

·临床研究·

非创伤性股骨头坏死血清 SFRP5 的表达及临床意义[△]

王琳^{1,2}, 张蓉³, 栾婕³, 韦标方^{2*}

(1. 滨州医学院第二临床医学院, 山东烟台 264003; 2. 临沂市人民医院, 山东临沂 276003;
3. 康复大学青岛市中心医院, 山东青岛 266042)

摘要: [目的] 探讨分泌型卷曲相关蛋白-5 (secreted frizzled-related proteins-5, SFRP5) 在股骨头非创伤性坏死 (non-traumatic femoral head necrosis, NONFH) 中的意义。[方法] 选取 2023 年 9 月—2024 年 1 月在临沂市人民医院就诊的 NONFH 患者 71 例作为坏死组, 选取同期性别、年龄与坏死组相匹配的 68 例健康体检者作为正常人组, 采用酶联免疫吸附法检测两组受试者血清 SFRP5 浓度水平。比较两组间一般资料, 坏死组按不同因素 (ARCO 分期、侧别、病因等) 比较血清 SFRP5 浓度水平, 并绘制检测 ROC 曲线, 分析血清 SFRP5 对 NONFH 的诊断价值。[结果] 坏死组血清 SFRP5 水平显著低于正常人组 [(16.9±12.7) pg/mL vs (32.9±17.2) pg/mL, P<0.001]。坏死组中, 股骨头塌陷患者血清 SFRP5 水平显著低于未塌陷患者 (P<0.05), 双侧坏死患者的血清 SFRP5 水平与单侧坏死患者的血清 SFRP5 水平差异无统计学意义 (P>0.05), 不同 ARCO 分期患者血清 SFRP5 水平的比较, 随着分期的加重, 血清 SFRP5 水平显著降低 (P<0.05), 差异有统计学意义 (P<0.05)。两两相关分析方面, SFRP5 水平与 Harris 评分呈正相关 (P<0.05), 与 ARCO 分期、VAS 评分均呈显著负相关 (P<0.05)。ROC 分析中, 血清 SFRP5 水平在诊断股骨头坏死塌陷时的敏感性为 70.4%, 特异性为 80.9%, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.787。[结论] 随非创伤性股骨头坏死的进展, 血清 SFRP5 水平呈下降趋势, SFRP5 可能是诊断 NONFH 潜在的血清标志物。

关键词: 分泌型卷曲相关蛋白-5, 非创伤性股骨头坏死, 血清标志物

中图分类号: R681.8 文献标志码: A 文章编号: 1005-8478 (2025) 06-0552-05

Expression and clinical significance of serum SFRP5 in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head // WANG Lin^{1,2}, ZHANG Rong³, LUAN Jie³, WEI Bio-fang². 1. The Second Clinical College, Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264003, China; 2. People's Hospital of Linyi City, Linyi, Shandong 276003, China; 3. Qingdao Central Hospital, Rehabilitation University, Qingdao, Shandong 266042, China

Abstract: [Objective] To explore the role of secreted frizzled-related proteins 5 (SFRP5) in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head (NONFH). [Methods] A total of 71 patients who were diagnosed of NONFH in Linyi People's Hospital from September 2023 to January 2024 were selected as the necrosis group, while other 68 healthy persons who underwent regular health physical examination and were matched in gender and age with the necrosis group were selected as the normal group. Serum SFRP5 levels in the two groups were detected by ELISA. General data between the two groups were compared, while the serum SFRP5 in the necrotic group were compared according to different factors (ARCO stage, side, etiology, etc.), and ROC curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum SFRP5 for NONFH. [Results] The necrotic group had significantly lower serum SFRP5 than the healthy group [(16.9±12.7) pg/mL vs (32.9±17.2) pg/mL, P<0.001]. In the necrosis group, the SFRP5 was significantly lower in the patients who had femoral head collapse than those without collapse (P<0.05), whereas which was not statistically significant between the patients with bilateral necrosis and those with unilateral necrosis (P>0.05). However, the SFRP5 was significantly decreased with the increasing of the ARCO stages (P<0.05). In term of pairwise correlation analysis, SFRP5 was significantly positively correlated with Harris score (P<0.05), while significantly negatively correlated with ARCO stage and VAS score (P<0.05). In term of ROC analysis, the SFRP5 predicting NONFH was with sensitivity of 70.4% and specificity of 80.9% and area under curve (AUC) of 0.787. [Conclusion] Serum SFRP5 decreases with the progression of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, and SFRP5 may be a potential serum marker for the diagnosis of NONFH.

Key words: secreted frizzled-related proteins 5, non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, serum marker

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110683

△基金项目:山东省科技攻关计划项目(编号:2014CSF119022);临沂市人民医院硕士研究生培养基金项目(编号:YJS202355)

作者简介:王琳,在读研究生,研究方向:股骨头坏死,(电子信箱)1129651034@qq.com

*通信作者:韦标方,(电子信箱)weibiaofang@163.com

非创伤性股骨头坏死 (non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH) 是一种临床常见的、进展性的、具有较高的致残率的骨科疾病。主要是因股骨头内缺氧缺血而导致出现软骨破坏、局部塌陷，最终发展为关节间隙狭窄、关节活动受限的髋关节功能障碍疾病^[1, 2]。由于发病和就诊存在一定的延滞性，且临幊上主要依据临幊表现以及影像学检查，X线片出现明显改变时疾病已达中晚期，同时可供早期筛查的MRI检查价格昂贵。从而使患者错失了早期保髋治疗的机会。因此，提高该疾病在早期的预测及早期的诊断是亟待解决的重要问题。

分泌型卷曲相关蛋白5 (secreted frizzled-related protein-5, SFRP5) 是一种由白色脂肪组织合成分泌的糖蛋白激素，已被鉴定属于SFRP家族；SFRP蛋白通过竞争性抑制来拮抗Wnt信号通路。有研究表明，骨髓SFRP5水平与骨密度 (bone mineral density, BMD) 和骨形成标志物密切相关^[3]。此外，SFRP5通过抑制骨形成，是一种潜在的骨量负调控因子^[3-5]。然而，目前有关血清SFRP5水平与NONFH严重程度关系的研究较少。本文拟探讨NONFH患者血清SFRP5水平与该病的关系，为早期的预测及早期的诊断非创伤性股骨头坏死提供方法和依据。

1 临床资料

1.1 一般资料

坏死组选取2023年9月—2024年1月在临沂市人民医院住院的71例NONFH患者，符合《中国成人股骨头坏死临床诊疗指南》(2020年)的诊断标准，满足国际骨微循环研究协会(ARCO)制定的I~IV期分期。健康组选取同时间段在本院体检中心健康查体的68例健康者。本研究为回顾性研究，并通过医院伦理委员会审批(编号：202401-H-026)，所有受试者均知情同意。

1.2 检测方法

所有受试者均禁食至少8 h，次日清晨采集外周静脉血10 mL，立即将样本放在4℃的环境中，3 000 r/min离心10 min，分离血清后置于EP管内，立即放于-80℃冰箱待后续使用。通过酶联免疫吸附试验(武汉华美，检测盒：CSB-E13427h)测定血清SFRP5浓度水平，检测范围1.56~100 pg/mL。血清样本按1:400稀释后进行检测。同时严格按照说明书中步骤进行实验操作。

1.3 评价指标

收集所有受试者的基本资料，包括性别、年龄、身高、体重、体重指数 (body mass index, BMI)，同时坏死组还收集发病原因、病程和侧别等资料。通过X线片和核磁共振影像资料判断塌陷程度及ARCO分期。髋关节功能及疼痛情况则通过Harris评分和视觉疼痛模拟评估量表 (visual analogue scale, VAS) 评价。

1.4 统计学方法

本研究采用SPSS 27.0软件进行统计学分析，资料呈正态分布时，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较用独立样本t检验，多组间比较用单因素方差分析；资料不符合正态分布时，采用秩和检验。血清SFRP5水平与其他因素行两两 Spearman 或 Pearson分析。绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清SFRP5指标预测非创伤性股骨头坏死的意义。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组基本资料比较

两组(坏死组与健康组)基本资料比较见表1，在基本资料(年龄、性别、体重指数)指标中，两组差异均无统计学意义($P>0.05$)；坏死组患者的血清SFRP5浓度水平显著低于健康组，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1. 坏死组与健康组基本资料的比较

Table1. Comparison of basic data between the healthy group and the necrotic group

| 指标 | 坏死组(n=71) | 健康组(n=68) | P值 |
|--|-----------|-----------|--------|
| 年龄(岁, $\bar{x}\pm s$) | 50.8±12.2 | 48.0±9.3 | 0.142 |
| 性别(例, 男/女) | 48/23 | 36/32 | 0.077 |
| BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$) | 24.2±3.2 | 24.6±2.7 | 0.857 |
| SFRP5(pg/mL, $\bar{x}\pm s$) | 16.9±12.7 | 32.9±17.2 | <0.001 |

2.2 NONFH患者不同临床亚型的血清SFRP5水平的比较

71例患者不同临床亚型的血清指标结果比较见表2。从表格可见3种不同病因之间的血清SFRP5水平差异均无统计学意义($P>0.05$)；股骨头塌陷组血清SFRP5水平显著低于未塌陷组($P<0.05$)；病变累及单侧与病变累及双侧之间的血清SFRP5水平差异无统计学意义($P>0.05$)；按ARCO不同分期进行比较，发现血清SFRP5水平随着分期的加重呈现递减趋势，并且各组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2. 71例不同临床亚型NONFH患者血清SFRP5水平检测结果的分层比较

Table 2. Comparison of the SFRP5 among stratified grouping of NONFH in the 71 patients

| 指标 | 分层(例) | SFRP5(pg/mL) | P值 |
|--------|-----------|--------------|--------|
| 病因 | 激素性(n=12) | 22.4±17.5 | 0.101 |
| | 特发性(n=39) | 14.2±10.2 | |
| | 酒精性(n=20) | 18.9±12.8 | |
| 侧别 | 单侧(n=29) | 19.5±13.2 | 0.156 |
| | 双侧(n=42) | 15.1±12.0 | |
| 塌陷程度 | 塌陷(n=44) | 8.5±3.9 | <0.001 |
| | 未塌陷(n=27) | 30.6±9.6 | |
| ARCO分期 | I(n=9) | 42.0±3.5 | <0.001 |
| | II(n=18) | 24.9±5.6 | |
| | III(n=16) | 12.7±2.0 | |
| | IV(n=28) | 6.2±2.6 | |

2.3 坏死组血清SFRP5水平与临床资料的相关性分析

血清SFRP5浓度水平与临床资料的 Spearman 和

Pearson 相关性分析结果见图 1、表 3，从表中可见，血清 SFRP5 水平与 Harris 评分呈显著正相关 ($P<0.05$)，血清 SFRP5 水平与 VAS 评分、ARCO 分期均呈负相关 ($P<0.05$)。

表3. 临床与检测指标的相关分析

Table 3. Pairwise correlation analysis of SFRP5 and clinical parameters

| 指标 | r值 | P值 |
|----------|--------|--------|
| VAS评分 | -0.631 | <0.001 |
| Harris评分 | 0.625 | <0.001 |
| ARCO分期 | -0.948 | <0.001 |

2.4 血清 SFRP5 浓度水平预测的 ROC 曲线分析

对两组(坏死组与健康组)血清 SFRP5 水平的 ROC 曲线分析结果显示，血清 SFRP5 水平诊断 NONFH 的曲线下面积(AUC)为 0.787 (95% CI: 0.712~0.863, $P<0.001$)，诊断准确性最高时的浓度为 20.0 pg/mL，此时灵敏度和特异度分别为 70.4%、80.9%。

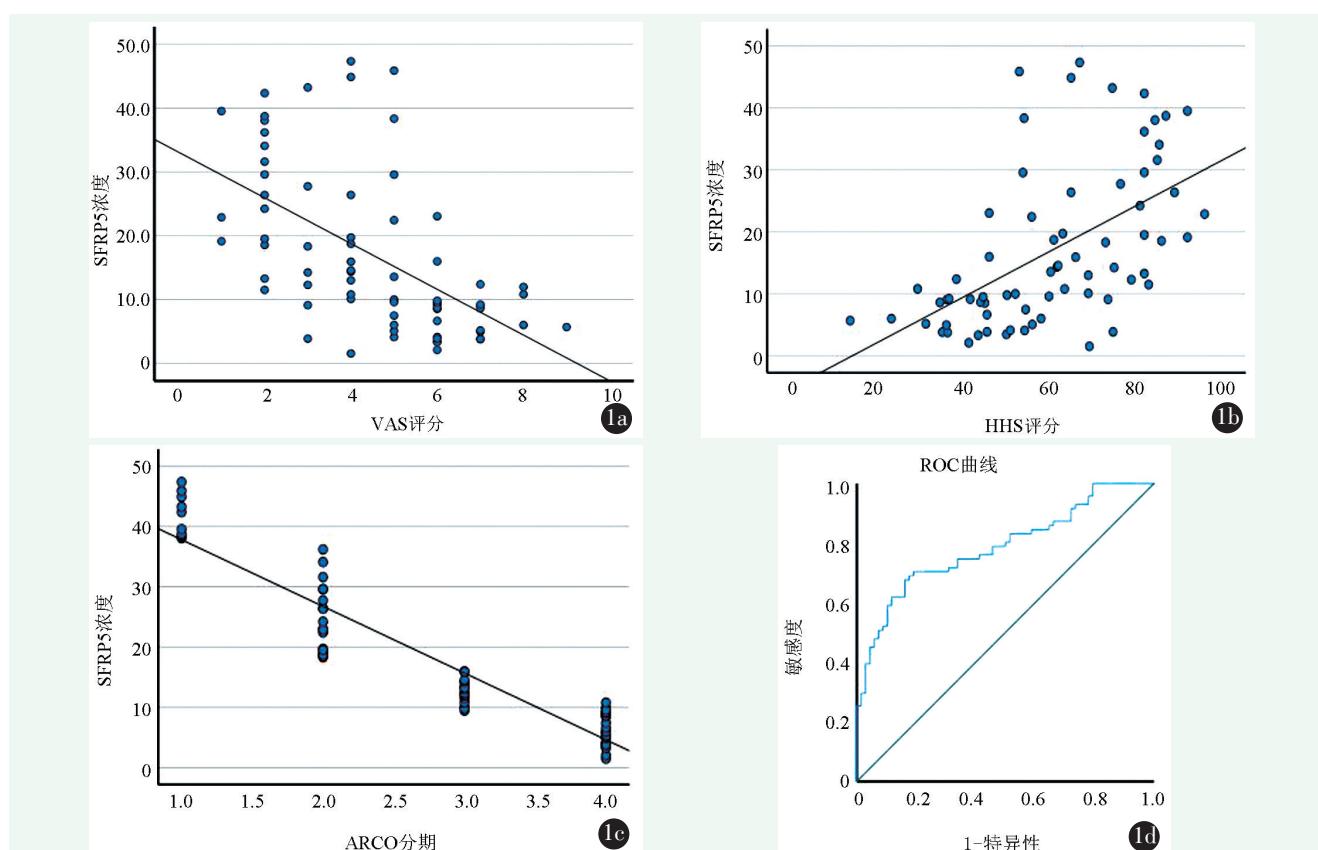


图1. 血清SFRP5水平与临床指标相关分析的散点-直线图和ROC曲线图。1a: 血清SFRP5水平与VAS评分; 1b: 血清SFRP5水平与Harris评分; 1c: 血清SFRP5水平与ARCO分期; 1d: SFRP5水平预测股骨头坏死的ROC曲线。

Figure 1. Scatter-line graph of correlation analysis between serum SFRP5 and clinical indicators and ROC curve. 1a: SFRP5 and VAS score; 1b: SFRP5 and Harris score; 1c: SFRP5 and ARCO stage; 1d: ROC curve of SFRP5 predicting femoral head necrosis.

3 讨论

NONFH是一种易致残性骨科代谢性疾病，好发于中老年，早期不容易诊断，一旦发病，易给患者及家属带来心理及经济上的负担。目前对于NONFH的发病机制尚无统一结论^[5]。近年来随着对股骨头坏死的研究深入，发现脂质代谢异常是其发病机制之一。同时有研究表明，血清标志物可以在NONFH发病的早期发挥预测及诊断作用^[6, 7]。Yue^[8]发现健康对照组的血清APN水平显著高于NONFH患者。血清APN水平与Ficat分级系统呈负相关。此外，血清APN水平与VAS和WOMAC评分呈负相关，与HSS呈正相关。詹会贤^[9]发现患者组血清中RBP4浓度水平显著低于同期健康人组、且塌陷后水平显著低于塌陷前；坏死组中血清RBP4水平与Harris评分呈正相关，与VAS评分、ARCO分期均呈显著负相关($P<0.05$)。李国鹏^[10]研究发现与健康人组相比，NONFH患者的血清网膜素-1水平显著降低，不同病因之间没有差异，患者组血清HDL水平低于健康人组，血清TG水平均高于健康人组，这提示NONFH可能与血脂代谢有关。这与本研究所得结论有一定的相似之处。

SFRP5是一种新型脂肪细胞因子，不但在脂质代谢中发挥重要作用，而且还是骨代谢的重要调节因子。Chen等^[3]研究发现，骨髓液SFRP5浓度与骨髓脂肪组织SFRP5表达呈正相关，与血清SFRP5含量呈正相关，骨髓液SFRP5浓度、骨髓脂肪组织SFRP5表达水平与骨密度呈负相关。于鹏^[11]研究结果表明，疾病组血清SFRP5水平平均明显较健康组低，SFRP5与创伤性骨关节炎患者的不良预后相关，对患者预后具有一定的预测效能。本研究中，与健康组相比，NONFH组血清SFRP5水平显著下调。在不同临床特征NONFH患者中发现，股骨头坏死塌陷后血清SFRP5水平显著下降。血清SFRP5浓度水平与ARCO分期、VAS评分呈正相关，与Harris评分呈负相关。ROC曲线表明血清SFRP5水平对NONFH存在一定价值。可见血清SFRP5水平与NONFH疾病进展存在相关性，临床诊疗时可通过血清SFRP5水平反映NONFH患者疾病的发展程度。

Deng等^[12]研究发现SFRP5通过抑制Wnt/β-catenin信号通路介导的高磷酸盐诱导的成骨分化和钙化。大量研究证明，Wnt/β-catenin信号通路在维持骨与软骨稳定时充当着重要的角色，然而此信号通

路的激活在骨关节疾病中表现的并不是对软骨细胞的保护作用，而是加速关节软骨的病变^[13]。有研究表明SFRP5是Wnt5a的拮抗剂^[14]。He等^[4]研究发现，SFRP5作为PPAR-γ的下游靶基因，直接抑制Wnt/β-catenin通路。Wnt/β-catenin信号通路促进了rBMSC成骨分化，PPAR-γ/SFRP5调节Wnt/β-catenin信号通路影响成骨抑制作用。基于上述内容，笔者认为，本研究中血清SFRP5水平在NONFH患者降低可能与机体Wnt/β-catenin信号通路相关，使骨稳态发生紊乱，加速关节软骨的病变，继而引起非创伤性股骨头坏死病情的发展。

本研究仍有不足之处：(1)纳入的样本数量有限、症状表现不明显且极少进行入院治疗，导致纳入样本不均衡；(2)该研究为回顾性研究，缺乏临床大样本、多中心的病例对照研究；(3)只检测血清中SFRP5的水平，缺乏与其他生化指标之间的对比。

综上所述，本研究表明，NONFH患者中血清SFRP5水平显著降低，且与临床指标之间存在相关性，可作为非创伤性股骨头坏死疾病的潜在血清标志物。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王琳：酝酿和设计实验、实施研究、数据采集及分析和解释、起草文章、文章审阅、统计分析；张蓉：酝酿和设计实验、实施研究、数据采集及分析和解释、文章审阅、统计分析、指导；栾婕：酝酿和设计实验、实施研究、数据采集及分析和解释、文章审阅、统计分析、指导；韦标方：酝酿和设计实验、实施研究、数据采集及分析和解释、文章审阅、统计分析、获取研究经费、提供行政、技术或材料支持、指导、支持性贡献

参考文献

- [1] Mont MA, Salem HS, Piuzzi NS, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today: A 5-year update [J]. J Bone Joint Surg Am, 2020, 102 (12) : 1084–1099. DOI: 10.2106/JBJS.19.01271.
- [2] 温家福, 韦标方. 激素性股骨头坏死骨髓间充质干细胞成骨分化的研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45 (11) : 1207–1214. DOI: 10.11855/j.issn.0577–7402.
- [3] Wen JF, Wei BF. Research progress in osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2020, 45 (11) : 1207–1214. DOI: 10.11855/j.issn.0577–7402.
- [4] Chen H, He Y, Wu D, et al. Bone marrow sFRP5 level is negatively associated with bone formation markers [J]. Osteoporos Int, 2017, 28 (4) : 1305–1311. DOI: 10.1007/s00198–016–3873–3.
- [5] He HP, Gu S. The PPAR-γ/SFRP5/Wnt/beta-catenin signal axis regulates the dexamethasone-induced osteoporosis [J]. Cytokine, 2021, 143: 155488. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155488.

- [5] Song Y, Du Z, Chen B, et al. Association of SREBP2 gene polymorphisms with the risk of osteonecrosis of the femoral head relates to gene expression and lipid metabolism disorders [J]. *Mol Med Rep.* 2017, 16 (5) : 7145–7153. DOI: 10.3892/mmr.2017.7473.
- [6] 林清宇, 韦标方. 血清纤维蛋白原 α 链在非创伤性股骨头坏死中的意义 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (23) : 2131–2134. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.
Lin QY, Wei BF. Significance of serum fibrinogen alpha chain levels in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. *Orthopedic Journal of China.* 2020, 28 (23) : 2131–2134. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.
- [7] 李峰, 高军茂, 张瑒. 血清标志物与股骨头坏死骨密度和骨钙素的关系 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (9) : 858–860. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.09.20.
Li F, Gao JM, Zhang Y. Relationship between serum markers and bone density or osteocalcin in femoral head necrosis [J]. *Orthopedic Journal of China,* 2022, 30 (9) : 858–860. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.
- [8] Yue YB, Liu X, Wei BF. Attenuated serum adiponectin levels are associated with disease severity in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. *J Pain Res.* 2017, 10: 2387–2393. DOI: 10.2147/JPR.S143036.
- [9] 詹会贤, 韦标方. 非创伤性股骨头坏死血清视黄醇结合蛋白-4的意义 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (1) : 5–9. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.
Zhan HX, Wei BF. Significance of serum retinol binding protein-4 in non-traumatic osteonecrosis of femoral head [J]. *Orthopedic Journal of China,* 2023, 31 (1) : 5–9. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.01.01.
- [10] 李国鹏, 纪沣轩, 郭文超, 等. 非创伤性股骨头坏死血清网膜素-1的表达及临床意义 [J]. 河北医学, 2022, 28 (11) : 1831–1836. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.
Li GP, Ji FX, Guo WC, et al. Serum omentin-1 changes in osteonecrosis of the femoral head [J]. *Hebei Medical Journal,* 2022, 28 (11) : 1831–1836. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2022.11.014.
- [11] 于鹏, 段炼, 王子振彪, 等. 创伤性骨关节炎患者血清SOST、SFRP5水平变化及其对预后的预测价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45 (3) : 277–281, 288. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.005.
Yu P, Duan L, Wangzi ZB, et al. Changes of serum SOST and SFRP5 levels in patients with traumatic osteoarthritis and their prognostic value [J]. *International Journal of Laboratory Medicine,* 2024, 45 (3) : 277–281, 288. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.
- [12] Deng D, Diao Z, Han X, et al. Secreted frizzled-related protein 5 attenuates high phosphate-induced calcification in vascular smooth muscle cells by inhibiting the Wnt/ss-catenin pathway [J]. *Calcif Tissue Int.* 2016, 99 (1) : 66–75. DOI: 10.1007/s00223-016-0117-7.
- [13] Van Den Bosch MH, Blom AB, Van de Loo FA, et al. Brief report: induction of matrix metalloproteinase expression by synovial Wnt signaling and association with disease progression in early symptomatic osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol.* 2017, 69 (10) : 1978–1983. DOI: 10.1002/art.40206.
- [14] Maekawa T, Kulwattanaporn P, Hosur K, et al. Differential expression and roles of secreted frizzled-related protein 5 and the wingless homolog Wnt5a in periodontitis [J]. *J Dent Res.* 2017, 96 (5) : 571–577. DOI: 10.1177/0022034516687248.

(收稿:2024-09-18 修回:2024-10-10)
(同行评议专家: 赵干, 杨玉宝)

(本文编辑: 闫承杰)

(上接 551 页)

- Yue JA, Gao H, Zhang QD, et al. Effect of icariin on bone microvascular endothelial cells in femoral head necrosis models of rats [J]. *Orthopedic Journal of China,* 2022, 30 (3) : 248–253. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.03.12.
- [14] Yue J, Wan F, Zhang Q, et al. Effect of glucocorticoids on miRNA expression spectrum of rat femoral head microcirculation endothelial cells [J]. *Gene,* 2018, 651:126–133. DOI: 10.1016/j.gene.2018.01.057.
- [15] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会, 中华医学会骨科分会骨显微修复学组, 国际骨循环学会中国区. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020) [J]. 中华骨科杂志, 2020, 40 (20) : 1365–1376. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20200306-00133.
- Bone Circulation and Osteonecrosis Department of Chinese Association of Orthopaedic Surgeons of the Chinese Medical Doctor Association, Microsurgery and Reconstructive Surgery Group of the Orthopaedics Branch of the Chinese Medical Association, Association Research Circulation Osseous (ARCO)—China. Chinese adult femoral head necrosis clinical guidelines (2020) [J]. *Chinese Journal of Orthopaedics,* 2020, 40 (20) : 1365–1376. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20200306-00133.
- (收稿:2023-09-22 修回:2024-07-01)
(同行评议专家: 尹东, 李宏宇)
- (本文编辑: 郭秀婷)