

胶东半岛老年性骨质疏松症骨代谢生化指标与骨密度相关性研究

杨春云

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)07-0614-04

摘要: **目的** 研究胶东半岛老年性骨质疏松症(OP)患者骨代谢生化指标与骨密度(BMD)的相关关系,探讨骨代谢生化指标对早期诊断OP的临床意义。**方法** 采用双能X线骨密度仪(DEXA)对胶东半岛沿海地区多中心多阶段整群抽样297名40~89岁居民进行腰椎(L₂₋₄)BMD测量。采用酶联免疫法(ELISA)分别测定血抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP-5b)、I型胶原C端肽(CTX)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)、降钙素(CT)、25-羟基维生素D[25(OH)D]以及血钙(Ca)和磷(P)并进行比较,应用SPSS 13.0软件进行统计分析。**结果** OP患者各部位BMD明显低于正常组(均 $P < 0.01$)。老年男性BMD与骨形成和骨吸收指标呈现降低趋势。其中,OP组较对照组BGP、TRAP-5b和25(OH)D明显下降($P < 0.05$),而血CTX和BALP较对照组升高。老年女性血TRAP-5b、CTX、BALP和BGP在OP组显著升高(均 $P < 0.01$),而CT和25(OH)D明显降低。各组研究对象骨代谢生化标志物均有统计学意义。**结论** 骨代谢生物指标作为OP的监测指标,比BMD更加灵敏、特异。能够早期反映患者骨代谢水平,对指导OP的早期预防及治疗有重要意义。

关键词: 骨代谢生化指标;骨质疏松症;骨密度

The correlation between biochemical markers of bone metabolism and bone mineral density in senile osteoporosis patients in Jiaodong Peninsula of Shandong YANG Chunyun. The People's Hospital of

Laizhou, Laizhou 261400, China Corresponding author: YANG Chunyun, Email: laizhou001@126.com

Abstract: Objective To investigate the correlation between biochemical markers of bone metabolism and bone mineral density(BMD) in senile osteoporosis patients in Jiaodong Peninsula of Shandong and to explore the clinical value of biochemical markers of bone metabolism on the early diagnosis of primary osteoporosis.

Methods BMD of the lumbar vertebrae 2-4 of 297 40-89 years old subjects in Jiaodong peninsula, sampled using the multi-center and multi-stage sampling method, was measured using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). Serum TRAP-5b, CTX, BALP, BGP, CT, 25(OH)D, Ca, and P were detected using ELISA. SPSS 13.0 was used to analyze the data statistically.

Results BMD of osteoporosis patients was significantly lower than that of the control patients. BMD and indexes of bone formation and absorption in senile males showed a decreasing trend. BGP, TRAP, and 25(OH)D in senile males in osteoporosis group were significantly lower than those in non-osteoporosis ones ($P < 0.05$). Serum CTX and BALP of senile males in the osteoporosis group were significantly higher than those in the non-osteoporosis group. Serum TRAP-5b, CTX, BALP, and BGP in females in osteoporosis group were significantly higher than those of the controls ($P < 0.01$). Serum CT and 25(OH)D were significantly lower than those of the controls. The differences of all biochemical markers of bone metabolism were statistically significant. **Conclusion** The serum biochemical indexes of bone metabolism can be used as the monitor index of OP. The application of these indexes is more sensitive and specific than BMD. It can reflect the bone metabolism in the early stage, and has great significance in the prevention and treatment osteoporosis.

Key words: Bone metabolism index; Osteoporosis; Bone mineral density

基金项目:民政部“十一五”规划项目(民人教科字[2008]47-1-35)

作者单位:261400 山东 莱州,莱州市人民医院

通讯作者:杨春云,Email:laizhou001@126.com

我国 2009 年民政事业发展统计报告显示,截止 2009 年底,60 岁及以上老年人口 1.67 亿人,2010 年增加至 1.73 亿,预计到 2020 年将增加至 2.45 亿。我国骨质疏松症(osteoporosis,OP)的发病人数已超过 1 亿^[1]。该病可发生于不同性别和年龄,但多见于绝经后妇女和老年男性,年龄越大,发病率越高^[2]。其发病率因种族差异、地区差异而不同^[3]。由于骨密度(Bone mineral density, BMD)下降,患者在受到轻微创伤或日常活动中即可发生骨折,骨质疏松性骨折大大增加了老年人的病残率。本文主要测定胶东半岛老年人 BMD 与骨代谢生化指标,探讨和研究其与骨质疏松的关系,旨在对这种“无声无息”疾病的早期诊断和治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

采用多中心分层多阶段整群抽样方法,对胶东半岛沿海九个县市区居住十年以上、40~89 岁汉族人群进行调查,所有受试者自 2008 年 6 月至 2011 年 6 月底期间经体检和询问病史,肝肾功能正常,无明显的内分泌疾病和钙磷代谢紊乱等。本研究发出《SF-36 生活质量调查表》430 份,实际测得 BMD 297 人,其中 OP 患者 150 例,骨量减少组 87 例,正常组 60 人。采集到空腹血标本 297 例,其中骨量减少组 87 例,男性 38 例,年龄 46~87 岁,平均 61.2±8.66 岁;女性 49 例,年龄 44~88 岁,平均 61.3±7.69 岁。OP 组 150 例,男性 76 例,年龄 46~88 岁,平均 60.3±8.81 岁;女性 74 例,年龄 43~87 岁,平均 61.9±7.59 岁。选择年龄、体重指数、身高等相匹配的健康对照组 60 例,男 26 例,年龄 40~82 岁,平均 60.7±6.75 岁,女性 34 例,年龄 42~83 岁,平

均(60.9±9.38)岁。受检对象在各县市区分布大致平均。

1.2 方法

1.2.1 BMD 测定

采用法国 MEDILINK 公司生产的 OSTEOCORE 2 双能 X 线骨密度仪测定腰椎(L₂~L₄)BMD(g/cm²),按照骨质疏松诊断标准将所有研究对象分为骨质疏松组、骨量减少组和正常对照组。年龄分布以 10 岁为一个年龄组。每日测量前均进行仪器性能检测,其测定精确度(CV)1.33%。

1.2.2 血标本的采取及检测方法

空腹采集上午 8~9 时坐位肘静脉血,日立 7600 全自动生化分析仪测定 Ca 和磷 P;然后将血清或血浆(肝素)置于-20℃(CTX、BGP、25(OH)D 或-70℃(BALP)冰箱低温保存,用美国 Thermo 酶标分析仪 ELISA 法定期批量测定,相关系数 0.99。试剂盒由北京荣志海达公司提供,在同一实验室由同一操作者统一完成,各指标批间 CV 均<9.0%。

1.2 统计学处理

计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件处理分析。

2 结果

2.1 男、女性正常对照组与骨量减少组、骨质疏松组腰椎 BMD(g/cm²)测定结果(见表 1)。

表 1 数据表明:老年男、女性腰椎 BMD 均显著下降(均 $P < 0.01$),其中 53% 的老年男性和 71% 的老年女性接受检查可做出原发性骨质疏松的诊断。

2.2 男、女性正常对照组与骨质疏松组各项骨代谢指标比较(见表 2)。

表 1 男、女性腰椎 BMD(g/cm²)测定结果($\bar{x} \pm s$)

年龄	n	男性 BMD						女性 BMD					
		对照组		减少组		OP 组		对照组		减少组		OP 组	
40~49	44	5	1.259±0.068	5	1.097±0.086	11	0.986±0.111	6	1.203±0.068	7	1.038±0.105	10	0.950±0.155
50~59	71	6	1.093±0.159	10	0.902±0.112	19	0.833±0.107	7	1.003±0.159	11	1.007±0.102	18	0.873±0.151
60~69	69	5	1.103±0.175	11	0.865±0.126	16	0.860±0.135	8	0.895±0.175	12	0.937±0.113	17	0.803±0.142
70~79	60	5	1.023±0.199	7	0.835±0.131	15	0.797±0.130	8	0.812±0.199	11	0.932±0.116	14	0.742±0.102
80~89	53	5	0.991±0.245	5	0.798±0.136	15	0.791±0.140	5	0.801±0.245	8	0.869±0.113	15	0.736±0.117

注: * $P < 0.01$

表 2 结果显示,老年男性 BMD 与骨形成和骨吸收指标呈现降低的趋势。其中,男性 OP 较对照组 BGP、TRAP-5b 和 25(OH)D 明显下降($P < 0.05$),而血 CTX 和 BALP 较对照组升高。老年女性血 TRAP-5b、CTX、BALP 和 BGP 在 OP 组显著升高(均

$P < 0.01$),但 25(OH)D 较对照组显著降低($P < 0.01$),而 CT 明显降低(均 $P < 0.05$)。OP 患者与非骨质疏松患者临床资料比较,血各骨代谢生化标志物均有统计学意义。

表 2 正常对照组与骨质疏松组 BMD 及各项骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	各 项 指 标							
		TRAP-5b ($\mu\text{g/L}$)	CTX (ng/mL)	BALP ($\mu\text{g/L}$)	BGP (ng/mL)	CT (pg/ml)	25(OH)D (pmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)
对照组	26	3.36 $\pm$ 1.22	0.27 $\pm$ 0.11	18.31 $\pm$ 5.23	15.02 $\pm$ 4.13	2.39 $\pm$ 1.16	78.35 $\pm$ 31.12	2.41 $\pm$ 0.21	1.15 $\pm$ 0.22
男性 减少组	38	3.30 $\pm$ 0.82 [△]	0.28 $\pm$ 0.11	18.22 $\pm$ 4.56	14.12 $\pm$ 4.24 [△]	2.31 $\pm$ 1.02 [△]	62.51 $\pm$ 24.11 [*]	2.40 $\pm$ 0.21	1.16 $\pm$ 0.22
OP 组	76	3.06 $\pm$ 0.77 [*]	0.30 $\pm$ 0.13 [△]	19.23 $\pm$ 5.02 [△]	12.09 $\pm$ 4.53 [*]	2.26 $\pm$ 1.03 [△]	47.32 $\pm$ 23.01 [*]	2.36 $\pm$ 0.24 [△]	1.19 $\pm$ 0.23 [△]
对照组	34	3.53 $\pm$ 1.01	0.34 $\pm$ 0.11	26.70 $\pm$ 6.62	15.11 $\pm$ 5.32	2.49 $\pm$ 1.23	83.03 $\pm$ 37.18	2.38 $\pm$ 0.28	1.13 $\pm$ 0.21
女性 减少组	49	3.91 $\pm$ 1.11 [△]	0.38 $\pm$ 0.13 [△]	28.22 $\pm$ 6.59 [△]	16.01 $\pm$ 6.20 [△]	2.41 $\pm$ 1.21 [△]	76.42 $\pm$ 34.62 [△]	2.35 $\pm$ 0.27	1.14 $\pm$ 0.21
OP 组	74	5.62 $\pm$ 1.21 [*]	0.46 $\pm$ 0.20 [*]	34.61 $\pm$ 7.66 [*]	20.12 $\pm$ 9.63 [*]	2.16 $\pm$ 1.09 [△]	63.33 $\pm$ 28.21 [*]	2.27 $\pm$ 0.24 [△]	1.21 $\pm$ 0.23 [△]

注:男、女性研究组与对照组比较, [△] $P < 0.05$; ^{*} $P < 0.01$

3 讨论

目前 BMD 作为诊断 OP 的惟一量化指标,DXA 是一种精确方便的无创检查方法,是测量 BMD 的金标准^[4,5],但不能测定早期骨质疏松的变化^[6]。骨代谢生化指标虽不是公认的诊断指标^[7],但能反映全身骨代谢变化,且能检测出早期骨改变^[8]。

骨形成及骨吸收是骨代谢的两个基本过程。血 BALP、BGP 是评估成骨细胞活动及骨形成的敏感生化标志物,而血 TRACP5b、CTX 是反映破骨细胞活动及骨吸收的敏感标志物。有研究证实 40 岁以后,血 BALP 随年龄增加而升高,尤其是绝经后 10 年,增加达 77%,但 60 ~ 80 岁开始下降至低水平^[9]。张红等^[10]对 665 例年龄在 20 ~ 80 岁之间中国妇女进行调查研究发现,BALP 与年龄有显著相关性,在 OP 患者中 BALP 迅速升高。本研究表明,老年人群 BALP 与腰椎 BMD 呈负相关。其中老年女性 OP 组 BALP 水平较对照组显著升高 ($P < 0.01$),与之前的研究结论一致。据报道,血 BGP 在绝经时升高,且一直持续高水平约 15 年时间,与绝经前差异有显著性,并且不论是单独使用 BGP 或者联合使用 BMD 测量都能更好的判断骨丢失率及间接的预测骨折发生的风险性^[11]。BGP 与 BMD 相关,BGP 升高时,BMD 相应升高,提示此时骨形成较多,骨量增加^[12]。因此 BALP、BGP 在一定程度上可预测 BMD 的量,对 OP 的存在做初步预测。本组结果中女性 OP 组 BALP 和 BGP 水平均升高,说明 OP 患者成骨细胞活性升高,骨形成增加。而老年男性 BGP 低于对照组,BGP 有随增龄而下降的趋势。

据报道,血中 TRAP-5b 在 50 岁前的男性与 50 岁后的男性比较无明显差异,绝经后的女性水平明显高于绝经前,但绝经后骨质疏松症者 TRAP-5b 的水平又明显高于正常绝经后,说明该指标可以有效的区分正常人与骨质疏松患者^[13]。结果显示,女性 OP 患者血 TRAP-5b 的活性明显高于对照组,说明

OP 患者可能存在破骨细胞活性增强,成骨细胞活性降低。而老年男性 TRAP-5b 随增龄而下降,OP 组明显低于对照组,因为 II 型骨质疏松时,骨形成和骨吸收水平均有下降,而前者下降程度大于后者。本文结果阐明,老年男性 BMD 随增龄而下降,II 型骨质疏松属于低转换型,骨转换率指标随增龄而呈下降趋势。

检测 CTX 对 I 型胶原分解具有特异性,反映骨吸收增加的状态。本研究发现,男性 OP 组同对照组比较,BGP 明显低下,CTX 明显增高,表明老年 OP 骨形成和骨吸收这一偶联失调。CT 是一种可以部分抑制破骨细胞活性的内生肽,OP 患者比同年龄对照组 CT 值显著降低,说明 OP 组的骨吸收、骨胶原丢失明显高于同年龄的对照组。本研究结果与文献报道一致。

Vit D₃可以促进肠道对 Ca²⁺的吸收(肠道 Ca²⁺吸收不良是骨质疏松的重要发病原因之一),并可促进肾脏对钙、磷的重吸收。血 25(OH)D 水平有助于判断患者是否存在 VitD₃不足或缺乏。饮食中钙的摄入不足往往伴随着 VitD₃的摄入不足。Peacock 等^[14]对 438 例 60 岁以上的老年人 4 年的研究表明,每天额外补充 15 μg (600IU) 25 (OH) D 能有效减少低钙摄入者的髋关节骨量丢失。Porthous 等^[15]在评价补充 Vit D₃预防跌倒和骨折的效果(包括潜在的钙的效果)时发现,可以降低 8% 的绝经后妇女跌倒率,降低 19% 非脊柱骨折并增加 BMD,说明 Vit D₃有降低患者骨折的趋势。结果显示,老年人群均存在 Vit D₃缺乏,Ca、P 代谢降低,因此,老年人群保证足够的 Ca 和 VitD₃摄入是必要的,是预防中老年人骨质疏松的重要因素。

综上所述,BMD 因其能准确地评价体内骨量情况,是当前测定机体骨量改变的最佳指标,但 BMD 检测存在一定的局限性,其难以鉴别 OP 是原发性还是继发性,如果患者有其他代谢性骨病、肿瘤相关性骨病或遗传性骨病,BMD 值也可能低于正常范

围。骨代谢生化指标可以敏感地反映短期内的骨代谢情况,其改变可以先于 BMD 的变化^[16]。因此,骨代谢生化指标具有变化早,变化程度大的特点,检测快速、灵敏,在骨质疏松的早期诊断、鉴别诊断、预防和治疗上是不可缺少的。

目前各种骨代谢生化指标的评价标准尚未完全统一。例如高转换状态的判定值、各种类型 OP 最佳骨代谢标志物、检测的最佳时间、对药物有治疗反应的最小改变值等,都是急需解决的问题。同时,各年龄段 OP 组与对照组之间骨代谢生化指标之间有部分重叠,与 BMD 变化不一致,影响因素所致敏感度不同,造成结果不一致,还需做进一步的探讨。

【 参 考 文 献 】

[1] 张玉孝,孙宏敏,刘铁军. 骨质疏松症防与治. 重庆:重庆出版社,2008:1.

[2] 杨 玺. 专家解答骨质疏松症. 上海:上海科学技术文献出版社,2009:1-36.

[3] 李明. 脊柱骨质疏松症的流行病学. 浙江中医学院学报,2001, 25(2):14-17.

[4] Elliott ME, Binkley N. Evaluation and measurement of bone class. Epilepsy Behav,2004,5(suppl 2):s16-s23.

[5] Lau EMC, Sambrook P, Aeeman E, et al. Guidelines for diagnosing, prevention and treatment of osteoporosis in Asia. APLAP Journal of Rheumatology, 2006,9(1):24-36.

[6] Nguyen TV, Sam brook PN, Eisman JA. Source of variability in bone mineral density measurement: implications for study design and analysis of bone loss. Bone Miner Res, 1997, 12: 124-35.

[7] Prevention and management of osteoporosis. Report of a WHO

Sciatic Group. WHO Technical Report Series,2003,921.

[8] Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early post men pausal women. Bone, 1999;24: 237-44.

[9] Gamero P, Somay-Rendu E. Biochemical markers of bone loss rate and prevalence of osteoporosis at multiple skeletal sites in Chinese women. Osteoporosis Int, 2002, 13: 669-676.

[10] 张红,罗湘杭,谢辉,等. 基质金属蛋白酶-1,-2 与女性年龄、骨转换指标及骨密度的关系. 中华内科杂志, 2006,45: 306-309.

[11] Lofman O, Magnusson P, Toss G, et al. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: A 5-year follow-up study. Clinica Chimica Acta, 2005, 356(1-2): 67-75.

[12] 朱继衍,杨蕊敏. 老年人骨折与骨密度及骨代谢生化测定探讨. 中国老年学杂志,2002,22: 190-191.

[13] 薛延,张海文,杨立红,等. 血骨特异性酸性磷酸酶的临床意义. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19: 466-467.

[14] Peacock M, Liu Guangda, Carey M, et al. Effectofcalci-umor25 Oh vitaminD3 dietary supplement action on bone loss stthehipin men and women over the age of 60[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000, 9:3011-3019.

[15] Porthous J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. BMJ, 2005, 330 (7498):1003.

[16] 张瑾,邓敬兰,欧阳巧洪,等. 原发性骨质疏松症患者骨密度和骨代谢指标的对比研究. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11 (3): 319-320.

(收稿日期:2012-04-15)

(上接第 613 页)

[8] 付萍,何丽,张刚,等. 健康青年女子体成分与全身骨密度相关分析研究. 中国骨质疏松杂志,2005,11:453-455.

[9] 郑昱新,周吉韦,等. 绝经后骨质疏松症妇女体脂成分、下肢肌力和血清雌激素、维生素 D 的关系. 中国骨质疏松杂志, 2005,11:476-478.

[10] Mohsen Ibrahim. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obesity Reviews, 2010,11: 11 - 18.

[11] Melissa Russell, Nara Mendes, Karen K. et al. Visceral fat is a

negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab,2010,95: 1247-1255.

[12] Zillikens MC, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, et al. The role of body mass index, insulin, and adiponectin in the relation between fat distribution and bone mineral density. Calcif Tissue Int,2010, 86(2):116-125.

[13] Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. International Journal of Obesity,2010,34:949-959.

(收稿日期:2012-11-08)