

2型糖尿病骨折患者肿瘤坏死因子- α 上调机制的相关研究

孙明启,张葆鑫,马超,刘广辉*

(内蒙古医科大学第二附属医院 创伤一科,内蒙古 呼和浩特 010020)

摘要:目的:探讨2型糖尿病(T2DM)骨折患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)上调机制,为今后研究炎症因子和趋化因子对T2DM骨折患者愈合的作用打下基础。方法:随机将我院收治的患者分为T2DM骨折组(28例)、非T2DM骨折组(25例)和T2DM非骨折组(22例)。采用酶联免疫吸附法分别测定3组患者入院时血浆中血清C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、血清调节活化正常T细胞表达和分泌因子(RANTES)、干扰素诱导蛋白10(IP-10)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的含量并进行统计分析。结果:入院时对三组研究对象的一般资料和血糖水平比较,各组间差异均无统计学意义。血清hsCRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IP-10, RANTES, IL-8, 和 MCP-1 的水平在T2DM骨折组中有高于另外两组,且各个研究组间比较差异均有统计学意义。结论:T2DM骨折患者炎症因子和趋化因子的上调可能是影响骨折延迟愈合甚至不愈合的重要因素。

关键词:2型糖尿病;骨折;炎症趋化因子;肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R602

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2021)06-0635-04

骨折的愈合过程受到很多种环节和因素影响,其中,主要的过程有诱导期、炎症期、软骨痂和硬骨痂期及骨重建期,此过程中任一环节发生相应障碍即可影响骨折愈合。骨折一旦发生,骨质破坏处附近的骨髓间充质干细胞在各种炎症因子和其他细胞因子的作用下分化为成骨细胞。但是,骨细胞转化调节的过程复杂,其完整机制目前尚不明确^[1-4]。国际糖尿病联盟数据显示,随着我国生活水平的提高,我国糖尿病患者人数居世界首位^[5]。糖尿病易致多器官受累,糖尿病患者长期高血糖水平可刺激微血管损伤,可能会出现视网膜微血管出血、肾血管性肾衰竭等疾病^[6],同样也容易出现骨质疏松^[7],并且更容易诱发骨折。骨折后高血糖环境下的骨折断端微血管功能不良,骨折修复缺乏充足的营养,还可发生骨折不愈合^[8]。因此,骨折患者合并糖尿病在临床上多因血糖控制不佳最终导致骨不连、骨折延迟愈合甚至假关节的形成。因此,如果能从分子机制上寻求提高糖尿病骨折愈合疗效的因素,具有极高的临床实用价值。由巨噬细胞分泌的TNF- α 具有促进免疫因子分泌和免疫应答的作用,还能够刺激成纤维细胞的修复与增殖等作用^[9-12]。有研究发现,糖尿病骨折愈合过程与肿瘤坏死因子

水平上调关系尤为密切^[13]。

因此通过检测T2DM患者骨折后静脉血清中hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IP-10、RANTES、IL-8和MCP-1的含量,并与另外两组研究对象两两比较,为今后研究炎症因子和趋化因子对T2DM骨折患者愈合的作用打下基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取2018-03~2019-09在内蒙古医科大学第二附属医院创伤骨科门诊就诊的患者,T2DM骨折患者28例(其中股骨骨折为11例、胫骨骨折为6例、胫腓骨骨折为11例),非T2DM骨折患者25例(其中股骨骨折为9例、胫骨骨折为4例、胫腓骨骨折为12例);糖尿病非骨折患者22例。本研究已通过内蒙古医科大学第二附属医院伦理委员会审批。

1.2 实验方法

抽取3组患者空腹静脉血液。离心处理血标本分离出血清,采用酶联免疫吸附试验检测观察对象血中TNF- α 、hCRP、IL-1 β 、IL-6、RANTES、IP-10、IL-8和MCP-1的含量。实验步骤严格按照酶联免

收稿日期:2021-09-29;修回日期:2021-10-27

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2017MS(LH)0844)

作者简介:孙明启(1979-),男,内蒙古医科大学第二附属医院创伤一科副主任医师。

通信作者:刘广辉,主任医师,E-mail:58000892@qq.com 内蒙古医科大学第二附属医院创伤一科,010020

疫吸附试验说明书操作步骤进行。

1.3 统计学分析

所有的检验数据均采用SPSS 13.0软件进行处理,计量资料统计结果用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各观察组组间比较采用方差分析方法处理。采用 t 检验对实验结果的数据进行分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

血清hsCRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IP-10、RANTES、IL-8和MCP-1的水平均为T2DM骨折组高于T2DM非骨折组和骨折非T2DM组,组间比较差异均有统计学意义(见图1-4)。

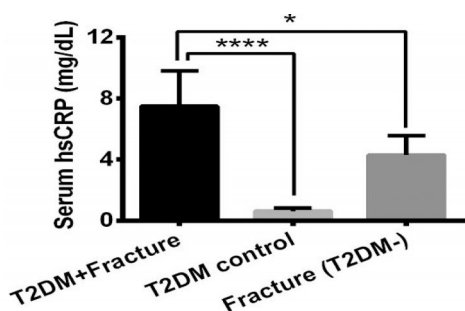


图1 组间血清hsCRP含量比较, $P * < 0.05$, $P **** < 0.0001$ 。

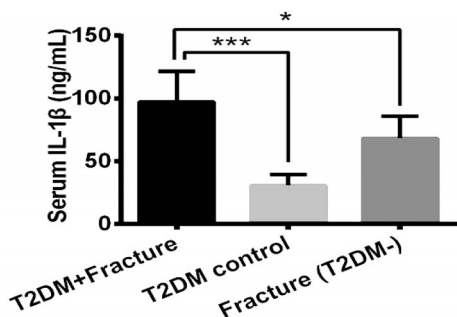


图2 组间血清IL-1 β 含量比较, $P * < 0.05$, $P *** < 0.0001$ 。

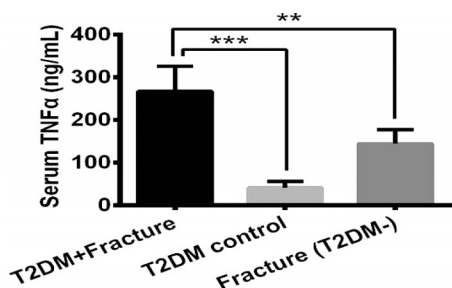


图3 组间血清TNF- α 含量比较, $P ** < 0.01$, $P *** < 0.0001$ 。

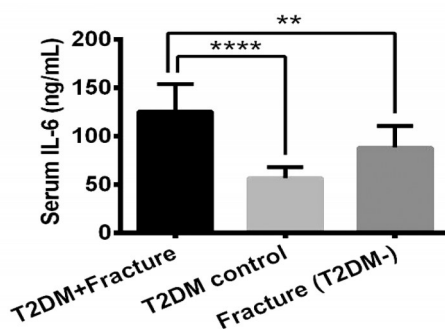


图4 组间血清IL-6含量比较, $P ** < 0.01$, $P **** < 0.0001$ 。

3 讨论

骨折愈合过程其实就是人体生理胚胎发育骨形成过程的复制,它也是多种细胞与细胞外基质的改变。人体内有多种参与信号传递的重要分子,我们此次课题研究的细胞因子和炎症因子均参与细胞的分化、增殖、凋亡及细胞基质代谢等多方面调控^[14]。在骨折患者机体的大环境以及骨折处的局部微环境中,也有相应的细胞因子参与到骨折愈合的各个阶段,并调节、影响骨折愈合过程,且其表达水平也随之代偿而发生变化,从而影响骨折愈合过程。随着科研人员对骨折愈合的不断探索,人们逐渐认识骨折愈合过程中细胞因子和炎症因子的重要作用^[15]。

骨折愈合过程非常复杂,涉及组织、细胞和分子水平的复杂生物学活动,受机械和生物因素的影响^[16]。虽然众多科研人员对骨折愈合过程中多种细胞因子和炎症因子所产生的作用机制进行了不断的探索,且部分影响因子已经应用于临床,但各类因子对骨折愈合过程中作用细胞的增殖、分化以及愈合过程中分别独立产生的作用机制,尤其各类因子间的相互作用仍不清晰^[17,18],这些尚无定论的问题便是此后科研中需要重点探索的领域。另外,对于在骨折愈合过程中如何应用生长因子及最佳因子间联合治疗剂量等问题,均需更有力的实验数据来补充,为骨折患者治疗中促进骨折愈合提供最佳的治疗指南。

糖尿病是一种多器官受高血糖环境影响的全身性代谢性疾病,高血糖微环境不利于成骨细胞进行分化,多易导致骨质疏松,也容易诱发骨折,同时骨折后高血糖环境下的骨折断端微血管功能不良,骨折修复缺乏充足的营养,同样也可以引起严重的骨折不愈合^[19,20]。TNF- α 的信号通路能够促进骨吸

收,同时也能够激活破骨细胞的功能。而在糖尿病患者体内,高血糖会促进破骨细胞分化,从而抑制糖尿病骨折病人的骨折愈合。因此,糖尿病患者会出现骨折愈合缓慢,甚至骨折不愈合,在临床上处理起来比较棘手^[21]。IL-1 β 和IL-6也会因为糖尿病的严重程度而增高,有研究发现,IL-1 β 可诱导胰腺 β 细胞凋亡从而导致高血糖的发生^[22],同时TNF- α 、IL-6以及IL-1 β 均可以促进糖尿病患者的胰岛素抵抗,导致血糖难以控制在理想水平,最后提升糖尿病患者血糖水平,加重骨折愈合难度^[23,24]。

有研究证实T2DM患者单核细胞趋化蛋白1的含量明显增加,且其含量的变化与骨折愈合缓慢相关^[25,26]。另有研究发现,IL-8在糖尿病创面显著高表达,IL-8的产生可进一步增加糖尿病创面的促炎微环境,导致伤口愈合障碍^[27]。

本实验通过测量T2DM骨折、非骨折和骨折非T2DM患者血清中hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IP-10、RANTES、IL-8和MCP-1的含量,发现T2DM患者的趋化因子和炎症因子的变化有规律可循:以上研究检测因子的血清含量,T2DM骨折患者组大于T2DM非骨折患者组,且前两研究组大于骨折非T2DM患者组。因此说明,高糖可以使骨折患者相关炎症因子升高。

综上所述,本研究认为T2DM骨折患者体内的趋化因子和炎症因子的上调可能是影响骨折延迟愈合甚至不愈合的重要因素,在未来的临床工作中应加以重视。

参考文献

- [1]Wang YJ, Chen WT, Zhao L, et al. Obesity regulates miR-467/HoxA10 axis on osteogenic differentiation and fracture healing by BMSC-derived exosome LncRNA H19[J]. J Cell Mol Med, 2021; 25(3):1712-1724
- [2]Deng L, Hu GL, Jin L, et al. Involvement of microRNA-23b in TNF- α -reduced BMSC osteogenic differentiation via targeting runx2[J]. J Bone Miner Metab, 2018; 36(6): 648-660
- [3]Lu GD, Cheng P, Liu T, et al. BMSC-Derived Exosomal miR-29a Promotes Angiogenesis and Osteogenesis[J]. Front Cell Dev Biol, 2020; 12(8): 1032-1039
- [4]Zhang W, Zhang F, Shi H, et al. Comparisons of rabbit bone marrow mesenchymal stem cell isolation and culture methods in vitro[J]. PLoS One. 2014; 9(2): 88-94
- [5]孙婧文, 徐晓媛. 初级卫生保健2型糖尿病慢性病管理质量指标研究进展[J]. 现代医药卫生, 2021; 37(10): 1666-1669
- [6]CastaD, Julio E, Diabetic complication could get a gene therapy boost[J]. Gene Ther, 2018; 25(6): 401-404
- [7]谢壮丽, 杨军, 宣森, 等. FRAX模型评估中国老年2型糖尿病患者骨折风险的价值[J]. 外科研究与新技术, 2021; 10(01): 9-13
- [8]Poiana Catalina, Capatina Cristina. Fracture Risk Assessment in Patients With Diabetes Mellitus[J]. J Clin Densitom, 2017; 20(3): 432-443
- [9]Rodgers KR, Lin YF, Langan TJ, et al. Innate Immune Functions of Astrocytes are Dependent Upon Tumor Necrosis Factor- α [J]. Sci Rep, 2020; 10(1): 7047
- [10]Choi Jeongyoon, Moon Sunghee, Bae Hyemi, et al. Alnus Sibirica Extracts Suppress the Expression of Inflammatory Cytokines Induced by Lipopolysaccharides, Tumor Necrosis Factor- α , and Interferon- γ in Human Dermal Fibroblasts[J]. Molecules, 2019; 24(16): 2883
- [11]Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, et al. Contribution of the TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) - TNF- α Receptor p55 (Tumor Necrosis Factor Receptor p55) Axis in the Resolution of Venous Thrombus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018; 38(11): 2638-2650
- [12]Bastarache JA, Sebag SC, Grove BS, et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α act synergistically to up-regulate tissue factor in alveolar epithelial cells[J]. Exp Lung Res, 2011; 37(8): 509-517
- [13]Lim JC, Ko KI, Mattos M, et al. TNF α contributes to diabetes impaired angiogenesis in fracture healing[J]. Bone, 2017; 99(2): 26-38
- [14]Meeson R, Sanghani KA, Coathup M, et al. VEGF with AMD3100 endogenously mobilizes mesenchymal stem cells and improves fracture healing[J]. J Orthop Res, 2019; 37(7): 1294-1302
- [15]Xu MT, Sun S, Zhang L, et al. Diabetes mellitus affects the biomechanical function of the callus and the expression of TGF- β 1 and BMP2 in an early stage of fracture healing[J]. Braz J Med Biol Res, 2016; 49(1): e4736
- [16]Fu R, Yang Haisheng, Numerical simulation of fracture healing[J]. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2020, 37(5): 930-935
- [17]Kubo Y, Wruck CJ, Fragoulis A, et al. Role of Nrf2 in Fracture Healing: Clinical Aspects of Oxidative Stress[J]. Calcif Tissue Int, 2019; 105(6): 341-352
- [18]Xiao Wanan, Yang Xiaoxiao, Wang Yang, et al. Splenectomy delays fracture healing by affecting the level of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and bone morphogenetic protein[J]. Adv Clin Exp Med, 2018; 27(5): 165-171
- [19]Jiao Hongli, Xiao E, Graves DT, Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture Healing[J]. Curr Osteoporos Rep, 2015; 13(5): 327-350
- [20]Marin C, Luyten FP, Vander SB, et al. The Impact of Type 2 Diabetes on Bone Fracture Healing[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018; 9(1): 6-10
- [21]Sun MQ, Yang JL, Wang JZ, et al. TNF- α is upregulated in

- T2DM patients with fracture and promotes the apoptosis of osteoblast cells in vitro in the presence of high glucose[J]. Cytokine, 2016;**80**(3): 35–42
- [22]Li J, Xu J, Qin XH, et al. Acute pancreatic beta cell apoptosis by IL-1 β is responsible for postburn hyperglycemia: Evidence from humans and mice[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019;**1865**(2): 275–284
- [23]Liu CX, Feng X, Li Q, et al. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. Cytokine, 2016;**86**(6):100–109
- [24]Bi X, Ai HL, Wu QM, et al. Insulin Resistance Is Associated with Interleukin 1 β (IL-1 β) in Non-Diabetic Hemodialysis Patients[J]. Med Sci Monit, 2018;**24**(2): 897–902
- [25]Liuni Federico Maria, Rugiero Clelia, Feola Maurizio, et al. Impaired healing of fragility fractures in type 2 diabetes: clinical and radiographic assessments and serum cytokine levels[J]. Aging Clin Exp Res, 2015;**10**(27): 37–44
- [26]Monroy A, Kamath S, Chavez AO, et al. Impaired regulation of the TNF- α converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: a new mechanism of insulin resistance in humans[J]. Diabetologia, 2009;**52**(10): 2169–2181
- [27]Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, et al. Increased expression of TLR9 associated with pro-inflammatory S100A8 and IL-8 in diabetic wounds could lead to unresolved inflammation in type 2 diabetes mellitus (T2DM) cases with impaired wound healing[J]. J Diabetes Complications, 2016;**30**(1): 99–108

+++++
(上接第 631 页)

- [2]张真真, 苏帆, 纪木火, 等. 术后认知功能障碍生物标记物的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2016;**32**(06):616–620
- [3]周阳, 王军, 郭向阳. 术后认知功能障碍发病机制的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2015;**15**(07):658–662
- [4]Zhou XY, Liu J, Xu ZP, et al. Dexmedetomidine ameliorates postoperative cognitive dysfunction by inhibiting Toll-like receptor 4 signaling in aged rats[J]. Kaohsiung J Med Sci. 2020 Sep;**36**(9):721–731
- [5]郭荣春, 谢力. 盐酸右美托咪啶对老年腹腔镜手术病人术后疼痛及早期认知功能的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2017;**42**(04):450–453
- [6]Du X, Song F, Zhang X, et al. Protective efficacy of combined use of parecoxib and dexmedetomidine on postoperative hyperalgesia and early cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy for elderly patients[J]. Acta Cir Bras. 2019;**34**(9): e201900905
- [7]Liu C, Zha X, Liu H, et al. Ampelopsin alleviates sevoflurane-induced cognitive dysfunction by mediating NF- κ B pathway in aged rats[J]. Genes Genomics. 2020;**42**(4):361–369
- [8]李伟, 薛荣亮. 氧化应激反应对老年患者炎症反应及术后认知功能障碍的影响[J]. 山西医科大学学报, 2011;**42**(12): 986–989
- [9]Wang WX, Wu Q, Liang SS, et al. Dexmedetomidine promotes the recovery of neurogenesis in aged mouse with postoperative cognitive dysfunction[J]. Neurosci Lett, 2018;**677**: 110–116
- [10]Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2016;**388**(10054):1893–1902
- [11]Li Y, Chen D, Wang H, et al. Intravenous versus volatile anesthetic effects on postoperative cognition in elderly patients undergoing laparoscopic abdominal surgery[J]. Anesthesiology. 2021;**134**(3):381–394
- [12]Hart JA, Glickman SR. Phytomedicines for helicobacter pylori, garlic for hypertension, intraoperative acupuncture for tonsillectomy, omega-3 fatty acids for cognitive decline, qigong for COPD[J]. Explore(NY), 2016;**12**(2): 141–145
- [13]Chen N, Chen X, Xie J, et al. Dexmedetomidine protects aged rats from postoperative cognitive dysfunction by alleviating hippocampal inflammation[J]. Mol Med Rep. 2019;**20**(3): 2119–2126
- [14]Li Z, Li H, Yao S, et al. Effects of dexmedetomidine doses on postoperative cognitive dysfunction and serum β -amyloid and cytokine levels in elderly patients after spine surgery: a randomized controlled trial[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2021;**41**(4):600–606
- [15]Shi HX, Du XJ, Wu F, et al. Dexmedetomidine for early postoperative cognitive dysfunction after video-assisted thoracoscopic lobectomy in elderly male patients with lung cancer. Medicine (Baltimore). 2020;**99**(36):e21691
- [16]Zhang Y, Lin Y, Liu Q, et al. The effect of d on cognitive function and protein expression of A β , p-Tau, and PSD95 after extracorporeal circulation operation in aged rats[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 4014021