

间、降低医疗成本。

如果将研究结果中肠内营养组和肠外营养组再次比较两组的差别时,肠内营养组在维持患者体重,恢复白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白水平和改善胆汁淤积,促进胆盐代谢等方面均好于肠外营养组(表 5)。与肠外营养支持治疗方式相比,肠内营养治疗途径更符合正常生理过程,更好地保护肠黏膜屏障和残肝功能^[8,9,14],从而使患者在临床治疗中获益。但从实际

临床工作中出发,HEN 要求胃肠道具有一定功能,患者需要耐受留置鼻肠管带来的咽喉部的刺激,给予肠内营养时部分患者在使用后易引起腹胀、腹痛、恶心和水样便等不适症状,从临床快速康复的角度,绝大多数肝癌肝切除患者在术后可能更适合早期拔除胃管,给予促进胃肠道蠕动的药物和早期进食流质饮食来促进术后整体恢复。

表 5 肠内营养组与肠外营养组

分组	<i>n</i>	出入院平均体重差 (kg)	前白蛋白 (mg/dl)	转铁蛋白 (mg/dl)	白蛋白 (g/dl)	总胆酸 (μmol/L)	总胆红素 (μmol/L)
肠外营养组	147	2.6	9.6	275.1	32.4	12.5	14.2
肠内营养组	65	1.7	12.4	225.7	34.7	8.1	11.9

参考文献

1 胡青钢,郑启昌. 肠内营养对肝功能受损病人术后肠粘膜屏障的影响[J]. 肠外与肠内营养,2002,9(1):1-6

2 王伟,郑燕生,陈荣,等. 低热量肠内营养或肠外营养支持对原发性肝癌术后患者营养和免疫功能影响的比较——附 80 例报告[J]. 新医学,2009,40(3):176-178

3 马楠. 螺旋鼻肠管在肝移植术后肠内营养治疗中的应用[J]. 中国社区医师, 2007,9(14):52

4 顾春林,霍中华,张洪海,等. 低热量营养支持对肝癌术后营养和免疫功能的影响[J]. 肠内与肠外营养,2006,13(3):152-153

5 田伟军,王倩,王鹏志. 早期肠内营养对肝脏“二次打击”的保护作用[J]. 国际外科学杂志,2007,34(2):111-114

6 吴海福,吴肇汉. 肠外营养相关性肝损害的综合治疗[J]. 中国实用外科杂志,2003,23(10):620-621

7 曹景玉,吴力群,卢华军,等. 肝切除术后早期肠内与肠外营养支持对比的前瞻性研究[J]. 中华普通外科杂志,2006,21(2):53-55

8 蒋朱明,曹金铎,蔡东联,等. 肠内或肠外营养对术后患者肝功能、肠通透性、血谷氨酰胺的影响及费用比较(120 例随机、对照、多

中心临床研究)[J]. 中国临床营养杂志,2002,10(1):6-9

9 蒋朱明,王秀荣,韦军民,等. 低氮低热量肠外营养与传统氮热量肠外营养对术后患者血糖、感染相关并发症、住院时间、费用等影响的比较(100 例随机、对照、多中心临床研究)[J]. 中国临床营养杂志, 2003,11(3):179-183

10 张斌,王轩,李增才,等. 早期肠内营养支持治疗对肝移植病人术后恢复的作用[J]. 肠外与肠内营养, 2007,14(4):216-218

11 谢钢,李运景. 全胃肠外营养长期应用引起的肝损害[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(5): 335-338

12 伍晓汀,周勇. 肝癌肝切除的围手术期营养支持[J]. 肝胆外科杂志, 2002,10(5):323-324

13 Richter B,Schmandra TC,Golling M,*et al.* Nutritional support after open liver resection: a systematic review[J]. Dig Surg,2006,23(3): 139-145

14 陈政,仇毓东,周建新,等. 精准肝切除围手术期病人肠内营养治疗的临床研究[J]. 肠外与肠内营养, 2011,18(5):16-18

(收稿日期:2013-12-27)

(修回日期:2014-01-02)

老年髌部骨折术后发生再骨折的风险研究

吕杨训 崔 伟 颜孙芳 贺行文 杨 雷

摘 要 目的 使用双能 X 线骨密度仪(DEXA)监测老年髌部骨折术后健侧髌部骨密度变化情况,并通过 FRAX 系统预测对应时间点健侧髌部及骨质疏松性再骨折风险,以指导临床积极干预。**方法** 2009 年 3 月~2012 年 2 月共收治 132 例老年髌部骨折患者作为实验组,术后患者拒绝服用抗骨质疏松药物。术后 5 天、2 个月、6 个月、9 个月、12 个月分别用双能 X 线骨密度仪

基金项目:浙江省高校十二五“重中之重”学科(外科学)开放基金资助项目(2011GK006)
作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院骨科(吕杨训、崔伟、贺行文、杨雷);325000 浙江省苍南县人民医院(颜孙芳)
通讯作者:杨雷,主任医师,教授,硕士生导师,电子信箱:wyey_yl@hotmail.com

(DEXA)测量健侧髋部骨密度,再通过 FRAX 系统预测健侧髋部及全身再骨折风险,同时设未骨折老年群体 81 例行骨密度检查作为对照组。**结果** 实验组健侧髋部骨折风险、全身骨质疏松性骨折再发风险于术后 9 个月最高,相对于其他时间点具有统计学差异($P < 0.05$);实验组健侧髋、全身骨质疏松性骨折再发风险在术后各个时间点均高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 患者术后健侧髋部骨折风险及全身骨质疏松性骨折再发风险均高于未骨折老年群体,健侧髋部骨折及全身骨质疏松性骨折再发风险于术后 9 个月最高,患者术后应当及时预防骨折再发。

关键词 骨密度 双能 X 线吸收法 骨折危险性评估 临床风险因子

[中图分类号] R68 [文献标识码] A

Risk Assessment of Re-fracture after Osteoporotic Hip Fracture Surgery. Lü Yangxun, Cui Wei, Yan Sunfang, et al. Department of Orthopaedic, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To observe the change of bone density in old patients after hip surgery using the dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). The second fracture risk in the different time was determined by FRAX system, which could be used to guide the active intervention. **Methods** 132 cases with hip fracture were collected. All patients were operated with hip surgery, and rehabilitation exercises was did after surgery. Was detected and followed-up use the dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). The change of bone density in old patients 5days, 2months, 6months, 9months and 12 months after the operation. The risk was determined by FRAX which could predicted the hip fracture and osteoporotic fracture. In this study, 81 persons without fracture were as the control group. **Results** After surgery the risk factors of femoral neck, femur, and the upper femoral were higher than control group($P < 0.05$). The significant difference of risk factors could be observed between hip fracture patients and control group. The risk factors were different after 5days, 2months, 6months, 9months and 12months of surgery, and the risk factors of femoral neck at 9months were higher than other time ($P < 0.05$). The risk factors in femur, or the upper femoral at 12months were higher than other time ($P < 0.05$). **Conclusion** The risk of hip, osteoporotic fracture at 9months were higher than other time.

Key words BMD;DEXA;FRAX;CRFs

骨质疏松是以骨质强度下降,骨量减少和骨组织精细结构的破坏导致骨脆性增加,骨折风险增加为特点的全身骨骼系统性疾病。骨质疏松性骨折术后发生再发骨折的风险较高,虽然骨密度是骨质疏松性骨折重要的预测因子,但不能做出全面而客观的预测。本研究选取髋部骨折老年患者,通过随访患者术后骨密度(BMD)水平,结合其他因素进行交叉分析,使用 FRAX 系统将风险估计进行量化处理,明确患者术后综合情况,预测髋部骨折术后不同时间点健侧髋部及全身骨质疏松性再骨折风险,为预防骨质疏松性再骨折建立理论依据,指导临床干预治疗。

资料与方法

1. 临床资料:选取 2009 年 3 月~2012 年 2 月住院患者,患者均为首次髋部骨折病例。纳入标准为:术前为低能量骨折,患者年龄 60~90 岁,术后患者拒绝使用抗骨质疏松药物。排除标准为:高能量骨折,随访期间发生再骨折。同时从骨密度中心调取 60~90 岁未骨折样本 81 例。人口统计学资料见表 1。

2. 研究方法:患者术后分别于 5 天、2 个月、6 个月、9 个月、12 个月进行随访。根据 FRAX 系统要求,记录年龄、性别、体重、身高、既往病史、父母髋骨骨折病史、目前有无抽烟行为、是否曾服用肾上腺皮质激素、是否罹患风湿性关节炎、继

表 1 人口统计资料(n)

年龄组 (岁)	男性		女性		合计
	骨折组	非骨折组	骨折组	非骨折组	
60~69	28	21	33	22	104
70~79	20	13	18	18	69
80~89	15	4	18	3	40
合计	63	38	69	43	213

发性骨质疏松症、饮酒是否超过 3 个单位等 11 个风险因素,同时记录股骨颈、Ward 三角、大粗隆等部位骨密度变化。收集数据后,使用 FRAX 系统计算出健侧髋及骨质疏松性再骨折风险。

3. 统计学方法:统计数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)记录,使用成组 t 检验及方差分析比较组间差异。重复测量分析比较多水平资料,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. BMD 随时间变化:实验组患者术后各个时间点股骨颈 BMD 均较对照组低($P < 0.01$),实验组患者术后各个时间点股骨粗隆 BMD 均较对照组低($P < 0.01$);实验组患者术后各个时间点股骨颈上部 BMD 均较对照组低($P < 0.01$),可以认为实验组各个部位 BMD 测量值与正常群体 BMD 之间存在统计学差异。实验组患者各部位 BMD 于术后不同时间点存在统计学差异,其中股骨颈 BMD 于术后 9 个月最

低($P < 0.01$), 股骨粗隆 BMD 于术 12 个月最低($P < 0.01$); 股骨颈上部 BMD 于术后 12 个月最低($P <$

表 2 健侧髌部及对照组骨密度 BMD 随时间变化 (mg/cm³)

时间	股骨颈		股骨粗隆		股骨颈上部	
	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组
5 天	0.645 ± 0.049	0.716 ± 0.036	0.558 ± 0.075	0.684 ± 0.038	0.562 ± 0.033	0.681 ± 0.025
2 个月	0.630 ± 0.038	0.708 ± 0.054	0.542 ± 0.082	0.698 ± 0.042	0.557 ± 0.087	0.694 ± 0.026
6 个月	0.618 ± 0.054	0.705 ± 0.046	0.540 ± 0.067	0.688 ± 0.044	0.551 ± 0.097	0.688 ± 0.094
9 个月	0.606 ± 0.076	0.715 ± 0.076	0.538 ± 0.063	0.690 ± 0.076	0.543 ± 0.092	0.679 ± 0.064
12 个月	0.615 ± 0.083	0.721 ± 0.044	0.528 ± 0.038	0.693 ± 0.080	0.537 ± 0.046	0.685 ± 0.097
P	0.001		0.001		0.017	

2. 患者术后健侧髌部骨折及全身骨质疏松性再发骨折风险随术后时间变化情况: 实验组患者术后各个时间点健侧髌部骨折风险系数均较对照组高($P < 0.05$), 实验组患者术后各个时间点骨质疏松性骨折风险系数均较对照组高($P < 0.05$); 表示实验组在各个时间点的再骨折风险均高于未骨折组。实验组患者健侧髌部骨折风险于术后 9 个月最高($P < 0.01$), 骨质疏松性骨折风险于术后 9 个月最高($P < 0.01$), 可以认为实验组患者于术后 9 个月再骨折 FRAX 风险系数最高(图 2 和图 3)。

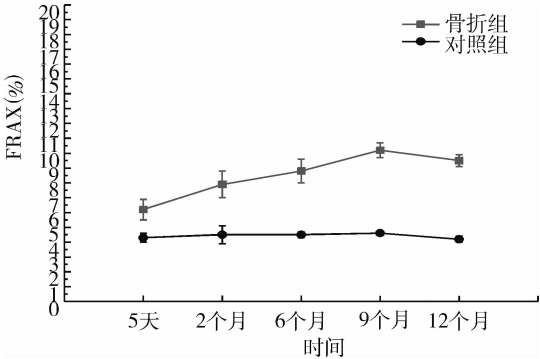


图 2 髌部骨折风险随术后时间变化情况

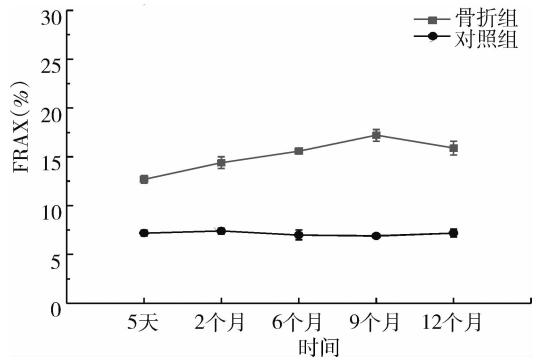


图 3 骨质疏松性骨折风险随术后随时间变化情况

讨 论

据流行病学研究,我国 60 岁以上老年患者骨质疏松发病率在 24.6% 左右,老年患者发生骨折的概率大大高于其他年龄群体^[1~4]。绝经期妇女发生骨质疏松性骨折在发达国家超过乳腺癌发生率 40%, 60 岁的白种人男性患有骨质疏松性骨折的概率接近 25%^[5,6]。骨质疏松患者发生初次骨折后,由于关节功能的恢复程度的限制、手术的打击等原因,造成了骨质疏松的进一步发生,易再次发生骨折。再次骨折与遗传因素也有一定相关性,除去某些容易导致骨折高发的遗传性疾病外,骨质疏松骨折往往表现为家族性多发,具体机制不清^[7]。本研究统计资料初步发现,老年患者其父母、其他家族成员存在骨折病史时自身骨折发病概率增加,并且具有二次骨折高发风险系数,估计可能与遗传因素有关。另外,老年患者常常并发了呼吸、循环系统疾病,大大的增加了再次骨折时手术的风险,因此有必要对骨折疏松性骨折后发生的再次骨折进行监测及评估,并及时的预防。

1996 年 Marshall 等^[8]首次证明了骨质密度与骨质疏松性骨折有密切的关系,并建立了骨质疏松性骨折风险系数。但是骨密度的高低并不能代表骨折风险的高低,有些人除了骨密度较低外,可能没有较大的骨折风险。人群中骨密度还受受试者的其他因素影响(如性别、身高、体重、有无骨折病史,有无风湿病史,有无吸烟、饮酒生活习惯等)。因此,2008 年世界卫生组织推出 FRAX 系统用于评估骨质疏松骨折风险^[9]。此项系统中包含了 11 项临床常见的可导致骨质疏松的重要因素,这些因素之前已经被 WHO 专家广泛研究证实与骨质疏松性骨折的发生具有很强的相关性,此项系统中第 12 项亦为重要参考因素即 DXA 测定的股骨颈中心骨密度参数,这一数学模型能较为全面的评估骨质疏松性骨折风险^[10]。FRAX

结果的意义在于,预测骨质疏松性骨折(脊柱骨折、髌部骨折、肱骨骨折)在10年内的发生概率、10年内髌部骨折发生概率。FRAX系统自从开发之后已经在多个国家进行研究分析,证明该系统可以有效的预测患者骨折发生风险^[11-14]。由于FRAX系统能够克服单纯依靠BMD评估的局限性,同时结合多项风险因素用于全方位评估再发骨折的风险,具有可行性,较高的可信度,对再发骨折有良好的预警作用,因此本研究使用了FRAX系统作为风险评估工具^[10]。

本研究患者样本主要集中在60~69岁,与以往文献报道符合,能够体现老年患者骨质疏松群体的样本分布特点,具备良好的代表性,可以作用群体特点的观察^[13-16]。本研究中,进行了术后12个月的连续骨密度的测定,发现患者术后5天、2个月、6个月、9个月、12个月各个时间点BMD之间存在差异,其中9个月测定值相比其他时间点BMD值最低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术后各个时间点骨密度出现不同的改变,其中以股骨颈在9个月出现较大的低值,提示患者9个月应该注意骨折再发风险。根据FRAX系统评估,患者术后5天、2个月、6个月、9个月、12个月各个时间点髌部骨折及骨质疏松性骨折FRAX风险系数实验组与对照组之间存在统计学差异($P < 0.05$)。实验组患者健侧髌部骨折风险于术后9个月最高($P < 0.01$),骨质疏松性骨折风险于术后9个月最高($P < 0.01$),可以认为实验组患者于术后9个月再骨折FRAX风险系数最高。

结合以往研究,本研究认为BMD、骨折风险在不同时间点结果不同,主要基于以下原因:①患者术后短期内制动,长期卧床休养,6个月内患者主动功能锻炼较少,骨骼受力学环境影响小,成骨细胞不能在重力及肌肉力学影响下刺激细胞增殖,骨骼力学线不能很好的形成,因此导致骨骼生长环境与正常人之间存在差异,使得患者术后在制动及修养阶段全身骨骼生长缓慢,同时出现骨量的丢失,患者持续出现骨骼的骨折风险增加,而后期在12个月时患者饮食、运动等因素增强,可能出现患者的骨骼强度的增加,骨折风险的降低;②卧床原因患者自身骨质不能增强,使得手术后患者自身骨量大量丢失,自身钙质及胶原等成骨成分不能及时得到补充,骨质丢失量大于成骨量,因此表现为患者术后的持续降低,风险持续的增高,这也和BMD的改变具备一致性,后期患者随着自身运动的增加,饮食量增加,老年患者能够自身护理之后出现骨骼强度、骨量的增加,出现骨折再发风险

的改变;③患者在术后半年之内心理及生理可能出现应激,患者心理受手术创伤影响大,老年患者心理康复时间增加,使得患者在术后半年内饮食及运动降低,主观上不能积极配合药物治疗。在半年之后患者进入恢复期后,各种心理状况明显改善,使得患者出现骨折风险的降低。

本研究的主要意义在于:①提醒临床医生患者在术后12个月内甚至更长时间内将发生骨量的丢失,并且应结合12项危险因素尽可能的降低患者再发骨折风险;②患者术后9个月左右应当积极预防骨折的再发,进行有效的骨折风险教育,并且告知患者应当注意的家庭护理事项;③本研究证明FRAX可以很好的进行骨折再发风险的评估,可以将以往临床上针对骨折发生风险的评估进行数量化统计分析,进行有效的量化控制,弥补临床经验评价的不足;④本研究可以用来指导患者术后药物治疗,本研究认为患者术后二次骨折风险对于未骨折的老年群体存在差异,应当术后根据骨密度检查结果适当服用抗骨质疏松药物,增强患者骨质,积极预防二次骨折。

综上所述,应用FRAX作为骨折患者再发风险的评估具有可行性,较高的可信度,可以作为临床术后评价的重要工具。老年患者髌部骨折术后再发骨折的风险较未骨折患者高,术后9个月时髌部骨密度值最低,髌部骨折风险及骨质疏松性骨折风险最高,应积极预防。

参考文献

- 1 沈霖, Sabo D, Ewerbeck V. 全髌关节置换术后假体周围骨密度动态观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2001, 9(3): 1-9
- 2 牟永忠, 严世贵. 骨质疏松性骨折的风险评估[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2009, 24(9): 859-861
- 3 陈建庭, 钟招明. 绝经后妇女骨质疏松性椎体骨折与腰椎骨密度的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(8): 551-552
- 4 巴蕾, 靖立新, 陈素明, 等. 应用FRAX软件进行骨折风险和骨质密度的相关性研究[J]. 医学影像学杂志, 2010, 20(10): 1516-1519
- 5 Ja K, Johnell O, Fau OA, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo[J]. Oste Int, 2000, 11(8): 669-674
- 6 Kiebzak G, Beinart GA, Perser K, et al. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture[J]. Arch Int Med, 2002, 162(19): 2217-2222
- 7 马存义. 骨质疏松患者骨折后再骨折的临床特征研究[J]. 医学信息, 2013, 26(9): 366-367
- 8 Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures[J]. BMJ, 1996, 312(7041): 1254-1259
- 9 Lönnroos E, Kautiainen H, Karppi P, et al. Incidence of second hip

- fractures. A population – based study[J]. *Oste Int*, 2007, 18(9): 1279 – 1285
- 10 Azagra R, Roca G, Encabo G, *et al.* Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX[®] tool in Spain[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2011, 1471 – 2474 (Electronic)
 - 11 Leslie W, Lix L, Langsetmo L, *et al.* Construction of a FRAX[®] model for the assessment of fracture probability in Canada and implications for treatment[J]. *Ost Int*, 2011, 22(3): 817 – 827
 - 12 Cheung E, Bow C, Cheung C, *et al.* Discriminative value of FRAX for fracture prediction in a cohort of Chinese postmenopausal women[J]. *Oste Int*, 2012, 23(3): 871 – 878
 - 13 Kanis J, McCloskey E, Johansson H, *et al.* Case finding for the management of osteoporosis with FRAX[®] —assessment and intervention thresholds for the UK[J]. *Oste Int*, 2008, 19(10): 1395 – 1408
 - 14 Lippuner K, Johansson H, Kanis J, *et al.* FRAX[®] assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland[J]. *Oste Int*, 2010, 21(3): 381 – 389
 - 15 Reider L, Beck T, Hochberg M, *et al.* Women with hip fracture experience greater loss of geometric strength in the contralateral hip during the year following fracture than age – matched controls[J]. *Oste Int*, 2010, 21(5): 741 – 750
 - 16 Kanis J, Johansson H, Odén A, *et al.* The effects of a FRAX[®] revision for the USA[J]. *Oste Int*, 2010, 21(1): 35 – 40

(收稿日期: 2013 – 11 – 12)

(修回日期: 2013 – 11 – 27)

对慢性乙型肝炎及肝硬化患者的核苷(酸)类药物耐药位点的分析

鲍艳婷 郑良达 陈公英 王 洁 周 翔 葛 珂

摘 要 **目的** 研究接受核苷(酸)类似物抗病毒治疗、出现病毒学突破后的慢性乙型肝炎、肝硬化患者血清乙型肝炎病毒(HBV) P 区基因序列突变率、突变形式及用药情况, 为评估病情进展和实施下一步抗病毒治疗方案提供较为全面的信息。**方法** 选取浙江中医药大学附属第六医院 2009 年 3 月 ~ 2012 年 10 月 447 例接受核苷(酸)类似物抗病毒治疗、出现病毒学突破后的慢性乙型肝炎、肝硬化患者为研究对象, 采用基因直接测序法, 对其血清 HBV P 区基因 PCR 扩增产物进行测序, 分析各个耐药位点, 同时搜集相关用药史进行回顾性分析。**结果** 在 447 例病例中存在位点突变者 227 例(50.8%), 共存在 30 种变异形式, 变异形式以 M204I、L180M + M204V、L180M + M204I 三者居多。其余种类复杂多样, 大多以联合突变形式出现; 耐药药物的使用及产生的耐药位点基本一致; 主要的变异位点集中发生在 M204I 和 L180M, 余均较为分散。且经统计分析, 乙型肝炎及肝硬化两总体的突变率有统计学差异。**结论** 对核苷(酸)类似物抗病毒治疗中出现病毒学突破的慢性乙型肝炎及肝硬化患者血清中 HBV P 区基因耐药位点的分析研究对合理用药以及发生耐药后及时调整治疗方案有重要的作用。

关键词 乙型肝炎 HBV 所致肝硬化 核苷类药物 耐药位点

[中图分类号] R512.6 [文献标识码] A

Profile of Hepatitis B Virus Resistance Mutations against Nucleos(t)ide Analogue Treatment in Chronic Hepatitis B (CHB) Patients and HBV – Liver Cirrhosis Patients. Bao Yanting, Zheng Liangda, Chen Gongying, *et al.* Zhejiang University of Chinese Medicine, Zhejiang 310053, China

Abstract Objective To analyze the profile of hepatitis B virus (HBV) resistance mutations against nucleos(t)ide analogues (NAs) treatment in patients with chronic hepatitis B (CHB) or with HBV – liver cirrhosis for more comprehensive information to assess disease progress and to implement further antiviral treatment step. **Methods** A total of 447 patients with chronic hepatitis B or HBV – liver cirrhosis after virological breakthrough against antiviral nucleos(t)ide treatment from the sixth affiliated hospital of Zhejiang Chinese Medical University from March 2009 to October 2012 were selected. we used genes direct sequencing method to analyse their PCR products of serum HBV P gene and the resistant sites and the relevant medical history was reviewed. **Results** We found the mutation rate was 50.8%, and there were 30 kinds of mutation forms in which M204I, L180M + M204V and L180M + M204I were accounting for 32.2%,

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(Y210435)

作者单位: 310053 杭州, 浙江中医药大学(鲍艳婷、郑良达、葛珂); 杭州师范大学附属医院(陈公英、王洁); 浙江中医药大学第六附属医院(周翔)

通讯作者: 陈公英, 电子信箱: chengongying@hotmail.com