

· 综述 ·

# 肠道菌群调节肠道 MicroRNA 治疗骨质疏松症

白浩<sup>1,2</sup> 孙海飏<sup>2\*</sup> 韩晓强<sup>2</sup> 张子楠<sup>2</sup> 李光明<sup>2</sup> 薛建刚<sup>1</sup> 张锦涛<sup>1</sup> 许磊<sup>1</sup> 冯志国<sup>1</sup>

1.山西医科大学第一临床学院,山西 太原 030001

2.山西医科大学第一医院骨科,山西 太原 030001

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0605-05

**摘要:** 骨质疏松症是以骨量减少,骨组织结构退化进而极易导致骨质疏松性骨折的一类疾病。严重影响患者生活质量,同时也带来了极大的经济负担。近年来有关调节肠道菌群进而干预骨质疏松症的研究逐渐兴起。炎症性肠病是由肠道菌群失调引起的炎症免疫变态反应,而炎症性肠病与骨量丢失密切相关。近来有研究表明肠道菌群与肠道 MicroRNA 直接的相互作用可以治疗炎症性肠病。为此,我们提出设想,肠道菌群可能调节肠道 MicroRNA 具有治疗骨质疏松症潜力,现从肠道菌群与骨质疏松症;MicroRNA 与骨质疏松症;肠道菌群与 MicroRNA;炎症性肠病与骨质疏松症四方面展开综述,支持肠道菌群通过调节肠道 MicroRNA 治疗骨质疏松症的观点,为骨质疏松症治疗提供新思路。

**关键词:** 骨质疏松症;炎症性肠病;肠道菌群;MicroRNA

## Gut microbiota regulates intestinal MicroRNA for the treatment of osteoporosis

BAI Hao<sup>1,2</sup>, SUN Haibiao<sup>2\*</sup>, HAN Xiaoqiang<sup>2</sup>, ZHANG Zinan<sup>2</sup>, LI Guangming<sup>2</sup>, XUE Jiangang<sup>1</sup>, ZHANG Jintao<sup>1</sup>, XU Lei<sup>1</sup>, FENG Zhiguo<sup>1</sup>

1. First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001

2. Department of Orthopedics, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

\* Corresponding author; SUN Haibiao, Email: suny0607@ 163.com

**Abstract:** Osteoporosis is a kind of disease in which the bone mass decreases and the bone tissue structure degrades, which can easily lead to osteoporotic fracture. It not only seriously affects the quality of life of patients, but also brings great economic burden. In recent years, studies on the regulation of gut microbiota and the intervention of osteoporosis have gradually emerged. Inflammatory bowel disease (IBD) is an inflammatory immune allergy caused by the imbalance of gut microbiota, and IBD is closely related to bone loss. Recent studies have shown that direct interaction between gut microbiota and intestinal MicroRNA can treat inflammatory bowel disease. Therefore, we hypothesized that gut microbiota may regulate intestinal MicroRNA and have the potential to treat osteoporosis. An overview was conducted from the four aspects including gut microbiota and osteoporosis, MicroRNA and osteoporosis, gut microbiota and MicroRNA, and inflammatory bowel disease and osteoporosis, supporting the idea that gut microbiota can regulate intestinal MicroRNA for the treatment of osteoporosis and providing new ideas for the treatment of osteoporosis.

**Key words:** osteoporosis; inflammatory bowel disease; gut microbiota; MicroRNA

## 1 骨质疏松症概述

全身骨骼系统是一个处于动态更新的系统,经历着不断重塑的过程,参与该过程的细胞包括成骨细胞和破骨细胞,当动态平衡被打破,趋向于破骨细

胞活性相对增强即会导致骨质疏松症(osteoporosis, OP)<sup>[1]</sup>。OP的特点是骨量降低,骨组织细胞赖以生存的微环境恶化,最终导致骨折风险增加。OP可根据雌激素缺乏或病理变化分为原发性和继发性两种<sup>[2]</sup>。有报道显示在美国 OP 影响了大约 5 400 万人,其中 50 岁及以上的人群中,三分之一的女性和五分之一的男性会因 OP 而骨折,预计到 2025 年,因骨质疏松性骨折造成的经济负担将超过 250 亿美元<sup>[3]</sup>。

基金项目: 青年三晋学者特聘教授支持计划[晋财(2016) 128-

2]

\* 通信作者: 孙海飏,Email: suny0607@ 163.com

OP 治疗目的是防止骨质丢失,改善骨重建不平衡。日前,除了通过健康生活方式干预,还可通过补充维生素 D 和钙剂预防治疗 OP<sup>[4]</sup>。对于存在高骨折风险的患者,则应及早进行药物干预治疗。但是有报道显示,目前的抗 OP 药物对上消化道存在刺激,严重者会引发颌骨骨坏死、骨肉瘤、乳腺癌、不典型转子下骨折等严重不良事件<sup>[5]</sup>。这推动着人们不断探索和寻找预防、治疗 OP 的新方案。

## 2 MicroRNA

### 2.1 MicroRNA 概述

MicroRNA(miRNA)是由真核细胞核中内含子或外显子 DNA 转录而来的,在被输出到细胞质之前,转录形成的初级前体 miRNA(pri-miRNA)被加工成含 70 个碱基对茎环结构前体 miRNA。随后 pre-miRNA 进入细胞质,由内切酶 Dicer 将其裂解成小分子的双链 RNA 片断,然后将单链加载到沉默复合物中(RISC),形成成熟的 miRNA 复合物<sup>[6]</sup>。miRNA 能够结合信使 RNA(mRNA)的 3' 非翻译区从而抑制 mRNA 的翻译过程<sup>[7]</sup>。研究发现 miRNA 可能由体内一系列细胞分泌,如肠上皮细胞、免疫细胞、干细胞、血细胞或脂肪细胞,在人体生理或病理状态下发挥重要作用<sup>[8]</sup>。miRNA 不仅在细胞内液可以检测到,且在人的多种体液中,如血液、尿液、唾液及脑脊液中都可检测到<sup>[9]</sup>。因此,这使得将 miRNA 作为疾病诊断依据及治疗靶点成为可能。

### 2.2 miRNA 与 OP

miRNA 具有转录后调节因子的作用,可参与调节骨形成和吸收中不同的细胞过程<sup>[10]</sup>。miRNA 可通过抑制成骨抑制因子或介导成骨细胞分化,促进间充质干细胞向成骨细胞分化,具有促进骨形成作用<sup>[11]</sup>。由于 miRNA 发挥作用具有严格的核苷酸配对原则,因此当单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)位于或接近 miRNA 与 mRNA 相互识别的区域,即可能破坏 miRNA-mRNA 的相互作用,最终导致骨代谢异常和 OP 的发生<sup>[12]</sup>。与 I 型前肽(P1NP)和血清 C 端肽胶原蛋白(CTX)相比,miRNA 在体液中往往具有更高的可测性和更强的稳定性<sup>[13]</sup>。因此,可以看出 miRNA 不仅是骨代谢过程中的调节因子也可以作为骨代谢标志物进行检测。据报道,7 个 miRNA 家族的遗传变异可能影响骨质代谢过程,包括 miR-27a、miR-124、miR-125、miR-146a、miR-149、miR-196a2 和 miR-2861。最近的研究进一步揭示了几个新的多态性家族(miR-

140-5p、miR-149、miR-3679、miR-4274、miR-433、miR-499 和 pri-miR-34b/c),这些多态性家族也与 OP 的发生过程密切相关<sup>[14-15]</sup>。可见 miRNA 与骨形成密切相关,并且可用于检测评估骨代谢情况。随着相关检测技术的不断完善,将有更多具有调节骨代谢作用的 miRNAs 被发现。

## 3 肠道菌群与益生菌

### 3.1 肠道菌群与益生菌概述

肠道菌群(gut microbiota, GM)是宿主健康所必需的,在宿主新陈代谢、营养物质吸收利用、病原体抵抗和免疫功能调节等方面发挥着至关重要的作用。GM 表达的基因组数量远约为人类基因组数量的 100 倍<sup>[16]</sup>。GM 中也含有益生菌,其中乳酸菌、肠球菌、大肠杆菌、双歧杆菌作为益生菌已被广泛应用于日常生活中<sup>[17]</sup>。近年来发现益生菌可能具有预防和治疗疾病潜力。

### 3.2 益生菌与 OP

益生菌可通过调节肠道内 pH 值、分泌抗菌肽、增加黏液分泌、调节宿主肠道免疫系统、重构 GM 结构进而改善肠道上皮组织通透性<sup>[18]</sup>。Britton 等<sup>[19]</sup>利用 12 周大 Balb / c 小鼠制造卵巢切除(ovariectomized, OVX)模型,给予罗伊氏乳杆菌 ATCC 6475 干预治疗后,发现经干预治疗后的 OVX 小鼠与对照组小鼠相比骨密度(bone mineral density, BMD)显著增加,完全不受骨量丢失的影响。进一步研究认为罗伊氏乳杆菌对骨的保护作用是由于其抑制破骨细胞中 mRNA 水平下降,进而减少 RANKL 和 TRAP5 的表达实现的。可见益生菌可以防治 OP,同时在骨代谢基因转录后表达环节进行调控。Collins 等<sup>[20]</sup>发现罗伊氏乳杆菌 6475 能够系统性地抑制肠道和骨髓中促炎细胞因子和促破骨细胞因子的基因表达,减轻肠道炎症,进而促进钙通过肠道屏障的转运。Campbell 等<sup>[21]</sup>发现双歧杆菌属细菌通过产生短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFAs),可降低肠道 pH 值,进而增加矿物质的吸收,防治 OP。此外,双歧杆菌被证明还能通过减少氧化应激进而减少 NF- $\kappa$ B 基因表达,预防雌激素缺乏大鼠骨质流失<sup>[22]</sup>。可见益生菌可以通过调节宿主肠道黏膜免疫细胞中炎症因子转录后表达水平,进而改善离子通道通透性干预 OP。总之,益生菌可能通过调节基因转录后表达,减轻肠道炎症,改善离子通道状态,最终实现预防骨量丢失作用。

## 4 GM 和 miRNA 相互作用关系

有研究发现, 无菌 (germ-free, GF) 小鼠和无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 小鼠的盲肠组织中有 16 个 miRNA 表达存在差异<sup>[23]</sup>, 将 SPF 级小鼠粪便中提取出的 GM 移植入无菌小鼠肠道后, 可以观察到无菌小鼠的回肠和结肠内有 9 个 miRNA 的表达发生了显著变化, 进而导致其下游目的基因调控产物发生变化, 而这些目的基因的表达产物与肠道屏障和免疫调节功能有关<sup>[24]</sup>。可见 GM 可以调节肠上皮细胞、肠黏膜免疫细胞内 miRNA 水平, 最终改变肠上皮通透性和黏膜免疫状态。为研究 miRNA 是否参与了微生物介导的宿主基因表达调控, Dalmasso 等<sup>[24]</sup>使用 GF 小鼠与 SPF 小鼠的微生物群进行克隆, 通过 DNA 微阵列基因表达谱分析, 发现 miR-665 的上调导致 ATP binding cassette subfamily C member3 (Abcc3) 基因显著下调。可见 GM 可以通过调节 miRNA 水平进而影响宿主靶基因转录后表达。

目前国内外研究主要关注于 GM 与 OP、miRNA 与 OP, 但关于 GM 调节肠道 miRNA 治疗 OP 鲜有报道。虽然目前尚未有报道明确提出肠道内具有调节 OP 的 miRNA, 但是已有明确报道通过调节 GM 可以调节肠道 miRNA 表达, 进而缓解炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD), 而 IBD 与 OP 有着密切的关系。因此通过上述分析我们有理由提出 GM 很可能通过调节肠上皮细胞、黏膜免疫细胞内 miRNA, 进而调控与肠道屏障通透性、黏膜免疫状态相关靶基因表达, 最终治疗 OP。

## 5 IBD 与 OP

随着人们认识深入, OP 已被描述为慢性炎症性疾病。患有 IBD、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、脊椎关节炎、慢性阻塞性肺病等全身炎症免疫变态疾病的患者大多都长期接受糖皮质激素治疗, 而糖皮质激素对骨骼有害影响。炎症本身是造成 OP 的另一个主要决定因素<sup>[25]</sup>。Ashcroft 等<sup>[26]</sup>发现白介素 2 (IL-2) 缺乏的小鼠自体免疫模型中, 小鼠骨量减少与 CD4 自身反应性 T 细胞的去调节和过度活化密切相关。NF- $\kappa$ B 受体激活剂配体 (RANKL) 的增加可导致骨量丢失, 通过调节 RANKL-RANK 与外源性重组骨保护蛋白 (Fc-OPG) 的相互作用, 可以逆转骨骼异常。可以看出, IBD 患者由于 GM 失调诱发肠道炎症免疫变态反应, 是 OP

发生的中心环节。因此, 控制肠道炎症状态使 IBD 减轻, 是治疗 IBD 所致 OP 的关键。

### 5.1 GM 通过调节肠道 miRNA 缓解 IBD, 间接治疗 OP

Lindsa 等<sup>[27]</sup>借助超高通量测序技术对小鼠模型空肠和结肠黏膜的 miRNA 进行了定量测定, 发现 Dicer 敲除小鼠中有许多肠屏障基因在转录后受到调控, 它们可能依赖于 miRNA。Xue 等<sup>[28]</sup>观察发现在 SPF 小鼠, 肠道微生物群抑制宿主肠道上皮细胞和树突状细胞 (dendritic cell, DC) 中 miR-10a 的表达, 有助于维持肠道免疫稳态。Xue 等<sup>[29]</sup>在另一个大肠杆菌感染的小鼠模型肠道中, 发现 miR-107 在上皮细胞和 CD11c+ 髓样细胞 (包括炎症肠道中的树突状细胞和巨噬细胞) 中显著降低, 从而下调 IL-6、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 。结合前面所述 GM 对于肠道 miRNA 有调控作用, 我们有理由推测 GM 可以通过调节肠道与 IBD 相关的 miRNA 表达水平, 进而调控肠上皮屏障功能及肠黏膜免疫状态缓解 IBD, 最终减轻由 IBD 导致的 OP。

### 5.2 GM 通过调节肠道 miRNA 直接治疗 OP

IBD 和 OP 具有相同的 miRNA 作为宿主基因调控的中介, 调控肠道通透性、免疫变态反应及成骨细胞和破骨细胞的活性。Xue 等<sup>[29]</sup>研究发现, miR-10a 在 GF 小鼠肠道内高表达, 但在脾脏中表达水平很低, 说明 miR-10a 主要在肠道内表达。结肠炎小鼠炎症性肠组织表达低水平 miR-10a 和高水平 IL-12/IL-23p40。微生物群通过 TLR-TLR 配体相互作用, 以 myd88 依赖的方式下调 DC 中 miR-10a 的表达, 促使 DC 产生大量 IL-12/IL-23p40, 大量炎症因子激发 IBD 的发生, 从而肠道内稳态被破坏。Hou 等<sup>[30]</sup>使用 miR-10a 转染小鼠成骨细胞前细胞系 MC3T3-E1a, 研究发现 miR-10a 可以阻遏 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在成骨细胞的增殖、分化以及骨组织的再生中起着重要作用, 该通路的激活可以促进骨组织的再生。Koukos 等<sup>[31]</sup>发现 miR-124 在溃疡性结肠炎 (UC) 患者结肠组织中特异性下调, 直接靶向结肠组织中 STAT3 磷酸化水平升高。Xue 等<sup>[29]</sup>发现在关节炎的小鼠模型中, 用 pre-miR-124 治疗, 可使破骨细胞的数量明显减少。NFATc1 是破骨细胞分化的一个关键因素, miR-124 能够直接作用于 NFATc1, 抑制破骨细胞的分化, 缓解关节炎的发展。可以看出肠道中也具有与骨代谢调控有关的 miRNA, 结合前面所述 GM 对于肠道 miRNA 有调控作用, 我们有理由推测

GM 通过调节肠道与骨代谢相关的 miRNA 治疗 OP。

综合以上所述,GM 一方面可以通过调节肠道 IBD 相关 miRNA 减轻肠道炎症,缓解 IBD 进而间接治疗 OP;另一方面可以直接调节肠道高表达的与 OP 和 IBD 同时相关的 miRNA 直接治疗 OP。通过检测靶向调节肠道免疫应答途径中的关键信号分子;肠黏膜及上皮屏障功能;肠道炎症因子水平<sup>[32]</sup>可以判断 GM 究竟是通过调节肠道 miRNA 减轻肠道炎症状态间接治疗 OP,还是通过直接调节肠道高表达的与 OP 和 IBD 同时相关的 miRNA 直接治疗 OP。

## 6 总结与展望

总之,目前研究尚局限于 GM 干预 OP、miRNA 干预 OP,很少关注 GM 可能通过调节肠道内 miRNA 治疗 OP。通过分析可以看出 GM 可能通过调节肠道内 miRNA 水平影响宿主肠道基因转录后产物,进而影响肠上皮通道和肠黏膜免疫应答,最终达到治疗 OP 的目的。虽然目前尚无法得知究竟是哪种 GM 甚至是益生菌可以靶向调控肠道 miRNA 水平的变化,也无法得知具体参与该过程的肠道 miRNA,但随着肠道菌群检测技术和高通量测序技术的发展,这一切将变的可行,或许能够为 OP 的预防和治疗提供新的思路。

## 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Quach D, Britton RA. Gut microbiota and bone health[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1033: 47-58.
- [ 2 ] Collins FL, Rios-Arce ND, Schepper JD, et al. The potential of probiotics as a therapy for osteoporosis [J]. Microbiology Spectrum, 2017, 5(4).doi:10.
- [ 3 ] Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates [J]. Osteoporos Int, 2017, 28(3): 767-774.
- [ 4 ] Hilgsmann M, Reginster JY, Tosteson ANA, et al. Recommendations for the conduct of economic evaluations in osteoporosis: outcomes of an experts' consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the US branch of the International Osteoporosis Foundation [J]. Osteoporos Int, 2018, 30(1): 45-57.
- [ 5 ] Health Quality Ontario. Vertebral augmentation involving vertebroplasty or kyphoplasty for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review [J]. Ont Health Technol Assess Ser, 2016, 16(11): 1-202.
- [ 6 ] Kalla R, Ventham NT, Kennedy NA, et al. MicroRNAs: new players in IBD[J]. Gut, 2014, 64(3): 504-517.
- [ 7 ] Simonson B, Das S. MicroRNA therapeutics: the next magic bullet? [J]. Mini Rev Med Chem, 2015, 15(6): 467-474.
- [ 8 ] Y áñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4: 27066.
- [ 9 ] Barger JF, Rahman MA, Jackson D, et al. Extracellular miRNAs as biomarkers in cancer[J]. Food Chem Toxicol, 2016, 98(Pt A): 66-72.
- [ 10 ] Cheng VK, Au PC, Tan KC, et al. MicroRNA and human bone health[J]. JBMR Plus, 2018, 3(1): 2-13.
- [ 11 ] Wang X, Omar O, Vazirani F, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes have altered microRNA profiles and induce osteogenic differentiation depending on the stage of differentiation [J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0193059.
- [ 12 ] Dole NS, Delany AM. MicroRNA variants as genetic determinants of bone mass[J]. Bone, 2015, 84: 57-68.
- [ 13 ] Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, et al. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(6): 846-852.
- [ 14 ] Lei SF, Papasian CJ, Deng HW. Polymorphisms in predicted miRNA binding sites and osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2010, 26(1): 72-78.
- [ 15 ] Lim JJ, Shin DA, Jeon YJ, et al. Association of miR-146a, miR-149, miR-196a2, and miR-499 polymorphisms with ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine [J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159756.
- [ 16 ] Zhang C, Zhao L. Strain-level dissection of the contribution of the gut microbiome to human metabolic disease [J]. Genome Med, 2016, 8(1): 41.
- [ 17 ] Indian Council of Medical Research Task Force, Co-ordinating Unit ICMR, Co-ordinating Unit DBT. ICMR-DBT guidelines for evaluation of probiotics in food [J]. Indian J Med Res, 2011, 134(1): 22-25.
- [ 18 ] Collins FL, Rios-Arce ND, Schepper JD, et al. The potential of probiotics as a therapy for osteoporosis [J]. Microbiol Spectr, 2017, 5(4): 238-249.
- [ 19 ] Britton RA, Irwin R, Quach D, et al. Probiotic L. reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model [J]. J Cell Physiol, 2014, 229(11): 1822-1830.
- [ 20 ] Collins FL, Irwin R, Bierhalter H, et al. Lactobacillus reuteri 6475 Increases Bone Density in Intact Females Only under an Inflammatory Setting [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153180.
- [ 21 ] Campbell JM, Jr FG, Wolf BW. Selected indigestible oligosaccharides affect large bowel mass, cecal and fecal short-chain fatty acids, pH and microflora in rats [J]. J Nutr, 1997, 127(1): 130-136.
- [ 22 ] Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T. Supplementation of broccoli or Bifidobacterium longum-fermented broccoli suppresses serum lipid peroxidation and osteoclast differentiation on alveolar bone surface in rats fed a high-cholesterol diet [J]. Nutr Res, 2012, 32(4): 301-307.

- [23] Singh N, Shirdel EA, Waldron L, et al. The murine caecal microRNA signature depends on the presence of the endogenous microbiota[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 8(2): 171-186.
- [24] Dalmasso G, Nguyen HT, Yan Y, et al. Microbiota modulate host gene expression via microRNAs [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19293.
- [25] Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity[J]. *Bone*, 2009, 46(3): 564-570.
- [26] Ashcroft AJ, Cruickshank SM, Croucher P. Colonic dendritic cells, intestinal inflammation, and T cell-mediated bone destruction are modulated by recombinant osteoprotegerin [J]. *Immunity*, 2003, 19(6): 849-861.
- [27] McKenna LB, Schug J, Vourekas A, et al. MicroRNAs control intestinal epithelial differentiation, architecture, and barrier function[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1654-1664.
- [28] Xue X, Feng T, Yao S, et al. Microbiota downregulates dendritic cell expression of miR-10a, which targets IL-12/IL-23p40[J]. *J Immunol*, 2011, 187(11): 5879-5886.
- [29] Xue X, Cao AT, Cao X, et al. Downregulation of microRNA-107 in intestinal CD11c(+) myeloid cells in response to microbiota and proinflammatory cytokines increases IL-23p19 expression[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(3): 673-682.
- [30] Hou Q, Huang Y, Liu Y, et al. Profiling the miRNA-mRNA-lncRNA interaction network in MSC osteoblast differentiation induced by (+)-cholesten-3-one[J]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 783.
- [31] Koukos G, Polytarchou C, Kaplan JL, et al. MicroRNA-124 regulates STAT3 expression and is down-regulated in colon tissues of pediatric patients with ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(4): 842-852.
- [32] 何丽, 周瑶, 孙强, 等. 微 RNA 与肠道菌群失调及与肠道疾病的关系[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 10: 810-815.

(收稿日期: 2019-03-19; 修回日期: 2019-04-17)

(上接第 549 页)

与  $\beta$ -Cross 在男性 OP、女性 OP 中均呈正相关, 血清 ALP 与维生素 D、维生素 D 与 P1NP、维生素 D 与 PTH、P1NP 与  $\beta$ -Cross 在男性 OP、女性 OP 中均呈负相关。成骨细胞可以分泌骨特异性碱性磷酸酶 (BALP), 当 BALP 升高时总 ALP 也相应升高, 因此血清 ALP 也可以部分反映骨形成状态<sup>[8]</sup>。男性 OP 患者中, 血清 ALP、PTH、P1NP 及  $\beta$ -Cross 未发现降低, 部分患者表现为升高。女性 OP 患者中, P1NP 及  $\beta$ -Cross 在绝经前女性未见降低, 在小部分绝经后女性降低, 在小部分绝经前及绝经后女性中升高。P1NP 及  $\beta$ -Cross 分别为国际上推荐的首选骨形成标志物及骨吸收标志物<sup>[9-10]</sup>。目前关于 P1NP 与  $\beta$ -Cross 相关性的直接报道较少。刘永菊等<sup>[11]</sup>的研究显示绝经后 2 型糖尿病患者骨密度与 25(OH)D、P1NP 呈正相关, 与  $\beta$ -Cross、年龄呈负相关。相似研究也显示绝经女性 2 型糖尿病患者转铁蛋白与 P1NP、25(OH)D 呈正相关, 与  $\beta$ -Cross 呈负相关<sup>[12]</sup>。以上研究可间接提示 P1NP 与  $\beta$ -Cross 是呈负相关的。

综上, 本研究对西安地区部分原发性骨质疏松症患者血清学检测的骨代谢标志物进行了统计分析, 为骨质疏松症诊断及预后标志物研究提供了一定依据。本研究的局限性在于纳入的男性 OP 患者数量较少, 在进行数据统计分析时难免因为样本量较小而影响结果的准确性及指导性, 这也是在以后的研究及临床数据分析时需要注意的。

## 【参 考 文 献】

- [1] 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 (2017) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5): 413-443.
- [2] Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling[J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 121-145.
- [3] Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(11): 898-907.
- [4] 朱汉民, 程群, 甘洁民, 等. 上海地区人群维生素 D 状态研究[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2010, 3(3): 157-163.
- [5] Ning Z, Song S, Miao L, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in urban health checkup population[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(4): 859-863.
- [6] 蒋黎纯, 杨清萍, 王宏智. 嘉兴地区人群维生素 D 水平及其影响因素[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(4): 375-377.
- [7] 曾玉红, 潘明明, 张银萍, 等. 骨质疏松症患者血清 25-羟维生素 D 水平的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(11): 1343-1346.
- [8] 黄泳标, 卓海燕, 朱建国. 血清 BGP、BALP、TRACP-5b 在老年骨质疏松性骨折病人中的水平及意义[J]. *实用老年医学*, 2017, 31(3): 237-239.
- [9] Miura M, Satoh Y. Significance of bone turnover marker measurement in the treatment of osteoporosis [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2019, 139(1): 27-33.
- [10] Song L. Calcium and bone metabolism indices [J]. *Adv Clin Chem*, 2017, 82: 1-46.
- [11] 刘永菊, 李素梅, 荆春艳, 等. 绝经后 2 型糖尿病患者血清甲状旁腺素和 25 羟维生素 D 及骨代谢标志物与骨密度的相关性[J]. *中国临床保健杂志*, 2015, 18(3): 270-273.
- [12] 王娟. 绝经女性 2 型糖尿病患者血清转铁蛋白与 25-(OH)D、 $\beta$ -CTX 及 P1NP 的相关性研究[D]. 山西医科大学, 2014.

(收稿日期: 2019-04-30; 修回日期: 2019-05-28)