DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.11.022
第26卷第11期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 11
2004年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2004

文章编号:1000-5404(2004)11-0999-03

论著

血清OCIF水平与2型糖尿病骨代谢关系初探

郭常辉,王玉君,庞久高,刘 军,刘东方,李 荣 (重庆医科大学附属第二医院内分泌科,重庆 400010)

提 要:目的 探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)血清破骨细胞生成抑制因子(osteoclastogenesis inhibitory factor, OCIF)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的变化及与骨密度(bone mineral density, BMD)、骨代谢生化指标的关系。方法 对60例T2DM患者及30例正常人用酶联免疫吸附法测定血清OCIF,同时测定血清骨钙素(osteocalcin BGP)、尿脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline, DPD)、血糖、血钙、磷、碱性磷酸酶和桡骨BMD。结果 无论糖尿病组或对照组,血清OCIF水平均随年龄增加而增加,尤其在60岁组增加明显;除70岁组男性较女性增高外,其余各组无明显差异;糖尿病组血清OCIF较对照组增高($P<0.01$),伴骨质疏松组较骨量正常组低($P<0.05$);血清OCIF与年龄、BMD、BGP呈正相关,与尿DPD呈负相关。结论 血清OCIF不足或相对缺乏是糖尿病骨质疏松的重要因素之一;提示血清OCIF检测可作为糖尿病骨质疏松诊断的重要参考指标。

关键词:破骨细胞生成抑制因子;尿脱氧吡啶啉;骨钙素;2型糖尿病
中图法分类号:R446.11;R587.106;R681.02 文献标识码:A

Relationship between serum OCIF level and bone metabolism index of type 2 diabetes patients

GUO Chang-hui, WANG Yu-jun, PANG Jiu-gao, LIU Jun, LIU Dong-fang, LI Rong (Department of Endocrinology, Second Affiliated College of Clinical Medicine, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To study the relationship of the changes of serum osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF)/osteoprotegerin (OPG) level with bone mineral density (BMD) and biochemical index of bone metabolism in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. Methods The levels of OCIF, serum osteocalcin (BGP), urinary deoxypyridinoline (DPD), blood glucose, serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and radius BMD in 60 T2DM patients and 30 normal controls were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Results Serum OCIF levels in both diabetes group and control increased in an age-dependent manner, especially significantly in the group of older than 60 years. In 70 years old group, the serum OCIF level in males was higher than that in females, but in the rest groups, no significant difference was found. Serum OCIF level in diabetes group was significantly higher than that in the control ($P<0.01$), but the serum OCIF level in diabetes group with osteoporosis was significantly lower than that in group of normal bone mineral density ($P<0.05$). The serum OCIF level was positively correlated with age, BMD, and BGP, but negatively with urinary DPD. Conclusion Serum OCIF may play an important role in the genesis and progress of diabetes with osteoporosis. OCIF shortage or relative deficiency may be a main reason for diabetic osteoporosis. Serum OCIF level can be used as one of the important reference indices for the diagnosis of diabetic osteoporosis.

Key words: osteoclastogenesis inhibitory factor; urinary deoxypyridinoline; osteocalcin; type 2 diabetes mellitus

糖尿病性骨质疏松为糖尿病的慢性并发症之一,其发病机制尚未完全阐明,除遗传、环境、激素影响外,骨微循环中的多种细胞因子也参与了骨代谢,其中破骨细胞生成抑制因子(osteoclastogenesis inhibitory factor, OCIF)亦称骨保护素(osteoprotegerin, OPG)在骨代谢中的作用日益受到重视,并证实在调节骨代谢中起重要作用[1~3]。本研究观察了乙型糖尿病(type 2 diabetes millitus, T2DM)患者血清OCIF水平,以及与不同年龄、性别、骨密度、骨代谢生化指标之间的关系,旨在探讨糖尿病性骨质疏松的发病机制。

作者简介:郭常辉(1957-),女,重庆市人,副教授,主要从事糖尿病及其并发症和骨质疏松甲状腺,肥胖等方面的研究,发表论文16篇。电话:(023)63849075-2144

收稿日期:2003-04-30;修回日期:2003-08-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1 对象与方法

1.1 对象

选择我院内分泌门诊及住院 2 型糖尿病患者 60 例，男性 27 例，女性 33 例，平均 56.2(34～76)岁，病程 0.2～25(7.2±5.6)年，根据 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准确诊，并根据 1994 年 WHO 骨质疏松诊断标准将糖尿病分为糖尿病不伴骨质疏松 32 例[骨密度(bone mineral density，BMD)在同性别骨峰值 1 个标准差(SD)以内]，糖尿病合并骨质疏松 28 例(BMD 低于同性别骨峰值 2.5 个 SD)，BMD 正常值参照文献[4]对 1 450 例健康人桡骨骨矿物质含量测定的结果。所有患者均进行饮食控制，适当运动，根据病情用口服降糖药和/或胰岛素治疗，且患者均无严重心、脑血管及肝、肾合并症。

对照组为健康体检者 30 例，男性 14 例，女性 16 例，平均 55.4(35～72)岁，排除糖尿病，心、脑、肝、肾疾病及骨关节疾病，均无服用含钙、磷或影响骨代谢的药物史。

1.2 方法

测量受检者的身高和体质量，根据 BMI=体质量/身高的平方(kg/m^2)计算体质量指数。所有受检者均在禁食 10～12 h 后，于次日清晨取肘静脉血分离血清，置－20 ℃冰箱备用。血清 OCIF 测定：采用酶联免疫吸附法，药盒为德国 IDG 公司产品，操作步骤严格按照指导手册进行。血清 BGP 测定：采用放射免疫法，药盒购自北京东亚免疫技术研究所。尿 DPD 测定：取血当日晨留取尿液，采用德国拜尔公司生产的 ASC：180SE 全自动化学免疫分析仪，用化学发光法进行测定，药盒用拜尔公司配套试剂盒。同一份标本测定尿肌酐(Cr)(苦味酸法)。血糖(FPG)、血钙(Ca)、磷(P)、碱化磷酸酶(ALP)测定：用 BECKMAN COULTER $CX3_{DELTA}$ 全自动生化分析仪检测 FPG(酶电击法)，血 Ca(电击法)，用 OLYPUS 560 全自动生化分析仪测血 P(紫外比色法)，ALP(酶法)。

BMD 测定：采用 FT－647 型骨矿含量测定仪，测定非优势侧前臂中、远 1/3 交界处桡骨骨密度。

1.3 统计学方法

所有数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较用 t 检验(非正态性分布资料进行对数转换，使其近似正态分布后再作检验)或方差分析，以及线性相关分析。

2 结果

2.1 不同年龄组血清 OCIF 水平变化

无论在糖尿病组或在对照组，血清 OCIF 水平均随年龄的增加而增加，以每 10 岁进行分组，发现在 50 岁组渐增加，在 60 岁组明显增加，分别比 40 岁组增加 78.5%和 66.5%，比 50 岁组增加 45.4%和 37.2%，在男性和女性之间，除 70 岁组男性血清 OCIF 水平较女性增高外($P<0.05$)，其他各组差异无显著性；在 50 岁以前糖尿病组血清 OCIF 水平与对照组比较没有明显差异，在 50 岁以后糖尿病组血清 OCIF 水平与对照组比较具有明显差异($P<0.05$，$P<0.01$)，见表 1。

表 1 各年龄组血清 OCIF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of serum OCIF level in each group ($\bar{x}\pm s$)

	Group	n	OCIF (pmol/L)	P
＜40	Control	5	2.83±0.79	＞0.05
	Diabetes	6	2.85±0.82	
≥40	Control	5	3.10±0.68	＞0.05
	Diabetes	9	3.68±0.94	
≥50	Control	7	3.76±1.15	＜0.05
	Diabetes	16	4.52±1.26	
≥60	Control	8	5.16±1.37	＜0.01
	Diabetes	18	6.57±1.52	
≥70	Control	5	5.32±0.98	＜0.01
	Diabetes	11	6.83±1.20	

从表 2 资料显示，3 组患者年龄和性别差异无显著性，具有可比性。糖尿病不伴骨质疏松组和合并骨质疏松组 FBG、HbA1c、DPD、OCIF 均高于对照组，BGP 低于对照组，差异有显著性($P<0.05$，$P<0.01$)；伴骨质疏松组血清 BGP、ALP、OCIF 水平比不伴骨质疏松组低，差异有显著性($P<0.05$)，尿 DPD 较不伴骨质疏松组高，有非常显著性差异($P<0.01$)。

2.2 三组血清 OCIF、BGP、尿 DPD、BMD 等参数比较见表 2

表 2 三组的临床及实验室资料($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Clinical and laboratory data of the three groups ($\bar{x}\pm s$)

Clinic Data	Control	Diabetes	
		Diabetes without OP	Diabetes with OP
Number of case	30	32	28
Male	14	14	13
Female	16	18	15
Year	55.40±11.60	55.60±13.70	56.20±13.40
BMI(kg/m^2)	23.51±3.06	24.26±2.80	23.74±2.75
FPG(mmol/L)	4.82±0.65	8.34±2.69**	8.90±3.55**
HbA1c(%)	5.33±0.79	7.92±1.81**	8.60±2.49**△
Ca (mmol/L)	2.31±0.25	2.47±0.32	2.28±0.27
ALP (U/L)	86.40±22.80	83.20±19.50	74.50±20.30*△
BGP (ng/L)	5.62±2.78	4.96±1.90*	3.71±1.86**△
DPD(nmol/mol Cr)	6.21±1.73	14.37±3.88**	36.45±10.40***△△
OCIF(pmol/L)	4.12±1.58	5.81±1.79**	4.73±1.81△
BMD (g/cm^2)	0.772±0.047	0.731±0.058	0.515±0.061**△△

BMI: Body mass index; FPG: Fasting plasma glucose; Ca: Calcium; ALP: Alkaline phosphatase; BGP: Osteocalcin; DPD: Urinary deoxypyridinodine; OCIF: Osteoclastogenesis inhibitory factor; OP: Osteoporosis. BMD: Bone mineral density; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$, ***: $P<0.001$ *vs* control group; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$ *vs* without OP group

2.3 相关性分析

相关分析显示：糖尿病患者血清 OCIF 水平与 BMD 和 BGP 呈正相关($\gamma=0.342$，$P<0.01$ 和 $\gamma=0.317$，$P<0.01$)，与年龄呈正相关($\gamma=0.574$，$P<0.001$)，与 HbA1c 呈正相关($\gamma=0.275$，$P<0.05$)，与 DPD 呈负相关($\gamma=-0.436$，$P<0.01$)，与血 Ca、ALP 无明显相关性；BMD 与 BGP 呈正相关($\gamma=0.538$，$P<0.01$)，与 DPD、HbA1c 呈负相关($\gamma=-0.636$，$P<0.001$ 和 $\gamma=-0.364$，$P<0.01$)。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3　讨论

破骨细胞生成抑制因子(OCIF)亦称骨保护素(OPG),是一种分泌型糖蛋白,属肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族成员,由成骨细胞和骨髓基质细胞产生和分泌[5],有单聚体和同型二聚体两种形式,分子质量分别是 60×10^3 和 120×10^3。近年研究表明,破骨细胞分化因子(ODF)/OPG 配基(OPGL)可能是唯一能够直接诱导破骨细胞分化的细胞因子,其功能性受体 RNAK 位于前破骨细胞及破骨细胞表面,是介导成骨/基质细胞与破骨细胞之间信号传递的关键因子,在体内、外均能诱导破骨细胞的生成和功能,促进成骨。有研究表明,OCIF 基因缺陷小鼠成年后表现为严重的骨质疏松[6],而切除卵巢后的骨质疏松小鼠在注射重组人 OCIF 两周后,表现出明显的骨矿物质密度上升和骨量增加。因此,OCIF 被认为是体内、外调控破骨细胞分化和骨吸收功能的关键因子,具有抑制破骨细胞分化、抑制成熟破骨细胞的活性,并诱导其凋亡的功能[7],与骨质疏松的发生有密切关系。我们的研究发现,无论在对照组或糖尿病组,血清 OCIF 水平均随年龄的增加出现升高趋势,提示循环 OCIF 浓度的变化与年龄增加有关,与文献[5, 8]报道相似;我们还发现,在 70 岁组,男性 OCIF 均值比女性组高(资料未显示),差异有显著性($P<0.05$),而其他各年龄组在男、女性之间没有显著性差异。糖尿病组 OCIF 均值较对照组增高,其增高幅度约 27.9%,比 Browner 等[8]报道略低,可能与病例选择、年龄、种族等存在差异有关。

目前有关血清 OCIF 与 BMD 的关系报道较少,尚存在差异[5, 8]。本研究结果显示,血清 OCIF 均值与 BMD 呈正相关,糖尿病伴骨质疏松组血清 OCIF 较骨量正常组低,提示缺乏 OCIF 可引起骨质疏松,OCIF 在维持正常骨量方面可能具有重要意义。但我们也观察到,约 25%(7/28)的糖尿病伴骨质疏松患者,OCIF 未见降低,反而增高,表明部分骨质疏松患者并非缺乏 OCIF,反而表现比骨量正常者增高,其可能的原因是:①循环中 OCIF 浓度反映骨代谢中年龄相关因素;②机体对过量骨吸收的一种生理反应或补偿反应[5, 9];③机体对 OCIF 的作用不敏感,存在对 OCIF 的抵抗;④血清 OCIF 水平可能同时也反映进行性的血管疾病,且随心血管危险性增加而增加[8];⑤个体间对骨代谢的反应存在异质性。

糖尿病对骨代谢的影响主要表现为骨吸收增加,骨形成减少和缓慢,骨吸收大于骨形成,使骨矿物质含量减少和骨质疏松。BGP 为成骨细胞特异合成和分泌的一种非胶原蛋白,其主要生理功能是促进骨基质成熟,维持骨的矿化速率,是反映骨组织中骨形成的指标[10];DPD 是Ⅰ型胶原分子之间的交联化合物之一,起稳定胶原链的作用,在骨的转化过程中,Ⅰ型胶原相应地进行合成和分解,在赖氨酰氧化酶的作用下,DPD 以降解产物的形式释放入血,不经肝脏代谢,直接经尿排除,因此,尿 DPD 排出量是反映肾吸收的客观指标。本研究结果显示,糖尿病组血清 BGP 较正常对照组降低,尿 DPD 较对照组明显增高,尤其伴骨质疏松组 DPD 增高更加明显,且 BMD 与 HbA1c 呈负相关,说明在糖尿病状态下,骨形成、骨转换是降低的,而骨吸收是增加的,且糖尿病代谢控制不良可加重骨丢失。

总之,糖尿病发生骨质疏松的机制还不十分清楚,主要是由于成骨细胞活性降低,破骨细胞活性增强造成骨形成减少、骨吸收大于骨形成有关,其中 OCIF 在骨质疏松的发生、发展中起了一定作用,OCIF 不足或相对缺乏,可能是引起骨质疏松的重要原因之一。因此,本研究提示血清 OCIF 的检测可作为糖尿病骨质疏松的重要参考指标,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, *et al*. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis *in vitro*[J]. Endocrinology, 1998, 139(3): 1329-1337.

[2] Simonet W S, Lacey D L, Dunstan C R, *et al*. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density[J]. Cell, 1997, 89(2): 309-319.

[3] Teitelbaum S L. Bone resorption by osteoclasts[J]. Science, 2000, 289(5484): 1504-1508.

[4] 张万钟, 陈太弟, 陈秋云, 等. 重庆地区 1450 例健康人桡骨骨矿物质含量[J]. 重庆医科大学学报, 1992, 17(3): 201-203.

[5] Kazuki Y, Eisuke T, Naohiro W, *et al*. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: Increased serum concentration in postmenopausal women with osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 1999, 14(4): 518-527.

[6] Mizuno A, Amizuka N, Irie K, *et al*. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor / osteoprotegerin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 247(3): 610-615.

[7] Akatsu T, Murakami T, Nishikawa M, *et al*. Osteoclastogenesis inhibitory factor suppresses osteoclast survival by interfering in the interaction of stromal cells with osteoclast[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 250(2): 229-234.

[8] Browner W S, Lui L Y, Cummings S R. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women[J]. J Clin Endocrinol and Metab, 2001, 86(2): 631-637.

[9] Makhlut H A, Mueller S M, Mizuno S, *et al*. Age-related decline in osteoprotegerin by human bone marrow cells cultured in three-dimensional collagen sponges[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 268(3): 669-672.

[10] Delmas P D. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1990, 19(1): 1-18.

(编辑　刘洪娥)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net