

表 1 两组一般资料比较

组别	性别(男/女)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	IR 发病率(%)	HOMA-IR($\bar{x}\pm s$)	骨密度 T 值($\bar{x}\pm s$)
NF 组	20/28	61.25±10.32	27.05±3.68	83.33	4.92±2.17	-3.85±1.83
NC 组	35/45	59.50±12.11	26.82±4.24	38.75	1.85±0.56	-2.81±0.87
P	0.832	0.257	0.618	0.015	<0.01	0.033

骨折的风险因素目前还未有定论。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指机体对一定量的胰岛素生物反应低于正常水平的现象,是 2 型糖尿病的致病基础。最新研究表明,IR 可以抑制骨的重建,从而导致 OP 和骨折愈合障碍^[6]。因此,本研究对 IR 是否为 PVP 术后新发骨折的重要风险因素进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2016 年 6 月在西南医科大学附属第一医院骨科住院的 OVCF 患者,纳入患者均接受了 PVP 手术。该研究方案获得西南医科大学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。所有患者在入院时均需接受双能 X 射线吸收仪检测骨密度,其 T 值小于 -2.5,诊断为 OP。纳入标准如下:≥55 岁;胸 5 至腰 5 椎体单节段骨折;磁共振成像(MRI)显示为新发骨折,病史在 4 周内;随访时间至少 1 年以上;术后均接受了规范抗 OP 治疗,包括基础治疗钙剂和维生素 D,以及一线用药双磷酸盐。排除标准:非原发性 OP;非 OP 引起的椎体病理骨折,如恶性肿瘤、炎症、结核等;椎体爆裂骨折。

新发骨折由随访过程中患者症状和影像学表现确定,一旦患者术后出现持续的腰背痛,同时 MRI 又显示了强化椎外的椎体内出现了水肿信号即定义为新发骨折。由此将患者分为新发骨折组(new fracture, NF 组)和术后无骨折发生的对照组(negative control, NC 组)。

1.2 方法 收集纳入患者的一般资料。所有患者均抽取清晨空腹静脉血,血糖水平由葡萄糖氧化酶法测定,血浆胰岛素水平采用固相放射免疫法测定。稳态模型-胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for IR, HOMA-IR)计算公式如下:HOMA-IR=空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mU/L)/22.5。将 HOMA-IR≥1.73 定义为 IR^[7]。参考文献标准,又将 IR 患者分为低 IR 组(<2)、中 IR 组(2~6)和高 IR 组(>6)。骨密度由双能 X 射线吸收仪测定的正位 L₂~L₄ 椎体平均 T 值确定。BMI=体质量(kg)/身高(m)²。观察各亚组的 HOMA-IR、新发骨折发生率、骨密度 T 值、BMI 值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,各指标相关性分析采用 Pearson 相关分析法,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 该项目初步纳入患者 148 例,除不愿意接受 PVP 手术、失访、死亡等病例,最后共有

128 例进入了本研究,随访时间 12~54 个月,平均(34.5±13.2)个月。随访过程新发骨折患者 48 例,发生率为 37.5%。其中相邻椎体骨折 30 例(62.5%),非相邻椎体骨折 18 例(37.5%)。从术后到再发骨折间隔时间,最短为 3 d,最长为 1 641 d,平均(281.0±69.8)d。其中 1 个月内新发骨折 4 例(8.3%),3 个月内新发骨折 16 例(33.3%),1 年内新发骨折例数上升至 45 例(93.8%)。新发椎体骨折 48 例患者中,30 例经历了 2 次骨折,13 例经历了 3 次骨折,剩余 5 例患者经历了 3 次以上骨折。骨折椎体分布情况:胸段(胸 10 椎以上)4 个(8.3%),胸腰段(胸 11~腰 2 椎)32 个(66.7%),腰段(腰 3 椎以下)12 个(25.0%)。

2.2 两组一般资料比较 NF 组和 NC 组患者性别、年龄和 BMI 差异无统计学意义($P>0.05$),但 NF 组患者 IR 的发病率、HOMA-IR 值明显高于 NC 组($P<0.05$),而 NF 组骨密度 T 值则明显低于 NC 组($P<0.05$),见表 1。

2.3 各 IR 亚组比较 从低 IR 组到高 IR 组,HOMA-IR 值逐渐升高,新发骨折发生率也随之进一步上升,而骨密度 T 值则明显下降,比较差异有统计学意义($P<0.05$);BMI 值在 3 个亚组比较中差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 各 IR 亚组比较

组别	<i>n</i>	HOMA-IR ($\bar{x}\pm s$)	新发骨折 发生率(%)	骨密度 T 值 ($\bar{x}\pm s$)	BMI 值 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
低 IR 组	16	1.85±0.63	37.5	-2.93±0.93	26.83±2.84
中 IR 组	20	5.37±0.92	60.0	-3.64±1.12	27.12±3.01
高 IR 组	35	6.28±1.47	85.7	-4.19±1.76	26.97±4.53
P		0.021	<0.01	0.037	0.104

2.4 Pearson 相关性分析 在校正了年龄和性别等因素后,Pearson 相关性分析显示 HOMA-IR 与骨密度 T 值呈负相关($r=-0.361$, $P=0.027$),与新发骨折发生率呈正相关($r=0.413$, $P=0.015$),但与 BMI 值无关联性($r=0.265$, $P=0.311$)。此外骨密度与新发骨折发生率呈负相关($r=-0.149$, $P=0.081$),但 BMI 与新发骨折发生率无显著相关性($r=-0.518$, $P=0.634$)。

3 讨论

PVP 术后新发骨折发病率各项研究报道差异较大,可能与病例纳入标准、手术操作、随访时间等因素有关。目前认为初次骨折若累及多个椎体是较为明确的再发骨折危险因素^[8]。因此本研究只纳入了单节段椎体骨折患者,规避了由此产生的分析偏倚。尽管 OVCF 患者需要积极的外科处理以减轻疼痛,但近年的临床实践逐渐意识到其本质仍为 OP 症引起,

因此所有纳入患者在 PVP 术后均进行了规范的抗 OP 治疗。但本项研究随访显示,即使实施了抗 OP 治疗,仍有高达 37.5% 的患者在 PVP 术后新发骨折,因此探究其风险因素,降低其发生率有着较强的临床意义。

近年来研究表明,IR 是一个慢性亚临床的炎症过程,细胞因子通过内分泌、旁分泌和自分泌等机制降低增殖细胞对胰岛素的敏感性,同时作用于骨细胞,使骨代谢发生相应病理改变^[9]。如机体发生 IR 时,血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 表达量增多,而 TNF- α 可以促进破骨细胞提前分化、成熟,从而增强骨代谢中骨吸收作用;另外 TNF- α 也可抑制成骨细胞碱性磷酸酶生成,抑制骨形成和钙化^[10]。本研究通过比较发现,NF 组中患者 IR 发病率明显高于 NC 组,且 HOMA-IR 值明显升高,通过相关性分析进一步揭示 HOMA-IR 与骨密度 T 值呈负相关,说明 IR 与 OP 发生密切相关。国内余玲玲等^[11] 研究同样证实老年男性糖尿病患者 IR 程度与 OP 程度呈正相关。因此本课题组推测 IR 可以作为一个预测 PVP 术后新发骨折的危险因素。

本研究在各 IR 亚组分析中发现,随着 HOMA-IR 值的升高,新发骨折发生率也随之进一步上升,这一结果提示了两者具有相关性,Pearson 相关性分析也证实了两者之间呈现正相关。本项研究认为,可以考虑将 IR 作为 PVP 术后再发骨折的风险因素。PVP 术后再发骨折可能是因为骨水泥的强化作用增强了受伤椎体的弹性模量,使得邻近椎体承受了更大的应力作用;但更为重要的是 OP 的病理改变,导致了上下椎体骨质量较差,大大增加了骨折风险^[12]。尽管本项研究中 PVP 术后患者均接受了抗 OP 治疗,但需要注意的是 IR 对于骨代谢在骨吸收和骨形成两方面均存在影响,而本研究所选用的双磷酸盐类药物只能通过抑制骨吸收从而缓慢地增加骨密度。因此在今后的临床实践中,对于 IR 的术后患者可以考虑采用促进骨形成的药物,从而快速提高骨密度,降低新发骨折风险。有报道低 BMI 值是 PVP 术后再发骨折的高危因素^[13],但本项研究中 BMI 与新发骨折发生率未显示相关性,这可能与纳入的病例多数为糖尿病患者有关,基础的 BMI 值均较高。黄天霖等^[14] 临床研究同样显示 BMI 与椎体强化术后再发骨折关系不大。

本项目仍然存在一些不足:(1)单中心样本量较小,势必会造成一些分析偏倚;(2)实验设计之初一些影响再发骨折的风险因素,如骨水泥的注入量、椎体高度、椎体后凸角度等未纳入统计分析,尚未充分探讨 IR 对于 PVP 术后新发骨折的影响。

综上所述,IR 可参考作为 PVP 术后患者新发骨折的危险因素,且与骨密度密切相关,是导致再发骨折的一个潜在原因,为今后制定 PVP 术后患者的临床治疗策略提供了新的思路。

参考文献

- [1] MCCARTHY J, DAVIS A. Diagnosis and management of vertebral compression fractures[J]. *Am Fam Physician*, 2016, 94(1): 44-50.
- [2] APARISI F. Vertebroplasty and kyphoplasty in vertebral osteoporotic fractures[J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2016, 20(4): 382-391.
- [3] LO Y P, CHEN W J, CHEN L H, et al. New vertebral fracture after vertebroplasty[J]. *J Trauma*, 2008, 65(6): 1439-1445.
- [4] CHOSA K, NAITO A, AWAI K. Newly developed compression fractures after percutaneous vertebroplasty: comparison with conservative treatment[J]. *Jpn J Radiol*, 2011, 29(5): 335-341.
- [5] TANIGAWA N, KARIYA S, KOMEMUSHI A, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fractures: long-term evaluation of the technical and clinical outcomes[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(6): 1415-1418.
- [6] TONKS K T, WHITE C P, CENTER J R, et al. Bone turnover is suppressed in insulin resistance, independent of adiposity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(4): 1112-1121.
- [7] FURUHASHI M, URA N, NAKATA T, et al. Insulin sensitivity and lipid metabolism in human CD36 deficiency[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(2): 471-474.
- [8] REN H L, JIANG J M, CHEN J T, et al. Risk factors of new symptomatic vertebral compression fractures in osteoporotic patients undergone percutaneous vertebroplasty[J]. *Eur Spine J*, 2015, 24(4): 750-758.
- [9] GARBOSSA S G, FOLLI F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(2): 243-258.
- [10] JAKAB L. Bone tissue: rebuilding and inflammation[J]. *Orv Hetil*, 2014, 155(40): 1575-1583.
- [11] 余玲玲, 吴鸿. 老年男性 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与骨质疏松关系的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(5): 401-403, 419.
- [12] LEE D G, PARK C K, PARK C J, et al. Analysis of risk factors causing new symptomatic vertebral compression fractures after percutaneous vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral compression fractures: a 4-year follow-up[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2015, 28(10): E578-583.
- [13] MAZZANTINI M, CARPEGGIANI P, D'ASCANIO A, et al. Long-term prospective study of osteoporotic patients treated with percutaneous vertebroplasty after fragility fractures[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(5): 1599-1607.
- [14] 黄天霖, 寇玉辉, 殷晓峰, 等. 椎体强化术后再发椎体骨折的临床特点和危险因素[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2015, 47(2): 237-241.