

# WISP1、sFRP5与2型糖尿病患者骨转换指标及骨密度相关性分析

徐庆博 唐灵\* 卢文君 张慧云

桂林医学院附属医院老年内科,广西 桂林,541001

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 03-0361-05

**摘要:** **目的** 探讨脂肪因子 WISP1、sFRP5 与 2 型糖尿病 (T2DM) 患者骨转换指标及骨密度 (BMD) 的相关性。**方法** 选取 125 名 2017 年 5 月至 2018 年 12 月在本院老年内科住院且初诊为 T2DM 患者,年龄在 50~80 岁。采用双能 X 线吸收检测法 (DXA) 对以上受检者进行腰椎及髋部 BMD 测定,以最低 T 值作为分组依据,将受检者分为:T2DM 并骨量正常组 ( $n=42$  例); T2DM 并骨量减少组 ( $n=43$  例),T2DM 并骨质疏松组 ( $n=40$  例)。详细记录受检者的性别、年龄、糖尿病病程、身高和体重等相关资料,计算体质指数 (BMI),并测定 HbA1c、FPG、N-MID、P1NP、 $\beta$ -CTX 指标,通过酶联免疫吸附方法 (ELISA) 测定血清 WNT1 诱导型信号传导途径蛋白 1 (WISP1)、分泌型卷曲相关蛋白 5 (sFRP5) 水平。**结果** 三组间血清 sFRP5 比较,骨质疏松组和骨量减少组均高于骨量正常组 ( $P<0.05$ ),且 sFRP5 与 BMD 呈负相关 ( $r=-0.417, P<0.05$ );②三组间 WISP1 相互比较,骨质疏松组和骨量减少组均比骨量正常组都要低 ( $P<0.05$ ),且 WISP1 与 BMD 呈正相关 ( $r=0.22, P<0.05$ )。**结论** 血清脂肪因子 sFRP5、WISP1 水平的变化与 T2DM 患者 BMD 有一定的相关性。

**关键词:** 2 型糖尿病;骨质疏松症;骨转换指标;WISP1;sFRP5

## Correlation between adipokines WISP1 and sFRP5 and bone turnover markers and bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus

XU Qingbo, TANG Ling\*, LU Wenjun, ZHANG Huiyun

Department of Elderly Medicine, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi, China

\* Corresponding author; TANG Ling, Email: tanglingem@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between adipokines WISP1, sFRP5 and bone turnover markers and bone mineral density (BMD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** According to the exclusion criteria, 125 newly diagnosed T2DM patients who were hospitalized in our hospital from May 2017 to December 2018 and aged between 50 and 80 years old were selected. BMD of the lumbar spine and hip of the subjects was detected using dual energy X absorptiometry (DXA). The lowest T value was used for grouping. The subjects were divided into: T2DM and normal bone mass group ( $n=42$  cases), T2DM and osteopenia group ( $n=43$  cases), T2DM and osteoporosis group ( $n=40$  cases). Gender, age, duration of diabetes, height, and weight of the subject were recorded. Body mass index (BMI) was calculation. HbA1c, FPG, N-MID, P1NP, and  $\beta$ -CTX were determined. Serum levels of WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP1) and secreted frizzled-related protein 5 (sFRP5) were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** 1) Serum level of sFRP5 in the osteoporosis group and the osteopenia group was higher than that in the normal bone group ( $P<0.05$ ), and sFRP5 was negatively correlated with BMD ( $r=-0.417, P<0.05$ ). 2) WISP1 level was lower in the osteoporosis group and osteopenia group than in the normal bone mass group ( $P<0.05$ ), and WISP1 was positively correlated with BMD ( $r=0.22, P<0.05$ ). **Conclusion**

The changes of serum adipokines sFRP5 and WISP1 levels have a certain correlation with BMD in patients with T2DM.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; osteoporosis; bone turnover markers; WISP1; sFRP5

基金项目: 桂林市科学研究与科技开发计划课题(20180106-4-5);广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z2016387)。

\* 通信作者: 唐灵, Email: tanglingem@163.com。

脂肪因子在调节 T2DM 患者骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化过程中起关键作用<sup>[1]</sup>。近年研究表明,分泌型卷曲相关蛋白 5 (sFRP5)、Wnt1 诱导型信号通路蛋白 1 (WISP1) 都是调节代谢稳态的新型

抗炎脂肪因子<sup>[2,3]</sup>。其中 sFRP5 的主要作用是通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的表达,从而抑制成骨细胞生成。另外,WISP1 是存在于矿化组织中,由成骨细胞及其前体产生,其既是 CCN 家族的基质细胞蛋白<sup>[4]</sup>,也是经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的下游靶基因,不仅可调节胰岛素敏感性和葡萄糖摄取<sup>[5]</sup>,还可能通过 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  途径调控骨细胞的增殖,且可上调骨折后的骨愈合过程<sup>[6]</sup>。目前还无相关研究探讨 T2DM 患者中血清 WISP1、sFRP5 水平与骨代谢及 BMD 的关系。本研究旨在通过分析 T2DM 并骨量正常组、T2DM 并骨量减少组、T2DM 并骨质疏松组人群血清 WISP1、sFRP5 水平与 BMD 及骨转换指标的关系,为脂肪因子与 T2DM 并 OP 之间的关系以及早期干预 OP 的发生发展提供一定试验依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

严格按照 WHO 1999 年颁布的糖尿病诊断标准选取 2017 年 5 月至 2018 年 12 月在我院老年内科住院,年龄在 50~80 岁之间的初诊 T2DM 患者 125 名。应用 DXA 对以上受检者进行腰椎及髌部 BMD 测定,然后根据 WHO 所提出的 OP 诊断标准,以腰椎和髌部最低  $T$  值作为分组依据,将受检者分为:T2DM 并骨量正常组( $n=42$ 例);T2DM 并骨量减少组( $n=43$ 例),T2DM 并骨质疏松组( $n=40$ 例)。三组患者均排除有甲亢、甲旁亢、库欣综合征、糖尿病急性并发症、重型肝炎、尿毒症、传染病、肿瘤、白血病、自身免疫性疾病、使用任何影响骨代谢药物、曾经有髌部或腰椎骨折史、腰椎间盘突出症及行髌关节手术置换者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基本资料:收集所有受检者的姓名、性别、年

龄、糖尿病病程等资料,并测量身高和体重。

**1.2.2 标本收集与检测:**让受检者禁食 12 h,于次日早晨采集空腹静脉血,其中 HbA1c、FPG、N-MID、P1NP、 $\beta$ -CrossLaps 送检生化检验室。采 4 mL 静脉血于离心管中,以 3 500 r/min 离心 15 min 后,抽取上层血清于冻存管中,置于  $-80$  °C 冰箱内保存。采用全自动化学发光法测定 N-MID、P1NP、 $\beta$ -CrossLaps;葡萄糖氧化酶法测定 FPG;高效液相层析法测定 HbA1c;酶联免疫吸附法测定血清 sFRP5、WISP1 水平。采用法国 MEDILINK 公司的双能 X 线骨密度检测仪,检测受检者腰椎及髌部 BMD。

**1.2.3 数据计算与定义:**BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )=体重/(身高)<sup>2</sup>(保留两位小数)。骨量正常: $T$  值  $\geq -1.0$ ;骨量减少: $-2.5 < T$  值  $< -1.0$ ;OP: $T$  值  $\leq -2.5$ <sup>[7]</sup>。

### 1.3 统计学处理

使用统计软件 SPSS 22.0 处理数据:对连续型变量资料先进行正态性检验。资料符合正态分布的通过均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )进行描述,方差分析用于比较组间各指标;通过中位数(四分位数范围)[ $M(P_{25}\sim P_{75})$ ]统计描述不符合正态分布的连续型变量资料,采用 Kruskal-Wallis  $H$  秩和检验进行组间各指标的比较;计数资料采用率或构成比进行统计描述,不同组间的比较采用卡方检验;使用 Spearman 相关分析 sFRP5 及 WISP1 与各指标的相关性以及各指标和 BMD 的相关性。采用多因素二分类非条件 Logistic 回归模型分析 T2DM 并发 OP 的危险因素。所有的假设检验均以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者一般资料的比较

3 组患者之间在性别、年龄、BMI、病程方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 三组患者一般信息的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of general information among patients in three groups( $\bar{x}\pm s$ )

项目	骨量正常组 ( $n=42$ )	骨量减少组 ( $n=43$ )	骨质疏松组 ( $n=40$ )	$\chi^2$ 值/ $F$ 值	$P$ 值
性别					
男	20(47.6)	21(48.8)	17(42.5)	0.372	0.830
女	22(52.4)	22(51.2)	23(57.5)		
年龄/岁	63.6 $\pm$ 8.0	65.3 $\pm$ 8.2	65.4 $\pm$ 5.5	1.056	0.350
BMI/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25.58 $\pm$ 3.34	24.53 $\pm$ 3.31	24.29 $\pm$ 4.19	2.217	0.112
病程/年	8.7 $\pm$ 7.6	9.9 $\pm$ 7.7	9.9 $\pm$ 8.9	0.431	0.650

### 2.2 3组患者血清中骨转换指标的比较

骨质疏松症组中骨形成指标血清 N-MID、P1NP 水平高于骨量正常组和骨量减少组 (均为  $P < 0.05$ );

但随着 BMD 的降低,骨吸收指标  $\beta$ -CrossLaps 也逐渐增加,骨质疏松症组、骨量减少组与骨量正常组之间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 2 3组患者血清中骨转换指标的比较

Table 2 Comparison of serum bone turnover markers among patients in three groups

项目	骨量正常组 (n=42)	骨量减少组 (n=43)	骨质疏松症组 (n=40)	H 值	P 值
N-MID/(ng/mL)	13.47(10.01~17.23)	14.63(11.56~20.19)	17.78* $\Delta$ (13.29~23.82)	7.884	0.019
P1NP/(ng/mL)	38.67(26.50~47.59)	40.23(31.30~49.94)	47.85* $\Delta$ (33.00~70.84)	9.728	0.028
$\beta$ -CrossLaps/(pg/mL)	391.60(264.30~570.45)	485.60*(330.80~810.80)	565.80* $\Delta$ (418.10~931.50)	10.924	0.004

注:与骨量正常组相比,\* $P < 0.05$ ;与骨量减少组相比, $\Delta P < 0.05$ 。

### 2.3 3组患者血清中相关指标水平的比较

sFRP5 水平在三组间两两比较,骨质疏松症组和骨量减少组均高于骨量正常组 ( $P < 0.05$ ),然而骨质疏松症组和骨量减少组之间差异没有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。WISP1 水平在三组间两两比较,骨质疏

松症组和骨量减少组要比骨量正常组含量都要低 ( $P < 0.05$ ),但骨质疏松症组和骨量减少组之间差异没有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。另外血清 HbA1c、FPG 水平在 3 组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 3 3组患者血清中相关指标含量的比较

Table 3 Comparison of related serum indicators among patients in three groups

项目	骨量正常组 (n=42)	骨量减少组 (n=43)	骨质疏松症组 (n=40)	H 值/F 值	P 值
sFRP5/(ng/mL)	8.74(5.40~13.51)	14.59(11.21~34.00)*	14.60(6.82~25.09)*	13.748	0.001
WISP1/(ng/mL)	0.87(0.46~0.96)	0.52(0.25~0.73)*	0.50(0.18~0.78)*	14.487	<0.001
HbA1c/(%)	8.73 $\pm$ 1.91	9.06 $\pm$ 2.63	8.76 $\pm$ 1.84	0.439	0.646
FPG/(mmol/L)	7.71 $\pm$ 2.99	10.10 $\pm$ 12.79	8.55 $\pm$ 3.24	1.421	0.244

注:与骨量正常组相比,\* $P < 0.05$ 。

### 2.4 血清 sFRP5 水平与各指标的相关性分析

相关性分析提示:sFRP5 与年龄呈正相关 ( $r = 0.271, P < 0.01$ ),与 BMD 呈负相关 ( $r = -0.417, P < 0.01$ ),sFRP5 与 BMI、FPG、HbA1C、N-MID、P1NP、 $\beta$ -CrossLaps 无明显相关性 ( $r = -0.049, r = -0.014, r = -0.056, r = 0.034, r = 0.095, r = 0.001, P > 0.05$ )。

表 4 3组患者 sFRP5 水平与各指标的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between sFRP5 levels and indicators in three groups

指标	相关系数 r	P 值
年龄	0.271	0.002
BMI	-0.049	0.588
FPG	-0.014	0.874
HbA1C	-0.056	0.534
N-MID	0.034	0.706
P1NP	0.095	0.290
$\beta$ -CrossLaps	0.001	0.991
BMD	-0.417	0.001

### 2.5 血清 WISP1 水平与各指标的相关性分析

相关性分析提示:WISP1 与 BMD 呈正相关 ( $r =$

$0.22, P < 0.05$ ),WISP1 与年龄、BMI、FPG、HbA1C、N-MID、P1NP、 $\beta$ -CrossLaps 无相关性 ( $r = 0.071, r = 0.007, r = -0.022, r = -0.019, r = -0.136, r = -0.127, r = -0.174, P > 0.05$ )。

表 5 3组患者 WISP1 水平与各指标的相关性分析

Table 5 Correlation analysis between WISP1 levels and indicators in three groups

指标	相关系数 r	P 值
年龄	0.071	0.430
BMI	0.007	0.936
FPG	-0.022	0.804
HbA1C	-0.019	0.831
N-MID	-0.136	0.130
P1NP	-0.127	0.157
$\beta$ -CrossLaps	-0.174	0.053
BMD	0.22	0.029

### 2.6 T2DM 患者各指标与 BMD 的相关性分析

相关性分析提示:T2DM 患者年龄、N-MID、P1NP、 $\beta$ -CrossLaps 与 BMD 呈负相关 ( $r = -0.392, P < 0.001; r = -0.339, P = 0.003; r = -0.220, P =$

0.028;  $r = -0.343$ ,  $P < 0.001$ ); BMI 与 BMD 呈正相关 ( $r = 0.246$ ,  $P = 0.019$ )。

表 6 T2DM 患者各指标与 BMD 的相关性分析

Table 6 Correlation analysis between various indicators and BMD in patients with T2DM

指标	相关系数 $r$	$P$ 值
年龄	-0.392	<0.001
糖尿病病程	0.023	0.822
BMI	0.246	0.019
FPG	-0.140	0.165
HbA1C	-0.102	0.316
N-MID	-0.339	0.003
P1NP	-0.220	0.028
$\beta$ -CrossLaps	-0.343	<0.001

## 2.7 T2DM 并 OP 危险因素的 Logistic 回归分析

因变量是 T2DM 患者中是否发生 OP, 自变量是年龄、性别、BMI、sFRP5、WISP1, 进行 Logistic 回归分析, 结果提示: WISP1 ( $P < 0.001$ ,  $OR = 0.121$ ) 是 T2DM 并 OP 的保护因素。而 sFRP5 ( $P = 0.002$ ,  $OR = 1.075$ ) 为危险因素。

表 7 T2DM 并 OP 危险因素的 Logistic 回归分析

Table 7 Logistic regression analysis of risk factors of T2DM and OP

变量	$\beta$	Se	$P$ 值	OR	95% CI
sFRP5	0.072	0.023	0.002	1.075	1.028 ~ 1.125
WISP1	-2.111	0.589	<0.001	0.121	0.038 ~ 0.384

## 3 讨论

sFRP5 通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导途径在细胞增殖和分化过程中起调节作用, 故其可作为 Wnt 信号通路的拮抗剂<sup>[8]</sup>。本研究发现, 三组患者血清 sFRP5 水平相互比较, 骨质疏松组水平最高, 骨量正常组水平最低, 说明血清 sFRP5 水平并没有表现出随着骨量的减少呈现出显著升高的趋势, 考虑因骨量减少组和骨质疏松组的病例数太少, 所以并不能完全反映出随着 sFRP5 的变化, T2DM 患者骨强度的变化趋势, 但是 T2DM 患者血清 sFRP5 在骨量减少阶段就表现为明显升高, 说明其水平的升高可能预测或推动 T2DM 患者 OP 的发展。鲍晓雪<sup>[9]</sup>研究发现, T2DM 并 OP 与 sFRP5 之间存在着明显的联系, 患者体内的血糖升高首先可通过加强 sFRP5 的分泌来阻断 Wnt 途径, 使 OC 功能增强, 从而减少骨量。该结果与本研究一致。本研究通过回归分析得知 sFRP5 通过抑制骨形成, 是 T2DM 患者的危险因素。但目前尚未有 sFRP5 在 T2DM 长骨骨折愈合中相关变化的研究。因此在未

来的研究中, 将探讨 sFRP5 对 T2DM 并股骨骨折患者的影响, 并最终揭示 sFRP5 在骨骼愈合中的作用。

sFRP5 也是骨代谢的调节剂。Chen 等<sup>[10]</sup>对膝关节置换术患者的调查显示, 血清 sFRP5 与血清骨形成标志物 (P1NP、N-MID、ALP) 呈负相关, 但骨吸收标志物  $\beta$ -CrossLaps 和 sFRP5 之间没有相关性。本研究显示 sFRP5 与 P1NP、N-MID、 $\beta$ -CrossLaps 均无相关性 ( $P > 0.05$ ), 考虑与所选受检者标准不同有关, 因 T2DM 患者长期处于高糖、高脂状态, 胰岛素分泌较少, 从而使该脂肪因子对骨代谢影响产生不同的差异<sup>[11]</sup>。因此 sFRP5 在 T2DM 并 OP 的发生发展中可能起着重要作用, 可为 T2DM 并 OP 患者提供新的治疗靶点, 但 sFRP5 对骨代谢的具体调控机制暂未明确, 在将来还需进一步深入研究。

在 T2DM 患者体内, 高血糖可通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路引起下游靶基因 WISP1 的表达增多, 从而调节骨生成和改善骨强度<sup>[12]</sup>。本研究发现, 血清 WISP1 与 BMD 呈正相关, 血清 WISP1 水平从骨量正常组、骨量减少组到骨质疏松组依次降低, 虽然骨量减少组相对于骨量正常组来说血清 WISP1 水平降幅较大, 但骨质疏松组对于骨量减少组来说并没有表现出显著下降趋势。其原因除了病例数太少以外, 可能与患者体内血糖波动水平有关, 因此并不能完全体现出骨量减少患者与 OP 患者之间的差异性, 但是 T2DM 患者体内血清 WISP1 水平在早期骨量减少阶段即表现出明显的变化, 可能是 T2DM 患者并发 OP 早期的预测指标, 其水平的高低可能预示着 T2DM 患者有往 OP 发展的倾向。Maeda 等<sup>[13]</sup>给野生型 (WT) 小鼠和 WISP1 缺陷型 (WISP1<sup>-/-</sup>) 小鼠测定 BMD, 发现 WISP1<sup>-/-</sup> 小鼠中的骨小梁总容积、皮质骨厚度均低于 WT 小鼠, 而过表达 WISP1 小鼠 BMD、骨小梁厚度、骨总容积均高于 WT 小鼠。这与本研究发现的 WISP1 与 BMD 呈正相关的结论一致。

此外, 血清 WISP1 水平在骨折愈合过程中也起着重要作用。French 等<sup>[14]</sup>在骨折愈合的小鼠模型中评估了 WISP1 的时间表达, 在骨折后第 5 天, 在沿着骨膜表面形成的临时愈伤组织内的 BMSC 中发现 WISP1, 而在骨折后第 14 天, WISP1 在硬骨痂内沿编织骨岛骨针聚集的 OB 中表达最强, 发现 WISP1 可促进 OB 的分化, 进而修复骨折部位, 所以 WISP1 是 T2DM 并 OP 的保护因素, 与本研究结果相一致。因此 WISP1 因子可能对人体骨骼健康成

长起作用,但 WISP1 参与骨骼发育及骨折修复过程的具体机制还尚不清楚,未来仍需继续探索。

骨转换指标(BTMs)被用于预测骨质流失率和评估骨折风险<sup>[15]</sup>。P1NP 升高说明骨形成活跃<sup>[16]</sup>。本研究发现 P1NP 与 BMD 呈负相关( $P=0.028, r=-0.220$ ),其中骨质疏松症组 P1NP 水平均高于骨量正常组和骨量减少组,可见 T2DM 患者在骨质疏松症组中处于骨代谢的高运转状态,考虑与 T2DM 患者血糖偏高,造成钙、磷和镁离子的快速流失,导致 PTH 分泌旺盛,从而增加溶骨效应有关。此外, N-MID 可以影响骨矿化<sup>[17]</sup>,因此检测血清 N-MID 可用于反映 OB 活性。本研究发现 T2DM 患者 N-MID 与 BMD 呈负相关,说明骨密度含量越低,而血清 N-MID 水平越高,说明 T2DM 并 OP 患者体内 OB 功能超过了 OC 功能,原因可能与 T2DM 患者长期处于胰岛素抵抗或胰岛素缺乏等状态有关<sup>[18]</sup>。另一方面,作为骨吸收指标的  $\beta$ -CrossLaps 可反映骨基质降解情况<sup>[19]</sup>。本研究显示,在 T2DM 并 OP 患者血清中  $\beta$ -CrossLaps 水平较骨量正常组患者有显著升高,相关性分析表明  $\beta$ -CrossLaps 与 BMD 呈负相关,阐明了骨质疏松症组患者体内 OC 活性增强,容易造成骨质流失。相对于非 OP 患者,OP 患者具有较高水平的 N-MID 和  $\beta$ -CrossLaps,并且这两指标还与 BMD 呈负相关<sup>[20]</sup>。研究结果与我们研究一致。周婷婷等<sup>[21]</sup>通过对绝经后女性 2 型糖尿病伴骨质疏松症患者的研究发现 P1NP、N-MID、 $\beta$ -CrossLaps 水平均在骨质疏松症组中最高,且与 BMD 呈负相关。

综上所述,在 T2DM 并 OP 的过程中,随着骨量正常、骨量减少、骨质疏松, T2DM 患者血清中 sFRP5 水平逐渐增多,而 WISP1 水平则逐渐减少。然而我们对 sFRP5 及 WISP1 与 T2DM 并 OP 的具体作用机制尚不清楚。因此, sFRP5、WISP1 的具体生物学作用及意义也有待更多的研究探索。

### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 85.
- [ 2 ] Zhu Z, Yin S, Wu K, et al. Downregulation of Sfrp5 in insulin resistant rats promotes macrophage-mediated pulmonary inflammation through activation of Wnt5a/JNK1 signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(2): 498-504.
- [ 3 ] Liu LB, Chen XD, Zhou XY, et al. The Wnt antagonist and secreted frizzled-related protein 5: implications on lipid metabolism, inflammation, and type 2 diabetes mellitus [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4). pii: BSR20180011.
- [ 4 ] Jung TW, Kang C, Goh J, et al. WISP1 promotes non-alcoholic fatty liver disease and skeletal muscle insulin resistance via TLR4/JNK signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 6077-6087.
- [ 5 ] Elhaj Mahmoud D, Sassi N, Drissi G, et al. sFRP3 and DKK1 regulate fibroblast-like synoviocytes markers and Wnt elements expression depending on cellular context [J]. *Immunol Invest*, 2017, 46(3): 314-328.
- [ 6 ] Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, et al. Targeting disease through novel pathways of apoptosis and autophagy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(12): 1203-1214.
- [ 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.
- [ 8 ] Chen Y, Zou D, Wang N, et al. SFRP5 inhibits the migration and invasion of melanoma cells through Wnt signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8761-8772.
- [ 9 ] 鲍晓雪. 2 型糖尿病骨质疏松患者血清分泌型卷曲相关蛋白 5 水平与骨密度相关性研究 [D]. 河北医科大学, 2016.
- [ 10 ] Chen H, He Y, Wu D, et al. Bone marrow sFRP5 level is negatively associated with bone formation markers [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(4): 1305-1311.
- [ 11 ] Kobayashi Y, Uehara S, Udagawa N, et al. Regulation of bone metabolism by Wnt signals [J]. *J Biochem*, 2016, 159(4): 387-392.
- [ 12 ] Maiese K. Picking a bone with WISP1 (CCN4): new strategies against degenerative joint disease [J]. *J Transl Sci*, 2016, 1(3): 83-85.
- [ 13 ] Maeda A, Ono M, Holmbeck K, et al. WNT1-induced Secreted Protein-1 (WISP1), a Novel Regulator of Bone Turnover and Wnt Signaling [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(22): 14004-14018.
- [ 14 ] French DM, Kaul RJ, D'Souza AL, et al. WISP-1 is an osteoblastic regulator expressed during skeletal development and fracture repair [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(3): 855-867.
- [ 15 ] 闫筱新. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者骨代谢生化标志物水平的变化 [D]. 郑州大学, 2017.
- [ 16 ] Samozuk M, Leuther M, Hoyle N. Role of serum P1NP measurement for monitoring treatment response in osteoporosis [J]. *Biomark Med*, 2008, 2(5): 495-508.
- [ 17 ] Entenmann L, Pietzner M, Artati A, et al. Comprehensive metabolic characterization of serum osteocalcin action in a large non-diabetic sample [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184721.
- [ 18 ] Poiana C, Capatina C. Fracture Risk Assessment in Patients With Diabetes Mellitus [J]. *J Clin Densitom*, 2017, 20(3): 432-443.
- [ 19 ] Yang Y, Liu G, Zhang Y, et al. Association Between Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers, and Serum Cholesterol Levels in Type 2 Diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 646.
- [ 20 ] Tian L, Yang R, Wei L, et al. Prevalence of osteoporosis and related lifestyle and metabolic factors of postmenopausal women and elderly men: A cross-sectional study in Gansu province, Northwestern of China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(43): e8294.
- [ 21 ] 周婷婷,冯正平.绝经后女性 2 型糖尿病伴骨质疏松患者骨密度与骨代谢指标的相关性分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(1): 29-32.