

骨二项对中老年女性 2 型糖尿病患者 骨质疏松风险的评估价值

牛小芳 王丽君 朱腾飞 宋霞

作者单位: 730000 甘肃兰州, 兰州大学第一医院检验科

通信作者: 牛小芳, Email: 413164066@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2025.02.008

【摘要】 目的 探讨骨钙素(OC)和总 I 型胶原氨基端延长肽(t-P1NP)在中老年骨质疏松(OP)风险评估中的应用价值。**方法** 回顾并分析 2023 年 4 月—2024 年 6 月兰州大学第一医院内分泌科收治的 500 例中老年女性 2 型糖尿病(T2DM)患者的临床资料,根据骨矿物质密度(BMD),分为骨质异常组(346 例)和骨质正常组(154 例)。采用电化学发光法检测血清 OC 和 t-P1NP,比较两组上述指标水平差异;根据诊断试验评价指标公式计算敏感度和特异度;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(AUC),分析血清 OC 和 t-P1NP 单独与联合检测对 OP 的诊断价值;采用 Kappa 一致性检验评估血清 OC 和 t-P1NP 单独与联合检测诊断 OP 与 BMD 的一致性。**结果** 骨质异常组血清 OC 和 t-P1NP 水平均显著低于骨质正常组〔OC($\mu\text{g/L}$): 12.42 ± 0.45 比 19.00 ± 0.40 ; t-P1NP($\mu\text{g/L}$): 25.44 ± 1.37 比 47.35 ± 3.82 ; 均 $P < 0.05$ 〕。血清 OC 和 t-P1NP 联合检测诊断 T2DM 患者发生 OP 的敏感度为 91.3%,特异度为 95.5%,高于 OC 和 t-P1NP 单独检测。血清 OC 和 t-P1NP 单独与联合检测诊断 OP 与 BMD 的一致性 κ 值分别为 0.753、0.560、0.833。血清 OC 和 t-P1NP 联合检测诊断 OP 的 AUC 为 0.884,显著高于单独检测(分别为 0.870、0.742)。**结论** 监测血清 OC 和 t-P1NP 水平变化有助于了解 OP 的发展情况,可为临床对患者的早期诊断及预后评估提供参考。

【关键词】 骨钙素; 总 I 型胶原氨基端延长肽; 骨质疏松

基金项目: 甘肃省自然科学基金(22JR5RA931)

Assessment value of dual bone markers for osteoporosis risk in middle-aged and elderly women with type 2 diabetes mellitus

Niu Xiaofang, Wang Lijun, Zhu Tengfei, Song Xia. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Niu Xiaofang, Email: 413164066@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the application value of osteocalcin (OC) and total type I collagen amino-terminal elongating peptide (t-P1NP) in the risk assessment of osteoporosis (OP) in middle-aged and elderly people. **Methods** The clinical data of 500 middle-aged and elderly women with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to endocrinology department of the First Hospital of Lanzhou University from April 2023 to June 2024 were retrospectively analyzed, and the patients were divided into bone abnormality group (346 cases) and normal bone group (154 cases) according to bone mineral density (BMD). Electrochemiluminescence was used to detect serum OC and t-P1NP, and the differences of above indexes between the two groups were compared. The sensitivity and specificity were calculated according to the formula of diagnostic test evaluation index. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was plotted, area under ROC curve (AUC) was calculated, and the diagnostic value of serum OC and t-P1NP alone and in combination for OP was analyzed. The Kappa consistency test was used to evaluate the consistency of serum OC, t-P1NP alone and in combination and BMD in diagnosis of OP. **Results** The serum levels of OC and t-P1NP in bone abnormality group were lower than those in normal bone group [OC ($\mu\text{g/L}$): 12.42 ± 0.45 vs. 19.00 ± 0.40 ; t-P1NP ($\mu\text{g/L}$): 25.44 ± 1.37 vs. 47.35 ± 3.82 ; both $P < 0.05$]. The sensitivity and specificity of serum OC and t-P1NP in diagnosis of OP in patients with T2DM were 91.3% and 95.5%, which were higher than those of OC and t-P1NP alone. The consistent κ values of serum OC, t-P1NP alone and in combination and BMD in diagnosis of OP were 0.753, 0.560 and 0.833, respectively. The AUC of serum OC and t-P1NP in combination for diagnosis of OP was 0.884, which was higher than those of two indexes alone (0.870 and 0.742). **Conclusions** The development of OP could be understood by detecting the changes of serum OC and t-P1NP levels. Dual indicators are more conducive to early diagnosis and prognosis evaluation of patients in clinical practice.

【Key words】 Osteocalcin; Total type I collagen amino-terminal elongation peptide; Osteoporosis

Fund Program: Natural Science Foundation of Gansu Province (22JR5RA931)

目前全球糖尿病患者数已超过 5.37 亿例^[1], 据统计其中约 90% 为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[2]。骨质疏松 (osteoporosis, OP) 作为一种常见的骨骼疾病, 在中老年女性人群中发病率较高^[3]。OP 不仅增加了患者的骨折风险, 还严重影响生活质量。老年骨折患者不仅治疗困难且耗时, 甚至可能造成严重的并发症, 导致致残率和病死率升高。因此, 中老年女性 T2DM 患者的 OP 风险评估尤为重要。目前, 临床医生对 OP 风险的评估主要依据骨矿物质密度 (bone mineral density, BMD) 的测量。然而, BMD 的测量方法如双能 X 线吸收法 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 和定量计算机断层扫描 (quantitative computed tomography, QCT) 都存在一定局限性, 如对骨微结构的敏感性不足、受患者体型大小和骨骼大小的影响、对体质量指数 (body mass index, BMI) 较高的患者存在面积骨密度 (area bone mineral density, aBMD) 测量误差等。因此, 进一步研究可以开发一种工具或生物标志物来预测 T2DM 患者 OP 的风险, 促进有针对性的骨健康管理策略^[4]。血清骨钙素 (osteocalcin, OC) 和总 I 型胶原氨基端延长肽 (total type I collagen amino-terminal elongating peptide, t-P1NP) 作为特异性的骨代谢和骨形成标志物, 在 OP 风险评估中的潜在价值不容忽视。本研究采用回顾性研究方法, 探讨血清 OC 和 t-P1NP 在中老年女性 T2DM 患者 OP 风险评估中的应用价值, 为骨健康管理建立可靠的临床基础, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 研究对象从 2023 年 4 月—2024 年 6 月在兰州大学第一医院内分泌科住院的所有患者中选取。

1.1.1 纳入标准 ① 年龄 50~90 岁女性; ② 符合 2022 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[5] 的诊断标准: 典型糖尿病症状 (烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体质量下降等), 随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 或口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT): 空腹口服 75 g 葡萄糖, 2 h 后血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或糖化血红蛋白 > 0.065 。若临床症状不典型, 则需重新检测以确认。

1.1.2 排除标准 ① 病历信息登记不完整; ② 伴有甲状腺功能亢进、原发性甲状旁腺功能亢进、心肺功能不全、肝肾功能不全、风湿疾病、恶性肿瘤; ③ 具有严重的原发性器官病变、血液疾病或影响生

存的严重疾病; ④ 近期内有急性感染、外伤或手术史; ⑤ 患有严重 OP 及服用抗 OP 药物。

共 500 例符合纳入标准和排除标准的患者纳入研究, 所有研究对象通过 DXA 扫描检测 3 个部位 (腰椎、股骨颈和全髌) 的 BMD, 筛选出 346 例骨质异常患者纳入骨质异常组, 另外选择体检正常的 154 例中老年女性纳入对照组。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准, 并经本院伦理审批 (审批号: LDYYLL2025-804), 所有检测均获得过受检者或家属知情同意。

1.2 患者资料收集

1.2.1 基础信息 通过查阅患者电子病历获取基础信息, 包括年龄、身高、体质量, 计算 BMI。

1.2.2 检验项目 采集患者清晨空腹静脉血标本进行检验。采用 AU5831 全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司) 检测空腹血糖, 采用电化学发光法, 使用 cobas pro e 801 全自动化学发光免疫分析仪 (瑞士罗氏公司) 检测血清 OC、t-P1NP, 采用 DEXA Pro-I 双能 X 线骨密度仪 (江苏品源医疗有限公司) 扫描检测腰椎、股骨颈和全髌的 BMD (变异系数 $< 1\%$)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。所有计量资料均符合正态分布 (采用 K-S 检验), 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验。绘制受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线) 并计算 ROC 曲线下面积 (area under ROC curve, AUC), 评价血清 OC 和 t-P1NP 单独与联合检测在中老年女性 T2DM 患者 OP 风险评估中的价值, 计算敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kappa 法分析血清 OC 及 t-P1NP 评估 OP 风险与 BMD 的一致性。

2 结果

2.1 基线资料 骨质异常组和骨质正常组的年龄、身高、体质量、BMI 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 骨质异常组的空腹血糖水平显著高于骨质正常组, 股骨颈、髌总和及 L1~4 总和 BMD 均显著低于骨质正常组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 OC 和 t-P1NP 水平比较 骨质异常组的血清 OC 和 t-P1NP 水平均显著低于骨质正常组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 OC 和 t-P1NP 单独与联合检测诊断 OP 的敏感度和特异度比较 本研究结果显示, 血清 OC

诊断 OP 的敏感度为 86.7%，特异度为 93.5%，血清 t-P1NP 诊断 OP 的敏感度为 75.1%，特异度为 87.7%，而两者联合检测诊断 OP 的敏感度为 91.3%，特异度为 95.5%，因此联合检测在评估中老年女性 T2DM 患者 OP 风险中的敏感度和特异度均高于血清 OC 和 t-P1NP 单独检测。见表 3。

表 1 骨质异常组与骨质正常组基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	年龄 (岁)	体质量 (kg)	身高 (cm)	BMI (kg/m ²)
骨质异常组	346	65.06 ± 10.38	54.91 ± 5.91	161.39 ± 4.59	21.66 ± 3.16
骨质正常组	154	62.47 ± 9.37	55.50 ± 5.45	160.33 ± 4.06	20.54 ± 1.45
t 值		1.042	-0.414	0.967	0.451
P 值		0.304	0.682	0.557	0.655

组别	例数 (例)	空腹血糖 (mmol/L)	BMD (g/cm ²)		
			股骨颈	左髁总和	L1~4 总和
骨质异常组	346	6.82 ± 1.52	0.54 ± 0.07	0.73 ± 0.19	0.74 ± 0.10
骨质正常组	154	4.61 ± 0.66	0.66 ± 0.11	0.85 ± 0.13	0.94 ± 0.15
t 值		2.368	8.562	7.729	7.984
P 值		0.010	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注：BMI 为体质量指数，BMD 为骨矿物质密度

表 2 骨质异常组与骨质正常组的血清 OC 和 t-P1NP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	OC (μg/L)	t-P1NP (μg/L)
骨质异常组	346	12.42 ± 0.45	25.44 ± 1.37
骨质正常组	154	19.00 ± 0.40	47.35 ± 3.82
t 值		10.950	1.254
P 值		< 0.001	0.024

注：OC 为骨钙素，t-P1NP 为总 I 型胶原氨基端延长肽

表 3 血清 OC 和 t-P1NP 单独与联合检测预测 OP 的敏感度和特异度比较

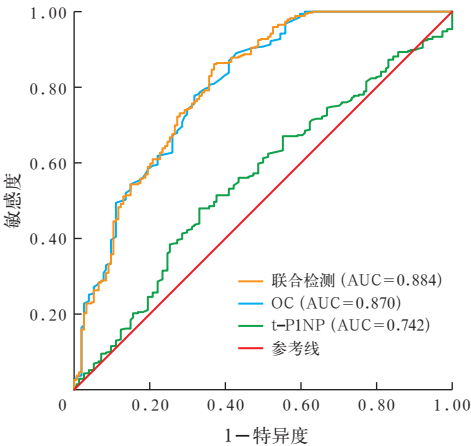
项目	敏感度 (%)	特异度 (%)	假阳性率 (%)	假阴性率 (%)
OC	86.7	93.5	6.5	13.3
t-P1NP	75.1	87.7	12.3	24.9
联合检测	91.3	95.5	4.5	8.7

注：OC 为骨钙素，t-P1NP 为总 I 型胶原氨基端延长肽，OP 为骨质疏松

2.4 血清 OC 和 t-P1NP 单独与联合检测评估中老年女性 T2DM 患者 OP 风险与 BMD 的一致性分析
血清 OC 单独检测评估 OP 风险与 BMD 的一致性较 t-P1NP 单独检测更高，κ 值分别为 0.753、0.560，两项指标联合检测评估 OP 风险与 BMD 的一致性更高，κ 值为 0.833 (均 $P < 0.001$)。

2.5 血清 OC 和 t-P1NP 单独与联合检测对中老年女性 T2DM 患者 OP 风险的预测价值
ROC 曲线分析结果显示，OC 和 t-P1NP 预测 OP 的 AUC 分别为 0.870、0.742，表明血清 OC 对 OP 的预测效能高于 t-P1NP；血清 OC 截断值为 14.25 μg/L 时，敏感度及

特异度分别为 76.4%、81.0%，血清 t-P1NP 预测 OP 的效能较低。血清 OC 和 t-P1NP 联合检测预测 OP 的 AUC 为 0.884，敏感度为 81.3%，特异度为 83.0%，表明血清 OC 和 t-P1NP 联合检测对 OP 的预测效能较高。见图 1。



注：OC 为骨钙素，t-P1NP 为总 I 型胶原氨基端延长肽，T2DM 为 2 型糖尿病，OP 为骨质疏松，ROC 为受试者工作特征曲线，AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 血清 OC 和 t-P1NP 单独与联合检测预测中老年女性 T2DM 患者 OP 风险的 ROC 曲线

3 讨论

中老年女性 T2DM 患者的 OP 风险增加原因主要包括以下几方面：① 糖尿病患者常伴有慢性炎症状态，而慢性炎症可导致骨代谢失衡，促进骨吸收而抑制骨形成^[5]。② 胰岛素抵抗和高血糖状态会影响成骨细胞功能，降低骨密度^[6]。③ 糖尿病患者常伴有微血管病变，可能影响骨组织的血液供应，从而进一步加重 OP 风险^[7]。④ 女性绝经后雌激素水平下降，加速骨质流失^[8]。由此可见，中老年女性 T2DM 患者是发生 OP 的高危人群，应更加关注该群体发生 OP 的风险。

OC 是一种骨代谢标志物，主要作用是反映骨形成和骨吸收的平衡状态。血清中 OC 的含量与骨转换率有关，OC 水平升高通常意味着骨形成减少，骨吸收增加，可能是 OP 的标志^[9]。本研究结果显示，中老年女性 T2DM 合并 OP 患者的血清 OC 水平较骨质正常组偏低，可能与糖尿病引起的骨代谢紊乱有关^[10]。t-P1NP 是一种骨形成标志物，主要作用是反映骨细胞的活性增强^[11]。血清 t-P1NP 水平升高通常意味着骨细胞的增殖和分化增加，这可能是骨量增加的标志。本研究表明，血清 t-P1NP 水平在中老年女性 T2DM 患者中普遍偏高，这可能与糖尿病引起的骨细胞功能减退有关。此外，血清 OC 水

平还可能受到 T2DM 患者糖代谢、胰岛素敏感性等因素的影响^[12],因此,在评估中老年女性 T2DM 患者 OP 风险时需要综合考虑这些因素,以期提高评估的准确性。

本研究表明,血清 OC 和 t-P1NP 在中老年女性 T2DM 患者 OP 风险评估中具有较高的敏感度和特异度,可以作为评估中老年女性 T2DM 患者 OP 风险的有效指标,两者联合应用的评估价值更高^[13],有助于早期识别 OP 风险,预防 OP 的发生发展,提高患者的生活质量。然而,血清 OC 和血清 t-P1NP 的敏感度和特异度受到多种因素的影响,如年龄、性别、营养状况等,因此,在实际应用中,需要综合考虑多种因素,提高评估的准确性。另外关于血清 OC 和 t-P1NP 在 T2DM 患者 OP 风险评估中作用机制的研究尚不充分。进一步研究两项指标在 T2DM 患者 OP 风险评估中的作用机制将有助于提高对 OP 的预防和治疗效果。

然而,本研究也有一定的局限性:一方面纳入的 OP 患者样本量不够大,且在本研究中患者血液样本的采集、运送及实验室检测等过程中产生的误差均可能使实验结果发生偏倚;另一方面可能影响研究结果的其他因素(如饮食习惯、运动习惯和阳光照射时间等)并没有被充分考虑^[14-15]。因此血清 OC 和 t-P1NP 单独与联合检测在中老年女性 T2DM 患者 OP 风险预测及骨折风险评估中的应用价值仍需通过大样本、多实验室研究进行深入探讨和论证。

综上所述,血清 OC 和 t-P1NP 单独与联合检测在中老年女性 T2DM 患者的 OP 风险评估中具有重要的应用价值。然而,由于 T2DM 和 OP 的复杂性以及血清 OC 和 t-P1NP 检测可能受到多种因素的干扰,该评估方法仍需进一步优化和完善。因此,未来需要开展多方面的研究,以期揭示 T2DM 与 OP 的发病规律,为我国 T2DM 与 OP 的防治工作提供更有力的支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- CEFALU W T, RIDDLE M C. More evidence for a prevention-related indication for metformin: let the arguments resume! [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (4): 499-501. DOI: 10.2337/dci18-0062.
- HOOGVEEN E K. The epidemiology of diabetic kidney disease [J]. *Med Clin North Am*, 2022, 2 (3): 433-442.
- ZOU Z, LIU W, CAO L, et al. Advances in the occurrence and biotherapy of osteoporosis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48 (4): 1623-

1636. DOI: 10.1042/BST20200005.
- BORHAN S, PAPAIOANNOU A, GAJIC-VELJANOSKI O, et al. Incident fragility fractures have a long-term negative impact on health-related quality of life of older people: the Canadian multicentre osteoporosis study [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34 (5): 838-848. DOI: 10.1002/jbmr.3666.
- 《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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.01.002.
- HADJIDAKIS D, LEMPET U G, MINNE H W, et al. Bone loss in experimental diabetes. Comparison with the model of inflammation mediated osteopenia [J]. *Horm Metab Res*, 1993, 25 (2): 77-81. DOI: 10.1055/s-2007-1002047.
- SHANBHAGUE V V, MITCHELL D M, ROSEN C J, et al. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4 (2): 159-173. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00283-1.
- FERRARI S L, ABRAHAMSEN B, NAPOLI N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29 (12): 2585-2596. DOI: 10.1007/s00198-018-4650-2.
- SHIEH A, KARLAMANGLA A S, KARVONEN-GUTTIEREZ C A, et al. Menopause-related changes in body composition are associated with subsequent bone mineral density and fractures: study of women's health across the nation [J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38 (3): 395-402. DOI: 10.1002/jbmr.4759.
- WU J, WANG C, LI G F, et al. Quantitative prediction of bone mineral density by using bone turnover markers in response to antiresorptive agents in postmenopausal osteoporosis: a model-based meta-analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87 (3): 1175-1186. DOI: 10.1111/bcp.14487.
- IKI M, YURA A, FUJITA Y, et al. Circulating osteocalcin levels were not significantly associated with the risk of incident type 2 diabetes mellitus in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study [J]. *Bone*, 2021, 147: 115912. DOI: 10.1016/j.bone.2021.115912.
- GILLETT M J, VASIKARAN S D, INDERJEETH C A. The role of PINP in diagnosis and management of metabolic bone disease [J]. *Clin Biochem Rev*, 2021, 42 (1): 3-10. DOI: 10.33176/AACB-20-0001.
- HOJSAGER F D, RAND M S, PEDERSEN S B, et al. Fracture-induced changes in biomarkers CTX, PINP, OC, and BAP—a systematic review [J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30 (12): 2381-2389. DOI: 10.1007/s00198-019-05132-1.
- ZHANG T, LIU P, ZHANG Y, et al. Combining information from multiple bone turnover markers as diagnostic indices for osteoporosis using support vector machines [J]. *Biomarkers*, 2019, 24 (2): 120-126. DOI: 10.1080/1354750X.2018.1539767.
- WANG J, SHU B, TANG D Z, et al. The prevalence of osteoporosis in China, a community based cohort study of osteoporosis [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1084005. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1084005.

(收稿日期: 2025-04-15)

(本文编辑: 邵文)