

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.18.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220602.1838.004.html\(2022-06-06\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220602.1838.004.html(2022-06-06))

雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素对 PMO 的预测价值*

文 皓¹, 荣长仙^{2△}

(1. 重庆市第五人民医院医学科 400062; 2. 重庆大学附属中心医院妇产科 400014)

[摘要] **目的** 探究血清雌二醇、4D 同型二聚体(SM4D)、骨钙素、铁调素对绝经后骨质疏松(PMO)的预测价值。**方法** 选取 2019 年 2 月至 2021 年 2 月重庆市第五人民医院门诊或住院治疗的 109 例 PMO 女性患者作为观察组,收集临床相关资料,并选取同期 67 例绝经后非骨质疏松患者作为对照组,行骨代谢、骨密度检查及雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素水平检测,比较两组以上指标差异。分析雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素水平与骨代谢、骨密度指标的相关性,采用 logistics 回归分析 PMO 的危险因素。**结果** 与对照组比较,观察组年龄、I 型前胶原氨基端前肽(PINP)、骨钙素 N 端中分子(N-MID)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、SM4D 水平更高,L1~4 和左股骨颈骨密度、25-羟基维生素 D[25-(OH)D]、钙离子及雌二醇、铁调素、骨钙素水平更低($P<0.05$)。观察组雌二醇、铁调素、骨钙素水平与 PINP、N-MID、 β -CTX 水平呈负相关,与 25-(OH)D、钙离子、L1~4 骨密度、左股骨颈骨密度水平呈正相关($P<0.05$)。观察组 SM4D 水平与 PINP、N-MID、 β -CTX 水平呈正相关,与 25-(OH)D、钙离子、L1~4 骨密度、左股骨颈骨密度水平呈负相关($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线显示,当雌二醇的截断值为 72.73 pmol/L、SM4D 为 1.00 μ g/L、骨钙素为 6.50 μ g/L、铁调素为 38.54 μ g/L 时,联合检测的曲线下面积明显大于单项检测($P<0.05$)。logistic 回归分析显示,年龄、PINP、N-MID、 β -CTX、SM4D、骨钙素水平升高,L1~4 骨密度、左股骨颈骨密度、25-(OH)D、钙离子、雌二醇、铁调素水平下降是 POM 发生的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素均可作为预测 PMO 发生的指标。

[关键词] 雌二醇;4D 同型二聚体;骨钙素;铁调素;绝经后骨质疏松**[中图法分类号]** R446.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)18-3175-05

Predictive value of estradiol, SM4D, osteocalcin and hepcidin in PMO*

WEN Hao¹, RONG Changxian^{2△}

(1. Medical Department, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Central Hospital of University of Chongqing, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of serum estradiol (E2), 4D homodimer (SM4D), osteocalcin, hepcidin for postmenopausal osteoporosis (PMO), and to analyze risk factors. **Methods** A total of 109 female patients with PMO who were outpatients or hospitalized in this hospital from February 2019 to February 2021 were selected as the study subjects (the observation group), and clinically relevant data were collected. In the same period, 67 postmenopausal non osteoporotic patients were included as the control group. All of whom were examined for bone metabolic, bone mineral density and the levels of E2, SM4D, osteocalcin, hepcidin were compared between the two groups. The correlations between the levels of estradiol, SM4D, osteocalcin, hepcidin and bone metabolism and bone mineral density were analyzed. Logistics regression was used to analyze the risk factors of PMO. **Results** Compared with the control group, the age, procollagen type I N-terminal propetide (PINP), N-terminal intermediate molecule of osteocalcin (N-MID), β isomer of the C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX) and SM4D levels in the observation group were higher

* 基金项目:重庆市科学技术局科技计划项目(cstc2018jscx-msybs0107)。 作者简介:文皓(1977—),副主任医师,学士,主要从事骨科疾病研究。

△ 通信作者, E-mail:1797022918@qq.com。

($P < 0.05$), and the bone mineral density, 25-hydroxy vitamin D [25-(OH)D], calcium ion, estradiol, hepcidin and osteocalcin levels of L1-4 and left femoral neck were lower in the observation group ($P < 0.05$). In the observation group, the levels of E2, hepcidin and osteocalcin were negatively correlated with the levels of PINP, N-MID and β -CTX, and positively correlated with 25-(OH)D, calcium ion, bone mineral density of L1-4 and bone mineral density of left femoral neck. In the observation group, the level of SM4D was positively correlated with the levels of PINP, N-MID and β -CTX, and negatively correlated with 25-(OH)D, calcium ion, L1-4 bone mineral density and left femoral neck bone mineral density (BMD) ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the area under the curve of combined detection was significantly larger than that of single detection when the cutoff value of estradiol was 72.73 pmol/L, SM4D was 1.00 $\mu\text{g/L}$, osteocalcin was 6.50 $\mu\text{g/L}$ and hepcidin was 38.54 $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, PINP, N-MID, β -CTX, SM4D and osteocalcin levels increased, while L1-4 bone mineral density, left femoral neck bone mineral density, 25-(OH)D, calcium, estradiol and ferritin levels decreased were the independent risk factors for PMO ($P < 0.05$). **Conclusion** E2, SM4D, osteocalcin, hepcidin are effective predictors of PMO.

[Key words] estradiol; 4D homodimer; osteocalcin; hepcidin; postmenopausal osteoporosis

绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 是中老年女性绝经后常见妇科疾病。绝经后女性卵巢功能衰退, 雌激素分泌减少, 导致骨形成与骨分泌失衡, 极易引发骨质疏松及伴随性骨折, 对患者日常生活产生严重负面影响, 降低患者生活质量, 因此, 早期准确诊断进而采取针对性治疗对 PMO 患者具有重要意义^[1-2]。血清雌二醇是女性最主要的雌激素, 由卵巢成熟滤泡分泌, 对女性性器官及副性特征正常发育具有调节作用。有研究表明, 雌二醇水平与骨密度相关, 是预测 PMO 患者骨折发生与否的独立因素^[3]。血清 4D 同型二聚体 (SM4D) 在小鼠卵巢卵泡成熟发育过程中有着重要作用, 有研究表明其水平与 PMO 患者骨密度呈负相关^[4]。骨钙素由成骨细胞合成并分泌, 其水平在 PMO 患者体内明显升高。铁调素是机体铁平衡的关键调节激素, 患者铁含量升高, 骨质疏松性骨折发生风险更高^[5]。本研究通过检测患者血清雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素水平表达差异, 探讨 4 个指标对 PMO 的预测价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月至 2021 年 2 月重庆市第五人民医院门诊或住院治疗的 109 例 PMO 女性患者作为观察组。纳入标准: (1) 患者骨密度经双能 X 射线骨密度仪检测, 符合骨质疏松诊断标准^[6]; (2) 绝经时间 > 1 年; (3) 无神经功能缺损表现; (4) 临床资料完整; (5) 知情同意。排除标准: (1) 影响骨代谢的其他疾病; (2) 合并心、肝、肾等重要器官功能不全; (3) 试验前服用影响雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素水平的药物; (4) 合并恶性肿瘤、甲状腺功能疾病等。另选取同期 67 例绝经后非骨质疏松患者作为对照组。本研究通

过医院伦理委员会审核。

1.2 方法

(1) 收集两组一般资料, 包括年龄、身高、BMI、腰臀比、Kupperman 评分等。(2) 骨密度: 采用双能 X 线骨密度仪 (DEXA) 测量腰椎 (L1~4) 和左股骨颈骨密度。(3) 雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素: 两组均空腹抽肘静脉血 5 mL, 常规离心分离血清, 采用电化学发光法测定患者雌二醇水平; 血清 SM4D、骨钙素、铁调素采用 ELISA 测定; 所有操作均严格按照说明书进行。(4) 骨代谢生化指标: 采用电化学发光全自动免疫分析仪检测两组血清 I 型前胶原氨基端前肽 (procollagen type I N-terminal propeptide, PINP)、骨钙素 N 端中分子 (N-terminal intermediate molecule of osteocalcin, N-MID)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β isomer of the C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX) 及 25-羟基维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25-(OH)D] 水平, 使用速率法检测钙离子水平, 试验均按照说明书操作进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间两两比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料以频数或百分率表示, 比较采用 χ^2 检验; 多因素 logistic 回归分析危险因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

与对照组比较, 观察组年龄、PINP、N-MID、 β -CTX 水平更高, L1~4 和左股骨颈骨密度、25-(OH)D 及钙离子水平更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素水平比较

与对照组比较,观察组雌二醇、骨钙素、铁调素水平更低,SM4D 水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (<i>n</i> =67)	观察组 (<i>n</i> =109)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	54.17±5.26	68.34±10.51	10.266	<0.001
绝经年限(年)	9.17±2.12	9.05±2.01	0.377	0.707
身高(cm)	155.21±4.32	154.18±4.91	1.413	0.159
BMI(kg/m ²)	21.12±4.43	21.04±4.09	0.122	0.903
骨密度(g/cm ³)				
L1~4	0.91±0.21	0.81±0.23	2.893	0.004
左股骨颈	0.75±0.19	0.68±0.20	2.297	0.023
PINP(ng/mL)	40.40±10.39	58.53±12.11	9.998	<0.001
N-MID(ng/mL)	19.14±5.14	21.23±6.16	2.323	0.021
β-CTX(ng/mL)	0.59±0.11	0.71±0.20	4.507	<0.001
25-(OH)D(ng/mL)	25.39±7.03	21.33±6.18	4.014	<0.001
钙离子(mmol/L)	2.59±0.63	2.14±0.54	5.034	<0.001

表 2 两组雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (<i>n</i> =67)	观察组 (<i>n</i> =109)	<i>t</i>	<i>P</i>
雌二醇(pmol/L)	98.09±24.02	63.12±10.13	30.313	<0.001
SM4D(μg/L)	0.81±0.11	1.26±0.31	19.062	<0.001
骨钙素(μg/L)	7.18±2.04	4.92±1.77	14.478	<0.001
铁调素(μg/L)	40.03±11.35	29.18±6.04	11.312	<0.001

2.3 雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素水平与骨代谢生化指标及骨密度的相关性分析

表 3 雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素水平与骨代谢生化指标及骨密度的相关性分析

项目	雌二醇		SM4D		骨钙素		铁调素	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PINP	-0.485	<0.001	0.621	<0.001	-0.702	<0.001	-0.461	0.001
N-MID	-0.714	<0.001	0.451	0.036	-0.539	0.034	-0.625	0.001
β-CTX	-0.392	<0.001	0.691	<0.001	-0.623	<0.001	-0.492	0.021
25-(OH)D	0.582	<0.001	-0.547	<0.001	0.577	<0.001	0.523	0.001
钙离子	0.465	0.023	-0.472	0.001	0.509	<0.001	0.392	0.035
L1~4 骨密度	0.421	0.025	-0.604	<0.001	0.552	<0.001	0.601	<0.001
左股骨颈骨密度	0.502	<0.001	-0.471	0.020	0.482	0.006	0.426	0.029

表 4 雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素水平预测绝经后发生 PMO 的 ROC 曲线

项目	AUC	标准误	95%CI	<i>P</i>	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
雌二醇	0.882 ^a	0.034	0.825~0.925	<0.001	0.736	94.5	79.1
SM4D	0.919 ^a	0.021	0.869~0.955	<0.001	0.756	77.1	98.5

观察组雌二醇、骨钙素、铁调素水平与 PINP、N-MID、β-CTX 水平呈负相关,与 25-(OH)D、钙离子、L1~4 骨密度、左股骨颈骨密度水平呈正相关($P<0.05$)。观察组 SM4D 水平与 PINP、N-MID、β-CTX 水平呈正相关,与 25-(OH)D、钙离子、L1~4 骨密度、左股骨颈骨密度水平呈负相关($P<0.05$),见表 3。

2.4 雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素水平预测绝经后发生 PMO 的 ROC 曲线分析

受试者工作特征(ROC)曲线显示,当雌二醇的截断值为 72.73 pmol/L、SM4D 为 1.00 μg/L、骨钙素为 6.50 μg/L、铁调素为 38.54 μg/L 时,联合检测曲线下面积明显大于单项检测($P<0.05$),见表 4、图 1。

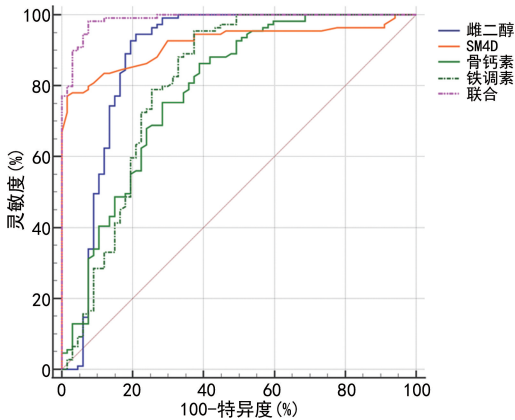


图 1 ROC 曲线

2.5 绝经后发生 PMO 的多因素分析

logistic 回归分析显示,年龄、PINP、N-MID、β-CTX、SM4D、骨钙素水平升高,L1~4 骨密度、左股骨颈骨密度、25-(OH)D、钙离子、雌二醇、铁调素水平下降是绝经后发生 POM 的独立危险因素($P<0.05$),见表 5。

续表 4 雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素水平预测绝经后发生 PMO 的 ROC 曲线

项目	AUC	标准误	95 %CI	P	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
骨钙素	0.788 ^a	0.038	0.720~0.846	<0.001	0.474	86.2	61.2
铁调素	0.808 ^a	0.039	0.742~0.863	<0.001	0.750	95.4	62.7
联合	0.988	0.006	0.958~0.998	<0.001	0.907	98.2	92.5

^a:*P*<0.05,与联合检测比较。

表 5 绝经后发生 PMO 的多因素分析

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.709	0.321	4.878	0.028	2.032	1.083~3.812
L1~4 骨密度	—0.357	0.162	4.856	0.028	0.700	0.509~0.961
左股骨颈骨密度	—0.308	0.145	4.512	0.034	0.735	0.553~0.976
PINP	0.845	0.308	7.527	0.006	2.328	1.273~4.257
N-MID	1.045	0.357	8.568	0.004	2.843	1.412~5.724
β-CTX	1.504	0.521	8.333	0.004	4.500	1.621~12.493
25-(OH)D	—1.291	0.475	7.387	0.007	0.275	0.108~0.698
钙离子	—1.052	0.531	3.925	0.048	0.349	0.123~0.989
雌二醇	—1.759	0.654	7.234	0.007	0.172	0.048~0.621
SM4D	1.203	0.512	5.521	0.019	3.330	1.221~9.084
骨钙素	0.632	0.234	7.295	0.007	1.881	1.189~2.976
铁调素	—0.895	0.209	18.338	<0.001	0.409	0.271~0.615

3 讨 论

多种因素均可引发骨质疏松症,如内分泌疾病、结缔组织病、慢性肾脏疾病、血液系统疾病、神经肌肉系统疾病及长期制动等^[7]。中老年女性绝经后由于卵巢功能性退化,雌激素水平分泌减少,导致骨钙素吸收失衡,发病风险明显上升。PMO 早期无明显临床症状,且患者一般对此病无深入认知,因而临床漏诊率较高,长期发展可衍化为骨质疏松性骨折,对患者生命安全产生较大威胁。因此,早期通过多种指标联合检测进而预测骨质疏松风险对中老年女性患者具有极为重要的意义。

骨代谢标志物可有效反映 POM 患者体内骨代谢状况,主要指标有 PINP、N-MID、β-CTX、25-(OH)D 等,骨代谢主要由骨形成和骨吸收两个动态过程构成,其中 PINP、N-MID 水平可有效反映骨骼生长状况,而 β-CTX、25-(OH)D 则可对骨吸收状态进行有效衡量^[8]。

本研究结果显示,POM 患者雌二醇、铁调素水平明显下降,SM4D、骨钙素水平明显上升。雌激素分泌下降是引发 POM 的主要因素之一,其中雌二醇是维持女性功能最重要的雌激素。方兵等^[9]研究表明 POM 合并腰椎骨折患者雌二醇水平明显高于非骨折患者,且多因素回归分析显示雌二醇水平下降是 POM 患者腰椎骨折的独立危险因素,提示雌二醇水

平不仅对 POM 具有预测价值,还对 POM 腰椎骨折也有着一定预测作用,研究结果与本研究相符。铁调素是由肝脏分泌,可有效调控机体铁稳态的一种小分子多肽激素。有研究表明,铁代谢异常和骨代谢异常相关,其在骨质疏松形成中发挥着重要作用,对 POM 具有一定诊断价值^[10]。铁调素分泌减少提示机体骨代谢存在一定异常,杨娟等^[11]研究结果与本研究相似。还有研究发现,SM4D 分泌增多可明显增强破骨细胞活性,加速机体骨代谢,产生骨流失,最终进展为骨质疏松^[12],本研究结果与既往报道^[13]相符。骨钙素是骨形成的标志物,检测其水平可有效反映骨骼生长状况。比较两组基本资料发现,POM 患者年龄相对较大,PINP、N-MID、β-CTX 水平相对较高,L1~4 骨密度、左股骨颈骨密度、25-(OH)D 及钙离子水平相对较低,提示骨质疏松发生可能与血清 PINP、N-MID、β-CTX 升高,L1~4 骨密度、左股骨颈骨密度、25-(OH)D 及钙离子水平降低有关。樊化等^[14]研究结果与本研究一致。此外,相关性分析显示,雌二醇、骨钙素、铁调素水平与 PINP、N-MID、β-CTX 水平呈负相关,与 25-(OH)D、钙离子、L1~4 骨密度、左股骨颈骨密度水平呈正相关,而 SM4D 水平与 PINP、N-MID、β-CTX 水平呈正相关,与 25-(OH)D、钙离子、L1~4 骨密度、左股骨颈骨密度水平呈负相关。提示检测雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素可有效反映机体

骨代谢状态及骨密度。于彩霞等^[15]研究结果与本研究相似。同时,本研究发现雌二醇、SM4D、骨钙素、铁调素均对 PMO 具有一定预测价值,但单项指标预测效能较低,联合检测可明显提高预测效能,为临床治疗提供更准确参考。值得关注的是,多因素回归分析显示,年龄、PINP、N-MID、 β -CTX、SM4D、骨钙素水平升高,L1~4 骨密度、左股骨颈骨密度、25-(OH)D、钙离子、雌二醇、铁调素水平下降均是 POM 发生的独立危险因素,提示绝经后妇女可通过检测以上指标,判定 POM 发生风险。不足之处在于本研究样本量较少,研究时间较短,研究结果难免存在一定偏倚,后期将扩大样本量,延长试验时间以使研究结果更为可靠。

综上所述,PMO 患者雌二醇、骨钙素、铁调素水平明显下降,SM4D 水平明显上升,四者与骨代谢指标及骨密度相关,可有效反映机体骨形成状态,建议临床监测以上因子水平,以便早期对 POM 确诊,改善患者预后。

参考文献

- [1] DIAB D L, WATTS N B. Postmenopausal osteoporosis [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(6): 501-509.
- [2] TURNER R T. Mice, estrogen, and postmenopausal osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2010, 14(2): 187-191.
- [3] GONNELLI S, CEPOLLARO C, PONDRELLI C, et al. The usefulness of bone turnover in predicting the response to transdermal estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2010, 12(4): 624-631.
- [4] 王继宏, 温树正. 血清 SM4D 水平与绝经后骨质疏松症患者骨密度和骨代谢指标的相关性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(3): 392-395.
- [5] CAMBERLEIN E, ABGUEGUEN E, FATIH N, et al. Hepcidin induction limits mobilisation of

splenic iron in a mouse model of secondary iron overload [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(3): 339-346.

- [6] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [7] 王聪, 唐海英, 李建中. 高龄老人慢性病与骨质疏松症的相关性研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(6): 831-835.
- [8] 邓玉泉, 熊海燕, 黎姣. 绝经后骨质疏松人群发生椎体骨折的相关危险因素回归分析 [J]. 中国骨与关节杂志, 2020, 9(4): 72-76.
- [9] 方兵, 程翰林, 虞红林, 等. 血清 E2、PINP 水平对绝经后骨质疏松性腰椎骨折风险的预测价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(7): 956-959, 963.
- [10] 程千, 刘起富, 金铭, 等. 绝经后女性铁蓄积与骨代谢及机体炎症反应的相关性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5): 649-655.
- [11] 杨娟, 徐瑾. 绝经后骨质疏松症患者血清铁调素水平变化及临床意义 [J]. 检验医学, 2019, 34(1): 31-35.
- [12] 周圆媛, 李奎, 于萌, 等. 可溶性脑信号蛋白 4D 在骨质疏松症小鼠血清中的表达 [J]. 医学研究生学报, 2018, 31(8): 46-49.
- [13] 周高晋, 邓力军, 王莲朋, 等. 绝经后 2 型糖尿病女性骨代谢与脂代谢间的差异性 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(11): 1463-1467.
- [14] 樊化, 孙萍, 杨璐, 等. 绝经后骨质疏松老年女性血清 Hepcidin、BMP6、s-HJV 水平与骨折的相关性分析 [J]. 河北医药, 2020, 42(22): 65-68.
- [15] 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): 112-115.

(收稿日期: 2021-12-25 修回日期: 2022-04-26)