

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.07.009

❖ 临床研究 ❖

血清 N-MID、TPINP 与 β -CTX 水平检测在骨质疏松症中的临床意义

孙耀辉, 刘莎莎, 赖晓娟, 姚华龙

(深圳平乐骨伤科医院·深圳市坪山区中医院检验科, 广东 深圳 518118)

【摘要】目的: 探究血清骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)、总 I 型胶原氨基端前肽(TPINP)、 β 胶原降解产物(β -CTX)水平检测在骨质疏松症(OP)中的临床意义。**方法:** 选取 120 例 OP 患者为 OP 组;同期 100 名体检无 OP 者为对照组。比较两组对象血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平及腰椎 L₁₋₄ 和股骨颈骨密度(BMD);Pearson 相关性分析血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平与腰椎 L₁₋₄ 和股骨颈 BMD 的关系;多因素 Logistic 回归分析影响 OP 发生的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平对 OP 的诊断价值。**结果:** OP 组患者血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平高于对照组($P < 0.05$);腰椎 L₁₋₄ 及股骨颈 BMD 低于对照组($P < 0.05$)。相关性分析显示,血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平与腰椎 L₁₋₄ 及股骨颈 BMD 均呈负相关关系($P < 0.05$)。回归分析显示,血清 N-MID、TPINP、 β -CTX、腰椎 L₁₋₄ 及股骨颈 BMD 均为 OP 发生的独立影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 诊断 OP 的最佳截断值分别为 36.645、49.940、0.545 ng/mL;三项指标联合诊断 OP 的曲线下面积(AUC)为 0.904,敏感度为 90.80%,均高于单一指标诊断($P < 0.05$)。**结论:** 与健康人群比较,OP 患者血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平升高,且与患者 BMD 密切相关;血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 联合检查对 OP 有较高诊断价值。

【关键词】 骨钙素 N 端中分子片段;总 I 型胶原氨基端前肽; β 胶原降解产物;骨质疏松

【中图分类号】 R681.4 **【文献标志码】** A

Clinical significance of detecting serum N-MID, TPINP and β -CTX levels in osteoporosis

SUN Yao-hui, LIU Sha-sha, LAI Xiao-juan, YAO Hua-long

(Department of Laboratory, Shenzhen Pingle Orthopedic Hospital, Shenzhen Pingshan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518118, Guangdong, China)

【Abstract】Objective: To explore the clinical significance of detecting serum N-terminal mid-fragment of osteocalcin (N-MID), total bone type I procollagen amino-terminal elongation peptide (TPINP) and β -isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX) levels in osteoporosis (OP). **Methods:** A total of 120 patients with OP (OP group) and 100 healthy individuals (control group) who received physical examination during the same period were included in the study. Serum N-MID, TPINP, β -CTX levels and bone mineral density (BMD) of lumbar spine (L₁₋₄) and femoral neck in the two groups were compared. The relationship between serum N-MID, TPINP, β -CTX levels and bone mineral density (BMD) of lumbar spine (L₁₋₄) and femoral neck was analyzed by Pearson correlation, Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors that affect the occurrence of OP, and the clinical diagnostic value of serum N-MID, TPINP and β -CTX levels in OP was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Serum N-MID, TPINP and β -CTX levels in OP group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The BMD values of lumbar spine (L₁₋₄) and femoral neck in OP group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum N-MID, TPINP and β -CTX levels were negatively correlated with the BMD of lumbar spine (L₁₋₄) and femoral neck ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum N-MID, TPINP and β -CTX, BMD of lumbar spine (L₁₋₄) and femoral neck were independent influencing factors of OP ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the optimal cutoff values of serum N-MID, TPINP and β -CTX for diagnosing OP were 36.645, 49.940 and 0.545 ng/mL. The AUC and sensitivity of combined diagnosis of OP with the three indicators were 0.904 and 90.80%, which was higher than those of diagnosis with a single indicator ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with healthy individuals, serum N-MID, TPINP and β -CTX levels are elevated in patients with OP and closely

基金项目: 广东省医学科学技术研究项目(A2020206)

作者简介: 孙耀辉(1994-),女,检验师。E-mail:15238631520@163.com

通讯作者: 姚华龙。E-mail:yhl_szplgs@163.com

related to their BMD. The combination of serum N-MID, TPINP and β -CTX is of high clinical value in diagnosing OP.

【Key words】 N-terminal mid-fragment of osteocalcin; Aminoterminal propeptide of type I procollagen; β -isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen; Osteoporosis

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是临床常见的代谢类骨疾病, 由于骨量丢失, 导致患者骨密度下降, 骨质变薄, 同时伴随一定程度的骨组织微结构损伤, 骨折发生风险较高^[1-2]。OP 患者常表现为腰背疼痛或全身骨痛, 且在负重、劳累时疼痛加剧, 随病情进展易导致脊柱变形、骨折等严重后果^[3-4]。当前临床上常采用骨密度 (bone mineral density, BMD) 作为诊断 OP 的标准, 但由于人体骨骼处于不断变化的动态过程中, 检测 BMD 时患者骨骼可能已经出现病理改变。因此探究合适、高效的指标辅助临床诊断, 对提高诊断准确性, 指导制订干预方案意义重大^[5]。血清骨钙素 N 端中分子片段 (molecular fragment of osteocalcin N terminal, N-MID) 是骨特异度钙结合蛋白, 作为骨转化标志物, 在机体骨形成和重吸收过程中生成; 总 I 型胶原氨基端前肽 (total bone type I procollagen amino-terminal elongation peptide, TPINP) 为骨形成标志物, 由成骨细胞产生, 能有效调节骨吸收; β 胶原降解产物 (β -isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX) 则是一类成熟胶原降解产物, 能反映机体骨吸收与骨破坏程度^[6-7]。当前关于 OP 患者血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 表达情况的研究较多, 但三者联合对 OP 的诊断价值鲜有报道。本研究旨在探究血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平检测在 OP 中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 8 月深圳平乐骨伤科医院收治的 120 例 OP 患者为 OP 组; 同期 100 名体检无 OP 者为对照组。对照组中, 男性 39 例, 女性 61 例; 年龄 (65.85 ± 4.26) 岁; 体质量指数 (BMI) (22.12 ± 1.30) kg/m^2 ; 合并糖尿病 6 例, 高血压 10 例, 高血脂 6 例。OP 组中, 男性 42 例, 女性 78 例; 年龄 (66.09 ± 4.17) 岁; BMI (22.43 ± 1.55) kg/m^2 ; 合并糖尿病 7 例, 高血压 15 例, 高血脂 9 例。本研究经医院伦理委员会批准, 研究对象及家属知情同意, 两组对象一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。纳入标准: (1) 满足 OP 诊断标准^[8], 腰椎与股骨颈 BMD 检查为 $T \leq -2.5$; (2) 未接受相关药物治疗; (3) 临床资料完善。排除标准: (1) 伴有甲状腺、性腺等其他影响骨代谢的疾病; (2) 伴有心肝肾等重要脏器功能异常; (3) 继发性骨质疏松患者; (4) 伴有严重感染或恶性肿瘤者。

1.2 方法

1.2.1 血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平检测 对照组在体检当日进行空腹静脉采血; OP 组患者在入院次日行空腹静脉采血, 均为 4 mL, 于室温下静置 30 min 后, 3 500 r/min 离心分离血清, 采用电化学发光法检测血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平。

1.2.2 BMD 检测 采用双能量 X 射线骨密度仪 (Horizon W 型) 测量患者的腰椎 L_{1-4} 及股骨颈 BMD。

1.3 观察指标

(1) 血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平; (2) 患者腰椎 L_{1-4} 及股骨颈 BMD; (3) 血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平与腰椎 L_{1-4} 及股骨颈 BMD 的相关性; (4) 影响 OP 发生的因素; (5) 血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 对 OP 的诊断价值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行独立样本 t 检验; 计数资料以 [n (%)] 表示, 组间比较行独立样本 χ^2 检验; 相关性采用 Pearson 相关性分析; 影响因素采用多因素 Logistic 回归分析; 诊断价值采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平比较

OP 组患者血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	N-MID	TPINP	β -CTX
对照组 ($n = 100$)	35.12 ± 3.18	48.94 ± 5.02	0.43 ± 0.09
OP 组 ($n = 120$)	37.51 ± 4.02	54.08 ± 5.71	0.56 ± 0.18
t 值	4.819	7.020	6.569
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 两组患者腰椎 L_{1-4} 及股骨颈 BMD 比较

OP 组患者腰椎 L_{1-4} 及股骨颈 BMD 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平与腰椎 L_{1-4} 及股骨颈 BMD 的相关性

相关性分析结果显示, 血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平均与腰椎 L_{1-4} 及股骨颈 BMD 均呈负相关

关系 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者腰椎 L₁₋₄ 及股骨颈 BMD 比较 ($\bar{x} \pm s, g/cm^3$)

组别	腰椎 L ₁₋₄ BMD	股骨颈 BMD
对照组 ($n = 100$)	0.75 ± 0.16	0.84 ± 0.17
OP 组 ($n = 120$)	0.67 ± 0.11	0.65 ± 0.15
<i>t</i> 值	4.376	8.804
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

表 3 血清 N-MID、TPINP、β-CTX 水平与腰椎 L₁₋₄ 及股骨颈 BMD 的相关性

指标	腰椎 L ₁₋₄ BMD		股骨颈 BMD	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
N-MID	-0.559	0.002	-0.581	0.001
TPINP	-0.501	0.003	-0.528	0.002
β-CTX	-0.415	0.008	-0.509	0.005

表 5 血清 N-MID、TPINP、β-CTX 对 OP 的诊断价值

指标	截断值	AUC 值	SE 值	<i>P</i> 值	95% CI	约登指数	特异度 (%)	敏感度 (%)
N-MID	36.645 ng/mL	0.672	0.036	<0.001	0.601 ~ 0.742	0.277	66.00	61.70
TPINP	49.940 ng/mL	0.794	0.030	<0.001	0.735 ~ 0.852	0.427	61.00	81.70
β-CTX	0.545 ng/mL	0.782	0.031	<0.001	0.721 ~ 0.843	0.512	92.00	59.20
三者联合	-	0.904	0.023	<0.001	0.859 ~ 0.949	0.808	90.00	90.80

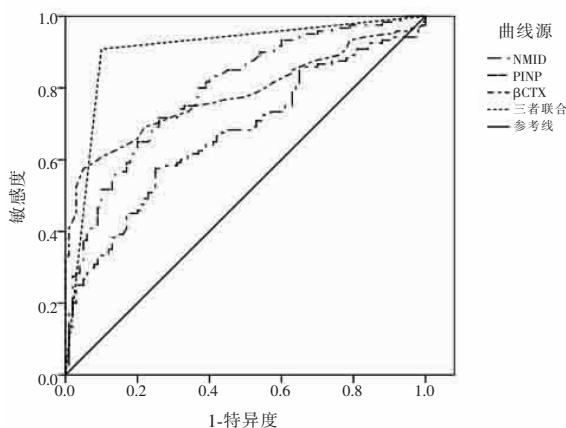


图 1 血清 N-MID、TPINP、β-CTX 对 OP 诊断的 ROC 曲线

3 讨论

OP 主要病理特征为骨量流失、骨微结构受损及 BMD 降低,随着患者身体机体功能退化,脆性骨折发生率上升,严重危及患者生命安全^[9]。双能 X 线检测 BMD 是临床诊断 OP 的金标准,但对患者早期骨量流失诊断的灵敏度较低,且脊柱侧凸或骨赘形成等会对诊断结果产生干扰,易降低诊断准确率,延误治疗时机,对临床疗效与预后产生不利影响^[10]。

已有研究^[11]证实,血清 N-MID、TPINP、β-CTX

2.4 影响 OP 发生的回归分析

回归分析结果显示,血清 N-MID、TPINP、β-CTX、腰椎 L₁₋₄ 及股骨颈 BMD 均为 OP 的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响 OP 发生的因素

因素	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
N-MID	0.665	0.224	8.813	0.003	1.944	1.254 ~ 3.016
TPINP	0.391	0.129	9.187	0.003	1.478	1.148 ~ 1.904
β-CTX	0.445	0.204	4.758	0.030	1.560	1.046 ~ 2.328
腰椎 L ₁₋₄ BMD	0.660	0.226	8.528	0.004	1.935	1.242 ~ 3.013
股骨颈 BMD	0.497	0.174	8.159	0.004	1.644	1.169 ~ 2.312

2.5 血清 N-MID、TPINP、β-CTX 对 OP 的诊断价值

ROC 曲线分析结果显示,血清 N-MID、TPINP、β-CTX 对 OP 均有诊断价值 ($P < 0.05$),且三者联合检测对 OP 的诊断价值高于单一指标检测 ($P < 0.05$)。见表 5 及图 1。

与 OP 患者病情进展密切相关。血清 N-MID 能促进人体骨细胞产生,可准确反映骨细胞活跃程度及骨代谢情况,水平上调则反映患者骨代谢过程出现动态失衡;TPINP 作为骨形成的主要标志物,能反映机体骨代谢程度,其水平与患者骨细胞活性正相关;β-CTX 为骨吸收的主要标志物,能反映机体破骨细胞情况,其水平与患者骨吸收程度正相关^[12-13]。本研究表明,OP 组患者血清 N-MID、TPINP、β-CTX 水平高于对照组 ($P < 0.05$);腰椎 L₁₋₄ 及股骨颈 BMD 均低于对照组 ($P < 0.05$),且回归分析结果显示,血清 N-MID、TPINP、β-CTX、腰椎 L₁₋₄ 及股骨颈 BMD 为 OP 的独立影响因素 ($P < 0.05$),与束婷婷^[14]的研究结果一致,提示与健康人群比较,OP 患者血清 N-MID、TPINP、β-CTX 表达水平上调,且血清 N-MID、TPINP、β-CTX 水平对 OP 的影响明显,原因可能是在人体正常生理状态下血清 N-MID、TPINP、β-CTX 表达水平较低,但 OP 患者发病早期,成骨细胞内含有大量的 TPINP,使对应的降解产物 β-CTX 表达上调,此外患者骨形成的同时骨吸收速度也随之增加,最终导致血清 N-MID、TPINP、β-CTX 水平升高,诱发 OP。相关性分析结果显示,血清 N-MID、TPINP、β-CTX 水平均与腰椎 L₁₋₄ 及股骨颈 BMD 均呈负相关关系 ($P < 0.05$),提示 OP 患者血

清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平与 BMD 密切相关,与张力等^[15-16]的研究结果一致。血清 N-MID 与 β -CTX 分别是反映骨形成与骨吸收的标记物,表达水平越高表明患者破骨细胞活化程度较高,同时骨代谢速度较快,BMD 降低,而 TPINP 则能有效募集并激活机体内破骨细胞,调控骨吸收过程^[17-18],因此对 OP 患者血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平进行密切监测,有助于了解患者骨代谢及疾病进展情况,提高临床确诊率,同时也为 OP 的临床治疗提供新靶点,便于采取针对性治疗措施。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 诊断 OP 的截断值分别为 36.645、49.940、0.545 ng/mL;3 项指标均有诊断价值($P < 0.05$),且联合检测诊断的 AUC 为 0.904,敏感度为 90.80%,均高于单一指标诊断($P < 0.05$),提示血清 N-MID、TPINP 联合 β -CTX 对 OP 具有较高的临床诊断价值,是因为 3 项指标联合可发挥协同作用,互为补充,增加诊断效能,建议临床密切监测上述指标变化,提高诊断准确率,并及时给予针对性处理策略,以提高患者预后水平。

综上,与健康人群比较,OP 患者血清 N-MID、TPINP、 β -CTX 水平升高,且与患者 BMD 密切相关,血清 N-MID、TPINP 联合 β -CTX 对 OP 具有较高的诊断价值。

参考文献

- [1] An JM, Shatil Shahriar SMS, Hwang YH, *et al.* Oral delivery of parathyroid hormone using a triple-padlock nanocarrier for osteoporosis via an enterohepatic circulation pathway[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13(20):23314-23327.
- [2] 林渺满,文雪梅,黄宗伟,等.骨质疏松性椎体压缩骨折椎体强化术后残余腰痛风险预测模型的构建与验证[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2022, 32(8):720-728.
- [3] 沈蓝,浦同青,周志聪,等.基于医疗大数据的老年骨质疏松性骨折院前急救分类优化研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(15):7-13.
- [4] Inoue S, Hatakeyama J, Aoki H, *et al.* Utilization of mechanical stress to treat osteoporosis: the effects of electrical stimulation, radial extracorporeal shock wave, and ultrasound on experimental osteoporosis in ovariectomized rats[J]. *Calcified Tissue International*, 2021, 109(2):215-229.
- [5] Ri K, Fukasawa T, Masuda S, *et al.* Frequency and determinants of serum calcium monitoring during eldecacitol therapy in patients with osteoporosis[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2023, 41(6):890-900.
- [6] Li Y, Liem Y, Dall' Ara E, *et al.* Subchondral bone microarchitecture and mineral density in human osteoarthritis and osteoporosis: a regional and compartmental analysis[J]. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 2021, 39(12):2568-2580.
- [7] 涂欢,邢蒙. I 型胶原 C 端肽 β 降解产物和 I 型胶原氨基端延长肽在肺结核合并 2 型糖尿病患者血清中的表达水平及其意义[J]. *医学临床研究*, 2022, 39(4):608-610.
- [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(2017)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3):281-309.
- [9] Teawtrakul N, Chansai S, Yamsri S, *et al.* The association of growth differentiation factor-15 levels and osteoporosis in patients with thalassemia[J]. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2023, 366(2):96-101.
- [10] 徐伍洪,周艳.绝经后女性 2 型糖尿病伴骨质疏松患者骨密度与 N-端骨钙素 总 I 型胶原 氨基端延长肽 G-胶原特殊序列及胰岛素样生长因子-1 的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(5):898-901.
- [11] Zhao S, Mo X, Wen Z, *et al.* Declining serum bone turnover markers are associated with the short-term positive change of lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women[J]. *Menopause*, 2022, 29(3):335-343.
- [12] 宋茜茜,尹飞,郭淑芹,等.2 型糖尿病合并骨质疏松症患者血清 CX3CL1、CCL3、CCL4 与糖脂代谢、骨密度及骨代谢标志物的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2022, 8(8):828-833.
- [13] 程岚,旷劲松,关清华.老年 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者的血清 IL-34、APN 表达水平与骨代谢标志物的关系[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(8):1361-1365.
- [14] 束婷婷.血清 25 羟维生素 D、TRACP-5b、PINP、 β -CTX 在绝经期骨质疏松病人中的检测意义[J]. *实用老年医学*, 2022, 8(12):1273-1276.
- [15] 张力,申鸿,郭洁,等.血清胰岛素样生长因子结合蛋白 3、血清 N 端骨钙素、25 羟维生素 D 在骨质疏松检测价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 9(5):914-917, 926.
- [16] 黄祖启,欧阳晓.老年骨质疏松性骨折患者血清 25(OH)D、TRACP-5b、IL-7 与骨代谢标志物的相关性及其临床价值[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(11):2620-2626.
- [17] Xiong L, Chen QQ, Cheng Y, *et al.* The relationship between coronary artery calcification and bone metabolic markers in maintenance hemodialysis patients[J]. *BMC Nephrology*, 2023, 24(1):238.
- [18] Diemar SS, Dahl SS, West AS, *et al.* A systematic review of the circadian rhythm of bone markers in blood[J]. *Calcified Tissue International*, 2023, 112(2):126-147.

(收稿日期:2024-01-27)

修回日期:2024-04-06)