

维吾尔族 2 型糖尿病性骨质疏松症患者晚期糖基化终产物、受体的表达及其与腰椎骨密度的相关性

李莉¹, 陈晨², 戴洪彬¹

1. 无锡市第二中医医院, 江苏 无锡 214000; 2. 新疆维吾尔自治区中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: **目的** 探讨维吾尔族 2 型糖尿病性骨质疏松症患者血浆晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)、受体(the receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)的表达及其与腰椎骨密度的相关性。**方法** 纳入新疆维吾尔自治区中医医院 2018 年 9 月—2019 年 9 月期间维吾尔族 2 型糖尿病门诊患者 90 例。根据《骨质疏松症防治指南》中关于骨质疏松的诊断标准,将患者分成 3 组,分别为骨量正常组(DMN, 32 例)、骨量减少组(DMOPN, 30 例)、骨质疏松组(DMOP, 28 例)。患者入组后,均接受腰椎骨密度检测,并采血检测血浆戊糖素、I 型前胶原 N 端前肽(type I procollagen N terminal propeptide, PINP)、I 型胶原羧基多肽(type I collagen carboxyl peptide, ICTP)、内源性分泌型 RAGE(esdogenously secretory RAGE, esRAGE)。经 Pearson 线性相关分析腰椎骨密度与各血浆指标间的相关性。**结果** DMOP 组腰椎 L2、L3、L4 的骨密度均显著低于 DMN 组、DMOPN 组,且 DMOPN 组 L2、L3、L4 腰椎骨密度显著低于 DMN 组($P < 0.05$)。DMOP 组血浆戊糖素、esRAGE 显著高于 DMN 组、DMOPN 组($P < 0.05$),DMOP 组血浆 PINP 水平显著低于 DMN 组,且血浆 ICTP 水平显著高于 DMN 组($P < 0.05$)。Pearson 线性相关分析提示,腰椎 L2、L3、L4 的骨密度与血浆戊糖素、esRAGE 呈负相关($r = -0.625, -0.613, -0.682, -0.691, -0.641, -0.638, P < 0.05$),而与血浆 PINP、ICTP 无明显相关性($P > 0.05$)。**结论** 维吾尔族 2 型糖尿病性骨质疏松患者的 L2、L3、L4 骨密度明显下降,且血浆戊糖素、esRAGE 显著上调,其中 L2、L3、L4 骨密度与血浆戊糖素、esRAGE 有相关性。

关键词: 维吾尔族; 2 型糖尿病; 晚期糖基化终产物; 腰椎骨密度

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2021)07-0846-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.07.019

糖尿病可引起全身多个脏器发生病理改变,有研究提示该病可影响患者的骨代谢,增加骨折风险^[1]。研究表明糖尿病骨量减少、骨质疏松的发生与多种因素有关,如机体长期高血糖,可致骨矿物质代谢处于紊乱状态,胰岛素缺乏可致成骨作用削弱,从而致骨量下降,引起骨质疏松^[2-3]。晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)具有不易被蛋白降解酶降解、有交联型、不可逆等特性,戊糖素、羟甲基赖氨酸、羟乙基赖氨酸等是目前已经鉴定出的 AGEs。晚期糖基化终产物受体(the receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)在各种细胞表面广泛分布,是免疫球蛋白超家族中的一员,参与细胞因子释放和细胞内信号转导等许多生物效应。近年来,有学者发现,AGEs 与 RAGE 相结合,能诱发炎症反应,导致氧化应激,下调成骨细胞活性,降低骨强度^[4]。研究指出,与汉族糖尿病者相比,新疆地区维吾尔族糖尿病者骨质

疏松率更高,骨代谢明显异常,但具体机制尚不明确^[5]。本研究旨在分析 AGEs 与 RAGE 在维吾尔族 2 型糖尿病性骨质疏松症患者中的表达,并探讨其与骨密度的相关性,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入新疆维吾尔自治区中医医院 2018 年 9 月—2019 年 9 月期间维吾尔族 2 型糖尿病门诊患者 90 例。根据《骨质疏松症防治指南》^[6]中关于骨质疏松的诊断标准,将患者分成 3 组,分别为骨量正常组(DMN, 32 例)、骨量减少组(DMOPN, 30 例)、骨质疏松组(DMOP, 28 例)。DMN 组:男 19 例,女 13 例,年龄(48~83)岁,平均(59.58±9.05)岁;糖尿病病程(2~10)年,平均(6.59±2.12)年;体质指数 18~24,平均 21.93±1.15。DMOPN 组:男 17 例,女 13 例,年龄(45~84)岁,平均(59.58±9.05)岁;糖尿病病程(2~10)年,平均(6.72±2.56)年;体质指数 18~24,平均 21.86±1.08。DMOP 组:男 18 例,女 10 例,年龄(44~85)岁,平均(60.58±8.94)岁;糖尿病病程(2~12)年,平均(6.68±2.46)年;体质指数 18~24,平均 21.78±1.03。本研究方案获得伦理委员会批准,3 组

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(编号:2017D01C177)

作者简介: 李莉(1983-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:内分泌及代谢疾病。

通信作者: 戴洪彬, E-mail: 15335201113@163.com。

一般信息比较无差异(均 $P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 2 型糖尿病诊断^[7] 空腹血糖 >7.0 mmol/L;或有糖尿病表现,且任意时间血糖 ≥ 11.1 mmol/L;或葡萄糖耐量试验提示 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

1.2.2 入组标准 纳入标准:①明确诊断为 2 型糖尿病;②既往未服用对骨代谢有影响的药物;③既往无类风湿性关节炎、风湿病史;④知情同意。排除标准:①合并高血糖高渗状态、酮症酸中毒等急性并发症;②心、肺、肝、肾等脏器严重损害;③甲亢等内分泌代谢病;④成骨不全;⑤畸形性骨炎;⑥自身免疫性病;⑦有腰椎外伤史或手术史、外置钛板患者;⑧近期服用钽餐或做介入患者。

1.2.3 腰椎骨密度检测 患者入院后,均接受骨密度检测。仪器为骨密度仪(KJ 7000+,南京科进实业有限公司),配备自动分析软件。在检测前 30 min 需进行预热,常规校准。由相同 2 名检测人员对受检者腰椎骨密度进行测定。在受检前 2~6 d,禁止使用对骨密度有影响的药物,也不可接受钽餐消化道造影检查,取下金属饰品。选取仰卧位,将下肢抬高,放置于腰椎垫,使椎间隙与 X 线束处于平行状态,扫描线精确定位至 L1~L4 椎体中间层面,测定腰椎(L1~L4)骨密度。

1.2.4 血浆指标检测 在采血前 8 h 禁食,取空腹血 3 ml,离心 30 min(3 000 rpm,离心半径 3 cm),分离血浆,测定 AGEs 中戊糖素表达水平和血浆 I 型前胶原 N 端前肽(type I precollagen N terminnal propeptide, PINP)、I 型胶原羧基多肽(type I collagen carboxyl peptide, ICTP)、内源性分泌型 RAGE(esdogenously secretory RAGE,esRAGE)表达水平。主要仪器为离心机(平凡科技)、低温冰箱(博科生物)、恒温水浴箱(恒奥科技)、洗板机(赛默飞世尔)、酶标仪(赛默飞世尔)、混匀器(恒奥科技)、振荡器(恒奥科技)。主要试剂为人血浆戊糖素试剂盒(信裕生物)、人血浆 PINP 试剂盒(信裕生物)、人血浆 ICTP 试剂盒(信裕生物)、人血浆 esRAGE 试剂盒(信裕生物)。血浆 ICTP、PINP 检测:严格按照试剂盒步骤和要求对 NSB 管、质控管、样品管、标准管、总 T 管进行标记,使用 γ 计数器测定各样品计数,再使用四参数拟合方式进行计算并得出检测结果。戊糖素检测:对所有血浆样本设置待测样本孔和标准品孔,严格依照按试剂盒步骤处理样本,使用酶标仪检测各孔的光密度并计算样本浓度。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,血浆晚期糖基化终产物及受体和骨密度等计量资

料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多个样本均数比较采用方差分析,进一步两两比较行 LSD- t 检验。腰椎骨密度与各血浆指标间的相关性采用 Pearson 线性相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组腰椎骨密度比较 DMOP 组腰椎 L2、L3、L4 的骨密度均显著低于 DMN 组、DMOPN 组,且 DMOPN 组 L2、L3、L4 腰椎骨密度显著低于 DMN 组($P<0.05$),三组 L1 的骨密度比较未见明显差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 3 组腰椎骨密度比较($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

组别	L1	L2	L3	L4
DMN 组($n=32$)	0.88 \pm 0.10	0.92 \pm 0.14 ^{①②}	0.95 \pm 0.16 ^{①②}	1.02 \pm 0.18 ^{①②}
DMOPN 组($n=30$)	0.85 \pm 0.09	0.78 \pm 0.13 ^①	0.81 \pm 0.12 ^①	0.83 \pm 0.13 ^①
DMOP 组($n=28$)	0.84 \pm 0.08	0.65 \pm 0.09	0.67 \pm 0.08	0.69 \pm 0.11
F 值	1.604	36.103	36.853	39.462
P 值	0.207	0.000	0.000	0.000

注:与 DMOP 组比较,① $P<0.05$;与 DMOPN 组比较,② $P<0.05$ 。

2.2 3 组血浆戊糖素、PINP、ICTP、esRAGE 比较 DMOP 组血浆戊糖素、esRAGE 显著高于 DMN 组、DMOPN 组($P<0.05$)。DMOP 组血浆 PINP 水平显著低于 DMN 组,且血浆 ICTP 水平显著高于 DMN 组($P<0.05$),见表 2。

表 2 3 组血浆戊糖素、PINP、ICTP、esRAGE 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	戊糖素(ng/L)	PINP(ng/ml)	ICTP(μ g/L)	esRAGE(ng/ml)
DMN 组($n=32$)	167.95 \pm 23.37 ^①	40.58 \pm 12.43 ^①	6.39 \pm 2.13 ^①	911.24 \pm 121.25 ^①
DMOPN 组($n=30$)	185.39 \pm 23.79 ^①	39.42 \pm 10.02	6.90 \pm 2.08	931.12 \pm 128.26 ^①
DMOP 组($n=28$)	196.34 \pm 26.52	32.56 \pm 9.05	7.78 \pm 2.17	1 063.49 \pm 114.93
F 值	10.297	4.800	3.234	13.444
P 值	0.000	0.011	0.044	0.000

注:与 DMOP 组比较,① $P<0.05$ 。

2.3 腰椎骨密度与血浆戊糖素、PINP、ICTP、esRAGE 的相关性 经 Pearson 线性相关分析提示,腰椎 L2、L3、L4 的骨密度与血浆戊糖素、esRAGE 呈负相关($P<0.05$),与血浆 PINP、ICTP 无明显相关性($P>0.05$),见表 3。

表 3 腰椎骨密度与血浆戊糖素、PINP、ICTP、esRAGE 的相关性

指标	戊糖素(ng/L)	PINP(ng/ml)	ICTP(μ g/L)	esRAGE(ng/ml)
L1(g/cm ²)	r	0.346	0.251	0.296
	P	0.057	0.096	0.081
L2(g/cm ²)	r	-0.715	0.217	0.305
	P	0.000	0.120	0.068
L3(g/cm ²)	r	-0.625	0.311	0.341
	P	0.000	0.065	0.059
L4(g/cm ²)	r	-0.613	0.298	0.267
	P	0.000	0.079	0.089

3 讨论

研究表明,随着糖尿病病程延长,可导致机体骨量减少,引起骨组织结构变化,降低骨强度,增加骨质疏松性,诱发骨质疏松^[8]。有学者发现,1 型糖尿病患者髋部骨折风险较健康人明显增高,骨密度下降,而 2 型糖尿病患者部分患者的骨密度虽未见显著下调,但骨折风险仍较高^[9]。另有研究指出,糖尿病患者骨质疏松的发生不仅是因低骨量所致,还可能是由于糖尿病进一步延展,导致骨质量下降所引起^[10]。持续高血糖能促进机体蛋白成分出现糖基化反应,致 AGEs 生成量增加,当其与 RAGE 相结合,能诱发氧化应激,影响成骨细胞活性和功能,致骨组织韧性减退,这可能是导致这类患者发生骨质疏松的机制^[11-12]。

本研究结果显示,与骨量正常者、减少者相比,骨质疏松者的腰椎 L2、L3、L4 骨密度显著下调,表明骨质疏松者存在骨密度下降。研究表明,AGEs 对成骨细胞分化、增殖有抑制作用,可促进这类细胞凋亡,导致皮质骨厚度变薄,骨密度下降^[13]。此外,AGEs 还能使骨细胞 mRNA 表达下调,从而促使其下游产物生成量减少,导致成骨细胞功能削弱^[14]。有研究人员以 2 型糖尿病绝经女性进行研究,发现这类患者松质骨内孔间隙增加^[15]。体外试验显示,在骨骼受压相同的情况下,糖尿病者的松质骨微缝隙增加^[16]。这也进一步提示,糖尿病可导致骨质疏松。

笔者发现,与骨量正常者、减少者相比,骨质疏松者的血浆戊糖素、esRAGE 明显增高。研究表明,AGEs 在血浆内表达增高是导致骨孔隙增多,并下调传导韧性的重要原因^[17]。戊糖素作为 AGEs 的一种类型,能反映总 AGEs 的表达情况。有研究提示,荧光 AGEs 表达含量与戊糖素表达呈正相关^[18]。esRAGE 被证实在糖尿病性骨质疏松者中存在过表达,其表达上调可能意味着骨脆性增加^[19]。此外,本研究显示,骨质疏松者的血浆 PINP 较骨质正常者明显下降,而血浆 ICTP 较骨质正常者明显更高。这可能是因这类患者的糖尿病病程更长,血糖控制相对欠佳,长期处于高血糖状态,从而致血浆 PINP、ICTP 异常。通过分析骨密度与各血浆指标相关性,发现腰椎骨密度与血浆戊糖素、esRAGE 呈负相关,表明腰椎骨密度的变化与 AGEs 及其受体密切相关。

综上,与骨量正常、骨量减少者相比,维吾尔族 2 型糖尿病性骨质疏松患者的 L2、L3、L4 骨密度明显下降,血浆戊糖素、esRAGE 上调,且 L2、L3、L4 骨密度与血浆戊糖素、esRAGE 存在相关性。本次研究不足在于仅选择 90 例样本,分成 3 组后各组样本量较少,未

来需增加样本量予以分析。

参考文献

- [1] Farimani AR, Hariri M, Azimi-Nezhad M, et al. The effect of n-3 PUFAs on circulating adiponectin and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Acta Diabetol, 2018, 55(7):641-652.
- [2] Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(1):32-42.
- [3] 倪菁,雷飞,黄伟,等.2 型糖尿病骨质疏松患者血清脂肪细胞因子 Apelin-13 与骨密度的相关性[J].安徽医学,2019,40(1):19-22.
- [4] 郑晓茂,茹琴,陈琳,等.晚期糖基化终产物对糖尿病及其并发症的影响和干预的研究进展[J].重庆医学,2019,48(13):2292-2296.
- [5] 陈园,邢淑清,郭艳英,等.骨钙素与汉族,维吾尔族绝经后女性糖尿病患者糖脂代谢的关联性分析[J].热带医学杂志,2019,19(8):962-966.
- [6] 张媛.骨质疏松症防治指南[M].武汉:湖北科学技术出版社,2012:78-80.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,30(3):26-89.
- [8] 丛宝华,赵方,宋飞,等.胰岛素联合阿仑膦酸钠对 2 型糖尿病骨质疏松症患者骨代谢的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(3):516-519.
- [9] 刘金彦,刘娜,任宛丽.女性医护人员骨质疏松患病率调查及影响因素分析[J].实用预防医学,2019,26(2):95-97.
- [10] 张旋,罗丽娅,王信,等.2 型糖尿病合并骨质疏松患者外周血中 VDR mRNA 表达与 25(OH)D、甘油三酯的关系研究[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(6):742-746.
- [11] 马静,宋利格.2 型糖尿病患者骨折风险的评估方法[J].中华内分泌代谢杂志,2019,35(1):86-90.
- [12] 夏维波.应重视糖尿病性骨质疏松症[J].中国糖尿病杂志,2016,8(1):1-4.
- [13] 刘丽媛,张誉洋,王海昌.晚期糖基化终末产物的血管损伤效应及机制[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(6):660-662.
- [14] 应蓉,龚仪雯,顾涛,等.老年女性 2 型糖尿病患者合并骨质疏松的临床因素分析[J].中国医刊,2017,52(12):51-54.
- [15] 何丽,李皓云,秦贵军,等.2 型糖尿病绝经后女性患者尿酸水平与骨密度和骨折的相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(6):799-803.
- [16] 张莉莉,苏冠明,杨洋,等.骨组织中 IRS-1 水平与 2 型糖尿病性骨质疏松症的关系[J].河北医药,2019,41(14):2096-2099.
- [17] 焦璇,刘婷婷,黄勤.糖尿病骨病的发病机制与骨折风险预测的研究进展[J].医学综述,2019,25(20):4074-4079.
- [18] 杨爱格,韩旭,郭玉卿,等.中国人群 2 型糖尿病合并骨质疏松常见危险因素的 meta 分析[J].现代中西医结合杂志,2015,24(10):1038-1040,1045.
- [19] 安秀丽,李玉坤.糖尿病与骨健康关系研究进展[J].河北医科大学学报,2017,38(12):1475-1480.

收稿日期:2020-07-06