

· 临床研究 ·

椎体骨质疏松骨折患者骨转换生化标志物的临床研究

李国新 袁忠治 温健 吴海龙 汤晨逢*

北京大学深圳医院脊柱外科, 深圳 518036

中图分类号: R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 11-1357-03

摘要: 目的 探讨骨转换生化标志物对于绝经后骨质疏松椎体骨折的预测价值。方法 73 例绝经后骨质疏松症患者分为骨折组及非骨折组, 分别测定血清 I 型胶原氨基端前肽 (PINP)、I 型胶原交联羧基末端肽 (CTX) 及骨密度并比较。结果 绝经后骨质疏松骨折组患者的骨转换生化标志物水平明显高于非骨折组, 其差异有显著性; 而两者骨密度的差异无显著性。结论 骨转换生化标志物可以作为预测绝经后骨质疏松骨折的重要指标。

关键词: 骨转换生化标志物; 骨质疏松骨折; 绝经后

Clinical investigation of bone turnover makers in patients with postmenopausal osteoporotic vertebral fractures

LI Guoxin, YUAN Zhongzhi, WEN Jian, WU Hailong, TANG Chenfeng

Spinal Surgery Center of Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

Corresponding author: TANG Chenjian, Email: tangchenfeng88@yahoo.com.cn

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of bone turnover markers on the osteoporotic vertebral fracture in postmenopausal patients. **Methods** Seventy-three patients with postmenopausal osteoporosis were divided into fracture group and non-fracture group. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP), carboxy terminal telopeptide of collagen type I (CTX) and bone mineral density (BMD) were determined and compared statistically. **Results** PINP and CTX in fracture group were significantly higher than those in non-fracture group. There was no significant difference of BMD between the two groups.

Conclusion The bone turnover makers are important indicators for predication of the postmenopausal osteoporotic fracture.

Key words: Bone turnover markers; Osteoporotic fracture; Postmenopausal

骨质疏松症是绝经后妇女的常见病, 骨质疏松骨折是其严重的并发症, 明显增加患者死亡风险^[1]。早期诊断是骨质疏松骨折防治的关键。骨密度 (BMD) 测量是骨质疏松诊断的“金标准”, 但 BMD 只能反映骨的静止状况。而整个骨骼系统在人的一生中都处在代谢转换中, 骨转换生化标志物才能反映成骨细胞和破骨细胞的活性及骨的转换水平。本文通过观察绝经后骨质疏松椎体骨折及非骨折患者血清 I 型胶原氨基端前肽 (PINP)、I 型胶原交联羧基末端肽 (CTX) 及 BMD 的特点, 探讨骨转换生化指标对于绝经后骨质疏松骨折的预测价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2014 年 8 月至 2015 年 2 月在北京大学深圳医院脊柱外科门诊就诊的绝经后骨质疏松患者 73 例, 年龄 55 ~ 83 岁, 所有患者根据 1994 年 WHO 推荐的骨质疏松诊断标准, 即 $T \leq -2.5SD$, 明确诊断为骨质疏松症。所有患者排除肝肾疾患、糖尿病、甲亢、肿瘤等病史, 半年内未服用维生素 D、激素类药物等影响骨代谢药物。根据病史及影像学检查结果, 将有骨质疏松椎体陈旧骨折者归入骨质疏松骨折组, 无骨折病史者则归入骨质疏松非骨折组。其中骨折组 27 例, 非骨折组 46 例。

1.2 方法

1.2.1 骨密度测定: 测试仪器为美国 GE 公司生产的双能 X 线骨密度仪, 测量前行严格的质量控制。因椎体骨折及退变常常影响测量结果, 故检测部位选用股骨近端。

1.2.2 骨转换生化标志物测定: 所有患者于就诊第

*通讯作者: 汤晨逢, Email: tangchenfeng88@yahoo.com.cn

2 天晨时空腹采静脉血,骨转换生化标志物选用血清 I 型胶原氨基端前肽及 I 型胶原交联羧基末端肽,采用罗氏化学发光免疫分析仪(型号 E601)及配套试剂进行测定。

1.3 统计学处理

应用 SPSS13.0 统计软件包,数据采用独立 t 检验进行统计学处理, $P < 0.05$ 为差异显著、有统计学意义。

2 结果

骨折组和非骨折组患者的股骨近端骨密度相比差异无显著性($P > 0.05$);而非骨折组相比,骨折组患者的骨转换生化标志物水平明显高于非骨折组,其差异有显著性($P < 0.05$)。详见表 1 及表 2。

表 1 骨折组和非骨折组的股骨近端骨密度(BMD)比较

Table 1 Comparison of BMD of the proximal femurs between fracture group and non-fracture group.

组别/ Groups	例/Number	BMD(g/cm^2)
非骨折组/ Non-fracture group	46	0.6161 ± 0.0187
骨折组/ Fracture group	27	0.6139 ± 0.0196

表 2 骨折组和非骨折组的骨转换生化标志物的比较

Table 2 Comparison of biochemical markers of bone turnover between fracture group and non-fracture group

组别/ Groups	例/ Number	PINP (ng/ml)	CTX (ng/ml)
非骨折组/ Non-fracture group	46	46.52 ± 15.65	0.53 ± 0.16
骨折组/ Fracture group	27	$67.19 \pm 16.82^*$	$0.77 \pm 0.28^*$

注: * 与非骨折比较, $P < 0.05$

3 讨论

骨质疏松是一种以骨强度降低致使骨折风险性增加为特征的骨骼疾病^[2]。骨强度是骨骼的抗骨折能力,难以直接测量,常常需要依赖骨密度的检查作为诊断骨质疏松的量化指标。但骨密度不能全面反映骨强度,还要考虑骨转换、骨小梁结构等骨质量因素,其中骨转换能影响骨质量构成的每个因素,是骨强度的重要决定因素^[3]。绝经后雌激素缺乏致骨转换快速的升高,持续可长达数十年。骨转换过程常通过生化标志物来反映,间接显示成骨细胞与破骨细胞的活性,反映全身骨代谢变化,独立于骨密度预测骨质疏松骨折的风险,及时监测药物疗

效^[4]。防治骨质疏松与防治其他慢性病类似,其疗效判断通常需要较长的时间,骨密度的变化一般至少在一年以上,而骨转换生化标志物能在用药的早期 3 个月出现显著变化^[5-6]。多数抗骨吸收药物治疗的临床研究表明,3 个月就可引起骨转换指标有大幅度的降低,首先骨吸收指标下降,随后骨形成指标下降^[7-10]。理论上讲,如果一个妇女被确定为正常骨量但伴快速骨量丢失,其发生骨质疏松的危险性要大于一个同年龄低骨量但属骨量慢速丢失者^[11]。

骨形成及骨吸收是骨代谢的两个基本过程。I 型胶原氨基端前肽(PINP)是评估成骨细胞活动及骨形成的较敏感的骨转换生化标志物,而 I 型胶原交联羧基末端肽(CTX)是反映破骨细胞活动及骨吸收的敏感标志物。I 型胶原是骨组织中有机的主要成分,当合成的 I 型胶原以整分子从成骨细胞分泌到胞外形成 I 型胶原并聚合成为胶原纤维,分子两端的前肽在特异性酶作用下被移去,其中氨基末端肽为 PINP。被酶切下的前肽大部分进入血液循环,因其分子量大不能由肾脏过滤清除,常由肝脏代谢清除,是骨形成特异和敏感的指标。Reginster 等^[12]对 7705 例绝经后骨质疏松性骨折的妇女治疗后发现,血中 PINP 在 1 年内的下降,是椎骨骨折在 3 年内发生风险降低的预测因子,血中 PINP 是最有效的骨代谢监测指标。CTX 是骨吸收过程中 I 型胶原被降解后释放入血的片段,只来源于破坏的成熟骨质,反映破骨细胞活性和 I 型胶原降解情况,在血中不被降解,由肾脏排出。CTX 是骨转换标志物组合中首选的风险评估标志物。Tascioglu F 等^[13]在评估使用鲑鱼降钙素治疗绝经后骨质疏松的妇女中发现,CTX 在治疗的很短时间内明显降低,表明 CTX 可以作为早期监测骨质疏松妇女治疗疗效的指标。国际骨质疏松基金会(IOF)和国际临床化学与实验医学联合会(IFCC)建议在临床研究中骨形成的指标(血清 I 型前胶原氨基端肽原,PINP)与骨吸收的指标(血清 I 型胶原羧基端交联肽原, β -CTX)作为骨转换标志物的参考分析物。

骨吸收指标的基础水平和骨折的危险性有明显相关,用测定骨吸收标志物预测骨折危险性要好于测定骨形成标志物;测定多项骨转换生化标志物较单纯测量一种生化标志物,对于判断骨丢失率更有意义^[14]。本实验发现,骨质疏松骨折组患者和骨质疏松非骨折组患者的骨密度无统计学差异,骨质疏松骨折组患者的骨转换生化标志物包括骨形成的指

标(血清 I 型前胶原氨基端肽原 PINP)与骨吸收的指标(血清 I 型胶原羧端交联肽原 CTX)均高于非骨折组患者,其差异有统计学意义。结果表明,骨质疏松骨折组患者的骨量丢失速度明显快于骨质疏松非骨折组患者的骨量丢失,相应其骨折风险也高于未骨折组。所以骨转换生化标志物对于骨质疏松患者的骨折风险有重要的预测价值。虽然骨转换生化标志物有种种优点,但其测定结果受到各种影响,包括所测标志物本身的生物学变异、分析方法的特点以及分析检测前的影响因素^[15]。来源于生物学的变异包括昼夜节律、月经周期的影响、季节影响、生长和年龄影响等。肝、肾功能状态也是必须考虑的,如 PINP 由肝脏清除,肾功能异常并不影响其血浓度。所以目前任何单独一项或多项结合的标志物测定,都不能作为骨质疏松症的诊断标准,我们应将骨转换标志物检测的临床作用定位于骨质疏松症诊断的重要辅助手段。

【参 考 文 献】

- [1] Cauley JA, Hochberg MC, Lli I Y, et al. Long-term risk of incident vertebral fractures[J]. JAMA, 2007, 298(23): 2761-2767.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南[J]. 2011, 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4: 2-17.
- [2] The osteoporosis and bone mineral salt disease branch of The Chinese medical association. Guide for diagnosis and treatment of primary osteoporosis [J]. 2011, The journal of osteoporosis and bone mineral salt, 2011, 4: 2-17. (in Chinese)
- [3] NIH. NIH Consensus Development Panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy [J]. JAMA, 2001, 285(6): 785-795.
- [4] Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis [J]. Lancet, 2006, 17: 2010-2018.
- [5] Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy [J]. Bone, 2004, 34: 99-604.
- [6] Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs [J]. Osteoporos Int, 2000, 11(S6): S66-76.
- [7] McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass [J]. Arch Intern Med, 2005, 165: 1762-8.
- [8] Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis [J]. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 4528-35.
- [9] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2004, 350: 459-68.
- [10] 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 [J]. Int J Clin Pract, 2009, 63: 19-26.
- [11] Garnero P, Malmann D, Munoz F, et al. Long-term variability of bone markers of bone turnover in postmenopausal women and implications for their Clinical utility [J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(suppl 1): S-299.
- [12] Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, et al. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk [J]. Bone, 2004, 34: 344-351.
- [13] Tascioglu F, Colak O, Armagan O, et al. The treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids: a comparison of alendronate and intranasal salmon calcitonin [J]. Rheumatol Int. 2005, 26: 21-29.
- [14] Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial [J]. J Bone Miner Res, 2006, 21: 292-299.
- [15] Garnero P, Malmann D, Munoz F, et al. Long-term variability of bone markers of bone turnover in postmenopausal women and implications for their Clinical utility [J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(suppl 1): S-299.

(收稿日期: 2015-04-10)