

患儿接受强的松治疗前后 骨代谢指标的改变

赵丹慧 薛延 贾维维 张海文 陈文利 金玉

摘要 本研究对30名使用强的松治疗的患儿治疗前及治疗6个月时的骨代谢指标尿 Crosslaps/Cr、NTX/Cr、Hop-Cr 及血清 25-OHD 进行了比较。同时测定了13名患儿治疗前后的骨密度,并将4种治疗指标与正常儿童进行了比较。结果表明:(1)尿 Crosslaps/Cr、NTX/Cr、是继发性骨量丢失的敏感指标;(2)强的松有促进骨吸收的作用;(3)骨吸收生化指标的改变先于骨密度的改变。

关键词:骨代谢的生化指标 强的松 肾病及其他免疫性疾病

Changes of bone metabolic markers in children treated with prednisone

Zhao Danhui, Xue Yan, Jia Weiwei, Zhang Haiwen, Chen Wenli

(Dept. of Biochemistry, Beijing Ji Shui Tan Hospital, Beijing 100035, China)

Jin Yu (Dept. of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Beijing Medical University, Beijing 100034, China)

Abstract: Four bone biochemical markers in urine and blood were studied in 30 children with nephrotic syndrome and other immune diseases. Urine Crosslaps/Cr, NTX/Cr, Hop/Cr ratios and serum levels of 25-OHD were measured before and after treatment with prednisone. BMD were measured in thirteen of them. The results indicate that the ratios of Crosslaps/Cr and NTX/Cr are sensitive markers of bone resorption for monitoring secondary bone loss; prednisone can promote bone resorption; the changes in markers of bone resorption are earlier than that in BMD.

Key words: Bone biochemical markers Prednisone Nephrotic syndrome Immune diseases

骨 I 型胶原占骨有机质的 90% 以上,其降解产物为小分子肽碎片,并随尿排出体外,是骨吸收和骨转换的特异性指标^[1]。本研究对 30 名 5~13 岁使用强的松治疗前后的患儿的四种骨代谢指标水平的改变进行了比较及评价,包括反应骨吸收的尿 I 型交原交联 C 末端肽 (Crosslaps), I 型胶原交联 N 末端肽 (NTX), 尿羟脯氨酸 (Hop), 和反映 V_D 营养状态的血清 25 羟基维生素 D (25-OHD), 其中尿 Crosslaps 及 NTX 为 I 型胶原的特异性骨吸收指标。同时测定了其中 13 例患儿治疗前后的骨密度值。其目的在于探讨反映激素强的松引起的骨代谢改变的敏感指标。

1 材料及方法

1.1 研究对象

患儿:本研究选择了 30 例使用强的松治疗的肾病及免疫性疾病患儿。其中肾病综合征 20 例;过敏性紫癜 2 例、血小板减少性紫癜 2 例、系统红斑狼疮 2 例、风湿及类风湿各 2 例。男女各 15 例。年龄为 5~14 岁之间,平均年龄 9.4 ± 3.2 岁。分别于激素治疗前及使用激素 6 个月时测定空腹尿 NTX/Cr、Crosslaps/Cr、Hop/Cr 的比值;血清 25-OHD 含量。同时测定了 13 例患儿治疗前后骨密度的变化。强的松用量:治疗开始时 1.3mg/kg 体重,然后逐渐减量,至 6 个月时为 0.5~0.8mg/kg 体重,分别于治疗前及 6 个月时收集空腹第二次晨尿及血样,将血清及尿样放 -20℃ 保存。

作者单位:100035,北京积水潭医院创伤骨科研究所生化研究室(赵丹慧 薛延 贾维维 张海文 陈文利),北京医科大学附属第一医院儿科(金玉)

正常对照组:收集了 43 例北京地区的健康儿童尿样,受试者肝肾功能正常,年龄 7~14 岁,平均 9.6 ± 1.9 岁,男 24 例,女 19 例。

1.2 方法

1.2.1 尿 NTX 采用美国 OSTEEX 公司提供的 ELISA 试剂盒,批内、批间 CV 分别为 2.2% 和 11.0%。单位以 pmolBCE/ μ mol Cr 表示。

1.2.2 尿 Crosslaps 采用丹麦 OSTEOME-TER A/S RODOVRE 公司提供的 ELISA 试剂盒。批内、批间 CV 分别为 8.44% 和 10.60%。单位以 μ g/mmolCr 表示。

1.2.3 尿 Hop 测定采用 Gordeladze 方法。用 721 分光光度计测定,批内批间 CV 为 4.5% 和 8.3%。单位以 mg/gCr 表示。

1.2.4 尿肌酐(Cr)用苦味酸法,批内批间 CV 分别为 1.48%、13.2%。其值用于校正上述 3 种尿指标。单位根据不同测定指标以 mmol, μ mol 及 g 表示。

1.2.5 血清 25-OHD 采用竞争蛋白结合技术,批内批间 CV 分别为 9.1% 和 10.8%,单位以 ng/ml 表示。

1.3 骨密度测定:采用国产单光子骨密度仪。

1.4 统计学处理:采用同体比较 t 检验,均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 强的松治疗前后四种生化指标的变化见附表。

附表 治疗前后四种生化指标的变化

| 指 标 | 对照组 | 治疗前 | 治疗后 |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|
| 尿 Crosslaps/Cr (μ g/ mmolCr) | 817.45 \pm 90.11 Δ | 296.1 \pm 42.0* | 451.0 \pm 85.8 |
| 尿 NTX/Cr (pmolBCE/ μ molCr) | 365.4 \pm 65.4 Δ | 208.7 \pm 29.1* | 353.9 \pm 64.6 |
| 尿 Hop/Cr(mg/g [†]) | 150 \pm 7.3 Δ | 59.36 \pm 13.9* | 74.4 \pm 16.2 |
| 血 25-OHD(ng/ml) | 19.3 \pm 4.9 Δ | 7.1 \pm 1.3* | 8.1 \pm 1.1 |

注: Δ 治疗前患儿与对照组比较 t 检验,四种指标均为 $P < 0.05$; * 治疗前后比较 t 检验; Crosslaps/Cr: $P < 0.05$; NTX/Cr: $P < 0.05$; Hop/Cr: $P > 0.05$; 25-OHD: $P > 0.05$

由表可见,治疗后 6 个月 Crosslap/Cr 及

NTX/Cr 都有明显上升,尿 Crosslaps/Cr 与 NTX/Cr 治疗前后有显著差异; Hop/Cr 及 25-OHD 治疗前后无显著性变化。

2.2 尿 Crosslaps/Cr、NTX/Cr、Hop/Cr 及血 25-OHD 使用强的松治疗后上升的百分比,以治疗前值为 100%。治疗后 Crosslaps/Cr 上升 67.6%, NTX/Cr 上升 42.7%、Hop 上升 29.3%,血 25-OHD 无明显变化。

2.3 尿 Crosslaps/Cr、NTX/Cr、Hop/Cr 及血 25-OHD 治疗前后与对照组之间的比较见表。四种指标治疗前的值均明显低于对照组的值 ($P < 0.05$)。

2.4 13 例患儿治疗前后骨密度的变化:治疗前 0.34 ± 0.048 g/cm²; 治疗后 0.32 ± 0.057 g/cm², $P > 0.05$ 。治疗前后无明显改变。

3 讨论

骨代谢的过程是不断更新的过程。包括通过骨吸收排除旧骨及骨形成来建造新骨。骨重建的情况可以通过测定骨转换的生化指标而直接测得^[2]。尿钙及尿羟脯氨酸在一定程度上都可以反映骨吸收的状况并已在临床上应用多年,但二者都不是骨代谢的特异性指标。I 型胶原占骨有机质的 90% 以上,并首先在骨中合成,是骨代谢的特异性指标。骨吸收增强是骨丢失增加的直接因素。目前人们已建立了几种测定 I 型胶原的指标,包括 PYD、DPYD、NTX、Crosslaps 等。这些指标可以相对准确特异地反映骨吸收的情况。有研究表明,这是绝经后骨质疏松使用雌激素替代疗法过程中评价骨吸收变化的敏感指标^[1,3,4]。但这些指标对于临床上继发性代谢骨病,如使用激素治疗引起的骨质疏松是否敏感尚较少报道。

Crosslaps 是骨 I 型胶原 α 链的 C 末端肽; NTX 是骨 I 型胶原成熟交联蛋白中的低分子 N 末端肽。二者存在于成熟的骨胶原中。当破骨细胞活性增强时骨吸收增加,骨基质溶解释放 I 型胶原蛋白,此蛋白经肝脏分解为吡啶交联后即不再被组织重新利用而经肾脏排除体外。由于骨是产生 NTX 及 Crosslaps 的唯一场

所,并经尿排出,其在尿中的含量不受体内其它胶原代谢产物的影响,因此是反映骨吸收状态的特异而敏感的指标^[5]。

临床研究早已证实,糖皮质激素治疗的患者可产生继发性骨质疏松。但对于长期接受糖皮质激素治疗产生骨丢失的确切时间目前尚不清楚。对于糖皮质激素引起骨质疏松的诊断目前主要采用光子吸收骨密度测量、骨代谢生化指标,X线摄片及骨组织学进行综合分析。血尿中矿物质及骨胶原的变化先于骨密度及X线的变化。本研究测定了30例强的松治疗半年的患儿4种骨代谢指标的变化。表明在治疗6个月时,尿NTX/Cr与Crosslaps/Cr和治疗前相比有明显升高(二者均为 $P < 0.05$),而Hop/Cr、25-OHD及13例患儿的骨密度在治疗前后都没有明显改变($P > 0.05$)。治疗前后两组的偏差所计算的 t 值由高到低依次为:NTX/Cr $2.72 >$ Crosslaps/Cr $2.06 >$ Hop/Cr $1.14 >$ 25-OHD 0.34 (附表)。从治疗前后指标变化的百分比看:尿Crosslaps/Cr上升了67.6%、NTX/Cr上升了47.2%、Hop/Cr上升了29.3%、血25-OHD无明显变化。这反映了强的松对骨的主要作用机制是促进骨吸收,但骨密度治疗前后无明显变化($P > 0.05$)。由此我们认为:使用强的松治疗时,骨吸收生化监测指标的敏感性依次为:NTX/Cr $>$ Crosslaps/Cr $>$ Hop/Cr; I型胶原的改变有可能比骨密度的变化更为即时敏感,先于骨密度的改变。因此尿中反映骨形成及骨吸收代谢变化的生化指标对于判定早期骨代谢的变化具有重要的临床价值。25OHD主要反映 V_D 的营养状态。本研究患儿血清中25-OHD水平在治疗前后未发生显著变化,说明强的松治疗对 V_D 营养状态无明显影响。

我们将患儿治疗前后的结果与对照组结果相比较发现,该四种指标在治疗前均明显低于正常儿童(附表)。肾病综合征及其他免疫性疾病时, V_D 营养状态低下,血中25-OHD浓度降

低已基本得到证实^[6]。有人报道成人肾病时胶原代谢产物高于或等于同龄正常人^[7];在我们的结果中,小儿肾病及免疫性疾病患者却出现了无论是特异性(NTX,Crosslaps)还是非特异性(Hop)骨吸收指标均明显低于正常儿童的现象。由于例数较少,因此其下降机制有待于今后进一步探讨。

综上所述,(1) I型胶原特异性的骨吸收指标尿Crosslaps/Cr、NTX/Cr是强的松引起的继发性骨丢失较为敏感的监测指标。(2)使用强的松治疗6个月时,尿NTX/Cr、Crosslaps/Cr均明显增高($P < 0.05$),证明强的松的主要作用可能是促进骨吸收,肾病及免疫性疾病患儿处于 V_D 低下状态,因此在使用时应注意补充钙剂和 V_D ,特别是适当应用抑制骨吸收的药物。(3)强的松对 V_D 的营养状态无明显影响。(4)骨吸收生化指标的改变先于骨密度的改变。

参 考 文 献

- 1 Bonde M, Qvist P, Flodellus C, et al. Application of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (Crosslaps™)-follow up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J Clin. Endocrinol Metab.* 180(3):864
- 2 Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, methodology and clinical use in osteoporosis. *Am J med.* 1991(Suppl 5B):95S.
- 3 Seyedin SM, Kung VT, Daniloff YN, et al. Immunoassay for urinary pyridinoline, the new marker of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 1993, 8: 635.
- 4 Risteli J, Niemi S, Elomaa T, et al. Bone resorption assay based on a peptidase liberated during type I collagen degradation [Abstract 637]. *J Bone Miner Res.* 1991, 6 (Suppl 1):S251.
- 5 Hanson DA, Weis MAE, Bollen A-M, et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res.* 1992, 7: 1251.
- 6 薛延, 祝怒德, 李文菁等. 血清代谢产物与肾脏疾病的关系. *中华内分泌代谢杂志*, 1991, 7(2): 84.
- 7 薛延, 贾维维, 董洁英等. 尿中胶原吡啶交联与代谢性骨病的诊断和治疗. 刘忠厚主编: *骨质疏松的研究与防治*. 北京: 化工出版社, 1994: 312~316.