

高同型半胱氨酸血症对 2 型糖尿病患者骨钙素的影响

董 鹏 邓秀玲 王俊宏 徐 静 刘超峰

摘 要 **目的** 探讨高同型半胱氨酸血症对 2 型糖尿病患者血清骨钙素的影响。**方法** 2 型糖尿病患者 106 例,按性别分为男性组、绝经后女性组,男性组及绝经后女性组按血同型半胱氨酸水平分为高同型半胱氨酸组及正常同型半胱氨酸组,组间进行生化及临床特征比较。**结果** 男性高同型半胱氨酸组血清骨钙素与正常同型半胱氨酸组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。绝经后女性高同型半胱氨酸组校正年龄因素影响后,骨钙素、甲状旁腺素、甘油三酯高于正常同型半胱氨酸组。相关分析显示绝经后女性血清骨钙素与同型半胱氨酸、25 羟维生素 D、PTH 相关。多元逐步线性回归示血同型半胱氨酸为影响绝经后女性骨钙素的独立相关因素。**结论** 绝经后女性高同型半胱氨酸血症组,血清骨钙素高于正常同型半胱氨酸组,高同型半胱氨酸血症与绝经后女性患者的血清骨钙素呈正相关。

关键词 血同型半胱氨酸 骨钙素 2 型糖尿病

中图分类号 R58

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.038

Effect of Hyperhomocysteinemia on Osteocalcin of Type 2 Diabetes. Dong Peng, Deng Xiuling, Wang Junhong, et al. Endocrine Department of the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi 710004, China

Abstract **Objective** To explore the impact of hyperhomocysteinemia on serum osteocalcin of patients with type 2 diabetes. **Methods** Totally 106 patients with type 2 diabetes were divided into 2 groups according to the gender. Male and post-menopausal female groups were divided into the hyperhomocysteinemia and normal homocysteine groups, based on the homocysteine level. The characteristic of the clinic and biochemistry of the two groups were compared. **Results** After adjustment of age, osteocalcin, parathyroid hormone, triglyceride of the post-menopausal women hyperhomocysteinemia groups were higher than the post-menopausal women normal homocysteine group. Correlation analysis indicated the serum osteocalcin of post-menopausal women was correlated with homocysteine, serum osteocalcin, 25 hydroxylated vitamin D, PTH. Multiple stepwise linear regression indicated plasma homocysteine was independent related influencing factor of osteocalcin. **Conclusion** Serum osteocalcin of hyperhomocysteinemia groups of post-menopausal women was higher than normal homocysteine groups; hyperhomocysteinemia was positively associated with serum osteocalcin of post-menopausal women with type 2 diabetes.

Key words Homocysteine; Osteocalcin; Type 2 diabetes

骨钙素是骨基质中重要的非胶原纤维蛋白,是成骨细胞分泌的一种特异蛋白,在骨基质非胶原蛋白的交联中发挥重要作用,同时骨钙素也是骨骼分泌的一种重要激素,骨钙素促进胰岛 β 细胞的增殖及胰岛素的分泌,改善胰岛素抵抗、影响血糖的代谢,促进脂联素的分泌,能够对全身多个内分泌器官产生影响^[1-3]。血同型半胱氨酸是蛋氨酸代谢的一种产物,与骨骼的生化代谢相关^[4]。高同型半胱氨酸血症与骨基质非胶原蛋白及原胶原蛋白的非酶化交联相关。高同型半胱氨酸血症患者的骨质疏松及骨折发生率

较高^[5]。

骨钙素是维持骨骼韧性及质量的重要因素,在骨基质中分布较多,血同型半胱氨酸水平是否与血清骨钙素的变化相关,尚需进一步明确,本研究就血同型半胱氨酸与血清骨钙素的相互作用进行探讨。

材料与方法

1. 研究对象:2014 年 8 月~2015 年 12 月在笔者医院内分泌科住院治疗,筛查血同型半胱氨酸、骨标志物的 2 型糖尿病患者纳入 113 例,对血同型半胱氨酸、胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、甲状旁腺激素、骨钙素、腰围、臀围、体重指数的值进行统计。

2. 病例纳入标准:年龄 > 18 岁,符合 1999 年 WHO 制定的 2 型糖尿病标准,根据生化指标确诊 2 型糖尿病。

3. 病例排除标准:脆性骨折病史,骨软化症,恶性

作者单位:710004 西安交通大学第二附属医院内分泌科(董鹏、王俊宏、徐静);710061 西安交通大学医学院生理学与病理生理学系(邓秀玲);710003 西安,陕西省中医医院(刘超峰)

通讯作者:董鹏,电子信箱:dongpeng1807@163.com

肿瘤骨转移,骨骼肿瘤相关史患者,甲状旁腺功能亢进,甲状旁腺功能减退,肝、肾功能不全,曾口服治疗骨质疏松的药物(双磷酸盐类、雌激素、降钙素、维生素 D、锶盐、钙片),妊娠,闭经时间 < 1 年,胰腺疾病,指端肥大症,皮质醇增多症。共纳入 2 型糖尿病患者 106 例,其中,男性 65 例,女性 41 例。由于骨钙素受到雌激素水平的影响,分为男性组 65 例和绝经后女性组 41 例,绝经前女性组 7 例,人数少,不予以分析。

4. 研究方法:所有患者均在入院后签署知情同意书,询问病史,进行查体,测量体重、身高、计算 BMI、腰围、腹围。抽取空腹静脉血(抽血前 12h 内禁止进食),测血同型半胱氨酸,使用化学发光法测定 25 羟维生素 D、骨钙素、甲状旁腺激素、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白。各项检验指标均由西安交通大学第二附属医院中心化实验室检测。25 羟维生素 D、甲状旁腺激素、血清骨钙素检测使用罗氏 Cobase 分析仪,采用电化学发光法测定,甲状旁腺激素正常范围为 15 ~ 65pg/ml,血清骨钙素正常范围为 14 ~ 42ng/

ml。使用 Olympus 公司全自动生化分析仪,采用吸光度比浊法测定血同型半胱氨酸,正常范围为 3 ~ 20 μ mol/L;使用 Olympus 全自动生化分析仪,采用吸光度比浊法测定血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白,胆固醇正常范围为 3.3 ~ 5.8mmol/L,甘油三酯正常范围为 0.5 ~ 1.7mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇正常范围为 0.6 ~ 1.3mmol/L。使用生化分析仪采用电化学发光法进行 HbA1c 检测,详见表 1。

5. 统计学方法:数据分析使用 SPSS 19.0 软件进行,正态分布计量资料采用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验进行两组资料的比较,两组数据进行方差齐性检验,方差齐采用 *t* 检验,如方差不齐采用近似 *t* 检验;非正态分布数据用四分位间距(P25, P75)表示,两组间采用 Mann - Whitney *U* 秩和检验;采用 Pearson 相关分析、多元逐步线性回归对骨钙素与血同型半胱氨酸、糖脂代谢指标、临床特征进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 研究对象两组临床资料比较

项目	男性	女性	<i>P</i>
人数(<i>n</i>)	65	41	-
年龄(岁)	54 $\pm$ 12	57 $\pm$ 10	0.258
腰围(cm)	92.5 $\pm$ 9.6	87.7 $\pm$ 9.9	0.015
臀围(cm)	98.8 $\pm$ 7.4	97.1 $\pm$ 7.8	0.256
BMI(kg/m ²)	24.8 $\pm$ 3.2	24.8 $\pm$ 3.0	0.944
Hcy(μ mol/L)	16.83 $\pm$ 6.22	14.19 $\pm$ 6.04	0.034
HbA1c(%)	8.47 $\pm$ 2.28	8.39 $\pm$ 2.39	0.859
TC(mmol/L)	4.62 $\pm$ 1.17	5.07 $\pm$ 1.34	0.072
LDL(mmol/L)	2.94 $\pm$ 1.19	3.13 $\pm$ 1.30	0.452
25(OH)D[ng/L, M(P25, P75)]	8.83(4.14, 13.38)	7.17(3.94, 10.69)	0.321
PTH(pg/ml)	12.76 $\pm$ 7.47	12.77 $\pm$ 5.89	0.998
骨钙素[ng/ml, M(P25, P75)]	11.33(8.90, 15.14)	11.89(9.01, 15.30)	0.676
TG[mmol/L, M(P25, P75)]	1.59(1.06, 2.76)	1.57(0.95, 2.11)	0.450

BMI. 体重指数;HbA1c. 糖化血红蛋白;25(OH)D. 25 羟维生素 D;PTH. 甲状旁腺激素;TC. 总胆固醇;TG. 甘油三酯;LDL. 低密度脂蛋白;Hcy. 同型半胱氨酸

结 果

1. 临床组间比较:按性别分为男性组与绝经后女性组进行比较,两组间的 TG、腰围差异有统计学意义($P < 0.05$)。男性的 25 羟维生素 D、腰围及 TG 均值高于女性。男性组及绝经后女性组分别按照血同型半胱氨酸水平分为高同型半胱氨酸组(H-HCY)、正常同型半胱氨酸组(N-HCY)。血同型半胱氨酸 $\geq 16\mu$ mol/L 为高同型半胱氨酸组(H-HCY),血同型半胱氨酸 $< 16\mu$ mol/L 为正常同型半胱氨酸组(N-HCY)^[6]。

男性组中血同型半胱氨酸 $\geq 16\mu$ mol/L, 共 30 例,血同型半胱氨酸 $< 16\mu$ mol/L 对照组共 35 例,结果提示两组患者糖化血红蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白、体重指数、腰围经两组独立样本 *t* 检验显示,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。两组骨钙素经 Mann - Whitney *U* 秩和检验差异无统计学意义($P > 0.05$);两组校正年龄因素后 25(OH)D 差异有统计学意义($P < 0.05$), (H-HCY) 组 25(OH)D 平均值低于(N-HCY)组,详见表 2。

表 2 高同型半胱氨酸血症组与对照组患者的生化及临床特征比较

项目	男性			校正年 龄后 <i>P</i>	女性			校正年 龄后 <i>P</i>
	高同型半 胱氨酸组	对照组	<i>P</i>		高同型半 胱氨酸组	对照组	<i>P</i>	
人数(<i>n</i>)	30	35			13	28		
年龄(岁)	59 ± 12	50 ± 10	0.000		61 ± 10	55 ± 10	0.073	
腰围(cm)	92.0 ± 10.0	92.9 ± 9.8	0.964		89.5 ± 9.0	86.8 ± 10.4	0.424	
臀围(cm)	98.9 ± 6.6	98.7 ± 8.1	0.600		97.6 ± 7.1	96.9 ± 8.3	0.777	
25(OH)D(ng/ml)	8.46 ± 5.30	11.06 ± 8.29	0.089	0.033	5.02(3.05,9.62)	7.79(4.33,10.97)	0.211	
PTH(pg/ml)	35.15 ± 18.55	35.24 ± 10.12	0.889		16.80 ± 8.38	10.90 ± 2.96	0.028	0.013
骨钙素(ng/ml)	10.23(8.44,15.44)	12.23(9.46,15.13)	0.545		44.64 ± 17.71	33.12 ± 12.60	0.049	0.020
HbA1c(%)	8.18 ± 1.75	8.71 ± 2.65	0.197		8.45 ± 1.96	8.35 ± 2.59	0.902	
TC(mmol/L)	4.62 ± 1.17	4.62 ± 1.19	0.677		5.72 ± 1.96	8.35 ± 2.59	0.031	0.070
TG(mmol/L)	1.45(0.98,2.23)	1.75(1.10,4.53)	0.250		2.35 ± 1.09	1.48 ± 0.70	0.004	0.020
LDL(mmol/L)	2.85 ± 1.13	3.02 ± 1.24	0.402		3.70 ± 0.67	2.86 ± 1.44	0.014	0.090
BMI(kg/m ²)	24.66 ± 3.07	24.84 ± 3.41	0.885		24.77 ± 3.34	24.82 ± 2.96	0.965	

绝经后女性组中血同型半胱氨酸 $\geq 16\mu\text{mol/L}$,共 13 例,血同型半胱氨酸 $< 16\mu\text{mol/L}$ 对照组共 28 例,结果提示 2 组患者中骨钙素、PTH、TC、TG、LDL 经 *t* 检验差异有统计学意义($P < 0.05$),校正年龄混杂因素后两组间骨钙素、PTH、TG 差异仍有统计学意义($P < 0.05$)。H-HCY 组女性骨钙素、PTH、TG 平均值高于 N-HCY 组。两组腰围、臀围、糖化血红蛋白、体重指数水平差异无统计学意义。

2. Pearson 相关分析:绝经后女性血清骨钙素与各临床及生化指标行相关分析提示:骨钙素与同型半胱氨酸、25(OH)D、PTH 有相关性,相关系数分别为($r = -0.386, r = 0.436, r = 0.437, P$ 均 < 0.05)。

3. 多元线性逐步回归分析:以骨钙素为因变量,以年龄、糖化血红蛋白、同型半胱氨酸、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、体重指数、腰围、臀围为自变量,多元逐步线性回归示绝经后女性组血同型半胱氨酸为影响骨钙素的独立相关因素。绝经后女性组骨钙素与血同型半胱氨酸、25(OH)D、HbA1c 有相关性,回归方程为 $\hat{Y} = 42.255 + 0.941X_1 - 0.520X_2 - 2.003X_3$ (X_1 为同型半胱氨酸, X_2 为 25 羟维生素 D, X_3 为糖化血红蛋白)。

讨 论

2 型糖尿病患者的骨质疏松及骨折的发生率较高,糖基化终产物能够影响骨胶原蛋白非酶性交联的发生,导致骨代谢的异常以及骨骼的韧性及骨强度发生变化^[7,8]。2 型糖尿病患者的骨密度及骨质量较正常人无明显的减少,骨折发生率与骨骼生化特征的改变相关。本研究中男性组与绝经后女性组比较,男性组的血同型半胱氨酸、腰围平均值高于女性,两组血

清骨钙素差异无统计学意义($P > 0.05$),表明两组间的临床及生化特征未影响血清骨钙素的水平。绝经后女性 H-HCY 组校正年龄因素影响后骨钙素、PTH、TG 平均值明显高于 N-HCY 组,表明绝经后女性 2 型糖尿病患者的骨钙素受到血同型半胱氨酸的影响。高同型半胱氨酸血症与绝经后女性患者的 PTH、25(OH)D 有交互作用。

本研究中绝经后女性患者的血清骨钙素受到的影响因素较多,多元逐步线性回归示血同型半胱氨酸为影响骨钙素的独立相关因素;绝经后女性组的骨钙素与血同型半胱氨酸呈正相关,血同型半胱氨酸能够影响 2 型糖尿病绝经后女性患者的骨代谢,导致血清骨钙素升高。

高同型半胱氨酸血症通过激活蛋白磷酸酶 2,扰乱叉头蛋白框 O 及丝裂原活化蛋白激酶信号瀑布,导致成骨细胞的氧化还原应激调节机制紊乱,完全的改变了骨保护素及核因子- κ B 受体比例,增加了成骨细胞活动,减少了骨合成^[9]。血同型半胱氨酸浓度增加能够刺激破骨细胞活动,增加骨吸收;也刺激成骨细胞的活动,但对成骨细胞分泌骨钙素无明显的影响。血清骨钙素的水平与骨的合成及转换率增加有关,骨钙素由成骨细胞分泌,骨的更新越快血清骨钙素越高。2 型糖尿病合并高同型半胱氨酸血症的绝经后女性患者,骨基质分解较快,骨骼重构增加,骨钙素释放入血增多,导致血骨钙素水平升高,该现象的发生可能与绝经后女性的雌激素水平改变有关。

2 型糖尿病合并骨折的患者血同型半胱氨酸水平较高,目前认为糖尿病患者长骨骨皮质较正常人增厚,但骨骼的韧性较正常人差,机制可能与骨皮质微

结构的改变有关^[10]。2型糖尿病绝经后女性患者高同型半胱氨酸导致骨钙素升高,是否参与了骨皮质结构异常,骨钙素升高与机体的其他内分泌代谢器官代谢功能有无关系,背后的分子机制如何,需要更多的研究探索。2型糖尿病合并高同型半胱氨酸血症绝经期女性患者,使用B族维生素治疗高同型半胱氨酸血症后,该类患者骨钙素水平如何变化,对骨质疏松及骨折的发生率有何影响,有待于开展大样本临床试验进一步证明。

综上所述,2型糖尿病绝经期女性患者血同型半胱氨酸与血清骨钙素呈正相关,高同型半胱氨酸血症组骨钙素水平更高,高同型半胱氨酸血症会影响2型糖尿病绝经期女性患者的骨钙素代谢。

参考文献

- 1 Shao J, Wang Z, Yang T, *et al.* Bone regulates glucose metabolism as an endocrine organ through osteocalcin[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015:967673
- 2 Ippei K, Toshitsugu S. The relationship between bone and glucose/lipid metabolism[J]. *Clinical Calcium*, 2013, 23(2):181-188
- 3 Kyung LN, Hideaki S, Eiichi H, *et al.* Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. *Cell*, 2007, 130(3):115-122
- 4 Gerdhem P, Ivaska K K, Isaksson A, *et al.* Associations between ho-

- mocysteine, bone turnover, BMD, mortality, and fracture risk in elderly women[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(1):127-134
- 5 Vacek TP, Kalani A, Voor MJ, *et al.* The role of homocysteine in bone remodeling[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(3):579-590
- 6 Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association[J]. *Circulation*, 1999, 99(1):178-182
- 7 De Liefde II, Van der Klift M, De Laet C, *et al.* Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(12):1713-1720
- 8 Chen HL, Deng LL, Li JF. Prevalence of osteoporosis and its associated factors among older men with type 2 diabetes. [J]. *Int J Endocrinol*, 2013(1):135-147
- 9 Vijayan V, Khandelwal M, Manghani K, *et al.* Homocysteine alters the osteoprotegerin/RANKL system in the osteoblast to promote bone loss: pivotal role of the redox regulator forkhead O1[J]. *Free Radi Biol Med*, 2013, 61:72-84
- 10 Jianbo L, Zhang H, Yan L, *et al.* Homocysteine, an additional factor, is linked to osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes[J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32:718-724

(收稿日期:2016-03-22)

(修回日期:2016-04-21)

SIRT-1 和 NF- κ B 在小细胞肺癌中的表达及其意义

郭子君 齐晓丹

摘要 目的 探讨沉默信息调节因子2相关酶-1(SIRT-1)、核因子- κ B(NF- κ B)在小细胞肺癌(SCLC)中的表达及其与临床特征的相关性,分析其与临床预后的关系。**方法** 采用SP法免疫组化检测79例局限期小细胞肺癌癌组织和69例癌旁正常肺组织中SIRT-1和P65的表达情况,结合临床资料进行相关性分析。采用电话形式进行随访,利用Kaplan-Meier曲线进行单因素生存分析,生存率比较采用Log-rank检验。**结果** SCLC癌组织中,SIRT-1($\chi^2=38.581, P=0.000$)和P65($\chi^2=26.348, P=0.000$)的表达率均显著高于癌旁正常肺组织,与术前血清NSE水平呈正相关($\chi^2=6.707, P=0.010$ 和 $\chi^2=4.017, P=0.045$)。SCLC癌组织中,SIRT-1与P65的表达呈低度正相关($r=0.223, P=0.042$)。SCLC中,SIRT-1表达阴性($\chi^2=15.117, P=0.000$)、P65表达阴性($\chi^2=3.971, P=0.046$)的患者,预后更好。**结论** SIRT-1和NF- κ B在SCLC患者的发生、发展过程中起到促进作用,并且可能与术后患者的预后相关。

关键词 小细胞肺癌 SIRT-1 NF- κ B 预后分析

中图分类号 R734

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.039

Expression and Significance of SIRT-1 and NF- κ B in Small Cell Lung Cancer. Guo Zijun, Qi Xiaodan. Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning 110020, China

Abstract Objective To investigate the expression and correlation of SIRT-1 and NF- κ B in small cell lung cancer, and to analyze the relationship between the expression and clinical features and clinical prognosis. **Methods** SP immunohistochemistry was used to

作者单位:110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院

通讯作者:郭子君,电子信箱:1402331001@qq.com