

· 论 著 ·

血清抗酒石酸酸性磷酸酶-5b 和组织蛋白酶 K 随年龄及绝经变化的分析

黄永平^{1*} 王亮²

1. 合肥职业技术学院, 安徽 合肥 238000

2. 西南医科大学附属医院急诊科, 四川 泸州 646000

中图分类号: R711.51 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 11-1405-06

摘要: **目的** 调查西南地区不同年龄组健康女性抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (TRACP-5b)、组织蛋白酶 K (CTSK) 的总体趋势和分布情况, 并确定绝经状态对二者的影响。 **方法** 共研究了 2125 名女性 [包括绝经前 ($n = 1557$) 和绝经后 ($n = 568$) 妇女, 年龄分别为 20 ~ 79 岁]。所有纳入研究的女性均在标准化条件下采集静脉血样, 并采用 ELISA 法测定血清中 TRACP-5b 和 CTSK 含量, 通过双能 X 射线吸收测定法测定腰椎 (L_1-L_4) 和股骨颈的骨密度 (BMD) 值。 **结果** 随着年龄的增加, TRACP-5b、CTSK 发生适度变化, 均逐渐增加, 并且在 60 岁以后 TRACP-5b 和 CTSK 水平均保持稳定。与绝经前妇女相比, 绝经后妇女的血清 TRACP-5b、CTSK、完整 PTH 均显著增加 ($P < 0.05$), 而 Mg 水平均显著降低 ($P < 0.05$)。与绝经前相比, 不同绝经年限妇女的 TRACP-5b、CTSK 水平均显著增加 ($P < 0.05$)。逐步多元线性回归分析发现, 年龄、BMI、FSH、LH 和 PTH 是 TRACP-5b 的影响因素, CTSK 的影响因素包括年龄、BMI、FSH、LH 和 PTH。 **结论** 建立的 TRACP-5b、CTSK 参考区间值有助于在很长时期内评估该西南地区妇女骨转换情况。

关键词: TRACP-5b; 组织蛋白酶 K; 骨转换标记; 参考区间; 西南地区

Analysis of the change of serum tartrate-resistant acid phosphatase-5b and cathepsin K with age and menopause

HUANG Yongping^{1*}, WANG Liang²

1. Hefei Technology College, Hefei 238000, China

2. Emergency Department of the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

* Corresponding author: HUANG Yongping, Email: hau86k@163.com

Abstract: Objective To investigate the general trend and distribution of tartrate-resistant acid phosphatase-5b (TRACP-5b) and cathepsin K (CTSK) in randomly selected healthy pre-menopausal women in Southwest China, and to determine the effect of menopausal status on TRACP-5b and CTSK. **Methods** A total of 2125 women were studied, including 1557 pre-menopausal and 568 post-menopausal women, respectively, and their age was from 20 to 79 years old. Blood samples of all studied women were collected under standardized condition. Serum content of TRACP-5b and CTSK was measured with ELISA method. Bone mineral density (BMD) of the lumbar spine (L_1-L_4) and the femoral neck was measured using dual energy X-ray absorptiometry. **Results** With the increase of age, TRACP-5b and CTSK increased moderately and gradually. TRACP-5b and CTSK remained stable after 60 years of age. Compared with those in premenopausal women, serum TRACP-5b, CTSK, and intact PTH increased significantly in postmenopausal women ($P < 0.05$), while Mg level decreased significantly ($P < 0.05$). Compared with those in premenopausal women, TRACP-5b and CTSK levels increased significantly in women with different years after menopause ($P < 0.05$). Stepwise multiple linear regression analysis showed that the influential factors of TRACP-5b included age, BMI, FSH, LH, and PTH, and factors influencing CTSK included age, BMI, FSH, LH, and PTH. **Conclusion** The result of reference interval values of TRACP-5b and CTSK may help to evaluate the long-term bone turnover rate in women in Southwest China.

Key words: TRAP-5b; CTSK; bone turnover markers; reference intervals; Southwest region

基金项目: 安徽省教育厅自然科学研究重点项目 (KJ2016A249); 安徽省教育厅质量工程重点教学研究项目 (2016jyxm0333); 安徽省教育厅《高等职业教育创新发展行动计划 (2015-2018 年)》项目 (XM-01-183)

* 通信作者: 黄永平, Email: hau86k@163.com

生物化学骨转换标志物 (bone turnover markers, BTMs) 是特定的骨衍生分子, 归类为骨形成或再吸收标志物: 这些标志物存在于血清或尿液中, 是评估骨转换可靠、非侵入性的相对简便的方法^[1-2]。在过去二十年中, BTMs 的测定已被用于代谢性骨疾病 (包括骨质疏松症) 的诊断、监测和管理^[3]。一些 BTMs 已被用于预测未来骨密度的变化和骨折风险; 识别代谢性骨病患者; 评估抗吸收和合成代谢疗法的效率, 以及监测患者对这类疗法的反应或依从性^[4-5]。此外, 由于骨矿物质密度 (BMD) 的变化非常小且需要一年以上的时间去监测其变化, 所以监测 BMD 值难以适用于反应骨转换的急剧变化, 而 BTMs 观察到的变化 (3 个月内) 是快速的, 其足以敏感监测到骨转换的急性变化。这些潜在的临床应用可能会增加 BTMs 预测的准确性, 并有助于预防代谢性骨病 (包括骨质疏松症或骨质疏松性骨折患者) 的发生发展^[6]。

在临床使用之前建立 BTMs 的参考区间非常重要。因此, 大量学者做了很多努力来建立 BTMs 在不同人群中的参考区间值。然而, 西南地区成年女性血清抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (tartrate-resistant acid phosphatase isoform-5b, TRACP-5b)、组织蛋白酶 K (cathepsin K, CTSK) 随年龄、绝经变化及与骨密度的关系尚无相关数据支持。因此, 本研究的主要目标是: ①调查西南地区不同年龄组健康女性 TRACP-5b 和 CTSK 值的总体趋势和分布情况, ②确定绝经状态对 TRACP-5b、CTSK 的影响; 为建立 BTMs 的特异性参考区间值提供数据支持。

1 材料和方法

1.1 研究设计

在 50 个月的研究期间 (2012 年 10 月至 2017 年 5 月), 共有 5241 名西南地区妇女在分散在合肥市周围的 40 个医疗卫生保健中心进行健康调查时随机招募。通过多阶段采样技术获得样本。在第 1 阶段, 从 40 个医疗卫生保健中心随机选择了两个中心。第 2 阶段: 从指定的中心收集简单的随机样本, 并查看登记人群的家庭档案。在第 3 阶段, 根据预先确定的纳入标准, 联系选定档案中所有 20~79 岁年龄段的女性, 以便尽可能多纳入该研究。根据每个中心内注册的女性人数按比例确定每个中心随机选择的人数。记录参与本研究妇女的年龄、体重、身高、BMI 和腰臀比 (WHR)。所有妇女都经过医学检查, 并收集有关生活方式、吸烟习惯、运动情况、咖啡

和茶的消费以及服用维生素和药物情况。患有癌症或慢性疾病的妇女, 包括骨关节炎或确定的骨质疏松症或明显的内分泌疾病, 或任何可能影响骨代谢的药物治疗形式 (如使用雌激素受体调节剂、植物雌激素、糖皮质激素、降钙素、抗惊厥药、甲状腺素和/或雌激素治疗) 被排除在最终分析之外。近期报道发生病理性骨折 (2 年内) 或最近接受外科手术 (3 个月), 以及怀孕或哺乳或口服避孕药等女性也被排除在外。最终, 居住在西南地区的 2125 名健康女性 (年龄在 20~79 岁之间) 参加了本研究: 绝经前为 1557 名, 绝经后女性为 568 名。这些女性的年龄、人体测量数据以及 BMD 值列于表 1 中。年龄在 35~45 岁的绝经前健康女性被用于确定 TRACP-5b 和 CTSK 的参考值。本研究得到了本院伦理委员会的批准, 并且取得参与者的知情同意。

1.2 骨矿物质密度测量

通过双能 X 射线吸收测定法 (DXA) 测定前后腰椎 (L₁-L₄) 和近右和左侧股骨的平均 BMD (g/cm²)。BMD 值根据 WHO 标准分类: *T* 值处于 -1~-2.5 区间被认为骨量减少, 而 *T* 值 < -2.5 被认为是骨质疏松症, *T* 值 > -1 被认为骨量正常。

1.3 标本采集

在标准化条件下, 早晨采集静脉血样。所有样本都在过夜禁食后第 2 天上午 9:00 时至 11:00 时收集。血样在 4℃ 环境下 2500 g 离心 10 min 获取血清, 并储存到 -80℃ 冰箱内直至完成测定。根据制造商的说明书, 采用 ELISA 法测定血清中 TRACP-5b 和 CTSK 含量。

1.4 统计学处理

结果以 95% 置信区间 (95% CI) 表示为均值或几何均值, 分类变量表示为频率。使用 SPSS 13.0 软件。分析前对非正态分布的数据采取对数转换。计算 TRACP-5b 和 CTSK 的 95% 参考区间。使用局部加权散点图 (LOWESS) 曲线分析来进行年龄分组 (分别为: 20~24、25~29、30~34、35~39、40~44、45~49、50~54、55~59、60~64、65~69、70~74 和 75~79), 并确定不同年龄组 TRACP-5b 和 CTSK 值的总体趋势和分布。此外, 应用 ANOVA 检验 (独立样本 *t* 检验) 来检查不同年龄组与 35~45 岁女性的 TRACP-5b 和 CTSK 值是否不同。

2 结果

2.1 西南地区妇女的人体测量学和其他特征

表 1 显示了纳入研究的西南地区绝经前 (*n* =

1557) 和绝经后 ($n = 568$) 女性测量的基本人体特征。与绝经前妇女相比, 绝经后妇女表现出较高的 BMI ($P < 0.001$) 和 WHR ($P < 0.001$)。根据年龄组和 WHO 标准, 所有妇女均显示正常的 BMD 值, 绝

经前妇女的腰椎 (L_1-L_4) 和股骨颈的 BMD 值均显著高于绝经后妇女 ($P < 0.05$), 而血清 FSH, LH 水平均显著低于绝经后妇女, E_2 水平高于绝经后妇女 ($P < 0.05$)。

表 1 西南地区绝经前、绝经后妇女的人体测量特征和骨密度值

Table 1 Anthropometric characteristics and BMD values of the studied healthy pre- and post-menopausal women in Southwest China

项目	绝经状态		P 值
	绝经前 ($n = 1557$)	绝经后 ($n = 568$)	
年龄/岁	34.1 ± 8.0	62.4 ± 8.3	< 0.001
初潮期年龄/岁	14.1 ± 3.0	14.2 ± 4.2	0.703
更年期年龄/岁	—	47.5 ± 6.2	—
绝经年限/年	—	15.6 ± 8.8	—
BMI/(kg/m ²)	28.06 ± 5.26	31.63 ± 6.07	0.001
WHR	0.816 ± 0.094	0.897 ± 0.082	< 0.001
SBP/(mmHg)	114 ± 16	128 ± 22	< 0.001
DBP/(mmHg)	75 ± 12	86 ± 15	< 0.001
BMD/(g/cm ²)	1.291 ± 0.082	1.105 ± 0.107	< 0.001
脊柱 (L_1-L_4)	1.085 ± 0.142	1.018 ± 0.096	0.009
FSH/(IU/L)	4.53 ± 2.42	38.71 ± 7.46	< 0.001
LH/(IU/L)	8.07 ± 2.09	25.59 ± 7.34	< 0.001
E_2 /(pmol/L)	226.0 ± 95.2	135.1 ± 56.6	< 0.001
25(OH)D/(nmol/L)	65.97 ± 13.05	55.74 ± 5.31	0.053

2.2 年龄对 TRACP-5b 和 CTSK 的影响

表 2 显示了所研究的西南地区妇女的血清 TRACP-5b、CTSK 几何平均值和 95% 置信区间。将所有 TRACP-5b、CTSK 的年龄相关变化与参考区间

组进行比较。随着年龄的增加, TRACP-5b、CTSK 均逐渐增加, 并且在 60 岁以后 TRACP-5b 和 CTSK 水平保持稳定。

表 2 西南地区不同年龄组妇女的血清 TRACP-5b、CTSK 水平

Table 2 Geometric mean and 95% confidence interval (95% CI) of age-specific values of TRACP-5b and CTSK of health women in Southwest China

年龄组	n	TRACP-5b/(U/L)	CTSK/(ng/L)
20 ~ 24	207	2.95(2.0 ~ 3.9) *	15.79(13.2 ~ 18.4) *
25 ~ 29	228	2.90(2.1 ~ 3.7) *	15.81(13.2 ~ 18.5) *
30 ~ 34	225	3.86(3.1 ~ 4.6)	16.89(13.5 ~ 20.2)
35 ~ 39	387	3.75(2.8 ~ 5.3)	18.19(14.0 ~ 22.3)
40 ~ 44	354	4.27(2.2 ~ 5.8)	18.59(13.2 ~ 22.0)
45 ~ 49	156	4.98(4.2 ~ 5.9) *	19.67(16.2 ~ 22.5) *
50 ~ 54	128	4.83(3.9 ~ 5.5) *	21.04(17.9 ~ 24.2) *
55 ~ 59	118	4.91(4.0 ~ 6.1) *	20.54(15.2 ~ 25.9) *
60 ~ 64	91	5.32(4.8 ~ 6.5) *	21.83(19.4 ~ 24.2) *
65 ~ 69	105	5.41(4.8 ~ 6.2) *	22.74(19.4 ~ 26.0) *
70 ~ 74	64	5.28(4.5 ~ 6.3) *	22.26(19.1 ~ 25.5) *
75 ~ 79	62	5.26(4.6 ~ 6.5) *	22.79(19.2 ~ 26.4) *
参考值	765	3.98(2.3 ~ 5.8)	18.18(14.3 ~ 22.5)

注: 参考值为 35 ~ 45 岁年龄组的几何平均值 (95% CI); 与参考值相比, * $P < 0.05$ 。

2.3 绝经状态对 TRACP-5b 和 CTSK 的影响

表 3 显示了西南地区绝经前、后妇女的血清 TRACP-5b、CTSK、PTH 和矿物质水平。相比, 绝经后妇女的血清 TRACP-5b、CTSK、PTH 均显著高于绝经前妇女 ($P < 0.05$), 而 Mg 水平显著低于绝经前妇

女 ($P < 0.05$)。表 4 显示了与绝经年数相关的 TRACP-5b、CTSK 水平与绝经前值相比结果。与绝经前相比, 不同绝经年限妇女的 TRACP-5b、CTSK 水平均显著增加 ($P < 0.05$)。

表 3 西南地区绝经前、后妇女的血清 TRACP-5b、CTSK、完整 PTH 和矿物质水平

Table 3 Geometric mean of TRACP-5b, CTSK, intact-PTH, and minerals in healthy women in Southwest China according to menopausal status

BTMs	绝经状态		P 值
	绝经前 (n = 1557)	绝经后 (n = 568)	
TRACP-5b/(U/L)	3.66 (1.88 ~ 5.44)	5.07 (4.15 ~ 5.98)	0.005
CTSK/(ng/L)	16.90 (12.8 ~ 21.0)	21.83 (18.0 ~ 25.7)	<0.001
PTH/(pmol/L)	2.64 (1.17 ~ 4.11)	4.55 (2.67 ~ 6.43)	<0.001
Ca/(mmol/L)	2.38 (2.13 ~ 2.63)	2.40 (2.20 ~ 2.56)	0.112
PO ₄ /(mmol/L)	1.23 (0.92 ~ 1.54)	1.27 (0.96 ~ 1.58)	0.067
Mg/(mmol/L)	0.898 (0.71 ~ 1.09)	0.791 (0.61 ~ 0.97)	0.026

表 4 西南地区妇女不同绝经年限的 TRACP-5b、CTSK 变化

Table 4 The change of TRACP-5b and CTSK in relation to years since menopause in women in Southwest China

BTMs	绝经前	绝经后 (n = 568)					
	(n = 1557)	<5 (n = 184)	5 ~ 10 (n = 65)	10 ~ 15 (n = 80)	15 ~ 20 (n = 51)	20 ~ 25 (n = 89)	>25 (n = 99)
TRACP-5b(U/L)	17.03 ± 2.11	20.88 ± 2.34 *	21.22 ± 1.44 *	21.82 ± 1.11 *	22.93 ± 1.51 *	22.46 ± 1.77 *	22.72 ± 1.72 *
CTSK(ng/L)	3.78 ± 0.91	4.13 ± 0.67 *	4.97 ± 0.36 *	5.32 ± 0.29 *	5.41 ± 0.27 *	5.33 ± 0.43 *	5.09 ± 0.47 *

2.4 多因素分析中影响 TRACP-5b 和 CTSK 的因素 LH 和 PTH 是 TRACP-5b 的影响因素,CTSK 的影响因素包括年龄、BMI、FSH、LH 和 PTH(表 5)。

逐步多元线性回归分析发现,年龄、BMI、FSH、

表 5 逐步多元线性回归分析 TRACP-5b 和 CTSK 的影响因素

Table 5 Analysis of the influential factors of TRACP-5b and CTSK with stepwise multiple linear regression

指标	变量									调整后的 R ²
	年龄	BMI	FSH	LH	PTH	25(OH)D	Ca	PO ₄	Mg	
TRACP-5b	0.760 (P < 0.001)	-0.052 (P = 0.012)	0.169 (P = 0.004)	0.207 (P < 0.001)	-0.056 (P = 0.015)	—	—	—	—	0.557
CTSK	0.132 (P < 0.001)	-0.041 (P = 0.016)	0.696 (P < 0.001)	0.237 (P < 0.001)	-0.074 (P = 0.006)	—	—	—	—	0.396

3 讨论

为了正确评估不同年龄和健康状况的受试者骨转换情况,建立健康成年人群代表性样本的 BTMs 参考区间很重要。为此目的,本研究首次提供了西南地区健康女性(年龄组:35 ~ 45 岁)TRACP-5b 和 CTSK 的参考值。已知骨吸收相关的 BTMs 表现出明显的昼夜节律,易受食物摄取的影响^[7-8]。本研究通过标准化采样时间和采样前一夜禁食将这些影响差异降至最低。此外,使用口服避孕药、维生素 D 缺乏症、怀孕、哺乳期和近期骨折均会影响 BTMs 的变化,上述患者均在本研究中被排除,保证了所建立的 TRACP-5b 和 CTSK 参考值具有一定的精确性。考虑到 30 岁以下女性由于骨骼不成熟而表现出 BTMs 增加的可能性,同样超过 45 岁处于围绝经期妇女的 BTMs 亦有可能增加,因此本研究选择 35 ~ 45 岁年龄组的 TRACP-5b 和 CTSK 水平作为参考值^[9]。

血清 TRACP-5b 主要产生于破骨细胞,具有较低的日变化性,其水平不受摄食的影响,并且在肾或肝功能衰竭时不会积聚在血流中^[10]。TRACP-5b 水平在骨疾病患者中升高,在抗代谢治疗期间降低。越来越多的证据表明血清 TRACP-5b 可以显示破骨细胞的数量而不是它们的活性^[11]。CTSK 是一种骨胶原降解产物,其水平反映了胶原蛋白的降解,间接代表了破骨细胞的骨吸收^[12]。最近研究证明 CTSK 可以预测骨质疏松症的骨折风险,并不依赖于 BMD 和骨转换^[13]。本研究中,随着年龄的增加,TRACP-5b、CTSK 均逐渐增加,在 60 岁以后 TRACP-5b 和 CTSK 水平均保持稳定,并且不同绝经年限妇女的血清 TRACP-5b、CTSK 水平较绝经前妇女显著增加。Jain 等^[14]报道,在绝经后女性患者中,TRACP-5b(37%)和 CTSK(79%)的值高于绝经前女性。同样,Tamaki 等^[15]报道日本绝经后妇女 TRACP-5b 和 CTSK 的水平较绝经前相应变化增加了 41% 和 88%。因此,本研究的结果将成为西南地区鉴定具

有高 TRACP-5b 和 CTSK 水平的绝经后妇女骨折风险的有用临床工具。然而,尚不能确定 TRACP-5b 和 CTSK 的变化是在绝经过渡的早期还是在月经停止之前发生。此外,大多数研究表明,即使在老年人中,TRACP-5b 和 CTSK 的平均值仍然继续升高^[16]。这是因为与雌激素失衡相关的骨转换增加,大多数女性在 4~8 年后的转换率下降,此时这些水平似乎略有下降,但仍高于绝经前水平:事实上,这些观察在本研究的绝经后妇女中表现明显。

在本研究中,BMI 较高的女性表现出较低的 TRACP-5b 和 CTSK 值。这些观察结果与以前的研究一致:Machado 等^[17]报告在绝经后妇女中 BMI 与 TRACP-5b 之间呈显著负相关;Liu 等^[18]发现 TRACP-5b 在 BMI >25 kg/m² 绝经前妇女中的水平低于 ≤25 kg/m²;Oliveira 等^[19]发现在肥胖的绝经后妇女中,BMI 与 CTSK 之间存在显著的负相关;Gossiel 等^[20]研究表明在绝经前妇女中,BMI 较高的女性 CTSK 显著降低。BMI 和 TRACP-5b、CTSK 之间的关系可能涉及几种机制来解释,包括脂肪细胞因子对成骨细胞和/或破骨细胞的影响,需要通过进一步的研究来探索这些机制。同时,PTH 数值与 TRACP-5b、CTSK 之间呈负相关:表明 PTH 数值较高的女性,其循环 TRACP-5b、CTSK 明显较低。PTH 是调节骨代谢的重要激素,伴甲状旁腺降低的人群中钙平衡受损,但 PTH 升高介导的骨丢失减轻。这与 Gossiel 等^[20]的观察结果一致。此外,血清 FSH 和 LH 均与 TRACP-5b、CTSK 呈正相关,提示随着 FSH 和 LH 水平的升高骨转换增加,这种结果与以前的研究一致^[21]。

总之,本研究的结果为绝经前健康的西南地区妇女提供了 TRACP-5b、CTSK 的参考值,这将有助于在较长时期内评估该地区妇女骨转换情况。

【参 考 文 献】

- [1] Cavalier E, Bergmann P, Bruyère O, et al. The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease; a consensus paper of the Belgian Bone Club[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(7):1-15.
- [2] Vasikaran SD, Paul Chubb SA. The use of biochemical markers of bone turnover in the clinical management of primary and secondary osteoporosis. [J]. Endocrine, 2016, 52(2): 222-225.
- [3] Bowden SA, Akusoba CI, Hayes JR, et al. Biochemical markers of bone turnover in children with clinical bone fragility[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29(6):715-722.
- [4] Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease[J]. Clin Chem, 2017, 63(2):464-474.
- [5] Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, et al. Response to the letter; are biochemical markers of bone turnover representative of bone histomorphometry in 370 postmenopausal women[J]? J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2):126.
- [6] Wang X, Yan S, Liu C, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(4):1413-1423.
- [7] Pardhe BD, Pathak S, Bhetwal A, et al. Effect of age and estrogen on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women: a population-based study from Nepal [J]. Int J Womens Health, 2017, 9:781-788.
- [8] Kouda K, Ohara K, Nakamura H, et al. Predicting bone mineral acquisition during puberty: data from a 3-year follow-up study in Hamamatsu, Japan[J]. J Bone Miner Metab, 2016, 35(2):1-7.
- [9] Iba K, Sonoda T, Takada J, et al. Further significant effects of eldecacitol on bone resorption markers and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients having undergone long-term bisphosphonate treatment[J]. J Bone Miner Metab, 2017, 35(2):171-176.
- [10] Morisawa T, Nakagomi A, Kohashi K, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase - 5b levels are associated with the severity and extent of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease [J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24(10):1058-1068.
- [11] Maier GS, Eberhardt C, Strauch M, et al. Is tartrate-resistant acid phosphatase 5b a potent bio-marker for late stage aseptic implant loosening[J]? Int Orthop, 2014, 38(12):2597-2600.
- [12] Panwar P, Xue L, Søre K, et al. An ectosteric inhibitor of cathepsin K inhibits bone resorption in ovariectomized mice[J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(12):2415-2430.
- [13] Drake MT, Clarke BL, Oursler MJ, et al. Cathepsin K Inhibitors for Osteoporosis: Biology, Potential Clinical Utility, and Lessons Learned[J]. Endocr Rev, 2017, 38(4):325-350.
- [14] Jain DV, Agrawal DBK, Varshney DA. Correlation of bone turnover markers with age, BMI and serum oestradiol in pre and postmenopausal urban women[J]. NJIRM, 2015, 6(2):66-69.
- [15] Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, et al. Biochemical markers for bone turnover predict risk of vertebral fractures in postmenopausal women over 10 years: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(3): 887-897.
- [16] Kumar A, Devi SG, Mittal S, et al. A hospital based study of biochemical markers of bone turnovers & bone mineral density in north Indian women[J]. Indian J Med Res, 2013, 137(1): 48-56.
- [17] Machado MM, Fernandes PR, Zymbal V, et al. Human proximal femur bone adaptation to variations in hip geometry[J]. Bone, 2014, 67(5):193-199.

所载肾中精气盛衰的变化有着惊人的一致性,证实“肾藏精,主骨生髓”的科学性,同时印证了古代医家对于痹病从肾论治的正确性。而全身性骨痛的原因可能是骨质疏松后负荷过重致残存骨小梁断裂骨折,血窦损伤造成骨内瘀血后骨内压升高,气滞血瘀,不通则痛,由此可见血瘀是骨痛的重要因素^[10]。以补肾通络方为主的方药中现代研究发现:熟地黄提取物能提高成骨细胞的增殖及碱性磷酸酶的活性,抑制破骨细胞的生成及溶骨活性,改善如 5-羟色胺、去甲肾上腺素等内分泌生化指标,修复骨质结构,增加骨密度,提高钙、磷含量,纠正骨代谢紊乱^[11]。杜仲在《医学启源》:“其用壮筋骨,及足弱无力行。”对骨质疏松症所致的腰膝酸痛、痿软无力等具有良效。现代研究证实:杜仲乙醇提取物物可以提高去势大鼠的血清雌激素水平,增加骨密度,同时还可降低炎症因子含量;牛膝、川芎、骨碎补等活血化瘀中药可以改善微循环及血液流变学。实验证实:牛膝总皂苷能显著改善骨质疏松模型大鼠的骨代谢状况,骨碎补具有类雌激素作用,可增加骨小梁的骨量,增强骨连接,抑制绝经后骨质疏松的高转换状态^[12]。补充钙剂为抗骨质疏松的基本措施之一,可以有效缓解负钙平衡。本研究证明单纯服用维 D 钙并不能有效改善骨密度,与多位学者的研究结果一致,本文所选的两组患者经过治疗后,治疗组的总有效率 90%,对照组 70%,这就说明类风湿关节炎合并骨质疏松患者运用补肾通络方药联合甲氨蝶呤的临床疗效优于对照组,治疗后和治疗前相比,对照组能够明显改善临床患者的临床症状,经过治疗后患者的钙磷代谢及骨密度指标也明显提高,这与其补肾通络方药的成分及药理作用密不可分。

综上所述,补肾通络方药联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎合并骨质疏松的患者临床效果显著,能

够明显改善患者的临床症状,抑制炎症指标,增加骨密度,很好的调节骨代谢,应在临床上推广使用。

【参 考 文 献】

- [1] Dong HY, Xu LN, Bi LQ. Impact of health management on treatment of rheumatoid arthritis combined with osteoporosis[J]. Chin J Health Manage, 2012, 6(2): 89-91.
- [2] 栗占国. 类风湿关节炎年度回顾[J]. 医学研究杂志, 2013, 3: 4-5.
- [3] Sujic R, Beaton DE, Bogoch ER, et al. Patient acceptance of osteoporosis treatment: Application of the stage of change model [J]. Maturitas, 2016, 88: 70-75.
- [4] Brennan S, Toomey L, Kotowicz MA, et al. Rheumatoid arthritis and incident in women: a case-control study [J]. BMC Musculoskel Dis, 2014, 15: 13.
- [5] Zhang ZL. The new classification criteria of Rheumatoid arthritis born[J]. Chin J Rheumatol, 2010, 14(3): 212-213.
- [6] 王涛, 王钢, 王伟, 等. 消痹汤联合西药治疗瘀血痹阻型类风湿关节炎 30 例的临床观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 904-907.
- [7] 缪逸, 朱建琴. 云克改善类风湿性关节炎患者合并骨质疏松的临床观察[J]. 中国现代医生, 2016, 54(24): 107-109.
- [8] 张兵, 刘琮, 李博, 等. 类风湿关节炎合并骨质疏松患者骨代谢及炎症因子变化研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(19): 1921-1923.
- [9] 李满意, 姜玉铃, 杨林江. 姜多峰教授治疗类风湿关节炎经验总结[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(7): 45-50.
- [10] 杨红云, 塔拉, 崔秀梅, 等. 骨质疏松症中医辨证分型与治疗[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(19): 2123-2124.
- [11] 刘振海, 刘红, 王少君. 防治骨质疏松症常用单味中药实验研究概况[J]. 环球中医药, 2013, 6(6): 473-476.
- [12] 任心慈, 徐先祥, 许杜娟, 等. 牛膝总皂苷对二甲酸致骨质疏松大鼠骨代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 7(4): 128-130.

(收稿日期: 2018-03-05; 修回日期: 2018-04-16)

(上接第 1409 页)

- [18] Liu PY, Ilich JZ, Brummelsmith K, et al. New insight into fat, muscle and bone relationship in women: determining the threshold at which body fat assumes negative relationship with bone mineral density [J]. Int J Prev Med, 2014, 5(11): 1452-1463.
- [19] Oliveira LC, Oliveira RG, Pires-Oliveira DA, et al. Effects of whole body vibration on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(10): 2913-2933.

- [20] Gossiel F, Finigan J, Jacques R, et al. Establishing reference intervals for bone turnover markers in healthy postmenopausal women in a nonfasting state [J]. Bonekey Rep, 2014, 3(3): 573.
- [21] Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross-sectional study [J]. Eur J Clin Invest, 2015, 32(8): 581-589.

(收稿日期: 2018-01-16; 修回日期: 2018-04-24)