

- pects in parkinson's disease dementia[J]. *Metabolites*, 2020, 10(10):10100380.DOI: 10.3390/metabo10100380.
- [11] LEE HD, CHANG MC. Degeneration of the corticofugal tract from the secondary motor area in a Parkinson's disease patient with limb-kinetic apraxia: a case report[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(50):e9195.DOI: 10.1097/MD.00000000000009195.
- [12] 邢晓莲, 李伟荣. 普拉克索联合多巴丝肼治疗帕金森病的疗效及对血清同型半胱氨酸 胰岛素样生长因子 1 水平的影响[J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(20):2513-2515.
- [13] 刘襄, 卫哲, 徐君君, 等. 康复训练联合头针对脑出血后痉挛期患者运动功能及神经功能的影响[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(1):77-79.
- [14] ALZHRANI H, VENNARI A. Cognitive rehabilitation in parkinson's disease: a systematic review[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(2):233-245.
- [15] WEI H, SUN D, LIU M. Implementation of a standardized out-of-hospital management method for Parkinson dysphagia[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2017, 63(12):1076-1081.
- [16] KEARNEY E, SHELLIKERI S, MARTINO R, et al. Augmented visual feedback-aided interventions for motor rehabilitation in Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Disabil Rehabil*, 2019, 41(9):995-1011.
- [17] 周峦. 功能性移动训练改善脑卒中患者运动能力及日常生活能力的临床研究[J]. *中国康复*, 2019, 34(7):375-377.
- [18] 邓瑞燕, 王彩玲, 刘添, 等. MOTomed 智能运动训练系统训练对于改善脑卒中偏瘫患者平衡功能, 下肢运动功能的临床价值[J]. *数理医药学杂志*, 2019, 32(8):1245-1246.
- (收稿日期:2020-04-17, 修回日期:2020-08-25)

引用本文: 王彦英, 王淑, 王丽萍, 等. 骨代谢指标与围绝经期骨质疏松病人发生相关性骨折的多因素研究[J]. *安徽医药*, 2021, 25(9):1749-1752.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.012.

◇临床医学◇



骨代谢指标与围绝经期骨质疏松病人发生相关性骨折的多因素研究

王彦英, 王淑, 王丽萍, 李冰, 宋莎莎

作者单位: 濮阳市第三人民医院妇产科, 河南 濮阳 457000

摘要: **目的** 探讨骨代谢相关指标与围绝经期骨质疏松病人发生骨质疏松相关性骨折的关系。**方法** 选取2015年10月至2018年5月濮阳市第三人民医院收治的44例围绝经期骨质疏松且发生骨折的病人作为病例组、80例围绝经期骨质疏松但是未发生骨折的病人作为对照组;调查对比两组的一般资料、血清 I 型前胶原氨基端前肽(N-terminal propeptide of type procollagen, P1NP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(Special sequence of β -carboxyl terminal peptide of type I collagen, β -CTX)、骨钙素 N 端中分子(Osteocalcin N-terminus molecule, N-MID)、25-羟基维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25-(OH) VitD]的水平;采用 logistic 多因素分析上述指标与围绝经期骨质疏松且发生骨折的关系。**结果** 病例组和对照组的年龄、体质指数(BMI)、骨折病史、是否参与体育锻炼、每天的日照时间、吸烟、饮酒、高血压、血脂异常均差异无统计学意义($P>0.05$);病例组的骨密度为(0.48 ± 0.07)g/cm², 明显低于对照组的(0.56 ± 0.08)g/cm²($P<0.001$), 病例组的糖尿病合并率为 25%, 高于对照组的 5%($P<0.05$);病例组病人血清 P1NP、 β -CTX 的水平分别为(64.81 ± 10.44) μ g/L、(0.68 ± 0.07) μ g/L, 明显高于对照组的(52.07 ± 8.95) μ g/L、(0.60 ± 0.08) μ g/L($P<0.001$), 病例组 25-(OH) VitD 水平为(21.84 ± 2.40) μ g/L, 明显低于对照组的(25.40 ± 3.12) μ g/L($P<0.001$);经 logistic 回归分析, 血清 P1NP、 β -CTX 的水平升高、25-(OH) VitD 水平降低、骨密度降低、合并糖尿病是围绝经期骨质疏松发生骨折的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清 P1NP、 β -CTX 的水平升高、25-(OH) VitD 水平降低会增大围绝经期骨质疏松发生骨折的风险。

关键词: 骨质疏松性骨折; 围绝经期; 骨化二醇; 胶原; 骨钙素; I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列

Multivariate study of bone metabolic markers and related fractures in perimenopausal osteoporosis patients

WANG Yanying, WANG Shu, WANG Liping, LI Bing, SONG Shasha

Author Affiliation: Department of Obstetrics and Gynecology, Puyang Third People's Hospital, Puyang, Henan 457000, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between bone metabolism indexes and osteoporosis-related fractures in peri-menopausal osteoporosis patients. **Methods** Forty-four patients with perimenopausal osteoporosis, who had fractures and were treated in Puyang Third People's Hospital from October 2015 to May 2018, were selected as the case group, and 80 patients with perimenopausal osteoporosis but no fractures were selected as the control group. A comparison was made between the two groups of the general data,

and the levels of serum type I N-terminal propeptide of type procollagen (P1NP), special sequence of β -carboxyl terminal peptide of type I collagen (β -CTX), osteocalcin N-terminal molecule (N-MID), and 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)VitD]. Logistic multivariate analysis was used to analyze the relationship between those indicators and peri-menopausal osteoporosis complicated with fracture. **Results** There were no significant differences in age, body mass index (BMI), fracture history, participation in physical exercise or not, daily sunshine duration, smoking, alcohol consumption, hypertension, and dyslipidemia between the case group and the control group ($P > 0.05$). The bone mineral density value in the case group [$(0.48 \pm 0.07) \text{ g/cm}^2$] was significantly lower than that in the control group [$(0.56 \pm 0.08) \text{ g/cm}^2$] ($P < 0.001$), and the complication rate of diabetes in the case group (25%) was higher than that in the control group (5%, $P < 0.05$). The serum P1NP and β -CTX levels in the case group [$(64.81 \pm 10.44) \mu\text{g/L}$, $(0.68 \pm 0.07) \mu\text{g/L}$] were significantly higher than those in the control group [$(52.07 \pm 8.95) \mu\text{g/L}$, $(0.60 \pm 0.08) \mu\text{g/L}$] ($P < 0.001$), and 25-(OH) VitD level [$(21.84 \pm 2.40) \mu\text{g/L}$] in the case group was significantly lower than that of the control group [$(25.40 \pm 3.12) \mu\text{g/L}$] ($P < 0.001$). Logistic regression analysis results showed that elevated serum P1NP, β -CTX levels, decreased 25-(OH)VitD level, decreased bone mineral density, and diabetes mellitus complicated with perimenopausal osteoporosis were independent risk factors for fractures ($P < 0.05$). **Conclusion** Elevated levels of serum P1NP, β -CTX, and decreased 25-(OH)VitD level increase the risk of fracture in patients with peri-menopausal osteoporosis.

Key words: Osteoporotic fractures; Peri-menopausal; Calcifediol; Procollagen; Osteocalcin; Special sequence of β -carboxyl terminal peptide of type I collagen

骨质疏松是一种常见的临床疾病,其特征是骨丢失和骨微结构破坏,是易于骨折的代谢性骨病综合征^[1-2],在围绝经期妇女中常见。围绝经期妇女由于性激素水平的紊乱,骨代谢异常,骨质吸收快于其生成过程,使骨质大量丢失而发生疏松症状,以致微小的创伤就可发生骨折^[3]。骨代谢生化指标在临床上经常用于动态监测骨代谢,其高水平表达反映了骨转换增加与骨丢失之间的关系,可监测骨质疏松骨折的风险^[4-5]。骨密度虽然可以诊断骨质疏松^[6],但对即时骨代谢情况不能及时检测到,但骨代谢指标则可以及时反映。为代谢性骨病的诊断、治疗及预测骨折的危险性提供了参考^[7]。本研究旨在探讨骨代谢相关指标与围绝经期骨质疏松病人发生骨质疏松相关性骨折的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取濮阳市第三人民医院收治的44例围绝经期骨质疏松且发生骨折的病人作为病例组、选取80例围绝经期骨质疏松但是未发生骨折的病人作为对照组(由于对照病例很多,本研究按1:2的比例进行样本量设计),病例收集时间2015年10月至2018年5月。病例组年龄(53.3 ± 1.4)岁,范围为47~56岁,体质指数(BMI) (24.9 ± 2.1) kg/m^2 ;其中腰椎骨折14例、髌部骨折24例、胸椎骨折6例。对照组年龄(53.1 ± 1.8)岁,范围为45~56岁,BMI (24.7 ± 2.3) kg/m^2 。两组病人的年龄、BMI比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准:(1)年龄范围为45~56岁;(2)骨质疏松的诊断标准参考1998年WHO制定的诊断标准:骨密度T值 ≤ -2.5 D值;(3)所有病人处于围绝经期状态;(4)骨折部位经X线、CT检查确诊;(5)本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,获得

研究对象的知情同意。排除标准:(1)骨结核、骨肿瘤;(2)长期使用糖皮质激素类药物、免疫抑制剂;(3)甲状腺功能障碍病人;(4)伴有类风湿性关节炎、狼疮性肾炎等疾病;(5)已经服用了抗骨质疏松相关药物的病人;(6)合并其他系统的重大疾病。

1.2 资料收集 主要收集病人的年龄、BMI、骨密度、骨折病史、是否参与体育锻炼、每天的日照时间、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、血脂异常情况。

1.3 骨代谢指标的检测 检测两组病人血清内I型前胶原氨基端前肽(N-terminal propeptide of type procollagen, P1NP)、I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(Special sequence of β -carboxyl terminal peptide of type I collagen, β -CTX)、骨钙素N端中分子(Osteocalcin N-terminus molecule, N-MID)、25-羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)VitD]水平。

于清晨抽取所有受试者空腹时的静脉血,用邻甲酚酞络合酮法测定P1NP、 β -CTX、N-MID、25-(OH)Vit D指标,试剂盒均购自中国中生北控生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作,Cobase601酶标仪购自美国罗氏公司。

1.4 统计学方法 以SPSS 21.0进行统计分析。计量参数采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,数据比较分析应用两独立样本 t 检验。计数资料采用例数或率描述,比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用logistic回归分析法。 $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组的一般资料比较 两组年龄、BMI、骨折病史、是否参与体育锻炼、每天的日照时间、吸烟、饮酒、高血压、血脂异常均差异无统计学意义($P > 0.05$)。病例组骨密度低于对照组,糖尿病合并率高于对照组(均 $P < 0.05$)。见表1。

表1 两组围绝经期骨质疏松的一般资料比较

一般资料	病例组 (n=44)	对照组 (n=80)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.30±1.40	53.11±1.82	(0.601)	0.549
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.89±2.12	24.72±2.30	(0.405)	0.686
骨密度/(g/cm ² , $\bar{x} \pm s$)	0.48±0.07	0.56±0.08	(5.563)	<0.001
骨折病史/例(%)			1.318	0.251
有	3(6.82)	1(1.25)		
无	41(93.18)	79(98.75)		
体育锻炼/例(%)			2.790	0.095
有	5(11.36)	19(23.75)		
无	39(88.64)	61(76.25)		
日照时间/例(%)			1.318	0.251
≤60 min/d	3(6.82)	1(1.25)		
>60 min/d	41(93.18)	79(98.75)		
吸烟/例(%)			0.068	0.794
是	2(4.55)	3(3.75)		
否	42(95.45)	77(96.25)		
饮酒/例(%)			0.199	0.656
是	7(15.91)	5(6.25)		
否	37(84.09)	75(93.75)		
高血压/例(%)			3.731	0.053
是	13(29.55)	12(15)		
否	31(70.45)	68(85)		
糖尿病/例(%)			10.678	0.001
是	11(25)	4(5)		
否	33(75)	76(95)		
血脂异常/例(%)			0.752	0.386
是	13(29.55)	18(22.5)		
否	31(70.45)	62(77.5)		

注: BMI为体质质量指数。

2.2 病例组和对照组的骨代谢指标比较 病例组血清P1NP、 β -CTX的水平高于对照组($P<0.001$), 25-(OH) VitD水平低于对照组($P<0.001$), 见表2。

2.3 围绝经期骨质疏松发生骨折的影响因素分析(logistic回归) 建立非条件logistic回归模型, 以本研究资料为样本, 以围绝经期骨质疏松发生骨折状况为因变量, 赋值1=发生骨折, 0=否。以前述单因素分析(表1, 2)中 $P<0.10$ 的指标为自变量。初选骨密度等7个指标作为自变量。此外, 为提高统计效率并使回归结果清晰, 将部分为连续数值的自变

表2 两组围绝经期骨质疏松骨代谢指标比较/($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	P1NP	β -CTX	N-MID	25-(OH) VitD
对照组	80	52.07±8.95	0.60±0.08	22.01±1.70	25.40±3.12
病例组	44	64.81±10.44	0.68±0.07	22.31±1.94	21.84±2.40
t值		7.144	5.563	0.894	6.570
P值		<0.001	<0.001	0.373	<0.001

注: P1NP为I型前胶原氨基端前肽, β -CTX为I型胶原羧基端肽 β 特殊序列, N-MID为骨钙素N端中分子, 25-(OH) VitD为25-羟基维生素D。

量, 参考两组总均值进行分段(分层), 转化成两类变量。回归过程采用逐步后退法, 以进行自变量的选择和剔除, 设定 $\alpha_{\text{剔除}}=0.10$, $\alpha_{\text{入选}}=0.05$ 。最终共有5个变量被保留入回归方程($P<0.05$, $OR>1$)。提示: 血清P1NP、 β -CTX的水平升高、25-(OH) VitD水平降低、骨密度降低、合并糖尿病是围绝经期骨质疏松发生骨折的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

围绝经期妇女由于卵巢功能下降, 体内内分泌失调, 性激素特别是雌激素水平降低, 使其抑制破骨细胞的作用减弱^[8], 骨合成减少, 而骨吸收增加, 骨质疏松和骨折发生率增加。发现围绝经期妇女骨质疏松并发骨折的因素有利于早期预防及治疗, 对更年期女性生活质量的改善具有指导意义。

本研究结果显示, 病例组和对照组的年龄、BMI、骨折病史、是否参与体育锻炼、每天的日照时间、吸烟、饮酒、高血压、血脂异常均差异无统计学意义。提示上述因素不是围绝经期骨质疏松发生的危险因素。此外, 病例组糖尿病合并发生率高于对照组, 提示糖尿病可能是围手术期骨质疏松发生的危险因素之一。分析的原因是由高血糖引起的渗透性利尿, 使钙和磷的排泄增加, 使血钙浓度降低, 从而增强了溶骨作用^[9]。

骨密度被绝大多数学者认为与骨质疏松相关性骨折关系密切, 即骨密度下降, 则发生骨质疏松性骨折的风险就会增加^[10]。有学者报道了骨密度、BMI与骨质疏松症的关联性及其对骨折的预测。如何跃辉等^[11]发现绝经后妇女的骨密度与体质质量指数存在正相关关系, 病例组的骨密度明显低于对照

表3 围绝经期骨质疏松发生骨折的logistic回归分析结果

因素	赋值说明	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值	OR 95%CI
糖尿病	1=是, 0=否	0.875	0.299	8.580	0.003	2.400	1.336~4.311
骨密度	1= ≥ 0.52 g/cm ² , 0= < 0.52 g/cm ²	-0.819	0.233	12.344	<0.001	0.441	0.279~0.696
P1NP	1= ≥ 57 $\mu\text{g/L}$, 0= < 57 $\mu\text{g/L}$	0.771	0.308	6.277	0.012	2.162	1.183~3.952
β -CTX	1= ≥ 0.63 $\mu\text{g/L}$, 0= < 0.63 $\mu\text{g/L}$	0.491	0.245	4.007	0.045	1.634	1.010~2.643
25-(OH) VitD	1= ≥ 43 $\mu\text{g/L}$, 0= < 43 $\mu\text{g/L}$	-0.728	0.351	4.290	0.038	0.483	0.243~0.962

注: P1NP为I型前胶原氨基端前肽, β -CTX为I型胶原羧基端肽 β 特殊序列, 25-(OH) VitD为25-羟基维生素D。

组。分析的原因是,骨折发生后,机体受到一定刺激产生一些白细胞介素等细胞因子,从而导致破骨细胞的分化程度、活性加强,加快骨转换,严重的骨形成与吸收失衡状态将导致骨密度降低。

骨代谢生化指标比起骨密度与可象征骨折风险的因素来说,更具参考价值,被用作反映骨形成与吸收的指标物。可用于评价骨重塑活性^[12]。研究表明,病例组病人的血清P1NP和 β -CTX水平明显高于对照组。在形成纤维时,P1NP与I型胶原分子等比例进入血液循环,P1NP水平可代表I型胶原的含量,P1NP增多时,I型胶原含量也变多,骨转换过程加快^[13]。当破骨细胞活性增强时,I型胶原降解也加快,而 β -CTX是I型胶原降解的产物,其水平也明显增大。王福斌、陈剑明^[14]研究发现,在骨密度水平相近骨质疏松病人中,P1NP、 β -CTX的增高及P1NP、 β -CTX水平的降低可能代表着骨质疏松相关性骨折的风险增高。

作为由成骨细胞所合成的结构蛋白,N-MID经翻译后加工可形成羧化骨钙素,后者可参与骨骼的发育过程^[15]。人体中99%的钙以羟磷灰石晶体的形式存在于骨骼中,被当做一种钙储库^[16]。维生素D可以使机体吸收大量的钙,并促进骨骼矿化^[17]。围绝经后骨质疏松骨折与血清25-(OH)VitD具有相关性。虽然围绝经后骨质疏松骨折病人在骨转换方面有所不同,但是抗骨质疏松治疗仍然有足够的钙为骨折的愈合提供基质。经logistic回归分析,血清P1NP、 β -CTX的水平升高、25-(OH)VitD水平降低、骨密度降低、合并糖尿病是围绝经期骨质疏松发生骨折的独立危险因素。

有研究表明,骨代谢标志物P1NP、25-(OH)VitD能够很好地预测绝经后骨质疏松腰骨折风险,骨密度预测骨质疏松骨折风险具有一定局限性^[18-19]。该院不仅对这些骨代谢指标进行了检测分析,还排除了年龄、BMI、骨折病史、是否参与体育锻炼、每天的日照时间、吸烟、饮酒、高血压、血脂异常对研究的影响,使检测结果有迹可循。本试验虽然取得了理想的实验结果,但本研究包括的病例数很小,实验结果可能会有一定程度的偏差。而且本次试验没有充分考虑骨折部位对相关因素的影响,在今后的实验中应该进一步完善。

综上所述,血清P1NP、 β -CTX的水平升高、25-(OH)VitD水平降低会增大围绝经期骨质疏松发生骨折的风险。

参考文献

[1] SAAG KG, PETERSEN J, BRANDI ML, et al. Romosozumab or

alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1417-1427.

[2] LEDER BZ. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs in osteoporosis therapy [J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(2): 110-119.

[3] ZHOU P, HU J, XI P, et al. Survey on the levels of 25-hydroxy vitamin D and bone metabolic markers and evaluation of their correlations with osteoporosis in perimenopausal woman in Xi'an region [J/OL]. PLoS One, 2017, 12(7): e0180366. DOI: 10.1371/journal.pone.0180366.

[4] FISHER A, SRIKUSALANUKUL W, FISHER L, et al. Lower serum P1NP/ β CTX ratio and hypoalbuminemia are independently associated with osteoporotic nonvertebral fractures in older adults [J]. Clin Interv Aging, 2017, 12: 1131-1140.

[5] GIUGGIOLI D, COLACI M, CASSONE G, et al. Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis: analysis of 140 patients and review of the literature [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(3): 583-590.

[6] 陈霞,袁通穗,孙瑜,等.应用CBCT对绝经后骨质疏松症患者的下颌骨骨密度的测量评价[J].实用口腔医学杂志,2017,33(6):838-841.

[7] 徐春芳,王立中.围绝经期女性雌激素水平与骨代谢指标变化的相关性研究[J].中国妇幼保健,2017,32(6):1229-1232.

[8] 李凝旭,黄莺,涂艳,等.绝经后女性骨密度与雌激素水平、免疫细胞因子和骨代谢指标的相关性研究[J].中国免疫学杂志,2017,33(8):1201-1204.

[9] 柏茂盛,赵建宁,洪叶.脂代谢与骨代谢信号通路及与骨代谢相关疾病的关系:理论进展与热点方向[J].中国组织工程研究,2018,22(20):3269-3274.

[10] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.骨质疏松性椎体压缩性骨折诊疗与管理专家共识[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(5):425-437.

[11] 何跃辉,陈狄,高谦,等.围绝经期和绝经后女性骨密度的变化及其相关危险因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(2):185-188.

[12] 谢作棒,沈皆亮,郝杰,等.骨代谢生化指标对预测绝经后骨质疏松性椎体骨折的临床意义[J].创伤外科杂志,2018,20(5):346-349.

[13] 边平达,寿张轩,李秀央,等.骨转换标志物在老年男性骨密度变化中的预测价值[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(2):155-159.

[14] 王福斌,陈剑明. β -CTX、P1NP在绝经后女性骨质疏松性骨折风险中的评价作用[J].中国卫生检验杂志,2017,27(9):1266-1268.

[15] 崔宝甲,张乌云,曲志国.绝经后女性骨代谢生化指标与骨质疏松性腰椎骨折之间的相关性[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(7):900-903.

[16] 薛瑜,胡莹莹,王鸥,等.强化运动、维生素D和钙剂补充对绝经后女性肌力及骨折的影响[J].中国医学科学院学报,2017,39(3):345-351.

[17] 杜贵永.围绝经期妇女血清维生素D水平与骨质疏松的相关性研究[J].中外医学研究,2017,15(18):36-38.

[18] 霍少川,董路珏,唐宏宇,等.骨代谢生化指标与绝经后骨质疏松性腰椎骨折相关性分析[J].重庆医学,2017,46(1):48-50.

[19] 刘福志,张殿尧,吴香萍.阿仑膦酸钠治疗2型糖尿病骨质疏松病人的效果及对骨代谢指标的影响[J].安徽医药,2019,23(6):1230-1233.

(收稿日期:2019-12-11,修回日期:2020-02-11)