

论著 · 临床研究

血清 OPG、RANKL 水平与 2 型糖尿病并发大血管病变的关系分析

张 宏

(应城市人民医院,湖北孝感 432400)

摘 要:**目的** 分析血清骨保护素(OPG)、可溶性核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)水平与 2 型糖尿病(T2DM)患者并发大血管病变的关系。**方法** 将该院 2014 年 9 月至 2017 年 6 月期间收治的 120 例 T2DM 患者纳入研究,分为研究组(并发大血管病变, $n=45$)和对照组(未并发大血管病变, $n=75$)。检测纳入研究者的颈动脉内膜中层厚度(CIMT)以评估大血管病变程度,检测血清 OPG、RANKL 及糖化血红蛋白(HbA1C)、C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)水平,并进行统计学分析。**结果** 研究组左右两侧 CIMT 均厚于对照组($P<0.05$);血清 OPG、RANKL 水平均高于对照组,OPG/RANKL 比值低于对照组($P<0.05$);研究组血清 HbA1C、CRP、Hcy 水平均高于对照组($P<0.05$)。Spearman 相关系数分析显示,血清 OPG、RANKL 水平与 CIMT、血清 HbA1C、CRP、Hcy 水平均呈正相关,OPG/RANKL 比值与 CIMT、血清 HbA1C、CRP、Hcy 水平呈负相关($P<0.05$)。**结论** T2DM 患者血清 OPG、RANKL 水平及 OPG/RANKL 比值的显著升高与并发大血管病变密切相关,临床应予以充分重视。

关键词:骨保护素; 可溶性核因子 κ B 受体活化因子配体; 2 型糖尿病; 大血管病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.07.013

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2019)07-0817-04

文献标识码:A

The relationship between serum OPG ,RANKL concentration and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Hong

(People's Hospital of Yingcheng City ,Xiaogan ,Hubei 432400 ,China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum osteoprotegerin(OPG),soluble nuclear factor κ B receptor activator ligand(RANKL) concentration and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 120 patients with T2DM treated in the hospital from September 2014 to June 2017 were enrolled in the study and divided into two groups:the study group (with macroangiopathy, $n=45$) and the control group (without macroangiopathy, $n=75$). The carotid intima-media thickness (CIMT) was measured to assess the degree of macroangiopathy,and concentrations of serum OPG,RANKL, glycosylated hemoglobin (HbA1C),C-reactive protein (CRP) and homocysteine (Hcy) were also measured for statistical analysis. **Results** The bilateral CIMT of study group were significantly thicker than those of the control group,concentrations of serum OPG and RANKL in the study group were significantly higher than those in the the control group,OPG/RANKL ratio in the study group was significantly lower than that in the control group,levels of serum HbA1C,CRP and Hcy in the study group were significantly higher than those in control group (all $P<0.05$). Spearman correlation coefficient analysis showed that serum OPG and RANKL levels were positively correlated with CIMT,serum HbA1C,CRP and Hcy levels,and OPG/RANKL ratio were negatively correlated with CIMT,serum HbA1C,CRP and Hcy levels ($P<0.05$). **Conclusion** Significant increase of serum OPG and RANKL concentration and OPG/RANKL ratio in patients with T2DM are closely related to macroangiopathy,which should be paid more attention to.

Key words:serum osteoprotegerin; soluble nuclear factor κ B receptor activator ligand; type 2 diabetes mellitus; acroangiopathy

近年来,人们生活方式的改变和老龄化进程的加速使得 2 型糖尿病(T2DM)的患病率快速增长,患病人群有年轻化趋势,已成为继心血管疾病、肿瘤之后的另一个全球共同关注的公共卫生问题^[1]。T2DM

作者简介:张宏,女,主治医师,主要从事临床内分泌科的相关研究。

本文引用格式:张宏.血清 OPG、RANKL 水平与 2 型糖尿病并发大血管病变的关系分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(7):817-820.

是以血糖增高为主要特征的具有多基因遗传倾向性的代谢性疾病,患者常常表现为多尿、多饮、多食、乏力、体质量异常改变等,大血管病变作为其常见的并发症严重影响患者的血糖控制效果及生活质量^[2]。骨保护素(OPG)作为肿瘤坏死因子受体超家族新成员,主要通过促进破骨细胞分化的强诱导剂可溶性核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)的结合来抑制骨吸收、分化及成熟。研究显示,OPG/RANKL 系统除参与骨代谢机制外,还在心血管系统疾病如糖尿病、冠心病、慢性肾病等的发生、发展方面有重要作用,尤其与血管钙化、动脉粥样硬化及内皮细胞炎症因子的释放密切相关^[3-4],虽然其在糖尿病中的确切机制尚不明确,但在临床评估微血管及大血管病变中的价值仍不可被忽视。本研究纳入了 120 例 T2DM 患者,旨在分析 OPG、RANKL 水平与大血管病变的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 9 月至 2017 年 6 月收治的 T2DM 患者 120 例,其中男 72 例,女 48 例;年龄 34~73 岁,平均(48.55±8.17)岁;体质量指数(BMI)为(26.23±2.18)kg/m²;病程 3~18 年,平均(11.36±4.60)年;其中有吸烟史的 24 例,有饮酒史的 35 例,合并骨质疏松症者 23 例。纳入标准:均进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),符合 1999 年世界卫生组织(WHO)推荐的 T2DM 诊断标准^[5],空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖(2 h PPG)≥11.1 mmol/L(非同日 2 次检测均符合);糖化血红蛋白(HbA1c)≥9.0%;纳入研究者均对本研究的目的和意义知情,并自愿参与。排除标准:患有 1 型糖尿病、妊娠期糖尿病及其他特殊类型的糖尿病者;有糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗状态者;伴有甲状腺功能亢进症、恶性肿瘤者;心肝肾功能不全者;合并呼吸和循环系统疾病、内分泌系统疾病、自身免疫性疾病及急性感染者;合并微血管病变(包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病心肌病

变等)或并发其他疾病导致的大血管病变者;临床病历资料不全者。

1.2 大血管病变诊断标准及分组 120 例患者根据是否并发大血管病变分为研究组(并发大血管病变, $n=45$)和对照组(未并发大血管病变, $n=75$)。符合以下三项中的任意一项即可诊断为大血管病变^[6]:(1)有冠心病典型的心绞痛或心肌梗死史且经动态心电图或超声心动图检查证实;(2)脑梗死且由颅脑 CT 扫描证实;(3)外周血管病变,下肢有明显的缺血性表现且彩色多普勒超声检查可见下肢动脉或颈动脉粥样硬化斑块、狭窄及闭塞。

1.3 方法

1.3.1 颈动脉内膜中层厚度(CIMT)检测 采用 CIMT 评估大血管病变程度,以彩色多普勒超声诊断仪分别测量左右两侧(分别测定膨大处及距此远心 1 cm 与近心 1 cm 处)CIMT,取左右两侧 3 次 CIMT 检测值的平均值作为检测结果,将 CIMT>1.5 mm 定义为存在动脉粥样硬化斑块^[7]。

1.3.2 实验室检查 空腹采静脉血 5 mL,离心后取血清样本,-20℃冰箱保存备用;德国罗氏全自动生化分析仪检测 FPG、2 h PPG;采用酶联免疫吸附法测定血清 OPG、RANKL 水平,并计算 OPG/RANKL 比值,试剂盒由深圳晶美生物工程公司提供;采用免疫比浊法测定血清 HbA1c、C 反应蛋白(CRP)及同型半胱氨酸(Hcy)水平,试剂盒由上海信然生化试剂公司提供;同时均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学处理 选用统计学软件 SPSS19.0 分析和处理研究数据,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;以 Spearman 相关系数分析变量间的相关性;若 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床基线资料比较 两组性别、年龄、BMI、病程、吸烟史、饮酒史等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组临床基线资料比较

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	病程($\bar{x}\pm s$,年)	吸烟史(<i>n</i>)	饮酒史(<i>n</i>)
研究组	45	25/20	50.79±8.82	27.22±3.10	12.86±4.42	10	15
对照组	75	47/28	48.66±7.34	26.11±5.08	11.96±4.50	14	20
χ^2/t		0.59	1.42	1.32	1.07	0.22	0.61
<i>P</i>		0.441	0.157	0.188	0.288	0.637	0.437

2.2 两组 CIMT 增厚情况比较 研究组左右两侧 CIMT 均明显较对照组增厚,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组血清 OPG、RANKL 水平比较 研究组血清 OPG、RANKL 水平均高于对照组,OPG/RANKL

比值均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组血清 HbA1c、CRP、Hcy 水平比较 研究组血清 HbA1c、CRP、Hcy 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 2 两组 CIMT 增厚情况比较(mm, $\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	左侧	右侧
研究组	45	1.92±0.30	1.86±0.42
对照组	75	1.11±0.38	1.06±0.44
<i>t</i>		12.19	9.81
<i>P</i>		0.000	0.000

表 3 两组血清 OPG、RANKL 水平及两者比值的比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	OPG(pg/mL)	RANKL(pg/mL)	OPG/RANKL 比值
研究组	45	237.86±53.42	159.41±51.72	1.22±1.14
对照组	75	188.16±69.50	70.12±48.13	2.91±1.49
<i>t</i>		4.11	9.57	6.54
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

表 4 两组血清 HbA1c、CRP、Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	HbA1c(%)	CRP(mg/L)	Hcy(μmol/L)
研究组	45	7.82±1.40	5.86±2.42	19.41±4.72
对照组	75	6.11±1.08	3.77±2.50	13.12±4.13
<i>t</i>		7.50	4.49	7.65
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.5 血清 OPG、RANKL 水平及 OPG/RANKL 比值与各项实验室指标的关系 血清 OPG、RANKL 水平与 CIMT,血清 HbA1c、CRP、Hcy 水平呈正相关,OPG/RANKL 比值与 CIMT,血清 HbA1c、CRP、Hcy 水平呈负相关($P<0.05$),见表 5。

表 5 血清 OPG、RANKL 水平及 OPG/RANKL 比值与多项检测指标的关系						
检测指标	OPG		RANKL		OPG/RANKL 比值	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CIMT	0.754	0.000	0.805	0.000	-0.711	0.000
HbA1c	0.605	0.000	0.585	0.001	-0.573	0.001
CRP	0.411	0.001	0.349	0.002	-0.380	0.002
Hcy	0.642	0.000	0.612	0.000	-0.597	0.000

3 讨 论

大血管病变是 T2DM 患者的主要死因,其并发症复杂,主要病理特征为动脉粥样硬化,可致脑梗死、冠心病、血栓等疾病。CIMT 值能有效地反映 T2DM 患者早期动脉粥样硬化情况,其检测过程无创,被广泛应用于 T2DM 大血管病变的辅助诊断^[8]。OPG 属于肿瘤坏死因子受体家族,其与 RANKL 及细胞核因子 κB 受体活化因子(RANK)组成 OPG/RANKL/RANK 系统,可参与调节破骨细胞分化过程,后来又 有研究报道该系统可能通过血管损伤和炎症反应而参与冠状动脉粥样硬化病变进程^[9]。其中 OPG 为肿

瘤坏死因子受体蛋白基因家族成员之一,其主要通过与成骨细胞膜上的 RANKL 结合而抑制前体破骨细胞的分化和成熟破骨细胞的活化,对骨骼代谢发挥重要作用。相关研究显示,在糖尿病患者中,血清 OPG 水平与微血管及大血管病变相关,在动脉粥样硬化病变中,OPG 可参与抑制血管钙化^[10];毛文文等^[11]则证实了 OPG 与外周血内皮祖细胞含量具有显著的相关性,OPG 可能与内皮功能紊乱有关,而且在血管病变发生发展中发挥一定作用。RANKL 是肿瘤坏死因子配体超家族成员,分跨膜型和可溶型 2 种蛋白质,可影响调节血管细胞的存活、骨化及血管壁炎症反应,故其在动脉粥样硬化及斑块稳定性中发挥重要的作用^[12]。本研究中,研究组血清 OPG、RANKL 水平均高于对照组,OPG/RANKL 比值低于对照组,亦证实了上述研究结论,而且提示并发大血管病变的患者血清 RANKL 较 OPG 增高幅度更大,OPG/RANKL 比值更低,斑块稳定性更差,动脉粥样硬化明显。在心血管疾病中,OPG/RANKL 比值决定细胞分化、成熟及功能,MORENA 等^[13]证实 OPG/RANKL 比值与冠状动脉钙化严重程度密切相关,可作为一种独立于其他心血管风险因子以外的血清敏感指标。OZ-KOK 等^[14]亦认为 OPG/RANKL 比值可用于评估冠状动脉钙化的程度及发生冠状动脉钙化的风险。

另一方面,研究组血清 HbA1c、CRP、同型半胱氨酸水平均高于对照组,提示并发大血管病变者血糖控制效果相对较差,机体炎症反应较为明显。Hcy 是一种由含硫非必需氨基酸在体内经蛋氨酸脱甲基化生成的能够反映血管损伤的氨基酸,也是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的一个重要中间产物。Hcy 可损伤血管内皮细胞,促进血小板凝聚、低密度脂蛋白氧化及平滑肌细胞增生,从而可加速血管病变的发生、发展。因此,有学者认为高 Hcy 血症是各种动脉粥样硬化疾病发生、发展的重要危险因素,并极有可能参与 T2DM 大血管病变的发生、发展^[15]。虽然目前 Hcy 导致 T2DM 大血管病变的发病机制尚未完全明确,但有学者推测可能与糖基化终末产物能增加内皮细胞对 Hcy 损伤的敏感性有关。糖基化终末产物、Hcy 损伤的协同作用可导致 T2DM 患者血管内皮细胞的损伤,而且 Hcy 能增加脂质过氧化,可提高氧化修饰型低密度脂蛋白的水平,继而形成泡沫细胞和加重动脉粥样硬化^[16]。CRP 作为最常见的促炎性因子之一,可引起炎症反应及促凝物质浓度升高导致动脉粥样硬化的形成,研究证实其直接参与动脉粥样硬化的形成和发展,且 CRP 与 T2DM 患者冠状动脉病变程度显著相关^[17]。

相关性分析结果显示,血清 OPG、RANKL 水平与 CIMT、血清 HbA1c、CRP、Hcy 水平呈正相关,OPG/RANKL 比值与 CIMT、血清 HbA1c、CRP、Hcy 水平呈

负相关。提示并发大血管病变的 T2DM 患者血清 OPG、RANKL 水平异常升高, OPG/RANKL 比值变化明显。刘莉等^[18]的报道显示 OPG、RANKL 水平与高血压和(或)糖尿病患者的心血管风险显著相关, 与本结论具有一致性。

4 结 论

临床治疗中, 除应提高对 T2DM 患者血糖控制效果外, 对血清 OPG、RANKL 水平及 OPG/RANKL 比值变化异常者更应予以充分重视, 并采取有效措施调控, 以预防大血管病变的发生。

参考文献

- [1] 崔丽梅, 吕纳强, 刘翠平, 等. 初诊 2 型糖尿病患者血清维生素 D 与大血管病变的关系[J]. 中国医药导报, 2017, 14(3): 84-87.
- [2] 翟振艳, 向林, 王浩华, 等. 2 型糖尿病患者血浆护骨素浓度与内皮依赖性血管舒张功能关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(1): 42-44.
- [3] ROYSLAND R, BONACA M P, OMLAND T A, et al. Osteoprotegerin and cardiovascular mortality in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes [J]. Heart, 2012, 98(10): 786-791.
- [4] MOHAMMADPOUR A H, SHAMSARA J, NAZEMI S, et al. Evaluation of RANKL/OPG serum concentration ratio as a new biomarker for coronary artery calcification: a pilot study[J]. Trombosis, 2012, 2012: 306263.
- [5] 曹洁, 魏琦. 成人隐性性糖尿病的临床特点和诊断依据[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(5): 802-803.
- [6] 胡礼仪, 张高明, 王洪建, 等. SAA, VCAM-1 检测在 2 型糖尿病并发大血管病变中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(8): 879-880.
- [7] 黄漓莉, 苏珂, 于健, 等. 2 型糖尿病患者大血管病变与 Hcy、CysC、hs-CRP 的关系[J]. 广东医学, 2015, 36(10): 1518-1520.

- [8] 陈涛, 黄丽华, 涂梅, 等. 2 型糖尿病大血管病变患者足背动脉内-中膜厚度与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(8): 712-715.
- [9] 罗助荣, 张克己, 林毅, 等. ACS 血清 OPG, sRANKL 与 hs-CRP 及冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(7): 499-502.
- [10] 柳诗意, 张宁, 孟祥飞, 等. 补肾活血方通过调节 OPG/RANK/RANKL 系统对慢性肾脏病大鼠血管钙化的抑制作用[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1652-1658.
- [11] 毛文文, 李会芳, 申政磊, 等. 血浆护骨素水平与内皮祖细胞在老年 2 型糖尿病患者血管病变中的关系探讨[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(5): 91-94.
- [12] 薛丽萍, 胡红琳, 夏莉, 等. 绝经前甲亢患者血 OPG 和 RANKL 水平变化及其与骨质疏松的关系[J]. 安徽医学, 2015, 36(4): 433-436.
- [13] MORENA M, DUPUY AM, JAUSSENT I, et al. A cut-off value of plasma osteoprotegerin level may predict the presence of coronary artery calcifications in chronic kidney disease patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(11): 3389-3397.
- [14] OZKOK A, CALISKAN Y, SAKACI T, et al. Osteoprotegerin/RANKL axis and progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(6): 965-973.
- [15] 刘树娇, 唐灵, 陈春莲, 等. 内脂素、同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病大血管病变的关系[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(10): 1704-1705.
- [16] 冯啸宇, 刘波. 同型半胱氨酸与 2 型糖尿病大血管病变的关系[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(5): 794-795.
- [17] 李彦东. D-二聚体对糖尿病并发血管病变临床应用探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(11): 1622-1622.
- [18] 刘莉, 叶鹏. 骨保护素与高血压和(或)糖尿病患者的心血管风险相关[J]. 中华高血压杂志, 2012, 9(20): 887.

(收稿日期: 2018-10-20 修回日期: 2019-01-12)

(上接第 816 页)

- [9] 胡文霞, 杨晋, 杨新玲, 等. 辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡相关因子在类风湿关节炎中的表达及其与血清中期因子的相关性[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(4): 224-228.
- [10] ÇETIN SORKUN H, AKBULUT M, ENLI Y, et al. Quantitative comparison of immuno-histochemical and PCR analysis of midkine expression in breast cancer types and serum midkine level[J]. Turk J Med Sci, 2016, 46(1): 219-227.
- [11] 张自力, 王高峰, 梅道启, 等. 过敏性紫癜患儿外周血单核细胞 TLR2 表达及与免疫应答的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(45): 7356-7361.
- [12] 段焰, 邹峥, 邹大卫, 等. 白细胞介素-17 与几种常见的小

儿自身免疫性疾病的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(21): 1680-1683.

- [13] UZUN S, KAYA B, CELIK K, et al. The role of midkine in the inflammatory process and its correlation with other inflammatory markers in renal transplant recipients[J]. Int J Artif Organs, 2016, 39(6): 277-281.
- [14] 李沫民, 柳旒, 张森, 等. 过敏性紫癜患儿血清中期因子变化的临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(1): 181-185.
- [15] 魏樊. MP 对 HSP 患儿 T 细胞亚群、促炎因子及临床症状的影响[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(11): 1118-1119.

(收稿日期: 2018-09-24 修回日期: 2018-12-21)