

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.24.015
文章编号: 1005-8982 (2024) 24-0092-07

临床研究·论著

2型糖尿病患者血清 microRNA-187、 microRNA-210 水平在骨质疏松 诊断中的价值*

王强¹, 蒋晓伟¹, 江文涛¹, 钱志渊¹, 陆苇¹, 吴卫明²

[常熟市中医院(常熟市新区医院) 1. 骨伤科, 2. 内分泌科, 江苏 苏州 215500]

摘要: 目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清 microRNA-187(miR-187)、microRNA-210(miR-210)水平在骨质疏松诊断中的价值。**方法** 选取2020年6月—2022年9月常熟市中医院收治的89例T2DM患者为研究对象,所有患者检测血清 miR-187、miR-210 相对表达量,采用双能X射线骨密度仪测定骨密度。多因素逐步 Logistic 回归模型分析影响T2DM患者发生骨质疏松的因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-187、miR-210 诊断T2DM患者骨质疏松的价值。**结果** 骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组患者T2DM病程、FPG、FINS、25-羟维生素D、miR-187、miR-210 相对表达量比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素逐步 Logistic 回归分析结果显示:T2DM病程长[$\hat{OR}=5.360(95\% \text{ CI}: 2.206, 13.027)$]、FPG水平高[$\hat{OR}=4.495(95\% \text{ CI}: 1.850, 10.925)$]、miR-187 相对表达量高[$\hat{OR}=4.019(95\% \text{ CI}: 1.654, 9.767)$]、miR-210 相对表达量高[$\hat{OR}=3.865(95\% \text{ CI}: 1.590, 9.394)$]均是影响T2DM患者发生骨质疏松的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,miR-187、miR-210 及二者联合诊断T2DM患者骨质疏松的敏感性分别为70.97%(95% CI: 0.518, 0.851)、74.19%(95% CI: 0.551, 0.875)、80.65%(95% CI: 0.619, 0.919),特异性分别为70.69%(95% CI: 0.571, 0.815)、77.59%(95% CI: 0.644, 0.871)、91.38%(95% CI: 0.803, 0.968)。**结论** T2DM患者血清 miR-187、miR-210 水平与其发生骨质疏松关系密切,miR-187 联合 miR-210 诊断T2DM患者骨质疏松效能良好。

关键词: 2型糖尿病;骨质疏松;microRNA-187;microRNA-210;诊断

中图分类号: R587.1;R580

文献标识码: A

Value of serum microRNA-187 and microRNA-210 levels in the diagnosis of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus*

Wang Qiang¹, Jiang Xiao-wei¹, Jiang Wen-tao¹, Qian Zhi-yuan¹, Lu Wei¹, Wu Wei-ming²

[1. Department of Orthopedics, 2. Department of Endocrinology, Changshu Traditional Chinese Medicine Hospital (Changshu New District Hospital), Suzhou, Jiangsu 215500, China]

Abstract: Objective To investigate the value of serum microRNA-187 (miR-187) and microRNA-210 (miR-210) levels in the diagnosis of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The 89 T2DM patients admitted to our hospital from June 2020 to September 2022 were selected as the study subjects. Serum miR-187 and miR-210 levels were detected in all patients, and bone mineral density was determined by dual-energy X-ray absorptiometry. Multivariable Logistic regression was used to analyze the factors affecting the development of osteoporosis in T2DM patients, and the value of miR-187 and miR-210 in the diagnosis of

收稿日期: 2024-08-23

* 基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目(No: BK20221351); 常熟市科技发展计划(No: CS202001); 2019年度苏州市临床重点病种诊疗技术专项项目(No: LCZX201923)

[通信作者] 吴卫明, E-mail: fsyy00946@njucm.edu.cn; Tel: 13915612802

osteoporosis in T2DM patients was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were statistically significant differences among the normal bone mass group, reduced bone mass group, and osteoporosis group in terms of T2DM duration, levels of fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), and 25-hydroxyvitamin D, and the relative expressions of miR-187 and miR-210, as determined by ANOVA ($P < 0.05$). Multivariable Logistic regression analysis showed that long disease duration of T2DM [$\hat{OR} = 5.360$ (95% CI: 2.206, 13.027)], high levels of FPG [$\hat{OR} = 4.495$ (95% CI: 1.850, 10.925)] and high relative expressions of miR-187 [$\hat{OR} = 4.019$ (95% CI: 1.654, 9.767)] and miR-210 [$\hat{OR} = 3.865$ (95% CI: 1.590, 9.394)] were risk factors for the development of osteoporosis in T2DM patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis indicated that the sensitivities of miR-187, miR-210 and their combination for the diagnosis of osteoporosis in T2DM patients were 70.97% (95% CI: 51.76%, 85.11%), 74.19% (95% CI: 55.07%, 87.46%), and 80.65% (95% CI: 61.94%, 91.88%), with the specificities being 70.69% (95% CI: 57.09%, 81.54%), 77.59% (95% CI: 64.40%, 87.08%), and 91.38% (95% CI: 80.28%, 96.78%). **Conclusions** Serum miR-187 and miR-210 levels in T2DM patients are closely related to the development of osteoporosis, and miR-187 combined with miR-210 exhibits good efficacy in the diagnosis of osteoporosis in T2DM patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; osteoporosis; microRNA-187; microRNA-210; diagnosis

骨质疏松 (Osteoporosis, OP) 是临床常见的增龄骨骼疾病, 50 岁以上女性 OP 患病率在 20% 左右, 男性在 14% 左右, 60 岁以上老年人群患病率尤为突出, 骨质疏松可导致骨折、残疾、生活质量下降, 甚至死亡^[1-2]。目前研究证实 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者骨密度明显降低, 其出现骨质疏松、骨折风险明显增高, 高血糖条件下形成的晚期糖基化终产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 可引起糖尿病相关骨质疏松, 骨质疏松成为 T2DM 的重要并发症之一^[3-4]。目前临床诊断骨质疏松多采用双能 X 射线骨吸收仪、定量超声、计算机断层扫描等手段, 其在反映骨密度情况方面可能存在一定滞后性, 临床需要寻找出更多安全、高效、客观的生化标志物辅助临床诊断骨质疏松。

microRNA (miRNA) 广泛存于动植物真核生物细胞中, 在调控蛋白质表达、生物生长、细胞凋亡、新陈代谢等生理过程中具有重要作用, miRNA 可通过调控生物分子保持人体骨骼代谢平衡^[5-6]。最新研究指出, 骨质疏松性骨折患者外周血 microRNA-187 (miR-187) 低表达, miR-187 能够通过调控 Notch 信号通路抑制破骨细胞增殖、诱导破骨细胞凋亡^[7]; 骨质疏松患者参与成骨细胞生成的 microRNA-210 (miR-210) 表达被抑制^[8]。miR-187、miR-210 作为影响骨代谢稳态及骨骼形成的重要因子, 监测两者表达情况是否可辅助临床诊断骨质疏松尚不明确。本研究通过分析 T2DM 患者血清 miR-187、miR-210 表达与骨质疏松的关系, 并探讨血清 miR-187、miR-

210 在 T2DM 患者骨质疏松中的诊断价值, 以便为临床早期准确诊断、治疗骨质疏松提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月—2022 年 9 月常熟市中医院收治的 89 例 T2DM 患者为研究对象, 其中男性 46 例, 女性 43 例。本研究经医院医学伦理委员会审批通过, 所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[9]中 T2DM 诊断标准; ②年龄 > 50 岁; ③近半年降糖治疗方案固定。

1.2.2 排除标准 ①1 型糖尿病、妊娠期糖尿病等其他糖尿病类型; ②伴有自身免疫性疾病、血液系统疾病、急性感染、遗传综合征; ③伴有严重不可控的基础疾病; ④伴有恶性肿瘤、全身系统性疾病及重要脏器功能障碍; ⑤医患沟通障碍; ⑥长期卧床; ⑦既往有吸毒史、药物滥用史; ⑧长期使用激素、维生素 D、钙剂等影响骨代谢药物; ⑨伴风湿性关节炎、甲状旁腺功能亢进等影响骨代谢的其他疾病。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集所有患者基本资料及生化指标, 包括性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、基础疾病、T2DM 病程, 是否伴视网膜病变、糖尿病足、外周神经病变、糖尿病肾病, 咖啡或碳酸饮料摄入情况、吸烟史、饮酒史、是否绝经、降糖药物

使用情况,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白、甘油三酯(Triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、收缩压、舒张压、尿素氮、血肌酐、血尿酸、血白蛋白、血红蛋白、骨碱性磷酸酶、血钙、血磷、25-羟维生素D、甲状旁腺素、骨钙素。

1.3.2 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测血清 miR-187、miR-210 表达 治疗前抽取患者静脉血 3 mL,冷藏储存送外检测,离心收集血清,TRIzol 法提取血清中总 RNA,采用 RNAiso for Small RNA 试剂(大连宝生生物工程有限公司)分离 miRNA,逆转录成 cDNA,进行 qRT-PCR(美国 ABI 7500 Fast Real-Time PCR System PCR 仪)测定,反应体系 20 μ L(cDNA 1 μ L、引物各 0.5 μ L、PCR 缓冲液 10 μ L、蒸馏水 8 μ L)。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,93 $^{\circ}$ C 变性 30 s,53 $^{\circ}$ C 退火 30 s,60 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共 40 个循环。内参选用 U6,扩增结束后绘制熔解曲线,以 Ct 值为基础,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清 miR-187、miR-210 相对表达量,qRT-PCR 引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列表

| 基因 | 引物序列 | 长度/ bp |
|---------|-------------------------------------|-----------|
| U6 | 正向: 5'-GCGCGGCTGCTGCGCCCTGCGG-3' | 24 |
| | 反向: 5'-GCCGGCCCTGCGCTGCGCCCTGCGG-3' | |
| miR-187 | 正向: 5'-GCCGGTGCGGTGTGCCGGGCGC-3' | 22 |
| | 反向: 5'-GGGGATTCGCCGCGCGGGTGC-3' | |
| miR-210 | 正向: 5'-GCGGCTCCCGTAGCGCGGTTCGC-3' | 31 |
| | 反向: 5'-GGCCATCGCGGCTGGCTCCGCGC-3' | |

1.3.3 骨质疏松诊断方法 参照根据《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》^[10],采用双能 X 线骨密度仪(Dexa Pro-1 型,上海品源博联医疗设备有限公司)测定腰椎 L₁、L₄,双侧股骨颈或全髋骨密度(T 值)。T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松(骨质疏松组)31 例,T 值 $-2.5 \sim -1.0$ 为骨量减少(骨量减少组)38 例,T 值 ≥ -1.0 为骨量正常(骨量正常组)20 例。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用方差分析,两两比较用 LSD-*t* 检验;计数资料以构成比或率(%)表

示,比较用 χ^2 检验;影响因素的分析用多因素逐步 Logistic 回归模型;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床资料比较

骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组患者在性别构成、年龄 ≥ 60 岁、BMI ≥ 25 kg/m²、基础疾病高血压患病率、高脂血症患病率、冠心病患病率、视网膜病变发生率、糖尿病足发生率、外周神经病变发生率、糖尿病肾病发生率、咖啡或碳酸饮料摄入 > 500 mL/周、吸烟史率、饮酒史率、绝经率、降糖药物使用情况构成比及糖化血红蛋白、TG、TC、收缩压、舒张压、血白蛋白、血红蛋白、尿素氮、血肌酐、血尿酸、骨碱性磷酸酶、血钙、血磷、甲状旁腺素、骨钙素水平比较,经方差分析或 χ^2 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组患者 T2DM 病程、FPG、FINS、25-羟维生素 D、miR-187、miR-210 比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。骨质疏松组的 T2DM 病程、FPG 均高于骨量减少组和骨量正常组($P < 0.05$),25-羟维生素 D、FINS 水平及 miR-187、miR-210 相对表达量均低于骨量减少组和骨量正常组($P < 0.05$);骨量减少组的 T2DM 病程、FPG 均高于骨量正常组($P < 0.05$),25-羟维生素 D、FINS 水平及 miR-187、miR-210 相对表达量均低于骨量正常组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 影响 T2DM 患者发生骨质疏松的多因素逐步 Logistic 回归分析

以 T2DM 患者是否发生骨质疏松(否=0,是=1)为因变量,T2DM 病程、FPG、25-羟维生素 D、FINS 及 miR-187、miR-210 相对表达量(均赋值为原始数值)为自变量,进行多因素逐步 Logistic 回归分析($\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$),结果显示:T2DM 病程长[OR=5.360(95% CI: 2.206, 13.027)]、FPG 水平高[OR=4.495(95% CI: 1.850, 10.925)]、miR-187 相对表达量高[OR=4.019(95% CI: 1.654, 9.767)]、miR-210 相对表达量高[OR=3.865(95% CI: 1.590, 9.394)]均是影响 T2DM 患者发生骨质疏松的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组临床资料比较

| 组别 | n | 男/女 例 | 年龄≥60 岁 例(%) | BMI≥25 kg/m ² 例(%) | T2DM 病程/ (年, $\bar{x} \pm s$) | 高血压 例(%) | 高脂血症 例(%) | 冠心病 例(%) | 伴视网膜病 变例(%) | 伴糖尿病 足例(%) |
|--------------|----|----------|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------|--------------|-------------|----------------|---------------|
| 骨量正常组 | 20 | 8/12 | 13(65.00) | 4(20.00) | 6.74 ± 1.12 | 8(40.00) | 7(35.00) | 4(20.00) | 2(10.00) | 3(15.00) |
| 骨量减少组 | 38 | 17/21 | 22(57.89) | 7(18.42) | 7.53 ± 1.25 ^① | 14(36.84) | 13(34.21) | 6(15.79) | 6(15.79) | 8(21.05) |
| 骨质疏松组 | 31 | 14/17 | 19(61.29) | 8(25.81) | 8.16 ± 1.19 ^② | 16(51.61) | 14(45.16) | 7(22.58) | 5(16.13) | 7(22.58) |
| χ^2/F 值 | | 0.154 | 0.285 | 0.583 | 8.532 | 1.599 | 0.979 | 0.523 | 0.440 | 0.461 |
| P 值 | | 0.926 | 0.867 | 0.747 | 0.000 | 0.450 | 0.613 | 0.770 | 0.802 | 0.794 |

| 组别 | 伴外周神经病 变例(%) | 伴糖尿病肾 病例(%) | 咖啡或碳酸饮料摄入 >500 mL/周 例(%) | 吸烟史 例(%) | 饮酒史 例(%) | 绝经 例(%) | 降糖药物使用情况 例(%) | |
|--------------|-----------------|----------------|--------------------------------|-------------|-------------|------------|---------------|-----------|
| | | | | | | | 二甲双胍 | 胰岛素 |
| 骨量正常组 | 3(15.00) | 4(20.00) | 3(15.00) | 6(30.00) | 4(20.00) | 9(45.00) | 14(70.00) | 6(30.00) |
| 骨量减少组 | 7(18.42) | 9(23.68) | 6(15.79) | 12(31.58) | 7(18.42) | 17(44.74) | 16(42.11) | 22(57.89) |
| 骨质疏松组 | 6(19.35) | 8(25.81) | 5(16.13) | 10(32.26) | 5(16.13) | 12(38.71) | 13(41.94) | 18(58.06) |
| χ^2/F 值 | 0.165 | 0.228 | 0.012 | 0.029 | 0.132 | 0.309 | | 4.858 |
| P 值 | 0.921 | 0.892 | 0.994 | 0.986 | 0.936 | 0.857 | | 0.088 |

| 组别 | FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | FINS/(mIU/L, $\bar{x} \pm s$) | 糖化血红蛋白/ (%, $\bar{x} \pm s$) | TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$) | 舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$) |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 骨量正常组 | 5.76 ± 0.81 | 8.19 ± 1.03 | 6.13 ± 0.71 | 2.09 ± 0.28 | 6.01 ± 0.92 | 123.12 ± 10.36 | 79.21 ± 8.87 |
| 骨量减少组 | 6.43 ± 0.64 ^① | 7.45 ± 0.94 ^① | 6.24 ± 0.85 | 2.13 ± 0.33 | 6.13 ± 0.88 | 124.98 ± 11.05 | 80.63 ± 9.14 |
| 骨质疏松组 | 6.98 ± 0.69 ^② | 6.97 ± 0.89 ^② | 6.36 ± 0.82 | 2.21 ± 0.31 | 6.24 ± 0.95 | 125.27 ± 11.49 | 81.17 ± 9.65 |
| χ^2/F 值 | 18.682 | 10.156 | 0.504 | 1.017 | 0.390 | 0.257 | 0.279 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.606 | 0.366 | 0.678 | 0.774 | 0.757 |

| 组别 | 白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$) | 血红蛋白/(%, $\bar{x} \pm s$) | 血肌酐/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$) | 尿酸/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$) | 尿素氮/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 骨碱性磷酸酶/(u/L, $\bar{x} \pm s$) |
|--------------|--------------------------------|-------------------------------|---|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 骨量正常组 | 34.23 ± 5.12 | 122.78 ± 21.61 | 74.98 ± 10.13 | 368.17 ± 30.25 | 21.47 ± 3.29 | 81.35 ± 11.24 |
| 骨量减少组 | 33.91 ± 4.87 | 124.65 ± 20.13 | 73.28 ± 9.87 | 370.21 ± 28.69 | 21.98 ± 3.45 | 83.16 ± 12.39 |
| 骨质疏松组 | 33.04 ± 4.56 | 121.47 ± 19.84 | 72.14 ± 9.46 | 372.93 ± 31.84 | 22.61 ± 3.71 | 83.92 ± 12.71 |
| χ^2/F 值 | 0.446 | 0.212 | 0.512 | 0.160 | 0.671 | 0.272 |
| P 值 | 0.641 | 0.810 | 0.601 | 0.852 | 0.514 | 0.763 |

| 组别 | 血钙/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 血磷/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 25-羟维生素 D/ (μ g/L, $\bar{x} \pm s$) | 甲状旁腺素/(ng/L, $\bar{x} \pm s$) | 骨钙素(ng/mL, $\bar{x} \pm s$) | miR-187 ($\bar{x} \pm s$) | miR-210 ($\bar{x} \pm s$) |
|--------------|----------------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 骨量正常组 | 2.03 ± 0.32 | 1.14 ± 0.19 | 25.18 ± 4.02 | 43.98 ± 6.24 | 23.65 ± 3.78 | 0.98 ± 0.16 | 1.23 ± 0.21 |
| 骨量减少组 | 2.11 ± 0.34 | 1.20 ± 0.21 | 21.96 ± 3.75 ^① | 44.59 ± 5.87 | 22.74 ± 3.26 | 0.74 ± 0.13 ^① | 0.99 ± 0.16 ^① |
| 骨质疏松组 | 2.19 ± 0.37 | 1.23 ± 0.22 | 19.02 ± 3.03 ^② | 45.61 ± 5.39 | 21.89 ± 3.03 | 0.59 ± 0.11 ^② | 0.78 ± 0.13 ^② |
| χ^2/F 值 | 1.322 | 1.130 | 18.220 | 0.528 | 1.748 | 53.921 | 46.642 |
| P 值 | 0.272 | 0.328 | 0.000 | 0.592 | 0.180 | 0.000 | 0.000 |

注: ①与骨量正常组比较, $P < 0.05$; ②与骨量减少组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 miR-187、miR-210 诊断 T2DM 患者骨质疏松的价值

ROC 曲线分析结果显示, miR-187、miR-210 及二者联合诊断 T2DM 患者骨质疏松的敏感性分别为 70.97% (95% CI: 0.518, 0.851)、74.19% (95% CI: 0.551, 0.875)、80.65% (95% CI: 0.619, 0.919), 特异性

分别为 70.69% (95% CI: 0.571, 0.815)、77.59% (95% CI: 0.644, 0.871)、91.38% (95% CI: 0.803, 0.968), 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.734 (95% CI: 0.639, 0.828)、0.754 (95% CI: 0.653, 0.855)、0.921 (95% CI: 0.863, 0.978)。见表 4 和图 1。

表3 影响 T2DM 患者发生骨质疏松的多因素 Logistic 回归分析参数

| 自变量 | b | S_b | Wald χ^2 | P 值 | \hat{OR} | 95% CI | |
|---------|-------|-------|---------------|-------|------------|--------|--------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| T2DM 病程 | 1.679 | 0.441 | 14.495 | 0.000 | 5.360 | 2.206 | 13.027 |
| FPG | 1.503 | 0.364 | 17.050 | 0.000 | 4.495 | 1.850 | 10.925 |
| miR-187 | 1.391 | 0.287 | 23.490 | 0.000 | 4.019 | 1.654 | 9.767 |
| miR-210 | 1.352 | 0.229 | 34.856 | 0.000 | 3.865 | 1.590 | 9.394 |

表4 miR-187、miR-210 诊断 T2DM 患者骨质疏松的效能分析

| 指标 | 最佳截断值 | AUC | 95% CI | | 敏感性/% | 95% CI | | 特异性/% | 95% CI | |
|---------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|
| | | | 下限 | 上限 | | 下限 | 上限 | | 下限 | 上限 |
| miR-187 | 0.67 | 0.734 | 0.639 | 0.828 | 70.97 | 0.518 | 0.851 | 70.69 | 0.571 | 0.815 |
| miR-210 | 0.93 | 0.754 | 0.653 | 0.855 | 74.19 | 0.551 | 0.875 | 77.59 | 0.644 | 0.871 |
| 联合 | - | 0.921 | 0.863 | 0.978 | 80.65 | 0.619 | 0.919 | 91.38 | 0.803 | 0.968 |

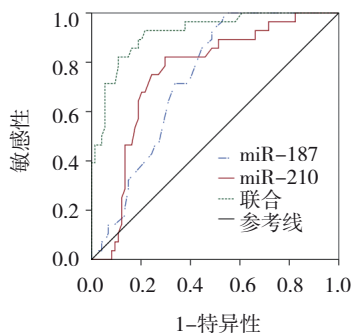


图1 miR-187、miR-210 诊断 T2DM 患者骨质疏松的 ROC 曲线

3 讨论

骨质疏松是一种全身性骨骼疾病,其特征是骨量减少和骨组织微结构退化,使受影响的个体增加骨脆性和骨折风险^[11-12]。正常骨代谢涉及多种细胞因子、激素相互调节,T2DM 患者因糖脂代谢紊乱长时间伴有氧化应激及微炎症反应,致使核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)受体活化因子配体-护骨素系统异常表达,影响破骨细胞分化,患者骨矿物质代谢紊乱,增大骨质疏松、脆性骨折发生风险^[13]。AGEs 主要通过还原糖和蛋白质/脂质和核酸上的胺残基之间的非酶促反应产生,是在高血糖条件下形成的一组具有破坏潜力的修饰蛋白质和/或脂质。AGEs 可抑制成骨细胞增殖、分化和矿化,并诱导成骨细胞凋亡;AGEs 可通过其受体途径调节自噬,影响成骨细胞增殖和功能;细胞内外中的 AGEs 以年龄依赖性方式在包括软骨在内的人体组

织中积累,从而增大糖尿病患者骨脆性和骨折风险;AGEs 可通过诱导成骨细胞铁死亡来促进糖尿病骨质疏松发生、发展^[14-15]。早期准确诊断 T2DM 患者骨质疏松发生情况,尽早给予医疗干预措施对改善 T2DM 患者预后意义重大。

本研究中多因素逐步 Logistic 回归分析结果显示:T2DM 病程、FPG 水平及 miR-187、miR-210 相对表达量是影响 T2DM 患者发生骨质疏松的因素,提示 T2DM 患者血清 miR-187、miR-210 表达情况与发生骨质疏松关系密切。miR-187 在 OP 患者中的表达存在显著差异,表明其可能参与破骨细胞的增殖和凋亡^[16]。破骨细胞主要源于多能造血干细胞产生的单核巨噬细胞,作为唯一具有骨吸收功能的细胞,破骨细胞可协调骨吸收与成骨细胞之间的动态平衡,其数量的增加和活性的增强会加速骨质的流失,从而导致骨质疏松^[17];NF- κ B 配体的受体活化因子/NF- κ B 信号通路参与破骨细胞形成,最终导致骨质疏松发生^[18]。miR-187 可能通过介导 NF- κ B 配体的受体活化因子/NF- κ B 信号通路,抑制 T2DM 患者体内破骨细胞活性,miR-187 低表达者发生骨质疏松的风险增加^[19]。张涛等^[7]研究指出,miR-187 也可通过调控 Notch 信号通路诱导破骨细胞凋亡。高远鹏等^[20]研究指出,miR-187-5p 通过 RANKL/NF- κ B 信号通路抑制骨质疏松症中的破骨细胞活性。

miR-210 的编码基因位于 11 号染色体上,其可通过靶向 E2F 转录因子 3 参与细胞周期调节,在骨

骨质疏松发生、发展过程中发挥重要作用。miR-210 对骨组织有促进血管生成的作用,其可以通过刺激毛细血管样结构的形成及内皮细胞的迁移,促进骨组织的修复和再生,有助于改善骨组织的血液供应和营养状况^[21]。miR-210 还能够促进骨髓间充质干细胞的成骨分化而抑制其成脂分化,这有助于增加骨组织的形成并减少脂肪组织的积累^[22]。在 T2DM 及其并发症中,miR-210 还可能通过调控炎症反应和代谢途径来影响骨代谢^[23]。ASGHARZADEH 等^[24]研究指出,miR-210 是成骨细胞分化的正调节因子,miR-210 可通过上调促进间充质干细胞分化为成骨细胞。激活素 A 受体 1B 型基因是 miR-210 的靶向基因,miR-210 可通过抑制激活素 A 受体 1B 型基因来抑制 ST2 细胞中转化生长因子- β /激活素信号通路,进而正向调节成骨细胞分化。汪悦东等^[25]研究指出,miR-210 可促进骨髓间充质干细胞血管内皮生长因子表达,抑制骨髓间充质干细胞的脂肪细胞分化,进而促进成骨细胞分化。miR-210 低表达的 T2DM 患者体内成骨细胞分化不理想,其发生骨质疏松的风险增加。ROC 曲线分析结果显示,miR-187、miR-210 及两者联合诊断 T2DM 患者骨质疏松的敏感性分别为 70.97%、74.19%、80.65%,特异性分别为 70.69%、77.59%、91.38%,AUC 分别为 0.734、0.754、0.921,说明 miR-187 联合 miR-210 诊断 T2DM 患者骨质疏松效能良好,具有一定临床价值。miR-187 和 miR-210 具有的不同调控靶点和作用机制,使其在骨代谢过程中的调控更加精准和全面,同时这种互补的作用也有助于提高 OP 诊断的准确性。

综上所述,T2DM 患者血清 miR-187、miR-210 水平与其发生骨质疏松关系密切,miR-187 联合 miR-210 诊断 T2DM 患者骨质疏松效能良好。深入分析 miR-187、miR-210 水平在 T2DM 患者骨质疏松发病的具体作用机制将作为笔者下一步研究重点,后期仍需要更多基础与临床研究成果完善研究。

参 考 文 献 :

[1] ARCEO-MENDOZA R M, CAMACHO P M. Postmenopausal osteoporosis: latest guidelines[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(2): 167-178.

[2] ANAM A K, INSOGNA K. Update on osteoporosis screening and management[J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105(6): 1117-1134.

[3] FATCHIYAH F, SETIAWAN B, SASASE T, et al. The amelioration of T2DM rat femoral bone achieved by anti-

osteoporosis of caprine CSN1S2 protein through bone morphogenetic protein signaling pathway[J]. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68(2): 265-275.

[4] 殷雪娇, 徐阳星, 徐秀容, 等. 血清骨膜蛋白和骨硬化蛋白对老年 2 型糖尿病患者骨质疏松的诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(1): 7-12.

[5] ZHAO F J, XU Y E, OUYANG Y L, et al. Silencing of miR-483-5p alleviates postmenopausal osteoporosis by targeting SATB2 and PI3K/AKT pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(5): 6945-6956.

[6] FU Y, HU X Y, GAO Y Y, et al. LncRNA ROR/miR-145-5p axis modulates the osteoblasts proliferation and apoptosis in osteoporosis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(11): 7714-7723.

[7] 张涛, 杨扉扉, 王黎策, 等. miR-187 在骨质疏松性骨折患者血清中表达及其作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(1): 116-120.

[8] GU H J, WU L, CHEN H H, et al. Identification of differentially expressed microRNAs in the bone marrow of osteoporosis patients[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5): 2940-2954.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.

[10] 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(2022)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(5): 377-406.

[11] 黄碧, 蒋洁, 邵挥戈. 基于糖尿病骨质疏松细胞模型探究 ELAVL1 对破骨细胞铁死亡的调控作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(10): 38-46.

[12] 杨允尚, 肖龙, 陈双双, 等. 基于骨免疫微环境探讨补肾活血方防治绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(14): 51-56.

[13] SCHACTER G I, LESLIE W D. Diabetes and osteoporosis: part I, epidemiology and pathophysiology[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(2): 275-285.

[14] KALRA S, JOSHI A, KAPOOR N. Osteoporosis and diabetes: the dual pandemics[J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72(8): 1663-1664.

[15] GE W W, JIE J, YAO J, et al. Advanced glycation end products promote osteoporosis by inducing ferroptosis in osteoblasts[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(4): 140.

[16] 张涛, 杨扉扉, 王黎策, 等. miR-187-3p 调控 FOXK1/NF- κ B 信号通路影响破骨细胞增殖、凋亡及分化的分子机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(5): 1128-1133.

[17] DOI K, MURATA K, ITO S, et al. Role of lysine-specific demethylase 1 in metabolically integrating osteoclast differentiation and inflammatory bone resorption through hypoxia-inducible factor 1 α and E2F1[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(6): 948-960.

[18] SHARMA N, WEIVODA M M, SØE K. Functional heterogeneity within osteoclast populations—a critical review of four key publications that may change the paradigm of osteoclasts[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2022, 20(5): 344-355.

- [19] 方针, 何帮剑, 杜深星. 早期减重支持训练对脑卒中后骨质疏松症患者骨保护素和核因子- κ B 受体活化因子配体的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(2): 152-155.
- [20] 高远鹏, 张民, 陈斌, 等. miR-187-5p 通过 RANKL/NF κ B 信号通路抑制骨质疏松症中的破骨细胞活性[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(4): 394-397.
- [21] YUAN H R, LI M Y, FENG X, et al. miR-142a-5p promoted osteoblast differentiation via targeting nuclear factor IA[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(3): 1810-1821.
- [22] 郑佳俊, 青薇, 黄丽娟, 等. 微渠多孔羟基磷灰石支架诱导骨髓间充质干细胞成骨分化的 miRNA 表达谱分析[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(13): 1989-1995.
- [23] 肖丽霞, 柯瑞琼, 王瑒, 等. miR-210 激动剂减轻糖尿病肾脏病大鼠肾脏炎症反应和纤维化[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(11): 858-865.
- [24] ASGHARZADEH A, ALIZADEH S, KERAMATI M R, et al. Upregulation of miR-210 promotes differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) into osteoblasts[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2018, 18(4): 328-335.
- [25] 汪悦东. 补肾健脾活血方通过 miR-210 调控成骨细胞增殖矿化的实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 王强, 蒋晓伟, 江文涛, 等. 2 型糖尿病患者血清 microRNA-187、microRNA-210 水平在骨质疏松诊断中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(24): 92-98.

Cite this article as: WANG Q, JIANG X W, JIANG W T, et al. Value of serum microRNA-187 and microRNA-210 levels in the diagnosis of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(24): 92-98.