

唑来膦酸辅助治疗骨质疏松性椎体压缩骨折对 IGF-1、chemerin 表达的影响

周广举, 崔佳乐, 李宜臻, 王 艳, 彭 茜, 刘 莲

(川北医学院附属医院 内分泌科, 四川 南充 637000)

摘要:目的:探讨唑来膦酸辅助治疗骨质疏松性椎体压缩骨折对胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor)-1、趋化素(chemerin)表达的影响。方法:骨质疏松性椎体压缩骨折患者146例根据治疗方法的不同分为研究组100例与对照组46例。所有患者都给予经皮椎体成形术治疗,对照组术后给予阿仑膦酸钠辅助治疗,研究组术后给予唑来膦酸辅助治疗,记录血清IGF-1、chemerin表达变化情况。结果:两组的术后下床时间、术后住院时间、术中出血量、手术时间对比差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组术后3个月、12个月的胸腰段骨密度T值、Beck指数血清IGF-1值都高于对照组($P<0.05$),Cobb角和血清chemerin值低于对照组($P<0.05$)。结论:唑来膦酸辅助治疗骨质疏松性椎体压缩骨折能影响IGF-1、chemerin的表达,有利于改善患者椎体的生物力学状况,促进恢复骨密度。

关键词:唑来膦酸;骨质疏松;椎体压缩骨折;胰岛素样生长因子-1;趋化素

中图分类号: R68

文献标识码: B

文章编号:2095-512X(2020)04-0378-04

骨质疏松症是由于多种原因导致骨质量降低和骨组织微结构破坏为特征,导致骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病。临床表现为全身疼痛,也伴有血液钙、磷和碱性磷酸酶水平发生改变^[1-2]。骨质疏松性椎体压缩骨折(osteoporotic vertebral compression fractures, OVCF)是骨质疏松症患者中比较常见疾病,多发生于胸腰段(T11~L2)^[3,4]。该疾病如果得不到有效控制将进一步累及患者脊髓,严重时引发髓内感染,甚至截瘫,部分患者可发生褥疮等严重并发症^[5]。手术为该病的主要治疗方法,传统手术术式复杂且风险高,创伤大,康复耗时更久^[6]。经皮椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)是从椎弓根外向内注入骨水泥,提升椎体强度及稳定性,促进椎体高度的恢复,缓解患者疼痛症状^[7,8]。不过单纯的手术并不能解决根本问题,需要在术后给予药物辅助治疗^[9]。唑来膦酸作为新型双膦酸盐类药物,疗效持续性比较好,能很好调节机体的骨吸收功能^[10]。胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor)-1是人体生长的重要调节因子,产生相当于生长激素的积极作用,从而调节成骨细胞功能。趋化素(chemerin)为一种脂肪细胞因子,能促进炎症介质的释放,可能与骨代谢有关^[11]。本文具体探讨了唑来膦酸辅助治疗骨质疏松性椎体压缩骨折对IGF-1、

chemerin表达的影响,以明确唑来膦酸的应用价值与机制。现总结报道如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

研究样本为2015-08~2018-10时间段内随机抽取的诊治为骨质疏松性椎体压缩骨折患者,共计146例。纳入标准:年龄统计最小40岁,最大70岁;符合骨质疏松症诊断标准,胸腰段骨密度测定T值 ≤ -2.5 ;胸腰椎 <3 个椎体的压缩性骨折;影像学确诊为新鲜胸腰椎椎体压缩性骨折,具有手术指征,所有手术均由同一组手术医师共同完成;均具有良好的依从性,配合度高,临床病案资料完整无缺,均保证了患者的知情同意权,向医院伦理委员会申请批准后实施研究。排除标准:经过甲状腺激素药物治疗持续1月以上;手术禁忌症患者;恶性肿瘤或阳性淋巴结转移;妊娠与哺乳期妇女;有脊髓及神经根受损症状者;有精神类疾病者。根据治疗方法差异性将100例患者纳入研究组,另外46例纳入对照组,满足两组样本基线数据公平对比原则,骨折原因、性别、年龄、体重指数、骨折至手术时间均比较差异无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。

收稿日期: 2020-03-21; 修回日期:2020-07-20

基金项目: 2019年度四川省科学研究基金项目(2019SA1202)

作者简介: 周广举(1977-),男,医学博士,川北医学院附属医院内分泌科副主任医师。

表1 两组一般资料对比

组别	n	骨折原因(无明显诱因/摔伤/坠落伤/打击伤)(例)	性别(男/女)	骨折至手术时间(天)	年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)
研究组	100	56/21/19/4	33/67	1.94 ± 0.15	56.33 ± 2.11	22.18 ± 2.38
对照组	46	30/9/6/1	16/30	1.85 ± 0.11	56.10 ± 1.14	22.09 ± 3.43
t或χ ²		1.446	0.018	0.322	0.285	0.195
P		0.694	0.893	0.583	0.611	0.714

1.2 治疗方法

所有患者都给予经皮椎体成形术治疗,俯卧位下脊柱凸位,消毒铺巾,局麻注射1%利多卡因。常规单侧穿刺,经椎弓根途径进针,于椎体内注入准备好的出丝期骨水泥,当水泥触碰椎体后壁时,停止进针,于韧带凝固后,缓慢退出穿刺针,按压伤口并包扎处理,防止感染或出血。

对照组:术后给予阿仑膦酸钠辅助治疗,口服阿仑膦酸钠(默克公司,国药准字20130558),70 mg/次/周。研究组:术后给予唑来膦酸钠辅助治疗,采用5mg唑来膦酸钠注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20041346)静脉滴注,1次/年。

1.3 观察指标

(1)记录两组时间指标,包括术后下床活动时间、住院时间、术中出血量、手术时间;(2)在术后3个月、12个月测定患者胸腰段的骨密度水平,设备为双能X线多部位骨密度测量仪(法国MEDILINK公司),T值=(患者的骨密度值-健康人群同性别年轻人的平均骨密度峰值)/健康人群平均骨密度值的标准差;(3)在术后3个月、12个月记录椎体前后缘

高度并计算beck指数(脊椎侧位X片上椎体前缘高度与后缘高度的比值)及后凸cobb角;(4)在术后3个月、12个月空腹状态下抽取患者静脉血5mL,常温放置待凝固30min后,于3000r/min离心率下常温处理10min后将血清分离出来,-70℃低温冰箱保存,采用用双抗体夹心法测量血清IGF-1、chemerin含量。

1.4 统计方法

利用SPSS20.00统计软件对计量数据与计数数据进行分析,计量资料以均数±标准差表示,自身比较和组间比较用均数t检验;计数数据以%表示,组间对比用卡方χ²分析,检验水准为α=0.05。

2 结果

2.1 围手术指标对比

所有患者都顺利完成手术,无严重并发症发生;研究组的术后下床时间、术后住院时间、术中出血量、手术时间与对照组对比无统计学意义(P>0.05)(见表2)。

表2 两组围手术指标对比(̄x±s)

组别	n	手术时间(min)	术中出血量(mL)	下床时间(天)	住院时间(天)
研究组	100	35.64 ± 3.33	43.12 ± 1.93	2.13 ± 0.21	6.34 ± 0.32
对照组	46	34.45 ± 3.12	44.51 ± 20.43	2.46 ± 0.21	6.27 ± 0.14
t		0.822	0.492	0.394	0.155
P		0.274	0.633	0.793	0.913

2.2 骨密度对比

研究组术后3个月、12个月的胸腰段骨密度T值都显著高于对照组(P<0.05)(见表3)。

表3 两组术后不同时间点的胸腰段骨密度T值对比(̄x±s)

组别	n	术后3个月	术后12个月
研究组	100	-2.84 ± 0.09	-2.21 ± 0.12
对照组	46	-3.27 ± 0.10	-2.68 ± 0.14
t		6.933	5.724
P		0.010	0.021

2.3 Cobb角与Beck指数对比

研究组术后3个月、12个月的Cobb角低于对照

组,Beck指数高于对照组,对比差异都有统计学意义($P<0.05$)(见表4)。

表4 两组术后不同时间点的Cobb角与Beck指数对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Cobb角(°) 术后3个月	Cobb角(°) 术后12个月	Beck指数 术后3个月	Beck指数 术后12个月
研究组	100	10.66 ± 1.02 [△]	9.37 ± 1.84 [△]	0.76 ± 0.07 [△]	0.82 ± 0.09 [△]
对照组	46	15.60 ± 1.12 [△]	12.38 ± 1.23 [△]	0.61 ± 0.07	0.66 ± 0.08 [△]
t		10.842	7.888	6.845	7.045
P		0.000	0.005	0.011	0.009

2.4 血清IGF-1、chemerin值对比

研究组术后3个月、12个月的血清IGF-1值显

著高于对照组,而chemerin值都显著低于对照组($P<0.05$)(见表5)。

表5 两组术后不同时间点的血清IGF-1、chemerin值对比(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	IGF-1 术后3个月	IGF-1 术后12个月	Chemerin 术后3个月	Chemerin 术后12个月
研究组	100	16.65 ± 1.37	12.32 ± 1.85	33.92 ± 2.53	22.38 ± 1.49
对照组	46	9.17 ± 1.62	5.23 ± 0.84	46.33 ± 6.35	33.29 ± 2.35
t		14.054	12.774	13.884	10.994
P		0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

骨质疏松症属于老年常见的骨骼疾病,由于脆性增长,骨小梁结构紊乱,骨含量明显降低,导致的骨组织及微结构发生了退行性改变,属于一种高危风险的全身代谢障碍疾病,严重降低我国中老年人的生命质量^[12]。随着骨质疏松症患者的增多,骨质疏松性椎体压缩骨折的发病率也逐渐增加。经皮椎体成形术具有止痛效果确切、并发症少等优点^[13]。经过研究发现,患者手术实施均非常顺利,无中途转开放手术患者,研究组术后所有时间指标耗时均与对照组无显著差异($P>0.05$)。

为了保障骨质疏松性椎体压缩骨折的治疗效果,经皮椎体成形术后需要加用抗骨质疏松药物^[14]。而骨密度是临床用于评估人体骨骼发育是否健全、良好的一个重要客观指标,在诊断、评估退行性椎体病变中,有重要的指导意义。而不同的人群种族、生长的环境、气候差异及劳累程度不同,其骨密度均存在差异性,在临床上可使用测定骨密度值如T值准确地对骨组织疾病和骨质疏松性压缩骨折来进行诊断^[15]。本研究显示研究组术后3个月、12个月的胸腰段骨密度T值都显著高于对照组($P<0.05$)。从机制上分析,阿仑膦酸钠有利于增加骨密

度,显著抑制破骨细胞介导的大量吸收。唑来膦酸属于含氮双膦酸盐,可选择性地聚集于骨吸收活跃部位;特别是其R2侧链基团为含双氮的咪唑环,能更好地结合骨表面羟磷灰石,从而使破骨细胞内微小结构蛋白的合成减少,诱导破骨细胞凋亡。并且唑来膦酸对于已经凋亡的破骨细胞也能产生一定的药效和作用,其药物作用持续时间久,效果更加理想。

椎体皮质与小梁骨的力学特性发现骨小梁的机械强度与椎体表面密度的平方成正相关,另外骨小梁的强度也与其组织形态结构有关。随着骨质疏松的发生,骨小梁的表面密度逐步下降,骨小梁的形态结构也受到影 响,从而诱发骨质疏松性椎体压缩骨折的发生。经皮椎体成形术不但可以恢复脊柱力线,矫正脊柱后凸畸形,还能促进恢复椎体的正常力学传递。本研究显示研究组术后3个月、12个月的Cobb角低于对照组,Beck指数高于对照组,对比差异都有统计学意义($P<0.05$)。从机制上分析,唑来膦酸能够参与磷与钙的代谢,可以提高骨密度,可以促进钙离子在肠道的吸收,增加骨形成和骨质量,从而有利于改善患者椎体的生物力学状况。

IGF-1是人体骨组织自体产生的一种刺激因

子,对骨胶原降解作用产生强抑制,阻断炎症因子对骨细胞的侵蚀,改善骨细胞的整体活性,增强骨细胞功能,刺激骨髓细胞有丝分裂,有利于维持骨细胞增殖。当IGF-1与细胞表面的IGF1R结合后,IGF1R自动启动了信号传导功能,激活PI3k/Akt信号通路,提升其活性,改善骨质疏松症,防止骨细胞的凋亡。chemerin主要表达在肝、卵巢、白色脂肪组织、骨组织等组织中,与机体炎症性疾病、肿瘤发病有着重要的关系。chemerin及其受体表达于关节软骨细胞内,在骨质疏松的发生过程中发挥重要作用。本研究显示研究组术后3个月、12个月的血清IGF-1值高于对照组($P<0.05$),而chemerin值都显著低于对照组($P<0.05$)。从机制上分析,唑来膦酸可通过降低游离雌激素的生物学活性,促进骨吸收;防止钙离子向血管平滑肌渗透,增强骨细胞组织中的葡萄糖因子含量,让组织能充分摄取葡萄糖,以增强抵抗钙离子侵入的能力。本研究多存在不足,样本选取的个体化差异无法排除,随访时间较短,对于其疗效的评估准确性还需要进一步完善研究。

总之,唑来膦酸在辅助治疗骨质疏松性椎体压缩骨折方面明显低于阿仑膦酸钠能影响IGF-1、chemerin的表达,有利于改善患者椎体的生物力学状况,促进恢复骨密度。

参考文献

- [1]周平辉,乐意,张知理,赵宇朋,吴敏,官建中.PFNA联合抗骨质疏松药物治疗高龄患者股骨转子间骨折的疗效比较[J].中华全科医学,2019;17(6):920-923
- [2]康菁,王青青,瞿俊楠,刘贝,蒋丹玛,陈岩,瞿军,陈碧华.上海市徐汇区某社区绝经女性骨质疏松患者现况调查与需求分析[J].中华全科医学,2018;16(10):1686-1689
- [3]Fu G T, Lin L J, Sheng P Y, et al. Efficiency of Zoledronic Acid in Inhibiting Accelerated Periprosthetic Bone Loss After Cementless Total Hip Arthroplasty in Osteoporotic Patients: A Prospective, Cohort Study[J]. Orthop Surg, 2019; 11(4): 653-663
- [4]Huang S, Zhu X, Xiao D, et al. Therapeutic effect of percutaneous kyphoplasty combined with anti-osteoporosis drug on postmenopausal women with osteoporotic vertebral compression fracture and analysis of postoperative bone cement leakage risk factors: a retrospective cohort study[J]. J Orthop Surg Res, 2019; 14(1):452
- [5]Taguchi A, Shiraki M, Tanaka S, et al. Improved periodontal disease and prevention of tooth loss in osteoporosis patients receiving once-yearly zoledronic acid: a randomized clinical trial[J]. Menopause, 2019;26(11):1277-1283
- [6]Takahashi M, Ozaki Y, Kizawa R, et al. Atypical femoral fracture in patients with bone metastasis receiving denosumab therapy: a retrospective study and systematic review[J]. BMC Cancer, 2019;19(1): 980
- [7]Xie J, Li S, Xiao L, et al. Zoledronic acid ameliorates the effects of secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis patients [J]. J Orthop Surg Res, 2019;14(1): 421
- [8]Zeng L F, Pan B Q, Liang G H, et al. Does Routine Anti-Osteoporosis Medication Lower the Risk of Fractures in Male Subjects? An Updated Systematic Review With Meta-Analysis of Clinical Trials[J]. Front Pharmacol, 2019;10(9): 882
- [9]Anastasilakis A D, Papapoulos S E, Polyzos S A, et al. Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment. A Prospective 2-Year Clinical Trial[J]. J Bone Miner Res, 2019;34(12): 2220-2228
- [10]潘海根,丁文鸽.老年股骨粗隆间骨折伴骨质疏松患者术后早期应用唑来膦酸的临床分析[J].国际老年医学杂志, 2019;40(2):92-95
- [11]Tang X, Gao Y, Chen Y, et al. Evaluation of the effect of CaD on the bone structure and bone metabolic changes in senile osteoporosis rats based on mlP-ANN methods[J]. Food Funct, 2019;10(12): 8026-8041
- [12]Zhang M, Xie Y, Zhou Y, et al. Exendin-4 enhances proliferation of senescent osteoblasts through activation of the IGF-1/IGF-1R signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019;516(1): 300-306
- [13]石晨,程安源.PKP联合唑来膦酸治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的疗效分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2019;34(7): 709-711
- [14]盛珺,徐伟,刘达,郑伟,周江军,陈莹,任亚明.唑来膦酸对骨水泥强化短节段椎弓根钉内固定术后相邻椎体骨密度及骨代谢的影响[J].中国骨与关节损伤杂志,2019;34(9): 916-919
- [15]Brierly G I, Ren J, Baldwin J, et al. Investigation of Sustained BMP Delivery in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in a Rat Model[J]. Macromol Biosci, 2019;19(11): e1900226