

糖尿病患者血清一氧化氮水平对骨代谢影响

颜晓东 黄忠 胡映玉 钟华 余劲明

【摘要】 目的 探讨糖尿病患者血清一氧化氮水平对成骨细胞、I 型骨胶原代谢的作用。**方法** 对确诊 1 型和 2 型糖尿病的 378 例患者测定血清一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)(硝酸还原酶法)、骨钙素(BGP 放免法)、尿脱氧吡啶啉(DPD 化学发光法)、尿肌酐(Cr 酶法), 双能 X 线测定腰椎正位、前臂、髌部骨密度(BMD), 并与同期体检的 342 例健康人群进行比较。**结果** 糖尿病患者血清 NO、NOS 显著高于对照组($P < 0.001$; $P < 0.05$), BGP 显著低于对照组($P < 0.001$), DPD/Cr 则显著高于对照组($P < 0.001$)。糖尿病组和对照组 NO 与 BGP、DPD 及各部位 BMD 均无显著线性相关($P > 0.05$)。**结论** 糖尿病患者成骨细胞代谢显著低于健康人而 I 型骨胶原分解代谢则显著高于健康人, 血清一氧化氮水平与成骨细胞和 I 型骨胶原代谢无显著相关性。

【关键词】 糖尿病; 一氧化氮; 骨密度; 骨代谢

Influence of serum nitric oxide level on bone metabolism in diabetic patients YAN Xiaodong, HUANG Zhong, HU Yinyu, et al. Guangxi Provincial People's Hospital, Nanning 530021, China

【Abstract】 Objective To study the effect of serum nitric oxide levels on osteoblast and type I ossein metabolism in diabetic patients. **Methods** Nitric oxide (NO), nitric oxide synthase (NOS) and osteocalcin (BGP) were determined by radioimmunoassay, and urine deoxypyridinoline (DPD) by chemiluminescence in 378 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Bone mineral density (BMD) of lumbar vertebrae, hip and forearm were measured by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). The results were compared with those of 342 healthy subjects at the same time. **Results** The serum levels of NO and NOS in diabetic patients were significantly higher than those in the controls ($P < 0.001$, $P < 0.05$). BGP was significantly lower than that in the controls but DPD/Cr markedly higher in diabetic patients ($P < 0.001$). There were no linear correlation between NO and BGP, DPD/Cr and BMD in the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The osteoblast metabolism in diabetic patients is significantly lower than that in healthy people, whereas the decomposition of type I is significantly higher. The serum NO level has no correlation with osteoblast and type I ossein metabolism.

【Key words】 Diabetes mellitus; Nitric oxide; Bone mineral density; Bone metabolism

近年来,一些文献报告一氧化氮(NO)作为一种细胞因子在骨代谢中产生重要作用,体外细胞培养显示 NO 在不同浓度下对成骨细胞及破骨细胞的活性产生不同的作用。糖尿病患者血清 NO 水平在不同病程有相应变化。我们对 378 例糖尿病患者血清 NO 水平和 342 例健康人群进行比较,并对 NO 与成骨细胞代谢指标骨钙素(BGP), I 型骨胶原代谢指标尿脱氧吡啶啉(DPD)进行相关性研究。

材料和方法

基金项目:广西壮族自治区科技厅科学基金会资助项目(桂科回 9920019)

作者单位:530021 南宁,广西壮族自治区人民医院

1. 对象

1 型和 2 型糖尿病 378 例(根据 WHO 1997 诊断标准),年龄 28 ~ 85 岁,平均(60.4 ± 10.2)岁,男性 188 例,女性 190 例,糖尿病病程 0.5 月 ~ 27 年,平均 5 ± 10.2 年;对照组 342 例,为 2001 年 3 月至 2002 年 10 月在我院体检的人员,排除心血管疾病、糖尿病、甲状腺和甲状旁腺疾病、肾上腺疾病或肾脏疾病,年龄 24 ~ 72 岁,平均(50.2 ± 11.3)岁,男性 142 例,女性 200 例。

2. 方法

血标本采集:抽取晨空腹血后立即送检测定 NO 和 NOS,同时留取晨尿送测 DPD 和 Cr,测定 BGP 标本保存于 -50℃ 冰箱待测。测定方法:NO、NOS 用硝酸还原酶法(南京建成生物工程研究所),BGP 用放

免法(中国医学科学院核医学技术中心),DPD 用化学发光法(美国拜耳公司),尿肌酐(Cr 酶法),批内差异系数 $< 5\%$,批间差异系数 $< 10\%$ 。骨密度测定用法国 DMS 公司生产的 Challenge 全身双能 X 线骨密度仪测定。

3. 统计学方法

两组间均数比较用 t 检验,相关分析用直线相关分析。

结 果

1. 糖尿病组与对照组测定项目结果比较(表 1)
糖尿病组 NO、NOS、DPD/Cr 显著高于对照组 ($P < 0.001$, $P < 0.05$),而 BGP 显著低于对照组 ($P < 0.001$)。

2. 糖尿病组及对照组 NO 与 BGP、DPD/Cr 及各部位 BMD 相关性分析(表 2)

NO 与上述各指标无显著相关性 ($P > 0.05$)。

表 1 糖尿病组与对照组测定项目结果比较

组别	患者数(n)	年龄(岁)	NO($\mu\text{mol/L}$)	NOS($\mu\text{mol/L}$)	BGP(ng/ml)	DPD/Cr
糖尿病组	378	60.4 $\pm$ 10.5	96.01 $\pm$ 42.9*	29.78 $\pm$ 17.7 [△]	3.45 $\pm$ 3.05**	5.16 $\pm$ 3.99**
对照组	342	50.2 $\pm$ 11.6	86.8 $\pm$ 42.3	27.51 $\pm$ 16.0	4.76 $\pm$ 4.66	3.06 $\pm$ 2.80

注:与对照组比较[△] $P < 0.05$, * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$

表 2 糖尿病组及对照组血清 NO 与 BGP、DPD/Cr 及 BMD 相关性

组别	BGP	DPD/Cr	Neck	Ward's	Trochh	L ₂	L ₃	L ₄	前臂超远端	前臂远端
糖尿病组	r 值 0.056	-0.029	-0.107	-0.032	-0.026	-0.102	-0.006	-0.002	-0.000	-0.002
对照组	r 值 0.038	0.015	-0.034	-0.026	-0.007	-0.032	0.026	-0.002	-0.001	-0.017

注:与对照组比较 P 均 > 0.05

讨 论

目前已证实,骨组织中破骨细胞(OC)、破骨细胞前体、成骨细胞(OB)和骨细胞均能表达 NOS 全部 3 个亚型(神经元型:nNOS;诱生型:iNOS;内皮型:cNOS)^[1],但以 iNOS 合成的 NO 产生作用为主。已知对骨代谢产生作用的一些细胞因子 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、转化生长因子- β (TGF- β)是通过借助改变 OB 或 OC 内的 NO 水平实现它们的调节功能的方式之一^[2,3]。一些研究显示基础浓度 NO 是维持 OC 正常骨吸收功能必需的条件^[4],而高浓度 NO 可强烈抑制体外培养的 OC 的骨吸收活动,拮抗 IL-1 β 、TNF- α 引起的 OC 性骨吸收^[5],同时,经骨髓细胞培养已证实前体细胞分化发育成为成熟 OC 是 OB 调节的作用,因此 NO 对 OC 和 OB 的分化、成熟和细胞作用在一定程度上产生影响,但目前尚缺乏 NO 对 I 型骨胶原代谢的研究报告。

糖尿病患者血清 NO 水平在不同阶段变化的差异较大,一般认为在糖尿病早期,血清 NO 水平在正常范围或升高,中晚期则出现下降^[6]。NO 水平的变化是否对糖尿病患者骨代谢产生影响,有研究显示糖尿病患者血 NO 水平与各部位 BMD 呈负相关^[7],本组统计结果显示糖尿病组 NO 和 NOS 水平显著高

于对照组,但 NO 与 BGP、DPD/Cr 和 BMD 均无显著相关性,同时在对照组 NO 与 BGP、DPD/Cr 和 BMD 也无显著相关性,推测骨形成和骨吸收受多种生理因素和病理因素影响,除 NO 作用外,糖尿病患者血中生长激素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1),胰岛素水平也可能对 OC 和 OB 及 I 型骨胶原产生作用,而骨量是骨形成和骨吸收平衡作用的结果。我们先前的研究结果显示,糖尿病患者骨密度和骨质疏松患病率与健康对照组差异无显著性^[8]。糖尿病患者 BGP 水平的下降和 DPD 水平的升高可能与其他因素有关。

参 考 文 献

- Miep H, Helfrich, Deborah, et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in bone and bone cell cultures. J bone Miner Res, 1997, 12: 1108-1112.
- Kioldrune MB. Skeletal tissue response to cytokines. Clin Orthop, 1990, 258:245-278.
- Ralston SH. The michael mason prize essay 1997, nitric oxide and bone: what a gas. Br J Rheumatol, 1997, 36:831-838.
- Mancini L, Becherini L, Benvenuti S, et al. Bioeffects of a nitric oxide donor in a human preosteoclastic cell line. Int J Clin Pharmacol Res, 1997, 17:2-7.
- Robert J, De Marco G, Gangula P, et al. Cytokine induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and

(下转第 518 页)

高,但对患者无损伤,应根据患者具体情况掌握使用
三、手术适应症

一到两个节段的椎间盘退行性疾病;慢性下腰痛 6 个月以上,经保守治疗无效,且影响日常生活;椎间盘病变不超过 2 个节段;腰椎滑脱造成明显的椎管狭窄症状^[16];禁忌症:严重骨质疏松;合并脊柱侧弯等先天或后天畸形;椎间隙高度狭窄;显著终板硬化。

四、手术方法

1. 后路手术:操作方便,椎板减压、间盘摘除、椎间融合、椎弓根固定可一次性完成,且终板接触面积最大,可提供最好的前路支持,恢复生理前突^[17]。但后路手术需切除椎板和关节突,而且关节突要求近似全切或全切,对腰椎稳定性破坏较大。

2. 前路手术:可分开腹入路、腹膜外入路、腹腔镜入路。腹腔镜入路 Cage 植入具有创伤小、恢复快的特点,近来有大量文献报道。许多学者将其与前路开放手术进行了比较,Regan 对两组年龄、性别诊断类似的病人在多个医疗中心分别行腹腔镜下 Cage 植入术与前路开放 Cage 植入术,结果表明尽管在腰椎 4-5 节段手术时间长,但明显失血少,住院时间短,每个医疗中心在前 10 例腹腔镜手术的并发症高,以后随着技术的提高,镜下手术与开放手术同样安全,也有报道提出侧卧位镜下更容易摘除椎间盘。McAfee 于 1994 年报道了一组前路腹膜外小切口侧方入路 Cage 植入术,平均住院 2.9 d,出血 205 ml,且不用解剖游离髂总动静脉。Zdeblick 与 David 也比较了腹腔镜下施术与前路小切口在腰椎 4-5 节段的融合效果,结果发现两者在手术时间、平均出血量、住院时间上无明显差别,但腹腔镜手术并发症更高,达 4%~20%,常见如 Cage 移位、出血多而转行开放手术等。尽管有报道说目前全球 Cage 植入已有近十万例,且手术临床效果大多良好,但仍有一部分手术失败,常见的原因有:使用体积过小的 Cage 使界面嵌插不严;由于骨质疏松 Cage 下沉;多节段 Cage 植入;技术失误,如过多去除终板,缺乏足够量的骨移植等。只要严格手术的适应症、禁忌症及掌握正确的手术方法,多能取得优良疗效^[18]。

随着 Cage 设计的逐步改进及在腰椎外科手术

中的不断应用,临床应用效果将不断提高,预期椎间融合,将与人工髋、膝关节置换一样得到迅速发展。

参 考 文 献

- 1 A.H. 克伦肖主编.坎贝尔骨科手术大全.上海:上海翻译出版公司,1991.1701.
- 2 党耕町.退变性腰椎间盘病外科治疗现状与研究.中华骨科杂志,2002,22:321.
- 3 陈其昕,陈维善,徐少文,等.下腰椎疾患的腰椎小关节角变化规律及其临床意义.中华骨科杂志,2000,20:55-57.
- 4 李大康,龚久安,赵军华,等.双侧经皮穿刺椎间盘切吸术治疗腰椎间盘突出症.中国脊柱脊髓杂志,1999,9:34.
- 5 李瑞明,姜延洲,杨传铎,等.钛钢螺纹椎体融合器(TFC)在脊柱疾病中的应用研究.中华骨科杂志,1998,18:263-265.
- 6 邹德威,海涌,马华松,等.重度腰椎滑脱的治疗.中华骨科杂志,1998,18:259-262.
- 7 丁文元,张为,申勇,等.经腹腔镜腰椎融合术.中华骨科杂志,2002,22:237.
- 8 Kuslich SD. The scientific Basis for the badge method of spinal interbody Fusion. 6th ISSLS Annual Meeting. Arizona, USA, 1993.23-24.
- 9 Ray CD. Lumbar interbody threaded prothese in his text book "The Artificial Disc". Berlin, Springer Verlag. Brock MB, 1991.53-57.
- 10 Nibu K, Panjabi MM, Oxland T, et al. Multidirectional stability potential of BAK interbody spinal fusion system for anterior surgery. J Spinal Disord, 1997,10:357-362.
- 11 Nibu K, Panjabi MM, Oxland T, et al. Intervertebral disc distraction with a laparoscopic anterior spinal fusion system. Eur Spine J, 1998,7: 142-147.
- 12 Harms JK. Screw-threaded rod system in spinal fusion surgery. Spine, 1992,6:541-575.
- 13 Jassen ME, Cam C, Beckham R, et al. Outcomes of allogenic cages in anterior and posterior lumbar fusion. Eur. Spine J, 2001, 10: 158-168.
- 14 Thomas RO, Zoltan H, Thomas NO, et al. A comparative biomechanical investigation of anterior lumbar interbody cage: central and bilateral approaches. J Bone and Joint Surg (Am), 2000, 82:383-393.
- 15 Althony J, Antonios AO, Max A. Biomechanical stability of five stand alone anterior lumbar interbody fusion constructs. Eur. Spine J, 2000,9: 14-22.
- 16 侯树勋.正确掌握腰椎滑脱的治疗.中国脊柱脊髓杂志,1999,9:183.
- 17 吴文华,圆尾示司.后路椎体间植入物固定植骨融合治疗腰椎滑脱症.中国脊柱脊髓杂志,1999,9:185-187.
- 18 傅万友,闫占明,吕福润,等.不同术式治疗腰椎间滑脱症的疗效分析.腰腿痛杂志,2002,23:312-313.

(收稿日期:2003-09-25)

(上接第 460 页)

suppressing osteoclast activity. J Bone Miner Res, 1997, 12: 1797-1801.

- 6 张晓黎,王桂兰,戴建军,等.一氧化氮在糖尿病肾病中的变化及其临床意义.中华内分泌代谢杂志,1998,14:18-21.

- 7 徐一甄,沈雅舟,方京冲,等.糖尿病大鼠一氧化氮与骨代谢变化的研究.中华糖尿病代谢杂志,2002,18:228-230.
- 8 颜晓东,黄忠,胡映玉,等.糖尿病患者血清钙调节激素及骨密度研究.广西医科大学学报,2002,19:614-616.

(收稿日期:2004-02-25)