

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.08.007

# T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1、RUNX2 水平及其与骨代谢指标和发生骨折的关系\*

王 鹏,袁 凯,郭迪媛

四川省攀枝花市中心医院核医学科,四川攀枝花 617000

**摘要:**目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)合并骨质疏松症(OP)患者血清小母系抗肢瘫同系物特异性 E<sub>3</sub> 泛素蛋白连接酶 1(SMURF1)、Runt 相关转录因子 2(RUNX2)水平,及其与骨代谢指标和发生骨折的关系。**方法** 选取 2023 年 1 月至 2024 年 1 月该院收治的 204 例 T2DM 合并 OP 患者作为 OP 组,另选取该院同期收治的 102 例单纯 T2DM 患者作为非 OP 组。收集 T2DM 合并 OP 患者基线资料。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 SMURF1、RUNX2 和骨代谢指标[骨钙素(OCN)、 $\beta$ -I 型胶原交联 C 末端肽( $\beta$ -CTX)、I 型前胶原 N 端前肽(PINP)]水平。对 T2DM 合并 OP 患者入院后随访 1 年,根据是否发生骨折,将其分为骨折组和非骨折组。采用 Pearson 相关分析 T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1、RUNX2 水平与 OCN、 $\beta$ -CTX、PINP 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 OCN、 $\beta$ -CTX、PINP、SMURF1、RUNX2 对 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的预测效能。**结果** 与非 OP 组比较,OP 组血清 SMURF1、OCN、 $\beta$ -CTX 水平升高,血清 RUNX2、PINP 水平降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示:T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1 水平与 RUNX2、PINP 水平呈负相关( $P < 0.05$ ),与 OCN、 $\beta$ -CTX 水平呈正相关( $P < 0.05$ );血清 RUNX2 水平与 OCN、 $\beta$ -CTX 水平呈负相关( $P < 0.05$ ),与 PINP 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。随访结果显示,T2DM 合并 OP 患者骨折发生率为 29.41%(60/204)。骨折组与非骨折组 HOMA-IR 及血钙、25-羟基维生素 D、OCN、 $\beta$ -CTX、PINP、SMURF1、RUNX2 水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血钙、25-羟基维生素 D、血清 RUNX2 水平升高均为 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的独立保护因素( $P < 0.05$ ),血清  $\beta$ -CTX、SMURF1 水平升高为 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的独立危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 OCN、 $\beta$ -CTX、PINP、SMURF1、RUNX2、SMURF1+RUNX2 预测 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的曲线下面积(AUC)分别为 0.698、0.700、0.700、0.785、0.794、0.884,血清 SMURF1+RUNX2 联合预测的 AUC 大于血清 OCN、 $\beta$ -CTX、PINP、SMURF1、RUNX2 单独预测( $P < 0.05$ )。**结论** T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1 水平升高,而血清 RUNX2 水平降低,二者均与骨代谢指标和发生骨折密切相关,且血清 SMURF1、RUNX2 联合预测 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的效能更高。

**关键词:** 2 型糖尿病; 骨质疏松症; 小母系抗肢瘫同系物特异性 E<sub>3</sub> 泛素蛋白连接酶 1; Runt 相关转录因子 2; 骨代谢; 骨折

中图分类号:R580;R587.2;R466.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)08-1050-07

## Serum SMURF1 and RUNX2 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis and their relationship with bone metabolism indicators and fracture incidence\*

WANG Peng, YUAN Kai, GUO Diyuan

Department of Nuclear Medicine, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan 617000, China

**Abstract: Objective** To investigate serum Smad ubiquitin regulatory factor 1 (SMURF1) and Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis (OP), and their relationship with bone metabolism indicators and fracture incidence. **Methods** A total of 204 patients with T2DM and OP admitted to the hospital from January 2023 to January 2024 were selected as the OP group, while 102 patients with T2DM alone admitted to the hospital during the same period were selected as the non-OP group. Baseline data were collected from patients with T2DM and OP. Serum levels of SMURF1,

\* 基金项目:四川省卫生健康科研课题(20PJ276)。

作者简介:王鹏,男,主管技师,主要从事医学检验免疫学方向的研究。

引用格式:王鹏,袁凯,郭迪媛. T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1、RUNX2 水平及其与骨代谢指标和发生骨折的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(8): 1050-1056.

RUNX2 and bone metabolism indicators [osteocalcin (OCN), C-terminal cross-linked  $\beta$ -type I collagen peptide ( $\beta$ -CTX) and N-terminal propeptide of type I procollagen (P I NP)] were detected in all research subjects by enzyme-linked immunosorbent assays. Patients with T2DM and OP were followed up for 1 year after admission and further categorized into a fracture group and a non-fracture group based on fracture occurrence. Pearson correlation analysis was performed to assess the relationship between serum SMURF1 and RUNX2 levels and OCN,  $\beta$ -CTX and P I NP levels in patients with T2DM and OP. Multivariate Logistic regression analysis was performed to analyze influencing factors for fracture in patients with T2DM and OP. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to assess the predictive value of serum OCN,  $\beta$ -CTX, P I NP, SMURF1 and RUNX2 for fracture in patients with T2DM and OP. **Results** Compared with the non-OP group, the OP group showed higher serum levels of SMURF1, OCN and  $\beta$ -CTX, and lower levels of RUNX2 and P I NP, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis results revealed that serum SMURF1 level in patients with T2DM and OP was negatively correlated with RUNX2 and P I NP levels ( $P < 0.05$ ) and positively correlated with OCN and  $\beta$ -CTX levels ( $P < 0.05$ ); serum RUNX2 level was negatively correlated with OCN and  $\beta$ -CTX levels ( $P < 0.05$ ) and positively correlated with P I NP level ( $P < 0.05$ ). Follow-up results showed that the fracture incidence in patients with T2DM and OP was 29.41% (60/204). Comparisons of HOMA-IR, serum calcium, 25-OH vitamin D, OCN,  $\beta$ -CTX, P I NP, SMURF1 and RUNX2 levels between the fracture group and the non-fracture group showed statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis results showed that elevated levels of serum calcium, 25-OH vitamin D and serum RUNX2 were independent protective factors for fracture in patients with T2DM and OP ( $P < 0.05$ ), while elevated levels of serum  $\beta$ -CTX and SMURF1 were independent risk factors for fracture in patients with T2DM and OP ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis results showed that the area under the ROC curve (AUC) for predicting fracture risk was 0.698 for OCN, 0.700 for  $\beta$ -CTX, 0.700 for P I NP, 0.785 for SMURF1, 0.794 for RUNX2, 0.884 for SMURF1+RUNX2, and the AUC of the combined prediction of serum SMURF1 and RUNX2 was larger than that of serum OCN,  $\beta$ -CTX, PINP, SMURF1, RUNX2 alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Patients with T2DM and OP exhibit elevated serum SMURF1 level and reduced serum RUNX2 level. Both indicators are closely associated with bone metabolism indicators and the incidence of fractures. Furthermore, the combined prediction of serum SMURF1 and RUNX2 demonstrates higher predictive efficacy for fractures in patients with T2DM and OP.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; osteoporosis; small mothers against decapentaplegic specific E3 ubiquitin protein ligase 1; runt-related transcription factor 2; bone metabolism; fracture risk

2 型糖尿病(T2DM)是一种以长期高血糖为主要特征的代谢紊乱综合征,目前我国约有 1.4 亿糖尿病患者,其中 95% 以上为 T2DM<sup>[1-2]</sup>。骨质疏松症(OP)是一种以骨组织微结构破坏和骨量不足为特征,进而引起骨质疏松增加、骨折风险上升的全身性骨病,目前我国约 9 000 万人受到 OP 的影响<sup>[3]</sup>。T2DM 和 OP 均为增龄性疾病,T2DM 引起的代谢紊乱,包括胰岛素抵抗、糖脂代谢异常等,会干扰骨代谢平衡,进而增加合并 OP 的风险。近年来,随着人口老龄化的加剧,T2DM 合并 OP 也愈发常见,这种合并症显著增加了患者骨折风险<sup>[4]</sup>。小母亲抗肢瘫同系物(SMAD)特异性 E<sub>3</sub> 泛素蛋白连接酶 1(SMURF1)是一种 E<sub>3</sub> 泛素连接酶,它能够借助泛素化降解特定靶蛋白的方式,参与骨形成和骨重塑过程<sup>[5]</sup>。高艳超等<sup>[6]</sup>研究结果显示,血清 SMURF1 水平升高与绝经后 OP 的发生及骨代谢、骨密度有关。Runt 相关转录因子 2(RUNX2)作为一种在骨形成过程中起关键作用的转录因子,对于骨组织的形成以及维持其正常生

理状态至关重要<sup>[7]</sup>。王金龙等<sup>[8]</sup>研究结果显示,血清 RUNX2 水平降低与 OP 且发生椎体压缩性骨折患者术后出现骨折延迟愈合有关。然而,关于 T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1、RUNX2 水平及其与骨代谢和骨折风险的关系尚不清楚。鉴于此,本研究分析了 T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1、RUNX2 水平与骨代谢及骨折风险的关系,以为临床提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2023 年 1 月至 2024 年 1 月本院收治的 204 例 T2DM 合并 OP 患者作为 OP 组,另选取本院同期收治的 102 例单纯 T2DM 患者作为非 OP 组。纳入标准:(1)年龄  $\geq 18$  岁;(2)临床资料完整;(3)T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》<sup>[9]</sup>中的相关诊断标准,OP 符合《骨质疏松症中西医结合诊疗指南》<sup>[10]</sup>中的相关诊断标准;(4)OP 组患者为初诊 OP,且未接受任何抗 OP 治疗。排除标准:(1)妊娠期/哺乳期女性;(2)合并其他糖尿病类

型;(3)合并严重心、肝、肾等其他重要脏器功能损害;(4)合并其他关节疾病;(5)合并血液系统疾病;(6)入院时已骨折或有骨折史;(7)合并自身免疫性疾病;(8)合并糖尿病急性并发症;(9)伴先天性骨发育异常;(10)近 3 个月内使用过甲状腺激素、肝素、糖皮质激素等影响骨代谢的药物;(11)合并恶性肿瘤;(12)拒绝随访。OP 组男 76 例,女 128 例;年龄 42~83 岁,平均(61.90±6.84)岁;糖尿病病程 1~24 年,中位病程 8.00(5.00,11.00)年。非 OP 组男 34 例,女 68 例;年龄 31~79 岁,平均(60.52±5.63)岁;糖尿病病程 1~18 年,中位病程 7.75(3.25,10.00)年。2 组年龄、性别和糖尿病病程比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有患者或其家属均自愿签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审批通过(审批号:攀科伦审字第[2023-005]号)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 血清 SMURF1、RUNX2 和骨代谢指标水平检测

收集所有研究对象入院次日空腹静脉血 3 mL,1 500 r/min(离心半径 15 cm)离心 15 min 后留存上清液待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 SMURF1、RUNX2 和骨代谢指标[骨钙素(OCN)、 $\beta$ -I 型胶原交联 C 末端肽( $\beta$ -CTX)、I 型前胶原 N 端前肽(PINP)]水平。SMURF1 ELISA 试剂盒购自无锡市东林科技发展有限公司(货号:DLR-SMURF1-Hu),RUNX2 ELISA 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司(货号:SBJ-H0334),OCN、 $\beta$ -CTX 和 PINP ELISA 试剂盒均购自武汉益普生物科技有限公司(货号:CSB-E05128h、E-EL-H0960、CSB-E11226h)。所有步骤均严格按照试剂盒说明书进行操作。

### 1.2.2 基线资料收集

通过医院电子病历系统收集 T2DM 合并 OP 患者基线资料,包括是否合并高血压、是否合并高脂血症、吸烟史、饮酒史、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)<sup>[10]</sup>、骨密度 T 值,以及空腹血糖、糖化血红蛋白、血钙、25-羟基维生素 D

和血脂四项[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]水平。

### 1.3 随访及分组

T2DM 合并 OP 患者入院后按照相关指南<sup>[9-10]</sup>进行常规治疗,并自入院后通过门诊或视频电话的方式进行为期 1 年的随访,每月一次,随访截至 2025 年 1 月。统计因低能量外力、跌倒等原因所致骨折发生情况,并根据患者是否骨折将 T2DM 合并 OP 患者分为骨折组和非骨折组。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理与分析。符合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 组间比较采用曼-惠特尼  $U$  检验。计数资料以例数或百分比表示,2 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析 T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1、RUNX2 水平与 OCN、 $\beta$ -CTX、PINP 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 OCN、 $\beta$ -CTX、PINP、SMURF1、RUNX2 对 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的预测效能,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 OP 组与非 OP 组血清 SMURF1、RUNX2 和骨代谢指标水平比较

与非 OP 组比较,OP 组血清 SMURF1、OCN、 $\beta$ -CTX 水平升高,血清 RUNX2、PINP 水平降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1、RUNX2 水平与骨代谢指标的相关性分析

Pearson 相关分析结果显示:T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1 水平与 RUNX2、PINP 水平呈负相关( $P<0.05$ ),与 OCN、 $\beta$ -CTX 水平呈正相关( $P<0.05$ );血清 RUNX2 水平与 OCN、 $\beta$ -CTX 水平呈负相关( $P<0.05$ ),与 PINP 水平呈正相关( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 OP 组与非 OP 组血清 SMURF1、RUNX2 和骨代谢指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	SMURF1(pg/mL)	RUNX2(pg/mL)	OCN( $\mu$ g/L)	$\beta$ -CTX( $\mu$ g/L)	PINP( $\mu$ g/L)
OP 组	204	25.60±5.02	119.35±22.52	13.13±2.11	0.70±0.25	22.94±7.49
非 OP 组	102	18.30±3.17	162.55±28.99	9.58±1.64	0.38±0.12	39.79±10.54
<i>t</i>		15.506	-13.191	16.150	15.518	-14.436
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 骨折组与非骨折组临床资料比较

随访结果显示,T2DM 合并 OP 患者有 60 例发生骨折,其中髌部骨折 18 例、脊柱骨折 14 例、腕部骨折 10 例、四肢骨折 10 例、股骨骨折 4 例,其他 4 例,骨折发生率为 29.41%(60/204)。骨折组与非骨折组 HOMA-IR 及血钙、25-

羟基维生素 D、OCN、 $\beta$ -CTX、PINP、SMURF1、RUNX2 水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而骨折组与非骨折组性别、年龄、空腹血糖、骨密度 T 值、血脂四项水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

**表 2 T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1、RUNX2 水平与骨代谢指标水平的相关性分析**

指标	SMURF1		RUNX2	
	r	P	r	P
SMURF1	—	—	-0.685	<0.001
RUNX2	-0.685	<0.001	—	—
OCN	0.676	<0.001	-0.716	<0.001
β-CTX	0.641	<0.001	-0.673	<0.001
P I NP	-0.692	<0.001	0.725	<0.001

注：—表示无数据。

**2.4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的影响因素** 以 T2DM 合并 OP 患者是否发生骨折(是=1,否=0)为因变量,由于 OCN 与血钙存在多重共线性关系(VIF=11.147),P I NP 与 β-CTX 存在多重共线性关系(VIF=10.997),因此仅纳入 HOMA-IR、血钙、25-羟基维生素 D、SMURF1、RUNX2、β-CTX 作为自变量(均以原值输入),进行多

因素 Logistic 回归分析。结果显示,血钙、25-羟基维生素 D、血清 RUNX2 水平升高为 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的独立保护因素( $P < 0.05$ ),血清 β-CTX、SMURF1 水平升高为 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 血清 OCN、β-CTX、P I NP、SMURF1、RUNX2 对 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的预测价值** 以 T2DM 合并 OP 患者是否发生骨折为状态变量(是=1,否=0),血清 OCN、β-CTX、P I NP、SMURF1、RUNX2 为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示:血清 OCN、β-CTX、P I NP、SMURF1、RUNX2、SMURF1+RUNX2 预测 T2DM 合并 OP 患者发生骨折风险的 AUC 分别为 0.698、0.700、0.700、0.785、0.794、0.884,SMURF1+RUNX2 预测的 AUC 大于血清 OCN、β-CTX、P I NP、SMURF1、RUNX2 单独预测( $P < 0.001$ )。见表 5。

**表 3 骨折组与非骨折组临床资料比较[n 或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$  或  $n(\%)$ ]**

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	糖尿病病程(年)	合并高血压	合并高脂血症	有吸烟史
骨折组	60	26/34	63.18±6.95	11.00(7.00,14.00)	24(40.00)	18(30.00)	18(30.00)
非骨折组	144	50/94	61.37±6.74	7.00(4.00,10.00)	54(37.50)	36(25.00)	30(20.83)
χ <sup>2</sup> /t/Z		1.344	1.736	-1.921	0.112	0.544	1.978
P		0.246	0.084	0.055	0.738	0.461	0.160

  

组别	n	有饮酒史	空腹血糖(mmol/L)	糖化血红蛋白(%)	HOMA-IR	骨密度 T 值	血钙(mmol/L)
骨折组	60	14(23.33)	12.21±3.99	7.48±1.16	4.55±0.84	-2.89±0.28	2.13±0.14
非骨折组	144	28(19.44)	11.08±3.73	7.16±1.01	3.74±0.92	-2.83±0.20	2.26±0.15
χ <sup>2</sup> /t/Z		0.392	1.925	1.965	5.936	-1.403	-5.465
P		0.531	0.056	0.051	<0.001	0.164	<0.001

  

组别	n	血脂四项(mmol/L)				25-羟基维生素 D (nmol/L)
		TC	TG	HDL-C	LDL-C	
骨折组	60	4.65±0.28	1.71±0.24	1.10±0.27	3.25±0.24	25.63±3.61
非骨折组	144	4.55±0.35	1.63±0.26	1.11±0.20	3.19±0.26	30.00±4.57
χ <sup>2</sup> /t/Z		1.958	1.858	-0.375	1.642	-6.606
P		0.052	0.065	0.709	0.102	<0.001

  

组别	n	OCN(μg/L)	β-CTX(μg/L)	P I NP(μg/L)	SMURF1(pg/mL)	RUNX2(pg/mL)
骨折组	60	14.22±1.77	0.83±0.24	18.99±6.57	29.26±4.15	103.09±24.06
非骨折组	144	12.68±2.09	0.65±0.24	24.59±7.25	24.08±4.55	126.12±17.99
χ <sup>2</sup> /t/Z		5.029	5.015	-5.163	7.597	-7.511
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**表 4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的影响因素**

因素	β	SE	Wald χ <sup>2</sup>	P	OR	OR 的 95%CI
HOMA-IR	0.695	0.360	3.732	0.053	2.003	0.990~4.055
血钙	-0.547	0.178	9.437	0.002	0.579	0.408~0.820
25-羟基维生素 D	-0.292	0.072	16.448	<0.001	0.747	0.649~0.860
β-CTX	0.075	0.028	6.847	0.009	1.077	1.019~1.139
SMURF1	0.266	0.060	19.358	<0.001	1.305	1.159~1.469
RUNX2	-0.058	0.015	15.322	<0.001	0.944	0.917~0.971
常数项	15.665	5.362	8.534	0.003	—	—

注：—表示无数据。

表 5 血清 OCN、 $\beta$ -CTX、P I NP、SMURF1、RUNX2 对 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
OCN	0.698	0.630~0.761	<0.001	13.35 $\mu$ g/L	98.30	29.90	0.282
$\beta$ -CTX	0.700	0.632~0.762	<0.001	0.78 $\mu$ g/L	45.00	88.20	0.332
P I NP	0.700	0.633~0.762	<0.001	21.01 $\mu$ g/L	43.30	84.70	0.280
SMURF1	0.785	0.693~0.860	<0.001	26.12 pg/mL	86.67	54.17	0.408
RUNX2	0.794	0.703~0.868	<0.001	111.54 pg/mL	80.00	70.83	0.508
SMURF1+RUNX2	0.884	0.805~0.939	<0.001	—	76.67	88.89	0.656

注：—表示无数数据。

### 3 讨 论

T2DM 合并 OP 后可降低全身骨密度和骨强度,更容易在外力、车祸、跌倒等因素下导致腕部、脊柱和腕部等部位骨折,并由此增加深静脉血栓、肺炎和感染等并发症风险,是导致 T2DM 患者生活质量下降和经济负担加重的重要原因,故及时预测 T2DM 合并 OP 患者骨折风险非常重要<sup>[11-12]</sup>。T2DM 合并 OP 的机制复杂,主要与持续高血糖引起代谢紊乱,激活炎症反应和氧化应激,导致成骨细胞活性降低、骨形成抑制和破骨细胞活性增强、骨吸收增加等有关<sup>[13]</sup>。

SMURF1 是一种在心、肝、脑、骨等多种组织器官中广泛表达的 E<sub>3</sub> 泛素连接酶,由细胞核中 SMURF1 基因所编码,受多种信号通路和环境因素调控后产生,不仅参与胰岛素抵抗和炎症调控,还能通过泛素化作用降解骨形成相关因子来抑制骨形成,参与 OP 过程<sup>[5]</sup>。WANG 等<sup>[14]</sup>研究发现,在 T2DM 小鼠模型中,下调 SMURF1 能抑制 Toll 样受体 4/核因子- $\kappa$ B 信号通路,减轻小鼠胰岛素抵抗和炎症。ZHU 等<sup>[15]</sup>研究发现,在 OP 小鼠模型中,上调 SMURF1 能通过泛素化降解成纤维细胞生长因子受体 2,抑制小鼠成骨细胞分化,进而减少骨量、降低骨强度<sup>[15]</sup>。QU 等<sup>[16]</sup>研究发现,在 OP 小鼠模型中,阻止 SMURF1 介导的大肿瘤抑制因子降解,能促进小鼠成骨细胞分化和骨形成,从而提高骨量水平。DUAN 等<sup>[17]</sup>研究发现,在兔股骨髁骨缺损模型中,上调 SMURF1 后降低了微小 RNA-136-5p 水平,促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的作用,而下调 SMURF1 能增强成骨活性和缺损区骨密度,并加速骨修复。以上基础研究表明 SMURF1 在 OP 过程中发挥重要作用。有研究发现,绝经后 OP 患者血清 SMURF1 水平升高,进而影响骨代谢、骨密度<sup>[6]</sup>。但关于血清 SMURF1 水平对 T2DM 合并 OP 患者的临床意义尚未可知。本研究中,T2DM 合并 OP 患者血清 OCN、 $\beta$ -CTX 水平升高,血清 P I NP 水平降低,这说明患者存在明显的骨代谢紊乱,这与 OP 病理变化的结果相符<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1 水平与 OCN、 $\beta$ -CTX 水平呈正相关,与 P I NP 水平呈负相关,且血清 SMURF1 水平升高是 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的独立危险因素,这说明血清 SMURF1

水平升高与 T2DM 合并 OP 患者骨代谢紊乱和骨折风险增加有关。分析其原因:SMURF1 作为 E<sub>3</sub> 泛素连接酶,能通过泛素化降解成纤维细胞生长因子受体 2、大肿瘤抑制因子等骨形成因子,减少成骨细胞活性和骨生成,降低骨密度和增加骨骼脆弱性,从而导致骨代谢紊乱并增加骨折风险<sup>[15-16]</sup>。SMURF1 通过泛素化降解 SMAD1/5/8,负向调控转化生长因子- $\beta$ /骨形态发生蛋白(BMP)信号通路,抑制成骨细胞活性和骨生成,导致骨代谢紊乱和骨折风险增加<sup>[19]</sup>。同时,SMURF1 可激活 Toll 样受体 4/核因子- $\kappa$ B 信号通路,通过胰岛素抵抗和炎症反应破坏成骨细胞活性,进而引起骨代谢紊乱和骨折<sup>[14,20]</sup>。

RUNX2 是主要由骨组织中成骨细胞和软骨细胞表达的一种转录因子,其表达受 BMP、Wnt 等多种骨形成相关蛋白或信号通路调控,能通过激活成骨细胞分化相关基因转录和骨基质蛋白表达,促进成骨细胞分化和骨形成<sup>[7]</sup>。张有为等<sup>[21]</sup>研究显示,在小鼠 OP 模型中,激活 BMP2/RUNX2/成骨细胞特异性转录因子信号通路能促进小鼠成骨细胞增殖和分化。马忠平等<sup>[22]</sup>研究显示,大鼠模型中,激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路能上调 RUNX2 表达水平,进而促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,从而预防 OP。以上基础研究表明 RUNX2 在 OP 过程中发挥重要作用。同时陈妍汶等<sup>[23]</sup>研究结果显示,高糖环境下成骨细胞中 RUNX2 呈低表达,从而抑制成骨细胞增殖和分化,而上调 RUNX2 表达水平能促进成骨细胞在高糖环境下增殖和分化。SONG 等<sup>[24]</sup>研究结果显示,钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂可通过激活 RUNX2 来改善 T2DM 小鼠骨代谢,增强骨密度。因此推测血清 RUNX2 水平与 T2DM 合并 OP 患者骨代谢和骨折风险有关。本研究中,T2DM 合并 OP 患者血清 RUNX2 水平与 OCN、 $\beta$ -CTX 水平呈负相关,与 P I NP 水平呈正相关,且血清 RUNX2 水平升高是 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的独立保护因素,这说明血清 RUNX2 水平升高与 T2DM 合并 OP 患者骨代谢改善和骨折风险降低有关。分析原因可能为,RUNX2 作为成骨细胞分化的关键转录因子,能通过上调多种成骨细胞分化基因表达和增强骨基质蛋白合成,促进成骨细胞增殖、分化和骨基质形成,进而改

善骨代谢和降低骨折风险<sup>[25]</sup>。

本研究结果还发现, T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1 水平与血清 RUNX2 水平呈负相关, 提示 SMURF1 和 RUNX2 可能同时影响 T2DM 合并 OP 患者骨代谢和骨折风险, 这可能与 SMURF1 能泛素化降解 RUNX2 有关。JIANG 等<sup>[26]</sup> 研究结果显示, 下调 SMURF1 表达水平, 可抑制其对 RUNX2 的泛素化降解, 从而加速成骨细胞分化、增殖和迁移, 促进小鼠骨折愈合。本结果还显示, 除  $\beta$ -CTX 以外, 血钙、25-羟基维生素 D 水平升高均为 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的独立保护因素。血钙是骨矿化的关键成分, 维持其正常水平有助于骨骼强度和稳定性; 25-羟基维生素 D 则是维生素 D 的主要循环形式, 能促进钙吸收和骨形成, 同时抑制骨吸收, 减少低骨量所致的骨脆性, 从而降低骨折风险<sup>[27-28]</sup>。本研究 ROC 曲线分析结果显示, 血清 SMURF1、RUNX2 预测 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的 AUC 分别为 0.785、0.794, 稍高于常规骨代谢指标 (OCN、 $\beta$ -CTX、P I NP) 预测的 AUC, 且血清 SMURF1、RUNX2 联合预测的 AUC 显著增加至 0.884。这说明血清 SMURF1、RUNX2 水平可能是预测 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的指标, 且二者联合预测的效果更佳。

综上所述, T2DM 合并 OP 患者血清 SMURF1 水平升高, 而血清 RUNX2 水平降低, 二者均与骨代谢指标密切相关, 且血清 SMURF1、RUNX2 联合预测 T2DM 合并 OP 患者发生骨折的效能较高。但本研究为单中心、小样本量研究, 可能影响结果的可靠性, 今后还需多中心、大样本研究加以验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 王鹏: 论文选题、研究设计、论文撰写; 袁凯: 数据整理、数据分析、文献收集; 郭迪媛: 论文修改、论文审阅。

## 参考文献

[1] SUN H, SAEEDI P Y, KARURANGA S, et al. IDF diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109119.

[2] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病专业委员会, 北京中西医结合学会内分泌专业委员会, 倪青. 2 型糖尿病中医防治指南[J]. *环球中医药*, 2024, 17(5):973-982.

[3] 中国药学会医院药专业专业委员会. 《骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识 2023》编写组, 张玉. 骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识 (2023)[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(9):985-1006.

[4] LI J, ZHOU X L, WEN J, et al. Establishment

and validation of a nomogram clinical prediction model for osteoporosis in senile patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):5343.

[5] WAN J X, WANG Y Q, LAN S N, et al. Research progress in function and regulation of E<sub>3</sub> ubiquitin ligase SMURF1[J]. *Curr Med Sci*, 2023, 43(5):855-868.

[6] 高艳超, 王岩, 柳越, 等. 绝经后骨质疏松患者血清 SIK2, SMURF1 表达水平及其与骨代谢、骨密度指标的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(4):110-115.

[7] 杨雨轩, 李婷婷, 张士花, 等. LncRNA 介导 Runx2 调控骨疾病的研究进展[J]. *生命科学*, 2022, 34(1):55-61.

[8] 王金龙, 冯大军, 周全. 骨质疏松性椎体压缩性骨折患者血清 BMP-2, Runx2 水平对术后骨折延迟愈合的预测价值[J]. *新疆医科大学学报*, 2024, 47(6):836-842.

[9] 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.

[10] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 骨质疏松症中西医结合诊疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(45):3524-3533.

[11] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹). 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(6):377-385.

[12] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 等. 糖尿病患者骨折风险管理中国专家共识[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(4):319-335.

[13] 王圣淳, 郑小飞, 王华军. 糖尿病对骨代谢影响的基础研究进展[J]. *转化医学杂志*, 2022, 11(5):323-327.

[14] WANG Y, LI M W, CHEN L, et al. Natural killer cell-derived exosomal miR-1249-3p attenuates insulin resistance and inflammation in mouse models of type 2 diabetes[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):409.

[15] ZHU Q, FU Y S, CUI C P, et al. OTUB1 promotes osteoblastic bone formation through stabilizing FGFR2[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):142.

[16] QU M Y, GONG Y, JIN Y Y, et al. HSP90 $\beta$  chaperoning SMURF1-mediated LATS proteasomal degradation in the regulation of bone for-

- mation[J]. *Cell Signal*, 2023, 102: 110523.
- [17] DUAN G, LU Y F, CHEN H L, et al. Smurf1-targeting microRNA-136-5p-modified bone marrow mesenchymal stem cells combined with 3D-printed  $\beta$ -tricalcium phosphate scaffolds strengthen osteogenic activity and alleviate bone defects[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2024, 40(7): 621-630.
- [18] 吕科, 王婷婷, 姜猛. 骨质疏松性椎体骨折患者腰背痛的神经病理成分特征[J]. *颈腰痛杂志*, 2024, 45(3): 484-487.
- [19] WANG D, ZOU Y, HUANG X, et al. The role of SMURFs in non-cancerous diseases [J]. *FASEB J*, 2023, 37(8): e23110.
- [20] ALA M, JAFARI R M, DEHPOUR A R. Diabetes mellitus and osteoporosis correlation: challenges and hopes[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(9): 984-1001.
- [21] 张有为, 黄晨, 黄廷锐, 等. 异补骨脂素介导 BMP2/Runx2/Osx 信号通路促进成骨细胞增殖和分化的研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(8): 2677-2683.
- [22] 马忠平, 杨云, 张志峰, 等. 芝麻素通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路调控大鼠骨髓间充质干细胞成骨细胞分化预防骨质疏松的作用研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(1): 50-54.
- [23] 陈妍汶, 庄利东, 陈俊莉, 等. 高糖环境下 GATA4 通过调节 RUNX2 影响成骨细胞增殖分化的研究[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(9): 1728-1734.
- [24] SONG P Y, CHEN T Y, RUI S L, et al. Canagliflozin promotes osteoblastic MC3T3-E1 differentiation via AMPK/RUNX2 and improves bone microarchitecture in type 2 diabetic mice [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1081039.
- [25] KHOTIB J, MARHAENY H D, MIATMOKO A, et al. Differentiation of osteoblasts: the links between essential transcription factors[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023, 41(19): 10257-10276.
- [26] JIANG Y K, ZHANG J, LI Z W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-25 regulates the ubiquitination and degradation of RUNX2 by SMURF1 to promote fracture healing in mice[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 577578.
- [27] KHATRI K, KAUR M, DHIR T, et al. Role of calcium &/or vitamin D supplementation in preventing osteoporotic fracture in the elderly: a systematic review & Meta-analysis[J]. *Indian J Med Res*, 2023, 158(1): 5-16.
- [28] 陈耀山, 刘涛. 25(OH) $D_3$ 、Omentin-1 与老年 2 型糖尿病患者合并骨质疏松的相关性分析[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(2): 39-42.

(收稿日期: 2025-06-14 修回日期: 2025-12-11)  
(编辑: 李菲菲 陈秋莲)

(上接第 1049 页)

- [24] LIU Z X, LI X, CHEN M M, et al. Heparin-binding protein and sepsis-induced coagulopathy: modulation of coagulation and fibrinolysis via the TGF- $\beta$  signalling pathway[J]. *Thromb Res*, 2024, 244: 109176.
- [25] ROUTSIAS J G, MARINO D, MAVROULI M, et al. Serum  $\beta$ -defensin 2, a novel biomarker for the diagnosis of acute infections[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(11): 1885.
- [26] ŠTRAJTENBERGER M, STIPIC-MARKOVIC A, BARAC E, et al. Human  $\beta$ -defensin 2: a connection between infections and allergic skin diseases[J]. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2024, 33(3): 135-139.
- [27] 张泉河, 张吉帅, 赵文, 等. 血清信号转导抑制因子 3、 $\beta$  防御素 2 对胸部创伤并发细菌感染诊断价值研究[J]. *创伤与急危重病医学*, 2024, 12(2): 84-89.
- [28] DA SILVA J, CALHEIROS D, GONÇALVES T, et al. Alginate-based hydrogels loaded with human  $\beta$ -defensin-2 promote healing of MRSA-infected wounds in a diabetic model: a preclinical proof-of-concept study[J]. *Clin Exp Med*, 2025, 25(1): 250.
- [29] SHAN D P, WANG Q Y, HENG X, et al. Clinical application of serum interleukin-6 combined with inflammatory cytokines in the dynamic monitoring of patients with acute cholecystitis [J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17: 503-508.
- [30] LI D, YUE Z, WENG Y B, et al. Diagnostic value of ROC curve evaluation of serum markers in acute cholecystitis with bacterial infection [J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72(6): 1133-1136.

(收稿日期: 2025-06-11 修回日期: 2025-11-25)  
(编辑: 李菲菲 陈秋莲)