

研究方案

项目名称: 血清IGF-1和GH作为中国女性绝经后骨质疏松症潜在诊断生物标志物的研究

研究单位: 广州军区广州总医院

本单位项目负责人: 苏海容

承担科室: 中医科

联系电话: 13535366535

参加单位: 广州军区广州总医院

研究年限: 2020年09月- 2025年06月

版本号: V1.0

版本日期: 2020年01月01日

一、研究背景

IGF-1和GH是调节人一生骨平衡的主要因素, 它们决定青春期前骨的生长长度、成熟和最大骨量的获得, 成年后则主要表现为对骨量的维持。但对于IGF-1和GH在PMO发生发展中的具体作用尚有争议, 基于IGF-1和GH在骨代谢中的重要作用和潜在的应用前景, 对IGF-1和GH的研究意义重大, 研究有助于开发新的、有前途的骨质疏松/骨量减少的临床诊断血清标志物。

二、研究目的

本研究为开发用于临床诊断骨质减少/骨质疏松症的新型血清生物标志物提供支持

三、.研究设计

3.1研究对象与方法

3.1.1 研究对象

2015年年9月-2019年6月, 试验: 选择于中国人民解放军南部战区总医院内六科、骨病综合科、干部三科住院女性患者及于体检科体检的各干休所退休女性老干部共345人, 45岁 $\leq$ 所有受试者 <70 岁, 自然绝经 ≥ 1 年, 根据WHO颁布的诊断标准, 分为正常骨量组99例(T 值 $\geq -1.0SD$)、骨量减少组153例($-2.5SD < T$ 值 $< -1.0SD$)及骨质疏松组93例(BMD T 值 $\leq -2.5SD$)。所有入选者同意参加本研究。记录入选者年龄、绝经年限、身高、体重, 计算体重指数 (Body mass index,BMI) =体重/身高²。

3.1.1.1 纳入标准

- ① 符合WHO诊断标准的骨量减少和骨质疏松症患者;
- ②自然绝经 ≥ 1 年, 绝经后致病的患者;
- ③45岁 $\leq$ 年龄 <70 ;
- ④自愿接受调查;

*同时符合以上条件可纳入试验病例。

骨量正常组: 自然绝经 ≥ 1 年, 体检各项指标均正常者包括骨密度、血液学检测)。

3.1.1.2 排除标准

3.1.1.2.1 患有其他影响骨代谢的疾病;

- ① 甲状旁腺功能异常, 甲状腺疾病;
- ②糖尿病;
- ③ 肾上腺疾病及严重肝肾功能不全;
- ④有恶性肿瘤病史;
- ⑤强直性脊柱炎、系统红斑狼疮、类风湿性关节炎等免疫系统疾病;
- ⑥卵巢早衰综合征及卵巢切除;
- ⑦垂体肿瘤及垂体切除术;
- ⑦ 其他: 脊柱结核、关节结核、化脓性关节炎、骨溶解等。

3.1.1.2.2 服用影响骨代谢的药物 (近12个月内)

如糖皮质激素、钙药物、维生素D、双磷酸盐制剂、利尿剂、抗惊厥药、氟化物等。

*存在以上任1条件可排除。

3.1.1.3本试验方案符合1964年赫尔辛基宣言中的伦理学标准, 征得患者及其家属同意并经中国人民解放军南部战区总医院伦理委员会批准。

3.1.2 仪器与试剂

- ①美国GE公司生产的 Lunar Prodigy双能X线(DEX) 骨密度仪 (分析软

件为encoRE2010，版本13.40.038,BMD单位为g/cm²) 。

②相关指标检测工具：采用瑞士罗氏公司Elecsys2010型全自动电化学发光免疫分析仪和配套试剂盒测定，具体方法按北京北方生物技术研究所提供试剂盒说明进行。

③仪器： γ 测量仪、自动洗板机、一次性吸头、精密移液器、标准规格酶标仪及恒温箱等(由中国人民解放军南部战区总医院提供)。

3.1.3 试验方法

3.1.3.1激素水平、骨转换水平和骨生化变量检测

所有受试者于清晨空腹条件下抽取肘部静脉血，送中国人民解放军南部战区总医院检验科进行血清检测，检测指标主要包括GH、IGF-1、25羟维生素D (25-hydroxy vitamin D₃,25(OH)D₃) 、 β -胶原降解产物 (β -Crosslaps, β -CTX) 、I 型原胶原N-端前肽(Procollagen I N-terminal peptide,P I NP) 、甲状旁腺素 (parathyroid hormone,P - TH) 、N端骨钙素 (bone glaprotein,BGP) 、钙 (Ca) ,E₂等指标。待检结果公示后及时记录。检验指标的实验方法和参数如下GH采用鲁米诺电化学发光免疫分析法，IGF-1采用酶联免疫吸附法，化学发光法测定，E₂采用试剂由美国 Beckman公司提供仪器及试剂药盒，血 Ca测定采用邻甲酶酞合酮法，单位 mmol/L， β -CTX,PINP,PTH,BGP及E采用瑞士罗氏公司Elecsys2010型全自动电化学发光免疫分析仪和配套试剂盒测定，试剂盒批号、批内和批间变异系数及单位如下：

	名称	批号	批内变异系数	批间变异系数	单位	
	PTH试剂盒	15909901	<4.5%	<4.5%	ng/ ml	
	PINP 试剂盒	16995569	<6.5%	<6.1%	ug/L	
3.1.3	β -CTX试剂盒	16166789	<4.3%	<5.8%	ug/L	.1 骨
密度	BGP 试剂盒	16991401	<3.4%	<4.5%	ug/L	检测
	25(OH)D ₃ 试剂盒	16995474	<10%	<10%	ng/mL	采 用
美 国	E ₂ 试剂盒	1699327	<8%	<10%	pmol/L	GE 公
司 生						产 的

Lunar Prodigy双能X线 (DEX)骨密度仪。在整个试验中所有受试者骨密度均由中国人民解放军南部战区总医院核医学科专业技术人员操作，每次操作前均进行质控假体扫描，合格后方行检测，变异系数(CV)=0.040%(允许范围±1.5%)，单位为g/cm²。测量部位：腰椎(L_{1~4})、左侧股骨颈及股骨颈上端的

骨密度。扫描股骨颈采用双下肢屈膝位,扫描腰椎(L14)采用平仰卧位进行正位骨扫描。

3.1.4 统计学处理

统计分析采用SPSS 20统计软件, $P < 0.05$ 表示差异具统计学意义。符合正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布采用中位数(四分位数间距)表示。One-sample Kolmogorov-Smirnov test对受试者的年龄、绝经年限、BMI、血清GH、IGF-1、 E_2 、 β -CTX、PI NP、PTH、BGP、Ca、25(OH)D α_1 、各部位的骨密度及其T值进行正态性和方差齐性检测,符合正态分布用 one-Way ANOVA 和 Boferoni (两组以上间比较)对均数比较。不符合正态分布用 Kruskal-Wallis test (两组以上间比较)对中组间位数进行比较。Pearson 或 Spearman相关分析血清GH 与 IGF-1 与受试者基线指标(年龄、绝经年限、BMI),其他血清指标(E_2 、 β -CTX、PI NP、PTH、BGP、Ca、25(OH)D α_1)及骨相关变量(腰椎(L14) BMD、腰椎(L14) BMDT-score、股骨颈BMD、股骨颈BMD T-score、股骨上端BMD、股骨上端BMD T-score)之间的相关性。采用受试者操作特性(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 IGF-1 及GH 截断值与骨质疏松/骨量减少诊断之间的关系。

四、保护受试者的隐私

受试者在研究期间的全部数据都会录入计算机保密储存并分析,必要时有关机构可能对记录进行审核,以证实数据的真实、准确、完整性,研究所得资料也可能发表于学术性杂志,但受试者姓名将不会公布,受试者的隐私将予保密。

一般情况下,仅研究者、研究主管部门、伦理审查委员会可查看受试者的相关信息。在特殊情况下,某些人员可能会看到某受试者的遗传数据和个人识别码

五、试验相关的伦理学

1.伦理遵循:本研究遵循《赫尔辛基宣言》及我国《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》。

2.研究对受试者的风险不超过最小的风险,申请豁免知情同意。