

尿脱氧吡啶酚可作为妊娠性骨量减少的敏感生化指标

郭永忠 张峰 齐心亮

摘要 目的 探讨尿脱氧吡啶酚排泄率对妊娠性骨量减少的诊断意义。方法 用酶联免疫法测定了60名孕妇(妊娠组)和30名非孕健康妇女(对照组)的尿脱氧吡啶酚浓度,同时用苦味酸法测定尿肌酐,二者相比求得尿脱氧吡啶酚排泄率(单位为nmol/mmol Cr)。结果 对照组妇女尿脱氧吡啶酚排泄率为 (3.60 ± 1.29) nmol/mmol Cr,妊娠组妇女为 (4.63 ± 1.85) nmol/mmol Cr,与对照组相比差异有显著性($P < 0.05$)。其中妊娠0~3个月组($n=20$)尿脱氧吡啶酚排泄率为 (3.91 ± 1.32) nmol/mmol Cr,4~6个月组($n=20$)为 (4.35 ± 1.72) nmol/mmol Cr,7~9个月组($n=20$)为 (6.34 ± 2.28) nmol/mmol Cr,与对照组相比分别为差异无显著性($P > 0.05$),差异有显著性($P < 0.05$),差异有非常显著性($P < 0.01$)。跟踪调查显示哺乳期妇女尿脱氧吡啶酚排泄率仍维持较高水平 (5.83 ± 2.14) nmol/mmol Cr, $P < 0.01$ 。结论 尿脱氧吡啶酚排泄率可作为反映妊娠期和哺乳期骨吸收增加的方便、灵敏、特异的生化指标。

关键词 尿脱氧吡啶酚 骨吸收 生化指标

Urine deoxypyridinoline: a biochemical marker sensitive in predicting gestational low bone mass

Guo Yongzhong, Zhang Feng, Qi Xinliang

Department of Laboratory Science, General Hospital of Lanzhou Command of PLA, Lanzhou 730050, China

Abstract Objective To study diagnostic value of urine deoxypyridinoline to gestational low bone mass. **Methods** Urine deoxypyridinoline was assayed by ELISA in 60 pregnant women (gestation group) and 30 healthy non-pregnant women (control group). Urine creatinine (Cr) in the same samples was measured by 2,4,6-trinitrophenol method. **Results** The urine deoxypyridinoline was (3.60 ± 1.29) nmol/mmol Cr in control group, and (4.63 ± 1.85) nmol/mmol Cr in gestation group; the difference was significant ($P < 0.05$). In pregnant women, the urine deoxypyridinoline during the first ($n=20$), second ($n=20$) and third ($n=20$) trimesters was (3.91 ± 1.32) , (4.35 ± 1.72) and (6.34 ± 2.28) nmol/mmol Cr, respectively; compared to the control group, the differences were not significant ($P > 0.05$), significant ($P < 0.05$), and very significant ($P < 0.01$), respectively. Follow-up investigation showed that the urine deoxypyridinoline during lactation maintained considerably higher level (5.83 ± 2.14) nmol/mmol Cr, $P < 0.01$. **Conclusions** Urine deoxypyridinoline is a convenient biochemical marker sensitive in predicting the increase of bone resorption in women during their gestation and lactation.

Key words Urine deoxypyridinoline Bone resorption Biochemical marker

作者单位:730050 甘肃,兰州军区总医院检验科

作者简介:郭永忠,男,1968年4月出生于山西大同市。1990年7月毕业于第三军医大学医学检验系,获医学学士学位。1999年7月毕业于中国科学院兰州化学物理研究所分析化学专业,获理学硕士学位。现任兰州军区总医院检验科主治医师,主要从事骨质疏松的化学诊断研究。

妊娠期间特别是最后三个月,孕妇常发生不同程度的骨量减少,严重时甚至会发生妊娠性骨质疏松。虽然可以用双能 X 射线骨密度仪 (DEXA)测定骨密度 (BMD),但因其有放射性,所以对孕妇进行骨密度检测应慎重。加之骨密度仪对早期骨量减少缺乏足够的灵敏度,所以采用准确和安全的方法对妊娠性骨量减少进行估价或监测以达到早期发现并给予预防和治疗的目的是非常有意义的。近年来反映骨吸收的生化指标脱氧吡啶酚 (deoxypyridinoline, DPD; 又称为赖氨酰吡啶酚, lysylpyridinoline, LP) 正日益受到重视。我们测定了 60 名孕妇和 30 名非孕健康妇女的尿 DPD 浓度,发现它是反映妊娠期和哺乳期骨吸收增加的敏感生化指标。

1 材料和方法

1.1 检测对象:

妊娠组:孕妇 60 名,其中妊娠 0~3 个月、4~6 个月、7~9 个月者各 20 名。对照组:30 名年龄与妊娠组相当 (26.0±3.2 岁) 的健康女性,经检查均无肝、肾、骨、内分泌器官病变,也未服用影响骨代谢的药物。

1.2 方法

1.2.1 标本留取:按照 Zaninotto^[1] 建议的方法,留取空腹晨尿 10 ml 于 -20℃ 避光保存待检。

1.2.2 实验方法:尿肌酐用 Beckman CX-7 全自动生化分析仪测定 (苦味酸法),单位为 mmol/L;尿 DPD 用美国 METRA 公司生产的 ELISA 试剂盒检测,单位为 nmol/L。

1.2.3 统计学处理:对照组与妊娠组的尿 DPD 排泄率用 *t* 检验进行统计学处理。

2 结果

2.1 对照组 (*n*=30) 的尿 DPD 排泄率为 (3.60±1.29) nmol/mmol Cr,妊娠组 (*n*=60) 的尿 DPD 排泄为 (4.63±1.85) nmol/mmol Cr,与对照组相比有显著升高 (*P*<0.05)。

2.2 妊娠 0~3 个月组 (*n*=20) 的尿 DPD 排泄

率为 (3.91±1.32) nmol/mmol Cr,妊娠 4~6 个月组 (*n*=20) 为 (4.35±1.72) nmol/mmol Cr,妊娠 7~9 个月组 (*n*=20) 为 (6.34±2.28) nmol/mmol Cr,与对照组相比分别为差异无显著性 (*P*>0.05)、差异有显著性 (*P*<0.05)、差异有非常显著性 (*P*<0.01),结果见表 1。

表 1 妊娠组与对照组尿 DPD 结果 ($\bar{x}\pm s$)

组 别	例数	尿 DPD (nmol/mmol Cr)
对照组	30	3.60±1.29
妊娠 0~3 个月组	20	3.91±1.32
妊娠 4~6 个月组	20	4.35±1.72*
妊娠 7~9 个月组	20	6.34±2.28**

注:与对照组相比,**P*<0.05,***P*<0.01

2.3 以上妊娠组继续追踪调查,分娩后半年左右再检测尿 DPD 排泄率,显示该项指标在哺乳期仍维持较高水平 (5.83±2.14) nmol/mmol Cr,与对照组相比差异有非常显著性 (*P*<0.01)。

3 讨论

骨在整个生命过程中都具有新陈代谢的活性。骨形成、骨吸收和静止 3 个阶段构成骨重建 (remodeling) 的全过程,这一周期称为“骨转换” (turnover),需 3~7 个月完成。妊娠期间骨转换过程加快,骨吸收大于骨形成,造成骨丢失加速,所以妊娠妇女一般都会发生不同程度的骨量减少,严重时甚至会发生妊娠性骨质疏松。我们应用尿 DPD 排泄率监测了妊娠期和哺乳期妇女的骨吸收水平,发现妇女在妊娠最后 3 个月和哺乳期 DPD 浓度升高非常显著,提示骨吸收比较活跃。Tamaga 等^[2]测定了妊娠妇女的 CTX 和 NTX 等其他反映骨吸收水平的生化指标,结论与本实验基本一致。

临床诊断骨质疏松和骨量减少常用 DEXA 测定骨密度,但诊断标准尚不统一。目前对骨质疏松的诊断主要以骨量减少结合骨折情况来评价,不能在有过量骨吸收存在而临床未出现症状前发现。由于骨密度仪检查昂贵,对于特定人

群(如孕妇)有一定的危险性,也不能了解骨代谢的动态表现,一次骨密度检查不能预示继续骨丢失率。加之骨密度仪对早期骨量减少缺乏足够的灵敏度,所以采用准确和安全的方法对妊娠性骨量减少进行评估和监测以达到早期发现并给予预防和治疗的目的是很有意义的。血或尿中灵敏特异的生化指标可以反映当前骨转换状态,提供关于骨形成或骨吸收的信息,并可估计骨丢失的快慢,对高危人群进行监测方便可行。所以反映骨吸收水平的生化指标越来越受到关注。与骨吸收有关的生化指标主要有血清或血浆抗酒石酸盐酸性磷酸酶(TRAP)、I型胶原交联羧基末端肽(CTX)、I型胶原交联氨基末端肽(NTX)、尿羟赖氨酸糖甙(HOLG)、羟脯氨酸(HPr)、脱氧吡啶酚(DPD)、吡啶酚(PYD)和钙(Ca)等。以往常用尿Ca和尿HPr评价骨吸收水平,因为它们特异性和敏感性低,应用受到限制。近几年来DPD、PYD、CTX和NTX正日益受到重视。特别是尿中游离的DPD被认为是反映骨胶原降解和骨吸收的最灵敏和特异的生化指标之一^[3,4]。DPD绝大部分存在于骨骼中,是I型胶原分子之间构成胶原纤维的交联物,起稳定胶原链的作用^[5]。当赖氨酰氧化酶作用于成熟的胶原时,DPD即成为降解产物释放到血液循环中,不经肝脏进一步降解而直接排泄到尿中。DPD在血液和尿中以游离和肽结合形式存在。尿中游离形式占40%,结合形式占60%^[6,7]。尿DPD不仅具有组织特异性,还不受饮食影响,是反映骨吸收的特异的生化指标^[8]。尿中DPD的含量通常以尿肌

酐来校正,所以受肌酐水平影响。

尿DPD排泄率可在骨量明显丢失之前就能鉴别孕妇的骨吸收率,从而筛查出骨吸收活跃的病例,以采取预防性的抗骨吸收治疗措施。在治疗中可长期用DPD监测,并提供疗效肯定与否的客观依据。尿DPD对于妊娠期和哺乳期妇女的抗骨吸收治疗措施的监测尚有待进一步探讨。

参考文献

- 1 Zaninotto M, Bernardi D, Ujka F, et al. A proposal for standardizing urine collections for bone resorption markers measurement. *J Clin Lab Anal*, 1998, 12: 145-149.
- 2 Yamaga A, Taga M, Minaguchi H, et al. Changes in urinary excretions of C-telopeptide and cross-linked N-telopeptide of type I collagen during pregnancy and puerperium. *Endocr J*, 1997, 33: 733-738.
- 3 Demers LM. New biochemical markers for bone disease: is it a breakthrough? *Clin Chem*, 1992, 38: 2169-2170.
- 4 Editorial. Pyridinium crosslinks as markers of bone resorption. *Lancet*, 1992, 340: 278-279.
- 5 Gerrits MI, Thijssen JHH, Rijn HJM. Determination of pyridinoline and deoxypyridinoline in urine, with special attention to retaining their stability. *Clin Chem*, 1995, 41: 571-574.
- 6 Niwa T, Shobara K, Hamada T, et al. Serum pyridinolines as specific markers of bone resorption in hemodialyzed patients. *Clin Chim Acta*, 1995, 235: 33-40.
- 7 Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover I: theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. *Am J Med*, 1993, 95: 5A-11S.
- 8 Uenelhart D, Gineyts E, Chapuy M. Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner*, 1990, 8: 87-96.
- 8 Fox KM, Magaziner J, Sherwin R, et al. Reproductive correlates of bone mass in elderly women. *J Bone Miner Res*, 1993, 8: 901-8.
- 9 Specker BL, Vieira NE, O'Brien KO, et al. Calcium kinetics in lactating women with low and high calcium intakes. *Am J Clin Nutr*, 1994, 59: 593-9.
- 10 Sowers MF, Corton G, Shapiro B, et al. Changes in bone density with lactation. *JAMA*, 1993, 269: 3130-5.

(下转第52页)

(上接第88页)

- 4 NIH. Consensus development panel on optimal calcium intake. *JAMA*, 1994, 27: 1942-8.
- 5 Hojo M, August P. *Semin Nephrol* 1995, 15(6): 504-11.
- 6 Knight EM, Spurlock BG, Edwards CH, et al. *J Nutr*, 1994, 124(6 sup): 943s-953s. \ = 7 Sowers MFR, Clark MK, Hollis B, et al. Radial bone mineral density in pre- and perimenopausal women: a prospective study of rates and risk factors for loss. *J Bone Miner Res*, 1992, 7: 647-57.