

骨代谢标志物对小细胞肺癌骨转移的诊断价值*

邢瑞青, 刘家云[△]

空军军医大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710032

摘要:目的 探讨血清骨代谢标志物甲状旁腺激素(PTH)、骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)、总 I 型前胶原氨基端前肽(TP1NP)、I 型胶原羧基末端肽 β -特殊序列(β -CTX)水平对小细胞肺癌骨转移的临床诊断价值。方法 收集 2024 年 2 月至 2025 年 2 月该院收治的小细胞肺癌患者 194 例,其中骨转移患者 108 例(骨转移组)、未发生骨转移患者 86 例(未发生骨转移组)。检测并分析各组患者中骨代谢标志物 PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单项及联合检测对小细胞肺癌骨转移的诊断效能。结果 骨转移组广泛期与 IV 期患者比例均显著高于未发生骨转移组($\chi^2=7.007, 8.184, P<0.05$)。骨转移组 PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平均显著高于未发生骨转移组($t=3.322, -3.163, 3.079, -3.843, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,IV 期、广泛期、PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 是小细胞肺癌骨转移发生的影响因素($OR=7.843, 4.239, 2.557, 1.345, 1.232, 1.487$, 均 $P<0.05$)。PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 联合诊断小细胞肺癌骨转移的曲线下面积(AUC)为 0.906(95%CI:0.870~1.010),灵敏度为 87.56%,特异度为 74.85%。结论 IV 期、广泛期、PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 是小细胞肺癌骨转移的影响因素。PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 4 项联合检测能显著提高小细胞肺癌骨转移的诊断效能。

关键词:小细胞肺癌骨转移; 甲状旁腺激素; 骨钙素 N 端中分子片段; 总 I 型前胶原氨基端前肽; I 型胶原羧基末端肽 β -特殊序列

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.01.006

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2026)01-0030-06

文献标志码:A

Diagnostic value of bone metabolism markers for bone metastasis
in small cell lung cancer*XING Ruiqing, LIU Jiayun[△]Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Air Force
Military Medical University, Xi'an, Shanxi 710032, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum bone metabolism markers parathyroid hormone (PTH), osteocalcin N-terminus molecular fragment (N-MID), total type I procollagen amino-terminal propeptide (TP1NP), and type I collagen carboxyl terminal peptide β -special sequence (β -CTX) in the diagnosis of bone metastasis in small cell lung cancer. **Methods** A total of 194 patients with small cell lung cancer admitted to the hospital from February 2024 to February 2025 were enrolled, including 108 patients with bone metastasis (bone metastasis group) and 86 patients without bone metastasis (non-bone metastasis group). The levels of bone metabolism markers PTH, N-MID, TP1NP and β -CTX in each group were detected and analyzed. Through the receiver operating curve (ROC) analysis, the diagnostic performance of single and combined tests of each index in small cell lung cancer bone metastasis was calculated. **Results** The proportions of patients with extensive and stage IV bone metastasis in the bone metastasis group were significantly higher than those in the non-bone metastasis group ($\chi^2=7.007, 8.184, P<0.05$). The levels of PTH, N-MID, TP1NP and β -CTX in the bone metastasis group were significantly higher than those in the non-bone metastasis group ($t=3.322, -3.163, 3.079, -3.843, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that stage IV, extensive stage, PTH, N-MID, TP1NP and β -CTX were the influencing factors for bone metastasis in small cell lung cancer ($OR=7.843, 4.239, 2.557, 1.345, 1.232, 1.487$, all $P<0.05$). The area under the curve (AUC) of PTH, N-MID, TP1NP and β -CTX in the diagnosis of bone metastasis in small cell lung cancer was 0.906 (95%CI:0.870-1.010), the sensitivity was 87.56%, and the specificity was 74.85%. **Conclusion**

* 基金项目:陕西省创新能力支撑计划项目(2021LXZX3-01)。

作者简介:邢瑞青,女,主管技师,主要从事肿瘤免疫学方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:jiayun@fmmu.edu.cn。

Stage IV, extensive stage, PTH, N-MID, TP1NP and β -CTX are the influencing factors of bone metastasis in small cell lung cancer. The combination of PTH, N-MID, TP1NP and β -CTX could significantly improve the diagnostic performance of bone metastasis in small cell lung cancer.

Key words: small cell lung cancer bone metastases; markers of bone metabolism; parathyroid hormone; osteocalcin N-terminus molecular fragment; total type I procollagen amino-terminal propeptide; type I collagen carboxyl terminal peptide β -special sequence

小细胞肺癌(SCLC)是一种起源于支气管黏膜上皮 Kulchitsky 细胞的异源性神经内分泌肿瘤,约占肺癌的 15%~20%^[1]。SCLC 具有分化程度低、生长迅速、恶性程度高、多在早期出现远处转移、对化疗敏感但复发率高等生物学特性,患者预后极差,总体 5 年生存率不足 7%^[2]。骨转移是 SCLC 常见的并发症,有研究报道,大约 20% 的 SCLC 患者初诊即存在骨转移^[3],而发生骨转移的 SCLC 患者生存期更短。有研究结果显示,SCLC 骨转移患者的中位生存期仅为 10.10(95% CI:7.48~12.73)个月^[4]。

目前,影像学检查仍然是肺癌骨转移的主要临床诊断手段,这些方法通常包括 X 线、电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)等。X 线和 CT 诊断灵敏度较低,且患者有辐射暴露的风险。MRI 和正电子发射计算机断层现象(PET-CT)虽然对骨转移诊断灵敏度和特异度较高,但费用昂贵,而且受检测部位和患者既往病史如体内金属植入物等的局限,不宜短期多次使用或长期动态监测。同时,由于骨转移症状往往较为隐匿,且检测常发生在较晚有症状的时期,诊断时需与骨良性疾病鉴别,因此,迫切需提高其早期诊断率。在肺癌骨转移的过程中,肿瘤细胞在骨组织增殖,骨代谢加快或失衡,从而影响骨的重建过程,引起骨代谢指标的变化^[5]。与影像学检查相比,血清骨代谢指标检测具有价格相对便宜、无创、在骨转移的早期发现及骨代谢的动态检测方面具有明显优势。常见骨代谢标志物包括骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)、总 I 型前胶原氨基端前肽(TP1NP)、I 型胶原羧基末端肽 β -特殊序列(β -CTX)及甲状旁腺激素(PTH)等。目前有关骨代谢标志物与 SCLC 骨转移的相关报道较少。本研究通过对 SCLC 骨转移患者 N-MID、TP1NP、 β -CTX 及 PTH 水平的分析,探讨这些指标在 SCLC 骨转移中的诊断价值,为 SCLC 骨转移的早期诊断及治疗提供一定的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集于 2024 年 2 月至 2025 年 2 月在本院就诊的 194 例 SCLC 患者,其中发生骨转移患者 108 例(骨转移组),男 86 例,女 22 例;年龄 41~78 岁,平均(60.83±12.55)岁;局限期 6 例,广泛期 102 例;I~III 期 52 例,IV 期 56 例。未发生骨转移患者 86 例(未发生骨转移组),其中男 65 例,女 21 例;年龄 40~78 岁,平均(62.42±10.03)岁;局限期 15 例,广

泛期 71 例;I~III 期 59 例,IV 期 27 例。SCLC 骨转移纳入标准:(1)临床病例资料完整;(2)经细胞学或组织病理学确诊为 SCLC;(3)骨活检阳性或有明确的骨转移影像学诊断;(4)既往无其他骨代谢疾病;(5)近 3~6 个月未服用影响骨代谢的药物。SCLC 未发生骨转移纳入标准:(1)临床病例资料完整;(2)经细胞学或组织病理学确诊为 SCLC;(3)骨活检阴性或影像学诊断未发生骨转移。排除标准:(1)临床资料不完整;(2)未明确诊断为 SCLC;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)存在精神、心理方面的疾病,无法正常交流。分期标准:两分期标准采用 1957 年美国退伍军人医院 VALG 分期^[6],将 SCLC 分为局限期(LS-SCLC/LD-SCLC)和广泛期(ES-SCLC/ED-SCLC)。主要肿瘤病变局限在一侧胸腔、纵隔、前斜角肌及锁骨上淋巴结,能被一个照射视野覆盖的定义为局限期,病变部位超过上述范围的定义为广泛期,包括有上腔静脉压迫声带麻痹和胸腔积液。TNM 分期采用第 8 版美国癌症联合委员会分期标准^[7],分别结合 T、N、M 分期确定总分期 I~IV。T 分期包括 4 个组别(不包括 T_x、T₀ 及 T_{is} 类别)。T₁,肿瘤最大径 \leq 3 cm,周围为肺或脏层胸膜所包绕,镜下肿瘤没有累及叶支气管以上;T₂,肿瘤 $>$ 3 cm 但 \leq 7 cm 或符合以下任何一点:累及主支气管但距隆突 \geq 2 cm,累及脏层胸膜,扩展到肺门的肺不张或阻塞性肺炎但不累及全肺;T₃,肿瘤 $>$ 7 cm 或者任何大小的肿瘤已侵犯下述结构之一者:胸壁(包括上沟瘤)、膈肌、膈神经、纵隔胸膜、心包,肿瘤位于距隆突 2 cm 以内的主支气管但尚未累及隆突,全肺的肺不张或阻塞性炎症,同一肺叶单个或多个的不连续结节;T₄,任何大小的肿瘤直接侵犯下述结构之一者,纵隔、心脏、大血管、气管、喉返神经、食管、椎体、隆突,同侧不同肺叶内单个或多个不连续结节。N 分期包括 4 个组别(不包括 N_x)。N₀,没有区域淋巴结转移;N₁,转移至同侧支气管周围淋巴结和(或)同侧肺门淋巴结,和原发肿瘤直接侵及肺内淋巴结;N₂,转移至同侧纵隔和(或)隆突下淋巴结;N₃,转移至对侧纵隔、对侧肺门淋巴结,同侧或者对侧斜角肌或锁骨上淋巴结。M 为有无远处转移。M₀,无远处转移;M₁有远处转移。所有患者对本研究均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会批准(KY20243279-1)。

1.2 仪器与试剂 血清 PTH、N-MID、TP1NP、 β -

CTX 检测试剂和校准品均为罗氏原装配套品,质控品为伯乐质控品,COBAS e602 购自罗氏公司。

1.3 方法 所有受检者均于清晨 8 点空腹静脉采血 3~4 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清于 -70 °C 冻存待测。血液样本均无乳糜及溶血。取出冰箱中冻存的血清样本,复溶后,采用罗氏 COBAS e602 检测血清 PTH、N-MID、TP1NP、β-CTX 水平,检测方法为电化学发光法。所有检测均严格按照仪器及试剂说明书执行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 对计量资料进行正态分布检验。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析肺癌骨转移发生的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估各指标单独及联合检测对 SCLC 骨转移的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SCLC 患者一般临床资料及血清骨标志物水平比较 骨转移组广泛期与 IV 期患者比例均显著高于未发生骨转移组($\chi^2 = 7.007, 8.184$, 均 $P < 0.05$)。骨转移组与未发生骨转移组血清 PTH、N-MID、TP1NP、β-CTX 水平比较差异均有统计学意义($t = 3.322, -3.163, 3.079, -3.843$, 均 $P < 0.05$)。两组性别、年龄、体重指数(BMI)、吸烟史比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 以 SCLC 骨转移的发生情况为因变量,以表 1 中差异有统计学意义的指标为自变量(赋值如下,两分期:0 = 局限期、1 = 广泛期, TNM 分期:0 = I ~ III 期、1 = IV 期, PTH、N-MID、TP1NP、β-CTX 为连续变量,骨转移:0 = 未发生、1 = 发生),行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,广泛期、IV 期、PTH、N-MID、TP1NP、β-CTX 是 SCLC 骨转移发生的影响因素($OR = 4.239, 7.843, 2.557, 1.345, 1.232, 1.487, P < 0.05$)。见表 2。

表 1 SCLC 患者一般临床资料及骨代谢标志物水平比较[n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 n]

项目	骨转移组(n=108)	未骨转移组(n=86)	t/χ ²	P
性别(男/女)	86/22	65/21	0.455	0.500
年龄(岁)	60.83±12.55	62.42±10.03	-0.597	0.552
BMI(kg/m ²)	23.31±3.22	24.63±3.20	-1.477	0.145
吸烟史(有/无)	78/30	54/32	1.958	0.162
两分期			7.007	0.008
局限期	6	15		
广泛期	102	71		
TNM 分期			8.184	0.004
I ~ III 期	52	59		
IV 期	56	27		
PTH(pg/mL)	107.18±21.22	50.07±19.74	3.322	0.004
N-MID(ng/mL)	20.36±10.05	7.31±1.00	-3.163	0.002
TP1NP(ng/mL)	72.35±20.52	60.21±21.83	3.079	0.029
β-CTX(ng/mL)	0.60±0.06	0.12±0.02	-3.843	0.001

表 2 多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Waldχ ²	OR	95%CI	P
广泛期(以局限期为参照)	1.444	0.656	4.702	4.239	2.149~5.642	0.021
IV 期(以 I ~ III 期为参照)	2.060	0.501	16.907	7.843	5.593~8.934	<0.001
PTH	0.926	0.238	13.497	2.557	1.552~4.245	0.007
N-MID	1.143	0.304	3.642	1.345	1.183~1.626	0.005
TP1NP	0.030	0.018	4.834	1.232	1.175~1.569	0.030
β-CTX	5.254	2.010	6.455	1.487	1.245~1.708	0.037

2.3 SCLC 患者不同临床分期下血清骨标志物水平比较 TNM 分期下,随着临床分期的增加,SCLC 患

者 PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平升高, IV 期患者 PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平显著高于 I ~ III 期患者 ($t = 3.205, 3.159, 2.421, 4.164$, 均 $P < 0.05$)。两分期下, 广泛期患者 PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平显著高于局限期患者 ($t = 2.530, 3.436, 2.618, 3.497, P < 0.05$)。见表 3、4。

2.4 骨标志物各指标单项及联合检测对 SCLC 骨转

表 3 TNM 分期下 SCLC 患者骨代谢标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分期	n	PTH(pg/mL)	N-MID(ng/mL)	TP1NP(ng/mL)	β -CTX(ng/mL)
I ~ III 期	111	30.22 \pm 4.33	15.16 \pm 5.24	34.47 \pm 10.28	0.35 \pm 0.04
IV 期	83	51.11 \pm 7.45	24.08 \pm 6.62	59.72 \pm 19.69	0.50 \pm 0.06
t		3.205	3.159	2.421	4.164
P		0.005	0.033	0.028	0.012

表 4 两分期下 SCLC 患者骨代谢标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分期	n	PTH(pg/mL)	N-MID(ng/mL)	TP1NP(ng/mL)	β -CTX(ng/mL)
局限期	21	42.79 \pm 8.83	15.84 \pm 2.08	40.46 \pm 7.28	0.31 \pm 0.03
广泛期	173	70.86 \pm 9.64	26.48 \pm 3.07	61.38 \pm 10.54	0.60 \pm 0.06
t		2.530	3.436	2.618	3.497
P		0.002	0.017	0.006	0.023

表 5 骨标志物各指标单项及联合检测对 SCLC 骨转移的诊断效能

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	AUC	95%CI	P
PTH	85.68 pg/mL	46.03	80.00	26.03	0.878	0.711~0.963	0.001
N-MID	15.12 ng/mL	70.52	63.33	33.85	0.738	0.551~0.925	0.017
TP1NP	68.45 ng/mL	78.67	72.10	50.77	0.756	0.574~0.937	0.011
β -CTX	0.48 ng/mL	65.85	77.47	43.32	0.773	0.599~0.947	0.026
PTH+N-MID+TP1NP+ β -CTX	—	87.56	74.85	62.41	0.906	0.870~1.010	0.001

注: —表示无数据。

3 讨 论

骨转移是一个多阶段过程, 在出现症状前可能就已经发生。骨转移的发病机制目前并不完全明确, 但目前公认的机制学说有“种子与土壤”学说和“归巢”学说^[8]。原发肿瘤侵入周围组织并进入血液/淋巴脉管系统, 进入循环的肿瘤细胞可在骨中定居, 可增殖或进入休眠状态以便随期形成肉眼可见的转移肿瘤^[9]。肿瘤细胞在骨组织增殖, 改变骨吸收(破骨细胞)和骨形成(成骨细胞)细胞的功能, 导致骨代谢加快或失衡, 从而使血液中的骨标志物水平升高。根据生物标志物对骨代谢过程的反应不同, 分为骨形成和骨吸收标志物^[10]。骨代谢标志物可以反映骨骼修复和破坏的程度, 临床上除用于骨质疏松等良性骨疾病的辅助诊断, 在实体肿瘤骨转移诊断中同样具有重要应用价值^[11]。

PTH 是一种由甲状旁腺主细胞分泌的碱性单链

移的 ROC 曲线分析 单项检测中, PTH 的诊断灵敏度最低, 为 46.03%, 特异度为 80.00%, 曲线下面积 (AUC) 最大, 为 0.878(95%CI: 0.711~0.963), 截断值为 85.68 pg/mL。联合检测对 SCLC 骨转移诊断的 AUC 为 0.906(95%CI: 0.870~1.010), 灵敏度为 87.56%, 特异度为 74.85%。见表 5。

多肽类激素, 对于维持体内钙磷平衡和骨代谢的调节具有重要作用。肺癌骨转移患者常常出现钙磷代谢紊乱的情况, 继发性导致体内 PTH 分泌增高。PTH 通过与硬化蛋白和 RANKL 介导机制调控成骨细胞和破骨细胞的功能, 促使成骨细胞分泌和释放细胞因子, 继而激活破骨细胞^[12]。 β -CTX 是由 I 型胶原降解产生的物质之一, 正常骨代谢期间成熟的 I 型胶原会被降解成小片段进入血流后通过肾脏排泄。当肺癌骨转移时, 骨吸收增强, I 型胶原的降解增高, β -CTX 在血液中的水平升高。骨转移发生时, 转移部位的骨生成与骨降解之间的平衡被破坏, 导致局部骨结构异常。有研究报道, SCLC 骨转移破坏分为溶骨性破坏、成骨性破坏和混合性破坏, 以溶骨性破坏最为多见^[13]。在溶骨性破坏骨转移患者中破骨细胞活跃, 骨降解占主导, 导致溶骨发生。PTH、 β -CTX 均与溶骨的发生密切相关, 本研究结果显示, 骨转移组

PTH、 β -CTX 水平显著高于未发生骨转移组 ($t = 3.322, -3.843$, 均 $P < 0.05$)。PTH、 β -CTX 是 SCLC 骨转移发生的影响因素 ($OR = 2.557, 1.487$, 均 $P < 0.05$)。但本研究发现, PTH、 β -CTX 对 SCLC 骨转移的诊断灵敏度较差, 分别为 46.03% 和 65.85%, 特异度较高, 分别为 80.00%、77.47%, AUC 为 0.878、0.773 (95% CI: 0.711 ~ 0.963, 0.599 ~ 0.947), 截断值为 85.68 pg/mL、0.48 ng/mL。JIANG 等^[14]报道, β -CTX 是肺癌骨转移发生的独立危险因素, 诊断肺癌骨转移的 AUC 为 0.874。ZHU 等^[15]报道, PTH 和 β -CTX 对肺癌骨转移的诊断灵敏度分别为 23.60% 和 55.50%, 特异度为 91.30% 和 79.40%, 与本研究结果一致。

TP1NP 是由成骨细胞合成和释放的物质, 主要反映成骨细胞合成胶原的能力。I 型前胶原在其氨基端(N 端)和羧基端(C 端)存在延伸肽链, 这些延伸肽链(前肽)在骨基质形成过程中被酶切割, 得到的产物即为 PINP、PICP 和 I 型胶原, I 型胶原参与骨质的形成和促成骨质的矿化, PINP 和 PICP 则释放入血液循环中。血液中 TP1NP 水平受生理节律的影响较小, 不受饮食和肾功能的影响, 并且室温下性质稳定, 被认定为一种临床价值较高的骨形成标志物^[16]。本研究结果显示, 骨转移组 TP1NP 水平显著高于未发生骨转移组 ($t = 3.079, P < 0.05$)。TP1NP 是 SCLC 骨转移发生的影响因素 ($OR = 1.232, P < 0.05$)。TP1NP 诊断 SCLC 骨转移的灵敏度为 78.67%, 特异度为 72.10%, AUC 为 0.756 (95% CI: 0.574 ~ 0.937), 截断值为 68.45 ng/mL。JIANG 等^[14]研究结果显示, TP1NP 是肺癌骨转移发生的独立危险因素, 对肺癌骨转移的诊断效能较高, AUC 为 0.888。

N-MID 是骨基质中最重要的一种特异性非胶原蛋白, 在骨形成过程中由成骨细胞生成, 成骨细胞形成的 N-MID 一部分被吸收为骨基质的组成成分, 一部分被释放进入外周血循环, 作用尚不明确, 但可以反映成骨细胞活性及骨代谢总体水平。本研究结果中, N-MID 是 SCLC 骨转移发生的影响因素, 但对 SCLC 骨转移的诊断特异度较差, 为 63.33%, AUC 为 0.738 (95% CI: 0.551 ~ 0.925), 截断值为 15.12 ng/mL, 与马海洋等^[17]报道一致, N-MID 对肺癌骨转移的诊断灵敏度为 75.00%, 特异度仅为 69.00%, AUC 为 0.743 (95% CI: 0.677 ~ 0.809)。N-MID 对 SCLC 骨转移诊断特异度低的原因可能为: 成骨细胞生成骨钙素的过程依赖维生素 K, 同时维生素 D₃ 对骨钙素的生成也有促进作用^[17], 纳入患者的维生素 K 和维生素 D₃ 水平可能对血清骨钙素水平产生一定的影响; 近年来研究发现, N-MID 与糖脂代谢和能量调节有关, 糖脂代谢异常也会影响 N-MID 检测结果^[18-19]。CHAI 等^[20]认为, N-MID 对肺癌骨转移诊

断准确性有限, 可能不是预测骨转移的理想选择。

多参数指标联合诊断可以进一步提高肺癌骨转移诊断的准确性。ZHU 等^[15]通过分析肺癌骨转移患者多个骨代谢相关指标, 建立回归模型, AUC 为 0.856, 灵敏度和特异度分别为 70.00%、91.00%。本研究中, 血清 PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 均为 SCLC 骨转移诊断的有效指标, 但 PTH、 β -CTX 诊断灵敏度较差, 特异度较高; N-MID、TP1NP 诊断灵敏度较高, 但特异度较差。因此, 本研究将 4 项指标联合检测, 结果发现, 与单项指标相比, 4 项联合诊断的效能最高, AUC 为 0.906 (95% CI: 0.870 ~ 1.010), 诊断灵敏度显著提高, 从而提高 SCLC 骨转移的检出率。

此外, 本研究还发现, 在 SCLC 骨转移的患者中, 处于广泛期的患者比例较大, TNM 分期也主要集中在 IV 期。多因素 Logistic 回归分析发现, 临床分期是 SCLC 骨转移发生的影响因素。两分期下, 广泛期患者 PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平显著高于局限期患者 ($t = 2.530, 3.436, 2.618, 3.497$, 均 $P < 0.05$)。TNM 分期下, 随着临床分期的增加, SCLC 患者 PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平升高, 分期越晚, 发生骨转移的可能性越大。LI 等^[21]研究报道, TNM 分期是肺癌骨转移的独立危险因素, T₁ ~ T₃ 和 N₂ ~ N₃ 阶段两组之间存在明显差异, 患者在这些阶段更容易发生骨转移。

综上所述, 本研究发现, IV 期、广泛期、骨标志物 PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 是 SCLC 骨转移发生的影响因素。PTH、N-MID、TP1NP、 β -CTX 4 项联合检测能显著提高各指标对 SCLC 骨转移的诊断效能。但由于本研究是一个通过纳入小样本量初步探讨骨标志物对 SCLC 骨转移诊断价值的回顾性研究, 后期有必要扩大样本量开展深入的前瞻性分析探讨。

参考文献

- [1] WANG W Z, SHULMAN A, AMANN J M, et al. Small cell lung cancer: subtypes and therapeutic implications [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 2): 543-554.
- [2] DINGEMANS A C, FRÜH M, ARDIZZONI A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2021, 32(7): 839-853.
- [3] LIU C, YI J, JIA J. Diagnostic and prognostic nomograms for bone metastasis in small cell lung cancer [J]. J Int Med Res, 2021, 49(10): 5211050735.
- [4] 郭旭. 肺癌骨转移的危险因素及预后预测分析 [D]. 天津: 天津医科大学, 2020: 39-46.
- [5] 李欣, 王琳, 张德太. 骨代谢标志物在恶性肿瘤骨转移中的研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20(11): 1614-1617.
- [6] VA Lung Group. Chemotherapy of small cell carcinoma of the lung: a veterans Administration Lung Group Study

- [J]. *Cancer*, 1973, 32(2):465-471.
- [7] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1):39-51.
- [8] GARCÍA-MULERO S, ALONSO M H, PARDO J, et al. Lung metastases share common immune features regardless of primary tumor origin [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1):491.
- [9] BAKIR B, CHIARELLA A M, PITARRESI J R, et al. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10):764-776.
- [10] XU D, TANG M. Advances in the study of biomarkers related to bone metastasis in breast cancer [J]. *Br J Radiol*, 2023, 96(1150):20230117.
- [11] 丁霏, 王心仪, 贺勇, 等. 血清学标志物在恶性肿瘤骨转移筛查中的应用价值研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2025, 46(3):308-313.
- [12] 吴昉喆, 滕小艳, 杜玉珍, 等. 肺癌骨转移机制相关血清学标志物的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(13):2473-2479.
- [13] ŁUKASZEWSKI B, NAZAR J, GOCH M, et al. Diagnostic methods for detection of bone metastases [J]. *Contemp Oncol*, 2017, 21(2):98-103.
- [14] JIANG M, YU Q, MEI H, et al. Early diagnostic value of ECT whole-body bone imaging combined with PINP and β -CTX for bone metastasis of lung cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2024, 26(12):3116-3123.
- [15] ZHU Z, YANG G, PANG Z, et al. Establishment of a regression model of bone metabolism markers for the diagnosis of bone metastases in lung cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1):27.
- [16] MENTZEL J, KYNAST T, KOHLMANN J, et al. Reduced serum levels of bone formation marker P I NP in psoriasis [J]. *Front Med*, 2021, 8:730164.
- [17] 马海洋, 吴琼, 张勇. 肺癌骨转移患者血清 NTx、BGP、B-AKP 水平检测及其临床价值 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(10):1710-1714.
- [18] KARSENTY G. Osteocalcin: a multifaceted bone-derived hormone [J]. *Annu Rev Nutr*, 2023, 43:55-71.
- [19] RIQUELME-GALLEGO B, GARCÍA-MOLINA L, CANO-IBÁÑEZ N, et al. Undercarboxylated osteocalcin: a promising target for early diagnosis of cardiovascular and glycemic disorders in patients with metabolic syndrome: a pilot study [J]. *Nutrients*, 2022, 14(14):2991.
- [20] CHAI X, YINWANG E, WANG Z, et al. Predictive and prognostic biomarkers for lung cancer bone metastasis and their therapeutic value [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:692788.
- [21] LI Y, XU C, YU Q. Risk factor analysis of bone metastasis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(9):6696-6702.

(收稿日期:2025-05-26 修回日期:2025-08-20)

(上接第 29 页)

- [14] SUN H, ZHANG H, LI K, et al. ESM-1 promotes adhesion between monocytes and endothelial cells under intermittent hypoxia [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2):1512-1521.
- [15] 黎宁. OSAHS 患者血清 Adropin、ESM-1、ICAM-1 与内皮功能障碍的相关性研究 [D]. 大连:大连医科大学, 2023.
- [16] 余阳阳, 杜方, 马佳良, 等. 血清 HO-1、ESM-1 与急性 ST 段抬高型心肌梗死合并 2 型糖尿病患者冠脉病变和主要不良心血管事件的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(21):4197-4200.
- [17] 黄麒, 崔燕, 傅英杰. 血流储备分数联合血清 ESM-1 水平对急性心肌梗死患者 PCI 术后心血管事件和支架内再狭窄的预测价值 [J]. *河北医学*, 2021, 27(1):61-66.
- [18] 魏晓丽, 李养龙, 张琳. 血清 Gal-3、ESM-1 水平对心房颤动病人主要不良心血管事件的预测价值 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(18):3376-3379.
- [19] SUN H, DU Y, ZHANG L, et al. Increasing circulating ESM-1 and adhesion molecules are associated with early stage atherosclerosis in OSA patients: a cross-sectional study [J]. *Sleep Med*, 2022, 98:114-120.
- [20] 李东阳, 郭澳, 马文彬, 等. 炎症细胞因子与阻塞性睡眠呼吸暂停的相互作用研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2024, 17(4):476-480.
- [21] BALTA S, MIKHAILIDIS D P, DEMIRKOL S, et al. Endocan: a novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(1):339-343.
- [22] MARTÍNEZ-MARTÍNEZ E, BRUGNOLARO C, IBARROLA J, et al. CT-1 (cardiotrophin-1)-gal-3 (galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation [J]. *Hypertension*, 2019, 73(3):602-611.
- [23] MITEVA K, BAPTISTA D, MONTECUCCO F, et al. Cardiotrophin-1 deficiency abrogates atherosclerosis progression [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):5791.
- [24] 宋昕, 王佳, 付群, 等. 冠心病患者血清 CT-1、ANGPTL3、sTNFR1 与心功能分级和预后的关系分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2023, 15(4):477-480.
- [25] 俞江, 郑甲, 陈建州, 等. 血清 CysC、CT-1 联合 FFR 值预测冠状动脉中度狭窄冠心病患者 PCI 术后主要心脏不良事件发生风险的临床研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(7):1306-1311.
- [26] 张菲妮, 张冬青. 心肌营养因子-1 与心血管系统疾病及其他疾病相关性研究进展 [J]. *临床检验杂志*, 2024, 42(8):597-602.

(收稿日期:2025-06-02 修回日期:2025-09-11)