

·髋部骨折·

老年髋部骨折患者血清戊糖素、RAGE、sRAGE水平与骨密度的关系

高俊¹ 蔡林秀² 张曦¹ 王娟³ 李春梅³ 胡继红⁴

【摘要】 目的 了解老年髋部骨折患者血清戊糖素、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)和sRAGE水平的状况,探讨这些指标与骨密度(BMD)正常、骨量减少和骨质疏松之间的关系。**方法** 回顾性分析2018年01月至2019年06月,常州市中医医院治疗的老年髋部骨折66例患者,其中女性49例,男性17例,平均年龄(68±9)岁。患者常规检测L₂₋₄节段BMD的T值,依据BMD的T值不同将病例分为三组:骨密度正常组、骨量减少组和骨质疏松组。酶联免疫吸附测定血清戊糖素、RAGE、sRAGE水平,并检测生化指标血碱性磷酸酶(ALP)等的水平。分析血清戊糖素、RAGE、sRAGE水平与腰椎BMD的相关性。**结果** 骨量减少组和骨质疏松组血清戊糖素、RAGE水平显著高于骨密度正常组相比(血清戊糖素三组间方差分析: $F=10.779$, $P=0.000$,骨量减少组与骨质疏松组血清戊糖素LSD两两比较 $P=0.116$,骨量减少组与骨密度正常组血清戊糖素LSD两两比较 $P=0.006$,骨质疏松组与骨密度正常组血清戊糖素LSD两两比较 $P=0.000$;RAGE三组间方差分析 $F=11.331$, $P=0.000$,骨量减少组与骨质疏松组RAGE LSD两两比较 $P=0.057$,骨量减少组与骨密度正常组RAGE LSD两两比较 $P=0.010$,骨质疏松组与骨密度正常组RAGE LSD两两比较 $P=0.000$),骨量减少组和骨质疏松组sRAGE水平显著低于骨密度正常组(sRAGE三组间方差分析 $F=14.211$, $P=0.000$,骨量减少组与骨质疏松组sRAGE LSD两两比较 $P=0.046$,骨量减少组与骨密度正常组sRAGE LSD两两比较 $P=0.003$,骨质疏松组与骨密度正常组sRAGE LSD两两比较 $P=0.000$);血清戊糖素、RAGE水平与腰椎BMD呈负相关性($r=-0.575$, $P=0.000$; $r=-0.446$, $P=0.000$),血清sRAGE水平与腰椎BMD呈正相关性($r=0.618$, $P=0.000$)。**结论** 血清戊糖素、RAGE及sRAGE水平与腰椎BMD之间有显著的相关性,可作为临床骨质疏松症诊断的参考参数,值得临床开展应用。

【关键词】 老年人; 髋骨折; 骨密度; 晚期糖基化终末产物

Correlation between the serum levels of pentosidine, RAGE, sRAGE and bone mineral density in elderly patients with hip fracture Gao Jun¹, Cai Linxiu², Zhang Xi¹, Wang Juan³, Li Chunmei³, Hu Jihong⁴. ¹Department of Orthopaedics, Changzhou Chinese Traditional Medicine Hospital Affiliated to Chinese Traditional Medical University of Nanjing, Changzhou 213003, China; ²School of graduate, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, 210046, China; ³Department of Laboratory Medicine, Changzhou, Chinese Traditional Medicine Hospital Affiliated to Chinese Traditional Medical University of Nanjing, Changzhou 213003, China; ⁴Department of Phase I Clinical Center, Changzhou NO.2 Hospital, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Hu Jihong, Email: 96huji@sina.com

【Abstract】 Objective This study aims to explore the correlation of serum levels of pentosidine, receptor for advanced glycation end-product (RAGE) and soluble receptor for advanced glycation end-product (sRAGE) in elderly patients with hip fractures with their bone mass density (BMD). **Methods** A retrospective analysis was conducted for 66 elderly patients with hip fractures hospitalized in our Department of Orthopedics between January 2018 and June 2019. Dual-energy X-ray absorptiometry was used to measure the

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2021.02.007

基金项目:常州市卫生计生委青年人才科技项目(QN201721)

作者单位:213003 常州市中医医院骨科¹;210046 南京中医药大学研究生院²;213003 常州市中医医院骨科检验科³;213003 常州市第二人民医院I期临床实验中心⁴

通信作者:胡继红, Email: 96huji@sina.com

BMDs of the 2nd-4th lumbar; enzyme-linked immunosorbent assay was adopted to determine the levels of serum pentosidine, RAGE and sRAGE, and automatic biochemical analyzer was utilized to analyze the serum levels of alkaline phosphatase (ALP), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b), osteocalcin (OC), calcium (Ca), and substance P (P). Based on their BMDs, all patients were divided into a normal bone mass group, an osteopenia group, and an osteoporosis group. **Results** Compared with the normal bone mass group, the levels of serum pentosidine and RAGE in osteopenia group and osteoporosis group were significantly higher (Analysis of variance among the three groups of serum pentosidine $F=10.779$, $P=0.000$. There were significant differences between the two groups ($P=0.116$, $P=0.006$, $P=0.000$). Analysis of variance among the three groups of serum pentosidine ($F=11.331$, $P=0.000$). There were significant differences between the two groups ($P=0.057$, $P=0.010$, $P=0.000$). The levels of sRAGE in osteopenia group and osteoporosis group were significantly lower (Analysis of variance among the three groups of serum sRAGE ($F=14.211$, $P=0.000$). There were significant differences between the two groups ($P=0.046$, $P=0.003$, $P=0.000$). There was a significant negative correlation between serum pentosidine level and lumbar BMD ($r=-0.575$, $P=0.000$), a significant negative correlation between serum RAGE level and lumbar BMD ($r=-0.446$, $P=0.000$), and a significant positive correlation between serum sRAGE level and lumbar BMD ($r=0.618$, $P=0.000$). **Conclusion** There is a significant correlation between serum pentosidine, RAGE, sRAGE levels and lumbar BMD, which can be used as a reference parameter for the diagnosis of osteoporosis and is worthy of clinical application.

【Key words】 Aged; Hip fractures; Bone mineral density; AGEs

老年髋部骨折患者多合并骨质疏松,骨质疏松性老年髋部骨折是创伤骨科常见骨折,且随着社会老龄化程度加重,这类骨折发生率越来越高^[1]。老年髋部骨折患者因长期卧床时间导致并发症增加,其死亡风险比同龄人群高3倍^[2]。有研究表明:老年髋部骨折后1个月内约有10%患者死亡,骨折后1年内患者死亡率达30%^[3]。晚期糖基化终末产物(advanced glycation endproducts, AGEs)是体内蛋白质、脂质或核酸等大分子在没有酶参与的情况下,形成的稳定共价加合物,该类产物随着年龄的增加不断在体内积聚,且这个生产和积聚过程是不可避免^[4-5]。戊糖素(pentosidine)是众多AGEs中研究最多、最有代表性的一种。近年来,血清戊糖素及其受体(RAGE、sRAGE等)在骨组织领域的作用日益受到重视,诸多研究认为AGEs参与了许多慢性疾病如老年性痴呆、糖尿病微血管病变和骨质疏松等的发生和发展^[6-8]。

本研究以老年髋部骨折患者为研究对象,观察血清戊糖素、RAGE及sRAGE水平与骨密度(bone mineral density, BMD)等各参数间的相互关系,旨在探索这些指标对老年髋部骨折患者骨量的影响。

资料与方法

一、纳入及排除标准

纳入标准:首次发生髋部骨折患者;年龄 ≥ 60 岁;

临床诊断明确,有详实完整的临床、影像及实验室资料。

排除标准:有影响骨代谢药物治疗史,如抗骨质疏松药物等;伤前因各种原因长期卧床或肢体瘫痪者;有影响骨代谢疾病史,如甲状腺功能亢进、骨转移瘤等;病理性髋部骨折者;糖尿病、库欣综合征患者;不配合治疗者,如精神病患者。

二、一般资料

本研究为回顾性分析,观察时间为2018年1月至2019年6月,患者均为我院骨科住院治疗的髋部骨折患者,共66例(女性49例,男性17例),年龄61~89岁,平均年龄(68 ± 9)岁;骨折部位:股骨粗隆间骨折48例,股骨颈骨折22例。所有纳入者均为伤后1w内入院患者,均为首次发生髋部骨折,入院后第二天完成相关标本采集,均签署知情协议,自愿参与。

三、方法

患者入院即记录体质量、身高,并录入病历系统,导出数据并计算体质量指数(body mass index, BMI)。入院第二天清晨采集全血样品,运用全自动生化分析仪检测血清钙(calcium, Ca)、血清磷(phosphorus, P)、血碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血清骨钙素(osteocalcin, OC)、抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP5b)水平。另取全血样品以1 000 r/min离心15 min,提取血清并储存在80℃用于血清戊糖素、RAGE、sRAGE酶联免疫吸附测定(enzyme linked

immunosorbent assay, ELISA)。戊糖素试剂购自武汉伊艾博科技股份有限公司, RAGE、sRAGE试剂购自上海仁捷生物科技有限公司。所有指标检测操作严格遵照试剂及仪器说明书和南京中医药大学常州附属医院标准化操作程序进行。标本获得均在入组患者知情同意条件下完成, 并经常州市中医医院骨科伦理委员会许可(2018-LL-01)。

骨密度正常组、骨量减少组和骨质疏松组纳入人群一般特征如表1。骨密度正常组24人, 年龄(67±11)岁, 骨量减少组20人, 年龄(68±9)岁, 骨质疏松组22人, 年龄(67±6)岁。年龄、男女构成比、骨折时间、血清ALP、血清Ca、血清P在三组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), BMI、血清TRACP5b、血清OC、血清BMD在三组间比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

四、BMD测定及分组

入院后第二天运用双能X线骨密度仪(MEDILINK, 法国)OSTEOCORE 3完成L₂₋₄椎体BMD的测定, 仪器误差0.2%, 记录BMD的T值, 依据BMD的T值不同将病例分为三组: 骨密度正常组(T值≥-1.0)、骨量减少组(-2.5<T值<-1.0)和骨质疏松组(T≤-2.5)。

五、统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0软件(SPSS公司, 美国), 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料用构成比表示。年龄、BMI、ALP、TRACP5b、OC、戊糖素、RAGE及sRAGE等数据的差异比较采用多组间方

差分析。以戊糖素、RAGE及sRAGE水平为自变量, 腰椎BMD作为因变量, 行Pearson相关性分析, 检验水准 α 值取双侧0.05。

结 果

一、各组戊糖素、RAGE及sRAGE的比较

骨量减少组和骨质疏松组血清戊糖素、RAGE水平显著高于骨密度正常组($P<0.05$), 骨量减少组和骨质疏松组sRAGE水平显著低于骨密度正常组($P<0.05$); 与骨量减少组相比, 骨质疏松组sRAGE水平显著较低($P<0.05$)。(图1~3)

二、各组戊糖素与BMD的相关性分析

以血清中的戊糖素浓度作为自变量, 腰椎的骨密度值为因变量, 进行Pearson相关性分析。结果显示血清戊糖素水平与腰椎骨密度值的相关系数 $r=-0.575$ ($P<0.05$), 两者间呈负相关, 差异有统计学意义。(图4)

三、各组RAGE与BMD的相关性分析

以血清中的RAGE浓度作为自变量, 腰椎的骨密度值为因变量, 进行Pearson相关性分析。结果显示血清RAGE水平与腰椎骨密度值的相关系数 $r=-0.446$ ($P<0.05$), 两者间呈负相关, 差异有统计学意义。(图5)

四、各组sRAGE与BMD的相关性分析

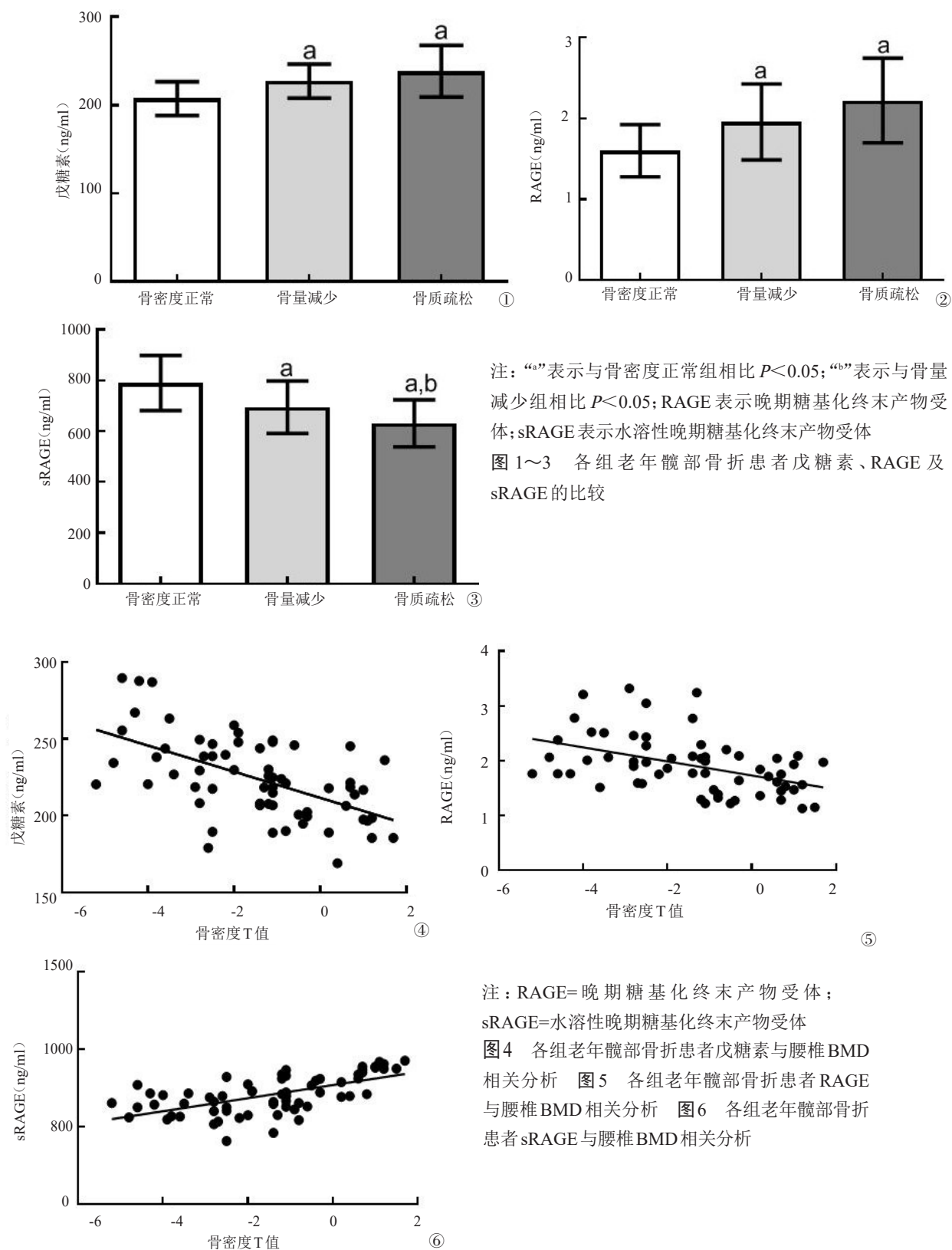
以血清中的sRAGE浓度作为自变量, 腰椎的骨

表1 骨密度正常组、骨量减少组和骨质疏松组老年髋部骨折患者纳入人群一般特征

组别	例数	性别 (例,男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	骨折时间 (天, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	ALP (U/L, $\bar{x} \pm s$)	TRACP5b (ug/L, $\bar{x} \pm s$)
骨密度正常组	24	7/17	67.45±10.63	2.15±0.52	24.14±1.68	64.09±10.43	4.58±1.1
骨量减少组	20	4/16	68.45±8.79	2.09±0.54	24.83±2.15	64.9±9.7	4.98±1.06
骨质疏松组	22	6/16	67.13±5.97	2.19±0.57	26.1±2.38	65.35±9.02	5.52±1.2
F/χ^2 值		0.512	0.144	0.059	5.180	0.010	4.024
P 值		0.767	0.871	0.803	0.012	0.912	0.024

组别	例数	OC(ug/L, $\bar{x} \pm s$)	Ca(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	P(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	BMD(T值, $\bar{x} \pm s$)
骨密度正常组	24	6.4±1.08	2.37±0.06	1.17±0.11	0.38±0.78
骨量减少组	20	5.8±1.45	2.33±0.06	1.18±0.11	-1.4±0.38
骨质疏松组	22	5.59±0.84	2.34±0.07	1.22±0.18	-3.48±0.87
F/χ^2 值		2.156	2.448	0.846	5.182
P 值		0.110	0.086	0.443	0.011

注: BMI表示身体质量指数; ALP表示血清碱性磷酸酶; TRACP5b表示抗酒石酸酸性磷酸酶; OC表示血清骨钙素; Ca表示血清钙; P表示血清磷; BMD表示骨密度



密度值为因变量,进行相关分析(Pearson)。结果显示血清sRAGE水平与腰椎骨密度值的相关系数 $r=0.618(P<0.05)$,两者间呈正相关,差异有统计学意义。(图6)

讨 论

AGEs是体内蛋白质等自由氨基非酶糖化反应形成的产物,主要包括戊糖素、羟甲基赖氨酸等。随

着年龄的增长 AGEs 在正常人体内的表达不可避免的缓慢增加^[9]。戊糖素的积聚多见于如糖尿病等低转化骨病的患者^[10],或见于使用双膦酸盐药物的患者^[11]。因此,为了消除可能影响血清戊糖素水平的因素,本研究将糖尿病患者和使用双膦酸盐药物的患者纳入排除标准。本研究观察到骨量减少组和骨质疏松组患者的戊糖素、RAGE 水平明显高于骨密度正常组,且随着骨量的减少(骨密度正常组/骨量减少组/骨质疏松组),戊糖素、RAGE 水平逐渐升高,骨量减少的过程可能与体内戊糖素的不断积聚有关。RAGE 是目前研究最成熟、最先阐明的细胞膜 AGEs 的受体,其细胞外区与 AGEs 有很强的亲和力,这种结合可将细胞外信号传导至细胞内部,发挥 AGEs-RAGE 信号通路作用^[12]。进一步的相关分析提示,戊糖素、RAGE 水平与腰椎 BMD 之间存在显著性负相关关系,结果提示,骨组织细胞 AGEs-RAGE 信号通路的过度活化可能会降低老年患者的 BMD,从而增加骨质疏松的发病风险。Ohishi 等^[13]研究结果表明,AGEs 的积聚是引起老年性骨质疏松和糖尿病性骨质疏松的重要致病因素。

sRAGE 是 AGEs 的内源分泌型受体,是 RAGE 的一种异构体,由于缺失细胞转导分子结合的胞内段,不能将病理信号传递到胞内,发挥与 RAGE 完全不同的作用^[14]。sRAGE 作为一种“诱饵”受体,与 RAGE 处于竞争关系,阻断 RAGE 与 AGEs 结合,从而阻断 AGEs-RAGE 信号通路,阻断其诱导的细胞信号转导途径,保护效应细胞免受其过度活化导致的不利影响^[15]。诸多研究表明,sRAGE 的表达变化在多种疾病的发生、发展过程中起到积极作用^[14-15]。目前关于 sRAGE 的研究多集中于心血管疾病、神经变性疾病及肿瘤等多种慢性病变,sRAGE 在这些疾病演变过程中的调节作用成为近来关注焦点。

sRAGE 在不同疾病状态下,其表达水平存在较大差异。Thomas 等^[16]观察了成年 I 型糖尿病患者心血管死亡率与 sRAGE 的关系,结果发现高水平的 sRAGE 与心血管死亡率呈正相关。而 Selvin 等^[17]对 1 201 名社区人群的调查,亦发现低水平 sRAGE 与糖尿病、冠心病及全因死亡率有明显相关性。造成 sRAGE 上述差异的原因目前有多种假说,争议较大。本研究中,骨量减少组和骨质疏松组患者的 sRAGE 水平明显低于骨密度正常组,且随着骨量的减少,sRAGE 水平逐渐降低。相关性分析结果提示,sRAGE 水平与腰椎 BMD 之间存在显著性正相

关关系。由此,我们推断随着骨量的减少,即在骨质疏松发病过程中,虽 sRAGE 可与 RAGE 竞争结合 AGEs,但由于体内 AGEs 随着年龄的增加不断生成和积聚,不断消耗了 sRAGE;随着 sRAGE 水平的减少,AGEs-RAGE 信号通路活化,sRAGE 抑制 AGEs-RAGE 信号通路的作用逐渐减弱,导致骨量进一步丢失。这与最近报道的 sRAGE 的表达变化与病情发展成负相关结论相符^[18]。

通过本次研究,我们证明了血清戊糖素、RAGE 及 sRAGE 水平与腰椎 BMD 之间有显著的相关性,可作为临床骨质疏松症诊断的参考参数,值得临床开展应用。此外,考虑发生骨量减少和骨质疏松的多方面因素,本次研究也为进一步研究打下了重要基础。

本研究尚存在几点不足:(1)本研究将糖尿病性骨质疏松性髌部骨折未纳入研究对象中,无法了解糖尿病患者高糖状态对戊糖素、RAGE、sRAGE 水平等指标的影响,以及这些指标与 BMD 之间的关系;(2)本研究下一步需扩大样本量,进行多中心研究,增加同龄无骨折对照病例;(3)BMD 受到种族的影响,而我们的研究人群大部分来自本地区,因此本研究结果不能够总结到所有人群身上;(4)缺乏骨折状态下人体应激反应对血生化、戊糖素、RAGE、sRAGE 等指标干扰的检测。

参 考 文 献

- 1 毛雷音,傅育红,徐颢庭.加速康复理念下高龄髌部骨折围手术期饮食方案的制定及应用研究[J/CD].中华老年骨科与康复电子杂志,2020,6(6):357-363.
- 2 常晓,张保中,翁习生,等.高龄髌部骨折术后院内死亡的危险因素分析[J/CD].中华老年骨科与康复电子杂志,2017,3(1):43-49.
- 3 梁伟,吴斗,赵恩哲,等.皮质厚度在骨质疏松性髌部骨折中的应用研究[J/CD].中华老年骨科与康复电子杂志,2018,4(3):184-188.
- 4 Tanaka K, Yamagata K, Kubo S, et al. Glycolaldehyde-modified advanced glycation end-products inhibit differentiation of human monocytes into osteoclasts via upregulation of IL-10 [J]. Bone, 2019, 128: 115034.
- 5 Thomas CJ, Cleland TP, Sroga GE. Accumulation of carboxymethyl-lysine (CML) in human cortical bone [J]. Bone, 2018, 110: 128-133.
- 6 Choi DH, Lee SM, Lim SA, et al. Feasibility of serum pentosidine level as a potential risk factor for osteoporotic vertebral compression fracture [J]. Asian Spine J, 2018, 12(6): 992-997.
- 7 Tamaki J, Kouda K, Fujita Y, et al. Ratio of endogenous secretory receptor for advanced glycation end products to pentosidine predicts fractures in men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(1): 85-94.
- 8 Shiraki M, Kashiwabara S, Imai T, et al. The association of urinary pentosidine levels with the prevalence of osteoporotic fractures in

- postmenopausal women [J]. *J Bone Miner Metab*, 2019, 37(6): 1067-1074.
- 9 Creecy A, Uppuganti S, Girard MR, et al. The age-related decrease in material properties of BALB/c mouse long bones involves alterations to the extracellular matrix [J]. *Bone*, 2020, 130: 115126.
- 10 Saito M, Fujii K, Mori Y, et al. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats [J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17(10): 1514-1523.
- 11 Allen MR, Gineyts E, Leeming DJ, et al. Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(3): 329-337.
- 12 Plotkin L, Essex AL, Davis HM. RAGE signaling in skeletal biology [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2019, 17(1): 16-25.
- 13 Ohishi T, Fujita T, Suzuki D, et al. Changes of bone mineral density and serum pentosidine during a 27-month follow-up of monthly minodronate in osteoporotic patients [J]. *Endocr Res*, 2017, 42(3): 232-240.
- 14 Prasad K. AGE-RAGE stress play a role in aortic aneurysm: A comprehensive review and novel potential therapeutic target [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2019, 20(4): 201-208.
- 15 Ebert H, Lacruz ME, Kluttig A, et al. Advanced glycation end products and their ratio to soluble receptor are associated with limitations in physical functioning only in women: results from the CARLA cohort [J]. *BMC Geriatr*, 2019, 19(1): 299.
- 16 Thomas MC, Söderlund J, Lehto M, et al. Soluble receptor for AGE (RAGE) is a novel Independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(10): 2669-2677.
- 17 Selvin E, Halushka MK, Rawlings AM, et al. sRAGE and risk of diabetes, cardiovascular disease, and death [J]. *Diabetes*, 2013, 62(6): 2116-2121.
- 18 Galliera E, Marazzi MG, Gazzaruso C, et al. Evaluation of circulating sRAGE in osteoporosis according to BMI, adipokines and fracture risk: a pilot observational study [J]. *Immun Ageing*, 2017, 14: 13.
- (收稿日期:2020-08-06)
(本文编辑:吕红芝)

高俊, 蔡林秀, 张曦, 等. 老年髌部骨折患者血清戊糖素、RAGE、sRAGE水平与骨密度的关系 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2021, 7(2): 105-110.