

[文章编号] 1007-3949(2008)16-03-0221-03

•临床研究•

2 型糖尿病患者血清护骨素水平与大血管并发症的关系

王慎田, 陈 丽

(山东大学齐鲁医院内分泌科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 内科学; 2 型糖尿病; 护骨素; 大血管病变; 脑梗死; 冠心病

[摘要] 目的 探讨 2 型糖尿病患者血清护骨素水平与大血管并发症的关系。方法 88 例 2 型糖尿病患者根据有无大血管并发症分为 2 型糖尿病并发大血管病变组(46 例)及无大血管病变组(42 例), 同时选择年龄、性别相匹配的 40 例健康者为对照组。采用酶联免疫吸附法测定各组血清护骨素水平, 并进行组间比较。结果 2 型糖尿病并发大血管病变组血清护骨素水平(4.12 ± 0.64 ng/L)显著高于无大血管病变组(2.78 ± 0.59 ng/L)与对照组(2.29 ± 0.37 ng/L, $P < 0.01$), 无大血管病变组与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。相关及回归分析表明 2 型糖尿病血清护骨素水平与空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数及高敏 C 反应蛋白呈明显正相关($P < 0.05$)。结论 血清护骨素水平与糖尿病大血管并发症相关联, 护骨素可能在 2 型糖尿病慢性血管并发症的发生中起一定作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Serum Osteoprotegerin and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes

WANG SherrTian, and CHEN Li

(Department of Endocrinology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes; Osteoprotegerin; Macrovascular Complications; Cerebral Infarction; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To study the relationship between the serum osteoprotegerin (OPG) levels and macrovascular complications in type 2 diabetes. **Methods** 88 type 2 diabetes were divided into macrovascular complications group and no macrovascular complications group. The clinical and biochemical data of all subjects were recorded and fasting serum OPG levels were measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The serum OPG level in type 2 diabetes with macrovascular complications was 4.12 ± 0.64 ng/L, which was significantly higher than that of no macrovascular complications group (2.78 ± 0.59 ng/L) and control group (2.29 ± 0.37 ng/L, $P < 0.01$). The serum OPG level in type 2 diabetes was positively correlated with fasting plasma glucose (FPG), 2 h plasma glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) ($P < 0.05$). The Logistic regression analysis showed the macrovascular complications in type 2 diabetes had significant correlation with serum OPG, FPG and hs-CRP. **Conclusions** The correlation between higher serum OPG level and macrovascular complications in type 2 diabetes suggests OPG may play an important role in the pathogenesis of macrovascular complications.

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)可发生冠心病、高血压和脑梗死等多种大血管并发症,是糖尿病致死、致残的主要原因,但其确切的发病机制尚不完全清楚。护骨素(osteoprotegerin, OPG)为肿瘤坏死因子受体超家族成员,它是骨代谢的一个重要调节因子。近来研究发现,护骨素亦是一重要的血管调节因子,与冠心病等血管疾病相关联。本研究旨在探讨 2 型糖尿病患者血清护骨素水平与大血管并发症的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

88 例均为本院 2006 年 3 月至 2007 年 6 月住院和门诊的 2 型糖尿病患者。2 型糖尿病按 WHO1999 年标准诊断,女性患者排除妊娠。88 例患者根据有无大血管并发症分为大血管病变组(diabetes mellitus of macroangiopathy, DMM)和无大血管病变组(diabetes mellitus of no macroangiopathy DMN)。DMM 组 46 例,男性 26 例,女性 20 例,其中冠心病 25 例,脑梗死 28 例,7 例患者同时存在冠心病和脑梗死;DMN 组 42 例,男性 22 例,女性 20 例,平均年龄 56.1 ± 7.7 岁。大血管病变的确定标准为存在下列情况之一者:有明确的心绞痛、心肌梗死、脑梗死病史;外周

[收稿日期] 2007-09-21 [修回日期] 2008-02-05

[作者简介] 王慎田,博士研究生,主治医师,主要从事糖尿病及并发症研究,E-mail 为 qzwst@yahoo.com.cn。陈丽,主任医师,教授,博士研究生导师。

血管彩色多普勒超声确定有粥样斑块;冠状动脉造影证实有粥样斑块或血栓形成。另选择年龄、性别相匹配的40例(男性21例,女性19例)健康者为对照组,平均年龄 55.4 ± 6.4 岁。有恶性肿瘤、肝肾疾病、其他内分泌疾病及近2周有感染性疾病者被排除掉。

1.2 方法

所有对象均进行人体测量及体格检查,胰岛素抵抗指数采用稳态模式评估法(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)计算,即 $HOMA-IR = [空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) \times 空腹胰岛素(fasting insulin, FIN)] \div 22.5$ 。所有个体空腹12h后次晨抽静脉血,分离血清后 $-70^{\circ}C$ 保存,集中测定血清护骨素水平,血清护骨素采用美国R&D Systems的试剂盒,批内变异系数2.5%~3.5%,批间变异系数3.4%~5.6%。空腹新鲜标本血清测定总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)(血清透射比浊法,全自动生物化学分析仪)。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)采用亲和层析法测定。高敏C反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)采用免疫比浊法测定。FPG及餐后2h血糖(2h plasma glucose, 2hPG)采用葡萄糖氧化酶法测定。

1.3 统计学处理

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布变量hs-CRP、护骨素和HOMA-IR先进行对数转换使其符合正态分布后再进行比较,组间均数比较采用方差分析,比较有差异者进行两两比较。各变量之间的关系用Spearman相关分析,多因素相关分析采用多元回归和Logistic回归分析。

2 结果

2.1 各组患者一般资料及生物化学指标比较

DMM组与DMN组患者年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、FPG、2hPG、HbA1c、TG及HOMA-IR差异均无显著性($P > 0.05$),但TC较DMN组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。DMM组与DMN组FPG、2hPG、HbA1c、TG、TC及HOMA-IR均高于对照组($P < 0.01$)。DMM组血清护骨素及hs-CRP水平显著高于DMN组与对照组($P < 0.01$),而DMN组与对照组差异无显著性($P > 0.05$,表1)。

2.2 血清护骨素水平与各指标的相关性

相关分析表明,糖尿病患者血清护骨素水平与FPG($r = 0.28, P < 0.01$)、2hPG($r = 0.24, P < 0.01$)、

HbA1c($r = 0.34, P < 0.01$)、HOMA-IR($r = 0.27, P < 0.05$)及hs-CRP($r = 0.59, P < 0.01$)呈明显正相关,与年龄、BMI、收缩压、舒张压、TG和TC无明显相关性($P > 0.05$)。糖尿病患者血清护骨素与其他指标相关性进行多元回归分析,最后年龄、FPG、HbA1c、HOMA-IR及hs-CRP进入回归方程,方程为护骨素 = $-0.769 + 0.03(\text{年龄}) - 0.305(\text{FPG}) + 0.443(\text{HbA1c}) + 0.158(\text{HOMA-IR}) + 0.527(\text{hs-CRP})$ ($P < 0.01$)。

表1. 各组患者临床及生物化学指标比较

参数	对照组	DMM组	DMN组
BMI(kg/m ²)	25.2 ± 1.9	25.6 ± 2.2	25.4 ± 2.0
收缩压(mmHg)	122.1 ± 8.4	128.2 ± 13.4 ^a	127.4 ± 14.1 ^a
舒张压(mmHg)	71.4 ± 7.2	75.9 ± 11.6 ^a	75.5 ± 10.9 ^a
FPG(mmol/L)	5.42 ± 0.53	7.53 ± 1.47 ^b	7.29 ± 1.13 ^b
2hPG(mmol/L)	6.58 ± 0.57	10.07 ± 2.08 ^b	9.72 ± 1.88 ^b
HbA1c	5.13% ± 0.39%	7.13% ± 0.96% ^b	6.90% ± 0.97% ^b
HOMA-IR	2.11 ± 0.49	3.59 ± 1.10 ^b	3.33 ± 1.12 ^b
TG(mmol/L)	1.44 ± 0.56	2.57 ± 1.96 ^b	2.50 ± 1.53 ^b
TC(mmol/L)	4.37 ± 0.61	5.56 ± 0.97 ^{bc}	5.17 ± 1.00 ^b
hs-CRP(mg/L)	1.17 ± 0.26	2.79 ± 0.80 ^{bd}	1.29 ± 0.54
护骨素(ng/L)	2.29 ± 0.37	4.12 ± 0.64 ^{bd}	2.78 ± 0.59

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$,与对照组比较; c为 $P < 0.05$, d为 $P < 0.01$,与DMN组比较。

2.3 2型糖尿病大血管病变影响因素分析

以糖尿病组为整体,有无大血管病变为因变量Y(有=1,无=0),以年龄、BMI、FPG、2hPG、HbA1c、HOMA-IR、TG、TC、hs-CRP与护骨素等影响因素为自变量行Logistic回归分析,最后FPG、hs-CRP与护骨素进入回归方程,方程为:Y = $\text{Exp}(-7.820 - 2.275 \times \text{FPG} + 3.865 \times \text{hs-CRP} + 4.751 \times \text{护骨素}) \div [1 + \text{Exp}(-7.820 - 2.275 \times \text{FPG} + 3.865 \times \text{hs-CRP} + 4.751 \times \text{护骨素})]$ ($P < 0.01$)。

3 讨论

护骨素为肿瘤坏死因子受体超家族成员,又称破骨细胞形成抑制因子,它是骨代谢的一个重要调节因子。护骨素的主要作用是作为核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κB ligand, RANKL)的假受体,与RANK竞争结合RANKL,阻断破骨细胞的分化及活化成熟,并促进其凋亡。近来研究发现,护骨素亦是重要的血管调节因子,能够保护血管内皮细胞,抑制血管钙化。护骨素基因敲除小鼠除发生骨质疏松外,还出现主动脉

及肾动脉中膜钙化,并且这种钙化可通过护骨素转基因得到逆转,因此认为护骨素有血管保护作用^[1,2]。

许多临床研究表明,护骨素对心血管系统有重要的调节作用。Jono 等^[3]对 201 例疑诊冠心病者行冠状动脉造影,以确定冠心病的严重程度,同时测定血清护骨素水平,结果表明,存在冠状动脉狭窄者血清护骨素水平显著高于无狭窄者,而且病变支数越多,护骨素水平越高,3 支病变者高于 1 支病变者。近来有研究表明,2 型糖尿病患者血清护骨素水平比非糖尿病患者明显增高,且与炎症和动脉僵硬有关^[4]。我们研究了 2 型糖尿病并发大血管病变患者的血清护骨素水平,以探讨血清护骨素水平与 2 型糖尿病大血管病变的关系,结果表明,糖尿病并发大血管病变患者血清护骨素水平显著高于无并发症者,回归分析发现,血清护骨素是糖尿病大血管病变的独立影响因素,说明血清护骨素水平与糖尿病大血管并发症有关,护骨素在糖尿病大血管并发症的发生中可能起一定作用。

已证实高血糖和高糖化血红蛋白是心血管独立危险因素^[5,6]。本研究发现,血清护骨素水平与 FPG 和 HbA1c 呈明显正相关,与 BMI、TG 和 TC 无相关性,与文献报道一致^[4,7]。我们还发现,2 型糖尿病患者血清护骨素与炎症因子 C 反应蛋白明显相关,提示血清护骨素水平可能与炎症有关,这与 Kiechl 等^[8]的报道一致。

2 型糖尿病并发大血管病变患者血清护骨素水平增加的原因尚不清楚,由于护骨素是血管内皮细胞的一种生存因子和动脉钙化的抑制因子,多数学者认为血管病变时护骨素水平升高是机体的一种自我保护机制,以对抗促动脉硬化、血管钙化及血管损伤的其它因子,因此护骨素水平升高不是糖尿病大血管病变的原因,而是防止血管进一步钙化、损伤的一种保护机制^[9]。

护骨素可由各种细胞产生,包括血管内皮细胞和平滑肌细胞,目前认为血管病变时护骨素水平升高是由血管内皮细胞和平滑肌细胞产生过多所致。体外细胞培养试验表明,许多炎症因子如白细胞介素 6 (interleukin, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necro-

sis factor alpha, TNF- α) 可刺激内皮细胞和人血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 产生护骨素,说明血管病变和糖尿病并发症病人血清护骨素升高可能与炎症因子刺激有关^[10]。近来的一项研究表明,血管内皮细胞表达丰富的护骨素,护骨素位于内皮细胞的 WPB (Weibel-Palade bodies) 小体内,血管损伤和炎症因子如 IL-6 和 TNF- α 可刺激 WPB 小体内护骨素易位至胞膜或进入管腔,而且表现为快速和持久的释放,该实验以直接证据支持护骨素参与血管损伤和炎症反应^[11]。

综上所述,2 型糖尿病血清护骨素水平与糖尿病大血管并发症有关,测定糖尿病患者血清护骨素水平有助于预测糖尿病慢性血管并发症的发生,但护骨素在 2 型糖尿病大血管并发症发生发展中的作用机制有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification [J]. *Genes Dev*, 1998, **12** (9): 1 260-268.
- [2] Min H, Morony S, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis [J]. *J Exp Med*, 2000, **192** (4): 463-474.
- [3] Jono S, Ikari Y, Shioi A, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2002, **106** (10): 1 192-194.
- [4] Kim SM, Leet J, Ryu OH, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with inflammation and pulse wave velocity [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, **63** (5): 594-598.
- [5] 刘长青, 许丹, 卢峰, 等. 冠心病合并糖尿病患者冠状动脉造影分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (5): 389-391.
- [6] 高玲, 陈琴, 康丽娜, 等. 糖尿病和球囊损伤对兔食饵性动脉粥样硬化形成的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (8): 591-594.
- [7] Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86** (2): 631-637.
- [8] Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. Osteoprotegerin is a risk for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2004, **109** (12): 2 175-180.
- [9] Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, et al. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications [J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, **149** (1): 39-42.
- [10] Kim H, Shin H, Kwak H, et al. RANKL regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signal transduction pathway [J]. *FASEB J*, 2003, **17** (14): 2 163-165.
- [11] Zannettino AC, Holding CA, Diamond P, et al. Osteoprotegerin (OPG) is localized to the Weibel-Palade bodies of human vascular endothelial cells and is physically associated with von Willebrand factor [J]. *J Cell Physiol*, 2005, **204** (2): 714-723.

(此文编辑 许雪梅)