

• 临床研究 •

# 2 型糖尿病肾病不同分期血清 N 端骨钙素、I 型胶原氨基端延长肽、β-胶原降解产物的变化

迟海燕\* 周玉萍 王永笛  
山东省威海市立医院内分泌科, 山东 威海 264200

中图分类号: R459.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 07-0855-04

**摘要:** **目的** 观察 2 型糖尿病肾病不同分期血清 N 端骨钙素(N-MID)、I 型胶原氨基端延长肽(PINP)、β-胶原降解产物(β-CTX)水平的变化。**方法** 收集 2 型糖尿病患者 108 例,根据尿微量白蛋白/肌酐比值及血清肌酐水平分为无微量蛋白尿组,微量白蛋白尿组,临床蛋白尿组,肾功能不全代偿组和肾功能不全失代偿组。记录其年龄、性别、病程、身高、体重、腰围、体重指数(BMI),测定血清 N-MID、PINP、β-CTX 水平。**结果** 糖尿病肾病组的年龄、性别构成、腰围、臀围及 BMI 与无糖尿病肾病组比较,差别无统计学意义( $P>0.05$ ),而病程在各组间差别有统计学意义( $P<0.05$ ),其中微量白蛋白尿组病程最短为( $8.3\pm3.5$ )年,肾功能不全失代偿组最长为( $18.9\pm7.4$ )年。糖尿病肾病组的血清 N-MID 和 PINP 水平降低( $P<0.05$ ),随着糖尿病肾病分期的进展,血清 N-MID 和 PINP 水平有逐渐降低的趋势,但差别无统计学意义( $P>0.05$ )。糖尿病肾病组的血清 β-CTX 较无糖尿病肾病组增高,差别有统计学意义( $P<0.05$ ),肾功能不全失代偿期时进一步明显增高,为( $519.49\pm89.65$ )pg/ml。**结论** 糖尿病肾病可引起骨的吸收增加,形成减少,通过监测骨代谢指标,有助于糖尿病肾病患者骨质疏松的早期诊断和干预,减少发生骨质疏松骨折的风险。

**关键词:** 糖尿病肾病;N 端骨钙素;I 型胶原氨基端延长肽;β-胶原降解产物

## The serum levels of N-MID, PINP, and β-CTX in patients with different stage of diabetic nephropathy

CHI Haiyan, ZHOU Yuping, WANG Yongdi  
Department of Endocrinology, Weihai Communicated Hospital, Weihai 264200, China  
Corresponding author: CHI Haiyan, Email: zhaoweichihaiyan@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the levels of N-bone-gamma-carboxyglutamic-acid-containing proteins (N-MID), total N-terminal propeptide of type I collagen (PINP), and β-C-terminal telopeptides of type I collagen (β-CTX) in patients with different stage of diabetic nephropathy. **Methods** A total of 108 patients with type 2 diabetes were collected. They were divided into no proteinuria group, trace proteinuria group, proteinuria group, compensatory renal insufficiency group, and incomplete compensation of renal function group, according to urinary albumin creatinine ratio and levels of serum creatinine. Their age, sex, duration of diabetes, height, weight, waistline, hipline, and BMI were recorded. The levels of N-MID, PINP, and β-CTX in their serum were detected. **Results** The age, sex, waistline, hipline, and BMI showed no significant difference between patients with and without diabetic nephropathy ( $P>0.05$ ). The duration of diabetes was different among the groups ( $P<0.05$ ), which was the shortest ( $8.3\pm3.5$  years) in trace proteinuria group and the longest ( $18.9\pm7.4$  years) in incomplete compensation of renal function group. The levels of N-MID and PINP decreased in patients with diabetic nephropathy. With the development of the disease, they decreased continuously, but with no statistical significance ( $P>0.05$ ). The serum level of β-CTX in diabetic nephropathy patients was higher than that in non nephropathy patients ( $P<0.05$ ). It increased further in the stage of incomplete compensation of renal function. **Conclusion** Diabetic nephropathy causes increase of bone resorption and decrease of bone formation. Monitoring of bone metabolic markers may contribute to the early diagnose and treatment of osteoporosis in diabetic nephropathy patients, and may decrease the risk of osteoporotic fractures.

**Key words:** Diabetic nephropathy; N-bone-gamma-carboxyglutamic-acid-containing proteins; Total N-terminal propeptide of type I collagen; β-C-terminal telopeptides of type I collagen

\*通讯作者: 迟海燕, Email: zhaoweichihaiyan@163.com

随着生活水平的提高,糖尿病的发病率逐渐增高,糖尿病肾病是糖尿病常见和严重的微血管并发症之一,也是导致终末期肾病的主要原因之一,早期以肾小球肥大为主要病理表现,后期以肾小球、肾小管间质的纤维化为主。肾脏与机体骨代谢关系密切,糖尿病肾病时 1- $\alpha$  羟化酶功能下降,肾小球滤过膜通透性增加,大量白蛋白(包括维生素 D 结合蛋白)从尿中丢失,体内钙磷代谢失衡,引起骨质疏松<sup>[1]</sup>。本研究旨在观察糖尿病肾病不同分期血清骨代谢指标 N-MID、PINP、 $\beta$ -CTX 水平的变化,目前国内外类似报道较少。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2012 年 1 月到 2013 年 12 月威海市立医院住院治疗的 2 型糖尿病患者 108 例,均符合 2010 年 WHO 糖尿病诊断标准,病程 5-20 年,男性 67 例,女性 41 例,平均年龄(50.21 $\pm$ 9.68)岁。并排除恶性肿瘤、脑卒中、冠心病、充血性心力衰竭、血液系统疾病、发热、吸烟、妊娠哺乳期妇女、糖尿病急性并发症、肝病以及糖尿病以外的继发性肾脏疾病,未服用糖皮质激素、钙剂、雌激素,排除其他原因如甲亢、甲减、皮质醇增多症、类风湿性关节炎、甲状旁腺功能亢进症、双侧卵巢切除,无肝病病史。参照 Mogensen 标准<sup>[2]</sup> 及美国糖尿病协会(American diabetes association,ADA)的糖尿病肾病防治临床建议<sup>[3]</sup>,根据尿微量白蛋白/肌酐比值(尿 MA/Cr)及血清肌酐(Scr)水平分为 5 组:1 组 无微量蛋白尿组,即尿 MA/Cr <30mg/g,2 组 微量白蛋白尿组,即尿 MA/Cr 30-300 mg/g,3 组 临床蛋白尿组,即尿 MA/Cr >300 mg/g,血清肌酐 $\leq$ 97  $\mu$ mol/L,4 组 DN 肾功能不全代偿期,即尿 MA/Cr >300 mg/g,且血清肌酐高于正常 97 < Cr < 177  $\mu$ mol/L,5 组 DN 肾功能不全失代偿期,即尿 MA/Cr > 300 mg/g, Cr  $\geq$  177  $\mu$ mol/L。本研究通过了研究对象的知情同意和我院医学伦理会的审核和批准。

1.2 研究方法

1.2.1 采集每位患者的病史,记录年龄、性别,病程,测量其身高、体重、腰围、臀围,计算体重指数(BMI)。BMI = 体重(kg)/身高(m<sup>2</sup>)。

1.2.2 受试者禁食 10 小时后抽静脉血 3 ml,离心后取血清,在 Olympus AU2700 全自动生化分析仪上测定 N-MID、PINP、 $\beta$ -CTX 水平。同时用 Olympus 公司生产的质控血清做室内质控,结果均符合要求。

1.2.3 留取晨尿,测定尿微量白蛋白,尿肌酐,并计算尿 MA/Cr 比值。方法为干式免疫标记散射定量法。

1.3 统计学处理

在 SPSS13.0 软件上进行数据分析,数据采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。多组样本均数比较采用单因素方差分析,两组比较用  $q$  检验,相关分析用 Persman 等级相关分析, $P < 0.05$  认为差别有统计学意义。

2 结果

2.1 2 型糖尿病肾病组与 2 型糖尿病正常蛋白尿组一般资料比较

糖尿病肾病组的年龄、性别构成、腰围、臀围及 BMI 与正常白蛋白尿组比较,差别无统计学意义,而病程在各组间差别均有统计学意义( $P < 0.05$ )。2 组病程最短为 8.3 $\pm$ 3.5 年,其他依次为 1 组 10.5 $\pm$ 5.2 年,3 组 12.5 $\pm$ 3.8 年,4 组 16.8 $\pm$ 6.7 年,5 组 18.9 $\pm$ 7.4 年。

2.2 糖尿病肾病不同分期血清 N-MID、PINP、 $\beta$ -CTX 水平

2-5 组的血清 N-MID 和 PINP 水平与 1 组比较降低,差别有统计学意义( $P < 0.05$ ),2-5 组之间相互比较,随着糖尿病肾病分期的进展,血清 N-MID 和 PINP 水平有降低的趋势,但差异无统计学意义。2-5 组的血清  $\beta$ -CTX 较 1 组增高,差别有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中 5 组与其他各组相比进一步增高,差别有统计学意义,2-4 各组间比较差别无统计学意义。见表 1。

表 1 糖尿病肾病不同分期血清 N-MID、PINP、 $\beta$ -CTX 水平( $\bar{x}\pm s$ )

| Table 1 Serum levels of N-MID, PINP, and $\beta$ -CTX in patients with different stage of diabetic nephropathy ( $\bar{x}\pm s$ ) |                               |                               |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 组别<br>(Group)                                                                                                                     | N-MID<br>(ng/ml)              | PINP<br>(ng/ml)               | $\beta$ -CTX<br>(pg/ml)          |
| 1 组<br>(n = 21)                                                                                                                   | 15.16 $\pm$ 4.83              | 38.97 $\pm$ 12.74             | 391.65 $\pm$ 90.76               |
| 2 组<br>(n = 26)                                                                                                                   | 12.88 $\pm$ 4.03 <sup>a</sup> | 29.74 $\pm$ 9.15 <sup>a</sup> | 411.69 $\pm$ 92.95 <sup>a</sup>  |
| 3 组<br>(n = 18)                                                                                                                   | 10.92 $\pm$ 3.94 <sup>a</sup> | 29.01 $\pm$ 8.12 <sup>a</sup> | 422.75 $\pm$ 80.14 <sup>a</sup>  |
| 4 组<br>(n = 24)                                                                                                                   | 10.77 $\pm$ 4.48 <sup>a</sup> | 25.65 $\pm$ 8.47 <sup>a</sup> | 451.98 $\pm$ 85.38 <sup>a</sup>  |
| 5 组<br>(n = 19)                                                                                                                   | 9.73 $\pm$ 2.65 <sup>a</sup>  | 23.74 $\pm$ 7.84 <sup>a</sup> | 519.49 $\pm$ 89.65 <sup>ab</sup> |

注:a 与 1 组比较, $P < 0.05$ ,b 与 2-4 组相比, $P < 0.05$ 。

### 2.3 相关性分析

糖尿病肾病患者的 N-MID, PINP,  $\beta$ -CTX 与糖尿病肾病分期相关分析,在校正性别、年龄、BMI 后,结果显示 N-MID, PINP,  $\beta$ -CTX 与尿 MA/Cr 比值呈正相关( $r=0.330, P<0.05$ ;  $r=0.295, P<0.05$ ;  $r=0.368, P<0.05$ )。

## 3 讨论

2 型糖尿病患者中有 20.5% 并发肾病,糖尿病肾病是糖尿病的主要微血管并发症之一,早期主要表现为尿中白蛋白排泄轻度增加,逐步进展至大量白蛋白尿和血肌酐水平增加。糖尿病肾病的病人发生骨质疏松的可能原因有:糖尿病病人并发肾病时,由于肾功能减退,导致维生素 D 在肾脏的激活受阻,使活性维生素 D 减少,1,25 二羟维生素 D<sub>3</sub> 减少,肠道钙吸收减少,低血钙刺激甲状旁腺激素分泌,进而促进破骨细胞的骨吸收作用,导致骨质疏松。骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量低下,骨微结构破坏,导致骨脆性增加,易于发生骨折的全身性代谢性疾病。流行病学研究表明,与同年龄、同性别的人群比较,糖尿病患者骨质减少和骨质疏松的发生率高,且糖尿病患者合并肾病时骨密度下降,更容易发生骨质疏松<sup>[4]</sup>。糖尿病性骨质疏松为继发性骨质疏松,目前已经受到人们的广泛关注,但骨质疏松是否为糖尿病的慢性并发症,尚未得到肯定的结论。长期慢性高血糖,导致晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)积聚,使骨蛋白及骨细胞分化受到影响,Yamamoto<sup>[5]</sup>研究表明,在糖尿病骨质疏松患者当中,AGEs 通过与细胞表面受体作用,产生过多的细胞因子如 IL-1, IL-6, TNF 等,而刺激破骨细胞的分化、增殖,导致骨的吸收增加。骨质疏松的严重后果是发生骨质疏松骨折(脆性骨折),即在受到微创伤或日常活动中即可发生骨折,使用双能 X 线检测骨密度为诊断骨质疏松的金标准,而骨代谢标志物可以早期、更灵敏的反应骨代谢的状况,且能比其他监测手段更早的判断治疗效果<sup>[6]</sup>。

血清 N-MID 又称骨  $\gamma$ -羧谷氨酸包含蛋白,是由成骨细胞产生并分泌的,由 49-50 个氨基酸构成的特异性非胶原蛋白,含有 3 个维生素 K 依赖性的  $\gamma$ -羧谷氨酸,人类的编码基因位于 1 号染色体。N-MID 比较稳定,不受骨吸收因素的影响,经羟化而成熟的 N-MID 由成骨细胞分泌后,大部分沉积于骨基质中,小部分进入血液循环。有研究表明,血中 N-

MID 水平与骨中 N-MID 呈正相关关系,测定血清中 N-MID 可直接反映骨形成的情况,也可反映骨形成率和骨转换率<sup>[7-8]</sup>。通过 N-MID 测定,可以了解成骨细胞,特别是新形成的成骨细胞的活动状态,其随着年龄的变化及骨更新率的变化而不同,当骨更新率加快时,血中 N-MID 升高。本研究中,糖尿病肾病各组的血清 N-MID 均低于正常白蛋白尿组,这一点提示,糖尿病肾病早期即开始出现成骨细胞活性降低,呈现低转换型。PINP 为 I 型前胶原氨基端伸展肽,是成骨细胞合成并释出前胶原纤维的细胞外分解产物,其在血循环中的含量主要反映 I 型胶原的合成速率及骨转换情况,降低提示 I 型胶原的合成速率减慢,骨转换活跃性减低。近来研究显示<sup>[9-10]</sup>,PINP 是新骨形成更为特异和敏感的指标。本研究结果显示,糖尿病肾病各组的血清 N-MID、PINP 均低于正常白蛋白尿组,差别有统计学意义,提示微量蛋白尿时就已经存在成骨细胞的活性减低,新骨形成减少。随着糖尿病肾病分期的进展,血清 N-MID、PINP 有降低的趋势,但差别无统计学意义,提示糖尿病肾损害的程度与体内成骨细胞的活性无明显相关,在今后的工作中,可以进一步扩大样本量,观察这二者的相关性。

$\beta$ -CTX 和 PINP 均为国际骨质疏松症基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)推荐使用的骨代谢标志物。90% 的骨基质是由 I 型胶原质组成的,I 型胶原羧基末端肽(CTX)是 I 型胶原的降解产物, $\beta$ -CTX 是其中一种表现形式,血清  $\beta$ -CTX 反映破骨细胞活性, $\beta$ -CTX 增高反映骨吸收程度的增加,骨质流失的增加。本研究中,糖尿病肾病各组的  $\beta$ -CTX 均高于正常白蛋白尿组,并且肾功能不全失代偿期时, $\beta$ -CTX 进一步增高。提示糖尿病轻度肾损害的患者就已经存在破骨细胞的活性增加,骨吸收增加,并且肾功能不全失代偿期时,破骨细胞活性及骨质吸收进一步增加。本研究提示提示糖尿病肾病可能造成成骨细胞活性减低,新骨形成减少,破骨细胞活性增加,骨的流失加剧,骨质疏松的风险增加。

总结上述结论,2 型糖尿病并发骨质疏松的机制比较复杂,但糖尿病肾病为骨质疏松的重要危险因素。应强调早期控制高血糖,防治并发症,特别是糖尿病肾病,对防治糖尿病合并骨质疏松有意义。通过监测骨代谢指标,有助于糖尿病肾病患者骨质疏松的早期诊断和干预,减少发生骨质疏松骨折的风险,为临床指明了方向。

(下转第 865 页)

factors of cardiovascular disease—a cross-sectional study in healthy young adults. PLoS One 2014; 9(10):e108040.

[ 2 ] Lee SY, Kwon SS, Kim HS, et al. Reliability and validity of lower extremity computed tomography as a screening tool for osteoporosis. Osteoporos Int 2015.

[ 3 ] Prins SH, Jorgensen HL, Jorgensen LV, et al. The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone: a review. Clin Physiol, 1998, 18(1):3-17.

[ 4 ] Arici M, Erturk H, Altun B, et al. Bone mineral density in haemodialysis patients: A comparative study of dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(11):1847-1851.

[ 5 ] Pozzoni P, Del VL, Pontoriero G, et al. Long-term outcome in hemodialysis: morbidity and mortality. J Nephrol 2004; 17 Suppl 8:S87-S95.

[ 6 ] Yu TM, Lin CL, Shu KH, et al. Increased risk of cardiovascular events in end-stage renal disease patients with osteoporosis: a nationwide population-based cohort study. Osteoporos Int 2014.

[ 7 ] Karaman A, Binici DN, Gunes N, et al. A case with balanced reciprocal translocation t(5;11)(q32;q24.2) and situs inversus viscerum. Genet Couns, 2010, 21(2):237-242.

[ 8 ] Polymeris A, Doumouchtsis K, Grapsa E. Bone mineral density and bone metabolism in hemodialysis patients. Correlation with PTH, 25OHD3 and leptin. Nefrologia, 2012, 32(1):73-78.

[ 9 ] Montagnani A, Gonnelli S, Alessandri M, et al. Osteoporosis and risk of fracture in patients with diabetes: an update. Aging Clin Exp Res, 2011, 23(2):84-90.

[ 10 ] YANG Wenling, ZHU Ning, ZHANG Aihua. The incidence and risk factors of osteoporosis in maintenance hemodialysis patients of one center. ZHU Ning, ZHENG Danxia, editors. Chinese Journal of Osteoporosis 14[ 11 ], 808-813. 2008. (in Chinese).

[ 11 ] Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, et al. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(7):1254-1262.

[ 12 ] Nybo M, Jespersen B, Aarup M, et al. Determinants of bone mineral density in patients on haemodialysis or peritoneal dialysis—a cross-sectional, longitudinal study. Biochem Med (Zagreb), 2013, 23(3):342-350.

(收稿日期: 2014-12-22)

(上接第 857 页)

【 参 考 文 献 】

[ 1 ] Elder GJ. Nephrotic syndrome; don't forget the bones! Nephrology( Carlton ),2008,13:43-44.

[ 2 ] Mogensen CE. Prediccion of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients: alternatives to microalbuminuria. Diabetes 1990,39(7):761.

[ 3 ] American Diabetes Association. Diabetic nephropathy (position statement). Diabetes Care,2003,26 Suppl 1:S94-S98.

[ 4 ] Zayour D, Daouk M, Medawar W, et al. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis[J]. Transplant Proc, 2004,36(5):1297.

[ 5 ] Yamamoto T. The role of AGEs for the pathogenesis of osteopenia in diabetes mellitus[J]. Clin Calcium, 2006;16(8):62-6.

[ 6 ] Avetersek-Luznik I, Gmeiner ST, Marc J, et al. Activity or mass concentration of bone-specific alkaline phosphatase as a marker of bone formation[J]. Clin Chem Lab Med,2007,45:1014-1018.

[ 7 ] 杨伟民,邵斌. 骨代谢生化指标与骨质疏松症. 中国骨质疏松杂志,2004,1(10):118-121.

YANG Weimin, SHAO Bin. Biochemical markers of bone metabolism and osteoporosis. Chin J Osteoporosis, 2004,1(10):118-121.

[ 8 ] Bikle DD. Biochemical markers in the assessment of bone disease[J]. Am J Med, 1997,103:427-436.

[ 9 ] Chu M, Wang AY, Chan IH, et al. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients. Br J Biomed Sci, 2012,69:99-102.

[ 10 ] Liebon L, Callewaert F, Bouillon R. Bone and metabolism: a complex crosstalk. Harm Res, 2009, 71 Suppl I:134-138.

(收稿日期:2014-10-20)