

绝经后骨质疏松症患者接受 RANKL 抑制剂地舒单抗治疗后全髋骨密度变化的相关因素研究

肖盼盼 邵丽丽 王菲菲 李秀央 应奇峰 陈锦平 边平达

髋部骨折是绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)患者致死、致残的常见原因^[1]。全髋骨密度(total hip bone mineral density, THBMD)不仅是骨质疏松的主要诊断依据,也是 PMOP 患者髋部骨折的主要预测因素^[1]。国外研究表明,地舒单抗能明显提高 PMOP 的骨密度(bone mineral density, BMD),降低其骨折风险^[2],但是目前尚缺乏有关影响 PMOP 患者接受地舒单抗治疗后 THBMD 变化的因素研究。本次研究旨在探索影响 PMOP 患者接受地舒单抗治疗后 THBMD 变化的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 4 月至 2022 年 6 月期间在浙江省人民医院治疗的 PMOP 患者 103 例,年龄为 45~91 岁,平均(70.78±13.29)岁。纳入标准为:①经双能 X 线吸收法测定 BMD 诊断为骨质疏松或有脆性骨折史^[1];②能按期复查 BMD;③绝经后妇女。排除标准为:①恶性肿瘤晚期、低钙血症;②接受过地舒单抗、阿仑膦酸钠、唑来膦酸等抗骨吸收药物治疗。本次研究经本院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 收集患者接受地舒单抗治疗前的年龄、体重指数、伴随疾病(高血压、慢性胃炎、

2 型糖尿病)、骨质疏松治疗情况等。清晨空腹抽取肘静脉血 10 mL,选择化学发光法测定血清 I 型胶原交联羧基端肽(C-terminal telopeptide of type 1 collagen, CTX)、I 型原胶原氨基端前肽(procollagen type 1 N-terminal propeptide, P1NP)、骨钙素、25-羟基维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]和甲状旁腺素;选择全自动生化分析仪测定白蛋白、血糖、肌酐、尿酸、总胆固醇、三酰甘油、血钾、血钠、血氯、血钙、血磷、血铁。采用双能 X 线吸收法测量 THBMD, Δ THBMD 是接受地舒单抗治疗后 6 个月 THBMD 与治疗前的差值。

1.2.2 治疗方法 所有患者在坚持护理措施的基础上,接受地舒单抗针(由美国 Amgen Manufacturing Limited 公司生产)60 mg 皮下注射,此后每日服用骨化三醇胶丸(由瑞士 Catalent Germany Eberbach GmbH 公司生产)0.5 μ g 和碳酸钙 D₃片(由美国惠氏制药有限公司)1 片,持续 6 个月。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,单因素分析采用两独立样本 *t* 检验和二元定距变量相关分析,采用多元线性回归分析方法筛选 Δ THBMD 的独立相关因素。设 $P < 0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 PMOP 患者 Δ THBMD 与伴随疾病、年龄、体重指数、骨代谢标志物、血生化的关系 在 103 例 PMOP 患者中,平均 Δ THBMD (0.02±0.01) g/cm², 高血压 53 例、慢性胃炎 16 例、2 型糖尿病 13 例,年龄(70.78±13.29)岁、体重指数(22.34±3.41) kg/m²、CTX (0.59±0.17) ng/mL、P1NP (65.12±16.08) ng/mL、骨钙素 (21.88±6.88) ng/mL、25(OH)D (22.60±10.84) ng/mL、甲状旁腺素 (45.82±14.61) pg/mL、白蛋白 (41.72±3.94) g/L、血糖 (5.47±1.01) mmol/L、肌酐 (82.61±25.94) μ mol/L、尿酸 (302.39±88.36) μ mol/L、总胆固

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.007.017

基金项目:浙江省卫生健康科技计划项目(2016ZDA002、2023KY458)

作者单位:310053 浙江杭州,浙江中医药大学(肖盼盼);浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)康复医学科(肖盼盼、邵丽丽),老年医学中心(王菲菲、边平达),骨质疏松诊疗中心(应奇峰、陈锦平);浙江大学流行病学与卫生统计学系(李秀央)

通讯作者:边平达, Email: bianpingda@hotmail.com

醇(4.78 ± 1.12)mmol/L、三酰甘油(1.27 ± 0.70)mmol/L、血钾(3.96 ± 0.52)mmol/L、血钠(143.58 ± 1.93)mmol/L、血氯(105.53 ± 2.52)mmol/L、血钙(2.30 ± 0.12)mmol/L、血磷(1.11 ± 0.17)mmol/L、血铁(13.96 ± 4.88)mmol/L。

经统计,PMOP患者 Δ THBMD与高血压、慢性胃炎、2型糖尿病无明显相关性(r 分别=-1.21、0.83、-0.06, P 均 >0.05);与年龄、CTX、骨钙素明显相关(r 分别=-0.23、0.30、0.22, P 均 <0.05),而与体重指数、P1NP、25(OH)D、甲状旁腺素、白蛋白、血糖、肌酐、尿酸、总胆固醇、三酰甘油、血钾、血钠、血氯、血钙、血磷、血铁无明显相关性(r 分别=-0.06、0.18、-0.09、-0.12、-0.02、-0.09、-0.06、-0.07、-0.02、-0.10、-0.07、-0.18、0.00、-0.18、0.09、-0.04, P 均 >0.05)。

2.2 PMOP患者 Δ THBMD的多元线性回归分析 以 Δ THBMD为因变量,年龄、CTX、骨钙素为自变量,进行多元线性回归分析,见表1。

表1 PMOP患者 Δ THBMD的多元回归分析

独立相关因素	<i>b</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
CTX	0.03	3.14	<0.05
年龄	-0.01	-2.37	<0.05
骨钙素	0.00	0.66	>0.05

由表1可见,PMOP患者 Δ THBMD的相关因素有CTX和年龄(t 分别=3.14、-2.37, P 均 <0.05)。

3 讨论

女性在绝经后,因体内雌激素水平持续低下,破骨细胞活性明显增强,诱导成骨细胞分泌核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL),使RANKL/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值失衡。过多的RANKL与破骨细胞前体细胞表面的核因子- κ B受体活化因子结合后,促使破骨细胞分化成熟,导致骨吸收加快,BMD下降^[3]。

本研究结果显示,血清CTX是PMOP患者 Δ THBMD的相关因素,提示血清CTX水平越高,接受地舒单抗治疗后,THBMD增高越快。地舒单抗是一种全人源单克隆抗体,它能高特异性、高亲和力地与RANKL结合,阻止RANKL与RANK结合,导致破骨细胞不能活化,从而抑制骨吸收,降低血清CTX水平,并提高BMD,进而降低PMOP患者髋部、椎体、腕部和其他部位骨折的风险。

血清CTX是I型胶原被破骨细胞分解后产生(骨吸收标志物),P1NP是I型原胶原(由成骨细胞

合成分泌)在多肽酶作用下裂解的一种代谢产物(骨形成标志物),而骨钙素是成骨细胞产生的一种骨特异蛋白(骨形成标志物)^[4,5]。近年来多项研究表明,血清CTX、P1NP和骨钙素三者之间呈中度正相关,且均与BMD呈负相关^[4]。本研究发现,血清CTX是PMOP患者接受地舒单抗治疗后 Δ THBMD的独立相关因素,这主要是因为PMOP患者的骨代谢状态以骨吸收为主,因此,在临床上可优先观察血清CTX,对血清CTX水平较高的PMOP患者,应尽早使用地舒单抗等抗骨质疏松药物^[5]。

本研究多元回归分析结果表明,年龄也是PMOP患者 Δ THBMD的相关因素,提示年轻PMOP患者接受地舒单抗治疗后,THBMD增高较快。年轻PMOP患者接受地舒单抗治疗后THBMD增高较快的原因,一是因为随着年龄增加,血清CTX水平逐渐下降;二是因为随着年龄增加,PMOP患者饮食和活动量逐渐减少。因此,女性在绝经后一定要定期检查BMD和骨转换标志物,对骨转换标志物升高的PMOP患者,要尽早接受治疗。

综上所述,PMOP患者接受地舒单抗治疗后THBMD的增加受到多种因素共同影响,其中年轻的血清CTX水平较高的患者THBMD增高较快。但本研究中PMOP患者的病例数偏少,有待扩大样本进一步研究。

参考文献

- 1 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2022年)[S].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2022,15(6):573-600.
- 2 Cummings SR, Martin JS, Mcclung MR, et al.Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J].N Engl J Med, 2009, 361(8): 756-765.
- 3 刘强.OPG-RANKL-RANK信号通路:绝经后骨质疏松症的重要作用机制[J].中华骨科杂志,2021,41(10):668-673.
- 4 Shou Z, Jin X, Bian P, et al.Reference intervals of β -C-terminal telopeptide of type I collagen, procollagen type I N-terminal propeptide and osteocalcin for very elderly Chinese men[J].Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(5): 773-778.
- 5 王冠, 滕俊强, 章羽婷, 等.绝经后女性血清I型胶原羧基端肽相关因素的研究[J].全科医学临床与教育, 2022, 20(8):683-684, 688.

(收稿日期 2023-10-28)

(本文编辑 葛芳君)