

- [24] Xu W, Patel N, Deng Y, et al. Extracellular vesicle-derived LINC00482 induces microglial M2 polarization to facilitate brain metastasis of NSCLC[J]. Cancer Lett, 2023, 561: 216146.
- [25] Kim C Y, Lee K H, Son K H, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of miRNA-1 from primary tumors represses the growth of distant metastases[J]. Exp Mol Med, 2024, 56(3): 734-746.
- [26] Lin S H, Wu K T, Wang C C, et al. Liver graft microRNAs expression in different etiology of acute jaundice after living donor liver transplantation[J]. Biology, 2022, 11(8): 1228.
- [27] 张明月, 檀碧波, 李勇, 等. miR-301 在胃癌组织及细胞株中的表达及对上皮间充质转化作用实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(4): 262-267.
- [28] Moeng S, Son S W, Seo H A, et al. Luteolin-regulated microRNA-301-3p targets caspase-8 and modulates TRAIL sensitivity in PANC-1 cells[J]. Anticancer Res, 2020, 40(2): 723-731.
- [29] 周咏梅, 王斌, 高瞻, 等. miR-1322 在低氧诱导动脉平滑肌细胞增殖中的作用及其机制[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(21): 1948-1955.
- [30] 冯儒学, 蔡仁刚, 解丹丹. miR-31 和 miR-1322 在口腔鳞癌中的表达及与细胞增殖的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(10): 1683-1687.
- [31] Li X, Zhong M, Wang J, et al. miR-301a promotes lung tumorigenesis by suppressing Runx3[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 99.

(收稿日期: 2025-11-02 修回日期: 2026-03-20)

• 短篇论著 •

## 血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平与 2 型糖尿病合并骨质疏松患者骨密度的相关性及对骨折发生风险预测的研究\*

何 丽, 刘 强, 苏 楠

成都市第七人民医院内分泌科, 四川成都 610041

**摘要:**目的 探讨血清低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (LRP6)、可溶性核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体 (sRANKL)、S100 钙结合蛋白 A6 (S100A6) 水平与 2 型糖尿病 (T2DM) 合并骨质疏松 (OP) 患者骨密度 (BMD) 的相关性, 及对骨折发生风险的预测研究。方法 选取 2021 年 2 月至 2022 年 5 月该院收治的 172 例 T2DM 合并 OP 患者为研究组。对 T2DM 合并 OP 患者实施降糖及抗 OP 治疗后, 开展为期 3 年的随访, 通过定期访视 (每 6 个月) 及患者出现可疑骨折症状时触发的即时影像学检查来识别新发骨折, 并据此将患者分为骨折组 (51 例)、未骨折组 (121 例)。另选取同期单纯 T2DM 患者 172 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平, Pearson 相关分析血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平与 BMD 的相关性, 多因素 Logistic 回归分析影响骨折发生的因素, 受试者工作特征曲线评估血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平对骨折发生的预测价值。结果 与对照组比较, 研究组血清 LRP6 水平、BMD 降低 ( $P < 0.05$ ), sRANKL、S100A6 水平升高 ( $P < 0.05$ )。BMD 与血清 LRP6 水平呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 sRANKL、S100A6 水平呈负相关 ( $P < 0.05$ )。与未骨折组比较, 骨折组 T2DM 病程延长 ( $P < 0.05$ ), 胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、sRANKL、S100A6 水平升高 ( $P < 0.05$ ), LRP6 水平降低 ( $P < 0.05$ )。LRP6 高表达是影响骨折发生的独立保护因素 ( $P < 0.05$ ), sRANKL、S100A6 高表达是影响骨折发生的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平单独预测骨折发生的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.817、0.830、0.824, 三者联合预测的 AUC 为 0.959, 优于三者单独预测 ( $Z_{\text{LRP6-三者联合}} = 3.919$ ,  $Z_{\text{sRANKL-三者联合}} = 3.574$ ,  $Z_{\text{S100A6-三者联合}} = 4.197$ ,  $P < 0.05$ )。结论 T2DM 合并 OP 患者血清中 LRP6 表达下调, sRANKL、S100A6 表达上调, 三者与 BMD 相关, 是影响骨折发生的重要因素, 联合检测对骨折发生有较高的预测价值。

**关键词:** 2 型糖尿病合并骨质疏松; 低密度脂蛋白受体相关蛋白 6; 可溶性核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体; S100 钙结合蛋白 A6; 骨密度; 骨折

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.14.020

文章编号: 1673-4130(2026)14-1782-06

中图法分类号: R587.1

文献标志码: A

2 型糖尿病 (T2DM) 以胰岛素抵抗与胰岛  $\beta$  细胞功能进行性减退为特征, 主要表现为慢性糖脂代谢紊

乱<sup>[1]</sup>。骨质疏松症 (OP) 则以骨量减少和骨组织微结构退变为特征, 致使骨脆性增高、骨折风险显著上升,

是 T2DM 患者常见的严重并发症之一<sup>[2]</sup>。随着人口老龄化加剧, T2DM 合并 OP 的患病率呈现快速上升趋势, 该疾病导致的特征性骨密度(BMD)降低, 骨微结构破坏增加了骨脆性, 从而引起病理性骨折, 已成为临床常见的致残或致死的重要原因<sup>[3-4]</sup>。低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(LRP6)作为 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路的关键受体, 其功能异常已被证实参与 OP、神经退行性疾病等病理过程<sup>[5]</sup>。可溶性核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体(sRANKL)作为核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL)的循环形式, 可以通过特异性结合破骨细胞前体表面的 RANK 受体, 直接调控破骨细胞分化与活化, 其血清水平变化可反映骨吸收状态<sup>[6]</sup>。S100 钙结合蛋白 A6(S100A6)属于 S100 蛋白家族, 可通过与配体结合参与细胞骨架重组、应激反应及信号转导等生物学过程的调控, 在骨代谢疾病中具有重要的病理生理意义<sup>[7]</sup>。基于以上研究, 笔者推测 LRP6、sRANKL、S100A6 可能通过 Wnt 信号抑制、破骨活化、骨基质降解共同加剧 T2DM 合并 OP 患者的骨折风险。因此, 探索 T2DM 合并 OP 患者的特异性预测指标, 对早期识别骨折风险并实施精准干预具有重要意义, 为评估骨折发生、改善患者预后提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 前瞻性选取 2021 年 2 月至 2022 年 5 月本院收治的 172 例 T2DM 合并 OP 患者为研究组。纳入标准: (1)符合 T2DM 诊断标准<sup>[8]</sup>: ①典型症状者, 存在多饮、多尿、多食或不明原因体重下降等症状, 且随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L, 或空腹血糖(FBG) $\geq 7.0$  mmol/L, 或口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 $\geq 11.1$  mmol/L, 或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ ; ②无症状者, 上述指标需改日复测确认; (2)符合 OP 诊断标准<sup>[9]</sup>, 经双能 X 线吸收检测法测定, 腰椎(L1~L4)、股骨颈或全髋部位任一部位 BMD T 值 $\leq -2.5$ ; (3)未进行抗 OP 及降糖治疗; (4)具备完整的基线资料与随访记录。排除标准: (1)其他 T2DM 急性并发症; (2)内分泌系统疾病; (3)急、慢性感染性疾病; (4)骨折病史; (5)1 型糖尿病; (6)恶性肿瘤; (7)重要脏器严重功能障碍; (8)血液系统疾病。另同期选取 172 例单纯 T2DM 患者为对照组。纳入标准: (1)符合 T2DM 诊断标准<sup>[8]</sup>; (2)经骨密度检测确诊无 OP; (3)临床资料完整。排除标准: (1)合并 OP 或骨量减少; (2)其他 T2DM 急性并发症(其余排除标准与研究组相同)。本研究通过本院伦理委员会审核批准(批号: 2021003), 研究对象及家属均知情同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 BMD 检测** 使用双能 X 线吸收仪(GE-Lunar, iDXA)测定 BMD, 患者取标准仰卧位, 扫描腰椎

(L1~L4)及左侧股骨颈, 系统自动生成 BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )。操作中需确保体位无旋转(股骨小转子显影 $\leq 1/2$  颈宽), 手动校正感兴趣区以排除骨赘或钙化干扰。

**1.2.2 血清指标检测** 所有受试者(研究组与对照组)的血清样本均于入组时一次性采集。抽取空腹静脉血 10 mL, 离心处理, 收集上清液, 待测。采用全自动生化分析仪(博科生物, BK-400), 酶法检测 FBG、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平; 采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平; 使用化学发光免疫分析仪(罗氏, Elecsys), 基于电化学发光免疫分析法检测空腹胰岛素, 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平, 具体操作严格遵循相应 ELISA 试剂盒说明书进行, 使用试剂盒信息如下: 人 LRP6(上海科鹿生物科技有限公司, 货号: ELK3363)、人 sRANKL(上海生工生物工程股份有限公司, 货号: D711326)、人 S100A6(上海江莱生物科技有限公司, 货号: JL14385)。反应终止后, 各孔吸光度值由酶标仪(赛默飞, Multiskan FC)测定, 根据各指标对应的标准品浓度与吸光度值绘制标准曲线, 计算血清 LRP6、sRANKL 及 S100A6 水平。

需要特别说明的是, 本研究中所有用于分析的血清指标数据, 包括上述 LRP6、sRANKL、S100A6 及各项代谢指标, 均来源于此次入组时的基线检测。

**1.2.3 随访** 对研究组实施降糖及规范的抗 OP 治疗(主要包括口服/静脉双膦酸盐、活性维生素 D 及钙剂补充等)后, 开展为期 3 年的随访研究。随访方案为: 每 6 个月进行 1 次定期访视, 期间若患者出现新发或加重的局部疼痛等可疑骨折症状, 则触发及时的针对性影像学检查(包括 X 线、CT 及 MRI)。骨折诊断标准参照文献<sup>[10]</sup>, 即 MRI 显示局部骨组织水肿信号, 或 X 线/CT 检查发现明确的骨折线或骨皮质连续性中断。依据随访期间是否发生骨折, 将研究组患者分为骨折组(51 例)、未骨折组(121 例)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS29.0 软件对数据进行处理和分析。呈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; 不呈正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 采用 Pearson 相关分析血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平与 BMD 的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析影响骨折发生的因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平对骨折发生的预测价值, 并通过 De-long 检验对不同曲线下面积(AUC)进行比较。以  $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1** 对照组和研究组一般临床资料和血清中各指标表达水平的比较 与对照组比较,研究组血清 LRP6

水平与 BMD 降低( $P<0.05$ ),而血清 sRANKL、S100A6 水平升高( $P<0.05$ );两组性别、年龄、BMI、T2DM 病程、FPG、HbA1c 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 对照组和研究组一般临床资料和血清中各指标表达水平的比较[ $n(\%)$ 或  $M(P_{25},P_{75})$ 或  $\bar{x}\pm s$ ]

| 项目                      | 对照组( $n=172$ )     | 研究组( $n=172$ )     | $\chi^2/Z/t$ | $P$    |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------|
| 性别                      |                    |                    | 0.768        | 0.381  |
| 男                       | 75(43.60)          | 67(38.95)          |              |        |
| 女                       | 97(56.40)          | 105(61.05)         |              |        |
| 年龄(岁)                   | 65.46(60.12,71.35) | 66.31(61.05,72.84) | 1.105        | 0.269  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.17(21.15,25.32) | 22.82(20.95,24.76) | 1.192        | 0.233  |
| T2DM 病程(年)              | 7.94(6.35,9.68)    | 8.38(6.68,10.42)   | 1.775        | 0.076  |
| FPG(mmol/L)             | 7.72±1.58          | 8.03±1.77          | 1.714        | 0.088  |
| HbA1c(%)                | 8.53±2.09          | 8.94±2.42          | 1.682        | 0.094  |
| LRP6(ng/mL)             | 7.74±1.86          | 5.66±1.31          | 11.991       | <0.001 |
| sRANKL(ng/mL)           | 0.64±0.11          | 0.81±0.15          | 11.986       | <0.001 |
| S100A6(ng/mL)           | 35.19±4.65         | 40.55±5.92         | 9.338        | <0.001 |
| BMD(g/cm <sup>2</sup> ) | 0.92±0.17          | 0.74±0.13          | 11.031       | <0.001 |

**2.2** 血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平与 BMD 的相关性 Pearson 相关分析结果显示,BMD 与血清 LRP6 水平呈正相关( $r=0.569,P=0.002$ ),与 sRANKL、S100A6 水平呈负相关( $r=-0.497,P=0.011,r=-0.551,P=0.004$ )。见表 2。

**2.3** 骨折组和未骨折组的一般临床资料及血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平比较 结果显示,与未骨折组比较,骨折组 T2DM 病程延长,HOMA-IR、血

清 sRANKL、S100A6 水平升高( $P<0.05$ ),血清 LRP6 水平降低( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平与 BMD 的相关性

| 指标     | $r$    | $P$   |
|--------|--------|-------|
| LRP6   | 0.569  | 0.002 |
| sRANKL | -0.497 | 0.011 |
| S100A6 | -0.551 | 0.004 |

表 3 骨折组和未骨折组一般临床资料及血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平比较[ $n(\%)$ 或  $M(P_{25},P_{75})$ 或  $\bar{x}\pm s$ ]

| 项目                      | 未骨折组( $n=121$ )    | 骨折组( $n=51$ )      | $\chi^2/Z/t$ | $P$    |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------|
| 性别                      |                    |                    | 0.408        | 0.523  |
| 男                       | 49(40.50)          | 18(35.29)          |              |        |
| 女                       | 72(59.50)          | 33(64.71)          |              |        |
| 年龄(岁)                   | 65.95(60.54,71.84) | 67.15(61.85,73.26) | 1.182        | 0.238  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.64(20.79,24.56) | 23.26(21.42,25.18) | 1.394        | 0.165  |
| T2DM 病程(年)              | 7.92(6.34,9.65)    | 9.46(7.65,11.82)   | 3.082        | 0.002  |
| FPG(mmol/L)             | 7.91±1.64          | 8.31±1.83          | 1.411        | 0.160  |
| TC(nmol/L)              | 4.35±1.14          | 4.68±1.26          | 1.680        | 0.095  |
| TG(nmol/L)              | 1.42±0.73          | 1.55±0.81          | 1.032        | 0.303  |
| HDL-C(mmol/L)           | 1.15±0.44          | 1.21±0.47          | 0.800        | 0.425  |
| LDL-C(mmol/L)           | 2.48±0.69          | 2.56±0.71          | 0.689        | 0.492  |
| HbA1c(%)                | 8.76±2.24          | 9.37±2.69          | 1.534        | 0.127  |
| HOMA-IR                 | 3.91±0.82          | 5.07±1.36          | 6.884        | <0.001 |

| 续表 3 骨折组和未骨折组一般临床资料及血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平比较[ $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$ ] |                 |               |              |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|--------------|--------|
| 项目                                                                                                | 未骨折组( $n=121$ ) | 骨折组( $n=51$ ) | $\chi^2/Z/t$ | $P$    |
| LRP6(ng/mL)                                                                                       | 6.23±1.45       | 4.32±1.19     | 8.298        | <0.001 |
| sRANKL(ng/mL)                                                                                     | 0.75±0.13       | 0.94±0.18     | 7.769        | <0.001 |
| S100A6(g/cm <sup>2</sup> )                                                                        | 38.16±5.67      | 46.21±6.84    | 7.986        | <0.001 |

**2.4 多因素 Logistic 回归分析影响骨折发生的因素**

将 T2DM 合并 OP 患者是否发生骨折作为因变量, T2DM 病程、HOMA-IR、LRP6、sRANKL、S100A6 作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,LRP6 高表达是影响骨折发生的独立保护因素( $OR=0.806, 95\%CI\ 0.674\sim0.963$ ),sRANKL、S100A6 高表达是影响骨折发生的独立危险因素( $OR=2.917, 95\%CI\ 1.319\sim6.452, OR=2.556, 95\%CI\ 1.243\sim5.258$ ),差异有统计学意义( $P<$

0.05)。见表 4。

**2.5 血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平单独及联合对骨折发生的预测价值**

ROC 曲线结果显示,血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平单独预测骨折发生的 AUC 分别为 0.817、0.830、0.824,而三者联合预测的 AUC 提升至 0.959。De-long 检验进一步证实,联合预测的效能显著优于三者单独预测( $Z_{LRP6-三者联合}=3.919, Z_{sRANKL-三者联合}=3.574, Z_{S100A6-三者联合}=4.197, P<0.05$ )。见表 5、图 1。

| 表 4 多因素 Logistic 回归分析影响骨折发生的因素 |         |       |               |       |             |       |
|--------------------------------|---------|-------|---------------|-------|-------------|-------|
| 影响因素                           | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | OR    | 95%CI       | P     |
| T2DM 病程                        | 0.727   | 0.394 | 3.405         | 2.069 | 0.956~4.479 | 0.065 |
| HOMA-IR                        | 0.901   | 0.471 | 3.656         | 2.461 | 0.978~6.195 | 0.056 |
| LRP6                           | -0.216  | 0.091 | 5.617         | 0.806 | 0.674~0.963 | 0.018 |
| sRANKL                         | 1.071   | 0.405 | 6.987         | 2.917 | 1.319~6.452 | 0.008 |
| S100A6                         | 0.938   | 0.368 | 6.503         | 2.556 | 1.243~5.258 | 0.011 |

| 表 5 血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平单独及联合对骨折发生的预测价值 |             |        |        |       |       |             |        |
|---------------------------------------------|-------------|--------|--------|-------|-------|-------------|--------|
| 项目                                          | 截断值         | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数  | AUC   | 95%CI       | P      |
| LRP6                                        | 5.62 ng/mL  | 74.51  | 82.64  | 0.572 | 0.817 | 0.751~0.872 | <0.001 |
| sRANKL                                      | 0.89 ng/mL  | 68.63  | 91.74  | 0.604 | 0.830 | 0.766~0.883 | <0.001 |
| S100A6                                      | 45.64 ng/mL | 64.71  | 86.78  | 0.515 | 0.824 | 0.759~0.878 | <0.001 |
| 三者联合                                        | —           | 98.04  | 81.82  | 0.799 | 0.959 | 0.918~0.983 | <0.001 |

注:—为此项无数据。

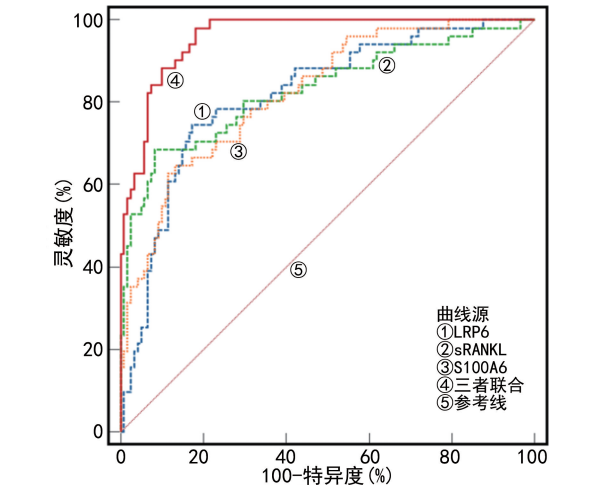


图 1 血清 LRP6、sRANKL、S100A6 水平单独及联合预测骨折发生的 ROC 曲线

**3 讨论**

T2DM 是一种患病率高且治疗颇具挑战性的慢性代谢性疾病,严重影响包括骨骼在内的各种器官的功能<sup>[11]</sup>。T2DM 被认为是诱发 OP 的主要因素,与 OP 的发生发展密切相关,其中高糖微环境的改变、胰岛素抵抗(IR)、微血管病变等均可加剧疾病进展<sup>[12]</sup>。根据相关研究数据显示,T2DM 患者中 50%~66%存在 BMD 降低,其中 20%以上符合 OP 诊断标准。全球每年因 OP 导致的骨折病例超过 900 万例,而 T2DM 合并 OP 患者占比在 40%~60%,该共病状态导致患者不良结局风险加剧,进而使其疾病负担日益凸显<sup>[12-13]</sup>。Armutcu 等<sup>[14]</sup>研究证实,IR 通过多重机制损害 T2DM 患者的骨质量,导致患者骨折风险显著增加。本研究发现,IR 与 T2DM 合并 OP 患者骨折发生密切相关,与上述研究结果一致。

本研究聚焦于探索影响 T2DM 合并 OP 患者骨折发生风险相关的血清指标,这对实施早期干预以改善预后及降低其带来的社会负担至关重要。LRP6 是一种进化保守的单次跨膜蛋白,可以通过介导经典 Wnt 信号传导在脊椎动物胚胎发育及成体组织稳态维持中发挥核心调控作用<sup>[15]</sup>。Hadjjargyrou 等<sup>[16]</sup>研究证实,骨折修复患者 LRP6 被特异性激活并高表达;相反,骨不连患者 LRP6 表达下调,提示其表达不足可能阻碍骨愈合。本研究显示,T2DM 合并 OP 患者血清中 LRP6 水平降低,且发生骨折患者 LRP6 水平进一步降低,其水平与 BMD 呈正相关( $r=0.569$ ,  $P=0.002$ )。提示了 LRP6 参与 T2DM 患者 OP 的发生过程,并与骨折发生密切相关。LRP6 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路调控骨代谢平衡的关键节点,在 T2DM 患者中,其表达下调可导致成骨分化抑制与骨吸收亢进,从而共同推高骨折风险<sup>[17]</sup>。王臣等<sup>[18]</sup>研究发现,血清 LRP6 水平在胫骨骨折延迟愈合患者中低于正常愈合患者,预测骨折愈合的 AUC 为 0.872,其低表达是影响骨折愈合的独立危险因素。本研究显示,LRP6 高表达是影响骨折发生的独立保护因素,且预测骨折发生的 AUC 为 0.817。提示,LRP6 的表达水平对骨折发生具有一定预测价值,可将其作为 T2DM 合并 OP 患者的早期预警指标,并为靶向治疗提供新思路。

RANKL 由成骨细胞、骨细胞及活化的 T 淋巴细胞产生,其可溶性形式 sRANKL 在破骨细胞的活化过程中发挥着核心作用,是一种强效激活因子<sup>[19]</sup>。Kaneko 等<sup>[6]</sup>研究发现,sRANKL 与骨保护素(OPG)比值可反映骨吸收与抑制的平衡状态,该比值升高提示破骨细胞活性增强并导致骨质流失。本研究发现,T2DM 合并 OP 患者血清中 sRANKL 水平升高,在骨折患者中其水平高于未骨折患者,与 BMD 呈负相关( $r=-0.497$ ,  $P=0.011$ ),提示了 sRANKL 高表达可能参与 OP 发生及进展过程,并与骨折发生密切相关。在 T2DM 合并 OP 患者中,高糖与炎症刺激使 sRANKL 异常升高,其可能通过 RANK 受体激活破骨细胞分化,导致骨吸收增强、骨微结构破坏;同时,sRANKL 与 OPG 比值失衡进一步加剧骨代谢失调,显著提升骨折风险<sup>[20]</sup>。王春雨等<sup>[21]</sup>研究发现,合并 OP 的类风湿关节炎(RA)患者血清 sRANKL 水平升高,其水平是影响 OP 发生的重要影响因素,单独评估 OP 发生的 AUC 为 0.809,可用于评估 RA 患者发生骨折风险。本研究发现,sRANKL 高表达是影响 T2DM 合并 OP 患者骨折发生的独立危险因素,且预测的 AUC 为 0.830,特异度为 91.74%。提示,检测血清 sRANKL 水平对评估骨折风险有辅助作用,有望成为骨折发生的标志物。

S100A6 主要分布于细胞质,可通过与钙离子及靶蛋白相互作用,调控细胞增殖、凋亡、周期与分化等多种细胞功能,并参与细胞骨架构成的调节<sup>[22]</sup>。Yang 等<sup>[23]</sup>研究发现,S100A6 在椎间盘退变中表达增加,并通过调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进髓核细胞凋亡,抑制 S100A6 表达可缓解纤维环穿刺性椎间盘退变的进展。本研究发现,血清 S100A6 水平在 T2DM 合并 OP 患者中水平升高,且在骨折患者中水平进一步升高,这提示了血清 S100A6 水平与骨折发生密切相关。S100A6 在 OP 患者中异常高表达,可通过抑制成骨细胞功能,并同时促进破骨活化和基质降解,从双重途径扰乱骨代谢平衡,最终导致骨微结构破坏及骨折风险上升<sup>[24]</sup>。刘洋等<sup>[24]</sup>研究提示,OP 患者血清 S100A6 水平高于非 OP 人群,其高表达是 OP 发生的独立危险因素。本研究在此基础上进一步证实,S100A6 高表达是影响骨折发生的独立危险因素,其预测骨折的 AUC 为 0.824,最佳截断值为 45.64 ng/mL。以上结果提示了血清 S100A6 水平对骨折发生有良好的评估价值,有望为骨折的早期识别提供有价值的参考指标。基于以上研究结果发现,LRP6 低表达导致骨形成减少,sRANKL 过表达促进骨吸收增强,S100A6 高表达加剧骨基质降解,三者的共同作用可能使 T2DM 合并 OP 患者骨折风险进一步增加。为此,本研究将 LRP6、sRANKL 和 S100A6 三项指标纳入联合预测模型,并与各指标单独预测效能进行比较。ROC 曲线结果显示,血清 LRP6、sRANKL、S100A6 联合预测骨折发生的 AUC 为 0.959,灵敏度为 98.04%,优于三者单独预测。提示,对三者进行联合检测对骨折发生有极高的预测价值,有助于早期识别需强化干预的高危患者。

综上所述,T2DM 合并 OP 患者血清中 LRP6 表达下调,sRANKL、S100A6 表达上调,三者与 BMD 显著相关,是影响骨折发生的重要因素,联合检测对 T2DM 患者发生骨折风险有较高的预测价值。本研究结果为进一步探索 T2DM 疾病中胰岛素抵抗与 LRP6、sRANKL、S100A6 表达变化之间的因果关系奠定了坚实的工作基础。然而,研究局限性在于:首先,样本来源于单一中心,且缺乏外部队列与长期随访数据以验证预测模型的普适性与稳定性;其次,本研究仅检测了入组时的基线血清指标,未动态监测随访期间(尤其是骨折发生时)上述分子水平的波动情况,因而无法全面评估其动态变化与骨折事件的关联;此外,在随访期间未能系统监测糖代谢指标(如 HbA1c、FPG),亦未将不同降糖方案作为协变量纳入分析,因而无法完全排除这些临床混杂因素对骨折风险的影响。未来研究将通过多中心合作扩大验证队列,并采用病例对照设计,在随访节点系统采集血清

标本,以分析 LRP6、sRANKL、S100A6 的动态轨迹及其预测价值。同时,将深入探索胰岛素抵抗与上述分子表达变化之间的因果关系及分子作用机制。

# 参考文献

- [1] Li F, Wang Y, Cao J, et al. Integrated analysis of genes shared between type 2 diabetes mellitus and osteoporosis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1388205.
- [2] Cao Y, Dong B, Li Y, et al. Association of type 2 diabetes with osteoporosis and fracture risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2025, 104(6):e41444.
- [3] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109119.
- [4] Li J, Zhou X, Wen J, et al. Establishment and validation of a nomogram clinical prediction model for osteoporosis in senile patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):5343.
- [5] Enayatkhani M, Salimi M, Azadmanesh K, et al. In-silico identification of new inhibitors for Low-density lipoprotein receptor-related protein6 (LRP6) [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2022, 40(10):4440-4450.
- [6] Kaneko K, Kaburaki M, Muraoka S, et al. Effectiveness of daily teriparatide in managing glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic disease patients after switching from bisphosphonate therapy [J]. *Cureus*, 2025, 17(4):e82471.
- [7] Wang Y, Kang X, Kang X, et al. S100A6: molecular function and biomarker role [J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1):78.
- [8] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南 (2022 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(1):2-51.
- [9] 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.
- [10] 中华医学会骨科学分会. 骨质疏松骨折诊疗指南 [J]. *中华骨科杂志*, 2008, 28(10):875-878.
- [11] Li C, Gong H, Shi P, et al. Different forms of regulated cell death in type-2-diabetes-mellitus-related osteoporosis: a focus on mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9):4417.
- [12] Chen Y, Zhao W, Hu A, et al. Type 2 diabetic mellitus related osteoporosis: focusing on ferroptosis [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):409.

- [13] Du A, Xu R, Yang Q, et al. Exploration of shared gene signatures and molecular mechanisms between type 2 diabetes and osteoporosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(9):e18141.
- [14] Armutcu F, McCloskey E. Insulin resistance, bone health, and fracture risk [J]. *Osteoporos Int*, 2024, 35(11):1909-1917.
- [15] Alrefaei A F, Abu-Elmagd M. LRP6 receptor plays essential functions in development and human diseases [J]. *Genes*, 2022, 13(1):120.
- [16] Hadjiargyrou M, Kotsioprifitis M, Lauzier D, et al. Activation of Wnt signaling in human fracture callus and nonunion tissues [J]. *Bone Rep*, 2024, 22:101780.
- [17] van Velsen E F S, Wijnen M, Muradin G S R, et al. Incident vertebral fractures during romosozumab treatment in a patient with a pathogenic LRP5 variant [J]. *JCEM Case Rep*, 2025, 3(1):luae238.
- [18] 王臣, 田彪, 徐贺轩, 等. 血清 LRP6、PTRF 水平对胫骨骨折患者术后骨折愈合情况的预测价值 [J]. *转化医学杂志*, 2025, 14(3):45-49.
- [19] Gerov V, Gerova D, Micheva I, et al. Circulating sRANKL, periostin, and osteopontin as biomarkers for the assessment of activated osteoclastogenesis in myeloma related bone disease [J]. *Cancers*, 2023, 15(23):5562.
- [20] Jiang J, Röper L, Alageel S, et al. Hypoxia preconditioned serum (HPS) promotes osteoblast proliferation, migration and matrix deposition [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7):1631.
- [21] 王春雨, 吴小芬, 杜军, 等. 血清镍纹蛋白样蛋白和可溶性核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体对类风湿关节炎合并骨质疏松症的诊断价值 [J]. *医学研究与战创伤救治*, 2025, 38(3):263-267.
- [22] Zhai Y, Meng F, Li J, et al. Upregulation of S100A6 and its relation with CD34<sup>+</sup> cells apoptosis in high-risk myelodysplastic syndromes patients [J]. *Heliyon*, 2023, 9(8):e18947.
- [23] Yang F, Duan Y, Li Y, et al. S100A6 Regulates nucleus pulposus cell apoptosis via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway: an in vitro and in vivo study [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1):87.
- [24] 刘洋, 王珂, 程刚, 等. 帕金森病伴骨质疏松症患者血清 S100A6、S100A12 水平及其临床意义 [J]. *武警医学*, 2025(4):319-324.

(收稿日期:2025-10-26 修回日期:2026-03-16)