

阿仑膦酸钠在强直性脊柱炎治疗中对骨及软骨代谢指标的影响

王利敏

(郑州市骨科医院,河南 郑州 450000)

摘要:目的 探讨阿仑膦酸钠在强直性脊柱炎(AS)治疗中对骨及软骨代谢指标的影响。方法 选取 AS 患者 63 例,应用随机数字表法分为观察组 32 例和对照组 31 例,两组均进行常规治疗,给予来氟米特联合非甾体类抗炎药物(双氯芬酸钠、美洛昔康等)以及钙剂。观察组在对照组治疗基础上加用阿仑膦酸钠。观察并分析两组患者治疗前后血清软骨寡聚基质蛋白(COMP)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶异构体 5b(TRACP-5b)、骨桥蛋白(OPN)的含量及炎性指标 C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)情况。结果 两组治疗前后各项指标差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组 COMP(4.29 ± 1.41) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、TRACP-5b(38.26 ± 13.47) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 、OPN(26.90 ± 11.07) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 水平明显低于治疗前 COMP(7.48 ± 3.20) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、TRACP-5b(49.10 ± 14.10) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 、OPN(35.51 ± 13.63) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$),且治疗后观察组低于对照组 COMP(6.91 ± 2.81) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、TRACP-5b(44.80 ± 10.50) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 、OPN(32.90 ± 11.69) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$);治疗前两组 CRP、ESR 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组 CRP、ESR 均较治疗前明显降低($P < 0.05$),观察组 CRP(6.10 ± 1.42) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、ESR(41.42 ± 15.86) $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$ 较对照组[(25.24 ± 10.68) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (50.23 ± 16.35) $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$]降低更明显($P < 0.05$)。结论 阿仑膦酸钠在 AS 治疗中,能够抑制患者骨吸收和软骨破坏,使 AS 患者的骨及软骨代谢异常得以改善,在病情控制中起到一定作用,且安全性高。

关键词:阿仑膦酸钠;骨及软骨代谢;强直性脊柱炎

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.044

Effects of alendronate on bone and cartilage metabolism in patients with ankylosing spondylitis

WANG Limin

(Orthopaedic Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of alendronate on bone and cartilage metabolism in patients with ankylosing spondylitis. Methods 63 cases of ankylosing spondylitis (as) were selected in our hospital. According to the order of admission, they were randomly divided into observation group (32 cases) and control group (31 cases). Routine treatment was performed in the two groups. leflunomide combined with non steroidal anti-inflammatory drugs (diclofenac sodium, meloxicam etc) and calcium were given. The observation group was treated with alendronate sodium. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and bone specific alkaline phosphatase (BALP), tartrate resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b), osteopontin (OPN) and inflammatory index CRP (c-reactive protein), ESR (erythrocyte sedimentation rate) were analyzed before and after treatment in two groups. Results There was no significant difference between the two groups before treatment, $P > 0.05$. After treatment, the levels of COMP (4.29 ± 1.41) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, TRACP-5b (38.26 ± 13.47) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ and OPN (26.90 ± 11.07) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ were significantly lower in the observation group, $P < 0.05$. There was no significant difference in the indexes of the control group after treatment, $P > 0.05$. Two groups after treatment, the observation group COMP, TRACP-5b, OPN levels were significantly lower than the control group, $P < 0.05$. Two groups before treatment CRP, ESR difference was not statistically significant, $P > 0.05$. After treatment, two groups of CRP, ESR were significantly reduced, $P < 0.05$. Two groups after treatment, the observation group CRP, ESR decreased significantly, $P < 0.05$. Conclusion Alendronate in the treatment of ankylosing spondylitis, play a role in disease control, can inhibit bone resorption and cartilage destruction, improve the metabolism of bone and cartilage in patients with AS, with high security.

Key words: Alendronate sodium; Bone and cartilage metabolism; Ankylosing spondylitis

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)属于一种自身免疫性疾病,发病原因不详,其基本病例表现为骨及软骨破坏、滑膜炎,久之发展为活动受限、畸形等^[1]。骶髂关节炎为有诊断意义的临床表现。研究证实,AS 患者骨质疏松(OP)和骨量减少发生率较高,给患者生活带来严重影响。机制尚不明。

随着医学技术的进步,AS 骨与软骨的代谢异常成为目前研究的热点^[2]。本研究通过分析 AS 患者血清中软骨寡聚基质蛋白(COMP)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶异构体 5b (TRACP-5b)、骨桥蛋白(OPN)在治疗前后的变化,来探讨阿仑膦酸钠在 AS 的治疗中对骨及软骨代谢

指标的影响,旨意为 AS 临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 4 月至 2016 年 10 月在郑州市骨科医院收治的 AS 患者 63 例,用随机数字表法分为观察组 32 例和对照组 31 例。所有患者知情同意,且均符合纽约 AS 诊断标准(1984 年修订)。排除:肿瘤、其他风湿性疾病、肝肾及心血管疾病等,排除使用生物制剂及糖皮质激素类药物的患者。本研究符合一般伦理学原则。

1.2 入选标准 (1)均符合纽约 AS 分类标准(1984 年修订)^[3]:A 下腰背痛情况 >3 个月,疼痛休息不减轻但随活动能够改善;B 胸廓扩展范围 <同性别和同年龄正常值;C 腰椎侧屈和前后方向活动受限;D 单侧骶髂关节炎分级呈Ⅲ级~Ⅳ级,或双侧骶髂关节炎分级呈Ⅱ级~Ⅳ级。以上条件 D 必须具备,其他附加 A~C 中任何 1 条均可以确诊 AS。(2)治疗过程中未用生物制剂及糖皮质激素类药物。(3)年龄≥20 岁。

1.3 排除标准 (1)并发糖尿病等导致骨质疏松疾病患者;(2)在确诊 AS 前有原发性骨质疏松症的患者;(3)长期用激素、抗惊厥药物等其他影响骨代谢药物的患者;(4)并发其他自身免疫、结缔组织病患者;(5)并发心脑血管等严重不良患者,(6)精神病、造血系统疾病、恶性肿瘤、酒精依赖、传染性疾病患者等。

1.4 治疗方法 两组患者均给予常规治疗:慢作用药(来氟米特等)联合非甾体类抗炎药物(双氯芬酸钠、美洛昔康等)以及钙剂。观察组在常规治疗基础上给予阿仑膦酸钠口服(杭州默沙东制药有限公司,生产批号 20140221),每次 70 mg,空腹晨服(200 mL 温开水送服),每天 1 次,疗程均为 9 个月。

1.5 观察指标及检测方法 (1)观察两组 AS 患者血清中 COMP、BALP、TRACP-5b、OPN 在治疗前后的变化。COMP、BALP、TRACP-5b、OPN 检测用 ABC-CLISA 法,仪器使用奥地利 AUSTRIA 生产的全自动定量酶标仪(HT-2),试剂盒均由上海 RD 生物有限公司提供。所有患者过夜禁食大于 10 h,抽

取清晨空腹肘静脉血 5 mL,离心(3 000 r·min⁻¹,时间 20 min),收血清,置于冰箱(-20 ℃)冷冻存放待测。(2)C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)检测,用魏氏法进行检测。采用美国 Bensation 公司生产的全自动检测仪。(3)安全性分析,检测患者血常规、肝肾功能,观察治疗过程中发生的不良反应。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行处理分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用自身配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较					
组别	例数	性别/例		年龄/	病程/
		男	女	(岁, $\bar{x} \pm s$)	(年, $\bar{x} \pm s$)
对照组	31	19	12	27.04 ± 5.29	6.32 ± 2.31
观察组	32	22	10	26.54 ± 5.37	6.11 ± 2.35
$t(\chi^2)$ 值		(0.186)		0.372	0.358
P 值		0.666		0.711	0.722

2.2 两组治疗前后各项指标比较 观察组治疗后 COMP、TRACP-5b、OPN 水平明显低于治疗前($P < 0.05$),且治疗后观察组各项指标低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 CRP、ESR 比较 治疗前两组 CRP、ESR 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组 CRP、ESR 均较治疗前明显降低($P < 0.05$),观察组 CRP、ESR 较对照组降低更明显($P < 0.05$),见表 3。

2.4 安全性分析 两组患者在用药过程中,肝肾功能正常,均无严重不良反应发生。

3 讨论

AS 属于一种风湿性疾病,男女比例为 5 : 1,其多隐袭起病,且家族聚集现象明显。其主要病理变

表 2 两组治疗前后 COMP、BALP、TRACP-5b、OPN 水平比较/ $\bar{x} \pm s$					
组别	例数	COMP/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	BALP/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TRACP-5b/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	OPN/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	31				
治疗前		7.47 ± 3.11	2.85 ± 0.89	45.01 ± 14.20	33.53 ± 12.66
治疗后		6.91 ± 2.81	2.77 ± 1.37	44.80 ± 10.50	32.90 ± 11.69
观察组	32				
治疗前		7.48 ± 3.20	2.96 ± 0.85	49.10 ± 14.10	35.51 ± 13.63
治疗后		4.29 ± 1.41	2.53 ± 1.33	38.26 ± 13.47	26.90 ± 11.07

表3 两组治疗前后 CRP、ESR 比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	ESR/ $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$
对照组	31		
		33.21 $\pm$ 14.25	68.57 $\pm$ 24.34
观察组	32		
		25.24 $\pm$ 10.68	50.23 $\pm$ 16.35
治疗前			
		30.35 $\pm$ 13.67	67.35 $\pm$ 26.79
治疗后			
		6.10 $\pm$ 1.42	41.42 $\pm$ 15.86

化为骨及软骨破坏、滑膜炎、脊柱周围韧带、肌腱椎间盘出现骨化僵直等,局部出现骨质疏松。关节软骨是在关节的表面覆盖的一种结蹄组织,由软骨基质(ECM)、软骨细胞及 ECM 中纤维组成,其主要功能是分布及传导荷载,承受及维持接触应力^[4-5]。COMP 为 ECM 中的一种非胶原蛋白,在维持软骨完整性及软骨代谢方面有重要作用,其在正常人群血清中含量非常低,如果关节软骨有损伤时,COMP 就释放出来,入关节腔,进而入血液,因此当血清 COMP 水平异常提示关节软骨有损伤。正常骨组织中包括骨基质和骨细胞,骨细胞又由破骨细胞(OC)、成骨细胞(OB)及成骨细胞衍生骨细胞组成,正常骨代谢就是成骨细胞渐渐形成新骨而破骨细胞渐渐吸收旧骨的过程,骨形成和骨吸收在正常情况下处于平衡状态,这种平衡如果因某些原因被打破,就导致骨量变化、骨质硬化或骨质疏松等症^[6]。

阿仑膦酸钠属于一种二膦酸盐,目前为治疗 OP 一线药物,其主要功能诱导 OC 凋亡,抑制 OC 骨吸收,也可以减慢 OC 前体细胞成熟。也有研究发现,其也可以作用于 OB,对成骨细胞有促进作用。Manzon 等^[7]对大鼠的头盖骨的 OB 研究中认为,阿仑膦酸钠能激活 ERKS 诱导 OB 增殖与分化,同时也可以抑制炎性细胞因子发挥作用。

OPN 是一种分泌型临床化糖蛋白,由 OC、OB、巨噬细胞、血管平滑肌细胞等合成及分泌。一般认为,OPN 能够和 OC 膜上的整合素 $\alpha\text{v}\beta3$ 相结合,促进 OC 极化,活化络氨酸激酶,使 OC 形成皱褶缘,促进 OC 骨吸收。另外,OPN 也是一种促炎性细胞因子,抑制 Th2 的免疫应答,促进 Th1 的免疫应答,也有些炎症因子使 OPN 表达有所升高,使其在多种免疫性疾病中有高表达。何丁文等^[8]研究认为,OPN 可以加快软骨细胞的凋亡,从而导致关节软骨的破坏。本研究结果显示,治疗前两组患者因大量炎性细胞使 OPN 表达明显升高,促使 OC 的活性增强,OB 的活性就相对减弱,治疗后两组 OPN 均下降,可能是因炎性细胞下降所致。观察组治疗后炎症指标(CRP、ESR)下降更明显,提示阿仑膦酸钠,有降低炎症指标及 OPN 水平的作用。

BALP 具有特异性,为 OB 所分泌、合成,是骨转换、形成的常用评价指标,主要在骨骼的骨化部位集中。管明强^[9]研究显示,AS 患者血清 BALP 水平会明显升高,也有 AS 患者血清 BALP 水平和正常组差异无统计学意义,本研究结果显示,观察组和对对照组在治疗后 BALP 水平差异无统计学意义,提示阿仑膦酸钠对 BALP 的影响不明显,和李艳霞^[3]的研究结果一致。

OC 为 TRACP-5b 主要的来源,TRACP-5b 不受进食、肝肾疾病等因素的影响,有研究证实^[10],血清中 TRACP-5b 水平可以反映 OC 活性,同时也能够了解骨吸收情况。AS 患者 TRACP-5b 水平明显升高,出现 OC 活性和骨吸收均增强。本研究结果显示,观察组治疗后 TRACP-5b 水平明显低于对照组治疗后,提示阿仑膦酸钠能够抑制骨吸收及 OC 的活性,从而增加疗效,在周沛然等^[11]的研究中也证实了这一点。

综上所述,阿仑膦酸钠在 AS 治疗中,能够抑制患者骨吸收和软骨破坏,使 AS 患者的骨及软骨代谢异常得以改善,在病情控制中起到一定作用。

参考文献

- [1] 王颖,郑炜,张继胜,等. 双膦酸盐在风湿类疾病中的应用进展[J]. 风湿病与关节炎,2016,5(2):58-60.
- [2] 中华医学会风湿病学会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(4):265-270.
- [3] 李艳霞. 二膦酸盐对强直性脊柱炎骨与软骨代谢的作用研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2011.
- [4] OHE JY,KWON YD,Lee HW. Bisphosphonates modulate the expression of OPG and M-CSF in Hmcs-derived osteoblasts [J]. Clin Oral Investig,2012,16(4):1153-1159.
- [5] 程洪广. 二膦酸盐治疗继发性脊柱骨质疏松的临床研究[D]. 开封:河南大学,2011.
- [6] 严静霞,高丽霞,靳洪涛. 关注系统性红斑狼疮继发性骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(7):888-893.
- [7] MANZON L,ETTORRE E,VISCOGLIOSI G,et al. Bisphosphonate therapy and osteonecrosis of the jaw complicated with a temporal abscess in an elderly woman with rheumatoid arthritis;a case report [J]. Clin Interv Aging,2014,(9):1409-1413.
- [8] 何丁文,殷明,罗元一,等. 阿仑膦酸钠对骨关节炎关节软骨保护作用的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志,2012,26(10):1187-1190.
- [9] 管明强. 强直性脊柱炎诊疗现状的临床研究[D]. 广州:南方医科大学,2014.
- [10] 邱中杰,邢动. 阿仑膦酸钠对骨质疏松股转子间骨折中 OPG/RANKL/RANK 体系的调控作用[J]. 安徽医药,2016,20(7):1392-1394.
- [11] 周沛然,洪霞,夏维波,等. 阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者生活治疗的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2013,6(3):207-209.

(收稿日期:2017-01-06,修回日期:2017-05-09)