

血中骨代谢生化指标在骨质疏松症诊治中的意义

冼华 曹文富

骨质疏松症(OP)是一种以骨量减少和(或)骨组织微结构破坏为特征,进而导致骨强度降低,骨脆性增加,易发骨折的全身性骨骼疾病。“骨量减少”指骨内有机质和无机质均成比例减少,临床常用骨密度(BMD)表示骨量。“骨组织微结构破坏”是由于骨组织形成和吸收失衡所引起的病变,松质骨表现为骨小梁变细,数量减少,皮质骨则表现为皮质变薄。在骨质疏松症的形成和发展过程中,必然伴随着骨代谢生化指标的变化。这种变化不仅可以反映骨吸收与形成的平衡状况,而且在骨质疏松症早期诊断、临床疗效评价和指导临床用药方面具有重要价值,若与BMD检查相结合进行判断则更有意义。

1 常用的骨代谢血生化指标

1.1 反映骨吸收的血生化指标

1.1.1 抗酒石酸盐酸性磷酸酶(Tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP):TRAP由破骨细胞(OC)释放入血,破骨细胞活性增强时,分泌TRAP增多。通过检测血TRAP水平即可反映破骨细胞活性,了解骨吸收状况。Andersson等^[1]认为,TRAP对骨吸收有促进作用,具有潜在调节破骨细胞与骨结合的功能,所以破骨细胞的活性及骨吸收可通过测量血浆中的TRAP水平来反映。临床检测TRAP常用硝基酚磷酸盐法(PNPP)。由于该法特异性不高,且检测结果易受溶血或血清中一些抑制因素的影响,而近年来采用的放射免疫法和酶联免疫吸附法已提高了特异性和敏感性。Rong等^[2]研究认为抗酒石酸盐酸性磷酸酶是早期原发性骨质疏松症筛选、诊断及观察疗效的敏感指标。

1.1.2 抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 5b(Tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP 5b)近年研究发现了另一个反映骨吸收的生化指标,即TRACP 5b。

正常人血清中的TRACP 5a可经唾液酸酶的作用转化为TRACP 5b。TRACP 5b既可来源于OC,也可来源于肺内激活的巨噬细胞。只有来源于OC的TRACP 5b才具有酶活性,而由激活的巨噬细胞分泌的TRACP 5b无酶活性。Hallen等^[3]研究发现,可以通过免疫分析法检测具有酶活性的血清TRACP 5b水平,从而准确反映骨吸收情况,并可作为抗吸收治疗的一个较好检测指标。

1.1.3 I型胶原羧基端肽(carboxyterminal crosslinked telopeptide of type I collagen, ICTP):在骨的有机质中,90%以上为骨I型胶原。骨吸收增加时,释放到血中的骨I型胶原降解产物增加。I型胶原羧基端肽(ICTP)即为骨I型胶原降解产物中的一种。血清ICTP是含有3种氨基酸序列的交联,在I型胶原降解时以完整的免疫性蛋白形式进入血中,血中ICTP主要经肾排泄。血中ICTP的值可直观反映骨吸收情况,有利于早期诊断原发性骨质疏松症以及判断原发性骨质疏松症经治疗后骨吸收情况是否减缓。Gamerio等^[4]研究认为,ICTP来自于骨吸收和疏松结缔组织降解,是反映骨吸收高度敏感的特异性指标。Charles等^[5]测定绝经后骨质疏松症患者血清ICTP浓度,结果显示ICTP与骨吸收率明显相关,并认为ICTP在其他结缔组织中含量很少,可特异性的反映骨病变。Zhang等^[6]通过放射免疫法测定了252例中老年志愿者血清ICTP,发现实验中OP组的ICTP值明显高于正常对照组,故认为血清中ICTP浓度的增高与骨溶解有关,反映骨质疏松症患者骨吸收增加。

1.2 反映骨形成的血生化指标

临床常用反映骨形成的血生化指标有血碱性磷酸酶(ALP)和骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)、I型原胶原羧基端前肽(PICP)和I型原胶原氨基端前肽(PINP)。

1.2.1 血清碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)和骨特异性碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase,

BALP)血清碱性磷酸酶是由骨、肝、肠、胎盘和肾等同工酶组成的,所以特异性不强。血清中 ALP 有 50% 来源于骨,其次来源于肝,少部分来源于小肠和胎盘。小肠型和胎盘型同工酶活性相对容易区分,而骨型和肝型同工酶活性很难区分。Erem 等^[7]及 Lee 等^[8]研究认为,血清 ALP 含量随年龄增加而增加,其变化与骨矿含量变化成负相关,与骨钙素变化成正相关。

骨特异性碱性磷酸酶是 ALP 同工酶之一,由成骨细胞分泌,在成骨过程中 BALP 能水解多种磷酸酯,为羟基磷灰石沉积提供必需的磷酸,同时还能水解焦磷酸盐,削弱其对骨矿化的抑制作用,有利于骨的形成。所以 BALP 是成骨细胞活性增加的重要标志,其定量测定和动态观察可为骨质疏松症的早期诊断和疗效判定提供有效依据。目前已应用免疫组化法测定 BALP,其灵敏度高,特异性好。Garnero 等^[9]用该法研究发现,绝经后妇女血清 BALP 比 ALP 增高明显,临床观察的 307 例绝经后妇女经阿仑膦酸盐治疗 2 年,在治疗 6 个月时血清 BALP 显著下降,以后则无进一步下降,其 6 个月时的 BALP 值及其与基础值相比下降的百分数与治疗 2 年时腰椎骨密度较基础骨密度增加的百分数相关。

1.2.2 骨钙素(Bone Gla protein, BGP):BGP 是由成熟的成骨细胞合成分泌的非胶原蛋白,其生理功能与骨转换有关。目前认为,当骨形成与骨吸收偶联时, BGP 为反映骨转换的指标,当骨形成与骨吸收解偶联时 BGP 为反映骨形成的特异性指标。测定血清 BGP 对于评价药物治疗骨质疏松症的疗效具有重要的意义, BGP 水平上升,提示药物刺激了骨的形成,而 BGP 水平下降则提示药物减缓了骨的吸收。Liu 等^[10]研究发现,骨质疏松症患者经鳗鱼降钙素治疗后血清 BGP 较治疗前明显下降。临床对于老年人 BGP 值的判定有两种情况,研究认为在 OP 早期由于刚合成的 BGP 不能正常沉积故血清中 BGP 增加,而 OP 后期由于成骨细胞功能衰退, BGP 合成减少,且长期骨吸收后进入血清的 BGP 也减少,所以 BGP 下降^[11]。

1.2.3 I 型前胶原羧基端前肽(C-terminal propeptide of type procollagen, PICP)和 I 型前胶原氨基端前肽(N-terminal propeptide of type procollagen, PINP):I 型胶原衍生自 I 型前胶原, PICP 和 PINP 分别是其羧基端和氨基端伸展肽,两者在胶原形成时从前胶原切除。PICP 和 PINP 在血清中的含量反映了 I 型胶原的合成和骨转化情况,水平升高说明 I 型胶原合

成增快,骨转换活跃。最初研究认为, PICP 是诊断骨质疏松症较敏感的生化指标^[5,12],后来的研究则显示, PINP 是比 BGP 和 PICP 更为敏感的诊断骨质疏松症的生化指标^[6]。Zhang 等^[6]的实验表明,骨质疏松组患者 PINP 值明显低于正常对照组,结合 BGP 测定结果,提示该组老年 OP 患者成骨细胞功能衰退,合成胶原减少。Xing 等^[13]的研究表明,骨质疏松性跟痛组及非重力骨折组 PINP 均明显高于同龄健康者,两组病例中取年龄 ≥ 55 岁的女性患者分别进行统计结果相同,显示出 PINP 在血循环中的稳定性以及在同一类疾病中所表现的一致性。

2 新一代骨代谢血生化指标

随着对骨代谢研究的深入,出现了一批新的生化标志物。包括骨保护素(OPG)、瘦素(Leptin)和胰岛素生长因子-1(IGF-1)。

2.1 骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)

骨保护素是在 1997 年发现的一种新的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体超家族成员,因其具有降低破骨细胞分化的功能又被称为破骨细胞抑制因子(osteoclast inhibitory factor, OCIF)。骨保护素是一个含有 401 个氨基酸的可溶性分泌型糖蛋白,有单体和二聚体两种形式,两者的生物活性无明显差异。单体的分子量约为 55 ~ 60 KD。骨保护素分子含有 D 1 到 D 77 个区段,但缺乏跨膜结构域和胞内结构域。D 1 ~ D 4 是半胱氨酸富含区,在结构上与肿瘤坏死因子受体超家族的其他蛋白质的细胞外区相似,主要参与配体的结合,与骨保护素抑制破骨细胞功能有关;D 5, D 6 为死亡结构域,介导细胞毒性作用;D 7 是 OPG 形成二聚体的部位,含有一个肝素结合点。

目前大多数研究认为 OPG 与骨代谢相关。OPG 降低时说明骨形成减少,骨破坏增加;OPG 升高时,说明骨形成增加而骨破坏减少。其机制主要是骨保护素(OPG)与细胞核因子- κ B 受体活化因子(RANK)及配体(RANKL),三者通过调控破骨细胞的分化和成熟的破骨细胞的凋亡而调节骨代谢的水平,故 OPG 成为了新一代骨代谢生化标志物。有研究发现,检测多发性骨髓瘤患者血 OPG 和血 PICP 水平时,OPG 值明显降低且与 PICP 的改变成显著的正相关,所以认为 OPG 的降低是预测骨形成降低的指标^[14]。Coen 等^[15]研究认为在尿毒症血透患者中,血清 OPG 的降低提示骨形成降低。Haas 等^[16]在采用骨活检研究尿毒症血透患者血清 OPG 与骨代谢关

系时发现血清 OPG 降低提示骨形成降低。

2.2 瘦素(Leptin)

瘦素是肥胖(ob)基因的编码产物,是一种主要由白色脂肪组织产生的具有内分泌作用的蛋白激素,其分子质量约为 $(1.4 \times 10 \sim 1.6 \times 104)u$ 。体内瘦素的含量受多种因素调节,其主要决定因素是脂肪组织的含量。此外胰岛素和糖皮质激素可促进瘦素的分泌,生长激素和甲状腺素及儿茶酚胺类物质则抑制瘦素分泌,女性分泌瘦素是男性的2~3倍。

目前研究认为瘦素对骨代谢的调节主要包括以下两个方面:①外周骨形成刺激作用:在外周瘦素可直接作用于人的骨髓基质细胞,使其向成骨细胞分化,并刺激成骨细胞的分化、增殖;Thomas等^[17]经过对人骨髓基质细胞的研究发现,外源性瘦素诱导瘦素受体表达和选择性成骨细胞分化,阻止向脂肪细胞表型分化;瘦素还可促进合成IGF-1,同时抑制破骨细胞,促进骨的生长;Halloway等^[18]研究认为瘦素可抑制体外培养的人外周血单核细胞及大鼠的破骨细胞的产生,其机理可能是通过合成骨保护素和增加骨保护素与核因子 κB 受体活化因子配体比率。②中枢骨形成抑制作用:在中枢下丘脑,通过中枢神经系统和交感神经系统释放的介质,抑制骨形成。正是因为瘦素在骨代谢中的不同作用机制,现在临床对血清瘦素与骨量关系的结论还有不同解释;如有报道认为血清瘦素与骨密度(BMI)成正相关^[19,20];Odabasi等^[21]研究认为,绝经后骨质疏松的妇女血清瘦素与脊柱骨密度呈弱相关。而Blum等^[22]研究发现绝经前妇女在体重恒定时总骨密度与体内脂肪含量及瘦素呈负相关,在体内脂肪恒定时瘦素仍与骨密度呈负相关;Martini等^[23]却发现健康的绝经后妇女血清瘦素与骨密度无关。故笔者认为对瘦素与骨代谢的影响还需做大量的深入的临床及基础研究,为骨质疏松症等骨代谢疾病的诊治提供更有效的手段。

2.3 胰岛素生长因子-1(IGF-1)

胰岛素生长因子-1(IGF-1)是骨组织中含量最丰富的生长因子之一,对骨代谢有重要的调节作用;1976年由Rinderknecht及Humbel首次从人血清中分离得到。IGF-1是一种与胰岛素结构相似的多肽,含有70个氨基酸残基,具有促进细胞增殖和分化功能。

IGF-1以自分泌和旁分泌的形式调节骨细胞的功能从而影响骨代谢,包括促进成骨细胞的增殖与分化,抑制起凋亡,促进骨基质的合成和矿化。

Sakata等^[24]研究发现IGF-1可明显促进正常大鼠骨祖细胞的增殖和分化,增强碱性磷酸酶(AIP)的活性和骨的矿化。Farley等^[25]研究发现IGF-1能抑制人成骨细胞凋亡并降低AIP活性,IGF-1还能抑制肿瘤坏死因子 α 促进细胞凋亡的作用;研究发现,IGF-1的降低可反应骨形成减少,而骨破坏增多。Chlebna-Sokol等^[26]在研究特发性骨质疏松症时发现血清IGF-1浓度降低与骨破坏标志物升高、骨矿化减少相关。Cong等^[27]在研究老年男性骨质疏松患者血清IGF-1水平时发现IGF-1水平与骨质含量有良好的相关性,并认为IGF-1水平测定可作为一项诊断指标。

3 血中骨代谢生化指标临床应用展望

临床检测血中骨代谢生化指标具有无创、安全、廉价和精确度较高的特点,同时由于血中骨代谢生化指标的变化能迅速反映骨代谢的改变,所以笔者认为血中骨代谢生化指标的检测在骨代谢性疾病临床运用具有很大的前景。主要可以应用于以下几个方面。

3.1 骨质疏松症的早期诊断

骨质疏松症的发生是一个渐进的过程,血中骨代谢生化检查能较早地发现骨代谢的异常。尽管WHO以BMD测值法中“ $-2.5 SD$ ”为诊断OP的“金标准”,并以该指标值判断疗效及预后,但BMD的改变比骨代谢生化指标的改变慢,骨代谢生化指标的检测具有比BMD更灵敏的特点,因此骨代谢生化指标在骨质疏松症的早期诊断中具有重要价值。当然,临床诊断时BMD对骨质疏松症的确诊起着决定性作用,故应将BMD和骨代谢生化指标的检查相结合,以便能早期而快速地作出正确诊断。

3.2 判断药物疗效和指导用药

临床治疗OP时,骨代谢生化指标能比BMD更早地反映治疗后骨代谢的改变,因而预测患者的治疗效果。在OP的治疗监测中,骨代谢指标在治疗后几天甚至几周就可出现改变,医生可根据其变化指导和调节用药。而BMD测量虽然精确度高,但其改变需6个月甚至1年时间。据Harris等^[28]报道,在以多种剂量双膦酸盐制剂治疗的对照研究中,6周时就测得血BCP和尿Pyr呈剂量依赖性降低,9个月后才测得脊柱BMD的增加,故认为骨代谢生化指标的检测对于骨质疏松症药物疗效判定和指导用药具有重要作用。

3.3 治疗骨质疏松

新一代骨代谢生化指标除了用于骨质疏松症的诊断,还用于防治骨质疏松症。临床研究发现 OPG 对破骨细胞的发生分化、活化成熟及数量均具有抑制作用^[29]。Shimizu-Ishiura 等^[30]研究发现,将 OPG (10 mg/kg)注入去卵巢大鼠体内后,大鼠腰椎和股骨的骨密度明显增加,显微检查发现破骨细胞数量减少,活性降低。而 Boonen 等^[31]研究发现人重组胰岛素生长因子-1 在治疗骨质疏松合并股骨近端骨折患者时,能有效减少因固定引起的骨丢失,促进功能恢复。当然,新一代骨代谢生化指标在骨质疏松症治疗中的作用及其安全性还需进一步地深入。

综上所述,骨代谢生化指标在骨质疏松症的临床检查中具有灵敏、快速、稳定的特性,尤其近年研究较多的骨Ⅰ型胶原代谢指标,其特异性、敏感性、稳定性均高于以往的骨代谢生化指标,对骨质疏松症的早期诊断和评价药物疗效、指导用药具有重要价值。而对于新一代骨代谢生化指标,虽然其调节骨代谢的机制还需进一步研究,但值得注意的是,这些骨代谢生化指标除了可临床用于骨质疏松症的诊断外,还在对骨质疏松症的治疗方面开辟了新的思路。

【参 考 文 献】

- [1] Andersson G, EK-Rylander B. The tartrate-resistant purple acid phosphatase of bone osteoclasts. a protein phosphatase with multivalent substrate specificity and regulation. *Acta Orthop Scand*, 1995, 66 (Suppl):189-190.
- [2] Rong M, Sun Z, Yang W, et al. Determination of serum tartrate-resistant acid phosphatase and its clinical application in diagnosis of osteoporosis. *Chinese Journal of Gerontology*, 2001, 21: 338-339 (in Chinese).
- [3] Hallen JM, Alatalo SL, Lvasika KK, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a useful marker for monitoring alendronate therapy. *J Bone Miner Res*, 2001, 16 (Suppl): 534-537.
- [4] Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, et al. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 859-867.
- [5] Charles P, Mosekilde L, Risteli L, et al. Assessment of bone remodeling using biochemical indicators of type I collagen synthesis and degradation: relation to calcium kinetics. *Bone Miner*, 1994, 24: 81-94.
- [6] Zhang J, Deng J, Ouyang Q, et al. A comparative study of bone mineral density and bone metabolic markers in primary osteoporosis. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2005, 11: 319-324 (in Chinese).
- [7] Erem C, Tanakol R, Alagol F, et al. Relationship of bone turnover parameters endogenous hormones and VitD deficiency to hip fracture in elderly postmenopausal women. *Int J Clin Pract*, 2002, 56: 333-337.
- [8] Lee YH, Rho YH, Choi SJ, et al. Predictors of bone mineral density and osteoporosis in patients attending a rheumatology outpatient clinic. *Rheumatol Int*, 2003, 23: 67-69.
- [9] Garnero P, Delmas PD. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. *Bone*, 1999, 24: 603-609.
- [10] Liu B, Wang C, Yang M, et al. Clinical value of urinary deoxypyridinoline excretion in postmenopausal osteoporosis. *Chinese Journal Osteoporosis*, 2002, 8: 43-46 (in Chinese).
- [11] Xiao Y, Zhang J, Hua B, et al. Experimental Study of QCT in predicting the Strength of Vertebra. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2002, 18: 625-627 (in Chinese).
- [12] Miura H, Yamamoto I, Yuu I, et al. Estimation of bone mineral density and bone loss by means of bone metabolic markers in postmenopausal women. *Endocr J*, 1995, 46: 797-802.
- [13] Xing X, Ren A, Yang J, et al. Application of procollagen I N-Terminal extension peptides in the diagnosis of Osteoporosis. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 1999, 34 (5): 361-363.
- [14] Seidel C, Hjertner O, Abildgaard N, et al. Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood*, 2001, 98: 2269-2271.
- [15] Coen G, Baliani P, Balducci A, et al. Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 233-238.
- [16] Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, et al. Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: 580-586.
- [17] Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*, 1999, 140: 1630-1638.
- [18] Holloway WR, Collier FM, Aiten CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 200-209.
- [19] Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 1030-1035.
- [20] Iwamoto I, Douchi T, Kosha S, et al. Relationships between serum leptin level and regional bone mineral density, bone metabolic markers in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000, 79: 1060-1064.
- [21] Odabasi E, Ozata M, Turan M, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol*, 2000, 142: 170-173.
- [22] Blum M, Harris SS, Must A, et al. Leptin, Body composition and bone mineral density in premenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73: 27-32.
- [23] Martini G, Valenti R, Giovani S, et al. Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone*, 2001, 28: 113-117.
- [24] Sakata T, Halloran BP, Elalieh HZ, et al. Skeletal unloading induces resistance to insulin-like growth factor I on bone formation. *Bone*, 2003, 32: 669-680.
- [25] Farley JR, Stilt-Coifing B. Apoptosis may determine the release of skeletal alkaline phosphatase activity from human osteoblast—line

- cells. Calcif Tissue Int 2001 ;68 :43-52.
- [26] Chlebna-Sokol D ,Rusinska A. Serum insulin-like growth factor I ,bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in children with idiopathic osteoporosis. Endocr Regul ,2001 ,35 :201-208.
- [27] Cong L ,Yu M ,Ye H ,et al. Clinical significance of serum insulin-like growth factor-1 levels in male elderly osteoporosis. Chinese Journal Osteoporos 2004 ,1 :64-65.
- [28] Harris ET ,Gertz BJ ,Genani HK ,et al. The effect of short-term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab ,1993 ,76 :1339-1406.
- [29] Allison P ,Armstrong ,Mark E. Tometsko ,Moira Glaccum ,et al. ARANK/TRAF6-dependent Signal Transduction Pathway Is Essential for Osteoclast Cytoskeletal Organization and Resorptive Function. J Biol Chem 2002 ,277(46) :44347-44356.
- [30] Shimizu-Ishiura M , Kawana F , Sasaki T. Osteoprotegerin administration reduces femoral bone loss in ovariectomized mice via impairment of osteoclast structure and function. J Electron Microsc (Tokyo) 2002 ,51 :315-325.
- [31] Boonen S ,Rosen C ,Bouillon R ,et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture :a double-blind , placebo-controlled pilot study. J Clin Endocrinol Metab ,2002 ,87 :1593-1599.

(收稿日期 :2006-05-15)