

本文引用:黄文森,孙志纯,李靖云,等.绝经后女性2型糖尿病患者血清趋化素和骨代谢标志物与骨密度的相关性及其对骨质疏松症的预测价值[J].新乡医学院学报,2022,39(11):1019-1024. DOI:10.7683/xxvxb.2022.11.004.

### 【临床研究】

# 绝经后女性 2 型糖尿病患者血清趋化素和骨代谢标志物与骨密度的相关性及其对骨质疏松症的预测价值

黄文森<sup>1,2</sup>, 孙志纯<sup>2</sup>, 李靖云<sup>3</sup>, 洪真真<sup>2</sup>, 邓少雄<sup>1</sup>, 卓雅芬<sup>2</sup>, 陈丽云<sup>1,2</sup>, 张翼<sup>2</sup>

(1. 泉州医学高等专科学校内科学教研室, 福建 泉州 362000; 2. 福建医科大学附属泉州第一医院内分泌科, 福建 泉州 362000; 3. 泉州医学高等专科学校医学影像学教研室, 福建 泉州 362000)

**摘要:** **目的** 探讨绝经后女性 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清趋化素及骨代谢标志物与骨密度的相关性及其对骨质疏松症的预测价值。**方法** 选择 2019 年 9 月至 2021 年 6 月福建医科大学附属泉州第一医院 (泉州医学高等专科学校教学医院) 内分泌科收治的 321 例绝经后女性 T2DM 患者为研究对象, 采用双能 X 线骨密度仪检测腰椎、股骨颈及全股骨的骨密度 T 值, 按照 T 值将患者分为骨量正常组 ( $n = 114$ )、骨量减少组 ( $n = 117$ ) 和骨质疏松症组 ( $n = 90$ )。比较 3 组患者的年龄、糖尿病病程、体质指数 (BMI) 等临床资料; 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法定量检测 3 组患者血清趋化素水平, 葡萄糖氧化酶法检测 3 组患者空腹血糖 (FPG) 水平, 高压液相色谱法检测 3 组患者糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平, 电化学发光法检测 3 组患者血清 C 肽 (FCP)、25-羟基维生素 D [25(OH)D]、甲状旁腺激素 (PTH)、总骨 I 型前胶原 N 端肽 (T-P1NP)、 $\beta$ -胶原特殊序列 ( $\beta$ -CTX) 水平; 采用 Pearson 和多重线性回归分析腰椎、股骨颈及全股骨的骨密度与年龄、糖尿病病程、体质指数 (BMI)、血清趋化素及骨代谢标志物的相关性。**结果** 3 组患者的 FPG、FCP、HbA1c、PTH 水平比较差异无统计学意义 ( $F = 0.414, 0.699, 0.190, 1.651, P > 0.05$ )。骨质疏松症组患者的年龄显著大于骨量减少组和骨量正常组, 糖尿病病程显著长于骨量减少组和骨量正常组, T-P1NP、 $\beta$ -CTX、血清趋化素水平显著高于骨量减少组和骨量正常组, BMI、25(OH)D 水平显著低于骨量减少组和骨量正常组 ( $P < 0.05$ ); 骨量减少组患者的年龄大于骨量正常组, 糖尿病病程显著长于骨量正常组, T-P1NP、 $\beta$ -CTX、血清趋化素水平显著高于骨量正常组, BMI、25(OH)D 水平显著低于骨量正常组 ( $P < 0.05$ )。Pearson 回归分析结果显示, 腰椎骨密度与 BMI、25(OH)D 呈正相关 ( $r = 0.336, 0.184, P < 0.05$ ), 与年龄、T-P1NP、 $\beta$ -CTX、血清趋化素呈负相关 ( $r = -0.594, -0.294, -0.489, -0.359, P < 0.05$ ); 股骨颈骨密度与 BMI、25(OH)D 呈正相关 ( $r = 0.313, 0.228, P < 0.05$ ), 与年龄、糖尿病病程、T-P1NP、 $\beta$ -CTX、血清趋化素呈负相关 ( $r = -0.577, -0.178, -0.223, -0.378, -0.336, P < 0.05$ ); 全股骨骨密度与 BMI、25(OH)D 呈正相关 ( $r = 0.400, 0.225, P < 0.05$ ), 与年龄、糖尿病病程、T-P1NP、 $\beta$ -CTX、血清趋化素呈负相关 ( $r = -0.487, -0.160, -0.235, -0.392, -0.373, P < 0.05$ )。多重线性回归分析显示, 年龄、BMI、25(OH)D、T-P1NP、 $\beta$ -CTX 是影响腰椎骨密度的因素 ( $\beta = -0.010, 0.013, 0.005, -0.001, -0.274, P < 0.05$ ); 年龄、糖尿病病程、BMI、25(OH)D、 $\beta$ -CTX 和血清趋化素是影响股骨颈骨密度的因素 ( $\beta = -0.008, -0.003, 0.012, 0.005, -0.152, -0.001, P < 0.05$ ); 年龄、糖尿病病程、BMI、25(OH)D、 $\beta$ -CTX 和血清趋化素是影响全股骨骨密度的因素 ( $\beta = -0.008, -0.004, 0.019, 0.006, -0.152, -0.001, P < 0.05$ )。**结论** 绝经后女性 T2DM 患者的骨密度随着年龄的增长和糖尿病病程的延长呈下降趋势, BMI 是绝经后女性 T2DM 患者骨密度的保护性因素; 血清趋化素、25(OH)D、T-P1NP、 $\beta$ -CTX 水平与绝经后女性 T2DM 患者腰椎、股骨颈及全股骨的骨密度存在一定的相关性, 可作为绝经后女性 T2DM 并发骨质疏松症的预测指标。

**关键词:** 绝经后女性;2 型糖尿病;骨密度;趋化素;骨代谢标志物

中图分类号: R587.2 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2022)11-1019-06

## Correlation between serum chemerin, bone metabolic markers and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their predictive value for osteoporosis

HUANG Wensen<sup>1,2</sup>, SUN Zhichun<sup>2</sup>, LI Jingyun<sup>3</sup>, HONG Zhenzhen<sup>2</sup>, DENG Shaoxiong<sup>1</sup>, ZHUO Yafen<sup>2</sup>,  
CHEN Liyun<sup>1,2</sup>, ZHANG Yi<sup>2</sup>

(1. Department of Internal Medicine, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000, Fujian Province, China; 2. Department of

**DOI:**10.7683/xyxyxb.2022.11.004

收稿日期:2021-12-28

基金项目:福建省自然科学基金资助项目(编号:2018J01371);泉州市科技计划项目(编号:2018N109S)。

作者简介:黄文森(1981-),男,福建泉州人,硕士,副教授,研究方向:糖尿病等代谢性疾病。

通信作者:张翼(1973-),男,福建泉州人,博士,主任医师,副教授,博士研究生导师,研究方向:糖尿病及痛风的基础与临床;E-mail: zhangyi\_md@163.com。

Endocrinology, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China; 3. Department of Medical Imaging, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000, Fujian Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between serum chemokines, bone metabolic markers and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and their predictive value for osteoporosis. **Methods** A total of 321 postmenopausal women with T2DM admitted to Department of Endocrinology, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University (Quanzhou Medical College Teaching Hospital) from September 2019 to June 2021 were selected as the research objects. The T value of bone mineral density of lumbar vertebrae, femoral neck and whole femur was measured by dual-energy X-ray bone densitometer, and the patients were divided into the normal bone density group ( $n = 114$ ), osteopenia group ( $n = 117$ ) and osteoporosis group ( $n = 90$ ) according to the T value. The clinical data including age, duration of diabetes and body mass index (BMI) of patients in the three groups were compared. The serum chemerin was quantitatively determined by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay; the fasting blood glucose (FPG) was measured by glucose oxidase method; the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) was detected by high pressure liquid chromatography, and the levels of serum C-peptide (FCP), 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D], parathyroid hormone (PTH), total bone type I procollagen N-terminal peptide (T-P1NP) and  $\beta$ -crosslaps ( $\beta$ -CTX) were measured by electrochemiluminescence. The correlation between the age, duration of diabetes, BMI, serum chemerin, bone metabolic markers and BMD of lumbar vertebrae, femoral neck and whole femur was analyzed by Person correlation analysis and multiple linear regression. **Results** There was no significant difference in level of FPG, FCP, HbA1c and PTH of patients among the three groups ( $F = 0.414, 0.699, 0.190, 1.651, P > 0.05$ ). The age of patients in the osteoporosis group was significantly higher than that in the osteopenia group and normal bone density group ( $P < 0.05$ ); the duration of diabetes of patients in the osteoporosis group was significantly longer than those in the osteopenia group and normal bone density group ( $P < 0.05$ ); the levels of T-P1NP,  $\beta$ -CTX and serum chemerin were significantly higher than those in the osteopenia group and normal bone density group ( $P < 0.05$ ); the BMI and 25(OH)D level were significantly lower than those in the osteopenia group and normal bone density group ( $P < 0.05$ ). The age of patients in the osteopenia group was significantly higher than that in the normal bone density group ( $P < 0.05$ ); the duration of diabetes of patients in the osteopenia group was significantly longer than that in the normal bone density group ( $P < 0.05$ ); the levels of T-P1NP,  $\beta$ -CTX and serum chemerin were significantly higher than those in the normal bone density group ( $P < 0.05$ ); the BMI and 25(OH)D level were significantly lower than those in the normal bone density group ( $P < 0.05$ ). Pearson regression analysis showed that bone mineral density of lumbar was positively correlated with BMI and 25(OH)D ( $r = 0.336, 0.184; P < 0.05$ ), and it was negatively correlated with age, T-P1NP,  $\beta$ -CTX and serum chemerin ( $r = -0.594, -0.294, -0.489, -0.359; P < 0.05$ ). The bone mineral density of femoral neck was positively correlated with BMI and 25(OH)D ( $r = 0.313, 0.228; P < 0.05$ ), and it was negatively correlated with age, duration of diabetes, T-P1NP,  $\beta$ -CTX, serum chemerin ( $r = -0.577, -0.178, -0.223, -0.378, -0.336; P < 0.05$ ). The bone mineral density of whole femur was positively correlated with BMI and 25(OH)D ( $r = 0.400, 0.225; P < 0.05$ ), and it was negatively correlated with age, duration of diabetes, T-P1NP,  $\beta$ -CTX and serum chemerin ( $r = -0.487, -0.160, -0.235, -0.392, -0.373; P < 0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed that the age, BMI, 25(OH)D, T-P1NP and  $\beta$ -CTX were the factors affecting lumbar bone mineral density ( $\beta = -0.010, 0.013, 0.005, -0.001, -0.274; P < 0.05$ ). The age, duration of diabetes, BMI, 25(OH)D,  $\beta$ -CTX and serum chemerin were the factors affecting femoral neck BMD ( $\beta = -0.008, -0.003, 0.012, 0.005, -0.152, -0.001; P < 0.05$ ). The age, duration of diabetes, BMI, 25(OH)D,  $\beta$ -CTX and serum chemerin were the factors affecting the whole femur bone mineral density ( $\beta = -0.008, -0.004, 0.019, 0.006, -0.152, -0.001; P < 0.05$ ). **Conclusion** The bone mineral density of postmenopausal women with T2DM decreased with age and the duration of diabetes mellitus; BMI was a protective factor of bone mineral density in postmenopausal women with T2DM; the serum chemerin and 25(OH)D, T-P1NP,  $\beta$ -CTX levels have a certain correlation with bone mineral density of lumbar vertebrae, femoral neck and whole femur in postmenopausal women with T2DM, those can be used as a predictor of postmenopausal women with T2DM complicated with osteoporosis.

**Key words:** postmenopausal women; type 2 diabetes mellitus; bone mineral density; chemerin; bone metabolic marker

骨质疏松症和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是绝经后女性常见的慢性代谢性疾病,严重影响绝经后女性健康。在欧美国家,骨质疏松症占老年人口的 60.0%,我国老年人骨质疏松患病率为 36.0%,而老年女性骨质疏松患病率高达 49.0%,绝经后女性骨质疏松症骨折率约为健康人的 4 倍<sup>[1]</sup>。骨质疏松症为 T2DM 的相关并发症之一, T2DM 可通过影响骨代谢而显著增加骨折的风

险。然而,与动脉粥样硬化性心血管疾病、糖尿病肾病等其他糖尿病并发症相比,对 T2DM 患者并发骨质疏松症的关注较少。目前,双能 X 线骨密度仪扫描是诊断骨质疏松症并确定骨折风险的重要工具,但存在反映骨代谢状态延迟、检测骨骼部位有限和预测骨折风险有限等局限性。而通过检测血液或尿液中骨代谢标志物来反映所测量时间点的骨代谢状态,评估骨质量和预测未来骨折风险,可帮助解决骨

骨质疏松症监测中的局限性<sup>[2]</sup>。脂肪因子作为脂肪组织释放的生物活性分子可能在脂肪组织和骨骼健康之间提供一种可能的联系。YUE 等<sup>[3]</sup>研究显示,瘦素可通过激活骨髓基质细胞中的非受体型酪氨酸蛋白激酶 2(janus kinase 2,JAK2)/信号转导与转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)信号通路,促进脂肪生成,抑制成骨分化。趋化素是一种主要由脂肪细胞和肝脏分泌的新型脂肪因子,通过促进慢性炎症、胰岛素抵抗与 T2DM 等代谢性疾病密切相关<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨绝经后女性 T2DM 患者血清趋化素及骨代谢标志物水平与骨密度的关系,以进一步揭示其在绝经后女性 T2DM 患者骨质疏松症发生机制中可能存在的作用,以期为临床绝经后女性 T2DM 患者并发骨质疏松症的评估提供生物学标志物。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2019 年 9 月至 2021 年 6 月福建医科大学附属泉州第一医院(泉州医学高等专科学校教学医院)内分泌科收治的绝经后女性 T2DM 患者 321 例为研究对象。病例纳入标准:(1)年龄 $\geq 45$ 岁;(2)月经周期停止后连续 12 个月未再月经来潮<sup>[5]</sup>;(3)符合世界卫生组织定制的 T2DM 诊断和分型标准<sup>[6]</sup>;(4)非手术绝经[即子宫切除和(或)卵巢切除]。病例排除标准:(1)合并原发性甲状旁腺功能亢进症、恶性肿瘤、库欣综合征、甲状腺功能亢进症、类风湿性关节炎、肢端肥大症、性腺功能减退症等影响骨代谢的疾病;(2)严重肝肾功能损害或胃肠道营养紊乱患者;(3)1 型糖尿病、其他特殊类型糖尿病;(4)由交通事故和高创伤或骨折家族史引起的骨折患者;(5)糖尿病酮症酸中毒、乳酸性酸中毒及合并严重感染等糖尿病急性并发症;(6)过度饮酒或吸烟;(7)近 6 个月曾服用糖皮质激素、降钙素、二磷酸盐、维生素 D、噻唑烷二酮类、钙补充剂、免疫抑制剂等可能影响骨代谢的药物。本研究方案遵循赫尔辛基宣言并通过医院伦理委员会审核批准,患者知情同意并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 骨密度的测定和分组** 采用双能 X 线骨密度仪(美国 GE Healthcare,型号:Lunar Prodigy)测量患者股骨颈、全股骨、第 1~4 腰椎(L1~L4)的骨密度,计算股骨颈、全股骨、腰椎体的平均骨密度,并记录骨密度 T 值。根据世界卫生组织定制的骨质疏松症诊断标准<sup>[7]</sup>,将 321 例患者分为骨量正常组( $T \geq -1$ ,  $n=114$ )、骨量减少组( $-1 > T > -2.5$ ,  $n=117$ )和骨质疏松症组( $T \leq -2.5$ ,  $n=90$ )。

**1.2.2 临床资料采集** 详细询问患者病史并记录年

龄、糖尿病病程等临床资料。于入院后第 2 天清晨测量患者空腹时身高、体质量,计算体质量指数(body mass index,BMI)=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

**1.2.3 生物化学指标和骨代谢标志物的检测** 患者入院后禁食 10~12 h,于第 2 天清晨抽取患者空腹肘正中静脉血,采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting blood glucose,FPG)水平,高压液相色谱法检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)水平,电化学发光法检测空腹 C 肽(fasting c-peptide,FCP)、25-羟基维生素 D[25-hydroxyvitamin D,25(OH)D]、甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)、总骨 I 型前胶原 N 端肽(total type 1 collagen N-terminal peptide,T-P1NP)、 $\beta$  胶原特殊序列( $\beta$ -crosslaps, $\beta$ -CTX)水平,检测试剂盒均购自德国罗氏诊断有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

**1.2.4 血清趋化素水平检测** 所有患者均于入院第 2 天清晨抽取空腹肘正中静脉血 4 mL,室温静置 2 h,1 000  $\times g$  离心 20 min,取上清并分装入 Eppendorf 管,保存于 -80  $^{\circ}\text{C}$  冰箱待检。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法定量测定血清趋化素水平,试剂盒购自美国 Cloud-Clone 公司,严格按照说明书操作,批内变异系数 $<10\%$ ,批间变异系数 $<12\%$ 。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用 One-Way ANOVA 检验,组间两两比较采用 SNK- $q$  检验;患者不同部位骨密度与其他指标水平的相关性采用 Pearson 相关分析,采用多重线性回归分析骨密度的影响因素; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组患者的一般资料和生物化学指标比较** 结果见表 1。3 组患者的 FPG、FCP、HbA1c、PTH 水平比较差异无统计学意义( $F=0.414,0.699,0.190,1.651,P>0.05$ )。3 组患者的年龄、糖尿病病程、BMI 及血清 25(OH)D、T-P1NP、 $\beta$ -CTX、趋化素水平比较差异均有统计学意义( $F=46.198,16.883,21.460,15.127,8.303,73.119,24.145,P<0.05$ )。骨质疏松症组患者的年龄显著大于骨量减少组和骨量正常组,糖尿病病程显著长于骨量减少组和骨量正常组,T-P1NP、 $\beta$ -CTX、血清趋化素水平显著高于骨量减少组和骨量正常组,BMI、25(OH)D 水平显著低于骨量减少组和骨量正常组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。骨量减少组患者的年龄显著大于骨量正常组,糖尿病病程显著长于骨量正常组,T-P1NP、 $\beta$ -CTX、血清趋化素水平显著高于骨量正常组,BMI、25(OH)D 水平显著低于骨量正常组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 3 组患者一般资料和生化指标比较

Tab.1 Comparison of general characteristics and biochemical indicators of patients among the three groups						( $\bar{x} \pm s$ )
指标	骨量正常组( $n=114$ )	骨量减少组( $n=117$ )	骨质疏松症组( $n=90$ )	$F$	$P$	
年龄/岁	58.97 $\pm$ 7.29	63.56 $\pm$ 7.36 <sup>a</sup>	69.60 $\pm$ 9.04 <sup>ab</sup>	46.198	<0.001	
糖尿病病程/a	7.93 $\pm$ 3.51	9.55 $\pm$ 4.04 <sup>a</sup>	11.23 $\pm$ 4.61 <sup>ab</sup>	16.883	<0.001	
BMI/( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	26.30 $\pm$ 3.50	24.77 $\pm$ 2.97 <sup>a</sup>	23.23 $\pm$ 3.55 <sup>ab</sup>	21.460	<0.001	
FPG/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	10.20 $\pm$ 3.52	10.52 $\pm$ 3.70	10.64 $\pm$ 3.68	0.414	>0.05	
FCP/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	2.36 $\pm$ 1.02	2.49 $\pm$ 1.18	2.54 $\pm$ 1.23	0.699	>0.05	
HbA1c/%	9.61 $\pm$ 2.49	9.74 $\pm$ 2.67	9.83 $\pm$ 2.55	0.190	>0.05	
25(OH)D/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	26.67 $\pm$ 7.28	24.35 $\pm$ 6.22 <sup>a</sup>	21.72 $\pm$ 5.29 <sup>ab</sup>	15.127	<0.001	
PTH/( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	32.73 $\pm$ 12.40	34.22 $\pm$ 14.56	36.22 $\pm$ 14.01	1.651	>0.05	
T-P1NP/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	41.99 $\pm$ 21.82	49.39 $\pm$ 23.99 <sup>a</sup>	56.49 $\pm$ 30.64 <sup>ab</sup>	8.303	<0.001	
$\beta$ -CTX/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	0.32 $\pm$ 0.11	0.48 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	0.55 $\pm$ 0.15 <sup>ab</sup>	73.119	<0.001	
趋化素/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	40.39 $\pm$ 16.65	49.60 $\pm$ 18.12 <sup>a</sup>	58.19 $\pm$ 20.23 <sup>ab</sup>	24.145	<0.001	

注:与骨量正常组比较<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与骨量减少组比较<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.2 不同部位骨密度与临床指标的 Pearson 相关分析 结果见表 2。Pearson 回归分析结果显示,腰椎骨密度与 BMI、25(OH)D 呈正相关( $r=0.336$ 、 $0.184$ , $P<0.05$ ),与年龄、T-P1NP、 $\beta$ -CTX、趋化素呈负相关( $r=-0.594$ 、 $-0.294$ 、 $-0.489$ 、 $-0.359$ , $P<0.05$ );股骨颈骨密度与 BMI、25(OH)D 呈正相关( $r=0.313$ 、 $0.228$ , $P<0.05$ ),与年龄、糖尿病病程、

T-P1NP、 $\beta$ -CTX、趋化素呈负相关( $r=-0.577$ 、 $-0.178$ 、 $-0.223$ 、 $-0.378$ 、 $-0.336$ , $P<0.05$ );全股骨骨密度与 BMI、25(OH)D 呈正相关( $r=0.400$ 、 $0.225$ , $P<0.05$ ),与年龄、糖尿病病程、T-P1NP、 $\beta$ -CTX、趋化素呈负相关( $r=-0.487$ 、 $-0.160$ 、 $-0.235$ 、 $-0.392$ 、 $-0.373$ , $P<0.05$ )。

表 2 不同部位骨密度与临床指标的 Pearson 相关分析

Tab.2 Pearson correlation analysis of bone mineral density in different sites and clinical indexes

指标	腰椎骨密度		股骨颈骨密度		全股骨骨密度	
	$r$	$P$	$r$	$P$	$r$	$P$
年龄	-0.594	<0.001	-0.577	<0.001	-0.487	<0.001
糖尿病病程	-0.010	>0.05	-0.178	<0.05	-0.160	<0.005
BMI	0.336	<0.001	0.313	<0.001	0.400	<0.001
25(OH)D	0.184	<0.05	0.228	<0.001	0.225	<0.001
T-P1NP	-0.294	<0.001	-0.223	<0.001	-0.235	<0.001
$\beta$ -CTX	-0.489	<0.001	-0.378	<0.001	-0.392	<0.001
趋化素	-0.359	<0.001	-0.336	<0.001	-0.373	<0.001

2.3 不同部位骨密度影响因素的多重线性回归分析 结果见表 3。以腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全股骨骨密度分别为因变量,将年龄、糖尿病病程、BMI、25(OH)D、T-P1NP、 $\beta$ -CTX 和血清趋化素作为自变量进行多重线性回归分析,结果显示,年龄、T-P1NP、 $\beta$ -CTX 是腰椎骨密度的危险因素( $\beta=-0.010$ 、 $-0.001$ 、 $-0.274$ , $P<0.05$ ),BMI、25(OH)D 是腰椎骨密度的保护性因素( $\beta=0.013$ 、 $0.005$ , $P<0.05$ );

年龄、糖尿病病程、 $\beta$ -CTX 和趋化素水平是股骨颈骨密度的危险因素( $\beta=-0.008$ 、 $-0.003$ 、 $-0.152$ 、 $-0.001$ , $P<0.05$ ),BMI、25(OH)D 是股骨颈骨密度的保护性因素( $\beta=0.012$ 、 $0.005$ , $P<0.05$ );年龄、糖尿病病程、 $\beta$ -CTX 和趋化素水平是全股骨骨密度的危险因素( $\beta=-0.008$ 、 $-0.004$ 、 $-0.152$ 、 $-0.001$ , $P<0.05$ ),BMI、25(OH)D 是全股骨骨密度的保护性因素( $\beta=0.019$ 、 $0.006$ , $P<0.05$ )。

表 3 不同部位骨密度影响因素的多重线性回归分析

Tab.3 Multiple linear regression analysis of influence factor on bone mineral density in different sites

因素	腰椎骨密度( $R^2=0.578$ )			股骨颈骨密度( $R^2=0.548$ )			全股骨骨密度( $R^2=0.524$ )		
	$\beta$	SE	$P$	$\beta$	SE	$P$	$\beta$	SE	$P$
年龄	-0.010	0.001	<0.001	-0.008	0.001	<0.001	-0.008	0.001	<0.001
糖尿病病程	-	-	-	-0.003	0.001	<0.001	-0.004	0.001	<0.001
BMI	0.013	0.002	<0.001	0.012	0.002	<0.001	0.019	0.002	<0.001
25(OH)D	0.005	0.001	<0.001	0.005	0.001	<0.001	0.006	0.001	<0.001
T-P1NP	-0.001	0.000	0.002	-	-	-	-	-	-
$\beta$ -CTX	-0.274	0.046	<0.001	-0.152	0.043	<0.001	-0.152	0.043	<0.001
趋化素	-	-	-	-0.001	0.000	0.012	-0.001	0.000	0.002

注:“-”表示无该项数据。

3 讨论

骨质疏松症是一种以骨微结构受损和骨质脆弱性增加为特征的代谢性骨病,在绝经后女性人群中发病率很高,可导致其生活质量下降、经济负担加重、致残率升高,甚至病死率升高<sup>[8]</sup>。T2DM 在世界范围内的患病率不断增加,生存率不断提高,导致其并发症和合并症的患者不断增加。骨质疏松症为 T2DM 的相关并发症之一,T2DM 可通过影响骨代谢而显著增加骨折的风险。研究表明,与未患糖尿病的绝经后女性相比,患有 T2DM 的绝经后女性的骨折风险显著增加,T2DM 显著增加了脊椎、髌部等部位骨折的风险<sup>[9]</sup>。然而,目前已明确的关于 T2DM 患者特别是绝经后女性 T2DM 患者并发骨质疏松症的影响因素较少。因此,本研究通过观察绝经后女性 T2DM 患者血清趋化素及骨代谢标志物水平与骨密度的关系,探讨绝经后女性 T2DM 患者并发骨质疏松症影响因素。

本研究结果显示,骨质疏松症组患者的年龄显著大于骨量减少组和骨量正常组,糖尿病病程显著长于骨量减少组和骨量正常组;骨量减少组患者的年龄显著大于骨量正常组,糖尿病病程显著长于骨量正常组;Pearson 相关分析显示,腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全股骨骨密度均与年龄和糖尿病病程呈负相关;多重线性回归分析显示,年龄是腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全股骨骨密度的危险因素,糖尿病病程为股骨颈骨密度、全股骨骨密度的危险因素;说明年龄和糖尿病病程是绝经后女性 T2DM 患者并发骨质疏松症的危险因素,推测其原因可能是绝经后 T2DM 女性随着衰老和糖尿病病程延长而减弱内源性雌激素对骨质流失的保护作用。此外,本研究结果显示,骨质疏松症组患者的 BMI 显著低于骨量减少组和骨量正常组,骨量减少组患者的 BMI 显著低于骨量正常组;Pearson 相关分析显示,BMI 与腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全股骨骨密度均呈正相关;多重线性回归分析显示,BMI 是腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全股骨骨密度的保护性因素。这说明,BMI 是绝经后女性 T2DM 患者并发骨质疏松症的保护性因素,推测原因可能是较高的 BMI 刺激新骨形成并抑制骨丢失。XU 等<sup>[10]</sup>研究也显示,超重和肥胖的 T2DM 患者发生骨质疏松症和骨量减少的可能性比 BMI 正常者降低约 40%~60%。

脂肪细胞和成骨细胞具有共同的前体骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs),骨骼中的脂肪细胞数量会随着年龄的增长和骨质疏松症等骨丢失性疾病的发生而增加<sup>[11]</sup>。趋化素作为一种新型脂肪因子,可调节脂肪细胞和成骨细胞的分化,并参与骨代谢的调节。趋化素可与趋化素样受体 1 (chemokine-like receptor 1, CMKLR1)、G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled

receptor 1, GPR1) 和 C-C 趋化因子受体 2 (chemokine CC-motif receptor-like 2, CCRL2) 3 种不同的 G 蛋白偶联受体结合发挥其各种生理或病理作用。MURUGANANDAN 等<sup>[12]</sup>研究发现,CMKLR1 是一个新的调控 BMSCs 分化的 Wnt 靶基因,其可通过影响中枢 Wnt 转导蛋白  $\beta$ -catenin 的表达、亚细胞定位及转录活性来抑制 BMSCs 向成骨细胞的分化。RAMOS-JUNIOR 等<sup>[13]</sup>研究发现,趋化素可促进成熟破骨细胞肌动蛋白环的形成,并通过激活细胞外信号调节激酶 5 通路和增加组织蛋白酶 K 的表达来增强破骨细胞的吸收活性;而 CMKLR1 拮抗剂 CCX832 则有效降低了组织蛋白酶 K 的表达,进而抑制趋化素诱导的骨吸收活性增强。本研究结果显示,骨质疏松症组患者的血清趋化素水平显著高于骨量减少组和骨量正常组,骨量减少组患者的血清趋化素水平显著高于骨量正常组;Pearson 相关分析进一步显示血清趋化素水平与腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全股骨骨密度呈负相关;多重线性回归分析显示,血清趋化素水平是股骨颈骨密度、全股骨骨密度的危险因素,但血清趋化素水平不是腰椎骨密度的保护性因素。这一结果提示,趋化素可能作为调控骨代谢信号通路的重要因子,在绝经后女性 T2DM 患者发生骨质疏松症的机制中发挥重要的作用,其是绝经后女性 T2DM 患者并发骨质疏松症的危险因素。而 SHI 等<sup>[14]</sup>对 543 例中国肥胖绝经后女性进行的多重线性回归分析显示,血清趋化素水平在校正了年龄、体质量和脂肪量后仍与腰椎骨密度呈负相关,这与本研究结果不一致,推测原因可能是与入组人群不同相关。

维生素 D 是调节人体钙磷平衡和骨骼结构的重要激素,维生素 D 缺乏会影响小肠、肾小管的钙磷吸收及骨矿物质的动员,25(OH)D 是维生素 D 在体内的主要储存形式,其是反映维生素 D 营养状态的最佳骨代谢标志物。GUO 等<sup>[15]</sup>研究显示,T2DM 患者的骨密度降低与低血清 25(OH)D 水平密切相关,这种相关性在糖尿病病史较长且血糖控制较差的 T2DM 患者的股骨颈和全股骨更为突出;LIANG 等<sup>[16]</sup>研究报道,给予 25(OH)D 的羟化产物骨化三醇能有效减轻 T2DM 患者骨量减少并改善骨骼肌质量。本研究结果显示,骨质疏松症组患者的血清 25(OH)D 水平显著低于骨量减少组和骨量正常组,骨量减少组患者的血清 25(OH)D 水平显著低于骨量正常组;Pearson 相关分析结果显示,血清 25(OH)D 水平与腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全股骨骨密度呈正相关;多重线性回归分析结果显示,血清 25(OH)D 水平是腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全股骨骨密度的保护性因素;这与 GUO 等<sup>[15]</sup>研究结果相似。因此,绝经后女性 T2DM 患者应确保膳食中有足够的维生素 D 摄入量,必要时可予骨化三醇等维生素 D 补充剂治疗,以维持足够的血清

25 (OH)D水平进而减轻骨质疏松症的风险<sup>[17]</sup>。

T-P1NP 和  $\beta$ -CTX 分别被美国骨健康联盟推荐为反映骨形成和骨吸收的首选骨代谢标志物<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,骨质疏松症组患者的血清 T-P1NP 和  $\beta$ -CTX 水平均显著高于骨量减少组和骨量正常组,骨量减少组患者的血清 T-P1NP 和  $\beta$ -CTX 水平均显著高于骨量正常组;Pearson 相关分析显示,T-P1NP 和  $\beta$ -CTX 水平与腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全股骨骨密度均呈负相关;说明绝经后女性 T2DM 患者合并骨质疏松症时处于骨代谢高转换状态,骨形成和骨吸收均活跃。多重线性回归分析结果进一步显示,血清 T-P1NP 和  $\beta$ -CTX 水平均为腰椎骨密度的危险因素,而仅血清  $\beta$ -CTX 水平是股骨颈骨密度、全股骨骨密度的危险因素,这提示,血清  $\beta$ -CTX 水平增高所代表的破骨细胞活性增高及骨吸收增强对绝经后女性 T2DM 患者合并骨质疏松症的影响可能更加明显。国内外学者的近期研究也显示,血清  $\beta$ -CTX 对绝经后骨质疏松性腰椎骨折的诊断价值优于 T-P1NP,且二者联合检测的诊断价值优于单独检测;而 T2DM 则可通过增强破骨细胞活性破坏骨小梁微结构来增加绝经后骨质疏松症髋部骨折的风险<sup>[19-20]</sup>。

综上所述,绝经后女性 T2DM 患者的骨密度随着年龄的增长和糖尿病病程的演变呈下降趋势,而 BMI 是绝经后女性 T2DM 患者骨密度的保护性因素;血清趋化素和 25 (OH) D、T-P1NP、 $\beta$ -CTX 等骨代谢标志物与绝经后女性 T2DM 患者腰椎、股骨颈及全股骨的骨密度存在一定的相关性,血清趋化素及 25 (OH) D、T-P1NP、 $\beta$ -CTX 可作为绝经后女性 T2DM 并发骨质疏松症的预测指标。

参考文献:

[1] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018)工作组,中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会,马远征,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(12):1541-1567.  
WORKING GROUP ON GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SENILE OSTEOPOROSIS IN CHINA (2018), OSTEOPOROSIS SOCIETY OF CHINA ASSOCIATION OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS, MA Y Z, et al. 2018 China guideline for diagnosis and treatment of senile osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2018, 24 (12) : 1541-1567.

[2] JAIN S, CAMACHO P. Use of bone turnover markers in the management of osteoporosis [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2018, 25 (6) : 366-372.

[3] YUE R, ZHOU B O, SHIMADA I S, et al. Leptin receptor promotes adipogenesis and reduces osteogenesis by regulating mesenchymal stromal cells in adult bone marrow [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18 (6) : 782-796.

[4] 黄文森,孙志纯,洪真真,等.2 型糖尿病患者血清趋化素、non-HDL-C/HDL-C 与微量白蛋白尿的相关性[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(9):1259-1263.  
HUANG W S, SUN Z C, HONG Z Z, et al. Correlation of serum chemerin and the non-HDL-C/ HDL-C ratio with microalbuminuria

for patients with type 2 diabetes [J]. *J Nanjing Med Univ (Nat Sci)*, 2018, 38 (9) : 1259-1263.

[5] MALANDISH A, TARTIBIAN B, SHEIKHLOU Z, et al. The effects of short-term moderate intensity aerobic exercise and long-term detraining on electrocardiogram indices and cardiac biomarkers in postmenopausal women [J]. *J Electrocardiol*, 2020, 60 (3) : 15-22.

[6] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.  
CHINESE DIABETES SOCIETY. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2021, 13 (4) : 315-409.

[7] CHELMO W, DAVI D, WITKO P, et al. Osteoporosis prevention, screening, and diagnosis: ACOG clinical practice guideline No. 1 [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 138 (3) : 494-506.

[8] COMPTON J E, MCCLUNG M R, LESLIE W D. Osteoporosis [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10169) : 364-376.

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

[10] XU H, WANG Z, LI X, 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.

[11] DE PAULA F J A, ROSEN C J. Structure and function of bone marrow adipocytes [J]. *Compr Physiol*, 2017, 8 (1) : 315-349.

[12] MURUGANANDAN S, GOVINDARAJAN R, MCMULLEN N M, et al. Chemokine-like receptor 1 is a novel Wnt target gene that regulates mesenchymal stem cell differentiation [J]. *Stem Cells*, 2017, 35 (3) : 711-724.

[13] RAMOS-JUNIOR E S, LEITE G A, CARMO-SILVA C C, et al. Adipokine chemerin bridges metabolic dyslipidemia and alveolar bone loss in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32 (5) : 974-984.

[14] SHI L, MAO C, WANG X, et al. Association of chemerin levels and bone mineral density in Chinese obese postmenopausal women [J]. *Medicine*, 2016, 95 (35) : e4583.

[15] GUO L, GAO Z, GE H. Effects of serum 25-hydroxyvitamin D level on decreased bone mineral density at femoral neck and total hip in Chinese type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11) : e0188894.

[16] LIANG Y, LIU Y, LAI W, et al. 1, 25-dihydroxy vitamin D3 treatment attenuates osteopenia, and improves bone muscle quality in Goto-Kakizaki type 2 diabetes model rats [J]. *Endocrine*, 2019, 64 (1) : 184-195.

[17] GREGSON C L, ARMSTRONG D J, BOWDEN J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Arch Osteoporos*, 2022, 17 (1) : 58.

[18] CAMACHO P M, PETAK S M, BINKLEY N, et al. American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Endocr Pract*, 2020, 26 (Suppl 1) : 1-46.

[19] 华仲森,陈之青.绝经后骨质疏松性腰椎骨折患者血清  $\beta$ -CTX、P1NP 的水平及意义[J].中国老年学杂志,2018,38(7):1642-1643.  
HUA Z S, CHEN Z Q. Serum levels of  $\beta$ -CTX and P1NP in postmenopausal patients with osteoporotic lumbar fractures and their significance [J]. *Chin J Gerontol*, 2018, 38 (7) : 1642-1643.

[20] MOHSIN S, KAIMALA S, SUNNY J J, et al. Type 2 diabetes mellitus increases the risk to Hip fracture in postmenopausal osteoporosis by deteriorating the trabecular bone microarchitecture and bone mass [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019 : 3876957.

(本文编辑:周二强)