

论 著

MRI结合血清、关节液中NO、MMP3水平在膝关节类风湿与骨性关节炎的诊断价值

1. 广东省广州中医药大学第二临床医学院骨科 (广东 广州 510410)

2. 广东省中医院珠海医院骨三科 (广东 珠海 519015)

彭力阳¹ 陈荣彬² 李 勇²

【摘要】目的 探讨磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)联合血清及关节液中一氧化氮(Nitric Oxide, NO)、基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)水平鉴别诊断膝类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、骨关节炎(osteoarthritis, OA)的价值及影像特点分析。**方法** 选取2017年10月-2018年10月本院收治的40例RA患者作为RA组,同期收治的44例OA患者作为OA组。比较两组MRI影像特点,血清及关节液中NO、MMP3水平,分析MRI、血清及关节液中NO、MMP3水平单独诊断及联合诊断的效能。**结果** RA组内侧胫骨关节骨髓水肿率与OA组无明显差异($P>0.05$),RA组内侧胫骨关节囊性坏死率显著高于OA组($P<0.05$),RA组外侧胫骨关节骨髓水肿、囊性坏死率均显著高于OA组($P<0.05$),RA组内侧、外侧II~III级半月板损伤率均显著高于OA组($P<0.05$),RA组滑膜增生率显著高于OA组($P<0.05$);RA组血清和关节液NO、MMP-3水平均显著高于OA组($P<0.05$);经受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析,MRI联合血清和关节液中NO、MMP3诊断价值高于各单项检查指标。**结论** RA和OA的MRI影像学图像存在一定差异,MRI联合血清和关节液NO、MMP-3指标诊断,可进一步提高两者鉴别诊断价值。

【关键词】 磁共振成像;一氧化氮;基质金属蛋白酶-3;类风湿性关节炎;骨关节炎

【中图分类号】 R445.2; R684.3

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.02.041

通讯作者: 李 勇

The Diagnostic Value of MRI Combined with Serum and Fluid Levels of NO and MMP3 in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis of the Knee

PENG Li-yang, CHEN Rong-bin, LI Yong. Department of Orthopaedics, Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510410, Guangdong Province, China

[Abstract] Objective To investigate the value of magnetic resonance imaging (MRI) combined with levels of nitric oxide (NO) and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) in serum and synovial fluid for the differential diagnosis of rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA) and analysis of image features. **Methods** 40 patients with RA admitted to the hospital from October 2017 to October 2018 were enrolled in the RA group. 44 patients with OA admitted in the same period were enrolled in the OA group. The images features of MRI, the levels of NO and MMP3 in serum and synovial fluid were compared between the two groups. The diagnostic efficiency of separate diagnosis and combined diagnosis with MRI and levels of NO, MMP3 in serum and synovial fluid were analyzed.

Results There was no significant difference in the bone marrow edema rate of medial tibial joint between the OA group and the RA group ($P>0.05$). The cystic necrosis rate of the medial tibial joint in the RA group was significantly higher than that in the OA group ($P<0.05$). The bone marrow edema rate and cystic necrosis rate of lateral tibial joint in the RA group were significantly higher than those in the OA group ($P<0.05$). The II~III meniscus injury rates of lateral and medial tibial joint in the RA group were significantly higher than those in the OA group ($P<0.05$). The synovial hyperplasia rate in the RA group was significantly higher than that in the OA group ($P<0.05$). The levels of NO and MMP-3 in the serum and synovial fluid of the RA group were significantly higher than those in the OA group ($P<0.05$). The receiver operating characteristic curve (ROC) analysis showed that the diagnostic value of MRI combined with NO and MMP3 in serum and synovial fluid is higher than that of each separate examination index.

Conclusion The MRI imaging images of RA and OA are different. The diagnosis of MRI combined with NO and MMP-3 in serum and synovial fluid can further improve the differential diagnosis value.

[Key words] Magnetic Resonance Imaging; Nitric Oxide; Matrix Metalloproteinase-3; Rheumatoid Arthritis; Osteoarthritis

膝关节类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以炎性滑膜炎为主要特征的自身免疫性疾病,病理表现为间质性细胞浸润、血管翳形成、骨组织及软骨组织破坏等^[1]。骨关节炎(osteoarthritis, OA)是因劳损、创伤、肥胖、关节畸形等多种因素所致的关节退行性病变,病理主要为骨质硬化、骨丢失、软骨纤维样病变等^[2]。RA和OA临床均有关节疼痛、肿胀、僵硬、活动受限等表现,尤其是单侧膝关节RA,与OA临床鉴别难度较大^[3]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)由于能显示滑膜炎、骨髓水肿、骨侵蚀等早期RA表现,已成为早期RA诊断的重要影像学手段之一^[4]。一氧化氮(Nitric Oxide, NO)属于气体信号分子,其可通过内质网应激引起软骨细胞凋亡^[5]。基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)是细胞外基质降解的重要蛋白之一,其可通过将前胶原激活间接促进软骨降解^[6]。血清及关节液中NO、MMP-3水平检测有助于RA和OA病变的监测。本研究通过分析RA和OA的MRI影

像学特点及其与血清和关节液中NO、MMP-3水平联合鉴别诊断RA和OA的价值,旨在为RA和OA鉴别诊断的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年10月~2018年10月本院收治的40例RA患者为研究对象(RA组),其中男性13例,女性27例,年龄50~78岁,平均 (66.28 ± 5.47) 岁,患膝左侧22例,右侧18例。选取同期本院收治的44例OA患者为研究对象(OA组),其中男性16例,女性28例,年龄51~77岁,平均 (65.84 ± 5.13) 岁,患膝左侧25例,右侧19例。两组性别、年龄、患侧情况无明显差异($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)RA组符合RA诊断标准^[7];(2)OA组符合OA诊断标准^[8];(3)均为单侧发病;(4)均经MRI检查确诊;(5)无心肝肾感染或严重功能异常。排除标准:(1)下肢偏瘫者;(2)具有膝关节外伤史或手术史者;(3)膝骨关节发育异常者;(4)具有免疫疾病史者。

1.2 MRI检查方法 受试者均进行MRI检查,取仰卧位扫描,膝关节自然伸直,扫描序列及参数:矢状位三维快速梯度回波序列(3-Dimensional FastField Echo, 3D-FFE) T_1WI (TR/TE为24:11, FOV为120mm,层厚5mm),冠状位脂肪抑制快速自旋回波反转恢复序列(Short TI Inversion-Recovery, STIR) T_2WI (TR/TE为164:32, FOV为160mm,层厚5mm),横断位快速自旋回波序列(FastSpinEcho, FSE) T_2WI (TR/TE为4000:100, FOV为150mm,层厚5mm)。由两名资深影像科专家采用双盲法对MRI影像学图片进行分

析并诊断,当意见不一致时,共同探讨得出最终结果。

1.3 血清和关节液NO、MMP-3水平检测

采集受试者清晨空腹静脉血2~3mL, 3000rpm离心15min,收集上清,分装于1.5mL EP管中, $-20^{\circ}C$ 保存待检测。膝关节处皮肤消毒后,采用9号针头穿刺关节腔,抽取受试者膝关节液2mL,注意抽取前膝关节进行屈伸活动,使关节液混合均匀,抽取时确保无血液混入。随后采用小牛血清白蛋白磷酸盐缓冲液(浓度5%, pH7.4)稀释关节液(1:1稀释),并分装于1.5mL EP管中, $-20^{\circ}C$ 保存待检测。血清及关节液MMP-3水平采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒购自上海盈公生物技术有限公司,仪器为BioTek ELx800型全自动酶标仪(美国BioTek)。血清及关节液NO采用硝酸还原法检测,试剂盒购自南京聚力生物医学工程研究所。

1.4 数据分析 应用SPSS 22.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本t检验,计数资料采用 χ^2 检验, P 值 < 0.05 具有统计学意义。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分

析各指标诊断效能。

2 结果

2.1 两组MRI影像特点分析

RA组内侧胫骨关节骨髓水肿22例(55.00%),囊性坏死16例(40.00%),外侧胫骨关节骨髓水肿25例(62.50%),囊性坏死8例(20.00%),OA组内侧胫骨关节骨髓水肿15例(34.09%),无囊性坏死,无外侧胫骨关节病变。RA组内侧胫骨关节骨髓水肿率与OA组无明显差异($P > 0.05$),RA组内侧胫骨关节囊性坏死率高于OA组,差异有统计学意义($P < 0.05$),RA组外侧胫骨关节骨髓水肿、囊性坏死率均高于OA组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

RA组内侧II~III级半月板损伤38例(95.00%),外侧II~III级半月板损伤40例(100.00%),OA组内侧II~III级半月板损伤13例(29.55%),外侧II~III级半月板损伤4例(9.09%)。RA组内侧、外侧II~III级半月板损伤率均高于OA组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

两组均有关节积液,差异无统计学意义($P > 0.05$),RA组滑膜增生38例(95.00%),OA组滑膜增

表1 两组血清和关节液NO、MMP-3水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清		关节液	
		NO ($\mu\text{mol/L}$)	MMP-3 (ng/mL)	NO ($\mu\text{mol/L}$)	MMP-3 (ng/mL)
RA组	40	$90.32 \pm 18.36^*$	$528.46 \pm 46.73^*$	$195.23 \pm 34.16^*$	$162035.53 \pm 13823.66^*$
OA组	44	47.68 ± 10.45	124.74 ± 30.58	81.64 ± 14.37	34582.03 ± 4425.79

注:与OA组比较, * $P < 0.05$

表2 MRI、血清和关节液中NO、MMP3单独及联合诊断效能

指标	AUC	截点值	灵敏度	特异度
血清NO	0.734	61.67	0.723	0.784
血清MMP-3	0.718	404.44	0.681	0.811
关节液NO	0.796	96.99	0.809	0.757
关节液MMP-3	0.763	140740.81	0.617	0.865
MRI	0.815	-	0.925	0.705
MRI联合血清和关节液NO、MMP-3	0.880	-	0.850	0.909



图1-4 MRI检查RA和OA影像学图片。图1-2 RA患者膝关节胫骨外侧关节软骨变薄,存在骨髓病变及骨质侵蚀,双侧半月板萎缩,滑膜增厚;图3-4 OA患者胫骨内侧关节软骨变薄,边缘有骨赘形成,内侧半月板撕裂,软骨下骨信号增高。图5 ROC曲线分析各指标单独或与MRI联合诊断效能。

生10例(22.73%), RA组滑膜增生率高于OA组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组典型图像见图1-4。

2.2 两组血清和关节液NO、MMP-3水平比较 RA组血清和关节液NO、MMP-3水平均明显高于OA组($P < 0.05$),见表1。

2.3 各诊断指标单独或联合诊断效能 经ROC曲线分析, MRI联合血清和关节液中NO、MMP-3诊断AUC高于各单项检查指标,诊断价值最高,见表2。

3 讨论

膝关节是人体重要关节之一,但外力作用、骨密度下降、长期劳损等多种因素会引起膝关节出现慢性病变,其中以RA和OA发生率最高。两者临床症状相似,对于首发RA和OA,鉴别难度较大。MRI可清晰显示滑膜、关节软骨、骨髓等结构,利于尽早发现滑膜增生、关节软骨破坏、关节腔积液、骨髓水肿等征象,能显示X线及CT检查未能发现的病理变化,更加准确评估RA膝关节损伤情况,相对于X线及CT检查,具有优越性^[9]。

本研究采用MRI对所有RA和OA患者进行扫描检查,结果发现,两组患者内侧胫骨关节均出现骨髓水肿,RA组患者外侧胫骨关节出现骨髓水肿、囊性坏死的几率

较高,而OA组无一例患者出现外侧胫骨关节病变,以上说明RA患者病变范围较广,而OA病变部位具有局限性,周围组织不会受累。RA组内侧、外侧II~III级半月板损伤率均显著高于OA组,原因可能在于RA半月板受损是由自身免疫反应引起,常呈一致性破坏^[10]。RA组滑膜增生发生率显著高于OA组,且RA患者滑膜增生具有广泛性,OA增生仅为局部性,可以此鉴别两种疾病。

RA和OA等骨关节疾病均与软骨细胞功能异常有关。软骨细胞可分泌MMP-3, MMP-3属于MMP家族, MMP家族蛋白是一组含锌离子的蛋白水解酶,具有溶解细胞外基质作用。MMP-3可将关节软骨与骨组织中蛋白多糖、胶原及其他细胞外基质大分子降解,促进血管翳侵袭软骨^[11-12]。有研究显示, RA患者血清MMP-3水平明显高于健康者,且其水平随骨关节损伤加重而升高,用于评估RA骨损伤程度优于其他传统指标^[13]。NO主要合成部位为关节内软骨组织,其次为滑膜组织,在软骨缺血、pH值降低、滑液内低氧分压、创伤、细胞因子等多种病理因素刺激下,软骨细胞会合成一氧化氮合酶,从而产生大量NO发挥其生物作用。生理状态下,一定浓度的NO可参与机体正常免疫反应,拮抗氧化损害反应。但过量产生的NO会使血管通透性升

高,利于致痛物质和炎症介质到达作用部位,在RA中, NO水平升高可诱导炎症因子产生,最终引起滑膜细胞增生,对软骨造成不可逆破坏^[14]。本研究对RA和OA患者血清及关节液中NO、MMP-3水平进行了检测,结果发现, RA组血清及关节液中NO、MMP-3水平均显著高于OA组,而关节液中NO、MMP-3水平均显著高于血清中NO、MMP-3水平。以上结果提示RA患者具有较高NO、MMP-3水平,这可能与RA病变范围较广、病变程度较严重有关。而关节液中NO、MMP-3水平较高,大多软骨已变薄并被破坏,说明NO和MMP-3主要由增生的滑膜组织产生,而后经淋巴循环进入血液。

MRI鉴别诊断RA和OA敏感性较高,特异性较低,当与血清和关节液NO、MMP-3联合诊断时,可明显减少误诊,弥补MRI诊断特异性较低的缺陷,提高诊断准确性。以OA为参照,经ROC曲线分析显示, MRI联合血清和关节液NO、MMP-3水平诊断RA的AUC为0.880,高于其他单独诊断指标,提示联合诊断价值最高。

综上所述, RA和OA的MRI影像学图像具有一定差异,有利于鉴别诊断两种疾病,但仍然存在误诊情况。血清和关节液NO、MMP-3指标与MRI联合诊断,可提高诊断准确性,具有较高诊断价值,且采样检测方便,值得临床推广。

参考文献

- [1] 类婷婷, 李春梅, 唐国璋, 等. 超声和MRI在类风湿性关节炎腕关节病变的对比研究[J]. 中国医疗设备, 2016, 31(9): 54-56.
- [2] 段临涛, 王茜, 胡民华, 等. 超声与X线、MRI影像对膝骨关节炎的诊断价值分析[J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(3): 255-258.
- [3] 胡炜, 邹鸿星, 杨淮河, 等. 膝关节类风湿性关节炎与骨关节炎的临床异同点及MRI影像学表现分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(1): 134-136.
- [4] Mathew AJ, Danda D, Conaghan PG. MRI and ultrasound in rheumatoid arthritis[J]. Current Opinion in Rheumatology, 2016, 28(3): 323-329.
- [5] 潘化平, 冯慧, 陈攻, 等. 运动方式对膝关节骨性关节炎患者运动功能及关节液中NO、MMPs-9水平影响的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(9): 960-963.
- [6] 刘圣光. 膝关节骨性关节炎患者脊柱-骨盆-下肢矢状面参数与血清及关节液中病情相关分子的关系[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(11): 1523-1526.
- [7] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis & Rheumatism, 2010, 62(9): 573-586.
- [8] Hochberg M C, Altman R D, Brandt K D, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology[J]. Arthritis & Rheumatology, 2014, 38(11): 1535-1540.
- [9] 冉永旺. MRI影像分析对膝关节病变的临床诊断价值探讨[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(8): 115-117.
- [10] 黄淑婷, 徐建华, 丁长海, 等. 膝骨关节炎患者MRI骨髓病变的影响因素分析[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 22(5): 641-644.
- [11] Gopal N S, Kamal W, George J, et al. Radiological and biochemical effects (CTX-II, MMP-3, 8, and 13) of low-level laser therapy (LLLT) in chronic osteoarthritis in Al-Kharj, Saudi Arabia[J]. Lasers in Medical Science, 2016, 32(2): 1-7.
- [12] Georgiev T, Ivanova M, Kopchev A, et al. Cartilage oligomeric protein, matrix metalloproteinase-3, and Coll2-1 as serum biomarkers in knee osteoarthritis: a cross-sectional study[J]. Rheumatology International, 2018, 38(5): 821-830.
- [13] 李立新, 蔡蓓, 廖竞宇, 等. 血清基质金属蛋白酶3对类风湿性关节炎患者骨关节损伤和疗效评估的价值[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(9): 966-969.
- [14] 唐涛, 孙先润, 姜艳萍, 等. NO/iNOS与关节软骨破坏的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(11): 28-32.

(本文编辑: 张嘉瑜)

【收稿日期】2019-04-23