

2 型糖尿病实验室检测专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.24.004

老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 IL-34、LCN2、FGF23 水平及临床意义*

袁 丽, 游 敏[△]

四川省德阳市第二人民医院老年病科, 四川德阳 618000

摘 要:目的 探讨血清白细胞介素-34(IL-34)、脂质运载蛋白 2(LCN2)、成纤维细胞生长因子 23(FGF23)在 2 型糖尿病合并骨质疏松患者中的水平及意义。方法 选取 2020 年 6 月至 2022 年 7 月该院收治的 82 例老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者为观察组,另选择同期 82 例老年 2 型糖尿病合并骨量减少患者为骨量减少组,82 例在该院体检的健康者为对照组。根据骨质疏松严重程度将观察组患者分为轻度骨质疏松组和严重骨质疏松组。检测所有研究对象血清 IL-34、LCN2、FGF23 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-34、LCN2、FGF23 对 2 型糖尿病合并骨质疏松的诊断价值。结果 与对照组比较,观察组和骨量减少组血清 IL-34、FGF23 水平均升高,且观察组高于骨量减少组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,观察组和骨量减少组 LCN2 水平均降低,且观察组低于骨量减少组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。轻度骨质疏松组有 48 例患者,严重骨质疏松组有 34 例患者。严重骨质疏松组血清 IL-34、FGF23 水平均高于轻度骨质疏松组,严重骨质疏松组 LCN2 水平低于轻度骨质疏松组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,IL-34、LCN2、FGF23 单项及 3 项指标联合检测诊断 2 型糖尿病合并骨质疏松的曲线下面积(AUC)分别为 0.867、0.796、0.717、0.949。结论 血清 IL-34、LCN2 及 FGF23 联合检测对 2 型糖尿病合并骨质疏松具有较高的诊断价值,可为临床制订科学治疗方案提供参考依据。

关键词:白细胞介素-34; 脂质运载蛋白 2; 成纤维细胞生长因子 23; 2 型糖尿病; 骨质疏松
中图法分类号:R587.1;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)24-3601-04

Expression and significance of serum IL-34, LCN2, FGF23 in type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis*

YUAN Li, YOU Min[△]

Department of Geriatrics, Second People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan 618000, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between serum interleukin-34 (IL-34), lipid carrying protein 2 (LCN2), fibroblast growth factor 23 (FGF23) and type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis. **Methods** A total of 82 type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis patients admitted to Second People's Hospital of Deyang City from June 2020 to July 2022 were selected as the observation group, 82 type 2 diabetes mellitus complicated with bone loss patients were selected as the bone loss group, and 82 healthy people who underwent health examination at the same time were selected as the control group. Patients in the observation group were divided into mild osteoporosis group and severe osteoporosis group according to the severity of osteoporosis. The levels of IL-34, LCN2 and FGF23 in the serum of all objects were detected. The diagnostic value of serum IL-34, LCN2 and FGF23 in type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with the control group, the serum levels of IL-34 and FGF23 in the observation group increased, and which in the observation group were higher than those in the bone loss group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with the control group, both the observation group and the bone loss group showed a decrease in LCN2 level, and which in the observation group was lower than that in the bone loss group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There were 48 patients in the mild osteoporosis group and 34 patients in the severe osteoporosis group. The serum levels of IL-34 and FGF23 in the severe osteoporosis group were higher than

* 基金项目:四川省医学会科研课题(S22079)。

作者简介:袁丽,女,副主任医师,主要从事内分泌疾病方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:771744546@qq.com。

those in the mild osteoporosis group, and the LCN2 level in the severe osteoporosis group was lower than that in the mild osteoporosis group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of IL-34, LCN2, FGF23 and their combined diagnosis for type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis were 0.867, 0.796, 0.717 and 0.949 respectively. **Conclusion** The combined detection of serum IL-34, LCN2, and FGF23 has high diagnostic value for type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis, providing reference for the development of scientific treatment plans in clinical practice.

Key words: interleukin-34; lipid carrying protein 2; fibroblast growth factor 23; type 2 diabetes mellitus; osteoporosis

糖尿病和骨质疏松是两种常见的代谢性疾病,对全球公共健康构成了重大威胁。其中,2 型糖尿病(T2DM)与骨质疏松的关系尤为密切^[1]。这两种疾病在病理、生理、流行病学和临床特征上均存在重叠,提示可能存在共同的发病机制。近年来,越来越多的研究表明,炎症和代谢在 T2DM 和骨质疏松的发病过程中起着重要作用^[2-3]。鉴于 T2DM 与骨质疏松之间这种紧密的关系,深入探讨二者之间的共同发病机制,尤其是炎症和代谢在其中的作用机制显得尤为重要。近年来,临床对脂质运载蛋白 2(LCN2)、成纤维细胞生长因子 23(FGF23)和白细胞介素-34(IL-34)等生物标志物在 T2DM 患者中的表达进行了广泛研究。有研究发现 LCN2 水平降低可影响成骨细胞和破骨细胞的功能,导致骨组织微环境加速破坏,并且 LCN2 与炎症反应和脂质代谢相关疾病相互作用,影响骨代谢平衡,进而参与骨质疏松的发展^[4]。FGF23 与甲状旁腺激素和活性维生素 D 协同作用,共同调控矿物质代谢,在钙与磷稳态中发挥重要作用,FGF23 水平升高会导致低磷血症,从而影响骨代谢,促使骨质疏松的发生^[5]。IL-34 水平升高可以促进破骨细胞生成、抑制成骨细胞,调节炎症反应,从而导致骨组织微结构破坏,参与骨质疏松症的发展^[6]。本研究分析了在老年 T2DM 患者中血清 IL-34、LCN2、FGF23 水平与骨质疏松发生、发展的关系,旨在为老年 T2DM 合并骨质疏松的患者提供更早期的临床生物标志物诊断依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2022 年 7 月本院收治的 82 例老年 T2DM 合并骨质疏松患者为观察组,另选取同期 82 例老年 T2DM 合并骨量减少患者为骨量减少组,82 例在本院体检的健康者为对照组。纳入标准:(1)T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[7]中 T2DM 的诊断标准;(2)骨质疏松符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》^[8]中骨质疏松的诊断标准;(3)认知功能正常;(4)年龄 >65 岁;(5)纳入本研究前 3 个月内未接受过激素类药物治

疗的疾病;(3)患恶性肿瘤;(4)合并除 T2DM 的其他内分泌疾病;(5)存在肝肾功能异常。观察组中男 39 例,女 43 例;平均 (72.90 ± 6.78) 岁;体质指数(BMI) $18 \sim 31 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.83 \pm 2.56) \text{ kg/m}^2$ 。骨量减少组中男 41 例,女 41 例;平均 (69.18 ± 3.75) 岁;BMI $19 \sim 32 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.82 \pm 2.72) \text{ kg/m}^2$ 。对照组中男 42 例,女 40 例;平均 (70.07 ± 3.65) 岁;BMI $18 \sim 32 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.74 \pm 2.65) \text{ kg/m}^2$ 。观察组、骨量减少组、对照组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者及家属对本研究均知情同意并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核批准(SDL202000528 号)。

1.2 方法

1.2.1 血清学指标检测 入院时采集所有研究对象空腹外周静脉血 5 mL,注入非抗凝管中,以 3 500 r/min 离心 10 min,离心半径为 8 cm,取上层清液,先置于 4℃冰箱保存 4 h,再置于 -20℃冰箱内保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IL-34、LCN2 水平,采用双抗体夹心 ELISA 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)检测血清 FGF23 水平。

1.2.2 骨质疏松严重程度判定 采用双能骨密度吸收测量仪进行骨密度检测。根据 1994 年世界卫生组织制定的相关标准,以骨密度测量为基础,T 值 $< -2.5s$ 并伴有一处或多处骨折判定为严重骨质疏松症。根据骨质疏松严重程度将观察组患者分为轻度骨质疏松组和严重骨质疏松组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-34、LCN2、FGF23 对 T2DM 合并骨质疏松的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 IL-34、LCN2、FGF23 水平比较 与对照组比较,观察组和骨量减少组血清 IL-34、FGF23 水

平均升高,且观察组高于骨量减少组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,观察组和骨量减少组 LCN2 水平降低,且观察组低于骨量减少组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 轻度骨质疏松组和严重骨质疏松组血清 IL-34、LCN2、FGF23 水平比较 轻度骨质疏松组有 48 例患者,严重骨质疏松组有 34 例患者。严重骨质疏松组血清 IL-34、FGF23 水平均高于轻度骨质疏松组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。严重骨质疏松组 LCN2 水平低于轻度骨质疏松组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 IL-34、LCN2、FGF23 对 T2DM 合并骨质疏松的诊断价值 以观察组为阳性样本,以对照组为阴性样本绘制 ROC 曲线。结果显示,IL-34、LCN2、FGF23 及 3 项指标联合检测诊断 T2DM 合并骨质疏松的曲线下面积(AUC)分别为 0.867、0.796、0.717、0.949。IL-34、LCN2、FGF23 联合检测的 AUC 均大于各项指标单独检测的 AUC ($Z=4.476$ 、 4.072 、 5.385 , $P<0.05$);IL-34 与 LCN2 的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z=1.589$, $P>0.05$);IL-34 的 AUC 大于 FGF23($Z=3.036$, $P<0.05$);LCN2 与 FGF23

的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z=1.502$, $P>0.05$)。见表 3。

表 1 3 组血清 IL-34、LCN2、FGF23 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	IL-34 (pg/mL)	LCN2 (ng/L)	FGF23 (pg/mL)
观察组	82	25.26±4.02 ^{ab}	48.05±12.36 ^{ab}	112.45±32.96 ^{ab}
骨量减少组	82	18.03±3.52 ^a	57.63±15.02 ^a	101.96±28.63 ^a
对照组	82	15.85±2.36	68.77±18.02	92.05±24.16
<i>F</i>		93.919	32.488	11.502
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与骨量减少组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 轻度骨质疏松组、严重骨质疏松组血清 IL-34、LCN2、FGF23 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	IL-34 (pg/mL)	LCN2 (ng/L)	FGF23 (pg/mL)
轻度骨质疏松组	48	23.05±5.63	53.02±15.14	90.33±21.13
严重骨质疏松组	34	32.16±8.81	43.17±10.08	113.74±28.11
<i>t</i>		-5.711	3.306	-5.521
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 血清 IL-34、LCN2、FGF23 对 T2DM 合并骨质疏松的诊断价值

项目	AUC(95%CI)	<i>P</i>	最佳截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
IL-34	0.867(0.810~0.924)	<0.001	20.85 pg/mL	0.622	70.70	91.50
LCN2	0.796(0.729~0.862)	<0.001	75.35 ng/L	0.466	99.01	47.60
FGF23	0.717(0.639~0.796)	<0.001	128.45 pg/mL	0.427	93.90	48.80
3 项联合	0.949(0.918~0.979)	<0.001	—	0.827	91.50	91.20

注:—表示无数据。

3 讨 论

老年 T2DM 合并骨质疏松是指同时患有 T2DM 和骨质疏松。由于人口老龄化进程的加剧和肥胖率的增加,T2DM 合并骨质疏松的发病率也在不断增加,特别是女性更容易患该类疾病^[9-10]。T2DM 是一种慢性代谢性疾病,该病的患病率在全球范围内已呈快速增长趋势。据统计,在 T2DM 患者中,骨质疏松的患病率也比普通人群高^[11],T2DM 合并骨质疏松患者的病死率较单纯 T2DM 或骨质疏松患者更高^[12]。早期诊断和治疗对于改善 T2DM 合并骨质疏松患者的预后非常重要。通过采取适当的治疗措施,如控制血糖水平、加强体育锻炼、补充钙和维生素 D 等,可以延缓疾病的进展,减少合并症的发生。

本研究结果显示:与对照组比较,观察组与骨量减少组血清 IL-34、FGF23 水平均升高,且观察组高于骨量减少组;观察组和骨量减少组血清 LCN2 水平降

低,且观察组低于骨量减少组。提示 T2DM 合并骨质疏松患者血清 IL-34、FGF23 及 LCN2 水平异常,与程岚等^[13]、阮皇菁^[14]、徐云等^[15]的研究结果一致。分析原因在于 IL-34 是一种细胞因子,与调节免疫反应和炎症过程有关。在 T2DM 和骨质疏松的情况下,IL-34 水平升高可能与慢性炎症状态有关,将加快骨吸收细胞的活动,导致骨质流失。FGF23 是一种调节磷和维生素 D 代谢的激素,其在 T2DM 患者中水平升高可能与肾功能受损有关,FGF23 水平的升高可能导致磷酸盐排泄减少和活性维生素 D 水平下降,进而影响骨矿化过程^[16]。LCN2 是一种与炎症和氧化应激有关的蛋白质,其在血清中的水平降低反映了 T2DM 患者机体处于炎症和氧化应激状态,同时 LCN2 参与调节骨代谢,其降低可能与骨质形成减少有关,这些生物标志物的变化提示了 T2DM 和骨质疏松症之间复杂的相互作用,并可能为未来的治疗提供新的靶

点^[17]。因此,临床针对 IL-34 和 FGF23 水平升高的 T2DM 合并骨质疏松患者,可考虑使用抗炎药物或调节矿物质代谢的治疗。同时,临床需要加强 LCN2 水平监测,以利于制订 T2DM 合并骨质疏松患者的个性化治疗方案,改善患者预后。

本研究结果显示,与轻度骨质疏松患者相比,严重骨质疏松患者血清 IL-34、FGF23 水平均升高,且 LCN2 水平降低,与 NADER 等^[18]、郑靖威等^[19]、吴静等^[20]的研究结果基本一致。T2DM 合并骨质疏松症的患者中,血清 IL-34 和 FGF23 水平的升高,以及 LCN2 水平的降低可能反映了高血糖、胰岛素抵抗、炎症因子、晚期糖基化终末产物积累、骨脂代谢紊乱、降糖药物不良反应及慢性合并症等因素对骨代谢平衡的复杂影响,导致骨形成减少和骨吸收增加,从而加剧骨质疏松症的严重程度。

本研究中 ROC 曲线分析结果显示,IL-34、LCN2、FGF23 及 3 项指标联合检测诊断 T2DM 合并骨质疏松的 AUC 分别为 0.867、0.796、0.717、0.949。提示血清 IL-34、LCN2、FGF23 及 3 项指标联合检测对 T2DM 合并骨质疏松均具有一定诊断价值,尤其 3 项指标联合检测的诊断价值更高,分析原因在于不同标志物从不同角度反映了骨代谢的不同方面,3 项指标联合检测可更全面地评估 T2DM 合并骨质疏松发生的风险。

综上所述,血清 IL-34、LCN2、FGF23 联合检测对 T2DM 合并骨质疏松患者均有较高的诊断价值,为临床制订有效干预方案提供有价值的医学证据。

参考文献

[1] 曹语珈,王凯,王子丽,等. 多花黄精多糖对斑马鱼 2 型糖尿病合并骨质疏松症模型的药效学研究[J]. 中草药, 2021,52(21):6545-6551.

[2] 张苑,程冉,贺佳,等. 鸢尾素,骨膜素及内脏脂肪面积与中老年男性 2 型糖尿病合并骨质疏松症相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2023,31(2):92-98.

[3] FARMER R E,BEARD I,RAZA S I,et al. Prescribing in type 2 diabetes patients with and without cardiovascular disease history: a descriptive analysis in the UK CPRD [J]. Clin Therap,2021,43(2):320-335.

[4] 张爱萍,刘爱华,惠文鹏. 血清 LCN2、Apelin-13 水平对老年男性骨质疏松预测价值[J]. 中国老年学杂志,2023,43(3):587-591.

[5] 王雯,苏银彪,徐健,等. Graves 病患者血清成纤维生长因子 23 和 Klotho 蛋白的表达及其意义[J]. 中国综合临床, 2018,34(6):481.

[6] 梁冰,王鹏鸽,王萌萌. 血清 IL-34、FGF23 及 OPG 与维持

性血液透析患者骨质疏松相关性分析[J]. 实用中西医结合临床,2022,22(16):83-85.

[7] 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.

[8] 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(2022)[J]. 中国全科医学,2023,26(14): 1671-1691.

[9] 杨晓荣,张诚实,刘连勇. 抗阻运动在 2 型糖尿病合并骨质疏松症治疗中的研究进展[J]. 中国综合临床,2022,38(6):499-503.

[10] SUN J W,LIU Q,HE H,et al. Metformin treatment is associated with an increase in bone mineral density in type 2 diabetes mellitus patients in China:a retrospective single center study [J]. Diabetes Metab, 2022, 48(5): 101350.

[11] 范晓琳,杨小华,刘华,等. 度拉糖肽联合密息鼻喷剂治疗 2 型糖尿病合并骨质疏松患者的疗效及对炎症和脂肪因子影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2023,31(2):108-112.

[12] RUITER A M,STRIJBOS E,MEEL R,et al. Accuracy of patient-reported data for an online patient registry of autoimmune myasthenia gravis and lambert-eaton myasthenic syndrome[J]. Neuromuscul Disord, 2021, 31(7): 622-632.

[13] 程岚,旷劲松,关清华. 老年 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者的血清 IL-34、APN 表达水平与骨代谢标志物的关系[J]. 标记免疫分析与临床,2021,28(8):1361-1365.

[14] 阮皇菁. 骨代谢标志物检测对糖尿病性骨质疏松骨折发生的预测价值及相关性分析[J]. 现代诊断与治疗,2023, 34(15):2223-2225.

[15] 徐云,白立炜,王迪,等. 2 型糖尿病患者 LCN2、OPG/ RANKL 信号通路关键因子相关性及对骨质疏松的预测效能[J]. 河南医学研究,2023,32(15):2744-2748.

[16] 刘平国,战涛,赵中. 脑小血管病患者血清 Klotho、FGF23 表达水平变化与疾病进展及认知功能障碍的相关性分析[J]. 卒中与神经疾病,2021,28(5):539-542.

[17] 罗世全. 外周血 LCN2、25-(OH)₂D₃ 的表达与绝经后骨质疏松症患者骨密度的关系[J]. 西藏医药,2021,42(6): 70-72.

[18] NADER T,ADEL S,ALEXANDER K. Elevated circulating levels of IL-34 are strongly associated with osteoporosis[J]. Arch Osteoporos,2023,10,18(1):132.

[19] 郑靖威,周欣雨,李雪萍,等. 2 型糖尿病骨质疏松的治疗研究[J]. 临床医学进展,2024,14(7):450-459.

[20] 吴静,姜惠,王丽. 老年 2 型糖尿病患者血清脂质运载蛋白 2、骨形态发生蛋白 4 与骨质疏松的关系[J]. 中国医药导报,2022,9(12):66-69.