

· 综述 ·

膝骨关节炎与软骨寡聚基质蛋白的相关性研究进展

陈志伟, 石关桐, 钱晓忠

(上海中医药大学附属曙光医院宝山分院, 上海 201900)

摘要 膝骨关节炎是一种慢性、进行性骨关节病,以关节软骨进行性退变与破坏、关节软骨再修复、软骨下骨重塑与硬化、骨赘形成及滑膜和关节腔的一系列生化及形态学改变为主要特征,其发病机制目前仍不清楚。软骨寡聚基质蛋白作为潜在的生物学标记物应用于膝骨关节炎的临床诊断具有广泛的应用前景,但目前其特异性和敏感性还缺少相应的循证医学证据。本文对近年来膝骨关节炎、软骨寡聚基质蛋白及二者的相关性的研究进展进行了综述。

关键词 骨关节炎,膝 软骨寡聚基质蛋白 综述

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨伤科的常见病、多发病,其病因复杂,病理变化涉及滑膜、肌肉、肌腱、血管、软骨、骨膜、骨等多种组织结构。软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)作为软骨损伤的标志物与骨关节炎密切相关。近20年来,国内外学者从分子结构、合成与代谢等多个方面对其进行了研究,现将 KOA 与 COMP 的相关性研究成果综述如下。

1 KOA 的研究进展

1.1 KOA 的概况 KOA 是一种慢性、进行性骨关节病,以关节软骨进行性退变与破坏、关节软骨再修复、软骨下骨重塑与硬化、骨赘形成及滑膜和关节腔的一系列生化及形态学改变为主要特征,其发病机制目前仍不清楚^[1-2]。随着我国人口老龄化和肥胖人口比例逐年增加,KOA 的发病率逐年上升,已成为老年人群中最常见的关节疾病。它所引起的慢性关节疼痛和功能障碍,严重影响患者的生活质量^[3]。

1.2 KOA 与细胞因子的关系 目前的研究表明,KOA 的发生与白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子、NO、COMP、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、纤维蛋白溶酶原激活物(plasminogen activator, PA)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、骨形态发生蛋白等细胞因子密切相关。

当关节内存在炎症损伤时,会引起滑膜病变,继

而刺激滑膜和软骨细胞产生 IL-1、COMP 等细胞因子,促使 MMP 和 PA 增多并作用于关节软骨,使之被破坏,继发性地引起胶原合成增多、软骨细胞增殖以及前列腺素合成增多。这些细胞因子相互调控,形成复杂网络,参与 KOA 患者病变软骨的损伤与修复^[1-3]。

2 COMP 的研究现状

2.1 COMP 的结构 COMP 是一个复杂的细胞外基质蛋白集团,目前认为它属于凝血蛋白家族,也被称为血小板-5。它含有5个分子量约110 kDa(1 D = 0.992 u)的多糖亚单位,通过二硫键连接成524 kDa 的五聚体蛋白^[4]。其湿重约占肌腱、骨(骨细胞)和滑膜组织总和的1%^[5]。Alcorn 等^[6]的研究证实,COMP 是一个多功能集团,参与调控胶原纤维的重构和软骨内成骨。

2.2 COMP 的合成与代谢 目前对于 COMP 的合成和代谢,相关学者的认识尚不统一。最初有学者认为 COMP 只是软骨细胞代谢的中间产物,与其他组织无关^[4]。然而近年来的研究表明,在所有类型的软骨、韧带、半月板、肌腱、滑膜、成骨细胞、血管平滑肌、部分眼球玻璃体及退变的胰腺内都有 COMP 的表达^[4-5,7],即 COMP 的合成与代谢受多种因素的影响。体外实验已经证实,COMP 的合成和降解与滑膜的炎性病理变化密切相关。其中 TGF- β 可促进软骨细胞和滑膜细胞合成分泌 COMP; IGF- I 和碱性成纤维细胞生长因子则对 COMP 的含量没有影响; IL- I β 可抑制软骨细胞合成细胞外基质,但对滑膜细胞的 COMP 基础合成率没有任何影响^[8]。COMP 通过与

细胞及细胞外基质成分,如 I 型和 II 型胶原的相互作用来起作用。Luan 等^[9]的研究表明,解聚蛋白样金属蛋白酶-7 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-7, ADAMTS-7) 和 ADAMTS-12 是 COMP 的降解产物,主要由 $\alpha 2$ -巨球蛋白基质构成,是 COMP 的第 1 个内源性抑制剂,说明 ADAMTS-7 和 ADAMTS-12 与 COMP 的代谢密切相关。Rock 等^[10]发现,COMP 可促进软骨细胞附着。随着研究的进一步深入,COMP 与其他基质蛋白的相互作用和机制将逐渐明确。

3 KOA 与 COMP 的相关性研究

3.1 国外研究 Tseng 等^[3]认为 COMP 在各种类型的关节炎患者的体液中都可以检出,其中关节液中的浓度是血清中的 10 倍,这一水平和其他急性期炎症指标如红细胞沉降率并没有相关性。Petersson 等^[11]在研究中发现,骨关节炎患者血清中 COMP 的含量随着骨关节退变程度的加重和受损关节数量的增加而增高。Rock 等^[10]发现,双侧髌关节炎患者血清 COMP 的含量明显高于单侧患者,有家族遗传性骨关节炎患者的血清 COMP 含量明显高于没有家族遗传的患者,而且 COMP 的含量与 II 型胶原基因 COL2A1 的突变密切相关。Sharif 等^[12]对 115 例 KOA 患者随访 5 年,发现进展期患者血清 COMP 含量明显高于非进展期患者,且骨扫描异常患者的血清 COMP 含量高于正常组。Arai 等^[13]将尿液中的 COMP 含量作为预测赛马关节内骨折的指标用于临床检测。Tufan 等^[14]也将 COMP 作为诊断假性软骨发育不全的辅助指标。Chen 等^[15]的研究表明,运动量与 KOA 患者血清 COMP 含量呈正相关。El-Arman 等^[16]用 46 名膝骨关节炎患者和 20 名近期创伤性膝关节炎患者作为研究对象,测量其血清和关节液中的 COMP 含量,结果 KOA 组明显高于对照组,且血清和关节液中的 COMP 含量与骨关节炎患者的年龄、人体质量指数、病程呈正相关,而且患者的关节磨损越严重,其血清和关节液中的 COMP 含量也越高,但二者不存在明确的量化关系。Dahlberg 等^[17]认为创伤性关节炎患者血清和关节液中的 COMP 含量在伤后 2~3 d 达到最高值,以后逐渐降低。

3.2 国内研究 刘志伟等^[18]的研究表明,骨关节炎患者血清中 COMP 含量明显高于健康对照组。尹战海等^[19]选取 100 例 KOA 患者作为研究对象,随访 5

年后认为,血清 COMP 含量作为关节软骨损伤的标志,对判断 KOA 的预后有一定帮助。李恒等^[20]采用前瞻性研究的方法将 115 例 KOA 患者和 35 例健康人进行对比研究,结果证实血清 COMP 含量可作为亚临床期和早期 KOA 的诊断指标。王晓滨等^[21]等选取 52 例 KOA 患者和 19 例因半月板或韧带损伤接受关节镜手术的患者进行比较,结果 KOA 患者关节液中的 COMP 含量明显高于对照组,而且关节液中的 COMP 含量与 KOA 严重程度呈正相关。

4 展望

目前多数学者认为 COMP 可作为诊断 KOA 的“金指标”,但从目前的研究来看,还有一些问题需要解决:①COMP 在肿瘤、遗传性骨关节炎及内分泌性骨关节炎等关节疾病中都有相应的表达,如何区分 COMP 是由病理代谢产生还是由退变产生?②目前对生理状态下 COMP 的分泌代谢、基因调控以及与其他组分的相互作用和功能联系的研究较少。③已有文献报道关节镜检查阴性的膝痛患者,其血清和关节液中的 COMP 含量高于正常值^[15],临床症状和 COMP 含量之间有什么联系?④血清中的 COMP 含量会受到韧带和肌腱释放的 COMP 的影响^[22],如何消除这一干扰因素,也是一个需要解决的重要问题。⑤目前一般采用酶联免疫吸附剂测定法和免疫印迹法测定 COMP 含量,但这两种检测方法之间还缺少相关的对比研究。因此,将血清 COMP 作为诊断 KOA 的依据,在特异性和灵敏度方面还缺少必要的循证医学证据。总之,血清 COMP 用于 KOA 的临床病例筛选、疾病诊断、疾病监测和预后判断已被大多数学者所认可,但将其作为一个诊断指标广泛应用于临床还需相应的循证医学依据,我们期待有关 COMP 的后续研究能在这些方面取得突破性进展。

5 参考文献

- [1] Helmark IC, Petersen MC, Christensen HE, et al. Moderate loading of the human osteoarthritic knee joint leads to lowering of intraarticular cartilage oligomeric matrix protein[J]. *Rheumatology*, 2012, 32(4): 1009-1014.
- [2] Tochigi Y, Buckwalter JA, Martin JA, et al. Distribution and progression of chondrocyte damage in a whole-organ model of human ankle intra-articular fracture[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(6): 533-539.
- [3] Tseng S, Reddi AH, Di Cesare PE, et al. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): A Biomarker of Arthritis[J]. *Bi-*

- omark Insights,2009,4:33-44.
- [4] Mörgelein M, Engel J, Heinegård D, et al. Proteoglycans from the swarm rat chondrosarcoma. Structure of the aggregates extracted with associative and dissociative solvents as revealed by electron microscopy[J]. J Biol Chem, 1992, 267(20):14275-14284.
- [5] Bosco EE, Wang Y, Xu H, et al. The retinoblastoma tumor suppressor modifies the therapeutic response of breast Cancer[J]. J Clin Invest, 2007, 117(1):218-228.
- [6] Alcorn JL, Merritt TM, Farach-Carson MC, et al. Ribozyme-mediated reduction of wild-type and mutant cartilage oligomeric matrix protein (COMP) mRNA and protein[J]. RNA, 2009, 15(4):686-695.
- [7] Briggs MD, Hoffman SM, King LM, et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene[J]. Nat Genet, 1995, 10(3):330-336.
- [8] 张鹏, 郑昱新, 石关桐. 软骨寡聚基质蛋白及临床意义[J]. 国外医学:骨科学分册, 2005, 26(4):232-234.
- [9] Luan Y, Kong L, Howell DR, et al. Inhibition of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 degradation of cartilage oligomeric matrix protein by alpha-2-macroglobulin[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2008, 16(11):1413-1420.
- [10] Rock MJ, Holden P, Horton WA, et al. Cartilage oligomeric matrix protein promotes cell attachment via two independent mechanisms involving CD47 and alphaVbeta3 integrin[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 338(1-2):215-224.
- [11] 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.
- [12] Sharif M, Granell R, Johansen J, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein and other biomarker profiles in tibiofemoral and patellofemoral osteoarthritis of the knee[J]. Rheumatology (Oxford), 2006, 45(5):522-526.
- [13] Arai K, Tagami M, Hatazoe T, et al. Analysis of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in synovial fluid, serum and urine from 51 racehorses with carpal bone fracture[J]. J Vet Med Sci, 2008, 70(9):915-921.
- [14] Tufan AC, Satiroglu-Tufan NL, Jackson GC, et al. Serum or plasma cartilage oligomeric matrix protein concentration as a diagnostic marker in pseudoachondroplasia: differential diagnosis of a family[J]. Eur J Hum Genet, 2007, 15(10):1023-1028.
- [15] 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.
- [16] El-Arman ME, El-Fayoumi G, El-Shal E, et al. Aggrecan and cartilage oligomeric matrix protein in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis[J]. HSS J, 2010, 6(2):171-176.
- [17] Dahlberg L, Roos H, Saxne T, et al. Cartilage metabolism in the injured and uninjured knee of the same patient[J]. Ann Rheum Dis, 1994, 53(12):823-827.
- [18] 刘志伟, 严伟洪, 孙晓亮, 等. 软骨代谢标志物 COMP 对骨关节炎软骨改变的反应[J]. 实用骨科杂志, 2007, 13(8):469-471.
- [19] 尹战海, 张璐, 王菁. 软骨寡聚基质蛋白在骨关节炎预后判断中的作用[J]. 陕西医学杂志, 2008, 37(12):1638-1640.
- [20] 李恒, 王丹, 武中庆, 等. 血清 COMP 在骨关节炎早期诊断中的作用[J]. 中国骨伤, 2012, 25(5):380-383.
- [21] 王晓滨, 薛庆云. 骨关节炎患者滑液中 COMP 水平与病情严重程度的相关性研究[J]. 中国骨与关节外科, 2012, 05(1):60-64.
- [22] 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.