

糖尿病肾病患者血清软骨寡聚基质蛋白水平及其与血管钙化的关系

刘聪辉, 金秀平[△]

(河北联合大学附属医院内分泌科, 河北唐山 063000)

摘要:目的 研究糖尿病肾病(DN)患者血清软骨寡聚基质蛋白(COMP)水平及其与血管钙化的关系。方法 收集Ⅳ及Ⅴ期 DN 患者 54 例(DN 组)及 28 例健康体检者(对照组),采用 ELISA 法检测血清 COMP 水平。根据胸部 X 线片主动脉弓钙化情况,将 DN 患者分为无血管钙化组和血管钙化组,比较两组的血清 COMP 水平。根据合并心血管疾病(CVD)与否,将 DN 组患者分为合并组和非合并组,比较两组血清 COMP 水平。采用 Logistic 回归分析血清 COMP 水平与血管钙化、CVD 发生率之间的关系。结果 DN 组患者血清 COMP 水平高于对照组;DN 组主动脉弓钙化者占 75.9%,其血清 COMP 水平高于无血管钙化组;合并 CVD 组患者血清 COMP 水平显著高于非合并组($P < 0.05$);血清 COMP 水平每升高 10 ng/mL,血管钙化发生风险增加 1.324 倍,CVD 发生风险增高 1.310 倍。结论 DN 患者血清 COMP 升高,血管钙化和 CVD 发生风险增加。

关键词:糖尿病肾病;心血管疾病;血管钙化;软骨寡聚基质蛋白

中图分类号:R446.6

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)32-4320-02

Serum cartilage oligomeric matrix protein and relationship with vascular calcification in diabetic nephropathy patients

Liu Conghui, Jin Xiuping[△]

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Hebei United University, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the level of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and its relationship with vascular calcification in diabetic nephropathy (DN) patients. **Methods** COMP was tested in 54 (DN) group and 28 matched healthy persons (healthy group). DN group was divided into vascular calcification group (VC) and non-vascular calcification (non VC) group. DN group was also divided into cardiovascular disease group (CVD-y) and without cardiovascular disease group (CVD-n) in view of the company of cardiovascular disease. Serum COMP levels was compared between the DN group and the control group, the VS group and the non VS group, and the CVD-y group and the CVD-n group. The correlations between COMP level and the occurrence of cardiovascular disease, the incidence of vascular calcification were estimated by Wald analysis of the application of Wald test. **Results** Serum COMP in DN group was significantly higher than the control group; Aortic arch calcification accounted for 75.9% of the DN group. The serum COMP in VC group was higher than that of non VC group, CVD-y group had higher COMP than CVD-n group old respectively with every 10 ng/mL increased in concentration of serum COMP. **Conclusion** The higher of concentration of serum COMP, the more risk of vascular calcification and CVD.

Key words: diabetic nephropathy; cardiovascular disease; vascular calcification; cartilage oligomeric matrix protein

血管钙化在糖尿病肾病(DN)患者中非常普遍。血管钙化根据钙化部位,分为内膜钙化和中膜钙化。DN 患者有中膜钙化者病死率相对增加,中膜钙化可作为预测 DN 患者心血管事件的发生及病死率的指标^[1]。因此,早期检出血管钙化,明确钙化部位意义重大。目前,可以通过血管超声、X 线片、CT 扫描或血管造影等检查协助判断有无血管钙化,但这些检查存在特异性、敏感性、耐受性、价格等多方面的不足,一般在血管钙化较严重时才能被检出。因此,寻找一种灵敏,相对简单的临床检验指标,以预测钙化的发生,对于早期检测和预防肾病晚期的心血管并发症有重要意义。近来研究发现在血管钙化过程中由血管平滑肌细胞产生的一种细胞外基质——软骨寡聚基质蛋白(COMP)发生了降解^[2],提示其可能参与了血管钙化的过程,检测血清 COMP 水平,可能对预测血管钙化及其心血管疾病的发生有一定意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院Ⅳ及Ⅴ期 DN 患者 54 例(DN 组),其中男 28 例,女 26 例,年龄 26~86 岁,平均(60.22±13.24)岁。另选性别、年龄相匹配的 28 例健康体检者(对照组),其中

男 16 例,女 12 例,年龄 23~78 岁,平均(54.79±14.68)岁。排除明显感染、肝功能损害、恶性肿瘤、骨关节炎、类风湿关节炎、近期关节损伤者。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采用 ELISA 法检测血清 COMP 水平。根据胸片主动脉弓钙化情况,将 DN 患者分为无血管钙化组(41 例)及血管钙化组(13 例),比较 DN 组与对照组、DN 有无钙化组间血清 COMP 水平。根据合并心血管疾病(CVD)与否,将 DN 组患者分为合并组(19 例)和非合并组(35 例),比较两组的血清 COMP 水平。应用 Logistic 回归分析血清 COMP 水平与血管钙化、CVD 发生率之间的关系。其中应用分析患者主动脉弓钙化情况,根据文献^[3]将胸片上表现为线性钙化伴(或)不伴斑点状钙化的划分为血管钙化组,无上述表现划分为无钙化组。以正位胸片主动脉折曲处,作水平和垂直线,其中主动脉弓钙化范围在一个象限之内为轻度钙化;钙化范围大于一个象限,但在两个象限之内者,为中度钙化;超过两个象限或者同时合并降主动脉钙化者,为重度钙化。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量

资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。应用 Logistic 回归中 Wald 检验分析血清 COMP 水平与 CVD、血管钙化发生风险之间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 DN 组患者与对照组血清 COMP 比较 DN 组患者血清 COMP 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 糖尿病肾病患者血清 COMP 与对照组比较

组别	n	COMP(ng/mL)
DN 组	54	74.84 ± 42.92*
对照组	28	21.15 ± 23.32

*: $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 DN 组患者主动脉弓钙化组与无血管钙化组比较 血管钙化组血清 COMP 水平显著高于无血管钙化组 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 主动脉弓组与无钙化组血清 COMP 浓度比较

组别	n	COMP(ng/mL)
血管钙化组	41	76.56 ± 42.38*
无血管钙化组	13	51.19 ± 21.24

*: $P < 0.05$,与无血管钙化组比较。

2.3 合并 CVD 组与未合并 CVD 组患者血清 COMP 水平比较 合并 CVD 组患者血清 COMP 水平 [(91.47 ± 49.44) ng/mL]显著高于未合并 CVD 组 [(59.04 ± 28.00) ng/mL],差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 合并 CVD 与未合并 CVD 患者血清 COMP 水平比较

组别	n	COMP(ng/mL)
合并 CVD 组	19	91.47 ± 49.44*
未合并 CVD 组	35	59.04 ± 28.00

*: $P < 0.05$,与未合并 CVD 组比较。

2.4 血清 COMP 水平与血管钙化、CVD 风险的 Wald 分析 通过 Wald 检验分析发现,在校正了性别、年龄、血压、血脂、血钙、血磷、钙磷乘积、PTH、透析龄等因素之后,血清 COMP 水平每升高 10 ng/mL,血管钙化发生风险增加 1.324 倍 (95% CI: 1.005 ~ 1.758),CVD 发生风险增高 1.310 倍 (95% CI: 1.076 ~ 1.594),见表 4、5。

表 4 血清 COMP 水平与血管钙化风险的 Wald 分析

项目	β	Wald	P	Exp(β)	95%CI
COMP	0.281	3.771	0.047	1.324	1.005 ~ 1.758
常数	-2.752	4.793	0.33	0.566	

表 5 血清 COMP 水平与 CVD 风险的 Wald 分析

项目	β	Wald	P	Exp(β)	95%CI
COMP	0.270	7.264	0.007	1.310	1.076 ~ 1.594
常数	-0.365	3.031	0.015	0.904	

3 讨 论

COMP 的研究取得很多进展,在相关研究中已经发现在预测早期关节软骨损伤和监测关节病变进程血清 COMP 水平很有价值。此外,还发现 COMP 在血管钙化过程及在部分结缔组织病中发挥一定作用^[4],进一步明确其具体作用机制,将为临床治疗提供新的途径和方法。

ELISA 法检测血清 COMP 既包含完整的 COMP 分子,也

包含 COMP 降解产物。完整的 COMP 相对分子质量为 524×10^3 ,有研究显示降解的 COMP 片段相对分子质量为 $55 \sim 65 \times 10^3$,生理状况下他们均不能通过肾小球被清除^[5-7]。本研究发现, DN 组患者血清 COMP 水平较健康人显著升高,较为合理的解释是患者体内产生 COMP 增加。

王梅等^[8]对肾衰竭血液透析患者行 X 线平片检查发现血管钙化率为 66.0%左右,其中 90.9%为大动脉钙化,中重度钙化发生率为 43.3%。可见血管钙化在肾衰竭患者中是一个普遍存在的病理过程。近年来,大量研究发现血管平滑肌细胞可以产生 COMP,主要存在于动脉中膜,参与血管平滑肌钙化过程,并在钙化过程中发生降解^[9]。本研究发现, DN 患者血清 COMP 水平高于健康人群,伴有主动脉弓钙化的患者血清 COMP 水平升高更加显著,Wald 检验分析发现血清 COMP 每升高 10 ng/mL,血管钙化发生风险增加 1.324 倍,所以这些均提示血管钙化伴有血清 COMP 水平升高,血清 COMP 很可能具有早期预测透析患者血管钙化的作用。

50%以上的终末期肾病患者死于心血管疾病,其心血管疾病病死率比普通人群高 20~30 倍,且与血管钙化有着密切关系^[11]。本研究发现,35.2%的透析患者合并心血管疾病,合并心血管疾病的患者血清 COMP 显著高于未合并患者,Wald 检验发现血清 COMP 水平每升高 10 ng/mL,心血管疾病发生危险增加 1.310 倍,所有这些间接提示血清 COMP 可能参与血管钙化。

综上所述,本研究表明 DN 患者血清 COMP 与血管钙化及心血管疾病存在一定关系。但由于时间关系,未能进行前瞻、动态研究,使得二者因果关系的探讨缺乏更直接充足的证据,有待下一步深入研究。

参考文献:

- [1] Liu CJ. The role of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the pathogenesis of arthritis[J]. Nat Clin Pract Rheumatol, 2009,5(1):38-45.
- [2] Liu FX, Li ZL, Wei ZJ. Genetic analysis and serum level of cartilage oligomeric matrix protein in patients with pseudoachondroplasia. Preliminary communication[J]. Rheumatol Int, 2010,25(5):373-378.
- [3] Jansen NW, Roosendaal G, Lundin B, et al. The combination of the biomarkers urinary C-terminal telopeptide of type II collagen, serum cartilage oligomeric matrix protein, and serum chondroitin sulfate 846 reflects cartilage damage in hemophilic arthropathy[J]. Arthritis Rheum, 2009,60(1):290-298.
- [4] Nakajima S, Naruto T, Miyamae T, et al. Improvement of reduced serum cartilage oligomeric matrix protein levels in systemic juvenile idiopathic arthritis patients treated with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab[J]. Mod Rheumatol, 2009,19(1):42-46.
- [5] 杨俊伟. 血管中膜钙化的危险因素和预防[J]. 中国血液净化, 2013,12(2):100-103.
- [6] 杜瑶瑶, 王宪, 孔炜. 细胞外基质、基质水解酶与血管钙化[J]. 生理科学进展, 2008(3):203-208.
- [7] Sunk IG, Demetriou D, Szendroedi J, et al. Cartilage biomarkers in hemodialysis patients and (下转第 4325 页)

性反应,包括抑制白细胞的趋化性及溶酶体酶的释放等。近年研究发现,围术期应用吡罗美辛可能会预防 PEP 的发生^[14-15]。由于吡罗美辛具有价格低廉、应用简便等诸多优势,如果其预防 PEP 疗效确定,那么它作为 PEP 的预防药物,将会使患者、医生以及社会均受益。

本研究共纳入 7 项随机对照研究,包括 2 170 例患者,均采用固定效应模型行 Meta 分析,分析结果提示吡罗美辛组的 PEP 发生率($RR=0.45, P<0.05$)及高淀粉酶血症的发生率($RR=0.51, P<0.05$)显著低于安慰剂/空白对照组。并且预防应用吡罗美辛后其所发生 PEP 的严重程度($RR=0.43, P<0.05$)也较安慰剂/对照组明显为轻,从而可以得出吡罗美辛能有效的预防 PEP 的发生之结论。另外,本研究未发现应用吡罗美辛预防 PEP 可引发严重不良反应或并发症,表明应用吡罗美辛预防 PEP 安全性较好。

对于吡罗美辛应用时间的选择,ERCP 术前 30 min 应用吡罗美辛纳肛被证实相较于安慰剂/空白对照组可有效降低 PEP 发生率($RR=0.36, P<0.05$)。Montano 等^[7]于 ERCP 术前 2 h、应用吡罗美辛,Sotoudehmanesh 等^[8]于 ERCP 术前立即应用吡罗美辛及 Elmunzer 等^[13]于 ERCP 术后立即应用吡罗美辛,3 组研究也均提示应用吡罗美辛后 PEP 发生率明显降低,但是单从用药时间方面考虑尚缺乏更多试验数据支持。从吡罗美辛的药代动力学角度分析,口服药物 1.0~4.0 h 即可达到血药浓度峰值,通过直肠给药吸收则更迅速,血浆蛋白结合率为 99%,其半衰期约为 4.5 h^[16],因此提示我们于 ERCP 术前应用药物可能更有利于术中即达到有效血药浓度,从而更有效的预防 PEP。

综上所述,吡罗美辛具有使用方便、价格低廉、不良反应少等优点,围术期应用吡罗美辛可有效的预防 PEP 的发生,且安全可靠。本研究的结论建立在多个临床随机对照试验的基础上,行 Meta 分析“倒漏斗图”显示不对称,考虑可能存在发表偏倚。同时荟萃分析并非试验性研究,质量控制标本并不能保证完全一致,还需要更严谨的大样本多中心随机对照试验的进一步验证。

参考文献:

- [1] 李兆申,许国铭,孙振兴,等.诊断性与治疗性 ERCP 早期并发症与处理[J].中华消化内镜杂志,2002,19(2):77-80.
- [2] Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review [J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59(7): 845-864.
- [3] Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, et al. Risk factors for post ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(1): 139-147.
- [4] Feurer ME, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis: review of current preventive strategies [J]. *Curr Opin Gastroen-*
- [5] terol, 2012, 28(3): 280-286.
- [5] Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, et al. Morphine responsiveness of chronic pain: double-blind randomised crossover study with patient-controlled analgesia [J]. *Lancet*, 1992, 339(8806): 1367-1371.
- [6] Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus [J]. *Gastrointest Endosc*, 1991, 37(3): 383-393.
- [7] Montano Loza A, Rodriguez Lomeli X, Garcia Correa JE, et al. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2007, 99(6): 330-336.
- [8] Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(5): 978-983.
- [9] 夏挺松,刘鹏飞.直肠非甾体类抗炎药对 ERCP 术后胰腺炎的预防作用[J].中华消化内镜杂志,2010,27(6):301-302.
- [10] 徐俊荣,楚有良,韩坤,等.吡罗美辛在预防 ERCP 术后胰腺炎中作用的研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(9):858-860.
- [11] 钱健清,戴建军,王卫军,等.吡罗美辛对内镜下逆行性胰胆管造影术后胰腺炎的预防[J].中华胰腺病杂志,2011,11(5):326-328.
- [12] 林涛,周毅,王钧,等.吡罗美辛预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎和高淀粉酶血症的临床研究[J].中华消化内镜杂志,2012,29(4):185-187.
- [13] Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1414-1422.
- [14] Gross V, Leser HG, Heinisch A, et al. Inflammatory mediators and cytokines-new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis [J]. *Hepatogastroenterology*, 1993, 40(6): 522-530.
- [15] Makela A, Kuusi T, Schroder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1997, 57(5): 401-407.
- [16] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版社,2009:1359-1361.

(收稿日期:2014-07-15 修回日期:2014-09-22)

(上接第 4321 页)

- the effect of beta2-microglobulin on articular chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(11): 1336-1342.
- [8] 王宓,王梅,甘良英,等.血液透析患者血浆胎球蛋白 A 水平及其与血管钙化的关系 [J]. *中国血液净化*, 2007, 6

(5): 263-266.

- [9] 蔡宏,严玉澄,陆任华.腹主动脉钙化评分可预估血液透析患者的冠状动脉钙化程度 [J]. *中国血液净化*, 2013, 12(4): 189-194.

(收稿日期:2014-06-10 修回日期:2014-09-22)