

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.08.009

绝经后骨质疏松性椎体压缩骨折的预测模型 和 Nomogram 图的建立*

马 季^{1,2}, 智晓东^{1,2}, 王 浩^{1,2}, 王 伟^{1,2,3△}

1. 锦州医科大学附属第一医院骨科, 辽宁锦州 121000; 2. 辽宁省医学组织工程重点实验室, 辽宁锦州 121000; 3. 锦州医科大学骨外科学研究所, 辽宁锦州 121000

摘 要:目的 探讨绝经后老年女性发生骨质疏松性椎体压缩骨折(OVCFs)的相关危险因素, 开发并验证骨折风险预测模型和 Nomogram 图(诺模图)。方法 选取 2020 年 9 月至 2022 年 3 月在锦州医科大学附属第一医院就诊的 331 例女性骨质疏松症患者作为研究对象, 根据是否合并椎体压缩性骨折分为骨折组(169 例)和非骨折组(162 例)。收集两组患者临床基线资料, 包括年龄、体质量指数、跌倒史、骨折史、吸烟史、饮酒史、日常活动 <30 min、腰椎骨密度(BMD)、股骨 BMD 及实验室检查结果。采用电化学发光法检测骨转换标志物: I 型胶原氨基端肽(PINP)、I 型胶原羧基端肽(CTX)、25-羟基维生素 D[25(OH)D]、骨碱性磷酸酶和骨钙素 N 端片段; 骨代谢相关指标: 钙、磷和甲状旁腺素。采用单因素分析、多因素 Logistic 回归分析, 筛选独立危险因素, 建立预测模型和诺模图。计算 C 指数(C-index 值)、受试者工作特征曲线下面积(AUC); 绘制校准图和决策曲线判断模型区分度、校准度和临床实用性。结果 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 患者年龄($OR=1.110$)、跌倒史($OR=1.828$)、日常活动 <30 min($OR=1.878$)、腰椎 BMD($OR=1.789$)、CTX($OR=1.004$)、PINP($OR=1.250$)水平升高是 OVCFs 发生的独立危险因素($P<0.05$); 25(OH)D($OR=0.866$)水平升高是 OVCFs 发生的保护因素($P<0.05$)。预测模型 AUC=0.867, 灵敏度和特异度分别为 0.858、0.728。预测模型和 Bootstrap 内部验证的 C-index 值分别为 0.867、0.870。结论 年龄、腰椎 BMD、跌倒史、日常活动 <30 min 和血清 CTX、PINP 水平升高将增加绝经后老年女性 OVCFs 发生的风险。诺模图可以准确、方便地对绝经后 OVCFs 发生的风险进行预测, 为临床诊治提供理论依据及相应措施。

关键词: 预测模型; 骨质疏松症; 椎体压缩性骨折; 骨转换标志物; Nomogram 图

中图法分类号: R683.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)08-1057-07

Establishment of prediction model and Nomogram for postmenopausal osteoporotic vertebral compression fractures*

MA Ji^{1,2}, ZHI Xiaodong^{1,2}, WANG Hao^{1,2}, WANG Wei^{1,2,3△}

1. Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China; 2. Liaoning Provincial Key Laboratory of Medical Tissue Engineering, Jinzhou, Liaoning 121000, China; 3. Institute of Orthopaedic Sciences, Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China

Abstract: Objective To analyze the related risk factors for osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs) in postmenopausal elderly women and to test prediction model and Nomogram evaluation tool for OVCFs. **Methods** 331 female patients with osteoporosis who visited the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University from September 2020 to March 2022 were selected as the study subjects. All eligible patients were divided into fracture group (169 cases) and non fracture group (162 cases) according to whether there was vertebral compression fracture. Clinical baseline data were collected for both groups of patients, including age, body mass index, history of falls, fracture history, smoking history, drinking history, daily activity <30 minutes, lumbar bone mineral density (BMD), femoral BMD, and laboratory examination results. The markers of bone turnover were detected by electrochemiluminescence method: type I collagen amino terminal peptide (PINP), type I collagen carboxy terminal peptide (CTX), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], bone alkaline phosphatase, and N-terminal fragment of osteocalcin; Related indicators of bone metabo-

* 基金项目: 锦州医科大学校企合作基金项目(2020002)。

作者简介: 马季, 男, 在读硕士, 主要从事脊柱创伤相关研究。△ 通信作者, E-mail: weiwang_ly2022@163.com。

lism; calcium, phosphorus, and parathyroid hormone. Single factor analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to screen independent risk factors and establish prediction models and nomographs. The C index and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) were calculate. Calibration charts and decision curves to determine model differentiation, calibration, and clinical applicability were drawn. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that the patient's age ($OR=1.110$), history of falls ($OR=1.828$), daily activities <30 min ($OR=1.878$), elevated levels of lumbar spine BMD ($OR=1.789$), CTX ($OR=1.004$), PINP ($OR=1.250$) were independent risk factors for the happening of OVCFs ($P<0.05$), and $25(OH)D$ ($OR=0.866$) levels were independent protective factors for fracture ($P<0.05$), and they were statistically significant. The model AUC value was 0.867 and the sensitivity and specificity were 0.858 and 0.728, and the optimal cutoff value was 0.566. The C-index values for the prediction model and Bootstrap internal validation are 0.867 and 0.870, respectively. **Conclusion** Age, lumbar BMD, history of falls, daily activity <30 minutes, and elevated serum CTX, PINP, and $25(OH)D$ levels increase the risk of OVCFs in postmenopausal elderly women. The Nomogram can conveniently predict the risk of vertebral fracture in OVCFs osteoporosis patients and provide theoretical basis and corresponding measures for clinical diagnosis and treatment.

Key words: predictive models; osteoporosis; vertebral compression fractures; bone turnover markers; Nomogram

骨质疏松作为常见的全身性骨骼疾病,其特征是骨量减少和骨组织微结构破坏,最终导致骨脆性和骨折风险增加^[1]。骨质疏松性椎体压缩骨折(OVCFs)是最常见的骨质疏松骨折类型,其发生数量几乎与髌部、桡骨骨折的总和一样多^[2-3]。50 岁以上发生骨质疏松性骨折的女性占 $1/3$ ^[4]。有研究表明,中国中老年人骨质疏松患病率为 23%,预计到 2050 年将有 599 万患者^[5-7]。目前,预测骨折的方法主要是基于骨密度(BMD)和包含某些临床风险因素的计算器(FRAX、QFRACTURE、Garvan 列线图)。然而,相关研究表明,不能通过 BMD 识别全部骨折风险^[8]。KANIS 等^[9]研究发现,骨的强度和脆性还受骨转换标志物(BTM)的影响。所以,有研究者认为 BTM 可作为骨质疏松性骨折诊断和预后监测的重要指标并作为预测骨折方法的补充^[10]。但是,使用 BTM 预测骨折尚存在不同观点^[11]。目前,大多数研究聚焦于髌部、桡骨骨折的风险预测,仅有少部分研究针对椎体骨折进行单独预测^[12]。本研究通过收集绝经后骨质疏松症患者临床基线资料、BTM 和实验室检查结果,探讨影响绝经后 OVCFs 发生的相关危险因素,建立绝经后 OVCFs 的预测模型和 Nomogram 图(诺模图)。通过采取合理的干预措施,预防和降低骨折发生的风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 9 月至 2022 年 3 月在锦州医科大学附属第一医院就诊的 331 例女性骨质疏松症患者作为研究对象,根据是否合并椎体压缩性骨折分为骨折组和非骨折组。骨折组 169 例,其中胸椎骨折 65 例,腰椎骨折 104 例;平均年龄 $(75.96 \pm$

$7.98)$ 岁。非骨折组 162 例,平均年龄 (71.61 ± 4.48) 岁。纳入标准:(1)年龄 >50 岁的绝经后妇女;(2)所有骨折患者均为低能量或非暴力所致的椎体骨折,不包括其他部位的骨折;(3)所有患者均按照诊断标准确诊为骨质疏松症;(4)所有骨折组患者均经 X 线片及 CT 影像学检查确诊为骨折,所有骨折患者均存在轻中度腰背痛,均需入院行保守或手术治疗,非骨折组患者均为首次门诊就诊并确诊为骨质疏松症;(5)所有骨折患者均在伤后 7 d 内入院治疗。排除标准:(1)不能耐受相关检查的严重心、肺、肾疾病患者;(2)患有甲状腺功能亢进症、库欣综合征、多发性骨髓瘤或佩吉特骨病的患者;(3)长期使用激素、化疗药物或芳香酶抑制剂的患者;(4)由诸如交通事故和高处坠落伤害的高度创伤引起的骨折,以及先前经历过抗骨质疏松治疗的患者;(5)由转移性或原发性骨肿瘤引起的病理性骨折患者;(6)骨折发生 7 d 后入院治疗的患者。骨质疏松症诊断按照我国骨质疏松症诊断标准^[13],符合以下 3 项之一者即可确诊:(1)髌部或椎体脆性骨折;(2)双能 X 线吸收仪(DXA)测量的中轴骨 BMD 或桡骨远端 $1/3$ BMD 的 T-值 ≤ -2.5 ;(3)BMD 测量符合低骨量 $(-2.5 < T\text{-值} < -1.0)$ 且发生了肱骨近端、骨盆或前臂远端脆性骨折。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 本研究通过医院信息系统收集所有患者临床基线资料,包括年龄、体质指数(BMI)、跌倒史、骨折史、吸烟史、饮酒史、日常活动 <30 min。

1.2.2 指标检测 所有患者入院当晚禁食水,次日清晨空腹抽取静脉血 3 mL。门诊首诊患者空腹抽取静脉血 3 mL。所有标本送至检验科进行测定。钙

(Ca)、磷(P)和甲状旁腺素(PTH)采用普通生化法测定; I 型胶原氨基端肽(PINP)、I 型胶原羧基端肽(CTX)、25-羟基维生素 D[25(OH) D]、骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素 N 端片段(N-MID)采用电化学发光法测定。检测时使用罗氏公司生产的试剂盒,标本离心 5 min,取上层血清采用罗氏公司生产的 Cobase601 自动分析仪检测,并在质量控制后读取数据。使用 DXA 对腰椎和股骨 BMD 进行测量,测量前进行仪器质量控制。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件和 R Studio 软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析将差异有统计学意义的指标纳入模型并绘制诺模图。应用 R Studio 软件计算受试者工作特征曲线下面积(AUC)和 C 指数(C-index 值)来评估模型的区分度;绘制校准曲线评估模型的一致性;绘制决策曲线评估模型的临床净获益率;内部验证采取 Bootstrap 验证方法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基线资料比较 骨折组和非骨折组患者 BMI、股骨 BMD 及有骨折史、吸烟史、饮酒史比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);骨折组患者年龄、腰椎 BMD 及有跌倒史和日常活动 < 30 min 比例均高于非骨折组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血清学指标水平比较 骨折组和非骨折组患者 BALP、N-MID、Ca、P 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);骨折组患者 CTX、PINP 和 PTH 水平均高于非骨折组,25(OH)D 水平低于非骨折组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 纳入单因素分析中差异有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,患者年龄、有跌倒史、日常活动 < 30 min 比例、腰椎 BMD、CTX、PINP 水平升高是 OVCFs 发生的独立危险因素($P < 0.05$),且水平越高发生骨折的风险越大;25(OH)D 水平升高是 OVCFs 发生的保护因素($P < 0.05$),且水平越高发生骨折的风险越小。见表 3。

表 1 两组患者基线资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	跌倒史	骨折史
骨折组	169	75.96±7.98	22.60±2.73	88(52.1)	42(24.9)
非骨折组	162	71.61±4.48	22.14±3.19	65(40.1)	30(18.5)
<i>t</i> / χ^2		6.08	1.40	4.75	1.95
<i>P</i>		<0.01	0.16	0.03	0.16

组别	<i>n</i>	吸烟史	饮酒史	日常活动<30 min	腰椎 BMD	股骨 BMD
骨折组	169	58(34.3)	50(29.6)	80(47.3)	-2.96±0.58	-3.07±0.64
非骨折组	162	59(36.4)	48(29.6)	57(35.2)	-3.10±0.55	-2.98±0.51
<i>t</i> / χ^2		0.16	0.00	5.03	2.16	-1.53
<i>P</i>		0.69	0.99	0.03	0.03	0.12

表 2 两组患者血清学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CTX(pg/mL)	PINP(ng/mL)	25(OH)D(ng/mL)	BALP(μg/mL)
骨折组	169	837.49±70.67	80.15±4.63	20.49±5.91	19.97±1.69
非骨折组	162	815.55±81.62	75.44±4.72	24.96±5.20	19.82±1.36
<i>t</i>		2.62	9.17	-6.97	0.89
<i>P</i>		0.01	<0.01	<0.01	0.37

组别	<i>n</i>	N-MID(ng/mL)	PTH(pg/mL)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)
骨折组	169	23.04±4.58	50.14±10.48	2.34±0.19	1.33±0.37
非骨折组	162	23.57±5.33	46.46±11.02	2.35±0.14	1.27±0.33
<i>t</i>		-0.98	3.12	-0.32	1.62
<i>P</i>		0.33	<0.01	0.75	0.11

2.4 建立 Logistic 模型并绘制诺模图 将多因素 Logistic 回归分析中差异有统计学意义的指标纳入模型并绘制诺模图。将上述变量相关系数带入公式,得到绝经后女性发生 OVCFs 风险的概率: $P = -23.684 + 0.104X_{\text{年龄}} - 0.582X_{\text{腰椎BMD}} - 0.603$

$X_{\text{跌倒史}} - 0.630X_{\text{日常}<30\text{ min}} + 0.004X_{\text{CTX}} + 0.223X_{\text{PINP}} - 0.144X_{25(\text{OH})\text{D}}$ 。将诺模图每项预测因素获得的分数相加计算总分,最终得到绝经后发生 OVCFs 风险的概率。见图 1。

表 3 多因素 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
年龄	0.104	0.023	20.264	1.110(1.060~1.162)	<0.01
跌倒史	0.603	0.288	4.375	1.828(1.039~3.218)	0.04
日常活动<30 min	0.630	0.301	4.379	1.878(1.041~3.388)	0.04
腰椎 BMD	0.582	0.268	4.717	1.789(1.058~3.023)	0.03
CTX	0.004	0.002	4.761	1.004(1.000~1.008)	0.03
PINP	0.223	0.033	46.203	1.250(1.172~1.332)	<0.01
25(OH)D	-0.144	0.028	27.158	0.866(0.820~0.914)	<0.01
PTH	0.023	0.013	2.926	1.023(0.997~1.050)	0.09

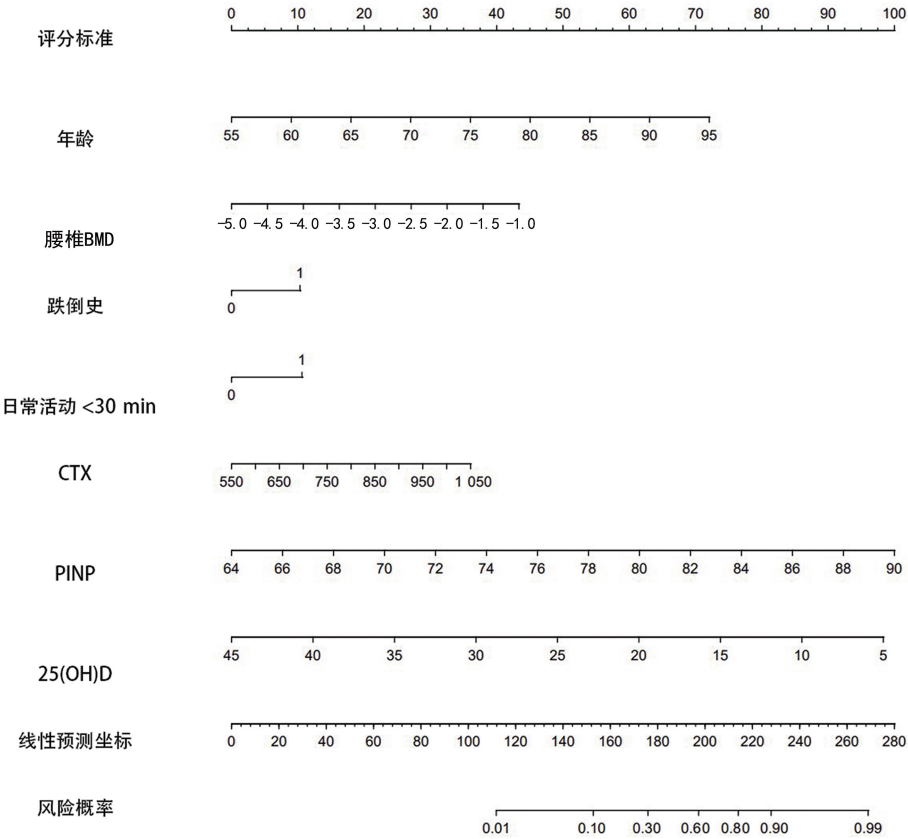


图 1 绝经后老年女性 OVCFs 的预测诺模图

2.5 模型验证 (1)对该预测模型进行 ROC 曲线分析,通过计算 AUC 和 C-index 值对模型的预测能力进行评估。预测模型 AUC=0.867,灵敏度和特异度分别为 0.858、0.728,最佳截断值为 0.566。预测模型和 Bootstrap 内部验证的 C-index 值分别为 0.867、0.870,表明模型有较高的诊断价值。(2)校准曲线中的粗虚线代表理想状态下模型的预测能力,实线代表

模型的实际性能,更贴合粗虚线代表模型具有良好的-一致性。(3)决策曲线主要用于评估模型临床净获益率,进而评估该模型的临床应用性。曲线横坐标代表风险阈值,纵坐标代表净获益率。由于本研究模型 ROC 曲线最佳截断值为 0.566,在该阈值下,本研究模型的决策曲线位于均发生骨折和均未发生骨折患者决策曲线右上方。见图 2。

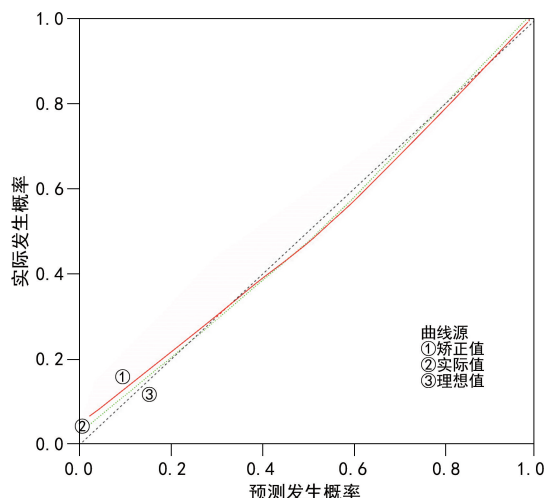


图 2 预测模型校准曲线

3 讨 论

诺模图已广泛应用于医学各领域,通过简洁明了的数字界面,更加精准地对相关疾病进行预测,从而帮助临床医生做出更好的决策和部署。尽管相关研究已经提出了骨质疏松性骨折的相关危险因素,但大多均以多部位骨折作为研究目标,仅将椎体骨折作为研究对象的预测模型少之又少。随着新生儿病死率降低和人类寿命延长,世界人口逐渐增加,大多数国家均面临人口老龄化的问题。骨质疏松症是最常见的全身性慢性病之一,对老年妇女的健康构成严重威胁。然而,影响骨折发生的危险因素很多,包括年龄、腰椎 BMD、CTX、PINP、跌倒史等。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、腰椎 BMD、跌倒史比例、日常活动 ≤ 30 min 比例和血清 CTX、PINP、25(OH)D 水平是绝经后 OVCFs 发生的影响因素($P < 0.05$)。本研究基于以上影响因素开发并验证了一种新型 OVCFs 风险预测模型和诺模图,该模型使用了 7 项容易获得的变量来预测绝经后 OVCFs 发生的风险。AUC、决策曲线和校准曲线提示该模型具有良好的准确性、判断能力和临床应用价值,能为患者提供一个相对便捷、准确的预测工具。

OVCFs 是全球关注的公共卫生问题,它会导致发病率、病死率上升,以及生活质量下降等严重后果^[14-16]。由于 OVCFs 对个人及社会经济负担的巨大影响,准确评估其风险对于确定干预措施的成本效益阈值至关重要^[1,17]。目前,FRAX[®]、QFRACTURE 和 Garvan 列线图等评估法对 OVCFs 均具有预测作用^[9-11]。然而,除 BMD 以外,其他工具均缺乏国际统一指南。相关研究表明,使用 BMD 预测 OVCFs 具有一定的局限性^[18]。由于绝经后妇女雌激素缺乏,增加了骨形成和吸收之间的失衡。骨形成不足以抵消再吸收的损失,进而引发骨质疏松性增加及骨折发生^[19]。所以,如何能够检测骨微观结构的变化成为临床需要

关注的问题。而 BTM 能够动态反映骨微结构的转换过程。

VASIKARAN 等^[20]研究发现,BTM 水平增加与骨丢失率和骨折风险增加有关。BTM 水平越高,骨折风险越大。此外,在对绝经后妇女的 BMD 进行调整后,这种趋势仍然明显。高 BTM 水平与骨折风险增加之间的关联主要见于椎骨和髌部骨折^[21]。IVASKA 等^[22]研究发现,骨转换标记物对短期内发生骨折的预测能力更强。因此,BTM 是评估骨折风险的潜在临床应用指标,BTM 大致分为两种:骨形成标志物和骨吸收标志物。国际骨质疏松症基金会与临床化学和实验室医学联合会^[20]提出了两种作为预测骨折风险的参考分析物,即 PINP 和 CTX。TIAN 等^[23]在一项前瞻性研究中发现,PINP 和 CTX 与骨折风险之间存在明显相关性。同样在一项基于亚洲人群的队列研究中,DAI 等^[24]研究发现,髌部骨折患者血清骨钙素、PINP、CTX 和 I 型胶原 N 末端肽水平均明显高于对照组,且与髌部骨折风险呈正相关。在一项基于女性人群的前瞻性研究中,IVASKA 等^[22]研究发现,较高的 CTX 水平与骨质疏松性骨折的风险相关,上述研究结果与本研究结果相同。本研究结果显示,骨折组患者 CTX、PINP 水平均高于非骨折组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,PINP 和 CTX 水平升高为 OVCFs 发生的独立危险因素。本研究结果提示,血清 PINP、CTX 在老年女性 OVCFs 预测中具有良好的应用价值。对于绝经后的老年女性患者,应定期进行门诊相关 BTM 指标检测。

维生素 D 是骨组织代谢的关键物质,它可以通过增加小肠的 Ca、P 吸收及骨盐沉积来促进骨钙化。GERDHEM 等^[25]研究发现,当维生素 D 水平低于 20 ng/mL 时,女性骨折风险增加。在一项基于亚洲人群的队列研究中,NAKAMURA 等^[26]研究发现,充足的维生素 D 水平与老年女性低椎体骨折发病率有关。WANG 等^[27]研究发现,血清 25(OH)D 和 PTH 水平与中老年男性和绝经后女性的 BMD 密切相关,且直接影响骨质疏松症的发生。低血清维生素 D 水平可能导致 PTH 水平升高,从而导致骨质流失。因此,25(OH)D 和 PTH 对预测老年女性骨质疏松性骨折具有一定临床意义,与上述研究结果相同。本研究结果显示,骨折组患者 25(OH)D 水平明显低于非骨折组,PTH 水平高于非骨折组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。且多因素 Logistic 回归分析结果显示,25(OH)D 水平升高是 OVCFs 发生的保护因素。所以,仅针对绝经后老年女性群体而言,确诊为骨质疏松症的患者应密切观察 25(OH)D 水平。

随着社会人口老龄化现象加剧,年龄增大早已被

确定为脆性骨折的一项危险因素^[18]。腰椎和股骨 BMD 同样被选为诊断骨质疏松症和预测骨折风险的参考指标,腰椎 T 评分已在临床实践中被广泛应用,并被普遍接受用于定义骨折风险增加的患者。本研究结果显示,骨折组患者年龄、腰椎 BMD 水平均高于非骨折组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、腰椎 BMD 水平升高是 OVCFs 发生的危险因素。随着年龄增加,脆性骨折的发生率也随之升高,应将腰椎 BMD 作为老年女性定期随访观察的主要指标。

本研究具有一定的局限性:(1)本研究是基于绝经后骨质疏松症患者,可能不适合于男性及其他类型的骨折患者。(2)本文样本量相对较少,可能存在一定的选择偏倚;临床资料来自锦州医科大学第一附属医院,缺乏与其他中心资料比较。(3)模型验证仅进行了数据的内部验证,无外部验证。因此,需要在更广泛的骨质疏松症人群中进行外部评估。应通过多中心研究和前瞻性研究对该模型进行优化,进一步提高模型的准确性,为未来临床应用提供高水平证据。

综上所述,本研究结果表明,年龄、有跌倒史、日常活动 <30 min、腰椎 BMD、CTX、PINP 水平升高可作为预测 OVCFs 发生的独立危险因素,上述指标水平升高提示绝经后 OVCFs 发生的风险增高。因此,可以比较准确地预测患有骨质疏松症的老年女性发生骨折的风险。本研究建立了一种绝经后 OVCFs 风险预测模型和诺模图,该模型具有相对较好的区分度、校准度和临床实用性。临床医生可以通过早期评估,对绝经后 OVCFs 发生的风险进行充分了解,为下一步诊治和医疗干预提供详细的方案,降低骨折的发生风险。

参考文献

- TELLA S H, GALLAGHER J C. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 142: 155-170.
- PISANI P, RENNA M D, CONVERSANO F, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact[J]. World J Orthop, 2016, 7(3): 171-181.
- KAMIMURA M, NAKAMURA Y, SUGINO N, et al. Associations of self-reported height loss and kyphosis with vertebral fractures in Japanese women 60 years and older: a cross-sectional survey[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29199.
- LIU J, CURTIS E M, COOPER C, et al. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(10): 1149-1164.
- WANG Y, TAO Y, HYMAN M E, et al. Osteoporosis in china[J]. Osteoporos Int, 2009, 20(10): 1651-1662.
- ZENG Q, LI N, WANG Q, et al. The prevalence of osteoporosis in China, a nationwide, multicenter DXA survey[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(10): 1789-1797.
- SI L, WINZENBERG T M, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(7): 1929-1937.
- JOHNELL O, KANIS J A, ODEN A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(7): 1185-1194.
- KANIS J A, MCCLOSKEY E V, JOHANSSON H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(1): 23-57.
- GARNERO P, DELMAS P D. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2004, 4(1): 50-63.
- MCCLOSKEY E V, VASIKARAN S, COOPER C. Official positions for FRAX® clinical regarding biochemical markers from joint official positions development conference of the international society for clinical densitometry and international osteoporosis foundation on FRAX®[J]. J Clin Densitom, 2011, 14(3): 220-222.
- VILACA T, GOSSKEL F, EASTELL R. Bone turnover markers: use in fracture prediction[J]. J Clin Densitom, 2017, 20(3): 346-352.
- 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: 2017[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 38(2): 127-150.
- BURGE R, DAWSON-HUGHES B, SOLOMON D H, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(3): 465-475.
- BLIUC D, NGUYEN N D, NGUYEN T V, et al. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(11): 2317-2324.
- JANISZEWSKA M, BARANSKA A, JEDRYCH T, et al. The impact of selected factors on acceptance of illness and life satisfaction among female residents of rural areas treated for osteoporosis[J]. Ann Agric Environ Med, 2019, 26(4): 592-599.
- KANIS J A, NORTON N, HARVEY N C, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in europe[J]. Arch Osteoporos, 2021, 16(1): 82.
- KANIS J A, JOHNELL O, ODEN A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(4): 385-397.
- KULAR J, TICKNER J, CHIM S M, et al. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level[J]. Clin Biochem, 2012, 45(12): 863-873. (下转第 1067 页)

芯片上探针有限,范围不如 CNV-Seq 技术广。每种技术都有其优势与局限性,各种技术联合检测是最理想的状态,但现实是患者会根据自己的经济情况只选择其一,这也是本研究的局限性,没有完全统计各种检测技术的检出率及漏检情况。通过累计更多的检测数据,希望可以进一步完善该研究。产前诊断方法多样化可以避免因检测方法局限而漏诊,完善出生缺陷二级预防。

综上所述,染色体异常(数目和结构)是造成自然流产和指征引产的主要原因,CNV-seq 作为新的分子检测技术,通过对染色体非整倍体问题及>5 Mb 的染色体微小拷贝数变异进行分析,可快速、有效地检测流产和引产组织的遗传学病因,对再次生育指导具有重要意义。

参考文献

[1] BIYIK I, ALBAYRAK M, KESKIN F. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in missed abortion[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2020, 42(5):235-239.

[2] GONG G F, YIN C X, HUANG Y Q. A survey of influencing factors of missed abortion during the two-child peak period[J]. J Obstet Gynaecol, 2021, 41(6):977-980.

[3] LI F X, XIE M J, QU S F, et al. Detection of chromosomal abnormalities in spontaneous miscarriage by low coverage next generation sequencing[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2):1269-1276.

[4] EDWARDS L, HUI L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies[J]. Semin Fetal Neo-

natal Med, 2018, 23(2):102-111.

[5] ACHIRON R, ADAMO L, KASSIF E. From screening chromosomal anomalies to early diagnosis of fetal malformations[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2020, 32(2):128-133.

[6] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5):405-424.

[7] VIOTTI M. Preimplantation genetic testing for chromosomal abnormalities:aneuploidy, mosaicism, and structural rearrangements[J]. Genes (Basel), 2020, 11(6):602.

[8] QU S Z, SHI P L, ZHANG T Y, et al. Application of CNV-seq and chromosomal karyotyping in the prenatal diagnosis for carriers of balanced translocations[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2022, 39(4):366-369.

[9] LIU Y D, WU L Q. Application of next-generation sequencing technology in prenatal screening and diagnosis[J]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2021, 55(9):1037-1042.

[10] FOSTER A, ZACHARIOU A, LOVEDAY C, et al. The phenotype of sotos syndrome in adulthood: a review of 44 individuals[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2019, 181(4):502-508.

[11] MAKAROV I A, GAVRILINA S B, BELOZEROV B G. Cat-eye syndrome (a psychiatric aspect) [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2019, 119(11):60-64.

(收稿日期:2022-09-28 修回日期:2023-02-11)

(上接第 1062 页)

[20] VASIKARAN S, EASTELL R, BRUYÈRE O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(2):391-420.

[21] EASTELL R, SZULC P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(11):908-923.

[22] IVASKA K K, GERDHEM P, VÄÄNÄNEN H K, et al. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(2):393-403.

[23] TIAN A, MA J, FENG K, et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1):68.

[24] DAI Z, WANG R, ANG L W, et al. Bone turnover biomarkers and risk of osteoporotic hip fracture in an Asian

population[J]. Bone, 2016, 83:171-177.

[25] GERDHEM P, RINGSBERG K A, OBRANT K J, et al. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women[J]. Osteoporos Int, 2005, 16(11):1425-1431.

[26] NAKAMURA K, SAITO T, OYAMA M, et al. Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly japanese women: the muramatsu study[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(1):97-103.

[27] WANG X, YU J, WANG X, et al. The associations between hypovitaminosis d, higher pth levels with bone mineral densities, and risk of the 10-year probability of major osteoporotic fractures in chinese patients with T2DM[J]. Endocr Pract, 2018, 24(4):334-341.

(收稿日期:2022-06-25 修回日期:2023-02-10)