

· 论著 ·

骨质疏松性椎体压缩性骨折患者血清雌激素、前脂肪因子-1水平与椎体愈合程度的相关性

袁兴期* 谢 涛 许 飞

合肥市第二人民医院骨科 (安徽 合肥 230011)

【摘要】目的 探究骨质疏松性椎体压缩性骨折患者血清雌激素、前脂肪因子-1水平与椎体愈合程度的相关性。**方法** 选取本院收治骨质疏松性椎体压缩性骨折患者98例。收集其临床资料,采取ELISA法检测血清雌激素、前脂肪因子-1水平,根据患者椎体愈合程度将其分为延迟组和愈合组,对比血清雌激素、前脂肪因子-1水平。**结果** 延迟组患者伤椎高度恢复率、ODI、Cobb角以及VAS评分明显高于愈合组($P<0.05$)。愈合组患者的雌二醇高表达概率明显高于延迟组($P<0.05$),愈合组患者的Pref-1高表达概率明显低于延迟组($P<0.05$)。多因素分析显示,伤椎高度恢复率、Cobb角、ODI、VAS评分、雌二醇、Pref-1是影响椎体愈合程度的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 骨质疏松性椎体压缩性骨折患者血清雌激素、前脂肪因子-1水平与椎体愈合程度存在相关性。

【关键词】 骨质疏松性椎体压缩性骨折; 雌激素; 前脂肪因子-1; 椎体愈合

【中图分类号】 R274.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.05.034

Correlation between Serum Estrogen and Preadipokine-1 Levels and the Degree of Vertebral Healing in Patients with Osteoporotic Vertebral Compression Fractures

YUAN Xing-qi*, XIE Tao, XU Fei.

Department of Orthopaedics, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230011, Anhui Province, China

Abstract: Objective To explore the correlation between serum estrogen, pre-fat factor-1 levels and vertebral healing in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. **Methods** 98 patients with osteoporotic vertebral compression fractures were selected. The clinical data were collected, and the serum estrogen and pre-fat factor-1 levels were detected by ELISA. According to the degree of vertebral healing, the patients were divided into delayed group and healing group, and the serum estrogen and pre-fat factor-1 levels were compared. **Results** The recovery rate of injured vertebral height, Cobb angle, ODI and VAS scores in the delayed group were significantly higher than those in the healing group ($P<0.05$). The high expression probability of estradiol in the healing group was significantly higher than that in the delayed group ($P<0.05$), and the high expression probability of Pref-1 in the healing group was significantly lower than that in the delayed group ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that the recovery rate of injured vertebral height, Cobb angle, ODI, VAS score, estradiol and Pref-1 were independent risk factors affecting the degree of vertebral healing ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum estrogen and pre-fat factor-1 in patients with osteoporotic vertebral compression fractures were correlated with the degree of vertebral healing.

Keywords: Osteoporotic Vertebral Compression Fracture; Estrogen; Preadipokine-1; Vertebral Body Healing

骨质疏松症是一种常见的骨强度降低疾病,可增加老年人骨折的风险。在美国,诊断绝经后女性和老年男性骨质疏松症的标准标准是通过骨矿物质密度测试在腰椎、股骨颈或全髋关节处的T值 ≤ -2.5 ^[1]。骨质疏松症导致骨骼强度降低和骨折易感性增加^[2]。随着年龄的增长和更年期的骨质流失会增加脆性椎体骨折、骨质疏松性椎体压缩性骨折(osteoporotic vertebral compression fracture, OVCF)的风险。骨折会导致剧烈疼痛,阻碍呼吸功能,降低生活质量,并增加新骨折和死亡的风险^[3]。目前对OVCF的治疗包含非手术治疗和手术治疗^[4]。非手术治疗,包括卧床休息、阿片类镇痛药、肌肉松弛剂、支具、外固定,有时会缓慢缓解疼痛并加剧骨质疏松,这不可避免地会增加骨折的风险^[5-6]。临床研究表明,单独使用雌激素或与孕激素联合使用可降低骨质疏松症相关骨折的风险^[7]。前脂肪因子-1(Pref-1)对于骨髓充质干细胞向成骨细胞的分化过程存在抑制作用^[8]。因此本研究拟探讨骨质疏松性椎体压缩性骨折患者血清雌激素、前脂肪因子-1水平与

椎体愈合程度的相关性,为医疗检验提供更多方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年4月至2020年4月本院收治OVCF患者98例。以上研究对象根据椎体愈合情况将患者分为延迟组($n=31$)和愈合组($n=67$)。两组的一般数据无显著差异($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料的比较

临床病理参数		延迟组($n=31$)	愈合组($n=67$)	t/χ^2	P
年龄(岁)		65.98 $\pm$ 2.98	65.32 $\pm$ 2.87	1.046	0.298
性别(例)	男	18	43	0.155	0.694
	女	12	24		
骨折位置(例)	下腰段骨折	9	18	0.087	0.958
	胸椎段骨折	14	30		
	上中胸段骨折	8	19		

【第一作者】袁兴期,男,副主任医师,主要研究方向:骨科。E-mail: spinal@126.com

【通讯作者】袁兴期

纳入标准：经X线、MRI等检查，临床诊断为OVCF患者；无脊髓压迫的单椎体压缩性骨折；骨密度值 ≤ -2.5 ；椎体后完壁，无PVP手术禁忌证。排除标准：有椎体后凸成形术或PVP手术史者；伤椎数量非单个者；合并神经损伤的患者。

1.2 愈合情况检测 伤椎高度恢复率使用患者手术前后侧位X线片上的标尺，可以测量和计算最大塌陷位置的椎体高度；治疗后3个月，可通过腰椎侧位X光检查凸畸形角(Cobb角)，在静止状态下站立8s测量重量分布变化，并分析3次测量的平均值；Oswestry功能障碍指数(ODI) 评估行动受限的程度，患者腰部功能障碍情况可通过应用ODI评估，其中患者的功能障碍越严重，得分越高；疼痛可通过应用视觉模拟量表(VAS评分)进行评估：0到10之间的11个数字表示患者的疼痛程度，评分与疼痛的严重程度成正比，(1)严重：7~10分；(2)中等：4~6分；(3)轻度：1~3分；(4)无痛：0分。

1.3 愈合程度判断标准 治疗3个月之后，如果患者的MRI和X射线检查满足以下两项，则可以判断为延迟愈合：(1)侧位和前后位X射线检查表明存在骨折线或骨桥缺失；(2)MRI检查表明，受伤椎体未填充骨水泥，STIR序列和T₂加权图像信号较高，T₁加权图像信号较低；(3)与治疗1个月相比，患者的VAS评分显著增加。

1.4 血清中雌激素、Pref-1 水平检测 从所有受试者中抽取3毫升肘静脉血，通过离心收集上清液。采用放射免疫法检测患者血清雌二醇水平。采用人 Pref-1/DLK-1/FA1 ELISA试剂盒(购自上海研鑫生物科技有限公司) 进行Pref-1含量的检测。

1.5 统计学方法 使用SPSS 21.0进行分析实验数据，符合正态分布的测量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本t检验，多组比较采用F检验，计数数据用病例数或发病率表示，两组间比较采用 χ^2 检验。变量采用多元Logistic回归分析， $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后的骨折愈合情况对比 延迟组患者伤椎高度恢复率、Cobb角、ODI 以及 VAS 评分明显高于愈合组($P < 0.05$)，见表2。

表2 两组治疗后的骨折愈合指标对比

骨折愈合指标	延迟组(n=31)	愈合组(n=67)	t	P
伤椎高度恢复率(%)	67.54±8.54	58.76±6.98	5.388	<0.001
Cobb角(°)	16.76±2.76	11.65±1.87	10.755	<0.001
ODI(分)	28.76±2.98	23.87±2.76	7.953	<0.001
VAS评分(分)	3.54±1.31	2.56±0.54	5.256	<0.001

2.2 两组OVCF患者雌二醇和Pref-1水平比较 愈合组患者的雌二醇高表达概率明显高于延迟组($P < 0.05$)，愈合组患者的Pref-1高表达概率明显低于延迟组($P < 0.05$)，见表3。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 多因素分析显示，伤椎高度恢复率、Cobb角、ODI、VAS评分、雌二醇、Pref-1是影响椎体愈合程度的独立危险因素($P < 0.05$)，见表4。

表3 两组OVCF患者雌二醇和Pref-1水平比较(例)

组别	例数	雌二醇		Pref-1	
		高表达(n=46)	低表达(n=52)	高表达(n=57)	低表达(n=42)
延迟组	31	8	23	23	8
愈合组	67	38	29	34	33
χ^2		8.130		4.788	
P		0.004		0.029	

表4 影响椎体愈合程度的多因素Logistic回归分析

相关因素	β 值	SE值	Ward值	OR值	95% CI	P值
伤椎高度恢复率	0.842	0.342	6.061	2.321	1.187~4.537	<0.001
Cobb角	1.056	0.439	5.783	2.874	1.216~6.795	<0.001
ODI	0.772	0.317	5.937	2.165	1.163~4.030	<0.001
VAS评分	1.033	0.426	5.878	2.809	1.219~6.474	<0.001
雌二醇	0.740	0.287	6.640	2.095	1.194~3.677	<0.001
Pref-1	0.720	0.276	6.801	2.054	1.196~3.528	<0.001

3 讨论

骨质疏松症是一种常见疾病，其特征是骨量低、微结构破坏、骨骼脆性增加、骨强度降低与骨折风险增加以及与骨折相关的死亡率^[7,9]。由于人口结构的变化，欧盟每年的脆性骨折数量将从2010年的350万上升到2025年的450万，椎体压缩性骨折(vertebral compression fracture, VCF)是骨质疏松症最常见的并发症^[10-11]。VCF的风险随着年龄的增长而增加^[12]。OVCF是老年人残疾和发病率的主要原因^[13]。发生在20%的70岁以上人群和16%的绝经后女性^[14]。据报道，美国每年有超过 700000例骨质疏松性VCF^[3]。OVCF患者的传统治疗方法常使用麻醉剂和各种昂贵的脊椎矫形器，由于费用高、治疗时间长，其疗效可能受到限制^[15]。OVCF与多种疾病相关，例如慢性致残性疼痛、身体活动受限、进行性脊柱后凸、功能丧失等^[16]。畸形是OVCF疼痛的最常见原因^[17]。由OVCF引起的后凸畸形程度与患者的身体功能、心理健康、肺功能、死亡率增加和进一步骨折的风险密切相关^[18]。OVCF的愈合被认为受骨折部位(椎体)、整体排列、骨强度、骨折椎体的血液供应、骨代谢和其他因素的影响^[19]。

雌激素的主要生理作用是抑制骨吸收，雌激素是骨代谢的主要激素调节剂^[20]。雌激素参与发挥骨骼保护作用。虽然雌激素损失的主要后果是骨吸收增加，但雌激素缺乏与骨吸收和骨形成之间的间隙有关，这表明雌激素对于维持细胞水平的骨形成也很重要^[21]。骨折的愈合过程受多种生物力学和生物(细胞、激素)因素的影响。骨代谢是一个复杂的过程，它涉及破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成之间的平衡^[22]。这些过程受一系列生长因子的调节，包括骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGF)、骨粘连蛋白、纤连蛋白和骨钙素^[12,21]。女性性激素似乎是强制性的，不仅用于获得女性和男性的峰值骨量，而且用于维持成人的骨量，揭示雌激素的多效性可用于预防和

治疗骨质疏松症^[23]。当雌激素转录与受体结合时,各种基因被激活,多种基因被修饰^[24]。白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)刺激骨吸收,雌激素阻断IL-6的成骨细胞合成,雌激素也可以拮抗IL-6受体^[25]。此外,雌激素通过诱导多种雌激素依赖性调节因子(包括TNF- α 和OPG/RANKL/RANK系统)发生变化来抑制骨吸收^[26]。前脂肪细胞因子1(preadipocyte factor 1, Pref-1)从脂肪细胞前体细胞中释放出来,抑制MSC向脂肪细胞和成骨细胞的分化^[27-28]。研究表明, Pref-1阻止小鼠胚胎成纤维细胞中的软骨细胞成熟和成骨细胞分化,其消融和过表达导致骨畸形^[29]。高水平的循环Pref-1还可以增强骨吸收并抑制骨形成在体外, Pref-1缺乏可防止小鼠骨质流失^[30]。此外,具有与Pref-1蛋白相关的基因突变的患者会出现骨代谢异常综合征^[31]。本研究中延迟组患者伤椎高度恢复率、Cobb角、ODI以及VAS评分明显高于愈合组。愈合组患者的雌二醇高表达概率明显高于延迟组,愈合组患者的Pref-1高表达概率明显低于延迟组。多因素分析显示,伤椎高度恢复率、Cobb角、ODI、VAS评分、雌二醇、Pref-1是影响椎体愈合程度的独立危险因素,进一步证实了雌激素的缺失以及Pref-1水平的异常高表达对OVCF的椎体愈合存在抑制作用。

综上所述,骨质疏松性椎体压缩骨折患者血清雌激素和前脂肪因子-1水平与椎体愈合程度相关,可以预测OVCF患者术后恢复情况。然而本研究的样本量有限,未来计划开展多中心大样本研究以增加研究结果的可信度,并开展针对性的预防措施。

参考文献

- [1] 于红波,杜建文,晋秀丽,等. CT联合定量超声在围绝经期女性胸肋关节痛患者骨质疏松症筛查中的应用探讨[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(2): 151-153.
- [2] 周翠如,胡秋根,陈海雄,等. MR Dixon、T₂mapping、T₂* mapping技术定量评估腰椎原发性骨质疏松症的可行性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(9): 157-160, 179.
- [3] Wang B, Zhao C P, Song L X, et al. Balloon kyphoplasty versus percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture: A meta-analysis and systematic review[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13 (1): 264.
- [4] 王建华,姜畅. 经皮椎体后凸成形术治疗老年椎体压缩性骨折疗效的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1651-1654.
- [5] Ma Y, Wu X, Xiao X, et al. Effects of teriparatide versus percutaneous vertebroplasty on pain relief, quality of life and cost-effectiveness in postmenopausal females with acute osteoporotic vertebral compression fracture: A prospective cohort study[J]. Bone, 2020, 131: 115154.
- [6] 黄丽容,杨原芳,谢春艳. 平衡罐辅助治疗对新鲜骨质疏松性椎体压缩性骨折病人疼痛及关节功能的影响[J]. 护理研究, 2020, 34(3): 539-541.
- [7] Jin Y Z, Lee J H, Xu B, et al. Effect of medications on prevention of secondary osteoporotic vertebral compression fracture, non-vertebral fracture, and discontinuation due to adverse events: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20(1): 399.
- [8] Filip R, Radzki R P, Bienko M. Novel insights into the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 1879-1891.
- [9] 王栋栋,任伟民,陈凯,等. Micro-CT参数对骨质疏松性椎体压缩性骨折术后复发的预测价值[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(1): 22-27.
- [10] Black D M, Bauer D C, Vittinghoff E, et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: Meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(8): 672-682.

- [11] Wu X, Zhou X, Liang S, et al. The mechanism of pyrroloquinoline quinone influencing the fracture healing process of estrogen-deficient mice by inhibiting oxidative stress[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111598.
- [12] Huang S, Zhu X, Xiao D, et al. Therapeutic effect of percutaneous kyphoplasty combined with anti-osteoporosis drug on postmenopausal women with osteoporotic vertebral compression fracture and analysis of postoperative bone cement leakage risk factors: A retrospective cohort study[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1): 452.
- [13] 王志刚,刘沛. 桃红四物汤联合单侧经皮穿刺椎体成形术治疗老年骨质疏松性椎体压缩性骨折的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31 (20): 24-29.
- [14] Kim H J, Park S, Park S H, et al. Prevalence of frailty in patients with osteoporotic vertebral compression fracture and its association with numbers of fractures[J]. Yonsei Med J, 2018, 59(2): 317-324.
- [15] 王志坤,李再学,张贤森,等. PVP与保守治疗骨质疏松椎体极重度压缩性骨折的临床疗效比较[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(1): 57-61.
- [16] 秦大平,张晓刚,权祯,等. 骨质疏松症患者脊柱胸腰段椎体力学稳定性变化与椎体压缩性骨折风险预测的有限元分析[J]. 中国医学物理学杂志, 2021, 38(4): 485-494.
- [17] 陆汉力,陶周善,马济民,等. PVP治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折过程中隐性失血及其危险因素分析[J]. 中国骨伤, 2020, 33(5): 445-448.
- [18] 姜宇,郭昭庆,李危石,等. 侧前方入路椎体次全切除固定融合术治疗陈旧性骨质疏松性椎体压缩性骨折继发胸腰椎后凸畸形[J]. 中国微创外科杂志, 2021, 21(3): 220-225.
- [19] 杨波,王庆雷,马建华,等. 两种术式治疗老年骨质疏松性椎体压缩性骨折的效果及其术后继发相邻椎体骨折的危险因素分析[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(2): 293-298.
- [20] 温立,王胜利,葛站勇,等. 不同剂量骨水泥PKP联合雌激素对绝经后女性骨质疏松性腰椎体压缩性骨折患者的影响[J]. 岭南现代临床外科, 2019, 19(1): 76-79.
- [21] Mondockova V, Adamkovicova M, Lukacova M, et al. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women[J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 174.
- [22] Ma X, Zhu X, He X, et al. The Wnt pathway regulator expression levels and their relationship to bone metabolism in thoracolumbar osteoporotic vertebral compression fracture patients[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5): 4812-4818.
- [23] Zhang G Q, Chen J L, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review[J]. PLoS Med, 2021, 18(8): e1003731.
- [24] Crandall C J, Hovey K M, Andrews C A, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study[J]. Menopause, 2018, 25(1): 11-20.
- [25] Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis[J]? Osteoporos Int. 2020, 31(12): 2271-2286.
- [26] Ikeda A, Imai Y. Estrogen receptor α in mature osteoblasts regulates the late stage of bone regeneration[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 559: 238-244.
- [27] Cheng W H, Lee K Y, Yu M C, et al. Pref-1 induced lung fibroblast differentiation by hypoxia through integrin $\alpha 5 \beta 1$ /ERK/AP-1 cascade[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 909: 174385.
- [28] Cheng W H, Chen C L, Chen J Y, et al. Hypoxia-induced preadipocyte factor 1 expression in human lung fibroblasts through ERK/PEA3/c-Jun pathway[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 69.
- [29] Park P J, Kim S T. Caveolae-associated protein 3(Cavin-3) influences adipogenesis via TACE-mediated pref-1 shedding[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 5000.
- [30] Baker B A. A longitudinal assessment of biomarkers, muscular performance, and aerobic capacity in college-aged ROTC members[M]. Norman, Oklahoma: Breanne Sloan Baker, 2018: 2-7.
- [31] Aparisi Gómez M P, Ayuso Benavent C, Simoni P, et al. Fat and bone: The multiperspective analysis of a close relationship[J]. Quant Imaging Med Surg, 2020, 10(8): 1614-1635.

(收稿日期: 2022-01-02)