

· 论 著 ·

血清 S1P 与绝经后 2 型糖尿病患者骨密度和骨代谢指标之间的相关性研究

周娃娃*, 符爱贞 程虹 邢少宁 邱慧玲

海口市妇幼保健院妇产科, 海南 海口 571100

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 02-0217-04

摘要: **目的** 探讨血清 1-磷酸鞘氨醇(S1P)与绝经后 2 型糖尿病患者骨密度(bone mineral density, BMD)和骨代谢指标之间的相关性。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2019 年 12 月期间在海口市妇幼保健院就诊的绝经后 2 型糖尿病女性, 收集患者一般临床资料和获取其血液标本, 检测生化指标、S1P 和髋部、腰椎骨密度。**结果** 最终选取 130 名血糖控制较好的绝经后 2 型糖尿病女性参与本研究, 年龄为(59.3±8.9)岁, 血糖为(8.75±1.5)mmol/L; S1P 平均浓度为(6.46±0.78)μmol/L。相关分析表明 S1P 与腰椎(L₁₋₄)、全髋和股骨颈 BMD 呈显著负相关(*P*均<0.05)。多步逐步回归分析表明, 血清 S1P 和 I 型胶原交联 C 末端肽(β-CTX)与腰椎(L₁₋₄)、全髋和股骨颈 BMD 密切相关; 而血清 S1P 和 β-CTX 是各部位 BMD 独立危险因素。**结论** 1-磷酸鞘氨醇与绝经后 2 型糖尿病女性骨密度和 β-CTX 水平密切相关。

关键词: 1-磷酸鞘氨醇; 生化指标; 2 型糖尿病; 骨密度

The Correlation between S1P and bone mineral density and bone metabolism index in postmenopausal patients with type 2 diabetes

ZHOU Wawa*, FU Aizhen, CHENG Hong, XING Shaoning, QIU Huiling

Department of Obstetrics and Gynecology, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou 571100

* Corresponding author; ZHOU Wawa, Email: 3426871883@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the correlation between Sphingosine 1-phosphate (S1P) and bone metabolism index and bone mineral density (BMD) in postmenopausal patients with type 2 diabetes. **Methods** Women with postmenopausal type 2 diabetes who visited our hospital from February 2018 to December 2019 were selected to collect general clinical data and obtain blood samples from patients. Biochemical indicators were measured, as well as S1P and hip and lumbar bone density. **Results** Finally, 130 postmenopausal women with type 2 diabetes with good blood glucose control were selected to participate in this study. The age was (59.3 ± 8.9) years old. The average concentration of blood glucose was (8.75 ± 1.5) mmol/L and the average S1P was (6.46 ± 0.78) μmol/L. S1P was negatively correlated with BMD of lumbar vertebrae (L₁₋₄), total hip and femoral neck (all *P*<0.05). Multi-step stepwise regression analysis showed that serum S1P and type I collagen cross-linked C-terminal peptide (β-CTX) were closely related to lumbar vertebra (L₁₋₄), total hip and femoral neck BMD, while serum S1P and β-CTX were the independent risk factors for BMD. **Conclusion** Sphingosine 1-phosphate is closely related to bone mineral density and β-CTX levels in postmenopausal women with type 2 diabetes.

Key words: sphingosine 1-phosphate; biochemical indicators; type 2 diabetes; bone mineral density

过去十年的一些研究^[1-4]表明, 骨骼与控制能量代谢的葡萄糖稳态等重要生理状态密切相关。近年来有越来越多的学者关注骨骼的内分泌作用。血浆 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)是一

种生物活性溶血磷脂, 自分泌-旁分泌信号分子, 在许多细胞类型中调节多种细胞过程, 包括迁移、增殖、分化和凋亡^[5-6]。S1P 作为骨吸收和形成之间的耦合因子, 在骨代谢中起重要作用。它也是由破骨细胞产生的, 刺激骨母细胞的增殖、迁移和存活, 可能刺激骨形成^[5-6]。相反, S1P 通过在破骨细胞和 T 细胞中诱导核因子-κB 配体(RANKL)的受体激活

* 通信作者: 周娃娃, Email: 3426871883@qq.com

剂来增强破骨细胞生成^[7]。这些研究结果表明 S1P 可以影响骨吸收,导致骨质疏松的发生^[8]。在最近的一项病例对照研究中,69 例绝经后椎体骨折女性 S1P 水平明显高于年龄和体质量指数 (body mass index, BMI) 匹配的 69 例非骨折对照组, S1P 与 BMD 呈负相关,与骨吸收标志物呈正相关^[9]。这些数据表明,血清 S1P 水平有可能成为骨质疏松症的潜在标志物。但是血清 S1P 水平和绝经后 2 型糖尿病妇女骨密度 (bone mineral density, BMD) 与骨代谢之间关系的研究有限,因此本研究的目的是观察绝经后 2 型糖尿病妇女血清 S1P 水平与 BMD 及骨代谢指标之间的关系。

1 材料和方法

1.1 研究方案

选取 130 名 2018 年 2 月至 2019 年 12 月在海口市妇幼保健院已经确诊的、且血糖控制较好的绝经后 2 型糖尿病女性作为 2 型糖尿病组。疾病病程至少超过 1 年,而且 BMI 在正常范围内。纳入标准:绝经后状态女性 (闭经超过 5 年) 和年龄低于 65 岁者 (排除老年骨质疏松症)。排除标准:患有肾、肝或心脏功能障碍者;患有骨病或继发性骨质疏松症、癌症者;使用糖皮质激素、抗惊厥药或抗吸收药者。同时纳入 100 名健康绝经后女性作为对照组。该研究得到医院伦理委员会批准 (2018-243),所有参与者都签署了知情同意书。

1.2 检测指标

分别使用电子秤检测受试者的体重和身高。在禁食 8 h 过夜后,于第二天早上 8:00-9:00 之间收集血样。将血浆储存在 -80 °C 冰箱中用于随后测定和分析血浆葡萄糖、骨代谢指标。通过高效液相色谱法 (Bio-Rad 公司,美国) 测定糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 水平,并通过葡萄糖氧化酶技术测量血糖水平。用 Hitachi 747 分析仪通过标准酶法测量血脂水平,包括血清高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油和总胆固醇水平。使用 Roche 自动电化学发光系统 (Roche Diagnostics GmbH, 德国) 检测血清 I 型胶原交联 C 末端肽 (β -CTX)、25-羟基维生素 D [$25(\text{OH})\text{D}$] 和甲状旁腺素 (PTH) 水平;使用 ELISA 试剂盒 (Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT, USA) 测量 S1P; CV 为 2.3%~4.0%。

使用 DXA (Lunar Prodigy, GE Healthcare, Madison, WI, USA) 测量受试者腰椎 (L_{1-4})、股骨颈

(FN) 和全髋 (TH) 的 BMD。使用 Prodigy enCORE 软件 (ver. 6.70, standard-array mode; GE Healthcare) 分析数据。整个研究过程中,在 BMD 测量中没有观察到明显的偏差,并且腰椎 BMD 测量的 CV 为 0.8%~1.0%。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 20.0 版本 (SPSS, Chicago, IL, USA) 进行统计分析。使用 Shapiro-Wilk 检验对所有连续变量进行测试确定是否正态分布;正态分布变量被表示为 $\bar{x} \pm s$ 。Pearson 分析及偏相关分析用于评估各种临床参数与血 S1P 和 BMD 之间的关系。为了分析可能影响骨密度的各种因素,进行了多元逐步回归分析以确定独立参数。 $P < 0.05$ 表示比较差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

所有受试者的一般临床参数和血液检测指标如表 1 所示。在 130 名绝经后 2 型糖尿病妇女中,年龄为 (59.3 ± 8.9) 岁,血糖为 (8.75 ± 1.5) mmol/L; S1P 平均浓度为 (6.46 ± 0.78) $\mu\text{mol/L}$ 。和对照组比较,糖尿病组的 S1P 明显升高,而各部位骨密度明显降低,比较差异有统计学意义。

表 1 2 型糖尿病患者的临床特征 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The Clinical characteristics of patients with type 2 diabetes ($\bar{x} \pm s$)

参数	糖尿病组 ($n=130$)	对照组 ($n=100$)	P 值
年龄/年	59.3 ± 8.9	58.5 ± 8.3	0.056
身高/cm	153.51 ± 6.36	154.12 ± 6.17	0.823
体重/kg	55.62 ± 8.59	56.54 ± 8.12	0.149
钙/(mmol/L)	2.34 ± 0.25	2.37 ± 0.24	0.085
磷/(mmol/L)	1.16 ± 0.18	1.17 ± 0.13	0.063
$25(\text{OH})\text{D}/(\text{ng/mL})$	19.58 ± 2.42	30.58 ± 2.48	<0.001
$\beta\text{-CTX}/(\text{ng/mL})$	442.98 ± 59.87	314 ± 59.87	0.002
PTH/(pg/mL)	40.78 ± 5.76	35.34 ± 5.54	0.003
LDL-C/(mmol/L)	22.34 ± 0.53	22.65 ± 0.67	0.114
HDL-C/(mmol/L)	1.17 ± 0.23	1.14 ± 0.24	0.236
TG/(mmol/L)	1.31 ± 0.60	1.35 ± 0.63	0.956
TC/(mmol/L)	4.15 ± 0.74	4.13 ± 0.75	0.366
血糖/(mmol/L)	8.75 ± 3.5	5.75 ± 2.2	<0.001
血肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	55.41 ± 14.81	53.21 ± 14.46	0.562
血尿酸/($\mu\text{mol/L}$)	297.62 ± 71.47	292.65 ± 57.54	0.089
HbA1c/%	8.28 ± 1.35	5.65 ± 1.12	<0.001
S1P/($\mu\text{mol/L}$)	6.46 ± 0.78	4.76 ± 0.64	<0.001
腰椎 L_{1-4} BMD/(g/cm^2)	0.78 ± 0.14	0.82 ± 0.34	<0.001
股骨颈 BMD/(g/cm^2)	0.62 ± 0.11	0.81 ± 0.15	<0.001
总髋骨密度/(g/cm^2)	0.66 ± 0.12	0.79 ± 0.17	<0.001

2.2 BMD 和 S1P 的关系以及与其他生化参数的相关性

为了进一步探讨影响 BMD 的潜在因素,在 BMD 与其他潜在影响因素之间进行了相关分析。如表 2 所示,S1P 与腰椎、总髌和股骨颈 BMD 呈显著负相关(P 均 <0.05)。

表 2 人体测量和生化参数与骨密度的相关性

Table 2 The Correlation between anthropometric and biochemical parameters and bone mineral density

参数	腰椎 L ₁₋₄		股骨颈		总髌骨密度	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	-0.390	0.044*	-0.161	0.443	-0.393	0.042*
钙	0.372	0.067	-0.041	0.846	0.292	0.157
磷	-0.259	0.210	-0.441	0.027*	-0.355	0.082
25(OH)D	0.222	0.287	-0.092	0.663	0.388	0.046*
PTH	-0.207	0.321	-0.088	0.676	-0.023	0.914
β -CTX	0.534	0.006*	0.230	0.007	0.278	0.009
S1P	-0.401	0.007*	-0.212	0.002*	-0.424	0.001*
血糖	-0.674	0.624	-0.324	0.065	-0.534	0.645
HbA1c	-0.324	0.076	-0.558	0.096	-0.578	0.086

注:r 值代表相关性,P 值代表显著性;* $P<0.05$ 表示有相关性。

2.3 不同部位 BMD 相关的预测独立参数

为了消除混杂因素之间的影响并确定独立的危险因素,多元逐步回归分析表明,血清 β -CTX 和 S1P 与腰椎、股骨颈、全髌 BMD 密切相关,而血清 S1P 及 β -CTX 是腰椎、股骨颈、全髌 BMD 独立相关的因素(表 3)。

表 3 股骨颈及全髌 BMD 独立相关影响因素的多元逐步回归分析

Table 3 The Multivariate stepwise regression analysis of independent related factors of femoral neck and total hip BMD

参数	独立变量	标准化 β	t 值	P 值
腰椎 L ₁₋₄	β -CTX	0.507	3.362	0.002
	S1P	-0.407	2.696	0.012
股骨颈	β -CTX	0.396	2.284	0.030
	S1P	-0.345	1.654	0.005
全髌	β -CTX	0.543	2.623	0.016
	S1P	-0.466	2.114	0.021

3 讨论

骨重塑是一个耦合过程,包括破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成,并积极参与整个生命周期。骨骼是一个新陈代谢活跃的器官,越来越多的证据表明,骨骼和其他器官之间存在着交互作用。本研究表明,即使在调整了可能的混杂因素后,S1P 水平和腰椎及髌部的骨密度仍呈负相关。本研究的一个创新之处在于研究了绝经后 2 型糖尿病妇女骨密度与血浆 S1P 水平之间的关系。本研究中检测的血浆 S1P 水平与近期报道^[10]的韩国绝经后妇女的血浆 S1P 水

平相似,结果也与该报道中韩国绝经后妇女较高的血浆 S1P 水平与较高的骨质疏松风险相一致。

本研究观察到糖尿病患者 S1P 水平升高,且与年龄呈正相关,同样证实了之前在韩国女性中的研究^[10]。但 S1P 水平和骨密度降低风险之间的联系机制尚不清楚。S1P 通过诱导破骨细胞的形成来介导骨破坏。S1P 存在一个梯度,在这个梯度中,血液中的 S1P 比骨髓中的 S1P 更丰富。当这两个组织之间的 S1P 水平差异增大时,破骨细胞前体在骨髓腔中的存在会增加,从而促进了骨吸收^[11]。因此,随着血液 S1P 水平的升高,骨吸收被促进,导致骨密度降低,从而导致更高的骨质疏松症风险^[9]。此外,S1P 水平升高可能导致成骨细胞依赖的破骨细胞生成增强,这通常与骨量丢失有关。这些机制与笔者目前的观察是一致的,即较高的血浆 S1P 水平与 β -CTX 相关,而在不同研究部位,血浆 S1P 水平与骨密度呈负相关。可能有一种或两种机制参与了 S1P 对骨骼的影响。然而,由于 S1P 在骨髓血浆中的水平低于循环中的水平,因此 S1P 系统机制比自分泌机制更具有临床意义。

在本研究中,血浆 S1P 水平与骨密度密切相关,即使在对年龄进行调整后也是如此。这些观察结果可以用 S1P 对骨吸收的潜在影响来解释。因此,在骨吸收相对较高的绝经后妇女中,破骨活性的增加会导致骨质量和微结构的恶化,引起骨质疏松症风险的增加。综上所述,这些观察结果证明 S1P 能控制破骨细胞前体的迁移运输,动态调节骨矿物质的动态平衡,并可能为确定破骨细胞形成的关键控制点^[11]。

当然本研究也存在一定的局限性,包括所有 2 型糖尿病女性均为血糖水平控制较好且体质指数均在正常范围之内的女性,不能推广到其它女性;本研究为横断面研究,不能确定 S1P 水平与骨代谢的因果关系;S1P 和年龄呈正相关,但 S1P 的产生减少、清除和(或)激素变化均可能影响 S1P 水平^[10];不能排除如饮食、血糖和(或)其他生活方式因素改变。在这些方面还需要进一步的深入探讨。

总之,本研究结果表明,S1P 以及 β -CTX 与绝经后 2 型糖尿病患者的髌部和股骨颈骨密度存在负相关。

【参考文献】

- [1] 庄铭城,王小燕,林泽伟.不同年龄段健康人群骨代谢指标 I 型前胶原 N 末端前肽的特点分析[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(2):268-272.

(下转第 224 页)

- prone to re-fracture? [J]. *Asian Spine Journal*, 2018, 12(3): 524-532.
- [4] Zhu W, Yang ML, Yang GY, et al. Changes in serum runt-related transcription factor 2 levels after a 6-month treatment with recombinant human parathyroid hormone in patients with osteoporosis [J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2012, 35(6):602-606.
- [5] 方朝晖, 刘健, 章小平, 等. 骨疏灵改善维甲酸诱导的骨质疏松症大鼠骨质代谢作用的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2000, 6(5):40-42.
- [6] Lekamwasam S, Chandran M, Subasinghe S. Revised FRAX®-based intervention thresholds for the management of osteoporosis among postmenopausal women in Sri Lanka [J]. *Archives of Osteoporosis*, 2019, 14(1):33.
- [7] 张健, 张伟. 不同炮制方法对补骨脂中抗骨质疏松成分含量水平的影响[J]. *陕西中医*, 2018, 39(11):168-171.
- [8] 刘颖, 袁晓美, 毕亚男, 等. 补骨脂对维甲酸诱导的大鼠骨质疏松的治疗[J]. *实验动物科学*, 2018, 35(1):44-47.
- [9] Cheng M, Liang XH, Wang QW, et al. Ursolic acid prevents retinoic acid-induced bone loss in rats [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2019, 25(3):210-215.
- [10] Yin Q, Wang J, Fu Q, et al. CircRUNX2 through has-miR-203 regulates RUNX2 to prevent osteoporosis [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(12):6112-6121.
- [11] Shan Y, Wang L, Li G, et al. Methylation of bone SOST impairs SP7, RUNX2, and ER α transactivation in patients with postmenopausal osteoporosis [J]. *Biochemistry and Cell Biology*, 2019, 97(4):369-374.
- [12] Zheng X, Zhang Y, Guo S, et al. Dynamic expression of matrix metalloproteinases 2, 9 and 13 in ovariectomy-induced osteoporosis rats [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 16(3):1807-1813.
- [13] Huang Y, Zhang X, Du K, et al. Inhibition of β -catenin signaling in chondrocytes induces delayed fracture healing in mice [J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2012, 30(2):304-310.
- [14] 王艳娇, 马厚勋, 李宝善, 等. 腺相关病毒介导的 klotho 基因表达对去势大鼠骨 Runx2 及 MMP-13 表达的影响[J]. *基础医学与临床*, 2012, 32(5):487-492.
- [15] Jian Wang, Gang Wang, Li Gong, et al. Is opsorale regulates PPAR γ /WNT to inhibit oxidative stress in osteoporosis [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(1):1125-1131.
- [16] Ge L, Cui Y, Cheng K, et al. Is opsorale enhanced osteogenesis by targeting AhR/ER α [J]. *Molecules*, 2018, 23(10):2600.
- (收稿日期: 2020-03-31;修回日期: 2020-05-26)

(上接第 219 页)

- [2] 王玉珏, 邹倩, 郭声敏, 等. 绝经后女性骨密度与骨代谢生化指标的相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(3): 378-381.
- [3] 王欣燕, 刘建红, 黄显元. 育娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨代谢指标和骨硬化蛋白的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(3): 412-415.
- [4] 迟宏杰, 陈丽霞, 刘淑芬, 等. 交感神经对骨质疏松骨代谢的影响及其临床应用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(4): 590-594.
- [5] Proia RL, Hla T. Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: Its role in pathogenesis and therapy [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(4): 1379-1387.
- [6] Ishii M, Kikuta J. Phingosine-1-phosphate signaling controlling osteoclasts and bone homeostasis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1831(1):256-275.
- [7] J Ryu, HJ Kim, EJ Chang, et al. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling [J]. *The EMBO Journal*, 2006, 25(24): 5840-5851.
- [8] M Ishii, J Kikuta. Sphingosine-1-phosphate signaling controlling osteoclasts and bone homeostasis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1831(1): 223-227.
- [9] K BeomJun, K JungMin, L SunYoung, et al. Plasma sphingosine 1-phosphate levels and the risk of vertebral fracture in postmenopausal women [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97(10): 3807-3814.
- [10] LS Hun, Lee SunYoung, Lee YoungSun, et al. Higher circulating sphingosine 1-phosphate levels are associated with lower bone mineral density and higher bone resorption marker in humans [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97(8): E1421-1428.
- [11] M Ishii, J Kikuta, Y Shimazu, et al. Chemorepulsion by blood SIP regulates osteoclast precursor mobilization and bone remodeling in vivo [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2010, 207(13): 2793-2798.
- (收稿日期: 2020-02-16;修回日期: 2020-06-13)