

糖皮质激素诱导性股骨头坏死患者影像学分期与血清 PAI-1 水平的关系

王国强^{1,2}, 胡春峰¹

1. 徐州医科大学附属医院影像科, 江苏 徐州 221003; 2. 徐州医科大学附属邳州医院 CT 室, 江苏 徐州 221300

摘要: **目的** 通过检测不同影像学分期的糖皮质激素诱导性股骨头坏死 (SONFH) 患者血清中 1 型纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 水平变化, 探讨血清 PAI-1 水平与 SONFH 的关系, 以及 PAI-1 在不同 X 线影像学分期 SONFH 的意义。 **方法** 选取 2018 年 6 月至 2019 年 5 月于徐州医科大学附属邳州医院就诊的 SONFH 患者 75 例作为观察组, 国际骨循环学会 (ARCO) 分期: II 期 25 例、III 期 25 例、IV 期 25 例, 并随机选取 75 例健康体检者作为对照组。使用 ELISA 法检测两组对象血清 PAI-1 水平。 **结果** 观察组血清 PAI-1 水平显著高于对照组 [(21.87 ± 2.39) mg/L vs (12.52 ± 1.22) mg/L, $P < 0.05$]; 但不同影像学分期的 SONFH 患者间, 血清 PAI-1 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。股骨头未塌陷与塌陷 SONFH 患者间, 血清 PAI-1 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** SONFH 患者血清 PAI-1 水平较正常人群明显增高, 可做 SONFH 临床诊断和治疗的一项参考指标。但是在 SONFH 患者中, PAI-1 水平与 X 线影像学分期无明显相关, 且与股骨头塌陷与否无关。

关键词: 股骨头坏死, 糖皮质激素诱导; 1 型纤溶酶原激活物抑制剂; 影像学; 国际骨循环学会分期

中图分类号: R581.8 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)04-0506-03

Relationship between imaging staging and serum PAI-1 level in glucocorticoid-induced necrosis of femoral head

WANG Guo-qiang*, HU Chun-feng

* Department of Imaging, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221003, China

Corresponding author: HU Chun-feng, E-mail: hcfxz@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and imaging of steroid (glucocorticoid)-induced necrosis of femoral head (SONFH) in different X-ray imaging stages and their significance. **Methods** A total of 75 SONFH patients treated at Pizhou Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from June 2018 to May 2019 were selected as observation group, including 25 cases of stage II, 25 cases of stage III and 25 cases of stage IV based on Association Research Circulation Osseous (ARCO) staging. During the same period, 75 healthy persons were randomly selected as control group. The serum PAI-1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and compared between two groups. **Results** The serum PAI-1 level in observation group was significantly higher than that in control group [(21.87 ± 2.39) mg/L vs (12.52 ± 1.22) mg/L, $P < 0.05$]. However, there were no significant differences in serum PAI-1 level among SONFH patients with different imaging stages (including no collapse and collapse of femoral head) (all $P > 0.05$). **Conclusions** In the patients with SONFH, the serum PAI-1 level increases significantly, which can be used as a reference index for clinical diagnosis and treatment of SONFH. However, PAI-1 level is not obviously correlated with X-ray imaging staging and femoral head collapse or not.

Keywords: Necrosis of femoral head, steroid (glucocorticoid)-induced; Plasminogen activator inhibitor 1; Imaging; Association Research Circulation Osseous Staging

Fund program: Scientific Research Fund of Xuzhou Medical University (2018KJ23)

股骨头坏死 (osteonecrosis of femoral head, ONFH) 是指由各种各样原因所引起的股骨头内血循环障碍、骨细胞凋亡, 从而导致股骨头局部缺血、坏死、塌陷, 最终引起髋关节功能障碍。糖皮质激素诱导性股骨头坏死 [steroid (glucocorticoid) induced osteonecrosis of femoral head, SONFH] 是各种股骨头坏死中的一种, 占有 ONFH 的 24.4% ~ 51%^[1]。根据流行病学调查显示, 全世界有 2 000 万 SONFH 患者, 其中我国占 500 万 ~ 750 万^[2]。SONFH 病因复杂, 其详细发病机制至今尚未完全明确。有研究发现, 各种因素导致血管内异常凝血、股骨头内微血栓形成是 SONFH 病程中的重要环节。1 型纤溶酶原激活物抑制剂 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 是纤溶系统中重要调节因子。以往研究发现, PAI-1 异常升高会打破纤溶系统平衡, 导致骨内凝血异常、影响骨血供^[3]。但 PAI-1 是否参与 SONFH 的发生、发展, 目前鲜有报道。本研究旨在探讨 SONFH 患者血清 PAI-1 水平变化及其与影像学分期的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6 月至 2019 年 5 月于徐州医科大学附属邳州医院就诊的 SONFH 患者 75 例 (其中男 51 例, 女 24 例) 作为观察组。纳入标准: (1) 18 ~ 60 岁成年患者; (2) 符合 2016 年由中华医学会骨科学分会关节外科学组制定的《股骨头坏死临床诊疗规范》中诊断标准; (3) 均为国际骨循环学会 (ARCO) 分期中 II ~ IV 期患者^[4]; (4) 采血前 3 个月内无任何特殊干预措施。排除标准: (1) 明确的凝血功能障碍; (2) 妊娠期、哺乳期妇女; (3) 合并恶病质或其他重大疾病, 如恶性肿瘤、肝肾疾病、免疫系统疾病等; (4) 合并其他骨关节疾病。选取同期在同医院体检中心体检的 75 例年龄、性别、体重等与观察组相匹配的健康体检者作为对照组。健康对照组纳入标准: (1) 年龄 18 ~ 60 岁; (2) 无任何基础性疾病; (3) 近 6 个月内未使用过糖皮质激素或影响骨代谢的药物, 如维生素 D、钙剂、二磷酸盐类药物。两组对象均事先被告知本研究的方法、步骤及意义, 并签署知情同意书。本研究符合赫尔辛基宣言, 并在研究开始前获得徐州医科大学附属邳州医院伦理委员会批准 (伦理编号: 2018-02-01)。

1.2 PAI-1 水平检测 两组对象均于清晨 8:00 空腹抽取右肘静脉血 5 ml。静脉血于 4 °C 冰箱内自然凝固, 离心后, 抽吸上层血清。血清分装后, -75 °C 保存待用。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中

PAI-1 的水平, 所有操作均严格按照试剂盒说明进行操作, 试剂盒购自南京建成生物试剂公司。

1.3 SONFH 患者影像学严重程度判定 SONFH 患者均进行双髋正位 X 线检查, 以股骨头坏死 ARCO 分期标准进行影像学分期^[4]。具体标准如下: I 期, X 线平片正常, 无明显异常; II 期, X 线平片可见囊性变或/和硬化; III 期, X 线平片可见股骨头塌陷; IV 期, X 线平片可见髋臼病变, 关节间隙变窄。因 I 期患者的 X 线检测无明显异常, 本研究未纳入 I 期患者。ARCO 分期由放射科两位副主任医师完成。分期结果行 Kappa 一致性检验, Kappa 值为 0.92, 说明两位医师阅片结果一致性高。

1.4 观察指标 (1) 比较两组对象血清 PAI-1 水平; (2) 比较不同 ARCO 分期 SONFH 患者之间血清 PAI-1 水平; (3) 比较股骨头未塌陷 (II 期) 与股骨头塌陷 (III、IV 期) 患者间血清 PAI-1 水平。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。计数资料以构成比 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 观察组 SONFH 患者 75 例中男 54 例, 女 21 例; 年龄 (55.2 ± 4.7) 岁; BMI 28.1 ± 2.2; ARCO II 期 25 例, III 期 25 例, IV 期 25 例。对照组 75 例健康者中男 54 例, 女 21 例; 年龄 (56.1 ± 5.2) 岁; BMI 27.5 ± 2.5。两组对象年龄、性别、BMI 差异无统计学意义 (*P* 均 > 0.05)。

2.2 两组患者血清 PAI-1 水平比较 观察组患者血清 PAI-1 水平较正常对照组增高 [(21.87 ± 2.39) mg/L vs (12.52 ± 1.22) mg/L], 差异有统计学意义 (*t* = 30.18, *P* < 0.01)。观察组中, 从不同 ARCO 分期分析: II 期、III 期、IV 期患者均为 25 例, 其血清 PAI-1 水平分别为 (22.04 ± 2.17) mg/L、(21.98 ± 1.93) mg/L、(21.64 ± 3.08) mg/L, 组间比较差异无统计学意义 (*F* = 0.647, *P* > 0.05); 从股骨头是否塌陷分析: 将 III、IV 期合计的股骨头塌陷患者 50 例血清 PAI-1 水平与 II 期股骨头未塌陷 25 例比较, 差异无统计学意义 [(22.11 ± 2.85) mg/L vs (22.04 ± 2.17) mg/L, *t* = 0.648, *P* > 0.05]。

3 讨论

以往大量研究证实 SONFH 的发生、发展与糖皮质激素每日最大剂量、总累积剂量和治疗持续时间有

密切关系^[5]。但至今,SONFH 的具体发病机制尚未完全阐明。有研究发现过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、基质金属蛋白酶 9、gremlin 1、SMAD 家族成员 3 等分子或蛋白可能参与了 SONFH 的进展、恶化^[6-8]。还有研究发现,脂代谢紊乱如骨髓脂肪细胞肥大或增殖^[9]、骨细胞和成骨凋亡^[10]、骨修复缺陷^[11] 等因素在 SONFH 的进展中发挥了重要作用。

有研究发现,当机体纤溶系统失衡,会诱发血栓形成,随之引起骨微血管狭窄、堵塞、血供受阻,从而导致骨坏死发生。PAI-1 作为纤溶系统中重要一员,发挥着重要作用。PAI-1 是脂肪细胞分泌的脂肪因子之一。PAI-1 和 tPA 是纤溶系统中非常关键的一对活性物质。tPA 是纤溶酶原激活剂,PAI-1 能够迅速与 tPA 结合使其失去活性,抑制纤溶酶原转化为纤溶酶,抑制血浆纤溶活性,使血液形成高凝状态,增加血栓形成风险。PAI-1 水平增高,会打破该系统的平衡,导致血栓形成。有研究发现,地塞米松能够诱导骨髓脂肪细胞分泌 PAI-1,在使用地塞米松后 24 h 内,PAI-1 分泌增加了 2.5 倍^[12-13]。这些研究结果提示糖皮质激素的使用有可能增加骨髓脂肪细胞分泌 PAI-1,使纤溶系统失衡,从而影响骨内血流动力学的稳定,从而参与 SONFH 的发生、发展。但是,笔者查阅文献,尚未见相关报道。因此,本研究使用 ELISA 法检测 75 例不同影像学分期 SONFH 患者和 75 例健康体检者血清 PAI-1 的水平,以初步探索血清 PAI-1 水平与 SONFH 的关系,结果表明,SONFH 患者血清中 PAI-1 水平较之健康人群明显升高,说明 PAI-1 可能是 SONFH 发病的一项重要机制。

到目前为止,SONFH 诊断多依靠影像学改变来判定^[14]。1960 年,ARCO 组织创立首个 SONFH 分期,即 ARCO 分期^[14]。ARCO 分期最早分为 3 期,1970 年改为 4 期。ARCO 分期目前仍然是临床上应用最为广泛的一种分期方法。但是,笔者同时发现,SONFH 患者血清中 PAI-1 水平虽然明显升高,似乎与股骨头坏死的严重程度无明显相关。不同 ARCO 分期 SONFH 患者间,血清 PAI-1 水平无明显差异。股骨头未塌陷(Ⅱ期)与股骨头塌陷、关节间隙变窄、出现关节炎表现(Ⅲ、Ⅳ期)的患者间血清 PAI-1 水平无明显差异。

综上所述,血清 PAI-1 水平与 SONFH 密切相关,PAI-1 可能参与了 SONFH 的发生、发展。血清 PAI-1 水平可作为 SONFH 临床诊断、治疗的参考指标之一。但血清 PAI-1 水平与影像学分期、病情严重程度、股

骨头塌陷与否似乎无关。对于 PAI-1 参与 SONFH 的具体过程还需进一步研究。

参考文献

- [1] Kubo T, Ueshima K, Saito M, et al. Clinical and basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan[J]. *J Orthop Sci*, 2016, 21(4): 407-413.
- [2] Cui L, Zhuang Q, Lin J, et al. Multicentric epidemiologic study on six thousand three hundred and ninety five cases of femoral head osteonecrosis in China[J]. *Int Orthop*, 2016, 40(2): 267-276.
- [3] Zhang Y, Wang R, Li S, et al. Genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 predict susceptibility to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Chinese population[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 169.
- [4] Li T, Zhang Y, Wang R, et al. Discovery and validation an eight-biomarker serum gene signature for the diagnosis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Bone*, 2019, 122: 199-208.
- [5] Zhao FC, Guo KJ, Li ZR. Osteonecrosis of the femoral head in SARS patients; seven years later[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2013, 23(6): 671-677.
- [6] Du J, Liu W, Jin T, et al. A single-nucleotide polymorphism in MMP9 is associated with decreased risk of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 68434-68441.
- [7] Hao C, Yang S, Xu W, et al. MiR-708 promotes steroid-induced osteonecrosis of femoral head, suppresses osteogenic differentiation by targeting SMAD3[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22599.
- [8] Gu C, Xu Y, Zhang S, et al. miR-27a attenuates adipogenesis and promotes osteogenesis in steroid-induced rat BMSCs by targeting PPARgamma and GREM1[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38491.
- [9] Porwal K, Pal S, Tewari D, et al. Increased bone marrow-specific adipogenesis by clofazimine causes impaired fracture healing, osteopenia, and osteonecrosis without extraskelatal effects in rats[J]. *Toxicol Sci*, 2019, 172(1): 167-180.
- [10] alder JD, Butterly L, Revell PA, et al. Apoptosis--a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2004, 86(8): 1209-1213.
- [11] Youm YS, Lee SY, Lee SH. Apoptosis in the osteonecrosis of the femoral head[J]. *Clin Orthop Surg*, 2010, 2(4): 250-255.
- [12] Okada K, Okamoto T, Okumoto K, et al. PAI-1 is involved in delayed bone repair induced by glucocorticoids in mice[J]. *Bone*, 2020, 134: 115310.
- [13] Tamura Y, Kawao N, Shimoide T, et al. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in glucocorticoid-induced muscle change in mice[J]. *J Bone Miner Metab*, 2018, 36(2): 148-156.
- [14] Changjun C, Donghai L, Xin Z, et al. Mid-to long-term results of modified non-vascularized allogeneic fibula grafting combined with core decompression and bone grafting for early femoral head necrosis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 116.