

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.06.014

# 甲状腺功能正常的 T2DM 患者血清甲状腺激素、骨代谢指标对 DPN 的诊断价值\*

张丹<sup>1</sup>, 欧红芹<sup>2</sup>, 姚晓玲<sup>1</sup>, 吴冬会<sup>1</sup>, 王科<sup>1</sup>, 王树<sup>1</sup>, 郑岚<sup>1△</sup>

蚌埠医科大学附属蚌埠第三人民医院:1. 检验科;2. 内分泌科, 安徽蚌埠 233000

**摘要:**目的 探讨甲状腺功能正常的 2 型糖尿病(T2DM)患者血清甲状腺激素、骨代谢指标对糖尿病周围神经病变(DPN)的诊断价值。方法 纳入 2023 年 4 月至 2025 年 5 月该院内分泌科收治的 116 例 T2DM 患者作为研究对象。根据是否合并 DPN 分为 DPN 组(46 例)和非 DPN 组(70 例)。记录患者人口学特征及基线资料[性别、年龄、T2DM 病程、体质量指数(BMI)、是否合并糖尿病其他慢性并发症、高血压、高脂血症],检测血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、25-羟维生素 D[25(OH)D]、骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)、总 I 型胶原氨基端延长肽(TP1NP)、β-胶原特殊序列(β-CTX)、甲状旁腺激素(PTH)水平。对比 2 组基线资料及实验室指标差异,采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DPN 的独立危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 FT3、25(OH)D、N-MID 单独及联合检测对 DPN 的诊断效能。结果 与非 DPN 组相比,DPN 组年龄较大( $P < 0.05$ ),病程更长( $P < 0.05$ ),且 FT3、25(OH)D、N-MID、β-CTX 水平均显著降低( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,T2DM 病程长,FT3、25(OH)D 和 N-MID 水平降低是发生 DPN 的独立危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,FT3、25(OH)D 和 N-MID 单独及联合检测诊断 DPN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.644、0.780、0.659、0.852,联合检测的 AUC 显著高于单项指标( $Z_{3项联合-FT3} = 3.815$ 、 $P_{3项联合-FT3} < 0.001$ ,  $Z_{3项联合-25(OH)D} = 2.309$ 、 $P_{3项联合-25(OH)D} = 0.021$ ,  $Z_{3项联合-N-MID} = 3.509$ 、 $P_{3项联合-N-MID} < 0.001$ )。结论 甲状腺功能正常的 T2DM 患者血清 FT3、25(OH)D、N-MID 水平降低,且与 DPN 的发生密切相关,3 项联合检测可以有效诊断 T2DM 患者 DPN 的发生。

**关键词:**糖尿病周围神经病变; 25-羟维生素 D; 游离三碘甲状腺原氨酸; 骨钙素 N 端中分子片段; 总 I 型胶原氨基端延长肽; β-胶原特殊序列

中图分类号:R587.2;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)06-0803-06

## Diagnostic value of serum thyroid hormones and bone metabolism markers for diabetic peripheral neuropathy in euthyroid patients with type 2 diabetes mellitus\*

ZHANG Dan<sup>1</sup>, OU Hongqin<sup>2</sup>, YAO Xiaoling<sup>1</sup>, WU Donghui<sup>1</sup>, WANG Ke<sup>1</sup>, WANG Shu<sup>1</sup>, ZHENG Lan<sup>1△</sup>

1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Endocrinology, the Third People's Hospital of Bengbu, Affiliated to Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic value of serum thyroid hormones and bone metabolism markers for diabetic peripheral neuropathy (DPN) in euthyroid patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 116 patients with T2DM admitted to the Department of Endocrinology of the hospital from April 2023 to May 2025 were enrolled. According to the presence of DPN, patients were assigned to a DPN group (46 cases) and a non-DPN group (70 cases). Demographic and baseline data were recorded, including sex, age, T2DM duration, body mass index (BMI), presence of other chronic diabetic complications, hypertension and hyperlipidemia. Serum free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid-stimulating hormone (TSH), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], N-terminal mid-fragment of osteocalcin (N-MID), total type I procollagen N-terminal propeptide (TP1NP), β-C-terminal telopeptide of type I collagen (β-CTX) and parathyroid hormone (PTH) were measured. Differences in baseline characteristics and laboratory indices between the two groups were compared. Multivariate Logistic regression was used to identify independent risk factors for DPN. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to assess the diagnostic performance of FT3, 25(OH)D and N-MID alone and in combination for DPN. **Results** Compared with the non-DPN group, age was greater ( $P < 0.05$ ) and T2DM duration was longer ( $P < 0.05$ ) and FT3, 25(OH)

\* 基金项目:安徽省蚌埠市科技创新指导类项目(20230116)。

作者简介:张丹,女,主管技师,主要从事内分泌免疫分析方向的研究。△ 通信作者,E-mail:13449137401@qq.com。

引用格式:张丹,欧红芹,姚晓玲,等.甲状腺功能正常的 T2DM 患者血清甲状腺激素、骨代谢指标对 DPN 的诊断价值[J].检验医学与临床,2025,23(6):803-808.

D, N-MID and  $\beta$ -CTX levels were significantly lower in the DPN group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis revealed that longer T2DM duration and lower FT3, 25(OH)D and N-MID levels were identified as independent risk factors for DPN ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis demonstrated that the areas under the curve (AUCs) for FT3, 25(OH)D, N-MID, and their combination were 0.644, 0.780, 0.659 and 0.852 respectively. The combined AUC was significantly greater than those of single markers ( $Z_{\text{combination-FT3}} = 3.815$ ,  $P_{\text{combination-FT3}} < 0.001$ ;  $Z_{\text{combination-25(OH)D}} = 2.309$ ,  $P_{\text{combination-25(OH)D}} = 0.021$ ;  $Z_{\text{combination-N-MID}} = 3.509$ ,  $P_{\text{combination-N-MID}} < 0.001$ ). **Conclusion** Serum FT3, 25(OH)D and N-MID levels are reduced in euthyroid patients with T2DM, and are closely associated with the occurrence of DPN, combined measurement of the three markers was effective for the diagnosis of DPN in T2DM.

**Key words:** diabetic peripheral neuropathy; 25-hydroxyvitamin D; free triiodothyronine; N-terminal mid-fragment of osteocalcin; total type I procollagen N-terminal propeptide;  $\beta$ -C-terminal telopeptide of type I collagen

糖尿病周围神经病变(DPN)作为2型糖尿病(T2DM)典型的微血管并发症,以进行性神经纤维损伤为特征。该病会引发顽固性神经病理性疼痛,还会增加糖尿病足溃疡及非创伤性截肢的风险,同时也是T2DM患者全因死亡的重要预测因子<sup>[1]</sup>。当前研究显示,DPN的发病涉及多元醇通路异常活化、晚期糖基化终末产物(AGEs)蓄积、慢性低度炎症、胰岛素信号转导障碍及线粒体氧化应激反应失衡等多种机制<sup>[2]</sup>,但具体发病机制仍不完全清楚。流行病学数据显示,约30%的T2DM患者在确诊时就已经有神经传导速度减慢等亚临床神经损伤<sup>[3]</sup>,而当前以血糖控制、疼痛管理及神经营养支持为主的干预手段只能延缓早期病变发展,对于已发生沃勒变性的晚期病例效果有限。寻找新型生物标志物对实现对DPN的早期预警及精准防控有着重要的临床价值。

甲状腺激素是体内重要的内分泌激素,可调节机体能量代谢、生长发育等过程<sup>[4]</sup>。研究进一步揭示,甲状腺激素通过调控胰岛 $\beta$ 细胞发育,并通过调节肝脏及中枢神经系统功能,参与糖代谢的动态平衡调节<sup>[5]</sup>。有临床证据显示,甲状腺激素水平与T2DM微血管并发症,如糖尿病肾病<sup>[6]</sup>、糖尿病视网膜病变<sup>[7]</sup>存在关联。但关于甲状腺功能正常的T2DM患者甲状腺激素与DPN关联的研究较少。另外,骨代谢动态平衡受血管微环境影响较大,T2DM患者特征性的晚期AGEs蓄积可抑制成骨细胞分化标志物Runt相关转录因子(Runx2)表达,影响骨代谢过程。新近证据显示,骨代谢异常与糖尿病视网膜病变的发生及严重程度也有关系<sup>[8]</sup>,但其在DPN中的预警价值还不明确。而甲状腺激素可促进骨形成并影响骨重建,甲状腺功能亢进症<sup>[9]</sup>、甲状腺功能减退症<sup>[10]</sup>等患者骨代谢指标明显异常。现有的研究大多孤立地分析甲状腺功能指标或骨代谢指标与DPN的关联,并且没有考虑二者的交互影响,缺少对甲状腺功能正常群体的深入研究。基于此,本研究选取甲状腺功能正常的中老年T2DM患者为研究对象,探讨血清甲状腺激素、骨代谢指标与DPN的关系,为临床预防和诊断DPN提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2023年4月至2025年5月本

院内分泌科收治的116例T2DM患者作为研究对象。根据是否发生DPN,将确诊为DPN的患者纳入DPN组(46例),其余患者纳入非DPN组(70例)。纳入标准:(1)T2DM的诊断符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》<sup>[11]</sup>中制定的诊断标准;(2)DPN的诊断符合《糖尿病神经病变诊治专家共识(2021年版)》<sup>[12]</sup>中的诊断标准;(3)年龄 $\geq 50$ 岁的男性及绝经后女性;(4)甲状腺功能[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)]正常(参考范围,FT3 2.76~6.45 pmol/L, FT4 11.20~23.81 pmol/L, TSH 0.35~5.10 mIU/L)。排除标准:(1)1型糖尿病、妊娠期糖尿病等其他类型糖尿病;(2)合并甲状腺功能亢进症或甲状腺功能减退症;(3)有下丘脑或垂体疾病史;(4)非糖尿病性神经病变;(5)代谢性骨病;(6)合并恶性肿瘤、严重急性感染性疾病;(7)近3个月内服用影响甲状腺功能的药物。本研究为回顾性分析,经本院医学伦理委员会批准(审批号:2023第L10号),豁免签署知情同意书,按照保密要求严格做好患者资料保密工作。

## 1.2 方法

**1.2.1 基线资料采集** 通过医院信息系统检索并记录基线资料,包括年龄、性别、身高、体质量、T2DM病程,是否合并高血压、高脂血症以及糖尿病慢性并发症(糖尿病肾病、周围血管病、视网膜病变、糖尿病足),计算体质量指数(BMI)。

**1.2.2 甲状腺激素和骨代谢指标的检测** 抽取研究对象晨起空腹静脉血5 mL于真空促凝管后送检。以3 500 r/min离心5 min收集上清液。骨代谢指标检测采用电化学发光免疫分析法(罗氏Cobas e 601),检测指标包括血清骨钙素N端中分子片段(N-MID)、总I型胶原氨基端延长肽(TP1NP)、 $\beta$ -胶原特殊序列( $\beta$ -CTX)、甲状旁腺激素(PTH)及25-羟维生素D[25(OH)D]。甲状腺功能指标的检测采用化学发光免疫分析(迈瑞CL-6000i),检测项目包括FT3、FT4、TSH。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS26.0统计软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 $t$ 检验;非正态分布的计量资料以

$M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。采用多因素 Logistic 回归(逐步向前法)筛选 DPN 发生的独立危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单独及联合检测对 DPN 的诊断价值,采用 DeLong 检验进行曲线下面积(AUC)的比较。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组基线资料比较** 与非 DPN 组相比,DPN 组年龄较大,病程更长,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),2 组其余基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组基线资料比较[ $n(\%)$ 或  $M(P_{25}, P_{75})$ 或  $\bar{x} \pm s$ ]

| 组别           | $n$ | 年龄(岁)     | 女性        | T2DM 病程(年)     | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 合并糖尿病肾病  |
|--------------|-----|-----------|-----------|----------------|-------------------------|----------|
| DPN 组        | 46  | 67(58,72) | 20(43.48) | 10.0(5.8,18.3) | 25.72±2.74              | 8(17.39) |
| 非 DPN 组      | 70  | 61(57,69) | 32(45.71) | 7.0(3.8,10.3)  | 24.54±3.36              | 6(8.57)  |
| $Z/\chi^2/t$ |     | -2.096    | 0.056     | -2.243         | 1.982                   | 2.035    |
| $P$          |     | 0.036     | 0.813     | 0.025          | 0.050                   | 0.154    |

| 组别           | $n$ | 合并糖尿病周围血管病 | 合并糖尿病视网膜病变 | 合并糖尿病足  | 合并高血压     | 合并高脂血症    |
|--------------|-----|------------|------------|---------|-----------|-----------|
| DPN 组        | 46  | 11(23.91)  | 1(2.17)    | 1(2.17) | 32(69.57) | 19(41.30) |
| 非 DPN 组      | 70  | 11(15.71)  | 2(2.86)    | 1(1.43) | 50(71.43) | 26(37.14) |
| $Z/\chi^2/t$ |     | 1.214      | —          | —       | 0.047     | 0.202     |
| $P$          |     | 0.271      | >0.999     | >0.999  | 0.829     | 0.653     |

注:—为 Fisher 确切概率法。

表 2 2 组甲状腺激素和骨代谢指标水平比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 组别      | $n$ | FT3(pmol/L) | FT4(pmol/L)  | TSH(mIU/L)      | 25(OH)D(ng/mL)     |
|---------|-----|-------------|--------------|-----------------|--------------------|
| DPN 组   | 46  | 3.98 ± 0.35 | 16.09 ± 2.30 | 2.01(1.44,3.32) | 15.27(13.04,19.11) |
| 非 DPN 组 | 70  | 4.19 ± 0.41 | 16.57 ± 2.26 | 2.15(1.56,2.99) | 22.80(17.14,25.98) |
| $t/Z$   |     | -2.820      | -1.117       | -0.361          | -5.085             |
| $P$     |     | 0.006       | 0.266        | 0.718           | <0.001             |

| 组别      | $n$ | N-MID(ng/mL)       | TP1NP(ng/mL)       | $\beta$ -CTX(ng/mL) | PTH(pg/mL)         |
|---------|-----|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| DPN 组   | 46  | 11.84(9.14,15.80)  | 40.02(29.32,56.60) | 0.346(0.225,0.487)  | 37.05(29.83,45.33) |
| 非 DPN 组 | 70  | 14.99(11.57,17.78) | 45.71(36.92,55.14) | 0.466(0.321,0.646)  | 34.55(27.70,50.55) |
| $t/Z$   |     | -2.884             | -1.885             | -2.749              | -0.195             |
| $P$     |     | 0.004              | 0.059              | 0.006               | 0.846              |

表 3 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DPN 的影响因素

| 因素      | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | $P$    | OR    | OR 的 95%CI  |
|---------|---------|-------|---------------|--------|-------|-------------|
| T2DM 病程 | 0.078   | 0.039 | 4.106         | 0.043  | 1.081 | 1.003~1.166 |
| FT3     | -1.443  | 0.712 | 4.116         | 0.042  | 0.236 | 0.059~0.952 |
| 25(OH)D | -0.231  | 0.053 | 19.200        | <0.001 | 0.793 | 0.715~0.880 |
| N-MID   | -0.211  | 0.064 | 10.809        | 0.001  | 0.810 | 0.714~0.918 |

**2.4 FT3、25(OH)D 和 N-MID 对 T2DM 患者发生 DPN 的诊断价值** 以 T2DM 患者是否发生 DPN(是=

**2.2 2 组甲状腺激素和骨代谢指标水平比较** 与非 DPN 组相比,DPN 组的 FT3、25(OH)D、N-MID 和  $\beta$ -CTX 水平均显著降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),2 组其余甲状腺激素和骨代谢指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DPN 的影响因素** 以 T2DM 患者是否发生 DPN(是=1,否=0)为因变量,年龄、T2DM 病程、FT3、25(OH)D、N-MID 和  $\beta$ -CTX 为自变量(连续变量,均原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析(逐步向前法)。结果显示,T2DM 病程长,FT3、25(OH)D、N-MID 水平降低是 DPN 发生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

1,否=0)为状态变量,FT3、25(OH)D、N-MID 为检验变量进行 ROC 曲线分析。结果显示,FT3、25(OH)D、

N-MID 联合检测诊断 DPN 的 AUC 大于 FT3、25(OH)D 和 N-MID 单独检测的 AUC ( $Z_{3项联合-FT3} = 3.815$ 、 $P_{3项联合-FT3} < 0.001$ 、 $Z_{3项联合-25(OH)D} = 2.309$ 、

$P_{3项联合-25(OH)D} = 0.021$ 、 $Z_{3项联合-N-MID} = 3.509$ 、 $P_{3项联合-N-MID} < 0.001$ )。见表 4、图 1。

表 4 FT3、25(OH)D 和 N-MID 单独及联合检测对 T2DM 患者发生 DPN 的诊断价值

| 指标      | AUC(95%CI)         | 最佳截数值       | P      | 灵敏度  | 特异度  | 约登指数 |
|---------|--------------------|-------------|--------|------|------|------|
| FT3     | 0.644(0.543~0.746) | 4.07 pmol/L | 0.009  | 0.63 | 0.66 | 0.29 |
| 25(OH)D | 0.780(0.696~0.864) | 19.40 ng/mL | <0.001 | 0.78 | 0.66 | 0.44 |
| N-MID   | 0.659(0.555~0.762) | 10.28 ng/mL | 0.004  | 0.44 | 0.83 | 0.27 |
| 3 项联合   | 0.852(0.783~0.921) | —           | <0.001 | 0.76 | 0.80 | 0.56 |

注：—表示无数据。

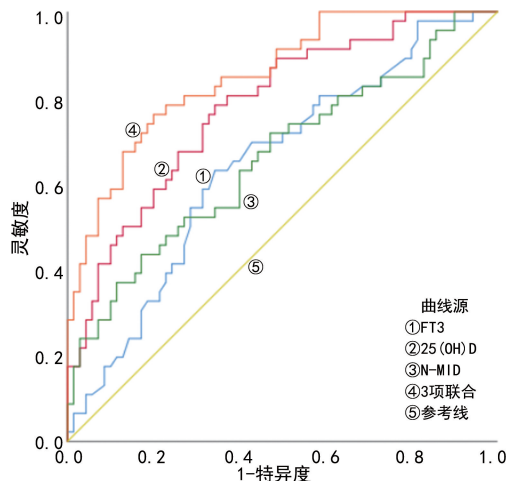


图 1 FT3、25(OH)D、N-MID 及 3 项联合检测诊断 DPN 的 ROC 曲线

### 3 讨论

DPN 是指在排除其他原因的情况下,糖尿病患者出现的周围神经功能异常情况,约 50% 的 DPN 患者早期缺乏典型症状,导致临床漏诊率较高;而一旦出现不可逆性神经结构损伤,患者治疗获益受限,故早发现、早诊断、早干预对于 DPN 尤为重要。

甲状腺激素与糖脂代谢、能量稳态、神经系统发育等过程密切相关。而 FT3 作为甲状腺激素的活性形式之一,可参与胰岛 β 细胞的功能调控,与胰岛素敏感性及糖尿病微血管并发症密切相关<sup>[13]</sup>,但生理范围内,FT3 的波动对 DPN 的影响尚未明确。维生素 D 无生物活性,经过肝羟化为 25(OH)D(体内的主要贮存形式)。维生素 D 除了调控钙磷吸收,维持骨代谢平衡外,还与 DPN、炎症反应和自身免疫性疾病存在一定相关性<sup>[14-15]</sup>。与此同时,糖尿病及甲状腺激素的异常会影响骨骼的微循环,引起骨代谢指标异常。近年来,研究者们发现骨骼除了作为一种运动器官外,其分泌的骨钙素可参与糖脂代谢调控。还有研究也揭示了骨钙素与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能具有显著相关性<sup>[16]</sup>。N-MID 是一种 N 端中分子骨钙素片段,作为骨钙素被蛋白酶水解后的产物,相比于完整的骨钙素,其在外周血中更加稳定,可以反映骨形成速率。目前研究多孤立分析甲状腺功能指标或骨代谢指标与 DPN 的关联,缺乏对甲状腺功能正常群

体的深入探讨。基于此,本研究在甲状腺功能正常的中老年 T2DM 患者中,探讨上述指标对 DPN 的影响及诊断效能。研究结果显示,与非 DPN 组相比,DPN 组具有较大的年龄、较长的病程以及较低水平的 FT3、25(OH)D、N-MID、β-CTX ( $P < 0.05$ )。上述结果表明年龄、T2DM 病程、FT3、25(OH)D、N-MID 和 β-CTX 与 DPN 的发生有关。为进一步明确独立影响因素,本研究纳入了上述有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果发现,病程长,FT3、25(OH)D、N-MID 水平降低是 DPN 发生的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ),提示 T2DM 病程、FT3、25(OH)D 和 N-MID 与 DPN 的关系更加密切。

既往研究分析 T2DM 患者血清 FT3 水平与神经传导速度间的关系发现,FT3 水平与尺神经的运动和感觉纤维传导速度以及胫神经的运动传导速度均呈正相关 ( $P < 0.05$ ),得出 FT3 水平降低是 T2DM 患者发生 DPN 的危险因素的结论<sup>[17]</sup>,这与本研究结果一致。分析原因可能与外周胰岛素敏感性下降有关。另外,甲状腺激素对于维持神经元的存活非常重要,这也支持了本研究结果。此外,有研究指出高龄、TSH 水平升高为 T2DM 患者发生 DPN 的危险因素 ( $P < 0.05$ )<sup>[18]</sup>。本研究中,DPN 组患者年龄较大 ( $P < 0.05$ ),但统计分析发现其不是 DPN 发生的危险因素 ( $P > 0.05$ );2 组间血清 TSH 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),造成上述差异的原因可能与样本量大小、选择人群的偏倚有关,未来需要开展更深入的研究进一步探讨。关于骨代谢指标与 DPN 的关系,既往研究存在分歧<sup>[19-21]</sup>,主要表现为骨形成指标和骨吸收指标在研究人群中的水平变化方向不一,考虑与年龄、激素水平有关。本研究选取甲状腺功能正常的中老年男性及绝经后女性为研究对象,以尽量减少甲状腺激素分泌异常及性激素波动对骨代谢指标的影响。T2DM 患者长期代谢紊乱使得成骨/破骨细胞活性受抑,导致骨转换率下降。本研究发现,DPN 患者骨形成和骨吸收指标(N-MID 和 β-CTX)水平均降低,多因素 Logistic 回归分析发现血清 25(OH)D 和 N-MID 水平降低为 DPN 发生的危险因素。既往学者范媛媛等<sup>[22]</sup>、廖清睿等<sup>[14]</sup>的研究亦表明骨钙素和维生素 D 的缺乏与 DPN 的发生密切相

关,这与本研究结果基本一致。

DPN 的发病涉及糖脂代谢紊乱、炎症反应和神经修复失衡等过程。关于 FT3、25(OH)D 和 N-MID 在 DPN 的发生过程中所起的作用目前仍不明确,不过当下存在一些相关假设:(1)FT3、25(OH)D、N-MID 在糖脂代谢协同调控方面的作用。FT3 作为甲状腺激素发挥主要活性形式,可激活胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌功能,还可通过调节葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 表达,提高外周组织对葡萄糖的摄取<sup>[5]</sup>。T2DM 患者体内高糖环境诱导的氧化应激反应及肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  介导的炎症因子风暴,会减弱 5'-脱碘酶的活性,致使外周组织中的四碘甲状腺原氨酸 (T4) 向三碘甲状腺原氨酸 (T3) 转化效率降低,造成 FT3 水平下降<sup>[13]</sup>。FT3 水平降低会加剧胰岛素抵抗,为 DPN 的发生营造高危代谢环境。维生素 D 缺乏会干扰胰岛素的信号转导通路,使胰岛素的合成及分泌过程受阻,加剧糖代谢紊乱<sup>[23]</sup>。骨钙素可通过与胰腺上的 Gprc6A 受体结合,进而作用于胰岛  $\beta$  细胞,促进其增殖<sup>[24]</sup>,并分别通过三磷酸肌醇-钙离子、腺苷酸环化酶通路促进胰岛素的分泌、改善胰岛素的敏感性<sup>[25]</sup>,参与糖脂代谢的调控。其水平降低会导致糖代谢紊乱,加剧神经高糖毒性。(2)甲状腺-骨代谢轴的潜在交互调节作用。甲状腺激素通过直接结合骨细胞核内的 T3 受体(主要为 TRa1),调节成骨细胞分化与骨转换活性<sup>[26]</sup>。而骨钙素作为骨形成标志物,其分泌减少说明成骨细胞活性受损。本研究中 DPN 组患者血清 FT3 和 N-MID 同步降低,可能反映了甲状腺-骨代谢轴的功能失衡。FT3 水平降低会抑制成骨细胞活性,致使骨钙素分泌减少,削弱其对胰岛  $\beta$  细胞的保护作用<sup>[27]</sup>。另外,维生素 D 缺乏会反馈抑制甲状腺激素的合成与代谢<sup>[28]</sup>,而 FT3 水平下降进一步减少外周组织对葡萄糖的摄取,影响糖代谢过程。(3)神经保护与炎症调控。FT3 可上调一氧化氮合酶 (eNOS) 活性,促进一氧化氮生成并改善神经灌注,同时抑制晚期 AGEs 介导的神经纤维变性。维生素 D 维持神经生长因子的表达,促进神经元的分化、成熟,修复损伤神经<sup>[29]</sup>,并通过稳定神经细胞钙稳态,减轻高糖神经毒性<sup>[30]</sup>。另外其通过抑制核因子 (NF)- $\kappa$ B 通路,减少促炎性细胞因子释放<sup>[31]</sup>。骨钙素可调节少突胶质细胞的分化以及髓鞘形成,并促进神经损伤之后髓鞘的再生<sup>[32]</sup>。当这 3 项指标的水平协同下降时,促使 DPN 的发生与发展。此外,随着 T2DM 病程的延长,患者机体在长期的慢性高血糖和高血压等不良因素作用下,可引发氧化应激、线粒体功能和内皮功能障碍等过程,导致神经细胞出现渗透性损伤,进而影响神经传导,增加周围神经病变的发生风险<sup>[33]</sup>。

本研究进一步通过 ROC 曲线分析发现,血清 FT3、25(OH)D 和 N-MID 联合检测诊断 DPN 的 AUC 为 0.852,显著高于单项指标检测的 AUC ( $P < 0.05$ ),以上结果提示 3 项指标联合检测对 T2DM 患者发生 DPN 具有较高的诊断价值,可为临床 DPN 的

诊治提供理论参考依据。

综上所述,甲状腺功能正常的中老年 T2DM 患者血清 FT3、25(OH)D、N-MID 水平下降,且与 DPN 的发生有关,3 项指标联合检测对 T2DM 患者发生 DPN 具有一定的诊断价值。由于本研究的样本量偏少,采用单中心、横断面研究方法无法确定 FT3、N-MID 和 25(OH)D 与 DPN 发病的因果关系。因此,今后仍需进行多中心、大样本的前瞻性和纵向研究,以验证 FT3、N-MID 和 25(OH)D 与 DPN 的关系。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 张丹:研究构思,文献调研整理,论文撰写与修订;欧红芹:临床病例诊断咨询与专业指导,论文修订与审核;姚晓玲:研究可行性分析;吴冬会、王科:标本检测,数据收集与整理;王树:数据统计分析、图表绘制;郑岚:研究构思与方案设计,论文指导与修订。

## 参考文献

- [1] HE Q Y, ZENG K, ZHAO M, et al. Association between thyroid function and diabetes peripheral neuropathy in euthyroid type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):13499.
- [2] ZHU J, HU Z, LUO Y, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 14:1265372.
- [3] SUN J, WANG Y, ZHANG X Y, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Prim Care Diabetes*, 2020, 14(5):435-444.
- [4] FANG L N, ZHONG S, MA D, et al. Association between thyroid hormones and skeletal muscle and bone in euthyroid type 2 diabetes patients[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13:20406223221107848.
- [5] EOM Y S, WILSON J R, BERNET V J. Links between thyroid disorders and glucose homeostasis[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(2):239-256.
- [6] GAO J, LIU J F. Correlation of serum thyrotropin and thyroid hormone levels with diabetic kidney disease: a cross-sectional study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2024, 24(1):170.
- [7] WANG Y, LU J, NI J, et al. Association of thyroid stimulating hormone and time in range with risk of diabetic retinopathy in euthyroid type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, 39(6):e3639.
- [8] AN Y X, LIU S M, WANG W B, et al. Low serum levels of bone turnover markers are associated with the presence and severity of diabetic

- retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes*, 2021, 13(2):111-123.
- [9] 石瑞,于芳,董小敏,等. 甲状腺功能亢进症患者血清 IGF-1、IGFBP-3、PTH 和骨代谢指标的变化及其临床意义[J]. *海南医学*, 2022, 33(24):3140-3143.
- [10] 李强,李晓娟. 甲减患者血清促甲状腺激素水平与骨密度及骨代谢指标的相关性[J]. *甘肃医药*, 2022, 41(1):37-38.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(6):540-557.
- [13] 程志强,袁志娟,吕磊,等. 甲状腺激素及沉默信息调节因子 1 表达水平与 2 型糖尿病合并周围神经病变的关系[J]. *中国临床医生杂志*, 2024, 52(1):62-64.
- [14] 廖清睿,程凯倩,刘培欣,等. 维生素 D、血小板与淋巴细胞比值在 2 型糖尿病周围神经病变中的意义[J]. *神经损伤与功能重建*, 2024, 19(8):457-461.
- [15] 陆作洁,覃灵燕,何彦颖,等. 维生素 D 水平在中老年特发性膜性肾病中的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(15):21582161.
- [16] GUO H, WANG C Y, JIANG B R, et al. Association of insulin resistance and  $\beta$ -cell function with bone turnover biomarkers in dysglycemia patients [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:554604.
- [17] CHEN Y, SUN L, CHEN M, et al. Lower free triiodothyronine is a risk factor of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17:4407-4415.
- [18] 程志强,袁志娟,吕磊,等. 2 型糖尿病患者血清甲状腺激素及抗体表达水平与糖尿病周围神经病变的关系[J]. *川北医学院学报*, 2024, 39(4):480-483.
- [19] 殷静波,朱旭明,黄建荣,等. 骨转换标志物在糖尿病微血管病变诊断中的价值分析[J]. *医学综述*, 2019, 25(22):4551-4555.
- [20] HUANG D N, ZENG Y, DING H R, et al. Characteristics of bone metabolism in the male patients with diabetic neuropathy [J]. *J Chin Med Assoc*, 2024, 87(3):292-298.
- [21] 谭晓霞,连晓芬,黄政杰,等. 糖尿病微血管病变对骨密度及骨代谢指标的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(6):793-797.
- [22] 范媛媛,李子玲. 血清骨钙素水平与 2 型糖尿病周围神经病变的关系[J]. *糖尿病新世界*, 2021, 24(4):169-171.
- [23] 朱颖杰,王善坤,覃艳,等. 新诊断 2 型糖尿病患者血清 25 羟维生素 D 水平与糖脂代谢的相关性研究[J]. *黑龙江医学*, 2023, 47(13):1554-1556.
- [24] 张萌,梁琳琅,童慧昕. 2 型糖尿病患者血清骨钙素水平与胰岛  $\beta$  细胞功能相关性分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2024, 44(8):675-679.
- [25] 赵春楠,耿学丽,张泽智,等. 2 型糖尿病患者血清羧化不全骨钙素水平与糖脂代谢的相关性[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(4):484-487.
- [26] ZHU S Y, PANG Y D, XU J, et al. Endocrine regulation on bone by thyroid[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:873820.
- [27] NIE X M, XU Y T, SHEN Y, et al. Suppressing effect of free triiodothyronine on the negative association between body mass index and serum osteocalcin levels in euthyroid population[J]. *Int J Endocrinol*, 2021, 2021:6624516.
- [28] CHEN S, YANG W, GUO Z, et al. Association between serum vitamin D levels and sensitivity to thyroid hormone indices: a cross-sectional observational study in NHANES[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1243999.
- [29] 欧阳晨蕾,黄菲. 维生素 D 在糖尿病周围神经病变中的作用研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2022, 39(5):496-500.
- [30] 唐枫燕,钟绍,赵波,等. 维生素 D 与糖尿病周围神经病变的关系[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(5):355-357.
- [31] GONG X H, LUO D D, NIU X T, et al. Severe vitamin D deficiency is associated with increased expression of inflammatory cytokines in painful diabetic peripheral neuropathy [J]. *Front Nutr*, 2021, 8:612068.
- [32] QIAN Z, LI H, YANG H, et al. Osteocalcin attenuates oligodendrocyte differentiation and myelination via GPR37 signaling in the mouse brain[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(43):eabi5811.
- [33] 李蕊,门英英,余洁,等. 老年糖尿病患者微血管并发症的患病率及危险因素[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2024, 23(3):161-165.

(收稿日期:2025-08-01 修回日期:2025-12-06)

(编辑:廖薇薇 王明丰)