

类风湿关节炎患者骨桥蛋白水平与脉搏波传导速度的相关性研究

刘晓年(湖南省衡东县人民医院检验科 421400)

【摘要】 目的 探讨类风湿关节炎(RA)患者血浆骨桥蛋白(OPN)水平与脉搏波传导速度(PWV)的关系。**方法** 分别采用酶联免疫吸附试验法和全自动动脉硬化检测仪测定 80 例 RA 患者(观察组)和 40 例健康体检者(对照组)的血浆 OPN 水平和 PWV,同时测定两组的超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 观察组血浆 OPN、血清 hs-CRP、TNF- α 水平和 PWV 明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$, $t = 9.356, 3.311, 8.560, 11.628$)。RA 患者血浆 OPN 水平与 PWV($r = 0.425, P < 0.01$)、hs-CRP($r = 0.342, P < 0.01$)和 TNF- α ($r = 0.286, P < 0.05$)呈显著正相关。**结论** RA 患者血浆 OPN 明显增高,可能与体内炎症反应和心血管病发生的危险性密切相关。

【关键词】 类风湿关节炎; 骨桥蛋白; 脉搏波传导速度
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.09.027 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)09-1075-02

Analysis of the association between osteopontin level and pulse wave velocity in rheumatoid arthritis LIU Xiao-nian
(People's Hospital of Hengdong County, Hengdong, Hunan 421400, China)

【Abstract】 Objective To examine the relationship between plasma osteopontin(OPN)level and pulse wave velocity(PWV)in rheumatoid arthritis(RA). **Methods** ELISA and auto arterial tonometry were used for measuring the plasma OPN levels and PWV between 80 RA patients(observation group)and 40 healthy people(control group), and the levels of hs-CRP and TNF- α were detected. **Results** The levels of plasma OPN, serum hs-CRP, TNF- α and PWV were remarkably higher in the observation group than those in the control group, with significant differences between two groups(all $P < 0.01$, $t = 9.356, 3.311, 8.560$, and 11.628 respectively). The plasma OPN levels of the RA patients were positively related to those of PWV($r = 0.425, P < 0.01$),hs-CRP($r = 0.342, P < 0.01$)and TNF- α ($r = 0.286, P < 0.05$). **Conclusion** The significant rise of plasma OPN levels in RA patients may be closely related to the inflammation reaction and cardiovascular risk.

【Key words】 rheumatoid arthritis; osteopontin; pulse wave velocity

类风湿关节炎(RA)是一种病因不明的以对称性多关节炎症为特征的慢性进行性、全身性自身免疫性疾病。近年来研究发现,RA 患者的动脉粥样硬化及心血管的发病率明显增高,因动脉粥样硬化所致的心血管疾病是其最常见的死因^[1]。骨桥蛋白(OPN)是由骨基质中成骨细胞和破骨细胞产生的非胶原蛋白,是一种与炎症过程密切相关的促炎症细胞因子。有研究表明,OPN 在强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮和 RA 等自身免疫性疾病的病理部位过高表达,可能参与了风湿免疫性疾病的发病^[2]。因此,OPN 作为自身免疫性疾病其发病潜在的关键因子也已成为人们关注的焦点。本研究旨在探讨 RA 患者血浆 OPN 水平与心血管病死亡独立预测因素脉搏波传导速度(PWV)的相关性,以期为 RA 患者心血管疾病的发病机制和诊疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 12 月至 2010 年 12 月来本院就诊的 RA 患者 80 例,其诊断均符合美国风湿病学会 1987 年修订的类风湿关节炎诊断标准^[3]。其中男 60 例,女 20 例;年龄 49~72 岁,平均(58.2±10.5)岁;病程 4~24 个月,平均(10±6)个月。排除标准:心肌梗死、缺血性脑卒中、高血压、糖尿病、使用降血压药物、使用他汀类药物、使用非甾体类抗炎药物等。选择同期性别、年龄相匹配的 40 例健康体检者作为对照组。两组在年龄、性别、病程、体质指数、血压、血脂、血糖和吸烟

史等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法

1.2.1 OPN 测定 两组受试者禁食 8~12 h,次晨采 5 mL 静脉血置于 EDTA 抗凝管,离心后取血浆置-80℃冰箱冻存。血浆 OPN 水平检测采用酶联免疫吸附试验法,试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供,严格按说明书进行操作。

1.2.2 PWV 测定 采用日本科林公司生产的 VP1000 全自动动脉硬化检测仪测定两组受试者的 PWV。受试者取仰卧位,以右侧颈总动脉和股动脉为测量部位,将压力感受器置于动脉搏动最明显处,测量颈动脉与股动脉直接距离,并计算 PWV。PWV 测定 10 个连续搏动,含一个完整的呼吸周期。连续记录 16 个 PWV 测定值,去掉 3 个最大值和 3 个最小值,取余下的 10 个 PWV 的平均值作为最后测定值。

1.2.3 其他项目测定 采用免疫透射比浊法检测两组受试者血清 hs-CRP,试剂盒由上海捷门生物技术合作公司提供;采用酶联免疫吸附试验法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒由上海科华有限公司提供;同时检测两组受试者的血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和血糖(FBG)等指标,并记录年龄和性别,测量血压、体质量、身高,计算体质指数(BMI)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS16.0 统计分析软件包进行分

析。OPN、hs-CRP、TNF- α 和 PWV 等计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据比较采用 t 或 t' 检验。性别、吸烟史等计数资料采用 Pearson χ^2 检验。相关分析采用 Spearman 相关。PWV 与年龄、血压、血脂、OPN 等其他多个自变量之间的线性关系分析采用多元逐步回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组人群血浆 OPN、血清 hs-CRP、TNF- α 水平和 PWV 的比较 观察组血浆 OPN、血清 hs-CRP、TNF- α 水平和 PWV 明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01, t = 9.356, 3.311, 8.560, 11.628$)。见表 1。

表 1 两组人群 4 项指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	OPN (ng/mL)	PWV (m/s)	hs-CRP (mg/L)	TNF- α (ng/mL)
RA	80	9.5 $\pm$ 2.8	8.6 $\pm$ 2.2	4.8 $\pm$ 1.6	12.6 $\pm$ 5.5
对照组	40	4.6 $\pm$ 2.5	7.1 $\pm$ 2.6	2.5 $\pm$ 0.8	2.4 $\pm$ 0.9
<i>t</i>	—	9.356	3.311	8.560	11.628
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: — 表示无数据。

2.2 RA 患者血浆 OPN 水平与 PWV 的相关性 RA 患者血浆 OPN 水平与 PWV ($\gamma = 0.425, P < 0.01$)、hs-CRP ($\gamma = 0.342, P < 0.01$) 和 TNF- α ($r = 0.286, P < 0.05$) 呈显著正相关。以 PWV 为应变量, 以年龄、血压、血脂、OPN、hs-CRP 和 TNF- α 等为自变量进行多元逐步回归分析, 结果显示, OPN 是 PWV 独立影响因素, $P < 0.05, r^2 = 0.446$ 。

3 讨 论

RA 以滑液炎症和增生为特征, 主要破坏关节内滑膜、软骨及软骨下骨等。RA 作为一种自身免疫性疾病, 其发病机制尚未完全阐明, 可能是遗传因素、免疫损伤、使用抗风湿药物等多种因素综合作用的结果。RA 患者的冠心病发生率、心血管事件早期病死率均显著增加。传统的心血管危险因素不能完全解释其动脉粥样硬化的形成和心血管事件的高发生率, 尤其是与炎症密切相关关节外受累的患者, 具有更高的心血管疾病病死率。有研究发现, 自 RA 发病开始, 动脉粥样硬化就加速形成, 并且 RA 病情持续越长, 动脉粥样硬化就越严重, 增加了 RA 患者患心血管疾病的风险^[4]。这些均提示 RA 在心血管损伤的发生和发展过程中具有重要作用。动脉血管壁结构和功能的改变是心血管病发生和发展的基础, 并且动脉僵硬度改变早于结构改变, 动脉僵硬度可通过测量 PWV 来反映。PWV 不仅能综合反映各种危险因素对心血管的损伤, 而且还是心血管事件的独立预测因子, 对心血管疾病药物的干预治疗有重要的指导价值, 因此在心血管领域具有广阔的临床应用前景^[5]。本组资料显示, RA 患者的 PWV 明显高于对照组, 这与 Maki-Petaja 等^[6]的研究结果相一致, 表明 RA 患者的 PWV 水平明显增加, 进一步证实了 PWV 的增高与 RA 患者的动脉粥样硬化密切相关。其病理机制可能与内皮功能紊乱、炎症、胰岛素抵抗、血脂障碍和遗传因素有关。提示针对 PWV 进行早期干预、逆转 RA 患者动脉弹性异常有利于降低其心脑血管事件的发生。慢性炎症反应是 RA 的显著特征, 而慢性炎症反应与心血管疾病有关, CRP 和 TNF- α 水平是预测心血管疾病发生的有效指标。本组资料显示, RA 患者的血清 hs-CRP 和 TNF- α 水平明显高于对照组, 进一步证实了 RA 患者体内存在

慢性炎症反应, 这可能是 RA 患者的冠心病发生率、心血管事件早期病死率显著增加的原因之一, 其原因可能与慢性炎症状态损伤血管内皮有关。OPN 是一种重要的细胞外基质蛋白, 亦是一种重要的促炎症细胞因子, 其主要是通过精氨酸—甘氨酸—天冬氨酸 (RGD) 及非 RGD 两种途径与细胞表面的受体结合, 激活细胞内特异性信号传导系统而介导细胞黏附、迁移和增殖, 在骨质代谢及免疫系统中具有双重作用, 是沟通骨代谢和免疫之间的桥梁。有研究证实, OPN 及其受体在类风湿关节炎病灶中呈过度表达, 在关节炎炎症发病机制和伴随的关节破坏过程中具有重要作用^[7-8]。本组资料显示, 观察组血浆 OPN 明显高于对照组, 差异有统计学意义, 表明 RA 患者的血浆 OPN 水平明显增高, 进一步证实了 OPN 在 RA 的发病机制中可能起一定的作用, 可能参与了 RA 的发生和发展。本研究还发现, RA 患者血浆 OPN 水平与 PWV 和 hs-CRP 呈显著正相关, 这与 Bazzichi 等^[9]的研究结果相符, 他们研究发现, RA 患者的血浆 OPN 的对数值与 PWV 和 hs-CRP 的对数值呈显著正相关。提示 OPN 可能在 RA 患者慢性炎症、继发关节损伤和动脉粥样硬化过程中起桥梁作用。此外, 本组资料还显示, OPN 是 PWV 的独立影响因素, 可解释其变异的 44.6%, 提示 OPN 可作为 RA 患者动脉粥样硬化的形成和心血管事件的高发率的独立预期因子。

综上所述, RA 患者血浆 OPN 明显增高, 可能与体内炎症反应和心血管病发生的危险性密切相关。

参考文献

[1] 周凌, 徐沪济. 类风湿关节炎动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(7): 415-417.

[2] 李兴锐, 徐建华, 周小妹. 骨桥蛋白在风湿免疫性疾病患者血浆中的表达及意义 [J]. 山东医药, 2007, 47(20): 16-17.

[3] 施桂英. 关节炎概要 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 277-278.

[4] Del Rincon I, O'Leary DH, Freeman GL, et al. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis [J]. Atherosclerosis, 2007, 195(2): 354-360.

[5] 韩文杰, 刘恒亮. 脉搏波传导速度的测定及临床应用 [J]. 心血管病学进展, 2010, 31(3): 412-416.

[6] Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy [J]. Circulation, 2006, 114(11): 1185-1192.

[7] Xu G, Nie H, Li N, et al. Role of osteopontin in amplification and perpetuation of rheumatoid synovitis [J]. J Clin Invest, 2005, 115(4): 1060-1067.

[8] Hasegawa M, Nakoshi Y, Iino T, et al. Thrombin-cleaved osteopontin in synovial fluid of subjects with rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 2009, 36(2): 240-245.

[9] Bazzichi L, Ghiadoni L, Rossi A, et al. Osteopontin is associated with increased arterial stiffness in rheumatoid arthritis [J]. Mol Med, 2009, 15(11-12): 402-406.

(收稿日期: 2010-12-08)