

肌酐正常患者中 $\beta 2$ -微球蛋白与骨质疏松的相关分析

郭兴华 潘云峰* 方霖楷 金欧 古洁若
中山大学附属第三医院风湿免疫科, 广州 510630

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 10-1189-03

摘要: **目的** 探讨肌酐正常患者血清中 $\beta 2$ -微球蛋白与骨质疏松的关系。**方法** 选择 2013 年 1 月 - 2013 年 7 月在中山大学附属第三医院住院患者 364 例肌酐正常患者, 年龄 15 ~ 84 岁, 平均年龄 56.12 岁。检测患者血清中 $\beta 2$ -微球蛋白、肌酐及骨密度水平, 并根据骨密度结果和世界卫生组织推荐的诊断标准将患者分为骨质疏松、骨量减少和骨量正常 3 组。比较 3 组间肌酐和血清中 $\beta 2$ -微球蛋白水平, 并将患者骨密度水平和血清中 $\beta 2$ -微球蛋白水平行相关分析。**结果** 3 组患者间肌酐水平无明显差异, 骨质疏松组患者血清中 $\beta 2$ -微球蛋白水平较骨量正常组患者血清中 $\beta 2$ -微球蛋白升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。骨密度水平与血清中 $\beta 2$ -微球蛋白水平呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 在肌酐正常患者中血清中 $\beta 2$ -微球蛋白与骨质疏松相关, $\beta 2$ -微球蛋白对骨质疏松的影响可能是独立于肾功能的。**关键词:** 肌酐; $\beta 2$ -微球蛋白; 骨质疏松

The correlation analysis between $\beta 2$ -microglobulin level and osteoporosis in patients with normal creatinine

GUO Xinghua, PAN Yunfeng, FANG Linkai, JIN Ou, GU Jieruo
Department of Rheumatology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author: PAN Yunfeng, Email: p-yunfeng@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum $\beta 2$ -microglobulin level and osteoporosis in patients with normal creatinine. **Methods** Three hundred and sixty-four patients with normal creatinine, who were treated in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2013 to July 2013, were selected. They were 15 to 84 years old, with an mean of 56.12 years old. The levels of creatinine and $\beta 2$ -microglobulin in serum and bone mineral density (BMD) of the patients were examined. The patients were divided into 3 groups: osteoporosis group, bone mass loss group, and normal bone mass group based on the results of BMD and the diagnostic criteria recommended by World Health Organization. The levels of creatinine and $\beta 2$ -microglobulin in serum were compared among the 3 groups. The correlation between BMD and $\beta 2$ -microglobulin was analyzed. **Results** The creatinine levels among the 3 groups had no significant difference. $\beta 2$ -microglobulin level in osteoporosis group was higher than that in normal bone mass group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). BMD was negatively correlated with serum $\beta 2$ -microglobulin level ($P < 0.05$). **Conclusion** $\beta 2$ -microglobulin was correlated with osteoporosis in patients with normal creatinine, and the impact of $\beta 2$ -microglobulin in osteoporosis may be independent of renal function. **Key words:** Creatinine; $\beta 2$ -microglobulin; Osteoporosis

骨质疏松症是一种以骨量低下, 骨微结构损坏, 导致脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病^[1]。随着人类寿命延长和老龄化社会的到来, 骨质疏松症的发生率呈逐年上升趋势, 并成为全球值得关注的健康问题^[2]。骨质疏松症是一种多因素所致的慢性疾病, 其成因仍有许多不明确的方面。 $\beta 2$ -微球蛋白 ($\beta 2$ microglobulin, $\beta 2M$), 一种单链多肽低分子蛋白, 是主要组织相容性复合物 (MHC) I 类抗原的轻链成分, 以单体形式存在于体内^[3]。 $\beta 2M$ 在慢性肾病患者血清中积聚, 进

而导致 $\beta 2M$ 相关的淀粉样蛋白沉积在骨关节中, 可导致透析性骨关节病, $\beta 2M$ 被认为是一种骨重塑的指标^[4]。除肾功能不全外, 其他病理状态下, 如肝病、肿瘤、白血病、结缔组织病、感染、心脏病等 $\beta 2M$ 均可升高^[5]。 $\beta 2M$ 对骨的影响是与患者慢性肾病相关, 还是独立于肾功能, 目前研究尚无明确研究证明。本研究通过分析 2013 年 1 月 - 2013 年 7 月在中山大学附属第三医院住院的 364 例肌酐正常患者的临床资料, 探讨肌酐正常患者血清中 $\beta 2M$ 与骨质疏松的关系。

*通讯作者: 潘云峰, Email: p-yunfeng@163.com

1 材料和方法

1.1 临床资料

2013 年 1 月 - 2013 年 7 月在中山大学附属第三医院住院患者 364 例,其中男 98 例,女 266 例,年龄 84 ~ 15 岁,平均年龄 56.12 岁。分组:根据骨密度值分为骨质疏松组、骨量减少组合骨量正常组。骨密度 (bone mineral density, BMD) 测量结果符合世界卫生组织推荐的诊断标准。骨密度值低于同性别、同种族正常成人的骨峰不足 1 个标准差属骨量正常;降低 1 ~ 2.5 个标准差之间为骨量减少;降低程度等于和大于 2.5 个标准差为骨质疏松。*T* 值用于表示绝经后妇女和大于 50 岁男性的骨密度水平。对于儿童、绝经前妇女以及小于 50 岁的男性,其骨密度水平用 *Z* 值表示。*T* 值 = (测定值 - 骨峰值) / 正常成人骨密度标准差。*Z* 值 = (测定值 - 同龄人骨密度均值) / 同龄人骨密度标准差。所有患者肌酐值均处于正常范围。

1.2 方法

骨密度检查:双能 X 线骨密度仪 (hologic discovery A) 测定 BMD。

血清中 β 2M 及肌酐检测:用干燥管抽取患者空腹全血,使用台式血型血清学专用离心机 Xiangyi I500 (由湖南湘仪离心机仪器有限公司生产) 分离出血清,放入雅培 C8000 全自动生化分析仪 (由美国雅培公司生产) 中检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组定量资料比较采用单因素方差分析检验,组间比较采用 Bonferroni 法检验,相关分析采用 Pearson 分析法, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 骨质疏松、骨量减少、骨量正常 3 组患者肌酐水平和 β 2M 水平比较 (表 1)

表 1 3 组患者肌酐水平和 β 2M 水平比较
Table 1 Comparison of the levels of creatinine and β 2-M in the patients in the 3 groups

Groups	N	β 2M (mg/L)	Cr (μ mol/L)
osteoporosis	179	2.486 $\pm$ 0.938	61.601 $\pm$ 14.391
reduced bone mass	126	2.285 $\pm$ 1.400	60.660 $\pm$ 15.911
normal bone mass	59	2.023 $\pm$ 0.973	60.661 $\pm$ 14.308
<i>F</i>	—	3.998	0.181
<i>P</i>	—	0.019	0.834

2.2 骨密度水平与血清中 β 2M 水平的相关分析

Pearson 相关分析显示,骨密度水平与血清中 β 2M 水平呈负相关 ($r = -0.198, P < 0.001$) (图 1)。

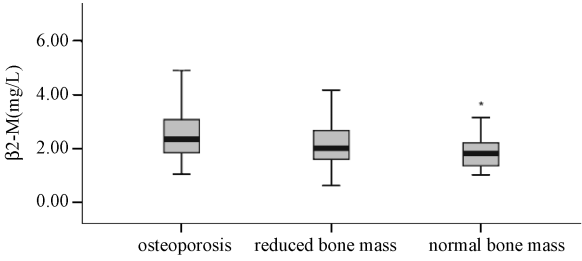


图 1 3 组患者间 β 2M 水平比较
(* 骨质疏松组与骨量正常组比较, $P = 0.019$)

Fig. 1 Comparison of the levels of β 2-M in the patients among the 3 groups
(* Comparison between osteoporosis group and normal bone mass group, $P = 0.019$)

3 讨论

骨质疏松症是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征,导致骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病^[1]。正常成熟骨的代谢主要以骨重建形式进行。凡是骨吸收增加和(或)骨形成减少的因素都会导致骨丢失和骨量减少,导致骨质疏松^[6]。人类主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 是由一个重链和一个轻链以非共价键相连组成。 β 2M 是 MHC I 类分子轻链的主要组分,以非共价链与重链连接,存在于有核细胞的表面。当 MHC 从细胞表面上脱落, β 2M 与重链解离,则成为一分子量大约为 12000Da 的单体释放入体液中^[3]。正常成人每日合成 β 2M 的量为 150 ~ 200 mg,但在某些疾病情况下 β 2M 的合成增加,例如淋巴组织增生性疾病、自身免疫性疾病、慢性感染、肿瘤等^[5]。肾功能正常的患者, β 2M 可由肾小球滤过,然后由肾小管上皮细胞重吸收和分解。但在慢性肾脏病患者中,血清中 β 2M 水平升高,在尿毒症透析患者,血清 β 2M 更高于正常范围的 20 ~ 40 倍^[5],体内升高的 β 2M 可在组织中沉积,而且对关节组织(软骨、关节、滑膜)具有明显的亲合力,大量 β 2M 在关节组织沉积并产生 β 2M 淀粉样变,也称为透析相关性淀粉样变,进而导致透析性骨关节病。这种骨关节病常见于长期血液透析治疗的慢性肾脏病(CKD)5 期患者,同时也见于一些 CKD4 期的进行腹膜透析的患者^[4]。因此, β 2M 对骨可能存在直接的破坏作用。本研究中患者均为肌酐正常,按骨密度测量结果将其分成骨质疏松、骨量减少、骨量正常 3 组,3 组患者肌酐的平均值分别为 (61.601 $\pm$ 14.391) μ mol/L、(60.660 $\pm$ 15.911) μ mol/L 和

(60.661 ± 14.308) $\mu\text{mol/L}$, 经方差分析得 $F = 0.181, P = 0.834$, 3 组间肌酐平均值的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组患者血清中 $\beta 2\text{M}$ 水平经方差分析得 $F = 3.998, P = 0.019$, 进一步 Bonferroni 法检验, 骨质疏松组患者血清中 $\beta 2\text{M}$ 浓度较骨量正常组患者血清中 $\beta 2\text{M}$ 值升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析提示, 骨密度水平与血清中 $\beta 2\text{M}$ 水平呈负相关 ($P < 0.05$), 相关系数 $r = -0.198, P < 0.001$ 。结果提示在肌酐正常患者血清中 $\beta 2\text{M}$ 与骨质疏松相关, 其对骨质疏松的影响可能独立于肾功能。

以往研究发现, $\beta 2\text{M}$ 可刺激人骨细胞增殖, 其作用存在量效关系, 在 $2 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ 浓度可出现刺激作用, 但在 $0.2 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ 范围内则对骨细胞合成没有影响^[7]。同时, $\beta 2\text{M}$ 也可以作用于破骨细胞及钙化过程。新生小鼠皮下注射 $\beta 2\text{M}$, 可引起骨质吸收。将新生小鼠颅盖骨在 $\beta 2\text{M}$ 浓度为 $10^{-8} \sim 10^{-6} \text{mol/L}$ 的培养液中培养, 可引起净钙外流, 并呈浓度依赖性^[8]。进一步用 $\beta 2\text{M}$ 体外培养小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (RAW 264.7), 光镜下可看到抗酒石酸酸性磷酸酶染色阳性 (tartrate-resistant acid phosphatase staining-positive, TRAP+) 多核细胞分化为成熟破骨细胞^[9]。 $\beta 2\text{M}$ 可进一步促进 IL-1 β 和 TNF- α 的生成, 后两种细胞因子可刺激破骨细胞生长。 $\beta 2\text{M}$ 还刺激 IL-6 的合成, 后者是一种有力的骨吸收因子^[10]。另有研究证明, $\beta 2\text{M}$ 可刺激滑膜成纤维细胞产生基质溶素、基质金属蛋白酶产生, 这些酶正是引起炎症性关节病关节破坏的关键酶^[11]。 $\beta 2\text{M}$ 诱导破骨细胞成熟时是独立于 RANK/RANKL 通路介导的。因为研究发现, 在体外培养的 RAW 264.7 细胞中使用 RANKL 诱捕受体骨保护素均不能阻止 $\beta 2\text{M}$ 的促破骨细胞成熟作用^[11]。本研究发现骨质疏松患者血清中 $\beta 2\text{M}$ 水平高于骨量正常者, 考虑与高水平 $\beta 2\text{M}$ 可促进破骨细胞成熟及增加骨破坏有关。

综上所述, 血清中 $\beta 2\text{M}$ 与骨密度水平呈负相

关, 其影响可能独立于肾功能水平。高水平的 $\beta 2\text{M}$ 可促进破骨细胞成熟、增加骨破坏。对于临床中血清中 $\beta 2\text{M}$ 升高的患者应排查其升高的原因, 并注意有无骨质疏松的可能。

【参 考 文 献】

- [1] Yasuda H. RANKL, a necessary chance for clinical application to osteoporosis and cancer-related bone diseases [J]. World J Orthop, 2013, 4(4):207-217.
- [2] Giuseppe Coli. To prevent the osteoporosis playing in advance [J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2013, 10(2):83-85.
- [3] Sakurai K. Biomarkers for evaluation of clinical outcomes of hemodiafiltration [J]. Blood Purif, 2013, 35 Suppl 1:64-68.
- [4] Kazama JJ, Yamamoto S, Takahashi N, et al. Abeta-2M-amyloidosis and related bone diseases [J]. J Bone Miner Metab, 2006, 24(2):182-184.
- [5] 郝继英, 王质刚. β_2 微球蛋白与透析相关性淀粉样变 [J]. 国外医学. 泌尿系统分册, 2000; 20(3):120-2.
Hao JY, Wang ZG. β_2 microglobulin and dialysis related amyloidosis [J]. Foreign Medical Sciences, Urinary System, 2000; 20(3):120-122. (in Chinese)
- [6] Jamal SA, Reid LS, Hamilton CJ. The effects of organic nitrates on osteoporosis: a systematic review [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(3):763-770.
- [7] Evans DB, Thavarajah M, Kanis JA. Immunoreactivity and proliferative actions of beta 2 microglobulin on human bone-derived cells in vitro [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 175(3):795-803.
- [8] Moe SM, Sprague SM. b2-Microglobulin induces calcium efflux from cultured neonatal mouse calvariae [J]. Am J Physiol, 1992, 263:F540-F545.
- [9] Porter MY, Routledge KE, Radford SE, et al. Characterization of the response of primary cells relevant to dialysis-related amyloidosis to $\beta 2$ -microglobulin monomer and fibrils [J]. PLoS One, 2011, 6(11):e27353.
- [10] Menaa C, Esser E, Sprague SM. Beta2-microglobulin stimulates osteoclast formation [J]. Kidney Int, 2008, 73(11):1275-1281.
- [11] Sunk IG, Demetriou D, Szendroedi J, et al. Cartilage biomarkers in hemodialysis patients and the effect of beta2-microglobulin on articular chondrocytes [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2008, 16(11):1336-1342.

(收稿日期: 2013-12-15; 修回日期: 2014-02-23)

肌酐正常患者中 β 2-微球蛋白与骨质疏松的相关分析

作者：[郭兴华](#)，[潘云峰](#)，[方霖楷](#)，[金欧](#)，[古洁若](#)，[GUO Xinghua](#)，[PAN Yunfeng](#)，[FANG Linkai](#)，[JIN Ou](#)，[GU Jieruo](#)

作者单位：[中山大学附属第三医院风湿免疫科, 广州, 510630](#)

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_zggzsszz201410010.aspx