

· 临床研究 ·

激素性股骨头坏死患者血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 水平变化及临床意义

李铭章, 汤奇, 高锋, 莫济贤, 陈广辉, 杨海宝
东华医院骨科, 广东 东莞 523000

摘要: **目的** 研究激素性股骨头坏死患者血清 I 型前胶原氨基端前肽(PINP)、I 型胶原 C 端肽(CTX)、抗酒石酸性磷酸酶(TRAP)、同型半胱氨酸(Hcy)水平变化及临床意义,探讨激素性股骨头坏死的发病机制。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月东华医院收治的激素性股骨头坏死患者 76 例,设为研究组,另选同期进行健康体检的正常人 45 例设为对照组。分别对两组研究对象的血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 进行测定,并分析其临床意义。**结果** 研究组血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 水平均显著高于对照组(P 均 <0.01)。Ⅲ期血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 水平均高于 I 期和 II 期(P 均 <0.05),I 期和 II 期各因子水平比较除 TRAP 水平有显著差异外($P < 0.05$),其他因子均无显著差异(P 均 >0.05)。**结论** 激素性股骨头坏死患者血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 水平随着疾病程度的加重而升高,四者均参与了激素性股骨头坏死患者的发生和发展,可作为临床诊治重要指标。

关键词: 激素性股骨头坏死; I 型前胶原氨基端前肽; I 型胶原 C 端肽; 抗酒石酸性磷酸酶; 同型半胱氨酸

中图分类号: R 684 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)12-1639-03

股骨头坏死又名股骨头缺血性坏死,常发于 20~50 岁青壮年,多为双侧发病,缺血-坏死-修复是该病发展的必经阶段,后期会造成骨头变形塌陷,进而危及整个髋关节^[1]。临床长期研究表明股骨头坏死与许多病理因素均有密切关系,而长期大量使用激素便是其中之一,且有资料显示激素性股骨头坏死占所有非创伤性股骨头坏死 66.67%,但是无论何种病理目前临床均未有确切的病理生理机制^[2]。有临床研究指出大量激素的使用除了会导致早期股骨头坏死,同时也会引起骨组织相关指标发生变化^[3]。血清 I 型前胶原氨基端前肽(procollagen type I N propeptide, PINP)和 I 型胶原 C 端肽(C-telopeptide of type I procollagen, CTX)主要反映骨代谢变化情况;抗酒石酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)反映骨吸收程度;同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平会随着缺血性股骨头坏死的发生而明显上升。本研究对上述指标水平的变化情况进行研究,并详细讨论其临床意义,以期为临床激素性股骨头坏死的发病机制提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月在我院接受激素性股骨头坏死治疗的患者 76 例(85

髋)设为研究组,其中男 40 例(45 髋),女 36 例(41 髋);年龄 21~65 岁(43.62 ± 10.38)岁;病程 9~55 (32.64 ± 10.71)个月;双侧 10 例,右侧 37 例,左侧 29 例。疾病分期: I 期 24 例, II 期 27 例, III 期 25 例。另选取同期在我院进行健康体检的正常人 45 例设为对照组,其中男 20 例,女 25 例;年龄 20~64 (42.97 ± 10.56)岁。

1.2 激素性股骨头坏死诊断标准 激素性股骨头坏死标准参照《成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012 版)》^[4]:(1)腹股沟疼痛进行性加重,夜间疼痛厉害,并向大腿侧延伸,药物治疗疼痛未见改善。(2)股骨头坏死成像(II 期及以上)呈现出斑点状硬化性病变、股骨软骨骨折、股骨头塌陷及囊性病变等。(3)T1 加权成像(T1 weighted image, T1WI)显示股骨头残留骨垢线,且骨垢线邻近区域 T1WI 呈双线征,为低信号区。

1.3 股骨头坏死分期标准 采用国际骨循环协会 1996 年制定的股骨头坏死分期:0 期,患者无阳性体征,各项辅助检查结果均无异常,即处于股骨头内骨组织缺血期; I 期, X 线片无法确诊,需通过 MRI 等影像学检查, A 类骨受累 $<15\%$, B 类骨受累 $15\% \sim 30\%$, C 类骨受累 $>30\%$; II 期, X 线显示股骨头有空囊形成,并有斑驳硬化,但是 CT 和 X 线均未有髋臼改变和股骨头塌陷象征,损伤区域为外侧、中央、内侧,骨组织受累程度与 I 期类似; III 期, CT 片或 MRI 显示软骨断裂、骨质硬化和囊状空洞; A 类骨塌陷 $<$

2 mm, B 类塌陷 2~4 mm, C 类骨塌陷 4 mm; IV 期, X 线显示骨边缘生成骨赘、囊肿形成、髌骨硬化改变、关节间隙狭窄、关节面扁平。

1.4 入选标准 纳入标准:(1)常规激素治疗多于 3 周或大剂量冲击治疗超过 3 d。(2)年龄 20~65 岁;(3)符合上述诊断标准;(4)两组研究对象均对本次研究知情同意。排除标准:(1)有二膦酸盐、维生素 D 类似物、钙制剂、抗惊厥药物等影响检测指标的药物治疗史;(2)近 1 个月内有手术史或参加其他研究者;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)有传染性或自身免疫性疾病;(5)有妨碍评估的视听障碍等躯体功能障碍者;(6)依从性差。

1.5 检测方法 (1)试剂与仪器:酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海源叶生物有限公司);PINP 试剂(生产厂家:上海源叶生物有限公司,编号:CK-E10344H);CTX 试剂(生产厂家:北京博奥森生物技术有限公司,编号:EM-1021);TRAP 试剂(生产厂家:北京博奥森生物技术有限公司,编号:bs-17489R);Hcy 试剂(生产厂家:北京博奥森生物技术有限公司,编号:ER-1174)。台式高速离心机(德国 Eppendorf 公司);全自动生化分析仪(生产厂家:日本 Hitachi 公司,型号:7600 型)。(2)抽取患者晨起空腹静脉血 10 ml,置入抗凝管待检。PINP、TRAP 和 Hcy 水平测定采用 ELISA 法,固相夹心法测定 CTX 水平,具体操作方法参考《全国临床检验操作规程》^[5]。

1.6 统计学方法 将所得数据录入 Excel 表格,行 SPSS 19.0 数据处理,计数资料均用“率”描述,用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间和组内比较时,若符合正态分布则用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 水平比较 研究组各因子水平显著高于对照组,且差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 研究组不同分期血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 水平比较 III 期血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 水平均高于 I 期和 II 期,且差异有统计学意义(P 均 < 0.05),I 期和 II 期比较除 TRAP 水平有显著差异外($P < 0.05$),其他均无显著差异(P 均 > 0.05)。见表 2。

表 1 两组血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PINP($\mu\text{g/L}$)	CTX($\mu\text{g/L}$)	TRAP($\mu\text{g/L}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
研究组	76	71.43 \pm 10.12	1.02 \pm 0.24	46.28 \pm 4.14	22.37 \pm 3.16
对照组	45	52.03 \pm 9.64	0.54 \pm 0.20	2.03 \pm 0.39	15.49 \pm 2.09
t 值		10.502	11.828	92.489	14.394
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 不同分期血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分期	例数	PINP($\mu\text{g/L}$)	CTX($\mu\text{g/L}$)	TRAP($\mu\text{g/L}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
I 期	24	67.52 \pm 10.84	0.92 \pm 0.11	39.42 \pm 2.26	20.43 \pm 3.22
II 期	27	69.08 \pm 10.75	0.98 \pm 0.13	44.17 \pm 3.48 ^a	21.56 \pm 2.97
III 期	25	73.76 \pm 10.44 ^{ab}	1.25 \pm 0.20 ^{ab}	48.75 \pm 4.33 ^{ab}	23.45 \pm 3.62 ^{ab}

注:与 I 期比较,^a $P < 0.05$;与 II 期比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

股骨头坏死是骨头活性成分因某些因素而坏死的病理过程,临床主要表现为功能典型障碍和髋关节疼痛。股骨头坏死有创伤和非创伤两类病因,股骨头骨折、股骨颈骨折、髋关节脱位及腹股沟挫伤、髋关节强力内收或外展等非骨性损伤均属于创伤性股骨头坏死发病机制。非创伤性股骨头坏死因其发病隐匿,常伴发于多种致病危险因素,包括器官移植术后、减压病、放射性损伤、酗酒及皮质类固醇激素的使用等^[6-7]。尤其是近几年皮质类固醇激素在各类疾病中广泛使用,导致激素在患者体内长时间蓄积,血液黏稠度升高,骨微细血管梗死,缺血症状形成,导致骨形成减少,骨折碎片和骨质疏松蓄积,激素性股骨头坏死发生^[8]。该病以青壮年组为主要发病对象,如果治疗不及时,半数以上患者发病 3 年左右便会出现股骨头塌陷,并出现严重髋关节炎,发展至晚期者需接受髋关节置换术。但是因患者年龄较轻,通常接受多次手术后仍不能达到治疗的目的,无论是患者本人,还是其家庭均承受着巨大的精神和经济负担,所以激素性股骨头坏死早日确诊接受治疗至关重要。

骨代谢生化指标检测属于无创检查手段,对于非创伤性股骨头坏死的诊断和治疗有巨大的辅助作用。本研究选取的四个指标,血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 在骨代谢中都有自己独特的价值,它们结构不同、来源不同,机体中代谢分解的方式也不一样,所以对这些指标的研究,能帮助我们明显判断出骨代谢的变化过程。I 型胶原由成骨细胞合成,超过骨基质有机成分的 90%,是矿化骨唯一胶原,也是人体含量最丰富的胶原^[9]。PINP 是 I 型前胶原生长过程中,多余 N 端肽链被去除后分解而成,属于前胶原纤维(因成骨细胞而产生)的细胞外分解的产物,被认为是检测成骨能力和骨细胞活性的特异性指标。I 型胶原与 PINP 的合成比例为 1:1,所以 PINP 能够显示出骨

形成的速率和骨细胞的活性^[10]。I 型胶原与水无相溶性, PINP 主要通过肝脏与肾脏分解去除, 所以临床常通过对 I 型胶原代谢产物的检测来了解代谢状况^[11]。本研究结果显示, 研究组患者 PINP 水平显著高于对照组, 可见当骨组织遭到破坏时, 成骨因子便受到刺激而与损害发生相应的对抗, PINP 水平升高, 与张萌萌等^[12]的研究结果相一致。CTX 源于成熟胶原纤维, 它在人的体内既无法被重复利用, 也无法被分解, 这能帮助我们排除很多干扰因素, 进而准确得知体内成熟胶原的情况。另有国外研究证明 CTX 的也不受外界胶原摄入的影响, 这些代谢机制均不程度的决定了 CTX 反映能力的特异性和灵敏性^[13]。在骨基质重建的过程中, CTX 由 I 型胶原分解而来, 然后被释放进入血液, 所以 CTX 可以准确反映出骨基质的吸收状态。本研究检测结果显示, 研究组 CTX 水平显著高于对照组, 提示 CTX 是骨吸收代谢指标, 当股骨头有缺血坏死症状发生时, CTX 水平升高表示骨破坏严重。破骨细胞通常附着于骨组织表面, 在骨基质和破骨细胞间隙存在大量该细胞分泌的蛋白酶 TRAP, TRAP 在磷酸苷酶和三磷酸腺苷酶质子泵共同形成的酸性环境中与蛋白酶结合, 进而参与钙磷(骨基质固体)的降解过程^[14]。由此可知, TRAP 水平越高, 骨形成与吸收的失衡程度越重, 骨吸收程度加重则激素性股骨头坏死越重。所以 TRAP 是反映骨形成和吸收是否平衡的有效指标。Hcy 是蛋氨酸代谢的产物, 能反映坏死组织的缺血程度。项国谦等^[15]研究表明, Hcy 在缺血性脑血管疾病患者的血清中明显升高。本研究中研究组 Hcy 水平显著高于对照组, 且随着股骨头坏死的严重程度而上升, 分析得知 Hcy 主要通过促炎症反应的升高来加大对血管基底膜的损伤, 最终引起股骨头坏死。

综上所述, 激素性股骨头坏死血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 水平随着疾病的加重而呈现升高的趋势, 四者均参与了激素性股骨头坏死患者的发生和发展, 因此临床对激素性股骨头坏死患者血清 PINP、CTX、TRAP 及 Hcy 水平的检测, 可为临床诊断及治疗提供参考依据。

参考文献

- [1] 王荣田, 林娜, 陈卫衡, 等. 股骨头坏死的证素辨证初步研究[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(7): 495-499.
- [2] 李光庭, 赵铨, 黎艳, 等. 激素诱导大白兔股骨头缺血性坏死及其机制的实验研究[J]. 广西医学, 2015, 37(1): 24-27.
- [3] 万蓉, 李莉, 孔祥英, 等. 不同治法方药对激素性股骨头坏死鸡股骨头 OPG, RANKL mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 161-165.
- [4] 中华医学会骨科学分会. 成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012 版)[J]. 中国骨与关节外科杂志, 2012, 5(2): 185-192.
- [5] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 江苏: 东南大学出版社, 2006: 87.
- [6] Takegami Y, Komatsu D, Seki T, et al. Total hip arthroplasty after failed curved intertrochanteric varus osteotomy for avascular necrosis of the femoral head[J]. Nagoya J Med Sci, 2016, 78(1): 89-97.
- [7] 陈宜, 祝云利, 吴海山. 非创伤性股骨头坏死的国外研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2010, 18(3): 230-233.
- [8] 石少辉, 李子荣, 孙伟, 等. 酒精性和激素性股骨头坏死的发病与脂质代谢[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(17): 3217-3220.
- [9] Aruna G. Plasma levels of N-telopeptide of type I collagen in periodontal health, disease and after treatment [J]. Dent Res J (Isfahan), 2016, 13(1): 18-23.
- [10] 迟海燕, 周玉萍, 王永笛. 2 型糖尿病肾病不同分期血清 N 端骨钙素、I 型胶原氨基端延长肽、 β -胶原降解产物的变化[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(7): 855-857, 865.
- [11] 赵晖, 王智煜, 杨玉妹, 等. 骨代谢标志物 CTx、OST、BAP 和 PINP 在乳腺癌骨转移患者血清中的变化[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(6): 469-473.
- [12] 张萌萌, 毛未贤, 高远, 等. ON、PINP、OPG、IGF-1、TGF- β 与股骨颈 BMD 相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(8): 880-884.
- [13] Fiolic Z, Bosnjak Z, Bedenic B, et al. Nationwide survey of klebsiella pneumoniae strains producing CTX-M extended-spectrum β -lactamases in Croatia[J]. Coll Antropol, 2015, 39(4): 947-951.
- [14] 马涛, 季洵, 李世昌, 等. 上、下坡跑台运动对去卵巢小鼠骨组织 IL-6、TNF- α 和 TRAP 基因表达的影响[J]. 天津体育学院学报, 2011, 26(3): 204-207.
- [15] 项国谦, 冯迪英, 赵洪灿, 等. 缺血性脑血管病患者血脂和同型半胱氨酸水平及其临床研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(3): 390-391.

收稿日期: 2016-07-11 编辑: 王国品