

· 综述 ·

骨关节炎相关细胞因子及生物标志物的研究进展

王景红¹, 夏坤¹, 张志千², 孙毅坤^{2*}

(1. 中国中医科学院 望京医院, 北京 100102; 2. 北京中医药大学 中医学院, 北京 100102)

[摘要] 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是中老年常见的慢性关节疾病,以关节软骨的退行性变化、破坏及继发性骨质增生为特征,以关节反复发作疼痛、肿胀,逐渐加重,出现关节畸形、活动障碍为主要临床表现,其发病原因迄今尚不完全清楚。中医认为 OA 属于骨痹范畴,以肝肾亏虚为本,气滞血瘀、脉络痹阻为标,中医治疗亦多从此病机入手,以补肾活血为主,兼以祛湿止痛。各代医家在临床经验的基础上总结了许多治疗痹证的方药,有效地延缓了 OA 疾病的进程。此外,骨关节炎的临床诊断目前主要依靠症状体征以及影像学检查,但这些诊断方法对早期患者并不敏感,影响了骨关节炎患者的及时治疗。随着分子生物学的不断发展,越来越多的研究表明各种细胞因子在骨性关节炎的发生发展过程中起了重要作用,它们与滑膜、关节软骨、软骨下骨的功能改变密切相关,有较多的细胞因子及蛋白参与了 OA 的病理变化,如白细胞介素、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 、胰岛素样生长因子、基质金属蛋白酶和骨桥蛋白等。同时,在 OA 患者的体液中也寻找出一些特异性生物标志物,如软骨代谢标志物、骨代谢标志物和滑膜代谢标志物等,这些生物标志物能够及时反映关节软骨早期退变的信息,能够对骨关节炎的早期诊断、治疗及预后评价,起到积极的指导作用。目前,有关细胞因子的研究已经深入到作用机制层面,如细胞因子与靶细胞表面受体的结合情况,细胞因子激活胞内信号转导通路等。在生物标志物研究方面,鉴于很多指标缺少专属性和特异性,寻找高灵敏性、高特异性生物标志物,开发简便、准确的多指标联合检测方法,来及时反映关节软骨早期退变等有关病理变化已是研究的热点问题。

[关键词] 骨关节炎; 细胞因子; 生物标志物; 研究进展

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0225-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100225

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150401.0929.010.html>

[网络出版时间] 2015-04-01 9:29

Research Progress of Osteoarthritis-related Cytokines and Biomarkers WANG Jing-hong¹, XIA Kun¹, ZHANG Zhi-qian², SUN Yi-kun^{2*} (1. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** Osteoarthritis (OA) is a common chronic joint disease in the elderly, characterized by degenerative changes, destruction of articular cartilage and secondary bone hyperplasia, with the main clinical manifestations of repeated episodes of pain, joint swelling, joint deformity and movement disorder. And its pathogenesis is still not clear. Traditional Chinese medicine believes that OA belongs to the bone rheumatism category, for the deficiency of the Ganshenxukui, Qizhixueyu, Mailuoizu as the representation, Chinese medicine treatment also from start to pathogenesis, invigorating the kidney and promoting blood circulation mainly, and concurrently to Qushi analgesic. Each generation of physicians summarizes prescription many treatment of Bi syndrome based on clinical experience, effectively delay the disease process of OA. In addition, the clinical diagnosis of osteoarthritis mainly relies on symptoms and imaging examination, but the diagnosis method is not sensitive to early patients, which hampers the timely treatment of early patients with osteoarthritis. With the development of molecular biology, more and more studies show that various cytokines play an important role in the

[收稿日期] 20140929(008)

[第一作者] 王景红,主任药师,从事医院药学研究,Tel:010-84739055,E-mail:wangjinghong2002@126.com

[通讯作者] *孙毅坤,博士,教授,从事中药分析与质量控制研究,Tel:010-84738619,E-mail:sunyik@163.com

occurrence and development of osteoarthritis, which are closely related to the articular cartilage, synovial membrane and the subchondral bone function. There are many cytokines and proteins involved in the pathological changes of OA, such as interleukin and tumor necrosis factor alpha, transforming growth factor, insulin-like growth factor, matrix metalloproteinase and bone bridge bone protein, etc. At the same time, some specific biomarkers have been discovered in OA patients with body fluids, such as cartilage metabolism markers, markers of bone metabolism and markers of synovial metabolism substance, which can reflect early articular cartilage degeneration to assist to evaluate the early diagnosis, treatment and prognosis of osteoarthritis. At present, the research on cytokines have been probed into the mechanism level, such as the combination of cytokines and receptors on the target cells, cytokines activating intracellular signal transduction pathway. In biomarker research, given the many indicators lacking specificity, it is necessary to develop biomarkers with high sensitivity and specificity, and develop a simple and accurate method to reflect the early articular cartilage degeneration and other relevant pathological changes.

[Key words] osteoarthritis; cytokines; biomarkers; research progress

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是常见的慢性骨与关节疾病,是以关节软骨的退行性变化、破坏及继发性骨质增生为特征的慢性关节病,以关节反复发作疼痛、肿胀,逐渐加重,出现关节畸形、活动障碍为主要临床特征^[1]。骨关节炎的发病原因迄今尚不完全清楚,近年来越来越多的研究发现各种细胞因子在骨性关节炎的发生发展过程中起了重要作用,它们与滑膜、关节软骨、软骨下骨的功能改变密切相关,有较多的细胞因子及蛋白参与了 OA 的病理变化。

骨关节炎的临床诊断主要依靠症状体征以及影像学检查,但这些诊断方法对早期患者并不敏感,而早期诊断是治疗本病的关键。随着分子生物学的不断发展,国内外学者进行了大量研究,即在 OA 患者的体液中寻找反映疾病变化的细胞因子及特异性生物标志物,及时反映关节软骨早期退变等有关病理变化,这将对骨性关节炎的早期诊断、治疗及预后评价,起到积极的指导作用。

祖国医学历史悠久,众多医家运用中医理论对 OA 的治疗,在改善 OA 症状、延缓 OA 进程等方面积累了相当多的经验。而且,中医治疗疾病的整体观念、辨证施治和遣方用药的理论,在治疗 OA 这样成因复杂的疾病中显示出独特的理论和疗效。

中医认为 OA 属于骨痹范畴,以肝肾亏虚为本,气滞血瘀、脉络痹阻为标,中医治疗亦多从此病机入手,以补肾活血为主,兼以祛湿止痛。各代医家在临床经验的基础上总结了诸多治疗痹证的方药,有效地延缓了 OA 疾病的进程^[2]。但随着认识的深入,中医药治疗 OA 也显露了很多问题:一方面治疗 OA 多含有毒性药材,如川乌、草乌、细辛等,常伴有不良反应。另一方面,大多数药物的作用机制和物质基础仍很模糊,阻碍了中医药治疗骨性关节炎的临床应用^[3]。

目前,有关细胞因子的研究已经深入到作用机制层面,如细胞因子与靶细胞表面受体的结合情况,细胞因子激活胞内信号转导通路等。此外,在生物标志物研究方面,一些生物标志物的特异性免疫方法检测已经应用于临床,对监测软骨的破坏程度、诊断骨性关节炎发生及预测病程的进展等方面起着重要作用。

1 骨关节炎相关细胞因子

1.1 白细胞介素 白细胞介素是一类细胞因子,最早发现于白细胞中,作为细胞间信号传递的手段。随着细胞分子水平研究的进展以及对 OA 发病机制认识的不断深入,发现 OA 发病与白细胞介素家族(ILF)相关因子的表达密切相关,可作为 OA 早期诊断及预后评价的重要指标。

1.1.1 白细胞介素-1(IL-1) IL-1 为激素样多肽,存在于人正常发育中的软骨细胞中,是拥有十几个成员的家族,研究较多的主要有 2 种促效剂(IL-1 α , IL-1 β)和 1 种拮抗剂 IL-1R α 。IL-1 具有广泛的免疫调节作用,同时还具有至热和介导炎症的作用,其中,IL-1 β 在骨关节炎发生机制乃至进展中起重要作用。

IL-1 β 是最有效的内源性致热源,可刺激滑膜细胞产生胶原酶和前列腺素 E₂ (PGE₂),促进滑膜细胞黏附分子的表达,增强浸润性炎症细胞与滑膜细胞的反应,加重关节滑膜的炎症反应,诱导关节软骨退行性改变以及破骨细胞分化等^[4]。沈鹏飞等^[5]选择膝关节镜及人工膝关节置换的患者 40 例,根据其软骨损伤程度分为轻、中、重度 3 组,抽取其膝关节液送检,测量关节液内 IL-1 β 的浓度。结果 OA 患者膝关节液中 IL-1 β 含量较对照组明显升高,其 IL-1 β 的含量与关节镜下 OA 的严重程度成正相关,可有效反映 OA 病情的严重程度。

1.1.2 白细胞介素-6(IL-6) IL-6 是在 IL-1 等诱导下产生的一种具有多种生物学活性的细胞因子,是一种重要的炎症介质,被认为是 OA 发病及发展的重要因素之一。金粉勤等^[6]对 54 例膝骨关节炎患者血清 IL-6 水平追踪检测分析表明,在骨性关节炎发病早期,软骨破坏情况尚不严重的时候,血清中的 IL-6 虽有所升高,但程度较小,随着病情发展,软骨基质破坏程度越来越严重,软骨细胞代谢变得更为活跃,此时,血清中 IL-6 水平明显增高,达到峰值;当病情发展到晚期,软骨基质完全被破坏后,软骨细胞代谢活动显著下降,此时的 IL-6 水平明显降低。OA 患者血清中 IL-6 的含量与病情严重程度密切相关,在临床中检测 OA 患者血清中 IL-6 的含量有助于判断病情的程度^[7-8]。

1.1.3 白细胞介素-17(IL-17) IL-17 是由 CD3⁺ 效应 T 细胞的亚群-辅助性 T 细胞 17(Th17), CD8⁺ T 细胞等分泌的一种促炎性细胞因子,能调节并促进多种炎性介质的产生,在破骨细胞活化、白细胞迁移、以及骨质吸收等多方面发挥重要作用,直接或间接影响 OA 的关节破坏和全身的炎症病变。IL-17 受体在多种细胞中存在,包括软骨细胞李永忠等^[9]通过建立白细胞介素 17 受体表达缺陷型细胞模型,探讨人白细胞介素 17 通过与其受体(白细胞介素 17 受体 A, 白细胞介素 17 受体 C)结合,在与肿瘤坏死因子 α 的共同作用下对滑膜组织诱导型一氧化氮合酶启动子的表达和对一氧化氮合成的影响。结果表明;IL-17 通过其受体 A 与诱导型一氧化氮合酶启动子的结合,显著促进了细胞诱导型一氧化氮合酶基因的表达与一氧化氮产量,最终影响关节的病损程度。

1.2 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) TNF- α 是体内主要的炎症细胞因子,参与并介导多种炎症过程。TNF- α 能促进成纤维细胞释放黏附分子,使血液中的白细胞通过与黏附分子相互作用被集中到关节腔参与对软骨细胞的破坏;TNF- α 还可以刺激滑膜与软骨细胞合成胶原酶与 PGE₂,刺激软骨细胞合成金属蛋白酶与丝氨酸蛋 F1 酶,进而产生软骨细胞外基质的降解作用;激活人体的软骨细胞分泌纤维蛋白溶酶,加重关节炎损伤,糖蛋白降解能力增强,产生中性蛋白酶和胶原酶,释放骨钙等,从而导致人体软骨和骨的破坏^[10]。王秀华等^[11]的研究表明,膝骨性关节炎患者血清 TNF- α 水平高于正常组,随着软骨组织破坏程度加重,TNF- α 水平呈递增的关系,进一步分析认为,随着骨关节炎病情的加重,患者滑膜组织发生显著的纤维增生性改变,滑膜成纤维细胞以及巨噬细胞样细胞处于分泌旺盛期,从而使 TNF- α 水平升高。

1.3 转化生长因子- β (TGF- β) TGF- β 主要参与及控制细胞外基质的产生、修饰以及成分的改变,细胞黏附和细胞间的反应。TGF- β 具有诱导间充质细胞表达软骨表型并向软骨细胞分化的能力,能降低炎症和刺激骨基质合成。研究表明,在发展中的人骨赘中发现 TGF- β 增加,显示它在 OA 成骨过程中发挥作用。在 OA 患者关节软骨样本中发现 TGF- β 能诱导软骨细胞 MMP、胶原酶产生^[12],TGF- β 能诱导 Th17 细胞分泌 IL-17。IL-17 是一种重要的促炎因子,可诱导多种促炎因子及趋化因子分泌,吸引中性粒细胞浸润,引自身免疫病理损伤,与 OA 中的炎症和破坏过程有关。TGF- β 具有促进炎症发展和抑制炎症发展的双重功效,对软骨组织调节具有显著的量效关系,即高浓度时协同其他分解细胞因子的作用,抑制细胞增殖,加重软骨损伤,低浓度时则可增强细胞功能,增加细胞蛋白多糖与 II 型胶原增多。

1.4 胰岛素样生长因子(IGF) IGF 由软骨细胞和成骨细胞等产生,分为 IGF-1 和 IGF-2 两种形式。其含量与骨赘形成呈正相关^[13]。在 OA 病人中,研究发现不同患者的关节腔滑液 IGF-1 浓度均低于自身的血清浓度或与之相似。通过培养软骨细胞发现,IGF-1 能刺激软骨细胞合成蛋白多糖和 II 型胶原,同时还能刺激软骨细胞集落的形成和也可促进

细胞增殖。另外,IGF-1 增高的程度与软骨损害的程度呈现明显相关趋势,可看作是机体修复软骨的一种积极反应^[14]。

1.5 基质金属蛋白酶(MMPs) MMPs 是一组能够降解细胞外基质的内肽酶的总称。MMPs 是介导 OA 软骨破坏的重要因子,能够使缔结组织基质中的各种大分子降解。MMPs 是由多种结构相似的蛋白构成的一个蛋白酶家族,是软骨、胶原和软骨聚集蛋白聚糖的主要成分。霍红军等^[15]应用免疫组化检测 MMP-3 蛋白在 90 例关节炎组与 30 例对照患者滑膜组织中的表达情况。结果 MMP-3 在关节炎组滑膜组织中的含量显著升高,且与 OA 的严重程度呈正相关。Chao P Z^[16]及贺占坤等^[17]研究表明,关节炎患者血清及关节液中 MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-13, MMP-14 等多种 MMP 含量显著高于正常对照组,平衡被打破,导致关节软骨中的胶原、蛋白多糖和弹力纤维等过度降解,从而使关节软骨破坏、退变,是 OA 发生的基本环节。

1.6 骨桥蛋白(OPN) OPN 是一种高度磷酸化和硫酸化的糖蛋白,在骨的重塑,应激反应,炎症,感染等生物过程中发挥重要作用。OPN 通过与细胞外基质受体结合产生生物活性,能够诱导 TNF- α , IL-1 β , IL-6, NO, PGE₂ 的高表达,并激活 MMPs,而这些细胞因子与 OA 的滑膜炎及关节软骨降解密切相关。研究发现,OA 关节软骨中 OPN 水平较对照组明显升高,且 OPN 在软骨中的表达与膝 OA 的关节损害严重程度相关^[18]。进一步研究发现,在抑制了 MMP-1 的活性后,II 型胶原的分泌才明显增加,说明了 MMP-1 对 II 型胶原降解作用的关键^[19]。

2 骨关节炎相关生物标志物

生物标志物(biomarker)是近年来随着分子生物学技术和免疫学的发展而发现的一类与细胞生长增殖有关的标志物。OA 生物标志物是指 OA 发生发展时在体液中浓度水平明显变化的标志物,主要分为 3 大类:软骨、骨、滑膜代谢标志物,通过检测其浓度水平提供早期预警,监测软骨的破坏程度、预测 OA 的进展程度等。

2.1 软骨代谢标志物 软骨是由软骨细胞、胶原、蛋白多糖和水等组成,其中,II 型胶原是软骨的主要结构成分。随着 OA 病情发展,软骨代谢标志物可以在体液中被检测出来,以此作为 OA 早期诊断的依据。

2.1.1 II 型胶原 C-端肽(CTX-II) II 型胶原是 1 个三股螺旋链状结构,当发生 OA 时,组织处于重建或修复状态,II 型胶原降解代谢加快,在蛋白酶的作用下,II 型胶原首先裂解产生 C-端肽,即 CTX-II,CTX-II 在基质金属蛋白酶等的进一步作用下,三螺旋结构解离,以小肽形式稳定存在于体液中,并且是惟一可同时在血、尿和滑液中测到的标志物。在 OA 豚鼠模型中,CTX-II 网状结构的破坏要早于组织学蛋白聚糖的丢失,是个更加早期的现象,因此在 OA 发病早期,CTX-II 就可能出现明显变化^[20]。CTX-II 浓度水平主要反映 II 型胶原的降解水平。于伟光等^[21]发现膝关节或髋关节 OA 患者影像学进展与尿液中 CTX-II 浓度显著相关。OA 患者的尿 CTX-II 水平升高还与软骨的快速破坏相关联,这提

示尿 CTX-II 水平越高, OA 的发病危险越大, 疾病进展的可能性也越大。CTX-II 在 OA 中使用需注意两个基本原则: ① OA 早期患者; ② CTX-II 常联合其他生物学标志物一起检测^[22]。

2.1.2 II 型前胶原 C-末端前肽(P II CP) II 型胶原是由前胶原合成的, 可在关节液和血清中通过特异性免疫法进行含量测定。P II CP 可以表明软骨基质的合成功能, 其含量可反映关节软骨破坏后的代偿性合成代谢水平, 可以提示 OA 的发生及监测 OA 的进展。Sugiyama 等^[23]对 172 例膝关节疼痛的早期 OA 女性患者进行了 4 年的随访调查, 其中 110 例成功案例显示: 体重指数与基线 PIICP 呈正相关, 影像学关节间隙狭窄程度与基线 PIICP 水平正相关。由此可见, 关节液中的 PIICP 水平能预测早期膝关节 OA 的放射学进展。钱春梅等^[24]研究表明, 量化关节滑液中 PIICP 水平可以预测膝 OA 病变的放射学进展, 及时预测出病情变化情况。

2.1.3 软骨寡聚基质蛋白(COMP) COMP 属于糖蛋白类凝血酶敏感蛋白类家族, 作为软骨非胶原蛋白的主要成分, 只在软骨内高表达, 具有明显的组织特异性。是目前研究较为广泛、应用较多的软骨生物学标志物。El-Arman 等^[25]对 66 例早期膝关节 OA 患者进行跟踪随访, 测定关节液和血清中软骨蛋白聚糖和 COMP 值, 结果表明 OA 患者软骨蛋白聚糖和 COMP 值明显高于非 OA 患者, 因此推测它们可作为诊断 OA 有价值的生物标志物, 而且其升高的水平与影像学关节损伤程度呈正相关。还有 Lai Y 等^[26]对膝 OA 患者随访发现, 进展期患者 COMP 基础水平明显高于非进展期患者, 即说明血清 COMP 水平与膝 OA 关节损害的程度呈正相关。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。

由于 COMP 只在关节内高表达, 具有明显的组织特异性, 因此其作为关节软骨损伤的标志物已越来越受到重视。

2.1.4 硫酸角质素(KS) KS 在关节软骨中是以蛋白多糖形式存在的一种粘多糖。对软骨的抗压缩功能起关键性作用。KS 在成年人正常软骨中水平很低, 但在 OA 软骨中则明显升高, 可以在血清或关节液中评估 KS 水平, 把它作为一种软骨破坏的潜在标志物^[27]。Baccarin 等^[28]对实验动物马 OA 的研究显示马尿液中 KS 和 CS 能反映软骨基质蛋白聚糖的更新率, 测定这些标志物能客观地评价关节疾病的发生和发展。

2.1.5 软骨基质蛋白(YKL-40) YKL-40 是属于壳质酶蛋白家族的一种糖蛋白, 主要由关节软骨细胞、滑膜细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等产生^[29]。研究发现, 有症状的 OA 患者血清 YKL-40 比无症状者的 YKL-40 水平增高明显, 并进一步观察到 YKL-40 水平与影像学分级有关。这提示血清的 YKL-40 水平可反映关节软骨的降解破坏程度, 还可反映局部疾病的活动性, 是关节破坏的一个局部诊断性标志物^[30]。

2.1.6 糖化血清蛋白(GSP) 随人类年龄的增长, 高级糖化作用的末端产物在人类关节软骨中逐渐蓄积, 并影响着细胞、组织生物力学以及生物化学性质。通过评估血清中果糖

胺含量的特异性方法, 可测定 GSP, 进而反映关节软骨的健康状况。Chen 等^[31]实验发现 GSP 和高敏感性 C-反应蛋白可能是早期 OA 的生物标志物。

2.2 骨代谢标志物 骨代谢标志物主要是 N-末端端肽(NTX-I) 和 C-末端端肽(CTX-I)。

骨基质的有机成分主要是由 I 型胶原组成, 当 OA 发生发展时, I 型胶原受到破坏, 它的降解产物主要是 N-末端端肽(NTX-I) 和 C-末端端肽(CTX-I), 其可作为 OA 潜在性的诊断标志物, 也可用于监测骨质疏松的进展情况。Berry 等^[32]用 MRI 测量 117 例膝关节 OA 患者软骨量在 2 年内的变化, 同时测定骨更新的血清标志物, 研究结果表明高水平的血清 CTX-1 和 NTX-1 与软骨丢失量的减少明显相关, 说明骨的更新改变与软骨丢失量相关联。通过测定尿中水平可反映骨 I 型胶原的代谢。研究发现 OA 进展期患者尿中 CTX-I 水平明显高于对照组, 尿液 CTX-I 与全膝关节软骨的量和面积明显相关, 并能判断早期膝关节 OA 患者的局灶性软骨损伤量^[33]。

2.3 滑膜代谢标志物

2.3.1 细胞炎性因子 如前所述, 有很多炎性因子在骨性关节炎发病过程中发挥着重要的作用, 其中包括 IL-1, IL-6, TNF- α 等。目前研究认为, 在骨关节炎发病中, 滑膜炎作用较为显著, 它既可加速软骨退变速软骨基质的分解代谢, 又加, 其中 IL-1 是最经典的炎症调节剂, 对关节软骨细胞代谢的干扰作用主要表现为促进 I, III 型胶原蛋白合成, 抑制透明软骨胶原蛋白合成^[34], 是调节炎症的始终因素, 也是目前研究比较广泛的细胞因子之一。

2.3.2 吡啶诺林(PYD) PYD 是一种吡啶诺林糖基化的类似物, 能特异性反映滑膜组织的代谢降解。OA 患者中 PYD 水平明显升高。通过测定尿液中的 PYD 能更好地评估 OA 严重程度^[35]。

但总体来说, 目前通过滑膜代谢标志物反应 OA 病情结果仍欠满意, 研究人员正致力于发掘更灵敏, 特异性更强的能反应滑膜代谢的生物标志物。

3 展望

综上所述, 在骨性关节炎的发生和发展过程中, 多种细胞因子协同参与了 OA 的发病过程, 虽然关于 OA 的基本病因学研究还尚未定论, 但细胞因子在 OA 病程及病理改变中的影响得到了证实, 把细胞因子或表达该因子的基因作为研究对象, 成为了 OA 发病机制和治疗等研究领域的热点课题。

近年来, 国际上对骨关节炎的研究集中于软骨细胞及其上下游信号通路方面, 国内有关中医药治疗 OA 的实验研究也日趋增多, 但低水平重复较多, 缺少从细胞学、分子生物学等角度, 结合现代分析技术进行作用机制和物质基础的研究, 不能拿出科学的实验数据来支持中医药整体观念及遣方用药的配伍精髓, 限制了中医药在骨关节炎领域的临床应用。

OA 生物标志物能在早期关节病理改变时定量地、动态地反映关节改变情况, 可提供早期预警, 在很大程度上为临床医生提供了辅助诊断的依据。近年来 II 型胶原降解产物

CTX-II, 非胶原蛋白类 COMP 等生物标志物是研究重点。

骨性关节炎是一个多种细胞因子参与, 经过多种病理途径、多种机制相互作用引起的复杂的病理过程, 需要进一步研究以阐明这些细胞因子在骨关节炎发生、发展过程中的作用机制, 并从整体水平上研究细胞因子之间的交叉作用和协同作用, 从它们之间的联系或信号传导通路中找到规律, 更好地指导骨关节炎的治疗。此外, 在生物标志物方面, 很多指标缺少专属性和特异性, 或者对 OA 病理变化反应不够灵敏, 因此, 发现系列高灵敏性、高特异性生物标志物, 开发简便、准确的多指标联合检测方法, 为骨关节炎的早期诊断、病情监测和预后评估提供更为可靠的依据。

[参考文献]

- [1] 郭泰, 宣雯霞, 毕树雄. 膝骨关节炎的治疗进展[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(3): 330-332.
- [2] 王景红, 刘菁华, 汪文琪, 等. 类风湿关节炎常用药物及其不良反应[J]. 中国药房, 2014, 25(48): 4601-4603.
- [3] 周腊梅. 骨关节炎中西医研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(2): 371-373.
- [4] Rai P K, Singh A K, Singh O P, et al. Efficacy of leech therapy in the management of osteoarthritis (Sandhivata) [J]. Ayu, 2011, 32(2): 213-217.
- [5] 沈鹏飞, 侯为林, 徐建达, 等. 白细胞介素 1β 在膝关节骨性关节炎滑液中临床意义[J]. 临床骨科杂志, 2012, 15(6): 693-695.
- [6] 金粉勤, 薛锋. 膝骨关节炎患者血清 TNF- α 与 IL-6 水平检测分析[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(3): 461-462.
- [7] Bian Q, Wang Y J, Liu S F, et al. Osteoarthritis: genetic factors, animal models, mechanisms, and therapies [J]. Front Biosci, 2012, 34(4): 74-100.
- [8] Zafar R, Nahid A, Tariq M. Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- β in human osteoarthritis chondrocytes [J]. Rheumatology, 2011, 50(5): 838-851.
- [9] 李永忠, 闵华, 刘超, 等. 骨关节炎疾病中白细胞介素 17 协同肿瘤坏死因子 α 调节诱导型一氧化氮合酶的表达 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(24): 4393-4397.
- [10] 罗玉明, 郑维篷, 魏合伟. 骨关节炎与细胞因子 TNF- α , IL-6 关系的研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(2): 326-327.
- [11] 王秀华. 补肾法对老年膝骨性关节炎患者 TNF- α 的影响[J]. 中医药学报, 2013, 41(3): 124-125.
- [12] 程圆圆, 刘健, 冯云霞, 等. 基于 TGF-1 及其 Smad 信号转导探讨膝骨关节炎大鼠肺功能下降的机制[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 993-996.
- [13] 鲁彪, 蒋青. IGF-1 在骨性关节炎中的研究进展[J]. 江苏医药, 2011, 37(14): 1700-1702.
- [14] 张艳玲, 武永利, 闫安, 等. 温针灸对膝骨性关节炎患者血清中 IGF-1, TGF- β 和 FGF-2 表达水平影响的研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 32(5): 177-180.
- [15] 霍红军, 王维山, 董金波, 等. 骨性关节炎患者不同病变程度滑膜中基质金属蛋白酶-3 的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(6): 895-897.
- [16] Chao P Z, Hsieh M S, Cheng C W, et al. Regulation of MMP-3 expression and secretion by the chemokine eotaxin-1 in human chondrocytes [J]. Biomed Sci, 2011, 18(6): 86-99.
- [17] 贺占坤, 沈杰威. MMP-2, MMP-3, MMP-9 和 TIMP-1 评价膝关节骨性关节炎的临床研究[J]. 重庆医学, 2013, 32(4): 3872-3874.
- [18] Velasquez M T, Katz J D. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome [J]. Metab Syndr Relat Disord, 2010, 8(4): 295-305.
- [19] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(1): 33-42.
- [20] Huebner J L, Williams J M, Deberg M, et al. Collagen fibril disruption occurs early in primary guinea pig knee osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(2): 397-405.
- [21] Cibere J, Zhang H, Garnero P, et al. Association of biomarkers with pre-radiographically defined and radiographically defined knee osteoarthritis in a population-based study [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(9): 1372-1380.
- [22] 王学宗, 高宁阳, 刘婷. 软骨标志物 CTX-II 在骨关节炎中的应用[J]. 中国骨伤, 2013, 26(3): 260-263.
- [23] Sugiyama S, Itokaz M, Suzuki Y, et al. Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(17): 27-32.
- [24] 钱春美, 袁秀荣, 文小平. 芍药舒筋片对大鼠膝骨关节炎软骨病理、细胞因子及 P II CP 水平的影响[J]. 世界中医药, 2013, 8(5): 546-548.
- [25] El-Arman M M, 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, 36(6): 171-176.
- [26] Lai Y, Yu X P, Zhang Y, et al. Enhanced COMP

- catabolism detected in serum of patients with arthritis and animal disease models through a novel capture ELISA [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20 (9): 854-862.
- [27] Wakitani S, Okabe T, Kawaguchi A, et al. Highly sensitive ELISA for determining serum keratan sulphate levels in the diagnosis of OA [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(7):57-62.
- [28] Baccarin R Y, Machado T S, Lopes-Moraes A P, et al. Urinary glycosaminoglycans in horse osteoarthritis. Effect of chondroitin sulfate and glucosamine [J]. *Res Vet Sci*, 2012, 93(3):88-96.
- [29] 钟文婕,柳占彪. YKL-40 在骨关节炎中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(3):401-403.
- [30] Shao R, Hamel K, Petersen L, et al. YKL-40, a secreted glycoprotein, promotes tumor angiogenesis [J]. *Oncogene*, 2009, 28(50):4456-4468.
- [31] Chen H C, Shah S, Stabler T V, et al. Biomarkers associated with clinical phenotypes of hand osteoarthritis in a large multigenerational family: the CARRIAGE family study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16 (11):1054-1059.
- [32] Berry P A, Maciewicz R A, Cicuttini F M, et al. Markers of bone formation and resorption identify subgroups of patients with clinical knee osteoarthritis who have reduced rates of cartilage loss [J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(15):1252-1259.
- [33] Streich N A, Zimmermann D, Schmitt H, et al. Biochemical markers in the diagnosis of chondral defects following anterior cruciate ligament insufficiency [J]. *Int Orthop*, 2011, 35(2):1633-1637.
- [34] 孟祥奇,惠初华,姜宏,等. 化痰祛湿剂对兔膝关节性关节炎细胞因子 IL-1, IL-6, TNF- α 的影响 [J]. *中国骨伤*, 2007, 20(8):575-576.
- [35] Sarukawa J, Takahashi M, Doi M, et al. A longitudinal analysis of urinary biochemical markers and bone mineral density in STR/Ort mice as a model of spontaneous osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (7):463-471.

[责任编辑 邹晓翠]

《中国当代医药》杂志 欢迎订阅 欢迎投稿

《中国当代医药》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管,中国保健协会、当代创新(北京)医药科学研究院主办的医药卫生专业期刊,本刊已被美国化学文摘(CA)数据库、万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库全文收录,系中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。现为旬刊,国内刊号:CN11-5786/R,国际刊号:ISSN 1674-4721,邮发代号:2-515,定价:每期 20 元,通过本刊发行部订阅全年 36 期杂志优惠价为 540 元。

主要栏目:综述、论著、实验研究、临床研究、药理与毒理、药品鉴定、药物与临床、新药评价、麻醉与镇痛、医学检验、病理分析、影像与介入、中医中药、护理研究、制剂与技术、医药教育、调查研究、工作探讨等 50 多个栏目。对省、部级以上部门立项的科研论文以及本刊订户的论文予以优先刊登。本刊订户凭订阅单复印件投稿,同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登广告。

社址:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-602 邮编:100025

投稿热线:010-59679076 59679077 发行热线:010-59679533 传真:010-59679056

投稿信箱:ddy@vip.163.com 网址:www.dangdaiyiyao.com