

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-021

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

CTRP3 与 T2DM 骨代谢的关联及对骨折风险的预测效能

梁元^a, 王佳佳^b

(南阳市第一人民医院 a.内分泌科, b.中医科, 南阳 473000)

摘要 目的 分析 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 (CTRP3) 与 2 型糖尿病 (T2DM) 骨代谢的关联及对骨折风险的预测效能。方法 选取 121 例 T2DM 患者, 根据 CTRP3 检测结果, 将 CTRP3 < 300 ng/mL 的 63 例患者列为低水平组, 将 CTRP3 ≥ 300 ng/mL 的 58 例患者列为高水平组, 分析 CTRP3 与骨代谢指标的关联, 分析 T2DM 骨折的危险因素, 以及 CTRP3 对骨折风险的预测效能。结果 低水平组的骨密度、骨保护素 (OPG)、骨特异性碱性磷酸酶 (BALP) 均低于高水平组, 1 型胶原 C 端 β 特殊序列 (β-CTX) 高于高水平组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CTRP3 表达与骨密度、OPG、BALP 正相关, 与 β-CTX 负相关。骨折组的 CTRP3、骨密度、OPG、BALP 均低于未骨折组, β-CTX 高于未骨折组 ($P < 0.05$)。CTRP3、骨密度、OPG、BALP、β-CTX 为导致 T2DM 骨折的危险因素。CTRP3 对 T2DM 骨折风险有较高预测效能。结论 CTRP3 与 T2DM 患者的骨代谢水平密切相关, 通过检测 CTRP3 表达能实现对其骨折风险的早期预测。

关键词: 2 型糖尿病; 骨代谢; C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3; 骨折; 预测效能

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)04-0139-06

Relationship between CTRP3 and bone metabolism in T2DM and the predictive efficacy of fracture risk

LIANG Yuan^a, WANG Jiajia^b

(a. Department of Endocrinology, b. Department of Traditional Chinese Medicine, the First People's Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, China)

Abstract Objective To analyze the relationship between C1q tumor necrosis factor related protein 3 (CTRP3) and the level of bone metabolism and to analyze the predictive efficacy of CTRP3 for fracture risk in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** 121 T2DM patients were selected. The patients were divided into the low CTRP3 level group (CTRP3 < 300 ng/mL, 63 cases) and the high level group (CTRP3 ≥ 300 ng/mL, 58 cases). The relationship between CTRP3 level and bone metabolism indicators was analyzed. The risk factors of T2DM fractures were analyzed and the predictive efficacy of CTRP3 on fracture risk was verified. **Results** The bone density,

基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ20200124)。

第一作者: 梁元, 硕士, 主治医师, 研究方向为糖尿病诊治, zengbinbin198822@126.com。

the level of osteoprotegerin (OPG) and bone specific alkaline phosphatase (BALP) in the low CTRP3 level group were significantly lower than those in the high CTRP3 level group ($P<0.05$). The levels of type 1 collagen at the C-terminus β Special sequence (β -CTX) in the low CTRP3 level group was significantly higher than that in the high CTRP3 level group ($P<0.05$). The expression of CTRP3 was positively correlated with bone density, the level of OPG was negatively correlated with the level of BALP and β -CTX. The levels of CTRP3, OPG and BALP and bone density in the fracture group were significantly lower than those in the non fracture group, the levels of β -CTX in the fracture group was significantly higher than that in the non fracture group ($P<0.05$). CTRP3, bone density, OPG, BALP β -CTX were the risk factor for fractures in T2DM patients. CTRP3 had a high predictive efficacy for fracture risk in T2DM patients. **Conclusion** CTRP3 is closely related to the bone metabolism level in T2DM patients, and CTRP3 expression levels can early predict the fracture risk.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; bone metabolism; C1q tumor necrosis factor related protein 3; fracture; predictive performance

糖尿病为临床常见内分泌疾病,其患病风险会随年龄增长而不断上升,近年随人们生活方式、饮食习惯改变,其发病率正呈逐年增长趋势。糖尿病引发的多种慢性并发症往往难以逆转,对此病进行早期预防或诊断为改善预后的重要手段^[1]。目前,临床主要将糖尿病分为1型糖尿病(T1DM)、2型糖尿病(T2DM)两种类型,前者多见于30岁以下年轻群体,其发病多是由于自身胰岛素缺乏引起,此类患者主要表现为多饮、多食、多尿及消瘦;后者好发于中老年群体及肥胖群体,一般是因胰岛素分泌不足或使用障碍导致,此类患者症状不典型,早期诊断较为困难,但却是糖尿病的主要发病类型^[2]。已有的研究^[3]结果表明,微血管病变为T2DM常见慢性并发症之一,其发病一般是因微血管基底膜增厚、血管壁屏障功能损伤相关。微血管病变也可影响T2DM患者的骨代谢水平,并增加骨折风险,积极预防糖尿病性骨折为其主要管理目标^[4]。目前,临床多通过测量骨密度水平对其骨折风险进行早期预测。但有学者^[5]表示,机体不同部位的骨密度水平均存在一定差异,即便骨密度处于较高水平,T2DM患者仍有一定骨折风险。C1q肿瘤坏死因子相关蛋白3(CTRP3)为脂联素同源序列蛋白家族中的一员,可通过影响机体糖脂代谢功能而参与多种内分泌、代谢及心血管疾病的发生和发展^[6]。鉴于此,本研究旨在分析CTRP3与T2DM骨代谢水平的关联,及对骨折风险的预测效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2023年6月南阳市第一人民医院收治的121例T2DM患者为研究对象,根据CTRP3检测结果,将CTRP3<300 ng/mL的63例患者列为低水平组,将CTRP3 \geq 300 ng/mL的58例患者列为高水平组。高水平组男30例,女28例;年龄45~65岁,平均(55.3 \pm 5.5)岁;T2DM病程3~6年,平均(4.5 \pm 1.3)年;体质量指数(BMI)26~28 kg/m²,平均(27.3 \pm 5.2)kg/m²;入院时空腹血糖(FBG)基线值8~13 mmol/L,平均(10.5 \pm 1.5)mmol/L。低水平组男32例,女26例;年龄47~63岁,平均(56.2 \pm 5.2)岁;T2DM病程4~5年,平均(4.6 \pm 1.3)年;BMI 25~29 kg/m²,平均(27.3 \pm 5.3)kg/m²;入院时FBG基线值9~12 mmol/L,平均(10.7 \pm 1.4)mmol/L。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已获得南阳市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(批准号:2421)。

纳入标准:①均符合T2DM诊断标准^[7];②均知悉此次研究目的及具体试验内容,同意获取并公开既往临床资料。

排除标准:①合并其他内分泌疾病;②伴病理性骨折;③其他心肺、肝肾功能不全;④恶性肿瘤;⑤临床资料缺失。

1.2 方法

CTRP3检测方法:以2 mL外周静脉血为检测样

本,按3 000 r/min(半径0.5 cm)的速度离心5 min后,经酶联免疫吸附试验检测,检测设备为Thermo Varioskan LUX多功能酶标仪(购自上海赛默飞世尔科技有限公司)。骨代谢检测样本、设备及方法同上,检测指标包括骨保护素(OPG)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、1型胶原C端 β 特殊序列(β -CTX)等。骨密度检测方法:统一采用BMTech UBD2002A型超声骨密度仪(购自上海涵飞医疗器械有限公司)检测颈椎、胸椎、腰椎等不同位置骨密度水平,取不同部位骨密度平均值为最终记录结果。

1.3 观察指标

①比较两组骨代谢水平。经Spearman相关性系数检验CTRP3表达与T2DM患者骨代谢指标的关联,当 $P<0.05$ 时认为二者显著相关, $r<0$ 表示负相关, $0<r<1$ 表示正相关^[8]。②统计入组患者的骨折情况。比较骨折、未骨折患者的性别、年龄、T2DM病程、BMI、入院时FGB基线值等一般资料,及CTRP3、骨密度、OPG、BALP、 β -CTX等临床指标,经Logistic多因素回归分析T2DM并发骨折的危险因素。③绘

制受试者工作特征曲线(ROC),并观察ROC曲线下面积(AUC),验证CTRP3对骨折风险的预测效能。当 $AUC>0.85$ 时认为二者显著相关^[9]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。由于自变量、因变量间存在非线性关系,本研究将T2DM患者是否并发骨折设为自变量,其余单因素设为因变量,将存在一定差异的单因素纳入Logistic多因素回归分析,当 $P<0.05$ 时认为该因素为影响术后生存的危险因素^[10]。

2 结果

2.1 不同CTRP3水平患者的骨代谢指标

经检测,低水平组的骨密度、OPG、BALP均低于高水平组, β -CTX高于高水平组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表1所示。

表1 不同CTRP3水平患者的骨代谢指标比较

组别	n /例	骨密度/(g/cm ²)	OPG/(ng/L)	BALP/(μ g/L)	β -CTX/(ng/mL)
低水平组	63	0.35 \pm 0.12	1.14 \pm 0.26	12.47 \pm 3.36	2.61 \pm 0.92
高水平组	58	0.61 \pm 0.22	2.08 \pm 0.76	15.44 \pm 4.19	0.95 \pm 0.28
t		8.156	9.250	4.317	13.187
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 CTRP3与骨代谢指标的关联

经Spearman相关性系数检验,CTRP3表达与骨密度、OPG、BALP正相关,与 β -CTX负相关,结果如表2所示。

表2 CTRP3与骨代谢指标的关联

指标	r	P
骨密度	0.254	<0.05
OPG	0.255	<0.05
BALP	0.252	<0.05
β -CTX	-0.156	<0.05

2.3 骨折、未骨折患者的临床资料

入组患者的骨折发生率为37.19%(45/121)。骨折、未骨折患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但骨折患者的CTRP3、骨密度、OPG、BALP均低于未骨折组, β -CTX高于未骨折组,差异具有统计学意义($P<0.05$),如表3所示。

表3 骨折、未骨折患者的临床资料比较

因素	骨折组	未骨折组	t/χ^2	P
男/例	25	40	0.173	>0.05
女/例	20	36	0.173	>0.05
年龄/岁	56.23±5.19	55.72±5.33	0.514	>0.05
T2DM 病程/年	4.95±1.36	4.52±1.71	1.438	>0.05
BMI/(kg/m ²)	27.71±5.25	27.16±5.46	0.543	>0.05
入院时 FBG 基线值/(mmol/L)	10.82±1.76	10.33±1.28	1.765	>0.05
CTRP3/(ng/mL)	218.44±20.72	233.47±20.69	3.860	<0.05
骨密度/(g/cm ²)	0.31±0.15	0.42±0.16	3.740	<0.05
OPG/(ng/L)	1.06±0.27	1.66±0.45	8.113	<0.05
BALP/(μg/L)	11.47±2.26	13.69±3.11	4.177	<0.05
β-CTX/(ng/mL)	2.77±0.62	2.25±0.61	4.505	<0.05

注:骨折组为45例,未骨折组为76例。

2.4 T2DM 并发骨折的 Logistic 多因素回归分析

将 CTRP3 ≤ 230 ng/mL、骨密度 ≤ 0.4 g/cm²、OPG ≤ 1.5 ng/L、BALP ≤ 12 μg/L、β-CTX ≥ 2.5 ng/mL 赋值为 1,反之赋值为 0。将 $P < 0.05$ 的单因素纳入

Logistic 多因素回归分析,结果显示,CTRP3、骨密度、OPG、BALP、β-CTX 为导致 T2DM 骨折的危险因素,结果如表 4 所示。

表4 T2DM 并发骨折的 Logistic 多因素回归分析

因素	β	标准误	Wald χ^2	OR	95% CI	P
CTRP3	1.434	0.718	8.826	5.772	1.231~9.889	<0.05
骨密度	1.525	0.791	6.113	6.033	1.224~9.914	<0.05
OPG	1.641	0.749	5.625	4.415	1.221~9.926	<0.05
BALP	1.631	0.725	8.026	6.331	1.233~9.916	<0.05
β-CTX	1.526	0.822	5.241	4.339	1.241~8.811	<0.05

2.5 CTRP3 对 T2DM 骨折风险的预测效能

经 ROC 曲线验证,CTRP3 水平下降可导致 T2DM 患者的骨密度、OPG、BALP 水平降低,β-CTX 水平升高,对其骨折风险有较高预测效能,当 CTRP3 = 225.96 ng/mL 时的灵敏度为 82.45%、特异度为 79.33%,预测 AUC 值为 0.855,结果如图 1 所示。

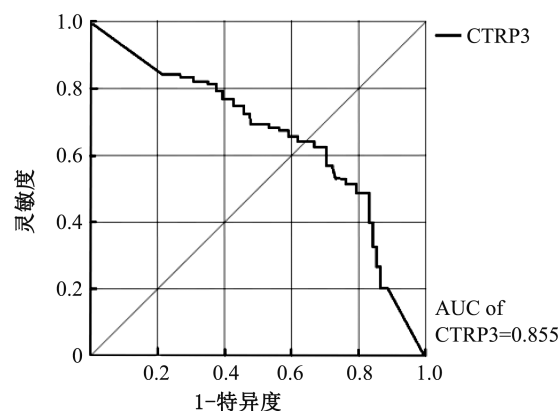


图1 CTRP3 对 T2DM 骨折风险的 ROC 曲线分析

3 讨论

T2DM为我国糖尿病最常见的发病类型,目前临床尚未明确其具体发病原因。但相关研究^[11]结果表明,血糖水平升高会导致机体胰岛素敏感性下降,高糖毒性对机体胰岛功能造成的损伤加重。T2DM发病后多会存在胰岛 β 细胞功能缺陷及葡萄糖代谢能力下降表现。随着病情进展,T2DM患者会逐步出现糖尿病周围神经病变、视网膜病变、糖尿病足等微血管病变症状,且随着病程延长,此类患者还可出现不同程度的骨质疏松表现^[12]。骨质疏松程度的加剧会导致T2DM面临较高骨折风险,如何实现糖尿病性骨折的有效预防是现阶段临床研究的重要课题^[13]。目前认为,可导致T2DM并发骨质疏松的危险因素较多,除年龄、性别、BMI等常规指标外,血钙、血磷、维生素D水平降低也是引发糖尿病骨质疏松的重要原因,但血钙、血磷水平可受患者自身肾脏代谢功能影响,因此不可将上述指标作为预测骨质疏松发病风险的直接标志物^[14-15]。目前,临床会通过测量骨密度来分析机体骨量水平。马玉^[16]研究表明,年龄、体质量、空腹C肽、尿酸、血糖水平、血脂水平等均可能对骨密度测量结果造成一定影响。

此前有研究表明,当机体长期处于高血糖状态时,可增加体内糖基化终末产物,当糖基化终末产物与其受体相结合后即会产生大量细胞因子,加剧骨吸收程度。随着T2DM病情进展且并发微血管病变后,其骨代谢水平相关指标也会发生明显变化^[17]。CTRP3为246个氨基酸序列构成的脂肪因子,相关研究^[18]结果表明,CTRP3与脂联素有高度同源性,可通过调节机体糖脂代谢水平、介导炎症因子信号而参与多种骨科疾病。本研究结果显示,CTRP3低水平组的骨密度、OPG、BALP均低于高水平组, β -CTX高于高水平组,提示CTRP3水平变化能影响多种骨代谢指标的表达。经Spearman相关性系数检验得知,CTRP3表达与骨密度、OPG、BALP正相关,与 β -CTX负相关。目前临床认为,骨折的主要病理基础为破骨细胞过度活化。相关研究^[19]结果表明,CTRP3能通过阻断骨髓巨噬细胞分化为破骨细胞而维持骨骼稳态,且CTRP3还可作为胰岛素抵抗的保

护因子,能通过缓解T2DM的胰岛素抵抗而缓解患者病情,降低骨折风险。本研究结果显示,入组T2DM患者的骨折发生率为37.19%(45/121),Logistic多因素回归分析结果显示,CTRP3、骨密度、OPG、BALP、 β -CTX均是T2DM并发骨折的危险因素。CTRP3可有效激活内皮细胞中的丝氨酸、苏氨酸蛋白激酶/一氧化氮合酶,能通过增加一氧化氮含量而增强微血管通透性,还可通过抑制核转录因子- κ B信号而减轻炎症反应,对缓解T2DM微血管病变、改善骨代谢水平均有积极意义^[20-21]。谭波等^[22]研究表明,合并骨折组的CTRP3水平较无骨折组更高,当CTRP3取229.88 ng/mL时,对预测T2DM骨折风险灵敏度、特异度最高,表明CTRP3能一定程度上预测T2DM患者的骨折风险。本研究结果显示,经ROC曲线验证,CTRP3水平下降,可导致T2DM患者的骨密度、OPG、BALP水平降低、 β -CTX水平升高,对其骨折风险有较高预测效能,其预测截断值为225.96 ng/mL,与上述学者研究结果相似。

4 结论

CTRP3与T2DM患者的骨代谢水平密切相关,通过监测CTRP3水平能实现对其骨折风险的早期预测。

参考文献

- [1] 王迪文,胡飞,周路路,等.2型糖尿病患者并发大血管病变的影响因素分析[J].淮海医药,2022,40(4):354-356,360.
- [2] ARNETH B, ARNETH R, SHAMS M. Metabolomics of type 1 and type 2 diabetes [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(10):2467.
- [3] 黄珂,刘辉,石守森,等.亚临床甲状腺功能减退症与2型糖尿病微血管病变的相关性研究[J].国际医药卫生导报,2020,26(1):2-6.
- [4] ZHAO J L, LIANG G H, LUO M H, et al. Influence of type 2 diabetes microangiopathy on bone mineral density and bone metabolism: a meta-analysis [J]. Heliyon, 2022, 8(10):e11001.
- [5] 孙金琳,米明珊,江自望,等.FRAX在青海地区不同民族2型糖尿病患者骨折风险评估的临床应用[J].中国骨质

- 疏松杂志,2022,28(1):70-74,97.
- [6] 徐园园,魏迎凤,卢学超,等.血清 CTRP3 水平对 2 型糖尿病周围神经病变的作用[J].微循环学杂志,2022,32(2):45-49,53.
- [7] 张茜,王战建,周亚茹,等.2022 版《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》专家解读[J].疑难病杂志,2022,21(5):445-449.
- [8] ROVETTA A. Raiders of the lost correlation: a guide on using Pearson and Spearman coefficients to detect hidden correlations in medical sciences[J]. Cureus,2020,12(11):e11794.
- [9] WU Y G. Nonparametric inference of the area under ROC curve under two-phase cluster sampling[J]. J Biopharm Stat,2022,32(2):346-355.
- [10] AKEBI T, MATSUGAKI R, ONO T. Relationship between wearing a lead apron and work-related musculoskeletal disorders: a questionnaire survey of Japanese radiological technologists[J]. Acta Med Okayama,2022,76(5):541-545.
- [11] 蔡皓伟,李春月,李忠,等.2 型糖尿病患者中性粒细胞和淋巴细胞比值与胰岛 β 细胞分泌功能的相关性[J].淮海医药,2022,40(1):41-44.
- [12] 陈宏丹,梁荣珍,林德文,等.老年 2 型糖尿病患者血清 Hb、NLR 与 BMD、骨代谢及骨质疏松的相关性[J].中国老年学杂志,2023,43(5):1043-1045.
- [13] 皮艳,王浩然,谭兴容,等.胰岛素抵抗与 2 型糖尿病合并骨质疏松发生骨折风险的相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(2):247-250,259.
- [14] 曾锦辉,王晓云,宋渊浩,等.2 型糖尿病合并骨质疏松危险因素 Logistic 回归分析[J].中国卫生标准管理,2023,14(4):101-105.
- [15] 王敏,耿亚辉.2 型糖尿病合并骨质疏松危险因素的研究进展[J].北京医学,2022,44(7):636-639.
- [16] 马玉.2 型糖尿病患者 QCT 骨密度变化及其主要影响因素探讨[J].影像研究与医学应用,2022,6(23):194-196.
- [17] 刘佳明,金秀平,万秋霞,等.2 型糖尿病患者微血管病变与骨密度、骨代谢指标的相关性分析[J].华北理工大学学报(医学版),2019,21(3):226-230.
- [18] 胡晓,常小倩,宋延彬.CTRP3 研究新进展[J].生理科学进展,2020,51(4):299-304.
- [19] ZHANG Y, XU G N, HUANG B Y, et al. Astragaloside IV regulates insulin resistance and inflammatory response of adipocytes via modulating CTRP3 and PI3K/AKT signaling[J]. Diabetes Ther,2022,13(11/12):1823-1834.
- [20] 林雪,张军霞,徐锦秀,等.C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3 对高尿酸大鼠血管内皮的保护作用研究[J].中国病理生理杂志,2020,36(9):1551-1556.
- [21] LIN H, YI J R. CTRP3 regulates NF- κ B and TGF β 1/Smad3 pathways to alleviate airway inflammation and remodeling in asthmatic mice induced by OVA[J]. Allergol Immunopathol(Madr),2023,51(4):31-39.
- [22] 谭波,胡豷,卢冰,等.CTRP3 在老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清中的表达及其与骨折风险的关系[J].中国老年学杂志,2023,43(9):2107-2110.

[收稿日期:2024-01-26]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:周寿红]