

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.02.025
文章编号: 1005-8982 (2018) 02-00113-04

OPN 与 AL 患者临床特征及预后的关系

陈玉祯, 谭雪红, 卓雪芽, 叶桂样, 黄声淳, 陈胜男, 谭顺莲
(广东省佛山市中医院 检验医学中心, 广东 佛山 528000)

摘要: 目的 探讨骨桥蛋白 (OPN) 与原发性系统性淀粉样变 (AL) 临床特征及预后的关系。**方法** 选择 2005 年 3 月 -2015 年 3 月于佛山市中医院检验医学中心就诊的原发性系统性淀粉样变患者 60 例作为 AL 组, 分析不同临床特征之间的 OPN 水平。选择同期在该院进行健康查体者 60 例作为对照组, 检测两组研究对象 OPN 水平和肌钙蛋白 t (cTnT) 水平, 分析 OPN 水平与 cTnT 水平的相关性。并检测 AL 组经自体干细胞移植术治疗后不同预后患者 OPN 和 cTnT 水平。**结果** OPN 水平在 AL 患者中不同肾小球滤过率、受累器官数、纽约心脏病协会心功能分级、二尖瓣环收缩速度、射血分数、心肌质量指数及左心房直径之间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。AL 组 OPN 和 cTnT 的水平均高于对照组的水平 ($P < 0.05$), 且 OPN 水平与 cTnT 的水平呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** OPN 水平与 AL 临床特征及预后有关, 在 AL 的诊断及预后评估中具有重要的临床价值。

关键词: 骨桥蛋白; 肌钙蛋白; 原发性系统性淀粉样变

中图分类号: R363

文献标识码: A

Correlations of osteopontin with clinical characteristics and prognosis of primary systemic amyloidosis

Yu-zhen Chen, Xue-hong Tan, Xue-ya Zhuo, Gui-yang Ye, Sheng-chun Huang,
Sheng-nan Chen, Shun-lian Tan

(Laboratory Medicine Center, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan,
Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlations of serum osteopontin (OPN) level with clinical characteristics and prognosis of primary systemic amyloidosis (AL). **Methods** In this study, 60 patients with AL (AL group) treated in our hospital between March 2005 and March 2015 were enrolled. The OPN levels in the AL patients with different clinical features were analyzed. Meanwhile, 60 healthy subjects having health examination during the same period were selected as the control group. The levels of OPN and troponin t (cTnT) in the two groups were compared. Also, the correlation analysis between OPN level and cTnT level was conducted. After autologous stem cell transplantation, the levels of OPN and cTnT in the AL patients with different prognosis were detected. **Results** The OPN levels were significantly different in the AL patients with different glomerular filtration rate, number of organs involved, NYHA (New York Heart Association) classification grade of heart function, speed of mitral annular contraction, ejection fraction, cardiac mass index and diameter of left atrium ($P < 0.05$). The levels of OPN and cTnT in the AL group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Moreover, the OPN level showed a positive correlation with cTnT level ($P < 0.05$). **Conclusions** The level of OPN is related to the clinical characteristics and prognosis of primary systemic amyloidosis, and has important clinical value in the diagnosis and

prognostic evaluation of the disease.

Keywords: osteopontin; cardiac troponin t; primary systemic light-chain amyloidosis

原发性系统性淀粉样变 (primary systemic light-chain amyloidosis, AL) 是由过度生成的免疫球蛋白轻链形成不溶性的纤维状淀粉样物沉积于间质组织累及心、肝、肾、胃肠道及皮肤等多个脏器而引起的疾病^[1]。骨桥蛋白 (Osteopontin, OPN) 是一种多功能分泌型骨基质糖蛋白, 血清中 OPN 联合 N 末端前脑利钠肽检测能反映慢性心力衰竭的严重程度, 而淀粉样蛋白心脏受累是 AL 患者最主要的预后决定因素^[2-4]。本文旨在探讨 OPN 与 AL 临床特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2005 年 3 月 -2015 年 3 月于广东省佛山市中医院检验医学中心就诊的原发性系统性淀粉样变 60 例患者作为 AL 组。其中, 男性 32 例, 女性 28 例; 平均年龄 (66.2 ± 5.1) 岁。纳入标准: ①病理活检 (包括肾脏、皮肤脂肪、骨髓组织及直肠粘膜等) 刚果红染色、或电镜证实的原发性系统性淀粉样变性病的患者, 并且血清及尿液免疫固定电泳阳性或合并浆细胞病; ②无化疗禁忌症; ③适合自体肝细胞移植术治疗; ④预计生存期 >6 个月; ⑤患者均知情同意并签署知情同意书。排除标准: ①排除糖尿病肾病; ②排除其他类型系统性淀粉样变性。选取同期在本院进行健康检查者 60 例作为对照组。其中, 男性 30 例, 女性 30 例; 平均年龄 (67.4 ± 8.3) 岁。两组性别构成比及年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 研究方法

AL 组于入院后次日检测患者的肾小球滤过率、受累器官数、纽约心脏病协会 (new york heart association, NYHA) 心功能分级、二尖瓣环收缩速度、射血分数、心肌质量指数及左心房直径。其中 NYHA 心功能分级分为 ≤ II 级 (患者有心脏病, 但日常活动量不受限制或轻度受限制, 休息时无自觉症状, 一般体力活动引起过度疲劳、心悸、气喘或心绞痛) 和 III 级 (患者有心脏病, 以致体力活动受限制。休息时无症状, 但大于一般体力活动即可引起过度疲

劳、心悸、气喘或心绞痛)。所有患者经自体干细胞移植术治疗, 对于有骨髓瘤者应根据周围血或尿中单克隆免疫球蛋白水平加用左旋苯丙氨酸氮芥联合泼尼松化疗治疗。于术前及术后 1 个月采集患者肘静脉血 5 ml, 3000 r/min 离心 10 min, 收集血清置于 -80℃ 超低温冰箱保存, 用于血清 OPN 水平和血清肌钙蛋白 T (cardiac troponin, cTnT) 水平的检测。血清 OPN 水平的检测根据夹心酶联免疫分析, 使用人骨桥蛋白酶联免疫吸附试剂盒 (深圳市科润达生物工程有限公司)。在 Biotek 全自动酶标仪于 450 nm 波长检测, 检测限为 5 ng/ml。cTnT 检测采用全自动磁微粒子化学发光免疫分析仪 (美国 Beckman 公司), 心肌钙蛋白检测试剂盒检测 (上海哈灵生物科技有限公司), 以 cTnT > 0.2 ng/ml 为阳性诊断界值。同时比较术后 1 个月不同预后患者 OPN 水平和 cTnT 水平, 预后的评价方法参照 2004 年第十届国际淀粉样物质和淀粉样变性疾病专家共识所制定的标准^[5]。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 t 检验, 相关分析采用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AL 组不同临床特征间 OPN 水平的比较

AL 组不同性别和年龄的 OPN 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但不同肾小球滤过率、受累器官数、NYHA 功能分级、二尖瓣环收缩速度、射血分数、心肌质量指数及左心房直径的 OPN 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清中 OPN 和 cTnT 浓度比较

AL 组 OPN 水平为 (495 ± 135) ng/ml, 对照组 OPN 水平为 (123 ± 59) ng/ml 两组比较差异有统计学意义 ($t = 19.558, P = 0.000$)。AL 组 cTnT 水平为 (2.76 ± 1.04) ng/ml, 对照组 cTnT 水平为 (0.16 ± 0.08) ng/ml, 两组比较, 差异有统计学意义 ($t = 19.308, P = 0.000$)。AL 组 OPN 和 cTnT 的平均水平均高于对

表1 AL组不同临床特征患者OPN水平比较

临床特征	例数	OPN/ (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	t 值	P 值
性别				
男	32	462 ± 154	0.192	0.848
女	28	455 ± 168		
年龄				
>50 岁	19	432 ± 137	0.349	0.731
≤ 50 岁	41	419 ± 94		
肾小球滤过率				
>60 ml/ (min · 1.73m ²)	23	384 ± 103	5.944	0.000
≤ 60 ml/ (min · 1.73m ²)	37	559 ± 156		
受累器官数				
>4 个	29	585 ± 143	5.647	0.000
≤ 4 个	31	413 ± 127		
NYHA 功能分级				
≤ II	28	493 ± 133	3.876	0.000
III	32	759 ± 435		
二尖瓣环收缩速度				
≥ 7 cm/s	20	405 ± 125	3.293	0.002
<7 cm/s	40	535 ± 216		
射血分数				
≥ 45%	24	470 ± 96	4.709	0.000
<45%	36	617 ± 183		
心肌质量指数				
<57.5 g/m ²	27	307 ± 114	8.385	0.000
≥ 57.5 g/m ²	33	613 ± 209		
左心房直径				
<40 mm	29	385 ± 178	4.578	0.000
≥ 40 mm	31	579 ± 201		

照组。相关性的分析结果显示, OPN 水平与 cTnT 的水平呈正相关 ($r=0.894, P=0.000$)。

2.3 AL 组手术前后 OPN、cTnT 水平比较

术后 1 个月, 36 例情况好转者作为好转组, 24 例病情恶化者作为恶化组。好转组手术前后 OPN 比较, 差异有统计学意义 ($t=9.409, P=0.000$), 恶化组手术前后 OPN 比较, 差异有统计学意义 ($t=2.373, P=0.023$); 好转组手术前后 cTnT 比较, 差异有统计学意义 ($t=9.643, P=0.000$), 恶化组手术前后 cTnT 比较, 差异有统计学意义 ($t=2.715, P=0.010$), 好转组 OPN 和 cTnT 水平降低, 恶化组 OPN 和 cTnT 水平升高。见表 2。

表2 AL 组手术前后 OPN、cTnT 水平比较
(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	OPN	CTNT
好转组 (n=36)		
术前	472 ± 128	2.84 ± 0.67
术后	189 ± 73	1.27 ± 0.53
差值	283 ± 55	1.57 ± 0.14
恶化组 (n=24)		
术前	502 ± 86	2.58 ± 0.79
术后	593 ± 167	3.14 ± 0.67
差值	-91 ± 81	-0.56 ± 0.12
t 值	12.456	34.649
P 值	0.000	0.000

3 讨论

原发性系统性淀粉样变性, 又称 Lubarsch-Pick 病, 是由于沉积的淀粉样轻链蛋白沉积于组织或器官, 造成多组织器官发生不同程度的形态改变和功能障碍的疾患。据统计, 每年的发病率约为 6 ~ 10/100 万人, 患者临床的表现并不均一, 缺乏典型性, 虽然起病隐匿, 但往往出现全身器官受累, 因此早期的诊断尤为重要^[6]。OPN 是一种具有分泌性、粘附性的骨基质糖蛋白, 由于其分布的广泛性及功能的多样性, 与许多疾病的发生及发展都息息相关, 在正常的状态下, OPN 能在骨髓、肾、肺及肝等组织中表达, 而病理状态下, OPN 的表达增强。有研究表明, 血清中的骨桥蛋白水平联合其他的生化指标 (如 NT-proBNP) 与心力衰竭的严重程度紧密相关, 而淀粉样蛋白的心脏受累可导致大多数患者的死亡, 是 AL 淀粉样患者最主要预后决定因素^[7-8]。鉴于此, 本文对 OPN 与 AL 的临床特征及预后的关系进行探讨

对不同临床特征的 AL 患者 OPN 水平的分析结果显示, 具有肾小球滤过率 $\leq \text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 、受累器官数 < 4 , NYHA 功能分级为 III 级、二尖瓣环收缩速度 $< 7 \text{ cm/s}$ 、射血分数 $< 45\%$ 、心肌质量指数 $\geq 57.5 \text{ g/m}^2$ 、左心房直径 $\geq 40 \text{ mm}$ 等临床特征的 AL 患者血清中的 OPN 均处于高水平, 提示 OPN 水平与 AL 严重程度密切相关, OPN 水平高则严重程度深。cTnT 是心肌肌肉收缩的调节蛋白, cTnT 是诊断淀粉样变, 特别是由心脏淀粉样变敏感生物标记物^[9-10]。本研究结果表明, AL 组的 cTnT 水平高于对照组, 与研究报道一致^[11]。AL 组的 OPN 水平也高于对照组, 提示 OPN 水平的检测对 AL 淀粉样疾病的预测具有重要的意义。相关性的分析结果显示, OPN 水平与 cTnT 的水平呈正相关, 进一步提示 OPN 是心脏淀粉样变敏感潜在的生物标记物。

目前原发性系统性淀粉样变病并无特效疗法, 有报告造血干细胞移植可能使病情得以缓解^[12]。本文对所有患者进行自体干细胞移植术, 术后 1 个月, 好转组 OPN 和 cTnT 水平均低于恶化组, 提示 OPN 水平的检测对于经自体干细胞移植术治疗后 AL 患者预后的评估具有参考价值。

综上所述, OPN 水平的检测在原发性系统性淀粉

样变病的诊断及预后评估中具有重要的临床价值, 但具体 OPN 水平作为原发性系统性淀粉样变病的诊断的阳性值仍有待进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] KRISTEN A V, ROSENBERG M, LINDENMAIER D, et al. Osteopontin: a novel predictor of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis[J]. *Amyloid*, 2014, 21(3): 202-210.
- [2] 邓星辉, 黎红, 周伟, 等. 骨桥蛋白、基质金属蛋白酶-2 在宫颈鳞癌组织中的表达及其意义 [J]. *中国现代医生*, 2013, 51(34): 85-87.
- [3] WALLER A H, SANCHEZ-ROSS M, KALUSKI E, et al. Osteopontin in cardiovascular disease: a potential therapeutic target[J]. *Cardiol Rev*, 2010, 18: 125-131.
- [4] 张璐, 智光. 心脏淀粉样变性的诊断和治疗进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, (16)4: 437-439.
- [5] 黄湘华, 蒋松, 史明君, 等. 原发性系统性淀粉样变性的预后及危险因素分析 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(4): 304-310.
- [6] KAUFMAN G P, DISPENZIERI A, GERTZ M A, et al. Kinetics of organ response and survival following normalization of the serum free light chain ratio in AL amyloidosis[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(3): 181-186.
- [7] WOLAK T. Osteopontin-A multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236: 327-337.
- [8] PAGEL C N, WASGEWATTE WIJESINGHE D K, TAGHAVI ESFANDOUNI N, et al. Osteopontin, inflammation and myogenesis: influencing regeneration, fibrosis and size of skeletal muscle[J]. *J Cell Commun Signal*, 2014, 8(2): 95-103.
- [9] QIAN G, WU C, ZHANG Y, et al. Prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin T in patient with endomyocardial-biopsy proven cardiac amyloidosis[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2014, 11(2): 136-140.
- [10] LEUNG N, KUMAR S, DISPENZIERI A, et al. A model using cardiac troponin T, albumin and uric acid accurately predicts treatment-related mortality in patients with amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation[J]. *Amyloid*, 2010, 17(1): 63.
- [11] PALLADINI G, BARASSI A, SARAIS G. High-sensitivity cardiac troponin is the most powerful prognostic determinant and predicts progression of cardiac dysfunction in AL amyloidosis[J]. *Am J Hematol*, 2010, 17(1): 160.
- [12] 邱志祥, 王茫桔, 王莉红, 等. 自体造血干细胞移植治疗原发性淀粉样变性的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3): 187-190.

(李科 编辑)