

· 论 著 ·

新疆绝经后 2 型糖尿病女性 SOST 蛋白表达在骨质疏松中诊断价值的研究

赵会荣¹ 李思源² 李军^{1*} 王双³ 李佳佳⁴ 高群⁵

1.石河子大学医学院第一附属医院内分泌代谢科,新疆 石河子 832000

2.石河子大学医学院,新疆 石河子 832000

3.上海杨浦区中心医院内分泌代谢科,上海 200090

4.南阳第二人民医院内分泌代谢科,河南 南阳 473012

5.泰安市中心医院内分泌代谢科,山东 泰安 271000

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 01-0031-05

摘要: **目的** 探讨 SOST 蛋白表达水平与骨代谢的关系及其在骨质疏松(osteoporosis, OP)中的诊断价值,为预防绝经后 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)女性合并 OP 的发生提供依据。**方法** 纳入对象为 135 例新疆绝经后女性,记录其年龄等一般基线资料;全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG)、碱性磷酸酶(ALP)等生化指标;双能 X 线吸收检测法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测定股骨颈及腰椎(L₁₋₄)骨密度(BMD);酶联免疫吸附法(ELISA)测定 SOST 蛋白的表达水平。**结果** (1)与 A 组(277.261±251.144)相比, B 组(785.507±366.941)和 D 组(884.056±631.041)的 SOST 蛋白表达水平高于 A 组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。(2)通过绘制 ROC 曲线显示, SOST 蛋白表达水平诊断 OP 的最佳临界点为 0.479,其对应的 SOST 蛋白水平为 851.31 pg/mL,敏感度为 61.4%,特异性为 86.5%,曲线下面积(AUC)为 0.741(95%可信区间:0.656~0.827);(3)Pearson 相关性分析显示,新疆绝经后 T2DM 女性 SOST 蛋白表达水平与 BMD(L₁₋₄)呈负相关($r=-0.239, P=0.005$)。**结论** (1)新疆绝经后 T2DM 女性 SOST 蛋白表达水平与骨代谢有关,且 SOST 蛋白高表达是腰椎 BMD(L₁₋₄)降低的危险因素。(2)以 SOST 蛋白表达水平 ≥ 851.31 pg/mL 为 OP 的诊断标准,有较大的 AUC 和更高的敏感性。

关键词: SOST 蛋白; 2 型糖尿病; 骨质疏松; 骨密度; 绝经后女性

The value of SOST protein for the diagnosis of osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes

ZHAO Huirong¹, LI Siyuan², LI Jun^{1*}, WANG Shuang³, LI Jiajia⁴, GAO Qun⁵

1.Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of College of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang

2.School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang

3.Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Yangpu Central Hospital, Shanghai 200090

4.Department of Endocrinology and Metabolism, the Second People's Hospital of Nanyang, Nanyang 473012, He'nan

5.Department of Endocrinology and Metabolism, Taian Central Hospital, Taian 271000, Shandong, China

* Corresponding author: LI Jun, Email: xjljun@163.com

Abstract: Objective To explore the expression of SOST protein for the diagnosis of osteoporosis and to analyse the relationship between the expression of SOST protein and bone mineral density (BMD) and bone metabolism markers in postmenopausal women with type-2 diabetes mellitus (T2DM), and to provide a basis for prevention and treatment of the disease. **Methods** A total of 135 postmenopausal women were included in the study. The data at the baseline were collected. The clinical biochemical data such as fasting plasma glucose (FPG) and alkaline phosphatase (ALP) were determined. BMD of the femoral neck and lumbar spine (L₁₋₄) was measured using dual energy X-ray (DEXA). The expression level of SOST protein was determined with enzyme-linked

基金项目: 新疆生产建设兵团区域创新引导计划(2018BB040);石河子大学成果转化与技术推广项目(CGZH201911)

* 通信作者: 李军, Email: xjljun@163.com

immunosorbent assay (ELISA). **Results** (1) The expression level of SOST protein was higher in group B (785.507 ± 366.941) and group D (884.056 ± 631.041) than that in group A (277.261 ± 251.144), and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). (2) According to ROC curve, the optimal critical point for SOST protein expression level to diagnose OP was 0.479, and its corresponding SOST protein level is 851.31 pg/mL. The sensitivity was 61.4%, the specificity was 86.5%, and the area under the curve (AUC) was 0.741 (95% confidence interval: 0.656–0.827). (3) Pearson correlation analysis showed that the expression level of SOST protein was negatively correlated with BMD (L1–4) in postmenopausal T2DM women in Xinjiang ($r = -0.239$, $P = 0.005$). **Conclusion** (1) The expression of SOST protein may be related to bone metabolism and the high expression of SOST protein is a risk factor for reduced lumbar BMD (L1–4) in postmenopausal women with type 2 diabetes in Xinjiang. (2) The expression level of SOST protein ≥ 851.31 pg/mL as the diagnostic criterion of OP exists a larger AUC and higher sensitivity. **Key words:** SOST protein; diabetes mellitus type 2; osteoporosis; bone mineral density; postmenopausal women

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以慢性高血糖为特征的全身代谢紊乱性疾病, 遗传易感性在该病的发展中扮演着重要角色^[1]。骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是一种全身性骨疾病, 其特点是骨密度 (bone mineral density, BMD) 降低, 骨折风险增加^[2], 女性绝经后骨质疏松症是最常见的 OP, 与雌激素缺乏有关^[3]。硬化蛋白 (sclerostin, SOST) 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制因子之一, 是调节骨代谢和糖代谢的重要因子^[4], 与其信号通路中的共受体 LRP5/6 具有较高的亲和力, 通过抑制 Wnt 信号通路激活, 从而抑制骨的形成^[5], 关于 SOST 蛋白表达水平与绝经后 T2DM 女性骨代谢的关系及其诊断价值的研究鲜有报道。因此, 本研究探讨 SOST 蛋白表达水平与新疆绝经后 T2DM 女性骨代谢的关系及其对 OP 的诊断价值, 为预防 T2DM 合并 OP 的发生提供理论指导。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 7 月至 2019 年 7 月, 新疆石河子大学医学院第一附属医院门诊收治的 135 例绝经后女性为研究对象。研究过程中, T2DM 按照 1999 年 WHO 推荐的诊断标准, BMD 按照 1994 年 WHO 推荐的诊断标准, 骨量正常: BMD 与健康同性别峰值骨量的比较小于一个标准差, 即 T 值 ≥ -1.0 SD; 骨量减少: -2.5 SD $< T$ 值 < -1.0 SD; OP: T 值 ≤ -2.5 SD; 严重骨质疏松: T 值 ≤ -2.5 SD 合并脆性骨折。依据 T2DM 病史或 OGTT 分为糖耐量正常组和 T2DM 组, 再根据双能 X 线吸收检测法 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 检测结果将研究对象分为糖耐量正常伴骨量正常组 (A 组, 26 例)、糖耐量正常伴骨量异常组 (B 组, 28 例)、T2DM 伴骨量正常组 (C 组, 26 例) 及 T2DM 伴骨量异常组 (D 组, 55 例)。有以下其一的患者排除本次研究: 患有各种

可能对骨代谢有直接影响或者间接影响的疾病; 免疫系统疾病以及 1 型糖尿病; 患有严重的心脏、肝脏、肾脏疾病; 患有影响维生素 D 吸收和影响钙质吸收的消化道疾病; 有影响正常骨代谢的用药史; 各种恶性肿瘤和癌症; 其他先天性骨质疏松症。本文所开展的研究通过伦理委员会审批, 并所有参与研究的患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

对患者的年龄、身高、体重、腰围、绝经时间以及臀围进行记录, 计算 BMI = 体重/身高² (kg/m^2)、腰臀比 (WHR) = 腰围/臀围。禁食 12 h, 于次日晨抽取肘静脉血 5 mL。采用罗氏全自动生化分析仪 (型号 Modular DPP-H7600) 测定钙 (Ca)、磷 (P)、碱性磷酸酶 (ALP)、空腹血糖 (FPG)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C); 高压液相色谱法 (HPLC) 测定糖化血红蛋白 (HbA1c); 双能 X 线吸收检测 (DXA) (型号为 Prodigy) 法测定腰椎 L1–L4 BMD、股骨颈 BMD; 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) (购自武汉博士德生物有限公司) 测定 SOST 蛋白的表达水平。

1.3 统计学处理

操作软件 SPSS 19.0 对数据进行统计处理, 服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用协方差分析; 绘制 ROC 曲线, 获取 SOST 蛋白表达水平诊断 OP 的最佳临界点及 AUC 等指标; SOST 蛋白表达水平与 BMD 的相关性分析采用 Pearson 相关。

2 结果

2.1 临床指标的比较

2.1.1 组间基线指标的比较: 与 A 组相比, B 组和 D 组患者的年龄、绝经年限高于 A 组, 组间对比具有统计学差异 ($P < 0.05$)。基线不齐全, 采用协方差分析进一步比较相关生化指标。见表 1。

表 1 各组组间基线指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of baseline indicators among the groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄/岁	绝经年限/年	BMI/(kg/m ²)	WHR
A 组	65.62±8.18	15.73±7.94	25.66±3.02	0.87±0.18
B 组	69.71±7.26*	19.71±7.26*	25.68±4.72	0.88±0.08
C 组	66.52±7.54	16.70±7.08	27.08±3.99	0.90±0.05
D 组	70.44±6.44**	20.44±6.44**	25.68±3.46	0.91±0.06

注:与 A 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。表 2 经协方差分析后组间各生化指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of biochemical indexes among the groups after covariance analysis ($\bar{x}\pm s$)

组别	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	ALP (U/L)	L1-L4 BMD (g/cm ²)	股骨颈 BMD (g/cm ²)
A 组	5.18± 2.13	5.92± 1.06	2.50± 1.52	1.35± 0.33	3.06± 1.01	2.27± 0.14	1.09± 0.79	80.26± 21.26	1.189± 0.150	0.882± 0.180
B 组	5.15± 2.11	5.98± 1.04	1.51± 1.50*	1.31± 0.33	3.17± 0.99	2.29± 0.14	1.07± 0.78	82.13± 20.99	0.845± 0.140**	0.715± 0.190**
C 组	7.60± 2.13**	7.19± 1.05**	2.26± 1.52	1.18± 0.33	3.18± 1.01	2.25± 0.14	1.11± 0.79	72.37± 21.18	1.217± 0.150	0.801± 0.190
D 组	7.50± 2.13**	7.50± 1.05**	1.70± 1.52*	1.21± 0.33	3.47± 1.01	2.28± 0.14	1.24± 0.79	73.79± 21.21	0.911± 0.150**	0.754± 0.190**

注:与 A 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

2.2 组间 SOST 蛋白表达水平比较

研究结果显示,与 A 组(277.261 ± 251.144)相比,B 组(785.507 ± 366.941)和 D 组(884.056 ± 631.041)的 SOST 蛋白表达水平高于 A 组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。见图 1。

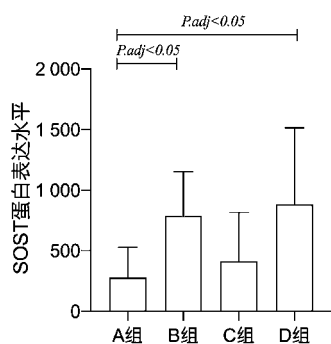


图 1 组间 SOST 蛋白表达水平比较

Fig. 1 Comparison of SOST protein expression levels among the groups

2.3 SOST 蛋白表达水平与 BMD 的 Pearson 相关性分析

研究结果显示,新疆绝经后 T2DM 女性 SOST 蛋白表达水平与 L1-L4 BMD 呈负相关($r=-0.239$, $P=0.005$);未发现 SOST 蛋白表达水平与股骨颈

2.1.2 经协方差分析后组间各生化指标的比较:与 A 组相比,糖代谢指标的比较结果显示,C 组和 D 组的 FPG 和 HbA1c 高于 A 组,差异有统计学意义($P<0.01$);脂代谢指标的比较结果显示,B 组和 D 组的 TG 低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$);BMD 的比较结果显示,B 组和 D 组 BMD 低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

BMD 相关。见图 2。

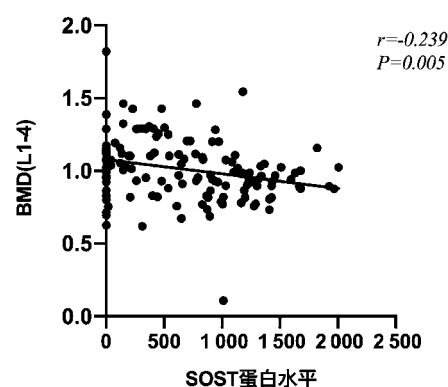


图 2 SOST 蛋白水平与 BMD 的 Pearson 相关性分析

Fig. 2 Pearson correlation analysis between SOST protein level and BMD

2.4 SOST 蛋白表达水平在诊断 OP 中的价值

通过绘制 ROC 曲线显示,SOST 蛋白表达水平诊断 OP 的最佳临界点为 0.479,其对应的 SOST 蛋白水平为 851.31 pg/mL,此时 SOST 蛋白表达水平诊断 OP 的敏感度为 61.4%,特异性为 86.5%,AUC 为 0.741(95%可信区间:0.656~0.827)。见图 3。

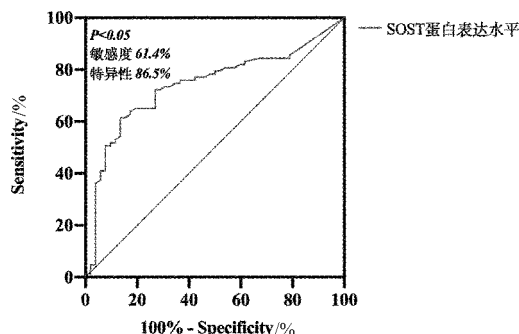


图 3 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve

3 讨论

OP 的高发病率、高致残率给人们带来沉重的经济负担^[6],绝经后 T2DM 女性易并发 OP^[7]。目前尚不能确定 T2DM 可以导致 BMD 的降低。但越来越多的研究表明,T2DM 可导致骨脆性的增加^[8],也可以促进 T2DM 合并 OP 的发生^[9]。T2DM 并发 OP 其发病机制是多因素的,常受遗传和环境因素的共同影响。Wnt 信号通路是参与生物生长和发育的基础信号通路,在细胞的生长、分化、增殖和凋亡中起重要作用^[10]。SOST 蛋白作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制因子之一,是调节骨代谢和糖代谢的重要因子,与其信号通路中的共受体 LRP5/6 具有较高的亲和力,通过抑制 Wnt 信号通路激活,从而抑制骨的形成^[4-5]。SOST 蛋白主要由骨细胞分泌^[11],SOST 基因缺失的患者表现为骨量增加^[12]。但目前关于 SOST 蛋白的研究结果尚不一致,在一项对老年妇女^[13]的研究中发现,SOST 蛋白表达水平与 BMD 和骨微结构呈正相关,景春贝等^[14]观察到 SOST 蛋白与中老年 T2DM 患者腰椎和股骨颈的 BMD 无相关性。但是本研究进行 SOST 蛋白表达水平与 BMD 的 Pearson 相关性分析时发现,绝经后 T2DM 女性 SOST 蛋白表达水平与 BMD (L1-L4) 呈负相关($r = -0.239, P = 0.005$),提示 SOST 蛋白高表达是腰椎 BMD (L1-L4) 降低的危险因素,可能是由于 SOST 基因多态性或突变导致 SOST 蛋白高表达,竞争性结合 LRP5/6,抑制 Wnt 信号通路的激活,从而导致 BMD 的降低。

程力等^[15]研究发现,绝经后 T2DM 女性合并 OP 者 SOST 蛋白表达水平明显增高。本研究在对新疆绝经后 T2DM 女性的研究中发现,与对照组(A 组)相比,骨量异常组(B 组)和 T2DM 伴骨量异常

组(D 组)的 SOST 蛋白表达水平高于对照组(A 组),提示新疆绝经后 T2DM 女性 SOST 蛋白表达水平与骨代谢有关,且 T2DM 合并骨量异常患者 SOST 蛋白水平增高,与 Juan 等^[16]研究结果一致,再次证实 SOST 蛋白与骨代谢密切相关,起抑制成骨细胞的作用,导致骨量减少。通过绘制 ROC 曲线发现,SOST 蛋白水平诊断 OP 的最佳临界点取 0.479,其对应的 SOST 蛋白水平为 851.31 pg/mL,有较大的 AUC 和更高的敏感性。因此,对于易发生骨量异常的高危人群予以早期筛查 SOST 蛋白水平并提前干预,有助于预防 OP 的发生和发展。

综上所述,新疆绝经后 T2DM 女性 SOST 蛋白表达水平与骨代谢可能有关,且 SOST 蛋白高表达是腰椎 BMD (L1-L4) 降低的危险因素。因此,对于绝经后 T2DM 女性应注意筛查,提早干预,预防 OP 的发生。

【参考文献】

- [1] Niyazy MM. The role of FAT MASS and obesity association locus "Flo" gene polymorphism in susceptibility to development of type 2 diabetes and obesity in selected sudanese population [J]. Unicaen Fr, 2015, 33(33):139-150.
- [2] Angulo Tabernero M, Fernández Letamendi T, Hidalgo Mendia B, et al. Fracturas osteoporóticas de ramas pélvicas: ¿Son una lesión benigna? Osteoporotic pubic rami fracture: a benign injury? [J]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba, 2018, 75(1):12-18.
- [3] 刘丽晶.绝经后骨质疏松症患者性激素、细胞因子及骨代谢指标的变化及关系[J]. 医学信息, 2016, 29(17):366-367.
- [4] 渠昕,楚淑芳,赵恒侠,等.滋肾降糖丸对肾阴虚证 2 型糖尿病患者血清硬化蛋白的影响[J]. 新中医, 2018, 50(5):51-54.
- [5] Agostino G, Filippo P, Ivana P, et al. The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (sclerostin and Dickkopf-1) and carotid intima-media thickness in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes & Vascular Disease Research, 2014, 11(1):48-52.
- [6] Wang P, Abdin E, Shafie S, et al. Estimation of prevalence of osteoporosis using OSTA and its correlation with sociodemographic factors, disability and comorbidities[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(13):2338.
- [7] Chen H, Li X, Yue R, et al. The effects of diabetes mellitus and diabetic nephropathy on bone and mineral metabolism in T2DM patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 100(2):272-276.
- [8] Marin C, Luyten FP, Van der Schueren B, et al. The impact of type 2 diabetes on bone fracture healing[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9:6.
- [9] 应大文,刘芳, YINGDa-wen, 等.糖尿病与骨质疏松的相关性研究进展[J]. 实用预防医学, 2015, 22(10):1275-1278.
- [10] 徐伟丽,牛玲玲,王文侠,等.经典 Wnt 信号通路对骨代谢的

- 调节作用[J].中国骨质疏松杂志, 2016, 22(3): 376-380.
- [11] Van Lierop AH, Moester MJ, Hamdy NA, et al. Serum dickopf1 levels in sclerostin deficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2): E252-E256.
- [12] Van Lierop AH, Hamdy NA, Van Egmond ME, et al. Van buchem disease: clinica, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(4): 848-854.
- [13] Daniele G, Winnier D, Mari A, et al. Sclerostin and insulin resistance in prediabetes: Evidence of a cross talk between bone and glucose metabolism [J]. Diabetes Care, 2015, 38(8): 1509-1517.
- [14] 景春贝, 江艳芳, 赵志刚, 等. 中老年 2 型糖尿病患者血清骨硬化蛋白和体脂肪率与骨骼的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016(4): 378-380.
- [15] 程力, 常九州, 周卫东. 绝经后 2 型糖尿病患者骨硬化蛋白、PINP、CTX 与骨密度相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 874-878.
- [16] Juan XX, Shen L, Ping YY, et al. Serum sclerostin levels associated with lumbar spine bone mineral density and bone turnover markers in patients with postmenopausal osteoporosis [J]. Chin Med J, 2013, 126(13): 2480-2484.
- (收稿日期: 2020-05-12; 修回日期: 2020-06-04)

(上接第 5 页)

【参 考 文 献】

- [1] 乔久涛, 关德宏, 王冬艳, 等. 左归丸对成骨细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(7): 1052-1056.
- [2] 王箭, 林启旺, 白玉玲, 等. 氧化应激和骨代谢水平与老年原发性骨质疏松症间的相互关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 192-195, 202.
- [3] 娄爱菊, 吴炜戎, 何可人, 等. 晚期氧化蛋白产物通过 NADPH 氧化酶途径诱导 MC3T3-E1 细胞产生 ROS[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(5): 405-410.
- [4] 罗雅馨, 毕浩然, 陈晓旭, 等. 间充质干细胞来源外泌体与再生医学: 无细胞疗法临床应用的未来[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(19): 3055-3062.
- [5] Veronesi F, Borsari V, Sartori M, et al. The use of cell conditioned medium for musculoskeletal tissue regeneration [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(6): 4423-4442.
- [6] 陈凯, 曹伟, 王阶. 关于提高骨髓间充质干细胞移植存活率的思考[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(31): 3478-3480.
- [7] 董峰, 杨佳, 李向阳, 等. 镉通过引发氧化应激和线粒体损伤诱导 PK-15 细胞凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34(11): 1185-1193.
- [8] 叶伟, 葛忆秦, 徐侃. MSCs 线粒体转移对脑缺血后损伤修复的作用研究[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2019, 9(3): 173-181.
- [9] Bunpetch V, Zhang ZY, Zhang X, et al. Strategies for MSC expansion and MSC-based microtissue for bone regeneration[J]. Biomaterials, 2019, 196: 67-79.
- [10] 王剑, 王钢, 陈天宇, 等. 异补骨脂素对小鼠骨髓基质干细胞成骨和成脂分化影响及其机制的相关研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2015, 17(12): 1078-1085.
- [11] Dorn G, Kitsis R. The mitochondrial dynamism-mitophagy-cell death interactome: multiple roles performed by members of a mitochondrial molecular ensemble[J]. Circ Res, 2015, 116(1): 167-182.
- [12] 程韶, 舒冰, 赵永见, 等. 氧化应激对骨重建的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(10): 1478-1482.
- [13] Wang L, Qing L, Liu H, et al. Mesenchymal stromal cells ameliorate oxidative stress-induced islet endothelium apoptosis and functional impairment via Wnt4- β -catenin signaling[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 188.
- [14] Zhu SY, Zhuang JS, Wu Q, et al. Advanced oxidation protein products induce pre-osteoblast apoptosis through a nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent, mitogen-activated protein kinases-mediated intrinsic apoptosis pathway [J]. Aging Cell, 2018, 17(4): e12764.
- [15] Jiang D, Gao F, Zhang Y, et al. Mitochondrial transfer of mesenchymal stem cells effectively protects corneal epithelial cells from mitochondrial damage [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(11): e2467.
- (收稿日期: 2020-04-12; 修回日期: 2020-05-30)