

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.005
文章编号: 1005-8982(2020)10-0022-05

血清骨标志物与2型糖尿病患者 心血管疾病风险的关系*

庄兰艮¹, 葛晓旭², 杨青青¹, 史菲菲¹, 张士荣¹, 严鸣¹

(1、蚌埠医学院第一附属医院 内分泌科, 安徽 蚌埠 233000; 2、上海交通大学附属
同仁医院 内分泌科, 上海 200336)

摘要: 目的 评估2型糖尿病(T2DM)患者中6种骨标志物(骨钙蛋白、骨桥蛋白、骨粘连蛋白、骨保护素、碱性磷酸酶和骨硬化蛋白)水平是否与心血管疾病(CVD)风险相关。**方法** 选取2015年9月—2018年12月蚌埠医学院第一附属医院收治的T2DM患者200例, 其中100例在2年的随访过程中出现了CVD。根据随访期间是否发生CVD分为CVD组和无CVD组, 每组100例。用多重试剂盒法测量血清中6种骨标志物, 使用多因素Logistic回归分析评估骨标志物与CVD风险的关系。**结果** CVD组年龄、糖尿病病程、骨钙蛋白、骨桥蛋白、骨粘连蛋白、骨保护素、碱性磷酸酶、骨硬化蛋白水平较无CVD组高($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示, 较高血浆浓度的骨桥蛋白水平 [$\hat{OR} = 5.112$ (95% CI: 1.032, 22.423), $P = 0.000$] 是T2DM患者发生CVD的危险因素。**结论** 高骨桥蛋白是T2DM患者CVD风险的独立危险因素, 而其他5种骨标志物和CVD风险无关。

关键词: 糖尿病 / 糖尿病, 2型; 心血管疾病; 骨桥蛋白质; 碱性磷酸酶; 危险因素

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Correlations between bone markers and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients*

Lan-gen Zhuang¹, Xiao-xu Ge², Qing-qing Yang¹, Fei-fei Shi¹, Shi-rong Zhang¹, Ming Yan¹

(1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China; 2. Department of Endocrinology, Tongren Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200336, China)

Abstract: Objective To assess whether six bone marker levels were associated with CVD risks in type 2 diabetic patients. **Methods** From September 2015 to December 2018, a total of 200 patients with type 2 diabetes in our hospital were selected, among whom 100 patients developed CVD during 2-year follow-up. According to whether CVD occurred during the follow-up, the patients were divided into two groups: CVD group and non-CVD group. Six bone markers (osteocalcin, osteopontin, osteonectin, osteoprotegerin, alkaline phosphatase and sclerostin) were measured by multiplex assays in baseline plasma samples. Multivariate logistic regression analysis was used to assess the association of bone markers with CVD risk. **Results** Compared with the patients without CVD, those with CVD had higher levels of age, diabetes duration, osteocalcin, osteopontin, osteonectin, osteoprotegerin, alkaline phosphatase and sclerostin (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that higher plasma osteopontin was associated with an increased CVD risk [$\hat{OR} = 5.112$ (95% CI: 1.032, 22.423),

收稿日期: 2019-12-16

* 基金项目: 安徽省自然科学基金青年项目 (No: 1908085QH31)

$P = 0.000$]. **Conclusions** High osteopontin concentration was an independent risk factor of CVD in patients with type 2 diabetes. No significant associations were found among the other five bone markers and risk of CVD.

Keywords: diabetes mellitus; cardiovascular disease; osteopontin; alkaline phosphatase; risk factors

糖尿病患者的心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 风险较正常人群增加 2 ~ 4 倍^[1]。血管钙化为钙磷沉积于血管壁的被动过程。最近有证据表明, 血管钙化是一种类似骨形成机制的主动过程, 以血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 的成骨样分化为特征, 高血糖可以诱导 VSMC 增殖, 以及一些骨标志物的表达^[2]。研究表明, 骨钙蛋白、骨桥蛋白和骨粘连蛋白通过阻断羟基磷灰石形成来抑制 VSMC 的矿化^[3-4]。然而目前缺乏前瞻性研究来证明这些骨标志物与 CVD 的关系。骨保护素可以抑制骨和血管组织中的破骨细胞分化, 被认为是血管钙化和 CVD 风险的保护因素^[5]。碱性磷酸酶能导致血管内稳态受损并增加骨代谢, 较高水平的碱性磷酸酶与 CVD 风险增加有关^[6]。而骨硬化蛋白是一种有效的骨形成抑制剂, 肾功能受损的患者骨硬化蛋白水平随着肾功能的恶化而增加^[7]。本研究旨在评估 6 种骨标志物 (骨钙蛋白、骨桥蛋白、骨粘连蛋白、骨保护素、碱性磷酸酶、骨硬化蛋白) 是否为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者 CVD 风险的相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 9 月—2018 年 12 月蚌埠医学院第一附属医院收治的 2 型糖尿病患者 200 例。根据 2 年随访期间是否发生 CVD 分为 CVD 组和无 CVD 组, 每组 100 例。纳入标准: ①年龄 >18 岁; ②符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)》^[8] 中的诊断标准。排除标准: ①纳入时已有 CVD; ②各种原发性及继发性骨代谢紊乱性疾病, 如甲状旁腺功能亢进症; ③近 3 个月内服用可能影响骨代谢的药物; ④严重的全身性疾病, 如恶性肿瘤、创伤、严重感染等。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者及其家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料的收集 包括年龄、性别、糖尿病病程、体重指数 (BMI)、收缩压; 同时收集血清学指标, 包括总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG), 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、

超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、糖化血红蛋白 (HbA1c)。用 CKD-EPI 公式计算估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)。

1.2.2 骨标志物的检测 采集受试者 5 ml 清晨空腹静脉血, 3 500 r/min 离心 5 min 取血清, 使用 MSD 电化学发光检测技术测量骨钙蛋白、骨桥蛋白、骨粘连蛋白、骨保护素、碱性磷酸酶和骨硬化蛋白, 相关操作均严格依照仪器及试剂盒说明书执行。

1.2.3 CVD 诊断标准与随访 CVD 包括冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD)、充血性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF)、外周动脉疾病 (peripheral arterial disease, PAD) 和缺血性脑卒中。如受试者发生多次 CVD, 则在分析 CVD 时考虑为第一事件。其中 CHD 诊断符合《实用内科学》^[9] CHD 相关的诊断标准, 经冠状动脉造影确诊; CHF 诊断参照《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[10] 中 CHF 相关的诊断标准。根据 2016 年美国心脏病学会 / 美国心脏协会发布的 PAD 治疗指南^[11], 踝臂指数 ≤ 0.9 作为 PAD 的诊断指标; 经头颅 CT 和 MRI 检查显示存在梗死病灶者定义为缺血性脑卒中。随访时间为 2 年, 出现 CVD 的糖尿病患者共有 100 例。CVD 组包括 CHD 70 例, CHF 11 例, PAD 10 例, 缺血性脑卒中 9 例。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数和四分位数 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 比较用 t 检验或秩和检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料及实验室指标比较

两组患者性别、吸烟、收缩压、TC、TG、HDL-C、HbA1c、eGFR、hs-CRP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而年龄、糖尿病病程、BMI、LDL-C、骨钙蛋白、骨桥蛋白、骨粘连蛋白、骨保护素、碱性磷酸酶、骨硬化蛋白水平比较, 经 t 检验或秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CVD 组高

于无 CVD 组。见表 1。

2.2 影响 T2DM CVD 发生的多因素 Logistic 回归分析

以 T2DM 发生 CVD 为因变量，以 6 种骨标志物

为自变量，其变量赋值为实测值，校正了年龄、糖尿病病程、吸烟状况、BMI、HbA1c、LDL-C 和 eGFR 水平的因素后，骨桥蛋白是 2 型糖尿病 CVD 发生的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组基线资料及实验室指标比较 (n=100)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	糖尿病病程 / [年, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	吸烟 例 (%)	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
无 CVD 组	52.7 ± 4.8	40/60	3.2 (2.4, 6.2)	44 (44.0)	25.7 ± 4.8	143.8 ± 23.8
CVD 组	58.7 ± 6.5	30/70	6.3 (2.6, 12.2)	41 (41.0)	30.4 ± 5.2	145.7 ± 23.2
t/χ ² /Z 值	3.452	192.184	236.492	2.576	2.674	0.698
P 值	0.002	0.245	0.032	0.242	0.009	0.442

组别	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c / (% , $\bar{x} \pm s$)	eGFR/[ml/ (min · 1.73m ²), $\bar{x} \pm s$]
无 CVD 组	5.71 ± 1.53	2.75 ± 0.78	3.72 ± 1.08	1.10 ± 0.45	8.2 ± 1.8	108.2 ± 21.2
CVD 组	5.90 ± 1.31	2.80 ± 0.33	4.25 ± 0.49	1.04 ± 0.43	8.3 ± 1.8	109.5 ± 19.6
t/χ ² /Z 值	0.653	0.670	2.356	0.589	0.621	0.531
P 值	0.521	0.478	0.021	0.631	0.564	0.688

组别	hs-CRP/[mg/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	骨钙蛋白 / [ng/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	骨桥蛋白 / [ng/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	骨粘连蛋白 / [ng/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	骨保护素 / (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)
无 CVD 组	3.5 (2.0, 7.2)	17.5 (10.5, 21.7)	8.8 (5.5, 12.4)	103.3 (92.2, 130.7)	191.5 ± 55.3
CVD 组	3.9 (2.5, 6.6)	21.5 (17.2, 28.7)	13.8 (11.5, 17.7)	124.6 (96.5, 171.7)	201.7 ± 57.3
t/χ ² /Z 值	582.244	249.549	41.562	176.673	2.368
P 值	0.532	0.042	0.002	0.004	0.022

组别	碱性磷酸酶 / [ng/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	骨硬化蛋白 / [ng/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	CHD 例 (%)	CHF 例 (%)	PAD 例 (%)	缺血性脑卒中 例 (%)
无 CVD 组	43.6 (30.5, 64.8)	52.7 (45.5, 76.3)	-	-	-	-
CVD 组	56.8 (46.4, 70.5)	60.9 (49.9, 78.9)	70 (70.0)	11 (11.0)	10 (10.0)	9 (9.0)
t/χ ² /Z 值	211.452	182.024	-	-	-	-
P 值	0.034	0.012	-	-	-	-

表 2 影响 T2DM CVD 发生的多因素 Logistic 回归分析参数

因素	b	S _b	Wald χ ²	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
骨钙蛋白	1.221	0.542	8.342	0.424	3.242	0.982	6.112
骨桥蛋白	1.612	0.421	14.461	0.000	5.112	1.032	22.423
骨粘连蛋白	0.982	0.948	6.321	0.145	1.231	0.783	2.123
骨保护素	1.012	0.752	7.294	0.259	1.822	0.872	3.212
碱性磷酸酶	1.231	0.596	0.340	0.244	2.124	0.924	5.221
骨硬化蛋白	1.431	0.948	5.253	0.439	1.598	0.992	2.321

3 讨论

随着社会经济的发展, 我国糖尿病患者不断增加。大量的临床研究证实, 糖尿病与 CVD 的危险因素一致, 如高血压、肥胖、吸烟、血脂异常等, 而 CVD 是影响 T2DM 患者长期预后的重要因素之一^[12]。因此, 探索发生 CVD 风险的可靠指标对降低糖尿病死亡率至关重要。最近研究显示, 血管钙化在糖尿病 CVD 的发生、发展中起到重要作用^[13]。因此本研究评估 6 种与血管钙化密切相关的骨标志物与 T2DM 患者 CVD 风险的关系。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 仅较高的骨桥蛋白水平与 CVD 风险的增加相关。

近年来研究发现, 血管钙化是 CVD 发病率和病死率的重要预测因子, 而血管钙化的发生、发展取决于血管微环境中多种骨标志物的失衡, 表现为促成骨因子的增加和 / 或抑制成骨因子的减少^[14]。本研究首次探讨了 6 种重要的骨标志物与 T2DM 患者 CVD 风险的联系, 结果提示在校正传统的危险因素下, 较高骨桥蛋白与 CVD 风险的增加存在关联。骨桥蛋白是一种多功能蛋白质, 在粥样硬化等慢性炎症性疾病中高度表达, 参与炎症因子的释放与趋化作用。在血管钙化区域, 骨桥蛋白丰度明显升高, 参与羟基磷灰石形成^[15]。因此, 血浆骨桥蛋白水平升高, 可能促进血管钙化, 进而与 T2DM 患者的 CVD 风险息息相关。

尽管本研究中未发现骨钙蛋白、骨粘连蛋白、骨保护素、碱性磷酸酶和骨硬化蛋白与糖尿病 CVD 风险存在关联, 但其作为 CVD 风险预测因子的潜在作用仍不可忽视。在老年男性 (>70 岁) 中, 较高的血浆骨钙蛋白水平与 CVD 风险降低有关, 而在老年女性这一关系却恰恰相反^[16]。在维持性血液透析患者中, 骨钙蛋白是 CVD 独立而可靠的预测因素^[17]。碱性磷酸酶水平与老年男性 CVD 风险和卒中发生率升高相关^[18]。骨硬化蛋白水平随着儿童疾病的进展而增加, 并且是骨形成的有效抑制剂, 因此减少血管钙化^[19]。然而本研究未发现 T2DM 患者的骨钙蛋白、骨粘连蛋白、骨保护素、碱性磷酸酶和骨硬化蛋白与 CVD 发病率存在关联, 考虑与下面 2 个因素有关: 其一, 纳入的病例数较少, 且 eGFR 基本在正常范围内, 与既往文献的基础疾病状态不同^[20]; 其二, 纳入患者年龄约为 60 岁, 但骨质疏松及骨折发生率较低, 部分骨标志物水平相对较低, 导致其与 CVD 缺乏关联。因此, 该阴性结果需要进一步研究证实。

综上所述, T2DM 患者血浆骨桥蛋白水平升高与 CVD 风险的增加相关, 而骨钙蛋白、骨粘连蛋白、骨保护素、碱性磷酸酶和骨硬化蛋白与 CVD 风险无关。本研究仍存在一些局限性: 首先, 本研究为单中心、小样本的研究; 其次, 纳入患者难免存在选择偏倚, 且 CVD 事件例数较少且分布不均, 可能会对结果分析产生偏倚。在今后的研究中, 尚需要大样本、多中心及前瞻性的实验进一步探讨。

参 考 文 献:

- [1] ZINMAN B, INZUCCHI S E, LACIN J M, et al. Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk[J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1218-1225.
- [2] LI T J, NI L, LIU X N, et al. High glucose induces the expression of osteopontin in blood vessels in vitro and in vivo[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(2): 201-207.
- [3] DWORACKA M, CHUKANOVA G, ISKAKOVA S, et al. New arguments for beneficial effects of alpha-lipoic acid on the cardiovascular system in the course of type 2 diabetes[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 117: 41-47.
- [4] HUO X X, GAO L L, GUO L X, et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(2): 115-124.
- [5] LINGAIAH S, MORIN-PAPUNEN L, PILTONEN T, et al. Bone markers in polycystic ovary syndrome: a multicentre study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(6): 673-679.
- [6] KUMUNUTSOR S K, APEKEY T A, KHAN H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(1): 7-17.
- [7] KUIPERS A L, MILJKOVIC I, CARR J J, et al. Association of circulating sclerostin with vascular calcification in Afro-Caribbean men[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 218-223.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10): 447-498.
- [9] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 《实用内科学》(第 14 版) [J]. *中国医刊*, 2014, 49(2): 24.
- [10] 杨杰孚. 2014 年中国慢性心力衰竭诊断和治疗指南亮点 [J]. *中华心脏与心律电子杂志*, 2014, 2(3): 20.
- [11] BARRETT C, GERHARD-HERMAN M D, GORNIK H L, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary[J]. *Vasc Med*, 2017, 22(3): NP1-NP43.
- [12] NEWMAN J D, SCHWARTZBARD AZ, WEINTRAU H S, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(7): 883-893.
- [13] SNELL-BERGEON J K, BUDOFF M J, HOKANSON J E. Vascular calcification in diabetes: mechanisms and implications[J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 391-402.

- [14] EVENEPOEL P, OPDEBEECK B, DAVID K, et al. Bone-vascular axis in chronic kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(6): 472-483.
- [15] HUNTER G K. Role of osteopontin in modulation of hydroxyapatite formation[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(4): 348-354.
- [16] HOLVIK K, van SCHOOR N M, EEKHOFF E M, et al. Plasma osteocalcin levels as a predictor of cardiovascular disease in older men and women: a population-based cohort study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(2): 161-170.
- [17] YAMASHITA T, OKANO K, TSURUTAY A, et al. Serum osteocalcin levels are useful as a predictor of cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(1): 207-214.
- [18] WANAMETHEE S G, SATTAR N, PAPCOSTA O, et al. Alkaline phosphatase, serum phosphate, and incident cardiovascular disease and total mortality in older men[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(5): 1070.
- [19] KANBAY M, SOLAK Y, SIRIOPOL D, et al. Sclerostin, cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(12): 2029-2042.

(唐勇 编辑)

本文引用格式：庄兰良，葛晓旭，杨青青，等. 血清骨标志物与 2 型糖尿病患者心血管疾病风险的关系 [J]. 中国现代医学杂志，2020, 30(10): 22-26.