·论著·

基于超声评分、MRI评分以及血清TGF-β1、Cat D水平构建膝关节骨关节炎进展预测模型

王志利，徐丹凤，李楠，焦嫣，尚瑞松
（衡水市人民医院影像中心，河北 衡水 053000）

摘要 **目的** 基于超声评分、磁共振成像（MRI）评分及血清转化生长因子β1（TGF-β1）、组织蛋白酶D（Cat D）水平构建膝关节骨关节炎（KOA）病情进展预测模型。**方法** 回顾性分析2022年10月至2024年6月我院收治的270例KOA患者的临床资料，按照7∶3的比例随机分为建模集（189例）和验证集（81例），根据病情进展程度将建模集患者分为轻中度组和重度组。采用多因素logistic回归分析筛选KOA患者病情进展的影响因素，并使用R语言构建预测模型。**结果** 多因素logistic回归分析结果显示，体重指数、膝关节损伤史、超声评分、WORMS评分、TGF-β1、Cat D均为KOA患者病情进展的影响因素（$P<0.05$）。列线图模型在建模集和验证集中预测患者发生病情进展的曲线下面积分别为0.889和0.860。建模集和验证集中，校准曲线显示，模型的预测概率与实际概率具有良好的一致性。**结论** 本研究构建的KOA病情进展预测模型有助于临床识别高风险患者，可为临床病情评估提供参考。

关键词 超声评分；磁共振成像；膝关节骨关节炎
中图分类号 R684 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）09-0802-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250912.1640.014
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.09.007

Prediction model of knee osteoarthritis based on ultrasound score，MRI score，and serum TGF-β1 and Cat D levels

WANG Zhili，XU Danfeng，LI Nan，JIAO Yan，SHANG Ruisong
（Image Center，Hengshui People's Hospital，Hengshui 053000，China）

Abstract **Objective** To construct a prediction model for the progression of knee osteoarthritis（KOA）based on ultrasound score，magnetic resonance imaging（MRI）score，and serum levels of transforming growth factor-β1（TGF-β1）and cathepsin D（Cat D）. **Methods** Clinical data from 270 patients with KOA in Hengshui People's hospital from December 2022 to June 2024 were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into a modeling set（$n=189$）and validation set（$n=81$）at a ratio of 7∶3. The patients in the modeling set were categorized into mild-to-moderate and severe groups based on the degree of disease progression. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing KOA progression，and a prediction model was constructed using R software. **Results** Multivariate logistic regression analysis showed that body mass index，knee injury history，ultrasound score，WORMS score，TGF-β1，and Cat D were significant predictors of KOA progression（$P<0.05$）. A nomogram-based prediction model was developed using these variables. The areas under the curve（AUC）of the nomograms for predicting disease progression in the modeling and validation sets were 0.889 and 0.860，respectively. The calibration curves showed that the predicted probability was in good agreement with the actual probability. **Conclusion** The prediction model developed in this study is effective in identifying patients at high-risk of KOA progression and may servce as a valuable tool for clinical assessment and decision making.

Keywords ultrasound score；magnetic resonance imaging；knee osteoarthritis

膝关节骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）是一种常见的退行性关节疾病，在中老年人群中发病率极高，并且随着人口老龄化的加剧，近几年其患病率呈上升趋势[1]。由于长期的关节疼痛、肿胀、活动受限等症状，KOA严重影响患者的日常生活质量和行动能力。目前，临床上KOA的诊断主要依赖于患者的症状和影像学检查结果。X线检查为临床评估骨关节炎的常用手段，能清晰显示关节间隙狭窄和软骨下骨硬化等结构性改变，但难以捕捉软骨、滑膜等软组织的早期病变。相比之下，超声检查和磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）在KOA

基金项目：河北省医学科学研究课题计划（20232183）
作者简介：王志利（1983-），男，副主任医师，硕士.
通信作者：徐丹凤，E-mail：dojethosh21@21cn.com
收稿日期：2025-04-10
网络出版时间：2025-09-16 09:15:09

的病情评估中具有独特的优势。超声对软组织分辨率高，可实时、动态观察关节软骨厚度变化、滑膜增生程度等，能在疾病早期发现软骨表面毛糙、滑膜充血等细微病变，较X线检查更早提示病情进展，且操作简便、无辐射，在基层医疗机构中应用广泛[2]。MRI具有高分辨率、多平面成像的特性，可更精准地显示膝关节内部细微的病变，为KOA的诊断提供了更详细和准确的信息。

近年来，随着对KOA发病机制研究的不断深入，越来越多的证据表明，血清学标志物在KOA的病情评估中具有潜在的重要价值。转化生长因子β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）是一种具有广泛生物学活性的生长因子，能够参与关节软骨的修复和再生过程，其表达水平的升高常与KOA的病情进展密切相关[3]。组织蛋白酶 D（cathepsin D，Cat D）是一种溶酶体蛋白酶。研究[4]发现，KOA患者血清Cat D水平明显高于健康对照者，提示Cat D在骨关节炎中可能发挥重要作用。鉴于KOA的疾病过程包含复杂的病理生理变化，单一的评估方法具有一定局限性。因此，本研究通过整合超声评分、MRI评分以及血清TGF-β1、Cat D水平等多方面信息，构建较全面、准确的KOA病情进展预测模型。

1　材料与方法

1.1　一般资料

回顾性分析2022年10月至2024年6月我院收治的270例KOA患者的临床资料，按照7 ∶ 3的比例，随机分为建模集（189例）和验证集（81例）。纳入标准：均符合相关诊断标准，确诊为KOA[5]；均为单侧膝关节患病；年龄40~70岁；临床资料完整；均对本研究知情同意。排除标准：既往存在类风湿性关节炎、创伤性关节炎等其他关节病史；伴有恶性肿瘤、严重心脑血管疾病；存在急慢性感染、自身免疫性疾病；近3个月使用软骨保护剂、糖皮质激素等药物。本研究经我院医学伦理委员会审核批准（批件号2022-3-011）。

1.2　方法

1.2.1　超声检查：患者取仰卧位，屈膝45°~90°，使用DW-T8型彩色多普勒超声诊断仪[大为医疗（江苏）有限公司]对患者膝关节进行超声检查，探头频率设置为7.0~15.0 MHz。检查过程可按照关节内是否存在积液、是否存在滑膜增生、是否存在骨质增生、是否存在软骨变性、是否存在游离体等顺序进行，记录检查结果。超声评分主要包括关节积液、滑膜增生、血流信号和骨侵蚀4项，每项分为3级，分别记为0~3分，最高12分[6]。

1.2.2　MRI检查：患者取仰卧位，双膝伸直，采用西门子Skyra 3.0T高场强MR扫描仪（德国西门子公司）进行扫描。矢状位T1：TR 400 ms，TE 12 ms，视野16 cm，矩阵320×256，层厚4 mm；矢状位T2：TR 2 350 ms，TE 80 ms，视野16 cm，矩阵320×224，层厚4 mm；PD抑脂：TR 2 033 ms，TE 35 ms，视野16 cm，矩阵320×224，层厚4 mm。将所得图像导入Syngo工作站，根据全器官磁共振成像评分（whole-organ MRI score，WORMS）评估膝关节病情程度[7]，主要包括关节软骨完整度、关节下囊肿、骨磨损、半月板、滑膜炎、韧带完整性等方面，总分192分。

1.2.3　血清指标检测：采用酶联免疫吸附试验检测血清TGF-β1和Cat D水平，试剂盒分别购自上海信裕生物科技有限公司和上海语纯生物科技有限公司。

1.3　病情严重程度判定

X线检查采用站立位膝关节正侧位片，按照Kellgren-Lawrence分级标准[8]，Ⅱ~Ⅲ级为轻中度组，Ⅳ级为重度组。

1.4　统计学分析

使用SPSS 26.00软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布，以$\bar{x} \pm s$表示，采用t检验进行比较。计数资料以百分比（%）表示，采用χ^2检验进行比较。采用多因素logistic回归模型分析KOA患者病情进展的影响因素，采用R语言构建预测模型，通过绘制受试者操作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线和校准曲线验证模型预测效能。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　建模集与验证集患者临床资料的比较

270例KOA患者中有95例（35.19%）重度KOA，其中建模集69例，验证集81例。建模集与验证集患者的临床资料比较，无统计学差异（$P > 0.05$）。见表1。

2.2　建模集中轻中度组和重度组患者临床资料的比较

与轻中度组相比，重度组患者体重指数≥28.0 kg/m^{2}患者比例、膝关节损伤史患者比例、超声评分、WORMS评分、血清Cat D水平均明显升高（$P < 0.05$），血清TGF-β1水平明显降低（$P < 0.05$）。见表2。

表1　建模集与验证集患者临床资料的比较

Tab.1　Comparison of clinical data of patients in the modeling and validation sets

Parameter	Modeling set (n = 189)	Validation set (n = 81)	t/χ^2	P
Age (year)	60.64 ± 7.46	59.58 ± 6.75	1.100	0.272
Sex [n (%)]			0.374	0.541
Male	88 (46.56)	41 (50.62)		
Female	101 (53.44)	40 (49.38)		
Body mass index			0.057	0.812
≥28.0 kg/m^2	51 (26.98)	23 (28.40)		
18.5–<28.0 kg/m^2	138 (73.02)	58 (71.06)		
Comorbidities [n (%)]				
Hypertension	40 (21.16)	25 (30.86)	2.919	0.088
Diabetes mellitus	46 (24.34)	23 (28.40)	0.490	0.484
Affected side [n (%)]			0.160	0.690
Left	86 (45.50)	39 (48.15)		
Right	103 (54.50)	42 (51.85)		
Duration of the disease [n (%)]			0.256	0.613
>5 years	87 (46.03)	40 (49.38)		
≤5 years	102 (53.97)	41 (50.62)		
History of knee injury [n (%)]			0.511	0.475
Yes	57 (30.16)	28 (34.57)		
No	132 (69.84)	53 (65.43)		
Ultrasound score	5.99 ± 1.15	5.71 ± 1.10	1.857	0.064
WORMS score	55.80 ± 7.21	54.62 ± 7.14	1.236	0.218
TGF-β1 (ng/mL)	5.50 ± 1.06	5.62 ± 1.08	0.848	0.397
Cat D (ng/mL)	180.44 ± 23.75	177.36 ± 22.58	0.991	0.323

2.3　KOA患者病情进展的多因素分析

以KOA患者是否发生病情进展为因变量（重度=1，轻中度=0），以体重指数（≥28.0 kg/m^2=1，18.5~<28.0 kg/m^2=0）、膝关节损伤史（有=1，无=0）、超声评分、WORMS评分、血清TGF-β1和Cat D水平（均为实测值）作为自变量，纳入多因素logistic回归模型中。结果显示，体重指数、膝关节损伤史、超声评分、WORMS评分、血清Cat D水平均为KOA患者发生病情进展的危险因素（$P < 0.05$），血清TGF-β1水平是保护因素（$P < 0.05$）。见表3。

2.4　构建的预测模型

基于多因素分析结果，构建列线图预测模型，各参数对病情进展的影响以分值的形式体现，所有得分相加得到总分，根据总分在风险轴上推测出患者病情进展的预测风险值。见图1。

2.5　模型的评估和验证

ROC结果显示，列线图模型在建模集和验证集中预测患者发生病情进展的曲线下面积（area under the curve，AUC）分别为0.889（95% *CI*：0.821~0.912）和0.860（95% *CI*：0.795~0.896）。见图2A。建模集和验证集的Hosmer-Lemeshow检验结果分别为χ^2=0.469，P = 0.571和χ^2=0.502，P = 0.558。校准曲线显示，预测概率与实际概率具有良好的一致性。见图2B。

3　讨论

在KOA的疾病进程中，早期软组织病变向结构改变的发展过程是评估病情进展的关键。本研究选择超声作为核心评估指标，是为了弥补X线检查在软组织病变检测方面的不足。

表2　建模集中轻中度组和重度组患者临床资料的比较

Tab.2　Comparison of clinical data of patients between the mild-moderate and severe groups in the modeling set

Parameter	Severe group (n = 69)	Mild-moderate group (n = 120)	t/χ^2	P
Age (year)	61.49 ± 7.14	60.15 ± 6.37	1.332	0.185
Sex [n (%)]			0.897	0.344
Male	29 (42.03)	59 (49.17)		
Female	40 (57.97)	61 (50.83)		
Body mass index			6.311	0.012
≥28.0 kg/m^2	26 (37.68)	25 (20.83)		
18.5–<28.0 kg/m^2	43 (62.32)	95 (79.17)		
Comorbidities [n (%)]				
Hypertension	18 (26.09)	22 (18.33)	1.579	0.209
Diabetes mellitus	20 (28.99)	26 (21.67)	1.274	0.259
Affected side [n (%)]			0.014	0.904
Left	31 (44.93)	55 (45.83)		
Right	38 (55.07)	65 (54.17)		
Duration of the disease [n (%)]			3.576	0.059
>5 years	38 (55.07)	49 (40.83)		
≤5 years	31 (44.93)	71 (59.17)		
History of knee injury [n (%)]			5.603	0.018
Yes	28 (40.58)	29 (24.17)		
No	41 (59.42)	91 (75.93)		
Ultrasound score	8.36 ± 1.58	4.62 ± 1.12	18.952	<0.001
WORMS score	63.47 ± 7.35	51.39 ± 6.31	11.922	<0.001
TGF-β1 (ng/mL)	4.19 ± 1.02	6.25 ± 1.24	10.754	<0.001
Cat D (ng/mL)	197.24 ± 22.96	170.78 ± 20.90	8.081	<0.001

表3　KOA患者病情进展的多因素分析

Tab.3　Multivariable analysis of disease progression in patients with KOA

Factor	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
Body mass index ≥28.0 kg/m^2	1.317	0.596	4.809	3.695	2.365–4.235	0.005
History of knee injury	0.667	0.278	5.757	1.948	1.261–2.573	<0.001
Ultrasound score	0.962	0.351	7.512	2.617	1.796–3.324	<0.001
WORMS score	1.115	0.426	6.851	3.050	2.479–4.085	<0.001
TGF-β1	–0.962	0.383	6.309	0.382	0.204–0.547	<0.001
Cat D	0.816	0.304	7.205	2.261	1.475–3.128	<0.001
Constant	–0.552	0.259	4.542	–	–	–

本研究发现，建模集重度组患者中体重指数≥28.0 kg/m^{2}患者比例、膝关节损伤史患者比例、超声评分、WORMS评分、血清Cat D水平均明显高于轻中度组，血清TGF-β1水平明显低于轻中度组（P < 0.05）。

多因素分析结果显示，体重指数≥28.0 kg/m^2、膝关节损伤史、超声评分、WORMS评分、血清Cat D水平均为KOA患者发生病情进展的危险因素，血清TGF-β1水平是保护因素（P < 0.05）。

WORMS评分从更全面的角度对膝关节的多个结构和病变特征进行量化评估，涵盖了关节软骨、半月板、骨髓、韧带、滑膜等多个结构的病变情况，WORMS评分较高，提示膝关节的病变范围更广、程度更重[9]。肥胖可显著增加膝关节的机械负荷。研究[10]报道，体重每增加1 kg，站立时膝关节承受的压力会增加3~4倍，膝关节软骨受到的挤压和摩擦更

剧烈，软骨细胞的代谢平衡被打破，导致软骨基质的分解增加，合成减少，逐渐出现软骨变薄、软化等退行性变表现，进而推动 KOA 病情的进展。既往的膝关节损伤，即使经过治疗，残留的结构改变仍会持续影响关节的生物力学特性，使关节更容易受到进一步的损伤，为KOA病情进展埋下隐患[11]。

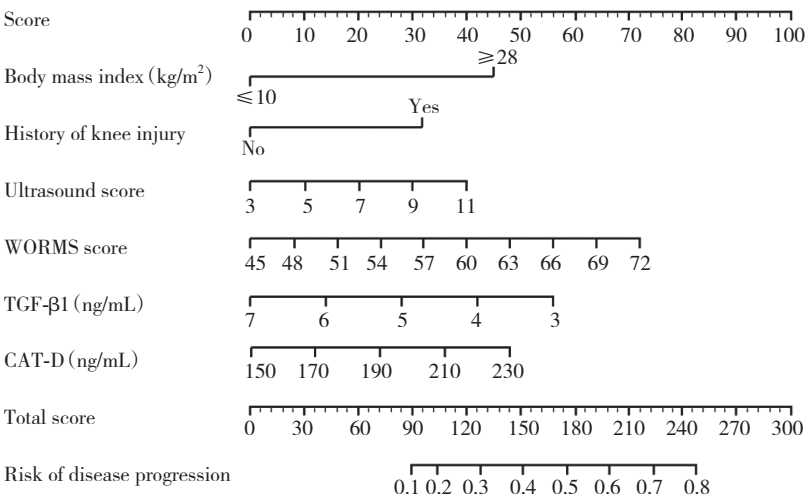
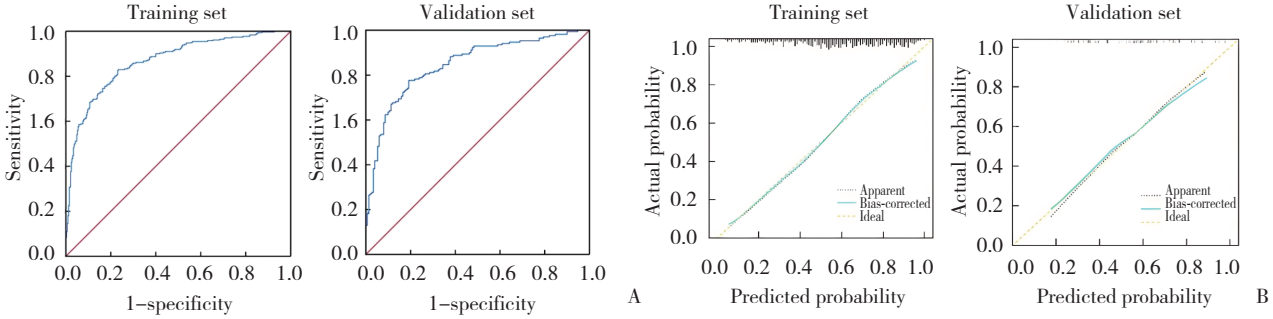


图1　KOA患者病情进展的风险预测模型

Fig.1　Risk prediction model for disease progression in patients with KOA



A，ROC curve；B，calibration curve.

图2　模型预测患者病情进展的ROC曲线和校准曲线

Fig.2　ROC and calibration curves for the model prediction of disease progression in patients

在KOA早期，血清TGF-β1可发挥积极的保护作用，刺激软骨细胞增殖与合成细胞外基质成分，如促进Ⅱ型胶原蛋白和蛋白聚糖的合成[12]。通过增加这些成分的含量，有助于修复受损的关节软骨，维持关节软骨的结构完整性和力学性能，防止KOA病情进一步恶化。研究[13]报道，随着KOA患者Kellgren-Lawrence分级增大，其血清TGF-β1水平降低，TGF-β1可作为KOA患者病情严重程度的评估指标之一，为临床防治提供参考。本研究结果与之相似，提示血清TGF-β1在KOA病情发展中发挥重要作用，其水平高低与病情严重程度相关。在正常的关节软骨中，Cat D的表达水平较低。这是因为关节软骨的细胞外基质需要保持相对稳定的结构，以维持其正常的力学性能。低水平的Cat D有助于防止细胞外基质成分的过度降解，保证关节软骨的完整性。而在KOA患者的关节软骨和滑膜组织中，Cat D表达水平显著升高，不仅直接破坏关节软骨，还可通过激活其他蛋白酶和炎症介质来促进炎症反应[14]。将无活性的前炎症介质转化为有活性的形式，如将前白细胞介素-1β转化为具有生物活性的白细胞介素-1β，会进一步加剧关节滑膜的炎症。炎症反应的加剧反过来刺激Cat D的表达增加，形成一个恶性循环，不断加重关节软骨的破坏和KOA病情的进展。

基于上述影响因素构建的列线图预测模型，在

建模集和验证集中均表现出良好的预测性能，建模集和验证集ROC曲线的AUC分别达到0.889和0.860，校准曲线显示，模型的预测概率与实际概率具有良好的一致性，表明该模型具有较高的准确性和可靠性，能够有效地预测KOA患者病情进展的风险。

综上所述，本研究利用专业的图像处理软件和统计分析方法，将超声评分、MRI评分和血清标志物进行有机整合，构建针对KOA患者病情进展的预测模型。为临床预测病情进展提供了更丰富、全面的信息，极大地提高了预测模型的准确性和可靠性。本研究存在一定局限性：为单中心研究，样本来源相对局限，可能存在一定的选择偏倚，这可能影响结果的普遍性。未来需要开展多中心、大样本研究，进一步验证该模型的有效性和稳定性。此外，尽管X线检查在评估晚期关节结构破坏方面具有优势，但本研究聚焦于病情进展的预测，强调对早期病变的识别与监测，因此超声检查在本研究的模型构建中具有不可替代的价值。未来研究可进一步探索超声联合X线检查等多模态影像技术，实现对KOA更全面、精准的评估。

参考文献：

[1] 涂仕娟，杨红亚，李桃，等. 吴茱萸碱调节Shh/Gli1信号通路对膝骨关节炎大鼠软骨损伤的影响[J]. 中国医科大学学报，2024，53(9)：827-833. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.09.011.

[2] OGURA T，HIRATA A，HAYASHI N，et al. Finger joint cartilage evaluated by semiquantitative ultrasound score in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken)，2021，73(2)：173-179. DOI：10.1002/acr.24101.

[3] CHAE DS，HAN JH，PARK YJ，et al. TGF-β1 overexpressing human MSCs generated using gene editing show robust therapeutic potential for treating collagen-induced arthritis[J]. J Tissue Eng Regen Med，2021，15(5)：513-523. DOI：10.1002/term.3191.

[4] DHILIP A，PARAMESWARI RP. Deciphering the involvement of chronic inflammation in osteoarthritis：evaluation of complement 3 and cathepsin D in osteoarthritic patients-a retrospective case study[J]. J Pharm Bioallied Sci，2024，16 (Suppl 2)：S1321-S1325. DOI：10.4103/jpbs.jpbs_539_23.

[5] 中华医学会骨科学分会关节外科学组，中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组，国家老年疾病临床医学研究中心（湘雅医院），等. 中国骨关节炎诊疗指南（2021年版）[J]. 中华骨科杂志，2021，41(18)：1291-1314. DOI：10.3760/cma.j.cn121113-20210624-00424.

[6] SUN C，QI X，YANG Y，et al. Importance of baseline musculoskeletal ultrasound findings in the prognosis of rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol，2022，41(3)：847-857. DOI：10.1007/s10067-021-06017-7.

[7] SCHREINER MM，RAUDNER M，MARLOVITS S，et al. The MOCART (Magnetic Resonance Observation Of Cartilage Repair Tissue) 2.0 knee score and atlas[J]. Cartilage，2021，13(1_suppl)：571S-587S. DOI：10.1177/1947603519865308.

[8] SINGH AP，SARAN S，THUKRAL BB，et al. Ultrasonographic evaluation of osteoarthritis-affected knee joints：comparison with Kellgren-Lawrence grading and pain scores[J]. J Med Ultrasound，2021，29(1)：39-45. DOI：10.4103/JMU.JMU_45_20.

[9] LITTLE MW，GIBSON M，BRIGGS J，et al. Genicular artEry embolizatioN in patiEnts with oSteoarthrItiS of the Knee (GENESIS) using permanent microspheres：interim analysis[J]. Cardiovasc Intervent Radiol，2021，44(6)：931-940. DOI：10.1007/s00270-020-02764-3.

[10] BERRY KM，NEOGI T，BAKER JF，et al. Obesity progression between young adulthood and midlife and incident arthritis：a retrospective cohort study of US adults[J]. Arthritis Care Res (Hoboken)，2021，73(3)：318-327. DOI：10.1002/acr.24252.

[11] KENNEDY BL，CURRIE GR，KANIA-RICHMOND A，et al. Patient beliefs about who and what influences their hip and knee osteoarthritis symptoms and progression[J]. Musculoskeletal Care，2022，20(3)：605-615. DOI：10.1002/msc.1620.

[12] 焦宁，陈迎，常利华. 芹菜素通过miR-181a-5p/SOCS3信号通路调节Treg/Th17细胞平衡减轻类风湿关节炎进展[J]. 中国医科大学学报，2024，53(12)：1080-1087. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.12.004.

[13] 段大波，张树鹰. 血清TGF-β1、TIMP-1、TNF-α及IL-17在膝关节骨性关节炎患者血清变化情况及其与病情严重程度的关系[J]. 中国实验诊断学，2023，27(7)：825-828. DOI：10.3969/j.issn.1007-4287.2023.07.019.

[14] FU W，GE M，LI J. Phospholipase A2 regulates autophagy in gouty arthritis：proteomic and metabolomic studies[J]. J Transl Med，2023，21(1)：261. DOI：10.1186/s12967-023-04114-6.

（编辑　陈　姜）