

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.01.002

糖尿病合并梅毒感染兔模型的梅毒病情变化^{*}刘 炆¹, 刘双全^{2△}

1. 湖南省妇幼保健院检验科, 湖南长沙 410008; 2. 南华大学附属第一医院检验科, 湖南衡阳 421001

摘要:目的 动态监测糖尿病合并梅毒感染兔和单纯梅毒感染兔的梅毒血清学变化、睾丸肿胀程度及睾丸组织病理变化随病程发展的情况, 并初步探讨其机制。方法 以 24 只成年雄性新西兰兔为实验动物, 分别纳入 T、H、C 组, 每组 8 只, 采用梅毒螺旋体接种兔睾丸构建单纯梅毒感染模型(T 组), 诱导剂诱导糖尿病再接种梅毒螺旋体构建糖尿病合并梅毒感染模型(H 组), 另设健康对照组(C 组), 采用甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)和梅毒螺旋体颗粒凝集试验(TPPA)联合方式进行梅毒血清学监测, 同时观察睾丸肿胀变化, 对睾丸组织进行病理切片、染色, 观测病理损伤情况。结果 H 组兔及 T 组兔在感染梅毒后的 10 d 左右 TPPA 呈阳性, 并在实验的整个病程保持阳性, 且两组的 TRUST 滴度自感染梅毒后随病程上升, 3 周左右达最高滴度, 而后下降。H 组与 T 组相比, 实验过程除第 1、4、13 周滴度水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 大部分时间两组滴度水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且两组最高滴度比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时, H 组比 T 组在 TRUST 最高滴度时睾丸肿胀更明显, 甚至出现明显水肿、溃烂及钙化现象, 而 T 组仅表现出睾丸肿胀。病程结束, 相比于 C 组, H 组和 T 组睾丸组织均表现出多种炎性细胞浸润、明显的间质细胞增生及结节坏死现象; 与 T 组兔相比, H 组兔睾丸组织的病理变化更明显。结论 与单纯梅毒感染兔相比, 糖尿病合并梅毒感染兔出现了更为明显的梅毒感染症状, 引起了更为严重的病理损伤, 可见糖尿病的基础疾病加速了梅毒病程的发展。

关键词: 糖尿病; 梅毒; 兔模型; 睾丸; 组织损伤

中图分类号: R446.61

文章编号: 1672-9455(2020)01-0004-05

文献标志码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Changes of syphilis condition on diabetes mellitus combined with syphilis model in rabbits^{*}LIU Yang¹, LIU Shuangquan^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, the Maternal and Child Health Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410008, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang, Hunan 421001, China

Abstract: Objective To dynamic monitor serological examination of syphilis, observe the degree of testicular swelling and detect pathological changes of testicular tissue of animal model of diabetes mellitus combined with syphilis with the development of disease course, then discuss its mechanism preliminarily. **Methods** A total of 24 adult male New Zealand rabbits were divided into group T, group H, group C, each group had 8 rabbits, rabbits in group T were established by vaccinating *Treponema pallidum* on rabbit testicular, the diabetes mellitus combined with syphilis (group H) group were established by inducing diabetes by inductor, then vaccinating *Treponema pallidum*, the normal control group (group C) were also established. Serological monitoring of syphilis were detected by using a combination of TPPA and TRUST, changes in testicular swelling were observed at the same time, in order to observe the pathological damage, testicular tissue were sectioned and stained with HE. **Results** TPPA was positive in group T rabbits and group H rabbits about 10 d after syphilis infection and remained positive throughout the course of the study. And degree drops of TRUST of them were rising until reach the highest titer about 3 weeks, and then fall. Compared with group T, titer levels in group H were significantly different during most of the experiment ($P < 0.05$), except for the titer levels at week 1, 4 and 13 ($P > 0.05$). Moreover, there was a significant difference in the highest titer between the two groups ($P < 0.05$). Meanwhile, the testicular tissue in group H appeared obvious edema, ulceration and calcification, however, the group T did not behaved, Testicular swelling was more pronounced in group H than in

* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81201331)。

作者简介: 刘炆, 女, 技师, 主要从事梅毒及糖尿病致病机制研究。△ 通信作者, E-mail: dantelliu@163.com。

group T at the highest titer. Compared with group C, the testicular tissues of group H and group T showed a variety of inflammatory cell infiltration, obvious interstitial cell hyperplasia and nodular necrosis at the end of the course. Compared with group T, the pathological changes of testicular tissues in group H rabbits were more significant. **Conclusion** Compared with syphilis infected rabbits, diabetes mellitus combined with syphilis infected rabbits have shown a more pronounced syphilis infection, causing more severe pathological damage, it could be seen that the basic disease of diabetes accelerates the development of syphilis course.

Key words: diabetes mellitus; syphilis; rabbit model; teste; tissue damage

梅毒是由苍白螺旋体(密螺旋体属)感染引起的慢性传染性疾病,近年来梅毒发病率不断攀升,其中约 90% 以上的患者出现在发展中国家^[1-2],其以性传播方式为主的特点使该疾病迅速蔓延,严重危害着人类的健康。而我国作为糖尿病大国,糖尿病发病率也居高不下^[3],同时,糖尿病合并梅毒感染的患者数也呈增长趋势,刘炆等^[4]和刘双全^[5]通过实验研究发现,糖尿病合并梅毒感染兔比单纯糖尿病兔在心脏、肺、肝脏、肾脏等组织均表现出更为严重的病理变化,发生了更为复杂的糖尿病并发症,而合并疾病对梅毒病情影响的研究目前尚未开展,本实验拟通过对比健康兔模型、梅毒感染兔模型,观察糖尿病合并梅毒感染兔模型梅毒病情的变化情况,为进一步研究其发病机制,控制传播及治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 四氧嘧啶、甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)检测试剂盒购自上海科华生物技术有限公司,梅毒螺旋体颗粒凝集试验(TPPA)试剂盒购自日本富士瑞必欧株式会社,TRUST 检测仪器购自康健医疗器械厂,XK95-I型多用振荡器购自江苏新康仪器厂,甲醛-S-P 超敏试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司,DAB 显色试剂盒均购自 Sigma 公司;血糖仪(稳豪型)为美国强生公司产品,石蜡切片机购自德国 Slee 公司,显微镜购自 Olympus 公司;梅毒螺旋体 Nichols 标准株来自南华大学病原生物学研究所。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组 成年新西兰雄兔 24 只,按照随机数字表法分为 3 组, T 组(梅毒感染兔模型组)8 只, H 组(糖尿病合并梅毒感染兔模型组)8 只, C 组(健康兔模型组)8 只。普通饲料、无抗菌药物添加,单笼饲养。

1.2.2 糖尿病模型建立 H 组兔过夜禁食 10 h 以上,将新鲜的 5% 四氧嘧啶溶液以 0.1 g/kg 的用量迅速注射于兔耳缘静脉。同时 C 组兔,注等量生理盐水为对照。所有实验兔自由饮水活动,密切观察。每天监测兔血糖,待 H 组兔血糖稳定大于 16.0 mmol/L 即糖尿病兔模型建立,稳定 1 周后待接种梅毒螺旋体。

1.2.3 梅毒感染模型建立 将冻存的感染梅毒螺旋体 Nichols 标准株的兔睾丸取出,复苏后将其接种于健康成年兔睾丸深部,进行 3 次传代培养后将菌悬液一次性接种入 T 组兔和已成为糖尿病模型的 H 组兔两侧睾丸,每侧 0.5 mL(每毫升约含 10^7 个梅毒螺旋

体);C 组兔用同样方法注射同等量的生理盐水。均给予无抗菌药物饲料喂养,密切观察兔睾丸,并用细针吸取组织进行镀银染色;同时,每周抽取耳缘静脉血进行 TRUST 和 TPPA。T 组兔模型成功建立标准:镀银染色检测到典型梅毒螺旋体,且 TPPA 检测显示阳性。H 组兔模型成功标准:血糖稳定大于 16.0 mmol/L,同时镀银染色检测到典型梅毒螺旋体及 TPPA 检测阳性。

1.2.4 血清学检测及睾丸肿胀情况观察 自梅毒螺旋体接种后,严密观察各组实验兔睾丸的红肿变化情况,并每周同时抽取各组兔耳缘静脉血,室温放置 15 min 后, $10\ 000\times g$ 条件下离心 10 min,取血清进行检测。依照试剂说明书对所有实验兔进行 TPPA 及 TRUST 滴度检测。结果判断:结果判断参照试剂盒说明书,TRUST 滴度 1:8 以上为阳性;TPPA 滴度 1:80 以上为阳性。

1.2.5 睾丸组织病理检测 所有实验兔经 13 周的饲养,用空气栓塞法处死,进行病理解剖,以横断面取睾丸组织,立即采用 10% 中性甲醛液将其固定,脱水,包埋,切片后进行 HE 染色,光学显微镜镜检并采集图片。

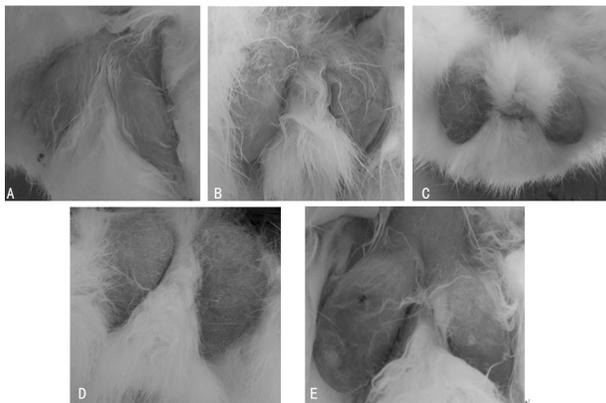
1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,滴度水平比较采用 Wilcoxon W 秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TPPA、TRUST 滴度的变化 T 组及 H 组各 8 只雄性成年新西兰兔,TPPA 在感染梅毒后的 10 d 左右呈阳性,并在实验的整个病程保持阳性(由于目前临床梅毒病情主要依据 TRUST 滴度诊断,本研究并未对 TPPA 滴度进行统计)。同时 T 组及 H 组 TRUST 滴度不断上升至最高滴度再下降,两组每周 TRUST 滴度比较,第 1 周和第 13 周 TRUST 滴度均为 0,差异无统计学意义($P > 0.05$);第 2 周开始至第 4 周滴度较高,H 组比 T 组 TRUST 滴度上升更迅速,滴度更高,第 2、3 周滴度差异有统计学意义($P < 0.05$),第 4 周差异无统计学意义($P > 0.05$);自第 5 周开始滴度下降,H 组比 T 组 TRUST 滴度维持时间更长,下降速度更缓慢,第 5~12 周差异均有统计学意义($P < 0.05$);T 组和 H 组均在 3 周左右达最高滴度。见表 1。

2.2 睾丸肿胀情况 接种梅毒螺旋体后,T 组在第 10~14 天开始出现睾丸红肿、变硬现象,第 16~24 天表现最为明显,随后回缩。而 H 组在第 8~12 天开始

出现睾丸红肿、变硬现象,第 14~28 天表现最为明显,随后回缩。在 TRUST 最高滴度时观察,与 C 组健康兔相比,T 组兔和 H 组兔睾丸均出现较明显的肿胀情况(图 1A、B、C),且 H 组兔比 T 组兔睾丸肿胀更明显,甚至出现明显水肿、溃烂及钙化现象(图 1D、E),而 T 组未出现。

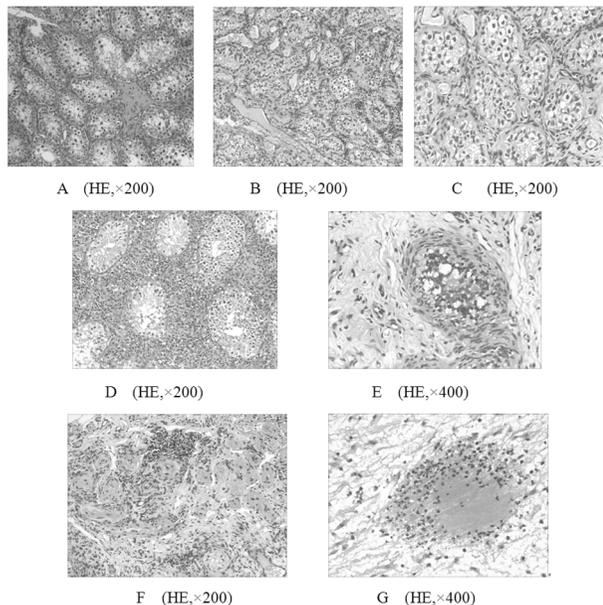


注:A 为 C 组;B、C 为 T 组;D、E 为 H 组。

图 1 TRUST 滴度最高时睾丸肿胀变化

2.3 睾丸组织病理学改变 光镜下可见,C 组兔睾丸组织无明显病理改变,见图 2A。病程结束时,与 C 组兔相比,T 组兔睾丸出现肉芽肿,纤维组织出现增生现象,见图 2B;间质组织可见明显水肿,同时伴有包括淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞在内的较为严重的炎性细胞浸润,组织血管出现轻中度堵塞,见图

2C。而 H 组的睾丸组织出现多处明显的纤维增生、间质组织水肿,且多呈局灶性出现,见图 2D、E;同时睾丸组织黏液更多,伴大量肉芽肿形成,出现严重而多样的炎性细胞浸润,除淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞,还出现单核样细胞、巨核样细胞等浸润,见图 2F;另可见少量结节状坏死灶和闭塞性内膜炎改变,并见组织血管出现中重度堵塞,见图 2G。



注:A 为 C 组;B、C 为 T 组;D、E、F、G 为 H 组。

图 2 睾丸组织病理学改变

表 1 各周 T 组和 H 组 TRUST 滴度水平比较

周数	组别	n	最小值	最大值	百分位数(P_{50})	等级之和	Z	P
第 1 周	T 组	8	0	0	0.0	0.0	0.000	1.000
	H 组	8	0	0	0.0	0.0		
第 2 周	T 组	8	8	32	12.0	42.0	-2.946	0.003
	H 组	8	32	64	32.0	94.0		
第 3 周	T 组	8	16	64	32.0	41.0	-3.019	0.003
	H 组	8	64	128	64.0	95.0		
第 4 周	T 组	8	16	64	64.0	52.0	-1.865	0.062
	H 组	8	32	128	64.0	84.0		
第 5 周	T 组	8	8	32	16.0	45.5	-2.485	0.013
	H 组	8	16	64	48.0	90.5		
第 6 周	T 组	8	4	16	8.0	45.5	-2.485	0.013
	H 组	8	8	32	24.0	90.5		
第 7 周	T 组	8	2	8	4.0	45.5	-2.485	0.013
	H 组	8	4	16	12.0	90.5		
第 8 周	T 组	8	1	4	2.0	45.5	-2.485	0.013
	H 组	8	2	8	6.0	90.5		
第 9 周	T 组	8	0	2	1.0	45.5	-2.485	0.013
	H 组	8	1	4	3.0	90.5		
第 10 周	T 组	8	0	1	0.0	46.0	-2.460	0.014
	H 组	8	0	2	1.5	90.0		
第 11 周	T 组	8	0	0	0.0	44.0	-3.000	0.003
	H 组	8	0	1	1.0	92.0		
第 12 周	T 组	8	0	0	0.0	52.0	-2.236	0.025
	H 组	8	0	1	0.5	84.0		
第 13 周	T 组	8	0	0	0.0	0.0	0.000	1.000
	H 组	8	0	0	0.0	0.0		

3 讨 论

梅毒作为一种全世界流行的性传播疾病,引起了全球研究学者的关注,而恰当的研究方法是实验成功的首要因素。由于梅毒螺旋体目前无法在体外进行培养繁殖,动物实验成为主要的研究方法。鼠类个体小,且梅毒感染后生殖器官的变化不明显,极少用于梅毒的研究;而兔具有个体大、梅毒易感,且梅毒感染的临床表现易于观察等特点,是目前梅毒研究的最佳动物模型^[6]。梅毒主要通过性传播感染^[2],本研究模拟梅毒的人类感染途径,通过将梅毒螺旋体 Nichols 标准株注入新西兰兔睾丸组织来使其成功被感染,并表现出睾丸肿大、硬下疳等一系列与人类感染梅毒类似的临床表现。而糖尿病合并梅毒感染兔模型的建立,采用四氧嘧啶诱导产生超氧自由基破坏胰岛 β 细胞来诱发糖尿病^[7],构建了稳定的高血糖状态及典型“三多一少”的糖尿病临床表现。按以上方法接种梅毒螺旋体成功构建了糖尿病合并梅毒感染兔模型,为之后的实验研究提供了更加科学、合理的依据。

TPPA 是一种特异性的梅毒抗原血清学实验,特异度与灵敏度均较高,为梅毒确诊实验^[8]。TRUST 是一种非梅毒螺旋体抗原血清实验,具有检测迅速,灵敏度高的特点^[9],主要用于梅毒的筛选和疗效观察。临床上常用 TPPA 联合 TRUST 来确诊梅毒感染^[10-11]。本研究全程监测各组实验兔 TPPA 及 TRUST 结果,统计发现,T 组及 H 组 TPPA 出现阳性均在 10 d 左右,并在实验过程中保持阳性,临床上 TPPA 多为梅毒确诊实验,而梅毒病情程度评估多采用 TRUST 滴度检测,故本研究未对 TPPA 滴度进行统计,但对 TRUST 滴度着重进行了分析,比较每周 T 组和 H 组 TRUST 滴度,除特殊几周,大部分时间 H 组 TRUST 滴度水平明显高于 T 组。因第 1、13 周 TRUST 滴度为 0,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);第 2 周开始至第 4 周滴度较高,H 组比 T 组 TRUST 滴度上升更迅速,滴度更高,第 2、3 周滴度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),因滴度上升时间的差异,第 4 周滴度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);自第 5 周开始滴度下降,H 组比 T 组 TRUST 滴度维持时间更长,下降速度更缓慢,第 5~12 周 H 组 TRUST 滴度水平明显高于 T 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。同时,比较两组 TRUST 最高滴度,与 T 组相比,H 组呈现更高的 TRUST 滴度峰值。由此可见,糖尿病合并梅毒感染兔表现出更为明显的梅毒易感性,感染发展更为迅猛,并出现了更严重的梅毒感染。

梅毒是一种慢性性传播疾病,临床上可表现为一期梅毒、二期梅毒、三期梅毒、神经梅毒、潜伏梅毒、胎传梅毒等^[12]。其临床症状多从生殖器官开始表现,而男性睾丸病变程度主要由侵入的梅毒螺旋体增殖情

况而定,梅毒螺旋体侵入睾丸后主要有 5 个阶段:调整期(即孵育期)、对数生长期、稳定期、退行期、潜伏期。调整期主要出现临床症状不明显的睾丸炎;随着生长速度的加快,睾丸炎不断加重,睾丸出现红、热、肿胀等明显炎性体征,该体征主要见于对数生长期和稳定期;进入退行期,睾丸表现为“树胶肿”样损害,睾丸组织硬度增强,其质地变得更加坚实,可见大小不一的结节^[13-15]。本研究以正常睾丸为阴性对照,发现接种梅毒螺旋体后,T 组在第 10~14 天开始出现睾丸红肿、变硬现象,第 16~24 天表现最为明显,随后回缩。而 H 组在第 8~12 天开始出现睾丸红肿、变硬现象,第 14~28 天表现最为明显,随后回缩。在 TRUST 最高滴度时观察,与 C 组兔相比,T 组兔和 H 组兔睾丸均出现较明显的肿胀情况,且 H 组兔比 T 组兔睾丸肿胀更明显,甚至出现明显水肿、溃烂及钙化现象,而 T 组兔未出现以上现象。可见,糖尿病合并梅毒感染后,其梅毒螺旋体繁殖的调整期缩短,相应的对数生长期及稳定期延长,表明梅毒螺旋体在兔睾丸组织中迅速繁殖的时间提前,繁殖时间及程度均增加,对睾丸的损伤更为严重,因此表现出更明显的症状。

梅毒是一种典型的慢性炎性感染性疾病,随着感染后梅毒螺旋体生长繁殖,睾丸组织可发生不同程度的病理损伤。龙福泉等^[13]通过实验研究发现,在梅毒螺旋体静止生长期,梅毒兔睾丸主要出现睾丸组织血管的轻度增生及炎性细胞的浸润;随着梅毒螺旋体迅速生长繁殖,进入稳定期,睾丸组织表现出更加明显的血管增生及大量炎性细胞浸润;退行期睾丸组织血管壁增厚,血管腔被大量淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞、炎性细胞浸润而出现不同程度的堵塞。同时,梅毒早期的睾丸炎主要由转化因子、白细胞介素、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等各种炎性因子及细胞浸润引起,长期刺激下,至梅毒晚期睾丸组织则发生水肿、增生、血管堵塞等严重病变。本研究通过为期 13 周的实验,病程结束后,检测各组兔睾丸组织病理变化,发现与 C 组兔相比,T 组兔睾丸出现肉芽肿、纤维组织增生现象,间质组织可见明显水肿,同时伴有包括淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞在内的较为严重的炎性细胞浸润,组织血管出现轻中度堵塞。H 组的睾丸组织出现多处明显的纤维增生、间质组织水肿,且多呈局灶性出现,同时睾丸组织黏液增多,伴大量肉芽肿形成,同时出现严重而多样的炎性细胞浸润,除淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞,还出现单核样细胞、巨核样细胞等的浸润,另可见少量结节状坏死灶和闭塞性内膜炎改变,并见组织血管出现中重度堵塞。以上研究结果表明,糖尿病合并梅毒感染兔的睾丸组织表现出更为明显的病理损伤,且损伤不易逆转,不利于疾病的治疗。

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集. 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)