

文章编号 1006-8147(2020)01-0044-03

论著

骨化三醇对老年髋部脆性骨折患者骨代谢指标和骨密度的影响

于树军^{1,2},王敬博²,杨阳²,王裕民²,贾健²

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津市天津医院创伤骨科,天津 300211)

摘要 目的:探讨不同剂量骨化三醇对老年髋部骨质疏松性骨折患者体内相关骨代谢指标和骨密度的影响。方法:筛选自2017年3月-2018年11月收治在天津医院老年髋部骨质疏松性骨折患者共200例,根据随机数字表法将患者随机分为治疗1组和2组,每组各100例。1组患者口服骨化三醇0.25 μg/d;2组患者口服骨化三醇0.5 μg/d,两组患者均连续治疗6个月。测定治疗前、治疗3个月和6个月后患者血磷、血钙、骨碱性磷酸酶(BALP)、25-羟维生素D[25-(OH)D]、甲状旁腺激素(PTH)、β-胶原降解产物(β-CTX)、I型前胶原氨基端肽(PINP)及股骨颈、髋部骨密度(BMD)。结果:(1)治疗6个月后两组患者股骨颈及髋部骨密度维持原有水平,与治疗前无明显差异($P>0.05$);两组患者之间股骨颈和髋部骨密度比较无明显差异(P 分别为0.939、0.236)。(2)两组患者治疗后血钙、血磷较治疗前显著增加,差异有统计学意义(P 均 <0.05),但两组间比较,治疗后血钙、血磷水平无明显差异($P>0.05$)。(3)1组患者治疗后BALP(12.27 ± 0.68 vs 11.64 ± 0.78 , $P<0.05$)和PTH(70.68 ± 16.35 vs 60.63 ± 11.83 , $P<0.01$)显著降低。2组患者治疗后BALP(12.31 ± 0.53 vs 11.28 ± 0.71 , $P<0.01$)和PTH(71.55 ± 14.37 vs 57.38 ± 9.93 , $P<0.01$)显著降低,较治疗前有显著统计学差异。25(OH)D水平较治疗前明显升高(1组: 9.39 ± 1.03 vs 14.62 ± 1.46 , $P<0.05$;2组: 9.31 ± 0.97 vs 15.93 ± 1.27 , $P<0.01$)。(4)治疗6个月后,2组BALP较1组明显降低(11.28 ± 0.71 vs 11.64 ± 0.78 , $P<0.05$),PTH水平较1组亦明显降低(57.38 ± 9.93 vs 60.63 ± 11.83 , $P<0.05$)。和1组比较,2组25(OH)D明显增高(15.93 ± 1.27 vs 14.62 ± 1.46),差异具有显著统计学意义($P<0.01$)。(5)1组和2组患者在治疗3个月及6个月后,血清中β-CTX水平明显降低,PINP明显升高,差异显著,具有统计学意义($P<0.01$)。而两组患者之间比较,治疗前后β-CTX、PINP均无明显差异($P>0.05$)。结论:口服骨化三醇可对老年髋部骨质疏松性骨折患者骨代谢相关指标水平产生显著影响,大剂量口服骨化三醇组25(OH)D含量明显升高,PTH及BALP降低明显,维持患者骨密度水平,防止骨量进一步丢失。

关键词 骨化三醇;骨质疏松症;骨密度;骨代谢指标

中图分类号 R681.6+R683.3

文献标志码 A

骨质疏松症(osteoporosis)是由于多种原因导致的骨密度和骨质量下降,骨微结构破坏,造成骨脆性增加,继而增加骨折风险的全身性骨病^[1]。骨折是常见的严重并发症,主要以髋部骨折危险性最严重。随着骨质疏松症机体骨脆性的增加,骨折风险也显著增加,严重者可以导致患者生活不便,生活质量下降。中老年人由于身体机能下降,尤其是骨流失,更易患骨质疏松症,发生骨折。近年来,我国逐渐步入老年社会,骨质疏松症的发病率逐年递增。据流行病学资料显示,我国60岁以上患者骨质疏松症发病率约为22.6%^[2]。

目前基于对骨质疏松症的临床研究,医护人员在治疗过程中依旧采取保守治疗及外科手术治疗策略,主要关注抗骨质疏松的预后效果。运用有效的药物,实施合理的治疗方案改善骨质疏松老年患者的生活质量是目前迫切需要解决的问题。有研究

发现维生素D对人体的骨骼发育及肌肉系统起着重要的作用,主要影响激素等促进牙齿和骨骼的生长发育^[3]。有研究报道,25-羟维生素D[25-(OH)D]、甲状旁腺激素(PTH)和碱性磷酸酶(ALP)是影响骨质疏松患者的关键因素^[4]。本研究通过分析不同剂量骨化三醇对老年髋部骨质疏松骨折患者骨代谢相关指标和骨密度的影响,为临床上改善老年骨质疏松骨折骨质量提供新的可能治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究筛选自2017年3月-2018年11月收治在天津医院的骨质疏松性骨折患者共200例,其中男性100例,女性100例。所有患者均符合WHO推荐的骨质疏松症的相关诊断标准^[5]。纳入标准:女性患者60岁以上,男性患者65岁以上;受伤机制为日常生活中跌倒,骨质疏松性骨折患者。患者及家属知情并同意参与该研究项目。排除标准:女性60岁以下和男性65岁以下患者;其他代谢性骨病患者;受伤机制为车祸伤或坠落伤;入院时血25(OH)D >30 ng/mL者;正在接受糖皮质激素

基金项目 天津市卫生行业重点攻关项目(16KG143)

作者简介 于树军(1980-),男,硕士在读,研究方向:老年髋部骨折及骨质疏松症;通信作者:贾健,E-mail:13920806353@163.com。

素等激素治疗患者;有严重肝肾功能不全患者;伤后6个月内患者去世或失去联系。

1.2 分组及治疗方法 根据随机数字表法,将患者随机分为治疗1组和治疗2组,每组各100例。1组患者口服骨化三醇(上海罗氏制药有限公司,国药准字20151015),0.25 $\mu\text{g}/\text{d}$;2组患者口服骨化三醇0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。两组患者均连续治疗6个月。两组患者在治疗期间均未服用抑制骨破坏的药物。

1.3 观察指标

1.3.1 BMD的检测 在治疗前、治疗后6个月,分别采用双能X射线吸收法骨密度检测对患者股骨颈、髋部骨密度(BMD)进行测定。

1.3.2 血磷、血钙、BALP、25-(OH)D和PTH的检测 两组患者分别于治疗前、治疗后3个月、6个月分别抽取5 mL静脉血,室温静置2 h,以3 000 rpm离心10 min,析出血清,吸取上清保存于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱待测。利用血液自动分析仪检测患者血磷、血钙、BALP。采用酶联免疫吸附试验法检测血清中25-(OH)D,化学发光法测定PTH。

1.3.3 血清中骨转化指标 β -CTx、P1NP水平的检测 采用化学发光法分别检测治疗前、治疗后3个月、6个月患者血清中 β -CTx、P1NP的水平。

1.4 统计学分析 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据的分析和处理,计量资料经正态分布检验后,采用 $\bar{x}\pm s$ 或中位数形式表示,计数资料以率(%)表示。对于正态分布、方差齐性计量资料采用参数检验,两组计量资料的比较采用 t 检验,非正态分布计量资料采用Mann-Whitney U 检验。两组样本率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异显著,具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本特征 1组男性53例,女性47例;年龄62~78岁,平均(66.7 \pm 5.9)岁。其中3例患者因精神障碍未能完成随访,2例患者因合并内科疾患未能完成随访。2组男性47例,女性53例;年龄63~76岁,平均(66.3 \pm 6.9)岁。其中4例患者因合并

内科疾患死亡,3例患者因自身原因未能参加随访。

2.2 患者股骨颈和髋部骨密度的影响 治疗前,治疗6个月后分别检测股骨颈和髋部骨密度,结果表明,治疗6个月1组股骨颈及髋部骨密度与治疗前无明显差异(P 分别为0.847和0.884),2组患者股骨颈和髋部骨密度较治疗前增加,但无统计学意义(P 分别为0.787和0.730),见表1。治疗6个月后,两组患者股骨颈和髋部骨密度比较无明显差异(P 分别为0.939、0.236)。治疗前后骨密度没有明显差异,可能与骨密度灵敏度较低有关,如果进一步延长随访时间,可能会得到有差异的结果。

表1 两组患者股骨颈和髋部骨密度的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	检测时间	股骨颈 BMD/(g/cm^3)	髋部 BMD/(g/cm^3)
1组	95	治疗前	0.588 \pm 0.069	0.707 \pm 0.077
		治疗6个月后	0.584 \pm 0.068	0.704 \pm 0.072
2组	93	治疗前	0.575 \pm 0.091	0.729 \pm 0.114
		治疗6个月后	0.582 \pm 0.106	0.740 \pm 0.115

2.3 患者血磷、血钙、BALP、25-(OH)D及PTH的影响 治疗3个月、6个月后,两组患者血清中血钙、血磷较治疗前均增加,差异有统计学意义($P<0.01$),但两组间比较,治疗后血钙、血磷水平无明显差异($P>0.05$),见表2。治疗3个月、6个月后,和治疗前比较,1组和2组患者血清中BALP均降低,差异显著($P<0.05$)具有统计学意义;与1组比较,治疗6个月后2组中患者血清中BALP含量显著降低,差异显著,具有统计学意义($P<0.05$),见表2。和治疗前比较,2组和1组治疗3个月、6个月后,血清中25(OH)D均增加,治疗6个月后,1组和2组差异均明显,具有统计学意义($P<0.05$);和1组比较,2组中25(OH)D显著增加,差异显著,具有统计学意义($P<0.05$),见表2。和治疗前比较,2组和1组在治疗6个月后,血清中PTH均显著降低,差异显著,具有统计学意义($P<0.05$);和1组比较,治疗6个月后,2组中PTH显著降低,具有统计学意义($P<0.01$),见表2。

表2 两组患者治疗前后生化指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	检测时间	血磷/(mmol/L)	血钙/(mmol/L)	BALP/(U/L)	25(OH)D/(ng/mL)	PTH/(pg/mL)
1组	治疗前	1.020 \pm 0.138	2.260 \pm 0.150	12.27 \pm 0.68	9.39 \pm 1.03	70.68 \pm 16.35
	治疗后3个月	1.240 \pm 0.201	2.450 \pm 0.139	11.54 \pm 0.70	13.26 \pm 1.37	66.20 \pm 16.51
	治疗后6个月	1.220 \pm 0.260*	2.415 \pm 0.152	11.64 \pm 0.78	14.62 \pm 1.46*	60.63 \pm 11.83**
2组	治疗前	0.970 \pm 0.190	2.290 \pm 0.150	12.31 \pm 0.53	9.31 \pm 0.97	71.55 \pm 14.37
	治疗后3个月	1.210 \pm 0.134	2.401 \pm 0.139	11.49 \pm 0.71*	13.67 \pm 1.45*	62.49 \pm 10.31**
	治疗后6个月	1.110 \pm 0.130*	2.391 \pm 0.133	11.28 \pm 0.71#	15.93 \pm 1.27***	57.38 \pm 9.93***

和治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;和1组比较,# $P<0.05$,*** $P<0.01$

2.4 患者血清中 β -CTx、P1NP 的变化和治疗前比较 治疗 3 个月、6 个月后,1 组和 2 组患者血清中 β -CTx 明显降低,P1NP 明显升高,差异显著,具有统计学意义($P<0.001$),见表 3。而 2 组患者之间比较治疗前后 β -CTx、P1NP 均无明显差异。

表 3 两组患者治疗前后 β -CTx 和 P1NP 的比较

组别	检测时间	β -CTx/(ng/mL)	P1NP/(ng/mL)
1 组	治疗前	0.50±0.24	29.11(10-73.5)
	治疗后 3 个月	0.27(0.15-0.64)	90.47(57.98-187.3)
	治疗后 6 个月	0.26(0.11-0.58)	76.27±33.32
2 组	治疗前	0.61±0.24	22.72(11.02-74.70)
	治疗后 3 个月	0.328(0.17-1.01)	90.31(40.10-197.0)
	治疗后 6 个月	0.28±0.86	66.58(32.97-142.1)

符合正态分布的计算 $\bar{x}\pm s$,不符合正态分布的计算中位数

3 讨论

老年骨质疏松症属于原发性骨质疏松症,由于机体的衰老导致的骨量减少,骨微结构破坏导致脆性增加极易发生骨折的一类全身性疾病。有研究证实,骨质疏松是由多种因素引起的病理结果,主要包括激素调控(雌激素、甲状旁腺素、降钙素)、营养状态(钙、磷)、免疫功能及特定的遗传因素^[6-8]。骨质疏松症临床表现不明显,多数患者骨折发生后才意识到骨质疏松的存在。因此早发现,提前预防骨质疏松的发生具有非常重要的意义。

骨密度是目前临床诊断骨质疏松的金标准,因此老年人需定期监测骨密度,预防可以一定程度减少骨质疏松性骨折的发生。本研究结果显示,骨化三醇可以维持骨质疏松骨折患者的骨量,防止骨密度进一步减低。但不同剂量的骨化三醇对于老年髋部骨质疏松性骨折患者的骨密度的影响无明显差别。

目前骨质疏松患者发生髋部骨折病例逐年增多,此类患者除了骨密度检测严重骨质疏松外,临床检测中发现血液中 25-(OH)D 水平降低和 PTH 升高,BALP 升高的情况。25-(OH)D 是维生素 D 在体内的贮存、转运形式,直接反映体内维生素 D 的水平,维生素 D 参与骨代谢,且能保持肌力正常,参与免疫调节作用。骨化三醇可以增加骨质疏松患者血清中 25-(OH)D 的水平,维持骨代谢正常,减少骨流失。BALP[®]可以反应成骨改变的早期状态。骨质疏松症发生时,BALP 异常增高,骨化三醇治疗后,BALP 减少,可以调节骨代谢。甲状旁腺素能够对骨细胞和破骨细胞产生正性促进作用,提高破骨细胞的活性,加重其对骨组织的损伤,直接导致骨密度降低^[10],骨脆性增加,骨折风险升高。本研究证实,高

剂量的骨化三醇较低剂量的骨化三醇更能升高 25-(OH)D 的水平,降低 PTH 及 ALP 的水平,调节骨细胞与破骨细胞的动态平衡,从而减缓骨组织的损伤。

国际骨质疏松基金会建议骨转换标志物的变化作为临床研究的首选。其中血清 1 型前胶原 N 端前肽(type 1 procollagen amino terminal peptide,P1NP)和血清 1 型胶原羧基末端肽(type 1 collagen carboxyl terminal peptide, β -CTX)具有敏感性相对较高的优势^[11-12]。P1NP 是骨形成的特异性标志物,是目前发现的唯一存在于骨和软骨中的胶原类物质,约占骨基质的 90%以上。P1NP 主要反映了 I 型胶原的合成速率及骨转换情况,升高则提示合成速率增快,骨转换表现活跃;当成骨细胞合成减少时,P1NP 水平就会下降^[13]。本研究证实,骨化三醇可以上调 P1NP 的水平,表明骨化三醇可以改善骨细胞活性。

β -CTx 为骨吸收的生化标志物,主要反映了骨代谢的变化,其活性与骨细胞活性增高一致^[14]。同时 β -CTx 与骨重吸收程度相关,骨质疏松症发生时, β -CTx 显著增加,对抗骨的重吸收。骨化三醇治疗后,患者血清中 β -CTx 显著降低。但本研究中不同剂量的骨化三醇治疗后, β -CTx 及 P1NP 两组间无明显差异。

综上所述,骨化三醇可以显著改善老年骨质疏松症患者,增加 25-(OH)D,下调 PTH,BALP,口服剂量大者效果更明显;同时上调 P1NP 的水平,降低 β -CTx,调节骨代谢,影响患者骨密度防止其进一步减低,使得骨质疏松症状得到缓解。这提示患者在临床治疗过程中需要在基础治疗方案中辅以骨化三醇等补充维生素 D 的药物,具有一定临床推广价值。由于样本含量小,以及患者依从性不一,功能活动及下地负重时间不同,膳食等多方面因素的原因,实验数据可能存在一定偏差。为了最终目标,明确维生素 D 及 P1NP 等骨质疏松检测指标之间的关系还需要大样本、多中心的随机对照研究达成临床共识。通过增加样本量,延长随访时间,增加口服维生素 D 的剂量来进一步明确他们之间的关系,为指导临床用药提供依据。

参考文献:

- [1] Tabatabaei -Malazy O, Salari P, Khashayar P. New horizons in treatment of osteoporosis[J]. DARU, 2017, 25(1):2
- [2] Yang Y, Du F, Ye W, et al. Inpatient cost of treating osteoporotic fractures in mainland China: a descriptive analysis[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2015, 7:205
- [3] 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

(下转第 55 页)

- [2] 吕朋,张鹏.食管癌腹腔镜手术治疗进展[J]. 国际老年医学杂志, 2014(5):235
- [3] 刘绍群,曹奕鸥.直肠癌患者腹腔镜微创治疗的效果及对肛肠动力学和肿瘤标志物含量的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(18): 2741
- [4] 刘青锋.微创胸腔镜切除术治疗纵隔肿瘤的临床效果[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016(3):322
- [5] 郑民华,马君俊.微创技术在中国结直肠肿瘤手术中应用的历史与发展趋势[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(8):841
- [6] 郑艳,付沫,李玉萧,等.MEWS结合VAS评分提高急性疼痛留观病人危重症早期识别率的效果观察[J]. 护理研究, 2017, 31(21): 2597
- [7] 史有阳,钱亚云.刘延庆治疗食管癌经验辑要[J]. 江苏中医药, 2016, 48(1):20
- [8] Komine O, Tanaka Y, Kawashima Y, et al. Short-term postoperative superiority and 5-year follow-up outcomes of video-assisted thoracoscopic esophagectomy for treatment of esophageal carcinoma: a historical comparison with conventional open esophagectomy under a single experienced surgeon[J]. Esophagus, 2014, 11(1):54
- [9] Ninomiya I, Okamoto K, Oyama K, et al. Feasibility of esophageal reconstruction using a pedicled jejunum with intrathoracic esophagojejunostomy in the upper mediastinum for esophageal cancer[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 62(10):627
- [10] Kubo N, Ohira M, Yamashita Y, et al. Thoracoscopic esophagectomy in the prone position versus in the lateral position for patients with esophageal cancer: a comparison of short-term surgical results[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2014, 24(2):158
- [11] 许建功,蔡瑞君,王禹冰,等.胸腔镜联合腹腔镜食管癌根治术学习曲线研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(6):631
- [12] 马明全,姜宏景,弓磊,等.胸腔镜与开放食管癌根治术后并发症及应激反应的比较研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(4):401
- [13] 张续民,凤雷.胸腔镜切除术与传统式手术对食管癌术后肺部功能和炎症细胞因子的影响[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(10):1617
- [14] 李志龙,王一心,臧建洲.不同食管癌根治术对患者术后肺功能及炎症因子水平的影响[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(6):746
- [15] 张素雯.胸腔镜切除术对食管癌患者的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2018(8):41

(2018-10-19 收稿)

(上接第46页)

- 疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 20(5): 413
- [4] 刘国强,姜世平,徐谦.唑来膦酸联合钙尔奇D治疗原发性骨质疏松症的研究[J]. 临床军医杂志, 2012, 40(6):1359
- [5] 李昂,高莹,郭晓蕙.以骨痛、骨质疏松为主要表现的库欣综合征1例报告[J]. 北京医学, 2016, 38(4):337
- [6] 陈浩,冯飞,朱富强,等.老年骨折患者25-羟基维生素D和甲状旁腺素与骨质疏松程度的相关性[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(1):20
- [7] 李巧,姚军,吴红花,等.库欣综合征合并骨质疏松症患者的临床特点及骨密度相关因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(8):1034
- [8] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 第2版.北京:人民军医出版社,1998:136
- [9] 胡芯源.骨源性碱性磷酸酶预测骨质疏松骨折患者再骨折的意愿[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(6):640
- [10] 李洁.骨化三醇治疗甲亢性骨质疏松症对相关指标及疗效的影响[J]. 医药前沿, 2016, 6(22):31
- [11] Fisher A, Fisher L, Srikusalanukul W, et al. Bone turnover status: classification model and clinical implications[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(4):323
- [12] Miura M, Satoh Y. Significance of Bone Turnover Marker Measurement in the Treatment of Osteoporosis[J]. Yakugaku Zasshi, 2019, 139(1):27
- [13] 孙献甫,崔树德,孙森森,等.血清PINP、 β -CTX检测在老年乳腺癌骨转移诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(14):3827
- [14] Szulc P, Naylor K, Hoyle N R, et al. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(9):2541

(2018-05-23 收稿)