

[专题研究]

绝经后骨质疏松症患者血清 Hcy、ER α 水平 对骨折发生的预测价值

李晓燕,张 益,胡秀玉,刘 旭,谢华海

(富顺县人民医院内分泌科,四川 自贡 643200)

[摘要]目的 探究绝经后骨质疏松症(PMOP)患者血清中同型半胱氨酸(Hcy)、雌激素受体 α (ER α)的水平,并分析其与骨代谢指标的相关性、剂量-反应关系及对骨折发生的预测价值。方法 选择 2019 年 7 月至 2024 年 12 月我院收治的 308 例 PMOP 患者,根据是否发生骨折分为骨折组($n=93$)和非骨折组($n=215$)。比较两组血清 Hcy、ER α 及骨代谢指标;采用线性回归分析 Hcy、ER α 与骨代谢指标的关联性;多因素 Logistic 回归分析 PMOP 患者发生骨折的独立影响因素;限制性立方样条(RCS)分析 Hcy、ER α 与骨折风险的剂量-反应关系;受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标对骨折的预测效能。结果 骨折组患者 Hcy 及 I 型胶原氨基端延长肽(PINP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、骨钙素 N 端中分子(N-MID)和骨碱性磷酸酶(BALP)明显高于非骨折组患者(t 分别为 11.094、14.614、14.196、9.925、11.498, P 均 <0.05),而 ER α 、腰椎骨密度(BMD)、股骨颈 BMD、全髋 BMD 和 25-羟基维生素 D[25-(OH)D]明显低于非骨折组患者(t 分别为 14.743、5.485、10.581、5.631、10.490, P 均 <0.05)。线性回归分析显示,Hcy 与 BMD、25-(OH)D 呈负向关联($\beta<0$,除腰椎 BMD 外),与骨转换指标 PINP、 β -CTX、N-MID 及 BALP 呈正向关联($\beta>0$),ER α 则与之相反(P 均 <0.05)。校正混杂因素后,Hcy 升高($OR=2.254,95\%CI:1.755\sim 2.899$)与 ER α 降低($OR=0.013,95\%CI:0.003\sim 0.046$)仍是 PMOP 患者骨折风险的独立影响因素(P 均 <0.05)。RCS 分析显示,Hcy 与骨折风险呈线性关联($P_{\text{线性}}<0.001, P_{\text{非线性}}=0.844$),ER α 与骨折风险呈非线性关联($P_{\text{非线性}}=0.004$)。Hcy 和 ER α 联合预测较单指标预测效能提升,联合预测 AUC 为 0.924($95\%CI:0.895\sim 0.952$)。结论 绝经后骨质疏松症患者血清 Hcy 水平异常升高且 ER α 水平下调,二者均是骨折发生的独立风险因子。联合检测 Hcy 与 ER α 水平对绝经后骨质疏松症患者骨折风险具有较高的早期预警和预测价值。

[关键词]绝经后骨质疏松症;同型半胱氨酸;雌激素受体 α ;骨代谢指标;剂量-反应关系;预测价值

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.05.007

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)05-0049-08

Predictive values of serum Hcy and ER α levels for fracture occurrence in patients with postmenopausal osteoporosis

LI Xiaoyan, ZHANG Yi, HU Xiuyu, LIU Xu, XIE Huahai

(Department of Endocrinology, Fushun County People's Hospital, Sichuan Zigong 643200, China)

[Abstract] **Objective** To explore serum levels of homocysteine (Hcy) and estrogen receptor α (ER α) of patients with postmenopausal osteoporosis (PMOP), and to analyze correlation between Hcy, ER α and bone metabolism markers, dose-response relationship, and predictive values of them for occurrence of fracture. **Methods** A total of 308 PMOP patients who admitted to our hospital from July 2019 to December 2024 were enrolled. The PMOP patients were divided into fracture group ($n=93$) and non-fracture group ($n=215$) according to whether the patient had fracture. Serum levels of Hcy, ER α and bone metabolism markers of the patients were compared between the two groups. Linear regression was used to analyze associations of Hcy and ER α with bone metabolism markers. Multivariate Logistic regression was used to analyze independent risk factors for fracture in PMOP patients. Restricted cubic spline (RCS) was used to evaluate dose-response relationship between Hcy, ER α and fracture risk. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate predictive values of these indexes for fracture. **Results** The serum levels of Hcy, type I collagen amino terminal extender propeptide (PINP), type I collagen carboxy terminal peptide β special sequence (β -CTX), osteocalcin N-terminus molecule (N-MID) and bone alkaline phosphatase (BALP) of the patients in the fracture group were significantly higher than those in the non-fracture group ($t=11.094, 14.614, 14.196, 9.925$ and 11.498 respectively, all $P<$

[收稿日期]2025-09-01

[基金项目]2021 年四川省医学(青年创新)科研课题(S21051)

[作者简介]李晓燕(1987—),女,主治医师,主要从事骨质疏松方向研究。

[通讯作者]谢华海,副主任医师。

0.05), while the serum levels of ER α , lumbar bone mineral density (BMD), femoral neck BMD, total hip BMD and 25-Hydroxy vitamin D [25-(OH)D] of the patients in the fracture group were significantly lower than those in the non-fracture group ($t = 14.743, 5.485, 10.581, 5.631$ and 10.490 respectively, all $P < 0.05$). Linear regression analysis showed that Hcy was negatively correlated with BMD and 25-(OH)D (all $\beta < 0$, except for lumbar BMD), but positively correlated with bone turnover markers (all $\beta > 0$), whereas ER α presented the opposite correlations with BMD, 25-(OH)D and bone turnover markers (all $P < 0.05$). After adjusting for confounding factors, elevated serum level of Hcy ($OR = 2.254, 95\%CI: 1.755-2.899$) and decreased serum level of ER α ($OR = 0.013, 95\%CI: 0.003-0.046$) remained independent influencing factors for fracture risk in PMOP patients (both $P < 0.05$). RCS analysis revealed a linear association between Hcy and fracture risk ($P_{\text{linearity}} < 0.001, P_{\text{non-linearity}} = 0.844$) and a non-linear association between ER α and fracture risk ($P_{\text{non-linearity}} = 0.004$). Combination of Hcy and ER α showed higher predictive value as compared with single indexes, with area under the curve (AUC) of $0.924 (95\%CI: 0.895-0.952)$. **Conclusion** Serum Hcy level significantly elevates and ER α level down-regulates in PMOP patients with fracture, both of which were independent risk factors for fracture. Combined detection of serum Hcy and ER α levels has high early warning and predictive value for fracture risk in PMOP patients.

[Key words] postmenopausal osteoporosis; homocysteine; estrogen receptor alpha; bone metabolic marker; dose-response relationship; predictive value

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是一种全身性疾病,其特征在于绝经后雌激素水平降低,使得骨吸收过程增强而骨形成相对不足,进而引发骨量减少、骨微结构受损和骨折风险增加^[1]。PMOP的发生与雌激素水平下降、遗传因素、维生素D缺乏、钙摄入不足以及不良生活习惯等密切相关^[2]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)作为蛋氨酸代谢的中间产物,其水平升高会降低骨质量,减少骨形成,已被证实与骨质疏松症相关^[3]。雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)在骨稳态和骨转换(或骨重塑)中发挥着关键作用,其表达水平的变化直接影响骨细胞的增殖与分化^[4]。此外,骨代谢相关标志物可客观体现机体骨吸收与骨形成的动态平衡,对骨质疏松症的早期预警及临床治疗效果评估均具有重要参考价值^[5]。鉴于Hcy、ER α 以及骨代谢指标与PMOP之间的紧密联系,本研究旨在深入探究PMOP患者血清Hcy及ER α 的水平,分析其与骨代谢指标的相关性及其对骨折发生的预测价值,以期PMOP患者的骨折风险评估及临床干预提供新的思路和参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2019年7月至2024年12月于富顺县人民医院收治的308例PMOP患者为研究对象。患者年龄范围50~65岁,平均年龄(59.01 ± 3.60)岁。以患者是否骨折为分组依据,将308例患者分为骨折

组($n=93$)和非骨折组($n=215$)。

纳入标准:①均行双能X线吸收测定法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)检测骨密度(bone mineral density, BMD),骨密度值降低程度符合2022版指南^[6]中骨质疏松的诊断标准, t 值 ≤ -2.5 ;②年龄50~65岁,自然绝经年限 >2 年;③临床资料完整。排除标准:①合并自身免疫、血液系统疾病、恶性肿瘤、器官功能严重障碍、代谢性骨病任一疾病患者;②近6个月内服用过补钙剂、维生素D及其类似物、双膦酸盐类、降钙素类、雌孕激素等抗骨质疏松药物患者;③近6个月内行过骨科手术患者;④排除暴力损伤及继发性骨质疏松导致的骨折。本研究已取得富顺县人民医院伦理委员会批准,批准号: gk56168。患者已签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 临床资料

统计所有患者基线资料包括年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、绝经时间;生活习惯(吸烟史、饮酒史、咖啡饮用情况、户外运动情况);既往史(高血压、高脂血症、糖尿病、冠心病、手术史、生育史);骨质疏松家族史及雌孕激素使用史。

1.2.2 实验室指标测定

采集所有患者空腹8h以上的静脉血, $3\ 000\text{ r/min}$ 离心15 min后将分离得到的上层血清存于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件备用。使用全自动生化分析仪(德国Roche公司, Cobas 8000 c702型)及其配套试剂盒检测所有患

者的糖脂代谢指标,包括空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c,HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglycerides,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)。

1.2.3 骨密度测定

所有患者均行双能 X 线骨密度仪(美国 GE 公司,Lunar3030 型)测定腰椎(L₁₋₄)、股骨颈及全髌的骨密度。

1.2.4 骨代谢指标测定

采用酶联免疫吸附法(上海酶联生物,ml105426、ml059982、ml027671、ml106423)检测血清骨代谢指标,包括 I 型胶原氨基端延长肽(type I collagen amino terminal extender propeptide,PINP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(type I collagen carboxy terminal peptide β special sequence,β-CTX)、骨钙素 N 端中分子(osteocalcin N-terminus molecule,N-MID)、25-羟基维生素 D [25-hydroxy vitamin D,25-(OH)D]和骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase,BALP)。

1.2.5 血清 Hcy、ERα 测定

采用酶循环法(江苏艾迪生,ADS-W-D013)检测血清 Hcy 水平;采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(上海酶联生物,ml057926)检测血清 ERα 水平。

1.3 统计学方法

利用 SPSS22.0 软件统计分析数据,计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用χ²检验;符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。

线性回归分析探讨血清 Hcy、ERα 水平与骨代谢指标间的关联性;多因素 Logistic 回归分析 Hcy、ERα 表达水平与 PMOP 患者骨折风险的独立关联,并建立多重校正模型计算其关联强度;受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线下的面积(area under the curve,AUC)评估 Hcy、ERα 单独与联合检测对 PMOP 患者骨折的预测效能;限制性立方样条(restricted cubic spline,RCS)曲线分析拟合 Hcy、ERα 表达水平与 PMOP 患者骨折风险关联强度的剂量-反应关系。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较

两组患者在人口学特征(年龄、BMI、绝经时间等)、生活习惯(吸烟史、饮酒史、咖啡饮用情况、户外运动情况)、既往史(高血压、高脂血症、糖尿病、冠心病、手术史、生育史)、骨质疏松遗传史、雌孕激素使用史以及各项糖脂代谢指标(FBG、HbA1c、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C)的差异均不存在统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 1 Comparison of clinical data of the PMOP patients between the two groups [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	骨折组(n=93)	非骨折组(n=215)	χ ² /t	P
年龄(岁)	58.78±3.84	59.10±3.49	0.710	0.477
BMI(kg/m ²)	21.30±1.97	21.64±2.14	1.298	0.195
绝经时间(年)	6.88±1.41	6.59±1.91	1.489	0.187
吸烟史	43(46.24)	96(44.65)	0.066	0.797
饮酒史	34(36.56)	91(42.33)	0.895	0.345
高血压	28(30.11)	56(26.05)	0.540	0.463
高脂血症	37(39.78)	75(34.48)	0.674	0.412
糖尿病	22(23.66)	43(20.00)	0.521	0.471
冠心病	19(20.43)	34(15.81)	0.971	0.326
手术史	10(10.75)	26(12.09)	0.113	0.737
生育史	79(84.95)	174(80.93)	0.714	0.399

(转下表)

(续上表)

项目	骨折组(n=93)	非骨折组(n=215)	χ^2/t	<i>P</i>
骨质疏松遗传史	16(17.20)	22(10.23)	2.917	0.088
雌孕激素使用史	15(16.13)	51(23.72)	2.222	0.136
咖啡饮用情况(次/周)			3.024	0.082
≤ 3	65(69.89)	170(79.07)		
> 3	28(30.11)	45(20.93)		
户外运动情况(次/周)			2.591	0.107
≤ 3	66(70.97)	132(61.40)		
> 3	27(29.03)	83(38.60)		
FBG(mmol/L)	6.31 $\pm$ 0.93	6.40 $\pm$ 0.84	0.916	0.359
HbA1c(%)	5.27 $\pm$ 0.80	5.43 $\pm$ 0.86	1.472	0.142
TC(mmol/L)	4.55 $\pm$ 1.03	4.73 $\pm$ 1.00	1.420	0.157
TG(mmol/L)	1.35 $\pm$ 0.38	1.44 $\pm$ 0.39	1.802	0.073
HDL-C(mmol/L)	1.53 $\pm$ 0.32	1.47 $\pm$ 0.31	1.556	0.121
LDL-C(mmol/L)	2.73 $\pm$ 0.63	2.85 $\pm$ 0.65	1.520	0.130

2.2 两组患者血清 Hcy、ER α 水平及 BMD、骨代谢指标比较

骨折组患者 Hcy、PINP、 β -CTX、N-MID 和 BALP 水平显著高于非骨折组患者($P < 0.05$),

ER α 、25-(OH)D、腰椎 BMD、股骨颈 BMD 和全髋 BMD 水平明显低于非骨折组患者($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者 Hcy、ER α 表达水平及 BMD、骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum expression levels of Hcy and ER α , BMD and bone metabolism markers of the PMOP patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	骨折组(n=93)	非骨折组(n=215)	<i>t</i>	<i>P</i>
Hcy(μ mol/L)	14.51 $\pm$ 2.45	11.43 $\pm$ 2.14	11.094	< 0.001
ER α (μ g/L)	1.19 $\pm$ 0.23	1.74 $\pm$ 0.42	14.743	< 0.001
腰椎 BMD(g/cm ²)	0.68 $\pm$ 0.19	0.81 $\pm$ 0.24	5.485	< 0.001
股骨颈 BMD(g/cm ²)	0.58 $\pm$ 0.10	0.72 $\pm$ 0.14	10.581	< 0.001
全髋 BMD(g/cm ²)	0.62 $\pm$ 0.12	0.71 $\pm$ 0.14	5.631	< 0.001
PINP(μ g/L)	67.75 $\pm$ 5.59	58.05 $\pm$ 5.24	14.614	< 0.001
β -CTX(μ g/L)	0.74 $\pm$ 0.07	0.63 $\pm$ 0.06	14.196	< 0.001
N-MID(μ g/L)	23.04 $\pm$ 2.25	20.39 $\pm$ 1.91	9.925	< 0.001
25-(OH)D(μ g/L)	22.54 $\pm$ 2.68	26.34 $\pm$ 3.40	10.490	< 0.001
BALP(μ g/L)	23.66 $\pm$ 2.19	20.46 $\pm$ 2.26	11.498	< 0.001

2.3 Hcy、ER α 水平与骨代谢指标的线性回归分析

线性回归分析结果显示,血清 Hcy 水平与腰椎 BMD、股骨颈 BMD、全髋 BMD 及 25-(OH)D 水平均呈负向关联($\beta < 0$,除腰椎 BMD 外, P 均 < 0.05),即随着 Hcy 水平的升高,BMD 及 25-(OH)D 水平呈现下降趋势;而其与骨转换指标 PINP、

β -CTX、N-MID 及 BALP 水平均呈正向关联($\beta > 0$, $P < 0.001$)。相反,血清 ER α 水平与各部位 BMD 及 25-(OH)D 水平均呈正向关联($\beta > 0$, $P < 0.05$),与各骨转换指标(PINP、 β -CTX、N-MID 及 BALP)则呈负向关联($\beta < 0$, $P < 0.001$)。上述结果提示,Hcy 水平升高可能是骨量的危险因素,而 ER α 水平升高则是骨量的保护因素。见表 3。

表 3 Hcy、ERα 水平与骨代谢指标的线性回归分析

Table 3 Linear regression analysis of relationships of serum Hcy and ERα levels with bone metabolism markers

指标	Hcy		ERα	
	$\beta(95\%CI)$	P	$\beta(95\%CI)$	P
腰椎 BMD	-0.570(-1.831~0.690)	0.376	0.332(0.122~0.543)	0.002
股骨颈 B	-4.512(-6.476~-2.549)	<0.001	0.901(0.573~1.229)	<0.001
全髋 BMD	-2.368(-4.455~-0.281)	0.027	0.355(0.001~0.709)	0.050
PINP	0.127(0.087~0.167)	<0.001	-0.024(-0.031~-0.018)	<0.001
β-CTX	11.924(8.520~15.328)	<0.001	-1.876(-2.458~-1.295)	<0.001
N-MID	0.335(0.215~0.455)	<0.001	-0.051(-0.071~-0.030)	<0.001
25-(OH)D	-0.196(-0.274~-0.117)	<0.001	0.035(0.022~0.048)	<0.001
BALP	0.242(0.135~0.349)	<0.001	-0.045(-0.063~-0.027)	<0.001

2.4 PMOP 患者发生骨折影响因素的多因素 Logistic 回归分析

将 Hcy、ERα 分别纳入 Logistic 回归模型,逐步排除存在共线性的混杂因素。最终校正年龄、体质指数、绝经时间、吸烟史、饮酒史、高血压、高脂血症、糖尿病、冠心病、手术史、生育史、骨质疏松遗传史、雌孕激素使用史、咖啡饮用情况、户外运动情况、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG、HbA1c、腰椎 BMD、股骨颈 BMD、全髋 BMD、PINP、β-CTX、N-MID、25-(OH)D 和 BALP 协变量(模型 4)后,Hcy 与

PMOP 患者骨折风险仍存在关联($OR=2.254,95\%CI:1.755\sim2.899,P<0.001$)。将 Hcy 转化为二分类变量后(中位数为界),与较低 Hcy 水平比较,较高的 Hcy 水平是 PMOP 患者骨折的危险因素($OR=16.375,95\%CI:6.606\sim40.519,P<0.001$)。见表 4。

同理,校正一系列混杂因素后(对应 ERα 的模型 4),ERα 水平升高是骨折的保护因素($OR=0.013,95\%CI:0.003\sim0.046,P<0.001$)。见表 4。

表 4 PMOP 患者发生骨折影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for fracture of the PMOP patients

变量	未校正模型	模型 1	模型 2	模型 3	模型 4
Hcy	1.840(1.580~2.143)	1.838(1.574~2.147)	1.910(1.631~2.249)	1.913(1.614~2.268)	2.254(1.755~2.899)
Hcy 二分类					
低 Hcy	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
高 Hcy	7.696(4.247~13.946)	7.797(4.268~14.243)	8.145(4.458~14.949)	8.211(4.373~15.423)	16.375(6.606~40.519)
ERα	0.013(0.004~0.036)	0.013(0.005~0.037)	0.010(0.004~0.030)	0.008(0.002~0.025)	0.013(0.003~0.046)
ERα 二分类					
低 ERα	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
高 ERα	0.031(0.013~0.075)	0.032(0.013~0.077)	0.031(0.013~0.074)	0.027(0.009~0.068)	0.026(0.007~0.079)

注:血清 Hcy 水平<12.26 μmol/L 为低 Hcy 水平,血清 Hcy 水平≥12.26 μmol/L 为高 Hcy 水平。血清 ERα 水平<1.55 μg/L 为低 ERα 水平,血清 ERα 水平≥1.55 μg/L 为高 ERα 水平。模型 1-校正年龄、体质指数和绝经时间;模型 2 在模型 1 的基础上,校正吸烟史、饮酒史、高血压、高脂血症、糖尿病、冠心病、手术史、生育史、骨质疏松遗传史、雌孕激素使用史、咖啡饮用情况、户外运动情况;模型 3 在模型 2 的基础上,校正 TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG 和 HbA1c;模型 4 在模型 3 的基础上,校正腰椎 BMD、股骨颈 BMD、全髋 BMD、PINP、β-CTX、N-MID、25-(OH)D 和 BALP。

2.5 Hcy、ERα 对 PMOP 患者骨折的剂量-反应关系分析

根据单因素 RCS 分析结果,Hcy、ERα 两指标

均未校正协变量,PMOP 患者骨折风险随 Hcy 的升高而升高、随 ERα 的升高而下降,参考点分别为 12.26 μmol/L 和 1.55 μg/L。血清 Hcy 与骨折风

险呈线性剂量-反应关系($P_{\text{非线性}} = 0.844$),风险随 Hcy 水平升高而持续增加;而血清 $\text{ER}\alpha$ 与骨折风险

呈非线性剂量-反应关系($P_{\text{非线性}} = 0.004$),见图 1。

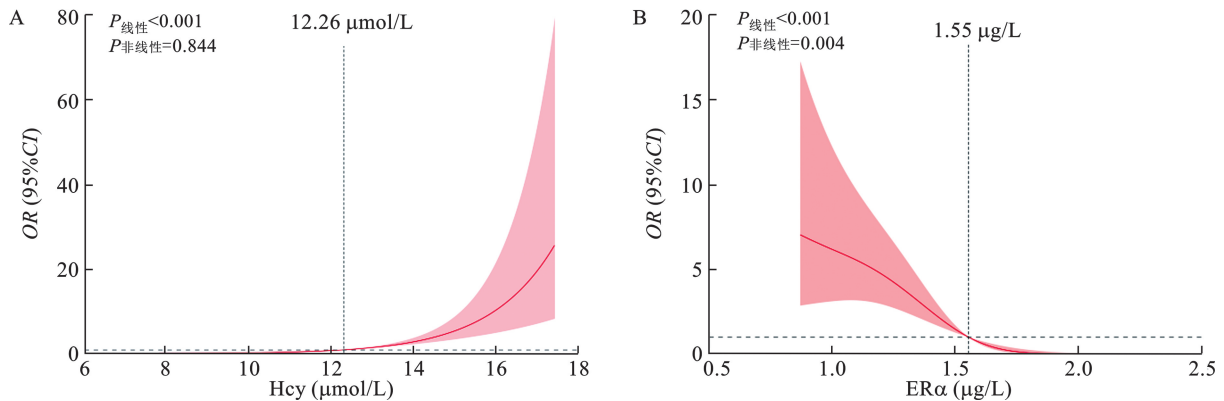


图 1 血清 Hcy(A)和 $\text{ER}\alpha$ (B)与 PMOP 患者骨折风险关联强度的 RCS 分析

Fig.1 RCS curves for dose-response relationship between serum Hcy, $\text{ER}\alpha$ levels and risk for fracture of the PMOP patients

2.6 Hcy、 $\text{ER}\alpha$ 对 PMOP 患者骨折的预测价值

将 Hcy、 $\text{ER}\alpha$ 进行二元 Logistic 回归分析,通过预测概率值评估 Hcy、 $\text{ER}\alpha$ 单独/联合预测 PMOP 患者骨折的预测价值。Hcy+ $\text{ER}\alpha$ 预测较各指标单

独预测灵敏度、特异度和准确度明显提高,见表 5。绘制 ROC 曲线评估 Hcy、 $\text{ER}\alpha$ 对 PMOP 患者骨折的预测效能,Hcy+ $\text{ER}\alpha$ 联合预测相较于 Hcy、 $\text{ER}\alpha$ 单独预测,预测效能明显提升($\text{AUC} > 0.7$),见图 2。

表 5 Hcy、 $\text{ER}\alpha$ 对 PMOP 患者骨折的预测价值

Table 5 Predictive values of Hcy and $\text{ER}\alpha$ for fractures of the PMOP patients

指标	AUC(95%CI)	P	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
Hcy	0.827(0.778~0.876)	<0.001	73.12	91.63	86.04
$\text{ER}\alpha$	0.870(0.831~0.909)	<0.001	83.87	87.44	86.36
联合	0.924(0.895~0.952)	<0.001	89.25	90.23	89.94

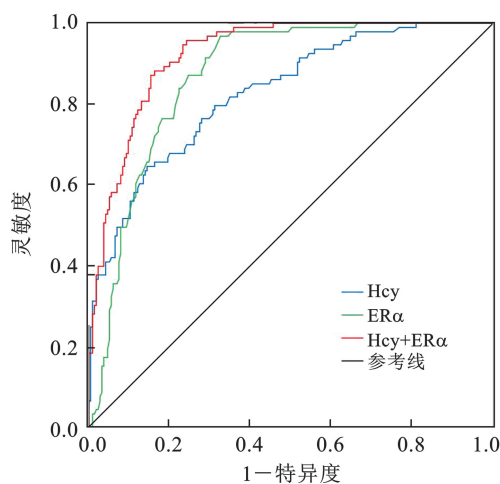


图 2 ROC 曲线分析 Hcy、 $\text{ER}\alpha$ 对 PMOP 患者骨折的预测价值

Fig.2 ROC curves analysis of predictive values of Hcy and $\text{ER}\alpha$ for fractures of the PMOP patients

3 讨论

PMOP 能明显增加绝经后女性骨质疏松性和骨折风险,严重影响其生活质量。因此,筛选可用于早期识别 PMOP 患者骨折风险的生物标志物,以实现高危人群的针对性干预、有效降低骨折发生率,具有重要的临床意义。本研究通过多维度统计分析发现,血清 Hcy 异常升高与 $\text{ER}\alpha$ 水平下调不仅与 BMD 及骨代谢指标密切相关,更是骨折发生的独立风险因子,通过 RCS 模型揭示了二者与骨折风险间的剂量-反应逻辑,并证实了联合检测具有极佳的临床预测效能。

3.1 PMOP 患者血清 Hcy、 $\text{ER}\alpha$ 水平与骨折的关联性

本研究发现骨折组患者 Hcy 水平明显高于非骨折组患者,而 $\text{ER}\alpha$ 水平明显低于非骨折组患者。

Hcy 水平升高会增加破骨细胞活性(增加骨吸收),抑制成骨细胞活性(减少骨形成);此外,Hcy 水平升高还会干扰胶原蛋白的正常交联,影响骨骼血液供应,最终促使骨微结构破坏和骨质量下降,进而显著增加骨折发生风险^[7]。既往研究^[8]已证实高 Hcy 水平与骨折风险密切相关。本研究结果与之相符,并进一步支持了 Hcy 在骨折风险预测中的重要作用。ER α 在成骨细胞、破骨细胞和骨细胞中均呈现高表达状态,在维护骨骼健康方面发挥着重要作用^[9]。对于绝经后女性而言,随着雌激素水平的下降,ER α 表达减少、活性下降^[10-11],进而加速破骨过程、抑制骨质合成,增加 PMOP 骨折风险^[12]。同时既往研究也表明^[13-14],较高水平 ER α 介导的雌激素活性可以降低骨折风险。本研究结果虽未直接检测雌激素水平,但具有相同趋势,进一步支持了 ER α 在骨折风险预测中的重要作用。

3.2 Hcy、ER α 与 BMD 及骨代谢指标的相关性分析

腰椎、股骨颈和全髌 BMD 是诊断骨质疏松症、评估骨量水平的核心指标,其水平下降直接反映了骨质量的降低,会显著升高骨折风险^[15]。PINP、 β -CTX、N-MID、BALP 与骨质疏松关系密切,可以准确反映早期骨量的变化及骨代谢的情况^[16]。PINP 水平升高表明骨转换的活跃度增加,新骨合成速度加快^[17]。 β -CTX 水平升高表明机体骨吸收程度增加^[18]。N-MID 在机体骨形成和重吸收过程中生成,其水平升高表明破骨细胞活化程度升高,骨代谢速度加快^[19]。BALP 是成骨细胞活性的特异性标志物,其水平升高反映骨形成活跃;在高转换型 PMOP 中,骨吸收与骨形成均呈激活状态,且骨吸收超过骨形成,最终导致骨量丢失、骨折风险升高^[16]。25-(OH)D 作为维生素 D 在体内的活性形式,能够有效反映机体维生素 D 水平,主要生理功能在于促进小肠对钙磷的吸收,从而维持血钙与血磷水平的稳定。当 25-(OH)D 水平下降,骨代谢的动态平衡被打破,进而诱发骨质疏松^[20]。

本研究相关性分析发现 Hcy 与股骨颈、全髌 BMD 及 25-(OH)D 呈负相关,与 PINP、 β -CTX、N-MID 及 BALP 呈正相关。ER α 则与腰椎、股骨颈 BMD 及 25-(OH)D 呈正相关,与 PINP、 β -CTX、N-MID 及 BALP 呈负相关。这提示 Hcy 的升高通

过影响骨代谢过程,导致 BMD 下降并增加骨折风险。而 ER α 的降低则会削弱雌激素对骨代谢的保护作用,同样引发 BMD 下降和骨折风险升高,二者从不同途径影响骨代谢平衡。

3.3 Hcy、ER α 作为 PMOP 患者骨折独立影响因素的临床意义及预测效能

本研究发现,Hcy 水平升高是 PMOP 患者骨折风险的独立危险因素,ER α 水平升高是独立保护因素。这一发现提示,联合检测 Hcy 及 ER α 水平,对于从独立风险因素角度评估 PMOP 患者的骨折风险具有明确的临床实用价值。已有研究证实^[21],Hcy 水平升高是骨折风险的独立影响因素,本研究结果与之相符;同时本研究首次揭示了 ER α 与 PMOP 患者骨折风险之间的独立相关性,为骨折风险评估提供了新的生物标志物和视角。此外,本研究还发现 PMOP 患者骨折风险随 Hcy 的升高而升高,随 ER α 的升高而下降,且 Hcy 与骨折风险呈线性剂量-反应关系,ER α 与骨折风险呈非线性剂量-反应关系。这一结果为制定个性化的干预措施提供了重要依据。

对于二者的预测效能,本研究发现,Hcy+ER α 联合预测较单指标预测在灵敏度、特异度和准确度方面均有明显提高,AUC 为 0.924,预测效能显著提升。提示 Hcy 和 ER α 联合使用可以更有效地预测 PMOP 患者的骨折风险,为临床早期识别高骨折风险 PMOP 患者提供了高效的检测方案,有助于临床及时采取干预措施、降低骨折发生率。

3.4 研究局限性与展望

然而,本研究仍存在一些不足之处。首先,本研究纳入的样本数量有限,可能导致统计效能不足,影响结论的外推性。未来需通过多中心、大样本研究来进一步证实本次发现。其次,本研究为横断面研究,无法确定 Hcy、ER α 与骨折风险之间的因果关系。未来研究可采用纵向设计来探讨这些因素之间的动态关系。最后,本研究为单中心回顾性研究,结果外推性有限;且未对 Hcy、ER α 的动态变化进行随访观察,无法明确其与骨折发生的因果时序关系。未来研究需要综合考虑多种因素以更全面地评估骨折风险。

综上所述,血清 Hcy 水平升高与 ER α 水平下降

是绝经后女性发生骨折的独立危险因素。两者通过不同途径影响 BMD 与骨代谢平衡,且联合检测对骨折具有较高的预测效能。临床工作中,对于 Hcy 高、ER α 低的 PMOP 患者应加强干预,以降低骨折发生率。

[参考文献]

- [1] Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 123: 14-21.
- [2] Tayyem R, Abuhijleh H, Al-Khammash A. Lifestyle and dietary patterns as risk factors for osteoporosis: a literature review[J]. *Curr Nutr Food Sci*, 2023, 19(8): 806-816.
- [3] Zou J, Shu M, Chen J, et al. Associations of serum homocysteine with bone mineral density and osteoporosis incidence in Chinese middle-aged and older adults: a retrospective cohort study[J]. *Nutrients*, 2025, 17(1): 192.
- [4] Feng C, Xu Z, Tang X, et al. Estrogen-related receptor α : a significant regulator and promising target in bone homeostasis and bone metastasis[J]. *Molecules*, 2022, 27(13): 3976.
- [5] Zhang J, Hu Y, Cai W. Bone metabolism factors in predicting the risk of osteoporosis fracture in the elderly[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2024, 25(1): 442.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15(6): 573-611.
- [7] 董丽娟, 高飞. 骨密度及骨代谢指标与同型半胱氨酸关系的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(8): 1241-1244.
- [8] Wang P, Liu L, Lei S F. Causal effects of homocysteine levels on the changes of bone mineral density and risk for bone fracture: a two-sample mendelian randomization study[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(4): 1588-1595.
- [9] Cheng C H, Chen L R, Chen K H. Osteoporosis due to hormone imbalance: overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1376.
- [10] 瞿霖, 赵梦幻, 王冬玉, 等. 雌激素受体 α 在绝经后骨质疏松中的研究进展及作用机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(7): 1021-1027.
- [11] Lu L, Tian L. Postmenopausal osteoporosis coexisting with sarcopenia: the role and mechanisms of estrogen[J]. *J Endocrinol*, 2023, 259(1): e230116.
- [12] 陈斌利, 王丽, 李芬, 等. 绝经激素治疗对不同绝经年龄和绝经方式女性骨密度的影响[J]. *中国妇幼保健研究*, 2024, 35(2): 52-58.
- [13] Wang Y, Wang X, Wang K, et al. Extract of *Curculigo capitulata* ameliorates postmenopausal osteoporosis by promoting osteoblast proliferation and differentiation[J]. *Cells*, 2024, 13(23): 2028.
- [14] Liu Z, Lee H L, Suh J S, et al. The ER α /KDM6B regulatory axis modulates osteogenic differentiation in human mesenchymal stem cells[J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 3.
- [15] Wang F, Zheng L, Theopold J, et al. Methods for bone quality assessment in human bone tissue: a systematic review[J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 174.
- [16] 石晓琦, 王东岩. 血清 BALP、BGP、 β -CTX 联合 FRAX 预测绝经后骨质疏松症患者髋部骨折风险的价值[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(10): 1478-1483.
- [17] 汤波, 陈演, 黄涛. 血清 H2S 水平与绝经后女性骨质疏松性脊柱骨折愈合的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(8): 984-989.
- [18] Chukir T, Haseltine K, Do H, et al. Clinical characteristics and fracture patterns among postmenopausal women with isolated osteoporosis at the forearm[J]. *J Clin Densitom*, 2022, 25(2): 208-214.
- [19] 孙耀辉, 刘莎莎, 赖晓娟, 等. 血清 N-MID、TPINP 与 β -CTX 水平检测在骨质疏松症中的临床意义[J]. *川北医学院学报*, 2024, 39(7): 904-907.
- [20] 殷小红, 李亚, 马卫国, 等. 绝经后骨质疏松患者血清 DPP-4、UA、P、25(OH)D $_3$ 水平变化及其与骨代谢指标的相关性[J]. *海南医学*, 2024, 35(3): 372-375.
- [21] 唐波, 吴敏, 孔祥鑫, 等. 绝经后女性骨质疏松及骨质疏松性骨折的危险因素分析[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(16): 2334-2339, 2344.

[专业责任编辑: 张 炜]

[中文编辑: 方 柳; 英文编辑: 杨周岐]