

# 绝经后骨质疏松患者血清 SIK2, SMURF1 表达水平及其与骨代谢、骨密度指标的相关性研究

高艳超, 王 岩, 柳 越, 孙永艳 (朝阳市第二医院内分泌科, 辽宁朝阳 122000)

**摘要:** 目的 探讨绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 患者血清盐诱导激酶 2 (salt-inducible kinase 2, SIK2)、Smad 泛素化调节因子 1 (Smad ubiquitination regulatory factor 1, SMURF1) 表达水平与骨代谢、骨密度的相关性。方法 选取朝阳市第二医院 2019 年 4 月~2021 年 4 月收治的 154 例绝经后骨质疏松患者作为研究组, 另选取该院同期体检的绝经后健康女性 150 例作为对照组。用定量逆转录聚合酶链式反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 法检测两组血清 SIK2 和 SMURF1 相对表达水平; Pearson 相关分析明确血清 SIK2, SMURF1 与骨代谢指标、骨密度的相关性; Logistic 回归分析绝经后骨质疏松的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 SIK2 和 SMURF1 对绝经后骨质疏松的预测价值。结果 与对照组相比, 研究组腰椎 L1~4 骨密度 ( $0.71 \pm 0.20 \text{ g/cm}^3$  vs  $0.86 \pm 0.21 \text{ g/cm}^3$ )、25 羟基维生素 D [ $(25\text{-hydroxyvitamin D, } 25\text{-OH-D})$ ] ( $12.07 \pm 2.76 \text{ ng/ml}$  vs  $14.31 \pm 2.62 \text{ ng/ml}$ ) 和股骨颈骨密度 ( $0.61 \pm 0.18 \text{ g/cm}^3$  vs  $0.82 \pm 0.19 \text{ g/cm}^3$ ) 水平均显著降低, 差异均有统计学意义 ( $t=6.378, 7.254, 9.895$ , 均  $P<0.001$ ); 血清骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) ( $18.67 \pm 3.17 \text{ ng/ml}$  vs  $16.78 \pm 2.69 \text{ ng/ml}$ )、甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) ( $71.26 \pm 8.88 \text{ pg/ml}$  vs  $64.31 \pm 8.24 \text{ pg/ml}$ )、SIK2 ( $0.94 \pm 0.16$  vs  $0.79 \pm 0.17$ )、I 型胶原羧基端肽  $\beta$  特殊序列 (bate C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen,  $\beta$ -CTX) ( $5.12 \pm 0.96 \text{ pg/ml}$  vs  $4.28 \pm 0.84 \text{ pg/ml}$ )、骨钙素 (osteocalcin, OC) ( $15.64 \pm 2.73 \text{ ng/ml}$  vs  $13.28 \pm 2.14 \text{ ng/ml}$ )、I 型胶原氨基端前肽 (N-terminal propeptide of type I procollagen, PINP) ( $41.28 \pm 4.68 \text{ ng/ml}$  vs  $36.47 \pm 4.62 \text{ ng/ml}$ ) 及 SMURF1 ( $0.93 \pm 0.22$  vs  $0.66 \pm 0.16$ ) 水平显著升高, 差异均有统计学意义 ( $t=5.598 \sim 11.759$ , 均  $P<0.001$ )。血清 SIK2, SMURF1 与 OPN, OC, SMURF1,  $\beta$ -CTX, PINP 均呈正相关 ( $r_{\text{SIK2}}=0.169 \sim 0.292$ ,  $r_{\text{SMURF1}}=0.194 \sim 0.246$ , 均  $P<0.05$ ); 血清 SIK2, SMURF1 与 25-OH-D, 股骨颈骨密度呈负相关 ( $r_{\text{SIK2}}=-0.212, -0.210$ ;  $r_{\text{SMURF1}}=-0.285, -0.252$ , 均  $P<0.05$ )。股骨颈骨密度 (OR=0.002,  $P<0.05$ ), OPN (OR=1.592,  $P<0.05$ ), OC (OR=1.603,  $P<0.05$ ), PINP (OR=1.675,  $P<0.05$ ), SIK2 (OR=310.221,  $P<0.001$ ) 和 SMURF1 (OR=1359.044,  $P<0.001$ ) 是绝经后骨质疏松的影响因素。二者联合预测绝经后骨质疏松 ROC 曲线下面积 (AUC) 显著大于 SIK2 单独预测的 AUC ( $Z=3.339$ ,  $P<0.001$ ), 与 SMURF1 单独预测的 AUC 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。结论 绝经后骨质疏松患者血清 SIK2 和 SMURF1 水平均明显升高, 二者均与患者骨代谢指标、骨密度密切相关。

**关键词:** 绝经后骨质疏松; 盐诱导激酶 2; Smad 泛素化调节因子 1; 骨代谢; 骨密度

中图分类号: R591.1; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 04-110-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.020

## Expression of Serum SIK2 and SMURF1 in Postmenopausal Osteoporosis Patients and Their Correlation with Bone Metabolism and Bone Mineral Density

GAO Yanchao, WANG Yan, LIU Yue, SUN Yongyan

(Department of Endocrinology, the Second Hospital of Chaoyang, Liaoning Chaoyang 122000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between the expression levels of serum Salt-inducible kinase 2 (SIK2) and Smad ubiquitination regulator 1 (SMURF1), and bone metabolism and bone mineral density in patients with postmenopausal osteoporosis. **Methods** A total of 154 patients with postmenopausal osteoporosis admitted to the Second Hospital of Chaoyang from April 2019 to April 2021 were selected as the study group, and 150 healthy postmenopausal women who underwent physical examination in the same period were selected as the control group. The relative expression levels of serum SIK2 and SMURF1 were detected by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Pearson correlation analysis was used to determine the correlation between serum SIK2 and SMURF1 and bone metabolism index and bone mineral density. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of postmenopausal osteoporosis, and ROC curve was used to analyze the predictive value of serum SIK2 and SMURF1 for postmenopausal osteoporosis. **Results** Compared with

the control group, the bone mineral density of lumbar L1-4 ( $0.71 \pm 0.20 \text{ g/cm}^3$  vs  $0.86 \pm 0.21 \text{ g/cm}^3$ ), 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D,  $12.07 \pm 2.76 \text{ ng/ml}$  vs  $14.31 \pm 2.62 \text{ ng/ml}$ ) and femoral neck bone mineral density ( $0.61 \pm 0.18 \text{ g/cm}^3$  vs  $0.82 \pm 0.19 \text{ g/cm}^3$ ) in the study group were significantly decreased, the differences were statistically significant ( $t=6.378, 7.254, 9.895$ , all  $P<0.001$ ). Serum osteopontin (OPN,  $18.67 \pm 3.17 \text{ ng/ml}$  vs  $16.78 \pm 2.69 \text{ ng/ml}$ ), parathyroid hormone (PTH,  $71.26 \pm 8.88 \text{ pg/ml}$  vs  $64.31 \pm 8.24 \text{ pg/ml}$ ), SIK2 ( $0.94 \pm 0.16$  vs  $0.79 \pm 0.17$ ),  $\beta$ -CTx ( $5.12 \pm 0.96 \text{ pg/ml}$  vs  $4.28 \pm 0.84 \text{ pg/ml}$ ), osteocalcin (OC,  $15.64 \pm 2.73 \text{ ng/ml}$  vs  $13.28 \pm 2.14 \text{ ng/ml}$ ), N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP,  $41.28 \pm 4.68 \text{ ng/ml}$  vs  $36.47 \pm 4.62 \text{ ng/ml}$ ) and SMURF1 ( $0.93 \pm 0.22$  vs  $0.66 \pm 0.16$ ) were significantly increased, the differences were statistically significant ( $t=5.598 \sim 11.759$ , all  $P<0.001$ ). Serum SIK2 and SMURF1 was positively correlated with OPN, OC, SMURF1,  $\beta$ -CTx and PINP ( $r_{\text{SIK2}}=0.169 \sim 0.292$ ,  $r_{\text{SMURF1}}=0.194 \sim 0.246$ , all  $P<0.05$ ). Serum SIK2 and SMURF1 was negatively correlated with 25-OH-D and femoral neck bone mineral density ( $r_{\text{SIK2}}=-0.212, -0.210$ ,  $r_{\text{SMURF1}}=-0.285, -0.252$ , all  $P<0.05$ ). Femoral neck bone mineral density (OR=0.002,  $P<0.05$ ), OPN (OR=1.592,  $P<0.05$ ), OC (OR=1.603,  $P<0.05$ ), PINP (OR=1.675,  $P<0.05$ ), SIK2 (OR=310.221,  $P<0.001$ ), SMURF1 (OR=1 359.044,  $P<0.001$ ) were the influencing factors of postmenopausal osteoporosis. The area under the ROC curve (AUC) of the combined prediction of postmenopausal osteoporosis was significantly larger than that of SIK2 alone ( $Z=3.339$ ,  $P<0.001$ ), and there was no significant difference between the combined prediction and SMURF1 alone ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The serum SIK2 and SMURF1 levels in postmenopausal osteoporosis patients were significantly increased, both of which were closely related to bone metabolism index and bone mineral density.

**Keywords:** postmenopausal osteoporosis; salt-inducible kinase 2; smad ubiquitination regulator 1; bone metabolism; bone mineral density

骨质疏松症 (osteoporosis) 是一种代谢性骨病, 多种因素造成患者骨量丢失, 骨密度、强度降低, 骨结构破坏, 增加患者骨折风险<sup>[1]</sup>。引起骨质疏松的原因较多, 其中与中老年妇女绝经有关的骨质疏松症称为绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMOP)。我国目前骨质疏松症病例超过 7 千万例, 其中 50 岁以上女性患者约占 20.7%<sup>[2]</sup>。研究认为绝经时雌性激素的丢失和卵巢功能衰退是引起骨质加速流失的影响因素, 绝经后骨质疏松患病率约为未绝经的 2 ~ 3 倍<sup>[3]</sup>。盐诱导激酶 (salt-inducible kinase, SIK) 是一种 AMPK 家族的丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, 在能量、细胞代谢中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。SIK2 被证实能够参与调控细胞自噬体成熟及自噬过程<sup>[5]</sup>。Smad 泛素化调节因子 1 (smad ubiquitination regulator 1, SMURF1) 是泛素连接酶 Hect 家族新成员, 可诱导 Smad1, Smad5 泛素化及降解, 与骨质疏松症患者发生发展及骨代谢关系密切<sup>[6]</sup>。基于此本研究通过分析绝经后骨质疏松患者血清 SIK2 和 SMURF1 表达水平, 探讨其与患者骨代谢、骨密度的关系, 以期揭示可能的作用机制, 为临床研究提供参考依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取朝阳市第二医院 2019 年 4 月 ~ 2021 年 4 月收治的 154 例绝经后骨质疏松患者作为研究组, 年龄 50~68 ( $59.76 \pm 7.21$ ) 岁, 绝经时间 3 ~ 8 ( $5.24 \pm 1.20$ ) 年, 体质量指数 (BMI)  $20.67 \sim 25.76$  ( $23.82 \pm 1.80$ )  $\text{kg/m}^2$ ; 基础疾病: 高血压史 24 例, 糖尿病史 46 例。另选取同时期在我院体检的 150 例绝经后健康女性作

为对照组, 年龄 50~69 ( $59.83 \pm 7.17$ ) 岁, 绝经时间 3 ~ 8 ( $5.14 \pm 1.30$ ) 年; BMI  $20.87 \sim 25.79$  ( $23.62 \pm 1.78$ )  $\text{kg/m}^2$ ; 基础疾病: 高血压史 31 例, 糖尿病史 38 例。两组年龄 ( $t=0.086$ ,  $P=0.932$ )、绝经时间 ( $t=0.697$ ,  $P=0.486$ )、BMI ( $t=0.974$ ,  $P=0.331$ )、高血压史 ( $\chi^2=1.324$ ,  $P=0.250$ )、糖尿病史 ( $\chi^2=0.782$ ,  $P=0.376$ ) 比较, 差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。纳入标准: ①患者符合骨质疏松诊断标准: 双能 X 射线骨密度仪测定骨密度 T 值  $\leq -2.5$ ; ②自然绝经一年以上女性, 骨质疏松患病原因与雌性激素水平波动有关。③年龄范围 50 ~ 70 岁; ④未接受过影响骨代谢药物治疗; ⑤患者自愿签署研究知情同意书。排除标准: ①绝经前患有骨质疏松症; ②内分泌紊乱相关疾病引发的继发性骨质疏松; ③入组半年内使用过影响骨代谢药物; ④并发其他骨疾病; ⑤并发免疫系统、血液系统疾病; ⑥并发严重脏器功能障碍及感染性疾病; ⑦患者临床资料缺失及不能自主配合研究者。本研究已通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 仪器与试剂 本研究主要仪器有 QuantStudio™3 实时荧光定量 PCR 仪 (北京宏达恒业科技有限公司), 双能 X 射线骨密度检测仪 (徐州品源电子科技有限公司, BMD-A5), 全自动化学发光免疫分析仪 (上海智岩科学仪器有限公司, AUTOAE2100)。主要试剂有总 RNA 提取剂 (Trizol)、骨钙素试剂盒、I 型胶原氨基端前肽试剂盒、 $\beta$ -胶原降解产物试剂盒、甲状旁腺素试剂盒 (上海生工生物工程股份有限公司); 鼠抗人 SIK2 单克隆抗体、鼠抗人 SMURF1 单克隆抗体 (上

海群己生物科技有限公司); 骨桥蛋白试剂盒、25-OH-D 试剂盒(上海臻科生物科技有限公司)。

**1.3 方法** 抽取受检者清晨空腹肘部静脉血 3 ml, 3 000 r/min 离心 10 min 后吸取上清液, 置于 -20℃ 保存待测。取血清样本以 qRT-PCR 法检测血清 SIK2 和 SMURF1 表达水平, 使用 Trizol 提取血清总 RNA, 逆转录得到 cDNA, 进行 PCR 扩增, 以 GAPDH 作内参。SIK2 上游引物: 5'-TCCTGCTTCCTGTCAC TAT-3', 下游引物: 5'-TCCACGGCTTCTACCATT -3'; SMURF1 上游引物: 5'-ATCCCTGGTACAGC GACTCCGAAATCCT-3', 下游引物: 5'-GTCCCTGC ACTGTTGTCCTTTGCTCATA-3'; GAPDH 上游引物: 5'-TGGTGCTGAGTATGTCGTGG-3', 下游引物: 5'-GGTTCACACCCATCACAAAC-3'。反应条件: 95℃ 90 s (预变性); 95℃ 60 s (变性), 60℃ 30 s (退火), 75℃ 30 s (延伸), 共进行 40 个循环。SIK2, SMURF1 相对表达量采用  $2^{-\Delta\Delta C_T}$  法进行计算。以电化学发光法检测骨钙素 (osteocalcin, OC)、25 羟基维生素 D (25-hydroxyvitamin D, 25-OH-D)、I 型胶原氨基端前肽 (N-terminal propeptide of type I procollagen, PINP)、 $\beta$ -胶原降解产物 (b-type C-terminal cross-linked telopeptides of type

I collagen,  $\beta$ -CTX)、甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 和骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 水平, 具体操作严格按照操作说明进行。通过双能 X 射线骨密度仪对两组研究对象的股骨颈、腰椎 L1~4 进行骨密度测定。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理, 计数资料以  $n(\%)$  表示, 采用  $\chi^2$  检验分析两组间计数资料; 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用独立样本  $t$  检验分析两组间计量资料; 用 Pearson 相关法分析血清 SIK2, SMURF1 表达水平与骨代谢指标、骨密度的相关性; Logistic 回归分析绝经后骨质疏松的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 SIK2, SMURF1 对绝经后骨质疏松的预测价值。 $\alpha=0.05$  为检验水准。

## 2 结果

**2.1 两组血清 SIK2, SMURF1, 骨代谢指标、骨密度水平比较** 见表 1。与对照组相比, 研究组血清 25-OH-D 水平以及腰椎 L1~4、股骨颈骨密度水平均显著降低, 血清 OPN, PTH, SIK2,  $\beta$ -CTX, OC, PINP 及 SMURF1 表达水平显著升高, 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。

表 1 两组血清 SIK2, SMURF1, 骨代谢指标、骨密度水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	对照组 ( $n=150$ )	研究组 ( $n=154$ )	$t$ 值	$P$ 值
SIK2	0.79 $\pm$ 0.17	0.94 $\pm$ 0.16	7.924	0.000
SMURF1	0.66 $\pm$ 0.16	0.93 $\pm$ 0.22	11.759	0.000
骨代谢指标				
PINP (ng/ml)	36.47 $\pm$ 4.62	41.28 $\pm$ 4.68	9.016	0.000
OPN (ng/ml)	16.78 $\pm$ 2.69	18.67 $\pm$ 3.17	5.598	0.000
$\beta$ -CTX (pg/ml)	4.28 $\pm$ 0.84	5.12 $\pm$ 0.96	8.111	0.000
OC (ng/ml)	13.28 $\pm$ 2.14	15.64 $\pm$ 2.73	8.374	0.000
25-OH-D (ng/ml)	14.31 $\pm$ 2.62	12.07 $\pm$ 2.76	7.254	0.000
PTH (pg/ml)	64.31 $\pm$ 8.24	71.26 $\pm$ 8.88	7.069	0.000
骨密度 ( $g/cm^3$ )				
腰椎 L1~4	0.86 $\pm$ 0.21	0.71 $\pm$ 0.20	6.378	0.000
股骨颈	0.82 $\pm$ 0.19	0.61 $\pm$ 0.18	9.895	0.000

**2.2 血清 SIK2, SMURF1 表达水平与骨代谢指标、骨密度的相关性** 见表 2。血清 SIK2 与 OPN, OC, SMURF1,  $\beta$ -CTX, PINP 呈正相关 (均  $P<0.05$ ), SMURF1 与  $\beta$ -CTX, PINP, OPN, PTH, OC 呈正相关 (均  $P<0.05$ ); 血清 SIK2, SMURF1 与 25-OH-D, 股骨颈骨密度均呈明显负相关 (均  $P<0.05$ )。

**2.3 Logistic 回归分析绝经后骨质疏松的影响因素** 见表 3。以绝经后是否发生骨质疏松 (赋值: 绝经后健康 = 0, 绝经后骨质疏松 = 1) 作为因变量, 将上述检测指标 (均为连续变量) 作为自变量, 进行 Logistic 回归分析。结果显示, SIK2, SMURF1, PINP, OPN, OC 和股骨颈骨密度是绝经后骨质疏松症发生的影响因素 (均  $P<0.05$ )。

表 2 血清 SIK2, SMURF1 表达水平与骨代谢指标、骨密度的相关性

项目	SIK2		SMURF1	
	$r$	$P$	$r$	$P$
SIK2	-	-	0.243	0.003
SMURF1	0.243	0.003	-	-
PINP	0.292	0.000	0.202	0.013
OPN	0.169	0.037	0.212	0.009
$\beta$ -CTX	0.244	0.002	0.194	0.016
OC	0.189	0.019	0.246	0.002
25-OH-D	-0.212	0.009	-0.285	0.000
PTH	0.151	0.063	0.236	0.003
腰椎 L1~4 骨密度	-0.115	0.157	-0.141	0.083
股骨颈骨密度	-0.210	0.009	-0.252	0.002

表3 Logistic 回归分析绝经后骨质疏松的影响因素

项目	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
SIK2	5.737	1.239	21.429	0.000	310.221	27.346 ~ 2 444.119
SMURF1	7.215	1.241	33.802	0.000	1 359.044	119.419 ~ 154 480.865
PINP	0.516	0.164	9.887	0.002	1.675	1.215 ~ 2.310
OPN	0.465	0.214	4.725	0.030	1.592	1.047 ~ 2.422
$\beta$ -CTx	0.808	0.628	1.658	0.198	2.244	0.655 ~ 7.693
OC	0.472	0.197	5.727	0.017	1.603	1.090 ~ 2.359
25-OH-D	-0.150	0.166	0.813	0.367	0.861	0.622 ~ 1.192
PTH	-0.006	0.068	0.007	0.932	0.994	0.870 ~ 1.136
腰椎 L1~4 骨密度	-4.336	2.255	3.700	0.054	0.013	0.000 ~ 1.087
股骨颈骨密度	-6.491	2.828	5.269	0.022	0.002	0.000 ~ 0.387

2.4 血清 SIK2, SMURF1 对绝经后骨质疏松的预测价值 见表4和图1。ROC 曲线分析结果显示, 二者联合预测的 AUC 显著大于 SIK2 单独预测的

AUC ( $Z=3.339$ ,  $P<0.001$ ), 与 SMURF1 单独预测的 AUC 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

表4 血清 SIK2, SMURF1 对绝经后骨质疏松的预测价值

项目	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值	95%CI	P 值	约登指数
SIK2	0.747	71.43	69.33	0.85	0.670 ~ 0.814	0.000	0.408
SMURF1	0.836	77.92	76.00	0.79	0.767 ~ 0.891	0.000	0.539
二者联合	0.867	72.73	85.33	-	0.798 ~ 0.913	0.000	0.618

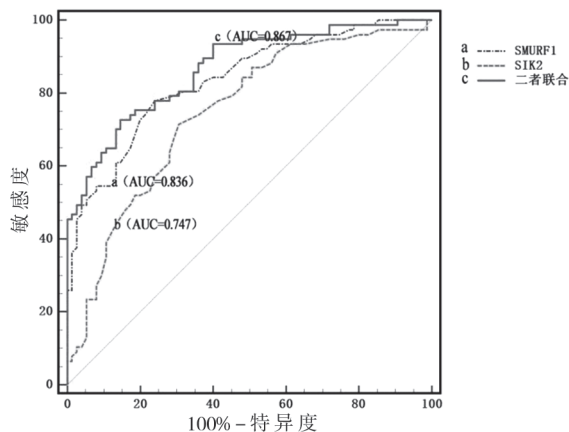


图1 血清 SIK2, SMURF1 预测绝经后骨质疏松的 ROC 曲线

### 3 讨论

绝经后骨质疏松症与年龄相关, 女性绝经后卵巢功能减退、雌激素缺失是骨质疏松的发病因素, 导致患者破骨细胞活性增加, 破坏骨结构<sup>[7]</sup>。绝经后骨质疏松患者主要临床症状表现为卧位痛、翻身痛、起坐痛及行走痛, 并常伴有局部压痛或叩击痛, 易发生骨骼畸形和骨折<sup>[8]</sup>, 对患者生活造成极大负担。现有研究认为, 雌激素缺乏、氧化应激等因素是引发绝经后骨质疏松的影响因素<sup>[9]</sup>, 但其发病机制仍不清晰。因此, 本研究探讨绝经后骨质疏松患者血清 SIK2, SMURF1 与骨代谢指标、骨密度的相关性, 以期为临床诊断和预防绝经后骨质疏松提

供技术参考。

SIK2 是 AMPK 磷酸激活蛋白酶家族中的成员。研究认为 SIK2 表达升高与细胞自噬成熟及自噬反应有关<sup>[10]</sup>, SIK2 表达下调可抑制细胞异常自噬, 减轻细胞损伤程度。巨噬细胞活性与机体炎症反应程度及机体免疫相关, 绝经后骨质疏松患者炎症因子水平升高, 激活巨噬细胞极化, 介导促炎因子大量释放, 加重炎症反应程度, 引起组织损伤, 破骨细胞活性、骨吸收增强, 使机体免疫能力下降<sup>[11]</sup>。经炎症因子激活后的巨噬细胞能够促进 SIK2 产生, 提高其表达水平。本研究结果显示, 绝经后骨质疏松患者血清 SIK2 表达水平升高。绝经后骨质疏松患者 SIK2 水平升高可能与巨噬细胞活性增强、机体免疫能力降低、骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 衰老、成骨细胞分化受限、骨量丢失有关<sup>[12]</sup>。也有研究表示, 自噬水平低促进损伤, 骨质疏松患者 BMSCs 的自噬水平低于正常健康细胞, 抑制患者成骨分化能力<sup>[13]</sup>。SMURF1 是泛素连接酶家族成员, 通过泛素化降解骨形态发生蛋白 (BMP), 高水平 SMURF1 抑制 BMP 信号传导, 抑制 BMSCs 的成骨分化, 降低骨强度, 促进骨量丢失和骨矿化, 引起骨质疏松下调 SMURF1 水平促进 BMP 释放, 加速成骨细胞分化, 减少细胞凋亡<sup>[14]</sup>。

绝经后女性雌激素水平降低是骨质疏松发生的影响因素, 给予绝经后骨质疏松患者激素治疗, 明显改善患者症状<sup>[15]</sup>。SIK2 与卵巢正常功能和生

育能力关系密切, 敲除 SIK2 基因促进性腺激素诱导卵巢细胞分化, 产生雌二醇, 使促卵泡激素 (FSH) 水平极大程度提升<sup>[16]</sup>。SMURF1 是泛素酶家族成员, 参与调控机体多种代谢通路。研究认为 SMURF1 参与调控骨代谢过程中重要的信号转导过程, 动物实验进一步表明降低小鼠体内雌激素水平, 抑制骨吸收, 增强破骨细胞活性, 致使转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ )/Smad 信号通路异常, 引起机体 SMURF1 水平升高, 最终导致骨质疏松<sup>[17]</sup>。本研究结果显示, SIK2, SMURF1 表达水平升高与绝经后骨质疏松发生关系密切, 高水平 SIK2 诱导卵巢雌激素分泌异常, 激活机体巨噬细胞活性, 促进炎性介质释放, 造成异常自噬引起患者成骨细胞与破骨细胞间平衡紊乱, 骨内稳态破坏, 致使 SMURF1 水平升高, 进一步破坏骨结构稳态, 增强破骨细胞活性, 损伤机体组织, 降低免疫抵抗力<sup>[18]</sup>, 最终导致骨质疏松。

骨代谢指标水平异常影响绝经后骨质疏松发生, 研究结果显示, 绝经后骨质疏松患者血清 PINP,  $\beta$ -CTX, OPN 及 PTH 水平升高, 25-OH-D 水平降低, SIK2, SMURF1 与 PINP, OPN,  $\beta$ -CTX, OC, PTH 呈正相关, 与 25-OH-D, 股骨颈骨密度呈负相关。PINP 水平变化能够一定程度反映骨代谢水平<sup>[19]</sup>, 绝经后雌激素水平降低, 骨形成量低于骨吸收量, 使 PINP 水平升高。 $\beta$ -CTX 水平与破骨细胞活性相关, 其水平随患者骨吸收加强而升高<sup>[20]</sup>, 破骨细胞活性增加, 激活巨噬细胞促进促炎因子释放, 引发炎症反应使得机体免疫功能降低, 加剧组织损伤。OC 是影响骨周转率的指标, 绝经后骨质疏松属于高转化型导致 OC 水平升高<sup>[21]</sup>。血清 25-OH-D 是骨代谢调节的重要因素, 反映人体钙水平, 骨质疏松患者维生素 D 水平低, 骨钙含量低, 脆性增加提高骨折发生风险<sup>[22]</sup>。PTH 参与调节血钙, 一定程度增强破骨细胞活性, 刺激成骨细胞作用<sup>[23]</sup>。本研究发现, 绝经后骨质疏松症患者股骨颈、腰椎 L1~4 骨密度明显降低, 绝经后女性雌激素水平降低, 卵巢功能衰减影响骨代谢活动, 降低骨密度。本研究证实了血清中高水平 SIK2, SMURF1 是绝经后骨质疏松的影响因素, 二者联合预测绝经后骨质疏松具有较好效能。高水平 SIK2 介导机体异常自噬, 诱导促炎因子释放, 激活巨噬细胞活性, 加重炎症反应程度, 促进组织损伤。SMURF1 水平升高负调控 BMP 因子释放, 减弱成骨细胞分化及骨代谢, 促进骨量丢失, 导致骨质疏松。临床可将血清 SIK2, SMURF1 指标应用于预测绝经后骨质疏松发生, 并可通过特异治疗调控二者表达水平, 为临床治疗绝经后骨质疏松提供指导方向。

综上所述, 绝经后骨质疏松患者血清 SIK2, SMURF1 异常过表达, 且与 PINP, OPN,  $\beta$ -CTX, OC 和 PTH 呈正相关, 与 25-OH-D 和股骨颈骨密度呈负相关。然而本研究仅从宏观角度出发探讨以上指标的相关性, 研究切入点不够深刻, 还需进一步研究 SIK2, SMURF1 与绝经后骨质疏松间的作用机制及其与患者预后的关系。

#### 参考文献:

- [1] 周涛, 张兵, 朱鹏. 绝经后骨质疏松症患者血清鸢尾素、4D 同型二聚体、骨形成蛋白 6 的表达及临床意义 [J]. 海南医学, 2022, 33(17): 2215-2218.  
ZHOU Tao, ZHANG Bing, ZHU Peng. Expression and clinical significance of serum Irisin, 4D homodimer, and bone morphogenetic protein 6 in patients with postmenopausal osteoporosis [J]. Hainan Medical Journal, 2022, 33(17): 2215-2218.
- [2] 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): 413-444.  
The Chinese Medical Association of Osteoporosis and Bone Mineral Disease. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis(2017)[J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2017, 10(5): 413-444.
- [3] 牟朋林, 麦彩园, 曹燕明, 等. 绝经后骨质疏松患者骨组织中 miR-124-3p, miR-328-3p, miR-338-3p 的表达 [J]. 吉林医学, 2022, 43(7): 1771-1774.  
MU Penglin, MAI Caiyuan, CAO Yanming, et al. Expression of miR-124-3p, miR-328-3p and miR-338-3p in bone tissue of postmenopausal osteoporosis patients[J]. Jilin Medical Journal, 2022, 43(7): 1771-1774.
- [4] 张冉, 刘云, 张翠, 等. 盐诱导激酶 2 对脑缺血再灌注大鼠脑组织能量代谢的影响 [J]. 浙江大学学报 (医学版), 2021, 50(3): 352-360.  
ZHANG Ran, LIU Yun, ZHANG Cui, et al. Salt-inducible kinase 2 regulates energy metabolism in rats with cerebral ischemia-reperfusion[J]. Journal of Zhejiang University(Medical Sciences), 2021, 50(3): 352-360.
- [5] 李超, 李忠秋, 李雪萍, 等. 盐诱导激酶 2 对电离辐射诱导的自噬与凋亡的影响 [J]. 辐射防护, 2017, 37(3): 214-222.  
LI Chao, LI Zhongqiu, LI Xueping, et al. Effects of salt-inducible kinase 2 on autophagy and apoptosis induced by ionizing radiation[J]. Radiation Protection, 2017, 37(3): 214-222.
- [6] 孙智路, 尹剑, 黄开亮, 等. 脉冲电磁场抗骨质疏松作用及对 Smurf 1 表达的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(8): 1093-1097.  
SUN Zhilu, YIN Jian, HUANG Kailiang, et al. Effect of pulsed electromagnetic field on anti-osteoporosis and expression of Smurf 1[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 26(8): 1093-1097.
- [7] HU Wenxiong, LI Hua, JIANG Jiazheng. MiR-491-3p is down-regulated in postmenopausal osteoporosis

- and affects growth, differentiation and apoptosis of hFOB1.19 cells through targeting CTSS [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2020, 58(1): 9-16.
- [8] 彭玉, 梅伟群, 李志琛, 等. 重组人甲状旁腺激素(1-34)联合雌激素对绝经后骨质疏松患者骨代谢和炎症反应的改善效果 [J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(20): 3725-3728.
- PENG Yu, MEI Weiqun, LI Zhichen, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone(1-34) combined with estrogen on bone metabolism and inflammatory response in postmenopausal osteoporosis patients[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2022, 37(20): 3725-3728.
- [9] 雷欣东, 于慧, 龙琼, 等. 绝经后骨质疏松症发病机制研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(11): 1681-1684.
- LEI Xindong, YU Hui, LONG Qiong, et al. Research progress in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2021, 27(11): 1681-1684.
- [10] 刘秀秀, 许乐, 吴敬医, 等. 下调 SIK2 可减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤: 基于 mTOR-ULK1 信号通路的下调与细胞自噬的减少 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(7): 1082-1088.
- LIU Xiuxiu, XU Le, WU Jingyi, et al. Down-regulation of SIK2 expression alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting autophagy through the mTOR-ULK1 signaling pathway[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2022, 42(7): 1082-1088.
- [11] WANG Tiantian, ZHENG Ruihe, SUN Song. Drug repurposing: escitalopram attenuates acute lung injury by inhibiting the SIK2/ HDAC4/ NF- $\kappa$ B signaling cascade[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2022, 599: 1-8.
- [12] YANG Yuehua, SUN Yuan, MAO Weiwei, et al. Oxidative stress induces downregulation of TP53INP2 and suppresses osteogenic differentiation of BMSCs during osteoporosis through the autophagy degradation pathway[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2021, 166: 226-237.
- [13] 徐丽丽, 胥方元, 万永鲜. 人 BMSCs 自噬水平和成骨分化能力比较 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(11): 1446-1450, 1463.
- XU Lili, XU Fangyuan, WAN Yongxian. Comparison of autophagic level and osteogenic capability in human BMSCs[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2018, 24(11): 1446-1450, 1463.
- [14] YE L C, QIAN L F, LIANG L, et al. Overexpression of miR-195-5p reduces osteoporosis through activating BMP-2/SMAD/Akt/RUNX2 pathway via targeting SMURF1[J]. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 2021, 35(4): DOI:10.23812/21-162-A.
- [15] LEVIN V A, JIANG X, KAGAN R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era[J]. *Osteoporosis International*, 2018, 29(5): 1049-1055.
- [16] ARMOUTI M, WINSTON N, HATANO O, et al. Salt-inducible kinases are critical determinants of female fertility[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(7): bqaa069.
- [17] 石树培, 陈鹏, 林海仙, 等. 补肾活血方对骨质疏松症大鼠 Smurf1 信号转导蛋白的影响 [J]. *福建中医药*, 2019, 50(3): 38-40.
- SHI Shupai, CHEN Peng, LIN Haixian, et al. Effect of Bushen Huoxue decoction on Smurf1 signal transduction protein in osteoporosis rats[J]. *Fujian Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 50(3): 38-40.
- [18] 黄燕红, 黄丽玲, 雷美红, 等. 绝经后骨质疏松症患者血清几丁质酶壳三糖苷酶、血管活性肠肽水平与骨密度及骨代谢标志物的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 179-183, 189.
- HUANG Yanhong, HUANG Liling, LEI Meihong, et al. Correlation between serum levels of chitotriosidase1, vasoactive intestinal peptide and bone mineral density and bone turnover indicators in postmenopausal osteoporosis Patients[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 179-183, 189.
- [19] 甘卫冬, 睦承志, 林振原, 等. 绝经后骨质疏松症患者血清 ICTP, PINP 与血脂相关性的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(9): 1191-1194.
- GAN Weidong, SUI Chengzhi, LIN Zhenyuan, et al. Study on the correlation among serum ICTP, PINP and lipid in postmenopausal patients with osteoporosis[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2018, 24(9): 1191-1194.
- [20] 姚颖, 刘玮. 骨代谢生化指标与绝经后骨质疏松性腰椎骨折的关系 [J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(7): 112-115.
- YAO Ying, LIU Wei. Relationship between bone metabolism biochemical indexes and osteoporotic lumbar vertebrae fracture after menopause[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2020, 24(7): 112-115.
- [21] 董飞, 王玲. 绝经后女性骨转换生化标志物水平与骨密度的相关性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(9): 1323-1325.
- DONG Fei, WANG Ling. Correlation analysis between bone turnover biochemical markers and bone mineral density in postmenopausal women[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2021, 18(9): 1323-1325.
- [22] 廖强, 王娟. 骨质疏松患者血清 25(OH)D、骨膜素、铁蛋白水平及其与骨折发生的相关性分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5): 138-142.
- LIAO Qiang, WANG Juan. Serum levels of 25(OH)D, periostin and ferritin in patients with osteoporosis and their correlation with fracture[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(5): 138-142.
- [23] 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.
- WANG Yujue, ZOU Qian, GUO Shengmin, et al. Correlation between bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in postmenopausal women[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2020, 26(3): 378-381.

收稿日期: 2022-11-15

修回日期: 2023-01-12