

· 论 著 ·

早期骨代谢改变与⁹⁹Tcm-MDP 骨显像、骨钙素、骨碱性磷酸酶的相关性分析

蔡瑾 高克加* 叶智卫 梅小刚 朱吕佶

上海市黄浦区中心医院,上海 200002

中图分类号: R445.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013) 11-1161-04

摘要: **目的** 在判断早期骨量变化时,重视核素⁹⁹Tcm-MDP 骨骼显像与的骨钙素、骨碱性磷酸酶的相关性和价值。**方法** 采用肌肉注射肾上腺糖皮质激素地塞米松磷酸钠针剂(DX)制作兔骨质疏松动物模型。设 A 组(正常对照组),B 组(骨质疏松对照组,注射 DX 量 2 mg/kg,每周 2 次)和 C 组(骨量减少组,注射 DX 量 1 mg/kg,每周 1 次),制模时间为 6 周。检测指标:核素⁹⁹Tcm-MDP 骨骼显像、骨密度、病理切片骨组织学、血清 BALP、BGP 检测。⁹⁹Tcm-MDP 骨骼显像的感兴趣区(ROI)半定量检测:第 3 腰椎、股骨头、膝关节、股骨中段与第 4 尾椎作比值。统计方法:SPSS 13 软件进行方差分析和组间 *t* 检验比较。**结果** 第 7 周时,B 组则表现为股骨头关节表面软骨明显破坏,骨小梁稀疏、断裂等骨破坏现象。骨密度明显降低,血清 BALP、BGP、⁹⁹Tcm-MDP 骨骼显像 ROI 比值均增高($P < 0.05$);而 C 组病理切片仅表现为轻度骨小梁稀疏,而无骨破坏,血清 BGP、⁹⁹Tcm-MDP 骨骼显像 ROI 比值均增高($P < 0.05$),但骨密度和血清 BALP 未发生明显改变($P > 0.05$),由此证实动物模型成立。B 组与 C 组间比较,B 组核素骨骼显像除股骨中段摄取⁹⁹Tcm-MDP 的 ROI 比值增高外,腰椎、股骨头、膝关节摄取⁹⁹Tcm-MDP 的比值以及血清 BGP 值差异不大,但骨密度、血清 BALP 结果存在明显差异($P < 0.05$)。**结论** 本次动物试验结果显示:当核素⁹⁹Tcm-MDP 骨骼显像提示第 3 腰椎、股骨头、膝关节与第 4 尾椎骨 ROI 比值增高但股骨中段 ROI 比值还没有升高时,可能为骨量减少期,有 BGP 的支持更有意义,可为临床提供早期干预防治提供参考。

关键词: ⁹⁹mTc-MDP; 骨量减少; 核素骨显像

Correlational analysis among early changes in bone metabolism and ⁹⁹Tcm-MDP bone nuclear image, serum BGP, and BALP

CAI Jin, GAO Kejia, YE Zhiwei, MEI Xiaogang, ZHU Lvji

Shanghai Huangpu District Central Hospital, Shanghai 200002, China

Corresponding author: GAO Kejia, Email: gaokejia@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the correlation among early changes in bone metabolism and ⁹⁹Tcm-MDP bone nuclear image, serum BGP, and BALP, and to focus on the importance of the value. **Methods** Rabbit osteoporosis model was established using intramuscular injection of dexamethasone sodium phosphate (DX). Three groups were set up including Group A (normal control group), Group B (osteoporosis group induced with DX injection, 2 mg/kg, b. i. w), and Group C (bone mass loss group induced with DX injection, 1 mg/kg, q. w). The time for the model establishment lasted for 8 weeks. ⁹⁹Tcm-MDP bone nuclear image was taken, and histopathological examination was performed. Bone mineral density, serum BALP and BGP were detected. Semi-quantitative detection of ROI in nuclear image was calculated by the ratio of L_3/S_4 , the femur head/ S_4 , the knee/ S_4 , and the femoral diaphysis/ S_4 . T test and variance analysis were conducted among the groups using a SPSS 13.0 software. **Results** At the 7th week, obvious wear and tear on the surface cartilage of the femoral head and bone destruction such as trabecular sparse and broken were observed in Group B. Bone mineral density decreased significantly, while serum BALP and BGP increased, and the ROI ratio of ⁹⁹Tcm-MDP nuclear image also elevated ($P < 0.05$). In Group C, the histopathological sections demonstrated slightly sparse trabecular only without signs of bone destruction. The serum BGP and the ROI ratio of ⁹⁹Tcm-MDP nuclear image increased ($P < 0.05$), but no significant changes of bone mineral density and serum BALP were observed ($P > 0.05$), which proved the establishment of animal model was successful. When comparing the results of Group B and Group C, all ROI ratios and BGP remained in same range except the ratio of

*通讯作者: 高克加, Email: gaokejia@hotmail.com

the femoral diaphysis/ S_4 increased in Group B, and significant difference of bone mineral density and serum BALP level was observed ($P < 0.05$). **Conclusion** According to the results of the animal experiment, when the ratios of L_3/S_4 , the femur head/ S_4 , the knee/ S_4 in $^{99}\text{Tcm-MDP}$ nuclear image increase while the ratio of the femoral diaphysis/ S_4 remains unchanged, it may indicate the stage of bone mass loss, which is more valuable than serum BGP. This may provide reference for clinical prevention and intervention of the early stage of osteoporosis.

Key words: $^{99}\text{mTc-MDP}$; Bone mass loss; Nuclide bone imaging

核素 Tc-99-m 标记的亚甲基二磷酸钠 ($^{99}\text{Tcm-MDP}$) 骨骼显像能够在骨组织早期功能代谢异常时提供骨异常的图像,因此可以对早期发现肿瘤骨转移为临床提供有价值的参考^[1,2]。同理,通过核素 $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 骨骼显像能够显示对早期功能代谢异常的特性,可能在判断早期骨质疏松的骨量变化研究中有一定价值的临床意义。我们通过动物兔骨质疏松模型的骨组织病理学、骨密度为对照,分析 $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 骨骼显像在早期骨代谢改变时与骨钙素(BGP)、骨碱性磷酸酶(BALP)的相关性和价值。

1 资料与方法

1.1 药物和材料

购新西兰雌性白兔 24 只,平均体重 2.5 ± 0.3 kg,上海生旺实验动物养殖有限公司提供。动物实验场于上海交通大学医学院第六人民医院动物实验室进行;核素显像剂 $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 由上海欣科药业有限公司提供;地塞米松磷酸钠针剂(DX)每支 5 mg/1 ml,由上海信谊药厂购置;核素骨骼显像仪 SPECT, SOPHA. 5X(法国生产)。

1.2 实验方法

1.2.1 制作动物模型与分组:采用肌肉注射 DX 方法制作兔骨质疏松动物模型^[3,4]。设 A 组(正常对照组),B 组(骨质疏松对照组)和 C 组(骨量减少组),各组 8 只。B 组行肌肉注射 DX 量为 2 mg/kg,每周 2 次;C 组肌肉注射 DX 量为 1 mg/kg,每周 1 次;A 组用注射生理盐水替代肌肉注射;制模时间为 6 周。

1.2.2 检测指标:核素 $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 骨骼显像、骨密度、病理切片骨组织学、血清 BALP、BGP 检测。第 7 周时对 3 组试验兔进行核素 $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 骨骼显像。每只实验兔注射核素显像剂 111 MBq(参照常规人用量),采用低能高分辨平行孔准直器,矩阵 128×128 ,22 小时后显像,采集计数 1000 K。取 $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 骨骼显像的感兴趣区(ROI)半定量检测方法:骨代谢变化反应较敏感的骨组织部位(第 3 腰椎、股骨头、膝关节、股骨中段与骨代谢变化差异较小的

部位第 4 尾椎作自身参照对比)进行比较^[5]。相关检测项目:处死后取第 3 腰椎、左侧股骨头行骨密度检测,第 4 腰椎和右侧股骨头行病理切片骨组织学分析;血清 BALP、BGP 检测。

1.2.3 统计方法:SPSS. 13 软件进行方差分析和组间 t 检验比较。

2 结果

第 7 周时,A、B、C 组实验兔实验室检测结果提示:A 组骨组织病理切片见股骨头的骨细胞和骨小梁排列规则,骨结构和关节表面没有骨质破坏征象;B 组则表现为股骨头关节表面软骨明显破坏,骨小梁稀疏、断裂等骨破坏现象;而 C 组病理切片仅表现为轻度骨小梁稀疏,但无骨破坏(见图 1),由此证实动物模型成立。同时见 A 组与 B 组的其他相关指标比较:骨密度、血清 BALP、BGP 检测以及 $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 骨骼显像(第 3 腰椎、股骨头、膝关节、股骨中段与第 4 尾椎 ROI 比)半定量检测差异明显(t 均 $> 2.798, P < 0.05$);而 C 组与 A 组比较显示, $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 骨骼显像第 3 腰椎、股骨头、膝关节与第 4 尾椎骨 ROI 比值及血清 BGP 增高较明显(t 均 $> 2.837, P < 0.05$),但骨骼显像股骨中段摄取 $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 的 ROI 比值和血清 BALP 变化不大(t 均 $< 1.723, P > 0.05$),骨密度改变也不明显(t 均 $< 2.101, P > 0.05$)。B 组与 C 组间的差异:B 组则见核素骨骼显像除股骨中段摄取 $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 比值较明显增高外,腰椎、股骨头、膝关节摄取 $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 的比值以及血清 BGP 值差异不大,但骨密度、血清 BALP 结果存在明显改变(t 均 $> 2.394, P < 0.05$)。(见表 1)可见 A、B、C3 组的各实验数据存在一定的规律性,但 X 线、CT 摄片变化都不明显。

另外对 A、B、C 组椎体、股骨头、膝关节和股骨中段在核素骨骼显像中摄取骨骼显像剂 $^{99}\text{Tcm-MDP}$ 与尾椎 ROI 比值的方差分析也存在明显的差异(见表 2),结果显示存在统计学意义。

本次动物试验以骨密度和病理切片骨组织作为对 3 组模型的骨量变化的参照标准,可见早期骨量

表 1 各项实验室相关指标在各组间比较

Table 1 Laboratory indexes in each group

项 目	A 组 (n = 8)	B 组 (n = 8)	C 组 (n = 8)
左股骨头骨密度 (g/cm ³)	0.295 ± 0.014 *	0.240 ± 0.014 **	0.287 ± 0.030 #
L ₄ 骨密度 (g/cm ³)	0.299 ± 0.019 *	0.236 ± 0.014 **	0.293 ± 0.045 #
血清 BALP (30-120IU/L)	13.300 ± 1.338 *	43.800 ± 6.596 **	17.90 ± 6.484 #
血清 BGP (0.5 - 5.0ng/ml)	115.459 ± 14.334 * [⊙]	168.849 ± 14.370 *	163.954 ± 34.643 [⊙]
L ₃ 放射性/尾椎	1.432 ± 0.209 * [⊙]	2.268 ± 0.343 *	2.482 ± 0.252 [⊙]
股骨头放射性/尾椎	1.432 ± 0.174 * [⊙]	2.523 ± 0.337 *	2.241 ± 0.336 [⊙]
膝关节放射性/尾椎	1.405 ± 0.185 * [⊙]	2.433 ± 0.391 *	2.203 ± 0.348 [⊙]
股骨中段放射性/尾椎	0.639 ± 0.105 *	0.785 ± 0.128 **	0.657 ± 0.080 #
第 4 尾椎摄取放射性计数	2800.100 ± 313.861	2957.500 ± 458.719	2786.800 ± 202.746

注:T 检验显示: * 为 A 组与 B 组比较 $P < 0.05$, # 为 B 组与 C 组比较 $P < 0.05$, [⊙] 为 A 组与 C 组比较 $P < 0.05$, 均存在显著差异;第 3 尾椎摄取放射性计数三组比较均 t 值 < 1.076 , $P > 0.05$

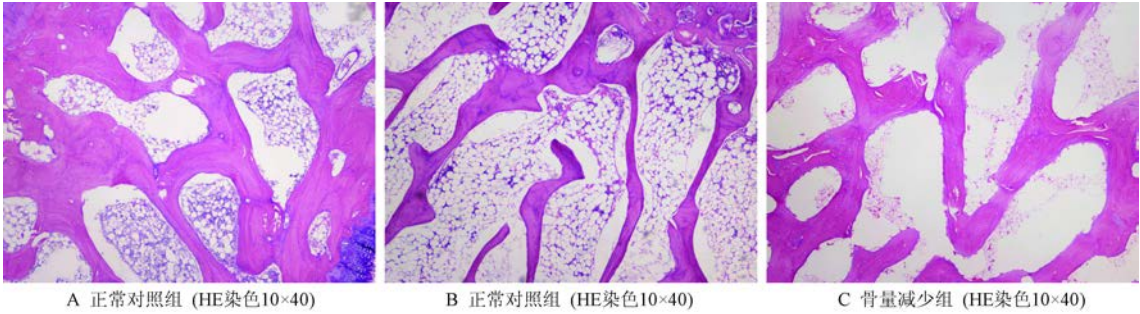


图 1 骨组织病理切片 (A、B、C)

A、正常对照组:骨小梁排列整齐、均匀。(HE 染色 10 × 40) ; B、骨质疏松对照组:骨小梁排列明显稀疏、断裂、不均匀。(HE 染色 10 × 40) ; C、骨量减少组:骨小梁排列规则,略稀疏,但尚均匀。(HE 染色 10 × 40)

Fig. 1 Pathological sections of bone tissue (A, B, C)

Group A. Normal control group: trabecula arranged regularly and equally (HE staining, 10 × 40). Group B. Osteoporosis group: trabecula arranged obviously sparsely, broken, and unequally (HE staining, 10 × 40). Group C. Bone mass loss group: trabecular arranged regularly, slightly sparsely, but still equally (HE staining, 10 × 40).

表 2 核素⁹⁹Tcm-MDP 骨骼显像方差分析

Table 2 Variance analysis of ⁹⁹mTc-MDP bone imaging

项 目	F 值	P 值
第 4 尾椎摄取放射性计数	0.773	$P > 0.05$
L ₃ 放射性/尾椎	41.061	$P < 0.01$
股骨头放射性/尾椎	37.410	$P < 0.01$
膝关节放射性/尾椎	28.329	$P < 0.01$
股骨中段放射性/尾椎	4.774	$P < 0.05$

减少组(C 组)与正常对照组(A 组)之间的差异是:骨密度和病理骨组织改变不明显,核素骨骼显像(除股骨中段外)ROI 比值和血清 BGP 改变明显($P < 0.05$);骨质疏松对照组(B 组)与 A 组之间的差异是各项指标都存在明显差异($P < 0.05$);但早期骨量减少组(C 组)与骨质疏松对照组(B 组)之间的差异是:核素骨骼显像(除股骨中段外)ROI 比值和血清 BGP 改变不明显($P > 0.05$),则在骨密度、核素骨骼显像股骨中段 ROI 比值和 BALP 变化明显($P < 0.05$)。

3 讨论

骨质疏松症在老龄化国家的发病率增高较明显,常见主要症状和并发症为疼痛、骨关节变形、活动受限以及骨折等^[6-8],可严重影响患者生活质量。因此,国家卫生部门对防治该疾病也非常重视并希望患者的症状得到有效的控制。由此可见,对骨质疏松症的早期诊断和防治尤为重要^[9-11]。我们应用核素⁹⁹Tcm-MDP 骨骼显像(功能显像)在人体的代谢特点,探讨对早期判断骨量减少的价值以及与血清 BGP、BALP 的相关性。

骨骼组织代谢与双膦酸盐类物质有着特异的亲和关系^[12],一旦骨组织中骨钙流失增快而需要成骨性增强时,表现为摄取双膦酸盐类物质的增加,核素⁹⁹Tcm-MDP 骨骼显像就是通过此原理进行骨组织疾病的诊断。核素骨骼显像剂⁹⁹Tcm-MDP 是一种低能放射性核素^{99m}Tc 标记的双膦酸钠的化合物,能够直接显示骨骼显像剂⁹⁹Tcm-MDP 在体内的分布,并

能够直观、及时反映双磷酸盐与骨组织的功能代谢的动态变化,因此,⁹⁹Tcm-MDP 骨骼显像所反映骨骼代谢的增强程度也恰好反映了当时骨量变化的现状^[13、14],往往在早期骨代谢异常时,骨密度、病理骨组织学的骨形态学方面还没有发生明显的改变。血清 BGP、BALP 是一种成骨性的指标,在骨钙明显流失增快时,血清 BGP、BALP 的变化与成骨功能有关,BGP 与成骨细胞活跃程度相关,BALP 是成骨细胞外酶,能为羟基磷灰石的沉积提供必要的磷酸,有利于成骨^[15]。从表 1 可见,C 组,早期骨量减少阶段,BALP 的改变尚不明显,但 BGP 即出现明显变化,与核素骨骼显像结果相一致,此时骨密度和病理骨组织学改变则不明显。所以,在早期骨代谢异常时,BGP 的变化比 BALP 灵敏度高。但是,由于某些疾病也可能会引起 BGP、BALP 的异常变化,存在不确定外界因素的干扰影响,降低其特异性。

本次动物试验结果显示:在骨量减少期(C 组),核素骨骼显像 ROI 比值(增高)即提示骨代谢异常,伴血清 BGP 也升高,但此时骨密度、骨组织病理尚在正常范围。当核素骨骼显像 ROI 比值、BGP、BALP 都增高时,骨密度、骨组织病理都已经降低,这时已属骨质疏松期(B 组)。因此,当核素⁹⁹Tcm-MDP 骨骼显像提示第 3 腰椎、股骨头、膝关节与第 4 尾椎骨 ROI 比值增高时(股骨中段 ROI 比值还没有升高时),可能为骨量减少期,有 BGP 的支持更有意义,可为临床提供早期干预防治提供参考。

【参 考 文 献】

[1] 马寄晓,刘秀杰,何作祥,主编. 实用临床核医学[M]. 北京,中国原子能出版社,2012(第 3 版):431-432.
MA Jixiao, LIU Xiujie, HE Zuoxiang. Practical Clinical Nuclear Medicine[M]. Beijing, Atomic energy Press, 2012(3rd):431-432.

[2] 赵春雷,张莺,刘洪彪,等.⁹⁹Tcm-MDP 骨显像呈多发性骨转移表现的嗜酸性肉芽肿一例[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2013,33(2):155.
ZHAO Chunlei, ZHANG Ying, LIU Hongbiao, et al. A case of ⁹⁹Tcm-MDP bone imaging showed multiple bone metastatic manifestations of eosinophilic granuloma of bone[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 33(2):155.

[3] 周强,李起鸿,杨柳,等. 糖皮质激素诱导性股骨头坏死模型的血管改变[J]. 中华外科杂志,2000,38(3):212-215.
ZHOU Qiang, LI Qihong, YANG Liu, et al. Changes of blood vessels in glucocorticoid-induced avascular necrosis fo femoral head in rabbits[J]. Chinese Journal of Surgery, 2000, 38(3): 212-215.

[4] Wen Q, Mal L, A rabbit model of hormone-induced early

avascular necrosis of the femoral head. Biomed Environ Sci. 2008, Oct, 21(5): 398-403.

[5] 高克加,叶智卫,李伟,等. 核素骨显像与骨密度关系的动物试验探讨[J]. 中国骨质疏松杂志,2009,15(8):606-609.
GAO Kejia, YE Zhiwei, LI Wei, et al. The investigation of the relationship between radionuclide bone scintigraphy and bone mineral density by animal study[J]. Chin J Osteoporos, 2009, 15(8):606-609.

[6] 伍西羽,伍贤平,廖二元. 骨转换指标和骨密度监测治疗骨质疏松及其与骨折的关系[J]. 中国骨质疏松杂志,2007,13(11):797-802.
WU Xiyu, WU xianping, LIAO Eryuan. Bone turnover markers and bone mineral density monitoring therapy osteoporosis and their relationship with fracture[J]. Chin J Osteoporos, 2007, 13(11):797-802.

[7] 卫小春,段王平,向川. 骨质疏松性骨折外科治疗策略[J]. 实用老年医学,2008,22(6):417-421.
WEI Xiaochun, DUAN Wangping, XIANG Chuan. Bone surgical strategies for osteoporotic fracture[J]. Pract Geriatr, 2008, 22(6):417-421.

[8] 黄公怡. 骨质疏松性骨折的特点及临床与研究进展[J]. 基础医学与临床,2007,27(10):1088-1092.
HUANG Gongyi. Characteristics of osteoporosis-related fracture and clinical study[J]. Basic & Clinical Medicine, 2007, 27(10):1088-1092.

[9] 丁桂芝,刘忠厚,周勇. 中西医结合防治骨质疏松症的基础与临床研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,1997,3(2):81-84.
DING Guizhi, LIU Zhonghou, ZHOU Yong. Advances in basic and clinical research on prevention and treatment of osteoporosis with combined traditional chinese and western medicine[J]. Chin J Osteoporos, 1997, 3(2):81-84.

[10] Silverwood B. Building healthy bones[J]. Paediatr Nurs, 2003, 15(5):27-29.

[11] Watts NB. Bisphosphonate treatment of osteoporosis[J]. Clin Geriatr Med,2003,19(2):395-414.

[12] 孙达,主编. 放射性核素骨显像[M]. 浙江大学出版社,2000:12-13.
SUN Da. Radionuclide bone imaging[M]. Zhejiang University Press, 2000:12-13.

[13] Fogelman I, Bessent RG, Cohen HN, et al. Skeletal uptake of diphosphonate method for prediction of post-menopausal osteoporosis[J]. Lancet,1980,2(8196):667-670.

[14] Blake GM, Park-Holohan SJ, Fogelman I, et al. Quantitative studies of bone in postmenopausal women using (18)F-fluoride and (99m)Tc-methylene diphosphonate[J]. J Nucl Med, 2002, 43(3):338-345.

[15] 郭世绂,罗先正,邱贵兴,主编. 骨质疏松基础与临床. 天津科学技术出版社,2001,297-299.
GUO Shifu, LUO Xianzheng, QIU Guixing. Osteoporosis basic and clinical aspects[M]. Tianjin Science and Technology press, 2001:297-299.

作者：

蔡瑾，高克加，叶智卫，梅小刚，朱吕佶，CAI Jin，GAO Kejia，YE Zhiwei，MEI Xiaogang，ZHU Lvji

作者单位：

上海市黄浦区中心医院, 上海, 200002

刊名：

中国骨质疏松杂志

ISTIC

英文刊名：

Chinese Journal of Osteoporosis

年，卷(期)：

2013(11)

参考文献(15条)

1. 马寄晓;刘秀杰;何作祥 实用临床核医学 2012

2. 赵春雷;张莺;刘洪彪 99 Tcm-MDP骨显像呈多发性骨转移表现的骨嗜酸性肉芽肿一例 2013(02)

3. 周强;李起鸿;杨柳 糖皮质激素诱导性股骨头坏死模型的血管改变[期刊论文]-中华外科杂志 2000(03)

4. Wen Q;Mal L A rabbit model of hormone-induced early avascular necrosis of the femoral head 2008(05)

5. 高克加;叶智卫;李伟 核素骨显像与骨密度关系的动物试验探讨[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2009(08)

6. 伍西羽;伍贤平;廖二元 骨转换指标和骨密度监测治疗骨质疏松及其与骨折的关系[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2007(11)

7. 卫小春;段王平;向川 骨质疏松性骨折外科治疗策略[期刊论文]-实用老年医学 2008(06)

8. 黄公怡 骨质疏松性骨折的特点及临床与研究进展[期刊论文]-基础医学与临床 2007(10)

9. 丁桂芝;刘忠厚;周勇 中西医结合防治骨质疏松症的基础与临床研究进展[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 1997(02)

10. Silverwood B Building healthy bones 2003(05)

11. Watts NB Bisphosphonate treatment of osteoporosis 2003(02)

12. 孙达 放射性核素骨显像 2000

13. Fogelman I;Bessent RG;Cohen HN Skeletal uptake of diphosphonate method for prediction of post-menopausal osteoporosis 1980(8196)

14. Blake GM;Park-Holohan SJ;Fogelman I Quantitative studies of bone in postmenopausal women using (18) F-fluoride and (99m)Tc-methylene diphosphonate 2002(03)

15. 郭世级;罗先正;邱贵兴 骨质疏松基础与临床 2001