

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.09.006

❖ 临床研究 ❖

血清 Apelin-13 水平与 2 型糖尿病骨质疏松患者骨代谢相关性研究

韩旻¹, 王凯亮¹, 邵楠², 李洪梅¹

(北京市应急总医院, 1. 内分泌科; 2. 骨科, 北京 100028)

【摘要】目的: 探讨血清 Apelin-13 水平与 2 型糖尿病骨质疏松患者骨代谢相关性。**方法:** 选取 120 例 2 型糖尿病患者, 依据世界卫生组织骨质疏松诊断标准将其分为骨量正常组 ($n = 45$)、骨量减少组 ($n = 40$) 和骨质疏松组 ($n = 35$)。对比各组患者的临床资料、实验室指标 (骨代谢、血糖水平), 并采用 Pearson 分析血清 Apelin 水平与患者骨代谢标志物的相关性。**结果:** 血清 Apelin-13、总 I 型胶原氨基端肽 (T-P1NP)、25 羟维生素 D₃ [25(OH)D₃] 水平比较: 骨质疏松组 < 骨量减少组 < 骨量正常组 ($P < 0.05$); 血清 I 型胶原羧基端肽 (β -CTX)、骨钙素 (BGP) 水平比较: 骨质疏松组 > 骨量减少组 > 骨量正常组 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析: 血清 Apelin 与 T-P1NP、BGP、25(OH)D₃ 水平呈正相关, 与 β -CTX 水平呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论:** 2 型糖尿病骨质疏松患者的血清 Apelin-13、骨代谢水平均异常且具有一定的相关性, 通过血清 Apelin 水平检测有助于评估糖尿病患者骨质疏松发生的风险。

【关键词】 骨质疏松; 血清 Apelin-13; 2 型糖尿病; 骨代谢; 骨量

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A

Correlation between serum Apelin-13 level and bone metabolism in type 2 diabetic osteoporosis patients

HAN Yang¹, WANG Kai-liang¹, SHAO Nan², LI Hong-mei¹

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Orthopaedics, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China)

【Abstract】Objective: To explore the correlation between serum Apelin-13 level and bone metabolism in type 2 diabetic osteoporosis patients. **Methods:** 120 patients with type 2 diabetes were divided into normal bone mass group ($n = 45$) and osteopenic group ($n = 40$), osteoporosis group ($n = 35$) according to the diagnostic criteria of osteoporosis of the World Health Organization. Collect patients' clinical data and laboratory indicators (bone metabolism, blood glucose level) for comparison, and use Pearson to analyze the correlation between serum Apelin levels and bone metabolism markers. **Results:** The levels of Apelin-13, total type I collagen amino terminal peptide (T-P1NP), 25-hydroxyvitamin D₃ [25(OH)D₃] in the osteoporosis group < osteopenia group < normal bone mass group ($P < 0.05$). The level of type I collagen carboxy-terminal peptide (β -CTX) and osteocalcin (BGP) in the osteoporosis group > the osteopenia group > the normal bone mass group ($P < 0.05$). According to Pearson correlation analysis, Serum Apelin was positively correlated with T-P1NP, BGP, 25(OH)D₃, and negatively correlated with β -CTX ($P < 0.05$). **Conclusion:** The serum Apelin-13 and bone metabolism levels of type 2 diabetic osteoporosis patients are abnormal and have a certain correlation. The detection of serum Apelin level helps to assess the risk of osteoporosis in diabetic patients.

【Key words】 Osteoporosis; Serum Apelin-13; Type 2 diabetes; Bone metabolism; Bone mass

相关研究^[1]提出糖尿病患者体内缺乏胰岛素且持续高血糖状态对骨骼的损伤较大, 并影响骨基质微环境使得异常的细胞因子与脂肪因子侵袭骨骼系统, 引发病理性改变。随着对糖尿病的深入研究^[2]发现, 血清 Apelin 为新型脂肪细胞因子, 主要来自脂肪组织, 可参与人体的激素调控、能量代谢, 也包含了骨代谢的过程, 并具有抗炎、调节体液平

衡、抑制细胞增殖、促进血管新生的生物学功能; 此外, 其也是一种血管活性肽, 可以影响糖尿病大血管以及微血管病变, 是当前防止糖尿病领域的研究重点^[3-4]。关于 2 型糖尿病骨质疏松发病机制的研究^[5-6]提出, 糖尿病骨质疏松患者体内多种脂肪细胞因子的含量以及功能发生了变化, 也已经证实了与糖尿病的发生、发展有着密切相关性。该研究通

基金项目: 北京市卫生健康科研课题(20210073)

作者简介: 韩旻(1979-), 女, 主治医师。E-mail: hyang123459@163.com

通讯作者: 李洪梅。E-mail: hyy1630211@163.com

过对糖尿病伴/不伴骨量减少患者进行临床、实验室指标的收集,探讨 2 型糖尿病患者血清 Apelin-13 对骨代谢的影响,继而为患者利用脂肪细胞因子防治骨质疏松提供临床试验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 11 月至 2020 年 11 月北京市应急总医院收治的 120 例 2 型糖尿病患者,依据世界卫生组织骨质疏松诊断标准将其分为骨量正常组($n=45$)、骨量减少组($n=40$)、骨质疏松组($n=35$)。骨质疏松诊断标准依照 2019 年中华医学会制定的骨质疏松诊断标准^[7]进行判定,骨量正常:T 值 ≥ -1.0 ,骨量减少: $-2.5 < T \text{ 值} < -1.0$,骨质疏松:T 值 ≤ -2.5 。纳入标准:(1)患者符合 2 型糖尿病的诊断标准^[8];(2)患者依从性高能够配合研究;(3)患者及其家属签署知情同意书。排除标准:(1)患者存在血液疾病、恶性肿瘤、甲状旁腺疾病、自身免疫性疾病、炎症性疾病等;(2)患者有严重的肝肾心脏器损伤;(3)患者为过敏体质;(4)患者长期卧床或者是长期吸烟史(超过 15 年);(5)患者长期服用激素、噻嗪类利尿剂药物。本研究已获得北京市应急总医院医学伦理委员会批准,所有患者对研究内容知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 3 组患者的一般资料(包含年龄、糖尿病病程、体质指数等)。

1.2.2 实验室指标检测 所有患者在入院后次日清晨抽取空腹静脉血 5 mL,置于离心管中,离心半径:17 cm;离心速度:200 rpm;时间:10 min。取上层血清后存于零下 80 °C 环境中,采用瑞士罗氏 cobas8000 全自动生化分析仪利用高效液相色谱法测定糖化血红蛋白水平,利用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖水平,利用酶联免疫吸附法测定血清 Apelin-13 水平,所用试剂盒由 R&D 公司提供。检测过程:标准品的稀释与加样、温育、配液、加酶、温育、洗涤、显色、终止、测定;采用电化学发光法对骨代谢标志物进行检测,包含:总 I 型胶原氨基端肽

(T-P1NP)、I 型胶原羧基端肽(β -CTX)、骨钙素(BGP)、25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]水平,以上试剂盒由罗氏公司提供。检测步骤:试验开始前平衡各试剂,样品及试剂充分混匀,避免气泡、加样、弃去液体、弃去孔内液体、每孔加酶结合物工作液、加底物溶液(TMB)、加终止液、立即使用酶标仪在 450 nm 波长测量各孔的光密度(OD 值),完成检测。

1.3 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件进行数据处理和分析。等级资料(n)采用秩和检验,计量资料利用($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布组间比较采用 t 检验;多组比较采用单因素方差分析,组间比较利用 LSD 检验,血清 Apelin 水平与骨代谢标志物的相关性采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较

经分析,3 组的年龄、性别、病程、体质指数、空腹血糖、糖化血红蛋白水平相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因素	骨量正常组 ($n=45$)	骨量减少组 ($n=40$)	骨质疏松组 ($n=35$)	χ^2/F 值	P 值
年龄(岁)	55.23 \pm 4.52	54.69 \pm 5.01	55.36 \pm 4.69	0.219	0.804
性别				0.262	0.609
男	20(44.44)	20(50.00)	16(45.71)		
女	25(55.56)	20(50.00)	19(54.29)		
病程(年)	4.55 \pm 0.80	4.63 \pm 0.87	4.51 \pm 0.88	0.199	0.820
空腹血糖(mmol/L)	8.44 \pm 1.02	8.56 \pm 1.52	8.44 \pm 1.03	0.131	0.878
体质指数(kg/m ²)	27.52 \pm 3.02	27.46 \pm 2.88	27.63 \pm 2.87	0.032	0.969
糖化血红蛋白(%)	8.44 \pm 1.02	8.26 \pm 1.36	8.55 \pm 1.07	0.607	0.547

2.2 3 组血清 Apelin-13 及骨代谢标志物水平的比较

Apelin-13、T-P1NP、25(OH)D₃ 水平比较:骨质疏松组 < 骨量减少组 < 骨量正常组($P < 0.05$); β -CTX、BGP 水平比较:骨质疏松组 > 骨量减少组 > 骨量正常组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组血清 Apelin-13 及骨代谢标志物水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	骨量正常组($n=45$)	骨量减少组($n=40$)	骨质疏松组($n=35$)	F 值	P 值
Apelin-13(pg/mL)	1652.58 \pm 188.96	1366.56 \pm 141.23 *	884.52 \pm 89.58 * #	260.631	<0.001
T-P1NP(pg/L)	38.55 \pm 8.63	30.11 \pm 6.25 *	23.11 \pm 4.58 * #	50.600	<0.001
β -CTX(pg/L)	0.39 \pm 0.10	0.54 \pm 0.12 *	0.77 \pm 0.14 * #	99.952	<0.001
BGP(μ g/L)	13.89 \pm 1.25	14.14 \pm 1.36 *	16.10 \pm 2.02 * #	22.982	<0.001
25(OH)D ₃ (pg/L)	24.55 \pm 5.10	18.77 \pm 2.14 *	13.26 \pm 2.58 * #	95.462	<0.001

* $P < 0.05$,与骨量正常组比较;# $P < 0.05$,与骨量减少组比较。

2.3 血清 Apelin 水平与骨代谢标志物的相关性分析

2 型糖尿病血清 Apelin-13 与 T-P1NP、BGP、25(OH)D₃ 水平成正相关($r = 0.630, P < 0.001; r = 0.644, P < 0.001; r = 0.628, P < 0.001$); Apelin-13 与 β -CTX 水平呈负相关($r = -0.496, P < 0.001$)。

3 讨论

骨质疏松是一种以骨质微结构损伤、骨量减少为特征的代谢性疾病,也是 2 型糖尿病患者骨骼系统常见的并发症,由于其骨强度降低导致骨质疏松并发骨折风险增加,对患者的身体以及生活质量产生了较大的影响^[9]。因此能够对骨量丢失机制进行研究,从源头上预防和治疗骨质疏松,可减少疾病的发生,提高预后效果。有研究^[10]提出糖尿病患者长期处于高血糖状态,可引起高糖毒性(氧化应激反应)、内分泌失调及相关并发症,加之降糖药物的使用也会对骨组织造成损害,更易引发骨质疏松。也有研究^[11]提出糖尿病骨量异常的原因与胰岛素缺乏、胰岛素抵抗及机体持续高血糖状态有关,加之骨基质微环境的异常(骨基细胞晚期糖基化终末产物蓄积),异常细胞因子与脂肪因子对骨骼的侵袭作用,使得肌肉、神经、骨骼系统病理性相互作用导致恶性循环发生。

该研究显示:骨质疏松组、骨量减少组、骨量正常组的 Apelin-13、T-P1NP、N-MID、25(OH)D₃ 水平相比具有差异性($P < 0.05$)。相关研究^[12]中发现骨损害情况愈加严重的糖尿病患者血清 Apelin-13 水平降低越明显,而且也进一步证实了该水平与骨各个检测位点的骨密度值呈现正相关性,更进一步证实了脂肪因子与骨代谢水平之间的关系。从该研究结论中可以看出骨质疏松组患者的血清 Apelin-13 水平降低明显,原因与糖尿病患者发生骨质疏松过程中由于血清 Apelin-13 水平降低而影响了骨细胞数量(减少)有关,继而影响了骨重建与骨形成,使得骨量减少明显^[13]。P1NP 是早期骨形成的标志,其增加明显代表骨形成较为活跃,从该研究中可以看出骨质疏松患者该水平降低明显。维生素 D 主要表现在对钙磷的调节作用上,属于骨矿过程中不可少的元素,糖尿病患者因为渗透性利尿作用使得维生素、钙、磷物质大量流失,机体缺乏营养物质刺激 PTH 代偿性增高导致溶骨作用增加、破骨细胞活动强化继而引发骨、肾性疾病^[14-15]。BGP 水平在健康人中的水平较高,骨质疏松患者成骨细胞骨

胶原蛋白的黏附能力降低,引起成骨细胞数量相对少、活性降低,使得成骨作用减弱,骨吸收超过骨形成,属于引起骨质疏松症的影响因素。该研究中 25(OH)D₃ 水平在 3 组患者中有差异性,骨质疏松患者水平明显降低,因此对于 2 型糖尿病患者而言该水平可以反映骨量损伤情况,继而为后续疾病预防提供参考^[16]。有研究^[17-18]提示血清 Apelin 与糖尿病与骨代谢相关,且成为了两种疾病的共同通路,因此研究者推测血清 Apelin 可能参与了关节软骨的分解过程,间接说明其与骨骼系统的代谢过程有着密切联系。该研究显示:血清 Apelin 与 BGP 水平呈负相关,与 T-P1NP、N-MID、25(OH)D₃ 水平呈正相关,提示 2 型糖尿病与骨质疏松症之间通过脂肪因子发生了一定联系,两种疾病具有密切相关性,其中血清 Apelin-13 这种新型的脂肪因子与骨形成标志物 T-P1NP 正相关,与骨吸收标志物 β -CTX 呈负相关,因此未来可通过检测血清 Apelin-13 水平对 2 型糖尿病患者骨质疏松症的危险性进行评估。

综上所述,2 型糖尿病骨质疏松患者的血清 Apelin-13、骨代谢水平均异常,且具有一定的相关性,通过血清 Apelin 水平检测有助于评估糖尿病患者骨质疏松发生的风险。

参考文献

- [1] Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial[J]. The Lancet, 2019, 394(10192): 39-50.
- [2] 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.
- [3] 黄秋林, 曾奎, 陈豪, 等. Apelin-13 对急性坏死性胰腺炎大鼠胰腺腺组织中自噬的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(3): 295-299.
- [4] Vieira NF, Nascimento J, Nascimento CQ, et al. Association between bone mineral density and nutritional status, body composition and bone metabolism in older adults[J]. The Journal of Nutrition, Health & Aging, 2020, 25(1): 71-76.
- [5] Simioni N, Berra C, Boemi M, et al. Predictors of treatment response to liraglutide in type 2 diabetes in a real-world setting[J]. Acta Diabetologica, 2018, 55: 557-568.
- [6] Feng R, Ding F, Mi XH, et al. Protective effects of ligustroflavone, an active compound from ligustrum lucidum, on diabetes-induced osteoporosis in mice: a potential candidate as calcium-sensing receptor antagonist[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2019, 47(2): 457-476.

(下转第 1130 页)