

· 临床研究 ·

利塞膦酸钠对非骨水泥型全髋关节置换术后早期股骨假体周围骨密度的影响

印平¹ 姚勇^{1*} 崔丽华² 张娜¹ 高博¹

(1. 辽宁省本溪市金山医院, 本溪 117000; 2. 本溪市医学会)

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)07-0732-05

摘要: 目的 探讨利塞膦酸钠对非骨水泥型全髋关节置换术后早期股骨假体周围骨密度的影响及治疗作用, 以其为临床提供防止假体周围骨丢失和松动的预防措施和处理方法。方法 2011 年 3 月~2012 年 5 月于本院行非骨水泥型人工全髋关节置换术中符合纳入标准的患者共 26 例随机分成利塞膦酸钠组与对照组; 试验组术后每日口服利塞膦酸钠 5 mg + 钙剂 600 mg, 而对照组仅服用钙剂 600 mg; 分别于术后 1 周、3、6 个月测定股骨近端各感兴趣区 (ROI) 的骨密度。结果 获得完整病例 24 例, 术后 3、6 个月各区骨密度均呈持续下降趋势, 和对照组相比, 术后 3 个月利塞膦酸钠组股骨假体 (ROI1、ROI7) 的差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 其余各测量区骨密度 2 组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组相比, 术后 6 个月利塞膦酸钠组股骨假体 (ROI1、ROI7) 的差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 其余各测量区骨密度 2 组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 利塞膦酸钠能够有效的减少非骨水泥型全髋关节置换术后假体周围的骨丢失, 从而减缓假体松动, 延长假体使用寿命。

关键词: 利塞膦酸钠; 全髋关节置换术; 股骨近端假体; 股骨近端假体周围骨密度

Effect of risedronate on early postoperative periprosthetic bone mineral density of the proximal femur after cementless total hip arthroplasty

YIN Ping¹, YAO Yong¹, CUI Lihua², ZHANG Na¹, GAO Bo¹

(1. Department of Orthopedics, Jinshan Hospital of Benxi; 2. Medical Association of Benxi, Benxi 117000, China)

Corresponding author: YAO Yong, Email: dxyao@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect and therapeutic efficacy of risedronate on early postoperative periprosthetic bone mineral density of the proximal femur, in order to provide preventive method to prevent periprosthetic bone loss and loose. **Methods** Twenty-six patients, who underwent cementless total hip arthroplasty from March 2011 to May 2012 in our hospital and met the inclusion criteria, were included in this study. All the patients were randomly divided into the risedronate group and the control group. Patients in the test group took risedronate sodium 5 mg and calcium 600 mg orally per day, while patients in the control group took calcium 600mg per day only. Bone mineral density of the region of interest (ROI) of the proximal femur was detected at the 1st week, 3rd month, and 6th month after the operation. **Results** Twenty-four full cases were collected. At the 3rd and the 6th month after the operation, bone mineral density showed a continuous decreasing trend. The bone mineral density of the femoral prosthesis (ROI1, ROI7) in risedronate group at the 3rd month after the operation was significantly different with that in control group ($P < 0.01$). The bone mineral density of the rest measurement areas in both groups showed no significant difference ($P > 0.05$). Compared with that in control group, the bone mineral density of the femoral prosthesis (ROI1, ROI7) in risedronate group at the 6th month after the operation showed significant difference ($P < 0.01$). The bone mineral density of the rest measurement areas in both groups showed no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Risedronate can effectively reduce the postoperative periprosthetic bone loss after cementless total hip arthroplasty, thereby slowing the loosening of the prosthesis, extending the service life of the prosthesis.

Key words: Risedronate; Total hip arthroplasty; Proximal femoral prosthesis; Periprosthetic bone mineral density of the proximal femur

*通讯作者: 姚勇, Email: dxyao@163.com

人工关节置换是目前治疗严重骨性关节炎、类风湿性关节炎、股骨头坏死、股骨颈骨折等髋部疾病的一种最有效的方法,也是最常用的人工关节置换手术之一。全球每年大约有 1300 万患者行人工髋关节置换,人工全髋关节置换能有效地解除疼痛、改善功能,提高患者生活质量。然而,由于假体异于骨质的金属材质和人工关节的固定方式,人工全髋关节置换术后会出现假体周边的骨丢失和重塑,造成骨矿含量(bone mineral content, BMC)和骨密度(bone mineral density, BMD)的下降,而骨丢失达到一定程度会出现严重并发症。由于近年来假体设计的改进、对生物力学的理解和技术方法的成熟,认为全髋关节置换术后翻修的最主要原因是假体周围的骨丢失和骨吸收。1994 年美国国家健康学会召开的统一发展会议指出:骨丢失已经成为威胁全髋关节置换术的新的挑战。无论是骨水泥型还是非骨水泥型假体,骨丢失都会造成其晚期松动。当髋部假体植入后,普遍出现骨骼质量下降,除磨损碎屑数十年后能引起骨丢失外,术中磨锉和扩大髓腔都将造成骨量的减少和骨密度下降,形成假体松动。故临床上迫切需要干预假体周围骨丢失的方法。

新一代双膦酸盐类药物利塞膦酸钠能与骨中羟基磷灰石结合,被破骨细胞摄入,与细胞内甲羟戊酸代谢通路中的法尼基焦磷酸合成酶(FPP 合成酶)结合,抑制该酶作用。从而干扰甲羟戊酸途径的细胞结构蛋白合成,是破骨细胞失去正常的结构,逐渐凋亡。近年来将双膦酸盐类药物用于假体置换术后患者的临床实践证实,该方法能减少假体周围早期的骨量丢失。

1 资料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物:利塞膦酸钠(5 mg × 12 片/盒,昆明积大),钙尔奇 D 每片含主要成分碳酸钙 1.5 g(相当于 600 mg),维生素 D 125IU。

1.1.2 人工关节:均使用为 Zimmer 公司人工关节,假体柄、金属股骨头及非骨水泥型髋臼外衬均为钴铬钼合金,非骨水泥型髋臼白杯内衬均为超高分子聚乙烯。此型人工关节为生物型假体,假体柄近端表面喷涂羟基磷灰石(HA)。

1.2 对象

1.2.1 入组标准:年龄在 48 岁以上股骨颈骨折需行人工全髋关节置换患者;髋关节骨性关节炎;股骨头坏死行人工全髋关节置换者。

1.2.2 排除标准:合并内分泌、骨代谢障碍及全身性代谢性疾病患者;C 反应蛋白(CRP)值大于 8 mg/L 疑有假体感染者;消化性溃疡且不能坚持长期服药者;不能进行长期随访者;有长期激素使用者。

1.2.3 一般资料:符合上述诊断标准患者 26 例,男 15 例,女 11 例,年龄 70 ~ 51 岁,平均 63 岁。新鲜股骨颈骨折者 15 例、陈旧性股骨颈骨折者 1 例,股骨头缺血性坏死 6 例,髋关节骨性关节炎 2 例,髋臼发育不良并骨性关节炎 2 例。左髋 16 例,右髋 10 例。26 例患者,采用 SPSS 统计软件中的 Random Number Seed 程序,设定 Seed = 200,使用 UNIFORM(Max)函数得出随机数,按 1:1 进行随机分组,每组 13 例,见表 1。

表 1 26 例患者一般临床资料在两组中的对比

Table 1 Comparison of the general data of 26 patients between 2 groups

项目	对照组	利塞膦酸钠组
男/女	7/6	8/5
年龄(岁)	63.71 ± 4.37	61.47 ± 4.17
体重(kg)	63.6 ± 6.37	59.98 ± 7.84
身高(cm)	163.75 ± 6.23	168.00 ± 5.02
左/右髋数	9/4	7/6
体重指数(kg/m ²)	19.2 ± 3.46	18.9 ± 2.39
病历数	13	13
股骨颈骨折	9	7
股骨头坏死	2	4
骨性关节炎	1	1
髋臼发育不良并骨性关节炎	1	1

1.3 方法

1.3.1 手术方法:由同一手术医疗小组完成符合入组标准的所有患者髋关节置换手术。即取髋关节后外侧切口(改良 Gibson 切口),按标准关节置换技术植入非骨水泥压配型假体。所有患者术后第 1 天患肢制动,第 3 天坐起,第 7 天扶双拐下地站立,术后 2 周扶双拐负重行走,初始负重为 20 公斤;术后 3 个月扶单拐负重行走,6 个月后完全负重行走。

1.3.2 服药方法:术后 1 周,患者除术后常规治疗外,对照组给予口服钙尔奇 D(每天 1 次,1 片/次);治疗组给予利塞膦酸钠 5 mg(1 次/天) + 钙尔奇 D(每天 1 次,1 片/次),利塞膦酸钠于每日早晨 7 时空腹坐起或站起直立口服。给药方法采用循环间歇性给药,即连续服用 3 周,休息 2 周,5 周为 1 疗程,连续 5 个疗程。分别于术后 7 天、3 个月、6 个月行假体周围骨密度(DXA)检测。

1.3.3 假体周围骨密度测量及范围分区:用 HOLOGIC-Discovery 双能 X 线骨密度仪扫描及

Prosthetic Hip Option, QDR for Windows 骨科分析软件(美国 HOLOGIC 公司)。按照 GRUEN 分区^[1]分成 7 个测量感兴趣区(ROI)分别测定:即将股骨柄假体从粗隆部到假体远端平均分 3 等份,假体远端 2cm 区域为 4 区(ROI4),假体外侧从上到下分别为 1 区(ROI1)、2 区(ROI2)、3 区(ROI3);假体内侧从下到上分别为 5 区(ROI5)、6 区(ROI6)和 7 区(ROI7)(图 1)。



图 1 GRUEN 股骨分区^[1]

Fig.1 The regions of GRUEN zones

1.3.4 骨密度扫描肢体位置患者仰卧扫描床上,将膝及足固定在标准位置以保持术肢内旋 12 度,扫描时要避免因下肢旋转角度不良而致图像复制偏差。用 3~4 个沙袋放置于股骨四周防止扫描射线从扫描部位扩散到空气中而影响扫描结果,所有测得的骨密度数据由同一人进行分析。

1.3.5 统计学处理:采用 SPSS 13.0 软件进行组间比较。有关数据用均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

26 例经过术后 6 个月的随访,其中 1 例不能长期坚持服药,1 例失访,无假体感染、出血等合并症。完整随访病例 24 例,其中对照组 12 例,利塞膦酸钠组 12 例。两组患者临床基本资料经检验无差异。获得完整随访的两组患者术后 1 周骨密度见表 2,从表中可以看出术后 1 周两组患者在不同感兴趣区的骨密度基线无差异($P > 0.05$)。从表 3、4 中可以看出两组患者术后 3、6 个月各感兴趣区的骨密度较术后 1 周均呈持续下降趋势,但是在 ROI1 和 ROI7

区对照组与利塞膦酸钠治疗组相比差异有统计学意义($P < 0.01$),在其他各测量感兴趣区,两组相比无明显差异($P > 0.05$)。

表 2 术后 1 周两组患者不同区域的骨密度测定值($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Bone mineral density of different regions in both groups at the 1st week after the operation ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

项目	治疗组($n=12$)	对照组($n=12$)
ROI1	0.743 ± 0.115	0.766 ± 0.0145
ROI2	1.505 ± 0.393	1.575 ± 0.312
ROI3	1.693 ± 0.333	1.663 ± 0.323
ROI4	1.865 ± 0.452	1.856 ± 0.354
ROI5	1.685 ± 0.353	1.766 ± 0.321
ROI6	1.405 ± 0.232	1.532 ± 0.253
ROI7	1.297 ± 0.354	1.200 ± 0.288

表 3 术后 3 月两组患者不同区域的骨密度测定值($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Bone mineral density of different regions in both groups at the 3rd month after the operation ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

项目	治疗组($n=12$)	对照组($n=12$)
ROI1	0.756 ± 0.115	0.603 ± 0.0135
ROI2	1.500 ± 0.323	1.431 ± 0.212
ROI3	1.672 ± 0.353	1.500 ± 0.323
ROI4	1.859 ± 0.512	1.789 ± 0.351
ROI5	1.677 ± 0.351	1.642 ± 0.421
ROI6	1.393 ± 0.235	1.409 ± 0.304
ROI7	1.239 ± 0.264	0.938 ± 0.262

Significant differences between the group were seen with * $P < 0.01$

表 4 术后 6 月两组患者不同区域的骨密度测定值($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Bone mineral density of different regions in both groups at the 6th month after the operation ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

项目	治疗组($n=12$)	对照组($n=12$)
ROI1	0.718 ± 0.149	0.571 ± 0.0132
ROI2	1.484 ± 0.415	1.332 ± 0.323
ROI3	1.650 ± 0.343	1.480 ± 0.323
ROI4	1.841 ± 0.561	1.677 ± 0.523
ROI5	1.666 ± 0.512	1.515 ± 0.401
ROI6	1.349 ± 0.332	1.299 ± 0.103
ROI7	1.214 ± 0.212	0.851 ± 0.223

Significant differences between the group were seen with * $P < 0.01$

3 讨论

人工髋关节置换术是治疗晚期骨关节炎及股骨颈骨折等髋关节严重病损的有效手段;到目前为止,关节置换已经使全世界数百万患者的关节功能得以

恢复。导致人工髋关节松动的原因大致可分为力学因素和生物学因素两大类,力学因素包括:假体设计、术中操作、应力遮挡等;生物学因素主要包括:假体材料及其产生的磨损颗粒所引起的无菌性炎性反应。假体磨损产生的磨损颗粒诱发假体周围组织产生一系列生物学反应而致的无菌性松动是导致人工关节置换手术后远期失败的主要原因之一。^[2-3]

人工髋关节置换术后均会出现假体周围的骨丢失和重塑过程,骨丢失达到一定程度会引起严重的并发症。Korovessis^[4]等研究表明术后 1 年内假体周围骨密度会有所下降。周强^[5]等按 Gruen 分区法将股骨假体周边划分为 7 个区(股骨上段外侧区大转子顶端到假体尖的部分平均分为 3 区自上至下为 1、2、3 区,4 区是紧靠假体尖端远侧高度为 2 cm 的股骨干部分,5 区为股骨内侧 3 区的对应区,6 区是 5 区和小转子下界之间的部分,7 区是小转子下界到股骨颈截骨处)。进行骨密度变化的观察,术后第 1 年骨丢失速度最快,术后 1~2 年各区骨密度有所下降但幅度减慢,在各区中以 R3、4、6 和 7 区即股骨假体内侧和远端骨密度下降最为明显。该结果与 Korovessis 等研究结果相一致。诸多学者把这种变化归结为以下三种原因:(1)应力遮挡,即假体置换术后由于髋关节负重进行了从近端转移到远端的重新分配,使近端骨受力减少,必然会影响骨的形成和改建,产生骨丢失;(2)置入的假体对周围骨小梁的压力增加,产生骨吸收;(3)术后患肢制动导致废用性骨质疏松;(4)生物因素,即磨损微粒引发松动,不同的假体材料产生不同的磨损微粒。在无菌性松动人工关节假体-骨界面组织中普遍存在以磨损微粒及巨噬细胞为诱因的慢性炎性反应,其病理过程与界面骨丢失现象密切相关。

周强等经实验研究证明如果术后患侧假体周围骨密度迅速下降,而健侧髋关节骨密度没有迅速下降可能是假体松动的预兆。所以对骨密度变化的监测需同时对对照健侧髋关节骨密度变化,进行对比才能更好的反应假体使用情况。目前应用双能 X 线骨密度仪(DXA)进行骨密度测量是观察假体周围骨吸收和骨丢失程度较好的方法,接受髋关节置换的患者多有原发性骨质疏松,所以假体置换术后 3、6 个月、1 年定期复查 X 线,同时测量假体周围骨密度和健侧髋关节骨密度对术后评估假体使用情况有很大的帮助。若只仅仅拍普通 X 线片是不够的,Mulliken 等^[6]通过实验研究证明骨密度下降 30%~50% 才有骨吸收表现,进一步说明关节置换术后 X

线检查只能反应假体下沉等大致情况,不能较早的反映髋关节置换术后假体周围骨吸收、骨丢失的情况,也不能预示早期假体松动。

利塞膦酸钠是新一代双膦酸盐,是人工合成的一类焦磷酸盐类似物。且为含氮杂环结构的双磷酸盐,较非含氮杂环双磷酸盐抗骨吸收作用强约 5 倍,而且副作用小,因此在临床中应用较多。目前利塞膦酸钠已广泛应用于临床中,主要用于骨质疏松症、恶性高钙血症和 Paget's 病等疾病的治疗。利塞膦酸钠被人体吸收后主要与羟基磷灰石紧密结合,在破骨细胞周围释放并进入破骨细胞,抑制胆固醇合成过程中甲羟戊酸合成途径的中间产物焦磷酸法尼酯等合成,使细胞内信号传导通路受阻,抑制破骨细胞前体向骨骼表面游走和募集,最终抑制破骨细胞的分化、增殖和成熟^[7]。另外利塞膦酸钠还对成熟的破骨细胞起作用,使得细胞程序性凋亡的时间间隔缩短,起到干扰破骨细胞功能并诱导其凋亡的作用^[8]。由于正常状态下成骨作用和破骨作用呈偶联状态,双磷酸盐在抑制破骨细胞的同时也可能抑制成骨细胞,日益引起更多学者关注。经诸多研究表明在一定浓度范围内双磷酸盐在抑制破骨细胞活性的同时并不影响成骨细胞活性,反而促进成骨细胞的活性和增殖。蒋四清等^[9]通过实验证实体外大鼠细胞培养液中 1×10^{-4} 、 1×10^{-5} mol/L 利塞膦酸钠抑制成骨细胞的增殖,与吴宗键^[10]等^[9]的观点基本相同,而培养液中的利塞膦酸钠浓度为 1×10^{-6} 、 1×10^{-7} 、 1×10^{-8} mol/L 时,促进成骨细胞的增殖, 1×10^{-8} mol/L 增殖作用最强。 1×10^{-9} 、 1×10^{-10} mol/L 对成骨细胞的增殖没有影响。Im GI 研究发现利塞膦酸钠可以促进成骨细胞的分化与成熟,且检测到促进成骨细胞的 BMP22 及与成骨相关的 I 型胶原和骨钙素均明显增高。蒋四清、吴宗键的实验结果与 Im GI 的实验结果基本一致。正常人(60 kg)口服利塞膦酸钠 5 mg/d,体内的浓度相当于 5×10^{-7} mol/L,其抑制成骨细胞的浓度比临床常规治疗骨质疏松的剂量浓度高几百倍,说明正常口服利塞膦酸钠对成骨细胞无抑制作用。Giulian^[11]等在实验中发现双磷酸盐可明显抑制人成骨细胞分泌 IL-26,其他学者实验发现双磷酸盐还可以抑制假体周围组织中巨噬细胞等炎性细胞分泌 IL-1、TNF 等细胞因子。髋关节置换术后假体周围骨密度会有不同程度的下降,越来越多的骨科医师注意到这一点并且采用药物干预手段以达到减慢假体周围骨密度下降速度或者提高假体周围骨密度的目的。双膦

酸盐、降钙素、骨化三醇等药物均被应用于髋关节置换术后病人,其中双膦酸盐日益受到关注。Venesmaa 等^[12]在对口服阿仑膦酸钠预防假体周围骨丢失的随机前瞻性研究中发现治疗组 BMD 增加 511% ~ 318%,而对照组 BMD 减少 919% ~ 1711%,该实验很好的说明了双膦酸盐对假体周围骨丢失有明显的抑制作用,可以减缓骨丢失。

综上所述,近年来将双膦酸盐类药物用于假体置换术后的患者,证实它能减少假体周围早期骨量丢失。我们研究发现双膦酸盐类药物利塞膦酸钠治疗组假体周围骨密度(ROI 1 区和 ROI 7 区)术后 3、6 个月与对照组相比差异有统计学意义。主要由于股骨近端(ROI 1 区和 ROI 7 区)以松质骨为主。本研究采用的是循环间歇性给药,Rossini 等研究^[13]认为比常规给药低 3 倍的循环间歇性给药能显著增加腰椎及股骨颈部位骨密度;并有以下优点:减少药物的不良反应;服用方便;减少治疗费用;间歇性给药对于患者易于接受,它对假体周围骨丢失、骨吸收有明显的抑制作用,可延缓关节寿命及二次翻修的时间。

【参 考 文 献】

- [1] Gruen TA, McNeice GM, Amstutz HC (1979) "Mode of failure" of cemented stem-type femoral components. A radiographic analysis of loosening. Clin Orthop, 1979, 141: 17-27.
- [2] Ma Lifeng, Guo Ai. The effect of Bisphosphonate on periprosthetic bone mineral density after total hip arthroplasty. Orthopedic Journal of China, 2007, 2, 15: 270-271.
- [3] Tong Peijian, Qian Jingjin, Bao Hangxing. The effect of alendronate on acetabular bone mineral density of patient after total hip arthroplasty Chinese journal of Osteoporosis and Bone Miner Research 2011, 9, 4: 165-171.
- [4] Korovessis P, Piperos G, Michael A. Periprosthetic bone miner density after Mueller and Zwey muller total hip arthrop-lasties. ClinOrthop 1994, (309): 214-211.
- [5] Zhou Qiang, Zhang Quan. Hip replacement prosthesis after clinical studies of peripheral bone density measurement. Journal of Traumatic Orthopaedics, 2000, 116(12): 727-730.
- [6] Mulliken BD, Bourne RB, Rorabeck CH, et al. A tapered titanium femoral stem inserted without cement in a total hip arthrop-lasty. Radiographic evaluation and stability. J Bone J iont Sur, 1996, 78: 1214-1225.
- [7] Plamen KINOV, Peter TIVCHEV, Paulette DOUKOVA, Andreas LEITHNER Effect of risedronate on bone metabolism after total hip arthroplasty: A prospective randomised study Acta Orthop. Belg. , 2006, 72, 44-50.
- [8] S. Yamasaki&K. Masuhara&K. Yamaguchi&T. Nakai& T. Fuji&Y. Seino Risedronate reduces postoperative bone resorption after cementless total hip arthroplasty Osteoporos Int (2007) 18: 1009-1015 DOI 10. 1007/s00198-007-0339-7.
- [9] Jiang si-qing, Li Feng, Li Guang-hui. Alendronate on a bone cell proliferation in rats. Orthopedic Journal of China, 2005, 13 (12): 918-920.
- [10] Wu Zhong-jian, Wang Ji-fang, Lu Shi-bi. Alendronate on human bone cell proliferation. Orthopedic Journal of China, 2002, 9 (5): 464-466.
- [11] Giulian N, Pedrazzani M, Passeri G, et al. Bisphosphanates inhibit IL-6 production by human osteoblast2like cells. Scand J Bone M iner Res, 2004: 19(1): 147-154.
- [12] Venesmaa PK, Kroger HP, Miettinen HJ, et al. Alendronate reduces periprosthetic bone lose after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. J Bone M iner Res, 2001, 16: 2126-2131.
- [13] Rossini M, GATTI D, GIRARDELLO S, et al. Effect of two intermittent, alendronate. regiments, in the prevention or treatment of postmenopanal osteoporosis. Bone, 2000, 27 (1): 119-122

(收稿日期: 2013-05-27)

作者: [印平](#), [姚勇](#), [崔丽华](#), [张娜](#), [高博](#), [YIN Ping](#), [YAO Yong](#), [CUI Lihua](#), [ZHANG Na](#), [GAO Bo](#)
作者单位: [印平, 姚勇, 张娜, 高博, YIN Ping, YAO Yong, ZHANG Na, GAO Bo \(辽宁省本溪市金山医院, 本溪, 117000\)](#), [崔丽华, CUI Lihua \(本溪市医学会\)](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2013, 19(7)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201307019.aspx