

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.06.019

老年骨质疏松症患者血清 caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 对脆性骨折的辅助诊断价值*

叶国裕¹, 胡维稳², 尹本敬³, 谢元洋⁴, 段星辰⁴, 李艺芸⁴, 余谨灵⁴, 李卓纹⁴, 顾海潮^{4△}

云南省中医医院:1. 骨伤科一病区;2. 制剂中心;3. 骨伤科四病区;4. 骨伤科, 云南昆明 650021

摘要:目的 探讨血清小窝蛋白-1(caveolin-1)、膜联蛋白 A2(ANXA2)、骨保护素/吡啶啉比值(OPG/PYR)辅助诊断老年骨质疏松症(OP)患者发生脆性骨折的价值。方法 选择 2022 年 1 月至 2024 年 1 月云南省中医医院收治的 206 例老年 OP 患者作为研究对象,根据患者入院时是否发生脆性骨折分为骨折组(100 例)和未骨折组(106 例)。统计 2 组基线资料、传统骨代谢标志物[I 型前胶原 N 端前肽(P I NP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β-CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)]、血清 caveolin-1、ANXA2 水平及 OPG/PYR。采用 Pearson 相关分析脆性骨折患者血清 caveolin-1、ANXA2 水平及 OPG/PYR 与骨密度(BMD)、传统骨代谢标志物的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析老年 OP 患者发生脆性骨折的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 辅助诊断脆性骨折的价值。结果 骨折组腰椎 BMD、股骨颈 BMD、OPG/PYR 及血清 P I NP、caveolin-1 水平低于未骨折组,β-CTX、TRACP-5b、ANXA2 水平高于未骨折组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,脆性骨折患者血清 caveolin-1 水平、OPG/PYR 与腰椎 BMD、股骨颈 BMD、P I NP 呈正相关($P < 0.05$),与 β-CTX、TRACP-5b 呈负相关($P < 0.05$),ANXA2 水平与腰椎 BMD、股骨颈 BMD、P I NP 呈负相关($P < 0.05$),与 β-CTX、TRACP-5b 呈正相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR、P I NP、β-CTX、TRACP-5b 均是脆性骨折发生的影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,caveolin-1+ANXA2+OPG/PYR 联合辅助诊断脆性骨折的曲线下面积(AUC)为 0.943(95%CI:0.900~0.971),与传统标志物联合诊断的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z = 1.243, P > 0.05$)。结论 血清 ANXA2、caveolin-1、OPG/PYR 是老年 OP 患者发生脆性骨折的独立影响因素,3 项联合可作为辅助诊断脆性骨折的指标,并可指导临床决策。

关键词:骨质疏松症; 小窝蛋白-1; 膜联蛋白 A2; 骨保护素/吡啶啉比值; 脆性骨折; 老年

中图分类号:R683;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)06-0835-07

Adjunctive diagnostic value of serum caveolin-1, ANXA2 and OPG/PYR for fragility fractures in elderly patients with osteoporosis*

YE Guoyu¹, HU Weirwen², YIN Benjing³, XIE Yuanyang⁴, DUAN Xingchen⁴,LI Yiyun⁴, YU Jinling⁴, LI Zhuowen⁴, GU Haichao^{4△}

1. The First Ward, Department of Orthopedics and Traumatology; 2. Preparation Center; 3. the Fourth Ward, Department of Orthopedics and Traumatology; 4. Department of Orthopedics and Traumatology, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650021, China

Abstract: Objective To investigate the adjunctive diagnostic value of serum caveolin-1, annexin A2 (ANXA2) and the osteoprotegerin/pyridinoline ratio (OPG/PYR) for fragility fractures in elderly patients with osteoporosis (OP). **Methods** A total of 206 elderly patients with OP admitted to Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2022 to January 2024 were enrolled. According to the presence of fragility fractures at admission, the patients were assigned to a fracture group (100 cases) and a non-fracture group (106 cases). Baseline characteristics, traditional bone turnover markers [procollagen type I N-terminal propeptide (P I NP), β-carboxy-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen (β-CTX), tartrateresistant acid phosphatase 5b (TRACP5b)], serum levels of caveolin1 and ANXA2, and the OPG/PYR

* 基金项目:云南省卫生健康委员会临床医学中心 2022—2024 年建设项目(202201AF100958)。

作者简介:叶国裕,男,副主任医师,主要从事中医骨伤方向的研究。△ 通信作者,E-mail:haichaogu@163.com。

引用格式:叶国裕,胡维稳,尹本敬等.老年骨质疏松症患者血清 caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 对脆性骨折的辅助诊断价值[J]. 检验医学与临床,2026,23(6):835-841.

were recorded and compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to examine the associations of serum caveolin1 and ANXA2 levels and the OPG/PYR with bone mineral density (BMD) and traditional bone turnover markers in patients with fragility fractures. Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify factors associated with fragility fractures in elderly patients with OP. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the adjunctive diagnostic value of serum caveolin1, ANXA2 and OPG/PYR for fragility fractures. **Results** Lumbar spine BMD, femoral neck BMD, OPG/PYR and serum P I NP and caveolin-1 levels were significantly lower in the fracture group than those in the non-fracture group, whereas β -CTX, TRACP-5b and ANXA2 levels were significantly higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that in patients with fragility fractures, serum caveolin-1 level and OPG/PYR were positively correlated with lumbar spine BMD, femoral neck BMD and P I NP ($P < 0.05$) and negatively correlated with β -CTX and TRACP-5b ($P < 0.05$); conversely, ANXA2 level was negatively correlated with lumbar spine BMD, femoral neck BMD and P I NP ($P < 0.05$), and positively correlated with β -CTX and TRACP-5b ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that caveolin-1, ANXA2, OPG/PYR, P I NP, β -CTX and TRACP-5b were significant factors influencing fragility fractures ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the combined adjunctive diagnosis using caveolin-1, ANXA2 and OPG/PYR yielded an area of under the curve (AUC) of 0.943 (95% CI: 0.900–0.971), with no statistically significant difference compared with the AUC of the combined traditional markers ($Z = 1.243, P > 0.05$). **Conclusion** Serum ANXA2, caveolin-1 and the OPG/PYR were established as independent factors for fragility fractures in elderly OP patients. Their combination could yield an adjunctive diagnostic tool to inform clinical decision-making.

Key words: osteoporosis; caveolin-1; annexin A2; osteoprotegerin/pyridinoline ratio; fragility fracture; elderly

骨质疏松症(OP)是老年人群高发疾病,以骨量降低、骨组织微结构破坏、骨脆性增加、易发生骨折等为特点^[1]。钙剂、维生素D补充是临床干预老年OP的基础手段,但受限于患者依从性不佳及摄入不足等因素,防治效果往往不理想。脆性骨折作为OP最严重的并发症,不仅导致患者运动功能和生活质量下降、疼痛加剧、医疗费用增加,甚至可能引发过早死亡^[2]。因此,及时识别老年OP患者的脆性骨折高危状态,指导临床调整治疗方案以预防骨折发生,已成为当前临床亟待解决的难题之一。目前临床多采用双能X线吸收测定法评估药物疗效及骨折风险,然而,骨密度(BMD)仅能反映约70%的骨强度,部分BMD正常个体仍可发生骨折,该方法在判别个体骨折易感性方面具有一定局限性^[3]。小窝蛋白-1(caveolin-1)是小窝的关键结构蛋白,可与多种非蛋白或蛋白分子发生相互作用,进而参与调控骨细胞增殖、迁移等生物进程^[4]。膜联蛋白A2(ANXA2)属于膜磷脂结合蛋白,亦可参与细胞分化、凋亡等各个环节,既往研究显示,ANXA2可能参与绝经期OP发病机制^[5]。骨保护素/吡啶啉比值(OPG/PYR)可反映破骨细胞与成骨细胞间的稳态失衡^[6-7]。基于上述指标与骨细胞间的关系,推测其联合检测或可用于辅助诊断老年OP患者脆性骨折高危状态,但当前国内外相关临床研究鲜有报道。鉴于此,本研究分析了 caveo-

lin-1、ANXA2、OPG/PYR联合辅助诊断脆性骨折的价值,以期临床早期识别高危人群提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月至2024年1月云南省中医医院收治的206例老年OP患者作为研究对象。根据患者入院时是否发生脆性骨折,将其分为骨折组100例,未骨折组106例。脆性骨折定义:日常生活中未受到明显外力而发生的骨折,或人体从站立高度或低于站立高度跌倒引起的骨折。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁,且符合OP相关诊断标准^[8];(2)近3个月未使用激素、甲状腺素等影响骨代谢药物。排除标准:(1)合并其他类型骨折;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并严重感染性疾病;(4)合并免疫、循环系统病变;(5)合并重要脏器损伤;(6)合并行为、心理障碍,无法配合相关方案;(7)合并甲状腺疾病、其他影响骨代谢的骨关节疾病;(8)因疾病、长期卧床等因素无法接受日光照射。本研究经云南省中医医院医学伦理委员会批准(审批号:202103011),患者自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 由2名研究人员成立信息调查小组,采用自制调查问卷记录患者基线资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、腰椎骨BMD、股骨颈BMD、雌激素使用史、吸烟史、饮酒史、跌倒史、基础疾病(糖

尿病、冠心病、高血压、脑卒中)及 OP 病情程度(轻度、中度)。其中,OP 病情程度评估根据世界卫生组织推荐的基于双能 X 线吸收测定法骨密度 T 值的诊断与分级标准,并结合脆性骨折发生情况评估 OP 病情,以 $-2.5 < T \text{ 值} \leq -1.0$ 为轻度,以 $-1.0 < T \text{ 值} \leq 2.5$ 为中度。收集传统骨代谢标志物 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (TRACP-5b)、I 型前胶原 N 端前肽(P I NP)检测结果。

1.2.2 血清 caveolin-1、ANXA2、OPG 及 PYR 水平检测 于入院当天抽取所有受检者空腹外周静脉血 3~5 mL,充分混匀后静置 30 min,使用离心机(Avanti JXN-30 型,美国贝克曼库尔特公司),以 3 500 r/min 转速、12 cm 半径,于 4 °C 条件下离心 10 min,取上清液,分装后于 -80 °C 冷冻保存待测。采用双抗体夹心法测定血清 caveolin-1、OPG 及 PYR 水平,并计算 OPG/PYR。使用电化学发光微粒子免疫分析仪(KS7041522 型,北京科思佳科技有限责任公司)测定血清 ANXA2 水平。试剂盒信息如下:caveolin-1 试剂盒(上海博尔森生物科技公司,货号: BES-M40728)、ANXA2 试剂盒[艾比玛特医药科技(上海)公司,货号: AB-W10935A]、OPG 试剂盒(武汉基因美生物,货号: JYM0879Hu)及 PYR 试剂盒(上海信裕生物技术公司,货号: xy-E10894)。严格按照说明书步骤进行加样、温育、洗涤、显色等操作。

1.3 观察指标 (1)比较 2 组基线资料、传统骨代谢

标志物(β -CTX、TRACP-5b、P I NP)、血清 caveolin-1、ANXA2 水平及 OPG/PYR;(2)分析脆性骨折患者血清 caveolin-1、ANXA2 水平及 OPG/PYR 与 BMD、传统骨代谢标志物的相关性;(3)分析老年 OP 患者发生脆性骨折的影响因素;(4)分析血清 caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 辅助诊断脆性骨折的价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料经 Shapiro-Wilk 检验,近似服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Pearson 相关分析脆性骨折患者血清 caveolin-1、ANXA2 水平及 OPG/PYR 与腰椎 BMD、股骨颈 BMD、传统骨代谢标志物的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析老年 OP 患者发生脆性骨折的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项血清学指标联合对老年 OP 患者发生脆性骨折的辅助诊断效能,采用 DeLong 检验比较曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组基线资料、传统骨代谢标志物水平比较 骨折组腰椎 BMD、股骨颈 BMD 及 P I NP 水平低于未骨折组, β -CTX、TRACP-5b 水平高于未骨折组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组在性别、年龄、BMI、雌激素使用史、吸烟史、饮酒史、跌倒史、基础疾病等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组基线资料、传统骨代谢标志物[n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 n(%)]

| 组别 | n | 性别(男/女) | 年龄(岁) | BMI(kg/m ²) | 腰椎 BMD(g/cm ²) | 股骨颈 BMD(g/cm ²) | β -CTX(ng/mL) | |
|------------|-----|---------|------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------|--|
| 骨折组 | 100 | 50/50 | 68.68±3.41 | 22.56±1.23 | 0.53±0.16 | 0.49±0.14 | 1.14±0.34 | |
| 未骨折组 | 106 | 50/56 | 68.15±4.13 | 22.71±1.02 | 0.77±0.22 | 0.68±0.20 | 0.76±0.23 | |
| χ^2/t | | 0.165 | 1.002 | -0.955 | -8.910 | -7.856 | 9.443 | |
| P | | 0.685 | 0.317 | 0.341 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | |

| 组别 | n | TRACP-5b (U/L) | P I NP(ng/mL) | 雌激素使用史 | | 吸烟史 | | 饮酒史 | |
|------------|-----|----------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | 有 | 无 | 有 | 无 | 有 | 无 |
| 骨折组 | 100 | 3.35±1.04 | 24.44±7.35 | 15(15.00) | 85(85.00) | 45(45.00) | 55(55.00) | 30(30.00) | 70(70.00) |
| 未骨折组 | 106 | 2.28±0.71 | 32.31±9.64 | 9(8.49) | 97(91.51) | 43(40.57) | 63(59.43) | 27(25.47) | 79(74.53) |
| χ^2/t | | 8.667 | -6.560 | 2.118 | | 0.413 | | 0.527 | |
| P | | <0.001 | <0.001 | 0.146 | | 0.520 | | 0.468 | |

| 组别 | n | 跌倒史 | | 基础疾病 | | | | OP 病情程度 | |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 有 | 无 | 糖尿病 | 冠心病 | 高血压 | 脑卒中 | 轻度 | 中度 |
| 骨折组 | 100 | 35(35.00) | 65(65.00) | 38(38.00) | 20(20.00) | 33(33.00) | 18(18.00) | 38(38.00) | 62(62.00) |
| 未骨折组 | 106 | 30(28.30) | 76(71.70) | 37(34.91) | 17(16.04) | 32(30.19) | 20(18.87) | 48(45.28) | 58(54.72) |
| χ^2/t | | 1.067 | | 0.213 | 0.548 | 0.188 | 0.026 | 1.122 | |
| P | | 0.301 | | 0.645 | 0.459 | 0.664 | 0.872 | 0.289 | |

2.2 2 组血清 caveolin-1、ANXA2 水平及 OPG/PYR 比较 骨折组血清 caveolin-1 水平、OPG/PYR 低于未骨折组,血清 ANXA2 水平高于未骨折组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 相关性分析 脆性骨折患者血清 caveolin-1 水平、OPG/PYR 与腰椎 BMD、股骨颈 BMD、P I NP 呈正相关($P < 0.05$),与 β -CTX、TRACP-5b 呈负相关($P < 0.05$);血清 ANXA2 水平与腰椎 BMD、股骨颈 BMD、P I NP 呈负相关($P < 0.05$),与 β -CTX、TRACP-5b 呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组血清 caveolin-1、ANXA2 水平及 OPG/PYR 比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | caveolin-1 (ng/mL) | ANXA2 (pg/mL) | OPG/PYR |
|----------|----------|-----------------------|------------------|-------------|
| 骨折组 | 100 | 11.01 ± 3.31 | 25.51 ± 7.60 | 0.62 ± 0.18 |
| 未骨折组 | 106 | 15.80 ± 4.74 | 17.84 ± 5.38 | 0.83 ± 0.26 |
| <i>t</i> | | -8.363 | 8.397 | -6.702 |
| <i>P</i> | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表 3 脆性骨折患者血清 caveolin-1、ANXA2 水平及 OPG/PYR 与腰椎 BMD、股骨颈 BMD、传统骨代谢标志物的相关性

| 项目 | caveolin-1 | | ANXA2 | | OPG/PYR | |
|--------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| 腰椎 BMD | 0.600 | <0.001 | -0.689 | <0.001 | 0.624 | <0.001 |
| 股骨颈 BMD | 0.602 | <0.001 | -0.674 | <0.001 | 0.618 | <0.001 |
| P I NP | 0.411 | <0.001 | -0.405 | <0.001 | 0.464 | <0.001 |
| β -CTX | -0.430 | <0.001 | 0.419 | <0.001 | -0.455 | <0.001 |
| TRACP-5b | -0.418 | <0.001 | 0.438 | <0.001 | -0.426 | <0.001 |

2.4 老年 OP 患者发生脆性骨折的影响因素分析 以老年 OP 患者是否发生脆性骨折(是 = 1, 否 = 0)为因变量, caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR、P I NP、 β -CTX、TRACP-5b、腰椎 BMD 及股骨颈

BMD 为自变量(均为实测值,原值录入)进行多因素 Logistic 回归。根据 2.3 结果可知 caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 与腰椎 BMD 及股骨颈 BMD 之间的相关系数 $|r|$ 均 > 0.6 ,提示自变量间存在较强的相关性,可能导致多重共线性。进一步采用多重共线性检验发现,腰椎及股骨颈 BMD 的容忍度均 < 0.2 ,方差膨胀因子 > 10 ,认为存在多重共线性,因此予以剔除,见表 4。结果显示, caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR、P I NP、 β -CTX、TRACP-5b 均为老年 OP 发生脆性骨折的影响因素($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 与传统骨代谢标志物辅助诊断脆性骨折的效能比较 以老年 OP 患者是否发生脆性骨折(是 = 1, 否 = 0)为状态变量, caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR、P I NP、 β -CTX、TRACP-5b 为检验变量进行 ROC 曲线分析。分析结果显示, caveolin-1 + ANXA2 + OPG/PYR、P I NP + β -CTX + TRACP-5b 辅助诊断老年 OP 患者脆性骨折的 AUC 分别为 0.943、0.932,灵敏度分别为 87.50%、85.00%,特异度分别为 86.54%、87.82%。caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 联合诊断与传统标志物联合诊断的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z = 1.243, P > 0.05$)。见表 6。

表 4 多重共线性结果

| 自变量 | 容忍度 | 方差膨胀因子 |
|--------------|-------|--------|
| P I NP | 0.948 | 1.054 |
| β -CTX | 0.936 | 1.060 |
| TRACP-5b | 0.900 | 1.106 |
| caveolin-1 | 0.917 | 1.095 |
| ANXA2 | 0.927 | 1.070 |
| OPG/PYR | 0.946 | 1.064 |
| 腰椎 BMD | 0.053 | 18.868 |
| 股骨颈 BMD | 0.068 | 14.706 |

表 5 老年 OP 患者发生脆性骨折的影响因素分析

| 因素 | β | SE | Wald χ^2 | OR(95%CI) | <i>P</i> |
|--------------|---------|-------|---------------|--------------------|----------|
| P I NP | -0.290 | 0.086 | 11.401 | 0.748(0.632~0.885) | <0.001 |
| β -CTX | 0.659 | 0.185 | 12.708 | 1.934(1.346~2.779) | <0.001 |
| TRACP-5b | 0.672 | 0.169 | 15.817 | 1.958(1.406~2.727) | <0.001 |
| caveolin-1 | -0.213 | 0.043 | 24.472 | 0.808(0.743~0.879) | <0.001 |
| ANXA2 | 0.814 | 0.236 | 11.887 | 2.256(1.421~3.583) | <0.001 |
| OPG/PYR | -0.206 | 0.058 | 12.648 | 0.814(0.726~0.912) | <0.001 |
| 常数项 | 1.280 | 0.356 | 12.931 | - | <0.001 |

注: - 表示无此项。

表 6 caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 与传统骨代谢标志物辅助诊断脆性骨折的效能比较

| 指标 | AUC(95%CI) | 最佳截断值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数 | P |
|--------------------------|--------------------|-------------|--------|--------|-------|--------|
| caveolin-1 | 0.807(0.745~0.860) | 12.73 ng/mL | 72.50 | 76.92 | 0.494 | <0.001 |
| ANXA2 | 0.788(0.724~0.843) | 24.36 pg/mL | 60.00 | 85.26 | 0.453 | <0.001 |
| OPG/PYR | 0.769(0.703~0.826) | 0.72 | 80.00 | 66.67 | 0.467 | <0.001 |
| caveolin-1+ANXA2+OPG/PYR | 0.943(0.900~0.971) | — | 87.50 | 86.54 | 0.740 | <0.001 |
| P I NP | 0.786(0.722~0.841) | 26.63 ng/mL | 72.50 | 74.36 | 0.469 | <0.001 |
| β-CTX | 0.788(0.724~0.843) | 1.05 ng/mL | 72.50 | 82.69 | 0.552 | <0.001 |
| TRACP-5b | 0.797(0.734~0.851) | 2.98 U/L | 72.50 | 75.64 | 0.481 | <0.001 |
| P I NP+β-CTX+TRACP-5b | 0.932(0.887~0.963) | — | 85.00 | 87.82 | 0.728 | <0.001 |

注：—表示无数据。

3 讨 论

近年来,我国老年 OP 发病率居高不下,并呈升高趋势^[9-10]。若未接受及时、有效干预,老年 OP 患者易发生脆性骨折,甚至导致残疾、死亡^[11]。本研究结果显示,206 例老年 OP 患者脆性骨折发生率达 48.54%(100 例),由此可见,加强对脆性骨折的早期识别及防治工作已极为重要。探寻相关无创、准确性较高的辅助诊断指标,对及时判别脆性骨折高危状态、指导临床防控决策具有重要意义。

BMD 是临床评估骨强度的关键指标,BMD 下降可提示骨组织含骨量下降,椎体骨小梁数量减少,但 BMD 结果具有一定滞后性,临床实践中,BMD 测量对于监测短期内的骨量变化不够敏感,且无法全面反映骨微结构的改变^[12]。P I NP 是传统的骨代谢标志物,可反映破骨活动与骨骼重建动态变化,其血清水平下降可有效反映骨质流失,并可提示脆性骨折易感性增加^[13]。本研究结果显示,骨折组腰椎 BMD、股骨颈 BMD、P I NP 及血清 caveolin-1 水平低于未骨折组,提示 caveolin-1、BMD、P I NP 与老年 OP 患者发生脆性骨折密切相关。caveolin-1 是信号转导的重要靶点,通过激活 Wnt/β-catenin 等成骨关键通路,参与骨代谢过程,在骨生长发育过程中具有重要作用:一方面,caveolin-1 可调控成骨蛋白的活性,促进间充质细胞和成骨细胞的有丝分裂,加速成骨细胞分化成熟;另一方面,caveolin-1 可参与破骨细胞细胞膜上三磷酸腺苷结合盒转运体介导的胆固醇流出,并可负性调节一氧化氮合成,进而加速破骨细胞凋亡,抑制骨吸收,改善 OP 患者骨形成与骨吸收失衡状态,故其血清水平下降可提示脆性骨折发生风险较高^[14-16]。本研究相关性分析结果显示,脆性骨折患者血清 caveolin-1 水平与腰椎 BMD、股骨颈 BMD、P I NP 呈正相关,与 β-CTX、TRACP-5b 呈负相关,进一步支持了上述结论。究其原因,caveolin-1 低表达对成骨分化生长因子的调节作用减弱,对骨形成的促进作用及

骨吸收抑制作用减弱,患者骨质持续流失,骨量逐步减少,可表现为 BMD、P I NP 下降,脆性骨折发生风险升高^[17]。

本研究结果显示,ANXA2 是老年 OP 患者发生脆性骨折的影响因素。ANXA2 为膜结合蛋白,是纤溶酶原及其激活物的共同受体,具有钙依赖性,在 OP 发生及病理机制中起关键作用:其一,ANXA2 可刺激外周血单个核细胞(PBMC)基质穿透性增加,促进 PBMC 向骨吸收部位迁移与聚集;其二,大量 PBMC 可释放 ANXA2,骨细胞外 ANXA2 水平迅速升高,骨吸收部位的跨内皮迁移增强,进一步促进血液中 PBMC 向该部位迁移,该部位破骨细胞前体池持续扩大,最终导致破骨细胞过度活化,骨吸收增加,脆性骨折风险增高^[18-19]。本研究相关性分析显示,脆性骨折患者血清 ANXA2 水平与腰椎 BMD、股骨颈 BMD、P I NP 水平呈负相关,与 β-CTX、TRACP-5b 水平呈正相关。刘东欣等^[20]发现绝经后 OP 患者血清 ANXA2 水平显著升高,与本研究骨折组患者 ANXA2 水平升高的结果相互印证。值得注意的是,ANXA2 已被证实为 caveolin-1 相互作用蛋白,通过招募特定配体可共同参与调控骨吸收,当二者表达异常,可通过加剧破骨、抑制成骨的双重途径,进一步破坏骨稳定性,使骨微结构恶化,最终可协同导致骨脆性增加,骨折风险提高^[21]。

本研究结果显示,血清 OPG/PYR 与老年 OP 患者脆性骨折有关。OPG 作为分泌型糖蛋白,是骨代谢的关键调节因子,其主要功能是作为核因子-κB 受体活化因子配体(RANKL)的诱饵受体,通过高亲和力结合 RANKL,阻断其与破骨细胞前体上的受体结合,进而可抑制破骨细胞的分化、存活与骨吸收,是维持骨稳态、减少骨质流失的重要保护性因子^[22]。骨吸收过程中的胶原可被降解、产生 PYR,PYR 作为胶原纤维交联产物,主要由 I 型胶原分子组成,因其结构稳定且不被机体代谢再利用,故其表达不受胶原降解

及饮食等因素干扰,可直接、有效反映骨吸收情况,是反映 BMD 变化的高度敏感指标^[23]。二者比值 OPG/PYR 下降可提示 OP 患者破骨细胞与成骨细胞间的稳态进一步失衡,骨质流失加重,发生脆性骨折风险增加。本研究发现,脆性骨折患者血清 OPG/PYR 与腰椎 BMD、股骨颈 BMD、P I NP 呈正相关,与 β -CTX、TRACP-5b 水平呈负相关。分析原因:发生脆性骨折的患者 BMD、P I NP 持续降低,受炎症等多种因素影响,持续消耗 OPG,且消耗量大于生成量,难以抑制骨质流失,而骨吸收不断生成、积聚 PYR,致使 OPG/PYR 逐渐减小^[24-25]。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 及传统骨代谢标志物均对老年 OP 患者发生脆性骨折具有一定辅助诊断价值 ($AUC > 0.7$)。caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 联合诊断的 AUC 与传统标志物联合诊断的 AUC 比较,无明显差异,提示 caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 也可作为辅助诊断脆性骨折的潜在指标。推测与 caveolin-1、ANXA2、OPG/PYR 在骨代谢中的协同调控作用有关:caveolin-1 通过小凹结构募集 ANXA2,共同调控破骨细胞的膜动力学,从而影响骨吸收,ANXA2 高表达可加速骨吸收,并竞争性消耗 OPG,抑制成骨细胞功能,致使 OPG/PYR 下降,caveolin-1 低表达可增强破骨细胞活性,抑制骨形成,OPG/PYR 降低进一步激活破骨细胞活性,骨质持续流失,形成恶性循环,增加脆性骨折发生风险^[26-27]。血清学检测具有操作简便、无创、费用低、可重复性好等优势,患者及医师接受度均较高,建议临床将血清 caveolin-1、ANXA2 及 OPG/PYR 作为老年 OP 患者常规检测项目,并结合 BMD 等临床指标,有助于早期识别脆性骨折高危人群,并可指导临床及时优化治疗方案,对改善患者预后、降低脆性骨折发生率具有重要意义。

综上所述,血清 caveolin-1、ANXA2 及 OPG/PYR 均与老年 OP 患者发生脆性骨折有关,联合检测对脆性骨折具有较高的辅助诊断价值,可为临床识别脆性骨折提供参考,并可为临床选择合理治疗方案提供决策支持。本研究的局限性在于:首先,这是一项单中心研究,样本可能存在选择偏倚;其次,由于研究设计,未设立非 OP 组。未来有待开展多中心研究,纳入非 OP 患者,构建机器学习算法对多模型进行对比分析,进一步验证研究结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 叶国裕:撰写文章;胡维稳、尹本敬:收集分析数据;谢元洋、段星辰:文献调研与整理;李艺芸、余谨灵:实验评估;李卓纹、顾海潮:审校文章。

参考文献

- [1] AIBAR-ALMAZÁN A, VOLTES-MARTÍNEZ A, CASTELLOTE-CABALLERO Y, et al. Current status of the diagnosis and management of osteoporosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16):9465.
- [2] CLARK P, CALÓ M, TORRES-NARANJO J F, et al. Osteoporosis and fragility fractures in Mexico: a call to action[J]. *Arch Med Res*, 2024, 55(7):103062.
- [3] KHAN A A, SLART R, ALI D S, et al. Osteoporotic fractures: diagnosis, evaluation, and significance from the international working group on DXA best practices[J]. *Mayo Clin Proc*, 2024, 99(7):1127-1141.
- [4] SINGH S, DUTTA S, KHASBAGE S, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(1):1-12.
- [5] VALLS M D, SOLDADO M, ARASA J, et al. Annexin a2-mediated plasminogen activation in endothelial cells contributes to the proangiogenic effect of adenosine a2a receptors [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:654104.
- [6] 姚华龙. PTH、CRP、OPG/PYR 比值在老年骨质疏松症中的临床意义[J]. *检验医学*, 2022, 37(12):1146-1150.
- [7] ATILANO-MIGUEL S, BARBOSA-CORTÉS L, ORTIZ-MUÑIZ R. Duchenne muscular dystrophy: RANK/RANKL/OPG (receptor activator of nuclear factor-kB/RANK ligand/osteoprotegerin) system and glucocorticoids[J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2022, 79(5):275-283.
- [8] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(12):1541-1567.
- [9] LEBOFF M S, GREENSPAN S L, INSOGNA K L, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(10):2049-2102.
- [10] PALACIOS S. Medical treatment of osteoporosis[J]. *Climacteric*, 2022, 25(1):43-49.
- [11] REID I R, BILLINGTON E O. Drug therapy

- for osteoporosis in older adults [J]. *Lancet*, 2022, 399(10329):1080-1092.
- [12] MATSUMOTO T, SONE T, SOEN S, et al. Abaloparatide increases lumbar spine and hip BMD in Japanese patients with osteoporosis: the phase 3 ACTIVE-J study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(10):e4222-e4231.
- [13] KASHII M, KAMATANI T, NAGAYAMA Y S, et al. Baseline serum PINP level is associated with the increase in hip bone mineral density seen with Romosozumab treatment in previously untreated women with osteoporosis[J]. *Osteop Int*, 2023, 34(3):563-572.
- [14] SHI C G, SUN B, WU H Q, et al. Dysfunction of caveolae-mediated endocytic T β RI degradation results in hypersensitivity of TGF- β /Smad signaling in osteogenesis imperfecta[J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38(1):103-118.
- [15] PANG L W, CUI M Y, WU S D, et al. Cav-1 regulates the bile salt export pump on the canalicular membrane of hepatocytes by PKC α -associated signalling under cholesterol stimulation[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(3):e18110.
- [16] LI Y Y, LIU B W, ZHAO T T, et al. Comparative study of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells and brain endothelial cells attenuating blood-brain barrier permeability via regulating Caveolin-1-dependent ZO-1 and Claudin-5 endocytosis in acute ischemic stroke[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1):70.
- [17] 移植, 詹红伟, 王耀斌, 等. Caveolin-1 介导流体剪切应力调控 MC3T3-E1 成骨细胞增殖和凋亡[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(34):5440-5445.
- [18] URAL O, KIRATLI H E, SÜMER Ş, et al. Evaluation of annexin-1 (ANXA-1), annexin-2 (ANXA-2) and bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) serum levels in patients followed up with a diagnosis of COVID-1 [J]. *Mikrobiyol Bul*, 2022, 56(1):25-35.
- [19] PENG Y, XIONG R P, WANG B, et al. The essential role of angiogenesis in adenosine 2a receptor deficiency-mediated impairment of wound healing involving c-Ski via the ERK/CREB pathways [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(11):4532-4550.
- [20] 刘东欣, 江琴, 俞柯臻. 绝经后骨质疏松症患者血清维生素 D 和膜联蛋白 A2 水平变化及其临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(2):208-211.
- [21] 张弛. 血管内皮细胞衰老通过 ANXA2 损伤 TRPV4 依赖的血管舒张[D]. 无锡:江南大学, 2022.
- [22] HUANG X, LI Y X, LIAO H, et al. Research advances on stem cell-derived extracellular vesicles promoting the reconstruction of alveolar bone through RANKL/RANK/OPG pathway [J]. *J Funct Biomater*, 2023, 14(4):193.
- [23] YANG L, ZHANG Q, YANG Y L, et al. PYR-41, an inhibitor of ubiquitin-activating enzyme E1, attenuates 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in mice[J]. *FASEB J*, 2023, 37(10):e23210.
- [24] EID R, ABDELSALAM M, FATHY A A, et al. Bone mineral density in Egyptian children with juvenile idiopathic arthritis: possible correlation to serum RANKL/osteoprotegerin (OPG) ratio and OPG gene polymorphisms [J]. *Pediatr Rheumatol*, 2023, 21(1):58.
- [25] 韩苗苗, 申丽娜, 马胜南, 等. 不同程度老年骨质疏松患者血清 BALP、OPG/PYR 比值变化及其与骨密度、骨折发生的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(5):975-978.
- [26] 韩一旦, 张海凤, 许云腾, 等. 淫羊藿苷通过 caveolin-1/Hippo 信号通路促进 BMSCs 成骨分化改善骨代谢紊乱的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(3):600-608.
- [27] DONG R, LI M H, GU X F, et al. The surface protein Gbp of *Fusobacterium nucleatum* inhibits osteogenic differentiation by inactivating the Wnt/ β -catenin pathway via binding to Annexin A2[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1):540.

(收稿日期:2025-08-25 修回日期:2025-12-21)

(编辑:廖薇薇 熊欣然)