

• 短篇论著 •

血清 TSH、25(OH)D、TNF- α 在糖尿病患者中的水平变化及与骨质疏松的相关性^{*}

邹冬梅,冯 平[△]

(青海省西宁市第一人民医院内分泌科,青海西宁 810000)

摘要:目的 探讨血清促甲状腺激素(TSH)、25 羟维生素 D[25(OH)D]、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 在糖尿病患者中的水平变化及与骨质疏松的相关性。方法 选择 2017 年 3—12 月该院收治的 131 例糖尿病患者为研究对象,根据骨密度(BMD)T 值将其分为骨量正常组(42 例)、骨量减少组(43 例)、骨质疏松组(46 例),另选取同期该院健康体检者 50 例为对照组。检测并比较 4 组三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血/尿钙、血/尿磷、血/尿镁、血/尿钠、骨钙素(BGP)、甲状旁腺激素(PTH)、TSH、25(OH)D、TNF- α 及股骨颈、腰椎 L1~L4、全髋部的 BMD 水平;分析骨质疏松组 TSH、25(OH)D、TNF- α 水平与 BMD 水平的相关性。结果 4 组 TG、TC、LDL-C、HDL-C、血/尿钙、血/尿磷、血/尿镁、血/尿钠水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组 BGP、TSH、25(OH)D 水平均低于对照组($P<0.05$),PTH、TNF- α 水平均高于对照组($P<0.05$);骨量减少组、骨质疏松组 BGP、TSH、25(OH)D 及股骨颈、腰椎 L1~L4、全髋部的 BMD 水平均低于骨量正常组($P<0.05$),PTH、TNF- α 水平均高于骨量正常组($P<0.05$);骨质疏松组 BGP、TSH、25(OH)D 及股骨颈、腰椎 L1~L4、全髋部的 BMD 水平均低于骨量减少组($P<0.05$),PTH、TNF- α 水平均高于骨量减少组($P<0.05$)。骨质疏松组 TSH、25(OH)D 水平与股骨颈、腰椎 L1~L4、全髋部的 BMD 水平均呈正相关($P<0.05$),TNF- α 水平与股骨颈、腰椎 L1~L4、全髋部的 BMD 水平均呈负相关($P<0.05$)。结论 TSH、25(OH)D 在糖尿病患者中呈低水平状态,TNF- α 在糖尿病患者中呈高水平状态,且 TSH、25(OH)D、TNF- α 水平与糖尿病患者骨质疏松的发生、发展密切相关。

关键词:糖尿病; 骨质疏松; 促甲状腺激素; 25 羟维生素 D; 肿瘤坏死因子 α

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.027

中图法分类号:R587.1

文章编号:1673-4130(2020)12-1520-04

文献标识码:B

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病。据统计,目前全世界有超过 1.5 亿的糖尿病患者,其中 75% 分布在发展中国家^[1]。骨质疏松是糖尿病常见并发症之一,发生率可达 60%,糖尿病并发骨质疏松患者早期缺乏典型症状,为诊断和治疗带来了困难^[2-3]。25 羟维生素 D[25(OH)D] 是人体重要的钙调节激素之一,可促进钙磷吸收,维持骨代谢及钙稳态^[4]。肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 是一种主要产生于单核-巨噬细胞的多功能生物活性因子,可促进破骨细胞分化,抑制骨形成^[5]。促甲状腺激素(TSH)是腺垂体分泌的促进甲状腺生长的激素,除对靶腺体的经典作用外,还具有抑制骨转换、抗骨质重吸收的作用^[6]。相关研究已证实 25(OH)D、TNF- α 、TSH 与骨代谢相关^[7-9],但其与糖尿病患者骨质疏松的关系目前尚不明确。因此,本研究通过检测 TSH、25(OH)D、TNF- α 在糖尿病不同骨量患者血清中的水平变化,探

讨其与糖尿病患者骨质疏松的关系,以期为糖尿病患者骨质疏松的早期诊断及预防提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 3—12 月本院收治的 131 例糖尿病患者为研究对象,根据骨密度(BMD)T 值将其分为骨量正常组(42 例,T 值 ≤ -2.5)、骨量减少组(43 例, $-2.5<T$ 值 <-1.0)、骨质疏松组(46 例,T 值 ≥ -1.0)^[1]。另选取同期本院健康体检者 50 例为对照组。骨量正常组中男 25 例,女 17 例,年龄 41~85 岁;骨量减少组中男 24 例,女 19 例,年龄 40~86 岁;骨质疏松组中男 27 例,女 19 例,年龄 42~84 岁;对照组中男 29 例,女 21 例,年龄 42~83 岁。纳入标准:(1)糖尿病符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[2] 中相关诊断标准,骨质疏松符合《中国骨质疏松性骨折诊疗指南》^[3] 中相关诊断标准;(2)临床资料完整;(3)对本研究内容知情同意。排除

^{*} 基金项目:青海省科技计划项目(2017-ZJ-757)。

[△] 通信作者,E-mail:lhfdm@163.com。

标准:(1)合并严重心、肝、肾、肺功能不全、恶性肿瘤等;(2)合并甲状旁腺疾病、库欣综合征、结缔组织病等影响骨代谢的疾病;(3)合并糖尿病肾病;(4)合并节段性小肠炎、胃溃疡、慢性痢疾等影响钙吸收的疾

病;(5)合并影响 BMD 的非遗传性神经或肌肉疾病。4 组研究对象年龄、性别、病程、体质量指数(BMI)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经本院伦理委员会批准。

表 1 4 组研究对象一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,年)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	性别(<i>n</i>)	
					男	女
对照组	50	61.23±5.45	—	25.50±3.11	29	21
骨量正常组	42	62.34±4.86	10.49±5.28	24.98±3.86	25	17
骨量减少组	43	62.78±4.77	10.55±5.13	25.34±3.23	24	19
骨质疏松组	46	61.19±5.24	10.78±5.45	24.87±4.01	27	19
<i>F</i> / χ^2		1.110	0.020	0.320	0.134	
<i>P</i>		0.384	0.981	0.808	0.988	

注:—代表无数据。

1.2 方法 采集所有研究对象外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清。采用全自动生化分析仪(南京贝登医疗股份有限公司,型号: BH13MD1600)检测血清三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血钙、血磷、血镁、血钠水平;采用电化学发光法检测血清 TSH、25(OH)D、骨钙素(BGP)、甲状旁腺激素(PTH)水平;采用酶联免疫吸附试验检测血清 TNF- α 水平;采集所有研究对象 24 h 尿液 5 mL,采用全自动生化分析仪检测尿钙、尿磷、尿钠、尿镁水平;采用双能 X 线骨密度测定仪(美国 GE 公司)测量股骨颈、腰椎 L1~L4、全髋部的 BMD。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用 *F* 检验,

组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组生化指标水平比较 4 组 TG、TC、LDL-C、HDL-C、血/尿钙、血/尿磷、血/尿镁、血/尿钠水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。4 组 BGP 和 PTH 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组 BGP 水平均低于对照组($P<0.05$),PTH 水平均高于对照组($P<0.05$);骨量减少组、骨质疏松组 BGP 水平均低于骨量正常组($P<0.05$),PTH 水平均高于骨量正常组($P<0.05$);骨质疏松组 BGP 水平低于骨量减少组($P<0.05$),PTH 水平高于骨量减少组($P<0.05$),见表 2。

表 2 4 组生化指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	血镁(mmol/L)
对照组	50	5.10±1.36	2.14±0.46	2.69±0.71	1.25±0.56	2.25±0.21	1.10±0.15	0.82±0.09
骨量正常组	42	5.08±1.50	2.16±0.77	2.70±0.69	1.24±0.55	2.24±0.19	1.11±0.13	0.80±0.12
骨量减少组	43	5.07±1.69	2.15±0.56	2.71±0.66	1.26±0.62	2.26±0.22	1.09±0.14	0.81±0.08
骨质疏松组	46	5.09±1.43	2.17±0.62	2.70±0.68	1.25±0.59	2.25±0.18	1.10±0.16	0.82±0.11
<i>F</i>		0.00	0.00	0.01	0.01	0.07	0.13	0.40
<i>P</i>		0.999	0.999	0.999	0.998	0.976	0.940	0.754

组别	<i>n</i>	血钠(mmol/L)	尿钙(mg/24 h)	尿磷(mg/24 h)	尿镁(mg/24 h)	尿钠(mmol/24 h)	BGP (ng/mL)	PTH(pg/mL)
对照组	50	142.77±1.49	195.77±50.17	81.23±23.47	98.35±18.41	201.13±68.32	21.88±2.49	20.32±9.19
骨量正常组	42	142.75±1.51	196.32±50.21	80.68±23.38	99.12±18.28	200.62±68.75	18.19±2.75 ^a	36.47±10.12 ^a
骨量减少组	43	142.80±1.48	195.63±49.98	82.11±22.93	97.89±18.96	202.02±67.86	15.33±2.07 ^{ab}	42.35±9.27 ^{ab}
骨质疏松组	46	142.85±1.52	196.40±49.87	80.73±23.25	98.63±17.99	201.25±68.41	12.17±2.16 ^{abc}	48.86±11.43 ^{abc}
<i>F</i>		0.04	0.00	0.04	0.03	0.00	146.61	74.45
<i>P</i>		0.990	0.999	0.991	0.992	0.999	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与骨量正常组比较,^b $P<0.05$;与骨量减少组比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 4 组股骨颈、腰椎 L1~L4、全髌部的 BMD 水平比较 骨量正常组股骨颈、腰椎 L1~L4、全髌部的 BMD 水平与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);骨量减少组、骨质疏松组股骨颈、腰椎 L1~L4、全髌部的 BMD 水平均低于骨量正常组与对照组($P<0.05$);骨质疏松组股骨颈、腰椎 L1~L4、全髌部的 BMD 水平均低于骨量减少组($P<0.05$),见表 3。

表 3 4 组股骨颈、腰椎 L1~L4、全髌部的 BMD 水平比较($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

组别	n	BMD		
		股骨颈	腰椎 L1~L4	全髌部
对照组	50	0.94±0.13	1.16±0.18	1.05±0.15
骨量正常组	42	0.95±0.14	1.15±0.16	1.04±0.13
骨量减少组	43	0.70±0.10 ^{ab}	0.91±0.14 ^{ab}	0.85±0.09 ^{ab}
骨质疏松组	46	0.51±0.08 ^{abc}	0.69±0.12 ^{abc}	0.62±0.07 ^{abc}
F		154.32	99.27	141.41
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与骨量正常组比较,^b $P<0.05$;与骨量减少组比较,^c $P<0.05$ 。

2.3 4 组 TSH、25(OH)D、TNF-α 水平比较 骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组 TSH、25(OH)D 水平均低于对照组($P<0.05$),TNF-α 水平均高于对照组($P<0.05$);骨量减少组与骨质疏松组 TSH、25(OH)D 水平均低于骨量正常组($P<0.05$),TNF-α 水平均高于骨量正常组($P<0.05$);骨质疏松组 TSH、25(OH)D 水平均低于骨量减少组($P<0.05$),TNF-α 水平高于骨量减少组($P<0.05$),见表 4。

表 4 4 组 TSH、25(OH)D、TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	25(OH)D(ng/mL)	TSH(U/L)	TNF-α(pg/mL)
对照组	50	24.15±3.27	2.28±0.83	23.50±5.18
骨量正常组	42	18.18±3.07 ^a	1.95±0.60 ^a	27.41±6.22 ^a
骨量减少组	43	13.12±2.11 ^{ab}	1.72±0.52 ^{ab}	31.38±6.89 ^{ab}
骨质疏松组	46	8.12±2.03 ^{abc}	1.46±0.37 ^{abc}	35.79±7.83 ^{abc}
F		650.73	15.51	30.48
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与骨量正常组比较,^b $P<0.05$;与骨量减少组比较,^c $P<0.05$ 。

表 5 骨质疏松组 TSH、25(OH)D、TNF-α 水平与 BMD 水平的相关性

指标	TSH		25(OH)D		TNF-α	
	r	P	r	P	r	P
股骨颈 BMD	0.422	<0.001	0.386	0.038	-0.392	0.040
腰椎 L1~L4 BMD	0.326	0.043	0.480	<0.001	-0.413	<0.001
全髌部 BMD	0.451	<0.001	0.510	<0.001	-0.366	0.042

2.4 骨质疏松组 TSH、25(OH)D、TNF-α 水平与

BMD 水平的相关性 骨质疏松组 TSH、25(OH)D 水平与股骨颈、腰椎 L1~L4、全髌部的 BMD 水平均呈正相关($P<0.05$);TNF-α 水平与股骨颈、腰椎 L1~L4、全髌部的 BMD 水平均呈负相关($P<0.05$),见表 5。

3 讨 论

近年来,糖尿病的发病率逐年升高,我国的发病率 11.6%^[10]。糖尿病可出现一系列慢性并发症,骨质疏松为其中一种,在临床上十分常见,可造成骨微结构破坏、骨形成减少、骨吸收增加、骨量低下等,诱发桡骨远端、腰椎椎体、股骨上端等部位骨折,严重危害患者健康。因此,有效预防糖尿病患者并发骨质疏松成为当前临床亟待解决的问题。

维生素 D 为类固醇衍生物,属于脂溶性维生素,25(OH)D 是维生素 D 在体内的主要存在形式,能够促进钙磷吸收,维持钙稳态,促使骨矿物化,并在骨代谢与糖脂代谢进程中具有重要作用。25(OH)D 具有半衰期长、性质稳定的特点,因此被视为反映体内维生素 D 水平的代表性指标。有研究显示,血清中低水平 25(OH)D 会导致钙磷吸收减少而抑制骨骼骨化,进而导致骨量减少^[11]。另有研究显示,糖尿病患者合并维生素 D 缺乏会加速骨质疏松病情进展^[12]。本研究表明,血清 25(OH)D 在不同骨量糖尿病患者中呈低水平状态,且其水平随着患者骨量减少而逐渐下降,骨质疏松组患者 25(OH)D 水平与股骨颈、腰椎 L1~L4、全髌部的 BMD 水平均呈正相关,提示 25(OH)D 可能参与了糖尿病患者骨质疏松的发生及发展过程。考虑其机制如下:25(OH)D 水平降低加重了胰岛素抵抗,使体内糖基化终产物水平上升,从而加速骨吸收,抑制骨形成,导致骨质疏松的发生及发展。TNF-α 是一种多功能生物活性因子,主要由活化的单核-巨噬细胞产生,能够促进中性粒细胞的吞噬作用,诱导肝细胞急性期蛋白合成,促进细胞增殖和分化,并且能够作用于破骨细胞形成的各个阶段,诱导白细胞介素-1、金属基质蛋白酶-1 等产生,促进破骨细胞成熟,抑制骨形成^[13]。本研究表明,TNF-α 在不同骨量糖尿病患者中呈高水平状态,TNF-α 水平随着患者骨量减少而逐渐升高,且糖尿病合并骨质疏松患者 TNF-α 水平与股骨颈、腰椎 L1~L4、全髌部的 BMD 水平均呈负相关,提示 TNF-α 可能与糖尿病患者骨质疏松的发生、发展相关,血清 TNF-α 水平越高的糖尿病患者越易并发骨质疏松。分析其原因可能如下:糖尿病患者处于长期高血糖状态,促进晚期糖基化终产物水平上升,刺激 TNF-α 大量分泌,从而增加破骨细胞活性,加速骨吸收,使钙、磷等骨矿物质流失,导致骨质疏松发生,促进骨质疏松进展。TSH 是腺垂体分泌的促进甲状腺生长并调节其功能的激素,主要表达于甲状腺滤泡细胞,在成骨细胞、破骨细胞、淋巴细胞、脂肪细胞中均有表达,其可通过与

细胞膜上 7 次跨膜 G 蛋白耦联受体结合而发挥促进甲状腺激素合成及分泌的作用^[14]。此外, TSH 对骨代谢具有独立于甲状腺激素之外的直接调节作用, TSH 可在骨重建过程中对骨形成和骨吸收起负调控作用。有研究发现, 血清 TSH 水平与腰椎 BMD 水平呈正相关^[15], 这与本研究结果相同。本研究中 TSH 在不同骨量糖尿病患者中呈低水平状态, 且 TSH 水平随着患者骨量减少而逐渐下降, 糖尿病合并骨质疏松患者 TSH 水平与股骨颈、腰椎 L1~L4、全髋部的 BMD 水平均呈正相关, 提示 TSH 与糖尿病患者骨质疏松的发生及发展密切相关。TSH 可能通过抑制骨转化、抗骨质重吸收而影响骨代谢, 导致糖尿病患者骨质疏松的发生及发展。由此可见, 检测 TSH、25(OH)D、TNF- α 水平可能有助于指导临床早期预防糖尿病患者骨质疏松发生。此外, 4 组生化指标水平比较显示, 骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组 PTH 水平明显高于对照组, 且 PTH 水平随着患者骨量减少而逐渐升高, 这可能与患者甲状旁腺功能代偿性增高有关, 低 TSH、25(OH)D 可刺激甲状旁腺代偿性增生, 引起 PTH 分泌增多。此外, 骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组 BGP 水平明显低于对照组, 且 BGP 水平随着患者骨量减少而逐渐下降, 这可能与糖尿病患者体内的持续高血糖状态有关, 患者持续高血糖影响骨代谢, 从而造成 BGP 水平下降。

综上所述, TSH、25(OH)D 在糖尿病患者中呈低水平状态, TNF- α 在糖尿病患者中呈高水平状态, 且 TSH、25(OH)D、TNF- α 水平与糖尿病患者骨质疏松的发生及发展密切相关, 临床监测糖尿病患者 TSH、25(OH)D、TNF- α 的水平变化可能对预防骨质疏松具有一定价值。本研究为小样本量研究, 在后续将会进一步扩大样本量, 开展临床研究来验证 TSH、25(OH)D、TNF- α 水平对糖尿病患者骨质疏松影响的可能机制。

参考文献

- [1] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2 型糖尿病报告发病率研究进展[J]. 浙江预防医学, 2016, 8(1): 37-39.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [3] 邱贵兴, 裴福兴, 胡侦明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 9(5): 371-374.
- [4] 魏秋实, 陈镇秋, 谭新, 等. 中国男性和女性血清 25 羟维

- 生素 D 水平与年龄、性别和骨密度之间的关系[J]. 实用骨科杂志, 2016, 22(5): 480-482.
- [5] 史晶晶, 周琼. 老年 2 型糖尿病患者 OPG 和 TNF- α 水平与骨质疏松关系的探讨[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(4): 123-124.
- [6] 王艳艳, 张宗雪, 彭娟. 甲状腺激素、C 肽及胰岛素联合检测对评估老年 2 型糖尿病患者病情危重程度的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(20): 2906-2908.
- [7] AMUNDSON L A, HERNANDEZ L L, CRENSHAW T D. Serum and tissue 25-OH vitamin D3 concentrations do not predict bone abnormalities and molecular markers of vitamin D metabolism in the hypovitaminosis D kyphotic pig model[J]. Br J Nutr, 2017, 118(1): 30-40.
- [8] ZHU S, HE H, WANG H, et al. Abnormal bone and cartilage metabolism could be antagonized by pulsed electromagnetic fields (PEMFS) and TNF- α and IL-6 gene knockouts in a similar mechanism[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2018, 61(12): 422-425.
- [9] MOUSIOLIS A C, RAPTI E, GRAMMATIKI M A, et al. Somatostatin analogue treatment of a TSH-secreting adenoma presenting with accelerated bone metabolism and a pericardial effusion a case report[J]. Medicine, 2016, 95(2): e2358-e2362.
- [10] 赵进喜, 王世东, 黄为钧. 中医药防治糖尿病及其并发症研究述评[J]. 世界中医药, 2017, 11(1): 10-15.
- [11] MCDONNELL S L, BAGGERLY K A, BAGGERLY C A, et al. Maternal 25(OH)D concentrations ≥ 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0180483.
- [12] GROMOWSKI T, GAPSKA P, SCOTT R J, et al. Serum 25(OH)D concentration, common variants of the VDR gene and lung cancer occurrence[J]. Int J Cancer, 2017, 141(2): 336-341.
- [13] WEI L, SUN Y, KONG X F, et al. The effects of dopamine receptor 2 expression on B cells on bone metabolism and TNF-alpha levels in rheumatoid arthritis[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2016, 17(1): 352-355.
- [14] SHYAMASUNDER A H, ABRAHAM P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86(5): 652-657.
- [15] LEE S J, KIM K M, LEE E Y, et al. Low normal TSH levels are associated with impaired BMD and hip geometry in the elderly[J]. Aging Dis, 2016, 7(6): 734-743.

(收稿日期: 2019-09-26 修回日期: 2020-03-10)