

联合应用阿仑膦酸钠及替勃龙对围绝经期及绝经后妇女骨质疏松症患者血清 MMP-2、9 及骨转换标志物的影响

汪玲玲 陈 艳 梅 洁 赵 宇 耿筱虹 丁红香 陈国丹

摘 要 **目的** 探讨阿仑膦酸钠及替勃龙对更年期妇女骨质疏松症患者 MMP-2、9 及骨转换的影响。**方法** 选择 2009 年 7 月~2010 年 12 月在笔者医院更年期门诊经 BDM 测量诊断为骨量减少或骨质疏松的围绝经期及绝经后年龄在 46~75 岁之间的 86 例女性,随机分为实验组 46 例,口服阿仑膦酸钠片 70mg 每周 1 次+替勃龙 1.25mg/d+服用复方氨基酸螯合钙口服 1000mg/d;对照组 40 例,口服氨基酸螯合钙 1000mg/d。两组妇女均连续服药 48 周。治疗前、后采用酶联免疫法检测血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、骨碱性磷酸酶(BALP)、I 型胶原 C 端肽(CTX)、25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]。**结果** 86 例中共 9 例(10.47%)未完成研究,具体原因如下:试验组退出 5 例(上腹部隐痛不适,烧灼感 3 例,恐癌 2 例)。对照组 4 例(失访 1 例,自动退出 3 例),退出病例未纳入统计,退出病例未纳入统计。①骨代谢指标: BALP 及 CTX 两组治疗后均较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$);25(OH)D₃ 治疗后实验组较治疗前显著上升,对照组较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$);②MMP: MMP-2 及 MMP-9 治疗后实验组较治疗前显著下降,对照组较治疗前显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿仑膦酸钠及替勃龙可用于 OP 的治疗,可降低 MMP-2、9 及骨转换,对治疗骨质疏松症有理论依据和临床意义。

关键词 围绝经期及绝经后 骨质疏松症 骨转换指标 MMP-2、9 治疗

Influence of Alendronate and Tibolone Combinaton on The Levels of Matrix Metalloproteinase-2,9 and Bone Turnover Marker in Treating Osteoporosis Menopouse Women. Wang Lingling, Chen Yan, Mei Jie, Zhao Yu, Geng Xiaohong, Ding Hongxiang, Chen Guodan. Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China

Abstract **Objective** To observe the influences of alendronate and tibolone combination treatment in osteoporosis menopause women on the levels of matrix metalloproteinase-2(MMP-2), matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and bone turnover markers. **Methods** Eighty-six perimenopause or postmenopause women who were diagnosed as osteopenia or osteoporosis by BDM test from July 2009 to December 2010 were studied and divided into 2 groups randomly. Forty-six women, as the experimental group, orally took the bisphosphonates 70mg/w + Tibolone 1.25mg + Osteoform 1000mg/d for 48 weeks, while in the control group, only Osteoform 1000mg/d was taken. MMP-2,9 as well as biochemical bone turnover markers such as bone alkaline phosphatase(BALP), cross linked clelopeptide of type I collagen(CTX) and 25-hydroxychole calciferol [25(OH)D₃] were measured before and after the treatment. **Results** The level of BALP and CTX decreased significantly after the treatment in both groups($P<0.05$). The level of 25(OH)D₃ in the test group was significantly higher after the treatment, while in the control, it had a significant decrease($P<0.05$). Compared to the level of MMP-2 and MMP-9 before the treatment, those in the test group decreased significantly, and increased in the control, ($P<0.05$) **Conclusion** Combined use of alendronate and tibolone can lower the level of MMP-2, MMP-9, and bone turnover markers. And base on this theory, it may be a clinical useful therapy for osteoporosis. Both of them can decrease the level of MMP-2,9 and bone turnover marker and are good for the theory and experiment of osteoporosis.

Key words Perimenopause or menopause; Osteoporosis; Bone turnover marker; MMP-2,9; Therapy

绝经后妇女骨质疏松症属于高代谢转换型。由于卵巢功能减退引起雌激素分泌降低,导致骨形成与骨吸收偶联失衡,出现骨转换加速、骨量降低,骨

组织微细结构被破坏、骨脆性和骨折危险度增加为特征。随着老年人口的增加,人民生活水平的提高,绝经后妇女骨质疏松症的患病率越来越高,严重影响女性的生存质量。本研究采用阿仑膦酸钠同时补充复方氨基酸螯合钙及替勃龙治疗更年期妇女骨质疏松症病人,探讨其对骨质疏松症患者骨转换的影响。

作者单位:325027 温州医学院附属第二医院妇产科(汪玲玲、陈艳、梅洁、赵宇、耿筱虹);检验科(丁红香);放射科(陈国丹)

通讯作者:耿筱虹,电子信箱:wz-gxh@163.com

材料与方法

1. 研究对象:选择 2009 年 7 月~2010 年 12 月在笔者医院更年期门诊经 BDM 测量诊断为骨量减少或骨质疏松的围绝经期及绝经后年龄在 46~75 岁之间的 86 例女性为观察对象,随机分为实验组 46 例,对照组 40 例,由专人进行询问病史、一般体检和相应的化验检查。排除条件:患有可影响骨转换指标的其他疾病,如慢性腹泻、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、糖尿病、类风湿关节炎、多发性骨髓瘤、骨肿瘤或合并有心血管、肝、肾和血液系统等严重原发疾病及精神病患者,及近期服用糖皮质激素类药物。要求对象均自愿参加,经医院伦理委员会同意,并签订知情同意书,研究期间膳食结构与生活方式不变。

2. 研究设计:随机、开放、平行对照的临床试验,期限 48 周。

3. 研究的药物方案:实验组口服阿仑膦酸钠,服用阿仑膦酸钠片 70mg 每周 1 次,每次服药日早餐前至少 30min 空腹,用 200ml 以上温开水送服,服药后至餐前保持立位;同时补充复方氨基酸螯合钙口服 1000mg/d + 替勃龙 1.25mg/d,对照组:服用复方氨基酸螯合钙口服 1000mg/d。

4. 雌激素水平测定:清晨 7:30~8:30 之间抽取静脉血,标本送至笔者医院检验科统一测定 FSH 及 E₂。

5. 骨代谢指标:由北京荣志达有限公司提供的骨代谢检

测试剂,采用酶联免疫法测定血清骨形成指标——骨碱性磷酸酶(BALP)、骨吸收指标——羟基末端肽(CTX)及钙调节激素——25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]水平。由美国 Bionewtrans Pharmaceutical Biotechnology co.,Ltd(BPB)公司购提供试剂标本测定 MMP-2、9 水平。

6. 筛查和随访:随机化前 1 个月内筛查志愿者,包括详细询问病史,测量身高、体重、血压等。同时进行乳腺机妇科检查并以薄层液基细胞学(TCT)进行宫颈防癌检查,实验室检查包括,血常规,血生化,盆腔 B 超,乳腺超声等。随机化后研究者和患者均知道分组结果及所服用药物,由患者本人报告服药情况及不良反应。随诊中,若不良反应较重或不能忍受,则转交主要研究者进行诊治,24 周时检测血肝肾功能,血尿常规等,48 周随访时重复基线检查项目。

7. 统计学方法:定量数据采用均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,定量数据治疗前后比较用配对 *t* 检验或符号秩检验,计数治疗比较采用 χ^2 检验,统计过程用 SPSS 12.0 软件完成,*P* < 0.05 为差异显著性。

结 果

1. 一般情况:基本情况:共入组 70 例,两组间年龄、身高、体重、BMI 及 BMD 差异均无显著性(*P* 均 > 0.05,表 1)。

表 1 两组基线状况的比较

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	体重指数(kg/m ²)	BMD(g/cm ²)
试验组	41	57.23 ± 6.24	158.09 ± 13.73	53.43 ± 9.78	20.54 ± 4.67	0.60 ± 0.02
对照组	36	55.47 ± 6.06	156.42 ± 12.97	55.05 ± 8.93	21.32 ± 5.13	0.61 ± 0.03

2. 两组对骨疼痛改善情况:治疗 48 周后,试验组能有效降低 FSH 和升高 E₂ 水平,与治疗前相比,差

异均有显著性(*P* < 0.05);治疗后两组相比,两者改变率差异均有显著性(*P* < 0.05)(表 2)。

表 2 两组联合方案骨疼痛改善情况

组别	<i>n</i>	FSH(IU/L)			E ₂ (pg/ml)		
		治疗前	治疗后	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>P</i>
试验组	41	67.23 ± 7.54	61.35 ± 6.79	<0.05	19.24 ± 5.76	23.74 ± 6.12	<0.05
对照组	36	65.27 ± 6.94	73.37 ± 7.72	<0.05	20.85 ± 6.07	17.41 ± 5.13	>0.05
<i>P</i>		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05	<0.05

经 χ^2 检验,有显著差异,*P* < 0.01

3. 两组对 BMD 影响:治疗 48 周后,试验组能有效降低 BALP、CTX 及 25(OH)D₃ 水平,与对照组相

比,差异均有显著性(*P* < 0.05);治疗后两组相比,两者改变率差异均有显著性(*P* < 0.05)(表 3)。

表 3 两组对 BMD 影响

组别	<i>n</i>	BALP(μg/L)		CTX(ng/L)		25(OH)D ₃ (nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	41	24.47 ± 5.93	20.57 ± 4.86 *	0.84 ± 0.17	0.80 ± 0.28 *	51.19 ± 18.34	56.76 ± 18.32 *
对照组	36	23.28 ± 6.23	27.52 ± 6.43	0.83 ± 0.39	0.88 ± 0.31	53.23 ± 20.04	47.19 ± 17.43
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

* 与治疗前比较,*P* < 0.05

4. 两组对骨转换的影响:治疗 48 周后,试验组能有效降低 MMP-2 及 MMP-9 水平,与治疗前相比,

差异均有显著性($P < 0.05$);治疗后两组相比,两者改变率差异均有显著性($P < 0.05$)(表 4)。

表 4 两组对骨转换的影响

组别	n	MMP-2 (μg/L)			MMP-9 (μg/L)		
		治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P
试验组	41	68.32 ± 6.64	62.57 ± 8.33	<0.05	19.24 ± 5.76	16.74 ± 6.12	<0.05
对照组	36	66.13 ± 7.47	74.00 ± 6.54	<0.05	20.85 ± 6.07	23.41 ± 5.13	<0.05
P		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05	

5. 不良反应及退出原因:共 9 例(10.47%)未完成研究,具体原因如下:试验组退出 5 例(上腹部隐痛不适,烧灼感 3 例,恐癌 2 例)。对照组 4 例(失访 1 例,自动退出 3 例),两组间退出率无显著性差异($P > 0.05$)。退出病例未纳入统计。

讨 论

基质金属蛋白酶(MMPs)是一组含 Zn^{2+} 的能够降解细胞外基质的蛋白酶,通常在中性条件下发挥活性,有 Ca^{2+} 参与时活性最大,广泛存在各种组织中^[1]。MMP-2,9 属Ⅳ型胶原酶,具有降解变性Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型胶原明胶的特异能力,也可切割天然Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅺ型胶原。对纤维结合素、弹性蛋白也有一定作用。成骨细胞可分泌大量 MMP-2,MMP-2 代表成熟成骨细胞的活性^[2]。MMP-9 是破骨细胞的关键酶,代表破骨细胞的活性,在破骨细胞中呈特异表达,可降解细胞外基质,在破骨性吸收中发挥着重要作用^[3]。

围绝经期及绝经后妇女体内雌激素水平急剧下降,激活甲状旁腺激素,骨转换增加,骨吸收和骨形成均增加。MMP-2 变化可反映骨代谢过程,血清 MMP-2 水平随着骨转换的增快而增加。MMP-9 是反映骨吸收和骨重建的关键酶,有学者研究认为绝经后 MMP-9 活性升高,过度降解骨有机质,对绝经后骨质疏松症的形成有重要作用^[4]。本研究显示,应用阿仑磷酸钠及替勃龙治疗后,显著减低 MMP-2、9 水平,对降低骨转换,降低骨折发生率有重要作用。Lai 等^[5]证实阿仑磷酸钠能在转录和翻译水平降低 MMP-2,阿仑磷酸钠作为一种双膦酸盐类药物,具有较强的抗骨吸收作用,是目前治疗围绝经期妇女骨质疏松症的最常用药物之一,能抵抗酶的水解及抑制破骨细胞介导的骨吸收,其不仅可以抑制破骨细胞的活性,也促进破骨细胞凋亡,减少骨吸收和减慢骨丢失的速度。替勃龙在体内代谢成 3 个同分异构体,分别具有雌激素、孕激素和雄激素性质。雌激

素可降低甲状旁腺激素的敏感性,提高 1α 羟化酶活性,促进肠钙吸收和骨形成;促进降钙素分泌,抑制骨吸收。孕激素及雄激素参与了骨量峰值的维持^[6]。骨组织表面覆盖一层成骨细胞和矿化的Ⅰ型胶原屏障,阻止破骨细胞与矿化骨基质接触,当成骨细胞受到促骨吸收因子的刺激后,分泌 MMP-2,从而激活破骨细胞,启动骨吸收。同时 MMP-2 启动骨转换,激活 MMP-9,两者共同降解Ⅰ型胶原以及其他多种骨基质蛋白,造成骨盐丢失,发生骨质疏松^[7]。

已有研究显示,骨转换标志物常在抗骨吸收治疗后 3~6 个月后出现显著下降,而骨密度的改善则相对滞后,早期骨转换标志物的变化与后期骨密度改变相关,血 BALP、CTX 是反映骨代谢活跃程度的重要指标,本研究显示,阿仑磷酸钠配伍替勃龙能有效降低 BALP、CTX 水平,有利于维持骨矿物质密度,减少骨质疏松症的发生^[8]。Watts 等^[9]研究表明阿仑磷酸钠 10mg/d 治疗 3、6 及 12 个月,骨源性碱性磷酸酶水平分别下降 34%、44% 及 43%,提示阿仑磷酸钠能够有效降低骨转换。Choi 等^[10]对 63 例绝经后妇女进行的一项随机、双盲的临床研究提示,应用阿仑磷酸钠治疗 12 周后,与对照组相比,CTX 下降 47.2%,BALP 下降 1.6%,有显著差异。Arabi 等应用替勃龙治疗绝经后妇女 2 年后发现,BMD 显著升高,BALP、CTX 显著下降,能有效降低骨折发生。25(OH) D_3 是钙在体内的维生素 D 在体内的代谢产物,可促进肠道钙转运蛋白的合成和增强肠上皮细胞的钙转运能力。同时,25(OH) D_3 可以预防骨量丢失,改善肌肉力量,调节运动平衡,有效减少跌倒的发生。本研究提示,应用阿仑磷酸钠配伍替勃龙治疗后,患者 25(OH) D_3 水平显著升高。

总之,应用阿仑磷酸钠及替勃龙治疗围绝经期及绝经后妇女骨质疏松症,能降低 MMP-2、9 水平、降低骨代谢及维持 25(OH) D_3 水平均有显著疗效,不良反应发生程度轻,耐受性好,对治疗骨质疏松症有

理论依据和临床意义。

参考文献

- 1 Everts V, Korper W, Hoeben KA, *et al.* Osteoclastic bone degradation and the role of different cysteine proteinases and matrix metalloproteinases; differences between calvaria and long bone [J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(9):1399-1408
 - 2 Song JH, Kim SH, Cho D, *et al.* Enhanced invasiveness of drug-resistant acute myeloid leukemia cells through increased expression of matrix metalloproteinase-2 [J]. Int J Cancer, 2009, 125(5):1074-1081
 - 3 Kuo PT, Lin TP, Liu LC. Penta-O-galloyl-beta-D-glucose suppresses prostate cancer bone metastasis by transcriptionally repressing EGF-induced MMP-9 expression [J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(8):3331-3339
 - 4 Kim MH, Ryu SY, Bae MA, *et al.* Baicalein inhibits osteoclast differentiation and induces mature osteoclast apoptosis [J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(11):3375-3382
 - 5 Lai TJ, Hsu SF, Li TM, *et al.* Alendronate inhibits cell invasion and MMP-2 secretion in human chondrosarcoma cell line [J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(8):1231-1235
 - 6 徐苓. 骨质疏松症新进展 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2008:3-4
 - 7 Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, *et al.* Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis [J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(4):R152
 - 8 Bergmann P, Body JJ, Boonen S, *et al.* Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis; a consensus document of the Belgian Bone Club [J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(1):19-26
 - 9 Watts NB, Jenkins DK, Visor JM, *et al.* Comparison of bone and total Alakine Phosphatase and bone mineral density in post-menopausal osteoporotic women treated with Alendronate [J]. Osteoporos Int, 2001, 12(4):279-288
 - 10 Choi HJ, Im JA, Kim SH. Changes in bone markers after once-weekly low-dose alendronate in postmenopausal women with moderate bone loss [J]. Maturitas, 2008, 60(2):170-176
- (收稿:2011-08-17)
(修回:2011-09-05)

剖宫产后子宫切口妊娠超声造影表现分析

邵亚勤 杨高怡 何 宁 赵 丹 王大力 王玲玲

摘 要 目的 探讨剖宫产后子宫切口妊娠的超声造影表现以及超声造影技术在诊断切口妊娠中的应用价值。**方法** 对10例切口妊娠病例进行常规超声及超声造影检查,总结其超声造影表现。**结果** 10例病例根据超声造影表现可分为孕囊型与不均质团块型。孕囊型(4例)均表现为“面包圈样”结构,病灶周边呈环状增强,病灶内部为无增强;不均质团块型(6例),均表现为不均匀增强,表现为边缘增强(1例)、分隔样增强(1例)、团状增强(4例)。**结论** 切口妊娠类型不同超声造影表现亦不相同,超声造影能为子宫切口妊娠诊断及鉴别诊断提供客观的依据。

关键词 超声检查 造影剂 切口妊娠

Analysis of Contrast-enhanced Ultrasound Technology with Cesarean Scar Pregnancy. Shao Yaqin, Yang Gaoyi, He Ning, Zhao Dan, Wang Dali, Wang Lingling. Department of Ultrasound, Zhejiang Provincial of Integrated Chinese and Western Medicine hospital, Zhejiang 310003, China

Abstract Objective To explore the manifestations and value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) technology in the pregnancy diagnosis with cesarean scarpregnancy (CSP). **Methods** A total of 10 cases clinically diagnosed as the pregnancy with cesarean scar were examined by CEUS. And the performance of CEUS was summarized. **Results** Total of 10 cases were classified by the different ultrasonographic type as embryo sac and heterogeneous. Four cases of the type of embryo sac displayed donut sign which showed a rim-like homogeneous enhancement of the mass and the inside region no enhancement. Six cases showed uneven enhancement of the heterogeneous type. 1 case displayed margin enhancement, 1 case separated enhancement and 4 cases mass enhancement in 6 cases. **Conclusion** The different types of pregnancy with cesarean scar had different manifestations in the contrast-enhanced sonography, which can provide a reliable basis for diagnosis and different diagnosis of the disease.

Key words Ultrasonography; Contrast media; Cesarean scar pregnancy