

多发性骨髓瘤骨代谢指标的改变

张国英 李银水 薛延 何玉香

摘要 本文测定了 10 例多发性骨髓瘤患者的血钙、磷、AKP、BGP、24 小时尿 HOP 及腰椎 2~4 正位 BMD, 并且经化疗完全缓解后再次复查。结果(1)多发性骨髓瘤患者血 Ca、P、AKP 与正常对照无显著差异, 化疗前后也无显著差异。(2)血 BGP 低于正常对照, 24 小时尿 HOP 高于正常对照, 化疗后 BGP 增高, HOP 下降。(3)BMD 改变: 10 例患者中有 3 例骨量减低, 6 例骨质疏松, 化疗后 BMD 有所增加。因此, 血 BGP、尿 HOP 和 BMD 对观察多发性骨髓瘤治疗效果有一定的临床指导意义。还初步探讨了破骨细胞因子对骨质破坏的机理。

关键词 多发性骨髓瘤 骨钙素 羟脯氨酸 骨密度

Changes of bone metabolic markers in patients with multiple myeloma

Zhang Guoying, Li Yinsui, Xue Yan and He Yuxiang

Department of Internal Medicine, Ji Shui Tan Hospital, Beijing 100035, China

Abstract The levels of serum Ca, P, AKP, BGP, and 24 hour urine HOP and lumbar spine BMD were determined in 10 patients with multiple myeloma (MM). The results demonstrated that the levels of serum Ca, P, AKP were normal before and after chemotherapy of MM. The level of serum BGP in the patients before treatment was lower than that in normal controls; the level of serum BGP in the patients after treatment increased. The 24 hour urine HOP in the patients before treatment was higher than that in normals while that in the patients after treatment decreased. Of the 10 patients 3 had osteopenia and 6 had osteoporosis. BMD was increased in 9 patients after treatment. The level of serum BGP, 24 hour urine HOP and lumbar spine BMD are useful to evaluate the bone lesions in MM. The mechanism of osteoclastic activating factors (OAF) for osteolysis in patients with MM is discussed.

Key words Multiple myeloma Osteocalcin Hydroxyproline Bone mineral density

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma MM)是骨髓内单一浆细胞株异常增生的一种恶性肿瘤。以中老年多见。本文对 10 例多发性骨髓瘤患者测定了血钙、磷、AKP、骨钙素(BGP), 24 小时尿羟脯氨酸(HOP)及骨密度(BMD)等骨代谢指标, 现报道如下。

1 材料与方

1.1 对象及诊断标准

1.1.1 患者: 10 例为男性住院患者, 年龄 35~67 岁, 平均年龄为 50.6 岁; 其中 IgG 型 6 例,

轻链型 3 例, IgD 型 1 例, 均不伴有肝、肾功能损害及感染, 经化疗后达到完全缓解。

正常对照组: 为年龄相匹配的健康男性。

1.1.2 诊断及缓解标准: 依据武永吉的标准^[1]

诊断标准: (1)血清中有 M 蛋白或血及尿中有单克隆轻链; (2)骨髓中浆细胞(瘤细胞) 15%; (3)多发性溶骨病变。具有上述 3 项中 2 项可以诊断 MM。

缓解标准: 以 M 蛋白为准, 即血清 M 蛋白或尿样一周蛋白减少 50% 为有效, 血清 M 蛋白减少 75% 以上或尿样一周蛋白减少 100% 以上为完全缓解。

1.2 方法

1.2.1 血钙、磷、AKP 测定: 采用 MTB 比色

作者单位: 100035 北京积水潭医院内科(张国英、李银水); 北京创伤骨科研究所生化室(薛延)、免疫室(何玉香)

法、钼酸铵显示法及连续监测法。

1.2.2 血 BGP 的测定:采用我院放免室建立骨钙素测定的方法,批内批间 CV 分别为 2.5% 和 10%。

1.2.3 24 小时尿 HOP 测定:采用氯胺 T 法,批内批间 CV 为 4.5% 和 8.3%。

1.2.4 BMD 测定:采用美国 Norland 公司 XR-26 型双能 X 射线骨密度仪 (DEXA),其准确性 0.5%~1%,精密度 1%~2.5%,测定患者腰椎 2~4 正位 BMD。BMD 低于同性别健康人峰值的 1~2.5s 为骨量减低,低于 2.5s 为骨质疏松^[2]。

1.2.5 统计方法:血钙、磷、AKP、BGP 及 24 小时尿 HOP 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验方法;骨量减低、骨质疏松计算发生百分率。

2 结果

2.1 血清钙、磷、AKP、BGP 和 24 小时尿 HOP 水平的比较(见附表)。

MM 患者血清钙、磷、AKP 与对照组比差异无显著性,并且治疗前后也无差异。

MM 患者血清 BGP,治疗前低于对照组 ($P < 0.01$),治疗后明显升高 ($P < 0.01$)。

附表 血清钙、磷、AKP、BGP 和 24 小时尿 HOP 的测定 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 n=20	治疗前 n=10	治疗后 n=10
Ca (mmol/L)	2.30 ± 0.21	2.41 ± 0.26	1.76 ± 0.06
P (mmol/L)	1.80 ± 0.30	1.17 ± 0.21	1.31 ± 0.22
AKP (IU/L)	57.33 ± 20.15	52.13 ± 18.47	61.51 ± 13.29
BGP (ng/ml)	13.67 ± 4.42	3.31 ± 2.87*	16.79 ± 11.81**
HOP (mg/24h)	18.80 ± 5.30	50.49 ± 23.5*	25.10 ± 12.61**

注 * 与对照组比较 $P < 0.01$ - * 治疗后与治疗前比较 $P < 0.01$

MM 患者 24 小时尿 HOP,治疗前高于对照组 ($P < 0.01$),治疗后明显降低 ($P < 0.01$)。

2.2 腰椎 2~4 正位 BMD 可见:10 例患者中 30% 发生骨量减低 (3/10),60% 发生骨质疏松

(6/10),共计 90% (9/10) 的患者有骨量丢失。经化疗完全缓解后复查,BMD 增加 1.78%~7.45%。

3 讨论

3.1 多发性骨髓瘤是浆细胞异常增生的恶性肿瘤,骨髓内有大量异常浆细胞(或称骨髓瘤细胞)增殖,分泌钙移动物质,即破骨细胞活动因子,引起溶骨性破坏,同时抑制成骨细胞,造成骨质疏松及局限性骨质破坏。BGP 是由成骨细胞合成、分泌的,反映骨转换的一项特异生化指标,以往报道^[3]多发性骨髓瘤患者的血浆 BGP 是减低的,与病情有明显相关性,与血钙水平没有关系,并且提出 BGP 是预测 MM 患者生存的一个指标。但也有学者认为^[4],BGP 是反映成骨细胞功能的敏感指标,而不能作为反映 MM 活动和进展的指标。从我们对 10 例 MM 患者测定的 BGP 结果看出,化疗前血 BGP 低于对照组,经过化疗达到完全缓解时血 BGP 增高,治疗前后有显著差异,提示 MM 患者经过治疗,成骨细胞功能有所改善。HOP 是机体内胶原组织的主要成分之一,它已成为衡量人体或其他有机体胶原组织代谢和骨吸收的重要指标。尽管有人认为^[5]骨髓瘤患者的骨丢失除由于大量恶性浆细胞浸润使骨形成减低外,主要是破骨细胞再吸收作用增加,尿 HOP 是 MM 患者骨代谢不敏感的指标。但是我们所测的 MM 患者 24 小时尿 HOP 排出高于对照组,也能在一定程度上反映了患 MM 时,骨吸收较正常人增加。化疗后尿 HOP 减低,提示骨吸收有所减弱。因此我们以为血 BGP 和 HOP 可做为观察 MM 患者治疗前后骨代谢状况的指标。

3.2 MM 患者骨质表现是多种多样的。Scutellari 对 237 例 MM 患者的分析认为^[6],骨骼表现最常见的是骨质溶解改变,其次是骨质疏松,尤其是在脊椎。骨密度可以揭示 MM 患者骨病具有独特表现的骨质疏松,它与年龄没有相关性。还有人提出对于 MM 患者的骨状态,BMD 是评价治疗效果的一个有用的方法^[7]。我们对 10 例 MM 患者测定了腰椎 2~4

正位 BMD, 其中共有 9 例有不同程度的骨量减低(包括骨质疏松), 并且经过化疗达到完全缓解后, BMD 较前有所增加, 由此可见, BMD 是检测 MM 患者骨量丢失的一个有用的指标^[1]。MM 的 BMD 减低与破骨细胞活动因子(OAF)有关, OAF 包括淋巴毒素, IL-1, 肿瘤坏死因子等。人们在研究 IL-1 对骨改建的作用机制时发现, IL-1 抑制成骨细胞的胶原合成, 增强胶原酶及 stromelysin 的基因表达, 刺激破骨细胞的骨吸收^[9]。因此 MM 患者的骨丢失与恶性浆细胞的浸润使成骨细胞功能减退, 破骨细胞的骨吸收增强有关。

作者对 MM 患者的血钙、磷、AKP 也进行了测定, 其结果与正常对照无显著差异, 所以, 对 MM 患者应全面检查骨代谢的指标, 尤其是在判断治疗效果时, 血浆 BGP、24 小时 HOP 及骨密度测定有一定的临床指导价值。由于病例仅 10 例, 虽然能在一定程度上反应 MM 患者骨代谢的变化, 但还需要进一步观察。

参 考 文 献

1 武永吉. 多发性骨髓瘤. 见: 方斯, 主编. 现代内科学. 上

- 卷, 第一版. 北京: 人民军医出版社, 1995, 2292-2299.
- 2 Kinos JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, 9(8): 1137.
- 3 Carlson K, Jönghall S, Simonsson B, et al. Serum osteocalcin concentrations in patients with multiple myeloma: correlation with disease stage and survival. *J Intern Med*, 1992, 231(2): 133.
- 4 Meunier C, Le-Loet X, Basuyau JP, et al. Osteocalcin is not a marker of progress in multiple myeloma. Le Groupe d'Etude et de recherche sur le Myelome (GERM). *Eur J Haematol*, 1996, 56(1-2): 30.
- 5 Taube T, Beneton MN, McCloskey EV, et al. Abnormal bone remodelling in patients with myelomatosis and normal biochemical indices of bone resorption. *Eur J Haematol*, 1992, 49(4): 192.
- 6 Scutellari PN, Orzincolo C, Bagni B, et al. Bone disease in multiple myeloma. A study of 237 cases. *Radiol Med Torino*, 1992, 83(5): 542.
- 7 Mariette X, Khalifa P, Ravaud P, et al. Bone densitometry in patients with multiple myeloma. *Am J Med*, 1992, 93(5): 595.
- 8 Umeda M, Takata M. Bone lesions in multiple myeloma. *Nippon Rinsho*, 1995, 53(3): 678.
- 9 郭华章, 刘建, 胡蕴玉. 细胞因子在骨质疏松症发病机制中的作用. *中国骨质疏松杂志*, 1996, 2(2): 83.

(上接第 27 页)

月龄雌性大鼠手术切除卵巢后造成的高转换型骨质疏松模型, 血清骨钙素水平及酸性磷酸酶活性均明显升高是此模型的明显特征, 前者说明骨高转换率, 后者表示骨吸收活性。尿钙和尿羟脯氨酸总量增高能说明骨丧失情况, 骨矿物质及骨密度显著下降表明骨质疏松模型成立。

参 考 文 献

- 1 Kalu DN, Hardin RR. Evaluation of the pathogenesis of skeletal changes in ovariectomized rats. *Endocrinol*, 1981; 115: 507.
- 2 Tabuchi C, Simmons DJ, Faust A, et al. Bone defect in ovariectomized rats. *J Clin Invest*, 1986, 78: 633.
- 3 上海市医学化验所. 临床生化检验(1). 上海科学技术出版社, 1979; 109, 222.
- 4 Stegmann H, Lin CC, Hardin RR, et al. Determination of

hydroxyproline. *Clin Chem Acta* 1966; 18: 267.

- 5 Kalu DN, Sivalier RR. The aged rat model of ovarian hormone deficiency bone loss. *Endocrinology*, 1969, 124: 7.
- 6 Eriksen EF. Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis. Quantitative assessment of rates of formation, resorption and bone loss at tissue level. *J Bone Min Res*, 1990, 5: 311.
- 7 Price PA, Parthemore JC, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. *J Clin Invest*, 1980, 66: 878.
- 8 刘忠厚. 骨质疏松症. 北京: 化学工业出版社, 1992: 175.
- 9 Euffenburger T. Bone remodeling and calcium metabolism: A correlated histomorphometric, calcium kinetic, and biochemical study in patients with osteoporosis and Paget's disease. *Metabolism*, 1977, 26: 589.
- 10 沈霖, 杜靖远, 杨家玉, 等. 补肾密骨液对实验性骨质疏松的影响. *中医正骨*, 199, 16(4): 3.