

2型糖尿病合并骨质疏松症患者血清 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平与冠状动脉钙化的相关性

向省平,刘琳,陈艳,陈雪媛,刘蕊,李林英,林翼泽

(西藏自治区人民政府驻成都办事处医院检验科,四川 成都 610041)

【摘要】目的:探讨2型糖尿病(T2DM)合并骨质疏松症患者血清N端骨钙素(N-MID)、总I型胶原氨基端延长肽(TP1NP)、 β -胶原降解产物(β -CTX)水平变化及其与冠状动脉钙化的相关性。**方法:**按照是否合并骨质疏松症将102例T2DM患者分为骨质疏松组($n=63$)与非骨质疏松组($n=39$),比较两组血清N-MID、TP1NP、 β -CTX水平;再将T2DM合并骨质疏松患者按是否合并冠状动脉钙化再分为钙化组($n=35$)与无钙化组($n=28$)。根据钙化程度分为轻度钙化组($n=11$)、中度钙化组($n=9$)、重度钙化组($n=15$)。比较各组血清N-MID、TP1NP、 β -CTX水平;分析血清N-MID、TP1NP、 β -CTX预测T2DM合并骨质疏松患者冠状动脉钙化的临床意义。**结果:**骨质疏松组患者N-MID、TP1NP水平均高于非骨质疏松组($P<0.05$), β -CTX低于非骨质疏松组($P<0.05$)。钙化组患者N-MID、TP1NP均高于无钙化组($P<0.05$), β -CTX均低于无钙化组($P<0.05$)。重度钙化组N-MID、TP1NP高于轻、中度钙化组($P<0.05$), β -CTX低于轻、中度钙化组($P<0.05$)。N-MID、TP1NP、 β -CTX均是影响冠状动脉钙化的危险因素($P<0.05$)。T2DM合并骨质疏松患者冠状动脉的严重程度与血清N-MID、TP1NP均呈正相关($P<0.05$),与 β -CTX呈负相关($P<0.05$)。N-MID、TP1NP、 β -CTX中N-MID诊断冠状动脉钙化的效能较高,N-MID约登指数最大时对应截断值为11.22 ng/mL,受试者工作特征曲线(ROC)曲线下面积(AUC)为0.855,敏感度、特异度分别为95.96%、81.00%;N-MID、TP1NP、 β -CTX联合诊断冠状动脉钙化的AUC为0.866,敏感度、特异度分别为96.62%、73.30%。**结论:**T2DM合并骨质疏松症患者存在较高的冠状动脉钙化风险,与N-MID、TP1NP值异常升高及 β -CTX值异常降低有关,联合预测冠状动脉钙化的效能较好,值得临床推广。

【关键词】2型糖尿病;骨质疏松症;冠状动脉钙化;N端骨钙素;总I型胶原氨基端延长肽; β -胶原降解产物

【中图分类号】R587.1 **【文献标志码】**A

Correlation between serum N-MID, TP1NP β -CTX level and coronary artery calcification in type 2 diabetes patients with osteoporosis

XIANG Sheng-ping, LIU Lin, CHEN Yan, CHEN Xue-yuan, LIU Rui, LI Lin-ying, LIN Yi-ze

(Department of Laboratory, Hospital of Chengdu Office of the People's Government of Tibet Autonomous Region, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship between serum levels of N-terminal osteocalcin (N-MID), total type I collagen amino terminal propeptin (TP1NP), β -collagen degradation products (β -CTX) and coronary artery calcification in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis. **Methods:** A total of 102 patients with type 2 diabetes mellitus were selected as study subjects, and divided into osteoporosis group ($n=63$) and non-osteoporosis group ($n=39$) according to whether they were complicated with osteoporosis. Serum levels of N-MID, TP1NP and β -CTX were compared between the two groups. T2DM patients with osteoporosis were then divided into calcification group ($n=35$) and no calcification group ($n=28$) according to whether they had coronary artery calcification or not. According to the degree of calcification, they were divided into mild calcification group ($n=11$), moderate calcification group ($n=9$) and severe calcification group ($n=15$). Serum levels of N-mid, TP1NP and β -CTX were compared. The clinical significance of serum N-MID, TP1NP and β -CTX in predicting coronary artery calcification in T2DM patients with osteoporosis was analyzed. **Results:** The N-MID and TP1NP of osteoporosis group were higher than those of non-osteoporosis group ($P<0.05$), and the β -CTX of osteoporosis group was lower than that of non-osteoporosis group ($P<0.05$). The N-MID and TP1NP levels in the calcification group were higher than those in the non-calcification group ($P<0.05$), and the β -CTX levels were lower than those in the non-calcification group ($P<0.05$). The N-MID and TP1NP of severe calcification group were higher than those of mild and moderate calcification group ($P<0.05$), and the β -CTX of severe calcification group was lower than that of mild and moderate calcification group

作者简介: 向省平(1984-),女,主管技师。E-mail: doctor_xiang1898@163.com

通讯作者: 刘琳。E-mail: 931845399@qq.com

($P < 0.05$)。N-MID, TP1NP 和 β -CTX 是冠心病危险因素 ($P < 0.05$)。冠心病的严重程度与血清 N-MID 和 TP1NP ($P < 0.05$) 呈正相关, 与 β -CTX ($P < 0.05$) 呈负相关。N-MID, TP1NP 和 β -CTX 在冠心病的诊断中具有较高的敏感性。当 N-MID 的 Jordan 指数达到最大值时, 对应的截断值为 11.22 ng/mL, 其 AUC 为 0.855, 敏感性和特异性分别为 95.96% 和 81.00%, 分别。N-MID, TP1NP 和 β -CTX 联合用于冠心病的诊断, 其 AUC 为 0.866, 敏感性和特异性分别为 96.62% 和 73.30%, 分别。**结论:** T2DM 患者伴有骨质疏松, 其冠心病风险较高, 这与 N-MID 和 TP1NP 值的异常升高及 β -CTX 值的异常降低有关。冠心病的联合预测效果较好, 值得临床推广。

【Key words】 Type 2 diabetes; Osteoporosis; Coronary artery calcification; N-terminal osteocalcin; Total type I collagen amino terminal elongation peptide; β -Collagen degradation products

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 多发生于 ≥ 40 岁成年人。患者大多肥胖, 起病隐匿^[1]。而骨质疏松本身与糖尿病密切相关, 糖尿病由于血糖过高, 容易引起骨质疏松^[2]。血糖中氧含量的缺乏不仅会造成血管损伤, 还容易造成骨骼损伤。糖尿病患者骨质疏松的发生率是正常人的数倍^[3]。骨质疏松症由骨桥素、骨连接素与骨钙素平衡紊乱引起^[4]。冠状动脉钙化是指钙质沉积在冠状动脉内壁上, 引起冠状动脉的僵硬^[5]。骨质疏松患者体内的骨桥素、骨连接素与骨钙素平衡发生紊乱, 导致体内钙离子沉积在血管内壁, 进而引起冠状动脉钙化^[6]。N 端骨钙素 (N-terminal osteocalcin, N-MID) 是由成骨细胞产生并分泌的, 当骨更新率加快时, 血中 N-MID 升高^[7]。总 I 型胶原氨基端延长肽 (total type 1 collagen amino terminal propeptide, TP1NP) 在血液循环中的含量主要反映 I 型胶原的合成速率及骨转换情况^[8]。 β -I 型胶原蛋白的 C 端肽 (β -type I collagen carboxyterminalpeptide, β -CTX) 在患者体内的降低反映骨质流失的增加^[9-10]。因此, N-MID、TP1NP、 β -CTX 可用于糖尿病合并骨质疏松症的风险评估^[11]。本研究拟探讨 T2DM 合并骨质疏松症患者血清 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平与冠状动脉钙化的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月西藏自治区人民政府驻成都办事处医院收治的 102 例 T2DM 合并骨质疏松症患者作为研究对象。纳入标准: (1) T2DM 诊断符合 2017 年世界卫生组织的诊断标准^[12]; (2) 骨质疏松症诊断符合《原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)》中的诊断标准^[13]。排除标准: (1) 脑卒中患者; (2) 自身免疫性疾病患者。

1.2 检测方法

抽取静脉血 5 mL 置于肝素抗凝管中, 采集后立即以 3 000 r/min 离心 10 min, 留取上清血浆, 采用

电化学发光法测定血清 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平。冠状动脉病情诊断: 采用 CT 血管造影, 钙化病变在冠状动脉 CT 血管造影上表现为白色、高密度影像, CT 值 > 120 HU 的病变为钙化病变。钙化分级: 采用 Agatston 积分^[14]。0 分: 无钙化; 1~99 分: 轻度钙化; ≥ 100 分: 中重度钙化。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析。服从正态分布的计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 的方式进行描述, 组间比较使用独立样本 t 检验。采用 Spearman 秩相关分析三变量相关性; 采用 Logistics 回归分析进行多危险因素的分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨质疏松症组与非骨质疏松症组患者血清 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平比较

骨质疏松症组患者 N-MID、TP1NP 均高于非骨质疏松症组 ($P < 0.05$); β -CTX 低于非骨质疏松症组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 骨质疏松症组与非骨质疏松症组血清 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	N-MID (ng/mL)	TP1NP (ng/mL)	β -CTX (pg/mL)
骨质疏松症组 ($n = 63$)	28.45 \pm 3.21	44.98 \pm 13.03	368.33 \pm 76.34
非骨质疏松症组 ($n = 39$)	18.34 \pm 2.23	35.23 \pm 12.26	587.97 \pm 165.32
t 值	17.246	3.755	9.111
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 钙化组与非钙化组患者 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平的比较

钙化组患者的 N-MID、TP1NP 的数值均高于无钙化组 ($P < 0.05$); β -CTX 均低于无钙化组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同程度钙化组 N-MID、TP1NP、 β -CTX 的比较

不同程度钙化组 N-MID、TP1NP 值随钙化程度升高而升高, β -CTX 值随钙化程度升高而降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 钙化组与非钙化组 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	N-MID (ng/mL)	TP1NP (ng/mL)	β -CTX (pg/mL)
钙化组 (n=35)	29.72 \pm 1.22	46.02 \pm 1.56	352.33 \pm 8.03
无钙化组 (n=28)	27.74 \pm 1.23	42.98 \pm 1.01	379.50 \pm 11.13
t 值	6.378	8.917	11.248
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同程度钙化组 N-MID、TP1NP、 β -CTX 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	N-MID (ng/mL)	TP1NP (ng/mL)	β -CTX (pg/mL)
重度钙化组 (n=15)	31.03 \pm 0.34	49.34 \pm 1.33	342.87 \pm 1.21
中度钙化组 (n=9)	28.67 \pm 1.02 *	45.82 \pm 0.34 *	354.84 \pm 1.34 *
轻度钙化组 (n=11)	27.44 \pm 0.56 *#	44.97 \pm 0.13 *#	357.44 \pm 1.53 *#
F 值	105.855	86.541	431.787
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与中度钙化组比较; # $P < 0.05$, 与重度钙化组比较。

2.4 T2DM 合并骨质疏松症患者冠状动脉钙化影响因素分析

对不同预后组间存在统计学差异的因素进行 Logistic 多因素分析显示, N-MID、TP1NP、 β -CTX 都是影响冠状动脉钙化的相关危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 T2DM 合并骨质疏松症患者冠状动脉钙化影响因素的多因素分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	P 值	95% CI
N-MID	0.635	0.303	4.392	1.887	0.037	1.042 ~ 3.417
TP1NP	0.643	0.312	4.247	1.902	0.040	1.032 ~ 3.506
β -CTX	0.623	0.301	4.284	1.865	0.039	1.034 ~ 3.363

2.5 T2DM 合并骨质疏松症患者血清 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平与冠状动脉钙化程度相关性

冠状动脉钙化程度与 N-MID、TP1NP 呈正相关, 与 β -CTX 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 T2DM 合并骨质疏松症患者血清 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平与冠状动脉钙化程度的相关性比较

指标	r 值	P 值
N-MID	0.618	<0.001
TP1NP	0.651	<0.001
β -CTX	-0.626	<0.001

2.6 T2DM 合并骨质疏松症患者血清 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平与冠状动脉钙化的 ROC 分析

N-MID、TP1NP、 β -CTX 中 N-MID 诊断冠状动脉钙化的效能较高, N-MID 约登指数最大时对应截断值为 11.22 ng/mL, ROC 曲线下面积 (AUC) 为

0.855, 敏感度、特异度分别为 95.96%、81.00%; N-MID、TP1NP、 β -CTX 联合诊断冠状动脉钙化的 AUC 为 0.866, 敏感度、特异度分别为 96.62%、73.30%。见表 6。

表 6 T2DM 合并骨质疏松症患者血清 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平与冠状动脉钙化的 ROC 曲线分析

指标	截断值	AUC 值	95% CI	P 值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)
N-MID (ng/mL)	27.58	0.855	0.730 ~ 0.937	<0.001	0.757	95.96	81.00
TP1NP (ng/mL)	35.12	0.826	0.695 ~ 0.917	<0.001	0.715	91.49	83.00
β -CTX (pg/mL)	294.23	0.864	0.740 ~ 0.943	<0.001	0.757	95.74	80.00
联合诊断	-	0.866	0.784 ~ 0.981	<0.001	0.736	96.62	73.00

3 讨论

骨质疏松症患者与非糖尿病合并骨质疏松症患者相比, 冠状动脉钙化进展的风险显著升高。本研究显示, 骨质疏松症组 N-MID、TP1NP 均高于非骨质疏松症组 ($P < 0.05$), β -CTX 低于非骨质疏松症组 ($P < 0.05$), 提示 N-MID、TP1NP、 β -CTX 与骨质疏松症存在关联性, 这可能因为 N-MID、TP1NP、 β -CTX 是骨质疏松症预后的常见指标, 其在血液中的稳定性高, 浓度改变能够准确反映机体骨代谢状态^[14]。临床骨钙素 N 端中分子的临床检测多用于判断血液中骨钙素含量, 反映体内成骨能力^[15]。N-MID 是反映骨生成的特异度指标, 其值的异常上升代表骨转化率升高, 骨生成降低, 进而增加骨质疏松风险。TP1NP 反映 I 型胶原的沉积情况, 作为一项骨形成标志物, 其值的异常上升代表骨细胞活性较差。 β -CTX 是骨组织细胞外基质 I 型胶原羧基端降解产物, 是反映骨转移或骨吸收的特异度指标。骨质疏松患者体内 β -CTX 异常降低, 与其病情程度存在一定关联^[16]。

本研究显示, 钙化组患者的 N-MID、TP1NP 的数值均高于无钙化组 ($P < 0.05$), β -CTX 均低于无钙化组 ($P < 0.05$), 提示 N-MID、TP1NP、 β -CTX 与患者冠状动脉钙化存在一定关联。N-MID 能够促进机体血管钙化, 导致骨质疏松患者发生心血管疾病的风险较高。骨钙素主要存在于向冠状动脉钙化发展的血管平滑肌细胞之中, 其参与了动脉粥样硬化形成的调节, 因此骨钙素在动脉粥样硬化的发生过程中具有重要作用。TP1NP 本质上是一种氨基端肽链, 在骨形成期间主要由 I 型前胶原进行转化时可被特异性蛋白酶所切除, 其含量的高低代表 I 型前胶原合成量的程度, 进而可以用来评估患者机体骨形成的状况。当 TP1NP 含量较高时, 代表患者体内游离钙离子较多^[17], 而冠脉钙化与患者体内游离

钙离子增多有关,故其可能与骨质疏松患者冠状动脉钙化存在一定的关联。 β -CTX 在脂肪、心脏中均有表达,能够调控心肌纤维化、血管新生等过程^[18]。 β -CTX 可通过激活 ROSEK1/2-Runx2 信号通路,上调机体骨标志物的表达,进而促进血管钙化^[19]。本研究提示糖尿病合并骨质疏松症可能造成成骨细胞活性降低,骨质疏松的风险增加,发生冠状动脉钙化钙化的风险增加。因此 N-MID、TP1NP 值越高, β -CTX 值越低,患者的冠状动脉钙化病情也越严重。

本研究显示,N-MID、TP1NP、 β -CTX 联合诊断冠状动脉钙化的准确度高于单一指标检测,究其原因可能为:当 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者病情较为严重时,N-MID、TP1NP 释放增多,可抑制成骨细胞合成 I 型胶原,诱导骨原细胞产生白细胞介素 1(IL-1)、IL-6 等炎性介质,促进破骨细胞生长,加速骨吸收,使得体内游离钙离子增多,进而附着于内壁,使得患者产生冠状动脉钙化^[20]。其值特异性上升代表患者冠状动脉钙化越严重。N-MID、TP1NP 的上升及 β -CTX 的降低能够用于预测冠状动脉钙化情况^[21]。

综上,2 型糖尿病合并骨质疏松症患者存在一定程度的冠状动脉钙化现象,均与患者的病情存在一定关联性,与 N-MID、TP1NP 值异常上升及 β -CTX 值异常降低有关,联合预测冠状动脉钙化的效能较好,具有一定的临床推广价值。

参考文献

- [1] 安冬梅,刘洁,曹丽.血清同型半胱氨酸与冠状动脉钙化积分对急性冠状动脉综合征患者短期预后的评估价值[J].实用临床医药杂志,2022,26(10):62-67.
- [2] Mori H,Torii S,Kutyna M, et al. Coronary artery calcification and its progression: what does it really mean? [J]. JACC Cardiovascular Imaging,2018,11(1):127-142.
- [3] Nakahara T,Dweck MR,Narula N, et al. Coronary artery calcification: from mechanism to molecular imaging[J]. JACC Cardiovascular Imaging,2017,10(5):582-593.
- [4] Panh L,Lairez O,Ruidavets JB, et al. Coronary artery calcification: from crystal to plaque rupture[J]. Archives of Cardiovascular Diseases,2017,110(10):550-561.
- [5] Ehara S,Kobayashi Y,Yoshiyama M, et al. Coronary artery calcification revisited [J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis,2006,13(1):31-37.
- [6] Ban X,Li Z,Duan Y, et al. Advanced imaging modalities provide new insights into coronary artery calcification[J]. European Journal of Radiology,2022,157:110601.
- [7] Hussain A,Ballantyne CM,Nambi V. Zero coronary artery calcium score: desirable, but enough? [J]. Circulation,2020,142(10):917-919.
- [8] Malik R,Aneni EC,Roberson L, et al. Measuring coronary artery calcification: is serum vitamin D relevant? [J]. Atherosclerosis,2014,237(2):734-738.
- [9] Gunning MN,Meun C,van Rijn BB, et al. Coronary artery calcification in middle-aged women with premature ovarian insufficiency [J]. Clinical Endocrinology,2019,91(2):314-322.
- [10] Jaruvongvanich V,Wirunsawanya K,Sanguankeo A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis[J]. Digestive and Liver Disease,2016,48(12):1410-1417.
- [11] Schoenhagen P,Tuzcu EM. Coronary artery calcification and end-stage renal disease: vascular biology and clinical implications[J]. Cleveland Clinic Journal of Medicine,2002,69(Suppl 3):S12-S20.
- [12] 贾伟平,陆菊明.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)编写说明[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):2-3.
- [13] 朱汉民.《原发性骨质疏松症诊疗指南》解读[J].国际内分泌代谢杂志,2006,26(5):289-294.
- [14] 汤祥瑞,何平,凌俊锋,等. MSCT 冠状动脉钙化积分对冠心病的诊断及与冠心病危险因素的相关性研究[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2021,19(7):90-92.
- [15] 雷吉勇,罗达,黎明江.生活方式与冠状动脉钙化相关性的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(5):18-22.
- [16] 李文铮,吴铮,彭红玉,等.既往失败慢性完全闭塞病变经皮冠状动脉介入治疗再次尝试成功的预测因素及短期预后[J].中国介入心脏病学杂志,2020,28(12):695-699.
- [17] Koga S,Ikeda S,Akashi R, et al. Serum soluble Klotho is inversely related to coronary artery calcification assessed by intravascular ultrasound in patients with stable coronary artery disease [J]. Journal of Cardiology,2021,77(6):583-589.
- [18] Zair AM,Bouzouad CA,Cherfa Y, et al. Machine learning for coronary artery calcification detection and labeling using only native computer tomography [J]. Physical and Engineering Sciences in Medicine,2022,45(1):49-61.
- [19] Stanford W,Thompson BH. Imaging of coronary artery calcification. Its importance in assessing atherosclerotic disease [J]. Radiologic Clinics of North America,1999,37(2):257-272.
- [20] Ueda M. Clinical relevance of coronary artery calcification, as a risk factor for plaque rupture: viewpoint from pathology [J]. Clinical Calcium,2010,20(11):1656-1662.
- [21] 孔强,张迎花,华琦,等.合并心脏瓣膜钙化的急性心肌梗死患者的临床特征及预后分析[J].中国心血管杂志,2016,21(4):262-267.

(收稿日期:2023-01-04

修回日期:2023-03-05)