

· 论著 ·

2 型糖尿病患者不同 HbA1c 水平和骨代谢指标的关系

韩松梅 陈丽莉 李强 张巾超 唐菲菲

【摘要】 目的 观察 2 型糖尿病患者不同 HbA1c 水平对骨代谢指标骨 γ -羧谷氨酸包含蛋白(骨钙素)、I 型胶原交联羧基端肽(CTX-I)、碱性磷酸酶(ALP)的影响。**方法** 选取 2013 年 10 月—2014 年 1 月在哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科住院的 120 例男性 2 型糖尿病患者和来自体检中心的 40 名健康男性作为研究对象。将 120 例 2 型糖尿病患者根据 HbA1c 水平分为 HbA1c $\leq 7\%$ 组、HbA1c $7\% \sim 9\%$ 组、HbA1c $\geq 9\%$ 组,将 40 名健康男性作为对照组。采集其年龄、体重指数、病程及血钙、血磷、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶等临床指标,检测血清 HbA1c、骨钙素、CTX-I、ALP 等指标。对 4 组间 HbA1c 水平与骨钙素、CTX-I、ALP 进行相关性和回归分析。**结果** 与对照组相比, HbA1c $\leq 7\%$ 组、HbA1c $7\% \sim 9\%$ 组及 HbA1c $\geq 9\%$ 组血清骨钙素水平显著降低($F=7.211, P<0.05$),血清 ALP、CTX-I 水平显著升高($F=4.382, 809.475, P<0.05$);与 HbA1c $\leq 7\%$ 组相比, HbA1c $7\% \sim 9\%$ 组和 HbA1c $\geq 9\%$ 组血清 ALP 水平显著降低($P<0.05$),血清 CTX-I 水平显著升高($P<0.05$);与 HbA1c $7\% \sim 9\%$ 组相比, HbA1c $\geq 9\%$ 组血清骨钙素水平显著降低($P<0.05$),血清 CTX-I 水平显著升高($P<0.05$)。Spearman 相关分析发现,骨钙素与空腹血糖($r=-0.249, P=0.002$)、糖化白蛋白(GA, $r=-0.321, P=0.000$)、HbA1c($r=-0.288, P=0.000$)水平呈负相关, ALP、CTX-I 与空腹血糖($r=0.218, 0.321$)、GA($r=0.302, 0.291$)、HbA1c($r=0.321, 0.238$)水平呈正相关(P 均 <0.01)。进一步经线性回归分析发现,骨钙素水平与 GA($\beta=-0.086, P=0.008$)、HbA1c($\beta=-0.502, P=0.001$)呈负相关, CTX-I 水平与空腹血糖($\beta=0.042, P=0.003$)、GA($\beta=0.007, P=0.015$)、HbA1c($\beta=0.037, P=0.009$)呈正相关。**结论** 2 型糖尿病患者存在骨代谢指标异常,且 HbA1c 与骨钙素、CTX-I 水平相关。

【关键词】 2 型糖尿病;骨质疏松;HbA1c;骨 γ -羧谷氨酸包含蛋白;碱性磷酸酶;I 型胶原交联羧基端肽

Relationship between different HbA1c levels and bone metabolic markers in type 2 diabetic patients

Han Songmei*, Chen Lili, Li Qiang, Zhang Jinchao, Tang Feifei. * Department of Endocrinology, Hainan Branch of the PLA General Hospital, Sanya 572000, China

Corresponding author: Chen Lili, Email: 13603612356@139.com

【Abstract】 Objective To study the effects of different HbA1c levels on bone γ -carboxyglutamic-acid-containing protein(BGP), cross linked C-telopeptide of type I collagen (CTX-I), alkaline phosphatase(ALP) in type 2 diabetic patients. **Methods** A total of 120 male patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) newly admitted to the Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Haerbin Medical College from October 2013 to January 2014 and 40 male healthy subjects from the physical examination center were included. Patients with T2DM were divided into HbA1c $\leq 7\%$ group, HbA1c $7\% \sim 9\%$ group and HbA1c $\geq 9\%$ group according to their HbA1c levels, and 40 male healthy subjects were served as control group. Data of age, body mass index (BMI), course of disease and serum calcium, phosphorus, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase levels were acquired and serum HbA1c, BGP, CTX-I, ALP levels were detected. Correlation and regression analysis were used to investigate the correlation between

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.05.002

作者单位:572000 三亚,解放军总医院海南分院内分泌科(韩松梅);150000 哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌一病区(陈丽莉,李强,张巾超,唐菲菲)

通信作者:陈丽莉,Email:13603612356@139.com

HbA1c and BGP, CTX-I, ALP. **Results** Compared with control group, serum BGP levels in HbA1c $\leq 7\%$ group, HbA1c 7%-9% group and HbA1c $\geq 9\%$ group were significantly decreased ($F=7.211$, $P<0.05$), while serum ALP, CTX-I levels were significantly increased ($F=4.382$, 809.475 , all $P<0.05$). Compared with HbA1c $\leq 7\%$ group, ALP levels in HbA1c 7%-9% group and HbA1c $\geq 9\%$ group were significantly decreased ($P<0.05$), whereas serum CTX-I levels were significantly increased ($P<0.05$). Compared with HbA1c 7%-9% group, serum BGP level in HbA1c $\geq 9\%$ group was significantly decreased ($P<0.05$), while serum CTX-I level was significantly increased ($P<0.05$). Spearman analysis revealed that BGP level was negatively correlated with fasting blood glucose (FBG, $r=-0.249$, $P=0.002$), glycated albumin (GA, $r=-0.321$, $P=0.000$), HbA1c ($r=-0.288$, $P=0.000$), whereas ALP, CTX-I level were positively correlated with FBG ($r=0.218$, 0.321), GA ($r=0.302$, 0.291) and HbA1c ($r=0.321$, 0.238), all $P<0.01$. Further regression analysis revealed that BGP level was negatively correlated with GA ($\beta=-0.086$, $P=0.008$), HbA1c ($\beta=-0.502$, $P=0.001$), while CTX-I level was positively correlated with FBG ($\beta=0.042$, $P=0.003$), GA ($\beta=0.007$, $P=0.015$) and HbA1c ($\beta=0.037$, $P=0.009$). **Conclusion** Bone metabolic parameters are abnormal in type 2 diabetic patients, and BGP, CTX-I levels are correlated with HbA1c.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Osteoporosis; HbA1c; Bone gamma-carboxyglutamic-acid-containing proteins; Alkaline phosphatase; Cross linked C-telopeptide of type I collagen

糖尿病常伴有骨代谢疾病,糖尿病性骨质疏松是常见的糖尿病并发症之一,其发病率呈逐年上升趋势^[1]。糖尿病性骨质疏松是由于糖尿病患者胰岛素绝对或相对缺乏,引起三大代谢产物糖、脂肪、蛋白质发生代谢紊乱,钙、磷、镁等元素代谢障碍而导致骨量减少和骨的显微结构破坏的一种代谢异常性疾病,可导致骨骼生物力学性能降低,骨的脆性增加,易发生骨折^[2]。2 型糖尿病与 1 型糖尿病合并骨质疏松的发病率并不相同,1 型糖尿病主要表现在胰岛素完全缺乏,2 型糖尿病则以胰岛素抵抗为主,血清胰岛素水平可能是造成二者骨质疏松患病率不同的最重要原因之一。另外,体重指数、血糖控制水平、糖尿病肾病及其他并发症亦会导致两者骨质疏松发病率产生一定的差异^[3-4]。理想的血糖控制对维持骨量、防止骨量丢失、预防骨折具有重要作用^[5]。骨 γ -羧谷氨酸包含蛋白(骨钙素)、I 型胶原交联羧基端肽(CTX-I)、碱性磷酸酶(ALP)是目前认为反映骨形成与骨吸收的主要骨代谢指标^[6]。本文通过结合骨代谢指标骨钙素、ALP、CTX-I,探讨不同血糖控制水平对骨代谢的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 10 月—2014 年 1 月在哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科住院的男性 2 型糖尿病患者 120 例作为 2 型糖尿病组,来自体检中心的健康男性 40 名作为对照组。根据

HbA1c 水平将 2 型糖尿病组分为 HbA1c $\leq 7\%$ 组、HbA1c 7%~9% 组、HbA1c $\geq 9\%$ 组,每组各 40 例。所有入选患者均符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断和分型标准,年龄均在 40~70 岁之间,初诊年龄均大于 35 岁,病程在 5 年以内且血尿素氮、血肌酐、血钙、血磷、血 ALP 等生化指标均在正常范围内。

排除标准:(1)1 型糖尿病、线粒体基因突变糖尿病及其他特殊类型糖尿病。(2)糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病心脏病、糖尿病视网膜病变、糖尿病足等其他糖尿病并发症。(3)治疗前及治疗期间使用胰岛素制剂,服用糖皮质激素、雌激素、类固醇、利尿剂、噻唑烷二酮类、双膦酸盐、甲状腺激素、维生素 D、钙及衍生物等影响钙、磷调节的激素及药物。(4)甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症、肾上腺皮质功能异常、生长激素水平异常、肝及肾功能异常、自身免疫性结缔组织疾病、高催乳素血症、闭经、卵巢切除术后等风湿免疫疾病。(5)其他:吸烟、饮酒、饮用咖啡、营养不良性骨病、废用性骨质疏松、长期卧床史、骨折、胃肠切除手术史、癌症、严重缺氧等。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 所有研究对象均隔夜禁食 12 h 以上,清晨取坐位,空腹经肘静脉采血 4 ml 并置于促凝管中,室温下静置 30 min 后以 3 500 r/min ($r=8$ cm)离心 10 min,分离后的血清放于 -20°C

冰箱保存,等待进一步检测。

1.2.2 患者一般情况及病史采集 收集 4 组研究对象的一般情况及病史:包括年龄、身高、体重、糖尿病病程、吸烟和饮酒情况、既往疾病史、药物过敏史等。计算体重指数。

1.2.3 血清指标测定 血钙、血磷、ALP、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)采用全自动生化分析仪测定。高压液相法测定血清 HbA1c 水平,酶法测定血清糖化白蛋白(GA)水平,葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖水平,化学发光免疫夹心法检测标本中骨钙素水平,竞争抑制酶联免疫分析法测定标本中 CTX-I 水平。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS 17.0 软件进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 *Student-t* 检验或单因素方差(*One-way ANOVA*)分析,两两比较采用 *LSD* 检验,相关性分析采用 *Spearman* 检验及线性回归分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况与基线特征比较 4 组患者的年龄、

体重指数、血磷、血钙、ALT、AST 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。空腹血糖和 GA 水平随 HbA1c 升高而逐渐升高(P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 对照组及不同 HbA1c 组间骨代谢指标的比较 与对照组相比, HbA1c $\leq 7\%$ 组、HbA1c $7\% \sim 9\%$ 组及 HbA1c $\geq 9\%$ 组血清骨钙素水平显著降低($P < 0.05$),血清 ALP、CTX-I 水平显著升高(P 均 < 0.05);与 HbA1c $\leq 7\%$ 组相比, HbA1c $7\% \sim 9\%$ 组和 HbA1c $\geq 9\%$ 组血清 ALP 水平无显著差异($P > 0.05$),血清 CTX-I 水平显著升高($P < 0.05$);与 HbA1c $7\% \sim 9\%$ 组相比, HbA1c $\geq 9\%$ 组血清 CTX-I 水平显著升高($P < 0.05$),见表 2。

2.3 *Spearman* 相关性分析 将各组患者血清骨钙素、ALP、CTX-I 水平分别与空腹血糖、GA、HbA1c、钙、磷、ALT、AST 进行 *Spearman* 相关性分析显示:血清骨钙素水平与空腹血糖、GA、HbA1c 水平呈负相关(P 均 < 0.01);血清 ALP 水平与空腹血糖、GA、HbA1c 水平呈正相关;血清 CTX-I 水平与空腹血糖、GA、HbA1c 水平呈正相关(P 均 < 0.01),见表 3。

表 1 对照组及不同 HbA1c 组间一般情况及基线指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	血磷(μmol/L)	血钙(mmol/L)
对照组	40	51.03 ± 8.24	24.35 ± 0.77	1.17 ± 0.21	2.47 ± 0.23
HbA1c ≤ 7% 组	40	53.13 ± 8.50	24.42 ± 0.82	1.13 ± 0.18	2.44 ± 0.20
HbA1c 7% ~ 9% 组	40	53.48 ± 9.17	24.38 ± 0.77	1.09 ± 0.14	2.38 ± 0.20
HbA1c ≥ 9% 组	40	48.73 ± 11.00	24.58 ± 0.59	1.12 ± 0.17	2.39 ± 0.17
<i>F</i> 值		2.231	0.781	1.703	1.821
<i>P</i> 值		0.087	0.506	0.169	0.146
组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	FBG(mmol/L)	GA(%)
对照组	40	28.70 ± 9.17	25.53 ± 8.29	5.09 ± 0.58	14.46 ± 1.84
HbA1c ≤ 7% 组	40	24.33 ± 8.50	25.18 ± 8.39	7.18 ± 1.09 ^a	19.03 ± 2.44 ^a
HbA1c 7% ~ 9% 组	40	28.80 ± 7.25	28.23 ± 8.85	8.07 ± 0.97 ^{ab}	25.42 ± 3.49 ^{ab}
HbA1c ≥ 9% 组	40	25.95 ± 9.80	24.40 ± 7.47	10.52 ± 2.00 ^{abc}	38.53 ± 9.07 ^{abc}
<i>F</i> 值		2.514	1.620	124.940	168.679
<i>P</i> 值		0.061	0.187	< 0.001	< 0.001

注: BMI: 体重指数; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; FBG: 空腹血糖; GA: 糖化白蛋白; 与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与 HbA1c $\leq 7\%$ 组相比, ^b $P < 0.05$; 与 HbA1c $7\% \sim 9\%$ 组相比, ^c $P < 0.05$

表 2 对照组及不同 HbA1c 组间骨代谢指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	骨钙素(μg/L)	ALP(U/L)	CTX-I(μg/L)
对照组	40	12.28 ± 4.09	79.35 ± 24.24	322.99 ± 5.06
HbA1c ≤ 7% 组	40	10.63 ± 3.58 ^a	91.43 ± 19.21 ^a	394.98 ± 10.56 ^a
HbA1c 7% ~ 9% 组	40	9.00 ± 3.45 ^{ab}	96.38 ± 17.80 ^a	462.32 ± 12.70 ^{ab}
HbA1c ≥ 9% 组	40	7.35 ± 3.47 ^{abc}	90.95 ± 25.02 ^a	505.49 ± 31.02 ^{abc}
<i>F</i> 值		7.211	4.382	809.475
<i>P</i> 值		< 0.001	0.005	< 0.001

注: ALP: 碱性磷酸酶; CTX-I: I 型胶原交联羧基端肽; 与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与 HbA1c $\leq 7\%$ 组相比, ^b $P < 0.05$; 与 HbA1c $7\% \sim 9\%$ 组相比, ^c $P < 0.05$

表 3 骨代谢指标的相关因素分析($n=120$)

指标	统计值	FBG	GA	HbA1c	钙	磷	ALT	AST	BMI
骨钙素	r 值	-0.249	-0.321	-0.288	0.068	0.019	0.017	-0.094	0.002
	P 值	0.002	0.000	0.000	0.392	0.814	0.833	0.236	0.984
ALP	r 值	0.218	0.302	0.130	0.013	0.033	0.000	0.070	0.102
	P 值	0.007	0.000	0.000	0.874	0.686	1.000	0.392	0.199
CTX- I	r 值	0.321	0.291	0.238	0.019	0.027	0.095	0.015	0.105
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.814	0.734	0.230	0.850	0.188

注:ALP:碱性磷酸酶;CTX- I: I 型胶原交联羧基端肽;FBG:空腹血糖;GA:糖化白蛋白;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;BMI:体重指数

2.4 线性回归分析 对各组患者血清骨钙素、ALP、CTX- I 水平分别与空腹血糖、GA、HbA1c 指标进行线性回归分析进行校正,以排除混杂因素。结果显示,血清骨钙素水平与 GA、HbA1c 呈负相关,血清 ALP 水平与空腹血糖、GA、HbA1c 无相关性,血清 CTX- I 水平与空腹血糖、GA、HbA1c 均呈正相关,见表 4~6。

表 4 2 型糖尿病骨钙素水平影响因素的线性回归分析

指标	β 值	S_{β} 值	t 值	P 值
空腹血糖	-0.247	0.130	-1.525	0.130
GA	-0.086	0.032	-2.702	0.008
HbA1c	-0.502	0.154	-3.270	0.001

注:GA:糖化白蛋白

表 5 2 型糖尿病 ALP 水平影响因素的线性回归分析

指标	β 值	S_{β} 值	t 值	P 值
空腹血糖	-0.636	1.077	-0.591	0.556
GA	-0.229	0.216	-1.060	0.291
HbA1c	-1.492	1.050	-1.421	0.158

注:ALP:碱性磷酸酶;GA:糖化白蛋白

表 6 2 型糖尿病 CTX- I 水平影响因素的线性回归分析

指标	β 值	S_{β} 值	t 值	P 值
空腹血糖	0.042	0.014	3.023	0.003
GA	0.007	0.003	2.475	0.015
HbA1c	0.037	0.014	2.667	0.009

注:CTX- I: I 型胶原交联羧基端肽;GA:糖化白蛋白

3 讨论

糖尿病与骨质疏松的发病率呈逐年递增的趋势。最新研究显示,2 型糖尿病的患病率高达 11.6%,骨质疏松的患病率为 9.3%,其中,骨质疏松的致残率为 3.2%^[7]。有资料表明,超过 50% 的糖尿病患者伴有骨质疏松,糖尿病性骨质疏松是常见的糖尿病并发症之一^[8]。目前认为,糖尿病患者由于胰岛素分泌不足或作用缺陷、高血糖状态、糖基化终末产物的堆积、破骨细胞功能亢进、成骨细胞功能缺陷、渗透性利尿等作用,骨形成受抑制,骨吸收

增加,从而发生糖尿病性骨质疏松^[9]。糖尿病性骨质疏松患者因治疗不及时易发生骨折,严重影响患者的生活质量,需引起重视。骨钙素、ALP 是反映骨形成的主要指标,CTX- I 是反映骨吸收的主要指标,有学者认为骨钙素、ALP 和 CTX- I 与血糖水平可能存在关联^[10]。本研究在每组患者年龄、体重指数、病程等各项临床指标均匹配条件下,进一步探讨 2 型糖尿病患者不同 HbA1c 水平下,骨钙素、ALP 和 CTX- I 的关系。

骨钙素是成骨细胞在非增殖期特定合成并分泌的非胶原蛋白,由 46~51 个氨基酸组成,主要在骨基质中沉淀,其水平的高低可直接反映成骨细胞活性,为参与调节骨转换过程、维持骨的矿化速率的一项特异而敏感的生化指标^[11]。血清骨钙素水平与骨中骨钙素水平呈正相关。由此推测,血清骨钙素水平可反映成骨细胞的活性,也可在某种程度上代表骨转换率。本研究显示,骨钙素水平随着 HbA1c 水平的升高而降低,HbA1c 水平与骨钙素水平呈负相关,血糖控制水平越差,骨钙素浓度越低,提示高血糖可能影响骨代谢过程,降低骨转换。

ALP 通过水解合成骨质的必要原材料(如焦磷酸盐和磷酸酯等),从而抑制骨的形成^[12-13]。有研究显示,ALP 水平升高与多种心血管危险因素、肝细胞内脂肪沉积、肝细胞变性、肿大造成的肝功能损害密切相关,其水平受多种因素影响^[13-14]。本试验结果显示,2 型糖尿病不同 HbA1c 组血清 ALP 水平均高于对照组,但是不同 HbA1c 组间差异没有统计学意义。提示 ALP 水平除受血糖影响外,还受其他因素的影响,如进食脂肪含量较高的食物、使用某些抗生素、部分肝胆、骨骼疾病及肿瘤等。故血清 ALP 是反映骨代谢状态的指标,但因影响 ALP 水平的因素较多,故将其用于评估糖尿病患者的骨代谢状态

可能缺乏特异性。

CTX- I 是 I 型胶原降解生成的特异产物。因为肠道不能吸收食物中的胶原产物,故 CTX- I 不受饮食的干扰,是反映骨吸收的重要指标^[15]。有研究证实,糖尿病性骨质疏松组患者较糖尿病骨量正常者 CTX- I 水平显著升高^[16]。本研究发现,糖尿病患者血清 CTX- I 水平随着 HbA1c 水平的升高而升高,与 HbA1c 水平呈正相关。提示在高血糖状态下,2 型糖尿病患者骨吸收加强,导致骨转换及骨丢失加速。

骨钙素、CTX- I 在骨代谢过程中相互作用,参与糖尿病患者骨质疏松的发生。虽然骨钙素、CTX- I 不能代替骨扫描、X 线、CT 等影像学检查,但可为糖尿病性骨质疏松患者的早期诊断、鉴别诊断、治疗提供科学依据,而且可作为评价药物治疗疗效、筛查高危糖尿病性骨质疏松患者的重要指标。

参 考 文 献

- [1] Christensen TM, Bülow J, Simonsen L, et al. Bone mineral density in diabetes mellitus patients with and without a Charcot foot [J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2010, 30(2): 130-134. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2009.00915.x.
- [2] Yamamoto M. Secondary osteoporosis or secondary contributors to bone loss in fracture. Bone metabolic disorders in patients with diabetes mellitus [J]. Clin Calcium, 2013, 23(9): 1327-1335. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2013.00915.x.
- [3] Catalano A, Morabito N, Di Vieste G, et al. Phalangeal quantitative ultrasound and metabolic control in pre-menopausal women with type 1 diabetes mellitus [J]. J Endocrinol Invest, 2013, 36(5): 347-251. DOI: 10.3275/8646.
- [4] de Almeida Pereira Coutinho M, Bandeira E, de Almeida JM, et al. Low bone mass is associated with increased carotid intima media thickness in men with type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2013, 6: 1-6. DOI: 10.4137/CMED.S11843.
- [5] Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study [J]. Diabetes Care, 2013, 36(6): 1619-1628. DOI: 10.2337/dc12-1188.
- [6] Zhang M, Li Y, Ma Q, et al. Relevance of parathyroid hormone (PTH), vitamin 25(OH)D₃, calcitonin (CT), bone metabolic markers, and bone mass density (BMD) in 860 female cases [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2015, 42(2): 129-32.
- [7] Takeuchi Y. Diabetes mellitus and osteoporosis. Therapeutic strategy for osteoporosis in patients with diabetes mellitus [J]. Clin Calcium, 2012, 22(9): 1410-1415. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2012.02911.x.
- [8] Molor-Erdene P, Okajima K, Isobe H, et al. Urinary trypsin inhibitor reduces LPS-induced hypotension by suppressing tumor necrosis factor- α production through inhibition of Egr-1 expression [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(3): H1265-H1271. DOI: 10.1152/ajpheart.00885.2004.
- [9] Isaia G, Bodrato L, Carlevatto V, et al. Osteoporosis in type II diabetes [J]. Acta Diabetol Lat, 1987, 24(4): 305-310.
- [10] Kurra S, Fink DA, Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014, 43(1): 233-243. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.004.
- [11] 刘婷, 张丰正, 王鸿度. 糖尿病中胰岛素与骨钙素的交互作用 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(36): 140-143. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2015.36.046.
- [12] 李刚, 黄国福. 前列腺癌患者骨代谢标志物的临床应用 [J]. 临床医学, 2010, 8(1): 2044-2045. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2010.08.065.
- [13] Ueda M, Inaba M, Okuno S, et al. Serum BAP as the clinically useful marker for predicting BMD reduction in diabetic hemodialysis patients with low PTH [J]. Life Sci, 2005, 77(10): 1130-1139. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.02.007.
- [14] 陈邹阳. 联合检测骨折患者血浆碱性磷酸酶与纤维蛋白原的意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(23): 2922-2923. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.23.053.
- [15] Herrmann M, Seibel MJ. The amino- and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX- I and CTX- I: a comparative review [J]. Clin Chim Acta, 2008, 393(2): 57-75. DOI: 10.1016/j.cca.2008.03.020.
- [16] 皇甫建, 李彩萍, 王娟, 等. 2 型糖尿病患者骨质疏松发生率及骨代谢生化指标测定分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(4): 300-303. DOI: 10.1006-7108(2011)04-0300-04.
- [17] Lumachi F, Orlando R, Fallo F, et al. Relationship between bone formation markers bone alkaline phosphatase, osteocalcin and amino-terminal propeptide of type I collagen and bone mineral density in elderly men. Preliminary results [J]. In Vivo, 2012, 26(6): 1041-1044.

(收稿日期: 2016-09-22)