

第二代骨吸收生化标志物——血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 的临床研究

向青 苏楠 刘忠厚 尹大庆 袁润英 朱汉民 陈淑英 甘洁民 谭志龙 王丽
王学谦 陆敬辉 秦跃娟 黄琪仁

【摘要】目的 对血清 TRACP5b 作为骨吸收生化标志物进行临床研究。**方法** 利用 Bone TRAP 试剂盒,对 473 例正常及骨质疏松患者血清做 TRACP5b 检测及分析。**结果** 男性和女性,随年龄的增加,特别是男性更年期及女性绝经期后,血清 TRACP5b 水平不断升高,表明骨吸收增强;当患有骨质疏松后,血清中 TRACP5b 的水平高于同龄人,且男性及女性骨质疏松患者血清 TRACP5b 水平均高于正常人,统计学提示有显著性差异。**结论** 血清 TRACP5b 是一个较好的骨吸收监测指标。

【关键词】 血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b; 标志物; 骨质疏松

Clinical study on bone resorption biochemical marker of second generation-serum tartarate-resistant acid phosphatase (TRACP) 5b XIANG Qing, SU Nan, LIU Zhonghou, et al. China-Japan Friendship Hospital Beijing 100029, China

【Abstract】Objective Clinical study of serum tartarate-resistant acid phosphatase 5b as bone resorption biochemical marker. **Methods** Determination of the serum TRACP5b level in 473 person, including normal and patients, by the bone TRAP kit. **Results** The serum TRACP5b level of men and women are increased in old person, especially climacteric or menopause later, which indicates that the bone resorption are improved. Simultaneously, statistically significant difference exists between normal and osteoporosis patients. **Conclusion** Serum TRACP5b is a specificity marker in monitoring bone resorption.

【Key words】 Tartarate-resistand acid phosphatase (TRACP) 5b; Marker; Osteoporsis

骨质疏松是老年人发病及死亡的主要原因之一。世界卫生组织预测:到 2025 年全球超过 65 岁的老年人将从 3.9 亿增加到 8 亿,且约 2 亿人忍受骨质疏松所带来的痛苦。仅美国每年就有 15 万人因骨质疏松而发生骨折,用于住院和康复的医疗支出约 14 亿美元。由骨质疏松所引起的最严重的骨折是髌骨骨折,约 95% 的病人都需要住院治疗。到 2040 年,预计髌骨骨折的病人将增加 3 倍,全球在该方面的花费每年也将高达 240 亿美元。

骨质疏松的早期诊断一直是人们研究的热点。第一代骨吸收生化标志物存在着正常值水平个体差异较大的问题,虽然这些生物标志物可用来选择和监控抗骨吸收治疗,及预测骨质疏松性骨折的发生,但很难用作骨质疏松诊断的标志物。最新的研究表明:血清抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid

phosphatase, TRACP)异构体 5b 有可能成为第二代骨质疏松的生化标志物。本文利用 Bone TRAP 试剂盒,在国内首次多中心地检测了 473 人的血清样品中 TRACP5b 的含量,希望能为国内骨质疏松的早期诊断提供一个更为方便、可靠、经济的新方法。

材料和方法

1. 试剂:采用 SBA 公司的人 Bone TRAP 检测试剂盒。
2. 方法:收集待测共 473 人血清样品,男性 224 人,其中已确诊为骨质疏松的病人:58 人,不同年龄段的正常人:166 人;女性 249 人,其中已确诊为骨质疏松的病人:61 人,不同年龄段的正常人:188 人。均按试剂盒说明用紫外分光光度计检测其血清中 TRACP5b OD 值。

结 果

对 224 人男性及 249 人女性血清中 TRACP5b 的测定结果按以下分组进行统计学分析。

作者单位:100029 北京,中日友好医院(向青、苏楠、刘忠厚);北京积水潭医院(尹大庆、袁润英);上海华东医院(朱汉民、陈淑英、甘洁民);天津骨科医院(谭志龙、王丽、王学谦);上海第六人民医院(陆敬辉、秦跃娟、黄琪仁)

表1 正常男性与骨质疏松患者血清中 TRACP5b 水平 (U/L)

项目	正常	骨质疏松患者	
年龄(岁)	20~64	≥65	≥60
人数(人)n	87	79	58
TRACP5b 值	3.76 ± 1.35	4.66 ± 1.50	5.69 ± 1.86
t-检验		* P < 0.01	* P < 0.01
			** P < 0.01

注: * 与年龄 20~64 岁一组比较; ** 与年龄 ≥65 岁比较

表2 正常女性与骨质疏松患者血清中 TRACP5b 水平 (U/L)

项目	正常	骨质疏松患者	
年龄(岁)	20~49	≥50	≥45
人数(人)n	73	115	61
TRACP5b 值	2.89 ± 1.28	4.81 ± 1.54	5.24 ± 1.65
t-检验		* P < 0.01	* P < 0.01
			** P < 0.01

注: * 与年龄 20~49 岁一组比较; ** 与年龄 ≥50 岁比较

表中所列实验结果表明:男性在更年期 64 岁以前血清 TRACP5b 水平较低,骨吸收较少,更年期后血清 TRACP5b 水平升高,骨吸收增加,而骨质疏松患者年龄大多在 60 岁以上,他们的血清 TRACP5b 水平显著增加,与更年期前的年龄组及同年龄段一组比较均有显著性差异。女性在绝经期 49 岁以前血清 TRACP5b 水平较低,骨吸收较少,绝经期后血清 TRACP5b 水平升高,骨吸收增加,而患有骨质疏松病人,大多在 45 岁以上,她们血清 TRACP5b 水平增加明显,与更年期前的年龄组及同年龄段一组比较均有显著性差异。

由此可看出:无论在男性还是女性,随年龄的增加,血清 TRACP5b 水平不断升高,表明骨吸收增强。但当患有骨质疏松后,血清中 TRACP5b 的水平均高于同龄人,二者之间存在显著性差异。

讨 论

整个生命中,骨骼通过破骨细胞去除衰老的部分,由成骨细胞形成的新骨替代,进而形成骨骼的再造循环,整个骨骼表面约有 10~15% 的部分不停进行着骨骼的再造过程。正常成人骨骼,破骨细胞与成骨细胞的功能紧密相连,骨吸收总量超过骨生成,造成骨量丢失,最终导致了一种代谢性的骨疾病骨质疏松,增加了发生骨折的危险性^[1]。

骨质疏松的诊断为:腰椎的骨密度低于健康成

人骨密度 (bone mineral density, BMD) 平均值的 2.5SD。但目前测量 BMD 的几种方法,都需要较贵的仪器并花费较长的时间。利用这些仪器,虽可根据低 BMD 值诊断骨质疏松,但不能预测骨质疏松性骨折的发生。因此,我们希望用血清中的骨吸收量来早期诊断骨质疏松的发生和骨折的预测。在某一特定的时间点,骨吸收率总量的测定是通过测定血及尿中各种不同的骨吸收生化标志物水平而得到的^[2,3]。骨吸收率增加的结果是骨质疏松,有时病人从骨质脆弱发展到骨质疏松需要 10 年以上的时间。一个好的骨吸收生化标志物,应能识别出所谓的“快速骨量丢失者”,这样在骨质疏松发生以前就可及时治疗,避免进一步骨质疏松性骨折的发生。

第一代常用的骨吸收生化标志物有血清抗酒石酸酸性磷酸酶、I 型胶原交联及尿羟脯氨酸等^[4],但它们都很难作为准确反映破骨细胞骨吸收的生化标志物。我们知道破骨细胞将 TRACP5 分泌到血液中,但血清中同样包含红血球与血小板来源的 TRACP5,这些不同来源的 TRACP5 使得血清中 TRACP5 总量的测定缺乏特异性,不足以反映破骨细胞来源的 TRACP5 水平^[5]。研究发现:正常的人体血清中存在着 TRACP5a 与 TRACP5b,其水平大体相等^[6],TRACP5a 经过唾液酸酶的作用,可转化为 TRACP5b,而只有 TRACP5b 来源于破骨细胞,但也可来源于激活的巨噬细胞,特别是肺内的巨噬细胞^[3,7]。最近一些研究表明:由激活的巨噬细胞分泌的 TRACP5b 为无酶活性,而破骨细胞来源的 TRACP5b 具有酶活性^[8]。本研究中所用的 Bone TRAP 试剂盒,利用 TRACP5b 特异的单克隆抗体,通过免疫分析的方法测定血清中具有酶活性 TRACP5b 的含量,它可准确反映出骨吸收速率。国外的临床实验也表明:血清 TRACP5b 水平是一个较好的抗吸收治疗检测指标^[9]。

我们的研究结果也证明:男性在更年期后,女性在绝经期后,血清 TRACP5b 水平有所升高;但如果患有骨质疏松,其 TRACP5b 含量会明显增加,且在统计学上具有显著性差异。因此,第二代骨吸收生化标志物血清 TRACP5b,有可能成为鉴别快速骨量丢失者、诊断骨质疏松的可靠指标。

参 考 文 献

- 1 Consensus development conference V. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med, 1994, 90: 646-650.

(下转第 336 页)

讨 论

骨钙素是一种非胶原蛋白,在骨组织中最为丰富,其存在于细胞外的骨基质中,是由成骨细胞合成分泌,一部分 BGP 被释放入血液循环,在骨代谢中起着重要作用^[1,2]。本文结果显示,乳癌伴有绝经的患者 BGP、BMC 较对照组明显降低,ALP 较对照组增高。绝经的时间越长 BGP、BMC 下降越快,说明乳癌伴绝经患者曾经历渐进的骨质丢失,其原因可能与许多因素有关。

乳癌患者伴有绝经的妇女绝经后由于卵巢功能减退,雌激素不足,成骨细胞活性降低,破骨活动加强,骨基质形成不足导致血中 BGP 水平降低,骨的形成减少是乳癌伴绝经后妇女发生骨质疏松的一个重要因素。

乳癌伴有绝经的患者 BGP、BMC 降低还与患者的年龄、绝经时间的长短、活动、日照减少有关,使维生素 D 合成不足,影响钙的吸收,钙摄取不足造成血钙降低,低血钙又刺激 PTH 的分泌,PTH 作用于骨刺激成骨细胞分泌 BGP 和 ALP 进入血液循环,血中 ALP 含量升高^[3]。但因 ALP 是一组非特异的磷酸脂酶易受肝肾等疾病的影响,较 BGP 特异性低,故对乳癌伴绝经的患者我们认为血清 BGP 测定更

具有临床价值,更能反映乳癌伴绝经患者体内骨的形成过程。这项研究表明这些变化均可促使乳癌伴绝经患者骨质疏松的发生,在对乳癌患者放疗时辅以每周 2mg 尼尔雌醇及每日 500mg 甲孕酮治疗,无论作为治疗或预防均可改善乳癌患者的生活质量,减轻症状。采用上述方法治疗后血清 BGP 水平有了显著提高,说明在骨代谢过程中 BGP 起着一个重要作用。

血清 BGP、ALP、BMC 是反映骨代谢瞬间变化的指标,可反映骨的转换率与骨细胞活跃,骨转移增加而升高表示骨形成增加,反之血中 BGP、ALP 水平降低则骨的形成减少^[3]。这提示我们乳癌伴绝经患者在放疗的同时适当补充钙剂、维生素 D 及多进行日照可能有利于病情的缓解。定期检测 BGP、BMC、ALP 对伴有绝经的乳癌患者骨质疏松的治疗监测,提高生活质量有重要的临床意义,对她们以后的生活至关重要。

参 考 文 献

- 1 Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res*, 1993, 8(Suppl 2):5549.
- 2 薛延. 骨质疏松症的生化诊断. *中国骨质疏松杂志*, 1995, 1:58.
- 3 刘忠厚, 主编. *骨质疏松学*. 北京: 科学出版社, 1998: 142-515