

酒精性股骨头坏死患者的骨转换特点

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2994>

2095-4344.2994

投稿日期: 2019-12-09

送审日期: 2019-12-12

采用日期: 2020-04-11

在线日期: 2020-08-25

中图分类号:

R446; R496; R318

文章编号:

2095-4344(2021)05-00657-05

文献标识码: A

郑小龙¹, 何晓铭¹, 龚水帝¹, 庞凤祥¹, 杨帆¹, 何伟², 刘少军^{3,4}, 魏秋实^{2,5}

文章快速阅读:

股骨头坏死组:

(1)ARCO 分期: II 期, III 期, IV 期;

(2)饮酒量: 少量, 中量, 大量。



检测:

血液骨转换标志物及生化指标。

对照组:

健康体检者

文章特点一

△研究得出, 酒精性股骨头坏死男性患者的骨形成活跃, 骨吸收活跃, 有明显的脂代谢异常;

△通过对骨标志物的检测, 可在一定程度上反映酒精性股骨头坏死的发展进程。

文题释义:

酒精性股骨头坏死: 股骨头缺血性坏死是由于多种原因导致的股骨头局部血运不良, 从而引起骨细胞进一步缺血、坏死、骨小梁断裂、股骨头塌陷的一种病变。酒精性股骨头坏死就是因为大量酗酒而引起的一种股骨头坏死。

骨代谢: 骨的细胞在不停地进行着细胞代谢, 不仅骨的细胞之间会相互作用, 还存在骨髓中的红细胞生成细胞、基质细胞相互作用, 以进行骨的改建和重建。在每一个基本多细胞单位, 骨可因破骨细胞的吸收而消失, 也能被重新合成骨的成骨细胞所取代。

摘要

背景: 酒精性股骨头坏死的病理学变化是由多种因素综合作用的结果, 其具体的发病机制尚无定论。相关研究表明股骨头缺血性坏死患者的骨代谢存在异常。

目的: 探讨酒精性股骨头坏死患者的骨转换特点, 探究股骨头坏死不同分期与骨代谢的关系。

方法: 酒精性股骨头坏死男性患者(股骨头坏死组)193例, 其中ARCO分期为II期的有35例, III期131例, IV期27例; 其中少量饮酒65例, 中量饮酒52例, 大量饮酒76例。收集健康体检者中无饮酒史者男性182例为对照组。检测两组受试者血液骨转换标志物(I型胶原氨基端延长肽、I型胶原降解产物、骨钙素N端中分子片段、25-羟基维生素D)及生化指标, 并进行逻辑回归分析和相关性分析。研究方案的实施符合广州中医药大学第一附属医院的相关伦理要求。参与试验的受试者对试验过程完全知情同意。

结果与结论: ①股骨头坏死组的I型胶原氨基端延长肽、I型胶原降解产物、骨钙素N端中分子片段、血清钙、尿酸、碱性磷酸酶、血清磷水平平均显著高于对照组($P < 0.05$), 股骨头坏死组的载脂蛋白A1、高密度脂蛋白水平平均显著低于对照组($P < 0.05$); ②大量饮酒患者I型胶原降解产物、骨钙素N端中分子片段显著低于少量饮酒者($P < 0.05$); ③ARCO分期IV期患者I型胶原氨基端延长肽显著高于II期、III期者($P < 0.05$), I型胶原降解产物显著高于III期者($P < 0.05$); ④相关性分析结果表明, 酒精摄入量与I型胶原降解产物呈负相关, 碱性磷酸酶与I型胶原氨基端延长肽、I型胶原降解产物呈正相关, 25-羟基维生素D与低密度脂蛋白呈负相关; 逻辑回归分析结果显示, I型胶原氨基端延长肽 $OR=0.984$, $P=0.004$; I型胶原降解产物 $OR=0.325$, $P=0.043$; 高密度脂蛋白 $OR=2.622$, $P=0.014$; ⑤结果表明, 酒精性股骨头坏死男性患者的骨形成活跃, 骨吸收活跃, 有明显的脂代谢异常。通过对骨标志物4项的检测, 可在一定程度上反映酒精性股骨头坏死的发展进程。

关键词: 骨; 股骨头坏死; 酒精性股骨头坏死; 骨转换标志物; 骨代谢; 骨吸收; 骨形成; 蛋白

¹ 广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市 510405; ² 广州中医药大学第三附属医院关节科, 广东省广州市 510378; ³ 广州中医药大学第一附属医院三骨科, 广东省广州市 510405; ⁴ 广州中医药大学关节研究中心, 广东省广州市 510405; ⁵ 广州中医药大学骨伤科研究所, 广东省广州市 510378

第一作者: 郑小龙, 男, 1993年生, 江西省武宁县人, 汉族, 广州中医药大学在读硕士, 医师, 主要从事中医药治疗骨伤科疾病研究。

通讯作者: 魏秋实, 博士, 副主任医师, 广州中医药大学第三附属医院关节科, 广东省广州市 510378; 广州中医药大学骨伤科研究所, 广东省广州市 510378

<https://orcid.org/0000-0002-1229-219X> (郑小龙)

基金资助: 国家自然科学基金面上项目资助(81473697, 81873327), 项目负责人: 何伟; 广东省科技厅-广东省中医药科学院联合科研专项项目(2016A020226028), 项目负责人: 魏秋实; 广东省自然科学基金(2017A030313698), 项目负责人: 魏秋实

引用本文: 郑小龙, 何晓铭, 龚水帝, 庞凤祥, 杨帆, 何伟, 刘少军, 魏秋实. 酒精性股骨头坏死患者的骨转换特点[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(5):657-661.



Bone turnover characteristics in patients with alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head

Zheng Xiaolong¹, He Xiaoming¹, Gong Shuidi¹, Pang Fengxiang¹, Yang Fan¹, He Wei², Liu Shaojun^{3,4}, Wei Qiushi^{2,5}

¹First Clinical School of Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; ²Department of Arthritis, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, Guangdong Province, China; ³Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; ⁴Hip Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; ⁵Institute of Orthopedics, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, Guangdong Province, China

Zheng Xiaolong, Master candidate, Physician, First Clinical School of Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Corresponding author: Wei Qiushi, MD, Associate chief physician, Department of Arthritis, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, Guangdong Province, China; Institute of Orthopedics, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: The pathological changes of alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head (ONFH) are the result of a combination of various factors, and its specific pathogenesis is inconclusive. Related studies have shown abnormal bone metabolism in patients with avascular necrosis of the femoral head.

OBJECTIVE: To explore the bone turnover markers in patients with alcohol-induced ONFH and to explore the relationship between different stages of ONFH and bone metabolism.

METHODS: This study retrospectively selected 193 male patients with alcohol-induced ONFH (necrosis group), including 35 cases of ARCO stage II, 131 cases of ARCO stage III and 27 cases of ARCO stage IV. Among them, there were 65 cases of a little drinking of alcohol 52 cases of moderate drinking, and 76 cases of heavy drinking. Another 182 healthy males undergoing physical examination with no history of drinking were taken as control group. The bone turnover markers [procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP), C-terminal cross-linked telopeptides of type 1 collagen (β -CTX), molecular fragment of N-terminal osteocalcin (N-MID) and 25 hydroxyvitamin D (25OHD)] and biochemical indexes were tested and compared between two groups, followed by logistic regression analysis and correlation analysis. The study protocol was performed in line with the relevant ethic requirements of the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine. All participants in the trial had been fully informed of the trial process.

RESULTS AND CONCLUSION: In the necrosis group, P1NP, β -CTX, N-MID, 25OHD, serum calcium, uric acid, alkaline phosphatase, serum phosphorus levels were significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$), and apolipoprotein A1 and high-density lipoprotein levels in the necrosis group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with patients with low level of alcohol, β -CTX and N-MID levels were significantly reduced in the patients with heavy drinking ($P < 0.05$). The P1NP level of patients with ARCO stage IV was significantly higher than that of patients with ARCO stage II and III ($P < 0.05$), and the β -CTX level of patients with ARCO stage IV was significantly higher than that of patients with ARCO stage III ($P < 0.05$). The correlation analysis results showed that alcohol intake levels were negatively correlated with β -CTX, alkaline phosphatase level was positively correlated with P1NP and β -CTX, and 25OHD was negatively correlated with low-density lipoprotein. Logistic regression analysis results showed that: P1NP (odds ratio=0.984, $P=0.004$), β -CTX (odds ratio=0.325, $P=0.043$), and high-density lipoprotein (odds ratio=2.622, $P=0.014$). To conclude, male patients with alcohol-induced ONFH have active bone formation and bone resorption, and obvious abnormalities in lipid metabolism. The progression of alcohol-induced ONFH can be predicted by these bone turnover markers.

Key words: bone; osteonecrosis of the femoral head; alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head; bone turnover markers; bone metabolism; bone resorption; bone formation; protein

Funding: the National Natural Science Foundation of China (General Projects), No. 81473697, 81873327 (to HW); Guangdong Provincial Science and Technology Department—Guangdong Academy of Chinese Medicine Joint Research Special Project, No. 2016A020226028 (to WQS); Guangdong Natural Science Foundation, No. 2017A030313698 (to WQS)

How to cite this article: ZHENG XL, HE XM, GONG SD, PANG FX, YANG F, HE W, LIU SJ, WEI QS. Bone turnover characteristics in patients with alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(5):657-661.

0 引言 Introduction

股骨头缺血性坏死是由多种原因导致的股骨头血液供应不足或中断, 出现的一系列病理改变, 是骨科常见的难治性疾病, 其病因主要包括两类: 创伤性和非创伤性。创伤性股骨头坏死的最常见原因为股骨颈骨折及髋关节外伤, 非创伤性股骨头坏死的病因有多种, 最常见的病因为酒精中毒和皮质激素治疗^[1-2]。酒精性股骨头坏死是由于长时间大量酗酒而引发的股骨头缺血性坏死, 其发病机制目前尚未明确, 目前研究认为可能的机制为脂质代谢紊乱学说、骨细胞脂肪变性学说、骨内高压学说及骨质疏松学说等^[3], 据统计, 酒精性股骨头坏死患者占非创伤性股骨头缺血性坏死患者总人数的30%左右, 而在男性患者中酒精性股骨头坏死占40%左右^[4], 发病年龄集中在40岁左右, 男性发病率明显高于女性^[4]。目前国内外少有酒精性股骨头坏死与骨代谢相关指标研究的报道, 此次研究旨在通过对比酒精性股骨头坏死患者与其他骨科疾病患者的骨转换标志物相关指标, 探讨酒精性股骨头坏死患者骨转换标志物的变化情况, 以及疾病不同阶段骨转换水平的差异, 以反映其全身的骨代谢状况。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 分组对照观察。

1.2 时间及地点 收集2016年12月至2018年12月于广州中医药大学第一附属医院三骨科住院, 明确诊断为酒精性股骨头坏死的男性患者。

1.3 对象

1.3.1 股骨头坏死组入选标准

纳入标准: ①具有长期、大量酗酒史; ②根据2012年《成人股骨头坏死诊疗标准专家共识》明确诊断为非创伤性股骨头坏死的患者^[2]; ③年龄在18–69岁的男性患者。

排除标准: ①合并有严重的心脑血管、严重的内分泌疾病、严重肝肾功能障碍、骨肿瘤等, 对试验结果有明显影响的患者; ②诊断为股骨头缺血性坏死但同时合并有长期的激素使用史或有明显的髋关节创伤史者。

1.3.2 对照组的纳入标准 ①广州中医药大学第一附属医院正常体检患者; ②无明显的髋部疼痛及髋关节活动障碍; ③年龄在18–69岁的男性; ④无甲状腺及甲状旁腺相关疾病、肿瘤、严重内分泌疾病的患者。

共收集男性酒精性股骨头坏死患者 193 例，年龄在 18–69 岁，平均年龄 42.58 岁；ARCO 分期为 II 期的 35 例，III 期 131 例，IV 期 27 例；根据《中国慢性病及其危险因素监测报告 2007 标准》，少量饮酒（酒精摄入量 <50 g/d）65 例，中量饮酒（100 g/d ≥ 酒精摄入量 < 50 g/d）52 例，大量饮酒（酒精摄入量 >100 g/d）。以广州中医药大学第一附属医院体检男性患者 182 例为对照组，年龄在 18–69 岁，平均年龄 44.52 岁。

1.4 方法 所有患者均抽取空腹血，患者的血液样本均由广州中医药大学第一附属医院检验科进行检测，采用电化学发光法和全自动生化分析仪检测以下指标：I 型胶原氨基端延长肽、I 型胶原降解产物、骨钙素 N 端中分子片段、25-羟基维生素 D、尿酸、血清钙、碱性磷酸酶、血清磷、血清镁、血清铁、总胆固醇、三酰甘油、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白。收集患者的基本信息及骨转换指标，并对纳入的各组之间的骨转换指标进行对比分析。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据统计，正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，二组之间比较采用独立样本 t 检验，3 组及以上比较采用单因素方差分析，筛选出具有统计学意义的指标；然后对筛选出的指标的 95% 置信区间与正常范围进行对比，筛选出股骨头坏死组超过正常范围的相关指标，对这些指标进行逻辑回归分析，得出逻辑回归方程，骨标志物 4 项与其他骨转换相关指标进行相关性分析，最终得出结果。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 纳入患者 193 例及正常体检者 182 人，试验过程无脱落，全部进入结果分析。

2.2 两组受试者一般资料对比 两组受试者年龄差异无显著性意义，见表 1。

表 1 | 股骨头坏死组与对照组的一般资料对比

Table 1 | Comparison of general data between necrosis group and control group

项目	股骨头坏死组	对照组	P 值
例数 (n)	193	182	
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	42.58 ± 11.08	44.52 ± 12.50	0.113
性别 (男 / 女, n)	193/0	182/0	
ARCO 分期 (II 期 / III 期 / IV 期, n)	35/131/27		
年龄分组 (18–35/36–49/50–69 岁, n)	60/78/55	51/46/85	

2.3 两组患者血液骨转换相关指标检测结果 进行独立样本 t 检验，股骨头坏死组的 I 型胶原氨基端延长肽、I 型胶原降解产物、骨钙素 N 端中分子片段、25-羟基维生素 D、尿酸、血清钙、碱性磷酸酶、血清磷水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$)，载脂蛋白 A1、高密度脂蛋白均显著低于对照组 ($P < 0.05$)，少量饮酒与大量饮酒患者之间的 I 型胶原降解产物、骨钙素 N 端中分子片段差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。各 ARCO 分期间，III 期与 IV 期之间的 I 型胶原氨基端延长肽、I 型胶原降解产物，以及 II 期与 IV 期之间的 I 型胶原氨基端延长肽差异均有显著性意义 (均 $P < 0.05$)。见表 2–6，图 1。

表 2 | 股骨头坏死组内以及与对照组组间骨转换水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 2 | Comparison of bone turnover markers between necrosis group and control group

组别	I 型胶原氨基端延长肽	I 型胶原降解产物	骨钙素 N 端中分子片段	25-羟基维生素 D
股骨头坏死组 ($n=193$)	76.57 ± 40.58	0.60 ± 0.30	20.26 ± 8.39	31.77 ± 12.43
对照组 ($n=182$)	48.53 ± 34.40	0.43 ± 0.26	15.80 ± 9.09	29.30 ± 9.74
P 值	0.000	0.000	0.000	0.033

表注： P 值代表 t 检验的组间差异程度

表 3 | 股骨头坏死患者 ARCO 分期骨转换水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 3 | Comparison of bone turnover markers in patients with different ARCO stages of femoral head necrosis

ARCO 分期	I 型胶原氨基端延长肽	I 型胶原降解产物	骨钙素 N 端中分子片段	25-羟基维生素 D
II 期 ($n=35$)	68.46 ± 28.54	0.66 ± 0.36	19.60 ± 7.15	29.47 ± 13.26
III 期 ($n=131$)	71.47 ± 33.96	0.56 ± 0.27	19.67 ± 7.46	32.03 ± 11.99
IV 期 ($n=27$)	111.80 ± 61.81	0.70 ± 0.34	23.98 ± 12.55	33.49 ± 13.46
P 值				
II vs. III	0.934	0.096	1.000	0.281
III vs. IV	0.008	0.030	0.259	0.577
II vs. IV	0.005	0.576	0.302	0.208

表注： P 值代表 t 检验的组间差异程度

表 4 | 股骨头坏死患者酒精摄入量骨转换水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 4 | Comparison of bone turnover markers in femoral head necrosis patients with different alcohol intake levels

酒精摄入情况	I 型胶原氨基端延长肽	I 型胶原降解产物	骨钙素 N 端中分子片段	25-羟基维生素 D
少量 ($n=65$)	77.36 ± 43.07	0.68 ± 0.32	21.82 ± 7.96	29.48 ± 9.09
中量 ($n=52$)	81.26 ± 43.99	0.62 ± 0.29	20.88 ± 8.14	32.35 ± 12.08
大量 ($n=76$)	72.69 ± 35.86	0.52 ± 0.28	18.49 ± 8.68	33.33 ± 14.78
P 值				
少量 vs. 中量	0.607	0.299	0.543	0.402
中量 vs. 大量	0.243	0.077	0.110	0.968
少量 vs. 大量	0.497	0.003	0.018	0.172

表注： P 值代表 t 检验的组间差异程度

表 5 | 股骨头坏死患者年龄骨转换水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 5 | Comparison of bone turnover markers at different ages

年龄	I 型胶原氨基端延长肽	I 型胶原降解产物	骨钙素 N 端中分子片段	25-羟基维生素 D
18–35 岁 ($n=60$)	78.67 ± 32.74	0.72 ± 0.32	23.16 ± 9.37	29.90 ± 12.89
36–49 岁 ($n=78$)	78.28 ± 47.69	0.58 ± 0.29	19.40 ± 6.81	32.64 ± 11.18
50–69 岁 ($n=55$)	71.84 ± 37.54	0.50 ± 0.26	18.30 ± 8.59	32.56 ± 13.56
P 值	0.595	0.001	0.004	0.378

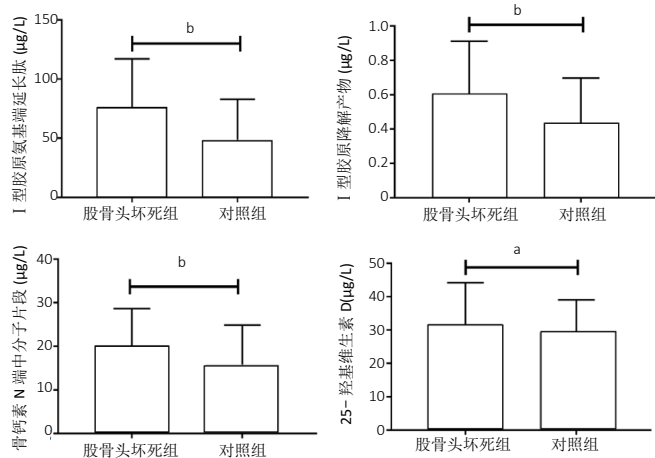
表注： P 值代表 t 检验的组间差异程度

2.4 骨转换相关指标 95% 置信区间与正常范围对比 结果显示 I 型胶原氨基端延长肽、I 型胶原降解产物、尿酸、高密度脂蛋白的 95% 置信区间均超过正常范围。分别是 I 型胶原氨基端延长肽、I 型胶原降解产物及尿酸较正常值升高，高密度脂蛋白较正常值下降。见表 7。

2.5 逻辑回归结果 对超出正常范围的指标进行逻辑回归分析，回归方程为：患病概率 = $2.323 - 0.016$ I 型胶原氨基端延长肽 (升高) $- 1.123$ I 型胶原降解产物 (升高) $+ 0.964$ 高密度脂蛋白 (下降)。其相应的 Odds Ratio 值分别为：0.984, 0.325, 2.622。见表 8。

表6 | 股骨头坏死组与对照组的血液生化指标对比 (x̄±s)
Table 6 | Comparison of biochemical indexes between necrosis group and control group

项目	股骨头坏死组	对照组	P 值
血清钙 (mmol/L)	2.36±0.11	2.33±0.10	0.004
尿酸 (μmol/L)	419.41±96.80	387.98±87.48	0.001
碱性磷酸酶 (U/L)	82.64±32.40	65.26±21.90	0.000
血清磷 (mmol/L)	1.27±0.19	1.19±0.20	0.000
血清镁 (mmol/L)	0.84±0.07	0.85±0.06	0.434
血清铁 (μmol/L)	16.96±6.99	16.24±7.00	0.387
总胆固醇 (mmol/L)	4.75±1.01	4.73±0.86	0.885
三酰甘油 (mmol/L)	2.05±1.26	1.95±1.37	0.480
载脂蛋白 A1(g/L)	1.14±0.22	1.20±0.23	0.019
载脂蛋白 B(g/L)	0.92±0.23	0.88±0.20	0.121
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.04±0.34	1.14±0.37	0.013
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.15±0.91	3.10±0.81	0.603



图注：股骨头坏死组与对照组骨标志物 4 项的比较，^a*P* < 0.05，^b*P* < 0.01。
图 1 | 两组受试者血液 I 型胶原氨基端延长肽 (P1NP)、I 型胶原降解产物 (β-CTX)、骨钙素 N 端中分子片段 (N-MID) 及 25-羟维生素 D(25-OH VitD) 水平

Figure 1 | Serum levels of procollagen type 1 N-terminal propeptide, C-terminal cross-linked telopeptides of type 1 collagen, molecular fragment of N-terminal osteocalcin and 25 hydroxyvitamin D in two groups

3 讨论 Discussion

临床上非创伤性股骨头缺血性坏死非常多见，致残率很高，非创伤性股骨头坏死的致病因素多达 40 余种，最常见病因为酒精中毒、激素等^[5-6]，根据文献报道，酒精性股骨头坏死的患病率呈上升趋势^[7]。酒精性股骨头坏死的病理学变化是由多种因素综合作用的结果，其具体的发病机制尚无定论^[8]。相关研究表明，对长期大量饮酒的患者，酒精刺激使骨髓间充质干细胞分化成骨细胞异常，则会影响体内成骨/破骨细胞紊乱，影响破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞介导的骨形成过程^[9]，影响死骨清除与骨组织重建进程，引起骨循环中断、骨的活性成分死亡及随后修复的一系列复杂病理过程^[10]，进而导致骨小梁断裂，股骨头关节软骨进行性塌陷，股骨头血液灌注量减少，引发股骨头坏死^[11-12]。成骨细胞与破骨细胞是骨重建过程中的两种主要细胞，二者相互作用、相互影响，调节成骨细胞与破骨细胞的生成比例与生物活性，调控骨吸收与骨形成的动态平衡，影响骨代谢^[9]。骨代谢或骨转换的过程是成骨细胞形成新骨和破骨细胞吸收旧骨的过

表7 | 明显统计学意义生化指标 95% 可信区间与正常数值范围对比结果
Table 7 | 95% confidence interval of biochemical indicators with statistical significance in comparison with normal value range

项目	对照组 95%CI		股骨头坏死组 95% CI		正常范围 参考值	对比 结果
	下限	上限	下限	上限		
I 型胶原氨基端延长肽 (μg/L)	43.49	53.56	70.81	82.33	0-36.4	升高
I 型胶原降解产物 (μg/L)	0.39	0.47	0.56	0.64	0-0.3	升高
骨钙素 N 端中分子片段 (μg/L)	14.47	17.13	19.06	21.45	0-26.3	正常
25-羟维生素 D (μg/L)	27.88	30.73	30	33.53	≥ 25	正常
血清钙 (mmol/L)	2.31	2.35	2.35	2.38	2.11-2.52	正常
尿酸 (μmol/L)	375.18	400.77	405.67	433.15	208-428	升高
碱性磷酸酶 (U/L)	62.06	68.47	78.04	87.24	45-125	正常
血清磷 (mmol/L)	1.15	1.22	1.24	1.3	0.85-1.51	正常
载脂蛋白 A1(g/L)	1.16	1.24	1.11	1.18	1.09-1.84	正常
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.08	1.21	0.99	1.09	> 1.04	下降

表8 | 方程中的自变量及其参数的估计与检验
Table 8 | Estimation and test of independent variables and their parameters in the equation

风险因素	Coef	Std. Err.	z 值	P 值	Odds Ratio	95% 置信区间
I 型胶原氨基端延长肽 (升高)	-0.016	0.006	8.373	0.004	0.984	0.973 0.995
I 型胶原降解产物 (升高)	-1.123	0.555	4.091	0.043	0.325	0.109 0.966
高密度脂蛋白 (下降)	0.964	0.393	6.032	0.014	2.622	1.215 5.660
_cons(常数)	2.323	0.835	7.744	0.005	10.207	

程，骨转换标志物分为骨形成标志物和骨吸收标志物，代表了全身骨骼的动态状况，可以反映骨组织新陈代谢的情况^[13]。研究表明，I 型胶原降解产物、碱性磷酸酶等骨转换标志物可用于预测个体股骨头坏死的发生风险^[14]。I 型胶原氨基端延长肽和 I 型胶原降解产物是骨细胞在代谢活动中分泌的特定物质，I 型胶原氨基端延长肽是成骨细胞分泌^[13]，作为骨形成的标志物，其质量浓度变化反映合成的 I 型胶原的变化，升高提示 I 型胶原的合成速率加快，骨形成活跃。I 型胶原降解产物是 I 型胶原分解的产物，可作为骨吸收的特异指标，I 型胶原降解产物在血清中水平的升高反映骨质吸收加快^[15-16]。

有相关研究探讨了血液生化指标与酒精性股骨头坏死的相关性，血生化指标中 CO₂CP、胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白是酒精性股骨头坏死发生的强风险因素^[14]。此次研究通过对比 193 例酒精性股骨头坏死患者及 182 例对照组患者的骨转换相关血液指标，结果发现酒精性股骨头坏死患者的 I 型胶原氨基端延长肽、骨钙素 N 端中分子片段、血清钙、碱性磷酸酶、血清磷水平明显高于对照组 (*P* < 0.05)，I 型胶原降解产物亦明显高于对照组 (*P* < 0.01)。I 型胶原氨基端延长肽为 I 型前胶原经酶切修饰后产生，在血清中的水平反映成骨细胞合成骨胶原的能力^[17-18]，血清中碱性磷酸酶主要来自骨骼，当骨矿化障碍时，刺激相关成骨因子，使成骨细胞增生导致血中碱性磷酸酶升高，I 型胶原氨基端延长肽、骨钙素 N 端中分子片段、血清钙、碱性磷酸酶、血清磷均反映机体的成骨活性^[18-20]，酒精性股骨头坏死

患者以上指标较对照组显著升高,说明发生股骨头坏死后,机体的成骨细胞活性增强,骨形成和骨坏死后修复活跃。破骨细胞是人体唯一具有溶解骨组织能力的细胞,在骨重建中有重要作用,I型胶原降解产物是以反映破骨细胞活性为特点的有效标志物,代表机体的骨吸收水平^[13],股骨头坏死患者的I型胶原降解产物水平显著高于对照组,表明股骨头坏死患者的破骨细胞活性增强,骨吸收活跃。对于不同的ARCO分期,III期和IV期的I型胶原氨基端延长肽及I型胶原降解产物均有明显差异,II期和IV期的I型胶原氨基端延长肽有显著差别,且越到后期I型胶原氨基端延长肽及I型胶原降解产物的值更高,说明股骨头坏死在不同的分期骨代谢水平也有所不同,这可能与股骨头的塌陷进程有关,骨代谢标志物或许可以成为预测塌陷的指标^[21]。对于不同饮酒量的患者,大量饮酒患者的I型胶原降解产物及骨钙素N端中分子片段水平明显高于少量饮酒患者,说明大量酒精摄入明显加速了骨代谢的进程。

此次研究结果推测,酒精性股骨头坏死患者的全身骨代谢处于高转换水平,成骨细胞活性和破骨细胞活性均增强。相关研究表明,酒精性股骨头坏死是以骨形成减弱为特点的凝固性骨质破坏为主,其自身激发的骨修复形式可能遵循提高成骨能力的原则^[22],因为缺乏血运无法实现骨修复,骨营养不良,脆性增强,可能是其发生塌陷的原因^[21]。股骨头发生缺血性坏死后,骨吸收水平明显增强^[23],随后机体的骨坏死后修复活跃,骨形成水平增强,骨形成与骨吸收处于一个高转换水平^[21]。研究的不足之处在于部分股骨头坏死患者长期服用影响骨代谢药物,可能对结果有一定影响,可能因样本量不足及一些混杂因素的影响,导致一些结果有所偏差,需在以后的研究中不断完善。

结论:酒精性股骨头坏死男性患者的I型胶原氨基端延长肽、I型胶原降解产物、骨钙素N端中分子片段水平平均高于对照组,股骨头坏死组内IV期患者的I型胶原氨基端延长肽及I型胶原降解产物均高于III期,II期患者的I型胶原氨基端延长肽明显低于IV期。通过对骨标志物4项的检测,可在一定程度上反应酒精性股骨头坏死的发展进程。

作者贡献:主要由郑小龙在魏秋实的指导下设计的方案,由郑小龙、何晓铭、龚水帝、庞凤祥收集数据资料,由杨帆、何晓铭进行评估,由何伟、刘少军、魏秋实全程指导。盲法评估。

经费支持:该文章接受了“国家自然科学基金面上项目资助(81473697, 81873327)”“广东省科技厅-广东省中医药科学院联合科研专项项目(2016A020226028)”“广东省自然科学基金(2017A030313698)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题:研究方案的实施符合广州中医药大学第一附属医院的相关伦理要求。

知情同意问题:参与试验的患病个体及其家属对试验过程完全知情同意,在充分了解治疗方案的前提下签署了“知情同意书”。

文章查重:文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审:文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权:文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 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. *Int Orthop*. 2016;40(2):267-276.
- [2] YOON BH, JONES LC, CHEN CH, et al. Etiologic Classification Criteria of ARCO on Femoral Head Osteonecrosis, Part 2:Alcohol-Associated Osteonecrosis. *J Arthroplasty*. 2019;34(1):169-174.e1.
- [3] 李盛华,孙凤歧,周明旺,等.酒精性股骨头坏死发病机制的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(1):90-92.
- [4] SNOSWELL CL, PULJEVIĆ C, FERRIS J. A Commentary on the Dose-Response Relationship of Alcohol and Injury: Effects of Country-Level Drinking Patterns and Alcohol Policies. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(7):1373-1375.
- [5] WANG J, SHI X, YANG H, et al. Association between alcohol-induced osteonecrosis of femoral head and risk variants of MMPs in Han population based on a case-control study. *Oncotarget*. 2017;8(38):64490-64498.
- [6] 苟文隆,彭江,卢强,等.股骨头骨坏死塌陷机制研究进展[J].中国矫形外科杂志,2014,22(7):621-624.
- [7] SHIMIZU J, OKAZAKI S, NAGOYA S, et al. Susceptibility of Males, but Not Females to Developing Femoral Head Osteonecrosis in Response to Alcohol Consumption. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e165490.
- [8] 马剑雄,何伟伟,赵杰,等.股骨头坏死发病机制研究的最新进展[J].中国组织工程研究,2017,21(27):4397-4402.
- [9] GADDINI GW, TURNER RT, GRANT KA, et al. Alcohol: A Simple Nutrient with Complex Actions on Bone in the Adult Skeleton. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(4):657-671.
- [10] KOUDA K, IKI M, FUJITA Y, et al. Alcohol intake and bone status in elderly Japanese men: Baseline data from the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Bone*. 2011;49(2):275-280.
- [11] 席立成,李宏宇.酒精对股骨头局部微环境影响的机制研究进展[J].中国组织工程研究,2017,21(7):1137-1142.
- [12] KUGA Y. Factors Associated with Osteonecrosis in the Femoral Head in Chronic Alcoholism. *Kurume Med J*. 2000;47(2):147-149.
- [13] GREENBLATT MB, TSAI JN, WEIN MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem*. 2017;63(2):464-474.
- [14] 张颖,孙瑞波,张蕾蕾,等.酒精性股骨头坏死风险因素的血液生化指标分析[J].中国矫形外科杂志,2017,25(23):2177-2181.
- [15] CIVITELLI R, ARMAMENTO-VILLAREAL R, NAPOLI N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int*. 2009;20(6):843-851.
- [16] WATTANATHORN J, SOMBOONPORN W, SUNGKAMANE S, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial Evaluating the Effect of Polyphenol-Rich Herbal Congee on Bone Turnover Markers of the Perimenopausal and Menopausal Women. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018:2091872.
- [17] SZULC P, NAYLOR K, HOYLE NR, 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. *Osteoporos Int*. 2017;28(9):2541-2556.
- [18] SZULC P. Bone turnover: Biology and assessment tools. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):725-738.
- [19] SARKISSIAN A, SIVARAMAN V, BOUT-TABAKU S, et al. Bone turnover markers in relation to vitamin D status and disease activity in adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019;28(2):156-162.
- [20] CENSI S, MANSO J, PANDOLFO G, et al. Bone turnover markers, BMD and TBS after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in patients with Graves' orbitopathy: a small prospective pilot study. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(7):859-865.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] LUO Z, LIU Y, LIU Y, et al. Cellular and molecular mechanisms of alcohol-induced osteopenia. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(24):4443-4453.