

不同性别的老年髋部骨折愈合期骨代谢标志物的变化

邹明¹, 徐文^{2△}, 张峰¹, 池继敏¹, 张静¹, 李祝全¹, 李秀芳¹ (1. 四川省骨科医院, 成都 610041; 2. 成都体育学院附属体育医院, 成都 610041)

【摘要】目的 了解老年髋部骨折愈合期男、女性骨代谢标志物的变化, 建立其自身的变化特征。**方法** 对四川省骨科医院近两年收治的老年髋部骨折患者, 在骨折初、愈合期第 1、2、3、4、7 周时测定其 β 胶原特殊序列 (β -CTX)、骨钙素片段中断 (N-MID)。**结果** 老年髋部骨折患者 β -CTX 均呈增加趋势, 但男性增加晚于女性, 且在第 7 周时较之前有下降。N-MID 在第 7 周时均明显增加, 但男性在第 1 周时下降, 第 2 周开始逐渐增加, 女性在第 1 周时即增加, 而在第 2 周时降低, 以后又逐渐增加。**结论** 老年髋部骨折患者骨折愈合期骨代谢标志物的变化因男女性别不同而有各自的特点。

【关键词】 髋部骨折; 愈合; 骨代谢; 标志物

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 22. 011 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)22-3114-02

Changes in bone metabolism markers during healing period in different genders of elderly hip fracture ZOU Ming¹, XU Wen^{2△}, ZHANG Feng¹, CHI Ji-min¹, ZHANG Jing¹, LI Zhu-quan¹, LI Xiu-fang¹ (1. Sichuan Provincial Orthopedic Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Affiliated Sport Hospital, Chengdu Sport University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

【Abstract】Objective To understand the changes of bone metabolism markers in men and women during healing period of elderly hip fracture for establishing their own change characteristics. **Methods** β -CTX and N-MID were detected at the early fracture, 1, 2, 3, 4, 7 weeks of fracture healing in the elderly patients with hip fractures admitted in our hospital in the last two years. **Results** β -CTX showed a increasing trend in elderly patients with hip fracture, but the increase in males was later than that in females, and which at 7 weeks was decreased than before. N-MID at 7 weeks was significantly increased, which in the males was decreased at 1 week and gradually increased at 2 weeks, while which in females was increased at 1 week and decreased at 2 weeks, but later gradually increased. **Conclusion** The changes of bone metabolism markers in the elderly patients with hip fracture have their own characteristics during the fracture healing period due to different genders.

【Key words】 hip fracture; healing; bone metabolism; marker

近年来骨量测定、骨组织形态计量学分析和骨转换生化标志物的检测已发展为评价骨骼变化的 3 种重要检测手段, 而骨转换生化标志物具有方便易行和能够反映骨骼动态改变等优点。检测骨转换生化标志物可以反映骨代谢的内部特征, 能够了解不同生理及病理状态骨代谢的特性^[1]。骨转换生化标志物的研究和应用已不断进步, 尤其在诊疗骨质疏松及评估骨折风险得到极好的应用^[2-3], 骨转换包括骨重建过程中骨吸收和骨形成的两个方面。在骨转换过程产生的一些代谢物即为骨代谢标志物, 其分为骨形成和骨吸收标志物, 前者代表成骨细胞活动及骨形成时的代谢产物, 后者代表破骨细胞活动及骨吸收时的代谢产物, 特别是骨基质降解产物。研究表明, 骨代谢标志物的变化与年龄、性别等相关, 尤其是老年骨折骨代谢标志物的变化有其特征^[4]。但对于老年人骨折后其愈合过程中骨代谢标志物的动态改变鲜见报道, 因此本文选取 2009~2010 年收治的老年髋部骨折患者, 测定其 β 胶原特殊序列 (β -CTX)、骨钙素片段中断 (N-MID) 对骨折愈合期的变化情况进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009~2010 年四川省骨科医院老年骨折病区收治的髋部骨折患者 173 例, 年龄均大于或等于 60 岁。其中男 67 例, 年龄 60~91 岁, 平均 75.4 岁, 股骨粗隆间骨折

25 例, 股骨颈骨折 23 例, 其他 19 例; 女 106 例, 年龄 61~91 岁, 平均 76.3 岁, 股骨粗隆间骨折 38 例, 股骨颈骨折 59 例, 其他 9 例。

1.2 观测指标 β -CTX、N-MID 使用罗氏 Cobase411 仪器、电化学发光法定量检测。所有受试对象均于入院后第 2 天早晨采集空腹血清标本作为对照值; 男患者 8 例在治疗第 1 周, 12 例在第 2 周, 25 例在第 3 周, 4 例在第 13 周, 10 例在第 7 周早晨采集空腹血清样本作为观察值; 女患者 20 例在治疗第 1 周, 26 例在第 2 周, 31 例在第 3 周, 16 例在第 13 周, 13 例在第 7 周早晨采集空腹血清样本作为观察值。

1.3 统计学处理 采用 Statistic6.0 统计软件进行统计处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年男性患者骨代谢标志物变化结果 β -CTX 在骨折愈合期第 2、3、4、7 周比对照值明显增加, 在第 3、4、7 周时较第 1、2 周明显增加, 在第 4、7 周时较第 3 周明显增加, 在第 4 周时增加达到最高值, 以后开始下降。N-MID 在愈合期第 1 周时出现下降, 于第 2 周开始呈逐渐增加, 至第 3、4、7 周时比对照值明显增加, 至第 7 周时, 仍较之前的愈合期明显增加。见表 1。

2.2 老年女性患者骨代谢标志物变化结果 β -CTX 在骨折愈合期第 1 周起均较对照值明显持续增加,至第 7 周时仍较第 1、2、3 周明显增加,虽较第 4 周末出现明显增加,但仍呈增加趋势。N-MID 在愈合期第 1 周时较对照值出现增加,但在第 2

周时较第 1 周时明显降低,且低于对照值,然后至第 3 周时增加,但第 4 周时较第 3 周轻微下降,直至愈合期第 7 周时出现较之前所有结果均有明显的增加。见表 2。

表 1 老年男性患者骨代谢标志物变化结果($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

标志物	对照值	1 周	2 周	3 周	4 周	7 周
β -CTX	0.53 $\pm$ 0.27	0.64 $\pm$ 0.42	0.74 $\pm$ 0.31 [*]	1.04 $\pm$ 0.34 ^{*$\Delta$$\Diamond$}	1.13 $\pm$ 0.42 ^{*$\Delta$$\Diamond$}	1.09 $\pm$ 0.39 ^{*$\Delta$$\Diamond$}
N-MID	14.81 $\pm$ 7.17	11.20 $\pm$ 5.46	15.14 $\pm$ 6.04	16.50 $\pm$ 5.46 Δ	17.92 $\pm$ 6.24 Δ	26.74 $\pm$ 11.22 ^{*$\Delta$$\Diamond$$\star$}

注:与对照值比较,^{*} $P<0.05$;与 1 周时比较, $\Delta P<0.05$;与 2 周时比较, $\Diamond P<0.05$;与 3 周时比较, $\circ P<0.05$;与 4 周时比较, $\star P<0.05$ 。

表 2 老年女性患者骨代谢标志物变化结果($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

标志物	对照值	1 周	2 周	3 周	4 周	7 周
β -CTX	0.54 $\pm$ 0.32	0.84 $\pm$ 0.32 [*]	0.81 $\pm$ 0.30 [*]	0.97 $\pm$ 0.35 [*]	1.01 $\pm$ 0.38 [*]	1.31 $\pm$ 0.45 ^{*$\Delta$$\Diamond$$\circ$}
N-MID	16.34 $\pm$ 8.00	19.10 $\pm$ 8.35	14.62 $\pm$ 5.74 Δ	16.90 $\pm$ 7.34	16.79 $\pm$ 7.04	30.36 $\pm$ 22.53 ^{*$\Delta$$\Diamond$$\star$}

注:与对照值比较,^{*} $P<0.05$;与 1 周时比较, $\Delta P<0.05$;与 2 周时比较, $\Diamond P<0.05$;与 3 周时比较, $\circ P<0.05$;与 4 周时比较, $\star P<0.05$ 。

3 讨 论

3.1 β -CTX 与 N-MID 在骨基质的有机成分中,90%是由 I 型胶原组成的。在正常的骨代谢过程中,骨基质进行着有序的合成与分解。因此,I 型胶原在骨中合成,同时也被分解成碎片释放入血中,并从肾脏排出。通过检测骨吸收指标,可了解骨转换的程度。在生理性或病理性(如年老或骨质疏松症)骨吸收增强时,I 型胶原的降解也增高,相应的分解片段在血中的水平随之升高。而重要的 I 型胶原分解片段是 C 端肽。在骨成熟过程中,C 端肽的 α -天冬氨酸转变成 β -CTX。此 C 端肽的同分异构体是 I 型胶原降解所特有的。检测血清 C 端肽可用于监测骨质疏松症或其他骨疾病的骨吸收状况。

目前,骨钙素已被视为骨形成的特异性标志物,研究表明,它可能通过负反馈的机制在骨重建中发挥作用。尽管骨钙素能很好地反映成骨细胞活性,但这种混合于基质中的蛋白也会在骨吸收相从基质中释放到骨重建的循环过程中,其血清水平在任何时候应是由骨形成和骨吸收共同组成的,因此,骨钙素更适合作为骨转换过程的标志物。完整的骨钙素在外周血中不稳定,羧基端 43~44 间的氨基酸易被蛋白酶水解,裂解下来的 N-MID 则稳定得多。骨钙素水平异常多见于骨质疏松、原发性或继发性甲状腺功能亢进以及 Paget 病等疾病中。完整的骨钙素(氨基酸 1~49)及大的 N-MID 片断(氨基酸 1~43)均存在于血液中。测定 N-MID 可用于对上述疾病进行再吸收治疗效果的监测。

3.2 老年骨折愈合期骨代谢标志物的变化 骨折的愈合过程中,骨吸收与骨形成在不断发生变化,反映其动态生理过程的标志物也会发生变化^[4-5]。杨成宇等^[6]报道在骨折愈合的前 4 周骨重吸收和形成的指标升高约 20%~50%,并在高水平保持 6 个月甚至 1 年。石磊等发现中老年人在骨科手术后 1 周,CTX 水平较术前升高,提示骨吸收过程活跃;N-MID 水平较术前降低,提示骨形成过程受到抑制。由于老年骨代谢有别于青壮年,尤其是老年女性因更年期后激素水平的变化会影响骨的代谢,其骨代谢有其自身特点,但老年骨折患者愈合期骨代谢标志物的变化是否有其自身特点尚缺乏报道。本研究发现,老年髌部骨折患者骨折后 β -CTX 总体呈明显增加趋势,提示骨折愈合期骨吸收过程活跃,与之前报道的一致,但老年男性在第 7 周时较之前开始下降,而老年女性则相反。N-MID 在骨

折第 7 周时均明显增加,但男性在愈合期第 1 周出现下降,而后开始逐渐增加,至第 7 周时明显增加,女性在第 1 周 N-MID 开始增加,至第 2 周时出现较骨折初期明显降低,随后增加,在第 3、4 周时增加恢复至骨折初的水平,至第 7 周时明显增加。老年髌部骨折愈合期前 4 周与骨折初期比较,N-MID 较 β -CTX 明显增加,其维持在相对较低的水平,表明此期骨吸收过程相对活跃,而骨形成过程受到抑制,而在第 7 周时,N-MID 与 β -CTX 均维持在较高水平,提示在此期骨形成与骨吸收过程均处于活跃状态,骨转化活跃。这可能是由于骨折后的疼痛、制动造成进一步骨量丢失,使骨分解增加,且坏死骨的清除又产生骨吸收性标志物,从而骨吸收标志物 β -CTX 增加;而骨折同时又启动骨愈合机制,开始骨重建,骨形成与骨转化增加,在第 7 周时 N-MID 明显增加。但在愈合期第 1 周时老年男性 β -CTX 并未明显增加,而 N-MID 却呈下降趋势,而老年女性 β -CTX 却明显增加,N-MID 呈增加趋势,在第 2 周 N-MID 才有下降,表明老年男性在骨折后 1 周骨形成与吸收过程、骨转化较女性慢,而此期 N-MID 的降低可能是因骨钙素通过负反馈机制在骨重建中发挥作用,其受骨吸收的抑制。但在第 7 周时 N-MID 呈增加趋势而 β -CTX 较之前下降,表明此期老年男性骨形成大于骨吸收,而老年女性 N-MID 与 β -CTX 仍较之前呈增加趋势,表明此期骨吸收与骨形成均活跃,骨转化活跃。老年男性、女性髌部骨折后 N-MID 与 β -CTX 的变化趋势不同可能与其自身的生理特点有关,在临床应用时是否提示与老年骨折的正常愈合进程有关,尤其是在骨折的延迟愈合或形成骨不连接的患者中能否通过检测骨代谢标志物提前发现,采取临床干预,尚需大量及长期临床观察。而髌部骨折骨代谢标志物的变化,又有别于其他骨折部位患者,如文献^[7-8]用酶联免疫吸附试验、反射免疫分析等方法在对下肢骨折延迟愈合骨代谢标志物的研究中发现,骨钙素在正常愈合组骨折后立刻增加,很快达到第 1 个高峰,然后逐渐增加,而延迟性愈合的增加则较晚。这种变化可能与年龄、性别、骨折部位及检测方法的差异有关。

综上所述,老年男、女性髌部骨折患者愈合期骨代谢标志物 β -CTX 与 N-MID 在不同时期有各自的变化特点,这与骨折的正常愈合有关,但在临床对骨折愈合的评价应用,尤其是在早期鉴别延迟愈合或骨不连接时,需要更多(下转第 3118 页)

相比,差异有统计学意义($P<0.05$);CYFRA21-1 在鳞状细胞癌患者表达水平为 $(5.1\pm0.4)\text{ng/mL}$,明显高于腺癌和组织未分型患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。NSE 是烯醇化酶的同工酶,其既是神经母细胞瘤的肿瘤标志物,也是目前小细胞未分化癌较好的标志物^[11-13]。大多数小细胞肺癌患者血清 NSE 水平明显增高,NSE 被认为是监测小细胞支气管癌的首选标志物^[9]。本研究中 NSCLC 患者的 NSE 水平为 $(24.2\pm3.6)\text{ng/mL}$,阳性检出率为 33.7%(29/86),与非肿瘤肺部感染组和健康对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$);NSE 水平在组织未分型患者中最高为 $(35.3\pm3.8)\text{ng/mL}$,与腺癌患者和鳞癌患者相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。乳酸脱氢酶是一种糖酵解酶,研究表明,乳酸脱氢酶在人体内大量积累后会加速肿瘤细胞的增殖,肿瘤细胞转移、浸润、侵袭和恶化促进肿瘤的发生、发展^[14]。本研究中 NSCLC 患者的 LDH 水平为 $(439.2\pm19.8)\text{U/mL}$,阳性检出率为 22.1%(19/86),与非肿瘤肺部感染组和健康对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$);LDH 水平在 NSCLC 肺癌的亚型间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

在本研究中,NSCLC 患者的 3 种血清肿瘤标志物及 LDH 水平均明显高于非肿瘤肺部感染组和健康对照组,CEA、NSE、CYFRA21-1 的联合检测检测(阳性率为 67.4%,阳性预测值为 0.32)对 NSCLC 有较高的辅助诊断价值,能使肺癌诊断的敏感性和准确性有较大的提高;而 CEA、NSE、CYFRA21-1 联合 LDH 检测的阳性率为 51.2%,说明 LDH 在与其他肿瘤标志物检测 NSCLC 方面并不理想。由于受样本量相对较小的影响,选择适用于 NSCLC 诊断的肿瘤标志物组合还需进一步扩大样本量进行验证。

参考文献

[1] Hepeng J. A controversial bid to thwart the ‘Cantonese cancer’[J]. Science, 2008, 321(5893): 1154-1155.

[2] Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer[J]. Lung Cancer, 2012, 76(2): 138-43.

[3] Yu D, Du K, Liu T, et al. Prognostic Value of Tumor Markers, NSE, CA125 and SCC, in Operable NSCLC Patients[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(6): 11145-11156.

[4] Park SY, Lee JG, Kim J, et al. Preoperative serum CYFRA 21-1 level as a prognostic factor in surgically treated

adenocarcinoma of lung[J]. Lung Cancer, 2013, 79(2): 156-160.

[5] Chen F, Luo X, Zhang J, et al. Elevated serum levels of TPS and CYFRA 21-1 predict poor prognosis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. Med Oncol, 2010, 27(3): 950-957.

[6] Cedrés S, Nunez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Clin Lung Cancer, 2011, 12(3): 172-179.

[7] Zateska M, Szturmowicz M, Zych J, et al. Elevated serum NSE level in locally advanced and metastatic NSCLC predispose to better response to chemotherapy but worse survival[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2010, 78(1): 14-20.

[8] Ardizzoni A, Cafferata MA, Tiseo M, et al. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Cancer, 2006, 107(12): 2842-2849.

[9] Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol. 2008, 26(26): 4244-4252.

[10] 鞠方鹤, 肖祖克. 肺癌肿瘤标志物的研究近况[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2010, 50(2): 134-136.

[11] 周新, 府伟灵. 临床生物化学与检验[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 407-408.

[12] 赵田, 陈晓华, 傅冬梅, 等. CEA、CA125、NSE、SCC 联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(12): 2380-2382.

[13] 曾显声, 周燕斌. 肺癌血清肿瘤标志物的研究现状[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(2): 73-76.

[14] Zhao D, Zou SW, Liu Y, et al. Lysine-5 acetylation negatively regulates lactate dehydrogenase A and is decreased in pancreatic cancer[J]. Cancer Cell, 2013, 23(4): 464-476.

(收稿日期: 2014-01-20

修回日期: 2014-04-12)

(上接第 3115 页)

的病例及临床评估,更多的骨代谢指标及更长时间的观察,甚至需统一检测方法。

参考文献

[1] 夏维波. 骨转换生化标志物的检测及临床评价[J]. 医师进修杂志: 内科版, 2005, 28(9): 3-6.

[2] 李双庆, 杨定焯. 骨转换生化指标临床应用研究进展[J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2002, 22(4): 221-223.

[3] 周丽珍, 向青, 刘忠厚. 合理使用骨质疏松症诊疗的骨代谢标志物指南(2004 年版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(4): 397-404.

[4] 廖文胜, 戴尅戎, 汤亭亭, 等. 老年骨折患者骨转换生化指标的初步分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(4): 324-

325.

[5] 张英. 中老年人骨代谢生化标志物骨钙素测定的临床价值[J]. 慢性病学杂志, 2010, 12(10): 1243-1244.

[6] 杨成宇, 阮祥燕, 刘忠厚. 生化标志物在骨质疏松诊断、骨折预测和疗效观察中的应用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(4): 371-380.

[7] Herrmann M, Klitscher D, Georg T, et al. Different kinetics of bone markers in normal and delayed fracture healing of long bones[J]. Clin Chem, 2002, 48(12): 2263-2266.

[8] Stoffel K, Engler H, Kuster M, et al. Changes in biochemical markers after lower limb fractures[J]. Clin Chem, 2007, 53(1): 131-134.

(收稿日期: 2014-03-19

修回日期: 2014-05-20)