

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.011

论著·临床

# 血清骨硬化蛋白及戊糖素与 2 型糖尿病肾病 患者并发肌少症的关系

周敏, 杨爱霞, 郭雪娟, 刘莉, 赵文化



基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题(W2021ZT529)

作者单位: 046000 山西省长治市人民医院内分泌科(周敏、郭雪娟、刘莉、赵文化), 肾脏内科(杨爱霞)

通信作者: 赵文化, E-mail: 610613819@qq.com

**【摘要】目的** 探讨血清骨硬化蛋白(SOST)、戊糖素(PTD)与 2 型糖尿病肾病(T2DN)患者并发肌少症的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月山西省长治市人民医院内分泌科收治 T2DN 患者 277 例,根据是否并发肌少症分为肌少症组 85 例和非肌少症组 192 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 SOST、PTD 水平;Spearman 相关性分析 T2DN 并发肌少症患者血清 SOST、PTD 水平与肌少症指标[四肢骨骼肌质量指数(ASMI)、握力、步速和 5 次坐起时间]的相关性;多因素 Logistic 回归分析 T2DN 患者并发肌少症的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症的诊断价值。**结果** 肌少症组血清 SOST、PTD 水平高于非肌少症组( $t = 7.777, 7.854, P$  均  $< 0.001$ )。血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 并发肌少症患者 ASMI、握力、步速呈负相关(SOST:  $r_s = -0.734, -0.725, -0.762$ ; PTD:  $r_s = -0.720, -0.732, -0.755, P$  均  $< 0.001$ ), 与 5 次坐起时间呈正相关( $r_s = 0.722, 0.729, P$  均  $< 0.001$ );多因素 Logistic 回归分析显示骨密度增加、ASMI 增加、握力增加、步速加快为 T2DN 患者并发肌少症的独立保护因素[ $OR(95\% CI) = 0.875(0.779 \sim 0.982), 0.716(0.598 \sim 0.857), 0.509(0.366 \sim 0.707), 0.824(0.780 \sim 0.870)$ ], 5 次坐起时间增加、SOST 升高、PTD 升高为独立危险因素[ $OR(95\% CI) = 1.427(1.159 \sim 1.757), 1.056(1.023 \sim 1.090), 1.019(1.006 \sim 1.031)$ ];血清 SOST、PTD 及二者联合诊断 T2DN 患者并发肌少症的曲线下面积(AUC)分别为 0.793、0.796、0.897,二者联合的 AUC 大于血清 SOST、PTD 水平单独诊断的 AUC( $Z = 4.277, 3.825, P$  均  $< 0.001$ )。**结论** 血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 并发肌少症密切相关,二者升高是 T2DN 患者并发肌少症的独立危险因素,联合检测血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症具有较高的诊断价值。

**【关键词】** 2 型糖尿病肾病;骨硬化蛋白;戊糖素;肌少症;相关性**【中图分类号】** R587.2;R685**【文献标识码】** A

**The relationship between serum sclerostin, pentosidine and patients with type 2 diabetic nephropathy complicated with sarcopenia** Zhou Min\*, Yang Aixia, Guo Xuejuan, Liu Li, Zhao Wenhua. \* Department of Endocrinology, Changzhi People's Hospital of Shanxi Province, Shanxi Province, Changzhi 046000, China

Funding program: Project of the Medical and Health Technology Development Research Center of the National Health Commission(W2021ZT529)

Corresponding author: Zhao Wenhua, E-mail: 610613819@qq.com

**【Abstract】Objective** To investigate the relationship between serum sclerostin (SOST), pentosidine (PTD) and patients with type 2 diabetic nephropathy (T2DN) complicated with sarcopenia. **Methods** 277 patients with T2DN admitted to the Department of Endocrinology of Changzhi People's Hospital of Shanxi Province, from January 2021 to January 2023 were selected and patients were divided into sarcopenia group (85 cases) and non-sarcopenia group (192 cases) according to whether or not they were complicated with sarcopenia. ELISA was used to detect serum SOST and PTD levels; Spearman's correlation was used to analyze the correlation between serum SOST and PTD levels and the indicators of sarcopenia[appendicular skeletal muscle mass index (ASMI), grip strength, stride speed, and 5 sit-up time] in patients with T2DN complicated with sarcopenia; the factors affecting sarcopenia were analyzed by multifactorial Logistic regression; the diagnostic value of serum SOST and PTD levels for T2DN patients complicated with sarcopenia was analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Serum SOST and PTD levels were higher in the sarcopenia group than in the non-sarcopenia group ( $t = 7.777, 7.854, P < 0.001$ ). Serum SOST and PTD levels were negatively correlated with ASMI, grip strength, and step speed in patients with T2DN complicated with sarcopenia (SOST:  $r_s = -0.734, -0.725, -0.762$ ; PTD:  $r_s =$

-0.720, -0.732, -0.755, all  $P < 0.001$ ), and positively correlated with the 5 sitting times ( $r_s = 0.722, 0.729$ , all  $P < 0.001$ ); Multifactorial Logistic regression analysis showed that increased bone mineral density, increased ASMI, increased grip strength, and accelerated step speed were independent protective factors for the patients with T2DN complicated with sarcopenia [OR (95% CI) = 0.875 (0.779 - 0.982), 0.716 (0.598 - 0.857), 0.509 (0.366 - 0.707), 0.824 (0.780 - 0.870)], and that increased time to 5 sitting times, increased SOST, and increased PTD were independent risk factors [OR (95% CI) = 1.427 (1.159 - 1.757), 1.056 (1.023 - 1.090), 1.019 (1.006 - 1.031)]; The area under the curve (AUC) for serum SOST, PTD and the combination of the two for the diagnosis of patients with T2DN complicated with sarcopenia was 0.793, 0.796, and 0.897, respectively, and the AUC for the combination of the two was greater than that for the serum SOST and PTD levels alone ( $Z = 4.277, 3.825$ , all  $P < 0.001$ ). **Conclusion** The serum SOST and PTD levels are closely relate to T2DN complicated with sarcopenia, and elevated levels of both are independent risk factors for patients with T2DN complicated with sarcopenia. The combined detection of serum SOST and PTD levels have high diagnostic value for patients with T2DN complicated with sarcopenia.

**【Key words】** Type 2 diabetic nephropathy; Sclerostin; Pentosidine; Sarcopenia; Correlation

2 型糖尿病肾病 (type 2 diabetic nephropathy, T2DN) 是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者最常见的微循环障碍, 20% ~ 40% 的 T2DM 患者可并发 T2DN; 近年来随着 T2DM 发病率的持续增长, T2DN 的患病率也逐年增加<sup>[1-2]</sup>。肌少症是 T2DN 常见的并发症, 可进一步损害 T2DN 患者肾功能, 影响治疗效果, 增加死亡风险<sup>[3]</sup>。早期诊断 T2DN 患者并发肌少症非常必要。研究表明, 骨骼肌代谢失衡在肌少症过程中发挥至关重要的作用<sup>[4]</sup>。骨硬化蛋白 (sclerostin, SOST) 是一种分泌型糖蛋白, 能通过 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路调控骨骼肌代谢<sup>[5]</sup>。研究指出, 较高的 SOST 水平与 T2DN 维持性血液透析患者骨质疏松有关<sup>[6]</sup>。戊糖素 (pentosidine, PTD) 是一种糖化应激标志物, 能通过反映晚期糖基化终产物 (advanced glycosylation end product, AGE) 产生来参与肌肉质量损害过程<sup>[7]</sup>。研究指出, PTD 水平升高与绝经后 T2DM 妇女肌肉质量损失有关<sup>[8]</sup>。基于此, 本研究探讨血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 患者并发肌少症的关系, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月山西省长治市人民医院内分泌科收治 T2DN 患者 277 例, 年龄 40 ~ 86 (63.39  $\pm$  6.75) 岁, 体质指数 (BMI) 18.02 ~ 28.54 (25.21  $\pm$  3.06)  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; T2DM 病程 3 ~ 18 年, 中位数 9.00 (6.00, 12.00) 年; 慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 分期<sup>[9]</sup>: G1 期 45 例, G2 期 48 例, G3 期 69 例, G4 期 58 例, G5 期 57 例; 基础疾病: 高血压 44 例, 冠心病 31 例, 高脂血症 53 例。根据是否并发肌少症将 T2DN 患者分为肌少症组 85 例和非肌少症组 192 例。肌少症组患者年龄大于非肌少症组, BMI、TG、骨密度低于非肌少症组, T2DM 病程长于非肌少症组, 糖化血红蛋白 ( $\text{HbA}_{1c}$ ) 高于非肌少症组

( $P < 0.01$ ), 2 组患者性别、基础疾病、空腹血糖等比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准 (XYFY2020-0437), 患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准: (1) 年龄  $\geq 18$  岁; (2) T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》<sup>[10]</sup> 诊断标准; (3) T2DN 符合《糖尿病肾脏病诊治专家共识》<sup>[9]</sup> 诊断标准; (4) 肌少症符合《亚洲肌少症工作组: 肌少症诊断和治疗共识 (2019 更新)》<sup>[11]</sup> 诊断标准 [ (满足 3 项确诊): ① 四肢骨骼肌质量指数 (appendicular skeletal muscle mass index, ASMI) (男性  $\leq 7.0 \text{ kg}/\text{m}^2$ 、女性  $\leq 5.4 \text{ kg}/\text{m}^2$ ); ② 握力 (男性  $< 28 \text{ kg}$ 、女性  $< 18 \text{ kg}$ ); ③ 步速  $\leq 1.0 \text{ m}/\text{s}$  或 5 次坐起时间  $\geq 12 \text{ s}$  (当手指残疾或外伤等无法测量握力时使用 5 次坐起时间)]; (5) 临床资料完整。排除标准: (1) 其他糖尿病类型; (2) 既往肾小球肾炎、急性肾损伤等肾脏病或肾移植患者; (3) 妊娠及哺乳期妇女; (4) 合并急性慢性感染; (5) 恶性肿瘤患者; (6) 合并糖尿病视网膜病变、糖尿病足等其他糖尿病并发症; (7) 合并自身免疫性疾病; (8) 皮炎、肌肉血管瘤、肌肉肉瘤等骨骼肌疾病; (9) 重症肌无力或既往烧伤、创伤等引起骨骼肌损伤; (10) 骨折患者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集 T2DN 患者性别、年龄、BMI、T2DM 病程、CKD 分期、吸烟、饮酒、有无运动习惯、基础疾病、血压、空腹血糖、 $\text{HbA}_{1c}$ 、血脂四项、尿酸、血肌酐、骨密度等。

1.3.2 血清 SOST、PTD 水平检测: T2DN 患者入院次日采取空腹肘静脉血 4 ml, 离心收集上清液, 选择上海烜雅生物科技有限公司提供的 SOST、PTD 酶联免疫吸附法试剂盒 (编号 XY2352A、XY-SJH-1646) 检测血清 SOST、PTD 水平。

表 1 非肌少症组与肌少症组 T2DN 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between non muscular dystrophy group and muscular dystrophy group T2DN patients

项目		非肌少症组 (n = 192)	肌少症组 (n = 85)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
性别 [例 (%) ]	男	125 (65.10)	45 (52.94)	3.677	0.055
	女	67 (34.90)	40 (47.06)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		60.79 ± 6.42	65.98 ± 7.30	5.945	<0.001
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )		26.04 ± 3.00	23.33 ± 2.29	7.406	<0.001
T2DM 病程 (年) *		8.00 (4.00, 12.00)	10.00 (8.00, 12.00)	3.627	<0.001
CKD 分期 [例 (%) ]	G1 期	33 (17.19)	12 (14.12)	6.150	0.189
	G2 期	36 (18.75)	12 (14.12)		
	G3 期	52 (27.08)	17 (20.00)		
	G4 期	38 (19.79)	20 (23.53)		
	G5 期	33 (17.19)	24 (28.23)		
吸烟 [例 (%) ]		64 (33.33)	33 (38.82)	0.780	0.377
饮酒 [例 (%) ]		78 (40.63)	37 (43.53)	0.205	0.651
运动习惯 [例 (%) ]		89 (46.35)	31 (36.47)	2.344	0.126
基础疾病 [例 (%) ]	高血压	29 (15.10)	15 (17.65)	0.285	0.593
	冠心病	19 (9.90)	12 (14.12)	1.057	0.304
	高脂血症	31 (16.15)	22 (25.88)	3.610	0.057
收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)		134.65 ± 14.03	138.95 ± 18.94	2.103	0.062
舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)		80.45 ± 8.42	81.06 ± 8.59	0.549	0.583
空腹血糖 (mmol/L) *		7.91 (6.53, 9.34)	8.70 (6.20, 11.50)	1.649	0.099
HbA <sub>1c</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , %)		9.11 ± 2.10	10.25 ± 2.12	4.153	<0.001
TC (mmol/L) *		4.56 (3.93, 5.37)	4.60 (3.73, 5.47)	0.658	0.511
TG (mmol/L) *		1.48 (0.71, 2.11)	1.07 (0.85, 1.52)	2.875	0.004
HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		1.01 ± 0.24	1.06 ± 0.28	1.434	0.153
LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		2.39 ± 0.81	2.53 ± 0.79	1.334	0.183
血尿酸 ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)		282.29 ± 75.03	300.11 ± 80.27	1.784	0.076
血肌酐 ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)		67.46 ± 12.13	67.51 ± 16.33	0.025	0.980
骨密度 ( $\bar{x} \pm s$ , g/cm <sup>2</sup> )		1.03 ± 0.12	0.97 ± 0.12	3.761	<0.001

注: \* 为  $M(Q_1, Q_3)$ 。

1.3.3 肌少症指标: ASMI 采用双能 X 线骨密度仪 (徐州品源电子科技有限公司, 型号: DEXA Pro-I) 测量, 计算公式: 四肢骨骼肌质量 (kg<sup>2</sup>) / 身高 (m)<sup>2</sup>; 握力采用 Jamar 液压计测量 (上海瑞狮生物科技有限公司), 测量 3 次, 取最大一次结果; 步速通过 6 m 步速测试, 分别测量平常和最快速度 6 m 步速, 每项重复 2 次然后取平均最短值; 记录 5 次坐起时间, 双手抱肩, 连续测量 5 次从高度 46 cm 的椅子上坐起所需时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件统计处理数据。计数资料以频数或率 (%) 表示, 2 组间比较行  $\chi^2$  检验, 等级资料行 U 检验; 正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较行 t 检验, 偏态分布以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 2 组行 U 检验; Spearman 相关性分析 T2DN 并发肌少症患者血清 SOST、PTD 水平与肌少症指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 T2DN 患者并发肌少症的影响因素; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症的诊断价值。P < 0.05 为差异有统计

学意义。

## 2 结果

2.1 2 组 T2DN 患者血清 SOST、PTD 水平比较 肌少症组血清 SOST、PTD 水平高于非肌少症组, 差异有统计学意义 (P < 0.01), 见表 2。

表 2 非肌少症组和肌少症组 T2DN 患者血清 SOST、PTD 水平比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ ]

Tab. 2 Comparison of serum SOST and PTD levels between non muscular dystrophy group and muscular dystrophy group

组别	例数	SOST (pmol/L)	PTD (nmol/L)
非肌少症组	192	64.83 (39.99, 84.70)	79.33 (39.53, 140.16)
肌少症组	85	101.23 (70.90, 135.15)	228.22 (101.43, 338.94)
U 值		7.777	7.854
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 组肌少症指标比较 肌少症组 5 次坐起时间高于非肌少症组, ASMI、握力、步速低于非肌少症组 (P < 0.01), 见表 3。

表 3 非肌少症组和肌少症组 T2DN 患者肌少症指标比较 [M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)]

Tab. 3 Comparison of sarcopenia indicators between non sarcopenia group and sarcopenia group

组别	例数	ASMI (kg/m <sup>2</sup> )	握力 (kg)	步速 (m/s)	5 次坐起时间 (s)
非肌少症组	192	7.30 (5.94, 7.60)	29.52 (20.88, 30.60)	0.88 (0.84, 0.96)	10.07 (9.38, 10.80)
肌少症组	85	5.39 (5.03, 6.27)	26.04 (16.20, 26.74)	0.67 (0.63, 0.69)	13.54 (13.02, 14.34)
U 值		9.482	8.733	13.279	13.271
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 并发肌少症患者肌少症指标的相关性 Spearman 相关性分析显示, T2DN 并发肌少症患者血清 SOST、PTD 水平与 ASMI、握力、步速呈负相关( $P < 0.01$ ), 与 5 次坐起时间呈正相关( $P < 0.01$ ), 见表 4。

表 4 血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 并发肌少症患者肌少症指标的相关性

Tab. 4 Correlation between serum SOST and PTD levels and sarcopenia indicators in patients with T2DN complicated with sarcopenia

指标	SOST		PTD	
	r <sub>s</sub> 值	P 值	r <sub>s</sub> 值	P 值
ASMI	-0.734	<0.001	-0.720	<0.001
握力	-0.725	<0.001	-0.732	<0.001
步速	-0.762	<0.001	-0.755	<0.001
5 次坐起时间	0.722	<0.001	0.729	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 T2DN 患者并发肌少症的影响因素 以 T2DN 患者并发肌少症为因变量(赋值:是“1”;否为“0”), 以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示:骨密度增加、ASMI 增加、握力增加、步速加快为 T2DN 患者并发肌少症的独立保护因素, 5 次坐起时间增加、SOST 升高、PTD 升高为独立危险因素( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 T2DN 患者并发肌少症的因素

Tab. 5 Multivariate Logistic regression analysis of factors leading to sarcopenia in T2DN patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄增加	0.012	0.065	0.035	0.851	1.012	0.870 ~ 1.122
BMI 增加	-0.348	0.117	3.870	0.059	0.706	0.499 ~ 1.999
T2DM 病程延长	0.118	0.062	3.675	0.055	1.125	0.997 ~ 1.270
HbA <sub>1c</sub> 升高	0.167	0.123	1.841	0.175	1.181	0.929 ~ 1.503
TG 升高	-0.330	0.362	0.831	0.362	0.719	0.354 ~ 1.461
骨密度增加	-0.134	0.059	5.151	0.023	0.875	0.779 ~ 0.982
ASMI 增加	-0.334	0.092	13.235	<0.001	0.716	0.598 ~ 0.857
握力增加	-0.676	0.168	16.219	<0.001	0.509	0.366 ~ 0.707
步速加快	-0.194	0.028	15.544	<0.001	0.824	0.780 ~ 0.870
5 次坐起时间增加	0.356	0.106	11.206	0.001	1.427	1.159 ~ 1.757
SOST 升高	0.054	0.016	11.068	0.001	1.056	1.023 ~ 1.090
PTD 升高	0.018	0.006	8.393	0.004	1.019	1.006 ~ 1.031

2.5 血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症的诊断价值 绘制血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症诊断价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示:血清 SOST、PTD 及二者联合诊断 T2DN 患者并发肌少症的 AUC 分别为 0.793、0.796、0.897, 二者联合的 AUC 大于单独诊断的 AUC ( $Z = 4.277, 3.825, P$  均  $< 0.001$ ), 见表 6 和图 1。

表 6 血清 SOST、PTD 水平对 T2DN 患者并发肌少症的诊断价值

Tab. 6 Diagnostic value of serum SOST and PTD levels for sarcopenia in T2DN patients

指标	Cut-off	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
SOST	109.00 pmol/L	0.793	0.740 ~ 0.839	0.482	0.943	0.425
PTD	216.73 nmol/L	0.796	0.744 ~ 0.842	0.576	0.964	0.540
二者联合		0.897	0.855 ~ 0.930	0.800	0.901	0.701

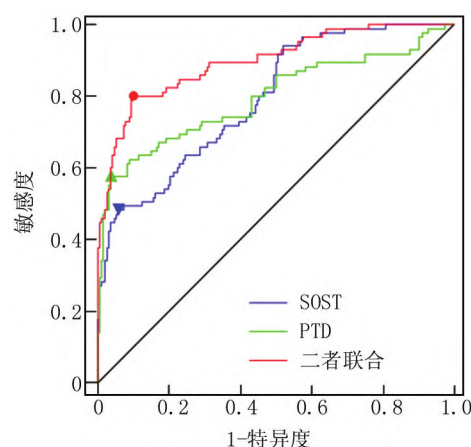


图 1 血清 SOST、PTD 水平诊断 T2DN 患者并发肌少症的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum SOST and PTD levels in diagnosing sarcopenia in T2DN patients

### 3 讨论

肌少症多发于老年人群, 以骨骼肌质量下降为核心, 以肌少症所致躯体功能障碍为主要特点<sup>[12]</sup>。由于 T2DN 患者骨骼肌蛋白质降解作用增强、蛋白质降解

速度加快、蛋白质合成不足、机体炎性反应状态、代谢紊乱等原因,导致 T2DN 合并肌少症发生率较高<sup>[13]</sup>。肌少症与 T2DM 患者并发肾病有关,且会增加患者跌倒、骨折、呼吸衰竭、再次住院甚至死亡等不良事件风险<sup>[14]</sup>。因此研究影响 T2DN 患者并发肌少症的因子,对其早期诊断和干预具有重要意义。

骨骼肌能通过脂质、蛋白质和能量代谢调节来维持身体脂质、蛋白质平衡,当骨骼肌代谢失衡则会导致肌少症发生,引起肌肉力量、骨骼肌质量和躯体功能下降<sup>[15]</sup>。SOST 是由骨、软骨细胞产生的一种糖蛋白抑制剂,能通过结合低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (LRP5/6),阻断 LRP5/6 介导的 Wnt 受体复合物形成,从而抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活<sup>[5]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 是调节骨形成和骨骼肌发育的经典信号通路,该信号通路异常可阻碍骨发育、骨增殖、骨分化、骨代谢及骨骼肌发育等过程<sup>[16-17]</sup>。Magarò 等<sup>[18]</sup>研究显示,上调幼鼠 SOST 基因表达可负向调控肌肉生长。Hesse 等<sup>[19]</sup>研究显示,抑制 SOST 能减少乳腺癌骨转移小鼠肌肉纤维萎缩,肌肉无力。这些研究提示 SOST 与肌肉生长密切相关。既往临床研究指出,血清 SOST 水平升高与 T2DN 患者骨质疏松发生有关<sup>[6]</sup>。血清 SOST 水平升高与非糖尿病少肌性肥胖患者骨骼肌质量降低有关<sup>[20]</sup>。然而关于血清 SOST 水平与 T2DN 患者并发肌少症的关系尚未可知。本研究结果显示,T2DN 患者血清 SOST 水平与肌少症指标有关,且其水平升高为 T2DN 患者并发肌少症的独立危险因素,说明血清 SOST 水平升高会增加 T2DN 患者并发肌少症的风险。其机制可能是,血清 SOST 水平升高能结合 LRP5/6,抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路介导的骨骼肌细胞增殖、分化、迁移,导致 T2DN 患者骨骼肌发育缺陷和肌肉稳态紊乱,降低骨骼肌质量导致肌少症的风险增加<sup>[17]</sup>。此外,SOST 升高阻断 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活,还会促进肥胖和胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>;而持续的胰岛素抵抗状态造成肌肉蛋白合成及分解平衡的失调进而增加 T2DN 患者并发肌少症风险<sup>[3,11]</sup>。

AGE 是蛋白质或脂质氨基的非酶修饰产物,糖尿病高糖环境下能诱导大量 AGE 产生,可结合晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation end-product, RAGE)促进炎性反应、氧化应激和胰岛素抵抗,促进肌少症发生<sup>[22]</sup>。PTD 是一种典型的 AGE 交联结构,作为 AGE 的代谢物,PTD 可以很好地反映体内 AGE 水平<sup>[23]</sup>。既往研究报道,T2DM 患者血清 PTD 水平与手臂、腿部肌肉质量和 ASMI 呈负相关,是绝经后 T2DM 患者肌肉质量损失的独立危险因素<sup>[24]</sup>。一项

横断面研究报道<sup>[25]</sup>,血清 PTD 水平升高与社区成年人握力和步行速度呈负相关。Moriwaki 等<sup>[25]</sup>研究指出,肝硬化患者血浆 PTD 水平升高与步行速度降低有关,并且是肌少症发生的独立危险因素。本研究结果显示,T2DN 患者血清 PTD 水平与肌少症指标有关,且其水平升高为 T2DN 患者并发肌少症的独立危险因素,说明血清 PTD 水平升高会增加 T2DN 患者并发肌少症的风险。分析其机制可能是 PTD 作为 AGE 的代谢产物,其水平升高反映 T2DN 患者体内 AGE 大量蓄积,通过以下机制增加肌少症风险:AGE 结合 RAGE 后可激活核因子- $\kappa$ B、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路,促进炎性反应和氧化应激,通过破坏骨骼肌组织和影响其修复而增加肌少症风险<sup>[26]</sup>;AGE/RAGE 激活的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路能抑制骨骼肌细胞增殖、分化并诱导其凋亡,进而增加肌少症风险<sup>[27]</sup>;AGE/RAGE 能促进胰岛素抵抗引起骨骼肌质量降低以及下肢肌力减弱进而增加肌少症风险<sup>[28]</sup>。

本研究结果还显示,骨密度也与 T2DN 患者并发肌少症有关,其机制可能是肌少症患者肌肉流失会抑制骨骼生长并降低肌力,导致骨密度降低,因而骨密度越高的患者肌少症风险更低<sup>[29]</sup>。ROC 曲线结果显示,血清 SOST、PTD 诊断 T2DN 患者并发肌少症的 AUC 分别为 0.793、0.796,血清 SOST、PTD 水平联合诊断的 AUC 显著增加。这提示检测血清 SOST、PTD 水平有助于 T2DN 患者并发肌少症诊断,且同时检测血清 SOST、PTD 水平能更准确地诊断肌少症发生。

综上,T2DN 患者血清 SOST、PTD 水平升高,且是并发肌少症的独立危险因素,二者联合诊断 T2DN 患者并发肌少症的价值较高。但本研究还存在以下几点不足:(1)影响 T2DN 患者并发肌少症的因素复杂,本研究纳入考察的因素可能存在一定的局限性,期待后续纳入更多因素加以分析;(2)本研究属于单中心研究,样本来源单一,可能存在选择偏倚,期待后续加大样本量开展多中心研究以进一步深入探讨;(3)T2DN 患者并发肌少症的发病机制复杂,本研究仅初步揭示了血清 SOST、PTD 水平与 T2DN 患者并发肌少症的关系,其参与 T2DN 患者并发肌少症的具体作用机制未能完全阐明,未来还需开展基础实验加以研究与分析。  
利益冲突:所有作者声明无利益冲突

#### 作者贡献声明

周敏:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;杨爱霞:实施研究过程,资料搜集整理;郭雪娟、刘莉:进行统计学分析;赵文化:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

## 参考文献

- [1] 石杰,高艳均,王倩. 2 型糖尿病患者糖尿病肾病患病率及其危险因素分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(2): 228-231. DOI: 10. 12183/j. scjpm. 2021. 0228.
- [2] 中华医学会全科医学分会.《中国糖尿病肾脏病基层管理指南》编写专家组. 中国糖尿病肾脏病基层管理指南[J]. 中华全科医师杂志, 2023, 22(2): 146-157. DOI: 10. 3760/cma. j. cn114798-20221101-01037.
- [3] 杨艳辉,高琪. 糖尿病肾脏疾病与肌少症关系的研究进展[J]. 青岛大学学报: 医学版, 2022, 58(6): 941-944. DOI: 10. 11712/jms. 2096-5532. 2022. 58. 196.
- [4] 刘娟,丁清清,周白瑜,等. 中国老年人肌少症诊疗专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(8): 943-952. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2021. 08. 001.
- [5] Marini F, Giusti F, Palmi G, et al. Role of Wnt signaling and sclerostin in bone and as therapeutic targets in skeletal disorders[J]. Osteoporos Int, 2023, 34(2): 213-238. DOI: 10. 1007/s00198-022-06523-7.
- [6] 王丹,刘晓燕,张浩东. 糖尿病肾病维持性血液透析患者血清骨保护素、骨硬化蛋白的表达及与骨质疏松的关系[J]. 河北医药, 2021, 43(11): 1644-1648. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2021. 11. 009.
- [7] 赵建林,耿秀琴,李胜兰,等. 2 型糖尿病患者戊糖素水平与椎体骨折的研究[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36(3): 153-156. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2016. 03. 03.
- [8] Lekkala S, Sacher SE, Taylor EA, et al. Increased advanced glycation endproducts, stiffness, and hardness in iliac crest bone from postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus on insulin[J]. J Bone Miner Res, 2023, 38(2): 261-277. DOI: 10. 1002/jbmr. 4757.
- [9] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(4): 247-260. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2020. 04. 003.
- [10] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20210304-00142.
- [11] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian working group for sarcopenia; 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. J Am Med Dir Assoc, 2020, 21(3): 300-307. e2. DOI: 10. 1016/j. jamda. 2019. 12. 012.
- [12] 崔华,王朝晖,吴剑卿,等. 老年人肌少症防控干预中国专家共识(2023)[J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(2): 144-153. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2023. 02. 002.
- [13] 王静,赵红敏,穆立芹,等. 2 型糖尿病肾病患者并发肌少症与血清 25-羟维生素 D3 及尿白蛋白肌酐比值的相关性[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(2): 145-149. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7593. 2023. 02. 004.
- [14] Karakousis ND, Biliou S, Pyrgioti EE, et al. Frailty, sarcopenia and diabetic kidney disease: Where do we stand[J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55(5): 1173-1181. DOI: 10. 1007/s11255-022-03392-1.
- [15] 王慧慧,田明,王越晖. 鸢尾素与骨骼肌线粒体功能及肌少症的关系[J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(7): 872-876. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2023. 07. 023.
- [16] 郭宇,王凌,刘仪,等. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在骨代谢疾病中的研究进展[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2021, 41(3): 460-464. DOI: 10. 7655/NYDXBNS20210326.
- [17] 付玉,董新星,严达伟,等. Wnt 信号通路在骨骼肌发育中的调控研究进展[J]. 农业生物技术学报, 2022, 30(1): 164-172. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7968. 2022. 01. 015.
- [18] Magarò MS, Bertacchini J, Florio F, et al. Identification of sclerostin as a putative new myokine involved in the muscle-to-bone crosstalk[J]. Biomedicines, 2021, 9(1): 71. DOI: 10. 3390/biomedicines9010071.
- [19] Hesse E, Schröder S, Brandt D, et al. Sclerostin inhibition alleviates breast cancer-induced bone metastases and muscle weakness[J]. JCI Insight, 2019, 5(9): e125543. DOI: 10. 1172/jci. insight. 125543.
- [20] Kim JA, Roh E, Hong SH, et al. Association of serum sclerostin levels with low skeletal muscle mass: The Korean sarcopenic obesity study (KSOS) [J]. Bone, 2019, 128(11): 115053. DOI: 10. 1016/j. bone. 2019. 115053.
- [21] Liu H, Guo Y, Zhu R, et al. Fructus Ligustri Lucidi preserves bone quality through induction of canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in ovariectomized rats[J]. Phytother Res, 2021, 35(1): 424-441. DOI: 10. 1002/ptr. 6817.
- [22] 陈雯,邓圆圆,徐积兄. 晚期糖基化终产物导致糖尿病肾脏疾病肾纤维化作用机制的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(3): 238-240. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2023. 03. 018.
- [23] Sroga GE, Stephen SJ, Wang B, et al. Techniques for advanced glycation end product measurements for diabetic bone disease: Pitfalls and future directions[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2022, 29(4): 333-342. DOI: 10. 1097/MED. 0000000000000736.
- [24] Tanaka K, Kanazawa I, Sugimoto T. Elevated serum pentosidine and decreased serum IGF-I levels are associated with loss of muscle mass in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016, 124(3): 163-166. DOI: 10. 1055/s-0035-1565103.
- [25] Moriwaki K, Matsumoto H, Tanimura C, et al. Urinary pentosidine level is associated with grip strength and gait speed in community-dwelling adults: A cross-sectional study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22(1): 392. DOI: 10. 1186/s12891-021-04279-5.
- [26] Miranda ER, Mey JT, Blackburn BK, et al. Soluble RAGE and skeletal muscle tissue RAGE expression profiles in lean and obese young adults across differential aerobic exercise intensities[J]. J Appl Physiol (1985), 2023, 135(4): 849-862. DOI: 10. 1152/jappphysiol. 00748. 2022.
- [27] Dozio E, Vettoretti S, Lungarella G, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease: Focus on advanced glycation end products as mediators and markers of oxidative stress[J]. Biomedicines, 2021, 9(4): 405. DOI: 10. 3390/biomedicines9040405.
- [28] Du H, Ma Y, Wang X, et al. Advanced glycation end products induce skeletal muscle atrophy and insulin resistance via activating ROS-mediated ER stress PERK/FOXO1 signaling[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2023, 324(3): E279-E287. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00218. 2022.
- [29] 王静,田惠玉,张宇,等. 2 型糖尿病肾病患者并发肌少症的危险因素分析及风险评估模型构建[J]. 中国医药, 2023, 18(2): 228-232. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2023. 02. 016.

(收稿日期: 2023-12-23)