

膝骨关节炎患者血浆硬化蛋白和关节液 YKL-40的水平及临床意义

齐亮¹, 秦妮², 赵赞栋³

1. 西安交通大学附属红会医院中西医结合骨科, 陕西 西安 710054;

2. 西安市中心医院重症医学科, 陕西 西安 710000;

3. 西安交通大学附属红会医院手外科, 陕西 西安 710054

【摘要】 目的 探究膝骨关节炎(KOA)患者血浆硬化蛋白(SOST)、关节液甲壳质酶(YKL-40)的水平及其临床意义。方法 选取2016年8月至2018年8月西安交通大学附属红会医院收治的54例KOA患者(观察组)和同期因外伤导致膝关节损伤的患者54例(对照组)作为研究对象,观察组按照K-L分级标准分为轻、中、重三组,其中轻度组($n=19$)为0~I级,中度组($n=22$)为II级,重度组($n=13$)为III~IV级。比较各组受检者血浆SOST水平、关节液YKL-40水平,并分析血浆SOST、关节液YKL-40水平与KOA的关系。结果 观察组中的轻度、中度、重度三组患者的血浆SOST水平均明显低于对照组[(1 046.82±193.18) pg/mL、(878.13±184.92) pg/mL、(701.66±163.24) pg/mL vs (1 236.52±231.65) pg/mL],差异有统计学意义($P<0.05$),且重度组患者的血浆SOST水平低于中度组,中度组血浆SOST水平低于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组中的轻度、中度、重度三组患者的关节液YKL-40水平明显高于对照组[(1 137.84±124.65) μg/L、(1 567.64±146.30) μg/L、(1 986.42±214.72) μg/L vs (1 038.87±108.33) μg/L],差异均有统计学意义($P<0.05$),且重度组患者关节液YKL-40水平明显高于中度组,中度组又明显高于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);血浆SOST水平与KOA程度呈显著负相关($r=-0.700$, $P<0.01$),关节液YKL-40与KOA程度呈显著正相关($r=0.928$, $P<0.01$);ROC曲线分析结果显示,血浆SOST与关节液YKL-40均具有诊断价值,其中,血浆SOST的AUC为0.906、Cut-off值为1 065.59 μg/L,敏感性为92.60%,特异性为77.80%,Youden指数为0.704;关节液YKL-40的AUC为0.942、Cut-off值为1 171.37 pg/mL,敏感性为79.60%,特异性为96.30%,Youden指数为0.759。结论 KOA患者血浆SOST与关节炎严重程度呈显著负相关,关节液YKL-40水平与关节炎严重程度呈显著正相关,且可作为评估KOA的生物标记物。

【关键词】 膝骨关节炎;血浆硬化蛋白;关节液;甲壳质酶;临床意义

【中图分类号】 R684.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)21-2758-04

Levels of plasma sclerostin and synovial fluid YKL-40 in patients with knee osteoarthritis and their clinical significance. QI Liang¹, QIN Ni², ZHAO Zan-dong³. 1. Orthopaedic Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Honghui Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Critical Care Medicine, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi, CHINA; 3. Department of Hand Surgery, Honghui Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the levels of plasma sclerostin (SOST) and synovial fluid chitinase-3-like protein (YKL-40) in patients with knee osteoarthritis (KOA) and their clinical significance. **Methods** From August 2016 to August 2018, 54 patients with KOA (observation group) and 54 patients with knee joint injury caused by trauma (control group) admitted to the Honghui Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University were selected as subjects. The observation group was divided into three sub-groups according to the K-L classification criteria: grade 0 and I as mild group ($n=19$), grade II as moderate group ($n=22$), and grade III and IV as severe group ($n=13$). The levels of SOST in plasma and YKL-40 in synovial fluid were compared in each group, and the relationship were analyzed between the levels of SOST in plasma and YKL-40 in synovial fluid with KOA. **Results** The plasma SOST level of the observation group was (1 046.82±193.18) pg/mL in the mild group, (878.13±184.92) pg/mL in the moderate group, and (701.66±163.24) pg/mL in the severe group, which was respectively lower than (1 236.52±231.65) pg/mL of the control group ($P<0.05$). The plasma SOST level was lower in the severe group than in the moderate group, and the plasma SOST level was lower in the moderate group than in the mild group ($P<0.05$). The level of YKL-40 in synovial fluid was (1 137.84±124.65) μg/L in the mild group, (1 567.64±146.30) μg/mL in the moderate group, and (1 986.42±214.72) μg/mL in the severe group, which was respectively lower than (1 038.87±108.33) μg/mL of the control group ($P<0.05$). The level of YKL-40 in synovial fluid was significantly higher in the severe group than in the moderate group, and the level was higher in the moderate group than in the mild group ($P<0.05$). The level of plasma SOST was negatively correlated with the KOA degree ($r=-0.700$, $P<0.05$), and YKL-40 in synovial fluid was positively correlated with KOA degree ($r=0.928$, $P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that plasma SOST and synovial fluid YKL-40 had diagnostic value.

Among them, plasma SOST had an AUC of 0.906, a Cut-off value of 1 065.59 $\mu\text{g/L}$, a sensitivity of 92.60%, a specificity of 77.80%, and a Youden index of 0.704; the synovial fluid YKL-40 had an AUC of 0.942, a Cut-off value of 1 171.37 pg/mL , a sensitivity of 79.60%, a specificity of 96.30%, and a Youden index of 0.759. **Conclusion** Plasma SOST was significantly negatively correlated with the severity of arthritis in patients with KOA. The level of synovial fluid YKL-40 was significantly positively correlated with the severity of arthritis, which could be used as a biomarker for assessing KOA.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Sclerostin; Synovial fluid; Chitinase-3-like protein; Clinical significance

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)为多发于老年人的疾病,其主要以退行性病理改变为基础^[1],临床多表现为膝关节红肿、坐起立行膝部酸痛不适,膝关节肿胀、弹响、酸痛,严重时会导致患者关节畸形、关节功能障碍,不仅影响患者的身体健康和生活质量,也给家庭和社会带来沉重的经济负担。目前认为,体质过重、外伤、长时间劳损是KOA的主要发病因素。因此,随着我国人口老龄化的加重、以及肥胖率的提高,预计未来几年KOA的发病率将显著提高。然而,临床对KOA的治疗尚无特异有效的方法,目前主要是通过减少关节的磨损来延缓病情的发展,因此,对KOA及时预防,以及对KOA治疗相关的疾病发展因子进行研究具有重要的临床意义。相关研究显示,血浆硬化蛋白(sclerostin, SOST)和关节液甲壳质酶(chitinase, YKL-40)在KOA的进展中扮演重要作用^[2-3]。基于此,本研究旨在探究KOA患者血浆SOST水平、关节液YKL-40水平及其与关节炎进展的关系,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年8月至2018年8月西安交通大学附属红会医院收治的54例KOA患者作为观察组,其中男性19例,女性35例;年龄43~75岁,平均(58.86 \pm 6.34)岁。另选取同期因外伤导致膝关节损伤的患者54例作为对照组,其中男性22例,女性32例;年龄42~74岁,平均(59.34 \pm 6.24)岁。此外,按照Kellgren-Lawrence (K-L)分级标准进行分级,0级为正常;I级为关节间隙正常,没有骨赘或出现微小的骨质增生、骨刺等骨赘,无明显畸形;II级为关节间隙疑似变窄,且出现轻度骨赘;III级为关节间隙明显变窄,骨质发生硬化性改变,且出现中度多发骨赘;IV级为关节间隙明显变窄,骨质严重硬化性改变,大量骨赘出现,且发生明显畸形,同时关节可能会伴有半脱位或者脱位改变现象。观察组按照K-L分级标准分为轻、中、重三组,其中轻度组为0~I级,共19例;中度组为II级,共22例;重度组为III~IV级,共13例。纳入标准:(1)观察组符合中华医学会风湿病学分会关于KOA的相关诊断标准^[4];(2)对照组经检查证实无骨关节炎病变;(3)患者及其家属同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、骨质酥松、痛风等关节病;(3)凝血功能障碍者;(4)严重心脑血管、免疫系统、呼吸系统等

内科疾病者;(5)严重心理、精神疾病者。各组患者在性别、年龄等一般资料方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究获得医学伦理委员会批准。

表1 各组一般资料比较

组别	例数	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)
轻度组	19	6/13	59.01 \pm 5.78	24.14 \pm 2.74
中度组	22	8/16	58.86 \pm 6.34	23.96 \pm 2.63
重度组	13	5/8	59.71 \pm 5.92	24.07 \pm 2.56
对照组	54	22/32	59.34 \pm 6.24	24.44 \pm 2.58
χ^2/n 值		0.531	0.067	0.217
P 值		0.466	0.977	0.885

1.2 观察指标与检测方法

采集所有研究对象的清晨空腹静脉血4 mL,静置约3 h后,室温2 500 r/min离心10 min,分离血浆后再4 $^{\circ}\text{C}$ 下12 000 r/min离心10 min,取上清液作为血浆标本,-80 $^{\circ}\text{C}$ 冷藏待检;在严格无菌的情况下穿刺抽取关节液500 μL ,室温2 500 r/min离心10 min,分离血浆后再4 $^{\circ}\text{C}$ 下12 000 r/min离心10 min,去除关节液内细胞和碎屑,-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存待检。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法对SOST水平和关节液YKL-40水平进行检测,试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,并严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法

采用统计软件SPSS22.0处理数据,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差用($\bar{x}\pm s$)表示,计数多组间比较采用单因素 χ^2 检验,计量资料多组间比较采用行单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验;血浆SOST、关节液YKL-40与KOA程度之间的相关性采用Spearman相关性分析;血浆SOST、关节液YKL-40的检测价值采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的血浆SOST、关节液YKL-40水平比较

各疾病程度观察组患者的血浆SOST水平明显低于对照组,且重度组血浆SOST水平低于中度组,中度组低于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);各疾病程度观察组患者的关节液YKL-40水平明显高于对照组,且重度组关节液YKL-40水平高于中度组,中度组关节液高于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 各组患者的血浆SOST、关节液YKL-40水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血浆SOST (pg/mL)	关节液YKL-40 ($\mu\text{g/L}$)
轻度组	19	1 046.82 \pm 193.18 ^a	1 137.84 \pm 124.65 ^a
中度组	22	878.13 \pm 184.92 ^{ab}	1 567.64 \pm 146.30 ^{ab}
重度组	13	701.66 \pm 163.24 ^{abc}	1 986.42 \pm 214.72 ^{abc}
对照组	54	1 236.52 \pm 231.65	1 038.87 \pm 108.33
F值		31.055	215.365
P值		<0.01	<0.01

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与轻度组比较,^b $P<0.05$;与中度组比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 血浆SOST、关节液YKL-40水平与KOA的相关性 血浆SOST水平与KOA程度呈负相关(r 值=-0.700, $P<0.05$),关节液YKL-40与KOA程度呈正相关(r 值=0.928, $P<0.01$)。

2.3 血浆SOST、关节液YKL-40对KOA的诊断价值 ROC曲线分析结果显示,血浆SOST与关节液YKL-40均具有诊断价值。其中,血浆SOST的AUC为0.906,Cut-off值为1 065.59 $\mu\text{g/L}$,敏感性为92.60%,特异性为77.80%,Youden指数为0.704;关节液YKL-40的AUC为0.942,Cut-off值为1 171.37 $\mu\text{g/L}$,敏感性为79.60%,特异性为96.30%,Youden指数为0.759。见表3及图1、图2。

表3 血浆SOST、关节液YKL-40水平与KOA程度的ROC曲线分析结果

检测指标	AUC	Cut-off值	敏感性(%)	特异性(%)	Youden指数
血浆SOST	0.906	1 065.59	92.60	77.80	0.704
关节液YKL-40	0.942	1 171.37	79.60	96.30	0.759

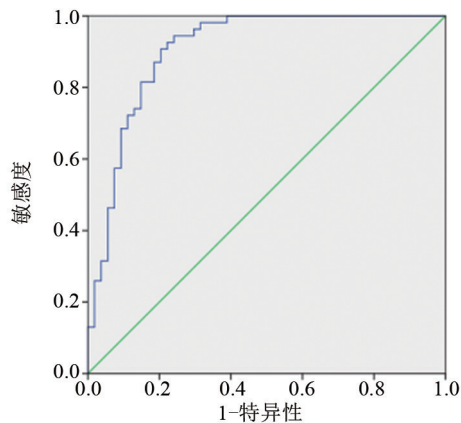


图1 血浆SOST与KOA程度的ROC曲线

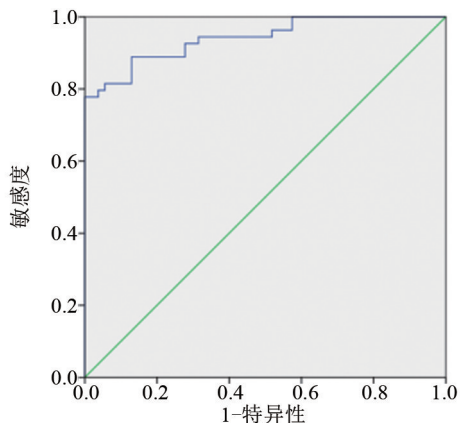


图2 关节液YKL-40与KOA程度的ROC曲线

3 讨论

KOA是一种慢性关节疾病。目前医学上认为,KOA是因膝关节受到体质量的压迫和工作活动的长期磨损等原因造成关节软骨组织受到损伤、或软骨组织相互之间吸收,造成骨关节内物质血液循环发生障碍,软骨细胞合成、代谢水平较低,再生能力下降,从而引起的疾病^[5];并且随着KOA发病率的上升,其对人们经济的压力和生活的影响也越来越大。在KOA的治疗上,症状较轻者,一般通过锻炼来维持关节能力;症状较重者,一般通过关节腔注射药物或者中医手段进行治疗,然而,此时关节结构、功能发生改变,往往需要通过手术进行治疗,且一般不能完全治愈^[6]。因此,及时预防和早期诊断是治疗KOA最有效的治疗方案,但当机体出现早期关节和软骨损伤时,临床常用来诊断的影像学检查可能仍表现正常。医学研究者通过对KOA患者病理学和影像学进行研究,发现,患者病理生物学改变早于放射影像学改变^[7]。因此,找寻与KOA进展相关生物分子对其早期预防和早期治疗具有指导意义。

SOST是由位于人类基因组17q12-21的SOST基因编码的一种蛋白因子,因Wnt- β -catenin信号通路激活,会促进软骨分解,而SOST作为Wnt- β -catenin的膜受体拮抗剂,具有抑制Wnt- β -catenin信号通路,保护软骨组织的作用。WU等^[8]研究表明,在软骨中升高SOST,可以抑制Wnt- β -catenin通路下游分解酶,从而减少软骨的降解。各疾病程度观察组血浆SOST水平显著低于对照组,且重度组血浆SOST水平依次低于中度组、轻度组,且血浆SOST水平与KOA程度呈显著负相关:表明KOA程度越严重,血浆中SOST水平越低。

关节液是反映KOA患者关节骨、软骨及滑膜等病变最直接的物质,而且用来检测操作方便,YKL-40是关节液中可用来反映关节有关组织代谢变化的重要物质之一^[9]。YKL-40又称为人软骨糖蛋白39,属于哺乳动物糖基水解酶家族中的成员,其可以通过信号传导促进软骨细胞的增殖:因此,当机体发生KOA损伤时,YKL-40合成量上升,以促进软骨细胞的增殖,保证软骨功能;并且,基因检测证实,其可以反映软骨的损伤;此外,苏晓恩等^[10]通过对KOA病患中YKL-40进行研究,发现,YKL-40高表达能反映软骨退变和骨赘生成的增加。因而本研究中,观察组关节液YKL-40水平显著高于对照组,且重度组关节液YKL-40水平依次高于中度组、轻度组;且关节液YKL-40与KOA程度呈显著正相关。并且,谭锐泉等^[11]通过对KOA患者血浆SOST进行研究,表明,其与软骨退变程度相关,且对病情的监测具有参考价值;关键等^[12]对KOA患者关节液YKL-40进行研究,发现,其与骨关节炎程度相关,且可作为一种潜在的评估KOA症状的生物标记物。因此,本研究通过对KOA患者进行ROC曲线分析显示,血

术前营养风险指数 对心脏机械瓣膜置换手术后患者临床结局的影响

王俊华,吴光航

汉中市中心医院心胸外科,陕西 汉中 723000

【摘要】 目的 探讨术前营养风险指数(NRI)对心脏机械瓣膜置换术后4周临床结局的影响。方法 采用连续抽样法选取汉中市中心医院2016年1月至2019年1月间进行心脏机械瓣膜置换手术的成年患者148例,依据术前营养风险指数分为高营养风险组(HNRI, n=15)、中营养风险组(MNRI, n=31)、低营养风险组(LNRI, n=47)和无营养风险组(NNRI, n=55)。收集患者术后至4周医院内感染、急性肾损伤(AKI)、谵妄、低心排综合征(LCOS)、机械通气>24 h发生率及ICU住院时间。评价术前NRI对心脏机械瓣膜置换患者术后4周临床结局的影响。同时将所有患者按照有、无营养风险分为有营养风险组93例和无营养风险组55例,比较两组间上述各指标的差异。结果 高、中、低和无营养风险组患者医院内感染发生率分别为20.00%、16.13%、6.38%和5.45%;AKI发生率分别为20.00%、6.45%、6.38%和5.45%;LCOS发生率分别为33.33%、19.35%、4.26%和3.64%;术后机械通气>24 h发生率分别为66.67%、48.39%、34.04%和18.18%;ICU住院时间分别为(10.3±2.1) d、(7.3±1.9) d、(5.7±2.1) d和(3.1±1.1) d,差异均有统计学意义(P<0.05)。有营养风险组的机械通气>24 h、LCOS、谵妄、AKI、医院内感染发生率及入住ICU平均时间分别为44.09%、13.98%、6.45%、8.60%、11.83%和(6.7±1.9) d,明显高于无营养风险组患者的18.18%、3.64%、3.64%、5.45%、5.45%和(3.1±1.1) d,差异均有统计学意义(P<0.05)。结论 随着营养风险指数的增高,心脏机械瓣膜置换成年患者医院内感染、机械通气>24 h、LCOS、谵妄、AKI发生率及ICU住院时间逐渐增加。

【关键词】 心脏机械瓣膜置换;营养风险指数;院内感染;低心排综合征;临床结局

【中图分类号】 R654.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)21-2761-04

Influence of preoperative nutritional risk index on the clinical outcomes of patients undergoing mechanical heart valve replacement. WANG Jun-hua, WU Guang-hang. Department of Cardiothoracic Surgery, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the influence of preoperative nutritional risk index (NRI) on clinical outcomes in the patients who underwent mechanical heart valve replacement after 4 weeks. **Methods** Using continuous

通讯作者:吴光航, E-mail: 1300523339@qq.com

浆SOST与关节液YKL-40均具有诊断价值,且关节液YKL-40的诊断价值大于血浆SOST。值得注意的是,本研究中只表明血浆SOST、关节液YKL-40水平与KOA进展有关,而可否通过对其调控达到治疗KOA的目的还需进一步研究。

综上所述,KOA患者血浆SOST与关节炎严重程度呈显著负相关,关节液YKL-40水平与关节炎严重程度呈显著正相关,临床对其进行检测,有助于监测疾病的进展,并能对KOA进行评估。

参考文献

[1] NIU J, FELSON DT, NEOGI T, et al. Patterns of coexisting lesions detected on magnetic resonance imaging and relationship to incident knee osteoarthritis: the multicenter osteoarthritis study [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(12): 3158-3165.

[2] 谭锐泉,孙淑芬,彭力平,等. 血浆硬化蛋白浓度与膝关节骨关节炎软骨退变程度的相关性[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3): 443-445.

[3] KARALILOVA R, KAZAKOVA M, BATALOV A, et al. Correlation between protein YKL-40 and ultrasonographic findings in active knee osteoarthritis [J]. Med Ultrason, 2018, 1(1): 57-63.

[4] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿

病学杂志, 2010, 14(6): 416-419.

[5] 徐波,黄正泉,张立,等. 胞外膜泡在膝骨关节炎发病机制及组织修复中的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(12): 86-88, 92.

[6] 梁津喜,代玉莹,陈亮,等. 补肾活血膝方联合透明质酸钠治疗老年早中期膝骨性关节炎临床观察[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(5): 642-643.

[7] 张莹,周小莉,吴斌,等. 独活寄生合剂对老年膝骨关节炎核磁共振成像积分和血清软骨代谢标志物的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 154-157.

[8] WU J, MA L, WU L, et al. Wnt-β-catenin signaling pathway inhibition by sclerostin may protect against degradation in healthy but not osteoarthritic cartilage [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(5): 2423-2432.

[9] 焦强,魏垒,卫小春,等. 应用同位素标记相对和绝对定量蛋白质组学方法筛选骨关节炎患者关节液差异蛋白[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(9): 622.

[10] 苏晓恩,孔志强,朱娟,等. 膝关节骨关节炎软骨中YKL-40、IL-1β的表达及相关性探讨[J]. 重庆医学, 2017, 46(4): 54-56.

[11] 谭锐泉,孙淑芬,彭力平,等. 血浆硬化蛋白浓度与膝关节骨关节炎软骨退变程度的相关性[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3): 443-445.

[12] 关健,李锋,宋永周,等. 关节液YKL-40水平与骨关节炎的相关性研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(21): 1993-1996.

(收稿日期:2019-05-13)