

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.01.001

骨钙素在 2 型糖尿病合并骨代谢异常患者中的表达水平^{*}

关清华¹, 旷劲松^{1△}, 程 岚¹, 马小羽²

1. 辽宁省沈阳市第四人民医院内分泌科, 辽宁沈阳 110031; 2. 中国医科大学

附属第一医院老年内分泌科, 辽宁沈阳 110001

摘 要:目的 探讨骨钙素(OC)在 2 型糖尿病合并骨代谢异常患者中的表达情况。方法 选取 2017 年 5 月至 2018 年 11 月辽宁省沈阳市第四人民医院收治的 120 例 2 型糖尿病患者为研究对象, 根据骨密度结果分为 2 型糖尿病合并骨量正常组、2 型糖尿病合并骨量异常组(骨量减少及骨质疏松者), 每组 60 例, 选取同期健康体检者 60 例纳入健康对照组。全部受试者均于清晨空腹采集静脉血检测 OC、血钙(Ca)、血磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、糖化血红蛋白(HbA1c)等水平, 并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)。结果 3 组研究对象血 Ca、血 P 及 ALP 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与健康对照组比较, 2 型糖尿病合并骨量异常组及 2 型糖尿病合并骨量正常组 OC 水平明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时 2 型糖尿病合并骨量异常组 OC 水平明显低于 2 型糖尿病合并骨量正常组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。OC 水平与 HbA1c 及 HOMA-IR 呈负相关($r = -0.67, P = 0.004; r = -0.56, P = 0.035$), 与 HOMA- β 呈正相关($r = 0.46, P = 0.024$)。结论 血糖代谢与骨代谢密切相关, 2 型糖尿病患者易合并骨代谢异常, 骨形成下降是骨代谢特点之一, OC 可作为 2 型糖尿病患者骨代谢异常发生、发展的参考因子。

关键词:骨钙素; 2 型糖尿病; 骨代谢异常; 骨质疏松

中图法分类号: R589.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)01-0001-04

Expression of osteocalcin in type 2 diabetes mellitus patients with abnormal bone metabolism^{*}

GUAN Qinghua¹, KUANG Jinsong^{1△}, CHENG Lan¹, MA Xiaoyu²

1. Department of Endocrinology, the Forth People's Hospital of Shenyang,

Shenyang, Liaoning 110031, China; 2. Department of Geriatric Endocrinology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of osteocalcin in type 2 diabetes mellitus patients with abnormal bone metabolism. **Methods** A total of 120 patients with type 2 diabetes mellitus from May 2017 to November 2018 were selected from the Forth People's Hospital of Shenyang. According to the results of bone mineral density, they were divided into two groups, 60 patients in type 2 diabetes mellitus and normal bone mass group, 60 patients in type 2 diabetes mellitus and abnormal bone metabolism group (osteopenia and osteoporosis). At the same time, 60 healthy controls were selected into healthy control group. All subjects were fasting in the morning to collect intravenous blood to measure the levels of osteocalcin, blood calcium, blood phosphorus, alkaline phosphatase, fasting blood glucose, fasting insulin, glycated hemoglobin (HbA1c) etc. The insulin resistance index (HOMA-IR) and insulin secretion index (HOMA- β) were calculated. **Results** There were no significant differences on serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase levels among the three groups ($P > 0.05$). Compared with those in healthy control group, the levels of osteocalcin in type 2 diabetes mellitus with abnormal bone metabolism group and type 2 diabetes mellitus with normal bone mass group were significantly lower ($P < 0.05$). Meanwhile, the level of osteocalcin in type 2 diabetes mellitus with abnormal bone metabolism group was significantly lower than that in type 2 diabetes mellitus with normal bone mass group ($P < 0.05$). The level of osteocalcin negatively correlated with HbA1c and HOMA-IR ($r = -0.67, P = 0.004, r = -0.56, P = 0.035$), and positively correlated with HOMA- β ($r = 0.46, P = 0.024$). **Conclusion** Glucose metabolism closely relates to bone metabolism. Type 2 diabetes mellitus is prone to asso-

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(81600693)。

作者简介: 关清华, 女, 副主任医师, 主要从事糖尿病及其并发症、骨代谢相关疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: kjs_1965@163.com。

ciate with abnormal bone metabolism. Decreased bone formation is one of the characteristics of bone metabolism. Osteocalcin could be used as a reference factor for the occurrence and development of abnormal bone metabolism in type 2 diabetes mellitus.

Key words:osteocalcin; type 2 diabetes mellitus; abnormal bone metabolism; osteoporosis

随着人们生活水平的提高,糖尿病的发病率正逐年升高。2017 年的报道显示,我国目前糖尿病的发病率已达 10.9%^[1]。高血糖不仅损害心、脑、肾、眼睛等重要器官,对骨骼系统也有重要影响。高血糖严重影响骨代谢,可导致成骨细胞功能不全,骨转换率降低,成骨细胞分泌的骨钙素(OC)减少,糖尿病患者骨质疏松及骨折风险明显增加。本研究旨在研究 2 型糖尿病合并骨代谢异常患者中 OC 的表达水平,进一步探讨 OC 在 2 型糖尿病合并骨代谢异常中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 5 月至 2018 年 11 月辽宁省沈阳市第四人民医院收治的 120 例 2 型糖尿病患者为研究对象。糖尿病的诊断标准符合 1999 年 WHO 诊断标准。排除标准:甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺及其他内分泌腺引起的骨代谢异常相关疾病;有肝、肾功能异常及恶性肿瘤病史;近 1 月有严重感染史;近期服用影响骨代谢药物者(双膦酸盐类、维生素 D、钙及衍生物、激素、利尿剂、噻唑烷二酮类等);近 1 年有骨折史;纳入研究时距离闭经不足 1 年。所有研究对象根据骨密度检查结果分为 2 型糖尿病合并骨量正常组 60 例,2 型糖尿病合并骨量异常组(骨量减少及骨质疏松者)60 例。选择同期体检健康者 60 例纳入健康对照组。3 组间年龄及性别比例比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1,基线资料不齐同,后续研究采用协方差分析以排除年龄及性别对结果的影响。

表 1 3 组间基本情况的比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
健康对照组	60	30/30	51.46±7.98
2 型糖尿病合并骨量正常组	60	19/41*	56.15±10.12*
2 型糖尿病合并骨量异常组	60	18/42* [△]	64.01±9.64* [△]
χ^2 /F		6.32	24.71
P		0.042	<0.001

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与 2 型糖尿病合并骨量正常组比较,[△] $P<0.05$ 。

1.2 方法 采用双能 X 线骨密度仪检测入选患者股骨颈及腰椎(L₁~L₄)骨密度。全部受试者均于清晨空腹采集静脉血检测 OC、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、血钙(Ca)、血磷(P)、血清碱性磷酸酶(ALP)。应用罗氏全自动电化学发光免疫分析系统采用电化学发光法检测 OC,试剂盒购自罗氏诊断产

品上海有限公司,产品标准号 YZB/GER 5412-2014。同时均常规记录所有研究对象身高、体质量,以及糖尿病患者的糖尿病病史等,并常规计算体质量指数(BMI),进行稳态模型(HOMA)中的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)的计算。 $HOMA-IR = FPG \times FINS/22.5$; $HOMA-\beta = 20 \times FINS/(FPG - 35)$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理及统计分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用协方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义;相关分析采用 Pearson 相关, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间一般情况比较 2 型糖尿病合并骨量异常组体质量、BMI 低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组间一般资料协方差分析比较($\bar{x}\pm s$)

组别	体质量(kg)	BMI(kg/m ²)	病程(年)
健康对照组	70.12±9.73	26.12±4.10	—
2 型糖尿病合并骨量正常组	71.45±8.43	26.05±3.92	10.12±4.36
2 型糖尿病合并骨量异常组	65.97±9.16*	24.01±3.52*	11.24±3.75
F/t	11.35	8.26	1.06
P	<0.001	<0.001	0.31

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;—为无数据。

2.2 3 组间骨代谢指标的比较 与健康对照组比较,2 型糖尿病合并骨量异常组及 2 型糖尿病合并骨量正常组 OC 水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。同时 2 型糖尿病合并骨量异常组 OC 水平明显低于 2 型糖尿病合并骨量正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 3 组间其他实验室检测指标的比较 2 型糖尿病合并骨量正常组及 2 型糖尿病合并骨量异常组 HbA1c 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);同时,2 型糖尿病合并骨量异常组 HbA1c 水平高于 2 型糖尿病合并骨代谢正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 相关分析 OC 水平与 HbA1c 及 HOMA-IR 呈显著负相关($r=-0.67, P=0.004$; $r=-0.56, P=0.035$),与 HOMA- β 呈显著正相关($r=0.46, P=0.024$)。

表 3 3 组间骨代谢指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ALP(U/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	OC(ng/mL)	HOMA-IR	HOMA-β(%)
健康对照组	67.16±22.43	2.32±0.16	1.08±0.14	20.15±4.28	2.01±1.04	20.08±10.76
2 型糖尿病合并骨量正常组	70.05±20.44	2.29±0.15	1.09±0.18	17.05±3.44 [*]	4.32±4.03	58.13±50.32
2 型糖尿病合并骨量异常组	79.28±19.60	2.28±0.12	1.07±0.17	16.22±3.96 ^{*△}	4.47±4.10	51.07±48.25
F	0.86	1.01	0.95	11.36	0.75	1.32
P	0.33	0.16	0.24	<0.001	0.39	0.12

注:与健康对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 2 型糖尿病合并骨量正常组比较,[△] $P<0.05$ 。

表 4 3 组间其他实验室检测指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)
健康对照组	1.70±0.28	4.16±1.04	5.20±0.81	5.60±0.70
2 型糖尿病合并骨量正常组	1.92±0.16 [*]	4.38±1.25 [*]	10.12±2.96 [*]	9.21±1.65 [*]
2 型糖尿病合并骨量异常组	1.80±0.25 [*]	4.29±1.18 [*]	10.50±2.77 [*]	9.58±1.83 ^{*△}
F	12.34	9.76	16.84	18.27
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 2 型糖尿病合并骨量正常组比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨 论

OC 是由成骨细胞特异产生和分泌的一种非胶原骨基质蛋白,又名 7-羧基骨蛋白、骨依赖维生素 K 蛋白和骨谷氨酸蛋白。OC 基因首先编码合成骨钙素原,在维生素 K 依赖羧化酶的作用下其分子结构中的谷氨酸残基羧化成 γ -羧基化谷氨酸,具有很强的结合羟基磷灰石的能力。经羧基化而成熟的 OC 泌出成骨细胞,小部分进入血液循环,大部分沉积在骨基质中,占骨基质非胶原蛋白成分中的 25%^[2]。在骨溶解及骨吸收时,沉积在骨基质中的 OC 就会游离出来,释放入血。OC 水平的高低可直接反映成骨细胞的活性,是测量骨形成或骨转换的一项特异而敏感的标志。同时,OC 还可以促进胰岛素分泌,调节能量代谢,以及改善靶器官胰岛素敏感性^[3]。

本研究发现糖尿病患者 OC 水平较非糖尿病人群低,这可能是由于糖尿病患者体内多伴有胰岛素功能缺陷,导致糖、蛋白质、脂质及微量元素代谢紊乱,使患者体内水、电解质及骨矿化代谢异常。同时,高渗性利尿造成患者体内 Ca、P 及镁(Mg)大量丢失,从而影响骨代谢,导致骨量减少或骨质疏松^[4]。既往有研究发现成骨细胞表达胰岛素受体,在高血糖状态下由于胰岛素分泌及作用缺陷,成骨细胞数量减少,功能也被抑制,从而导致 OC 合成减少。OC 在骨的形成和转换中起重要作用,胰岛素缺乏及高糖状态可能使成骨细胞特异性合成与释放 OC 的功能受到抑制,导致骨基质成熟与骨转换下降^[5]。正是这些机制使 2 型糖尿病患者更易发生骨代谢异常,严重时发生骨折。本研究同时发现 2 型糖尿病合并骨量异常组 OC 水平明显低于 2 型糖尿病合并骨量正常组($P<0.05$)。可见糖尿病患者 OC 水平的下降在其骨代谢

异常发生、发展中起到了重要作用。在糖尿病患者中,胰岛素缺乏和高血糖可引起晚期糖基化终末产物或者晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体轴失衡,均直接影响成骨细胞活性^[6]。可见,高血糖是骨代谢的负性调节因子,可引起成骨细胞的功能失常^[7]。高血糖抑制了细胞增殖,使 OC 分泌减少。血清 OC 的水平与成骨细胞数量、骨形成速度、新骨形成及老骨的吸收速度有关。高血糖和氧化应激能够负面影响 OC 的产生;成骨细胞和破骨细胞的活性的失衡通过 Wnt 信号通路,使骨质量减少,导致骨代谢异常的发生、发展^[6]。

相关分析表明,OC 水平与 HbA1c 及 HOMA-IR 呈显著负相关($P<0.05$),与 HOMA-β 呈显著正相关($P<0.05$)。OC 水平随着 HbA1c 及 HOMA-IR 水平的升高而降低,随着 HOMA-β 水平的升高而升高。可见,胰岛功能越差,胰岛素抵抗越明显,血糖控制水平越差,OC 水平越低,提示高血糖可能影响骨代谢过程,可诱导成骨细胞功能失调而降低骨转换,抑制血清 OC 水平,这与既往的研究结果一致^[8-9]。长期慢性高血糖和高胰岛素血症可能是 2 型糖尿病患者血清 OC 水平降低的始动力。另一方面,在高血糖状态下机体可激活超氧化物歧化酶、葡萄糖氧化酶及蛋白激酶 C,进而产生更多的活性氧,而大量活性氧的产生可诱导成骨细胞的凋亡,从而导致 OC 分泌的减少及骨质疏松的出现^[10]。因此,可通过改善胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性,使血糖水平达标,从而延缓 OC 水平的下降,延缓 2 型糖尿病患者骨代谢异常的发生、发展。

综上所述,血糖代谢与骨代谢密切相关,2 型糖尿病患者易合并骨代谢异常,OC 水平的(下转第 8 页)

综上所述,糖尿病合并梅毒感染后表现出更为迅速、更为严重的感染,加速了疾病进程,加重病情,预后不良,对疾病的预防及治疗提出了更加严峻的挑战,提示临床应更加重视糖尿病合并梅毒感染疾病的发生、发展,积极寻找疾病的发病机制,以更好地对其进行预防和治疗,减轻该类患者疾病带来的痛苦,探索更加行之有效的治疗方案。

参考文献

- [1] 谭燕. 晚期梅毒血清学变化和血清固定的隐性梅毒认知功能相关研究[D]. 广州:南方医科大学,2013.
- [2] SVECOVA D, PART M, LUHA J. Increasing trend in syphilis[J]. Bratisl Lek Listy, 2015, 116(10):596-600.
- [3] MARTÍNEZ-CASTELAO A, NAVARRO-GONZÁLEZ J F, GÓRRIZ J L, et al. The concept and the epidemiology of diabetic nephropathy have changed in recent years[J]. J Clin Med, 2015, 4(6):1207-1216.
- [4] 刘炆, 刘双全, 谭浩, 等. 糖尿病合并梅毒兔模型的建立及其组织病理损伤的研究[J]. 实用预防医学, 2017, 24(9):1025-1031.
- [5] 刘双全. 糖尿病合并梅毒兔模型的建立及其肾损伤的研究[C]//中国微生物学会临床微生物学专业委员会、医学参考报社、宁波大学、宁波大学医学院附属医院. 第七届中国临床微生物学大会暨微生物学与免疫学论坛论文汇编. 宁波:医学参考报, 2016:11-16.
- [6] TANTALO L C, LUKEHART S A, MARRA C M.

Treponema pallidum strain-specific differences in neuro-invasion and clinical phenotype in a rabbit model[J]. Infect Dis, 2005, 191(1):75-80.

- [7] NAMMI S, BOINI M K, LODAGALA S D, et al. The juice of fresh leaves of Catharanthus roseus Linn. reduces blood glucose in normal and alloxan diabetic rabbits[J]. BMC Complement Altern Med, 2003, 3:4-8.
- [8] 林伟华, 梁金明, 陈华英, 等. 梅毒临床各期变化与相应检测方法的评价[J]. 实用医技杂志, 2010, 17(2):140-142.
- [9] 王华. TRUST 滴度对不同分期梅毒的诊断价值探讨[J]. 中外医疗, 2016, 35(3):178-179.
- [10] 王霓. 探讨非特异和特异性梅毒抗体血清学筛查效果[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(20):83-84.
- [11] 林明春, 肖礼红, 赵洪民, 等. 探讨 TRUST 和 TPPA 法联合检测梅毒螺旋体抗体的临床价值[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(6):699-701.
- [12] 郭晓嘉, 蒋和宏, 吴国辉, 等. 2010—2014 年重庆梅毒与淋病疫情报告影响因素调查分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 17(15):2144-2146.
- [13] 龙福泉, 王千秋. 梅毒螺旋体感染兔模型的研究[J]. 国际皮肤性病杂志, 2011, 37(3):187-189.
- [14] 刘彪. 梅毒螺旋体兔感染模型构建及临床梅毒螺旋体菌株分离[D]. 温州:温州医科大学, 2015.
- [15] 张园, 任卓, 侯建玲, 等. 临床梅毒螺旋体菌株兔感染模型构建[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2019, 35(5):280-283.

(收稿日期:2019-06-25 修回日期:2019-09-21)

(上接第 3 页)

下降可能是其骨代谢异常发生、发展的机制之一, OC 可作为 2 型糖尿病患者骨代谢异常发生、发展的参考因子。未来将进一步探讨如何延缓糖尿病患者体内 OC 水平的下降, 从而延缓糖尿病患者骨代谢异常的发生、发展, OC 可能是 2 型糖尿病合并骨代谢异常药物治疗的新靶点。

参考文献

- [1] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24):2515-2523.
- [2] 张尧, 于明香. 骨钙素对糖代谢的影响及其活性调节[J]. 复旦学报, 2013, 40(2):242-245.
- [3] 陈明慧, 梁敏. 维生素 D、骨钙素与 2 型糖尿病患者胰岛功能相关性研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(7):1097-1099.
- [4] 郭向东, 马波. 2 型糖尿病患者血清胰岛素水平与骨代谢关联研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(1):77-79.

- [5] 马小羽, 洪虹, 吕秀娟, 等. 2 型糖尿病患者中骨钙素与脂质代谢之间的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(9):749-751.
- [6] MONTAGNANI A, GONNELLI S. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(9):784-791.
- [7] LIU M, LU Y, CHENG X, et al. Relationship between abnormal glucose metabolism and osteoporosis in Han Chinese men over the age of 50 years[J]. Clin Interv Aging, 2019, 25(14):445-451.
- [8] 黄燕, 杜梦梦, 张智海, 等. 探讨糖尿病患者的骨转换标志物的变化与骨质疏松的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(2):178-181.
- [9] 尹彩君, 李红梅, 虎静, 等. 2 型糖尿病患者血清骨钙素与糖代谢相关性研究[J]. 中外医疗, 2018, 37(1):26-28.
- [10] HAMADA Y, FUJII H, FUKAGAWA M. Role of oxidative stress in diabetic bone disorder[J]. Bone, 2009, 45(Suppl 1):S35-S38.

(收稿日期:2019-07-24 修回日期:2019-11-05)