

膝关节液和血清中骨钙素、基质金属蛋白酶 1 及胰岛素样生长因子 I 含量与软骨损伤关系的初步研究

陈旭, 余进伟, 赵运亮, 李德荣, 郭甲瑞, 赵意华, 孙冬兰

(河南省焦作市第二人民医院, 河南 焦作 454001)

摘要 目的:初步探讨膝关节液和血清中骨钙素(bone gla protein, BGP)、基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase 1, MMP-1)及胰岛素样生长因子 I(insulin-like growth factor I, IGF-I)含量与软骨损伤的关系。方法:纳入 80 例患者,其中因膝关节关节炎(knee osteoarthritis, KOA)接受膝关节置换或膝关节镜治疗,直视或镜下确认关节软骨损伤的患者 40 例(KOA 组);因膝关节游离体或陈旧性交叉韧带损伤或单纯半月板损伤行膝关节镜手术,经关节镜检查关节软骨无明显损伤的患者 40 例(对照组)。采用 ELISA 法测定患者关节液和血清中 BGP、MMP-1 及 IGF-I 的含量,并进行组间对比。结果:KOA 组患者膝关节液和血清中的 BGP、MMP-1 及 IGF-I 含量均高于对照组[BGP: $(17.91 \pm 2.51) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(13.43 \pm 1.20) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 19.735$, $P = 0.000$; $(7.04 \pm 2.03) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(6.08 \pm 1.96) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 9.387$, $P = 0.000$; MMP-1: $(13.79 \pm 2.51) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(12.96 \pm 2.39) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 10.979$, $P = 0.000$; $(8.01 \pm 2.01) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(6.79 \pm 1.57) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 17.403$, $P = 0.000$; IGF-I: $(15.63 \pm 3.51) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(11.63 \pm 2.87) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 40.970$, $P = 0.000$; $(6.09 \pm 2.39) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $(4.30 \pm 2.01) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t = 20.340$, $P = 0.000$]。结论:测定膝关节液和血清中的 BGP、MMP-1、IGF-I 含量,可作为诊断膝关节软骨损伤的辅助方法之一。

关键词 骨关节炎,膝;软骨,关节;骨钙素;基质金属蛋白酶 1;胰岛素样生长因子 I;滑液;血清

A pilot study on the relationship between knee cartilage injury and contents of bone gla protein, matrix metalloproteinase 1 and insulin-like growth factor I in knee synovial fluid and serum

CHEN Xu, YU Jinwei, ZHAO Yunliang, LI Derong, GUO Jiarui, ZHAO Yihua, SUN Donglan

The Second People's Hospital of Jiaozuo city, Jiaozuo 454001, Henan, China.

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between knee cartilage injury and contents of bone gla protein (BGP), matrix metalloproteinase 1 (MMP-1) and insulin-like growth factor I (IGF-I) in knee synovial fluid and serum. **Methods:** Eighty patients were enrolled in the study, 40 of which were treated with knee replacement or arthroscopy for knee osteoarthritis (KOA) and the articular cartilage injuries were confirmed in them (KOA group), while other patients were treated with knee arthroscopic surgery for knee liber bodies or old cruciate ligament injury or simple meniscus injury and no obvious knee cartilage injuries were found in them (control group). The contents of BGP, MMP-1 and IGF-I in knee synovial fluid and serum were measured by using ELISA and compared between the 2 groups. **Results:** The contents of BGP, MMP-1 and IGF-I in knee synovial fluid and serum were higher in KOA group compared to control group (BGP: 17.91 ± 2.51 vs $13.43 \pm 1.20 \mu\text{g}/\text{L}$, $t = 19.735$, $P = 0.000$; 7.04 ± 2.03 vs $6.08 \pm 1.96 \mu\text{g}/\text{L}$, $t = 9.387$, $P = 0.000$; MMP-1: 13.79 ± 2.51 vs $12.96 \pm 2.39 \mu\text{g}/\text{L}$, $t = 10.979$, $P = 0.000$; 8.01 ± 2.01 vs $6.79 \pm 1.57 \mu\text{g}/\text{L}$, $t = 17.403$, $P = 0.000$; IGF-I: 15.63 ± 3.51 vs $11.63 \pm 2.87 \mu\text{g}/\text{L}$, $t = 40.970$, $P = 0.000$; 6.09 ± 2.39 vs $4.30 \pm 2.01 \mu\text{g}/\text{L}$, $t = 20.340$, $P = 0.000$). **Conclusion:** Quantitative determination of contents of BGP, MMP-1 and IGF-I in knee synovial fluid and serum can be used as one of the assisted methods for diagnosis of knee cartilage injuries.

Key words osteoarthritis, knee; cartilage, articular; osteocalcin; matrix metalloproteinase 1; insulin-like growth factor I; synovial fluid; serum

膝关节关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种慢性骨关节疾病,以关节软骨退变、软骨基质降解为主要病理特征。目前临床诊断主要依据病史、症状、体

征及影像学检查,但对关节软骨损伤的判断较为困难。我们拟通过对 KOA 患者和其他膝部损伤患者的血清和膝关节液中反映关节软骨损伤的生物标志物

骨钙素 (osteocalcin, BGP)、基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase 1, MMP-1) 及胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor I, IGF-I) 的含量进行比较,为临床判断膝关节软骨损伤提供新的思路。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的病例共 80 例,均为 2009 年 1 月至 2012 年 7 月在焦作市第二人民医院住院治疗的患者。因 KOA 接受膝关节置换或膝关节镜治

疗,直视或镜下确认关节软骨损伤的患者 40 例 (KOA 组),按照 Outerbridge 软骨损伤程度分级标准^[1],1 级 6 例、2 级 8 例、3 级 16 例、4 级 10 例;因膝关节游离体或陈旧性交叉韧带损伤或单纯半月板损伤行膝关节镜手术,经关节镜检查关节软骨无明显损伤的患者 40 例 (对照组)。2 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性 (表 1)。试验方案经医院伦理委员会审核通过。

表 1 2 组膝部损伤患者基线资料比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病变部位 (例)	
		男	女		左膝	右膝
KOA 组	40	14	26	60.82 \pm 3.72	19	21
对照组	40	14	26	60.07 \pm 3.50	21	19
检验统计量		$\chi^2 = 0.000$		$t = 3.431$	$\chi^2 = 0.200$	
P 值		1.000		0.008	0.665	

1.2 诊断标准 KOA 诊断采用美国风湿病学会 1986 年制定的 KOA 诊断标准^[2]。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准,且经直视或膝关节镜确认膝关节软骨损伤或未患 KOA,且经膝关节镜检查确认关节软骨无明显损伤;②同意参与本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并类风湿关节炎、强直性脊柱炎、关节结核、化脓性关节炎等继发性关节炎患者;②合并心、脑、肝、肾等器官严重疾病者;③有溶骨性疾病或成骨性疾病病史者。

2 方法

2.1 标本采集及试验指标测定 从患者患侧膝关节抽取 2 mL 关节液,同时抽取静脉血 2 mL 分离血清,所有标本均放置于 -70 °C 保存。待所有标本采集完

成后采用 ELISA 法测定膝关节液和血清中 BGP、MMP-1 及 IGF-I 的含量。具体操作分别按照 BGP ELISA 试剂盒 (Diagnostic System Laboratorie 公司)、MMP-1 ELISA 试剂盒 (博士德公司) 及 IGF-I ELISA 试剂盒 (Beckman an Conlter 公司) 上的操作步骤进行。

2.2 数据统计分析 采用 SPSS12.0 软件进行数据统计分析,2 组患者性别和病变部位的组间比较采用 χ^2 检验,年龄以及关节液和血清中 BGP、MMP-1 及 IGF-I 含量的组间比较采用 t 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

KOA 组患者膝关节液和血清中的 BGP、MMP-1 及 IGF-I 含量均高于对照组 (表 2)。

表 2 2 组膝部损伤患者关节液及血清中 BGP、MMP-1 及 IGF-I 含量比较 $\bar{x} \pm s, \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	BGP		MMP-1		IGF-I	
		关节液	血清	关节液	血清	关节液	血清
KOA 组	40	17.91 \pm 2.51	7.04 \pm 2.03	13.79 \pm 2.51	8.01 \pm 2.01	15.63 \pm 3.51	6.09 \pm 2.39
对照组	40	13.43 \pm 1.20	6.08 \pm 1.96	12.96 \pm 2.39	6.79 \pm 1.57	11.63 \pm 2.87	4.30 \pm 2.01
t 值		19.735	9.387	10.979	17.403	40.970	20.340
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

4 讨论

KOA 是以关节软骨磨损、剥脱、软骨下骨外露、软骨下骨骨质再生及关节边缘增生为特征的慢性关节疾病^[3]。国内已有 KOA 的治疗指南,对于其诊断和治疗已有了较为统一的认识。但对于那些症状重、影像学表现不明显的 KOA 患者很难准确判断其软骨损伤情况。

BGP 是成骨细胞产生和分泌的一种重要的非胶原蛋白成分,是反映骨代谢的特异性指标^[4-6]。IGF-I 有提高成骨细胞及破骨细胞在骨表面募集的作用,是使骨吸收和骨形成紧密藕联的关键因素^[7]。可刺激前成骨细胞增殖及向成骨细胞分化,并刺激成骨细胞增殖和分化,增加 I 型胶原合成,减少骨胶原降解,保持骨量^[8-9]。MMP-1 是关节软骨基质降解

中的关键酶^[10],可降解 I、III 型胶原及基质中的多种基质蛋白,破坏关节软骨,激活其他蛋白酶原,加速软骨破坏^[11-13]。

本研究的结果提示,测定膝关节液和血清中的 BGP、MMP-1、IGF-I 含量,可作为诊断膝关节软骨损伤的辅助方法之一。但本研究未对其他疾病患者的相关指标进行测定,无法确定其诊断膝关节软骨损伤的特异性。确定这些指标的特异性及其与关节软骨损伤程度之间的关系将是今后研究的方向。

5 参考文献

- [1] Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. 1961[J]. Clin Orthop Relat Res, 2001, 43(389): 5-8.
- [2] Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association[J]. Arthritis Rheum, 1986, 29(8): 1039-1049.
- [3] 侯德才. 膝关节骨性关节炎的分期治疗[J]. 中医正骨, 2014, 26(1): 3-5.
- [4] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学[M]. 4 版. 北京: 人民军医出版社, 2010: 1337-1338.
- [5] Zeng GF, Zhang ZY, Lu L, et al. Protective effects of Polygonatum sibiricum polysaccharide on ovariectomy-induced bone loss in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 136(1): 224-229.
- [6] 郭应龙. 老年男性骨质疏松患者血清胰岛素样生长因子、内皮素与骨钙素及骨转换生化指标的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 132-134.
- [7] 赵荣兰, 彭效祥, 李俏俏, 等. 破骨细胞参与时 IGF-1 对成骨细胞的促同化作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(12): 907-912.
- [8] 赵荣兰, 彭效祥, 宋伟, 等. 破骨细胞对 IGF-1 诱导成骨细胞骨同化的促进作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(2): 114-119.
- [9] Crane JL, Cao X. Function of matrix IGF-1 in coupling bone resorption and formation[J]. J Mol Med(Berl), 2014, 92(2): 107-115.
- [10] Strong AL, Jiang Q, Zhang Q, et al. Design, synthesis, and osteogenic activity of daidzein analogs on human mesenchymal stem cells[J]. ACS Med Chem Lett, 2014, 5(2): 143-148.
- [11] Murphy G, Lee MH. What are the roles of metalloproteinases in cartilage and bone damage? [J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(Suppl 4): iv44-iv47.
- [12] Zhao H, Yang Z, Wang X, et al. Triptolide inhibits ovarian cancer cell invasion by repression of matrix metalloproteinase 7 and 19 and upregulation of E-cadherin[J]. Exp Mol Med, 2012, 44(11): 633-641.
- [13] Upadhyay A, Sharma G, Kivivuori S, et al. Role of a LIF antagonist in LIF and OSM induced MMP-1, MMP-3, and TIMP-1 expression by primary articular chondrocytes[J]. Cytokine, 2009, 46(3): 332-338.

(2015-10-21 收稿 2015-12-25 修回)

《中医正骨》杂志 2015 年重点专栏目录(二)

2015 年第 9 期——小针刀技术专栏

- 1 针刀技术的特色与优势
(述评专家: 中国中医科学院骨伤科研究所 董福慧教授)
- 2 针刀疗法改善膝骨关节炎早期疼痛症状的疗效评价
- 3 针刀松解治疗指屈肌腱狭窄性腱鞘炎
- 4 针刀经皮松解联合复方当归注射液局部注射治疗肱骨外上髁炎
- 5 针刀松解联合局部封闭与口服中药治疗腰椎间盘突出症
- 6 针刀松解术治疗腰肌劳损 124 例

参考文献著录格式

- [1] 董福慧. 针刀技术的特色与优势[J]. 中医正骨, 2015, 27

(9): 1-2.

- [2] 梁朝, 蔡静怡, 闫立, 董福慧, 温建民, 余志勇, 黄大鹏. 针刀疗法改善膝骨关节炎早期疼痛症状的疗效评价[J]. 中医正骨, 2015, 27(9): 9-14.
- [3] 曹亚飞, 李亨, 余伟吉, 刘伟东. 针刀松解治疗指屈肌腱狭窄性腱鞘炎[J]. 中医正骨, 2015, 27(9): 15-17.
- [4] 伍辉国, 江克罗, 张文正, 邓同明, 王云锋. 针刀经皮松解联合复方当归注射液局部注射治疗肱骨外上髁炎[J]. 中医正骨, 2015, 27(9): 38-39.
- [5] 沈海良, 钱万锋, 周晓栋. 针刀松解联合局部封闭与口服中药治疗腰椎间盘突出症[J]. 中医正骨, 2015, 27(9): 46-47.
- [6] 吴晓刚, 潘茂才, 徐国栋, 梁军, 苏广升, 王海东. 针刀松解术治疗腰肌劳损 124 例[J]. 中医正骨, 2015, 27(9): 48-49.