

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.10.014

# 不同病情严重程度膝骨关节炎患者血清 COMP、Cyr61 水平差异及其交互作用对预后的影响\*

范雪<sup>1</sup>, 王文志<sup>1</sup>, 王露<sup>1</sup>, 黄硕<sup>1,2Δ</sup>

1. 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院骨质疏松/内分泌代谢科, 四川成都 610041;  
2. 陆军军医大学西南医院肿瘤科与西南癌症中心, 重庆 400038

**摘要:**目的 探讨不同病情严重程度膝骨关节炎(KOA)患者血清软骨寡聚基质蛋白(COMP)、富含半胱氨酸蛋白 61(Cyr61)水平及其交互作用对预后的影响。方法 选取 2022 年 10 月至 2024 年 10 月四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院收治的 190 例 KOA 患者作为研究组。另选取同期在四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院体检的健康志愿者 95 例作为对照组。比较研究组和对照组基线资料及血清 COMP、Cyr61 水平。根据 Kellgren-Lawrence 分级(K-L 分级)评估研究组病情严重程度,分析 KOA 患者血清 COMP、Cyr61 水平与病情严重程度的相关性。KOA 患者治疗出院后随访 6 个月,根据患者预后分为预后良好组和预后不良组。采用多因素 Logistic 回归分析 KOA 患者预后不良的影响因素,分析血清 COMP、Cyr61 在 KOA 患者预后不良中的交互作用;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 COMP、Cyr61 对 KOA 患者预后不良的预测效能。结果 研究组血清 COMP、Cyr61 水平高于对照组( $P < 0.05$ )。KOA 患者血清 COMP、Cyr61 水平与病情严重程度均呈正相关( $r_s = 0.512, 0.481, P < 0.05$ )。预后不良组病情严重程度及血清 IL-6、MMP-3、COMP、Cyr61 水平均高于预后良好组( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,病情严重程度为重度及血清 IL-6、MMP-3、COMP、Cyr61 水平升高均是 KOA 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ ),COMP 与 Cyr61 存在正交互作用(交互项  $OR = 13.348, 95\%CI: 4.874 \sim 36.556, P < 0.001$ )。血清 COMP 高表达、Cyr61 高表达对 KOA 患者预后不良的相对超额危险度(RERI)为 2.374(95%CI: 1.315~4.286),归因比(AP)为 0.467(95%CI: 0.334~0.652),协同指数(SI)为 2.311(95%CI: 1.437~3.718)。COMP、Cyr61 单独及联合预测 KOA 患者预后不良的 AUC 分别为 0.753、0.749、0.870,2 项联合预测的 AUC 明显大于 COMP( $Z = 2.311, P = 0.021$ )、Cyr61( $Z = 2.476, P = 0.013$ )单独预测。结论 KOA 患者血清 COMP、Cyr61 水平与病情严重程度均呈正相关,且血清 COMP 与 Cyr61 对 KOA 患者预后不良发生风险存在超相乘模型的协同交互作用,COMP 联合 Cyr61 对 KOA 患者预后不良具有较高的预测效能。

**关键词:**膝骨关节炎; 软骨寡聚基质蛋白; 富含半胱氨酸蛋白 61; 病情严重程度; 预后; 交互作用  
中图分类号:R684.3;R446.11 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2026)10-1389-07

## Difference of serum COMP and Cyr61 levels in patients with different degrees of knee osteoarthritis and impact of their interaction effect on prognosis\*

FAN Xue<sup>1</sup>, WANG Wenzhi<sup>1</sup>, WANG Lu<sup>1</sup>, HUANG Shuo<sup>1,2Δ</sup>

1. Department of Osteoporosis/Endocrinologic Metabolism, West China School of Public Health/West China Forth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;  
2. Department of Oncology and Southwest Cancer Center, Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China

**Abstract: Objective** To investigate the serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and cysteine-rich protein 61 (Cyr61) levels in the patients with different severity grades of knee osteoarthritis (KOA) and the impact of their interaction effect on prognosis. **Methods** A total of 190 KOA patients admitted and treated in West China School of Public Health/West China Fourth Hospital of Sichuan University from October 2022 to October 2024 were enrolled as the study group. Additionally, 95 healthy volunteers undergoing physical examination at the same hospital during the same period were selected as the control group. The baseline data

\* 基金项目:四川省医学(青年创新)科研课题(Q21055)。

**作者简介:**范雪,女,主治医师,主要从事糖尿病、骨代谢疾病、退行性骨关节疾病相关的基础与临床研究。Δ 通信作者, E-mail: Yx19ITeW@21cn.com。

**引用格式:**范雪,王文志,王露,等.不同病情严重程度膝骨关节炎患者血清 COMP、Cyr61 水平差异及其交互作用对预后的影响[J].检验医学与临床,2026,23(10):1389-1395.

and serum COMP and Cyr61 levels were compared between the study group and control group. The disease severity in the study group was assessed by using the Kellgren-Lawrence (K-L) classification, and the correlation between serum COMP and Cyr61 levels with the disease severity was analyzed in KOA patients. The KOA patients were followed up for 6 months after discharge. According to the prognosis, the patients were divided into the good prognosis group and poor prognosis group. The multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in KOA patients, and the interaction effect between serum COMP and Cyr61 in poor prognosis in KOA patients was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive efficacy of serum COMP and Cyr61 for poor prognosis in KOA patients. **Results** The serum COMP and Cyr61 levels in the study group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The serum COMP and Cyr61 levels in KOA patients were positively correlated with the disease severity ( $r_s = 0.512, 0.481, P < 0.05$ ). The disease severity and serum interleukin-6 (IL-6), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), COMP and Cyr61 levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ( $P < 0.05$ ). The multivariate Logistic regression analysis results showed that the disease severity and increased serum IL-6, MMP-3, COMP and Cyr61 levels were the risk factors for the poor prognosis in KOA patients ( $P < 0.05$ ). COMP and Cyr61 showed a positive interaction (interaction term  $OR = 13.348, 95\%CI: 4.874 - 36.556, P < 0.001$ ). RERI of serum COMP high expression and Cyr61 high expression for the poor prognosis in KOA patients was 2.374 ( $95\%CI: 1.315 - 4.286$ ), the attributable proportion (AP) was 0.467 ( $95\%CI: 0.334 - 0.652$ ), and the synergy index (SI) was 2.311 ( $95\%CI: 1.437 - 3.718$ ). The areas under the curves (AUCs) of COMP and Cyr61 alone and their combination for predicting the poor prognosis in KOA patients were 0.753, 0.749 and 0.870, respectively. The AUC of the 2-item combination prediction was significantly higher than that of COMP ( $Z = 2.311, P = 0.021$ ) and Cyr61 ( $Z = 2.476, P = 0.013$ ) alone. **Conclusion** The serum COMP and Cyr61 levels are positively correlated with the disease severity in KOA patients, moreover serum COMP and Cyr61 demonstrate a synergistic interaction on the risk of poor prognosis in KOA patients under a super-multiplicative model. The combination of COMP and Cyr61 demonstrates the high predictive efficiency for the poor prognosis in KOA patients.

**Key words:** knee osteoarthritis; cartilage oligomeric matrix protein; cysteine-rich protein 61; disease severity; prognosis; interaction

骨关节炎是成年人中最常见的关节炎类型,据统计,2020 年全球范围约有 5.95 亿人患骨关节炎,预计 2050 年膝骨关节炎的病例将进一步增加<sup>[1]</sup>。膝骨关节炎(KOA)是全球最常见的骨关节炎,也是引起残疾的主要疾病<sup>[2-3]</sup>。我国 KOA 的疾病负担仍然很重,2021 年 KOA 患者人数为 10 957 472 人,预计 KOA 患者人数将逐渐增多,有可能于 2030 年达到峰值<sup>[4]</sup>。目前尚无治愈 KOA 的方法,主要通过保守治疗缓解疼痛、延缓病情进展,必要时需行关节置换手术。但 KOA 病情复杂,治疗难度高,部分患者经规范治疗后仍然预后不良,严重影响患者日常生活<sup>[5-6]</sup>。临床上对 KOA 的预后评估仍主要依赖影像学检查,但影像学改变往往滞后于病理变化,因此,寻找能够早期反映疾病进展和预后的生物学标志物显得尤为重要。近年来,血清生物学标志物的研究为 KOA 的诊疗提供了新的思路。研究显示,软骨寡聚基质蛋白(COMP)作为软骨特异性蛋白,其血清水平与软骨代谢密切相关,KOA 病情加重可引起 COMP 表达升高,是 KOA 病情评估的潜在生物学指标<sup>[7]</sup>。富含半胱氨酸蛋白 61(Cyr61)则是参与 KOA 发生、发展的一种新型促炎因子,其在痛风性关节炎大鼠血清中的

水平升高,能促进关节炎症及骨破坏<sup>[8]</sup>。然而,关于 COMP、Cyr61 在不同病情严重程度 KOA 患者中的水平差异及二者交互作用对预后的影响,目前鲜见系统研究报道。本研究重点对此进行研究分析,旨在为 KOA 的病情及预后评估提供新的监测指标和方法。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2022 年 10 月至 2024 年 10 月四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院收治的 190 例 KOA 患者作为研究组。纳入标准:(1)符合 KOA 诊断标准<sup>[9]</sup>;(2)认知功能正常,能正常沟通交流;(3)单侧患病;(4)Kellgren-Lawrence 分级(K-L 分级)Ⅱ~Ⅳ级<sup>[10]</sup>;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)有膝关节外伤或手术史;(3)患血液系统疾病;(4)合并感染;(5)患严重心脑血管疾病、脏器功能不全。另选择同期在四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院体检的健康志愿者 95 例作为对照组。本研究经四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院医学伦理委员会审核批准(2022-01-2)。所有研究对象或其家属均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 基线资料收集** 收集所有研究对象的性别、

年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史等一般资料。同时收集 KOA 患者的病程、合并症、患侧、病情严重程度、治疗方法,以及入院时血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)水平。其中病情严重程度于入院时采用 K-L 分级评估,II 级为轻度,III 级为中度,IV 级为重度。

**1.2.2 血清 COMP、Cyr61 检测** 研究组于入院时(治疗前)、对照组于体检时分别采集清晨空腹肘静脉血 3 mL,置于含有乙二胺四乙酸二钾抗凝剂的真空采血管中,离心处理(转速 3 500 r/min,离心半径 8 cm,离心时间 10 min)后,分离血清并保存于-20 °C 冰箱内待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 COMP、Cyr61 水平,其中 COMP ELISA 试剂盒购自广州奥瑞达生物科技有限公司、Cyr61 ELISA 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。以上指标检测均由同一专业检验人员在同一实验室条件下严格按照说明书完成。

**1.2.3 治疗及预后评估** KOA 患者均参照《中国膝骨关节炎基层诊疗与康复指南(2022 版)》<sup>[9]</sup> 中的标准,结合患者具体情况给予对症治疗,包括保守治疗和手术治疗。出院后通过电话随访 6 个月,每 3 个月随访 1 次,随访截止时间为 2025 年 4 月,末次随访时通过 Lysholm 膝关节评分评估膝关节功能。Lysholm 膝关节评分为 0~100 分,分值越高表示膝关节功能越好, $\geq 70$  分判定为预后良好, $< 70$  分判定为预后不良<sup>[11]</sup>,根据 KOA 患者的预后分为预后良好组和预后不良组。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS27.0 软件分析数据。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检

验;等级资料比较采用 Ridit 检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,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;采用 Spearman 相关分析 KOA 患者血清 COMP、Cyr61 水平与 KOA 病情严重程度的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 KOA 患者预后不良的影响因素;在多因素 Logistic 回归模型中加入 COMP $\times$ Cyr61 交互项(COMP、Cyr61 以原值输入),评估相乘交互作用,为进一步探讨 2 项指标的协同效应,以研究组血清 COMP、Cyr61 水平均值作为分界点,分为高表达( $\geq$ 均值)、低表达( $<$ 均值),采用 R 软件计算 2 项指标相加交互作用的指标,包括相对超额危险度(RERD)、归因比(AP)、协同指数(SI)及 95%CI;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 COMP、Cyr61 对 KOA 患者预后不良的预测效能。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 研究组和对照组一般资料及血清 COMP、Cyr61 水平比较** 研究组和对照组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );研究组血清 COMP、Cyr61 水平明显高于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

**2.2 不同病情严重程度 KOA 患者血清 COMP、Cyr61 水平比较** KOA 患者根据病情严重程度分为轻度 65 例、中度 74 例、重度 51 例。重度患者血清 COMP、Cyr61 水平高于中度、轻度患者( $P<0.05$ ),中度患者血清 COMP、Cyr61 水平高于轻度患者( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 研究组和对照组一般资料及血清 COMP、Cyr61 水平比较[n(% )或  $\bar{x} \pm s$ ]

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	吸烟史		饮酒史		COMP (ng/L)	Cyr61 (ng/L)
		男	女			有	无	有	无		
研究组	190	92(48.42)	98(51.58)	61.35 $\pm$ 8.12	23.51 $\pm$ 1.80	71(37.37)	119(62.63)	51(26.84)	139(73.16)	2.41 $\pm$ 0.53	91.78 $\pm$ 9.41
对照组	95	50(52.63)	45(47.37)	59.87 $\pm$ 7.95	23.26 $\pm$ 1.74	30(31.58)	65(68.42)	22(23.16)	73(76.84)	0.79 $\pm$ 0.21	24.86 $\pm$ 5.37
$\chi^2/t$		0.449		1.461	1.118	0.928		0.451		28.668	64.246
P		0.503		0.145	0.265	0.335		0.502		$<0.001$	$<0.001$

表 2 不同病情严重程度 KOA 患者血清 COMP、Cyr61 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/L)

病情严重程度	n	COMP	Cyr61
重度	51	3.16 $\pm$ 0.62* <sup>#</sup>	102.45 $\pm$ 12.61* <sup>#</sup>
中度	74	2.37 $\pm$ 0.54*	92.31 $\pm$ 10.35 <sup>°</sup>
轻度	65	1.87 $\pm$ 0.43	82.80 $\pm$ 8.79
F		85.317	49.959
P		$<0.001$	$<0.001$

注:与轻度比较,\* $P<0.05$ ;与中度比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

**2.3 KOA 患者血清 COMP、Cyr61 水平与病情严重程度的相关性** Spearman 相关分析结果显示,KOA 患者血清 COMP、Cyr61 水平与病情严重程度均呈正相关( $r_s=0.512,0.481,P<0.05$ )。

**2.4 预后良好组和预后不良组基线资料及血清 COMP、Cyr61 水平比较** 所有 KOA 患者均完成随访,其中 51 例患者 Lysholm 膝关节评分 $< 70$  分,纳入预后不良组;139 患者 Lysholm 膝关节评分 $\geq 70$  分,纳入预后良好组。预后不良组病情严重程度及血清 IL-6、MMP-3、COMP、Cyr61 水平均高于预后良好

组( $P < 0.05$ )。预后良好组和预后不良组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、病程、合并症、患侧、治疗方法及入院时血清 TNF- $\alpha$  水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 预后良好组和预后不良组基线资料及血清 COMP、Cyr61 水平比较 [ $n(\%)$ 或  $\bar{x} \pm s$ ]

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	病程(年)	有吸烟史	有饮酒史
		男	女					
预后不良组	51	26(50.98)	25(49.02)	62.47 $\pm$ 8.35	23.72 $\pm$ 1.84	3.02 $\pm$ 0.75	21(41.18)	16(31.37)
预后良好组	139	66(47.48)	73(52.52)	60.94 $\pm$ 8.01	23.43 $\pm$ 1.79	2.86 $\pm$ 0.67	50(35.97)	35(25.18)
$\chi^2/t/Z$		0.183		1.154	0.982	1.412	0.432	0.729
P		0.669		0.251	0.327	0.160	0.511	0.393

  

组别	n	合并糖尿病	合并高血压	患侧		病情严重程度			治疗方法	
				左侧	右侧	重度	中度	轻度	保守治疗	手术治疗
预后不良组	51	17(33.33)	20(39.22)	24(47.06)	27(52.94)	25(49.02)	19(37.25)	7(13.73)	28(54.90)	23(45.10)
预后良好组	139	38(27.34)	45(32.37)	75(53.96)	64(46.04)	26(18.70)	55(39.57)	58(41.73)	92(66.19)	47(33.81)
$\chi^2/t/Z$		0.652	0.776	0.711		4.277			2.042	
P		0.419	0.378	0.399		<0.001			0.153	

  

组别	n	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	MMP-3(ng/mL)	COMP(ng/L)	Cyr61(ng/L)
预后不良组	51	126.83 $\pm$ 27.14	108.29 $\pm$ 18.65	215.75 $\pm$ 20.42	3.28 $\pm$ 0.71	105.79 $\pm$ 13.28
预后良好组	139	122.51 $\pm$ 24.68	96.74 $\pm$ 15.32	201.23 $\pm$ 18.31	2.09 $\pm$ 0.52	86.64 $\pm$ 9.76
$\chi^2/t/Z$		1.041	4.336	4.694	12.605	10.822
P		0.299	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**2.5 多因素 Logistic 回归分析 KOA 患者预后不良的影响因素及 COMP、Cyr61 对患者预后的交互作用分析** 以 KOA 患者预后(预后良好=0,预后不良=1)为因变量,以病情严重程度(轻度=1,中度=2,重度=3)、IL-6(原值输入)、MMP-3(原值输入)、COMP(原值输入)、Cyr61(原值输入)、COMP $\times$ Cyr61 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,病情严重程度为重度及血清 IL-6、MMP-3、COMP、Cyr61 水平升高均是 KOA 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ ),COMP 与 Cyr61 存在正交互作用(交互项  $OR = 13.348, 95\% CI: 4.874 \sim 36.556, P < 0.001$ )。为评估 COMP、Cyr61 单独成模的预测效能(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含 COMP、

Cyr61 的简化模型,结果显示,COMP、Cyr61 与 KOA 患者预后不良相关( $P < 0.05$ )。见表 4。

以研究组血清 COMP、Cyr61 水平均值作为分界点,分为 COMP 高表达( $\geq 2.41$  ng/L)、COMP 低表达( $< 2.41$  ng/L),以及 Cyr61 高表达( $\geq 91.78$  ng/L)、Cyr61 低表达( $< 91.78$  ng/L)。不同血清 COMP、Cyr61 水平患者例数见表 5,进一步探讨 COMP 与 Cyr61 相加交互作用。结果显示:血清 COMP 高表达、Cyr61 高表达对 KOA 患者预后不良的 RERI 为 2.374(95%CI:1.315~4.286),AP 为 0.467(95%CI:0.334~0.652),SI 为 2.311(95%CI:1.437~3.718)。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 KOA 患者预后不良的影响因素

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	OR 的 95%CI	P
模型 1						
病情严重程度(以轻度为参照)						
中度	0.331	0.215	2.373	1.393	0.914~2.123	0.123
重度	0.804	0.361	4.965	2.235	1.102~4.535	0.026
IL-6	0.041	0.018	5.292	1.042	1.006~1.080	0.021
MMP-3	0.035	0.015	5.404	1.035	1.005~1.066	0.020
COMP	0.338	0.102	11.007	1.403	1.149~1.713	0.001
Cyr61	0.289	0.095	9.249	1.335	1.108~1.608	0.002
COMP $\times$ Cyr61	2.591	0.641	16.344	13.348	4.874~36.556	<0.001
常数项	-7.236	0.359	10.241	—	—	0.001

续表 4 多因素 Logistic 回归分析 KOA 患者预后不良的影响因素

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	OR 的 95%CI	P
模型 2						
COMP	0.311	0.097	10.275	1.365	1.128~1.650	0.002
Cyr61	0.258	0.089	8.421	1.295	1.087~1.541	0.003
常数项	-1.726	0.314	9.896	—	—	0.002

注:模型 1 是全模型;模型 2 是拟合仅含 COMP、Cyr61 的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析;—表示无数据。

表 5 不同血清 COMP、Cyr61 水平 KOA 患者例数 (n)

COMP	Cyr61	预后不良组	预后良好组
		(n=51)	(n=139)
低表达	低表达	7	65
高表达	低表达	11	28
低表达	高表达	10	30
高表达	高表达	23	16

2.6 血清 COMP、Cyr61、IL-6、MMP-3 预测 KOA 患者预后不良的效能 以 KOA 患者预后(预后良好=0,预后不良=1)为状态变量,血清 COMP、

Cyr61、IL-6、MMP-3 及 COMP 联合 Cyr61 为检验变量,绘制 ROC 曲线。依据前面 Logistic 回归分析结果,构建 COMP 联合 Cyr61 的模型:  $\text{Logit}(P) = -1.726 + 0.311X_{\text{COMP}} + 0.258X_{\text{Cyr61}}$ 。结果显示:血清 COMP、Cyr61 预测 KOA 患者预后不良的 AUC 分别为 0.753、0.749,与 IL-6、MMP-3 预测的 AUC (0.737、0.744)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );COMP 联合 Cyr61 预测 KOA 患者预后不良的 AUC 为 0.870,大于 COMP( $Z = 2.311, P = 0.021$ )、Cyr61 ( $Z = 2.476, P = 0.013$ )单独预测。见表 6。

表 6 血清 COMP、Cyr61、IL-6、MMP-3 预测 KOA 患者预后不良的效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
IL-6	0.737	0.669~0.799	104.01 pg/mL	74.51	68.35	0.429	<0.001
MMP-3	0.744	0.676~0.805	210.95 ng/mL	70.59	71.94	0.425	<0.001
COMP	0.753	0.685~0.812	2.97 ng/L	70.59	75.54	0.461	<0.001
Cyr61	0.749	0.681~0.809	98.12 ng/L	72.55	69.78	0.423	<0.001
COMP 联合 Cyr61	0.870	0.814~0.914	0.412	80.39	78.42	0.588	<0.001

注:COMP 联合 Cyr61 取 Logistic 回归模型预测概率值。

### 3 讨 论

膝关节是人体最复杂的关节,在所有关节中承受最大的负荷,因此易发生 KOA<sup>[12-13]</sup>。本研究分析了 KOA 患者血清 COMP、Cyr61 水平,结果显示,KOA 患者血清 COMP、Cyr61 水平均明显升高,血清 COMP、Cyr61 水平与 KOA 病情严重程度呈正相关,且血清 COMP、Cyr61 水平升高是 KOA 患者预后不良的危险因素。说明血清 COMP、Cyr61 与 KOA 的发生、发展及预后密切相关。

COMP 是一种非胶原蛋白,主要存在于软骨组织中,具有维持软骨表型和调节软骨组织细胞外基质形成的作用,KOA 引起的膝关节软骨损伤导致 COMP 被释放到血液系统,引起血清 COMP 水平升高<sup>[14-15]</sup>。且随着 KOA 病情严重程度加重,膝关节炎损伤加剧,导致软骨损伤程度升高,更多的 COMP 从软骨组织内被释放至血液系统,血清 COMP 水平升高更明显<sup>[16-17]</sup>。此外,COMP 水平升高导致其与其他细胞外基质蛋白在扩大的粗面内质网中的细胞内滞留,能引起软骨细胞凋亡,导致骨生长活性降低,且能引起细胞外基质异常,促进 KOA 病情加重<sup>[18-19]</sup>。研究显示,

创伤后骨关节炎患者的血清 COMP 水平明显升高<sup>[20]</sup>。刘昌海等<sup>[21]</sup>研究显示,COMP 是软骨细胞外基质周转的重要标志物,随着 KOA 病情严重程度的增加,血清 COMP 水平逐渐升高。Cyr61 则是一种基质调节蛋白,具有促炎活性,其在类风湿关节炎(RA)大鼠滑膜组织中的表达增加能加剧炎症反应<sup>[22-23]</sup>。动物学研究显示,老年小鼠模型骨组织中 Cyr61 表达水平明显低于年轻小鼠,且与骨密度降低有关<sup>[24]</sup>。在 2 型糖尿病患者体内,血清 Cyr61 水平升高能抑制成骨细胞增殖、分化,导致骨密度降低,促进骨质疏松症发生<sup>[25]</sup>。且 Cyr61 能调节细胞增殖、迁移和分化,炎症因子刺激可促进 Cyr61 生成,从而增加成纤维样滑膜细胞的侵袭能力,导致 RA 病情加重<sup>[26-27]</sup>。郝欢等<sup>[28]</sup>研究显示,Cyr61 在 KOA 患者血清中的水平升高能诱导多种炎症细胞生成,导致局部炎症损伤加重,促进 KOA 病情进展。此外,本研究结果显示血清 COMP、Cyr61 对 KOA 患者预后不良存在相加交互作用,说明二者同时升高能进一步增加预后不良的发生风险。其原因可能在于 COMP 作为软骨特异性蛋白,其水平升高直接反映软骨组织的破坏程度,而

Cyr61 作为基质调节蛋白,其水平升高体现了关节局部的炎症反应状态,二者共同参与了 KOA 的病理进程,形成协同效应,共同促进 KOA 病情进展,增加预后不良发生风险。

既往研究显示,KOA 患者的预后受多方面因素影响,其中 K-L 分级及血清 IL-6、MMP-3 均为预后不良的独立影响因素,可用于预测预后不良发生风险<sup>[29-30]</sup>。本研究结果显示,病情严重程度为重度及血清 IL-6、MMP-3 水平升高均是 KOA 患者预后不良的危险因素,与上述研究结果基本一致。本研究进一步进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 COMP、Cyr61 预测 KOA 患者预后不良的 AUC 分别为 0.753、0.749,且与 IL-6、MMP-3 预测的 AUC 相近,说明血清 COMP、Cyr61 同样具有预测 KOA 患者预后不良的价值,但二者单独应用的预测价值有限。本研究首次采用 COMP 联合 Cyr61 预测 KOA 患者预后不良,其 AUC 提高至 0.870,明显大于二者单独预测的 AUC,预测效能得到明显改善,可为临床医生识别预后不良高风险患者提供更准确的依据,通过监测这 2 种标志物的水平变化,可以更精准地评估 KOA 患者预后不良发生风险和调整治疗方案。

综上所述,KOA 患者血清 COMP、Cyr61 水平明显升高,且与病情严重程度呈正相关,二者对患者预后不良发生风险存在超相乘模型的协同交互作用。本研究首次发现血清 COMP、Cyr61 对 KOA 患者预后不良具有一定的预测效能,特别是 COMP 联合 Cyr61 在评估预后不良方面具有较高预测效能。但本研究属于单中心研究,病例来源单一,指标选取不够全面,可能影响结果的可靠性。今后需通过多中心、大样本的前瞻性队列研究对本研究结果进行验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 范雪:研究设计及实施、论文撰写、统计学分析;王文志、王露:资料整理、数据收集;黄硕:研究的实施与质控、论文审校与监管。

## 参考文献

- [1] GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet Rheumatol*, 2023, 5(9): e508-e522.
- [2] HALL M, VAN DER ESCH M, HINMAN R S, et al. How does hip osteoarthritis differ from knee osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(1): 32-41.
- [3] GENG R Z, LI JY, YU C, et al. Knee osteoarthritis: current status and research progress in treatment (review) [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(4): 481.
- [4] LV Y M, SUI L, LV H, et al. Burden of knee osteoarthritis in China and globally from 1992 to 2021, and projections to 2030: a systematic analysis from the global burden of disease study 2021 [J]. *Front Public Health*, 2025, 13(1): 1543180.
- [5] CIJS B, STEKELENBURG R, VEENHOF C, et al. Prognostic factors and changes in pain, physical functioning, and participation in patients with hip and/or knee osteoarthritis: a systematic review [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2025, 77(2): 228-239.
- [6] OTA M, OKUMO T, SATO A, et al. Prognostic factors in intra-articular platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis: a comparative analysis of responders and nonresponders [J]. *Cureus*, 2024, 16(4): e57645.
- [7] UDOMSINPRASERT W, MOOKKHAN N, TABTIMNARK T, et al. Cartilage oligomeric matrix protein as a potential biomarker for knee osteoarthritis [J]. *Bone Joint Res*, 2024, 13(6): 261-271.
- [8] 南晓强, 杨浩峰, 雷鹏. 息痛散通过富含半胱氨酸蛋白 61 对痛风性关节炎大鼠炎症反应的干预机制 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(12): 1659-1663.
- [9] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 北京大学关节病研究所. 中国膝关节关节炎基层诊疗与康复指南(2022 版) [J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2022, 16(6): 651-658.
- [10] MACRI E M, RUNHAAR J, DAMEN J, et al. Kellgren/Lawrence grading in cohort studies: methodological update and implications illustrated using data from a dutch hip and knee cohort [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022, 74(7): 1179-1187.
- [11] HUANG H S, ZHANG S, WANG Y, et al. Reliability and validity of a Chinese version of the lysholm score and tegner activity scale for knee arthroplasty [J]. *J Rehabil Med*, 2022, 54(1): jrm00317.
- [12] 赵兴东, 刘木波, 张艳金, 等. 老年膝骨性关节炎患者血清 SIRT1-NT 和 SIRT1-CT 水平及 NT/CT 比值与疾病严重程度及其诊断价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(5): 138-141.
- [13] 唐建军, 黄晓蓉, 吴逢斌, 等. 膝骨关节炎病人血清 ADAMTS5 和 CXCR4 表达与病情严重程度相关性分析 [J]. *安徽医药*, 2025, 29(1): 95-99.
- [14] 崔树北, 王桃霞, 贾海栋, 等. 膝关节骨关节炎患

- 者血清 CTHRC1、LCN2、FABP4 表达及临床意义[J]. 实用骨科杂志, 2025, 31(4): 318-323.
- [15] SINGH A, VENN A, BLIZZARD L, et al. Association between osteoarthritis-related serum biochemical markers over 11 years and knee MRI-based imaging biomarkers in middle-aged adults [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(5): 756-764.
- [16] 牛光明, 史健欣, 茹庆超, 等. 膝关节骨性关节炎患者血清基质金属蛋白酶-3 和软骨寡聚基质蛋白水平与疾病严重程度的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2025, 42(4): 748-751.
- [17] WASZCZYKOWSKI M, FABIS-STROBIN A, BEDNARSKI I, et al. Serum and synovial fluid concentrations of interleukin-18 and interleukin-20 in patients with osteoarthritis of the knee and their correlation with other markers of inflammation and turnover of joint cartilage [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 18(2): 448-458.
- [18] 李晓云, 沈正祥, 杨丹. 膝骨关节炎患者关节滑液中骨桥蛋白和软骨寡聚基质蛋白水平与疾病严重程度相关性[J]. 中国骨伤, 2022, 35(7): 655-660.
- [19] 颜林淋, 陈鹏, 李丛辉. PJS、MRD 参数与 CTX-II、COMP 的相关性及对膝骨性关节炎的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(6): 632-636.
- [20] O'SULLIVAN O, LADLOW P, STEINER K, et al. Current status of catabolic, anabolic and inflammatory biomarkers associated with structural and symptomatic changes in the chronic phase of post-traumatic knee osteoarthritis: a systematic review [J]. *Osteoarthr Cartil Open*, 2023, 5(4): 100412.
- [21] 刘昌海, 王占朝, 张豪杰, 等. 血清软骨寡聚基质蛋白水平与膝骨关节炎发生发展的关系研究[J]. 实用骨科杂志, 2023, 29(1): 22-26.
- [22] FAN Y, YANG X L, ZHAO J, et al. Cysteine-rich 61 (Cyr61): a biomarker reflecting disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 123.
- [23] TOKUS M, CICEK H, ATES H, et al. CYR61 as a potential apoptosis biomarker in osteoarthritis with comorbidities [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2024, 24(4): 385-393.
- [24] MARINKOVIC M, DAI Q, GONZALEZ A O, et al. Matrix-bound Cyr61/CCN1 is required to retain the properties of the bone marrow mesenchymal stem cell niche but is depleted with aging [J]. *Matrix Biol*, 2022, 111(1): 108-132.
- [25] 赵波, 许丙义, 徐海斌, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清 CYR61、caveolin-1 水平与骨质疏松症的关系[J]. 广东医学, 2023, 44(2): 224-228.
- [26] CHOI C, JEONG W, GHANG B, et al. Cyr61 synthesis is induced by interleukin-6 and promotes migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 275.
- [27] AO Y, LAN Q, YU T H, et al. Cellular senescence-associated genes in rheumatoid arthritis: Identification and functional analysis [J]. *PLoS One*, 2025, 20(1): e0317364.
- [28] 郝欢, 朱建光, 荣雪. 膝骨关节炎患者血清脂氧素 A4、富含半胱氨酸蛋白 61 水平及其与病情严重程度的相关性[J]. 中国医师进修杂志, 2024, 47(6): 522-526.
- [29] 王新, 叶从军, 邓振中, 等. 基于多维度临床指标构建列线图模型预测膝骨关节炎预后[J]. 中国骨伤, 2024, 37(2): 184-190.
- [30] 李健伟, 胡锋, 殷琴, 等. 创伤性膝骨关节炎患者血清基质金属蛋白酶-13、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1、骨硬化蛋白水平与预后的相关性[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023, 31(8): 43-47.

(收稿日期: 2025-08-25 修回日期: 2026-04-01)

(编辑: 陈秋莲 周晓凤)

(上接第 1388 页)

- [28] 崔艳杰, 杨子嫚, 赵静, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 miR-195-5p、VEGF-A 水平与胎儿生长发育与妊娠结局的关系[J]. 山东医药, 2024, 64(31): 55-58.
- [29] 王海红, 赵翠, 李艺珊, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 miR-15a, miR-195-5p, miR-33 表达及其与母婴结局的关系[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(16): 2533-2540.
- [30] 孔成, 邱红, 朱月蓉, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 NRG4、HGF、SAA 与糖脂代谢, 不良妊娠结局关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(6): 1425-1429.
- [31] 张伟, 朱晓娜, 徐伯仲, 等. 血清脂联素联合 25-羟维生素 D3 对妊娠期糖尿病孕妇母婴不良结局的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2025, 40(17): 3148-3151.

(收稿日期: 2025-03-20 修回日期: 2026-01-05)

(编辑: 陈秋莲 周晓凤)