎; 生物学标记; 血清寡聚基质蛋白; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2010.12.026

Research progress of biomarker COMP in osteoarthritis ZHU Tai-hang, CAI Chun-yuan, ZHANG Lei. Department of Orthopaedics and Trauma Surgery, the Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325200, Zhejiang, China

ABSTRACT Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is a potential biomarker for joint destruction associated with osteoarthritis, which is first and best investigated biomarkers to reflect osteoarthritis occurs, progress and the prognosis. In this article, multiple uses and related reports of COMP are summarized briefly to promote further investigation of COMP.

KEYWORDS Osteoarthritis; Biological markers; Cartilage oligomeric matrix protein; Review literature

Zhongguo Gushang/China J Orthop Trauma, 2010, 23(12): 959-961 www.zggszz.com

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是临床常见病和多发病, 随着社会的老龄化, 其发病率越来越高。由于早期 OA 并不出现明显的临床症状, 且 OA 影像学改变比 OA 症状出现要迟, 这样靠传统影像学改变和临床症状不能及时诊断早期 OA, 当患者关节出现临床症状甚至 X 线改变时, 关节软骨往往已出现了不可逆的损害, 严重影响患者以后的关节功能和生活质量。因此, 能否运用有效、廉价和微创的检查手段来检测亚临床的 OA 是目前早期诊断和有效防治 OA 最急需解决的课题之一。随着分子生物学发展, 液体中与 OA 相关的部分生物标志物 (biomarker, BM) 日益受到国内外学者的重视, 并得到了广泛的研究, 其中血清软骨寡聚基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein, COMP) 是液体中能反映 OA 病情的生物标志物之一, 不同的研究显示 COMP 可以作为 OA 诊断和预后监测的一个有潜力的指标, 还使开展临床试验来快速有效评估药物干预后的效应成为可能。本文就 COMP 作为 OA 生物标志物的研究进展作一综述, 以利于后续的研究。

1 COMP 结构、合成、分泌和作用

1.1 结构 COMP 于 1992 年由瑞典 LUND 大学 Dick Heinegard 教授首先描述, 它是由 5 个独立的次级单位通过二硫键相连的五聚蛋白^[1]。1993 年, Briggs 和 Hecht 将 COMP 基因定位于 19 号染色体上, 所编码的软骨低聚物基质蛋白是一种同源五聚体糖蛋白, 相对分子质量 524 000^[2]。COMP 作为血小板凝血酶敏感蛋白 (thrombospondin, TSP) 的家族成员之一, 其分子构成包括 1 个螺旋区, 4 个 II 型类表皮生长因子 (epidermal-growth factor-like) 重复区 (T2), 8 个类钙调蛋白 T3 重复区 (calmodulin-like repeats, CLRs) 和 1 个大的羧基末端球

状区域 (C-terminal domain, CTD)^[3]。

1.2 合成与分泌 最初 Hedbom 等^[1]对牛关节软骨的研究表明软骨细胞是 COMP 基因表达和合成分泌的惟一细胞。随着研究的深入, COMP 在非软骨组织, 如眼球玻璃体、滑膜、肌腱、骨骼及血管平滑肌细胞中被发现, 但其只在软骨内高表达, 具有明显的组织特异性。但 Recklies 等^[4]研究证实滑膜的成纤维细胞合成与分泌的 COMP 与关节软骨合成分泌的量相当。Dodge 等^[5]研究进一步显示, 在相同的体外培养条件下, 滑膜细胞可以产生多于软骨 9 倍的 COMP。但这些研究都基于滑膜的病理情况下, 目前认为尚不具有组织特异性。

1.3 作用 COMP 的作用至今未明。Geng 等^[6]研究发现 COMP 缺乏的胶原诱导关节炎小鼠 (CIA) 其关节病变更易发生, 认为 COMP 在维持关节稳定性方面发挥重要作用。现已阐明, COMP 基因突变与假性软骨发育不全 (pseudoachondroplasia, PSACH) 和多发性骨骺发育不良 (multiple epiphyseal dysplasia, MED) 发生、发展有关。

2 COMP 作为 OA 的诊断指标

大量研究表明 COMP 与 OA 的诊断及其病变的严重性相关。在 OA 住院患者的关节液、血清和尿液中都能检测到高于正常人水平的 COMP, 其中关节液中的 COMP 水平是血清中的 10 倍, 提示 COMP 由病变的关节释放到关节液中并吸收入血。COMP 的水平和 ESR 及其他急性炎症指标则不具有相关性^[7]。Clark 等^[8]在约翰斯顿骨性关节炎工程的研究中发现, 骨关节炎患者血清中的 COMP 是升高的, 且与膝 OA 影像学上的进展相关, 也与患者患有骨关节炎的膝和髌的数目相关。在有症状的髌关节炎的研究中, 双髌骨关节炎患者血清中的 COMP 水平要明显高于单髌的 OA 患者^[9]。还有研究表明, 骨扫描异常的患者血清中含有较高 COMP 水平, 提示血清中

志物浓聚物能反映骨扫描异常组织的变化^[10]。文献报道因二型胶原基因 COL2A1 突变引起的家族性 OA 患者血清中升高的 COMP 水平与 OA 的进展有 100% 的一致性^[11]。在对马的实验研究中, Yamanokuchi 等^[12]证实 COMP 可以用来识别马是否患有 OA。也有研究用注射姥鲨烷的方法诱导形成了慢性侵蚀性关节炎的小鼠模型, 并于模型建立后 35、49 d 对关节炎模型行大体观察, 发现血清中升高的 COMP 水平与关节炎严重程度相关^[13]。血清中的 COMP 水平还与软骨组织学上的破坏高度相关^[14]。在膝 OA 中, 血清中的 COMP 水平与关节炎的严重程度密切相关, 且与关节疼痛和僵硬程度有关^[15]。Huebner 等^[16]对豚鼠的研究发现, 有骨关节炎倾向的关节液中 COMP 变化较软骨组织学损伤改变要早 2 个月左右。Salminen 等^[17]在鼠骨关节炎动物模型中观察到关节滑液 COMP 的 mRNA 表达上调, 表明 COMP 不仅反映组织分解加速, 同时也反映软骨和滑膜新近合成率的增加。Bender 等^[18]研究指出, 在诊断骨关节炎时, 血清中 COMP 浓度有很高的特异性但却有较低的灵敏度。先前的这些研究着重于相关性的测量, 研究提示 COMP 可以作为 OA 早期诊断的一个潜在指标, 并与 OA 的严重程度相关。但血清中升高的 COMP 水平是否受到了韧带和肌腱释放的 COMP 的影响仍是个需要回答的重要问题。

3 COMP 作为 OA 的预后指标

近年来的研究发现, COMP 可以作为 OA 的一个预后指标。研究通过对患者关节腔隙影像学上的改变进行超过 1 年的数字化影像分析发现, 血清中 COMP 水平在基线以上的提升与进展期的有症状的早期髌 OA 相关^[9]。在已诊断为双膝 OA 的患者中, 关节腔宽度在 3 年内的改变与血清中 COMP 的水平呈正相关, 通过 2 次 K-L 评分发现进展期的患者有显著的高于基线的 COMP 水平^[19]。在其他的对一系列伴有膝部疼痛和胫股 OA 患者进行为期 5 年研究当中, 发现血清中的 COMP 与进展中关节破坏相关。研究者把关节腔隙狭窄超过 2 mm 和行全关节置换的患者界定为进展期 OA 患者, 在随访中发现血清中的 COMP 水平在进展期 OA 患者中明显升高。Logistic 回归分析显示, 平均起来血清中的 COMP 水平每升高 1 个单位, 影像学进展的可能性就增加 15%, 血清的 COMP 在关节置换的患者中也有升高, 并一直持续到 12 个月^[20]。这提示对 COMP 水平的持续监测可以鉴定 OA 患者是否存在高风险的影像学进展。在创伤性膝部损伤的患者中, 发现小群体血清 COMP 升高提示患者有较高的发展为创伤后 OA 的风险^[21]。在有症状和体征的髌 OA 和膝 OA 病理中, 却没有影像学上的证据, 血清中的 COMP 与髌 OA 的相关症状在统计学上高度相关, 但与膝 OA 不相关^[22]。这支持血清中的 COMP 作为髌 OA 病理学的生物标记物要先于影像学上的发现。目前, 血清中的 COMP 的基线水平和短期改变是否能作为关节破坏的一个良好的预报因子仍不清楚。

4 COMP 生物学上的变异

在 COMP 作为 OA 的生物标记物被广泛使用之前, 有关 COMP 的标准时间过程及其变异需要进一步描绘。在关于非洲裔美国人和高加索人种的 OA 研究中, COMP 因人种和性别而出现的差异并不能通过年龄、体重指数、身高和放射摄影上的表现或严重程度来解释, 也与其他有症状的关节数目不相关。在两个种族当中, 血清中的 COMP 随着年龄和体重指

数的变化而变化, 并且被放射摄影证实了 OA 患者血清中的 COMP 较高。非洲裔美国妇女血清中 COMP 水平高于高加索白人妇女, 而高加索男性高于高加索女性^[23]。在一系列波兰患者的研究中, OA 患者血清中的 COMP 水平与年龄并不相关, 而在 RA 患者中相关。然而, 在 OA 患者的研究中, 血清中的 COMP 水平与下肢 WOMAC 疼痛评分相关^[24]。血清中的 COMP 水平也会受到运动的影响, 特别是在前 30 min, 所以, 分析血清中的 COMP 抽取血液样本应该在至少休息 30 min 后进行^[25]。而新的研究结果显示, OA 患者的 COMP 水平在过度运动过程后是降低的^[26]。另外, 在日常活动中, 血清中的 COMP 在上午 8 点到晚上 9 点是恒定的, 但在夜里却有实质性的减少, 并在清晨 4~5 点达到最低, 这提示 COMP 一旦到达血流将很快被消除^[27]。

5 结论与前景

血清中的 COMP 可以作为 OA 的潜在的生物标记物, 它在血液中的水平与 OA 相关, 并且与 OA 的严重程度相关。血清中 COMP 的升高可以预知早期 OA, 而 COMP 升高的程度可以用来预测 OA 的进展。治疗 OA 也会影响到患者血清中的 COMP 水平。新的研究表明, 在对 OA 患者进行为期 12 周的股四头肌强化训练中, 葡萄糖胺治疗组和安慰剂组相比, 患者血清中的 COMP 明显降低^[28]。笔者在糖皮质激素注射治疗膝 OA 的研究当中发现, 药物注射 48 h 后血清中的 COMP 水平降低, 并持续 3~4 周(尚未发表), 而 COMP 的水平却反映了软骨的破坏情况。现在需要制订一个关于 COMP 作为 OA 生物标记物的标准, 同时考虑到种族和性别的因素。有关种族的临床和纵向的研究需要更多的开展, COMP 与 OA 患者关节上的症状和功能状态相关, 这是很有意义的。关于 COMP 的代谢、清除率以及非关节组织产生的 COMP 对血清中的 COMP 的影响有待于进一步研究决定。还有一点有待于证实, 是否高的 COMP 水平就表示软骨的合成增加、破坏加速或者降低的清除率。由于血清中的 COMP 水平反映的是所有软骨和骨结构释放的 COMP 以及 COMP 在不同时间点上代谢清除的共同结果, 这样来自软骨的 COMP 就缺乏特异性, 这可能限制了其用来评估 OA 关节破坏的实用性。降低 COMP 的特有的试剂目前还没发现, 这就限制了 COMP 作为检测 OA 的依据和利用 COMP 建立一个可以区分正常人和非正常人的检测方法。当前, 通过对血清中 COMP 的检测来反映炎症性 OA 的治疗效果应该是有价值的, 这个化验可能需要 X 线或者 MRI 的评估作为补充。总之, COMP 将可能是诊断 OA、辨识关节是否存在快速破坏的风险和检测 OA 治疗效应的一个有用的工具。

参考文献

- [1] Hedbom E, Antonsson P, Hjerpe A, et al. Cartilage matrix proteins: an acidic oligomeric protein (COMP) detected only in cartilage [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(9): 6132-6136.
- [2] Newton G, Weremowicz S, Morton CC, et al. Characterization of human and mouse cartilage oligomeric matrix protein [J]. *Genomics*, 1994, 24(3): 435-439.
- [3] Oldberg A, Antonsson P, Lindblom K, et al. COMP (cartilage oligomeric matrix protein) is structurally related to thrombospondins [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(31): 22346-22350.
- [4] Recklies AD, Baillargeon L, White C, et al. Regulation of cartilage

- oligomeric matrix protein synthesis in human synovial cells and articular chondrocytes[J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(6):997-1006.
- [5] Dodge GR, Hawkins D, Boesler E, et al. Production of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) by cultured human dermal and synovial fibroblasts [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, 6(6):435-440.
- [6] Geng H, Carlsen S, Nandakumar KS, et al. Cartilage oligomeric matrix protein deficiency promotes early onset and the chronic development of collagen-induced arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(6):R134.
- [7] Saxne T, Heinegard D. Cartilage oligomeric matrix protein: a novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood [J]. *Br J Rheumatol*, 1992, 31(9):583-591.
- [8] Clark AG, Jordan JM, Vilim V, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: the Johnston County Osteoarthritis Project [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(11):2356-2364.
- [9] Conrozier T, Saxne T, Fan CS, et al. Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in hip osteoarthritis: a one year prospective study [J]. *Ann Rheum Dis*, 1998, 57(9):527-532.
- [10] Petersson IF, Boegård T, Dahlström J, et al. Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, 6(1):33-39.
- [11] Bleasel JF, Poole AR, Heinegard D, et al. Changes in serum cartilage marker levels indicate altered cartilage metabolism in families with the osteoarthritis-related type II collagen gene COL2A1 mutation[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(1):39-45.
- [12] Yamanokuchi K, Tagami M, Nishimatsu E, et al. Sandwich ELISA system for cartilage oligomeric matrix protein in equine synovial fluid and serum[J]. *Equine Vet J*, 2009, 41(1):41-46.
- [13] Vingsbo-Lundberg C, Saxne T, Olsson H, et al. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in chronic erosive arthritis in rats[J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(3):544-550.
- [14] Larsson E, Erlandsson Harris H, Larsson A, et al. Corticosteroid treatment of experimental arthritis retards cartilage destruction as determined by histology and serum COMP[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(4):428-434.
- [15] 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.
- [16] Huebner JL, Kraus VB. Assessment of the utility of biomarkers of osteoarthritis in the guinea pig [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(9):923-930.
- [17] Salminen H, Perälä M, Iozzo P, et al. Up-regulation of cartilage oligomeric matrix protein at the onset of articular cartilage degeneration in a transgenic mouse model of osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(8):1743-1748.
- [18] Bender AL, da Silveira IG, von Mühlen CA, et al. High specificity but low sensitivity of the cartilage oligomeric matrix protein (COMP) test in rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(4):569-570.
- [19] Vilim V, Olejárová M, Macháček S, et al. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002, 10(9):707-713.
- [20] Sharif M, Kirwan JR, Elson CJ, et al. Suggestion of nonlinear or phasic progression of knee osteoarthritis based on measurements of serum cartilage oligomeric matrix protein levels over five years[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(8):2479-2488.
- [21] Kühne SA, Neidhart M, Everson MP, et al. Persistent high serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in a subgroup of patients with traumatic knee injury[J]. *Rheumatol Int*, 1998, 18(1):21-25.
- [22] Dragomir AD, Kraus VB, Renner JB, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein and clinical signs and symptoms of potential preradiographic hip and knee pathology[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002, 10(9):687-691.
- [23] Jordan JM, Luta G, Stabler T, et al. Ethnic and sex differences in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein: the Johnston County Osteoarthritis Project[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(3):675-681.
- [24] Wisłowska M, Jabłońska B. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2005, 24(3):278-284.
- [25] Andersson ML, Thorstensson CA, Roos EM, et al. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) increase temporarily after physical exercise in patients with knee osteoarthritis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2006, 7:98.
- [26] Chen HC, Shah SH, Li YJ, et al. Inverse association of general joint hypermobility with hand and knee osteoarthritis and serum cartilage oligomeric matrix protein levels [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(12):3854-3864.
- [27] Andersson ML, Petersson IF, Karlsson KE, et al. Diurnal variation in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in patients with knee osteoarthritis or rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(11):1490-1494.
- [28] Petersen SG, Saxne T, Heinegard D, et al. Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(1):34-40.

(收稿日期:2010-08-15 本文编辑:连智华)