

唑来膦酸对老年骨质疏松性髋部骨折患者血清 BGP、IGF-1、CTX、DPD 和 SHBG 水平的影响*

叶霞¹, 唐元东², 吴明德¹, 刘方久³, 蒋琴⁴, 王欣⁵

(1. 自贡市第五人民医院/自贡市精神卫生中心检验科, 四川自贡 643020; 2. 自贡市第五人民医院/自贡市精神卫生中心特检科, 四川自贡 643020; 3. 遂宁市中心医院输血科, 四川遂宁 629000; 4. 遂宁市中心医院基础实验室, 四川遂宁 629000; 5. 遂宁市中心医院血液科, 四川遂宁 629000)

摘要:目的 观察唑来膦酸(ZA)对老年骨质疏松性髋部骨折患者血清骨钙素(BGP)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、I型胶原交联羧基末端肽(CTX)、脱氧吡啶啉(DPD)和性激素结合球蛋白(SHBG)水平的影响。方法 按随机数字表法将2015年1月至2017年1月自贡市第五人民医院86例行全髋关节置换术(THA)的老年骨质疏松性髋部骨折患者分成ZA组(研究组, $n=43$)和阿仑膦酸钠组(对照组, $n=43$)。于术前(T1)及术后1年(T2)时检测两组患者血清骨形成标志物(BGP、IGF-1)、骨吸收标志物(CTX、DPD、SHBG)、钙磷代谢调节指标[钙(Ca)、磷(P)]水平, 比较两组患者T1、T2时假体周围平均骨密度(BMD)及髋关节功能(Harris)评分差异。结果 T2时, 两组血清BGP、CTX、DPD、SHBG水平均较T1时降低, 且研究组低于对照组($P<0.05$); 血清IGF-1水平均较T1时升高, 且研究组高于对照组($P<0.05$)。两组T1、T2时血清Ca、P水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。T2时, 研究组假体周围平均BMD与T1时比较差异无统计学意义($P>0.05$), 对照组假体周围平均BMD较T1时降低($P<0.05$); 两组Harris评分均较T1时升高($P<0.05$), 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 ZA可有效改善老年骨质疏松性髋部骨折患者THA术后骨代谢情况, 缓解假体周围BMD下降, 同时并未影响患者髋关节功能的恢复, 于病情转归有利。

关键词: 唑来膦酸; 老年; 骨质疏松性髋部骨折; 骨代谢; 髋关节功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.08.015 中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2019)08-0951-04

文献标识码:A

Effects of zoledronic acid on serum levels of BGP, IGF-1, CTX, DPD and SHBG levels in elderly patients with hip osteoporotic fractures*

YE Xia¹, TANG Yuandong², WU Mingde¹, LIU Fangjiu³, JIANG Qin⁴, WANG Xin⁵

(1. Department of Clinical Laboratory, Zigong Fifth People's Hospital/Zigong Mental Health Center, Zigong, Sichuan 643020, China; 2. Department of Special Examination Section, Zigong Fifth People's Hospital/Zigong mental health center, Zigong, Sichuan 643020, China; 3. Department of Blood Transfusion, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China; 4. Department of Basic Laboratory, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China; 5. Department of Hematology, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

Abstract: Objective To observe the effects of zoledronic acid (ZA) on serum levels of bone gla protein (BGP), insulin-like growth factor (IGF-1) and type I collagen cross-linked-telopeptide (CTX), deoxypyridinoline (DPD) and sex hormone binding globulin (SHBG) in elderly patients with hip osteoporotic fractures. **Methods** 86 cases of patients with hip osteoporotic fractures undergoing total hip arthroplasty (THA) in Zigong fifth people's hospital from January 2015 to January 2017 were divided into ZA group (study group, $n=43$) and alendronate sodium group (control group, $n=43$) according to the random number table method. The levels of serum markers of bone formation (BGP, IGF-1), markers of bone resorption (CTX, DPD, SHBG) and regulation indexes of calcium phosphorus metabolism [calcium (Ca) and phosphorus (P)] were measured before operation (T1) and at 1 year (T2) after operation, and the mean bone mineral density (BMD) around the prosthesis and hip function (Harris score) were compared between the two groups at T1 and T2.

* 基金项目:四川省卫生厅科研课题(120023)。

作者简介:叶霞,女,主管技师,主要从事医学检验工作。

本文引用格式:叶霞,唐元东,吴明德,等.唑来膦酸对老年骨质疏松性髋部骨折患者血清BGP、IGF-1、CTX、DPD和SHBG水平的影响

Results At T2, the serum levels of BGP, CTX, DPD and SHBG in the two groups were lower than those at T1, and the levels in study group were lower than those in control group ($P < 0.05$). Serum IGF-1 level was higher than that at T1, and the level in study group was higher than that in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of serum Ca and P between the two groups at T1 and T2 ($P > 0.05$). At T2, there was no significant difference in the mean BMD around the prosthesis in the study group compared with that at T1 ($P > 0.05$), and the mean BMD around the prosthesis in control group was lower than that at T1 ($P < 0.05$). The Harris score of the two groups was higher than that at T1 ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** ZA can effectively improve the bone metabolism in elderly patients with hip osteoporotic fractures after THA, relieve the decrease of BMD around the prosthesis, and it does not affect the recovery of hip function, and it is beneficial to the outcome of disease.

Key words: zoledronic acid; elderly; hip osteoporotic fractures; bone metabolism; hip function

老年人因内分泌、免疫系统功能紊乱和退化等情况易发生骨质疏松症,其作为一种全身骨病,除个别发病较快外多发病缓慢,以骨骼疼痛、易骨折为主要特征,严重影响老年人的身体健康和生活质量^[1]。老年人发生骨质疏松性髋部骨折后多预后较差,常存在骨折后不愈合、股骨头缺血性坏死、关节僵硬等不良情况。髋关节置换术(THA)作为一种直接切除病灶、取代病变关节的治疗手段,对治疗该疾病发挥了重要作用^[2]。但骨质疏松所致的骨量丢失将对患者恢复造成严重影响。唑来膦酸(ZA)作为新型双膦酸盐类药物,在改善骨吸收方面疗效显著,并可避免常规抗骨质疏松药物用药连续性难以保证的问题^[3],适用于老年骨质疏松性髋部骨折患者的术后治疗。对此,本研究观察 ZA 在老年骨质疏松性髋部骨折患者 THA 术后的应用情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月自贡市第五人民医院 86 例行全髋关节置换术(THA)老年骨质疏松性髋部骨折患者为研究对象。纳入标准:(1)符合老年骨质疏松症诊断标准^[4]者;(2)髋部骨折后行 THA 治疗者;(3)65~80 岁者;(4)经医学伦理委员会批准,患者及家属均自愿签订知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤及严重心肝肾功能不全者;(2)内分泌等疾病致继发性骨质疏松者;(3)存在甲状腺疾病、肾上腺疾病等影响骨代谢的疾病者;(4)对本研究药物过敏者;(5)精神智力障碍者。按随机数表字法分成 ZA 组(研究组, $n=43$)和阿仑膦酸钠组(对照组, $n=43$)。其中研究组男 19 例,女 24 例;年龄 66~76 岁,平均(70.51±4.49)岁;病程 3~23 年,平均(5.86±1.73)年;左侧 17 例,右侧 26 例。对照组男 17 例,女 26 例;年龄 65~75 岁,平均(71.26±4.72)岁;病程 3~21 年,平均(5.48±1.59)年;左侧 15 例,右侧 28 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均进行补钙、补充维生素 D

等常规治疗。对照组于术毕 2 周后给予阿仑膦酸钠[生产企业:Merck Sharp&Dohme (Australia) Pty. Ltd,规格:70 mg,批准文号:国药准字 J20130558]口服,70 mg/次/周,持续 1 年。研究组于术后 1 周予以 5 mg ZA 注射液(生产企业:正大天晴药业集团股份有限公司,规格:5 mL:4 mg,批准文号:国药准字 H20041346)静脉滴注,1 次/年。

1.2.2 髋关节功能评估标准 以髋关节功能评分量表(Harris)^[5]为依据,该量表包括疼痛、功能、活动度 3 个方面,总计 100 分,评分越高表示髋关节功能越好。

1.2.3 观察指标 于术前(T1)及术后 1 年(T2)时采集两组患者清晨空腹静脉血 8~10 mL,离心分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清骨钙素(BGP)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、I 型胶原交联羧基末端肽(CTX)、脱氧吡啶啉(DPD)、性激素结合球蛋白(SHBG)水平,试剂盒均来自上海润裕生物科技有限公司。于 T1、T2 时采用 ADVIA 1800 全自动生化分析仪检测两组患者血清钙(Ca)、磷(P)水平。按照 Gruen 法^[6]将假体周围测定范围分为 7 个测量兴趣区,于 T1、T2 时采用 DMS 公司 CHALLENGER 双能 X 线骨密度仪测量假体周围骨密度(BMD),计算平均值。于 T1、T2 时评估两组患者髋关节功能(Harris)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 T1、T2 时血清 BGP、IGF-1 水平比较 T2 时,两组血清 BGP 水平均较 T1 时降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 IGF-1 水平均较 T1 时升高,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 T1、T2 时血清 CTX、DPD、SHBG 水平比较 T2 时,两组血清 CTX、DPD、SHBG 水平均较 T1 时降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 T1、T2 时血清 Ca、P 水平比较 两组 T1、T2 时血清 Ca、P 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组 T1、T2 时假体周围平均 BMD 及 Harris 评分比较 T2 时, 研究组假体周围平均 BMD 与 T1 时

比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 对照组假体周围平均 BMD 较 T1 时降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 Harris 评分均较 T1 时升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 两组 T1、T2 时血清 BGP、IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	BGP(ng/mL)				IGF-1(ng/mL)			
	T1	T2	t	P	T1	T2	t	P
研究组	16.01±2.98	12.64±2.28	8.402	0.000	195.48±34.51	232.29±39.82	6.495	0.000
对照组	15.83±2.72	13.86±2.43	5.017	0.000	192.93±33.86	213.02±37.91	3.671	0.000
t	0.293	2.401	—	—	0.346	2.298	—	—
P	0.771	0.019	—	—	0.730	0.024	—	—

注: —表示无此项

表 2 两组 T1、T2 时血清 CTX、DPD、SHBG 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	CTX(μg/mL)				DPD(ng/mL)				SHBG(ng/mL)			
	T1	T2	t	P	T1	T2	t	P	T1	T2	t	P
研究组	524.91±97.42	382.28±68.85	11.250	0.000	109.61±18.27	88.21±14.42	8.585	0.000	53.12±10.45	39.98±7.85	9.417	0.000
对照组	531.12±98.23	427.18±74.73	7.881	0.000	112.16±20.24	96.75±16.34	5.525	0.000	52.80±10.36	45.66±9.10	4.812	0.000
t	0.294	2.898	—	—	0.613	2.570	—	—	0.143	3.099	—	—
P	0.769	0.005	—	—	0.541	0.012	—	—	0.887	0.003	—	—

注: —表示无此项

表 3 两组 T1、T2 时血清 Ca、P 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	Ca(nmol/L)				P(nmol/L)			
	T1	T2	t	P	T1	T2	t	P
研究组	2.20±0.15	2.26±0.21	1.668	0.099	1.53±0.28	1.49±0.24	1.009	0.316
对照组	2.21±0.16	2.25±0.19	1.499	0.138	1.51±0.26	1.46±0.21	1.395	0.167
t	0.299	0.232	—	—	0.343	0.617	—	—
P	0.766	0.817	—	—	0.732	0.539	—	—

注: —表示无此项

表 4 两组 T1、T2 时假体周围平均 BMD 及 Harris 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	假体周围平均 BMD(g/cm ²)				Harris(分)			
	T1	T2	t	P	T1	T2	t	P
研究组	1.53±0.29	1.46±0.27	1.639	0.105	43.83±5.54	65.25±7.13	22.172	0.000
对照组	1.57±0.31	1.29±0.24	6.677	0.000	44.01±5.67	64.06±6.82	21.053	0.000
t	0.618	3.086	—	—	0.149	0.791	—	—
P	0.538	0.003	—	—	0.882	0.431	—	—

注: —表示无此项

3 讨 论

老年骨质疏松症患者骨强度因骨密度、骨质量下降而减弱, 易发生骨质疏松性骨折。文献显示, 老年骨质疏松性骨折发生率约为 13%~24%, 较为常见的髌部骨折在老年骨质疏松性骨折患者中的发病率约为 40%~43%^[7]。随人口老龄化加剧, 骨质疏松性髌部骨折已成为危害老年人身体健康的严重问题。骨质疏松性髌部骨折的 THA 术后康复过程漫长, 骨质

疏松易加快患者术后骨量的降低, 对患者预后造成严重影响, 抗骨质疏松治疗对促进患者恢复、降低再次骨折发生率有重要意义。

阿仑膦酸钠作为双膦酸盐类骨吸收抑制剂, 可通过抑制破骨细胞介导的骨吸收, 有效增加骨密度^[8]。ZA 属于含氮双膦酸盐, 其 R2 侧链基团为含双氮的咪唑环, 使其与骨表面羟磷灰石有更强的结合力, 显著优于其他双膦酸盐类。陈锐雄等^[9]研究也发现, ZA

可选择性地聚集于骨吸收活跃部位,在骨吸收过程中一同被破骨细胞摄入,对法尼基焦磷酸合酶产生抑制,从而使破骨细胞内微小结构蛋白的合成减少,破骨细胞功能丧失并最终凋亡。药理研究也证实,ZA 与骨表面羟基磷灰石的结合力强于其他双膦酸盐类药物,其抑制骨吸收活性分别为第一、第二代双膦酸盐类药物的 2 000、100 倍^[10]。此外,部分 ZA 可在破骨细胞凋亡后被释放并再次发挥作用,从而发挥强效持久的抗骨质疏松作用,较其他双膦酸盐类药物显著减少了用药频次。

BGP 可通过特异性结合羟基磷灰石促进羟基磷灰石结晶的形成,进而增加骨盐含量,提高骨强度,常作为反映成骨活性的特异性指标,血清 BGP 水平降低提示骨质疏松有所改善^[11]。IGF-1 作为一种骨生成的强刺激因子,可增强成骨细胞的活性,刺激 I 型胶原的合成和骨骼细胞有丝分裂,抑制骨胶原的降解,是维持骨量的一个强有力因素^[12]。本研究中,予以 ZA 的研究组血清骨形成标志物(BGP、IGF-1)改善情况均优于予以阿仑膦酸钠的对照组,提示 ZA 对促进老年骨质疏松性髋部骨折患者 THA 术后骨质疏松改善有一定帮助。老年人雌二醇(E2)缺乏与破骨细胞活性增加密切相关,高浓度 SHBG 可通过降低游离雌激素的生物学活性导致骨吸收增加^[13]。CTX 与 I 型胶原水平呈负相关,I 型胶原分解显示骨吸收作用增强,DPD 即作为降解产物释放到血液循环中,可反映骨吸收程度^[14]。本研究中,予以 ZA 的研究组骨吸收标志物(CTX、DPD、SHBG)水平改善情况均优于予以阿仑膦酸钠的对照组,提示 ZA 在改善老年骨质疏松性髋部骨折患者 THA 术后骨吸收方面更具优势。同时,两组血清钙磷代谢调节指标(Ca、P)水平维持良好,提示 ZA 对患者钙磷代谢无明显影响。此外,本研究中,两组假体周围平均 BMD 均较治疗前降低,但研究组较治疗前差异无统计学意义,对照组较治疗前有显著性差异,术后 1 年时两组 Harris 评分均较术前显著升高,且组间比较差异无统计学意义,提示 ZA 可有效缓解老年骨质疏松性髋部骨折 THA 术后的骨丢失,且并未影响患者术后髋关节功能恢复。纪泉等^[15]研究也发现,老年骨质疏松性股骨转子间骨折内固定术后应用 ZA 未对骨折愈合和髋关节功能恢复造成影响,术后 1 年骨密度明显升高,与本研究基本一致。

4 结 论

综上所述,ZA 可有效改善老年骨质疏松性髋部骨折患者 THA 术后骨代谢情况,缓解假体周围 BMD 下降,同时并未影响患者髋关节功能的恢复,于改善

患者预后有重要意义。

参考文献

- [1] 蔡晓燕,董光富. 脂代谢及血清骨钙素水平与骨质疏松症的相关性分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(6):711-712.
- [2] 吴新宝. 老年髋部骨折诊疗专家共识(2017)[J]. 中华创伤骨科杂志,2017,19(11):921-927.
- [3] 孔瑞娜,高洁,张菊,等. 唑来膦酸对女性骨质疏松症的疗效及其对骨标志物的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(4):496-501.
- [4] 张智海,刘忠厚,李娜,等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(9):1007-1010.
- [5] 郑上团,吴斗,赵恩哲,等. 股骨近端防旋髓内钉固定联合应用唑来膦酸治疗骨质疏松性股骨转子间骨折的疗效[J]. 中华创伤杂志,2016,32(4):320-324.
- [6] 沈长青. 髋关节置换术前后股骨假体周围骨密度变化与近期疗效的关系[J]. 山东医药,2016,56(32):61-63.
- [7] SUZUKI A, SEKIGUCHI-UEDA S, KAKITA A. Hip Fracture—Epidemiology, management and liaison service. osteoporosis liaison service in Japan[J]. Clin Calcium, 2015,25(4):559-563.
- [8] 王杨丹,王演. 经皮椎体后凸成形术联合阿仑膦酸钠对患者心理干预治疗老年骨质疏松性椎体压缩性骨折的疗效[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(7):284-285.
- [9] 陈锐雄,王晓锋,张志文,等. 唑来膦酸治疗高龄骨质疏松性不稳定转子间骨折临床效果观察[J]. 创伤外科杂志,2017,19(1):45-48.
- [10] HAO Y, WANG X, WANG L, et al. Zoledronic acid suppresses callus remodeling but enhances callus strength in an osteoporotic rat model of fracture healing[J]. Bone, 2015,81(5):702-711.
- [11] 李乐翔,孙俊英,薛峰. 阿法骨化醇对老年女性骨质疏松性髋部骨折骨代谢和骨密度的影响[J]. 实用老年医学,2016,30(2):128-131.
- [12] 范吉星,李宁,龚晓峰,等. 血清 25(OH)D 和骨转换标志物与老年髋部骨折的相关性分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(11):1451-1456.
- [13] 胡咏新,孙利,郑仁东,等. 男性 2 型糖尿病患者性激素与骨代谢水平分析[J]. 江苏医药,2016,42(8):954-956.
- [14] 及金宝,林兴喜,朱翔蓉,等. 骨代谢标志物对社区绝经后骨质疏松症患者发生髋部骨质疏松及骨折的评估作用[J]. 中国全科医学,2016,19(14):1625-1628.
- [15] 纪泉,赵立连,石磊,等. 唑来膦酸对骨质疏松性股骨转子间骨折作用效果分析[J]. 中华骨科杂志,2014,34(1):29-32.

(收稿日期:2018-09-22 修回日期:2018-12-28)