

原发性甲状旁腺机能亢进症手术治疗后 骨量和骨代谢指标的变化

李裕明 陈璐璐

摘要 目的 了解甲状旁腺切除术对原发性甲状旁腺机能亢进症病人的骨矿密度及骨代谢指标变化的影响。方法 40例病人,其中30例未治疗组(男:女=3:27);10例已手术治疗组(男:女=3:7),手术后时间1~24月(平均 5.3 ± 7.9 月)。用DEXA测量腰椎及股骨颈的骨矿密度,同时,测定血清中的甲状旁腺素(PTH),骨钙素(OC),及骨唾液酸蛋白(BSP)。结果 在已手术组病人其腰椎及股骨颈骨矿密度再没有明显下降,与未治疗组比较无明显变化。在未治疗组,血碱性磷酸酶(ALP),甲状旁腺素(PTH),骨钙素(OC),骨唾液酸蛋白(BSP)均明显高于已手术组($P < 0.01$)。在未治疗组,血OC与血PTH具有显著相关性($r = 0.58, P < 0.01$)。结论 在PHPT血清ALP、OC及BSP水平明显升高,在手术后显著性降低,说明其骨转换率明显下降。血清BSP作为一新的骨代谢指标,可明显反映PHPT及手术治疗后的骨吸收变化。甲状旁腺切除术可降低PHPT的骨转换,阻止其骨矿密度进一步下降。

关键词 原发性甲状旁腺亢进(PHPT) 甲状旁腺素(PTH) 血碱性磷酸酶(ALP) 骨钙素(OC) 骨唾液酸蛋白(BSP)

Changes in bone mass and bone metabolic markers in patients with primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy

Li Yuming, Chen Lulu

Union Hospital, Tongji Medical University, Wuhan 430022, China

Abstract **Objective** To evaluate changes in bone mass and markers of bone metabolism in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) after parathyroidectomy. **Methods** Of 40 patients with PHPT 30 (male:female=3:27) were investigated before operation, and 10 (male:female=3:7) at a median of 5.6 months after parathyroidectomy. Measurements of bone mineral density in spine and hip with dual-energy X-ray absorptiometry were performed in the 2 groups. Concomitantly, changes in serum intact parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (OC), and bone sialoprotein (BSP) were recorded. **Results** No significant changes of bone mineral density in the spine and femoral neck were registered before and after operation. Levels of parathyroid hormone, alkaline phosphatase, osteocalcin and bone sialoprotein were elevated before operation, and PTH and OC were intercorrelated before operation. The serum levels of these parameters decreased significantly after operation. **Conclusion** Bone mineral density in the spine and hip is not changed after parathyroidectomy in PHPT. Serum levels of ALP, osteocalcin, and BSP are elevated in PHPT and decrease after operation. Serum BSP as a new bone marker may improve the routine assessment of skeletal disorders in PHPT. Parathyroidectomy may decrease high bone turnover of PHPT.

Key words Primary hyperparathyroidism Alkaline phosphatase Osteocalcin Bone sialoprotein

原发性甲状旁腺机能亢进症(Primary hyperparathyroidism)的一般临床表现为无症状性高钙血症及血清 PTH 水平升高。由于骨钙动员于血过多,可导致继发性骨质疏松,继而出现骨折^[1]。通过病理学检查及骨密度测量已经证实,在一些无症状的甲旁亢可以出现骨量的改变,主要特征是骨转化率增加。早期表现为皮质骨的骨丢失及松质骨的骨量不变是该病的骨密度及病理学特征^[2]。在严重 PHPT 晚期,全身多发性骨折是其典型的临床表现。

近十年来,由于骨代谢指标测定的敏感性及特异性明显增高,对骨代谢疾病的早期诊断及疗效观察取得了明显进展,通过测定尿中胶原降解产物可有效地估计骨吸收水平。尿吡啶酚(PYD)、脱氧吡啶酚(DPD)及 I 型胶原的末端肽(NTX、CTX)被认为是反映骨胶原分解最敏感的指标。已有资料显示,在 PHPT 病人尿中吡啶酚交叉偶联(PYD、DPD)明显升高^[3]。但是与血清指标相比,尿指标测定的简便性较差,必须收集 24 小时尿或必须测定尿肌酐清除率。最近利用放免方法可以测定血清中的骨唾液酸蛋白(BSP)水平,BSP 是细胞基质中的一种非胶原蛋白,主要分布在骨和牙齿以及钙化的软骨与骨交接处,被认为是一个非常有力度的反映骨转换的指标^[4]。本研究的目的是通过检测甲状旁腺切除术前、后病人骨矿密度及血清 BSP 与其它骨代谢指标的变化,了解 PHPT 骨生化指标情况及手术治疗对 PHPT 骨代谢的影响。

1 材料和方法

1.1 对象

40 例临床已确诊的原发性甲旁亢(PHPT),依据高钙血症,血清 PTH 水平明显升高而被诊断,其临床主要表现为高钙血症所致肌肉无力,易疲劳,多发性肾结石及精神障碍等,所有病例均无任何部位骨折及未用过任何影响骨代谢的药物(包括钙剂、维生素 D 及雌激素等)。其中未经过手术治疗组 30 例,男性 3

例,女性 27 例,平均年龄:58.57±14.23 岁(22~80 岁);已手术治疗组 10 例,男性 3 例,女性 7 例,平均年龄 65.4±9.22 岁,手术后时间 1 月~2 年(平均 5.3±7.9 月)

1.2 实验室检查

1.2.1 标本采集:血标本的采集全在早上 8:00~10:00 之间,标本采集后在室温下放置 30~40 min,使血液完全凝固,然后在 4℃、3000/min 条件下离心 15 min,取出血清吸于 Eppel 试管中,置于-80℃冰箱中保存备测。

1.2.2 骨生化指标的测定

血清 BSP 的测定:血清 BSP 免疫活性物测定由德国 Immunodiagnostic 公司提供试剂盒(RIA 法)。方法简述如下:100μl ¹²⁵I 标记的 BSP(1.5μg/ml)和 100μl 鸡抗人 BSP 抗体(1:200)分别加入同样容积的血清标本、对照和标准液中,在 4℃ 环境中孵化 24 h,然后加 500μl 的第二抗体(抗鸡 IgG),在 4℃ 环境中继续孵化 2 h,将抗体结合后的免疫复合物在 2000 g 条件下离心 10 min,丢弃上清液,其沉积物用 250μl 缓冲液清洗后再离心 10 min(2000g),然后,放入 γ-计数器中测定 1 min,结果通过标准曲线来计算。

血清骨钙素(OC),甲状旁腺素(PTH)测定,由北京帮定公司提供商业试剂盒,通过放免方法测定,其它生化指标在临床生化室进行。

1.3 骨矿密度的测量:使用 Hologic 2000 双能 X 线吸收测量法,DEXA 测量腰椎 2~4 正位,左股骨颈的骨矿密度含量,采用 T 值计算。统计学处理采用 t 检验,相关分析采用直线回归方法进行。

2 结果

未治疗组与已手术组的基本情况见表 1,两组身高、体重及 BMI 之间均无显著性差异($P>0.05$)。

二组病人的血生化指标的情况见表 2。在未手术组,血 Ca 和 PTH 值均高于正常范围,与已手术组比较有明显升高,差异具有显著性(P

<0.0001)。在未手术组,血磷水平明显降低($P<0.001$),血碱性磷酸酶(AP)水平明显升高($P=0.03$),血骨钙素(OC)及血骨唾液酸蛋白(BSP)水平明显升高,与已手术组比较有显著性差异($P<0.01$)。

两组骨矿密度及T值结果见表3,两组腰椎及股骨颈的骨矿密度及其相关T值比较均无显著性差异($P>0.05$)。

相关分析显示,在未手术组,血清PTH与血骨钙素有明显相关性,而与ALP和BSP无显著相关性(表4)。在已手术治疗组血PTH与

血OC、ALP及BSP无显著相关性,而血ALP与骨钙素及BSP有明显相关性(表5)。

表1 病人的一般情况

指标	未治疗组	已手术治疗组
年龄范围(岁)	20~80	51~78
平均年龄	58.57±14.13	65.4±9.22
性别(男/女)	3/27	3/7
身高(cm)	163.25±8.15	161.11±10.02
体重(kg)	61.75±15.32	58.5±11.22
BMI(kg/cm ²)	24.61±5.36	22.90±2.43

表2 手术前、后病人血清骨代谢指标的变化

指标	未治疗组	已手术治疗组	正常范围
钙	2.55±0.26	2.27±0.16	2.17~2.67mmol/L
磷	0.51±0.16	1.14±0.16	0.81~1.45mmol/L
碱性磷酸酶	175.03±54.81	139.6±45.08	40~160U/L
肌酐	0.88±0.26	0.9±0.2	0.4~1.0mmol/L
甲状旁腺素(PTH)	138.12±75.78	21.22±15.79	10~65ng/L
骨钙素(OC)	15.3±14.08	6.26±3.86	2.3~6.2ug/L
骨唾液酸蛋白(BSP)	63.6±56.86	25.14±21.98	9.3~21.7ng/ml

表3 手术前、后病人骨矿密度测量

指标	未治疗组	已手术治疗组
BMD(g/cm ²)	腰椎 0.99±0.09	0.97±0.30
	股骨颈 0.84±0.14	0.68±0.15
T-值	腰椎 -1.41±2.12	-1.63±3.61
	股骨颈 -1.79±1.29	-2.32±1.07

表4 未手术组病人血骨代谢指标的相关性

指标	PTH	ALP	OC
ALP	0.4		
OC	0.58*	0.19	
BSP	-0.07	-0.11	0.13

注: * $P<0.05$

表5 手术治疗组病人血骨代谢指标的相关性

指标	PTH	ALP	OC
ALP	0.23		
OC	0.26	0.95*	
BSP	0.13	0.59*	0.9

注: * $P<0.05$

3 讨论

甲旁亢的骨改变已经通过X线、骨活检及骨矿密度的测定证实,甲旁亢骨改变累及的主要是皮质骨而不是松质骨,其主要表现为骨转化率升高、骨密度降低,严重者出现自发性骨折^[2]。临床上,在甲旁亢早期其骨代谢障碍不是疾病的特点,其主要表现为无症状性高钙血症及血PTH升高,但是在疾病晚期,骨代谢变化是甲旁亢的主要损害。

甲状旁腺摘除术是治疗原发性甲旁亢最有效的治疗手段,通过及时、有效的甲状旁腺摘除术,可以预防甲旁亢病人的骨量丢失。有文献报道,PHPT手术后2~4年,可观察到病人腰椎及股骨颈的骨矿密度增高,但对前臂的BMD没有变化^[5]。本研究显示,手术后平均观察2年,发现其腰椎及股骨颈骨矿密度与未手术组比较,没有显著性变化,说明手术治疗可以阻止 PH-

PT 的骨量丢失,与文献报道基本一致。

原发性甲旁亢早期骨代谢变化的特点是骨转化增快,包括骨合成和骨吸收均增快^[6]。在本研究中,在 PHPT 病人中,血 AP 和 OC 均明显升高,特别是 OC 与血 PTH 有明显相关性改变,说明血清 OC 水平与血 PTH 水平一样也可反映 PHPT 的严重程度,在成功行甲旁亢切除术后,血 AP 和 OC 均明显下降至正常水平,说明其高骨转换已得到纠正。血 OC 是骨的非胶原蛋白,主要由成骨细胞合成,很久以来,一直作为反映骨合成的指标^[7],在未治疗的 PHPT,其 OC 水平升高,反映其骨合成代谢过程增快。但由于同时存在过高的骨吸收,因此,其骨合成增加仍不足以代偿骨的丢失。

血 BSP 是细胞基质中的一种非胶原蛋白。血清 BSP 是一个非常有潜力的反映骨胶质的指标。在一些骨代谢性疾病的病人如 Paget's 病,多发性骨髓瘤及 PHPT 等,血清 BSP 水平明显升高^[8],但是,在 PHPT 手术治疗后,血清 BSP 水平的变化未见报道。本研究中显示,在未经治疗的 PHPT,血清 BSP 水平明显升高,提示其骨吸收增快。在手术后,血清 BSP 水平明显降低,已接近正常值,说明通过成功手术治疗,PHPT 病人增快的骨吸收过程已降至正常。通过本研究提示,骨生化指标的测定,一方面可以反映 PHPT 早期病人的骨代谢状况,并对 PHPT 的早期诊断提供帮助,另一方面还可观察甲状旁腺切除术对 PHPT 的疗效。

结论:在 PHPT,血骨钙素可以很好地反映其骨合成代谢,而血 BSP 可以很好反映 PHPT

的骨吸收过程,测定 OC 及 BSP 可对 PHPT 的早期诊断及治疗疗效提供依据。成功的手术治疗,可以降低 PHPT 病人的骨转化,阻止其骨矿密度的进一步下降。

参 考 文 献

- 1 Silverberg SJ,Shane E,de la Cruz L,et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1989;4:283-291.
- 2 Parisien MV,Silverberg SJ,Shane E,et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:930-938.
- 3 Seibel MJ,Gartenberg F,Silverberg SJ,et al. Urinary hydroxyproline cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:481-486.
- 4 Karmatschek M,Maier I,Seibel MJ,et al. Improved purification of human bone sialoprotein and development of a homologous radioimmunoassay. *Clin Chem*. 1997;43:2076-2082.
- 5 Thorsen K,Kristoffersson AO,Lorentzon RP. Changes in bone mass and serum markers of bone metabolism after parathyroidectomy. *Surgery*. 1997;122:882-887.
- 6 Parisien M,Cosman F,Mellish RWE,et al. Bone structure in postmenopausal hyperparathyroid, osteoporotic and normal women. *J Bone Miner Res*. 1995;10:1393-1399.
- 7 Minisola S,Carnevale V,Pacitti MT,et al. Serum osteocalcin in metabolic bone disease: what is its real significance? *J Endocrinol Invest*. 1993;16:277-279.
- 8 Seibel MJ,Weitz HW,Pecherstorfer M,et al. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3289-3296.