

· 全科临床研究 ·

骨质疏松性椎体骨折患者血清破骨细胞生成抑制因子和破骨细胞分化因子的表达及意义

占允中, 叶舟, 占蓓蕾, 张俊超

衢州市人民医院骨科, 浙江 衢州 324000

摘要:目的 探讨骨质疏松性椎体骨折患者血清破骨细胞生成抑制因子(osteoclast suppressor, OCIF)和破骨细胞分化因子(osteoclast differentiation factor, ODF)的表达及意义。方法 选择衢州市人民医院2013年1月—2016年12月符合标准的骨质疏松性椎体骨折患者70例为骨质疏松组,非骨质疏松性椎体骨折患者70例为对照组。采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验(Double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法测定血清OCIF和ODF水平。采用双能X线骨密度仪测量腰椎正位总体L₁₋₄骨密度及左侧股骨颈骨密度。采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。结果 骨质疏松组血清OCIF和ODF水平均高于对照组(均 $P < 0.05$)。骨质疏松组腰椎正位骨密度和股骨颈骨密度均低于对照组(均 $P < 0.05$)。骨质疏松患者血清OCIF、ODF水平与腰椎正位骨密度、股骨颈骨密度均呈负相关(均 $P < 0.05$)。骨质疏松患者血清OCIF、ODF水平与骨折程度无显著相关性(均 $P > 0.05$)。结论 骨质疏松性椎体骨折患者血清OCIF、ODF水平升高,血清OCIF、ODF水平与骨质疏松性椎体骨折患者的骨密度关系密切,与骨折的严重程度关系不大。

关键词:骨质疏松;椎体骨折;破骨细胞生成抑制因子;破骨细胞分化因子

中图分类号: R683.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2019)01-0073-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000603

Expression and significance of osteoclastogenesis inhibitory factor and osteoclast differentiation factor in patients with osteoporotic vertebral fracture

ZHAN Yun-zhong, YE Zhou, ZHAN Bei-lei, et al.

Department of Orthopedics, Quzhou City People's Hospital, Quzhou, Zhejiang 324000, China

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoclast differentiation factor (ODF) in patients with osteoporotic vertebral fractures. **Methods** Total 70 cases of osteoporotic vertebral fractures were selected as osteoporosis group, and 70 cases of non-osteoporotic vertebral fractures were selected as control group in Quzhou People's Hospital from January 2013 to December 2016. The serum levels of OCIF and ODF were tested by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Dual-energy X-ray absorptiometry was used to measure the total L₁₋₄ bone mineral density in the lumbar spine and left femoral neck. The SPSS 20.0 software was used to analyze the data. **Results** The levels of serum OCIF and ODF in the osteoporosis group were higher than those in the control group (all $P < 0.05$). The lumbar spine bone mineral density and femoral neck bone mineral density in the osteoporosis group were lower than those in the control group (all $P < 0.05$). The serum OCIF, ODF in the osteoporosis group were negatively correlated with lumbar spine bone mineral density and femoral neck bone mineral density (all $P < 0.05$). The serum OCIF and ODF levels in patients with osteoporosis had no significant correlation with the degree of fracture (all $P > 0.05$). **Conclusion** The serum OCIF and ODF levels increase obviously in the patients with osteoporotic vertebral fractures, and closely related to the bone mineral density, and not with the severity of the fracture.

Key words: Osteoporosis; Vertebral fractures; Osteoclastogenesis inhibitory factor; Osteoclast differentiation factor

骨质疏松症最严重的后果为骨质疏松性骨折,骨质疏松性骨折为一种脆性骨折,骨质疏松症患者由于骨强度下降,在日常生活中或轻微创伤时即可发生骨折,脊柱是骨质疏松性骨折常见的部位,多为压缩性椎体骨折,椎体变短、变形及身体变矮是椎体压缩性骨折常见的表现^[1-2]。骨代谢在骨质疏松的发生中发挥重要作用,血清破骨细胞生成抑制因子(osteoclast sup-

pressor, OCIF)和破骨细胞分化因子(osteoclast differentiation factor, ODF)在破骨细胞活性的调节中具有重要作用^[3-4]。本文对骨质疏松性椎体骨折患者血清OCIF、ODF水平进行研究,探讨其在骨质疏松性椎体骨折发病中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择我院2013年1月—2016年12月符合标准的骨质疏松性椎体骨折患者70例为骨质疏松组,非骨质疏松性椎体骨折患者70例为对照组,骨质疏松组和对照组患者年龄、性别、体重、身高、体重

基金项目:浙江省科学技术厅公益性技术研究社会发展项目(2015C33294)

通信作者:叶舟, E-mail: yezhou133@126.com

指数差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。2组患者均经影像学确诊为椎体骨折,均签署知情同意书,资料完整,研究经我院伦理委员会审批。排除标准:占位性病变、炎症、骨肿瘤等引起的病理性骨折,伤椎既往有手术史,有椎管狭窄,爆裂性椎体骨折,严重心肝肾重要脏器异常者,凝血功能异常者,药物或疾病等引起继发性骨质疏松者,营养不良者,强直性脊柱炎、类风湿性关节炎者,6个月内服用影响骨代谢药物者。

表1 骨质疏松组和对照组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	男/女 (例)	体重 (kg)	身高 (cm)	体重指数 (kg/m ²)
骨质疏松组	70	64.24 ± 1.31	29/41	60.02 ± 1.89	157.64 ± 3.67	22.14 ± 1.33
对照组	70	63.88 ± 1.25	32/38	59.54 ± 2.01	156.46 ± 4.25	21.87 ± 1.24
统计量		1.663 ^a	0.261 ^b	1.456 ^a	1.758 ^a	1.242 ^a
<i>P</i> 值		0.099	0.609	0.148	0.081	0.216

注:^a为*t*值,^b为 χ^2 值。

1.2 研究方法 血清 OCIF 和 ODF 水平测定:抽取骨质疏松组和对照组患者空腹外周静脉血,离心(3 000 r/min,半径 3 cm,离心 10 min)后分离血清,采用酶联免疫吸附法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清 OCIF 和 ODF 水平(ELISA 试剂盒购自美国 Usnlife 公司)。

骨密度测定:采用双能 X 线骨密度仪(美国 Hologic 双能 X 线骨密度仪 DiscoveryWi11)测量腰椎正位总体 L₁₋₄骨密度及左侧股骨颈骨密度。

椎体骨折压缩程度评分:以椎体前缘高度/椎体后缘高度计算椎体压缩性骨折压缩程度^[5],分为 3 度:1 度为椎体前缘高度/椎体后缘高度为 2/3,2 度为椎体前缘高度/椎体后缘高度为 1/2,3 度为椎体前缘高度/椎体后缘高度为 1/3。椎体骨折 1 度为 1 分,椎体骨折 2 度为 2 分,椎体骨折 3 度为 3 分。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,相关性采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 OCIF 和 ODF 水平比较 骨质疏松组血清 OCIF 和 ODF 水平均高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

表2 骨质疏松组和对照组血清 OCIF 和 ODF 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	OCIF	ODF
骨质疏松组	70	23.47 ± 6.72	16.42 ± 4.67
对照组	70	8.97 ± 3.64	7.14 ± 3.02
<i>t</i> 值		15.874	13.961
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 骨密度比较 骨质疏松组腰椎正位骨密度和股骨颈骨密度均低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.3 骨质疏松患者血清 OCIF、ODF 水平与骨密度的相关性 骨质疏松患者血清 OCIF、ODF 水平与腰椎正位骨密度、股骨颈骨密度均呈负相关(均 $P < 0.05$),见表 4。

表3 骨质疏松组和对照组患者骨密度比较($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

组别	例数	腰椎正位骨密度	股骨颈骨密度
骨质疏松组	70	0.65 ± 0.03	0.52 ± 0.05
对照组	70	0.94 ± 0.06	0.76 ± 0.08
<i>t</i> 值		36.169	21.285
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表4 骨质疏松患者血清 OCIF、ODF 水平与骨密度的相关性

项目	腰椎正位骨密度		股骨颈骨密度	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
OCIF	-0.521	<0.001	-0.534	<0.001
ODF	-0.469	<0.001	-0.503	<0.001

2.4 骨质疏松患者血清 OCIF、ODF 水平与骨折程度相关性 骨质疏松患者血清 OCIF、ODF 水平与骨折程度无显著相关性($P > 0.05$),见表 5。

表5 骨质疏松患者血清 OCIF、ODF 水平与骨折程度相关性

项目	骨折程度	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
OCIF	0.024	0.831
ODF	0.102	0.673

3 讨论

骨质疏松的主要特征为骨组织微结构退化和骨量减少,骨脆性增加,容易引起骨折的发生,骨量丢失可以用骨密度测定,但在骨量明显丢失时才可测量出骨密度异常^[6-7]。骨代谢指标可反应正在发生的骨形成和骨吸收情况,反应成骨细胞和破骨细胞的活性,可以在骨密度出现异常前发生变化,从而可以预测骨丢失情况^[8-10]。骨折是骨质疏松常见的并发症,发生骨质疏松性骨折和以下因素有关^[11-14]。年龄:随着年龄的增加骨质疏松患者发生骨折的风险增加;性别:女性患者骨质疏松性骨折的发生率高于男性;饮酒、吸烟也会容易引起骨质疏松的发生;过度运动也容易造成骨成分的丢失;患有慢性疾病、内分泌疾病等也增加骨折的发生风险;骨密度:骨密度的降低使骨折风险增加。总之导致骨量丢失的因素均和骨质疏松性骨折的发生有关。

ODF 可以和细胞受体结合通过细胞之间的相互作用刺激破骨细胞系,刺激骨髓中的破骨细胞前体,使其变成成熟的破骨细胞,并激活破骨细胞的生物学效应,高浓度 ODF 可增加破骨细胞活性,使成熟破骨细胞的凋亡下降;在体内,ODF 可以促进破骨细胞生成前列腺素 E、25-二羟基维生素 D、甲状旁腺激素,并激活破骨细胞的活性^[15]。OCIF 可以竞争性和 ODF 结合抑制破骨细胞的分化和成熟,对骨吸收发挥抑制作用。

用^[16-17], OCIF 可以通过以下方式影响破骨细胞的活性: OCIF 可以和破骨细胞膜上存在的蛋白质特异性结合抑制破骨细胞的功能; ODF 与阻止破骨细胞上的核因子 κ B 受体活化因子(RANK)结合, 对破骨细胞的分化和活性产生拮抗作用; OCIF 可以通过干扰破骨细胞核基质细胞之间的相互作用诱导破骨细胞凋亡^[18-19]。关于骨质疏松性椎体骨折患者血清 OCIF、ODF 水平及意义尚不十分清楚。本文对骨质疏松性椎体骨折患者血清 OCIF、ODF 水平进行研究, 并以非骨质疏松性骨折患者做对照, 结果发现: 骨质疏松性椎体骨折患者血清 OCIF、ODF 水平升高, 血清 OCIF、ODF 水平与骨质疏松性骨折患者的骨密度关系密切, 和骨质疏松性椎体骨折的程度无显著相关性。可见, OCIF、ODF 在骨质疏松性椎体骨折的发生中具有重要作用, 体内 ODF 水平升高, 可刺激破骨细胞前体变为成熟的破骨细胞并激活破骨细胞的活性, 减少成熟破骨细胞的凋亡; OCIF 对 ODF 具有拮抗作用, 在骨质疏松性椎体骨折患者血清中水平也升高, 两者和 RANK 之间相互作用对破骨细胞的发育和成熟发挥调节作用, 从而参与骨质疏松性椎体骨折的发生。骨密度在骨质丢失比较明显时才可检测出来, 血清 OCIF、ODF 水平和骨密度呈正相关, 且通过血清学检测操作方便, 便于动态监测其变化情况, 对于椎体骨折患者进行血清 OCIF、ODF 水平检测有利于鉴别其为骨质疏松性骨折还是非骨质疏松性骨折, 对于血清 OCIF、ODF 水平升高者, 应注意患者的骨密度情况, 警惕骨质疏松的可能。有研究发现骨折程度与骨密度关系密切^[20], 本研究结果发现血清 OCIF、ODF 水平和骨质疏松性椎体骨折的程度无显著相关性, 考虑血清 OCIF、ODF 水平升高早于骨密度变化, 可能血清 OCIF、ODF 水平升高时骨密度变化尚不明显, 以至于对骨折严重程度影响较小。

本文不足之处: OCIF、ODF 水平与骨质疏松代谢水平重要指标(1型前胶原氨基末端肽、碱性磷酸酶等)及骨吸收标志物(胶原C端肽等)是否存在相关性尚不清楚, 将会在接下来的研究中进一步进行探讨; OCIF 和 ODF 通过怎样的作用机制在骨质疏松性腰椎骨折中发挥作用也尚需进行更深入的研究。

参考文献

- [1] ABETEL G, FERRARI S. Osteoporotic fractures: not only in females [J]. *Rev Med Suisse*, 2014, 10(424): 767-768.
- [2] POIANA C, CARSOTE M, RADOI V, et al. Prevalent osteoporotic fractures in 622 obese and non-obese menopausal women [J]. *J Med Life*, 2015, 8(4): 462-466.
- [3] AKIYAMA T, MIYAMOTO Y, YOSHIMURA K, et al. Porphyromonas gingivalis-derived lysine gingipain enhances osteoclast differentiation induced by tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β but suppresses that by interleukin-17A: importance of proteolytic degradation of osteoprotegerin by lysine gingipain [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(22): 15621-15630.
- [4] UCHINO K, OKAMOTO K, SAKAI E, et al. Dual effects of liquiritigenin on the proliferation of bone cells: promotion of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast differentiation [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(11): 1714-1721.
- [5] 缪寿亮, 周湘兰, 郑祥武. 胸腰椎压缩性骨折压缩程度评估方法比较 [J]. *中国法医学杂志*, 2016, 31(2): 171-173.
- [6] WONG A K, CAWTHON P M, PETERS K W, et al. Bone-muscle indices as risk factors for fractures in men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2014, 14(3): 246-254.
- [7] MATTIE R, LAIMI K, YU S, et al. Comparing percutaneous vertebroplasty and conservative therapy for treating osteoporotic compression fractures in the thoracic and lumbar spine: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2016, 98(12): 1041-1051.
- [8] KUCHAY M S, BANSAL B, MITHAL A. Pitfalls in interpreting interventional studies for osteoporosis [J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2017, 14(3): 329-331.
- [9] GOYAL L, GOYAL T, GUPTA N D. Osteoporosis and Periodontitis in Postmenopausal Women: A Systematic Review [J]. *J Midlife Health*, 2017, 8(4): 151-158.
- [10] TOMÉ-BERMEJO F, PIÑERA A R, ALVAREZ L. Osteoporosis and the management of spinal degenerative disease (II) [J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2017, 5(6): 363-374.
- [11] YOON B H, LEE J K, CHOI D S, et al. Prevalence and associated risk factors of sarcopenia in female patients with osteoporotic fracture [J]. *J Bone Metab*, 2018, 25(1): 59-62.
- [12] GOODE S C, BESHEARS J L, GOODE R D, et al. Putting the brakes on breaks: osteoporosis screening and fracture prevention [J]. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, 2017, 8(4): 238-243.
- [13] JANKOVIĆ T, SVORCAN J Z, BOSKOVIĆ K. Verification of osteoporotic vertebral fractures caused by glucocorticoids [J]. *Med Pregl*, 2014, 67(3-4): 118-122.
- [14] GAO L H, LI S S, SHAO C, et al. BMP7 gene polymorphisms are not associated with bone mineral density or osteoporotic fractures in postmenopausal Chinese women [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(8): 1076-1082.
- [15] 谭云昌. 血清破骨细胞分化因子及生成抑制因子测定在前列腺癌骨转移诊断中的价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(1): 37-40.
- [16] 陈奎, 陈俊, 胡永文. 前列腺癌骨转移患者血清 ODF、OCIF 含量及临床价值评估 [J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(12): 1690-1692, 1696.
- [17] SASSO G R, FLORENCIO-SILVA R, SIMÕES R S, et al. Elevated serum osteoprotegerin levels in women: friend or foe? [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2015, 61(6): 524-529.
- [18] LIU W, ZHANG X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5): 3212-3218.
- [19] TYROVOLA J B. The "Mechanostat Theory" of Frost and the OPG/RANKL/RANK System [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(12): 2724-2729.
- [20] 胡海澜, 凌龙, 何敏辉, 等. 绝经后不同骨关节退行性疾病与骨质疏松程度的相关性研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(5): 623-626.

(本文编辑: 谢飞凤)

收稿日期: 2018-01-20