

骨质疏松症骨代谢生化指标与骨密度测量分析

李平生 韦兴 殷亚昕 唐志雄 彭朝津 张瑾 刘加昌 侯晓霞 蔺静 黄志红
欧阳巧洪

摘要: **目的** 为使骨质疏松症的治疗更加个体化,更具针对性。希望在骨代谢水平上对骨质疏松症患者进行进一步的分型,并能指导临床用药。**方法** 观察住院和门诊骨质疏松症患者 65 例,空腹采血测骨钙素(BGP)、骨碱磷酶(B-ALP)、I-型胶原 C-末端(CTX)。骨密度(BMD)用美国 NOLAND 双能 X 线骨密度仪测定;应用积水潭医院软件分析, $BMD \leq -2.0$ SD 诊断为骨质疏松症,排除继发性骨质疏松症。正常对照组选用健康体检者 27 例,检查项目同骨质疏松症组。**结果** 骨质疏松症患者各部位 BMD 明显低于正常组,血 BGP 明显比正常对照组升高,CTX、B-ALP 与正常组无明显差别。而骨质疏松症患者血生化指标中,仅 B-ALP 与股骨颈和 Ward 三角区的 BMD 密切相关,CTX、BGP 与各部位 BMD 无明显相关性。70 岁以上患者 B-ALP 与股骨颈和 Ward 三角区 BMD 呈负相关;其中男患者 CTX 与股骨颈和大转子 BMD 呈正相关,B-ALP 与 Ward 三角区 BMD 呈正相关;女性 BMD B-ALP 与 Ward 三角区 BMD 呈负相关。CTX 仅在正常组与 Ward 三角区 BMD 相关。**结论** 虽然骨代谢生化指标是用于评估骨转换率有效的方法,与 BMD 测定相结合能全面合理评价骨转换,有利于骨质疏松症的个体化治疗;但在骨质疏松症 BMD 和正常人之间血清中各项骨代谢生化指标有很多重叠,无法用这些指标来做骨质疏松症的诊断和分型,仅可用作治疗结果观察。

关键词: 骨质疏松症;骨代谢;生化指标

Relationship between bone metabolic biochemical markers of osteoporosis and bone mineral density LI Pingsheng, WEI Xing, YING Yaxin, et al. The 304th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100037, China

Abstract: **Objective** To study the relationship between bone density and change of bone metabolism biochemical markers of osteoporosis, thereby differentiating osteoporotic patients with different bone metabolic levels and guiding clinical medication. **Methods** Sixty-five osteoporosis patients (27 men, 38 women) Blood tests for BGP, ALP-B and CTX, and bone density measurement by dual energy X-ray absorptiometry (Norland, USA), using the special software developed by Beijing Ji Shui Tan Hospital; the diagnosis of osteoporosis established when $BMD \leq -2.0$ SD, and secondary Osteoporosis was excluded. Twenty-seven healthy subjects as normal controls underwent the same tests. **Results** The bone density of osteoporotic patients in various parts of the body was significantly lower than that of the controls. Blood BGP level was significantly higher than that in the control group but the ALP-B and CTX did not show much difference. Among the biochemical markers of the osteoporotic patients, only ALP-B was closely related to the bone density of femoral neck and Ward's triangle. BGP and CTX did not show much connection with the bone density in other parts of the body. CTX had some relationship to Ward's triangle bone density only in the healthy control group. **Conclusions** Bone metabolism biochemical markers is an effective means for evaluating bone Turn-over; combined with bone density measurement, it can properly and fully evaluate bone Turn-over, rete, facilitating individualized treatment of osteoporosis. Since there are no differences in a number of bone metabolic biochemical markers between osteoporotic patients and healthy controls these indices are not useful for diagnosis and differentiation of osteoporosis except for evaluation of therapeutic results.

Key words: Osteoporosis; Bone metabolism; Biochemical markers

为使骨质疏松症的治疗更加个体化,更具针对性,应对骨质疏松症患者的骨代谢状况有较好的了解。骨密度(BMD)检查可明确诊断骨质疏松症,但在临床分型、治疗方案的选择上仍存在着一定的盲目性。目前多数患者应用骨吸收抑制剂,但如何避免组织学上骨转化率被药物过度抑制,尚缺乏易行的标准。这是临床用药时值得重视,值得探讨的重要课题^[1]。为此我们观察了 65 例骨质疏松症患者及 27 例正常人 BMD 与骨代谢生化指标变化的关系。希望在骨代谢水平上对骨质疏松症患者进行更进一步的分型,并能指导临床用药。

1 材料和方法

住院和门诊骨质疏松症患者 65 例,其中男 27 例,女 38 例;平均年龄:男(61.67 ± 10.75)岁,女(65.66 ± 9.19)岁。空腹采血测骨钙素(BGP)、骨碱磷酶(B-ALP)、I-型胶原 C-末端(CTX)。BGP 采用中国原子能研究所药盒,放免方法测定,批内变异系数 < 0.5%,批间变异系数 < 10%。B-ALP 应用美国 METRA 生物系统公司药盒,ELISA 方法测定,相关系数 0.99。正常均值:绝经后女性(14.2 ~ 42.7)U/L,男性(15 ~ 41.3)U/L。CTX 应用丹麦 NORDIC 生物科学诊断试剂盒,ELISA 方法测定,相关系数 0.99。正常均值:绝经后女性 0.506 ng/ml,男性 0.332 ng/ml。BMD 用美国 NOLAND 双能 X 线骨密度仪测定;应用积水潭医院软件分析,BMD < -2.0SD 诊断为骨质疏松症;排除继发性骨质疏松症。正常对照组选用健康体检者 27 例,其中男 22 例,女 5 例;平均年龄男(64.86 ± 7.09)岁,女(53.00 ± 4.06)岁。检查项目同骨质疏松症组。统计学处理:数据结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 *t* 检验,相关因素分析采用直线相关分析。

2 结果

2.1 骨质疏松症患者骨代谢生化指标与正常人对照结果显示,骨质疏松症患者血 BGP 明显高于对照组,CTX、B-ALP 与对照组比较无明显差别,见表 1。

表 1 骨质疏松组与对照组血清 BGP、CTX、B-ALP 值比较

组别	例数(n)	BGP(ng/ml)	CTX(ng/ml)	B-ALP(U/L)
骨质疏松组	65	5.52 ± 5.43*	0.41 ± 0.39	32.05 ± 13.33
对照组	27	3.30 ± 1.34	0.38 ± 0.41	30.63 ± 7.61

注:与对照组比较 * *P* < 0.05

2.2 骨质疏松症患者 BMD 与正常人比较,骨质疏松症患者 BMD 明显低于正常人,见表 2。

表 2 骨质疏松组与对照组各部位 BMD(g/cm²)值比较

组别	例数(n)	L ₂₋₄	Neck	Troch	Ward
骨质疏松组	65	0.79 ± 0.13*	0.68 ± 0.10*	0.547 ± 0.10*	0.442 ± 0.09*
对照组	27	1.14 ± 0.12	0.93 ± 0.09	0.772 ± 0.06	0.637 ± 0.10

注:与对照组比较 * *P* < 0.01

2.3 骨质疏松症患者骨代谢指标与 BMD 的关系见表 3。

表 3 骨质疏松症组骨代谢指标与 BMD 的相关关系(*r* 值)

部位	全部(n = 65)			男性(n = 27)			女性(n = 38)		
	BGP	CTX	B-ALP	BGP	CTX	B-ALP	BGP	CTX	B-ALP
L ₂₋₄	0.044	0.132	-0.145	0.244	0.046	-0.125	-0.108	0.056	-0.081
Neck	-0.045	0.086	-0.217*	0.153	0.029	0.316	-0.185	-0.088	-0.36*
Troch	0.032	0.165	-0.169	0.188	0.015	-0.160	-0.083	-0.019	-0.052
Ward	-0.092	-0.015	-0.284*	0.054	-0.193	0.011	-0.203	0.005	-0.364*

注:与对照组比较 * *P* < 0.05

在骨质疏松组 B-ALP 与股骨颈和 Ward 三角区 BMD 呈明显负相关,*r* = -0.217, -0.284, *P* 均 < 0.05,其余各项生化指标与各部位 BMD 无相关性。女性 B-ALP 与股骨颈、Ward 三角区 BMD 呈负相关,*r* = -0.313 和 -0.364, *P* 值均 < 0.05;而男性各生化指标与各部位 BMD 无相关性。

2.4 骨质疏松组 70 岁以上患者骨代谢生化指标与 BMD 的关系见表 4。

表 4 骨质疏松组 70 岁以上患者骨代谢生化指标与 BMD 的关系

部位	全部(n = 19)			男性(n = 5)			女性(n = 14)		
	BGP	CTX	B-ALP	BGP	CTX	B-ALP	BGP	CTX	B-ALP
L ₂₋₄	-0.122	0.015	-0.233	0.083	0.191	-0.332	-0.338	-0.004	-0.155
Neck	-0.026	0.044	-0.434*	0.154	0.786*	0.452	-0.282	-0.139	-0.362
Troch	-0.022	0.191	0.235	0.149	0.888*	0.344	-0.428	-0.173	-0.006
Ward	-0.154	0.044	-0.570*	-0.158	0.355	0.953*	-0.280	0.106	-0.518*

注:与对照组比较 * *P* < 0.05, * *P* < 0.01

结果显示:70 岁以上患者骨质疏松组 B-ALP 与股骨颈和 Ward 三角区 BMD 明显负相关;男患者中 CTX 与股骨颈和大转子 BMD 呈正相关,B-ALP 与 Ward 三角区 BMD 呈正相关。而在老年女性中,仅 B-ALP 与 Ward 三角区 BMD 呈负相关。

2.5 正常对照组骨代谢指标与 BMD 的关系:在正常对照组中,股骨颈 BMD 与血清 CTX 呈明显负相关,其余各骨代谢生化指标与各部位 BMD 无相关

性,见表 5。

表 5 正常对照组骨代谢指标与 BMD 的相关关系(*r* 值)

部位	BGP	CTX	B-ALP
L ₂₋₄	0.073	-0.078	0.039
Neck	0.004	-0.431 *	-0.029
Troch	0.044	-0.205	0.193
Ward	-0.147	-0.193	-0.052

注:与对照组比较 * *P* < 0.05

3 讨论

3.1 骨代谢或骨转换的过程是成骨细胞形成新骨和破骨细胞吸收旧骨的过程,骨量多少取决于同一骨重建单位中骨形成与骨吸收的平衡。原发性骨质疏松症正是这一平衡的破坏,骨吸收大于骨形成而产生^[2]。与骨形成有关的代谢指标有 BGP、B-ALP 等,与骨吸收有关的指标包括尿羟脯氨酸/肌酐、尿吡啶酚、CTX 等。OP 可分为高转换型(由破骨细胞介导)和低转换型(由成骨细胞介导)。临床上将原发性骨质疏松症分为 I 型和 II 型。I 型骨质疏松症患者多表现为骨形成与骨吸收的生化指标均增高即高转换型,以女性为主,病因主要与绝经有关。II 型骨质疏松症患者年龄多在 70 岁以上,骨形成与骨吸收的生化指标多为正常范围或降低,为低转换型^[3]。一般认为男性骨质疏松症是衰老致多种因素综合作用的结果,属低转换型,骨量减少主要是成骨能力降低的结果。骨活检诊断骨转换率虽可靠,但由于是创伤性检查,不易在临床普及;只有针对不同代谢水平患者采取不同的治疗手段,才能取得预期的治疗效果。

3.2 骨代谢生化指标是用于评估骨转换率有效的方法。骨转换标志物不能用作疾病诊断,但可应用于疾病进程的监测。骨代谢生化指标反应灵敏,无创伤性,与 BMD 测定相结合,能全面合理评价骨转换,有利于骨质疏松症的治疗。日本观察 3 年期间生化指标预言 BMD 改变的价值发现:①尿吡啶酚(Pyr)值明显相关于男性腰椎 BMD 的改变(*P* = 0.009);②血 BGP 水平明显相关于女性腰椎 BMD 的改变(*P* = 0.045);③任何生化指标均不相关于股骨颈的骨丢失,认为骨转化的生化指标不能预言日本人的中年或老年、男性或女性的骨丢失率^[1]。也有研究显示骨生化指标是骨质疏松症骨折的独立预测因子^[4,5]。

B-ALP 是成骨细胞成熟和具有活性的标志,可反映成骨细胞的活动。血 BGP 是由成骨细胞产生

与分泌的,直接反映骨的形成状况,当骨更新率加速时,血中 BGP 浓度升高^[6]。

1994 年 Bonde 率先应用 Crosslaps(即 CTX)作为骨吸收指标。Bonde 等报道健康绝经后妇女 CTX 值比健康绝经前妇女升高 70%。CTX 与单光子密度仪所测的丢失率相关系数为-0.61,高于其它骨转换指标。如果以骨丢失大于 3%/年定为危险因素,则 CTX 600 mg/molCr 具有 73%的诊断敏感性和 79%的特异性,是判断绝经后骨质疏松危险是否存在的最佳筛选参数。在临床和科研领域 CTX 作为骨吸收指标已得到认可和证实,成为骨代谢生化方面一个敏感、简便的检测手段^[6-9]。

本实验结果显示:①骨质疏松症患者各部位 BMD 明显低于正常对照组;②骨质疏松症患者血 BGP 明显比对照组升高,说明本组患者多属于高转换型,CTX 与正常组无明显差别;③在骨质疏松症患者血生化指标中,仅 B-ALP 与股骨颈和 Ward 三角区的 BMD 密切相关,其中主要为女患者血 B-ALP 与股骨颈、Ward 三角区 BMD 密切相关,而男患者各项生化指标与各部位 BMD 均无相关性,反映男性与女性骨质疏松症发病机制的不同;④CTX 仅在正常组与股骨颈 BMD 呈负相关;⑤70 岁以上骨质疏松症多为低转换型。本研究结果显示:男患者中 CTX 与股骨颈和大转子 BMD 呈正相关,B-ALP 与 Ward 三角区 BMD 呈正相关,表示老年男性成骨功能减低的同时破骨功能亦减低,与廖文胜等^[10]的结论相同。而在老年女性中,仅 B-ALP 与 Ward 三角区 BMD 呈负相关,反映虽然是高龄女性,在患骨质疏松症时成骨细胞功能仍然活跃,还应属于高转换型。

本研究与以往一些国内外研究结果不尽相同,结论有待继续观察,但似乎提示在老年男女患者治疗上应有所区别。

总之我们认为,在骨质疏松症患者和正常人之间血清中各项骨代谢生化指标有很多重叠,也许由于本组患者例数较少,无法独立用这些指标来做骨质疏松症的诊断和分型,是否可用作治疗结果观察有待继续研究。

【参 考 文 献】

[1] 金世鑫. 男性骨质疏松症:诊断和治疗. 中国骨质疏松杂志, 2001, 7: 81.
[2] 徐伟. 骨代谢生化指标诊断骨质疏松症的价值. 中国骨质疏松杂志, 1999, 5: 16.
[3] 刘忠厚. 骨质疏松学. 北京:科学出版社, 1998. 221.

显高于 B 组大鼠(0.21 g/cm^2), C 组大鼠股骨密度(0.224 g/cm^2)在数值上高于 B 组大鼠,但是无统计学差异($P > 0.05$)。

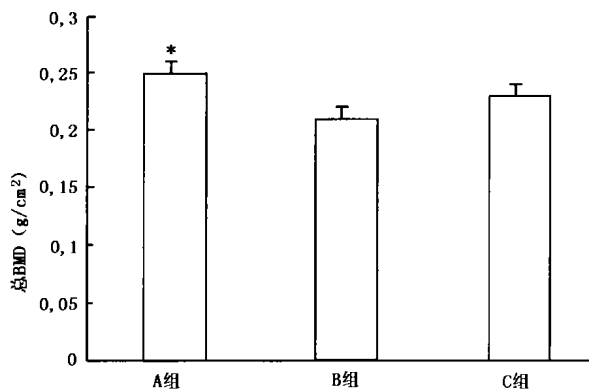


图3 大鼠股骨 BMD 测定结果

注:与 B 组比较 * $P < 0.05$

3 讨论

骨是由羟基磷灰石和胶原纤维组成的复合体,骨骼的质量主要由骨矿盐与骨基质之间的比例所决定^[2,3]。许多研究表明有些营养素,如维生素 K、锰、锌、铜等对骨的塑建具有重要的影响。本研究分别以 A 组和 B 组大鼠为对照组,饲喂基础饲料;C 组饲喂基础饲料添加维生素 K、钙、锌和铜按一定的比例配制的营养素合剂饲料。试验结果显示,B 组大鼠后肢骨的骨密度、骨钙含量、骨灰重、部分骨生物力学指标明显低于 A 组大鼠,说明模拟失重大鼠股骨的骨吸收大于骨形成,股骨质量显著降低;与 B 组大鼠比较 C 组大鼠骨密度差异虽无显著性,但有增高趋势;而骨钙含量、骨灰重均明显增加,骨生物力学指标有明显改善。试验结果提示,我们所配制的营养素合剂在抑制模拟失重状态下大鼠的骨丢失,改善股骨质量等方面有一定效果,因为骨密度和骨生

物力学是评价骨骼质量的比较可靠和准确的指标^[4,5]。

在本试验中,B 组大鼠对饲料钙的表观吸收率显著低于 A 组大鼠,但是 C 组大鼠对饲料钙的表观吸收率虽高于 B 组大鼠,但是没有统计学的意义;从血清中 BGP 的含量方面看,营养素合剂能提高模拟失重大鼠合成 BGP 的作用。业已证明,维生素 K 既可以通过增加 BGP 的合成与分泌促进骨形成和骨矿化,又可以抑制骨吸收,从而提高骨质量。本试验结果进一步验证了维生素 K 在防治骨质疏松方面的作用^[6,7]。总之,营养素合剂可以增加模拟失重大鼠股骨钙和骨钙素含量、提高骨密度,改善骨质生物力学性状从而提高骨质量。营养素合剂的这些作用有助于减轻航天失重条件下的骨丢失,但其具体作用环节以及机理尚有待于进一步的研究。

【参考文献】

- [1] Oganov VS, Rakhmanov AS, Novikov VE, et al. The state of human bone tissue during space flight[J]. Acta Astronautica, 1991, 23:129-133.
- [2] Roer RD, Dillaman RM. Bone growth and calcium balance during simulated weightlessness in the rats. J Appl Physiol, 1990, 68:13-20.
- [3] 刘忠厚,主编.骨质疏松症.北京:化学工业出版社,1992.4:169-171.
- [4] 崔伟,刘成林.基础骨生物力学(二).中国骨质疏松杂志,1998,4:90-92.
- [5] 杨定焯,程静,安珍.建立原发性骨质疏松诊断标准的原则和方法.中国骨质疏松杂志,1999,5(2):36-40.
- [6] Delmas PD, Charles P, Melsen F, et al. Serum bone gla protein compared to bone histomorphometry in endocrine disease. Bone, 1985, 6:329.
- [7] Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, et al. Osteocalcin and matrix gla protein: vitamin K dependent protein in bone. Physiol Rev, 1989, 69:990-995.

(收稿日期:2004-11-09)