

非糖尿病合并冠心病患者血浆骨桥蛋白与冠状动脉严重程度的相关性

魏芹^{1,2}, 金虹², 蒋益波³, 任晓妹⁴, 刘乃丰^{1,2}

(1. 东南大学医学院, 江苏省南京市 210009; 2. 东南大学附属中大医院心内科, 江苏省南京市 210009;
3. 泰兴市人民医院心内科, 江苏省泰兴市 225400; 4. 东南大学附属中大医院老年科, 江苏省南京市 210009)

[关键词] 骨桥蛋白; 冠心病; 稳定型心绞痛; 血管钙化

[摘要] **目的** 探讨非糖尿病合并冠心病患者血浆骨桥蛋白水平与冠状动脉严重程度的相关性。**方法** 入选 166 例因稳定型心绞痛入院的非糖尿病患者, 采集一般临床资料和常规化验指标结果, 通过酶联免疫吸附试验检测外周血骨桥蛋白水平。行冠状动脉造影明确冠心病, 按照冠状动脉病变血管数进行严重程度分组: 无冠状动脉病变组、单支冠状动脉病变组、双支冠状动脉病变组、三支冠状动脉病变组。冠状动脉钙化积分通过 64 排螺旋 CT 扫描机测定。按冠状动脉钙化积分分组: 无钙化组 (<10)、轻度钙化组 ($11 \sim 100$)、中度钙化组 ($101 \sim 400$) 和重度钙化组 (>400)。**结果** 随着冠状动脉狭窄程度和钙化程度的加重, 血浆骨桥蛋白水平呈升高趋势。血浆骨桥蛋白水平与非糖尿病合并冠心病患者冠状动脉狭窄严重程度 ($r=0.50, P<0.01$) 及冠状动脉钙化积分呈正相关 ($r=0.38, P<0.01$)。**结论** 血浆骨桥蛋白水平可能是非糖尿病合并冠心病患者冠状动脉狭窄及钙化程度的独立危险因素。

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

Associaton Between Plasma Osteopontin Levels and Severity of Coronary Heart Disease in Non-Diabetic Subjects

WEI Qin^{1,2}, JIN Hong², JIANG Yi-Bo³, REN Xiao-Mei⁴, and LIU Nai-Feng^{1,2}

(1. College of Medicine, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009; 2. Department of Cardiology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009; 3. Department of Cardiology, Peoele's Hospital of Taixing, Taixing, Jiangsu 225400; 4. Department of Geriatrics, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

[KEY WORDS] Osteopontin; Coronary Heart Disease; Stable Angina; Calcification

[ABSTRACT] **Aim** To seek the association between plasma osteopontin (OPN) levels and severity of coronary heart disease in non-diabetic subjects. **Methods** A total of 166 stable angina patients free of diabetes were enrolled in the study. Clinical characteristic of patients was recorded. Plasma OPN levels were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay method. Coronary heart disease was determined by coronary artery angiography. The extent of coronary artery stenosis was represented as the numbers of $>50\%$ stenotic vessels. Coronary artery clacification was evaluated by 64 slice spiral CT. The coronary artery clacification scores were classified into 4 categories on the basis of their severity: no calcification (≤ 10), mild calcification ($11 \sim 100$), moderate ($101 \sim 400$), severe (>400). **Results** As the severity of coronary artery calcification and coronary stenosis, plasma OPN levels were increased. Plasma OPN levels were positively associated with coronary artery calcification and coronary stenosis. **Conclusion** Plasma OPN levels can be considered as an independent factor of coronary artery calcification and coronary stenosis in coronary heart disease patient without diabetes.

骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 是最早从骨基质分离出的一种磷酸化的糖蛋白, 在人动脉粥样硬化钙

[收稿日期] 2013-11-06

[基金项目] 国家自然科学基金 (81170254, 81300227) 资助项目; 江苏省社会发展基金 (BE2011793) 资助项目

[作者简介] 魏芹, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为糖尿病慢性血管并发症, E-mail 为 weiqin1102@163.com。金虹, 博士后, 主治医师, 研究方向为心血管疾病康复治疗, E-mail 为 jinhong5985@163.com。蒋益波, 博士后, 主任医师, 副教授, 研究方向为急性心肌梗死干细胞治疗, E-mail 为 txjyb2000@163.com。通讯作者刘乃丰, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管疾病预防机制研究, E-mail 为 liunf_2006@126.com。

化斑块中大量表达,主要来源于巨噬细胞和平滑肌细胞,是钙化斑块中最早发现的钙调节蛋白质。研究表明主动脉粥样硬化斑块处 OPN 基因高表达^[1]与主动脉粥样硬化严重程度相关^[2]。OPN 能够抑制血管平滑肌细胞成骨样转化^[3]。这些研究表明 OPN 与动脉粥样硬化及血管钙化相关,已有研究发现血浆 OPN 水平与 2 型糖尿病合并无症状性冠心病患者冠状动脉钙化 (CAC) 相关^[4],但外周血 OPN 水平与非糖尿病合并冠心病患者冠状动脉严重程度之间的相关性未被阐述。

1 对象与方法

1.1 一般资料

2011 年 1 月~2013 年 6 月我院心内科因稳定型心绞痛入院非糖尿病 (空腹血糖 <7.0 mmol/L,葡萄糖耐量试验示 2 h 血糖 <11.1 mmol/L) 患者 166 例,均经冠状动脉造影检查,其中 102 例明确诊断冠心病 (即冠状动脉造影示至少一支冠状动脉狭窄≥50%),64 例排除冠心病,近三个月内急性心、肝、肾、肺等重要脏器并发症者排除。按照冠状动脉病变血管数进行严重程度分组:非冠心病组 (无冠状动脉病变)、单支病变组、双支病变组和三支病变组。

1.2 检查项目

记录研究对象的性别、年龄、身高、体重、高血压病史、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血浆 OPN 水平、吸烟史等。冠状动脉钙化积分 (CACS) 通过 64 排螺旋 CT 扫描机测定。Agaston 钙化积分条件为:CT 值 > 130 Hu,钙化面积 > 1 mm²;钙化积分的计算为:钙化面积×钙化灶峰值记分;记分规定:130~199 Hu 为 1 分,200~299 Hu 为 2 分,300~399 Hu 为 3 分,400 Hu 为 4 分,将各支血管钙化灶记分之和得出该血管的钙化总积分。按 CACS 分组:无钙化组 (<10),轻度钙化组 (10~100),中度钙化组 (100~400),重度钙化组 (>400)。外周血 OPN 水平均采用 ELISA 法检测 (试剂盒购自日本 IBL 公司),操作方法按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计学软件进行统计分析。描述性统计分析及定性资料以频数表、百分率或构成比描述;计量资料两组比较采用成组 *t* 检验,多组比较采用单因素方差分析;率的比较采用 χ^2 检验。血浆 OPN 水平与冠心病严重程度比较及各指标间的相关性采用 Logistic 回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

冠心病组和非冠心病组在年龄、性别、血浆 OPN 水平、冠状动脉钙化比例方面存在明显差异 (*P* < 0.05;表 1)。冠心病组年龄明显高于非冠心病组,冠心病组男性比例明显高于非冠心病组 (*P* < 0.01;表 1);冠心病组存在冠状动脉钙化比例明显高于非冠心病组 (*P* < 0.01),且血浆 OPN 水平亦明显高于非冠心病组 (*P* < 0.01;表 1);在吸烟史、血脂、血压、体质指数 (BMI)、血钙方面两组之间差异无显著性 (*P* > 0.05;表 1)。

表 1. 冠心病组与非冠心病组一般临床资料比较

Table 1. Clinical characteristic of patients with and without coronary heart disease

危险因素	非冠心病组 (<i>n</i> = 64)	冠心病组 (<i>n</i> = 102)	<i>P</i>
年龄 (岁)	64 ± 8	70 ± 9	<0.01
男性 (例)	35 (55%)	80 (78%)	<0.01
高血压 (例)	35 (54%)	65 (63%)	>0.05
高脂血症 (例)	34 (53%)	59 (58%)	>0.05
血钙 (mmol/L)	2.3 ± 1.1	2.2 ± 0.8	>0.05
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 7.8	24.3 ± 5.6	>0.05
吸烟史 (例)	17 (26%)	31 (30%)	>0.05
冠状动脉钙化 (例)	11 (17%)	80 (78%)	<0.01
血浆 OPN 水平 (μg/L)	395 ± 197	712 ± 310	<0.01

2.2 血浆 OPN 水平与冠心病狭窄严重程度相关性

随着冠状动脉病变支数的增加,OPN 水平呈上升趋势,但单支病变组与非冠心病组、双支病变组与单支病变组比较差异无显著性 (*P* > 0.05;表 2),双支病变组与非冠心病组比较差异有显著性 (*P* < 0.05;表 2),三支病变组分别与双支病变组和单支病变组比较,差异均有显著性 (*P* < 0.05;表 2)。

表 2. 不同程度冠状动脉狭窄组血浆 OPN 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Changes of levels of plasma OPN with the extent of coronary artery stenosis

分 组	血浆 OPN 水平 (μg/L)
非冠心病组	395 ± 197
单支病变组	490 ± 275
双支病变组	593 ± 221 ^a
三支病变组	746 ± 401 ^{abc}

a 为 *P* < 0.05,与非冠心病组比较;b 为 *P* < 0.05,与单支病变组比较;
c 为 *P* < 0.05,与双支病变组比较。

2.3 血浆 OPN 水平与 CAC 严重程度的相关性

与无钙化组、轻度钙化组、中度钙化组比较,重度

钙化组 OPN 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),中度钙化组与无钙化组比较差异亦有统计学意义($P < 0.05$);中度钙化组与轻度钙化组比较差异无统计学意义($P > 0.05$;表 3)。

表 3. 不同程度冠状动脉钙化组血浆 OPN 水平变化($\bar{x} \pm s$)
Table 3. Changes of levels of plasma OPN with the extent of coronary artery calcification($\bar{x} \pm s$)

分 组	血浆 OPN 水平($\mu\text{g/L}$)
无钙化组	213 \pm 97
轻度钙化组	267 \pm 124
中度钙化组	425 \pm 217 ^a
重度钙化组	722 \pm 306 ^{abc}

a 为 $P < 0.05$, 与无钙化组比较;b 为 $P < 0.05$,与轻度钙化组比较;c 为 $P < 0.05$,与中度钙化组比较。

2.4 血浆 OPN 水平与冠状动脉病变相关性

经年龄、性别等因素校正后,血浆 OPN 水平与冠状动脉狭窄严重程度正相关($r = 0.50, P < 0.01$),血浆 OPN 水平与 CAC 严重程度呈正相关($r = 0.38, P < 0.01$)。Logistic 回归分析,血浆 OPN 水平是冠状动脉钙化存在(OR 2.3,95% CI 1.1 ~ 7.1, $P = 0.004$)和冠心病存在(OR 5.0,95% CI 1.5 ~ 15.1, $P = 0.002$)的独立危险因素。

3 讨 论

OPN 是骨形成相关蛋白标志物之一,正常存在于矿化组织如骨骼、牙齿等组织内。近几年来,随着人们对血管钙化研究的深入,发现 OPN 亦存在于动脉粥样硬化斑块内,尤其是钙化斑块处。另外,离体研究亦发现,OPN 促进血管平滑肌细胞增殖、介导血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞的迁移^[5],促进内皮细胞迁移,抑制巨噬细胞一氧化氮合酶表达。这些都表明 OPN 在动脉粥样硬化的发展中起着重要作用。Berezin 等^[4]发现 2 型糖尿病合并无症状性冠心病患者血浆 OPN 水平明显升高,是早期冠状动脉钙化的一个标志。孙玲等^[6]研究发现血浆 OPN 水平可能在一定程度上反映了冠状动脉钙化的存在及其严重程度。我们的研究发现,冠心病组血浆 OPN 水平明显高于非冠心病组,且血浆 OPN 水平与冠心病冠状动脉狭窄严重程度明显相关,并且 Logistic 回归分析显示呈独立相关,表明血浆 OPN 水平可以反映非糖尿病冠心病患者冠状动脉狭窄的严重程度,OPN 在冠状动脉粥样硬化斑块的形成中发挥着一定的作用。血管钙化是动脉粥样硬化的病理基础,Haberi 等^[7]研究发现冠状动

脉钙化严重程度与冠状动脉狭窄严重程度相关,另有研究表明血浆 OPN 水平与透析患者的主动脉钙化呈正相关^[8]。本研究我们发现血浆 OPN 水平与非糖尿病冠心病患者冠状动脉钙化呈正相关。在体研究发现转基因 OPN 过表达小鼠主动脉中膜增厚但没有明显钙化^[9],而 OPN 基因敲除小鼠主动脉钙化明显增加^[10]。因此,OPN 水平升高也许是抑制钙化的一种保护性反应。

本研究中我们发现血浆 OPN 水平与非糖尿病合并冠心病患者冠状动脉病变严重程度独立相关,血浆 OPN 水平也许可以反映冠状动脉病变进展情况,将来还需要纵向研究观察血浆 OPN 水平与冠状动脉病变进展情况,同时还需研究血浆 OPN 水平在隐匿型心绞痛、急性冠状动脉综合征及糖尿病人群中是否存在临床意义。

[参考文献]

[1] 文伟明,雷敏,徐戈,等. 烟酸对实验性动脉粥样硬化兔主动脉骨桥蛋白表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(2): 149-151.

[2] Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, et al. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta [J]. J Clin Invest, 1993, 92(6): 2 814-820.

[3] Wada T, McKee MD, Steitz S, et al. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin [J]. Circ Res, 1999, 84(2): 166-178.

[4] Berezin AE, Kremzer AA. Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease [J]. Atherosclerosis, 2013, 229(2): 475-481.

[5] Qiu ZB, Xu H, Duan C, et al. Osteopontin is required for angiotensin II-induced migration of vascular smooth muscle cells [J]. Pharmazie, 2012, 67(6): 553-558.

[6] 孙玲,郭大璐,李保,等. 血浆骨桥蛋白水平与冠状动脉钙化及其严重程度的关系[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(6): 814-816.

[7] Haberi R, Becker A, Leber A, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenosis in patients with suspected coronary artery disease: results of 1764 patients [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(2): 451-457.

[8] Nitta K, Ishizuka T, Horita S, et al. Soluble osteopontin and vascular calcification in hemodialysis patients [J]. Nephron, 2001, 89(4): 455-458.

[9] Isoda K, Nishikawa K, Kamezawa Y, et al. Osteopontin plays an important role in the development of medial thickening and neointimal formation [J]. Circ Res, 2002, 91(1): 77-82.

[10] Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo [J]. J Exp Med, 2002, 196(8): 1 047-055.

(此文编辑 许雪梅)