

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 ≥ 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)、I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/($\mu g/L$)	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。

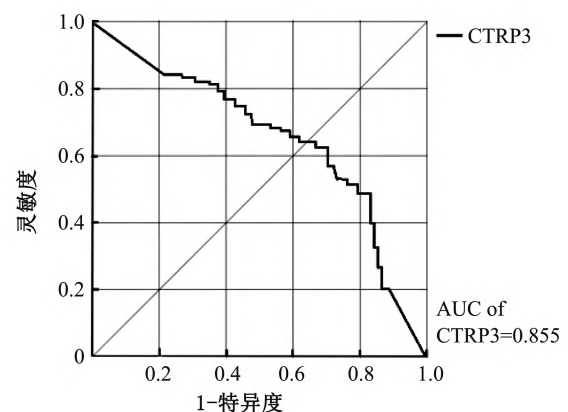


图1 CTRP3 对 T2DM 骨折风险的 ROC 曲线分析

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。

此前有研究表示,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关联,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,胡珏,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]