

图 6 补肾中成药对 BALP 的影响

Fig.6 Influence of Kidney-tonifying Chinese patent medicine on BALP

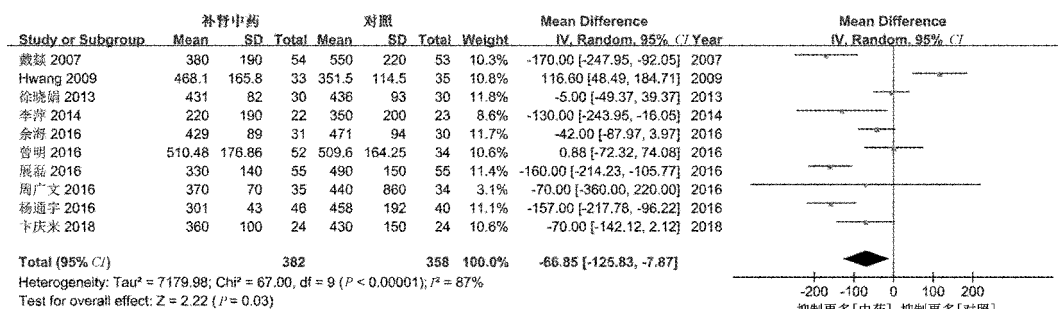


图 7 补肾中成药对 β-CTX 的影响

Fig.7 Influence of Kidney-tonifying Chinese patent medicine on β-CTX

P1NP 和 β-CTX 的敏感性分析显示依次去除各项后,合并效应量变化较为一致,结果较为稳健。见图 8。

报告 P1NP、BALP 的研究小于 10 项,不适合采用漏斗图检验发表偏倚分析。β-CTX 的研究为 10 篇,采用 Egger 法检验进行发表偏倚分析 ($P > 0.05$),未发现明显发表偏倚,见图 9。但除 1 篇研究^[10]来自韩国外,其余均来自中国,因此,仍可能存在发表偏倚^[21]。

2.5 证据质量分析

分析此次研究纳入的文献,总体质量的评价如下:(1)随机:大多研究没有详细描述随机方案,实施可能不严格。(2)盲法和分配隐藏:骨转换标志物是客观指标,盲法对结果的影响不大,为低风险偏倚;仅 4 项研究^[9, 11-13]对患者施盲,但所有的研究均

未提及分配隐藏和对研究者施盲,存在研究者掩盖或夸大治疗效果的风险,导致实施偏倚。(3)病例脱落:部分研究的疗程较长而无一例脱落,证据质量不高。(4)样本量:大多数研究未估计样本量,且样本量偏小。

3 讨论

3.1 数据合并的合理性

各研究中成药的组分和功效存在差异,势必影响评价的质量,但中医治疗骨质疏松症基于“肾主骨”“脾主肌肉”及“气血不通则痛”的理论,基本治法不离补肾益精、健脾益气、活血祛瘀等范畴。研究中发现,常见的治疗骨质疏松症的中成药大多以补肾药作为君药,即便从健脾益气、活血祛瘀论治该病,也以补肾为基础。中成药在治疗 PMOP 上,补

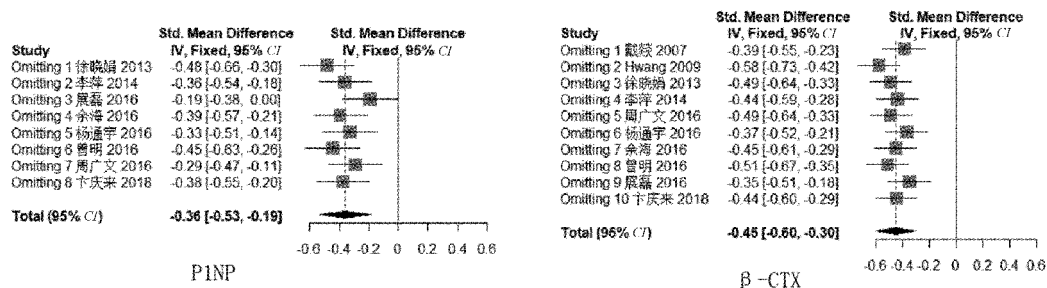


图 8 P1NP 和 β-CTX 指标的敏感性分析

Fig.8 Sensitivity analysis of P1NP and β-CTX

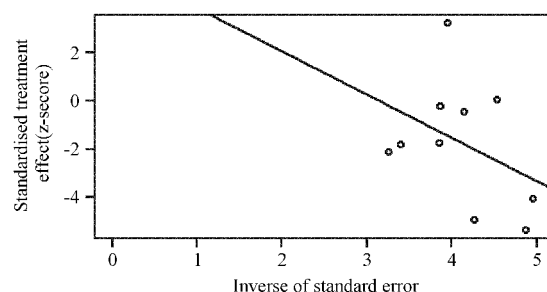


图 9 针对 β -CTX 结局检验发表偏倚

Fig.9 Publication bias for β -CTX outcomes

肾健骨也是共有的、主要的治疗原则。因此,具有补肾功效的中成药可以进行数据合成。为了减小异质性,本研究在筛选文献时仅纳入了具有补肾功效的中成药。

3.2 中成药对骨转换指标的影响

P1NP 是判断骨形成水平的首选标志物。干预后试验组和对照组的 P1NP 均有所下降,提示骨形成受到抑制, $WMD < 0$ 意味着补肾中成药组 P1NP 下降更多,这说明补肾中成药能下调 P1NP,但差异无统计学意义,故补肾中成药是否能抑制骨形成尚不能确定。 β -CTX 是判断骨吸收水平的首选标志物。干预后两组的 β -CTX 下降,提示骨吸收受到抑制, $WMD < 0$ 且差异有统计学意义,意味着补肾中成药下调 β -CTX,这说明补肾中成药能抑制骨吸收。但骨吸收和骨形成是一个耦联过程,骨吸收被抑制后,骨形成也会相应被抑制,因此骨形成的抑制是源于耦联反应,还是中药作用尚不能确定。

骨碱性磷酸酶是成骨细胞特异性产物, BALP 升高提示骨形成活跃, $WMD > 0$ 且差异有统计学意义,意味着且补肾中成药组上调了 BALP 水平,说明补肾中成药能促进骨形成。但王丽丽等^[6]的研究显示干预 6 个月时,中成药组 BALP 低于对照组。不过这项研究的试验组在 3 个月时出现骨钙素和 BALP 值的高峰,而后开始回落,而对照组在第 6 个月才开始出现高峰,此外中成药组的 BALP 峰值也高于对照组。

骨钙素的水平反映成骨程度和破骨程度。总效应 $WMD > 0$, 说明补肾中成药能上调骨钙素水平。干预后骨钙素水平有升有降,各项研究对照组骨钙素水平变化方向和试验组一致,表明试验干预和对照干预均起到促进或抑制作用,因此可以通过比较终值评价补肾中成药对骨钙素的影响。下降的亚组骨钙素水平受到抑制, $WMD < 0$ 且差异有统计学意

义,意味着补肾中成药组下调了骨钙素水平,说明该亚组补肾中成药能抑制骨形成。上升亚组骨钙素水平得到提升, $WMD > 0$ 且差异有统计学意义,意味着补肾中成药组上调了骨钙素水平,说明补肾中成药能促进骨形成。分析两个亚组的具体干预措施,上升亚组试验组的干预措施是补肾生骨颗粒、护骨胶囊、刺五加提取物、金乌骨通胶囊和益骨胶囊,研究来自不同的团队,其共同点是使用了淫羊藿或刺五加,下降亚组中没有使用这两种药物。进一步分析报告 BALP 升高的研究,发现试验组干预措施的中成药中也有淫羊藿。因此,中成药对骨转换的作用可能与某些药物有关,淫羊藿、刺五加可能会促进骨形成,而杜仲、鹿角胶、骨碎补、补骨脂等药物促进作用不明显。

综上所述,骨吸收方面,基于 β -CTX 的结果,笔者认为补肾中成药对骨吸收起到抑制作用。骨形成方面,虽然补肾中成药对 P1NP 无明显影响,但根据骨钙素和 BALP 的结果,含有淫羊藿或刺五加的补肾中成药可能能够促进骨形成。

3.3 骨转换与中药组分的关系

研究表明许多中药能影响骨代谢。肖亚平等^[22]推测淫羊藿可通过上调 BMP-2 的表达来介导 BMP-Smads 信号通路调控成骨细胞的增殖、分化和矿化。郭晓宇等^[23]认为淫羊藿的主要成分淫羊藿苷可能通过 PI3K/AKT-eNOS 信号通路促进 BMSCs 成骨分化的表达来调控成骨细胞的增殖与分化。刺五加注射液可促进 BMSCs 增殖,促进骨形成,这可能是淫羊藿和刺五加促进骨形成的药理机制^[24]。杜仲、骨碎补、补骨脂、熟地、续断等药物能不同程度地抑制骨吸收,但促进骨形成的作用不是很显著^[25]。

淫羊藿性味辛、甘,温,具有补肾壮阳的功效。与鹿茸、杜仲等补肾壮阳药相比,淫羊藿辛散,更加燥烈;与巴戟天、续断、菟丝子等补肾壮阳药相比,其性更热。刺五加味辛、微苦,性温,具有补肾强筋骨的功效。淫羊藿、刺五加对骨形成的作用可能与其性味功效有关。

3.4 疗效评价

刘建平^[26]的 Meta 分析认为,中草药在提高 BMD、改善症状等方面可能具有一定的效果,但文献质量不高,仍需要更严谨的临床研究加以证实。本研究认为,补肾中成药对骨代谢的影响也需要更严谨的临床研究加以证实。

此次研究发现,中成药能够抑制骨吸收,但只有

1项研究将双膦酸盐作为对照组,1项研究以中药联合双膦酸盐与单用双膦酸盐进行研究。需要更多研究来验证补肾中成药与双膦酸盐类药物的疗效差异。补肾中成药能够抑制 P1NP,但对骨钙素和 BALP 主要起到上调作用。不过,P1NP 是评估骨形成的首选指标,BGP 与骨吸收相关,BALP 的研究较少,故中成药对骨形成的影响也需更多研究进行验证。此外,中成药对骨转换标志物的影响程度普遍较小,可能与活性成分浓度较低有关。

3.5 本研究的不足之处

首先,数据存在较大的异质性。分析结果显示,功效一致但组分不同的药物对骨代谢的影响也存在差异,因此,不同的中成药进行数据合成存在一定缺陷。其次,由于资源、时间所限,笔者没有能力联系原作者以确认盲法、分配隐藏方法等模糊之处,只能通过其他方法进行偏倚分析。第三,中药汤剂能够进行个体化治疗,疗效可能优于中成药,且汤剂的 RCT 研究丰富,但囿于汤剂研究的复杂性,笔者仅纳入中成药为研究对象。第四,笔者没有尝试 IPD Meta 分析、网状 Meta 分析等方法。中医强调个体化治疗,干预措施之间存在关联而常常不完全相同,基于这些特点以考虑采用纳入个体病例的 IPD Meta 分析或间接对比的网状 Meta 分析进行研究。第五,本研究未考虑骨吸收和骨形成之间的关系。补肾中成药可能通过调控成骨与破骨的比例,增大成骨量/破骨量比值,增加骨量,起到抗骨质疏松的作用。

4 结论

补肾中成药能够抑制 PMOP 的骨吸收水平,对骨形成的影响尚不确定。补肾中成药对骨形成的影响可能与具体使用的药物相关,淫羊藿、刺五加能促进骨形成,其他药物的影响不明显。不过,此次纳入的文献质量较低,且仅有 1 项研究以双膦酸盐作为对照组,1 项研究以中药联合双膦酸盐与单用双膦酸盐进行研究。而且,补肾中成药对骨转换标志物的影响幅度都偏小,故仍需要更严谨的临床研究加以证实。

文章贡献:詹魁骏、安艳军进行文献筛选、信息提取、偏倚评估,牟新担任专家评定。

利益相关:未涉及。

伦理要求:所有分析基于已发表文献,不涉及伦理批准与知情同意

【参 考 文 献】

[1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症

诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-443.

[2] Rosen CJ.Romsozumab-promising or practice changing? [J].N Engl J Med, 2017,377(15):1479-1480.

[3] Tabatabaei-Malazy O, Salari P, Khashayar P, et al. New horizons in treatment of osteoporosis[J]. Daru,2017,25(1):2.

[4] Tabatabaei-Malazy O, Larijani B, Abdollahi M. Targeting metabolic disorders by natural products [J].J Diabetes Metab Disord,2015,14(1):57.

[5] Moher David, Liberati Alessandro, Tetzlaff Jennifer,等.系统综述和荟萃分析优先报告的条目:PRISMA 声明[J].中西医结合学报,2009,7(9):889-896.

[6] 王丽丽,房经武,王金国.补肾生骨颗粒对肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症 BMD、E₂、BALP、N-MID 的影响[J].世界中医药,2017,12(2):293-298.

[7] 展磊,魏秋实.补肾活血药对绝经后骨质疏松妇女血清骨代谢因子的调控作用[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(9):1128-1132.

[8] 杨通宇,胡建山,李文忠,等.鹿角壮骨胶囊治疗绝经后骨质疏松症患者的临床疗效观察[J].中国妇幼保健,2016,31(5):1034-1036.

[9] 李萍,沈霖,杨艳萍,等.青娥丸治疗绝经后骨质疏松症(肾虚血瘀证)的临床研究[J].中西医结合研究,2014,6(6):281-285.

[10] Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, et al. The effects of acanthopanax senticosus extract on bone turnover and bone mineral density in Korean postmenopausal women[J].J Bone Miner Metab, 2009, 27(5):584-590.

[11] 周广文,向楠,沈霖,等.加味青娥丸对绝经后骨质疏松症患者的骨密度、骨转换标志物及血清 MGP 水平的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(3):4-8.

[12] 余海,徐晓娟,沈霖,等.青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨转换标志物及骨桥蛋白的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(1):21-23.

[13] 徐晓娟.绝经后骨质疏松 Wnt/ β -catenin 信号通路与骨代谢相关因子的临床研究与青娥丸的治疗作用[D].武汉:华中科技大学,2013.

[14] 王晓东,邓伟民,洪曼杰,等.护骨胶囊治疗绝经后妇女骨质疏松症的临床研究[J].实用医学杂志,2011,27(9):1662-1664.

[15] 郑文奎,刘春颖,韩翠玉,等.金乌骨通胶囊治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J].中国中医骨伤科杂志,2007,15(3):30-32.

[16] 曾明,卢培,杨冰,等.金天格胶囊在绝经后骨质疏松症的治疗效果分析[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(4):480-482.

[17] 卜庆来,邹小娟,沈霖.青娥丸治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证的疗效观察[J].中华中医药杂志,2018,33(1):308-312.

[18] 魏圣青.左归丸联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(6):1048-1051.

[19] 戴臻,沈霖,杨艳萍,等.密骨片对绝经后骨质疏松症骨密度、血清骨保护蛋白及其配体水平和骨代谢指标的影响[J].中国中西医结合杂志,2007,27(8):696-699.

[20] Zhang RH, Chen KJ, Lu DX. A clinical study of Yigu capsule in

- treating postmenopausal osteoporosis [J]. Chin J Integr Med, 2005, 11(2):97-103.
- [21] Vickers A, Goyal N, Harland R, et al. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials[J]. Control Clin Trials, 1998, 19(2):159-166.
- [22] 肖亚平, 曾杰, 焦琳娜, 等. 补肾中药对骨质疏松症的治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1):21-30.
- [23] 郭晓宇, 李唯, 陈克明, 等. 淫羊藿苷通过 PI3K/AKT-eNOS 信号途径促进大鼠骨髓基质细胞的成骨性分化[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(7):966-970.
- [24] 王明宁, 胡琳, 侯成荣, 等. 刺五加、黄芪、参麦、生脉注射液对大鼠骨髓间充质干细胞增殖的影响比较[J]. 山东医药, 2009, 49(6):38-39.
- [25] 赵亮, 刘静. 治疗原发性骨质疏松症的单味中药研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(4):451-454.
- [26] Liu Y, Liu JP, Xia Y. Chinese herbal medicines for treating osteoporosis [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014, 3(3):CD005467.
- (收稿日期: 2018-04-26; 修回日期: 2018-06-08)

(上接第 188 页)

- [12] Sang JK, Yang WG, Cho E, et al. Relationship between weight, body mass index and bone mineral density of lumbar spine in women[J]. Journal of Bone Metabolism, 2012, 19(2): 95-102.
- [13] Chan MY, Frost SA, Center JR, et al. Relationship between body mass index and fracture risk is mediated by bone mineral density[J]. Journal of Bone & Mineral Research, 2014, 29(11): 2327-2335.
- [14] Jyothi U, Ritu C, Rajeshwari P. Bone mineral density in women above 40 years[J]. Journal of Mid-Life Health, 2010, 1(1): 19-22.
- [15] Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone Mineral Density Changes during the Menopause Transition in a Multiethnic Cohort of Women [J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2008, 93(3): 861-868.
- [16] Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation [J]. Journal of Internal Medicine, 2006, 260(3): 245-254.
- [17] Gorka J, Taylorgievre RM, Arnason T. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density [J]. International Journal of Endocrinology, 2013, 5: 638727.
- [18] Wartofsky L. Bone disease in thyrotoxicosis [J]. Hosp Pract, 2012, 29(5): 69-80.
- [19] Mithal A, Bansal B, Kyer C, et al. The Asia-Pacific regional audit-epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in India 2013: A report of International Osteoporosis Foundation [J]. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2014, 18(4): 449-454.
- (收稿日期: 2018-03-11; 修回日期: 2018-06-12)

· 论 著 ·

骨量减少或骨质疏松症合并 2 型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4 水平与骨密度的联系

张一平* 靳思思 李金生

焦作市第二人民医院, 河南 焦作 454001

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 02-0212-04

摘要: **目的** 探讨 50 岁以上 2 型糖尿病患者伴有骨量减少或骨质疏松症血清视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein 4, RBP4)、骨密度 (bone mineral density, BMD) 与其他相关骨代谢指标之间的关系。**方法** 2016 年 4 月至 2017 年 8 月在我院就诊的 2 型糖尿病患者 ($n=204$ 例) 入选本研究。采用双能 X 线骨密度仪测量 BMD, 分为正常骨密度组 (110 例)、骨量减少组 (69 例) 和骨质疏松组 (25 例)。同时确定血清 RBP4 和其他生物标志物。**结果** 与正常骨密度组相比, 骨量减少和骨质疏松组患者血清 RBP4、体重、钙和体质量指数 (bone mass index, BMI) 均与 BMD 呈正相关。相比之下, 年龄、糖尿病病程和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 与所有测试部位的 BMD 呈负相关。在未调整的分析中, 年龄、性别、糖尿病持续时间、ALP 与股骨颈、髋部和腰椎 BMD 呈负相关, 而体重、BMI 和 RBP4 与所有部位的 BMD 呈正相关。在多元回归分析中, 根据年龄、体重、BMI 和其他骨骼相关因素进行校正, 结果显示, 在所有部位, 血清 RBP4 与 BMD 之间呈逐级递增关系。**结论** 与 2 型糖尿病患者的正常骨密度组相比, 调整其他因素后, 在骨量减少和骨质疏松症组中患者血清 RBP4 与所有部位的骨密度均呈正相关。

关键词: 2 型糖尿病; 视黄醇结合蛋白 4; 骨密度; 体质量指数; 碱性磷酸酶; 骨质疏松

The association between serum level of retinol binding protein 4 and bone mineral density in osteopenia and osteoporosis patients with type 2 diabetes

ZHANG Yiping, JIN Sisi, LI Jinsheng

The Second People's Hospital of Jiaozuo, Jiaozuo 454001, Henan, China

* Corresponding author: ZHANG Yiping, Email: 3137543775@qq.com

Abstract: **Objective** This study intended to study the association between serum retinol-binding protein 4 (RBP4), bone mineral density (BMD), and other bone metabolic related parameters in type 2 diabetic patients older than 50 years, with or without osteopenia or osteoporosis. **Methods** Patients with type 2 diabetes ($n=204$) who were diagnosed between April 2016 and August 2017 were enrolled in this study. Bone mineral density (BMD) was recorded by dual-energy X-ray absorptiometer. Patients were divided into normal BMD group (110 cases), osteopenia (69 cases), and osteoporosis group (25 cases). The serum adipokine RBP4 and other biomarkers were determined accordingly. **Results** Serum RBP4, body weight, calcium, and body mass index (BMI) were positively correlated with BMD at all tested body sites in osteopenia and osteoporosis group. In contrast, age, duration of diabetes, and alkaline phosphatase (ALP) were negatively correlated with BMD at all tested body sites. In non-adjusted analyses, age, gender, duration of diabetes, and ALP were negatively associated with BMD at the femoral neck, total hip, and lumbar spine. Body weight, BMI, and RBP4 were positively associated with BMD at all sites. In multiple regression analyses adjusted for age, weight, BMI, and other bone-related factors, a graded stepwise positive association between serum RBP4 and BMD at all sites was observed. **Conclusion** Serum RBP4 is positively associated with BMD at all sites after adjustment for other factors in osteopenia and osteoporosis group compared with normal BMD group of type 2 diabetic patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus; retinol binding protein 4; bone mineral density; body mass index; alkaline phosphatase; osteoporosis

* 通信作者: 张一平, Email: 3137543775@qq.com

目前, 糖尿病及其并发症已影响到全球 4 亿人, 预计这一数字将持续增加。1 型糖尿病 (type 1

diabetes mellitus, T1DM) 和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 最常见的并发症包括心血管、肾脏、眼部疾病和中风。近些年越来越多的证据表明,通过损害骨细胞功能、影响钙质沉积及骨吸收过程,糖尿病还会对骨骼代谢造成影响。与健康人群相比,研究发现 2 型糖尿病患者的骨折风险增加了 70%^[1],类似的研究结果也适用于 1 型糖尿病^[2-3]。有学者将骨质退化和脆性增加,如骨质疏松症,也视为糖尿病相关并发症的一部分^[4-5]。成骨细胞和破骨细胞是调节骨形成与骨吸收并保持适当的骨微观结构及质量的两种主要细胞类型。在某些情况下,骨吸收可能超过骨形成,导致骨密度 (bone mineral density, BMD) 降低。临床上, BMD 是反映骨量减少和骨质疏松的直接标志。BMD 与健康人以及糖尿病患者骨折的患病率呈负相关^[6]。已经发现脂肪因子不仅在糖尿病中发挥重要作用,而且在骨骼重塑过程中也发挥重要作用。视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein 4, RBP4) 是一种新发现的脂肪因子,由肝细胞和脂肪细胞分泌,它起着视黄醇转运蛋白的作用^[7]。RBP4 是胰岛素抵抗和肥胖的关键调节因子^[8]。已有研究发现,血清 RBP4 水平在 T2DM 和肥胖人群中显著升高^[9]。然而,血清 RBP4 水平在 T2DM 和骨量减少及糖尿病合并骨质疏松症患者中却从未被确定。本研究将通过测定 T2DM 血清 RBP4 和其他骨代谢指标并与骨密度进行比较,研究 RBP4 对骨密度的影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 4 月至 2017 年 8 月在我院就诊的 T2DM 汉族患者作为研究对象。对 T2DM 的诊断符合世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 标准,即空腹血糖水平高于 7.0 mmol/L 或 2 h 血糖水平高于 11.1 mmol/L。排除标准:年龄小于 50 岁,肥胖者,患有慢性内分泌系统疾病如甲状腺疾病;患有急性或慢性内科疾病如心脏、肝脏和肾脏疾病;正在使用甾体药物 (泼尼松龙,地塞米松和倍他米松);在过去 6 个月内接受激素疗法 (HT);在过去 2 年中使用抗骨质疏松药物 (如双膦酸盐);有吸烟史或饮酒史者;一年内出现骨折的患者。因此,最终有 204 例患者入选本研究。

1.2 研究方法

详细记录每位患者既往史,包括与骨代谢相关的潜在临床危险因素,如月经、吸烟、饮酒和用药史。

记录患者的体重、身高和血压。体质量指数 (bone mass index, BMI) 的计算方法为体重 (kg) 除以身高的平方值 (以 m 为单位)。至少禁食 10 h,在早上 6:00 收集血液,检测血清中碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、钙、磷和镁的水平。同时检测患者糖化血红蛋白 (HbA1c) 和血清甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 的水平,采用 ELISA 法测定血清 RBP4 水平。通过双能 X 射线吸收测定法 (GE Lunar iDXA, USA) 检测腰椎 1~4 (L₁₋₄), 股骨颈和髁部的骨密度 (g/cm²)。本研究使用世界卫生组织的经典标准来判断是否为骨密度正常、骨量减少或骨质疏松,即 T 值 > -1.0SD, -2.5SD < T 值 < -1.0SD, 或 T 值 < -2.5SD。

1.3 统计学分析

所有统计数据均使用 SPSS 19.0 软件进行分析。数据均以均值和标准差,频率或四分位数间距的中位数表示。通过连续变量的方差分析 (ANOVA) 评估各组之间的差异及其相关结果。卡方检验用于检测分类变量,使用 Pearson 相关系数计算双变量相关性,使用多元线性回归来检测 RBP4 与 BMD 之间的关联。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

正常骨密度为 110 例,骨量减少 69 例,骨质疏松 25 例,绝大多数骨密度异常的患者为女性,见表 1。在年龄、性别、体重、BMI、RBP4、HbA1c 和 ALP 方面,正常骨密度,骨量减少和骨质疏松组之间存在显著差异;但是这些组在糖尿病患病时间,PTH 和钙水平上是相似的。

不同部位 BMD 与临床参数之间的双变量 Pearson 相关性见表 2。钙水平与腰椎和髁部 BMD 呈正相关。相反,碱性磷酸酶显示与 BMD 呈显著负相关。同样,糖尿病的年龄和患病时间与股骨颈和髁部的 BMD 呈负相关,但在腰椎中没有发现关联。在任何部位 HbA1c 和 PTH 与 BMD 没有任何显著的双变量关系。

单因素回归分析显示,在所有部位,性别、体重、BMI、RBP4 和 ALP 均与 BMD 呈正相关 (见表 3)。然而,糖尿病的年龄和患病时间仅与股骨颈和髁部的 BMD 显著相关。钙仅与腰椎和髁部骨密度有关。多元回归分析表明,在对年龄、体重、BMI 和其他骨相关因素进行调整后,血清 RBP4 水平与 BMD 逐渐呈正相关关系。RBP4 与单变量和多元线性回归的

BMD 呈正相关。

表 1 研究对象的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of studied subjects

类别	例数 /n	年龄 /岁	患病 时间 /年	男/ 女	体重 /kg	BMI/ (kg/m ²)	HbA1c/ %	PTH/ (mmol/L)	钙/ (mmol/L)	碱性 磷酸酶/ (U/L)	RBP4/ (μg/mL)	BMD/ (g/cm ²)			T 值			吸烟 /(n/%)	饮酒 /(n/%)
												腰椎	股骨 颈	髌部	腰椎	股骨 颈	髌部		
总数	204	64.34± 9.05	11.50± 3.50	81/ 123	-	26.13± 3.54	8.89± 1.87	36.23± 11.23	2.20± 0.11	73.22± 20.21	49.21± 13.89	1.15± 0.23	0.84± 0.18	0.97± 0.14	0.18± 1.62	-0.64± 1.21	-0.13± 1.23	44/ 21.57	33/ 16.18
正常	110	60.24± 8.15	12.00± 4.50	53/ 57	77.12± 15.35	26.67± 3.76	8.85± 1.65	35.22± 11.35	2.21± 0.16	68.23± 20.12	52.06± 14.57	1.26± 0.19	0.96± 0.13	1.03± 0.18	1.12± 1.42	0.95± 0.14	0.66± 0.87	30/ 27.27	25/ 22.72
骨量 减少	69	66.32± 8.23	11.00± 3.00	26/43	71.23± 13.58	26.36± 3.25	9.1± 1.86	36.76± 11.38	2.25± 0.35	75.56± 19.78	47.43± 14.23	1.05± 0.13	0.75± 0.08	0.85± 0.09	-0.57± 1.27	-1.24± 0.58	-0.83± 0.54	13/ 18.84	8/ 11.59
骨质 疏松症	25	68.21± 8.78	15.00± 2.00	2/23	61.34± 9.78	24.01± 3.25	8.14± 1.84	35.43± 10.30	2.23± 0.12	84.32± 25.33	42.99± 11.23	0.89± 0.13	0.66± 0.08	0.71± 0.09	-1.96± 0.84	-2.44± 0.58	-2.05± 0.65	2/ 8.00	1/4.00
P 值	-	<0.001	0.762	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.562	0.587	0.006	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.013	0.003

表 2 不同部位的 BMD 与临床参数之间的 Pearson 相关分析

Table 2 Pearson's correlation analysis between BMD at various sites and clinical parameters

部位	年龄	体重	BMI	患病时间	HbA1c	RBP4	ALP	钙	PTH
腰椎	-0.111	0.312	0.176	-0.067	-0.043	0.205	-0.211	0.158	-0.034
股骨颈	-0.325	0.317	0.209	-0.197	-0.019	0.232	-0.232	0.097	-0.065
髌部	-0.267	0.343	0.256	-0.147	-0.025	0.282	-0.254	0.132	-0.051

表 3 不同部位 BMD 的单变量和多变量线性回归

Table 3 Univariate and multiple linear regression of BMD at different sites

项目	单元线性回归			多元线性回归		
	腰椎	股骨颈	髌部	腰椎	股骨颈	髌部
年龄/岁	-0.001	-0.007	0.004	-0.001	-0.006	-0.005
性别/(男/女)	0.154	0.101	0.104	0.085	0.067	0.074
患病时间/年	-0.003	-0.003	-0.002	-0.001	-0.002	-0.001
体重/kg	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	0.005
BMI/(kg/m ²)	0.011	0.012	0.015	0.002	0.004	-
HbA1c/%	-0.005	-0.004	-0.003	-	-	-0.001
PTH/(mmol/L)	-0.001	-0.001	-0.001	-0.001	-0.001	0.013
ALP	-0.004	-0.003	-0.002	-0.001	-0.001	0.001
钙	0.359	0.165	0.264	0.387	0.134	0.001
RBP4	0.002	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001

3 讨论

糖尿病是一种代谢紊乱的疾病,脂肪因子在其发病机制中起着举足轻重的作用,同时 RBP4 在糖尿病患者的血清中也出现了显著增加。骨质疏松症的特征是骨密度低,骨脆性增加和骨折风险增加^[10]。有学者发现 RBP4 与青春期后健康男性的骨形成标志物骨钙素之间存在负相关^[11]。然而,在降低腹部脂肪量后,相关性消失,并且在研究中发现 RBP4 与 BMD 之间没有关联。进一步研究^[12]发现 RBP4 在早期颅缝和成骨过程中明显减少。但从未报道过 RBP4 水平与 T2DM 患者骨密度之间的关系。本研究中纳入的 T2DM 患者,对其 BMD 与各种

骨代谢标志物、RBP4 之间的关联进行了系统分析。根据骨密度结果将这些人群分为正常骨密度、骨量减少和骨质疏松症组。笔者研究发现骨密度正常的 T2DM 患者 RBP4 水平高于合并骨量减少和骨质疏松症组,这个结果与国外研究的结果相似^[13]。

在本研究中,进一步的双变量 Pearson 分析表明 RBP4 水平与腰椎、股骨颈和髌部的 BMD 呈正相关。本研究还发现 RBP4 与体重、BMI 和钙呈正相关。这些结果与以往的研究结果高度吻合。在脂肪百分比比较高的肥胖个体中 RBP4 升高^[9],这也是胰岛素抵抗的关键因素^[8]。有研究^[14]发现 BMD 与不依赖 BMI、脂肪量和体重的胰岛素抵抗个体呈正相关。同时有研究^[15]发现 RBP4 水平的升高与肥胖

有关。此外,流行病学数据^[16]表明,高 BMI 与高骨密度密切相关,并且体重减轻可能导致骨质流失,这可能是由于一些脂肪因子,包括 RBP4 的减少。因此,笔者推测 RBP4 可能在糖尿病条件下作为骨形成中的保护性脂肪因子,但这种保护作用是否受循环钙水平或体重的影响需要进一步研究。

除 RBP4 外,笔者还发现正常骨密度组的骨密度和体重均高于骨量减少组和骨质疏松组。双变量 *Pearson* 分析显示,研究中所有患者的体重、BMI 和 BMD 之间呈正相关。肥胖对骨骼的负重效应引起骨骼的机械应力,随后刺激成骨细胞分化^[16]。体重减轻导致系统性内分泌改变,其特征和瘦素对骨组织的正性关系有贡献^[16]。体重减轻可能导致髌部和腰椎骨密度显著下降,超重和肥胖患者的体重减轻干预措施会导致 BMD 显著下降^[17]。这些研究表明,代谢调节,特别是脂肪组织代谢及其脂肪因子如 RBP4,对 BMD 的影响具有关键作用。除 RBP4 外,笔者还研究了 ALP 与钙水平和 BMD 之间的关联。值得一提的是,笔者发现所有患者的循环 ALP 水平与 BMD 之间存在显著负相关。此外,即使在调整其他标志物后,血清钙水平仍与腰椎、股骨颈和髌部的 BMD 显著相关。双变量 *Pearson* 分析显示 ALP 和 RBP4 之间呈负相关趋势,但并没有统计学意义($P < 0.05$)。

总之,笔者的研究结果表明,在所有检测部位,RBP4 血清水平与 BMD 之间存在正相关关系。除了 BMI、体重和钙之外,RBP4 也会对骨量维持起到保护作用。但是本研究也有其缺陷,首先这项研究仅涵盖了少数患有骨质疏松症的 T2DM 患者。另外,由于资源有限,其他脂肪因子和骨代谢标志物并不包括在内,以及来自其他非糖尿病对照受试者的参数也未能提供对本研究有用的信息。

【参 考 文 献】

- [1] Liefde IJD, Klift MVD, Laet CEDHD, et al. Bone mineral density and fracture risk in type - 2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study [J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16 (12) : 1713-1720.
- [2] Shah VN, Harrall KK, Shah CS, et al. Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(9) : 2601-2610.
- [3] Weber DR, Kevin H, Leonard MB, et al. Type 1 Diabetes Is Associated With an Increased Risk of Fracture Across the Life Span: A Population-Based Cohort Study Using The Health Improvement Network (THIN) [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (10) : 1913-1920.
- [4] Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism [J]. *Endocrine J*, 2017, 64(11) : 1043-1053.
- [5] Rubin MR. Skeletal fragility in diabetes [J]. *Ann New York Acad Sci*, 2017, 1402(1) : 18-30.
- [6] Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX Score With Risk of Fracture in Older Adults With Type 2 Diabetes [J]. *JAMA*, 2011, 305(21) : 2184-2192.
- [7] Quadro L, Blaner WS, Hamberger L, et al. The role of extrahepatic retinol binding protein in the mobilization of retinoid stores [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(11) : 1975-1982.
- [8] Abahusain MA. Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects-NEJM [J]. *New Engl J Med*, 2006, 354(24) : 2552-2563.
- [9] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2005, 436(7049) : 356-362.
- [10] Prentice A. Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis [J]. *Public Health Nutr*, 2004, 7(1A) : 227-243.
- [11] Högström M, Nordström A, Nordström P. Retinol, retinol-binding protein 4, abdominal fat mass, peak bone mineral density, and markers of bone metabolism in men: the Northern Osteoporosis and Obesity (NO2) Study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(5) : 765-770.
- [12] Leitch VD, Dwivedi PP, Anderson PJ, et al. Retinol-binding protein 4 downregulation during osteogenesis and its localization to non-endocytic vesicles in human cranial suture mesenchymal cells suggest a novel tissue function [J]. *Histochem Cell Biol*, 2013, 139(1) : 75-87.
- [13] Crespo R, Relea P, Lozano D, et al. Biochemical markers of nutrition in elite-marathon runners [J]. *J Sports Med Phys Fitn*, 1995, 35(4) : 268-272.
- [14] Shanbhogue VV, Finkelstein JS, Bouxsein ML, et al. Association between insulin resistance and bone structure in non-diabetic postmenopausal women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (8) : 3114-3122.
- [15] Rahimlou M, Mirzaei K, Keshavarz SA, et al. Association of circulating adipokines with metabolic dyslipidemia in obese versus non-obese individuals [J]. *Diabetes Metabolic Syndrome*, 2015, 10(1) : S60-S65.
- [16] Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone [J]. *Bone*, 2002, 31(5) : 547-555.
- [17] Zibellini J, Seimon RV, Lee CM, et al. Does Diet-Induced Weight Loss Lead to Bone Loss in Overweight or Obese Adults? A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 30(12) : 2168-2178.

(收稿日期: 2018-03-11; 修回日期: 2018-06-12)