

糖尿病合并骨质疏松患者血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3 的表达及临床意义

李倩, 王硕, 陈亚荣, 李珊, 靳丹丹, 高妍

(华北医疗健康集团邢台总医院 内三科, 河北 邢台, 054000)

摘要: **目的** 探讨血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3 (CTRP3) 在糖尿病合并骨质疏松患者中的表达水平及临床意义。**方法** 选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月收治的 93 例 2 型糖尿病合并骨质疏松患者为观察组, 并以同期的 80 例单纯 2 型糖尿病患者为对照组。回顾性分析 2 组患者的人口学资料、糖脂代谢指标、骨代谢指标以及骨密度等临床资料, 并采用酶联免疫吸附法检测 2 组血清 CTRP3 水平。采用多重线性回归分析血清 CTRP3 与糖脂代谢指标、骨代谢指标以及骨密度的相关性; 采用 Logistic 回归模型分析骨质疏松的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 CTRP3 对 2 型糖尿病患者骨质疏松的诊断价值。**结果** 观察组女性及吸烟史比率高于对照组, 年龄大于对照组, 糖尿病病程长于对照组, 空腹血糖 (FBG)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、空腹胰岛素 (FINS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、骨钙素 N-端中分子片段 (N-MID)、I 型胶原羧基端肽 β -胶原特殊序列 (β -CTX)、抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 5b (TRACP-5b) 水平高于对照组, 血清 CTRP3 水平、体质指数 (BMI)、骨密度、I 型前胶原氨基端前肽 (PINP)、I 型前胶原羧基端前肽 (PICP)、骨碱性磷酸酶 (B-ALP) 低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。FBG、HOMA-IR、FINS、HbA1c、N-MID、 β -CTX、TRACP-5b 与 CTRP3 水平呈负相关 ($P < 0.05$), PINP、PICP、B-ALP 与 CTRP3 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析模型显示, FBG、HOMA-IR、FINS、HbA1c、CTRP3 以及骨密度、骨代谢指标均是 2 型糖尿病患者并发骨质疏松的独立影响因素 ($P < 0.05$), 其中 FBG、HOMA-IR、FINS、HbA1c、N-MID、 β -CTX、TRACP-5b 是危险因素 ($OR > 1, P < 0.05$), CTRP3、骨密度、PINP、PICP、B-ALP 是保护因素 ($OR < 1, P < 0.05$)。CTRP3 诊断骨质疏松的曲线下面积 (AUC) 为 0.815, 灵敏度和特异度分别为 84.95% 和 63.75%; CTRP3 联合骨密度诊断骨质疏松的 AUC 为 0.882, 灵敏度和特异度分别为 83.87% 和 78.75%。**结论** 糖尿病合并骨质疏松患者血清 CTRP3 表达下调, 与糖代谢紊乱、骨代谢异常、骨密度降低密切相关, 并可影响糖尿病患者骨质疏松的发生。

关键词: 2 型糖尿病; 骨质疏松; C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3; 糖脂代谢; 骨代谢; 骨密度

中图分类号: R 681; R 587 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)12-057-06 DOI: 10.7619/jcmp.20230193

Expression and clinical significance of serum C1q/tumor necrosis factor related protein 3 in diabetes patients complicated with osteoporosis

LI Qian, WANG Shuo, CHEN Yarong, LI Shan, JIN Dandan, GAO Yan

(the Third Department of Internal Medicine, Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group, Xingtai, Hebei, 054000)

Abstract: Objective To explore the expression level and clinical significance of serum C1q/tumor necrosis factor related protein 3 (CTRP3) in diabetes patients complicated with osteoporosis. **Methods** A total of 93 type 2 diabetes patients complicated with osteoporosis from January 2020 to December 2021 were selected as observation group, and 80 patients with simple type 2 diabetes in the same period were selected as control group. The clinical materials such as demographic data, glucose and lipid metabolism indicators, bone metabolism indicators and bone mineral density in both groups were retrospectively analyzed, and the serum CTRP3 level in both groups was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multiple linear regression analysis was used to analyze the correlations of serum CTRP3 with glucose and lipid metabolism indicators, bone metabolism indicators and bone density; the Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of osteoporosis; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of serum CTRP3 in diagnosing type 2 diabetes patients complicated with osteoporosis. **Results** In the observation group, the

ratios of female patients and patients with smoking history were significantly higher than those in the control group, the age was significantly older than that in the control group, the course of diabetes was significantly longer than that in the control group, the fasting blood glucose (FBG), insulin resistance index (HOMA-IR), fasting insulin (FINS), glycated hemoglobin (HbA1c), N-terminal middle molecular fragment of osteocalcin (N-MID), β isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX) and tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b) levels were significantly higher than those in the control group, while serum CTRP3 level, body mass index (BMI), bone mineral density, propeptide of type I procollagen (PINP), carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP) and bone alkaline phosphatase (B-ALP) were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). FBG, HOMA-IR, FINS, HbA1c, N-MID, β -CTX and TRACP-5b were negatively correlated with CTRP3 level ($P < 0.05$), while PINP, PICP and B-ALP were positively correlated with CTRP3 level ($P < 0.05$). Logistic regression analysis model showed that FBG, HOMA-IR, FINS, HbA1c, CTRP3 and bone density as well as bone metabolism indicators were the independent influencing factors of type 2 diabetes patients complicated with osteoporosis ($P < 0.05$), of which FBG, HOMA-IR, FINS, HbA1c, N-MID, β -CTX and TRACP-5b were risk factors ($OR > 1, P < 0.05$), and CTRP3, bone density, PINP, PICP and B-ALP were protective factors ($OR < 1, P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of CTRP3 in diagnosing osteoporosis was 0.815, and the sensitivity and specificity were 84.95% and 63.75% respectively; the AUC of CTRP3 combined with BMD in diagnosing osteoporosis was 0.882, and the sensitivity and specificity were 83.87% and 78.75% respectively. **Conclusion** Serum CTRP3 is downregulated in diabetes patients with osteoporosis, and is closely related to glucose metabolism disorder, bone metabolism abnormality and bone density reduction, which can affect the occurrence of osteoporosis in diabetes patients.

Key words: type 2 diabetes; osteoporosis; C1q/tumor necrosis factor related protein 3; glucose and lipid metabolism; bone metabolism; bone mineral density

骨质疏松是一种以骨组织微结构退化和骨量降低为特点的代谢性骨病,此类患者骨密度降低、骨脆性增加,骨折风险明显升高^[1-2]。2型糖尿病患者处于高血糖状态且病程较长,是骨质疏松高发人群^[3]。骨质疏松及其引起的骨折导致2型糖尿病患者致残率及全因死亡率明显升高,已成为危害人类健康的重大公共卫生问题^[4]。骨质疏松发病隐匿,早期无特异性症状,很多患者出现脆性骨折等严重后果时才就诊,延误了治疗的最佳时机,而早期诊断骨质疏松并及早干预,可以改善患者预后。糖尿病代谢功能紊乱可破坏成骨细胞与破骨细胞动态平衡,造成成骨细胞减少及破骨细胞过度活化,最终导致骨质疏松^[5]。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3(CTRP3)与脂联素高度同源,参与调节糖脂代谢、免疫功能等生理过程,以及炎症等病理过程^[6]。CTRP3通过介导ERK1/2以及PI3K信号通路来刺激软骨细胞以及骨细胞增殖^[7]。研究^[8-9]表明,CTRP3与绝经后女性骨

密度降低有关,推测CTRP3可能参与了骨质疏松的发生过程,但目前仍缺乏有力证据支持。本研究分析CTRP3在2型糖尿病骨质疏松发生过程中的作用,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月—2021年12月在本院内内分泌科接受住院治疗的93例2型糖尿病合并骨质疏松患者为观察组,所有患者均符合《中国2型糖尿病防治指南》^[10]诊断标准,并符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[11]诊断标准。排除标准:①孕产妇及哺乳期患者;②心功能不全及肝肾功能障碍者;③1型糖尿病患者;④单纯骨质疏松症患者;⑤2型糖尿病伴有其他并发症的患者;⑥甲状旁腺功能亢进、甲状腺炎、甲状腺功能减退/亢进等代谢性疾病患者;⑦急性或慢性炎症性疾病及自身免疫性疾病患者;⑧纳

入研究前 3 个月内使用过糖皮质激素、双膦酸盐、激素替代疗法等患者；⑨精神障碍及恶性肿瘤患者。同期选取 80 例单纯 2 型糖尿病患者为对照组，均符合糖尿病诊断标准^[10]。研究对象均签署知情同意书，本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》且获得本院伦理委员会的批准（批件号：20191127001）。

1.2 方法

1.2.1 一般资料：收集研究对象性别、年龄、糖尿病病程、饮酒史、吸烟史、血压（收缩压和舒张压）等人口学资料，并计算体质量指数（BMI）。检测入院次日清晨空腹血糖（FBG），检测方法为氧化酶法，同时采用稳态模型计算胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）。采用电化学发光分析仪检测入院时空腹胰岛素（FINS）。采用全自动生化分析仪（贝克曼库尔特 AU5800）检测入院时糖化血红蛋白（HbA1c）、甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）。

1.2.2 血清 CTRP3 水平：采集入院时肘静脉血 5 mL，以 3 000 转/min 离心 10 min，离心半径 15 cm，留取血清保存在 -70 ℃ 冰箱中。采用酶联免疫吸附法检测 CTRP3 水平，试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司，酶标仪为美国 Thermo 公司的 Multiskan FC 型。

1.2.3 骨密度测量：采用 GE Lunar Prodigy Advance 骨密度检测仪测量全髌、股颈以及 L₁ ~ L₄ 脊柱的骨密度，取所有部位的骨密度并计算平均值。

1.2.4 骨代谢指标：采用酶联免疫吸附法检测骨代谢指标，包括骨钙素 N-端中分子片段（N-MID）、I 型胶原羧基端肽 β-胶原特殊序列（β-CTX）、I 型前胶原氨基端前肽（PINP）、I 型前胶原羧基端前肽（PICP）、骨碱性磷酸酶（B-ALP）以及抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 5b（TRACP-5b），试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供，酶标仪为美国 Thermo 公司的 Multiskan FC 型。

1.3 统计学分析

采用 SAS 9.4 软件对数据进行统计分析，定量资料符合正态分布的以均数 ± 标准差描述，成组比较行 *t* 检验，计数资料以 [*n*(%)] 描述，比较采用 χ^2 检验；采用多重线性回归分析血清 CTRP3 与糖脂代谢指标、骨代谢指标以及骨密度

的关系，采用 Logistic 回归模型分析骨质疏松的影响因素，绘制受试者工作特征（ROC）曲线以评估血清 CTRP3 对骨质疏松的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床资料比较

观察组女性及吸烟史比率高于对照组，年龄大于对照组，糖尿病病程长于对照组，FBG、HOMA-IR、FINS、HbA1c、N-MID、β-CTX、TRACP-5b 水平高于对照组，血清 CTRP3 水平、BMI、骨密度、PINP、PICP、B-ALP 低于对照组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。2 组饮酒史、收缩压、舒张压、TG、TC、HDL-C、LDL-C 比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表 1。

2.2 2 型糖尿病患者合并骨质疏松患者血清 CTRP3 影响因素的多重线性回归分析

以血清 CTRP3 为因变量，以糖脂代谢指标、骨密度、骨代谢指标为自变量，构建多重线性回归模型，校正性别、年龄、BMI、糖尿病病程以及吸烟史后，FBG、HOMA-IR、FINS、HbA1c、N-MID、β-CTX、TRACP-5b 与 CTRP3 水平呈负相关（ $P < 0.05$ ），PINP、PICP、B-ALP 与 CTRP3 水平呈正相关（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

2.3 2 型糖尿病患者骨质疏松影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以 2 型糖尿病是否合并骨质疏松为因变量（0 = 无骨质疏松，1 = 骨质疏松），以单因素分析中有统计学意义的变量为自变量，构建 Logistic 回归分析模型，结果显示，FBG、HOMA-IR、FINS、HbA1c、CTRP3 以及骨密度、骨代谢指标等均是 2 型糖尿病患者并发骨质疏松的独立影响因素（ $P < 0.05$ ），其中 FBG、HOMA-IR、FINS、HbA1c、N-MID、β-CTX、TRACP-5b 是危险因素（ $OR > 1$ ， $P < 0.05$ ），CTRP3、骨密度、PINP、PICP、B-ALP 是保护因素（ $OR < 1$ ， $P < 0.05$ ）。见表 3。

2.4 血清 CTRP3 对 2 型糖尿病患者骨质疏松的诊断价值

绘制 ROC 曲线结果显示，骨密度诊断骨质疏松的曲线下面积（AUC）为 0.771（95% CI：0.731 ~ 0.810， $P < 0.001$ ），截断值为 0.85 g/cm²，约登指数为 0.42，灵敏度和特异度分别为 76.34% 和 65.25%；CTRP3 诊断骨质疏松的 AUC 为 0.815（95% CI：0.775 ~ 0.856， $P < 0.001$ ），

截断值为 79.38 ng/mL, 约登指数为 0.59, 灵敏度和特异度分别为 84.95% 和 73.75%; 骨密度联合 CTRP3 诊断骨质疏松的 AUC 为 0.882(95% CI: 0.851~0.920, P<0.001), 约登指数为 0.63,

灵敏度和特异度分别为 83.87% 和 78.75%。骨密度联合 CTRP3 的诊断价值高于骨密度、CTRP3 单独诊断(Z=3.018、2.759, P<0.05)。见图 1。

表 1 2 组临床资料比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

临床资料		观察组(n=93)	对照组(n=80)	t/ χ^2	P
性别	男	41(44.09)	50(62.50)	5.849	0.016
	女	52(55.91)	30(37.50)		
年龄/岁		68.75 ± 8.22	63.19 ± 9.45	4.146	<0.001
体质量指数/(kg/m ²)		21.06 ± 3.89	23.05 ± 3.07	3.692	<0.001
糖尿病病程/年		13.75 ± 2.67	11.29 ± 2.34	6.391	<0.001
饮酒史	是	49(52.69)	38(47.50)	0.463	0.496
	否	44(47.31)	42(52.50)		
吸烟史	是	34(36.56)	17(21.25)	4.848	0.028
	否	59(63.44)	63(78.75)		
收缩压/mmHg		135.29 ± 10.86	132.57 ± 11.34	1.619	0.109
舒张压/mmHg		86.31 ± 7.29	87.60 ± 8.01	1.116	0.269
空腹血糖/(mmol/L)		8.72 ± 1.50	8.21 ± 1.46	2.267	0.025
胰岛素抵抗指数		7.01 ± 1.87	6.38 ± 1.95	2.178	0.032
空腹胰岛素/(mmol/L)		18.35 ± 4.92	16.82 ± 5.13	2.009	0.047
糖化血红蛋白/%		8.59 ± 1.23	7.50 ± 1.02	6.281	<0.001
甘油三酯/(mmol/L)		1.80 ± 0.37	1.77 ± 0.32	0.579	0.572
总胆固醇/(mmol/L)		5.11 ± 0.89	4.86 ± 0.77	1.963	0.052
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)		1.27 ± 0.23	1.34 ± 0.26	1.882	0.062
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)		2.86 ± 0.50	2.73 ± 0.45	1.795	0.076
CTRP3/(ng/mL)		73.29 ± 18.85	89.21 ± 20.03	5.381	<0.001
骨密度/(g/cm ²)		0.73 ± 0.19	1.08 ± 0.22	11.239	<0.001
N-MID/(μg/L)		27.26 ± 7.12	18.64 ± 6.58	8.226	<0.001
β-CTX/(μg/L)		0.70 ± 0.19	0.43 ± 0.16	10.027	<0.001
PINP/(μg/L)		46.90 ± 7.33	78.17 ± 8.59	25.846	<0.001
PICP/(μg/L)		175.86 ± 31.08	233.51 ± 28.60	12.625	<0.001
骨碱性磷酸酶/(ng/L)		53.19 ± 8.87	75.46 ± 9.93	15.581	<0.001
TRACP-5b/(U/L)		8.27 ± 2.11	4.98 ± 1.75	11.058	<0.001

CTRP3: C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3; N-MID: 骨钙素 N-端中分子片段; β-CTX: I 型胶原羧基端肽 β-胶原特殊序列; PINP: I 型前胶原氨基端前肽; PICP: I 型前胶原羧基端前肽; TRACP-5b: 抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 5b。

表 2 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 CTRP3 影响因素的多重线性回归分析

检测指标	非标准化		标准化偏回归系数	t	P
	偏回归系数	标准误			
空腹血糖	-0.335	0.018	-0.318	3.382	0.011
胰岛素抵抗指数	-0.319	0.015	-0.304	3.209	0.013
空腹胰岛素	-0.397	0.019	-0.339	3.561	0.005
糖化血红蛋白	-0.286	0.011	-0.251	2.985	0.026
甘油三酯	-0.079	0.003	-0.072	1.803	0.098
总胆固醇	-0.051	0.002	-0.046	0.957	0.516
高密度脂蛋白胆固醇	0.037	0.001	0.035	0.822	0.672
低密度脂蛋白胆固醇	-0.022	0.001	-0.018	0.513	0.725
骨钙素 N-端中分子片段	-0.519	0.023	-0.516	3.956	0.001
β-CTX	-0.723	0.034	-0.682	5.862	<0.001
I 型前胶原氨基端前肽	0.638	0.029	0.611	4.031	0.001
I 型前胶原羧基端前肽	0.517	0.026	0.495	3.865	0.004
骨碱性磷酸酶	0.583	0.031	0.570	3.927	0.004
TRACP-5b	-0.624	0.026	-0.614	4.861	0.001

β-CTX: I 型胶原羧基端肽 β-胶原特殊序列; TRACP-5b: 抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 5b。

表 3 2 型糖尿病患者骨质疏松影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE(β)	Wald χ^2	P	OR	95% CI	
						下限	上限
空腹血糖	0.095	0.001	4.529	0.043	1.100	1.037	1.183
胰岛素抵抗指数	0.109	0.001	5.024	0.041	1.115	1.086	1.190
空腹胰岛素	0.162	0.003	5.852	0.026	1.176	0.075	1.217
糖化血红蛋白	0.276	0.011	6.971	0.003	1.318	1.125	1.516
CTRP3	-0.349	0.025	8.293	0.001	0.705	0.586	0.925
骨密度	-0.238	0.009	5.916	0.023	0.788	0.673	0.869
骨钙素 N-端中分子片段	0.309	0.033	6.928	0.003	1.362	1.155	1.607
β -CTX	0.251	0.012	6.153	0.008	1.285	1.113	1.495
I 型前胶原氨基端前肽	-0.186	0.016	5.108	0.040	0.830	0.756	0.821
I 型前胶原羧基端前肽	-0.157	0.011	4.679	0.045	0.855	1.802	0.925
骨碱性磷酸酶	-0.329	0.017	6.517	0.004	0.720	0.614	0.894
TRACP-5b	0.351	0.052	6.802	0.002	1.420	1.295	1.603
常数项	-13.892	1.357	26.463	<0.001	0	—	—

校正因素: 性别、年龄、BMI、糖尿病病程以及吸烟史。CTRP3: C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3;

β -CTX: I 型胶原羧基端肽 β -胶原特殊序列; TRACP-5b: 抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 5b。

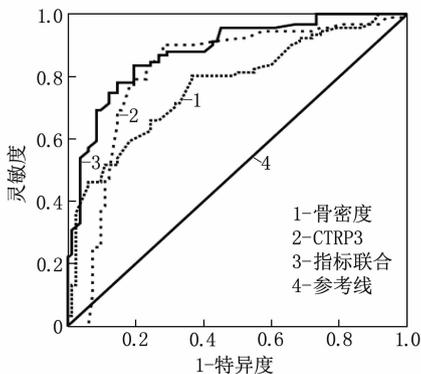


图 1 血清 CTRP3、骨密度诊断 2 型糖尿病患者骨质疏松的 ROC 曲线

3 讨论

骨质疏松是糖尿病常见并发症,在糖尿病患者中的患病率为 20%~40%^[12]。中国是糖尿病高发国家,2019 年 65 岁以上老年糖尿病患者多达 3 550 万^[13],其中罹患骨质疏松的人群基数十分庞大。糖尿病患者发生骨质疏松会增加临床治疗难度,并可导致病理性骨质发生风险增高。双能 X 线骨密度测定是诊断骨质疏松的“金标准”,但结果具有滞后性,很多患者确诊时已出现骨痛甚至骨折,延误了治疗最佳时机。骨质疏松是一种可预防、可控的疾病,早期诊断糖尿病患者中的骨质疏松患者并及时干预,可改善患者预后。糖尿病患者骨质疏松发生机制尚不完全清楚,可能与胰岛素作用不足、长期高血糖、糖基化终末产物累积以及慢性炎症等有关^[14-15]。

CTRP3 是一种与脂联素同源的脂肪因子,属于 CTRP 家族成员,基因编码含 246 个氨基酸残

基,分子量约为 26 kDa,广泛存在于脂肪组织、软骨等器官组织以及成纤维细胞、软骨细胞等细胞中^[16]。研究^[17]显示,CTRP3 通过调控糖代谢紊乱以及抑制炎症反应参与了代谢性疾病的发生发展。通过加强葡萄糖转运蛋白 4 和磷酸肌醇 3 激酶磷酸化,CTRP3 可加速胰岛素敏感性^[18]。CTRP3 还可抑制糖异生并减少葡萄糖合成,调控胰岛 β 细胞作用可促进胰岛素分泌,最终降低血糖^[19]。动物实验^[20]证实,CTRP3 水平降低会促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等炎症细胞因子表达而损害糖代谢及胰岛素敏感性。研究^[21]还发现,相较于成熟的软骨细胞,在分化的软骨细胞中 CTRP3 表达量更高,并且外源性 CTRP3 可促进 HCS-2/8 软骨细胞以及 N1511 软骨祖细胞增殖,这种增殖效应呈剂量反应关系。CTRP3 也是一种骨骼稳态调节因子,腺苷酸活化蛋白激酶促进 CTRP3 表达可降低骨质重吸收,抑制破骨细胞生成,延缓骨质疏松。XU Z H 等^[9]研究显示,CTRP3 每降低 1 ng/mL,骨质疏松风险增加 1.069 倍。基于上述结果以及糖尿病患者骨质疏松发生机制,作者推测 CTRP3 可能通过介导糖尿病患者糖代谢紊乱途径而促进骨质疏松。

本研究中,合并骨质疏松的糖尿病患者血清 CTRP3 水平显著低于单纯糖尿病患者,提示 CTRP3 在继发骨质疏松的糖尿病患者中表达下调;糖代谢指标 FBG、HOMA-IR、FINS、HbA1c 与 CTRP3 呈负相关,骨代谢指标、骨密度与 CTRP3

也呈不同程度的相关性,该证据支持上述假说,即 CTRP3 水平降低可导致机体糖代谢紊乱,导致骨代谢障碍而加速了骨质疏松发展。CTRP3 降低导致 PI3K 信号通路受阻,炎症细胞因子大量释放增强胰岛素抵抗并降低胰岛素敏感性,导致骨吸收大于骨形成,骨密度降低而诱发骨质疏松^[22-23]。CTRP3 降低使胰岛素敏感性降低,血糖水平升高,高血糖导致胰岛素样生长因子合成及释放减少,抑制成骨细胞增殖分化;高血糖抑制骨钙素分泌,影响骨矿化过程而导致骨矿物质含量和骨密度降低;高血糖加重渗透性利尿,引起钙磷代谢异常,甲状旁腺功能亢进,增强骨吸收;高血糖导致骨组织中糖基化终末产物沉积,胶原结构改变,抑制成骨细胞增殖分化,促进破骨活性增强,改变骨细胞数量和功能,导致骨质量下降^[24]。本研究发现,性别、年龄、BMI、糖尿病病程等是骨质疏松的影响因素,与既往研究^[25-26]结果一致。校正混杂因素后,CTRP3 是 2 型糖尿病患者骨质疏松的保护因素,其水平每升高 10 ng/mL,骨质疏松发生风险降低 29.5%。ROC 曲线结果显示,CTRP3 对骨质疏松具有诊断价值,联合骨密度检测能显著提高诊断效能,提示临床早期检测血清 CTRP3 水平可以提前诊断骨质疏松发生风险,从而实现早发现、早预防,降低骨质疏松发生率,改善糖尿病患者的预后。

综上所述,血清 CTRP3 在 2 型糖尿病合并骨质疏松患者中表达下调,CTRP3 通过糖代谢紊乱过程影响骨质疏松发生,早期检测对骨质疏松发生风险具有一定的诊断价值。

参考文献

[1] REID I R. A broader strategy for osteoporosis interventions[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(6): 333-339.

[2] 宋茜茜,尹飞,郭淑芹,等. 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 与糖脂代谢、骨密度及骨代谢标志物的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(8): 828-833.

[3] 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.

[4] 梁瑞杰,田燕华,姚佳慧,等. 2 型糖尿病患者骨质疏松发生风险及认知现状[J]. *上海护理*, 2021, 21(8): 29-33.

[5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会,等. 糖尿病患者骨折风险管理中国专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(7): 445-456.

[6] LI Y, WRIGHT G L, PETERSON J M. C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3) function and regulation[J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(3): 863-878.

[7] 廖宏伟,李学栋,马金锋. 血清 CTRP3 及 PGC-1 α 表达与创伤性骨折愈合的相关性分析[J]. *中国骨伤*, 2022, 35

(11): 1059-1064.

[8] 冯刚,肖登,王翠婷,等. 血清脂肪因子-CTRP3 水平与绝经后妇女骨密度相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(6): 789-792.

[9] XU Z H, ZHANG X, XIE H, *et al.* Serum CTRP3 level is associated with osteoporosis in postmenopausal women[J]. *and*, 2018, 126(9): 559-563.

[10] 陆菊明. 《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》读后感[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 301-304.

[11] 夏维波,章振林,林华,等. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3): 281-309.

[12] 孙景熙,陈剑明,王福斌. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 PINP 与 β -CTX 和糖代谢指标相关性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32(15): 1844-1846.

[13] SINCLAIR A, SAEEDI P, KAUNDAL A, *et al.* Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults; findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 162: 108078.

[14] POIANA C, CAPATINA C. Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Endocrinol*, 2019, 15(2): 231-236.

[15] 张清文,卫俊杰. 糖尿病性骨质疏松症发病机制的研究进展[J]. *现代临床医学*, 2022, 48(5): 378-380.

[16] 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.

[17] 钱子冰,张琦,曾佩芸,等. 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白中 CTRP3、CTRP5、CTRP9、CTRP13 生物学研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(5): 379-382.

[18] 徐园园,魏迎风,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.

[19] DING H, WANG Z, SONG W. CTRP3 protects hippocampal neurons from oxygen-glucose deprivation-induced injury through the AMPK/Nrf2/ARE pathway[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(7): 1153-1162.

[20] LI X, JIANG L, YANG M, *et al.* Impact of weight cycling on CTRP3 expression, adipose tissue inflammation and insulin sensitivity in C57BL/6J mice[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2052-2059.

[21] 宁海峰,朱迎庆. 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3 在老年型骨折中的临床应用价值[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(24): 5991-5992.

[22] 任亚丽,卢学超,解其华,等. CTRP3、TGF- β 1 在糖尿病肾病中的表达及相关性研究[J]. *扬州大学学报: 农业与生命科学版*, 2022, 43(2): 92-97, 103.

[23] XU H, WANG Z D, LI X R, *et al.* Osteoporosis and osteopenia among patients with type 2 diabetes aged \geq 50: role of sex and clinical characteristics[J]. *J Clin Densitom*, 2020, 23(1): 29-36.

[24] 付梦菲,李欢,张欢,等. 中国 2 型糖尿病人群合并骨质疏松症危险因素 Meta 分析[J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2021, 50(1): 94-100.

[25] 杨弦弦,丁贤彬,唐文革,等. 重庆市监测人群骨质疏松患病率及其影响因素分析[J]. *公共卫生与预防医学*, 2022, 33(1): 90-94.

[26] 兰魁勇,王伟,沈俊宏,等. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者的骨代谢指标变化分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(1): 70-74.

(本文编辑:梁琥 钱锋)