骨保护素对激素性股骨头坏死骨密度及髋关节 Harris 评分的影响

康亦锋 （湖南省人民医院骨科，湖南 长沙 410002）

［**摘 要**］ **目的** 探讨骨保护素对激素性股骨头坏死骨密度及髋关节 Harris 评分的影响。**方法** 选取我院骨科收治的激素性股骨头坏死患者 60 例，随机分为 2 组。对照组 30 例，予降钙素常规治疗，2 周为 1 个疗程，治疗 2 个疗程；实验组 30 例，在常规治疗的基础上加用骨保护素 0.5 mg/kg，2 周为 1 个疗程，治疗 2 个疗程。治疗结束后，比较治疗前后患者骨密度、疼痛指数及髋关节 Harris 评分。**结果** 治疗后，2 组局部骨密度和平均骨密度均有所增高，实验组局部骨密度（0.99 ± 0.20）g/cm^2 和平均骨密度（0.98 ± 0.25）g/cm^2 与对照组［（0.84 ± 0.22）g/cm^2、（0.81 ± 0.23）g/cm^2］比较明显改善，差异有统计学意义（P < 0.05）。2 组患者的疼痛指数评分均有所降低，与对照组疼痛指数评分（1.56 ± 1.02）分比较，实验组疼痛指数评分（0.76 ± 0.62）分明显改善，差异有统计学意义（P < 0.05）。2 组患者的疼痛指数等级有所降低，且实验组优于对照组，差异有统计学意义（P < 0.05）。2 组患者的 Harris 评分均有所提高，与对照组疼痛指数评分（83.15 ± 14.63）分比较，实验组疼痛指数评分（92.10 ± 12.23）分明显改善，差异有统计学意义（P < 0.05）。2 组患者 Harris 评分分级，疼痛指数等级均有所降低，且实验组优于对照组，差异有统计学意义（P < 0.05）。**结论** 骨保护素能够明显改善激素性股骨头坏死患者的临床指标，在临床上具有指导意义。

［**关键词**］骨保护素；激素性股骨头坏死；骨密度；髋关节 Harris 评分

［**中图分类号**］R681.8 ［**文献标识码**］A ［**文章编号**］1672-5042（2015）06-0657-03

Effect on Harris hip score of osteoprotegerin for bone mineral density in patients with hormone osteonecrosis

KANG Yi-feng （Department of Orthopedics, the People's Hospital of Hunan Province, Changsha Hunan 410002, China）

Abstract: Objective To explore the effect on Harris hip score of osteoprotegerin for bone mineral density in patients with hormone osteonecrosis. **Methods** Sixty patietns with glucocorticoid-induced avascular necrosis admitted in our hospital were randomly divided into two groups, 30 cases in the control group received routine calcitonin treatment for a period of 4 weeks treatment, 30 cases in the experimental group treated by femoral head subperiosteal injection for bone protection (0.5 mg/kg) based on conventional treatment for a period of 4 weeks. Then the bone mineral density, pain index and Harris hip score of 2 groups before and after treatment were compared. **Results** The bone mineral density of 2 groups has increased after treatment, compared with control group［(0.84 ± 0.22) g/cm^2, (0.81 ± 0.23) g/cm^2］, the bone mineral density of experimental group increased obviously［(0.99 ± 0.20) g/cm^2, 0.98 ± 0.25) g/cm^2］. The pain index score of 2 groups has decreased, the pain index score of experimental group (0.76 ± 0.62) point was lower than that of control group (1.56 ± 1.02) point. The pain index level of experiment group was more excellent than that of control group. The Harris score of experimental group (92.10 ± 12.23) point was obviously higher than that of control group (83.15 ± 14.63) point. The level of Harris score in experimental group was more excellent than that in control group. The difference was statistically significant (P < 0.05). **Conclusion** Osteoprotegerin can obviously improve the patient's clinical indicators, which has guiding significance for hormone osteonecrosis in clinic.

Keywords: osteoprotegerin; glucocorticoid-induced avascular necrosis; bone mineral density; Harris hip score

股骨头坏死（avascular necrosis of the femoral head, ANFH）是不同原因造成股骨头内的骨细胞、脂肪细胞以及骨髓造血细胞凋亡，进而引起的一系列病理过程，是临床上常见的骨关节疾病[1]。其主要临床表现为髋关节、大腿近侧部位不同程度的疼痛。临床上大量使用激素是导致激素性股骨头坏死（SANFH）的主要原因。激素对骨代谢的影响是多方面的，如可通过影响 Ca^{2+} 的代谢、内分泌系统、骨组织细胞功能和多种细胞活性因子，最终导致骨吸收紊乱，骨量丢失，造成骨密度下降。有关研究[2]显示，激素致股骨头坏死占总致病因素的 48.5%，且使用激素 6 个月内是股骨头坏死的高发期。近年来，激素性股骨头坏死发病率呈逐年上升，寻找一种安全有效预防股骨头坏死的方法显得尤为重要。研究[3]发现骨保护素能够改善激素性股骨头坏死患者临床指标，在骨科中有着重要的作用，但在激素性股骨头坏死方面相关性研究很少。为此本实验组通过观察骨保护素对股骨头坏死患者骨密度、疼痛指数及髋关节 Harris 评分指标的影响，进而探究骨保护素对激素性股骨头坏死患者的治疗效果，现报告如下。

doi: 10.11659/jjssx.10E014029

［**收稿日期**］2015-07-07 ［**修回日期**］2015-08-25

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 5 月至 2014 年 5 月于我院收治的激素性股骨头坏死患者 60 例，采用随机数字表法分为实验组和对照组。实验组 30 例，其中男 18 例，女 12 例，平均(53.5 ± 6.5)岁；对照组 30 例，其中男 17 例，女 13 例，平均(52.8 ± 5.7)岁。2 组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。国际通用骨坏死诊断标准 Mont 标准(1995)[4]。纳入标准：①符合《国际通用骨坏死诊断标准 Mont 标准》；②具有激素应用史；③年龄 20 ~ 70 岁；④患者自愿参与本实验，并签署知情同意书。排除标准：①肝、胆严重疾病的患者；②心功能不全的患者；③恶性肿瘤的患者；④既往有神经病史的患者；⑤对本药物过敏的患者；⑥妊娠期及哺乳期妇女；⑦一过性滑膜炎、骨结核、骨肿瘤、色素沉者性绒毛结节滑膜炎、骨性关节炎等症患者。

1.2 治疗方法

对照组参照临床用药指南，给予常规治疗，鲑降钙素注射液(国药准字 H20060056，北京双鹭药业股份有限公司)20 μg，每日 1 次皮下注射，维生素 D(国药准字 H21024571，大连天山药业有限公司)1.0 mg，每日 1 次，口服，治疗 2 周为 1 个周期，治疗 2 个周期。实验组在常规治疗的基础上加用骨保护素 0.5 mg/kg，股骨头骨膜下注射，每日 1 次，治疗 2 周为 1 个周期，治疗 2 个周期。治疗前后分别观察骨密度、疼痛指数及髋关节 Harris 评分指标。注意事项：用药期间，禁食生冷辛辣等刺激性食物，戒烟酒，保持患者情绪稳定。

1.3 观察指标及检测方法

骨密度测定采取 Challenger 双能 X 射线骨密度仪检，患者均采取仰卧位测正位腰椎($L_2 \sim L_4$)的骨密度，并以 g/cm^2 来表示。疼痛指数[5]即用数字来计量疼痛发生的幅度或强度。数字范围为 0 ~ 10 分，0 分为“无痛”，而 10 分为“最痛”，患者根据疼痛指数的说明结合自己的疼痛程度主观的选择一个数字。疼痛指数分为 4 级：①1 级，疼痛分数 0 分，髋关节无疼痛；②2 级，疼痛分数 1 ~ 3 分，髋关节有着轻微的疼痛，但可以忍受；③3 级，疼痛分数 4 ~ 6 分，髋关节疼痛并且已经影响睡眠，但疼痛能忍受；④4 级，疼痛分数 7 ~ 10 分，髋关节疼痛强烈，难以忍受。髋关节功能评定标准采用的是国际 Harris 评分[6]，满分为 100 分，分为 4 级：高于 90 分为优；80 ~ 89 分为良；70 ~ 79 分为可；低于 70 分为差。

1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 19.0 进行统计学分析，计量资料采用 t 检验，计数资料采用卡方检验处理，以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2 组患者局部骨密度和平均骨密度均有所增高，实验组骨密度较对照组明显改善，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。2 组疼痛指数评分均有所降低，实验组疼痛指数评分较对照组明显改善，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。2 组患者治疗前疼痛指数等级比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2 组疼痛指数等级有所降低，且实验组优于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 2。2 组 Harris 评分均有所提高，2 组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。2 组患者治疗前 Harris 评分分级比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2 组疼痛指数等级明显降低，且实验组优于对照组。优良率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 2 组患者治疗前后骨密度、疼痛指数及 Harris 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		股骨头局部骨密度(g/cm^2)	平均骨密度(g/cm^2)	疼痛指数(分)	疼痛指数(分)
实验组	治疗前	0.69 ± 0.21	0.75 ± 0.23	2.02 ± 1.26	70.35 ± 15.26
	治疗后	0.99 ± 0.20 *	0.98 ± 0.25 *	0.76 ± 0.62 *	92.10 ± 12.23 *
对照组	治疗前	0.71 ± 0.19	0.74 ± 0.21	2.01 ± 1.23	71.26 ± 14.10
	治疗后	0.84 ± 0.22	0.81 ± 0.23	1.56 ± 1.02	83.15 ± 14.63

*：与对照组治疗后比较，$P < 0.05$

表 2 2 组患者治疗前后疼痛指数级别比较[例(%)]

组别	n	治疗前				治疗后			
		1 级	2 级	3 级	4 级	1 级	2 级	3 级	4 级
实验组	30	4(13.3)	20(66.7)	5(16.7)	1(3.3)	16(53.3)	14(46.7)	0(0.0)	0(0.0)
对照组	30	4(13.3)	19(63.3)	6(20.0)	1(3.3)	12(40.0)	17(56.7)	1(3.3)	0(0.0)

表 3 2 组患者治疗前后 Harris 评分分级比较[例(%)]

组别	n	治疗前				治疗后			
		优	良	可	差	优	良	可	差
实验组	30	1(3.3)	15(50.0)	8(26.7)	6(20.0)	10(33.3)	16(53.3)	3(10.0)	1(3.3)
对照组	30	2(6.7)	13(43.3)	9(30.0)	6(20.0)	5(16.7)	14(46.7)	8(26.7)	3(10.0)

3 讨论

大量激素可导致股骨头骨细胞发生坏死，与此同时也会引起骨代谢指标的异常[7]。大量激素一方面使骨组织的合成减少，增加了吸收，骨组织形成出现障碍，会出现骨质疏松后果，骨小梁塌陷进而压迫了病变部位的小动脉和毛细血管引起骨组织的坏死。另一方面大量激素使得体内的脂类物质升高，肝脏对其代谢

出现障碍时,则会出现高脂血症,在周围血管中形成了脂肪栓子,可将股骨头内动脉完全栓塞住,进而引起了骨组织的缺血性坏死[8-10]。骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是一种肝素结合分泌型糖蛋白,具有抑制破骨细胞的分化以及成熟破骨细胞的骨吸收的功能,同时还能够诱导破骨细胞的凋亡。有研究表明[11-12],OPG 是破骨细胞形成、分化以及骨吸收调节的关键因子。

在实验中,2 组患者治疗后骨密度均有所增高。与对照组骨密度比较,实验组骨密度明显改善,差异有统计学意义,提示 OPG 与常规治疗均能提高患者的骨密度,而 OPG 疗效更佳显著,可能与抑制破骨细胞的分化以及成熟破骨细胞的骨吸收的机制有关;结果表明骨保护素能够显著地降低患者的疼痛指数。提示 OGP 对于改善股骨头坏死患者疼痛方面具有着一定的临床疗效,这与相关研究的结果相一致[13];实验表明骨保护素能够限制的提高患者 Harris 评分,提示患者髋关节功能较差,经 OPG 治疗后,能够明显改善髋关节的功能,解除患者的生活障碍。骨保护素能刺激骺板软骨细胞的增生和分化,刺激培养成骨细胞的生长和分化,兴奋骨细胞的增殖,刺激Ⅰ型胶原的合成和碱性磷酸酶活性以及骨钙素的产生。在一引进成骨细胞系骨保护素能选择性刺激细胞膜的磷运转,对骨形成非常重要。骨保护素和 1,25(OH)2D3 对碱性磷酸酶活性的影响及对胶原合成有协同作用。骨保护素能抑制胶原的降解,老年性骨形成减少,可能与骨保护素局部表答减少和成骨细胞对骨保护素的应答反应改变有关。对老年大鼠股部局部注射骨保护素后Ⅰ型胶原、碱性磷酸酶等的表达和骨钙分泌增加 0.4 ~ 0.5 倍。同时显著增加类骨质体积表面积、成骨细胞数量和成骨细胞表面积,骨形成速率增加 81%。表明骨保护素不仅对生长期的骨质有促进作用,对成年鼠的骨量维持及机械强度有正面的影响。健康老年人血中骨保护素水平较年轻人低 30% ~40%,女性绝经后血清骨保护素水平明显低于绝经前,骨骼中 IGF-1 含量亦随年龄增加而下降[14]。另有文献表明[15]骨保护素可以显著提高股骨头坏死家兔骨保护配体(osteoprotegerinligland, OPG)mRNA 表达水平,抑制 OPGL mRNA 的表达。在细胞水平,推测其可能促进了成骨细胞和血管内皮细胞的增殖和分化。大量文献证实成骨作用和血管发生作用在骨坏死部位发生耦联,可以促进骨形成和骨修复。

[参考文献]

[1] Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, et al. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(7): 457 - 4751.

[2] 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,2011,17(8):3217 - 3220.

[3] 暴淑英,赵庆国,毕黎琦. 激素性股骨头坏死早期细胞凋亡相关基因表达及阿仑磷酸钠的干预[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,46(11):9095 - 9099.

[4] 刘铁钢,陈卫衡. 非创伤性股骨头坏死的流行病学研究[J]. 当代医学(学术版),2008,20(6):64 - 65.

[5] 孙 伟,冷 萍,张海宁. 帕瑞昔布钠对人工全膝关节置换术后中重度疼痛的治疗研究[J]. 中国药学杂志,2010,45(188):1434 - 1435.

[6] 苏继承. 骨伤科康复技术[M]. 第 1 版. 人民卫生出版社,2008:407 - 409.

[7] 陈卫衡,许 锐,欧彤文,等. 中药预防激素性股骨头坏死临床初步研究[J]. 北京中医药,2008,10(6):761 - 763.

[8] 郝 廷,刘万林,苏秀兰. 血管内皮生长因子与激素性股骨头坏死关系的研究进展[J]. 临床医学工程,2009,1(5):85 - 87.

[9] 马信龙,孙智超,马剑雄,等. 改良型大鼠激素性股骨头坏死模型建立和相关评价[J]. 实用骨科杂志,2009,15(10):760 - 763.

[10] 陈炳鹏,常 非,王金成,等. 髓芯减压联合自体骨髓基质干细胞移植治疗兔激素性股骨头坏死实验研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2010,1(5):33 - 36.

[11] 李慧英,孟东方. 淫羊藿提取液对激素性股骨头坏死的作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,50(11):9395 - 9398.

[12] 贾岩波,刘万林,任逸众. 激素性股骨头坏死发病机制中细胞凋亡的研究进展[J]. 中国组织工程研究,2012,13(9):2444 - 2450.

[13] 陈卫衡,林 娜,王 胜,等. 非创伤性股骨头坏死与激素、酒精的相关性研究[J]. 中国医药导报,2006,32(4):16 - 18.

[14] 张锐东,张 澜,毛洪刚,等. 激素性股骨头坏死模型中凋亡相关因子的表达[J]. 中国组织工程研究,2013,7(1):1189 - 1195.

[15] Lee CK, Lee EY, Chung SM, et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappa B, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(12): 3831 - 3843.

(编辑:杨 颖)

《局解手术学杂志》变更为月刊

为适应医学科学的迅速发展,更好地服务科技人员,经重庆市文化委员会批准(渝文委行管[2015]416 号),由重庆市科学技术协会主管、重庆市解剖学会和第三军医大学联合主办的《局解手术学杂志》从 2016 年 1 月开始,由双月刊变更为月刊。为优化稿件处理流程,本刊对所有投稿免收审稿费,对高质量论文实行优先数字化出版,欢迎大家踊跃投稿!

《局解手术学杂志》编辑部