

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.13.006

膝关节骨性关节炎患者血清葡萄糖-6-磷酸异构酶、硫酸软骨素 846、血小板反应蛋白-1 水平检测及临床意义*

周 涛,张 兵[△],朱 鹏

西安医学院第二附属医院骨科,陕西西安 710038

摘 要:目的 探讨膝关节骨性关节炎(KOA)患者血清葡萄糖-6-磷酸异构酶(GPI)、硫酸软骨素 846(CS846)、血小板反应蛋白-1(TSP-1)水平及临床意义。方法 选取该院 2019 年 3 月至 2020 年 11 月收治的 112 例 KOA 患者作为研究对象,按照 Kellgren-Lawrence(K-L)分级标准分为 K-L 2 级组 42 例、K-L 3 级组 33 例、K-L 4 级组 37 例,另选取同期在该院进行健康体检的志愿者 50 例作为对照组。比较各组血清 GPI、CS846、TSP-1 水平,并比较 3 组 KOA 患者西安大略麦马斯特大学骨性关节炎调查量表(WOMAC)评分及血清 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)及白细胞介素(IL)-17 水平。采用 Spearman 相关和 Pearson 相关分析血清 GPI、CS846、TSP-1 水平与 KOA 患者 K-L 分级、WOMAC 评分及血清 CRP、ESR、IL-17 水平之间的关系。结果 K-L 2 级、K-L 3 级、K-L 4 级组患者血清 GPI、CS846、TSP-1 水平均高于对照组,K-L 3 级组患者高于 K-L 2 级组,K-L 4 级组患者又高于 K-L 3 级组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。K-L 3 级组和 K-L 4 级组患者各项 WOMAC 评分及总分均高于 K-L 2 级组,K-L 4 级组患者又高于 K-L 3 级组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。K-L 3 级组和 K-L 4 级组患者血清 CRP、ESR、IL-17 水平均高于 K-L 2 级组,K-L 4 级组患者又高于 K-L 3 级组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关和 Pearson 相关分析结果显示,血清 GPI、CS846、TSP-1 水平与 KOA 患者 K-L 分级、WOMAC 评分、血清 CRP、ESR、IL-17 水平均呈正相关($P<0.05$)。结论 KOA 患者血清 GPI、CS846、TSP-1 水平均存在异常高表达,并且与 KOA 患者病情严重程度密切相关,可作为临床评估 KOA 患者病情严重程度可靠指标。

关键词:膝关节骨性关节炎; 葡萄糖-6-磷酸异构酶; 硫酸软骨素 846; 血小板反应蛋白-1

中图分类号:R684.3;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)13-1750-04

Detection and clinical significance of serum glucose-6-phosphate isomerase, chondroitin sulfate 846 and thrombospondin-1 levels in patients with knee osteoarthritis*

ZHOU Tao, ZHANG Bing[△], ZHU Peng

Department of Orthopaedics, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: Objective To investigate the levels of serum glucose-6-phosphate isomerase (GPI), chondroitin sulfate 846 (CS846) and thrombospondin-1 (TSP-1) in patients with knee osteoarthritis (KOA) and their clinical significance. **Methods** A total of 112 patients with KOA admitted to the hospital from March 2019 to November 2020 were selected as the research subjects. According to the Kellgren-Lawrence (K-L) grading standard, they were divided into K-L grade 2 group with 42 cases, K-L grade 3 group with 33 cases, and K-L grade 4 group with 37 cases. Another 50 volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were taken as the control group. Serum GPI, CS846, TSP-1 levels in each group were compared. The score of the McMaster University Osteoarthritis Survey Scale (WOMAC) and the serum C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and interleukin (IL)-17 levels in three groups of KOA patients were compared. Spearman correlation and Pearson correlation were used to analyze the relationship between the serum GPI, CS846, TSP-1 levels and K-L grade, WOMAC score, serum CRP, ESR and IL-17 levels in KOA patients. **Results** The serum levels of GPI, CS846 and TSP-1 in the K-L grade 2, K-L grade 3 and K-L grade 4 groups were higher than those in the control group, the K-L grade 3 group was higher than the K-L grade 2 group, and the K-L grade 4 group was higher than the K-L grade 3 group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The each WOMAC score and total scores in the K-L grade 3 group and the

* 基金项目:陕西省卫生健康科研项目(2018C0367)。

作者简介:周涛,男,主治医师,主要从事慢性骨科疾病诊断和治疗方面的研究。△ 通信作者, E-mail:461558159@qq.com。

K-L grade 4 group were higher than those in the K-L grade 2 group, and the K-L grade 4 group was higher than the K-L grade 3 group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of CRP, ESR and IL-17 in the K-L grade 3 group and K-L grade 4 group were higher than those in the K-L grade 2 group, and the K-L grade 4 group was also higher than the K-L grade 3 group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation and Pearson correlation analysis showed that serum GPI, CS846, TSP-1 levels were positively correlated with KOA patients' K-L grade, WOMAC score, serum CRP, ESR and IL-17 levels ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of GPI, CS846 and TSP-1 in KOA patients are abnormally highly expressed, and are closely related to the severity of KOA patients, and could be used as reliable indicators for clinical assessment of the severity of KOA patients.

Key words: knee osteoarthritis; glucose-6-phosphate isomerase; chondroitin sulfate 846; thrombospondin-1

膝关节骨性关节炎(KOA)是骨科较为常见的一种疾病,主要临床表现包括疼痛及晨僵,严重影响患者身心健康^[1]。临床上关于 KOA 的诊断主要是通过 X 线片、MRI 检查,但均无法实现对 KOA 的早期诊断^[2]。葡萄糖-6-磷酸异构酶(GPI)主要由 T 细胞分泌,不仅具备酶活性,同时具有细胞因子及生长因子样活性,广泛存在于多种细胞外液及细胞质中,可通过激活补体通路,继而诱发关节炎^[3]。硫酸软骨素 846(CS846)属于硫酸软骨素所合成的一种标记物,与骨关节炎患者的关节受损程度密切相关^[4]。血小板反应蛋白-1(TSP-1)属于多生物学功能细胞外基质糖蛋白之一,在多种病理生理学过程中均发挥至关重要的作用,可调控血小板聚集、血栓形成及细胞和间质的相互作用,并且在人软骨中异常表达^[5]。本研究探讨 KOA 患者血清 GPI、CS846、TSP-1 水平及其临床意义,以期为临床 KOA 的诊断和治疗提供重要靶点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院伦理委员会已批准本研究。选取本院 2019 年 3 月至 2020 年 11 月收治的 112 例 KOA 患者作为研究对象。按照 Kellgren-Lawrence (K-L)分级标准分为 K-L 2 级组、K-L 3 级组和 K-L 4 级组。K-L 2 级组 42 例,男 24 例,女 18 例;年龄 61~75 岁,平均(67.23±2.59)岁;病程 1~11 年,平均(6.12±1.33)年;合并高血压 11 例,合并糖尿病 7 例,合并冠心病 5 例。K-L 3 级组 33 例,男 20 例,女 13 例;年龄 62~74 岁,平均(67.31±2.62)岁;病程 1~12 年,平均(6.20±1.28)年;合并高血压 7 例,合并糖尿病 4 例,合并冠心病 2 例。K-L 4 级组 37 例,男 22 例,女 15 例;年龄 62~75 岁,平均(67.40±2.65)岁;病程 1~12 年,平均(6.23±1.30)年;合并高血压 8 例,合并糖尿病 5 例,合并冠心病 2 例。另选取同期在本院进行健康体检,年龄及性别构成相近的 50 例志愿者作为对照组,男 29 例,女 21 例;年龄 61~76 岁,平均(67.42±2.61)岁;合并高血压 13 例,合并糖尿病 8 例,合并冠心病 6 例。各组性别、年龄、合并症等一般资料比较,差异均无统计学意义($P >$

0.05),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。纳入标准:(1)所有 KOA 患者均符合中华医学会骨科学分会关节外科学组《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》^[6]制定的 KOA 分类诊断标准;(2)年龄均在 50 岁以上。排除标准:(1)合并类风湿关节炎或(和)其他免疫疾病;(2)存在膝关节外伤史或(和)手术史;(3)伴有膝关节肿瘤或(和)结核;(4)伴有重要脏器病变;(5)合并甲状腺功能疾病;(6)无法完成相关研究。

1.2 检测方法 采集所有研究对象静脉血 5 mL,在 30 min 内,以 3 000 r/min 离心处理 10 min(离心半径 8 cm),获取血清保存于-80℃冰箱待检。所有研究对象血清 GPI、CS846、TSP-1 水平均采用酶联免疫吸附试验检测,相关试剂盒购于武汉优尔生科技股份有限公司,操作遵循试剂盒说明书完成。3 组 KOA 患者血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-17 水平均采用酶联免疫吸附试验检测,相关试剂盒选用上海酶联生物科技有限公司产品,操作遵循试剂盒说明书完成。3 组 KOA 患者红细胞沉降率(ESR)采用散射比浊法检测,相关试剂盒购于深圳晶美生物科技有限公司,操作遵循试剂盒说明书完成。采用西安大略麦克马斯特大学骨性关节炎调查量表^[7](WOMAC)对 3 组 KOA 患者病情严重程度进行评分,主要包括疼痛、晨僵、功能、生活质量 4 个维度,共 22 个条目,每个条目评分 0~4 分,总分 0~88 分,得分越高,提示患者病情越重。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验。以 Pearson 相关和 Spearman 相关分析两变量之间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 GPI、CS846、TSP-1 水平比较 K-L 2 级、K-L 3 级、K-L 4 级组患者血清 GPI、CS846、TSP-1 水平均高于对照组,K-L 3 级组患者高于 K-L 2 级组,K-L 4 级组患者又高于 K-L 3 级组,差异均有统计

学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 GPI、CS846、TSP-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	GPI(mg/L)	CS846(μ g/L)	TSP-1(μ g/L)
对照组	50	0.05±0.01	330.67±13.95	212.53±30.30
K-L 2 级组	42	0.20±0.02 [*]	355.48±20.31 [*]	305.29±33.02 [*]
K-L 3 级组	33	0.34±0.06 ^{*#}	388.83±21.51 ^{*#}	331.45±35.86 ^{*#}
K-L 4 级组	37	0.53±0.10 ^{*#△}	420.42±22.66 ^{*#△}	385.53±40.83 ^{*#△}
<i>F</i>		536.256	169.205	189.584
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 K-L 2 级组比较,[#] $P<0.05$;与 K-L 3 级组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 3 组 KOA 患者 WOMAC 评分比较 K-L 3 级组和 K-L 4 级组患者各项 WOMAC 评分及总分均高

表 2 3 组 KOA 患者 WOMAC 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)						
组别	<i>n</i>	疼痛	晨僵	功能	生活质量	总分
K-L 2 级组	42	8.84±1.25	9.42±1.31	9.74±1.37	9.89±1.40	37.89±1.51
K-L 3 级组	33	10.05±1.86 [*]	11.04±3.07 [*]	12.09±2.14 [*]	11.71±2.04 [*]	44.89±2.30 [*]
K-L 4 级组	37	12.16±2.91 ^{*#}	13.39±3.27 ^{*#}	14.01±3.24 ^{*#}	13.46±3.12 ^{*#}	53.02±3.76 ^{*#}
<i>F</i>		25.069	22.419	32.862	24.305	313.707
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 K-L 2 级组比较,^{*} $P<0.05$;与 K-L 3 级组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 3 组 KOA 患者血清 CRP、ESR、IL-17 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	IL-17(pg/mL)
K-L 2 级组	42	5.13±0.65	17.04±2.03	4.11±0.33
K-L 3 级组	33	5.90±0.71 [*]	18.24±2.06 [*]	5.24±0.41 [*]
K-L 4 级组	37	6.87±0.73 ^{*#}	20.85±2.13 ^{*#}	6.28±0.72 ^{*#}
<i>F</i>		61.555	34.079	175.546
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 K-L 2 级组比较,^{*} $P<0.05$;与 K-L 3 级组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 4 血清 GPI、CS846、TSP-1 水平与 KOA 患者 K-L 分级、WOMAC 评分及血清 CRP、ESR、IL-17 水平的相关性						
相关指标	GPI		CS846		TSP-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
K-L 分级	0.491	<0.001	0.636	<0.001	0.625	<0.001
WOMAC 评分	0.433	<0.001	0.467	<0.001	0.502	<0.001
CRP	0.520	<0.001	0.472	<0.001	0.431	<0.001
ESR	0.416	0.001	0.389	<0.001	0.376	<0.001
IL-17	0.392	<0.001	0.444	<0.001	0.431	<0.001

3 讨 论

KOA 的主要病理表现包括软组织退行性病变与病变关节周围组织增生,且普遍累及 1 个乃至多个关节。其中病变关节多表现为关节边缘或关节软骨下的骨组织出现剥脱、消失等,因此,又被称为退行性关

于 K-L 2 级组,K-L 4 级组患者又高于 K-L 3 级组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 3 组 KOA 患者血清 CRP、ESR、IL-17 水平比较 K-L 3 级组和 K-L 4 级组患者血清 CRP、ESR、IL-17 水平均高于 K-L 2 级组,K-L 4 级组患者又高于 K-L 3 级组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 GPI、CS846、TSP-1 水平与 KOA 患者 K-L 分级、WOMAC 评分、血清 CRP、ESR、IL-17 水平相关性分析 经 Pearson 或 Spearman 相关分析结果显示,血清 GPI、CS846、TSP-1 水平与 KOA 患者 K-L 分级、WOMAC 评分、血清 CRP、ESR、IL-17 水平均呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

节炎^[8-9]。KOA 临床表现以疼痛为主,且早期往往呈间歇性疼痛,并在活动后明显加剧,晚期则表现为持续性疼痛及关节僵硬、变性,给患者的日常生活及工作造成严重影响^[10-12]。迄今为止,关于 KOA 的具体病因及发病机制尚未彻底阐明,目前临床上主要依靠 X 线片及 MRI 等检查进行诊断,然而上述诊断手段存在灵敏度及特异度较低的缺陷。随着近年来相关研究的日益深入,有学者发现,KOA 属于低度炎症性关节疾病,炎性反应及固有免疫反应等生物学因素在疾病发生和发展过程中起至关重要的作用^[13]。

本研究结果显示,KOA 患者血清 GPI、CS846、TSP-1 水平均明显高于对照组,且随着 K-L 分级增加,上述指标升高程度越明显。原因如下:正常生理状况下,软骨细胞满足自身能量需求的途径以糖酵解为主,而 KOA 患者关节软骨细胞糖酵解水平明显提高。GPI 属于糖酵解途径的第二酶,于糖酵解和糖异生过程中可促进葡萄糖-6-磷酸及果糖-6-磷酸的相互转化^[14]。KOA 患者普遍存在不同程度的软骨破坏,从而可能导致软骨聚集蛋白聚糖合成加剧,同时促进具有 CS846 表位的软骨聚集蛋白聚糖出现,因此,血清 CS846 水平升高可有效反映新软骨聚集蛋白聚糖的合成,可作为软骨损伤的生物学标志物之一,和骨关节炎密切相关^[15]。TSP-1 是血小板反应蛋白家族重要成员之一,主要来源于激活的血小板 α 颗粒、平滑肌细胞、巨噬细胞及内皮细胞,广泛表达于血液、肺、心、脑及软骨等组织器官中,介导细胞黏附、迁移

调控,组织修复,血管生成等多种生物学过程,其在健康人体组织中表达水平不高,且在组织损伤或病变导致炎症反应后迅速升高^[16]。

本研究结果显示,血清 GPI、CS846、TSP-1 水平与 KOA 患者 K-L 分级、WOMAC 评分均呈正相关。究其原因,K-L 分级是目前临床上应用较为广泛的一种评估 KOA 患者病情严重程度的工具,即随着 K-L 分级升高,患者病情越严重;而 WOMAC 评分是临床上广泛用以评估 KOA 患者病情严重程度的可靠工具,该评分与病情严重程度呈正比。由此提示血清 GPI、CS846、TSP-1 水平与 KOA 患者病情严重程度密切相关,三者联合检测可能有助于临床对 KOA 患者病情严重程度进行评估。此外,KOA 患者血清 CRP、ESR、IL-17 水平与血清 GPI、CS846、TSP-1 水平亦均呈正相关。究其原因,CRP 作为一种急性时相反应蛋白,对各类炎症反应均有较高的敏感性,可通过促进单核细胞及血管内皮细胞黏附作用改变,继而发挥促炎效应,加剧患者炎症反应,CRP 水平升高往往反映了慢性免疫系统的激活,随着 KOA 不断加剧,其表达水平相应增加^[17-18]。ESR 则属于无菌性炎症的非特异性指标,在多种炎症性疾病中均可被检测,可作为炎症性疾病的一项辅助诊断指标,对于软组织急性损伤后遗症或慢性劳损导致的无菌性炎症具有一定评估价值^[19]。IL-7 异常表达会刺激软骨发生形态改变,抑制软骨细胞活性,继而引起一系列炎症反应,导致软骨细胞凋亡,最终参与 KOA 的发生和发展过程^[20]。

综上所述,KOA 患者血清 GPI、CS846、TSP-1 水平均存在明显高表达,三者水平与 KOA 患者病情严重程度密切相关,即随着上述 3 项血清学指标水平不断升高,KOA 患者病情越严重,可作为临床评估 KOA 患者病情严重程度的可靠指标。

参考文献

- [1] TANG J Z,NIE M J,ZHAO J Z,et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of kneeosteoarthritis;a meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res,2020,15(1):403-404.
- [2] LEUNG K,ZHANG B,TAN J,et al. Prediction of total knee replacement and diagnosis of osteoarthritis by using deep learning on knee radiographs:data from the osteoarthritis initiative[J]. Radiology,2020,296(3):584-593.
- [3] 张利军. 血清抗 CCP 抗体、GPI、HLA-DR4 联合检测对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2019,16(6):814-816.
- [4] 王腾,丁洪,赵正明,等. S100A8/A9、CS-846、MMP3 在膝关节炎性骨性关节炎中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(19):2337-2340.
- [5] 王威威,尹相云,邵一鸣,等. 膝骨关节炎患者血清血小板

反应蛋白-1 水平变化及临床意义[J]. 天津医药,2021,49(4):419-423.

- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南:2018 年版[J]. 中华骨科杂志,2018,38(12):705-715.
- [7] BELLAMY N, BUCHANAN W W, GOLDSMITH C H, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy inpatients with osteoarthritis of the hip or knee[J]. J Rheumatol, 1988, 15(12):1833-1840.
- [8] TURNER M N, HERNANDEZ D O, CADE W, et al. The role of resistance training dosing on pain and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a systematic review[J]. Sports Health, 2020, 12(2):200-206.
- [9] 鲁周,王峰,王勇,等. 薏痹汤联合玻璃酸钠对膝关节骨性关节炎患者膝关节功能、生活质量及血清 TLR4、TNF- α 的影响[J]. 现代生物医学进展,2020,20(6):1091-1094.
- [10] 田胜兰,王国延,杨扬,等. 人甲壳质酶蛋白 40 通过 PI3K/Akt 信号通路调控膝骨性关节炎兔软骨细胞的凋亡[J]. 中国组织工程研究,2020,24(32):5108-5113.
- [11] 符学新,王大天,黄兹谕,等. 血必净注射液灌注治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J]. 海南医学,2019,30(6):747-750.
- [12] 刘圣光. 膝关节骨性关节炎患者脊柱-骨盆-下肢矢状面参数与血清及关节液中病情相关分子的关系[J]. 海南医学院学报,2017,23(11):1523-1526.
- [13] 刘一帆,牛学刚,司洁如,等. 自拟清痹汤离子导入联合仙灵骨葆胶囊治疗膝关节骨性关节炎疗效及对炎症指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(16):1761-1763.
- [14] 王龙龙,白敏,张健. 血清标志物在类风湿关节炎早期诊断中的临床价值[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(5):709-712.
- [15] 张军锋,宋玲花,魏俊妮,等. 联合检测血清软骨寡聚基质蛋白和硫酸软骨素-846 在膝骨关节炎早期诊断中的作用研究[J]. 中国药物与临床,2014,14(4):416-419.
- [16] 王杨记,史卫群,王骞,等. 血小板反应蛋白-1 和血小板活化因子在川崎病中的变化及意义[J]. 江苏大学学报(医学版),2018,28(4):313-315.
- [17] 刘建华,赵海勇,温芳,等. 炎症细胞因子在膝骨关节炎中的表达及与高敏 C 反应蛋白和红细胞沉降率的相关性[J]. 天津医药,2020,48(1):55-58.
- [18] 魏锦辉,荆丽波,陈晓琳. 中医辨证分期康复疗法对老年骨性关节炎患者的功能恢复及血清 IL-6、IL-18、CRP 水平的影响[J]. 海南医学,2021,32(11):1409-1412.
- [19] 罗坚,王祥华. 全膝关节置换联合云南白药治疗膝关节炎的疗效及对 ESR、血清 CRP、MMP-9 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(9):2247-2248.
- [20] 黄鑫,王扬生,薛祖军,等. 关节滑液炎症细胞因子白细胞介素-8、白细胞介素-17、血管内皮生长因子检测在膝骨性关节炎临床诊断中的应用价值分析[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(11):1328-1330.