

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2010.05.013

2 型糖尿病合并骨质疏松患者 血清 TNF 水平检测的临床意义

刘月平

(济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

摘要 目的 探讨血清肿瘤坏死因子(TNF)水平的高低与 2 型糖尿病(T2DM)患者发生骨质疏松的关系。方法 测定 76 例 T2DM 患者及 48 例年龄、体质指数(BMI)相匹配的健康对照者的骨矿物质密度(BMD)、血清骨钙素(BGP)、抗酒石酸磷酸酶(TRAP)、尿羟脯氨酸(HOP)及 TNF 水平,两组进行比较。结果 T2DM 患者较对照组的 BMD 明显降低,血清 BGP 水平明显低于对照组($P<0.01$);TRAP、尿 HOP、TNF 明显高于对照组($P<0.05$),TNF 与 BMD 呈显著负相关。结论 T2DM 患者骨矿物质密度降低,分析其原因与 TNF 水平升高有密切的关系。

关键词 2 型糖尿病;血清肿瘤坏死因子;骨矿物质密度;骨质疏松

中图分类号:R446.62;R587.2 **文献标志码**:B **文章编号**:1000-9760(2011)10-340-02

2 型糖尿病(T2DM)已成为老年人的常见病、多发病,除损伤心脑血管等脏器的功能外,由其导致的骨质疏松亦引起医学界的关注。近年来,国内外众多的研究发现细胞因子与骨形成和骨吸收有一定的关系,其中,肿瘤坏死因子 α (TNF)备受重视。本课题对 76 例 T2DM 患者以及 48 例健康对照组的骨矿物质密度(BMD)、骨钙素(BGP)、抗酒石酸磷酸酶(TRAP)、TNF 及尿羟脯氨酸(HOP)进行测定,探讨血清肿瘤坏死因子(TNF)与 2 型糖尿病(T2DM)患者骨质疏松的关系及其机理。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对象 T2DM 患者 76 例(均为 2010 年 3 月至 2011 年 3 月我院住院病人,按 1999 年 WHO 标准确诊),其中,男 42 例,女 34 例,年龄 60~82 岁,平均(65.5 $\pm$ 10.7)岁,体质指数(BMI)为 23.9 $\pm$ 2.9 kg/m²,病程 5 月~20a,均为通过口服降糖药及饮食控制血糖,且排除肝脏、肾脏疾患、排除肿瘤、心衰、甲亢以及结缔组织疾病。半年内无服用维生素 D、激素和钙剂史。健康对照者 48 例,均为我院健康体检者,血糖、血压均正常,且无糖尿病家族史,无明显重要脏器受损,男 26 例,女 22 例,年龄 60~85 岁,平均(64.8 $\pm$ 11.3)岁,体质指数(BMI)为 22.5 $\pm$ 2.6 kg/m²。

1.2 方法

1.2.1 骨矿物质密度(BMD)测定 入选者均采

用双能量 X 线骨矿物质密度测定仪(以色列 DEXA Scan DX-10)测定 BMD 值。测定部位:非优势前臂尺桡骨中下 1/3 交界处。

1.2.2 骨代谢指标及 TNF 的测定 采集清晨空腹肘静脉血,测定血清 BGP、TRAP、TNF 水平;同日留取 24h 尿标本,测定尿 HOP 含量。TNF 测定采用双抗体夹心 ELISA 法,试剂盒由晶美生物工程公司提供,严格按说明并有专人操作,其余均采用放免法测定。

1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件进行统计学处理。

2 结果

与对照组比较,T2DM 组松质骨及皮质骨的 BMD 值均明显减低, P 分别 <0.05 和 <0.01 ,见表 1。

表 1 2 组 BMD 值比较($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

组别	n	松质骨 BMD	皮质骨 BMD
T2DM 组	74	382.4 $\pm$ 53.1	663.8 $\pm$ 60.9
对照组	46	465.2 $\pm$ 67.4	710.6 $\pm$ 63.0
t		8.1	9.4
P		<0.05	<0.01

T2DM 组血清 BGP 值明显低于对照组($P<0.01$);TRAP、尿 HOP、TNF 水平显著高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 2 组骨代谢指标及 TNF 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BGP(ng/ml)	TRAP(IU/L)	尿 HOP(mg/L)	TNF(ng/ml)
T2DM 组	74	3.06±1.02	6.74±1.26	40.58±9.91	1.21±0.54
对照组	46	4.12±1.17	4.51±1.33	30.55±8.32	0.92±0.35
t		10.2	11.1	9.8	10.6
P		<0.05	<0.01	<0.05	<0.01

T2DM 组 BMD 与 TNF 相关性分析:BMD 与 TNF 呈显著负相关,相关系数 r 为-0.438, $P<0.01$ 。

3 讨论

人体骨组织是动态变化的,每年大约有 10% 的骨组织被改建。骨形成、骨吸收构成了骨组织的改建过程,这个过程即是破骨细胞不断清除旧骨,成骨细胞形成类骨质并进行矿化,该过程在时间和空间上紧密耦联并发生在同一重建单位中。机体是否发生骨质疏松取决于骨矿物质密度峰值和骨量丢失的速度^[1],这一平衡破坏即可导致骨质疏松症。糖尿病对骨代谢的影响主要表现为骨形成减少,而骨吸收增加,骨矿物质密度降低^[2]。本研究表明 T2DM 患者 BMD 及血清中反映骨形成的指标 BGP 明显低于正常对照组,而反映骨吸收的指标 TRAP、尿 HOP 显著高于正常对照组,提示 T2DM 患者成骨细胞活性降低,破骨细胞活性增强,与 Crofton^[3]报道一致。

T2DM 患者骨质疏松,与多种因素有关,如钙磷代谢紊乱^[4],细胞因子分泌增多,骨细胞活性改变等。其中细胞因子 TNF α 对骨量的影响以及与骨代谢指标的关系是多年来研究的热点之一, TNF α 是由单核细胞和巨噬细胞分泌的一种多功能生物活性因子,作用于破骨细胞形成的各个阶段,增加破骨细胞的形成,增强成熟破骨细胞的活性,并且可刺激白细胞介素-6、金属基质蛋白酶-1、金属基质蛋白酶-2 的产生,抑制骨的形成。本研究显示 T2DM 患者 TNF α 水平明显升高,与对照组比较有显著性差异。我们还同时测定了骨吸收

指标 TRAP 和尿 HOP, T2DM 组明显高于对照组,提示 T2DM 患者骨吸收加快。BMD 水平明显低于对照组,血清 TNF 水平与 BMD 呈显著的负相关,这表明 TNF 水平的增高可能是引起 T2DM 患者骨质疏松的重要原因之一。

血糖与体内的蛋白质、氨基酸、多肽及核酸形成糖基化终产物(AGEs),由于其半衰期长,一旦形成就不易消除,导致成骨细胞对骨胶原蛋白的黏附能力下降,而这种黏附作用恰恰是成骨细胞启动的先决条件,因此 AGEs 在骨胶原上的形成直接影响成骨细胞的增殖。Takagi 等^[5] 研究发现 AGEs 可作用于多种细胞表面的 AGE 受体,产生过多的细胞因子如 TNF α 、IL-6 等,增加破骨细胞前体的转化和破骨细胞活性,导致骨吸收增加并通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和胞质途径促进成骨细胞的凋亡,降低骨形成。因此,有效地控制高血糖,减少 AGEs 的形成有助于降低 TNF α 的分泌,对 T2DM 患者骨质疏松的防治可起到一定的作用。

参考文献:

[1] 方向南,赖晓阳,郑国红,等. 2 型糖尿病患者骨密度水平及相关影响因素[J]. 山东医药,2011,51(17):41-42.
[2] 冯玉欣,逄力男. 糖尿病与骨质疏松的研究进展[J]. 国外医学内分泌学分册,1999,19(3):132-134.
[3] Crofton PM, Wade JC, Taylor MRH. Serum concentrations of carboxyl-terminal propeptide of type I procollagen amino-terminal propeptide of type III procollagen cross-linked carboxyl-terminal propeptide of type I collagen, and their interrelationship in school children[J]. Clin Chem, 2008, 43(9): 1577-1579.
[4] Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes Mellitus a risk factor for osteoporosis? [J] Exp. Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109(Suppl2):S493-495.
[5] Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, et al. Advanced glycosylation endproducts stimulate tumor necrosis factor production by human bone-derived cells[J]. J Bone Miner Res, 2007, 19(7):439-441.

(收稿日期 2011-09-25)

(上接第 339 页)

[4] 单艳华. 中西医结合治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病疗效观察[J]. 山东医药,2006,46(19):76
[5] Gardill K, Hielscher H. Multichannel derived median nerve SEP compared to EEG in patients with vascular cerebral lesions. Electromyogram Clinic Neurophysiology, 2001, 41(4):

215-23

[6] Fukuda S. Somatosensory evoked potential. Masui, 2006, 55(3): 280-93. [20] Harland MM, Stewart AJ, Marshall AE, Belknap EB. Diagnosis of deafness in a horse by brainstem auditory evoked potential. Can Vet J, 2006, 47(2):151-4

(收稿日期 2011-09-22)