

血清戊糖素水平与骨质疏松性椎体压缩性骨折相关性研究

肖军* 黄振峰 马中希
武汉市第四医院古田院区骨科,湖北 武汉 430032

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 06-0865-04

摘要: **目的** 探讨血清戊糖素水平与骨质疏松性椎体压缩性骨折(osteoporosis vertebral compression fracture,OVCF)的相关性。**方法** 对 120 例接受骨密度检查患者的血清戊糖素水平进行前瞻性分析;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定受试者血清戊糖素水平;将受试者分为椎体骨折组(33 例)及非骨折组(87 例);使用亚洲版骨折风险评估(FRAX)工具评估受试者 10 年内骨折的概率。**结果** 椎体骨折组(110.8 ng/mL)和非骨折组(64.3 ng/mL)血清戊糖素水平比较差异有统计学意义($P=0.04$);Logistic 回归分析显示血清戊糖素与 OVCF 显著相关。椎体骨折组的严重骨质疏松性骨折的 10 年概率明显高于非骨折组($P<0.05$),椎体骨折组的骨质疏松性骨折发生率高于非骨折组($P<0.05$)。戊糖素水平与 FRAX 结果呈正相关($r=0.35$, $P=0.02$)。**结论** 血清戊糖素水平升高和 OVCF 的发生密切相关。**关键词:** 椎体压缩性骨折;骨质疏松;戊糖素

Correlation between serum pentosidine level and osteoporotic vertebral compression fracture

XIAO Jun*, HUANG Zhenfeng, MA Zhongxi
Department of Orthopaedics, Gutianyuan District, Wuhan Fourth Hospital, Wuhan 430032, China
* Corresponding author: XIAO Jun, Email: 2794967513@qq.com

Abstract: Objective To explore the correlation between serum pentosidine levels and osteoporotic vertebral compression fractures (OVCF). **Methods** Prospectively analyzed the serum pentose levels of 120 patients who underwent bone mineral density examination;Serum pentosidine level was evaluated using enzyme-linked immunosorbent assay. Among all the patients, 33 with OVCF were assigned to the vertebral fracture group and 87 who did not have vertebral fracture were included in the non-fracture group. In addition, we used the Fracture Risk Assessment (FRAX) tool Korean version to assess the 10-year probability of fracture. **Results** There was a statistically significant difference in the mean serum pentosidine level ($P=0.04$) of the vertebral fracture group (110.8 ng/mL) and the non-fracture group (64.3 ng/mL). Logistic regression analyses showed that serum pentosidine was significantly associated with OVCF. The 10-year probability of severe osteoporotic fractures in the vertebral fracture group was significantly higher than that in the non-fracture group ($P<0.05$), and the incidence of osteoporotic fractures in the vertebral fracture group was higher than that in the non-fracture group ($P<0.05$).There was a positive correlation between pentosidine level and FRAX result ($r=0.35$, $P=0.02$). **Conclusion** The elevated serum pentose levels were closely related to the occurrence of OVCF. **Key words:** vertebral compression fracture; osteoporosis; pentosidine

骨质疏松症是一种骨骼疾病,其特征是骨强度受损,导致骨脆性增加、骨折风险增加。研究表明,骨强度由骨密度和骨质量决定^[1]。I 型胶原蛋白是骨骼的组成成分,因此,骨强度可能受到骨中胶原纤维性质的影响。一些研究^[2-3]表明,胶原蛋白的性质包括其成分和交联,可以影响骨强度。为了评估胶原蛋白和骨骼特性之间的关系,有必要了解骨骼中胶原蛋白形成的过程。最初通过在相邻胶原分子之间形成共价交联来实现新形成的胶原纤维的稳定性。胶原蛋白交联可分为以下两种类型:赖氨酸羟化酶和赖氨酰氧化酶控制的交联(酶交联)及糖化或氧化诱导的晚期糖基化终点(AGE)产品交联(非

* 通信作者: 肖军,Email:2794967513@qq.com

酶促交联)^[4]。酶促交联可以改善骨强度^[5],然而,研究结果^[4,6]普遍认为非酶促交联会破坏骨骼的生物学和机械功能。戊糖素(pentosidine)是一种众所周知的AGE,被认为是骨中AGE的有用替代指标^[4,6]。血清戊糖素浓度与骨强度呈负相关^[7-8]。然而,尚不清楚血清戊糖素水平是否可能成为中国人骨质疏松性椎体压缩性骨折(osteoporosis vertebral compression fracture, OVCF)的潜在标志物。因此,本研究旨在评估使用血清戊糖素水平作为OVCF潜在标志物的可行性。

1 材料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年1月至2018年12月在武汉市第四医院由于骨质疏松压缩性骨折进行手术的110例患者作为研究对象,其中48名高能量创伤患者、车祸等交通事故受伤患者及高于1.8米的高空坠落患者被排除在研究之外。另外,28名未被确诊为骨质疏松症及患有慢性肾功能疾病、类固醇类疾病、多发性恶性肿瘤疾病的患者也被排除在本研究之外。此外,为了识别与骨质疏松症相关的骨折,使用了50岁的临界值^[9]。年龄<50岁的患者也被排除在外。最后共筛选出33例50岁或以上低能量创伤导致脊椎骨折的受试者(8名男性、25名女性)作为椎体骨折组。同时,选取2016年1月至2018年12月在武汉市第四医院接受健康检查符合条件的58名50岁或以上的受试者。排除标准:糖尿病患者血清戊糖素水平升高或肾功能下降;服用过任何可能影响骨代谢药物的患者,包括糖皮质激素、性激素、华法林和双膦酸盐等。所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 骨密度检测:使用双能X线吸收测定法(DXA; GE Lunar, Medison, WI, USA)进行腰椎(L₁₋₄)的骨密度(bone mineral density, BMD)检测。在骨折的情况下,使用另一侧。腰椎和近端股骨的最低T评分用于确定骨质疏松症。根据世界卫生组织(WHO)标准,T分数高于-1被定义为正常;低于-1至高于-2.5被定义为骨质减少;-2.5或更低被定义为骨质疏松症。当T值低于-2.5合并骨质疏松性骨折时,该病例被归类为严重的骨质疏松症^[10]。椎体骨折通过放射学平片检查和磁共振成像诊断。OVCF患者中筛选出的33例患者为椎体骨折组,87例非椎体骨折的患者纳入非骨折组。椎体骨折组受试者的平均年龄为76.5岁且所有患者

均被诊断为骨质疏松症。非骨折组受试者的平均年龄为68.4岁,在87名患者中,有38名被诊断患有骨质疏松症。两组的性别、年龄或BMD比较差异无统计学意义。见表1。

1.2.2 生化标志物检测:禁食一夜后于第二天早晨通过静脉获得受试者血液样本,测量其空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血尿素氮(BUN)、血清肌酐、血清碱性磷酸酶和骨钙素水平,比较两组间的生化测量结果。使用定量夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(Human Pentosidine ELISA Kit; My BioSource Inc., San Diego, CA, USA)测量受试者血清戊糖素水平。

1.2.3 骨折风险评估:所有受试者均回答问卷,使用亚洲版骨折风险评估(FRAX)工具计算其未来10年的骨折概率,以确定OVCF的重要危险因素。此外,还分析了FRAX与戊糖素水平之间的相关性。

1.3 统计学分析

使用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计分析。使用卡方检验比较患者的性别、年龄和骨质疏松症状况。使用Mann Whitney U检验分析临床结果。分析FRAX与血清戊糖素水平之间的相关性以确定它们之间关系的显著性。进行逻辑回归分析以检查每个因子对OVCF的贡献。 $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

所有受试者的一般情况如表1所示,比较差异没有统计学意义(P 均 >0.05)。椎体骨折组平均血清戊糖素水平为110.8 ng/mL,非骨折组为64.3 ng/mL。椎体骨折组与非骨折组之间的平均血清戊糖素水平比较差异具有统计学意义($P=0.04$)。Logistic回归分析显示皮质类固醇的使用($OR=19.97, P=0.03$)、吸烟($OR=14.82, P=0.01$)、血清戊糖素($OR=1.03, P=0.01$)、体重($OR=0.94, P=0.01$)、HbA1c($OR=0.91, P=0.01$)和BMD($OR=0.58, P=0.01$)与OVCF显著相关(表2)。然而,两组受试者的空腹血糖($P=0.70$)、HbA1c($P=0.70$)、血肌酐($P=0.24$)、BUN($P=0.33$)、血液碱性磷酸酶($P=0.17$)和血清骨钙素($P=0.55$)水平比较差异不具有统计学意义(表3)。

骨折组腰椎平均T值为-3.9,非骨折组腰椎T值为-2.4,比较差异不具有统计学意义($P=0.23$),见表1。使用FRAX预测10年椎体骨折概率在椎体骨折组中为19.1%,在非骨折组中为10.8%。椎

体骨折组的 10 年骨折概率显著高于非骨折组 ($P=0.02$)。此外,血清戊糖素水平与 FRAX 结果之间存在明显的正相关($r=0.35, P=0.02$)。见图 1。

表 1 受试者一般临床资料

Table 1 Subject's general clinical data			
项目	椎体骨折组	非骨折组	P 值
例数/ <i>n</i>	33	87	
性别		0.94	
男/ <i>n</i>	8	30	
女/ <i>n</i>	25	47	
平均年龄/年	76.5	68.4	0.09
T 值	-3.9	-2.4	0.23

表 2 骨质疏松性椎体骨折的多变量回归分析

Table 2 Multivariate regression analysis for osteoporotic vertebral fracture

变量	P 值	优势比 (OR)
使用皮质类固醇/(是或否)	0.03	19.97
吸烟/(是或否)	0.01	14.82
肌酐/(mg/dL)	0.07	1.07
戊糖素/(ng/mL)	0.01	1.03
体重/kg	0.01	0.94
糖化血红蛋白/%	0.01	0.91
骨钙素/(ng/mL)	0.07	0.79
T 值	0.01	0.58
年龄/年	0.52	0.45

表 3 椎体骨折组和非骨折组之间生化结果比较

Table 3 Comparison of biochemical results between the vertebral fracture group and the non-fracture group

项目	椎体骨折组	非骨折组	P 值
糖化血红蛋白/%	6	5.9	0.70
空腹血糖/(mg/dL)	125.7	123.0	0.70
碱性磷酸酶/(U/L)	74.3	70.0	0.17
血尿素氮/(mg/dL)	13.1	15.0	0.33
肌酐/(mg/dL)	0.8	0.9	0.24
骨钙素/(ng/mL)	16.3	18.0	0.55
戊糖素/(ng/mL)	110.8	64.3	0.04

注:数值表示为平均结果。

3 讨论

戊糖素是一种在老年人细胞外基质发现的 AGE^[11]。戊糖素蓄积于低骨转换率骨病患者体内,如糖尿病或双膦酸盐抑制骨吸收或人体衰老过程中的机体内^[12]。为了消除可能影响血清戊糖素水平的因素,本研究排除了糖尿病患者和双膦酸盐类药物使用者。此外,有可能影响骨代谢药物史的人也被排除在外。

一些研究^[13]表明,椎体皮质或骨小梁中的戊糖素含量与机械性能呈负相关。另据报道^[14],血清戊

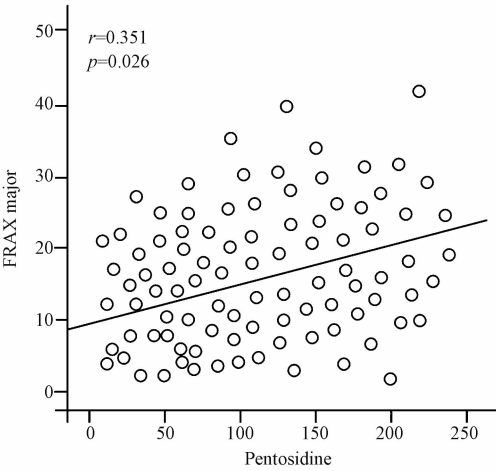


图 1 血清戊糖素水平与 FRAX 之间的关系

Fig.1 Relationship between the serum pentosidine levels and FRAX

糖素水平与皮质骨中的戊糖素具有显著的线性相关性,进一步研究^[15]发现戊糖素还具有降低成骨细胞的功能。它的积累使胶原纤维变脆并且会影响弯曲后的性能和韧性^[16]。本次研究结果表明,血清戊糖素水平升高还可能是 OVCF 的潜在危险因素。

FRAX 工具主要用于评估髋部和主要骨质疏松性骨折的个体化 10 年概率^[17]。该工具基于个体患者模型,整合了与临床危险因素和股骨颈 BMD 相关的风险^[18]。FRAX 评分反映了未来骨质疏松性骨折的可能性。在本研究中,使用 FRAX 计算的主要骨质疏松性骨折的 10 年概率在椎体骨折组中明显高于非骨折组。此外,血清戊糖素水平与 FRAX 结果呈正相关($r=0.35, P=0.02$)。

当然本研究也存在一定的自身局限性。首先,样本量很小,统计功效较弱;其次,椎体骨折组和非骨折组之间存在非均匀的人口统计学数据;第三,没有研究 OVCF 患者戊糖素水平性别差异。

综上,本次研究结果表明血清戊糖素水平升高可能是 OVCF 的潜在危险因素。然而,为了获得更高的可靠性,需要进行前瞻性的大型队列研究,进一步探讨 OVCF 高血清戊糖素水平潜在风险的真实影响。

【参考文献】

[1] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy [J]. JAMA, 2000,17(1): 1.

[2] Lei H, Lei W, Yang Z, et al. Prednisolone induces osteoporosis-like phenotypes via focal adhesion signaling pathway in zebrafish larvae [J]. *Biology Open*, 2018,7(7): bio029405.

[3] Hu Z, Chen Y, Song L, et al. Flavopiridol protects bone tissue by attenuating RANKL induced osteoclast formation [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018,9: 174.

[4] Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus [J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(2): 195-214.

[5] Oxlund H, Mosekilde L, Ortoft G. Reduced concentration of collagen reducible cross links in human trabecular bone with respect to age and osteoporosis [J]. *Bone*, 1996, 19(5): 479-484.

[6] Vashishth D. The role of the collagen matrix in skeletal fragility [J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2007,5(2): 62-66.

[7] Garnero P. The contribution of collagen crosslinks to bone strength [J]. *Bonekey Reports*, 2012,1(10): 182.

[8] Masahiro Y, Toru Y, Mika Y, et al. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008,93(3): 1013-1019.

[9] Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women [J]. *Osteoporosis International*, 2008,20(7): 1131-1140.

[10] Rizou S, Chronopoulos E, Ballas M, et al. Clinical manifestations of osteoarthritis in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women [J]. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 2018,18(2): 208-214.

[11] Brings S, Fleming T, Freichel M, et al. Dicarbonyls and advanced glycation end-products in the development of diabetic complications and targets for intervention [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017,18(5): 984.

[12] Saito M, Fujii K, Mori Y, et al. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats [J]. *Osteoporosis international*, 2006,17(10): 1514-1523.

[13] Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification [J]. *Clinical Diabetes & Endocrinology*, 2018,4(1): 9.

[14] Yan Z, Dai Y, Fu H, et al. Curcumin exerts a protective effect against premature ovarian failure in mice [J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2018,60(3): JME-17-0214.

[15] Cheng YZ, Yang SL, Wang JY, et al. Irbesartan attenuates advanced glycation end products-mediated damage in diabetes-associated osteoporosis through the AGEs/RAGE pathway [J]. *Life Sciences*, 2018: S0024320518302236.

[16] Viguet-Carrin S, Farlay D, Bala Y, et al. An in vitro model to test the contribution of advanced glycation end products to bone biomechanical properties [J]. *Bone*, 2008,42(1): 139-149.

[17] Mattera M, Reginelli A, Bartollino S, et al. Imaging of metabolic bone disease [J]. *Acta bio-medica; Atenei Parmensis*, 2018,89(1-S): 197.

[18] ISCD 和 IOF 关于骨质疏松骨折风险评估 (FRAX) 临床应用的共识 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(12): 1514-1516.
(收稿日期: 2019-04-11;修回日期: 2019-05-11)

(上接第 864 页)

【 参 考 文 献 】

[5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.维生素 D 及其类似物的临床应用共识[J].*中华内分泌代谢杂志*,2018,34(3): 187-200.

[6] 李伟,孔卓,王志新,等. 2 型糖尿病患者骨转换标志物特点及分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(9):1160-1164.

[7] 陈雪,石晓聪,安辉,等.女性绝经后 2 型糖尿病与骨质疏松症的相关性分析[J].*浙江临床医学*,2018,20(4):699-701.

[8] Chiu KC, Chu A, Go VLW, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction[J].*Am J Clin Nutr*, 2004,79:820-825.

[9] 汪英,袁莉,李广利,等.肥胖与血清维生素 D 水平的关系研究[J].*中华内分泌代谢杂志*,2011,27(7):589-590.

[10] 池霞.肥胖与维生素 D[J].*中华实用儿科临床杂志*,2013,28(11):801-803.

[11] 杨蓉,包玉倩.维生素 D 与肥胖的研究进展[J].*上海医学*, 2011,34(11):893-896.

[12] Holick MF, Binkley NC, Bischoffferari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *National Guideline Clearinghouse*, 2012, 96(7):1911.

[13] 陈思维,郝爱旗.高原世居藏族和久居汉族健康人群维生素 D 水平对比分析研究[J].*中国卫生产业*,2017,14(5):147-148.
(收稿日期: 2019-02-26;修回日期: 2019-07-27)