

骨转换标志物监测双膦酸盐治疗反应

李毅中^{1*} 郭良瑞¹ 庄华烽¹ 蔡思清² 潘源城¹

- 1. 福建医科大学附属第二医院骨科, 福建泉州 362000
- 2. 福建医科大学附属第二医院放射科, 福建泉州 362000

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 10-1175-04

摘要: **目的** 利用骨转换标志物监测双膦酸盐治疗的早期反应。**方法** 对 60 例新接受双膦酸盐治疗的绝经后骨质疏松症患者, 在治疗前和 16w 时监测血清 β -CTX 和 PINP, 判断治疗有效性。**结果** 治疗前 β -CTX: 0.390 ± 0.230 ng/mL, PINP: 51.445 ± 25.955 ng/mL; 24 例存在骨转换标志物升高, 36 例骨转换标志物正常; 治疗后血清 β -CTX: 0.133 ± 0.120 ng/mL, PINP: 18.853 ± 10.225 ng/mL, 均非常显著降低, 治疗有效率达 95%。**结论** β -CTX 和 PINP 是监测双膦酸盐早期治疗反应的有效方法。
关键词: 骨转换标志物; 双膦酸盐; 监测

Bone turnover markers in monitoring the early response to bisphosphonates treatment

LI Yizhong¹, GUO Liangrui¹, ZHUANG Huafeng¹, CAI Siqing², PAN Yuancheng¹

- 1. Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China
- 2. Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

Corresponding author: LI Yizhong, Email: doctorlyz@sina.com

Abstract: **Objective** To monitor the early response to bisphosphonates treatment with bone turnover markers. **Methods** Serum β -CTX 和 PINP were monitored for 60 postmenopausal women before and 16 weeks after the bisphosphonates treatment, in order to evaluate the efficacy of the treatment. **Results** β -CTX was 0.390 ± 0.230 ng/ml and PINP was 51.445 ± 25.955 ng/ml before the bisphosphonates treatment. Bone turnover was high in 24 patients and normal in 36 before the treatment. β -CTX was 0.133 ± 0.120 ng/ml and PINP was 18.853 ± 10.225 ng/ml after the bisphosphonates treatment. The significant reduction in β -CTX and PINP was present. The efficacy of the treatment was 95%. **Conclusion** The measurement of β -CTX and PINP are effective method for monitoring the bisphosphonates treatment.

Key words: Bone turnover marker; Bisphosphonates; Monitoring

骨质疏松症是危害老年人, 特别是绝经后妇女的常见病, 其严重并发症如髌部骨折和椎体骨折具有较高的致死率和致残率^[1]。双膦酸盐是目前最为主要的一线治疗药物, 可以有效提高骨密度和减低髌部骨折和椎体骨折等, 减低患者的全因死亡率。DXA 骨密度对于骨质疏松症的诊断和治疗反应的监测都十分重要, 但骨密度一般需在治疗 12 个月以上才可能出现有意义的变化, 不利于早期判断双膦酸盐治疗的有效性。骨转换标志物是骨组织本身的代谢产物, 可以在双膦酸盐治疗后早期就发生变化, 治疗后 3~6 个月骨转换标志物的降低与 1 年后椎体和股骨颈骨密度的改变及椎体骨折率降低相

关^[2,3], 因此可以用于监测双膦酸盐的早期治疗反应, 国际骨质疏松基金会 (The International Osteoporosis Foundation, IOF) 和国际临床化学和实验室医学联合会 (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) 推荐采用血清 I 型胶原交联 C 末端肽 (C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen, CTX) 和 I 型原胶原 N-端前肽 (procollagen type I N propeptide, PINP) 作为观察指标^[4]。我们采用此 2 个标志物监测患者接受双膦酸盐治疗后的早期反应。

1 材料和方法

1.1 材料

2013 年 1 月 - 2014 年 1 月, 在福建医科大学附属

*通讯作者: 李毅中, Email: doctorlyz@sina.com

属第二医院骨科骨质疏松门诊,我们将 60 例新诊断为原发性骨质疏松症并初次采用双膦酸盐治疗的绝经后女性患者作为观察对象,本组患者年龄:43~81 岁,平均 53 ± 9.379 岁;绝经时间 2~36 年,平均 16.40 ± 8.56 年,有脆性骨折史 16 例,其中椎体骨折 12 例,股骨颈骨折 2 例,桡骨远端骨折 1 例,肱骨近端骨折 1 例。骨密度 $T \leq -2.5$ 或有脆性骨折。所有患者均每日补充维生素 D 800-1600 IU,钙 0.6~1.0 克;使用双膦酸盐情况:阿仑膦酸钠 44 例,利塞膦酸钠 6 例,唑来磷酸 10 例。在治疗前和治疗 16w 时进行血清 β -CTX 和 P1NP 测定,观察 2 个标志物的血液浓度变化。

1.2 方法

β -CTX 和 P1NP 测定:上午空腹抽取静脉血 3 mL,当天检测,采用 ROCHE 检测仪器,仪器型号: Cobase 601, ROCHE 公司生产的 Elecsys β -CrossLaps 和 total P1NP 检测试剂,试剂药盒为不同批次,不同批次药盒定标液间变异为 β -CTX 2.89% 和 P1NP 4.15%,符合质量要求, β -CTX 可重复性精度是 1.6%~3.4%,P1NP 可重复性精度是 2.2%~2.3%,采用电化学发光法进行检测。

双膦酸盐疗效判断标准:双膦酸盐治疗 16w 时, β -CTX 和 P1NP 均较治疗前下降 $\geq 30\%$ 认为治疗有效,均较治疗前下降 $< 30\%$ 者认为无效^[5,6]。只要 β -CTX 或 P1NP 较治疗前基值下降 $\geq 30\%$,即认为治疗有效。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用的 t 检验,率的比较采用 u 检验。

2 结果

2.1 治疗前 β -CTX 和 P1NP 情况

β -CTX:0.043~0.940 ng/mL (0.390 ± 0.230 ng/mL),10 例高于正常标准,50 例在正常标准范围;P1NP:17.65~134.30 ng/mL (51.445 ± 25.955 ng/mL),23 例高于正常标准,37 例在正常标准范围;我们根据 β -CTX 和 P1NP 水平将患者分为升高组和正常组,升高组定义为 β -CTX 和/或 P1NP 高于正常者,正常组为 β -CTX 和 P1NP 均在正常标准范围,升高组 24 例,其中 β -CTX 和 P1NP 均升高 9 例,单项升高 15 例;正常组 36 例。

2.2 治疗前后 β -CTX、P1NP 的比较

β -CTX 治疗前为 0.390 ± 0.230 ng/mL,治疗后

为 0.133 ± 0.120 ng/mL,较治疗前显著性下降($t = 7.734, P = 0.000$);P1NP 治疗前为 51.445 ± 25.955 ng/mL,治疗后为 18.853 ± 10.225 ng/mL,较治疗前显著性下降($t = 10.110, P = 0.000$)(表 1)。

表 1 60 例患者治疗前后 β -CTX、P1NP 比较

Table 1 Comparison of levels of β -CTX and P1NP before and after bisphosphonates treatment in 60 patients					
项目	例数	均值	标准差	t 值	p 值
β -CTX 治疗前	60	0.390	0.230		
β -CTX 治疗后	60	0.133	0.120	7.734	0.000
P1NP 治疗前	60	51.445	25.955		
P1NP 治疗后	60	18.853	10.225	10.110	0.000

2.3 双膦酸盐疗效判断

60 例患者中,47 例(78.3%)治疗后 β -CTX 下降 $\geq 30\%$;13 例(21.7%) β -CTX 下降 $< 30\%$;54 例(90%) P1NP 下降 $\geq 30\%$,6 例(10%) P1NP 下降 $< 30\%$; β -CTX 和 P1NP 双项均下降不足 30% 者 3 例。若根据 β -CTX 或 P1NP 单项下降超过 30% 即为治疗有效标准进行判断,本组 57 例治疗有效,占 95%,3 例治疗无效,占 5%;其中正常组 36 例,治疗后 34 例(94.44%)有效,2 例(5.56%)无效;升高组 24 例,治疗后 23 例(95.83%)有效,1 例无效,升高组与治疗组间治疗有效率差异无统计学意义($P = 1$)。

3 讨论

患有骨质疏松症的老年人特别是绝经后妇女骨吸收明显快于骨形成,骨量快速丢失,皮质变薄小梁化^[7-9]。因此抑制骨吸收是目前治疗骨质疏松症的主要疗法,双膦酸盐是治疗骨质疏松症的一线药物,能快速有效抑制骨吸收,提高椎体和髋部骨密度,降低椎体骨折率和髋部骨折骨折率。判断治疗的有效性需要进行椎体或髋部骨密度测定,由于骨密度测量精度的限制,要看到有统计学意义的变化一般需要在治疗后 1 年以上。因此如何及早判断治疗是否有效?对于临床医师和患者均十分重要。骨转换标志物可以在抗骨吸收治疗后 1 个月就发生变化,在 3 个月达到抑制平台,并且与治疗 1 年后的骨密度改变和椎体骨折率降低相关,这样就使医师可以在双膦酸盐治疗 3~6 个月就可预测治疗效果,决定是否需要更换药物或调整剂量,或考虑影响药物疗效的因素等。

骨转换标志物分为骨吸收标志物如 β -CTX 等和骨形成标志物如 P1NP 等。利用血清 β -CTX 和

P1NP 监测判断双磷酸盐的治疗有效性,需要比较治疗前后的变化,双磷酸盐治疗前测定 β -CTX 和 P1NP 基础值是必须的,除作为治疗前后的比较基值外,还有利于临床医师了解患者的骨转换情况,判断骨折风险,本组 40% 患者治疗前骨转换标志物高于正常,60% 患者骨转换标志物正常。利用骨转换标志物监测双磷酸盐治疗反应的意义在于早期发现治疗无反应的患者,便于及时了解原因和采取措施,但目前判断双磷酸盐治疗有效性的 β -CTX 和 P1NP 下降阈值仍无统一标准,Demas^[10]认为双磷酸盐治疗的理想反应是 β -CTX 较基础值降价 35% ~ 55%, P1NP 降低 $\geq 40\%$ 。Clowes^[11]报告应采用显著改变的最小变化值 (Least significant change, LSC) 来观察骨转换标志物的变化, P1NP 的 LSC 为 25%, 而 β -CTX 的 LSC, 进食时是 61%, 禁食时是 45%。Eekman^[12]认为双磷酸盐治疗的有效反应是骨转换标志物较治疗前降低超过显著改变的最小变化值,其研究组 CTX 和 P1NP 的显著改变的最小变化值分别为 29% 和 36%。日本骨质疏松学会 2012 年的骨代谢标志物在骨质疏松诊疗的应用指南中确定治疗有效性要求超过最小显著变化值 (Minimum significant change, MSC), MSC 的定义为绝经后女性上午日间变化均值的 2 倍, P1NP 的 MSC 为 12.1%, sCTX 为 23.2%^[13]。比利时骨学会则将最小有意义变化值 (Least significant change, LSC) 定义为较治疗前下降 $\geq 30\%$ ^[6]。考虑到多个文献报道骨转换标志物降低 30% 与 1 年后骨密度降低和骨折率降低相关^[14,15],本研究采用 β -CTX 和/或 P1NP 较治疗前基础值降低 $\geq 30\%$ 作为判断双磷酸盐治疗有效的标准,主要考虑是便于临床应用,且实验室对每一批次试剂均行质控定标。根据判断标准,本组患者不管治疗前骨转换标志物升高或正常,治疗均一样有效,有效率达 95%。Eekman^[12]报告一组 31 例双磷酸盐治疗患者,仅 1 例治疗后 CTX 和 P1NP 降低均小于 LSC。说明规范使用双磷酸盐治疗骨质疏松症对绝大多数患者是有效的。双磷酸盐治疗会诱导骨吸收标志物先大幅度降低,继之骨形成标志物降低,多个研究证实抗骨吸收治疗后骨转换标志物的降低与椎体骨折和非椎体骨折的风险降低相关,骨转换标志物降低的幅度越大,骨折风险降低越多^[14,15]。18 项临床研究的荟萃分析发现在抗骨吸收治疗时,骨吸收标志物降低 70% 可使椎体骨折风险降低 40%;骨形成标志物降低 50% 可使椎体骨折风险降低 44%,骨密度变化与骨转换标志物的变化

显著相关^[16]。作者认为使用骨转换标志物 β -CTX 和 P1NP 监测双磷酸盐治疗反应具有如下意义:1. 早期确定治疗是否有效;2. 对于治疗无效患者便于了解原因,如是否服药不规范或顺应性不好,或存在继发性骨质疏松因素;3. 可以及时调整治疗方案或剂量;4. 对治疗结果有前瞻性预测;5. 增强患者对治疗疾病的信心,提高药物治疗的顺应性。

尽管有多种骨转换标志物,但基于标志物的特性、对骨的特异性、临床研究结果、广泛应用的可能性、生物学变异、标本处置、稳定性、检测方法简便和标准化的可能性,血清 CTX 和 P1NP 敏感性较好,最适合临床应用^[4]。使用骨转换标志物 β -CTX 和 P1NP 监测双磷酸盐的治疗反应还应注意避免影响检测准确性的因素,由于 β -CTX 和 P1NP 均有昼夜节律, β -CTX 水平又受进食影响,各个实验室的质控也有差异。因此,为了减少影响检测结果的因素,应该在上午空腹抽血,并治疗前后均在同一个实验室检测。

总之,骨转换标志物检测提供一种监测双磷酸盐早期治疗反应的方法,但对于判断治疗有效性的标准需要更多研究。

【 参 考 文 献 】

- [1] Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Resrch. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2011). Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2011, 4(1):1-17. (in Chinese)
- [2] Kim SW, Park DJ, Park KS, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. Endocrine J, 2005, 52(6):667-674.
- [3] Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. J Bone Miner Res, 2003, 18(6):1051-1056.
- [4] Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(8): 1271-1274.
- [5] Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. Osteoporos Int, 2011, 22:391-420.
- [6] Bergmann P, Body JJ, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. Int J Clin Pract, 2009, 63(1):19-26.

(下转第 1215 页)

- [2] Anagnostis P, Karagiannis A, Kakafika AI, et al. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? [J]. Osteoporos Int, 2009, 20 (2) : 197-207.
- [3] 谢伟,黄文军,王明建,等. 慢性肾功能不全对老年冠心病患者病变严重程度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (15) : 3560-3562.
Xie W, Huang WJ, Wang MJ, et al. Effects of chronic kidney disease on the severity of coronary heart disease in the elderly patients [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 33 (15) : 3560 - 3562. (in Chinese)
- [4] Farhat, GN, Strotmeyer ES, Newman AB, et al. Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the health, aging, and body composition study [J]. Calcif. Tissue Int, 2006, 79 (2) : 102-111.
- [5] Varma R, Aronow WS, Basis Y, et al. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 2008, 101 (8) : 1103-1104.
- [6] Shen H, Bielak LF, Streeten EA, et al. Relationship between vascular calcification and bone mineral density in the old-order Amish[J]. Calcif. Tissue Int, 2007, 80 (4) : 244-250.
- [7] Aksoy Y, Yagmur C, Tekin GO, et al. Aortic valve calcification: association with bone mineral density and cardiovascular risk factors [J]. Coron Artery Dis, 2005, 16 (6) : 379-383.
- [8] Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21 (12) : 1998-2003.
- [9] Eastell R, Newman C, Crossman DC. Cardiovascular disease and bone[J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 503 (1) : 78-83.
- [10] Hyder JA, Allison MA, Wong N, et al. Association of Coronary Artery and Aortic Calcium With Lumbar Bone Density : the MESA Abdominal Aortic Calcium Study [J]. Am J Epidemiol, 2009, 169 (2) : 186-194.
(收稿日期: 2014-02-12; 修回日期: 2014-03-20)

(上接第 1177 页)

- [7] Li YZ, Zhuang HF, Lin JK, et al. The effect of age on the bone mineral density and cortical thickness of femoral neck. Chin J Osteoporosis, 2012, 18 (2) : 87-89. (in Chinese)
- [8] Li YZ, Zhuang HF, Lin JK, et al. The change of cortical thickness and BMD of the femoral neck in fragile fracture of femoral neck. Chin J Osteoporosis, 2013, 19 (10) : 1018-1021. (in Chinese)
- [9] Cai SQ, Ren XJ, Yan JX, et al. Effect of aging on the proximal femur geometry and its clinical significance. J Chongqing Med University. 2012, 37 (12) : 1080-1083. (in Chinese)
- [10] Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int, 2000, 11 (suppl 6) : s2-17.
- [11] Clowes JA, HanNon RA, Yap TS, et al. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. Bone, 2002, 30 (6) : 886-890.
- [12] Eekman DA, Bultink IEM, Heijboer AC, et al. Bone turnover is adequately suppressed in osteoporotic patients treated with bisphosphonates in daily practice. BMC Musculoskeletal Disorders 2011, 12 : 167-173.
- [13] Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition). J Bone Miner Metab, 2013, 31 : 1-15.
- [14] Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women : the fracture intervention trial. J Bone Miner Res, 2004, 19 : 1250-1258.
- [15] Delmas PD, Munoz F, Black DM, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res, 2009, 24 : 1544-1551.
- [16] Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 : 1587-1589.
(收稿日期: 2014-02-22; 修回日期: 2014-05-02)

骨转换标志物监测双膦酸盐治疗反应

作者: [李毅中](#), [郭良瑞](#), [庄华烽](#), [蔡思清](#), [潘源城](#), [LI Yizhong](#), [GUO Liangrui](#), [ZHUANG Huafeng](#), [CAI Siqing](#), [PAN Yuancheng](#)

作者单位: [李毅中, 郭良瑞, 庄华烽, 潘源城, LI Yizhong, GUO Liangrui, ZHUANG Huafeng, PAN Yuancheng \(福建医科大学附属第二医院骨科, 福建泉州, 362000\)](#), [蔡思清, CAI Siqing \(福建医科大学附属第二医院放射科, 福建泉州, 362000\)](#)

刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): 2014(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201410007.aspx