

·临床研究·

尿脱氧吡啶啉排泄率在绝经后骨质疏松症中的临床监测意义

刘冰 王长江 杨明功 刘树琴 章秋

【摘要】 目的 观察尿脱氧吡啶啉(DPD)排泄率在鲑鱼降钙素治疗绝经后骨质疏松症中的变化。方法 50例绝经后骨质疏松症患者,分为两组:鲑鱼降钙素加钙剂治疗组30例,肌注鲑鱼降钙素50 IU,每日一次,2周后改为每周2次,同时每日服钙尔奇D 1片(元素钙600 mg);单纯服钙剂对照组20例,每日口服钙尔奇D 1片,疗程6个月。结果 鲑鱼降钙素加钙剂治疗组,患者尿DPD排泄率在治疗3个月、6个月时较治疗前明显下降($-23.3\% \pm 14.5\%$ 和 $-24.2\% \pm 16.8\%$, P 值均 < 0.001),腰椎1~4骨密度较治疗前升高($3.4\% \pm 7.3\%$ 和 $5.0\% \pm 7.5\%$, $P < 0.01$)。对照组用药前后比较无明显改变。结论 尿DPD排泄率能够反映绝经后骨质疏松症骨吸收状况,是监测骨质疏松症治疗的敏感性生化指标。

【关键词】 尿脱氧吡啶啉; 鲑鱼降钙素; 骨质疏松症

Clinical value of urinary deoxypyridinoline excretion in postmenopausal osteoporosis LIU Bing, WANG Changjiang, YANG Minggong et al. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230022, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the change of urinary deoxypyridinoline (DPD) excretion in patients with postmenopausal osteoporosis treated by salmon calcitonin. **Methods** Fifty patients with postmenopausal osteoporosis were divided into two groups for 6-month study. In group A, thirty patients were given salmon calcitonin (50 IU, IM, per day for 2 weeks, then twice a week) plus elementary calcium (600 mg/day), while 20 control patients in group B received only elementary calcium. **Results** DPD decreased significantly at 3 months and 6 months after salmon calcitonin treatment in group A ($-23.3 \pm 14.5\%$ and $-24.2 \pm 16.8\%$, $P < 0.001$, respectively). A significant increase in spinal bone mineral density was observed in group A. The gains in L_{1-4} BMD after 3 and 6 months were $3.44 \pm 7.3\%$ and $5.04 \pm 7.5\%$ ($P < 0.01$). No significant change was found in group B. **Conclusion** Urinary DPD is a useful biochemical marker in reflecting bone resorption and monitoring the response to osteoporosis therapy in postmenopausal osteoporosis.

【Key words】 Urinary deoxypyridinoline; Salmon calcitonin; Osteoporosis

绝经后骨质疏松症是发生于女性绝经后的常见病,以骨量减少,骨脆性增加为特征,易导致骨折。其主要发病原因与体内雌激素水平降低,破骨细胞所介导的骨吸收增加有关^[1]。鲑鱼降钙素具有抑制破骨细胞成熟、抑制骨吸收的作用。骨吸收生化指标是评价骨丢失及抗骨吸收药物疗效的重要参数。近年来,骨吸收生化指标尿脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline, DPD)日益受到重视。本研究观察了鲑鱼降钙素对绝经后骨质疏松症患者尿DPD排泄率的影响,以探讨DPD在绝经后骨质疏松症的诊治及药物疗效监测中的意义。

材料和方法

1. 临床资料

(1) 研究对象

绝经后骨质疏松症50例,来自内分泌科门诊及住院病人。入选条件:①女性,年龄50~70岁,自然停经 ≥ 1 年;②应用双能X线骨密度仪测量脊柱腰椎(1~4)骨密度(BMD),符合1999年中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿),即腰椎BMD低于同性别骨峰龄均值2个标准差以上^[2];③近3个月内未使用影响骨代谢药物,如维生素D、雌激素、钙制剂、双磷酸盐、氟制剂以及糖皮质激素;④排除甲亢、甲旁亢、糖尿病、皮质醇增多症、多发性骨髓瘤等所致继发性骨质疏松症;⑤无严重心、肝、肾疾病。

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院内分泌科

(2) 研究方法

采用随机对照法分为2组:①鲑鱼降钙素+钙剂治疗组:肌注鲑鱼降钙素 50 IU,每日1次,2周后改为每周2次,同时每日口服钙尔奇 D 1片(含元素钙 600 mg)。②单纯服钙剂对照组:每日口服钙尔奇 D 1片。

2. 观察指标及检测方法

(1) 观察指标

病人于用药前和用药后3个月、6个月分别测量:①空腹血 Ca、P、ALP 和 BGP;②晨起空腹第2次尿的 DPD、HOP、Ca 和 Cr,并计算 DPD/Cr、HOP/Cr、Ca/Cr 比值,③骨密度(腰椎 L_{1-4})。

(2) 检测方法

①血 Ca、P、ALP,尿 Ca、Cr 均由本院检验科 CL-7300全自动生化分析仪测定。

②酶联免疫法测血清骨钙素(BGP),试剂盒由美国 Matra 公司生产。批内变异系数(CV)3.8%,批间 CV6.5%。

③氯胺 T 法测定尿羟脯氨酸(HOP),试剂盒由南京建成生物工程研究所生产。批内变异系数(CV)为 7.2%,批间 CV8.9%。

④尿 DPD 浓度测定采用竞争性酶免疫分析法(EIA),药盒由美国 METAR 公司生产。批内变异系数(CV)为 4.3%,批间 CV5.7%。

⑤骨密度(BMD):用法国 DMS 生产的 Challenger 双能 X 线骨密度仪测量腰椎 1-4(L_{1-4})骨密度。

3. 统计方法

数据处理采用 SAS(version 6.12)统计分析软件,数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组用药前后比较用非参数配对 t 检验,相关分析用直线相关处理。 $P < 0.05$ 为显著性检验。

结 果

1. 两组病人年龄、绝经年龄、体重及体重指数等均无显著性差别(表 1)

表 1 降钙素治疗组与对照组病人的基本情况

组别	年龄 (岁)	绝经年龄 (岁)	体重 (kg)	体重指数 (kg/m ²)
降钙素组	62.7 ± 4.6	49.1 ± 4.2	58.2 ± 8.6	23.9 ± 3.7
对照组	63.3 ± 4.2	50.3 ± 3.1	57.5 ± 6.3	23.1 ± 1.4

注:降钙素组 $n = 30$;对照组 $n = 20$

2. 治疗前后尿 DPD 排泄率的变化

与治疗前比较,鲑鱼降钙素组尿 DPD 排泄率在治疗 3 个月、6 个月时显著降低,分别较治疗前基值下降 $23.3 \pm 14.5\%$ 和 $24.2 \pm 16.8\%$ ($P < 0.01$),与对照组比较有显著性差异(表 2)。对照组用药后 DPD 排泄率较用药前无明显改变($P > 0.05$)。

3. 治疗前后各生化指标的变化

鲑鱼降钙素组的血 ALP、BGP,尿 HOP/Cr 在治疗 3 个月、6 个月时较治疗前下降(P 均 < 0.05),尿 Ca/Cr 呈下降趋势,但无显著性差异($P > 0.05$)。对照组治疗前后无明显改变。血 Ca、P 在各组均无明显变化(表 3)。

表 2 鲑鱼降钙素对尿 DPD 排泄率的影响(nmol/mmolCr)

组别	治疗前	治疗时		变化(%)	
		3 个月	6 个月	3 个月	6 个月
鲑鱼降钙素组($n = 30$)	5.90 ± 2.03	4.37 ± 1.17 ^{△△}	4.28 ± 1.26 ^{△△}	23.3 ± 14.5	24.2 ± 16.8
对照组($n = 20$)	5.77 ± 1.83	5.68 ± 1.10	6.01 ± 1.27	-1.5 ± 1.3	4.2 ± 2.7

注:与治疗前比较[△] $P < 0.01$;组间比较^{△△} $P < 0.01$

表 3 鲑鱼降钙素组与对照组病人治疗前后骨生化指标的变化

生化指标	鲑鱼降钙素组($n = 30$)			对照组($n = 20$)		
	治疗前	3 个月	6 个月	治疗前	3 个月	6 个月
血 Ca(mmol/L)	2.23 ± 0.29	2.31 ± 0.24	2.33 ± 0.22	2.28 ± 0.18	2.32 ± 0.18	2.35 ± 0.11
血 P(mmol/L)	1.07 ± 0.17	1.06 ± 0.13	1.08 ± 0.15	1.10 ± 0.18	1.08 ± 0.22	1.07 ± 0.14
血 ALP(IU/L)	93.1 ± 28.5	76.7 ± 21.7 ^{△△}	72.0 ± 19.7 ^{△△△}	88.7 ± 18.4	87.0 ± 13.5	87.4 ± 11.5
血 BGP(μg/L)	9.83 ± 3.36	8.47 ± 3.06 [△]	8.22 ± 2.74 ^{△△}	9.70 ± 3.08	10.04 ± 2.26	9.83 ± 2.29
尿 Ca/Cr(mmol/mmol)	0.57 ± 0.32	0.52 ± 0.37	0.46 ± 0.24	0.59 ± 0.35	0.63 ± 0.30	0.57 ± 0.27
尿 HOP/Cr(mg/mmol)	0.67 ± 0.29	0.55 ± 0.25 [△]	0.53 ± 0.22 [△]	0.64 ± 0.33	0.68 ± 0.22	0.60 ± 0.20

注:与治疗前比较[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;组间比较^{△△△} $P < 0.05$

4. 骨密度变化

鲑鱼降钙素组 L_{1-4} BMD 在治疗 3 个月时即开始

增加,并持续至 6 个月,分别较用药前升高 $3.44\% \pm 7.3\%$ 和 $5.04\% \pm 7.5\%$ ($P < 0.01$)。对照组与治疗前比较未见显著变化(表 4)。

表 4 鲑鱼降钙素组与对照组病人治疗前后骨密度(L_{1-4})的变化(g/cm^2)

组别	治疗前	治疗后		变化(%)	
		3 个月	6 个月	3 个月	6 个月
鲑鱼降钙素组($n=30$)	0.662 ± 0.057	$0.683 \pm 0.054^{\Delta}$	$0.692 \pm 0.049^{\Delta\Delta}$	3.44 ± 7.3	5.04 ± 7.5
对照组($n=20$)	0.670 ± 0.041	0.681 ± 0.057	0.598 ± 0.052	1.18 ± 2.7	-2.21 ± 3.6

注:与治疗前比较 $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$;组间比较 $^{\Delta}P < 0.05$

5. 尿 DPD 排泄率与有关骨代谢指标的关系

由表 5 可见,两组患者治疗前尿 DPD/Cr 与尿 HOP/Cr 之间呈正相关,与尿 Ca/Cr 无相关性;与血 ALP、BGP 之间呈正相关;与腰椎(L_{1-4})BMD 呈负相关。而尿 HOP/Cr 与腰椎(L_{1-4})BMD 无相关性($r = -0.25$; $P > 0.05$)。

表 5 尿 DPD/Cr 与有关参数相关性比较

参数	例数	相关系数(r)	P 值
尿 HOP/Cr	50	0.48	< 0.001
尿 Ca/Cr	50	0.04	> 0.05
血 ALP	50	0.52	< 0.001
血 BGP	50	0.50	< 0.001
BMD(L_{1-4})	50	-0.40	< 0.05

6. 鲑鱼降钙素治疗后的不良反应

鲑鱼降钙素治疗后出现恶心症状 4 例、面部潮红 5 例、眩晕 1 例,持续 3~7d 后症状渐消失。对照组无类似现象发生。两组均无退出病例。

讨 论

绝经后女性骨转换加速,骨吸收多于骨形成而致骨量丢失,致使骨质疏松症形成^[3]。使用骨吸收生化指标可评价骨量丢失率及抗骨吸收药物的疗效。以往常用的骨吸收生化指标如血抗酒石酸盐酸性磷酸酶、尿 HOP 等,因其特异性及敏感性较低,应用受到限制^[4]。近年来的研究认为尿中游离脱氧吡啶啉(DPD)是一反映骨吸收的理想指标。DPD 是成熟的 I 型胶原分子构成胶原纤维时分子与分子间的交叉连接物,起稳定胶原链的作用。当成熟的骨基质溶解吸收时,DPD 作为 I 型胶原降解产物,以游离或肽结合形式释放入血,从尿中排出。DPD 的变化反映了骨转换过程中的骨吸收程度。尿中 DPD 仅来自于成熟的骨 I 型胶原的降解,不受饮食影响,具

有骨特异性^[5,6]。

文献报道,绝经后女性尿 DPD 排泄率较绝经前女性明显升高,并与尿 HOP 正相关^[7]。此结果反映了绝经前后骨吸收的变化,说明绝经后女性骨吸收活跃。本研究中绝经后骨质疏松症病人尿 DPD 水平,以及尿 DPD 与尿 HOP 之间呈正相关现象与文献报道相似,提示本文所选病例存在骨吸收的增加。临床研究证实鲑鱼降钙素具有抑制骨吸收、减少骨量丢失的作用,应用鲑鱼降钙素可降低原发性骨质疏松症病人尿 DPD 排泄率,抑制骨吸收^[8,9]。本研究表明,经鲑鱼降钙素治疗 3 个月,尿 DPD 排泄率较治疗前明显下降(23.3%),尿 HOP 水平较治疗前也有下降(9.83%),但下降幅度显著低于前者,与文献报道相似^[8],表明鲑鱼降钙素治疗后尿 DPD 的改变更为明显。钙剂对照组治疗前后此两项指标无明显变化,与鲑鱼降钙素组比较有显著差异。

本研究观察到,治疗前病人尿 DPD 水平与 L_{1-4} BMD 之间有显著负相关,说明高骨吸收率伴随着高骨量丢失率,提示在一定意义上尿 DPD 可以预测骨密度的改变^[7,10]。另一骨吸收指标 HOP 与 L_{1-4} BMD 之间虽 $r = -0.25$,但无统计学意义,表明与 HOP 相比,尿 DPD 可更灵敏、更特异地反映骨量丢失状况。经鲑鱼降钙素治疗后,伴随尿 DPD 降低的同时发现 L_{1-4} BMD 在 3 个月时增加,6 个月时效果持续,反映了降钙素治疗绝经后骨质疏松症,具有抑制骨吸收,增加骨密度的作用^[8,9]。而钙治疗后未发现对尿 DPD 和 L_{1-4} BMD 有明显影响。

绝经后女性骨吸收增加的同时,成骨细胞活性代偿性增加,骨转换加快,其骨量丢失率取决于骨吸收和骨形成的比率^[3,11]。本研究中,病人骨形成指标血 ALP 和 BGP 水平在治疗前较高,并与尿 DPD 正相关,提示病人存在骨形成的增加,处于高骨转换状态。鲑鱼降钙素治疗后,血 ALP 和 BGP 较治疗前下降,与文献报道相似^[8],提示鲑鱼降钙素可降低骨转

换速率,并能维持正常的骨形成速率,最终使骨量增加。单纯钙治疗前后血 ALP 和 BGP 无显著变化。

本研究结果表明,尿 DPD 排泄率是反映绝经后女性骨转换状况的可靠指标,对绝经后骨质疏松症的诊断及其药物治疗的监测提供了重要的客观依据,具有较好的临床意义。

参 考 文 献

- 1 Richelson LS, Wahner HW, Melton JL, et al. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to post-menopausal bone loss. *N Engl J Med*, 1994, 311: 1273-1275.
- 2 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). *中国骨质疏松杂志*, 2000, 1(6): 1-3.
- 3 Riis BJ, Robro O, Christiansen C, et al. The role of serum concentrations of sex steroids and bone turnover in the development and occurrence of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tiss Int*, 1986, 38: 318-322.
- 4 Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Riggs BL, Melton LJ, eds. *Osteoporosis*. New York: Raven Press, 1988, 297-336.
- 5 Eyre DR, Dickson IR, Van Ness KP, et al. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage: age-related changes in the content of mature hydroxypyridinium residues. *Biochem J*, 1988, 252: 459-500.
- 6 McLaren AM, Hodon LD, Bird HA, et al. Urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen in patients with osteoporosis and the effects of bone fracture. *Ann Rheum Dis*, 1992, 51: 648-651.
- 7 Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS, et al. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 72: 367-373.
- 8 Kraenzlin ME, Seibel MJ, Trechsel U, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: evidence of maximal effect after 8 weeks of continuous treatment. *Calcif Tissue Int*, 1996, 58: 216-220.
- 9 Ongphiphadhanakul B, Piasen N, Chailurkit L, et al. Suppression of bone resorption in postmenopausal women by intranasal salmon calcitonin in relation to dosage by basal bone turnover. *Calcif Tissue Int*, 1998, 62: 379-382.
- 10 Delmas DD, Schlemmer A, Gineyts E, et al. Urinary excretion of pyridinolines correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1991, 6: 639-644.
- 11 Garnero D, Sornay-R E, Chapuy MC, et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 337-349.

·读者·作者·编者·

文后参考文献的引用

文后参考文献的顺序应按文中引文的顺序依次排列,用阿拉伯数字书写,不加方括号,也不用标点,序号后空一字,按 GB 7714-87 要求依次著录。只有 1 条参考文献时,序号写为 1。著录用文字原则上要求用文献本身的文字。数字除版次、期号、册次、页数、出版年等用阿拉伯数字表示外,均保持文献上原有的形式。

责任者不超过 3 位时全部照录。责任者超过 3 位时,只著录前 3 位责任者,其后加“、等”或者其他与之相应的字(西文加“, et al.”; 日文加“、他”; 俄文加“, и др.”)。

著录格式示例如下。

- 1 Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthro-

desis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop*, 1995, (320): 110-114.

- 2 陈家佩, 刘秀英. 骨髓基质细胞的辐射效应及其临床意义. *中国应用生理杂志*, 1988, 4: 336-338.
- 3 汪国华, 马进, 季适东, 等. 急性出血坏死性胰腺炎的手术治疗. *中级医刊*, 1995, 30(8): 22-25.
- 4 Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patients and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg*, 1993: 325-333.
- 5 汪晓雷, 凌祥, 刘祖舜. 家兔迷路破坏睡眠电图描记. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1995, 30 增刊: 13.
- 6 Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea-pig from heart anaphylaxis. *Pharm Res Commun*, 1988, 20 Suppl 5: 75-78.

(本刊编辑部)