临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003764

# 线粒体相关蛋白IGF-1、MMP-9、PKM在骨质疏松症患者中的临床意义及诊断价值

王思微[1]，姚啸生[2]，戚晓楠[2]，王　禹[2]，崔海舰[2]，曹　奇[1]，赵佳萱[2]
（1.辽宁中医药大学第一临床学院，沈阳　110032；2.辽宁中医药大学附属医院骨一科，沈阳　110032）

**【摘　要】目的：**研究骨质疏松症患者及合并肌少症的骨质疏松症患者临床指标和线粒体相关蛋白的情况，并分析线粒体蛋白在疾病的临床意义。**方法：**选取骨质疏松症患者32例，分为单纯骨质疏松症患者21例，肌少-骨质疏松症患者11例，选取同期对照者16例。检测第1~4腰椎、全腰椎、股骨颈骨及髋部骨密度T值、握力测试、骨骼肌指数（skeletal muscle index，SMI）、步行速度、简易体能状况量表（short physical performance battery，SPPB），酶联免疫吸附实验检测骨钙素（osteocalcin，OC）、Ⅰ型前胶原羧基端前肽（carboxyterminal propeptide of type Ⅰ pmcollagen，PICP）、鸢尾素（Irisin）含量，蛋白质组学方法检测胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factors 1，IGF-1）、基质金属蛋白酶9（matrix metalloproteinase 9，MMP-9）、丙酮酸激酶M（pyruvate kinase M，PKM），将上述指标进行相关性分析，受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析指标对骨质疏松症的诊断效能。**结果：**第1~4腰椎、全腰椎、股骨颈骨、大粗隆、粗隆间骨密度T值，骨质疏松症组、肌少-骨质疏松症组较对照组减低（$F$=13.585、15.899、5.027、8.918、13.685、7.101、19.293、17.542，$P$<0.001、<0.001、0.011、0.001、<0.001、0.002、<0.001、<0.001）；骨质疏松症组、肌少骨质疏松症组SMI值、SPPB积分、OC较对照组减低，肌少-骨质疏松症组较骨质疏松症组减低（$F$=11.746、16.439、29.645，均$P$<0.001）；骨质疏松症组、肌少-骨质疏松症组PICP较对照组增高（$F$=15.542、$P$=0.000）；肌少-骨质疏松症组Irisin较对照组及骨质疏松症组减低（$F$=8.912，$P$=0.001）；握力测试阳性率在分别为0.00%、54.55%、14.29%（$\chi^2$=13.219，$P$=0.001）。骨质疏松组MMP-9、PKM蛋白较对照组增高（Ratio=1.612、1.443；$t$=3.257、3.278；$P$=0.003、0.002）；肌少-骨质疏松组MMP-9、PKM蛋白较对照组增高（Ratio=1.347、1.235；$t$=2.511、2.074；$P$=0.019、0.049），IGF-1蛋白较对照组降低（Ratio=0.670；$t$=-2.618；$P$<0.001）；肌少-骨质疏松组IGF-1蛋白较骨质疏松症组减低（Ratio=0.804；$t$=-5.471；$P$=0.014）。IGF-1与股骨颈骨密度、OC呈正相关（$r$=0.342、0.331，$P$=0.017、0.022），与SMI、握力呈正相关（$r$=0.405、0.546，$P$=0.004、<0.001），与PICP呈负相关（$r$=-0.405，$P$=0.004）；MMP-9与全腰椎骨密度、OC呈负相关（$r$=-0.4395、-0.398，$P$=0.005、0.005）；PKM与握力呈负相关（$r$=-0.339，$P$=0.018）。线粒体蛋白联合OC、PICP、Irisin指标联合检测诊断骨质疏松症曲线下面积（area under the curve，AUC）为0.966，诊断效能高于单一指标。**结论：**骨质疏松症患者不同组别存在IGF-1、MMP-9、PKM的差异变化，且与骨质疏松症及肌少-骨质疏松症其他指标呈一定相关性，多指标联合检测诊断效能较高。

**【关键词】**骨质疏松症；肌少-骨质疏松症；蛋白质组；线粒体；胰岛素样生长因子1；基质金属蛋白酶9；丙酮酸激酶M
**【中图分类号】**R580　　**【文献标志码】**A

# Clinical significance and diagnostic value of mitochondria-related proteins insulin-like growth factor-1, matrix metalloproteinase-9, and pyruvate kinase M in patients with osteoporosis

*Wang Siwei*[1], *Yao Xiaosheng*[2], *Qi Xiaonan*[2], *Wang Yu*[2], *Cui Haijian*[2], *Cao Qi*[1], *Zhao Jiaxuan*[2]
（*1. First Clinical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 2. First Orthopedic Department, The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*）

**【Abstract】*Objective*:** To investigate the clinical indices and mitochondria-related proteins in patients with osteoporosis alone or comorbid with sarcopenia, as well as the clinical significance of mitochondrial proteins in diseases. ***Methods*:** A total of 32 patients with osteoporosis were enrolled, among whom there were 21 patients with simple osteoporosis and 11 patients with osteosarcopenia, and 16 individuals during the same period of time were enrolled as controls. The bone mineral density (BMD) of lumbar vertebrae L1-L4, all lumbar vertebrae, femoral neck, and hip was measured, as well as grip strength, skeletal muscle index (SMI), walking speed, and

**作者介绍：**王思微，Email：527870820@qq.com，研究方向：中医药防治骨质疏松症。
**通信作者：**姚啸生，Email：lnzydb@126.com。
**基金项目：**国家自然科学基金青年基金资助项目（编号：82305275）；辽宁省科技厅联合计划应用基础研究资助项目（编号：2023JH2/101700225）。
**优先出版：**https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250219.1433.002　2025-02-20

Short Physical Performance Battery（SPPB）score; ELISA was used to measure the content of osteocalcin（OC）, procollagen I C-terminal propeptide（PICP）, and irisin, and the proteomics methods were used to measure the levels of insulin-like growth factor-1（IGF-1）, matrix metalloproteinase-9（MMP-9）, and pyruvate kinase M（PKM）. A correlation analysis was performed for the above indicators, and the receiver operating characteristic（ROC）curve was used to investigate their performance in the diagnosis of osteoporosis. ***Results***: Compared with the control group, the osteoporosis group and osteosarcopenia group had significant reductions in the BMD of lumbar vertebrae L1-L4, all lumbar vertebrae, femoral neck, greater trochanter, and intertrochanteric bone（$F$=13.585, 15.899, 5.027, 8.918, 13.685, 7.101, 19.293, and 17.542, $P$<0.001, <0.001, 0.011, 0.001, <0.001, 0.002, <0.001, and <0.001）. The osteoporosis group and osteosarcopenia group had significant reductions in SMI, SPPB score, and OC compared with the control group, and the osteosarcopenia group had significant reductions in these values compared with the osteoporosis group（$F$=11.746, 16.439, and 29.645, all $P$<0.001）. Compared with the control group, the osteoporosis group and osteosarcopenia group had a significant reduction in PICP（$F$=15.542, $P$<0.001）, and the osteosarcopenia had a significant reduction in irisin compared with the other two groups（$F$=8.912, $P$=0.001）. The positive rate of grip strength test was 0.00% in the control group, 54.55% in the osteoporosis group, and 14.29% in the osteosarcopenia group（$\chi^2$=13.219, $P$=0.001）. Compared with the control group, the osteoporosis group had significant increases in MMP-9 and PKM（ratio=1.612 and 1.443, $t$=3.257 and 3.278, $P$=0.003 and 0.002）, and the osteosarcopenia group had significant increases in MMP-9 and PKM（ratio=1.347 and 1.235, $t$=2.511 and 2.074, $P$=0.019 and 0.049）and a significant reduction in IGF-1（ratio=0.670, $t$=-2.618, $P$<0.001）, while compared with the osteoporosis group, the osteosarcopenia group had a significant reduction in IGF-1（ratio=0.804, $t$=-5.471, $P$=0.014）. IGF-1 was positively correlated with BMD and OC（$r$=0.342 and 0.331, $P$=0.017 and 0.022）and was positively correlated with SMI and grip strength（$r$=0.405 and 0.546, $P$=0.004 and <0.001）, and it was negatively correlated with PICP（$r$=-0.405, $P$=0.004）. MMP-9 was negatively correlated with the BMD of all lumbar vertebrae and OC（$r$=-0.4395 and -0.398, $P$=0.005 and 0.005）, and PKM was negatively correlated with grip strength（$r$=-0.339, $P$=0.018）. Mitochondrial proteins combined with OC, PICP, and irisin had an area under the ROC curve of 0.966 in the diagnosis of osteoporosis, with a higher diagnostic efficiency than each index alone. ***Conclusion***: There are differences in IGF-1, MMP-9, and PKM between different groups of osteoporosis patients, which are correlated with other indicators of osteoporosis and osteosarcopenia, and combined measurement of multiple indicators has a relatively high diagnostic efficiency.

**【Key words】**osteoporosis; osteosarcopenia; proteomics; mitochondria; insulin-like growth factor-1; matrix metalloproteinase-9; pyruvate kinase M

骨质疏松症（osteoporosis, OP）以骨量减少、骨密度减低、骨质微观结构改变，导致骨骼的脆性增加，易于发生骨折为主要病理改变。骨质疏松患者常伴有肌肉减少的表现，随着人口老龄化的不断深化，骨质疏松症和肌少症共存共病的情况不断被挖掘，肌肉与骨骼在生理上关系密切，二者相互作用，包括肌肉含量减少对骨再生刺激减弱，以及骨骼与肌肉的内分泌、旁分泌介导肌-骨之间的串扰，影响疾病的发生，两者共病常比单一患病情况更为严重[1-2]。Binkley N 等[3]提出肌少-骨质疏松症的概念，对肌-骨共病的整体认识和综合评估提供新的思路。

线粒体是参与能量代谢重要的细胞器，在维持骨骼肌与骨代谢中能量转化及骨结构稳定中具有重要意义，而骨骼、肌肉疾病患者中，骨骼肌线粒体产能减低、凋亡活性增加及大量氧化活性物质积蓄，成骨细胞分化受抑制[4]。线粒体功能障碍导致的成骨、成肌调控失衡，“肌骨-线粒体”网络成为疾病关键调控靶点[5]。胰岛素样生长因子 1（insulin-like growth factors 1, IGF-1）是骨重塑、代谢、维持肌肉质量的重要调节因子，通过胰岛素/IGF-1 轴在转录水平上调控线粒体功能[6]。基质金属蛋白酶 9（matrix metalloproteinase 9, MMP-9）、丙酮酸激酶 M（pyruvate kinase M, PKM）被认为是参与线粒体代谢及氧化应激的分子，在骨质疏松患者中存在差异表达[7]，上述 3 个线粒体相关蛋白在线粒体质量控制、线粒体自噬中具有重要意义，影响肌-骨骼疾病深入机制探讨显得尤为重要。本研究旨在探讨 IGF-1、MMP-9、PKM 在骨质疏松症中及肌少-骨质疏松症中表达差异，与疾病相关临床指标进行分析，评估疾病状态下线粒体蛋白变化，为线粒体影响疾病发生发展提供新线索。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2023 年 12 月至 2024 年 5 月在辽宁中医药大学附属

医院骨一科就诊的老年患者。纳入标准：①符合《原发性骨质疏松症诊疗指南（2022）》诊断标准的骨质疏松症患者[8]；②自愿配合检查的患者。排除标准：①合并严重的肝、肾及心肺功能不全、风湿免疫疾病、内分泌疾病患者和继发性骨质疏松患者；②有遗传性肌肉性疾病或其他神经肌肉疾病患者；③1个月内服用过影响骨骼、肌肉代谢的药物；④合并恶性肿瘤患者；⑤患有精神类疾病不能配合者。按照标准，纳入骨质疏松症患者32例，同期选择不存在骨骼、肌肉疾病的患者作为健康对照16例。所有研究对象均签订知情同意书，并通过医院伦理委员会审批[伦理批号：2023045FS（KT）-016-02]。按照2019年亚洲肌少症工作组及《肌少-骨质疏松症专家共识》诊断标准[9-10]，将上述研究对象分为骨质疏松组21例、肌少-骨质疏松组11例、对照组16例，年龄60～82岁，平均（71.17±10.25）岁。

1.2 临床资料收集

1.2.1 骨质疏松症指标检测 应用双能X线吸收测定法（dual energy X-ray absorptiometry，DXA）检测患者骨密度，选取第1~4腰椎、全腰椎、股骨颈及髋部骨密度T值，以股骨颈部位骨密度T值为诊断标准：T≥-1.0为正常值；-2.5<T<-1.0为骨量减少；T≤-2.5为骨质疏松；T≤-2.5合并脆性骨折为严重骨质疏松。

1.2.2 肌少症指标检测 检测研究对象肌力、肌量和肌功能，其中肌力以握力测试表示，使用电子握力计检测上肢肌肉力量，方法为嘱患者使用优势手臂检测最大力度，2次结果取平均值，以男性<28 kg、女性<18 kg定义为阳性；肌量以骨骼肌指数（skeletal muscle index，SMI）表示，使用生物电阻抗（bioelectrical impedance analysis，BIA）法检测；肌功能以步行速度、SPPB简易体能状况量表中所含的内容综合评分表示[9]，步行速度为患者走完6 m所需时间。

1.3 临床指标的检测

1.3.1 样本采集 上述研究对象清晨空腹采集5 mL静脉血，采用乙二胺四乙酸二钾抗凝，摇匀静置2 min后1 000×*g*离心15 min，取上清分装至2个洁净2 mL EP管中，在-80 ℃冰箱中保存供后续使用。

1.3.2 酶联免疫吸附实验 检测骨钙素（osteocalcin，OC）、Ⅰ型前胶原羧基端前肽（carboxyterrninal propeptide of type Ⅰ pmcollagen，PICP）、鸢尾素含量，将上述收集好的血清按照试剂盒说明书操作，应用酶标仪（SpectraMaxiD3，美国/Molecular Devices）检测吸光度值，操作前严格按照五点定标，同时确保3个水平质控在控。

1.4 蛋白组学检测

1.4.1 蛋白质的提取 取出冻存血清，放置于冰中溶化，在4 ℃环境，以12 000×*g*离心10 min，吸取上清至另1个洁净2 mL EP管中，使用BCA法检测蛋白浓度。

1.4.2 胰酶酶解 取出高速离心后血液样本50 μL，放置于洗涤完磁性纳米材料（PTM-00F13303，杭州景杰生物科技有限公司）中，室温下混匀37 ℃孵育1 h，洗涤磁珠3次。加入50 μL缓冲液，在94 ℃预热15 min，之后加入配置好的胰蛋白酶进行酶解，除去盐分后真空状态下保存供后续分析。

1.4.3 液相色谱-质谱联用法分析 肽段先应用液相色谱仪（EASY-nLC 1000，美国/Thermo Scientific）分离后被注入NSI离子源中电离，应用质谱仪（Orbitrap Exploris 480，美国/Thermo Scientific）进行分析，一级和二级质谱分别设置不同的扫描范围和分辨率，采用数据非依赖型扫描程序模式收集数据。

1.5 统计学方法

应用SPSS 25.0软件进行数据的统计学分析，符合正态分布的计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，2组间比较使用*t*检验，多组间比较使用方差分析，计数资料用率表示，比较采用卡方分析，蛋白组学蛋白检测结果用相对定量值计算组间Ratio值，再进行*t*检验，用Pearson相关性分析比较指标间的相关性，应用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析单个指标及联合指标诊断骨质疏松的曲线下面积（area under the curve，AUC）、截断值（cut-off value）、灵敏度、特异度。检验水准$\alpha$=0.05。

## 2 结 果

2.1 不同组别临床指标分析

不同组别间临床指标结果显示，第1~4腰椎、全腰椎、髋部股骨颈、大粗隆及粗隆间骨密度T值、SMI、SPPB积分、OC、PICP及Irisin在不同组别间有较为明显差异。其中第1~4腰椎、全腰椎、股骨颈骨、大粗隆、粗隆间骨密度T值，骨质疏松症组、肌少-骨质疏松症组较对照组减低（*F*=13.585、15.899、5.027、8.918、13.685、7.101、19.293、17.542，*P*<0.001、<0.001、0.011、0.001、<0.001、0.002、<0.001、<0.001）；骨质疏松症组、肌少骨质疏松症组SMI值、SPPB积分、OC较对照组减低，肌少-骨质疏松症组较骨质疏松症组减低（*F*=11.746、16.439、29.645，均*P*<0.001）；骨质疏松症组、肌少-骨质疏松症组PICP较对照组增高（*F*=15.542、*P*<0.001）；肌少-骨质疏松症组Irisin较对照组及骨质疏松症组减低（*F*=8.912，*P*=0.001）；握力测试阳性率在3组间分别为0.00%、54.55%、14.29%，差异有统计学意义（$\chi^2$=13.219，*P*=0.001）。见表1。

2.2 蛋白质组学检测线粒体蛋白

蛋白质组检测3个线粒体相关蛋白，蛋白编码为P05019、P14780、P14618，编码基因为*IGF-1*、*MMP-9*、*PKM*。不同组别间比较结果：与对照组相比，骨质疏松症组MMP-9、PKM蛋白明显增高（Ratio=1.612、1.443；*t*=3.257、3.278；*P*=0.003、0.002），肌少-骨质疏松症组MMP-9、PKM蛋白增高（Ratio=1.347、1.235；*t*=2.511、2.074；*P*=0.019、0.049），IGF-1蛋白明显降低（Ratio=0.670；*t*=-2.618；*P*<0.001）；与骨质疏松症组相比，肌少-骨质疏松症组IGF-1蛋白明显减低（Ratio=0.804；*t*=-5.471；*P*=0.014）。见表2。

2.3 临床指标与线粒体相关蛋白之间的相关性分析

对全腰椎、股骨颈骨密度T值、四肢骨骼肌SMI、握力、OC、PICP、鸢尾素与3种线粒体相关蛋白进行相关性分析，其中IGF-1与股骨颈骨密度、OC呈正相关（$r$=0.342、0.331，$P$=0.017、0.022），与SMI、握力呈正相关（$r$=0.405、0.546，$P$=0.004、<0.001），与PICP呈负相关（$r$=−0.405，$P$=0.004）；MMP-9与全腰椎骨密度、OC呈负相关（$r$=−0.395、−0.398，$P$=0.005、0.005）；PKM与握力呈负相关（$r$=−0.339，$P$=0.018）。见表3。

2.4 线粒体蛋白联合诊价值

以骨质疏松症患者为阳性样本，非骨质疏松症患者为阴性样本，绘制ROC曲线结果显示：OC曲线下面积为0.911，Cut-off值为19.28 ng/mL，灵敏度为0.844，特异度为0.875；PICP曲线下面积为0.875，Cut-off值为31.30 ng/mL，灵敏度为0.781，特异度为0.938；Irisin曲线下面积为0.675，Cut-off值为306.03 ng/mL，灵敏度为0.594，特异度为0.813；IGF-1曲线下面积为0.782，Cut-off值为99 433.23，灵敏度为0.719，特异度为0.875；MMP-9曲线下面积为0.773，Cut-off值为410.80，灵敏度为0.875，特异度为0.625；PKM曲线下面积为0.786，Cut-off值为345 661.94，灵敏度为0.719，特异度为0.750；以上6种指标联合检测AUC为0.966，灵敏度为0.945，特异度为0.972。见图1。

**表1 不同组别间骨骼、肌肉及临床指标结果（$\bar{x}\pm s$；%）**

| 项目 | 对照组（$n$=16） | 骨质疏松症组（$n$=21） | 肌少-骨质疏松症组（$n$=11） | $F/\chi^2$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 骨密度$L_1$-T值 | 0.01 ± 0.00 | −2.36 ± 0.95[b] | −2.32 ± 0.41[b] | 13.585 | <0.001 |
| 骨密度$L_2$-T值 | −0.14 ± 0.07 | −2.48 ± 0.82[b] | −2.46 ± 0.46[b] | 15.899 | <0.001 |
| 骨密度$L_3$-T值 | 0.52 ± 0.12 | −1.26 ± 0.46[b] | −2.37 ± 0.75[b] | 5.027 | 0.011 |
| 骨密度$L_4$-T值 | 0.19 ± 0.05 | −2.00 ± 0.49[b] | −2.45 ± 0.99[b] | 8.918 | 0.001 |
| 全腰椎骨密度-T值 | 0.31 ± 0.01 | −1.87 ± 0.48[b] | −2.37 ± 0.50[b] | 13.685 | <0.001 |
| 股骨颈骨密度-T值 | −0.05 ± 0.01 | −1.10 ± 0.27[b] | −1.58 ± 0.36[b] | 7.101 | 0.002 |
| 大粗隆骨密度-T值 | 0.66 ± 0.17 | −1.14 ± 0.39[b] | −1.49 ± 0.31[b] | 19.293 | <0.001 |
| 粗隆间骨密度-T值 | 0.49 ± 0.10 | −1.46 ± 0.48[b] | −2.10 ± 0.83[b] | 17.542 | <0.001 |
| SMI（四肢骨骼肌）（kg/m$^2$） | 7.09 ± 1.13 | 6.39 ± 0.71[a] | 5.50 ± 0.50[bd] | 11.746 | <0.001 |
| 握力测试（阳性百分比） | 0.00 | 54.55 | 14.29[bd] | 13.219 | 0.001 |
| SPPB积分 | 11.75 ± 0.45 | 10.48 ± 1.54[a] | 8.45 ± 2.16[bd] | 16.439 | <0.001 |
| OC（ng/mL） | 25.51 ± 4.66 | 17.74 ± 2.87[a] | 15.55 ± 2.44[bc] | 29.645 | <0.001 |
| PICP（ng/mL） | 27.47 ± 4.02 | 33.69 ± 3.93[b] | 35.08 ± 4.02[b] | 15.542 | <0.001 |
| Irisin（ng/mL） | 317.64 ± 18.05 | 309.68 ± 21.72 | 279.26 ± 34.17[bd] | 8.912 | 0.001 |

注：a，与对照组比较，$P$<0.05；b，与对照组比较，$P$<0.01；c，与骨质疏松组比较，$P$<0.05；d，与骨质疏松组比较，$P$<0.01

**表2 不同组别间线粒体相关蛋白结果（$\bar{x}\pm s$）**

| 蛋白编码 | 基因名称 | 对照组（$n$=16） | 骨质疏松症组（$n$=21） | 肌少-骨质疏松症组（$n$=11） | Ratio[a] | $P$值[a] | Ratio[b] | $P$值[b] | Ratio[c] | $P$值[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P05019 | *IGF-1* | 115 779.49 ± 21 140.92 | 97 670.42 ± 31 299.53 | 78 058.35 ± 10 207.05 | 0.841 | 0.054 | 0.670 | <0.001 | 0.804 | 0.014 |
| P14780 | *MMP-9* | 392.44 ± 126.88 | 631.74 ± 271.47 | 527.33 ± 151.22 | 1.612 | 0.003 | 1.347 | 0.019 | 0.840 | 0.248 |
| P14618 | *PKM* | 244 959.94 ± 66 388.96 | 351 660.27 ± 116 312.01 | 302 181.17 ± 76 140.31 | 1.443 | 0.002 | 1.235 | 0.049 | 0.863 | 0.214 |

注：a，骨质疏松症组与对照组比较；b，肌少-骨质疏松症组与对照组比较；c，肌少-骨质疏松症组与骨质疏松症组比较

**表3 临床指标与线粒体相关蛋白之间的相关性分析**

| 项目 | IGF-1 | | MMP-9 | | PKM | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $r$值 | $P$值 | $r$值 | $P$值 | $r$值 | $P$值 |
| 全腰椎骨密度-T值 | 0.174 | 0.236 | −0.395 | 0.005 | −0.216 | 0.140 |
| 股骨颈骨密度-T值 | 0.343 | 0.017 | −0.208 | 0.155 | 0.015 | 0.917 |
| SMI（四肢骨骼肌）（kg/m$^2$） | 0.405 | 0.004 | −0.026 | 0.862 | −0.206 | 0.160 |
| 握力（kg） | 0.546 | 0.000 | −0.073 | 0.621 | −0.339 | 0.018 |
| OC（ng/mL） | 0.331 | 0.022 | −0.398 | 0.005 | −0.245 | 0.094 |
| PICP（ng/mL） | −0.405 | 0.004 | 0.178 | 0.226 | 0.251 | 0.085 |
| Irisin（ng/mL） | 0.129 | 0.382 | −0.139 | 0.345 | 0.174 | 0.236 |

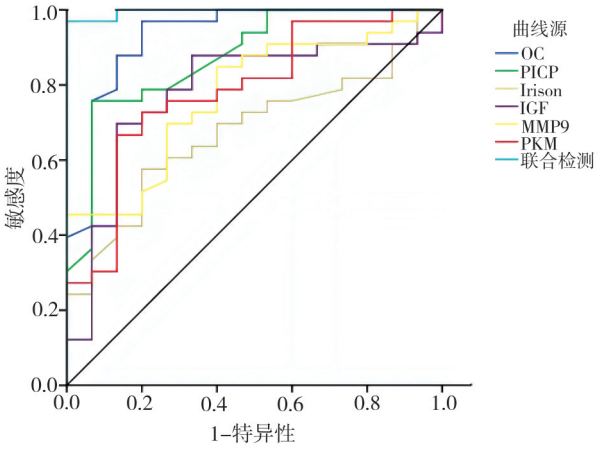



**图1　相关指标单独及联合检测的ROC曲线**

## 3　讨　论

肌肉骨骼由于其相近的解剖学关系，彼此牵制的机械作用为骨骼肌细胞、成骨及破骨细胞的生物网格提供动力，肌肉是负荷应用者，而骨骼提供附着部位，较单纯的骨质疏松症，合并肌少症的患者具有更高的虚弱、跌倒及骨折风险[11-12]。本研究综合评估骨质疏松症与肌少-骨质疏松症患者的临床指标、生化指标，结果显示：肌少-骨质疏松症患者与骨质疏松症患者相比并未有明显变化，肌少-骨质疏松症患者有明显的肌力减低，肌量减少，肌功能下降，OC及PICP均为骨形成的特异性标志物[13]，在骨质疏松症及肌少-骨质疏松症患者中均明显减低，而肌少-骨质疏松症患者较单纯骨质疏松症患者OC更低，提示肌少可能影响成骨细胞的合成及功能状态，肌肉骨骼的“串扰”可能是肌骨疾病严重程度的影响因素之一。对老年超重的男性患者研究发现，其髋部肌量与骨钙素成正相关，且是肌量的独立影响因素[14]。同时，这种“串扰”还体现在成肌细胞来源的外泌体PRRX2促进成骨细胞分泌OC介导成骨细胞分化[15]。运动后骨骼肌产生的肌动蛋白Irisin是近年来肌骨疾病中的明星分子，本研究中肌少-骨质疏松症患者Irisin明显减低，也与课题组前期研究结果一致[16]。Irisin可作为治疗肌少-骨质疏松症患者的潜在靶点[17]。

线粒体作为机体最重要的能量代谢细胞器，在骨骼肌肉能量提供、生物合成、信息传递、活性氧（reactive oxygen species，ROS）合成过程发挥重要功能，衰老等原因介导的骨骼肌肉系统退行性疾病中存在骨骼肌线粒体产能减低、凋亡活性增加及大量氧化活性物质积蓄，存在成骨细胞分化受抑制、破骨细胞形成，加速骨流失，线粒体功能障碍导致肌骨关系网络失衡，成为疾病发生的重要环节[18-20]。本文选取3种关键线粒体相关蛋白，其中MMP-9是明胶酶类的基质金属蛋白酶家族的一种，通过调控细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的降解影响生物功能，其可能与骨骼肌细胞的生长发育有关，在肌肉细胞炎症与高氧化应激反应中上调，同时其可能参与破骨细胞的分化，在破骨细胞中高表达，可能参与破骨细胞降解骨基质成分[21-22]。MMP-9可通过减少线粒体自噬对受损线粒体的清除而影响疾病进展[23]。类胰岛素生长因子IGF-1是一种蛋白质类激素，对生长激素（growth hormone，GH）有负反馈作用，胰岛素/IGF-1受体途径是肌少症等衰老性疾病线粒体功能障碍的重要途径靶点，丙酮酸激酶是糖酵解途径重要的限速酶，其同工酶PKM在消除ROS、维持线粒体功能稳态、改善线粒体功能方面具有一定作用[24-26]。本研究显示，疾病组存在以上3种蛋白的差异性变化，且在肌少-骨质疏松症组更为明显，MMP-9与骨密度等骨质疏松指标存在相关性，PKM仅与握力有相关性，IGF-1与骨质疏松及肌少指标均存在一定相关性，线粒体代谢调节骨骼肌肉发育可能是一种内在机制。此外，本研究进一步探讨3种线粒体蛋白联合骨质疏松症及肌少-骨质疏松症常见血清学指标的诊断效能，显示联合检测有较高的灵敏度及特异度，提示疾病与线粒体存在密切关系的同时解释3种线粒体相关蛋白可能为疾病诊断潜在标志物。

综上所述，单纯骨质疏松症与合并肌少的骨质疏松症患者有不同程度的线粒体相关蛋白的差异表达，且这种差异性与患者临床相关指标具有相关性，MMP-9、IGF-1、PKM蛋白可能是肌肉骨骼疾病的关键靶点，但本研究仍存在样本量较少、缺乏单纯肌少症患者组等问题，接下来将深入探讨上述线粒体关键蛋白对疾病影响的机制研究，为骨质疏松症在线粒体能量代谢及肌骨间“串扰”等方面机制探索提供数据支撑。

## 参　考　文　献

[1]　Isaacson J，Brotto M. Physiology of mechanotransduction：how do muscle and bone “talk” to one another?[J]. Clin Rev Bone Miner Metab，

2014,12(2):77-85.

[2] Fatima M, Brennan-Olsen SL, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis,2019,11:1759720X19867009.

[3] Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a Name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?"[J]. Osteoporos Int,2013,24(12):2955-2959.

[4] Yan CL, Shi Y, Yuan LQ, et al. Mitochondrial quality control and its role in osteoporosis[J]. Front Endocrinol,2023,14:1077058.

[5] 黄佳纯,黄宏兴,万 雷,等.脾肾-肌骨-线粒体理论探析[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(12):1844-1847.

Huang JC, Huang HX, Wan L, et al. Analysis of the theory of spleen-kidney-musculoskeletal-mitochondria[J]. Chin J Osteoporos,2021,27(12):1844-1847.

[6] Bhardwaj G, Penniman CM, Klaus K, et al. Transcriptomic regulation of muscle mitochondria and calcium signaling by insulin/IGF-1 receptors depends on FoxO transcription factors[J]. Front Physiol, 2021, 12:779121.

[7] Li ZL, Wang B, Wang RY, et al. Identification of *PKM2* as a pyroptosis-related key gene aggravates senile osteoporosis *via* the NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway[J]. Int J Biochem Cell Biol,2024,169:106537.

[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].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2022,15(6):573-611.

Chinese Society of Osteoporosis And Bone Mineral Research. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022)[J]. Chin J Osteoporos Bone Miner Res,2022,15(6):573-611.

[9] 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.

[10] 黄宏兴,史晓林,李盛华,等.肌少-骨质疏松症专家共识[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(11):1561-1570.

Huang HX, Shi XL, Li SH, et al. Sarcopenia-osteoporosis expert consensus[J]. Chin J Osteoporos,2022,28(11):1561-1570.

[11] Li GB, Zhang L, Wang DE, et al. Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarco-osteoporosis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9):14262-14273.

[12] Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences[J]. Metabolism,2023,144:155533.

[13] 张萌萌,徐又佳,侯建明,等.骨质疏松实验室诊断及影响因素专家共识2022[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(9):1249-1259.

Zhang MM, Xu YJ, Hou JM, et al. Expert consensus on laboratory diagnosis and influencing factors of osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos, 2022,28(9):1249-1259.

[14] 王 青,邓 慧.超重老年男性骨钙素与肌量的相关性研究[J].实用老年医学,2024,38(5):482-485.

Wang Q, Deng H. Correlation between serum osteocalcin and muscle mass in overweight elderly male[J]. Pract Geriatr,2024,38(5):482-485.

[15] Li YC, Wang XX, Pan CY, et al. Myoblast-derived exosomal Prrx2 attenuates osteoporosis *via* transcriptional regulation of lncRNA-MIR22HG to activate Hippo pathway[J]. Mol Med,2023,29(1):54.

[16] 路 翀,郑 浩,杨鹍祥,等.基于"脾肾相关"理论探讨鸢尾素在肌少-骨质疏松症中的作用机制[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(10):1507-1513.

Lu C, Zheng H, Yang DX, et al. Exploration of the mechanism of irisin in sarcopenia-osteopenia based on the spleen-kidney correlation theory [J]. Chin J Osteoporos,2022,28(10):1507-1513.

[17] Sheng RW, Cao MM, Song MY, et al. Muscle-bone crosstalk *via* endocrine signals and potential targets for osteosarcopenia-related fracture[J]. J Orthop Translat,2023,43:36-46.

[18] Yang YB, Li TY, Li ZB, et al. Role of mitophagy in cardiovascular disease[J]. Aging Dis,2020,11(2):419-437.

[19] Shares BH, Busch M, White N, et al. Active mitochondria support osteogenic differentiation by stimulating β-catenin acetylation[J]. J Biol Chem,2018,293(41):16019-16027.

[20] Dobson PF, Dennis EP, Hipps D, et al. Mitochondrial dysfunction impairs osteogenesis, increases osteoclast activity, and accelerates age related bone loss[J]. Sci Rep,2020,10(1):11643.

[21] Souza LB, Maziero C, Lazzarin MC, et al. Presence of metalloproteinases 2 and 9 and 8-OHdG in the fibrotic process in skeletal muscle of Mdx mice[J]. Acta Histochem,2020,122(1):151458.

[22] 张媛媛,何嘉承,林 煜,等.健骨颗粒含药血清对体外破骨细胞 CAⅡ、CK、MMP-9 mRNA 表达的影响[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(12):1436-1440.

Zhang YY, He JC, Lin Y, et al. Effect of Jiangu granule containing serum on the mRNA expression of CA Ⅱ/CK/MMP-9 mRNA in osteoclasts *in vitro*[J]. Chin J Osteoporos,2015,21(12):1436-1440.

[23] Lin C, Wu W, Lu H, et al. MMP-9 inhibitor GM6001 prevents the development of ssTBI-induced Parkinson's disease *via* the autophagy pathway[J]. Cell Mol Neurobiol,2021,41(8):1651-1663.

[24] Cheng YY, Li WQ, Gui RR, et al. Dual characters of GH-IGF1 signaling pathways in radiotherapy and post-radiotherapy repair of cancers[J]. Front Cell Dev Biol,2021,9:671247.

[25] Christian CJ, Benian GM. Animal models of sarcopenia[J]. Aging Cell,2020,19(10):e13223.

[26] Ren RY, Guo JC, Shi J, et al. PKM2 regulates angiogenesis of VR-EPCs through modulating glycolysis, mitochondrial fission, and fusion[J]. J Cell Physiol,2020,235(9):6204-6217.

（**收稿**:2024-09-04;**修回**:2024-12-11;**录用**:2024-12-20）

（责任编辑:曾 玲）

本文引用格式:

王思微,姚啸生,戚晓楠,等.线粒体相关蛋白IGF-1、MMP-9、PKM在骨质疏松症患者中的临床意义及诊断价值[J].重庆医科大学学报,2025,50(12):1723-1728.