

基于病因和国际骨微循环研究协会分期的股骨头坏死患者骨代谢水平研究

陈立刚¹, 何晓铭², 谭昱¹, 肖育志¹, 马春涛¹, 郭良¹<https://doi.org/10.12307/2024.282>

投稿日期: 2023-02-18

采用日期: 2023-04-07

修回日期: 2023-06-01

在线日期: 2023-06-21

中图分类号:

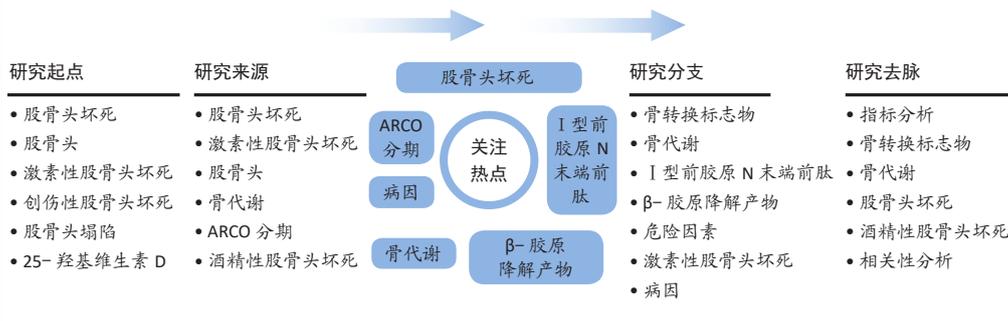
R496; R318; R681

文章编号:

2095-4344(2024)16-02461-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 不同病因和国际骨微循环研究协会分期股骨头坏死的骨代谢水平



文题释义:

ARCO分期: 由国际骨微循环研究协会(ARCO)在X射线片、MRI、骨扫描等检查基础上提出的系统、全面的股骨头坏死分期,即ARCO分期。此分期考虑到了股骨头坏死的部位在分期中的作用,在经历了数次改良后现被广泛用于临床,对股骨头坏死的诊断、治疗和预后具有重要价值。

股骨头坏死骨代谢: 骨代谢是指骨的细胞(主要有骨细胞、成骨细胞和破骨细胞)在不停地进行代谢以进行骨的改建和重建,包含骨形成、骨吸收。在股骨头坏死病理过程中,骨形成、骨吸收两个环节起着重要作用,“坏死-修复-塌陷-骨关节炎”均有骨代谢的参与。

摘要

背景: 目前缺乏大样本研究对不同病因、分期的股骨头坏死患者的骨代谢水平进行分析,这不利于制定更优的促坏死修复策略。

目的: 研究不同病因、国际骨微循环研究协会(ARCO)分期股骨头坏死患者的骨代谢水平。

方法: 回顾性纳入股骨头坏死的患者401例作为试验组,81例健康体检者作为对照组。试验组按照病因不同分为激素性股骨头坏死、酒精性股骨头坏死和创伤性股骨头坏死3组,并按ARCO分期的不同分为II期/III期/IV期。收集所有受试者的7项骨代谢相关指标,包括骨代谢调控激素25-羟基维生素D,骨转换标志物I型前胶原N末端前肽、β-胶原降解产物、骨钙素N端中分子片段,骨代谢一般生化标记血清Ca、P、碱性磷酸酶。比较各组受试者的骨代谢水平,并应用二元Logistic回归分析与股骨头坏死发病相关的独立因素。

结果与结论: ①与对照组比较,试验组患者的β-胶原降解产物、I型前胶原N末端前肽、骨钙素N端中分子片段、血清P、碱性磷酸酶水平均显著升高(均 $P < 0.05$);②以是否发病为结局,应用二元Logistic回归分析得出β-胶原降解产物、I型前胶原N末端前肽、骨钙素N端中分子片段是与股骨头坏死发病相关的独立因素;③不同病因3组患者的β-胶原降解产物、I型前胶原N末端前肽水平均高于正常参考值;酒精性股骨头坏死组患者的25-羟基维生素D、血清Ca水平均高于其他2组($P < 0.05$);激素性股骨头坏死、创伤性股骨头坏死组患者的25-羟基维生素D水平均低于正常值;④ARCO II、III、IV期股骨头坏死患者的7项骨代谢指标水平比较差异均无显著性意义(均 $P > 0.05$),但3组患者的β-胶原降解产物、I型前胶原N末端前肽均高于正常参考值;ARCO II期、IV期患者的25-羟基维生素D低于正常参考值;⑤结论:股骨头坏死患者的骨代谢水平异常,不同病因、ARCO分期的股骨头坏死患者的β-胶原降解产物、I型前胶原N末端前肽均高于正常参考值,处于高骨转换状态;β-胶原降解产物、I型前胶原N末端前肽、骨钙素N端中分子片段可能是股骨头坏死发病的危险因素。

关键词: 股骨头坏死; 骨代谢; 病因; ARCO分期; I型前胶原N末端前肽

Bone metabolism in patients with osteonecrosis of the femoral head based on etiology and Association Research Circulation Osseous staging

Chen Ligang¹, He Xiaoming², Tan Yu¹, Xiao Yuzhi¹, Ma Chuntao¹, Guo Liang¹

¹Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital, Sanya 572000, Hainan Province, China; ²Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (Guangdong Academy of Traditional Chinese Medicine), Hip Research Center of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Chen Ligang, Master, Attending physician, Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital, Sanya 572000, Hainan Province, China

Corresponding author: He Xiaoming, Master, Traditional Chinese physician, Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (Guangdong Academy of Traditional Chinese Medicine), Hip Research Center of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Currently, there is a lack of large sample studies to analyze the bone metabolism level of patients with femoral head necrosis of different etiologies and stages, which is not conducive to the development of better necrosis-promoting repair strategies.

¹海南省三亚市中医院, 海南省三亚市 572000; ²广州中医药大学第三附属医院(广东省中医骨伤研究院), 广州中医药大学髋关节研究中心, 广东省广州市 510000

第一作者: 陈立刚, 男, 1983年生, 山东省临沂市人, 汉族, 2011年广州中医药大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事骨关节疾病与运动医学的研究。

通讯作者: 何晓铭, 硕士, 中医师, 广州中医药大学第三附属医院(广东省中医骨伤研究院), 广东省广州市 510000

<https://orcid.org/0009-0005-3888-3069> (陈立刚)

引用本文: 陈立刚, 何晓铭, 谭昱, 肖育志, 马春涛, 郭良. 基于病因和国际骨微循环研究协会分期的股骨头坏死患者骨代谢水平研究[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(16):2461-2466.



OBJECTIVE: To study the bone metabolism of patients with osteonecrosis of the femoral head with different etiologies and Association Research Circulation Osseous (ARCO) stages.

METHODS: A retrospective study was performed on 401 patients diagnosed with osteonecrosis of the femoral head as the trial group, and 81 healthy subjects as the control group. The trial group could be divided into three groups according to different etiologies: steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, alcoholic osteonecrosis of the femoral head and traumatic osteonecrosis of the femoral head, and were divided into stages II /III /IV according to different ARCO stages. Seven bone metabolism-related indicators of all subjects were collected, including bone metabolism-regulating hormone 25-hydroxyvitamin D and bone conversion markers: N-terminal propeptide of type I procollagen, degradation product of type I collagen, n-terminal middle molecular fragment of osteocalcin, general biochemical markers of bone metabolism: serum calcium, serum phosphorus, serum alkaline phosphatase. The bone metabolism levels of each group were compared and the independent factors associated with osteonecrosis of the femoral head were determined by binary Logistic regression analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the control group, levels of degradation product of type I collagen, N-terminal propeptide of type I procollagen, n-terminal middle molecular fragment of osteocalcin, serum phosphorus and alkaline phosphatase in the trial group were significantly increased (all $P < 0.05$). Based on the presence or absence of the disease, according to binary Logistic regression analysis, degradation product of type I collagen, N-terminal propeptide of type I procollagen, and n-terminal middle molecular fragment of osteocalcin were independent factors associated with osteonecrosis of the femoral head. The levels of degradation product of type I collagen and N-terminal propeptide of type I procollagen in three groups of patients with different etiologies were higher than normal reference values. The bone metabolism-regulating hormone 25-hydroxyvitamin D and serum calcium in the alcoholic osteonecrosis of the femoral head group were higher than those in the other two groups ($P < 0.05$). The level of bone metabolism-regulating hormone 25-hydroxyvitamin D in steroid-induced and traumatic osteonecrosis of the femoral head groups was lower than the normal value. There were no significant differences in seven bone metabolism-related indicators in patients with ARCO stages II, III and IV osteonecrosis of the femoral head (all $P > 0.05$), but degradation product of type I collagen and N-terminal propeptide of type I procollagen in these three groups were higher than normal reference values. Bone metabolism-regulating hormone 25-hydroxyvitamin D in patients with ARCO stage II and ARCO stage IV was lower than the normal reference value. It is concluded that the bone metabolism level of osteonecrosis of the femoral head patients was abnormal. The degradation product of type I collagen and N-terminal propeptide of type I procollagen of osteonecrosis of the femoral head patients with different etiologies and ARCO stages were all higher than the normal reference value, and they were in a state of high bone turnover. Degradation product of type I collagen, N-terminal propeptide of type I procollagen and n-terminal middle molecular fragment of osteocalcin may be risk factors for the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head.

Key words: osteonecrosis of the femoral head; bone metabolism; etiology; ARCO stage; N-terminal propeptide of type I procollagen

How to cite this article: CHEN LG, HE XM, TAN Y, XIAO YZ, MA CT, GUO L. Bone metabolism in patients with osteonecrosis of the femoral head based on etiology and Association Research Circulation Osseous staging. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2024;28(16):2461-2466.

0 引言 Introduction

股骨头坏死是一种发病隐匿、以骨小梁和骨髓坏死为病理特点的难治性骨科疾病，其好发于中青年，与长时间大量应用糖皮质激素、长时间酗酒和创伤导致股骨头血供受损或中断有关^[1]。2016年的一项流行病学调查提示全球股骨头坏死患者约2 000万，中国占500万-700万，并以10万-20万例/年的速度增长^[2]。目前中国股骨头坏死患者较多且诊疗难度大，医疗花费高，这会对社会经济造成巨大影响，如何做好早期诊断、有效保髓，避免或延缓人工关节置换一直是股骨头坏死临床与科研方面的研究热点与难点。“坏死-修复-塌陷-骨关节炎”是多数股骨头坏死患者的病理过程^[3]，精准地把握并干预股骨头坏死的每一个病理过程有助于股骨头坏死的修复。大量激素、酒精可引起股骨头骨细胞发生坏死，同时也会对骨代谢指标的产生不同程度的影响，这提示不同病因的股骨头坏死患者可能出现不同程度的骨代谢异常，骨代谢可能在股骨头坏死的病理过程中起重要作用。

研究报道，与正常人相比，股骨头坏死患者的骨代谢水平出现异常，骨吸收和骨形成的平衡被打破^[4]。有学者发现双膦酸盐类药物可抑制破骨细胞，在一定程度上可促进骨坏死修复^[5]，这种方法是否适用于所有股骨头坏死患者，值得更多的思考。从骨代谢角度看，若想促进骨坏死的修复，应首先了解骨吸收和骨形成的真实状态，然后针对骨吸收和骨形成进行个性化调整，不能单纯促进/抑制一方而忽略了另一方，兼顾骨吸收和骨形成的平衡是更加科学的促骨修复策略^[6]。然而，目前较少对不同病因、分期的股骨头坏死患者骨代谢水平的研究，这不利于制定更优的促坏死修复策略。因此，该研究期望通过分析不同病因、国际骨微循环研究协会 (Association Research Circulation Osseous, ARCO) 分期的股骨头坏死患者的骨代谢水平，明确不同股骨头坏死的骨代谢特点，为制定促骨修复策略提供更多的参考。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 回顾性研究，分组对照观察。组间比较应用卡方检验、 t 检验或 t' 检验，多组间比较采用 One-Way ANOVA，并进行二元 Logistic 回归分析。

该研究严格遵循赫尔辛基宣言，并通过广州中医药大学髋关节研究中心伦理委员会批准 (伦理编号: KY2017021401)。受试者对标本的采集全知情同意，并签署了“知情同意书”。

1.2 时间及地点 病例纳入 2017 年 12 月至 2020 年 1 月于广州中医药大学髋关节研究中心确诊为股骨头坏死的患者。

1.3 对象 研究纳入股骨头坏死患者 401 例 (试验组)，81 例健康体检者 (对照组)。试验组按照病因的不同分为酒精性股骨头坏死、激素性股骨头坏死和创伤性股骨头坏死 3 组，按照 2019 年版 ARCO 分期的不同分为 ARCO II、III、IV 期组^[7]。所有研究对象均进行 25-羟基维生素 D (25-OHvitD)、I 型前胶原 N 末端前肽 (type I procollagen N-terminal peptide, PINP)、 β -胶原降解产物 (beta crosslaps, β -CTX)、骨钙素 N 端中分子片段 (N-terminal middle molecular fragment of osteocalcin, N-MID)、血清钙 (Ca)、血清磷 (P)、血清碱性磷酸酶的检测，同时完善双髋关节 X 射线片、CT 和 MRI 检查。ARCO 分期由 2 名高年资医师进行独立判定，若两者的判定结果不一致，则由所有研究人员进行专项讨论以确定最后的 ARCO 分期。

患者纳入标准: ①年龄在 18-65 岁之间的患者；②符合《中国成人股骨头坏死临床诊疗指南 (2020)》中酒精性、激素性、创伤性股骨头坏死诊断标准^[8]，且初次接受治疗的患者；③内分泌功能未见明显异常的患者；④肝肾功能未见明显异常的患者；⑤无合并其他代谢性疾病 (如甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能异常、佝偻病、成人软骨病、范可尼综合征等) 的患者。



患者排除标准: ①合并严重糖尿病,有重大心血管疾病,既往或当前有急性慢性肝肾功能不全史;②有严重骨质疏松或长期服用抗骨质疏松药物的患者;③长期服用改善或影响骨代谢药物的患者;④有重大心理疾病或语言交流困难者;⑤排除酒精、激素与创伤外,其他不明原因引起股骨头坏死;⑥依从性差,不配合收集相关指标的患者。

对照组受试者入选标准: 满足年龄 18-65 岁的健康体检者。

1.4 方法 清晨抽取受试者空腹外周静脉血,送至广州中医药大学髋关节研究中心检验科,采用电化学发光法 (Roche Modulare 电化学检测系统,瑞士 Roche 公司) 检测骨代谢指标 (包括骨代谢调控激素、骨转换标志物及骨代谢一般生化标记物)。

不同骨代谢指标的正常参考值如下: 25-OHvitD: ≥ 25 ng/mL; PINP: 女性绝经前 0-30.1 ng/mL、女性绝经后 0-37.1 ng/mL, 男性 50-70 岁 0-36.4 ng/mL; β -CTX: 女性绝经前 0-0.3 ng/mL、女性绝经后 0-0.6 ng/mL, 男性 50-70 岁 0-0.3 ng/mL; N-MID: 女性绝经前 0-31.2 ng/mL、女性绝经后 0-41.3 ng/mL, 男性 50-70 岁 0-26.3 ng/mL; Ca: 2.11-2.52 mmol/L; P: 0.85-1.51 mmol/L; 碱性磷酸酶: 女性 50-135 U/L, 男性 45-125 U/L。

1.5 主要观察指标 ①比较试验组和对照组受试者的骨代谢水平,并应用二元 Logistic 回归分析与股骨头坏死发病相关的独立因素;②不同病因的 3 组患者的骨代谢水平比较。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 24.0 软件进行统计,所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用卡方检验比较各组性别分布的差异;采用独立样本 t 检验比较符合正态分布且方差齐的数据间的差异,当方差不齐时则应用 t' 检验;采用 One-Way ANOVA 比较多组间均数的显著性差异;采用二元 Logistic 回归分析多变量间相关性。以上所有统计方法均以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。根据结果应用 GraphPad Prism 7.0 绘制统计图表。文章的统计学方法已经广州中医药大学生物统计学专家审核。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 研究纳入患者 401 例,健康体检者 81 名,全部进入结果分析。

2.2 一般情况 对照组受试者和试验组患者的年龄、体质量指数差异无统计学意义 ($P > 0.05$),性别分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 | 对照组与试验组受试者的一般资料对比

Table 1 | Comparison of general information of subjects between the control group and the trial group

| 项目 | 对照组 | 试验组 | 检验值 | P 值 |
|---|-------------------|------------------|----------------|-------|
| 例数 (n) | 81 | 401 | | |
| 性别 (男/女, n) | 50/31 | 302/99 | $\chi^2=6.313$ | 0.012 |
| 年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) | 36.18 \pm 10.83 | 36.34 \pm 9.85 | $t=-0.132$ | 0.895 |
| 体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | 24.1 \pm 3.2 | 24.3 \pm 2.9 | $t=0.556$ | 0.578 |

试验组中按病因分为激素性股骨头坏死组、酒精性股骨头坏死组和创伤性股骨头坏死组,病例数分别为 192, 141, 68;按 ARCO 分期分为 II 期/III 期/IV 期,病例数分别为 196, 187, 18。将不同股骨头坏死患者的男女比例、年龄、体质量指数和 ARCO 分期分布进行比较,见表 2。

表 2 | 不同病因股骨头坏死患者间的基线资料比较

Table 2 | Comparison of baseline data between patients with different etiologies of osteonecrosis of the femoral head

| 项目 | 酒精性股骨头坏死组 | 激素性股骨头坏死组 | 创伤性股骨头坏死组 | P 值 |
|---|------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
| 性别 (男/女, n) | 140/1 | 118/74 | 44/24 | 0.000 |
| 年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) | 39.78 \pm 9.72 | 33.76 \pm 9.02 ^b | 36.52 \pm 10.29 ^{bc} | 0.001 ^b /0.026 ^b /0.037 ^c |
| 体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | 24.8 \pm 2.3 | 24.1 \pm 1.9 ^b | 24.1 \pm 1.2 ^a | 0.002 ^b /0.019 ^b /0.999 |
| ARCO 分期 (II/III/IV, n) | 57/76/8 | 108/79/5 | 31/32/5 | 0.034 |

表注:与酒精性股骨头坏死组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与激素性股骨头坏死组比较,^c $P < 0.05$ 。ARCO:国际骨微循环研究协会

3 组患者的男女比例、ARCO 分期分布存在统计学差异 ($P < 0.001$);3 组患者的平均年龄亦存在统计学差异 ($P < 0.05$),酒精性股骨头坏死组患者的平均年龄最大,创伤性股骨头坏死组患者次之,激素性股骨头坏死组患者平均年龄最小;酒精性股骨头坏死组患者的体质量指数较激素性股骨头坏死组和创伤性股骨头坏死组患者高 ($P < 0.05$),激素性股骨头坏死组和创伤性股骨头坏死组患者的体质量指数比较无明显统计学差异。

2.3 对照组受试者与试验组患者的骨代谢比较分析 试验组患者的 β -CTX、PINP、N-MID、血清 P、碱性磷酸酶水平均高于对照组 (均 $P < 0.05$);而 2 组受试者的 25-OHvitD、Ca 水平比较差异无显著性意义 (均 $P > 0.05$),见表 3。

表 3 | 对照组与试验组受试者骨代谢水平的比较

Table 3 | Comparison of bone metabolism levels of subjects between the control group and the trial group

| 项目 | 对照组 (n=81) | 试验组 (n=401) | F 值 | t 值 | P 值 |
|----------------------|-------------------|-------------------|--------|---------------------|-------|
| 25-OHvitD (ng/mL) | 25.51 \pm 8.02 | 25.73 \pm 10.04 | 7.841 | -0.217 ^a | 0.829 |
| β -CTX (ng/mL) | 0.47 \pm 0.34 | 0.63 \pm 0.33 | 0.873 | -4.033 | 0.000 |
| PINP (ng/mL) | 54.37 \pm 19.13 | 71.77 \pm 39.75 | 11.054 | -5.983 ^a | 0.000 |
| N-MID (ng/mL) | 17.76 \pm 5.17 | 20.54 \pm 8.93 | 11.200 | -3.821 ^a | 0.000 |
| 血清钙 (mmol/L) | 2.36 \pm 0.09 | 2.34 \pm 0.10 | 0.858 | 1.447 | 0.149 |
| 血清磷 (mmol/L) | 1.24 \pm 0.17 | 1.30 \pm 0.19 | 0.615 | -2.499 | 0.013 |
| 碱性磷酸酶 (U/L) | 63.55 \pm 14.07 | 71.51 \pm 25.70 | 9.554 | -3.949 ^a | 0.000 |

表注: a 为当方差不齐时,应用 t' 检验。25-OHvitD: 25-羟维生素 D; PINP: I 型前胶原 N 末端前肽; β -CTX: β -胶原降解产物; N-MID: 骨钙素 N 端中分子片段

2.4 与股骨头坏死相关的二元 Logistic 回归分析 根据表 1, 3 的结果,以是否发生股骨头坏死为因变量,以性别、 β -CTX、PINP、N-MID、P、碱性磷酸酶为自变量,以 0.05 为进入标准,以 0.1 为排除标准,建立二元 Logistic 回归方程进行分析,见表 4。结果提示:该回归模型的霍斯默-赖梅肖检验显著性为 0.261 $>$ 0.05,模型的预测总体百分比为 83.8%,其中性别 β -CTX ($P=0.035$, OR 值 3.729)、PINP ($P=0.012$, OR 值 1.023)、N-MID ($P=0.048$, OR 值 0.939) 是与股骨头坏死发病相关的独立因素。

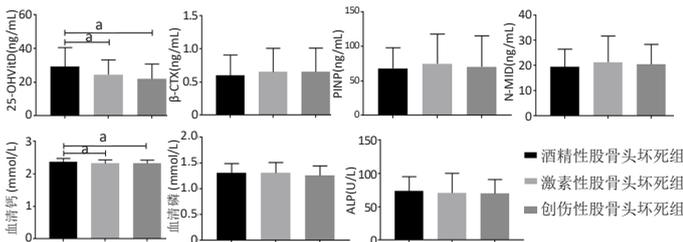
表 4 | 各项指标与股骨头坏死的 Logistic 分析

Table 4 | Logistic analysis of various indicators and osteonecrosis of the femoral head

| 统计值 | 变量 | | | | | |
|----------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| | 性别 | β -CTX | PINP | N-MID | 血清磷 | 碱性磷酸酶 |
| P 值 | 0.089 | 0.035 | 0.012 | 0.048 | 0.129 | 0.276 |
| B 值 | -0.468 | 1.316 | 0.022 | -0.063 | 1.051 | 0.008 |
| Exp(B) 值 | 0.626 | 3.729 | 1.023 | 0.939 | 2.862 | 1.008 |
| 95%CI | 0.365-1.073 | 1.094-12.713 | 1.005-1.041 | 0.883-0.999 | 0.735-11.137 | 0.994-1.022 |

表注: β -CTX 为 β - 胶原降解产物; PINP 为 I 型前胶原 N 末端前肽; N-MID 为骨钙素 N 端中分子片段

2.5 不同病因股骨头坏死患者骨代谢相关指标的比较 激素性股骨头坏死、酒精性股骨头坏死和创伤性股骨头坏死 3 组患者的 β -CTX、PINP、N-MID、P、碱性磷酸酶水平未见明显差异 ($P > 0.05$), 但 3 组患者的 β -CTX、PINP 水平均高于正常参考值; 酒精性股骨头坏死组患者的 25-OHvitD (29.10 ± 11.43) ng/mL、Ca (2.37 ± 0.1) mmol/L 均比激素性股骨头坏死、创伤性股骨头坏死组患者高 ($P < 0.05$), 而激素性股骨头坏死组与创伤性股骨头坏死组的 25-OHvitD、Ca 比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 激素性股骨头坏死、创伤性股骨头坏死组患者的 25-OHvitD [$(24.59 \pm 8.59, 21.96 \pm 8.75)$ ng/mL] 水平均低于正常值, 见图 1。



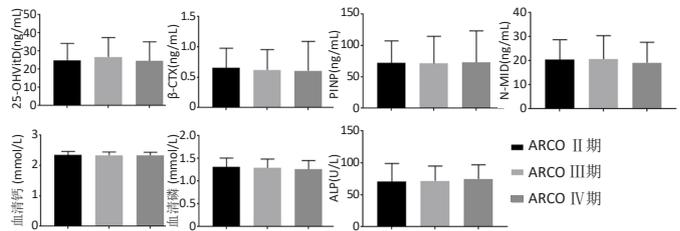
图注: $^aP < 0.001$ 。25-OHvitD: 25- 羟基维生素 D; PINP: I 型前胶原 N 末端前肽; β -CTX: β - 胶原降解产物; N-MID: 骨钙素 N 端中分子片段; ALP: 碱性磷酸酶

图 1 | Comparison of bone metabolism-related indicators in patients with different etiologies of osteonecrosis of the femoral head

2.6 不同 ARCO 分期股骨头坏死患者的骨代谢相关指标的比较 ARCO II、III、IV 期股骨头坏死患者的 25-OHvitD、 β -CTX、PINP、N-MID、Ca、P、碱性磷酸酶均无明显统计学差异 (均 $P > 0.05$), 其中, ARCO II 期、ARCO IV 期患者的平均 25-OHvitD [$(24.93 \pm 9.27, 24.57 \pm 10.52)$ ng/mL] 水平低于正常参考值, 而 ARCO II、III、IV 期股骨头坏死患者的 β -CTX、PINP 均高于正常参考值, 见图 2。

3 讨论 Discussion

骨代谢是指骨的细胞进行细胞代谢, 合成与分解多种代谢产物, 从而引发一系列的反应以进行骨的改建和重建, 包含骨形成、骨吸收这两个重要环节^[9]。骨形成的过程是指骨形成的速率超过旧骨吸收的速率, 骨吸收的过程是指旧骨吸收的速率超过新骨形成的速率。在正常的生理状态下, 骨组织的骨形成与骨吸收处于合理的动态平衡, 机体的骨形成相



图注: 不同 ARCO 分期股骨头坏死患者的骨代谢相关指标间未见明显差异。ARCO: 国际骨微循环研究协会; 25-OHvitD: 25- 羟基维生素 D; PINP: I 型前胶原 N 末端前肽; β -CTX: β - 胶原降解产物; N-MID: 骨钙素 N 端中分子片段; ALP: 碱性磷酸酶

图 2 | Comparison of bone metabolism-related indicators in patients with osteonecrosis of the femoral head at different ARCO stages

关细胞 (成骨细胞、骨细胞与骨髓间充质干细胞) 与破骨细胞的动态平衡, 二者的动态平衡一旦被打破, 骨代谢将会出现异常, 导致骨重建出现异常^[10], 引发如骨质疏松、骨质硬化、骨质矿化异常等代谢性骨病^[11]。当骨吸收异常活跃, 骨丢失处于异常加深状态, 骨形成活动正常或减弱, 骨代谢会进入高转换状态; 反之, 当骨形成减弱, 伴或不伴骨吸收减弱, 骨代谢将进入低转换状态。有研究表明长期大剂量服用激素可导致股骨头骨细胞发生坏死, 成骨细胞的活性受到抑制, 骨代谢水平下降^[12]; 在酒精性股骨头坏死的相关实验中, 过量的酒精可使甲状旁腺功能减退, 维生素 D 代谢异常, 引起骨小梁的生物力学性能下降, 股骨头内发生微骨折, 从而引起塌陷^[13]。由此可见, 骨代谢与股骨头坏死密切相关, 骨代谢水平一方面反映股骨头坏死骨形成和骨吸收的状况, 另外一方面影响股骨头坏死病理进程。

此次研究发现股骨头坏死患者的 β -CTX、PINP、N-MID、血清 P、碱性磷酸酶水平明显高于对照组, 不同类型股骨头坏死患者的 β -CTX、PINP 均明显高于临床正常参考值, 由此推测股骨头坏死患者的骨形成与骨吸收处于异常活跃状态, 属于高骨转换水平。张萌萌等^[14]发现 PINP 在骨组织遭到破坏时会反应性升高以加快骨形成以对抗骨质的破坏; 董松格^[15]发现激素性股骨头坏死患者的骨吸收活跃, CTX 均较正常值升高。结合此次研究的结果, 推测在股骨头坏死的病理过程中可能存在这样一种机制, 由于各种病因导致破骨细胞的活跃, 在未采取干预的情况下, 骨吸收活跃, 股骨头的骨基质溶解、骨质吸收并遭到破坏, 引起 β -CTX 升高, 而成骨细胞在病理刺激状态下加快转换速度以对抗骨丢失, 因此 PINP 升高。过高的骨转换会使新骨形成时间长于骨吸收时间, 引起骨丢失加快, 从而导致骨基质减少、骨强度下降。然而股骨头坏死过程中骨形成与骨吸收之间存在何种偶联, 成骨细胞、破骨细胞与骨细胞之间的相互影响机制尚未完全明确, 仍需进一步深入研究。股骨头的生物力学环境变化与骨代谢对股骨头坏死的影响孰轻孰重, 尚未明确。但可以肯定的是, 股骨头坏死患者存在骨转换指标的异常, 在诊疗过程中需要对其骨代谢相关指标进行监测。此外, 应用二元 Logistic 回归方程分析各项指标与股骨头坏死发病的相关性, 结果提示

β -CTX、PINP、N-MID 可能是与股骨头坏死发病相关的独立因素。但是,更需要思考的问题是股骨头坏死的发生导致 β -CTX、PINP、N-MID 升高? 还是 β -CTX、PINP、N-MID 升高导致股骨头坏死? 目前,主流的研究可能更加支持前者^[4, 16], 股骨头坏死发生后,骨破坏的加重刺激成骨细胞分泌成骨因子以对抗骨质的破坏与丢失,从而打破了骨转换的平衡,因此 β -CTX、PINP、N-MID 升高,但具体的机制和通路仍需进一步研究。

从病因看,不同病因股骨头坏死患者的 25-OHvitD、Ca 存在显著差异,酒精性股骨头坏死组患者的 25-OHvitD、Ca 均高于激素性股骨头坏死组和创伤性股骨头坏死组。有研究通过观察股骨头的病理标本发现酒精性股骨头坏死以凝固性骨质坏死为特点,激素性股骨头坏死以多发灶性溶骨性骨质破坏为特点^[17],据此推测在酒精性股骨头坏死患者中,因为股骨头坏死后,局部的骨质坏死、凝固,局部的矿化物质增多,故导致 25-OHvitD、Ca 升高;此外,创伤性股骨头坏死组患者的 25-OHvitD 水平最低且明显低于正常参考值,这与临床实际相符。研究表明 25-OHvitD 下降则会导致发生髌部或股骨颈骨折的风险增加^[18-19],而创伤性股骨头坏死多数继发于髌部或股骨颈骨折,故创伤性股骨头坏死组患者的 25-OHvitD 水平偏低。

从分期看,不同 ARCO 分期股骨头坏死患者之间的骨代谢相关指标未见明显统计学差异,但 ARCO II、III、IV 期股骨头坏死患者的 β -CTX、PINP 均高于正常参考值,说明不同 ARCO 分期的骨形成与骨吸收均处于活跃状态,股骨头坏死患者的骨代谢指标可能与 ARCO 分期的相关性较低,骨代谢指标尚未能反映塌陷的进程。研究表明,髌关节结构的完整性与生物力学性能的正常与否、股骨头软骨的状态及患者的异常步态与股骨头塌陷密切相关^[20],这些因素都是存在于股骨头或者髌关节的局部,经过临床验证与股骨头塌陷的相关性更高。虽有学者发现血液中的某些标志物,如脂联素^[21]、肿瘤坏死因子 α 和缺氧诱导因子 1 等^[21-22],与股骨头坏死的病理进程有相关性,但其敏感性与特异性尚需进一步考究,全身分布的血液指标影响股骨头或髌关节局部的具体机制尚需更多证据来证实。虽然血液中的骨代谢指标与股骨头坏死塌陷的相关性较低,但其的确反映体内骨代谢的状态,而股骨头坏死的进展与预后亦并非全然由股骨头或髌关节局部因素所决定,因此可将骨代谢水平作为治疗的参考。LEE 等^[23]通过临床研究发现双膦酸盐并未能预防股骨头坏死塌陷的进展,通过骨代谢相关指标了解骨形成、骨吸收的状态,结合分期分型,避免一味抑制破骨或一味促进成骨是较合理的方法。

此外,此次研究发现 ARCO II 期、IV 期患者的 25-OHvitD 水平低于正常参考值,而 ARCO III 期患者 25-OHvitD 水平正常,这可能与 25-OHvitD 对于成骨细胞的双向调节作用有关^[24-25]。研究表明 25-OHvitD 可促进成熟的骨细胞进入骨面参与骨的重建,又可抑制未成熟的骨细

胞分化, 25-OHvitD 与股骨头局部骨重建的活跃程度呈正相关^[26-28],结合此次研究的结果,推测 ARCO II 期、IV 期患者的成熟骨细胞参与骨重建的能力不足,而 ARCO III 期患者的 25-OHvitD 处于正常水平则说明其可能处于未塌陷和严重塌陷的过渡期,经历坏死早期 (ARCO II 期) 的修复后,其骨重建的活跃度得到一定程度的提升,而当坏死进展到晚期后 (ARCO IV 期),其骨重建活跃水平则再次下降,提示在股骨头发生的早期与晚期,患者的 25-OHvitD 较低,需要适当的补充维生素 D 以增加骨重建的活跃程度,这给临床诊疗提供了一定的参考价值。

此次研究发现股骨头坏死患者存在骨代谢的异常,尤其是骨转换指标,均处于升高的趋势,但由于股骨头坏死是一个动态的病理演变过程^[29-30],若有骨代谢指标动态变化的规律,可能为临床诊疗提供参考价值。因此,有必要明确“坏死-修复-塌陷-骨关节炎”各个阶段的骨代谢特点,观察其是否存在不同,并根据不同时期的特点制定相应的方案。此次研究未能观察股骨头坏死患者在不同时间的骨代谢指标的动态变化,未能总结出不同股骨头坏死患者在不同时间段的骨代谢变化规律,故尚未提出调整骨代谢的治疗方案;同时,因为样本量以及现实条件的限制,导致纳入的酒精性股骨头坏死女患者以及 ARCO I 期患者数量较少,可能会对结果造成影响。日后仍需加深以上几方面的研究,争取开展高质量的多中心研究,通过更优的临床研究设计来弥补不足,为深入认识股骨头坏死提供更多的参考。

综上所述,股骨头坏死患者的骨代谢水平异常, β -CTX、PINP、N-MID 是股骨头坏死发病的独立因素。不同病因、ARCO 分期的股骨头坏死患者的 β -CTX、PINP 均高于正常参考值,制定个性化促骨修复方案时可适当结合股骨头坏死患者的骨代谢水平。

作者贡献: 陈立刚负责数据的收集与文章撰写,何晓铭负责数据的统计与图表的制作,郭良、肖育志负责资料收集,马春涛负责数据的校对评估,谭昱负责论文审阅。

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。

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。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《非随机对照临床试验研究报告指南》(TREND 声明)。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。

4 参考文献 References

- [1] MONT MA, SALEM HS, PIUZZI NS, et al. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today: A 5-Year Update. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(12):1084-1099.

- [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. *Int Orthop*. 2016;40(2):267-276.
- [3] 何伟. 如何把握股骨头坏死患者的保髋治疗时机 [J]. *中国骨与关节杂志*, 2016,5(2):82-86.
- [4] SHI Z, JIN H, DING Q, et al. Bone turnover markers may predict the progression of osteonecrosis of the femoral head in aged males. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):626.
- [5] ARAI R, TAKAHASHI D, INOUE M, et al. Efficacy of teriparatide in the treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a retrospective comparative study with alendronate. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):24.
- [6] HERNIGOU P, FLOUZAT-LACHANIETTE CH, DELAMBRE J, et al. Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art. *Bone*. 2015;70:102-109.
- [7] YOON BH, MONT MA, KOO KH, et al. The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Arthroplasty*. 2020;35(4):933-940.
- [8] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会, 中华医学会骨科分会骨显微修复学组, 国际骨循环学会中国区. 中国人股骨头坏死临床诊疗指南 (2020)[J]. *中华骨科杂志*, 2020,40(20):1365-1376.
- [9] GOLOB AL, LAYA MB. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):587-606.
- [10] XIAO W, WANG Y, PACIOS S, et al. Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling. *Front Oral Biol*. 2016;18:9-16.
- [11] GLENDENNING P, CHUBB S, VASIKARAN S. Clinical utility of bone turnover markers in the management of common metabolic bone diseases in adults. *Clin Chim Acta*. 2018;481:161-170.
- [12] FANG S, LI Y, CHEN P. Osteogenic effect of bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:45-55.
- [13] MUTIJIMA E, DE MAERTELAER V, DEPREZ M, et al. The apoptosis of osteoblasts and osteocytes in femoral head osteonecrosis: its specificity and its distribution. *Clin Rheumatol*. 2014;33(12):1791-1795.
- [14] 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.
- [15] 董松格. 激素性股骨头坏死患者血清 PINP、CTX、OST 的变化及意义 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2013.
- [16] HAN L, WANG B, WANG R, et al. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):377.
- [17] 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.
- [18] 刘军川, 薛庆云, 文良元, 等. 老年髋部骨质疏松性骨折患者早期骨代谢的前瞻性研究 [J]. *中国骨与关节杂志*, 2018,7(3):163-167.
- [19] 许昊, 李毅中, 庄华烽, 等. 血清 25 羟维生素 D 水平与脆性髋部骨折关系的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020,26(3):340-344.
- [20] CHEN XT, ZHU YJ, LIU YW, et al. Metal trabecular bone reconstruction system better improves clinical efficacy and biomechanical repair of osteonecrosis of the femoral head than free vascularized fibular graft: A case-control study. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):20957-20968.
- [21] 付强, 郑宝森. 早期股骨头缺血性坏死患者脂联素、CRP、TNF-α 及 NO 水平与骨髓水肿和疼痛分级的相关性研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2015,19(10):1783-1785.
- [22] ZHAO H, YEERSHENG R, XIA Y, et al. Hypoxia Enhanced Bone Regeneration Through the HIF-1alpha/beta-Catenin Pathway in Femoral Head Osteonecrosis. *Am J Med Sci*. 2021;362(1):78-91.
- [23] LEE YK, HA YC, CHO YJ, et al. Does Zoledronate Prevent Femoral Head Collapse from Osteonecrosis? A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter Study. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(14):1142-1148.
- [24] LEBOFF MS, GREENSPAN SL, INSOGNA KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2049-2102.
- [25] CHEVALLEY T, BRANDI ML, CASHMAN KD, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases:update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(11):2603-2623.
- [26] 尧光学. 维生素 D 与激素性股骨头坏死骨代谢相关性初步探究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [27] TIAN L, BAEK SH, JANG J, et al. Imbalanced bone turnover markers and low bone mineral density in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2018;42(7):1545-1549.
- [28] KAMAL KC, ALEXANDRU DO, ROGOVEANU OC, et al. Immunohistochemical analysis of bone metabolism in osteonecrosis of the femoral head. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(3):819-824.
- [29] CRIM J, LAYFIELD LJ, STENSBY JD, et al. Comparison of Radiographic and Pathologic Diagnosis of Osteonecrosis of the Femoral Head. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(4):1014-1021.
- [30] WANG P, WANG C, MENG H, et al. The Role of Structural Deterioration and Biomechanical Changes of the Necrotic Lesion in Collapse Mechanism of Osteonecrosis of the Femoral Head. *Orthop Surg*. 2022;14(5):831-839.

(责任编辑: WZH, ZN, WL, LWJ)