

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.010

论著·临床

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

宋茜茜,尹飞,郭淑芹,姚明言,李志红

基金项目: 河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2021055)

作者单位: 071000 河北省保定市第一中心医院内分泌二科

通信作者: 李志红, E-mail: lizhihonglfz@126.com

【摘要】目的 分析 2 型糖尿病(T2DM)合并骨质疏松症患者血清 C-X3-C 趋化因子配体 1(CX3CL1)、细胞因子配体 3(CCL3)、CCL4 与糖脂代谢、骨密度及骨代谢标志物的关系。**方法** 选取 2019 年 2 月—2021 年 2 月保定市第一中心医院内分泌二科收治 T2DM 患者 322 例,根据是否合并骨质疏松症分为骨质疏松组 115 例和非骨质疏松组 207 例,检测血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 水平,以及糖脂代谢、骨代谢指标和骨密度。Pearson 法分析血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 与糖脂代谢、骨代谢指标、骨密度的相关性。多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生骨质疏松症的影响因素。**结果** 骨质疏松组血清 CX3CL1、CCL3、CCL4、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、 β -胶原特殊序列(β -CTX)、骨钙素 N-端中分子片段(N-MID)、抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 5b(TRACP-5b)水平均高于非骨质疏松组($t/P=6.171/ <0.001$ 、 $12.551/ <0.001$ 、 $19.349/ <0.001$ 、 $13.697/ <0.001$ 、 $2.206/0.028$ 、 $3.706/ <0.001$ 、 $13.709/ <0.001$ 、 $17.195/ <0.001$ 、 $27.107/ <0.001$)、骨碱性磷酸酶(B-ALP)、I 型前胶原氨基端前肽(P I NP)、I 型前胶原羧基端前肽(P I CP)、骨密度低于非骨质疏松组($t/P=21.106/ <0.001$ 、 $29.330/ <0.001$ 、 $16.886/ <0.001$ 、 $9.505/ <0.001$)。血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 与 HbA_{1c}、HOMA-IR、TC、 β -CTX、N-MID、TRACP-5b 等均呈正相关(CX3CL1; $r/P=0.521/ <0.001$ 、 $0.309/ <0.001$ 、 $0.342/ <0.001$ 、 $0.612/ <0.001$ 、 $0.539/ <0.001$ 、 $0.493/ <0.001$;CCL3; $r/P=0.509/ <0.001$ 、 $0.337/ <0.001$ 、 $0.402/ <0.001$ 、 $0.695/ <0.001$ 、 $0.513/ <0.001$ 、 $0.471/ <0.001$;CCL4; $r/P=0.562/ <0.001$ 、 $0.401/ <0.001$ 、 $0.411/ <0.001$ 、 $0.538/ <0.001$ 、 $0.493/ <0.001$ 、 $0.503/ <0.001$)、与 B-ALP、P I NP、P I CP、骨密度均呈负相关(CX3CL1; $r/P=-0.611/ <0.001$ 、 $-0.539/ <0.001$ 、 $-0.498/ <0.001$ 、 $-0.658/ <0.001$;CCL3; $r/P=-0.536/ <0.001$ 、 $-0.601/ <0.001$ 、 $-0.533/ <0.001$ 、 $-0.592/ <0.001$;CCL4; $r/P=-0.574/ <0.001$ 、 $-0.532/ <0.001$ 、 $-0.427/ <0.001$ 、 $-0.518/ <0.001$)。HbA_{1c}、BMI 及血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 升高是 T2DM 患者发生骨质疏松症的危险因素[OR(95% CI)=1.919(1.279~2.880)、1.540(1.085~2.188)、1.667(1.162~2.391)、1.644(1.194~2.263)、1.587(1.167~2.159)],补充钙剂是其保护因素[OR(95% CI)=0.448(0.307~0.656)]。**结论** T2DM 合并骨质疏松症患者血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 水平升高与糖脂代谢紊乱、骨代谢异常及骨密度降低有关,并可影响 T2DM 患者骨质疏松症的发生。

【关键词】 糖尿病,2 型;骨质疏松症;糖脂代谢;骨密度;骨代谢;C-X3-C 趋化因子配体 1;细胞因子配体 3;细胞因子配体 4

【中图分类号】 R587.1;R681

【文献标识码】 A

Correlation of serum CX3CL1, CCL3, CCL4 with glucose and lipid metabolism, bone mineral density and bone metabolism markers in patients with type 2 diabetes and osteoporosis Song Qianqian, Yin Fei, Guo Shuqin, Yao Mingyan, Li Zhihong. The Second Department of Endocrinology, Baoding First Central Hospital, Hebei Province, Baoding 071000, China

Corresponding author: Li Zhihong, E-mail: lizhihonglfz@126.com

Funding program: Hebei Medical Applicable Technology Tracking Project (GZ2021055)

【Abstract】 Objective To analysis of serum C-X3-C chemokine ligand 1 (CX3CL1), cytokine ligand 3 (CCL3), CCL4 and markers of glucose and lipid metabolism, bone mineral density and bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with osteoporosis relationship of things.**Methods** From February 2019 to February 2021, 322 patients with T2DM admitted to the Second Department of Endocrinology, Baoding First Central Hospital were selected, and

they were divided into osteoporosis group of 115 cases and non-osteoporosis group of 207 cases according to whether they were combined with osteoporosis. Serum CX3CL1, CCL3, CCL4 levels, as well as glucose and lipid metabolism, bone metabolism indexes and bone mineral density. The correlation of serum CX3CL1, CCL3, CCL4 with glucose and lipid metabolism, bone metabolism indexes and bone mineral density were analyzed by Pearson method. Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of osteoporosis in T2DM patients. **Results** Serum CX3CL1, CCL3, CCL4, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), β -collagen special sequence (β -CTX), osteocalcin N-terminal middle molecule in osteoporosis group The levels of fragment (N-MID) and tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b (TRACP-5b) were higher than those in the non-osteoporosis group ($t/P=6.171/ <0.001, 12.551/ <0.001, 19.349/ <0.001, 13.697 / <0.001, 2.206/0.028, 3.706/ <0.001, 13.709/ <0.001, 17.195/ <0.001, 27.107/ <0.001$), bone alkaline phosphatase (B-ALP), type I procollagen amino terminal propeptide (PINP), type I procollagen hydroxy-terminal propeptide (PICP), and bone mineral density were lower than those in the non-osteoporosis group ($t/P=21.106/ <0.001, 29.330/ <0.001, 16.886/ <0.001, 9.505/ <0.001$). Serum CX3CL1, CCL3, CCL4 were positively correlated with HbA_{1c}, HOMA-IR, TC, β -CTX, N-MID, TRACP-5b (CX3CL1: $r/P=0.521/ <0.001, 0.309/ <0.001, 0.342/ <0.001, 0.612 / <0.001, 0.539/ <0.001, 0.493/ <0.001$; CCL3: $r/P=0.509/ <0.001, 0.337/ <0.001, 0.402/ <0.001, 0.695/ <0.001, 0.513/ <0.001, 0.471/ <0.001$; CCL4: $r/P=0.562/ <0.001, 0.401/ <0.001, 0.411/ <0.001, 0.538/ <0.001, 0.493/ <0.001, 0.503/ <0.001$), which was negative with B-ALP, PINP, PICP and BMD Correlation (CX3CL1: $r/P= -0.611/ <0.001, -0.539/ <0.001, -0.498/ <0.001, -0.658/ <0.001$; CCL3: $r/P= -0.536/ <0.001, -0.601/ <0.001, -0.533/ <0.001, -0.592/ <0.001$; CCL4: $r/P= -0.574/ <0.001, -0.532/ <0.001, -0.427/0.000, -0.518/ <0.001$). HbA_{1c}, BMI, and elevated serum CX3CL1, CCL3, and CCL4 were risk factors for osteoporosis in patients with T2DM [$OR(95\% CI)=1.919 (1.279 - 2.880), 1.540 (1.085 - 2.188), 1.667 (1.162 - 2.391), 1.644 (1.194 - 2.263), 1.587 (1.167 - 2.159)$], and calcium supplementation was its protective factor [$OR(95\% CI)=0.448(0.307 - 0.656)$]. **Conclusion** The elevated levels of serum CX3CL1, CCL3, and CCL4 in T2DM patients with osteoporosis are related to glucose and lipid metabolism disorders, abnormal bone metabolism and decreased bone mineral density, and can affect the occurrence of osteoporosis in T2DM patients.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Osteoporosis; Glucose and lipid metabolism; Bone mineral density; Bone metabolism; C-X3-C chemokine ligand 1; Cytokine ligand 3; Cytokine ligand 4

骨质疏松症是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 常见并发症, 随着肥胖和老龄化人口增加, T2DM 合并骨质疏松症的发病率不断增加, 一项系统分析显示, T2DM 患者骨质疏松的患病率为 37.8%, 且随着年龄的增长而增加^[1]。骨质疏松症患者骨密度降低, 骨脆性增加, 发生骨折风险增高, 生存质量严重降低。骨质疏松症由成骨细胞和破骨细胞间平衡紊乱引起, 破骨细胞过度活化导致骨吸收增加是引起骨质疏松症的主要原因。趋化因子可调节白细胞和其他炎性细胞迁移和浸润, 引起破骨细胞活化, 在骨质疏松发病机制中发挥重要作用^[2]。C-X3-C 趋化因子配体 1 (C-X3-C chemokine ligand 1, CX3CL1) 是一种膜结合趋化因子, 可调节免疫细胞迁移和黏附诱导炎性反应, 并可诱导破骨细胞分化, 促使骨吸收^[3]。细胞因子配体 3 (cytokine ligand 3, CCL3) 是一种促炎性趋化因子, 转录调节炎性反应过程, 同时可促使破骨细胞前体迁移, 破骨细胞分化, 增加破骨细胞数量和大小^[4]。细胞因子配体 4 (cytokine ligand 4, CCL4) 在破骨细胞前体细胞中高度表达, 可促使核因子- κ B 配体 (RANKL) 介导破骨细胞前体细胞从骨髓迁移至骨表面, 为破骨

细胞分化增殖提供条件^[5]。CX3CL1、CCL3、CCL4 是否与 T2DM 合并骨质疏松症有关尚不清楚, 目前缺乏相关报道, 鉴于此, 本研究拟检测 T2DM 合并骨质疏松症患者血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 水平, 分析其间关系, 为临床诊治和预防提供借鉴, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 2 月—2021 年 2 月保定市第一中心医院内分泌二科收治 T2DM 患者 322 例, 根据是否发生骨质疏松症将患者分为骨质疏松组 115 例和非骨质疏松组 207 例。骨质疏松组患者年龄、BMI、T2DM 病程、既往吸烟史比例均大于非骨质疏松组 ($P < 0.05$), 补充钙剂比例低于非骨质疏松组 ($P < 0.05$), 性别、收缩压、舒张压、既往饮酒史、基础疾病等资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准 (伦审 2018063), 患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ① T2DM 符合“中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)”^[6] 诊断标准, 骨质疏松症符合“原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)”^[7] 诊断标准; ② 年龄 18 岁以上。(2) 排除标

准:①使用激素替代疗法、双膦酸盐、糖皮质激素、质子泵抑制剂等;②合并急慢性感染、自身免疫性疾病;③合并恶性肿瘤。

表 1 骨质疏松组与非骨质疏松组临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between osteoporosis group and non-osteoporosis group

项 目	非骨质疏松组 (n = 207)	骨质疏松组 (n = 115)	t/ χ^2 值	P 值
性别 男	137(66.18)	67(58.26)	1.999	0.157
[例(%)] 女	70(33.82)	48(41.74)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.02 $\pm$ 5.27	69.10 $\pm$ 6.73	7.489	<0.001
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.02 $\pm$ 2.79	26.35 $\pm$ 3.46	6.578	<0.001
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	134.91 $\pm$ 7.11	135.26 $\pm$ 7.05	0.425	0.672
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	84.92 $\pm$ 5.73	85.02 $\pm$ 6.09	0.147	0.884
T2DM 病程($\bar{x} \pm s$, 年)	5.42 $\pm$ 1.68	7.21 $\pm$ 2.06	8.436	<0.001
吸烟史[例(%)]	89(43.00)	63(54.78)	4.122	0.042
饮酒史[例(%)]	118(57.00)	59(51.30)	0.971	0.325
基础疾病 高血压	97(46.86)	65(56.52)	2.761	0.097
[例(%)] 高脂血症	115(55.56)	73(63.48)	1.910	0.167
脑卒中	43(20.77)	21(18.26)	0.293	0.588
冠心病	32(15.46)	19(16.52)	0.063	0.802
补充钙剂[例(%)]	133(64.25)	48(41.74)	15.222	<0.001

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 检测:患者入组后均采集空腹肘静脉血 3 ml 注入干燥试管,待凝固后取上层液离心取血清待测。采用 FK-SY96S 多功能酶标分析仪(山东方科仪器有限公司)运用双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 水平。

1.3.2 糖脂代谢指标检测:上述血清标本,使用全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter 公司,型号 AU5800)测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。电化学发光分析仪(美国 Roche 公司,型号 Cobas 8000)测定空腹胰岛素(FINS),高效液相色谱仪(美国 Bio-Rad 公司,D-10 系统)测量糖化血红蛋白(HbA_{1c})。另取静脉血标本,采用稳态血糖仪(美国强生公司)检测空腹血糖(FPG),稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.3.3 骨代谢指标检测:上述血清标本,采用 FK-SY96S 多功能酶标分析仪运用酶联免疫吸附试验检测血清 I 型胶原羧基端肽 β -胶原特殊序列(β -CTX)、骨钙素 N-端中分子片段(N-MID)、骨碱性磷酸酶(B-ALP)、I 型前胶原氨基端前肽(PINP)、I 型前胶原羧基端前肽(PICP)、抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 5b(TRACP-5b),试剂盒购自上海酶联生物公司。

1.3.4 骨密度测量:双能 X 线骨密度仪(美国 Hologic 公司,型号 Discovery-WI)测定全髋、股骨颈和 L₁₋₄ 脊柱的骨密度(g/cm²),取所有部位的骨密度平均值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件录入和分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 法进行相关性分析;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生骨质疏松症的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 比较 骨质疏松组血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 水平高于非骨质疏松组(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 骨质疏松组与非骨质疏松组血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组 别	例数	CX3CL1	CCL3	CCL4
非骨质疏松组	207	116.59 $\pm$ 23.16	24.27 $\pm$ 8.74	228.43 $\pm$ 51.74
骨质疏松组	115	139.81 $\pm$ 44.37	40.96 $\pm$ 15.13	356.38 $\pm$ 65.09
<i>t</i> 值		6.171	12.551	19.349
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组糖脂代谢指标、骨代谢指标、骨密度比较 骨质疏松组 HbA_{1c}、HOMA-IR、TC、 β -CTX、N-MID、TRACP-5b 均高于非骨质疏松组(*P* < 0.05),B-ALP、PINP、PICP、骨密度低于非骨质疏松组(*P* < 0.05),FPG、FINS、TG、HDL-C、LDL-C 比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。

2.3 血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 与糖脂代谢、骨代谢指标、骨密度的相关性 血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 与 HbA_{1c}、HOMA-IR、TC、 β -CTX、N-MID、TRACP-5b 均呈正相关(*P* < 0.05),与 B-ALP、PINP、PICP、骨密度呈负相关(*P* < 0.05),与 FPG、FINS、TG、LDL-C、HDL-C 无相关性(*P* > 0.05),见表 4。

2.4 T2DM 患者发生骨质疏松症的多因素 Logistic 回归分析 以骨质疏松症为因变量(赋值:0 = 否,1 = 是),以年龄、BMI、T2DM 病程、既往吸烟史(赋值:0 = 否,1 = 是)、补充钙剂(赋值:0 = 否,1 = 是)、HbA_{1c}、HOMA-IR、TC、 β -CTX、N-MID、B-ALP、PICP、TRACP-5b、骨密度、CX3CL1、CCL3、CCL4 为自变量,建立多因素 Logistic 回归方程。结果显示,HbA_{1c}、BMI、CX3CL1、CCL3、CCL4 升高是 T2DM 患者发生骨质疏松症的危险因素(*P* < 0.05),补充钙剂是保护因素(*P* < 0.05),

见表 5。

表 3 骨质疏松组与非骨质疏松组糖脂代谢指标、骨代谢指标、骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of glucose and lipid metabolism indexes, bone metabolism indexes and bone mineral density between osteoporosis group and non-osteoporosis group

项 目	非骨质疏松组 (<i>n</i> = 207)	骨质疏松组 (<i>n</i> = 115)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
FPG (mmol/L)	8.54 ± 1.22	8.65 ± 1.35	0.506	0.613
HbA _{1c} (%)	7.31 ± 0.74	8.86 ± 1.03	13.697	<0.001
FINS (mU/L)	17.32 ± 5.26	18.12 ± 4.15	1.406	0.161
HOMA-IR	6.57 ± 1.21	6.96 ± 1.96	2.206	0.028
TG (mmol/L)	1.79 ± 0.42	1.85 ± 0.32	1.332	0.184
TC (mmol/L)	4.92 ± 0.31	5.06 ± 0.35	3.706	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.35 ± 0.29	1.32 ± 0.26	0.922	0.357
LDL-C (mmol/L)	2.69 ± 0.47	2.80 ± 0.51	1.952	0.052
β-CITX (μg/L)	0.39 ± 0.13	0.65 ± 0.21	13.709	<0.001
N-MID (μg/L)	18.05 ± 4.37	28.15 ± 6.09	17.195	<0.001
B-ALP (ng/L)	80.35 ± 13.47	50.35 ± 9.56	21.106	<0.001
P I NP (μg/L)	79.35 ± 12.09	43.52 ± 6.75	29.330	<0.001
P I CP (μg/L)	224.05 ± 33.95	162.03 ± 26.77	16.886	<0.001
TRACP-5b (U/L)	3.65 ± 0.71	8.95 ± 2.65	27.107	<0.001
骨密度 (g/cm ²)	1.05 ± 0.30	0.75 ± 0.21	9.505	<0.001

表 4 血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 与糖脂代谢、骨代谢指标、骨密度的相关性分析

Tab. 4 Correlation analysis of serum CX3CL1, CCL3, CCL4 with glucose and lipid metabolism, bone metabolism indexes and bone mineral density

指 标	CX3CL1		CCL3		CCL4	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
HbA _{1c}	0.521	<0.001	0.509	<0.001	0.562	<0.001
HOMA-IR	0.309	<0.001	0.337	<0.001	0.401	<0.001
TC	0.342	<0.001	0.402	<0.001	0.411	<0.001
β-CITX	0.612	<0.001	0.695	<0.001	0.538	<0.001
N-MID	0.539	<0.001	0.513	<0.001	0.493	<0.001
TRACP-5b	0.493	<0.001	0.471	<0.001	0.503	<0.001
B-ALP	-0.611	<0.001	-0.536	<0.001	-0.574	<0.001
P I NP	-0.539	<0.001	-0.601	<0.001	-0.532	<0.001
P I CP	-0.498	<0.001	-0.533	<0.001	-0.427	<0.001
骨密度	-0.685	<0.001	-0.592	<0.001	-0.518	<0.001
FPG	0.106	0.234	0.096	0.296	0.082	0.368
FINS	0.195	0.096	0.134	0.178	0.177	0.169
TG	0.065	0.427	0.142	0.152	0.183	0.105
LDL-C	0.042	0.523	0.085	0.352	0.093	0.307
HDL-C	-0.052	0.493	-0.097	0.251	-0.069	0.395

3 讨 论

T2DM 是一种常见疾病,高循环葡萄糖水平可导致视网膜病、糖尿病肾病、脑卒中和心肌梗死等微血管和大血管并发症,还可导致骨髓血管破坏,引起骨质疏

表 5 T2DM 患者发生骨质疏松症的多因素 Logistic 回归分析
Tab. 5 Multivariate logistic regression analysis of osteoporosis in T2DM patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR (95% CI)
常数项	12.035	2.659	20.486	<0.001	—
HbA _{1c}	0.652	0.207	9.921	<0.001	1.919 (1.279 ~ 2.880)
BMI	0.432	0.179	5.825	0.026	1.540 (1.085 ~ 2.188)
CX3CL1	0.511	0.184	7.713	0.015	1.667 (1.162 ~ 2.391)
CCL3	0.497	0.163	9.297	<0.001	1.644 (1.194 ~ 2.263)
CCL4	0.462	0.157	8.659	0.002	1.587 (1.167 ~ 2.159)
补充钙剂	-0.802	0.194	17.090	<0.001	0.448 (0.307 ~ 0.656)

松症。目前研究显示,晚期糖基化终产物在骨质中积聚、骨微血管损伤、慢性炎性反应状态、成骨细胞和破骨细胞失衡等与 T2DM 患者发生骨质疏松症有关^[8]。骨组织生成及其吸收间平衡紊乱与骨质疏松症密切相关,趋化因子作为先天免疫系统的关键调节剂,通过自分泌和旁分泌机制控制炎性反应期间免疫细胞的迁移、定位和功能,影响破骨细胞和成骨细胞分化,调节骨形成和吸收,与生理和病理条件下骨重塑密切相关^[9-11]。

CX3CL1 是一种跨膜趋化因子,包含趋化因子/黏蛋白混合结构和跨膜结构域,具有黏附分子和趋化剂的双重功能,其编码基因位于染色体 16q13,主要在活化的内皮细胞、活化的成纤维细胞和成骨细胞上表达,其特异性受体 CX3C 受体 1 (CX3CR1) 在淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞和破骨细胞上表达,CX3CL1 通过与 CX3CR1 结合发挥作用,包括促使免疫细胞对血管内皮细胞的捕获和牢固黏附,促使单核细胞募集炎性细胞,趋化其他趋化因子迁移等^[12-13]。已知 CX3CL1/CX3CR1 轴与神经系统疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤等多种疾病的发生有关^[14-16]。本研究发现,骨质疏松组血清 CX3CL1 水平明显高于非骨质疏松组,且与 HbA_{1c}、HOMA-IR、TC 呈正相关,表明 CX3CL1 参与 T2DM 糖脂代谢紊乱过程。CX3CL1/CX3CR1 轴异常可导致 M2 极化巨噬细胞迁移减少,M1 极化巨噬细胞迁移增加,损害葡萄糖耐量,降低胰岛素敏感性,导致胰岛素抵抗^[17]。进一步分析显示,血清 CX3CL1 与骨密度和骨代谢指标有关,血清 CX3CL1 水平增高是 T2DM 患者发生骨质疏松症的危险因素,表明血清 CX3CL1 参与 T2DM 骨代谢紊乱及骨质疏松发生过程。CX3CL1/CX3CR1 轴在破骨细胞募集和破骨细胞生成中也发挥重要作用。Han 等^[18]研究表明,CX3CL1 在受电离辐射小鼠骨骼组织血管内皮中表达显著上调,CX3CL1 促进外周循环中破骨细胞前体细胞高度表达 CX3CR1,或通过激活缺氧诱导因子-1 α 增加基质细

胞衍生因子-1、巨噬细胞炎性蛋白-2 等趋化因子生成,促使破骨细胞增殖,促进骨吸收。

CCL3 也称巨噬细胞炎性蛋白 α , 属于低分子量趋化因子 CC 亚家族的成员, 在单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞中表达, 参与炎症反应调节过程^[19]。CCL3 通过其受体——CC 趋化因子受体 1 (CCR1) 促使单核细胞衍生巨噬细胞诱导滑膜炎性反应, 参与膝关节骨关节炎进展^[20]。本研究发现, CCL3 与 T2DM 糖脂代谢异常有关, Sindhu 等^[21] 同样发现, T2DM 患者血清 CCL3 水平显著升高, 趋化因子通过募集嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞和单核细胞至炎症反应部位促使炎症因子释放, 参与代谢失调过程, 与 T2DM 葡萄糖和脂质代谢紊乱及胰岛素抵抗有关。本研究结果表明, 血清 CCL3 与 β -CTX、N-MID、TRACP-5b 均呈正相关, 与 B-ALP、P I NP、P I CP、骨密度均呈负相关, 血清 CCL3 升高是 T2DM 患者骨质疏松症的危险因素之一。Collins 等^[22] 发现破骨细胞中 CCL3 表达明显增强, 其表达上调与死亡受体 3/TNF 样蛋白 1A 信号通路激活有关。Gong 等^[23] 研究表明, 细胞外信号调节激酶/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白通路激活可刺激骨髓来源的单核细胞产生 CCL3, 促使破骨细胞分化, 而抑制 CCL3 可减少骨吸收和骨溶解。

CCL4 也称巨噬细胞炎性蛋白-1 β , 属于 CC 趋化因子家族的成员, 位于 17 号染色体, 可驱使巨噬细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、未成熟树突细胞和冠状动脉内皮细胞, 诱导炎症反应, 导致心血管功能障碍, 并损害外周肌肉组织对葡萄糖的摄取, 参与动脉粥样硬化心血管疾病及 T2DM 发病过程^[24]。本研究结果证实, T2DM 患者血清 CCL4 水平与 HbA_{1c}、HOMA-IR、TC 呈正相关, 提示 CCL4 水平异常可能引起 T2DM 糖脂代谢异常。现有报道显示, CCL4 可在胰岛 β 细胞炎症反应损伤中, 通过驱使巨噬细胞迁移至胰腺引起胰岛 β 细胞凋亡导致胰岛素敏感性降低和胰岛素抵抗^[24]。Chang 等^[25] 报道指出抑制 CCL4 可降低肿瘤坏死因子- α 和白介素-6 水平, 维持葡萄糖稳态, 降低 TC、TG 和 HDL-C 水平, 表明 CCL4 异常与糖脂代谢紊乱有关。本研究回归分析结果显示, 血清 CCL4 升高是 T2DM 患者发生骨质疏松症的危险因素, CCL4 与骨代谢紊乱和骨密度降低有关, 提示 CCL4 可能参与 T2DM 骨质流失的过程。CCL4 被认为是破骨细胞特异性基因, 在骨吸收和迁移中起重要作用, Kim 等^[26] 通过将 RAW264.7 细胞培养在骨表面孔中并用 RANKL 处理诱导破骨细胞分化, 可观察到 CCL4 表达明显增高, 表明 CCL4 参与 RANKL 诱导的破骨细胞迁移和分化过

程, CCL4 可能通过 PI3K 通路介导 RANKL 诱导的破骨细胞迁移过程^[5]。

本结果显示, HbA_{1c}、BMI 与 T2DM 患者发生骨质疏松症也存在密切关系, 表明血糖控制不佳及肥胖可能增加 T2DM 患者罹患骨质疏松风险, 贾桢钧^[27] 也指出 HbA_{1c} 水平与 T2DM 患者发生骨质疏松几率呈正相关。王剑等^[28] 报道结果也显示, 肥胖患者骨质疏松症发生率较高。补充钙剂是骨质疏松症的保护因素, 提示临床对于 T2DM 患者应注重钙剂补充, 以预防骨质流失和骨量减少。

综上, T2DM 合并骨质疏松症患者血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 水平均升高, 高水平血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 与 T2DM 患者糖脂代谢紊乱、骨代谢异常和骨密度降低均有关, 是 T2DM 患者合并骨质疏松症的危险因素。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

宋茜茜: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写, 论文修改; 尹飞、郭淑芹: 实施研究过程, 资料搜集整理; 姚明言: 进行统计学分析; 李志红: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核

参考文献

- [1] Si Y, Wang C, Guo Y, et al. Prevalence of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Chinese mainland: A protocol of systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(16): e19762. DOI: 10.1097/MD.00000000000019762.
- [2] 赵东波, 王昊, 马育林, 等. 细胞因子配体 3 和绝经后骨质疏松症严重程度相关性研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(12): 1802-1805, 1809. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.12.015. Zhao DB, Wang H, Ma YL, et al. Correlation between cytokine ligand 3 and the severity of postmenopausal osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2020, 26(12): 1802-1805, 1809. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.12.015.
- [3] Marchica V, Toscani D, Corcione A, et al. Bone marrow CX3CL1/ Fractalkine is a new player of the pro-angiogenic microenvironment in multiple myeloma patients [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3): 321. DOI: 10.3390/cancers11030321.
- [4] Liang Z, Xue Y, Wang T, et al. Curcumin inhibits the migration of osteoclast precursors and osteoclastogenesis by repressing CCL3 production [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 234. DOI: 10.1186/s12906-020-03014-2.
- [5] Xuan W, Feng X, Qian C, et al. Osteoclast differentiation gene expression profiling reveals chemokine CCL4 mediates RANKL-induced osteoclast migration and invasion via PI3K pathway [J]. *Cell Biochem Funct*, 2017, 35(3): 171-177. DOI: 10.1002/cbf.3260.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003. Diabetes Society of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus (2017 edi-

- tion[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [7] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002.
- Osteoporosis and Bone Mineral Salt Diseases Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2017) [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Salt Diseases, 2017, 10(5): 413-444. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002.
- [8] Poiana C, Căpatina C. Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes[J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2019, 15(2): 231-236. DOI: 10.4183/aeb.2019.231.
- [9] Brylka LJ, Schinke T. Chemokines in physiological and pathological bone remodeling[J]. Front Immunol, 2019, 10(13): 2182. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02182.
- [10] 王洪伟, 关红琼, 王茹, 等. 自噬相关基因 Beclin1、LC3 在妊娠期糖尿病患者胎盘组织表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(11): 1136-1140. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.012.
- Wang HW, Guan HQ, Wang R, et al. Expression and clinical significance of autophagy-related genes Beclin1 and LC3 in placenta tissues of patients with gestational diabetes[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(11): 1136-1140. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.012.
- [11] 吴晓娇, 陈瑶, 杜思诗, 等. 骨化三醇联合钙剂治疗糖尿病伴骨质疏松症患者的效果观察[J]. 中国医药, 2021, 16(6): 865-868. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.06.016.
- Wu XJ, Chen Y, Du SS, et al. Effect of calcitriol combined with calcium on the treatment of diabetics with osteoporosis[J]. China Medicine, 2021, 16(6): 865-868. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.06.016.
- [12] Ostuni MA, Hermand P, Saindoy E, et al. CX3CL1 homo-oligomerization drives cell-to-cell adherence[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 9069. DOI: 10.1038/s41598-020-65988-w.
- [13] 张凡凡, 田霞, 袁燕, 等. 胰岛素治疗对瘢痕子宫合并妊娠期糖尿病产妇产后结局影响[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(4): 446-447. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.04.34.
- [14] Pawelec P, Ziemka-Nalecz M, Sypecka J, et al. The impact of the CX3CL1/CX3CR1 axis in neurological disorders[J]. Cells, 2020, 9(10): 2277. DOI: 10.3390/cells9102277.
- [15] Von Vietinghoff S, Kurts C. Regulation and function of CX3CR1 and its ligand CX3CL1 in kidney disease[J]. Cell Tissue Res, 2021, 385(2): 335-344. DOI: 10.1007/s00441-021-03473-0.
- [16] Rivas-Fuentes S, Salgado-Aguayo A, Arratia-Quijada J, et al. Regulation and biological functions of the CX3CL1-CX3CR1 axis and its relevance in solid cancer: A mini-review[J]. J Cancer, 2021, 12(2): 571-583. DOI: 10.7150/jca.47022.
- [17] Nagashimada M, Sawamoto K, Ni Y, et al. CX3CL1-CX3CR1 signaling deficiency exacerbates obesity-induced inflammation and insulin resistance in male mice [J]. Endocrinology, 2021, 162(6): bqab064. DOI: 10.1210/endo/bqab064.
- [18] Han KH, Ryu JW, Lim KE, et al. Vascular expression of the chemokine CX3CL1 promotes osteoclast recruitment and exacerbates bone resorption in an irradiated murine model[J]. Bone, 2014, 61(4): 91-101. DOI: 10.1016/j.bone.2013.12.032.
- [19] Pelisch N, Rosas Almanza J, Stehlik KE, et al. CCL3 contributes to secondary damage after spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 362. DOI: 10.1186/s12974-020-02037-3.
- [20] Zhao X, Gu M, Xu X, et al. CCL3/CCR1 mediates CD14⁺CD16⁻ circulating monocyte recruitment in knee osteoarthritis progression[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(5): 613-625. DOI: 10.1016/j.joca.2020.01.009.
- [21] Sindhu S, Akhter N, Arefanian H, et al. Increased circulatory levels of fractalkine (CX3CL1) are associated with inflammatory chemokines and cytokines in individuals with type-2 diabetes [J]. J Diabetes Metab Disord, 2017, 16(4): 15. DOI: 10.1186/s40200-017-0297-3.
- [22] Collins FL, Williams JO, Bloom AC, et al. CCL3 and MMP-9 are induced by TL1A during death receptor 3 (TNFRSF25)-dependent osteoclast function and systemic bone loss[J]. Bone, 2017, 97(4): 94-104. DOI: 10.1016/j.bone.2017.01.002.
- [23] Gong ZC, Jin Q, Zhang YN, et al. Colorectal cancer cells promote osteoclastogenesis and bone destruction through regulating EGF/ERK/CCL3 pathway[J]. Biosci Rep, 2020, 40(6): BSR20201175. DOI: 10.1042/BSR20201175.
- [24] Chang TT, Chen JW. Emerging role of chemokine CC motif ligand 4 related mechanisms in diabetes mellitus and cardiovascular disease: friends or foes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15(1): 117. DOI: 10.1186/s12933-016-0439-9.
- [25] Chang TT, Chen JW. Direct CCL4 inhibition modulates gut microbiota, reduces circulating trimethylamine N-oxide, and improves glucose and lipid metabolism in high-fat-diet-induced diabetes mellitus [J]. J Inflamm Res, 2021, 14(27): 6237-6250. DOI: 10.1186/s12933-016-0439-9.
- [26] Kim EN, Kim GR, Yu JS, et al. Inhibitory effect of (2R)-4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol 2-O-β-D-apiofuranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside on RANKL-induced osteoclast differentiation and ROS generation in macrophages [J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 222. DOI: 10.3390/ijms22010222.
- [27] 贾樨钧. 老年男性 2 型糖尿病患者骨质疏松调查及与体质量指数、糖化血红蛋白、病程和肾功能关系研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1): 75-78. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.01.016.
- Jia YJ. Osteoporosis in elderly male patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with body mass index, glycated hemoglobin, disease course and renal function[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2020, 26(1): 75-78. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.01.016.
- [28] 王剑, 鲁敏, 孙官文, 等. 呼和浩特地区 40~65 岁中老年女性骨质疏松症的流行现状及相关因素分析[J]. 中国医药, 2020, 15(4): 601-605. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.04.029.
- Wang J, Lu M, Sun GW, et al. Prevalence of osteoporosis in middle-aged and elderly women aged 40-65 years in Hohhot area and analysis of related factors[J]. Chinese Medicine, 2020, 15(4): 601-605. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.04.029.