

· 临床研究 ·

血清标志物与股骨头坏死骨密度和骨钙素的关系

李峰¹, 高军茂^{2*}, 张场²

(1. 河北中医学院, 河北石家庄 050091; 2. 河北以岭医院骨伤科, 河北石家庄 050091)

摘要: [目的] 探讨血清 I 型胶原 C 端肽 (CTX)、I 型纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 及白介素 33 (IL-33) 与股骨头坏死患者骨密度 (BMD)、骨钙素 (BGP) 之间的相关性。[方法] 2017 年 1 月—2020 年 1 月, 本院接诊的 95 例股骨头坏死患者, 设为坏死组; 同期体检健康者 80 例作为正常人组。检测血清 CTX、PAI-1、IL-33、BGP 和 BMD, 分析血清标志物与 BMD 和 BGP 的相关性。[结果] 坏死组患者血清 CTX、PAI-1、IL-33、BGP 水平以及 BMD 显著高于正常人组 ($P<0.05$)。血清 CTX、PAI-1 及 IL-33 均与 BMD 呈显著正相关 ($P<0.05$), 血清 CTX、PAI-1 及 IL-33 均与 BGP 呈显著正相关 ($P<0.05$)。[结论] 股骨头坏死患者血清 CTX、PAI-1 及 IL-33 的表达和 BMD、BGP 之间存在密切关系。

关键词: 股骨头坏死, 骨密度, 血清标志物, 相关性

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 09-0858-03

Relationship between serum markers and bone density or osteocalcin in femoral head necrosis // LI Feng¹, GAO Jun-mao², ZHANG Yang². 1. Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China; 2. Department of Orthopedics, Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang 050091, China

Abstract: [Objective] To explore the relationship between serum markers, such as C-telopeptide (CTX) of type I collagen, plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and interleukin 33 (IL-33), and bone mineral density (BMD) or osteocalcin (BGP) in femoral head necrosis. [Methods] From January 2017 to January 2020, 95 patients with femoral head necrosis admitted to our hospital were enrolled as the necrosis group, while 80 healthy subjects were selected as the normal group. The serum CTX, PAI-1, IL-33 and BGP, as well as BMD were detected, furthermore, the correlation between serum markers and BMD or BGP was analyzed. [Results] The necrosis group had significantly higher levels of serum BGP, CTX, PAI-1 and IL-33, as well as BMD than the normal group ($P<0.05$). The serum CTX, PAI-1 and IL-33 were significantly positively correlated with BMD ($P<0.05$). In addition, the serum CTX, PAI-1 and IL-33 were significantly positively correlated with BGP ($P<0.05$). [Conclusion] The serum expressions of CTX, PAI-1 and IL-33 in femoral head necrosis are closely related to BMD and BGP.

Key words: femoral head necrosis, bone density, serum markers, correlation

股骨头坏死是常见的骨关节疾病, 多发生于 30~50 岁的青壮年, 是由于不同原因造成的股骨头供血被破坏导致骨的有活力成分死亡的病理过程^[1, 2]。股骨头坏死的发病机制尚未明确, 有研究认为, 多种细胞因子在股骨头坏死中表达异常, 可能参与了疾病的发展^[3]。血清 C 端交联肽 (C-telopeptide, CTX) 是临床常用的骨代谢指标, 在多种骨关节炎疾病中呈高表达, 可用来评估骨组织代谢水平; 纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 是纤溶系统中的重要调节因子, 参与股骨头坏死的发生^[4, 5]。白细胞介素-33 (interleukin-33, IL-33) 是一种具有多效功能的促炎症细胞因子, 能刺激肥大细

胞释放多种细胞因子, 参与多种疾病的发展过程^[6]。本研究通过检测血清 CTX、PAI-1 及 IL-33 在股骨头坏死中的表达情况, 同时检测骨密度 (bone mineral density, BMD) 以及骨钙素 (bone gla protein, BGP) 水平变化, 以研究血清 CTX、PAI-1 及 IL-33 与股骨头坏死患者 BMD、BGP 之间的关系。

1 临床资料

1.1 一般资料

2017 年 1 月—2020 年 1 月, 本院接诊的 95 例股骨头坏死患者设为坏死组, 股骨头坏死诊断标准参照

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.09.20

作者简介: 李峰, 硕士研究生, 研究方向: 脊柱与骨病研究及中药资源的开发利用, (电话)19933738592, (电子信箱)lf19933738592@163.com

* 通信作者: 高军茂, (电子信箱)gaojunmao@163.com

《股骨头坏死保髋治疗指南》^[7]。其中男 56 例，女 39 例，年龄 32~67 岁，平均 (47.49±3.35) 岁，左侧 42 例，右侧 31 例，双侧 22 例。病程 1~5 年，平均 (2.89±0.78) 年，根据 FICAT 分期将患者分为 II 期 28 例、III 期 35 例、IV 期 32 例。选择本院同期体检健康者 80 例作为正常人组，其中男 48 例，女 32 例，年龄 33~69 岁，平均 (47.53±3.42) 岁。两组一般资料的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审批通过，所有研究对象均知情同意。

1.2 方法

采集空腹静脉血 5 ml，采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定 CTX、PAI-1 及 IL-33，采用放射免疫法测定 BGP，试剂盒购于英国 Abcam 公司；采用双能 X 线骨密度仪测定股骨头的 BMD。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件包对数据进行统计分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，资料符合正态分布，采用独立样本 t 检验。检测指标的相关性分析使用 Pearson 相关分析， $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同研究对象血清 CTX、PAI-1、IL-33、BMD 及 BGP 水平比较

两组实验室检测结果见表 1，坏死组患者血清 CTX、PAI-1、IL-33、BGP 水平以及股骨头的 BMD 均显著高于正常人组，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 1 两组患者实验室检测结果 ($\bar{x} \pm s$) 与比较

| 指标 | 坏死组 (n=95) | 正常人组 (n=80) | P 值 |
|-------------------------|--------------|-------------|--------|
| CTX ($\mu\text{g/L}$) | 1.05±0.31 | 0.52±0.21 | <0.001 |
| PAI-1 (pg/ml) | 51.79±10.41 | 30.34±10.52 | <0.001 |
| IL-33 (pg/ml) | 164.41±40.51 | 79.49±10.89 | <0.001 |
| BMD (g/cm^3) | 35.84±3.05 | 23.61±3.34 | <0.001 |
| BGP (ng/ml) | 35.93±3.27 | 23.58±2.42 | <0.001 |

2.2 血清 CTX、PAI-1 及 IL-33 与 BMD 和 BGP 的相关性分析

175 例受测量者血清 CTX、PAI-1 及 IL-33 分别与 BMD 和 BGP 的 Pearson 相关性分析结果见表 2，血清 CTX、PAI-1 及 IL-33 均与 BMD 呈显著正相关 ($P<0.05$)，血清 CTX、PAI-1 及 IL-33 均与 BGP 呈显著正相关 ($P<0.05$)。

表 2 175 例受测量者 BMD 和 BGP 与其他指标间 Pearson 相关分析结果

| 指标 | r 值 | P 值 | |
|-----|-------|-------|--------|
| BMD | CTX | 0.639 | <0.001 |
| | PAI-1 | 0.662 | <0.001 |
| | IL-33 | 0.712 | <0.001 |
| BGP | CTX | 0.578 | <0.001 |
| | PAI-1 | 0.629 | <0.001 |
| | IL-33 | 0.767 | <0.001 |

3 讨论

股骨头坏死又称为股骨头缺血性坏死，是骨科常见疑难病症，股骨头坏死早期诊断困难，一旦发现若得不到及时治疗 80% 患者会导致髋关节逐渐丧失功能活动^[8]。BMD 主要是用于测定骨矿物质含量的，是骨骼强度的一个重要指标；BGP 是成骨细胞产生的一类多肽物质，可调节骨钙，在骨吸收中 BGP 可释放到血液，能准确地反映骨细胞的活性^[9-10]。本研究结果显示，股骨头坏死患者 BMD、BGP 水平显著高于健康人群，说明，BMD、BGP 在股骨头坏死中表达异常。

血清 CTX 是 I 型胶原细胞外降解产物之一，在人体内无法被进一步降解和重新利用，可反映体内成熟胶原纤维的情况，目前已被证实其在激素性股骨头坏死中表达较高^[11]。本研究结果显示，股骨头坏死患者血清 CTX 水平显著高于健康人，强廷会等^[12] 研究显示，当发生股骨头坏死时，坏死股骨头组织骨吸收程度增强，导致 CTX 含量增加。PAI-1 是一种由血管内皮细胞产生的线性糖蛋白，可通过与组织型纤溶酶原激活物结合，抑制纤溶酶形成的过程中亦减弱该酶的生物功能，导致纤溶系统处于失衡状态，从而加重血管内的缺血损伤^[13]。李博等^[14] 研究显示，PAI-1 是机体内组织型纤溶酶原激活剂活性的主要调节剂，且在四肢创伤患者中呈高表达。本研究结果显示，股骨头坏死患者血清 PAI-1 水平显著高于健康人，说明 PAI-1 在股骨头坏死中呈高表达，可作为预测疾病的标志物，分析原因可能是当发生股骨头坏死时可造成机体血管内皮受损，血液供应受阻，机体的纤溶系统处于失衡状态，从而导致 PAI-1 水平升高。IL-33 可调节血管生产、破骨细胞生成及骨吸收，动物实验表明，IL-33 在急性痛风性关节炎大鼠中表达异常，且经治疗后明显改善^[15]。本研究结果显示，股骨头坏死患者血清 IL-33 水平显著高于健康

人,说明 IL-33 在股骨头坏死中表达较高,在股骨头坏死的发病机制中发挥重要作用,可作为预测疾病的标志物。

综上所述,在股骨头坏死患者中血清 CTX、PAI-1 及 IL-33 的表达和 BMD、BGP 之间存在着密切关系,可影响疾病进展。

参考文献

- [1] 魏秋实,杨帆,陈晓俊,等.激素性与酒精性股骨头坏死患者骨标本坏死区域病理与显微结构特点分析[J].中国修复重建外科杂志,2018,32(7):866-872.
- [2] 李洪涛,李艳秋,孙晓伟,等.埋线针刀结合骨蚀胶囊对早期激素性股骨头坏死患者血清 OPG/RANKL 表达的影响[J].针灸临床杂志,2018,34(8):15-19.
- [3] 张景义,海国栋,杨昊飞,等.富集自体骨髓干细胞移植与髓芯减压治疗缺血性股骨头坏死患者血清成纤维细胞生长因子 2、缺氧诱导因子 1 α 、血管内皮生长因子的变化[J].中国组织工程研究,2020,24(1):14-19.
- [4] Li Y, Liu FX, Yuan C, et al. Association between plasminogen activator inhibitor gene polymorphisms and osteonecrosis of the femoral head susceptibility: a case-control study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(42): e7047.
- [5] 张莹,程晓东,胡玉皎,等.自身免疫性疾病患者检测 PAI-1 (4G/5G), ABCB1 (3435T>C) 在预防甲强龙治疗发生股骨头坏死风险的应用[J].现代检验医学杂志,2019,34(2):14-16.
- [6] 耿庆贺,翟怀远,李迎乐,等.非创伤性股骨头坏死患者血清白细胞介素-33 水平变化及意义[J].中国临床研究,2019,32(4):509-511,515.
- [7] 中华老年骨科与康复电子杂志编辑委员会.股骨头坏死保髋治疗指南(2016版)[J/CD].中华老年骨科与康复电子杂志,2016,2(2):65-70.
- [8] 陈宁,韦标方.高位股骨头颈开窗植骨治疗中青年 ARCO III 期股骨头坏死[J].中国矫形外科杂志,2020,28(7):597-601.
- [9] 王秋霞,史传道,张高魁,等.基于股骨头坏死数据库分析成人股骨头坏死误诊相关因素[J].临床误诊误治,2020,33(2):4-9.
- [10] 陈方,刘修齐,邓钰泓,等.髓外科脱位灯泡技术治疗早期股骨头坏死[J].中国矫形外科杂志,2021,29(13):1219-1221.
- [11] Wang ZL, He RZ, Tu B, et al. Drilling combined with adipose-derived stem cells and bone morphogenetic protein-2 to treat femoral head epiphyseal necrosis in juvenile rabbits [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(2):277-288.
- [12] 强廷会,周新立,牟欢,等.髓芯减压并钽金属棒植入,髓芯减压并植骨术在股骨头坏死保头治疗中的短期疗效比较[J].广西医科大学学报,2018,35(4):513-517.
- [13] Goyal T, Singh A, Sharma R, et al. Osteo-necrosis of femoral head in North Indian population: risk factors and clinico-radiological correlation [J]. *Clin Epidemiol Global Health*, 2019, 7(3):446-449.
- [14] 李博,赵宏谋.四肢创伤患者血清 PAI-1, TF, ATIII 水平变化及临床意义[J].检验医学与临床,2020,17(2):192-194,198.
- [15] 康佳莹,吴芸,顾文燕.加味黄芪桂枝五物汤对急性痛风性关节炎大鼠 NLRP3, IL-33 和 TGF- β 1 表达的影响[J].中国中医急症,2019,28(11):1989-1992.

(收稿:2021-04-15 修回:2021-05-11)
(本文编辑:闫承杰)