

· 论 著 ·

## 血清 P I NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 与老年骨质疏松患者髋部骨折的关系\*

王 峰, 潘 浩, 刘国强, 季文辉

河北省沧州中西医结合医院关节外二科, 河北沧州 061000

**摘要:**目的 探讨血清 I 型前胶原 N 端前肽 / I 型胶原羧基端肽  $\beta$  特殊序列 (P I NP/ $\beta$ -CTX) 比值、骨桥蛋白 (OPN) 水平变化与老年骨质疏松患者髋部骨折的关系。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在该科接受治疗的老年骨质疏松患者 180 例作为骨质疏松组, 根据有无髋部骨折分为骨折组 (80 例) 和非骨折组 (100 例), 另选取同期在该院进行体检的 100 例体检健康者作为对照组。比较各组血清 P I NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 水平差异; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 P I NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 对老年骨质疏松患者发生髋部骨折的预测价值。结果 骨质疏松组血清 P I NP/ $\beta$ -CTX 比值低于对照组, 骨质疏松组血清 OPN 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。骨折组血清 P I NP/ $\beta$ -CTX 比值低于非骨折组, 骨折组血清 OPN 水平高于非骨折组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, 血清 P I NP/ $\beta$ -CTX 比值  $< 98.65$ 、OPN  $> 4.39$  ng/mL 是老年骨质疏松患者发生髋部骨折的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线结果显示: 血清 P I NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 及二者联合应用预测老年骨质疏松患者发生髋部骨折的曲线下面积分别为 0.840、0.862、0.931。结论 老年骨质疏松髋部骨折患者血清 P I NP/ $\beta$ -CTX 比值降低和血清 OPN 水平升高, 且这变化与老年骨质疏松患者髋部骨折的发生密切相关。血清 P I NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 两项指标联合应用对老年骨质疏松患者髋部骨折的发生有较高的预测价值。

**关键词:** I 型前胶原 N 端前肽 / I 型胶原羧基端肽  $\beta$  特殊序列比值; 骨桥蛋白; 髋部骨折

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.013

**中图法分类号:** R446.11

**文章编号:** 1673-4130(2022)11-1338-04

**文献标志码:** A

### Relationship between serum P I NP/ $\beta$ -CTX ratio and OPN with hip fracture in elderly patients with osteoporosis\*

WANG Feng, PAN Hao, LIU Guoqiang, JI Wenhui

Second Department of Orthopedics, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061000, China

**Abstract: Objective** To explore the relationship between the ratio of serum I -type procollagen N-terminal propeptide/type I collagen carboxy-terminal peptide  $\beta$  special sequence (P I NP/ $\beta$ -CTX) ratio and osteopontin(OPN) level with hip fracture in the elderly patients with osteoporosis. **Methods** A total of 180 cases of elderly osteoporosis admitted to the orthopedic department of this hospital from January 2017 to December 2019 were selected as the osteoporosis group and divided into the fracture group ( $n=80$ ) and non-fracture group ( $n=100$ ) according to whether having hip fracture. Other 100 healthy people undergoing physical examination in this hospital at the same time were selected as the control group. The differences in serum P I NP/ $\beta$ -CTX ratio and OPN level were compared among the various groups. The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum P I NP/ $\beta$ -CTX ratio and OPN for the occurrence of hip fracture in the elderly patients with osteoporosis. **Results** The ratio of serum P I NP/ $\beta$ -CTX in the osteoporosis group was lower than that in the control group, the level of serum OPN in the osteoporosis group was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The serum P I NP/ $\beta$ -CTX ratio in the fracture group was lower than that in the non-fracture group, the serum OPN level in the fracture group was higher than that in the non-fracture group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The multivariate logistic regression analysis showed that serum P I NP/ $\beta$ -CTX ratio  $< 98.65$  and OPN  $> 4.39$  ng/mL were the independent risk factors for hip fracture in the elderly patients with osteoporosis ( $P < 0.05$ ). The ROC curve results showed that the area under the curve of serum

\* 基金项目: 河北省沧州市科学技术研究与发展指导计划课题(1123063ZD)。

作者简介: 王峰, 男, 副主任医师, 主要从事骨关节方面的相关研究。

PI NP/ $\beta$ -CTX ratio, OPN and their combined application for predicting the occurrence of hip fracture in the elderly patients with osteoporosis were 0.840, 0.862 and 0.931, respectively. **Conclusion** The serum PI NP/ $\beta$ -CTX ratio in the elderly osteoporosis patients with hip fracture is decreased and serum OPN is increased, moreover their changes are closely correlated to the occurrence of hip fracture. The combined application of serum PI NP/ $\beta$ -CTX ratio and OPN has high predictive value for the occurrence of hip fracture in the elderly with osteoporosis.

**Key words:** PI NP/ $\beta$ -CTX ratio; osteopontin; hip fracture

骨质疏松症是一种以骨量下降、骨骼强度降低、骨骼微结构损害为特征的疾病<sup>[1]</sup>。目前,随着人口老龄化进程的加快,因骨质疏松等原因导致的髋部骨折发生率也逐年上升,髋部骨折已成为影响老年人生命安全和生活质量的重要问题。有研究表明老年髋部骨折患者 1 年内死亡率高达 30%~33%<sup>[2]</sup>。骨代谢异常所致的骨组织钙化或减少是骨质疏松并发骨折的主要病变基础,而 I 型前胶原 N 端前肽(PI NP)、I 型胶原羧基端肽  $\beta$  特殊序列( $\beta$ -CTX)是反映机体骨代谢的重要标志物<sup>[3]</sup>。有研究发现血清  $\beta$ -CTX 升高是髋部骨折病情加重的独立危险因素<sup>[4]</sup>。骨桥蛋白(OPN)是由骨组织产生的一种蛋白质,是调节骨量和骨骼韧性的的重要因素。有研究表明 OPN 在特发性髋骨关节炎中呈现过表达并促进其病情进一步发展<sup>[5]</sup>。目前,关于 PI NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 与老年髋部骨折关系的报道较少。因此,本研究通过检测老年骨质疏松患者血清 PI NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 水平,探讨其与患者发生髋部骨折的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在本科室接受治疗的老年骨质疏松患者 180 例作为骨质疏松组。纳入标准:(1)单侧新鲜髋部骨折诊断明确,均经 CT 等影像学检查确诊为髋部骨折;(2)均为初次髋部骨折;(3)均行手术治疗;(4)临床资料完整。排除标准:(1)骨肿瘤等疾病造成的病理性骨折;(2)合并骨盆其他部位的严重骨折;(3)合并严重心、肝、肾等器官疾病;(4)陈旧性髋部骨折;(5)存在免疫、血液、神经等系统严重性疾病及精神类疾病;(6)存在恶性肿瘤。选取同期在本院进行体检的 100 例体检健康者作为对照组。

骨质疏松组:男 82 例,女 98 例;年龄 65~85 岁,平均(72.48 $\pm$ 6.76)岁;体质指数(BMI)22~27 kg/m<sup>2</sup>,平均 BMI 为(24.68 $\pm$ 1.70)kg/m<sup>2</sup>;有吸烟史 86 例,有饮酒史 80 例;根据患者有无髋部骨折,将患者分为骨折组(80 例)和非骨折组(100 例)。对照组:男 50 例,女 50 例;年龄 55~75 岁,平均(68.53 $\pm$ 5.22)岁;BMI 23~28 kg/m<sup>2</sup>,平均 BMI 为(25.28 $\pm$ 1.74)kg/m<sup>2</sup>;有吸烟史 45 例,有饮酒史 43 例。

两组受试者的年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史相比,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

**1.2 方法** 所有患者在入院后 12 h 内、对照组于体

检时空腹状态下抽取外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液置入-80℃冰箱保存待测。应用全自动电化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒(瑞士罗氏公司)检测血清 PINP、 $\beta$ -CTX 水平,并计算血清 PINP/ $\beta$ -CTX 比值;采用酶联免疫吸附试验检测血清 OPN 水平,试剂盒购自美国 ADL 公司。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析血清 PI NP/ $\beta$ -CTX 比值与 OPN 的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析老年骨质疏松患者发生髋部骨折的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PI NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 对老年骨质疏松患者发生髋部骨折的预测价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组血清 PI NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 比较** 骨质疏松组血清 PI NP/ $\beta$ -CTX 比值低于对照组,骨质疏松组血清 OPN 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。骨折组血清 PI NP/ $\beta$ -CTX 比值低于非骨折组,骨折组血清 OPN 水平高于非骨折组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 骨质疏松组与对照组血清 PI NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

分组	<i>n</i>	PI NP/ $\beta$ -CTX 比值	OPN(ng/mL)
骨质疏松组	180	126.80 $\pm$ 37.95	3.74 $\pm$ 1.06
对照组	100	153.11 $\pm$ 49.81	0.59 $\pm$ 0.14
<i>t</i>		6.227	6.413
<i>P</i>		0.001	0.001

表 2 骨折组与非骨折组血清 PI NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

分组	<i>n</i>	PI NP/ $\beta$ -CTX 比值	OPN(ng/mL)
骨折组	80	101.64 $\pm$ 30.98	5.67 $\pm$ 1.82
非骨折组	100	146.93 $\pm$ 45.72	2.20 $\pm$ 0.69
<i>t</i>		6.029	5.587
<i>P</i>		0.001	0.001

**2.2 相关性分析** Pearson 相关分析显示,血清 PI NP/ $\beta$ -CTX 比值与 OPN 水平呈负相关( $r=-0.836, P=0.001$ )。

**2.3 血清 PI NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 对老年骨质疏**

松患者发生髌部骨折的预测价值 ROC 曲线分析结果显示:血清 P I NP/β-CTX 比值预测老年骨质疏松患者发生髌部骨折的曲线下面积(AUC)为 0.840 (95%CI:0.756~0.936,  $P < 0.001$ ),灵敏度和特异度分别为 0.787、0.758;血清 OPN 预测老年骨质疏松患者发生髌部骨折的 AUC 为 0.862 (95%CI:0.785~0.939,  $P < 0.001$ ),灵敏度和特异度分别为 0.745、0.818;两项联合应用预测老年骨质疏松患者发生髌部骨折的 AUC 为 0.931 (95%CI:0.883~0.986,  $P < 0.001$ ),灵敏度和特异度分别为 0.851、0.879。见表 3、图 1。

表 3 血清 P I NP/β-CTX 比值、OPN 对老年骨质疏松患者发生髌部骨折的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度	特异度	cut-off 值
P I NP/β-CTX 比值	0.840	0.756~0.936	0.787	0.758	98.65
OPN	0.862	0.785~0.939	0.745	0.818	4.39 ng/mL
两项联合应用	0.931	0.883~0.986	0.851	0.879	—

注:—表示无数据。

2.4 影响老年骨质疏松患者发生髌部骨折的多因素 Logistic 回归分析 结果显示:血清 P I NP/β-CTX 比值 <98.65、OPN >4.39 ng/mL 是老年骨质疏松患者发生髌部骨折的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

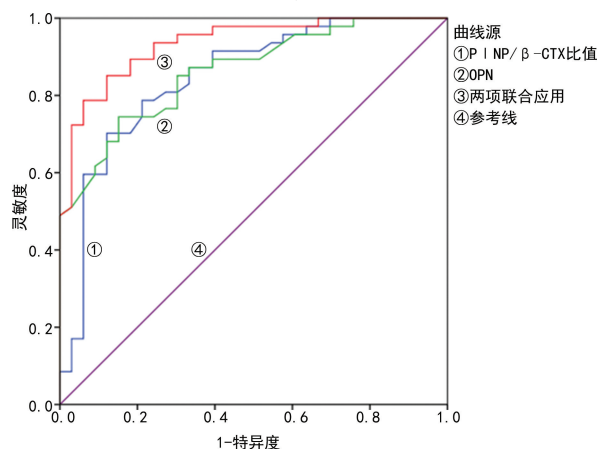


图 1 血清 P I NP/β-CTX 比值、OPN 预测老年骨质疏松患者发生髌部骨折的 ROC 曲线

表 4 老年骨质疏松患者发生髌部骨折的多因素分析

因素	赋值	β	SE	Waldχ <sup>2</sup>	P	OR	OR 的 95%CI
P I NP/β-CTX 比值	<98.65=1, ≥98.65=2	0.520	0.216	8.371	0.001	0.413	0.265~0.891
OPN	>4.39 ng/mL=1, ≤4.39 ng/mL=2	0.364	0.159	7.022	0.006	1.508	1.103~4.179

### 3 讨 论

目前,随着我国老龄化的加速,髌部骨折的发病率已居我国老年人群骨折的第一位<sup>[6]</sup>。而由于老年人身体功能退化,基础疾病较多,髌部骨折后 1 年内 15%~40% 的患者会死于各种并发症,存活者中也超过 2/3 致残无法恢复到伤前状态<sup>[7]</sup>,给患者的家庭带来沉重负担,严重影响患者的预后。因此,及时预测老年髌部骨折的发生,并采取有效干预措施,对降低患者死亡率,改善患者预后具有重要意义。

P I NP 是成骨细胞释放的前胶原蛋白的水解产物,是 I 型胶原沉积的特异性标志物,能够直接评估成骨细胞的活性及骨形成速率,并可反映成骨细胞合成骨胶原的能力<sup>[8]</sup>。β-CTX 是 I 型胶原家族的羧基末端交联端肽的成员之一,其是骨吸收和骨形成的重要标志物。β-CTX 与骨重吸收程度相关,骨质疏松症发生时,β-CTX 显著增加,以对抗骨的重吸收<sup>[9]</sup>。有研究发现,老年骨质疏松患者血清 β-CTX、P I NP 水平变化与髌部骨折发生有关,两者联合检测对预测髌部骨折危险性有重要价值<sup>[3]</sup>。血清 P I NP/β-CTX 比值可反映骨形成与吸收之间的平衡变化,与骨质疏松性骨折发生密切相关。ALEXANDER 等<sup>[10]</sup>报道老年髌部骨折患者血清 P I NP/β-CTX 比值明显低于未骨折者,且是预测老年髌部骨折风险的重要指标。在骨骼中,OPN 主要由成骨细胞和破骨细胞产生。OPN 是在骨组织中表达的非胶原基质蛋白,它参与骨重塑并能够激活骨吸收。有研究表明 OPN 在骨质

疏松引起的血管重构过程中发挥着重要作用,且血清 OPN 水平升高与绝经后患者骨质疏松发生有关<sup>[11-12]</sup>。LIN 等<sup>[13]</sup>报道老年髌部骨折患者的血清 OPN 水平明显升高,血清 OPN 水平升高是老年髌部骨折发生的独立危险因素。

本研究结果显示,骨质疏松组血清 P I NP/β-CTX 比值低于对照组,骨质疏松组血清 OPN 水平高于对照组,骨折组血清 P I NP/β-CTX 比值低于非骨折组,骨折组血清 OPN 水平高于非骨折组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),说明血清 P I NP/β-CTX 比值、OPN 水平变化可反映机体的骨代谢情况,与老年髌部骨折发生密切相关,与既往报道<sup>[10,13]</sup>一致。多因素回归分析结果显示:血清 P I NP/β-CTX 比值 <98.65、OPN >4.39 ng/mL 是老年骨质疏松患者发生髌部骨折的重要危险因素,说明骨质疏松可引起骨组织钙化和骨代谢异常,导致骨形成减少和骨质流失增加,引起血清 P I NP/β-CTX 比值、OPN 表达异常,从而增加老年髌部骨折发生风险。ROC 曲线分析结果显示,血清 P I NP/β-CTX 比值、OPN 预测老年骨质疏松患者发生髌部骨折的 AUC 分别为 0.840、0.862,两项联合应用预测老年骨质疏松患者发生髌部骨折的 AUC 为 0.931,说明两项联合应用能够更好地反映机体的骨代谢情况,对老年骨质疏松患者发生髌部骨折风险有更高的预测价值,并可指导临床治疗,以改善患者生存预后。

综上所述,入院时老年骨质疏松患者血清



P I NP/ $\beta$ -CTX 比值降低、OPN 水平升高与患者发生髌部骨折密切相关。血清 P I NP/ $\beta$ -CTX 比值、OPN 两项指标联合应用能够更准确地预测老年骨质疏松患者髌部骨折的发生。因此,在临床诊疗过程中,对骨代谢指标异常患者应加强监管,防止骨折的发生。

## 参考文献

- [1] 许昊,李毅中,庄华烽,等.血清 25 羟维生素 D 水平与脆性髌部骨折关系的研究[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(3):340-344.
- [2] ROCHE J J, WENN R T, SAHOTA O, et al. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study[J]. *BMJ*, 2005, 331(7529):1374.
- [3] 曹轶伦,米萌,吕振邦,等.老年骨质疏松患者血清  $\beta$ -CTX 和 P1NP 水平与髌部骨折的关系[J].临床和实验医学杂志,2019,18(23):2560-2563.
- [4] GULIN T, KRULJAC I, KIRIGIN L, et al. Advanced age, high beta-CTX levels, and impaired renal function are independent risk factors for all-cause 1-year mortality in hip fracture patients[J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98(1):67-75.
- [5] EL D S, ABDELNABY R, KHACHAB A, et al. Osteopontin as a biochemical marker and severity indicator for idiopathic hip osteoarthritis[J]. *Hip Int*, 2016, 26(4):397-403.
- [6] 原源,范斌,李晓玉,等.老年髌部骨折患者致伤因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(1):85-91.
- [7] ARIZA-VEGA P, KRISTENSEN M T, MARTIN-MARGN L, et al. Predictors of long-term mortality in older

people with hip fracture[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(7):1215-1221.

- [8] MOHAMED Y, HAIFA H, DATEL O, et al. The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk[J]. *Tunis Med*, 2014, 92:304-310.
- [9] 于树军,王敬博,杨阳,等.骨化三醇对老年髌部脆性骨折患者骨代谢指标和骨密度的影响[J].天津医科大学学报,2020,26(1):44-47.
- [10] ALEXANDER F, WICHAT S, LEON F, et al. Lower serum P1NP/ $\beta$ CTX ratio and hypoalbuminemia are independently associated with osteoporotic nonvertebral fractures in older adults[J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12:1131-1140.
- [11] TARQUINI C, MATTERA R, MASTRANGELI F, et al. Comparison of tissue transglutaminase 2 and bone biological markers osteocalcin, osteopontin and sclerostin expression in human osteoporosis and osteoarthritis[J]. *Amino Acids*, 2017, 49(3):683-693.
- [12] 于彩霞,巩云霏,闫苏,等.血清视黄醇结合蛋白 4 及骨桥蛋白与绝经后骨质疏松症的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2020,35(2):112-118.
- [13] LIN J C, LIU Z G, LIU R R, et al. The increase of osteopontin and  $\beta$ -carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen enhances the risk of hip fracture in the elderly[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(5):e23204.

(收稿日期:2021-10-12 修回日期:2022-03-11)

(上接第 1337 页)

- [11] 文军,张永军,陈群,等.脓毒症并发 ARDS 患者血清 VE-Cad 水平、Ang-2 水平变化及其与预后的关系[J].河北医科大学学报,2021,42(4):376-379.
- [12] RITZEL K, REINCKE M, NITSCHMANN S. Corticoids in patients with septic shock: Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock (ADRENAL) trial and Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock (APROCCHSS) [J]. *Internist (Berl)*, 2018, 59(8):868-870.
- [13] XU P, CAI F, LIU X, et al. Sesamin inhibits lipopolysaccharide-induced proliferation and invasion through the p38-MAPK and NF-kappaB signaling pathways in prostate cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33:3117-3123.
- [14] ZAFARI P, RAFIEI A, ESMAEILI S A, et al. Survivin a pivotal antiapoptotic protein in rheumatoid arthritis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):21575-21587.
- [15] ZHANG Y, FENG Q, ZHOU S, et al. Downregulation of serum survivin correlates with increased inflammation, enhanced disease severity and worse prognosis in sepsis patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(28):e20272.
- [16] 陈乾,任潇潇,韩丹,等.通腑清营汤对脓毒症急性肺损伤

大鼠 Fas 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平的影响[J].中国中医药信息杂志,2019,26(12):40-44.

- [17] 袁洪,李建中,孙成英.慢性阻塞性肺疾病患者细胞凋亡因子、白三烯 B4 水平及临床意义[J].中国老年学杂志,2016,36(4):978-979.
- [18] WANG J L, CHEN X, XU Y, et al. The associations of serum IL-37 with the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a retrospective cohort study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:636896.
- [19] WANG Y C, WENG G P, LIU J P, et al. Elevated serum IL-37 concentrations in patients with sepsis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(10):e14756.
- [20] WU C, MA J, YANG H, et al. Interleukin-37 as a biomarker of mortality risk in patients with sepsis[J]. *J Infect*, 2021, 82(3):346-354.
- [21] LORENTE L, MARTÍN M M, ORTIZ-LÓPEZ R, et al. Association of serum soluble Fas concentrations and mortality of septic patients[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 2020, 39(10):493-497.

(收稿日期:2021-09-30 修回日期:2022-03-17)