

· 论 著 ·

2型糖尿病患者血清 MFG-E8 水平与骨密度的关系研究

罗登^{1*} 冉文卓² 叶迎春¹ 高凌¹

1. 武汉大学人民医院(东院)内分泌科, 湖北 武汉 430000

2. 武汉市第一医院中心实验室, 湖北 武汉 430023

中图分类号: R5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1279-04

摘要: **目的** 通过比较2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者不同骨密度(bone mineral density, BMD)状态下乳脂肪球表皮生长因子8(milk fat globule epidermal growth factor 8, MFG-E8)水平的差异,探讨MFG-E8与T2DM患者BMD的关系。**方法** 收集2017年6月至2019年6月我院住院T2DM患者72例,年龄在40~70岁。采用美国双能X线骨密度检测仪对所有患者及年龄、体质指数相匹配的42例健康对照者进行第1~4腰椎(L₁-L₄)、股骨颈(FN)及全髋(TH)部位BMD检测,依据WHO诊断标准,划分为骨量正常、骨量减少或骨质疏松(osteoporosis, OP)。酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者和健康者血清MFG-E8水平。**结果** 对于健康者和T2DM患者,男性各部位骨密度值、MFG-E8水平均高于女性,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。②糖尿病患者骨量异常发生率高于健康者,糖尿病患者血清MFG-E8低于健康者($P < 0.05$)。③MFG-E8与L₁-L₄和TH骨密度正相关,是影响L₁-L₄和TH骨密度的主要因素。**结论** MFG-E8具有保护作用,可作为T2DM患者是否发生骨量异常或是否患骨质疏松风险的判别指征。

关键词: 2型糖尿病;骨密度;乳脂肪球表皮生长因子

Study of the relationship between milk fat globule epidermal growth factor 8 and bone mineral density in diabetic patients

LUO Deng^{1*}, RAN Wenzhuo², YE Yingchun¹, GAO Ling¹

1. Department of Endocrinology, Eastern Branch of Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430000, China

2. Clinical Laboratory, Wuhan No. 1 Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430023, China

* Corresponding author; LUO Deng, Email: luodengsci@163.com

Abstract: **Objective** To determine bone mineral density (BMD) and the level of serum milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to investigate the relationship between them. **Methods** The data of 72 40~70-year-old patients with T2DM and 42 normal controls in the hospital from June 2017 to June 2019 were collected. BMD of the lumbar vertebrae (L1-L4), femoral neck (FN), and total hip (TH) in all patients was measured using dual energy X-ray absorptiometry. The subjects were divided into normal bone mass group, bone mass loss group, and osteoporosis group, according to BMD result. Serum level of MFG-E8 was determined using a commercially available ELISA kit. **Results** The serum MFG-E8 and BMD of each part in male T2DM patients and controls were higher than those in female patients and controls. The incidence of abnormal bone mass in T2DM was higher than that in controls, and the difference was significant ($P < 0.05$). In patients with T2DM, the serum MFG-E8 level was positively correlated with BMD. It was shown that MFG-E8 was one of the main influential factors of BMD in L1-L4 and TH in patients with T2DM. **Conclusion** MFG-E8 has a protective effect against bone loss and can be used as an indicator of the occurrence of bone loss or osteoporosis in patients with T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; bone mineral density; milk fat globule epidermal growth factor 8

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2018CFB230);武汉大学
腾飞计划之创新种子基金培育项目(TFZZ2018022)

* 通信作者: 罗登, Email: luodengsci@163.com

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者因胰岛素缺乏或相对不足、血糖异常以及长期使用降糖药物,常常影响到骨量与骨质量,因而成为发

生骨量减少甚至骨质疏松(osteoporosis, OP)的高风险群体^[1]。乳脂肪球表皮生长因子 8 (milk fat globule epidermal growth factor 8, MFG-E8)在健康者和 T2DM 患者血清中的水平存在明显差异,与血糖、炎症、脂肪含量存在密切关系^[2],但其是否会影响 T2DM 患者的骨量尚未见相关报道。本研究旨在探索 MFG-E8 与 T2DM 患者骨密度的关系,从而为 T2DM 患者骨密度状态变化找寻敏感提示指标,以期实现骨量发生异常的风险预判。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 6 月至 2019 年 6 月在湖北省人民医院内分泌科住院的 T2DM 患者 72 例(男 38 例,女 34 例),年龄 40~70 岁,男性患者平均(53.8±7.7)岁,女性患者平均(54.2±7.9)岁,均符合 WHO T2DM 诊断标准^[1]。正常对照组 42 例(男女各 21 例),年龄与糖尿病组相匹配。

1.2 方法

所有受试者均于清晨 7 时空腹采血,测定空腹血糖(FBG)、进早餐后 2 h 测餐后血糖(PBG),FBG 与 PBG 均用日本泰尔茂血糖仪监测。血清 MFG-E8 水平采用美国 R&D ELISA 试剂盒测定。骨密度的

测定及分组:采用美国双能 X 线骨密度检测仪对所有受试者进行第 1-4 腰椎(L1-L4)、股骨颈(FN)及全髋(TH)部位 BMD 检测。依据 WHO 诊断标准^[2]:以 T 值反映骨量情况, $T>-1$ 为骨量正常; T 值在 -1 至 -2.5 之间为骨量减少; $T<-2.5$ 为 OP,只要 1 个部位达到标准即可诊断 OP。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以率表示,两组间比较采用 t 检验和 χ^2 检验,多组资料比较采用单因素方差分析,相关性采用 Pearson 相关分析及偏相关分析,发生率差异比较采用四个表 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析

在对照组和 T2DM 组,男性血清 MFG-E8 水平、BMI 及各部位骨密度值均高于女性,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1;男性与女性患者临床资料比较,年龄、病程、FBG 及 PBG 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2;对照组骨量异常者占比 9.5%,T2DM 组骨量异常者占比 25%,骨量异常情况的发生率存在差异,有统计学意义($P=0.043$)。

表 1 研究对象临床和实验室指标($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Clinical and laboratory characteristics of the study participants($\bar{x}\pm s$)

组别	性别	例数	BMD/(g/cm ²)			BMI/(kg/m ²)	HbA1c/(%)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	MFG-E8/(pg/mL)
			L ₁ -L ₄	FN	TH					
对照组		42	0.97±0.20	0.91±0.16	0.86±0.12	23.98±0.80	6.42±0.59	3.48±0.28	0.89±0.17	588.80±93.25
	男	21	1.08±0.20	1.00±0.15	0.91±0.10	23.94±0.54	6.33±0.68	3.57±0.26	0.91±0.21	673.50±35.00
	女	21	0.86±0.13 ^c	0.83±0.12 ^c	0.80±0.12 ^c	24.02±1.00	6.51±0.49	3.40±0.28	0.87±0.12	504.20±39.34 ^c
T2DM 组		72	0.80±0.17 ^{**}	0.75±0.16 ^{**}	0.70±0.15 ^{**}	24.11±1.26	8.22±0.52 ^{**}	4.51±0.24 ^{**}	1.44±0.26 ^{**}	319.90±35.95 ^{**}
	男	38	0.86±0.15 ^c	0.81±0.12 ^c	0.76±0.12 ^c	24.51±1.00 ^a	8.33±0.46 ^c	4.56±0.20 ^c	1.49±0.23 ^c	342.50±33.87 ^c
	女	34	0.74±0.18 ^{bf}	0.68±0.16 ^{df}	0.64±0.15 ^{df}	23.67±1.40 ^f	8.09±0.56 ^d	4.46±0.27 ^d	1.38±0.28 ^d	294.70±15.96 ^{df}

注:与对照组比较,^{**} $P<0.01$;与对照组男比较,^a $P<0.05$;与对照组男比较,^c $P<0.01$;与对照组女比较,^b $P<0.05$;与对照组女比较,^d $P<0.01$;与 T2DM 组男比较,^f $P<0.01$ 。

表 2 T2DM 患者组基本资料($\bar{x}\pm s$)

Table 2 General data of the subjects with T2DM($\bar{x}\pm s$)

性别	n	年龄/岁	病程/年	FBG/(mmol/L)	PBG/(mmol/L)
男	38	53.8±7.7	7.6±2.5	7.32±0.61	12.96±1.05
女	34	54.2±7.9	7.7±2.2	7.54±0.51	13.16±1.06

2.2 T2DM 患者各部位 BMD 与其他临床资料相关性分析

T2DM 患者各部位 BMD 与病程、FBG、PBG、HbA1c、TC 和 TG 均呈负相关($P<0.05$),与血清

MFG-E8 水平呈正相关($P<0.05$),见表 4。

表 3 研究对象的骨量状况(n)

Table 3 Bone mass condition of the study participants(n)

组别	性别	合计	骨量正常	骨量异常	
				骨量减少	骨质疏松
对照	男	21	20	1	0
	女	21	18	3	0
T2DM	男	38	31	5	2
	女	34	23	8	3

表 4 T2DM 组患者各部位 BMD 与临床指标的相关性

Table 4 Correlation between BMD and related clinical parameters measured in subjects with T2DM

BMD		病程	FBG	PBG	MFG-E8	HbA1c	TC	TG
L ₁ -L ₄ BMD	<i>r</i>	-0.5961	-0.3517	-0.7503	0.7502	-0.6710	-0.5937	-0.6651
	<i>P</i>	<0.0001	0.0024	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
FN BMD	<i>r</i>	-0.4465	0.3409	-0.6361	0.6789	-0.4796	-0.4792	-0.5450
	<i>P</i>	<0.0001	0.0034	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
TH BMD	<i>r</i>	-0.4890	0.3441	-0.6593	0.6992	-0.5105	-0.4462	-0.5062
	<i>P</i>	<0.0001	0.0031	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

T2DM 患者血清 MFG-E8 与病程、HbA1c、TC 和 TG 均成负相关($P<0.05$),与各部位 BMD 呈正相关

($P<0.05$)(表 5)。

表 5 T2DM 组患者 MFG-E8 与临床指标的相关性

Table 5 Correlation between serum MFG-E8 and related clinical parameters measured in subjects with T2DM

项目		病程	HbA1c	TC	TG	L ₁ -L ₄ BMD	FN BMD	TH BMD
MFG-E8	<i>r</i>	-0.4515	0.4178	0.3255	-0.4045	0.7502	0.6992	0.6789
	<i>P</i>	<0.0001	0.0003	0.0053	0.0004	<0.0001	<0.0001	<0.0001

2.3 T2DM 患者各部位骨密度为因变量的多元线性回归分析

分别以 L₁-L₄、FN 和 TH 三个部位骨密度为因变量,以病程、FBG、PBG、MFG-E8、HbA1c、TC 和 TG 为自变量进行多元线性回归分析,如结果所示, MFG-E8 与 L₁-L₄ 和 TH 骨密度正相关,是影响 L₁-L₄ 和 TH 骨密度的主要因素($P<0.05$),见表 6。

表 6 T2DM 患者各部位 BMD 为因变量的多元线性回归分析

Table 6 Multivariate stepwise linear regression analysis of BMD and osteoporosis risk factors in subjects with T2DM

BMD	变量	β	标准化系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
L ₁ -L ₄ BMD	(常量)	0.840		2.943	0.004
	PBG	-0.035	-0.214	-2.055	0.044
	MFG-E8	0.002	0.479	5.787	0.0002
	TC	-0.22	-0.324	-3.767	0.0003
FN BMD	(常量)	0.683		6.903	0.0002
	TG	-0.352	-0.576	-7.661	0.0008
TH BMD	(常量)	0.714		2.279	0.026
	MFG-E8	0.002	0.459	4.186	0.0008
	PBG	-0.047	-0.336	-3.058	0.003

3 讨论

我国是糖尿病第一大国,其中 T2DM 占 90% 以上,由其引起的严重并发症非常可怕,除了人们熟知的糖尿病足、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和心肌病变等,糖尿病性骨质疏松也不容忽视,它会明显降低糖尿病患者的生存质量,同时也是致残率最高的疾病之一。T2DM 过程中常伴随慢性低度持续性炎

症^[3],对于 T2DM 患者而言,代谢紊乱是影响自身 BMD 的因素,但除此之外,升高的致炎性介质也与患者发生骨量减少和骨密度减低有关^[4-5]。因此,在探讨 T2DM 患者骨量和骨密度影响因素时,应考虑到体内可调控炎症介质的蛋白分子。

MFG-E8 是一种可调节凋亡细胞清除,并与自身免疫性疾病及骨骼稳态有关的糖蛋白。研究发现,MFG-E8 在炎症性骨量流失中起重要作用^[6]。以往研究表明,血清 MFG-E8 水平在 T2DM 的不同机体状态下呈现一定的变化趋势,并与 T2DM 过程中炎症因子的水平关系密切^[7]。本研究结果提示,T2DM 患者血清 MFG-E8 水平较对照组低,在对照组与 T2DM 组,男性较女性高,且与各部位骨密度呈正相关。以上结果可以解释 T2DM 患者骨量异常发生率明显高于正常者,且相较于男性而言,女性更易多发。另外,本研究结果显示,病程长、FBG、PBG、HbA1c、TC 和 TG 高,MFG-E8 水平低,都会对患者 BMD 产生不利的影响,而 MFG-E8 水平越高,则 BMD 的稳定效果越明显。这与 Sinnigen 等^[8]报道的缺少 MFG-E8 会导致骨量减少、骨质流失的趋势一致。

有些学者发现,MFG-E8 在 T2DM 患者血清中水平升高^[9],以往研究中,我们在新诊断为 T2DM 患者的检测结果中也曾有一致的发现^[2]。但本研究中,糖尿病患者血清的 MFG-E8 水平明显低于健康者,这种矛盾结果的出现可能与患者病程长短有关,在本研究中,患者的病程年限平均在 7 年以上,

(下转第 1286 页)

- 共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(10): 1357-1372.
- [4] 江巍, 高凤荣. 呼和浩特市老年干部血 25(OH)D 及与 PTH、骨密度、骨折风险的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(10): 1221-1229.
- [5] 范佳佳, 梁冰. 绝经后女性 25 羟维生素 D 与骨密度及骨折风险的相关性[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(6): 1072-1075.
- [6] Cheung E, Cheung CL, Kung AW, et al. Possible FRAX-based intervention thresholds for a cohort of Chinese postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25: 1017-1023.
- [7] 范吉星, 李宁, 龚晓峰, 等. 血清 25(OH)D 和骨转换标志物与老年髋部骨折的相关性分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(11): 1451-1456.
- [8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物的临床应用共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(3): 187-201.
- [9] 及金宝, 林兴喜, 朱翔蓉, 等. 骨代谢标志物对社区绝经后骨质疏松症患者发生髋部骨质疏松及骨折的评估作用[J]. 中国全科医学, 2016, 19(14): 1625-1628.

(收稿日期: 2019-11-04; 修回日期: 2019-12-07)

(上接第 1281 页)

MFG-E8 的水平与病程呈负相关, 新诊断为 T2DM 的患者血清中 MFG-E8 升高可能为一过性保护效应, 随着病情发展和机体稳态调节作用, MFG-E8 水平下降, 而呈现出低于健康者的现象。

本研究通过多元回归分析结果发现, TG、PBG 和 MFG-E8 对 T2DM 患者的 BMD 会产生影响。T2DM 患者常伴有高脂血症, 直接影响到骨细胞的活动^[10], 高胆固醇破坏骨形成和吸收之间的平衡, 从而引起骨质疏松。PBG 对于以高比例碳水化合物为主食的国人来说, 不仅作为不可或缺的指标用来确诊糖尿病, 同时也不可忽视其对骨质的影响^[11], 餐后对于骨吸收有抑制作用, 但是 T2DM 患者的餐后对骨吸收抑制作用明显被削弱^[12], 这也为本研究中 PBG 入选影响 BMD 的多元回归模型, 并呈现出明显负相关给出了合理的解释。MFG-E8 是影响 L₁-L₄、TH BMD 的主要因素之一, 与 BMD 正相关, 所以对于稳定骨量有积极的作用。

综上所述, 病程、FBP、PBG、HbA1c、TC、TG 和 MFG-E8 水平, 都与 T2DM 患者 BMD 密切相关, 其中 MFG-E8 是众指标中影响 T2DM 患者 BMD 的唯一积极因素, 同时也能作为机体骨量变化的直接反映, 有望成为判断 T2DM 患者是否发生骨质疏松的风险指标。

【参 考 文 献】

- [1] Poiana C, Capatina C. Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2019, 15(2): 231-236.
- [2] Li Y, Ran W, Zhang J, et al. Elevated serum milk fat globule-epidermal growth factor 8 levels in type 2 diabetic patients are suppressed by overweight or obese status[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(2): 63-71.
- [3] Berbudi A, Rahmadika N, Cahyadi AI, et al. Type 2 diabetes and its impact on the immune system[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(5): 442-449.
- [4] Rios-Arce ND, Dagenais A, Feenstra D. Loss of interleukin-10 exacerbates early Type-1 diabetes-induced bone loss[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2350-2365.
- [5] 夏婷, 李双庆. 炎症相关骨质疏松症的发病机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 117-120.
- [6] Michalski MN, Seydel AL, Siimes EM, et al. Inflammatory bone loss associated with MFG-E8 deficiency is rescued by teriparatide[J]. *FASEB J*, 2018, 32(7): 3730-3741.
- [7] Das A, Chatak S, Sinha M, et al. Correction of MFG-E8 Resolves Inflammation and Promotes Cutaneous Wound Healing in Diabetes[J]. *J Immunol*, 2016, 196(12): 5089-5100.
- [8] Sinnigen K, Albus E, Thiele S, et al. Loss of milk fat globule-epidermal growth factor 8 (MFG-E8) in mice leads to low bone mass and accelerates ovariectomy-associated bone loss by increasing osteoclastogenesis[J]. *Bone*, 2015, 76: 107-114.
- [9] Cheng M, Li BY, Li XL, et al. Correlation between serum lactadherin and pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95(1): 125-131.
- [10] Li GH, Cheung CL, Au PC, et al. Positive effects of low LDL-C and statins on bone mineral density: an integrated epidemiological observation analysis and Mendelian randomization study[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, dyz145.
- [11] Sun Q, Zheng Y, Chen K, et al. Osteopenia is associated with glycemic levels and blood pressure in Chinese postmenopausal women; a cross-sectional study[J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(1): 85-91.
- [12] Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Rajatanavin R, et al. Reduced attenuation of bone resorption after oral glucose in type 2 diabetes[J]. *Clin Endocrinol*, 2008, 68(6): 858-862.

(收稿日期: 2019-11-01; 修回日期: 2019-11-11)