

颈不成熟足月引产中的应用[J].海南医学,2017,28(9):1513~1515.

脉滴注对足月妊娠初产妇产程和母婴结局的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(6):1134~1137.

[9] 钟苑仪,李瑞满,蒋春林.宫颈扩张双球囊联合缩宫素静

【文章编号】1006-6233(2019)10-1608-04

## 2型糖尿病合并微血管病变患者血清骨桥蛋白水平的变化及临床意义

王亚梅, 上官海燕, 仲彬, 李杰, 陈晓倩, 罗倩

(江苏省南京市中心医院内分泌科, 江苏 南京 210018)

**【摘要】目的:**分析2型糖尿病(T2DM)合并微血管病变患者血清骨桥蛋白(OPN)水平的变化及临床意义。**方法:**选取T2DM患者265例,根据是否合并微血管病变分为单纯T2DM组(A组)152例和微血管病变组(B组)113例,选取来我院体检的健康志愿者为对照组(N组)80例,比较三组间OPN差异。同时比较T2DM患者无糖尿病肾病组(NDN组)、糖尿病肾病组(DN组)血清OPN水平差异,比较T2DM患者无糖尿病视网膜病变组(NDR组)、DR非增殖期组(NPDR组)、DR增殖期组(PDR组)的血清OPN水平差异。**结果:**B组OPN水平明显高于A组、N组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。DN组OPN水平高于NDN组,NPDR组OPN水平高于NDR组,PDR组OPN水平高于NPDR组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。二元Logistic回归分析显示,OPN是T2DM患者合并微血管病变的独立危险因素。ROC曲线评价血清OPN水平对2型糖尿病合并微血管病变的诊断价值,为中度预测性能(AUC为0.787)。**结论:**血清OPN水平与T2DM患者微血管病变的发生及严重程度相关。

**【关键词】** 骨桥蛋白; 2型糖尿病; 微血管病变; 糖尿病肾病; 糖尿病视网膜病变

【文献标识码】A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.10.006

## Changes and Clinical Significance of Serum Osteopontin Levels in Type 2 Diabetic Patients with Microangiopathy

WANG Yamei, SHANGGUAN Haiyan, ZHONG Bin, et al

(Central Hospital of Nanjing, Jiangsu Nanjing 210018, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the change of osteopontin (OPN) in type 2 diabetic (T2DM) patients with microangiopathy. **Methods:** 265 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were divided into simple type 2 diabetes mellitus (group A) 152 cases and microangiopathy group (group B) 113 cases. Eighty healthy volunteers who came to our hospital for physical examination were selected as control group (group N). The differences of OPN among the three groups were compared. The difference of serum OPN level between non-diabetic nephropathy group (NDN group) and diabetic nephropathy group (DN group) was compared. The difference of serum OPN level between non-diabetic retinopathy group (NDR group), non-proliferative phase group (NPDR group) and proliferative phase group (PDR group) was compared. **Results:** The level of OPN in group B was significantly higher than that in group A and group N ( $P < 0.05$ ). The level of OPN in DN group was higher than that in NDN group, NPDR group was higher than that in NDR group, and PDR group was higher than that in NPDR group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Bivariate Logistic regression analysis showed that OPN was an independent risk factor for microangiopathy in patients with T2DM. ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of serum OPN level in type 2 diabetes mellitus with microangiopathy, which was moderately predictive (AUC 0.787). **Conclusion:** Serum OPN level is correlated with the occurrence and severity of microangiopathy in patients with T2DM.

**【Key words】** Osteopontin; Type 2 diabetes; Microangiopathy; Diabetic nephropathy; Diabetic

retinopathy

伴随经济水平的提高及社会人口老年化,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病率逐渐增高,表现在肾脏、视网膜等方面的微血管并发症也随之增多。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)广泛分布在骨骼、肾脏、视网膜等多种组织器官中,在细胞的趋化、聚集、粘附、增殖和迁移中起重要作用。本研究通过分析T2DM患者微量白蛋白尿、视网膜病变及OPN等指标,了解OPN与2型糖尿病患者微血管病变的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取2015年4月至2018年6月在我院内分泌科就诊的T2DM患者265例,根据是否合并微血管并发症,分为单纯T2DM组(A组)152例和微血管病变组(B组)113例。T2DM患者根据有无糖尿病肾病,分为无糖尿病肾病组(NDN组)187例和糖尿病肾病组(DN组)78例。T2DM患者根据有无糖尿病视网膜膜病变及其严重程度,分为无糖尿病视网膜膜病变(NDR组)196例,糖尿病视网膜膜病变非增殖期(NPDR组)47例,糖尿病视网膜膜病变增殖期(PDR组)22例。对照组(N组)为来我院体检的健康志愿者80例,性别、年龄与T2DM各亚组匹配。糖尿病微血管病变为符合DN和(或)DR诊断标准者。DN的诊断通过检测尿微量白蛋白/肌酐比值(the urinary ratio of albumin to creatinine, ACR),并根据《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》,将 $ACR \geq 30mg/g$ 定义为糖尿病肾病。DR的诊断根据患者眼底检查结果,并按照《糖尿病视网膜膜病变的国际临床分级标准(2002年)》诊断。排除标准:①糖尿病急性并发症;②急慢性感染;③肾小球肾炎及间质性肾炎、肾病综合征;④并发严重心、肝、肾等疾病或血液系统疾病或免疫系统疾病者;⑤近期外

伤或手术者。

1.2 方法:由内分泌专业人员收集受试者基本信息,包括性别、年龄、糖尿病病程,按国际标准测量身高、体重,体重指数(body mass index, BMI)。所有受试者过夜空腹10h以上,次日清晨抽取肘静脉血,采用普朗DNM-9606酶标免疫分析仪测定OPN(试剂盒由美国Biovision公司生产);采用日本OLYMPUS-AU2700全自动生化分析仪测定常规生化指标如空腹血糖(FPG)、血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -Mb)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等;采用Afinion AS100分析仪测定ACR和糖化血红蛋白(hemoglobin a1c, HbA1c);根据Scr、年龄、性别和体重等变量估测肾小球滤过率(GFR)。由我院专业眼科医生采用TRC-NW200免散瞳眼底相机检查视网膜。

1.3 统计学处理:采用SPSS22.0软件进行统计学分析,正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用t检验;多组间比较采用单因素方差分析并进行组间两两比较(SNK法);OPN与T2DM患者微血管病变的相关性分析采用Pearson相关分析及二元Logistic回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线来评价OPN诊断微血管病变的临床价值。

2 结果

2.1 各组一般资料及实验室指标的比较:与N组比较,A组FPG、HbA1c、BUN、 $\beta_2$ -Mb、ACR、TC、TG、LDL-C、OPN高于N组,GFR低于N组( $P < 0.05$ )。与A组比较,B组病程、FPG、HbA1c、Scr、 $\beta_2$ -Mb、ACR、TC、TG、LDL-C、OPN高于A组,GFR低于A组( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 各组一般资料及实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	A组	B组	N组
例数(男/女)	152(85/67)	113(63/50)	80(43/37)
年龄(岁)	56.5±8.3	59.1±9.4	56.7±5.5
病程(年)	5.5±3.2	9.8±5.1 <sup>#</sup>	0
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.9±4.2	25.1±3.6	24.7±4.8
FPG(mmol/L)	7.09±2.62 <sup>*</sup>	8.52±2.04 <sup>**</sup>	5.46±0.78
HbA1c(%)	7.98±1.90 <sup>*</sup>	9.02±2.16 <sup>**</sup>	5.61±0.44
BUN(mmol/L)	8.54±3.15 <sup>*</sup>	8.99±2.67 <sup>*</sup>	7.52±2.01

Scr(μmol/L)	70.2±19.1	78.4±25.3 <sup>*#</sup>	67.9±18.3
GFR(mL/min)	102.4±23.1 <sup>*</sup>	79.7±19.6 <sup>**</sup>	115.9±28.7
β2-Mb(mg/L)	2.43±0.84 <sup>*</sup>	4.65±0.48 <sup>**</sup>	1.96±0.21
ACR(mg/g)	13.22±5.35 <sup>*</sup>	66.67±9.35 <sup>**</sup>	9.67±3.32
TC(mmol/L)	4.97±1.14 <sup>*</sup>	5.32±1.52 <sup>**</sup>	4.61±1.43
TG(mmol/L)	2.23±1.08 <sup>*</sup>	2.72±1.40 <sup>**</sup>	2.05±0.82
HDL-C(mmol/L)	1.05±0.22	1.02±0.19	1.09±0.28
LDL-C(mmol/L)	2.81±0.96 <sup>*</sup>	2.89±0.92 <sup>**</sup>	2.36±0.71
OPN(ng/mL)	45.21±12.04 <sup>*</sup>	61.76±18.59 <sup>**</sup>	38.20±10.23

注:与N组比较,\*P<0.05;与A组比较,#P<0.05

2.2 T2DM患者各亚组及对照组OPN水平的比较:见图1、图2。

Mb、ACR呈正相关,与GFR呈负相关,与年龄、病程、BMI、TC、TG、HDL-C、LDL-C不相关,见表2。

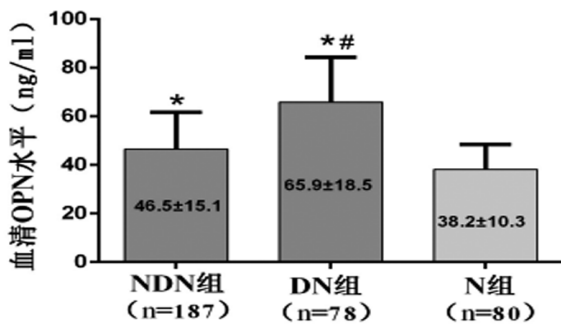


图1 T2DM患者NDN组、DN组及N组血清OPN水平变化  
注:与N组比较,\*P<0.05;与NDN组比较,#P<0.05

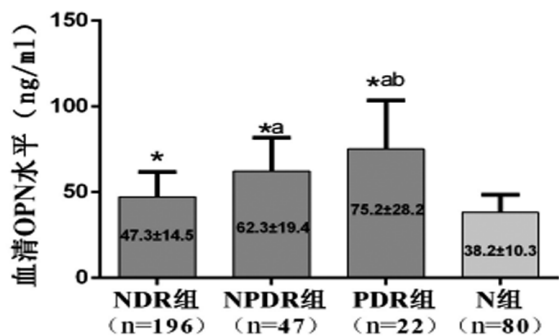


图2 T2DM患者NDR组、NPDR组、PDR组及N组血清OPN水平变化  
注:与N组比较,\*P<0.05;与NDR组比较,aP<0.05;与DNPR组比较,bP<0.05

2.3 血清OPN水平的相关因素分析:Person相关分析提示,血清OPN水平与FPG、HbA1c、BUN、Scr、β2-

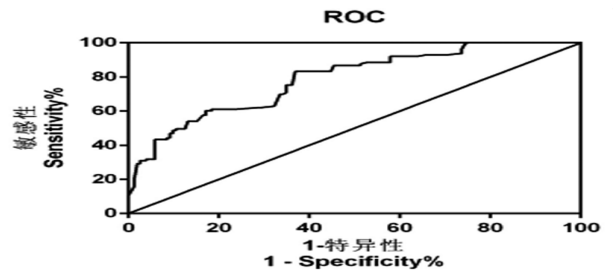


图3 血清OPN水平诊断T2DM合并微血管病变的ROC曲线

2.4 T2DM患者合并微血管病变的Logistic回归分析:以T2DM患者是否合并微血管病变为因变量,以年龄、病程、BMI、FPG、HbA1c、GFR、β2-Mb、ACR、TC、TG、LDL-C、OPN为自变量,行二元逐步Logistic回归分析,校正年龄、病程、BMI、FPG、HbA1c、GFR、β2-Mb、ACR、TC、TG、LDL-C后,结果显示OPN是T2DM患者合并微血管病变的独立危险因素,见表3。

2.5 血清OPN水平诊断微血管病变的ROC曲线:对血清OPN水平进行ROC曲线分析并计算曲线下面积(AUC),结果显示,血清OPN水平的AUC为0.787(95%CI 0.733~0.841)。截断值取56.65ng/mL时,诊断微血管病变的敏感性为83.19%,特异性为63.16%,见图3。

### 3 讨论

T2DM是一种严重影响人类健康的常见病,发病隐匿,早期常无明显症状,许多患者出现症状就诊时就已合并微血管并发症。糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)和糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)是T2DM微血管并发症的主要表现形式<sup>[1]</sup>。研究

发现,许多炎症因子参与了糖尿病微血管病变的发病过程<sup>[2]</sup>。

OPN 是一种由巨噬细胞、上皮细胞、内皮细胞等表达的非胶原骨基质蛋白,在细胞趋化、粘附、增殖、迁移等过程中起重要作用<sup>[3]</sup>。近年来,对 OPN 与 T2DM 微血管病变尤其是糖尿病肾病的相关研究越来越多<sup>[4]</sup>。有研究发现<sup>[5]</sup>,T2DM 伴微量白蛋白尿患者尿 OPN 水平明显增高,尿 OPN 是反映肾小球损伤的生物学标志物。还有研究表明<sup>[6]</sup>,1 型糖尿病伴有微血管病变患者血清 OPN 水平明显高于不伴微血管病变者,OPN 可作为鉴别 1 型糖尿病合并微血管病变的具有高度敏感性和特异性的指标。本研究显示,T2DM 患者 DN 组血清 OPN 水平明显高于 NDN 组,血清 OPN 水平与 BUN、Scr、 $\beta$ 2-Mb、ACR 呈正相关,与 GFR 呈负相关,提示 OPN 与糖尿病肾病的发病密切相关,但影响蛋白尿形成的具体机制还有待进一步研究。

在糖尿病视网膜病变的发生过程中,随着血管内皮损伤的加重,由于广泛视网膜缺血,出现渗出性改变,促血管生成物质增加,引起新生血管形成,从而导致增殖期病变<sup>[7]</sup>。本研究发现,T2DM 患者视网膜病

变发展至增殖期时,OPN 水平明显增高,这与 Zhang X 等学者研究结果一致<sup>[8]</sup>,提示 OPN 可能参与视网膜增殖期炎症反应的过程,血清 OPN 水平可反映糖尿病视网膜病变严重程度。

本研究结果还显示,血清 OPN 水平是 T2DM 患者发生微血管病变的独立危险因素,可用于提示 T2DM 患者早期微血管并发症的存在。这可能由于,糖尿病肾病、视网膜病变的主要病因都是微血管病变,血管内皮损伤伴随着慢性炎症反应,巨噬细胞、内皮细胞高表达 OPN,参与这种慢性炎症反应过程。本研究采用 ROC 曲线分析评价血清 OPN 水平对 2 型糖尿病合并微血管病变的诊断价值,发现曲线下面积(AUC) 0.787,为中度预测性能。血清 OPN 水平为 56.65ng/mL 时,其诊断 2 型糖尿病合并微血管病变的敏感性、特异性均较高。因此,对于血清 OPN 水平>56.65ng/mL 的 T2DM 患者,需进一步行眼底、尿微量蛋白及肾脏功能等检查,明确有无微血管病变。

综上所述,T2DM 出现微血管病变时血清 OPN 水平明显增高,OPN 与 T2DM 微血管病变密切相关,具体机制有待进一步研究。

表 2 血清 OPN 水平的相关因素分析

项目	FPG	HbA1c	BUN	Scr	GFR	$\beta$ 2-Mb	ACR
r	0.346	0.283	0.173	0.337	-0.194	0.498	0.627
P	0.008	0.012	0.005	0.011	0.014	0.012	0.002

表 3 血清 OPN 水平与 T2DM 微血管病变发生关系的 Logistic 回归分析

$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
2.947	0.724	9.812	1.125	1.014~2.215	0.003

【参考文献】

[1] Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, et al. diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement [J]. Clin Endocrinol Metab, 2017, 102: 4343~4410.

[2] Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, et al. contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus [J]. Compr Physiol, 2018, 9(1):1~58.

[3] Icer MA, Gezmen-Karadag M. the multiple functions and mechanisms of osteopontin [J]. Clin Biochem, 2018, 59: 17~24.

[4] Sharif S, Bots ML, Schalkwijk C, et al. association between bone metabolism regulators and arterial stiffness in type 2 diabetes patients [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2018, 28:

1245~1252.

[5] Al-Malki AL. assessment of urinary osteopontin in association with podocyte for early predication of nephropathy in diabetic patients [J]. Dis Markers, 2014, 493736.

[6] Abo El-Asrar M, Ismail EAR, Thabet RA, et al. osteopontin as a marker of vasculopathy in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: relation to vascular structure [J]. Pediatr Diabetes, 2018.

[7] Rubsam A, Parikh S, Fort PE. role of inflammation in diabetic retinopathy [J]. Int Mol Sci, 2018; 19: 942~948.

[8] Zhang X, Chee WK, Liu S, et al. association of plasma osteopontin with diabetic retinopathy in Asians with type 2 diabetes [J]. Mol Vis, 2018, 24: 165~173.