血糖血脂与骨关节炎血清标志物的相关性研究

任家乐¹, 徐建华¹, 阮光锋¹, 王康¹, 蔡静玉¹, 朱其翠¹, 卞福勤¹, 常冰茹¹, 丁长海^{1,2}

摘要 目的 探讨膝骨关节炎(OA)患者血糖、血脂与血清标志物的相关性。方法 收集膝OA患者169例。通过酶联免疫吸附法检测血清中反映早期膝OA的生物标志物,包括软骨糖蛋白-39(GP-39)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、基质金属蛋白酶-10(MMP-10)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、血清I型胶原交联C-末端肽(CTX I)和I型胶原氨基末端肽(NTX I),同时记录血生化检验中的空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)、载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B(ApoB)水平。将OA患者按GP-39中位数水平分为两组。结果 两组人群的年龄、性别、BMI、FBG、TC、TG、HDL、VLDL、ApoA1、MMP-3、MMP-13及CTX I之间差异无统计学意义。多元回归分析中,FBG、TG及VLDL与GP-39呈正相关性($OR=1.745, P=0.030$; $OR=1.369, P=0.050$; $OR=7.583, P=0.001$); ApoA1与MMP-3、MMP-13呈正相关性($OR=9.747, P<0.001$; $OR=11.485, P<0.001$); TC与MMP-10呈正相关性($OR=1.386, P=0.022$); ApoB与CTX I呈正相关性($OR=4.349, P=0.048$); VLDL与NTX I呈正相关性($OR=2.656, P=0.045$)。结论 膝OA患者部分血糖及血脂与血清标志物之间有相关性,提示血糖、血脂可能参与膝OA的发病机制。

关键词 标志物; 血糖; 血脂; 骨关节炎

中图分类号 R 684.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)09-1432-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.09.023

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是最常见的全身肌肉骨骼类致残疾病,膝关节最常受累,其以关节软骨破坏、滑膜炎、骨赘形成为特征^[1]。OA的发病机制尚未完全清楚,血糖和血脂可能参与OA的发病及进展^[2-3]。OA发病隐匿,在出现临床症状之前,就已有有关节结构的改变^[4]。OA血清标志物是OA

代谢的重要指标,通过检测OA血清标志物可以预测包括软骨缺损、滑膜炎以及骨的破坏等OA早期的关节破坏,有助于监测疾病病情^[4]。关于血糖、血脂与OA影像学改变的研究报道多见,而与血清标志物之间关系的报道少见。该研究将检测169例膝OA患者血糖、血脂及血清标志物水平,对OA患者血糖、血脂和血清标志物之间的关系进行分析。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2013年9月~2014年9月就诊于安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科门诊并诊断为膝OA的患者。入选标准:符合1986年美国风湿病学修订的症状性膝OA诊断标准。无类风湿关节炎及其他严重疾病,如:银屑病性关节炎、系统性红斑狼疮、活动性肿瘤、严重心血管和肾脏疾病、糖尿病;无严重的膝OA,拟近期行膝关节置换术的患者。无服用激素、他汀类药物、雌激素等药物史,无外伤、感染等应激状态。最终纳入患者169例,其中女146例,男23例,按照GP-39中位数水平,将膝OA患者分为A组和B组,GP-39<33.64 ng/ml为A组,GP-39≥33.64 ng/ml为B组。本研究得到安徽医科大学第一附属医院伦理委员会的批准,所有患者均已签署书面知情同意书。

1.2 指标测量

1.2.1 身高及体质量测量 患者脱下较重的衣物及鞋子后,使用同一身高体质量计(RGZ-120型)测量身高及体质量。身高及体质量计分别精确到0.1 cm及0.1 kg。计算体质指数(body mass index, BMI): $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$ 。

1.2.2 标本采集和检测 抽取患者空腹晨血至血生化管中,送至检验科检查空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(total triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)、载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1)及载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)。同时抽取静脉血5 ml,分离血清后置于-80℃冰箱中保存。使用酶联免疫吸附法(enzyme

2018-04-17 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81172865)

作者单位: ¹安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科, 合肥 230022

²澳大利亚塔斯马尼亚大学孟席斯医学研究所, 霍巴特 7000

作者简介: 任家乐, 女, 硕士研究生;

丁长海, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: chang-hai.ding@utas.edu.au

linked immunosorbent assay ,ELISA) 检测血清中的软骨糖蛋白-39(cartilage glycoprotein-39 ,GP-39) 、基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3 ,MMP-3) 、基质金属蛋白酶-10(MMP-10) 、基质金属蛋白酶-13(MMP-13) 、I 型胶原交联 C-末端肽(C-terminal telopeptide of type I collagen ,CTX I) 及 I 型胶原氨基端末肽(N-terminal telopeptide of type I collagen ,NTX I) 。ELISA 试剂盒购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司(Elabscience Biotechnology Co. Ltd) ,所有操作步骤严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行分析,正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布资料以 $M(P_{25} , P_{75})$ 表示,分类资料采用频率(%) 表示。两组间正态分布定量资料比较采用 t 检验,两组间定性资料比较采用 χ^2 检验,两组间非正态分布定量资料比较采用 Mann-Whitney U 检验,并列出的 t 值、 χ^2 值及 Z 值。OA 血清标志物不符合正态分布而转变为四分位数,并采用有序 Logistic 回归分析血糖及血脂与 OA 血清标志物四分位数间的相关性,将年龄、性别和

BMI 作为混杂因素调整血糖及血脂与血清标志物之间的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 膝 OA 患者一般人口学特征分析 A 组 84 例患者,年龄 37 ~ 71 (55.40 ± 8.01) 岁,女性占 88.10% ,B 组 85 例患者,年龄 34 ~ 74 (55.56 ± 8.96) 岁,女性占 84.70% 。A 组和 B 组中研究对象的年龄、性别、身高、体质量、BMI、FBG、TC、TG、HDL、VLDL、ApoA1、MMP-3、MMP-13 及 CTX I 之间差异无统计学意义。B 组中 ApoB 水平较 A 组更低,MMP-10、NTX I 水平较 A 组更高,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$) ,见表 1。

2.2 血糖、血脂与 GP-39 的相关性研究 以血糖和血脂作为自变量,以 GP-39 四分位数作为因变量进行有序 Logistic 回归分析,结果显示:在调整性别、年龄及 BMI 后的多元回归分析中,FBG、TG、VLDL 与 GP-39 具有显著的正相关性。其他血脂指标与血清 GP-39 间无显著的相关性,见表 2。

表 1 患者一般人口学特征比较

项目	A 组(n = 84)	B 组(n = 85)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	55.40 ± 8.01	55.56 ± 8.96	-0.118	0.906
女性(%)	88.10	84.70	0.413	0.521
身高(cm $\bar{x} \pm s$)	159.38 ± 6.61	158.84 ± 7.32	0.486	0.627
体质量(kg $\bar{x} \pm s$)	64.48 ± 11.11	64.77 ± 9.45	-0.179	0.858
BMI(kg/cm ² $\bar{x} \pm s$)	25.29 ± 3.38	25.72 ± 3.81	-0.756	0.451
FBG[mmol/L $M(P_{25} , P_{75})$]	5.28 (5.06 , 5.72)	5.51 (5.15 , 5.75)	-1.668	0.095
TC(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	4.98 ± 1.28	4.91 ± 0.91	0.415	0.679
TG[mmol/L $M(P_{25} , P_{75})$]	1.21 (0.86 , 1.85)	1.24 (0.90 , 2.03)	-0.741	0.459
HDL(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	1.56 ± 0.43	1.46 ± 0.41	1.285	0.201
VLDL[mmol/L $M(P_{25} , P_{75})$]	0.43 (0.30 , 0.62)	0.46 (0.34 , 0.78)	-1.833	0.067
ApoA1(g/L $\bar{x} \pm s$)	1.66 ± 0.35	1.61 ± 0.32	0.731	0.466
ApoB(g/L $\bar{x} \pm s$)	0.97 ± 0.26	0.88 ± 0.22	2.190	0.030
CTX I [ng/ml $M(P_{25} , P_{75})$]	0.43 (0.28 , 0.58)	0.52 (0.35 , 0.73)	-1.871	0.061
NTX I [ng/ml $M(P_{25} , P_{75})$]	598.15 (510.22 , 703.69)	633.55 (580.79 , 805.79)	-2.116	0.034
MMP-3 [μg/ml $M(P_{25} , P_{75})$]	440.00(300.00 , 640.00)	560.00(320.00 , 780.00)	-1.640	0.101
MMP-10 [ng/ml $M(P_{25} , P_{75})$]	10.71 (6.12 , 26.04)	17.75 (8.26 , 31.95)	-2.949	0.003
MMP-13 [ng/ml $M(P_{25} , P_{75})$]	121.26 (63.58 , 124.32)	121.52 (63.85 , 124.48)	-0.478	0.632

表 2 血糖、血脂与 GP-39 的有序 Logistic 相关性分析

项目	单因素分析		多因素分析*	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
FBG	1.716 (1.053 ~ 2.795)	0.030	1.745 (1.054 ~ 2.886)	0.030
TC	0.962 (0.742 ~ 1.247)	0.771	0.985 (0.751 ~ 1.290)	0.912
TG	1.363 (1.006 ~ 1.850)	0.046	1.369 (1.001 ~ 1.874)	0.050
HDL	0.599 (0.293 ~ 1.235)	0.161	0.623 (0.293 ~ 1.319)	0.216
VLDL	6.835 (2.316 ~ 20.150)	<0.001	7.583 (2.413 ~ 23.860)	0.001
ApoA1	0.623 (0.242 ~ 1.606)	0.328	0.607 (0.224 ~ 1.644)	0.326
ApoB	0.378 (0.101 ~ 1.422)	0.150	0.381 (0.091 ~ 1.602)	0.188

* 调整因素为: 年龄、性别、BMI

表3 血糖、血脂与 MMP-3、MMP-10、MMP-13、CTX I 及 NTX I 的有序 Logistic 相关性分析

因变量	自变量	单因素分析		多因素分析*	
		OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
MMP-3	ApoA1	7.078 (2.567 ~ 19.511)	<0.001	9.747 (3.257 ~ 29.166)	<0.001
MMP-10	TC	1.393 (1.064 ~ 1.823)	0.016	1.386 (1.048 ~ 1.834)	0.022
MMP-13	ApoA1	8.440 (2.838 ~ 25.103)	<0.001	11.485 (3.457 ~ 38.168)	<0.001
CTX I	ApoB	2.489 (0.665 ~ 9.326)	0.176	4.349 (1.011 ~ 18.728)	0.048
NTX I	VLDL	2.401 (0.971 ~ 5.930)	0.058	2.656 (1.020 ~ 6.917)	0.045

* 调整因素为: 年龄、性别、BMI

2.3 血糖、血脂与 MMP-3、MMP-10、MMP-13、CTX I 及 NTX I 的相关性研究 以血糖、血脂水平作为自变量,将 MMP-3、MMP-10、MMP-13、CTX I 及 NTX I 的四分位数作为因变量进行有序 Logistic 回归分析。结果显示:在调整性别、年龄及 BMI 后的多元回归分析中,ApoA1 与 MMP-3 和 MMP-13 呈显著正相关性;TC 与 MMP-10 呈显著正相关性;ApoB 与 CTX I 呈显著正相关性;VLDL 与 NTX I 呈显著正相关性。其他血糖、血脂与上述血清标志物间无显著相关性,见表 3。

3 讨论

本研究显示膝 OA 患者血清 FBG、TG 及 VLDL 与 GP-39 呈正相关性;TC 与 MMP-10 呈正相关性;ApoA1 与 MMP-3 和 MMP-13 呈正相关性;ApoB 与 CTX I 呈正相关性;VLDL 与 NTX I 呈正相关性,提示血糖、血脂可能参与了 OA 的发病。血糖及血脂代谢紊乱可能促进 OA 的发展。2016 年的一项农村人口横断面调查显示,高脂血症、血脂紊乱与女性膝 OA 发生有关,血脂紊乱是促进膝 OA 发展的危险因素,血糖与 OA 的发病及疾病的进展以及病情严重性相关^[2-3]。一项分别包含 19 590 例病例和对照的病例对照研究显示,高脂血症和 OA 的发生呈正相关性(OR = 1.37, 95% CI: 1.28 ~ 1.47),高脂血症可能是 OA 发病的独立危险因素^[5]。

目前 OA 的生物标志物主要有 GP-39、MMPs、CTX I、NTX I 等。GP-39 又称为软骨基质蛋白,主要来源于关节软骨细胞、滑膜细胞和巨噬细胞等,其在 OA 患者血清中显著升高^[4]。免疫组化显示其主要在 OA 的表层及中层软骨中表达,反映了关节软骨降解破坏和滑膜炎症的程度^[4]。MMPs 在膝 OA 患者的血清中的含量显著升高。其可促进胶原纤维的分解及代谢,其中 MMP-10 在促进 MMPs 前体的活化中起着重要作用,MMP-3 和 MMP-13 在降解细胞外基质中起着决定性作用^[4,6]。CTX 和 NTX 是 I 型胶原分解产物,是骨代谢的敏感指标,与骨密度的

改变、骨折的发生有良好的相关性,其增加可提示 OA 患者骨量的减少^[4]。

体外研究^[7]显示,OA 患者软骨细胞暴露于高糖环境中可增加其 MMPs mRNA 的表达,提示高糖血症可能促进 OA 的发生与进展。研究^[8-9]显示,长期的高糖血症使软骨细胞内晚期糖基化终产物过度积累,刺激细胞内质网应激的产生,还可以诱导软骨基质中胶原的降解及蛋白多糖的丢失,进而可导致 OA 患者的软骨退化。高糖血症对软骨有损害作用,其通过减少软骨基质中胶原的合成,增加活性氧以及炎症水平,进而导致软骨基质僵化,软骨下骨的破坏以及软骨细胞功能障碍^[10]。

研究^[11]显示,高脂饮食喂养小鼠 120 d 后,小鼠膝关节出现软骨损伤、滑膜增厚,而使用他汀类药物降低血胆固醇浓度则可减少 OA 的软骨缺损,从而延缓 OA 的进展。在 OA 患者膝关节的软骨细胞及滑膜细胞中可观察到大量的脂质沉积,特别在 OA 的早期阶段较明显,软骨细胞存在脂质过氧化以及软骨基质的降解^[12]。氧化的脂质可以激活滑膜巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞以及软骨细胞,引起炎症介质以及 MMPs 的释放,导致滑膜炎症、软骨基质的降解;并可造成骨髓基质祖细胞成骨分化的减少,从而促进骨量的丢失^[12]。此外,过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)参与调控机体糖代谢和脂代谢过程,并能抑制炎症反应,其可通过调节细胞内胆固醇流出机制参与脂质代谢,降低 TG 和 TC 的水平,减少软骨破坏以及炎症性骨量丢失^[13]。

参考文献

[1] Maddah S, Mahdizadeh J. Association of metabolic syndrome and its components with knee osteoarthritis[J]. Acta Med Iran 2015, 53(12): 743-8.

[2] Liu Y, Zhang H, Liang N, et al. Prevalence and associated factors of knee osteoarthritis in a rural Chinese adult population: an epidemiological survey[J]. BMC Public Health 2016, 16: 94.

[3] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabol-

- ic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study [J]. *Osteoarthritis Cartilage* 2012, 20(11): 1217–26.
- [4] Nguyen L T, Sharma A R, Chakraborty C, et al. Review of prospects of biological fluid biomarkers in osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci* 2017, 18(3): E601.
- [5] Frey N, Hügler T, Jick S S, et al. Hyperlipidaemia and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control study [J]. *Osteoarthritis Cartilage* 2017, 25(7): 1040–5.
- [6] Maijer K I, Gudmann N S, Karsdal M A, et al. Neo-epitopes—fragments of cartilage and connective tissue degradation in early rheumatoid arthritis and unclassified arthritis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149329.
- [7] Rosa S C, Rufino A T, Judas F M, et al. Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes [J]. *J Cell Biochem* 2011, 112(10): 2813–24.
- [8] Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? [J]. *Diabetes Res Clin Pract* 2016, 122: 198–206.
- [9] Scanzello C R, Umoh E, Pessler F, et al. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17(8): 1040–8.
- [10] Zhuo Q, Yang W, Chen J, et al. Metabolic syndrome meets osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol* 2012, 8(12): 729–37.
- [11] Ioan-Facsinay A, Kloppenburg M. Bioactive lipids in osteoarthritis: risk or benefit [J]. *Curr Opin Rheumatol* 2018, 30(1): 108–13.
- [12] de Munter W, van der Kraan P M, van den Berg W B, et al. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis [J]. *Rheumatology* 2016, 55(1): 16–24.
- [13] Jouzeau J Y, Moulin D, Koufany M, et al. Pathophysiological relevance of peroxisome proliferators activated receptors (PPAR) to joint diseases—the pro and con of agonists [J]. *J Soc Biol* 2008, 202(4): 289–312.

Associations between serum glucose and lipids levels and serum biomarkers in patients with osteoarthritis

Ren Jiale, Xu Jianhua, Ruan Guangfeng, et al

(Dept of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the relationships between serum lipids and glucose levels and biomarkers in patients with knee osteoarthritis (OA). **Methods** One hundred and sixty-nine patients with symptomatic knee OA participated in this study. Serum biomarkers of early OA including cartilage glycoprotein-39 (GP-39), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), MMP-10, MMP-13, C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX I) and N-terminal telopeptide of type I collagen (NTX I) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Biochemical indexes including fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), total triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL), very low-density lipoprotein (VLDL), apolipoprotein A1 (ApoA1) and apolipoprotein B (ApoB) were recorded. The patients were divided into two groups according to the median level of GP-39. **Results** There were no significant differences between the two groups in terms of age, sex, body mass index, serum glucose, TC, TG, HDL, VLDL and ApoA1, and serum biomarkers including MMP-3, MMP-13 and CTX I. In the multivariable regression analyses, FBG, TG and VLDL were significantly and positively associated with GP-39 ($OR = 1.745, P = 0.030$; $OR = 1.369, P = 0.050$; $OR = 7.583, P = 0.001$); ApoA1 was positively associated with MMP-3 and MMP-13 ($OR = 9.747, P < 0.001$; $OR = 11.485, P < 0.001$); TC was positively associated with MMP-10 ($OR = 1.386, P = 0.022$); ApoB was positively associated with CTX I ($OR = 4.349, P = 0.048$) and VLDL was positively associated with NTX I ($OR = 2.656, P = 2.656$). **Conclusion** There is a correlation between blood glucose and serum lipids and serum markers in some knee OA patients, suggesting that blood glucose and lipid may be involved in the pathogenesis of knee OA.

Key words biomarker; blood glucose; serum lipids; osteoarthritis