

绝经后女性骨代谢生化指标与骨质疏松性腰椎骨折之间的相关性

崔宝甲¹ 张乌云² 曲志国^{1*}

1. 四平中心医院骨科, 吉林 四平 136500

2. 内蒙古医科大学附属医院内分泌科, 内蒙古 呼和浩特 010050

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 07-0900-04

摘要: **目的** 探讨骨代谢标志物对预测绝经后骨质疏松患者合并腰椎骨折风险的诊断价值。**方法** 采用双能 X 线骨密度仪、酶联免疫检测法 (ELISA) 和速率法对 70 例绝经后骨质疏松症腰椎无骨折患者和 70 例绝经后骨质疏松症腰椎骨折患者的髋部及腰椎骨密度、各项骨代谢生化指标进行检测, 并分析骨代谢生化指标的变化与骨质疏松症、骨质疏松性腰椎骨折之间的相关性。**结果** 绝经后骨质疏松性腰椎骨折的发生风险与年龄、体重、身高、体重指数、骨密度等一般指标和骨钙素 N 端中分子片段 (N-MID osteocalcin, N-MID)、骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BAP)、钙离子 (calcium ionic, Ca^{2+})、骨吸收标志物 β -I 型胶原羧基端肽 (β -C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX) 等生化指标之间无关联, 而与血清 I 型胶原原氨基端延长肽 (propeptide of type I procollagen, PINP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRAP-5b) 和 25-羟维生素 D (25-hydroxy vitamin, 25-(OH)D) 之间存在显著相关性 ($P=0.002, 0.007, 0.001$), 其中与 PINP、TRAP-5b 呈正相关, 与 25-(OH)D 呈负相关。**结论** 绝经后女性血清 PINP、TRAP-5b 和 25-(OH)D 与骨质疏松性骨折的发生存在显著的相关性, 骨代谢标志物与骨密度的联合检测对预测绝经后骨质疏松腰椎骨折具有一定的临床意义。

关键词: 绝经后骨质疏松; 骨质疏松性骨折; 骨代谢生化标志物; 骨密度

The correlation between bone biochemical markers and the osteoporotic lumbar fracture in postmenopausal women

CUI Baojia¹, ZHANG Wuyun², QU Zhiguo^{1*}

1. Department of Orthopaedics, Siping Central Hospital, Siping 136500

2. Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Corresponding author: QU Zhiguo, Email: rez823@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between biochemical markers of bone metabolism and osteoporotic lumbar vertebrae fractures in postmenopausal women. **Methods** Bone mineral density (BMD) and biochemical indicators of bone metabolism were measured using dual energy X-ray absorptiometry, ELISA, and rate method in 70 postmenopausal osteoporotic patients with lumbar vertebral fractures and in 70 patients without fractures. The correlation between biochemical markers of bone metabolism and osteoporosis and osteoporotic lumbar fractures were analyzed. **Results** The risk of postmenopausal osteoporotic lumbar fractures was not associated with general indices (such as age, weight, height, body mass index, and BMD, etc.) and certain biochemical parameters (such as N-MID, BAP, Ca^{2+} , and β -CTX). There was a positive correlation between the occurrence of osteoporotic fracture and the serum levels of PINP and TRAP-5b ($P=0.002, 0.007$, respectively). There was a negative correlation between the occurrence of osteoporotic fracture and 25-(OH)D ($P=0.001$). **Conclusion** The serum PINP, TRAP-5b, and 25-(OH)D have significant correlation with the occurrence of osteoporotic fracture in postmenopausal women. The combined detection of bone metabolic markers and BMD is of clinical significance in the prediction of lumbar fractures in postmenopausal osteoporosis.

Key words: Postmenopausal osteoporosis; Vertebral fractures; Biochemical markers of bone metabolism; Bone mineral density

*通讯作者: 曲志国, Email: rez823@163.com

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是以骨量减少、骨微结构退化为特征, 致使骨的脆性增加、强度下

降,从而易于发生骨折的全身性代谢性骨骼疾病^[1]。绝经后妇女由于雌激素的缺乏,导致骨吸收和骨重建的稳态平衡遭到破坏^[2],因而易受骨质疏松症甚至与其伴随的骨折的困扰。目前,临床中通常采用骨密度(bone mineral density,BMD)和多种骨代谢生化指标联合检测的方法作为预测及诊断骨质疏松性骨折的手段。骨密度是骨质疏松的诊断标准之一^[3],但其缺憾是不适合短期随访监测。骨代谢生化指标可在短期内反映骨改变,即骨吸收和骨形成的动态水平,全面监测骨代谢状况,因而对预测骨质疏松症骨折风险和评估药物治疗疗效具有重要参考意义^[4]。本研究旨在分析骨代谢生化标志物与绝经后骨质疏松症骨折的相关性,为骨质疏松性腰椎骨折的预防与治疗提供一定的参考依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

随机选取四平中心医院 2011 年 2 月至 2013 年 6 月骨折科收治的 70 例绝经后骨质疏松症腰椎骨折女性患者作为观察组,并选择同期收治的 70 例绝经后骨质疏松症腰椎无骨折女性患者作为对照组,两组患者平均年龄分别为 (64.57 ± 4.65) 岁和 (62.34 ± 4.11) 岁,对相关数据进行比较统计。研究对象的纳入标准为:①所患均为非继发性骨质疏松症并且无影响骨代谢的疾病,如糖尿病、甲状旁腺功能亢进等;②所有患者均签署知情同意书;③本研究获本院伦理医学委员会许可并在其监督下进行。排除标准:①长期使用影响骨代谢的药物史,如甲状旁腺素、降钙素、激素等;②严重肝、肾、心、脑血管系统等疾病;③免疫功能异常者;④肿瘤患者;⑤妊娠期妇女;⑥精神疾病患者。

1.2 诊断标准

根据世界卫生组织(WHO)发布的骨质疏松症诊断标准,绝经后骨质疏松症是指其骨密度 T 值 $\leq -2.5SD$ 。在此基础上属于自然绝经,非外力所导致的经腰椎 X 线诊断为腰椎压缩性骨折的症状,笔者将其判定为绝经后骨质疏松性腰椎骨折。

1.3 研究方法

1.3.1 骨密度测定:采用美国 Lunar 公司生产的 DPX-MD 型双能 X 线骨密度检测仪对患者的髋部、椎体骨密度进行检测,数据以均值 $\pm$ 标准差表示。

1.3.2 血清骨代谢指标测定:所有研究对象需空腹 12 h 以上,于清晨抽取静脉血 10 ml,采用酶联免疫检测法(ELISA)测定受试者血清 I 型原胶原氨基端

延长肽(propeptide of type I procollagen,PINP)、骨吸收标志物 β -I 型胶原羧基端肽(β -C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX)、骨钙素 N 端中分子片段(N-MID osteocalcin,N-MID)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRAP-5b) 及 25-羟维生素 D [25-hydroxy vitamin,25-(OH)D] 的浓度水平,血清的骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase,BAP)的浓度采用骨特异性碱性磷酸酶酶联免疫法测定,血清钙离子(calcium ionic, Ca^{2+})浓度则采用速率法进行检测,上述检测试剂盒及仪器分别由广州固康生物科技公司、英国 IDS 公司及美国罗氏公司提供。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 13.0 软件进行统计并分析,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,然后采用 *t* 检验分析对组间差异进行比较,并运用 Logistic 回归模型分析骨密度、骨代谢指标与绝经后骨质疏松性腰椎骨折之间的相关性, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

分别收集两组患者的年龄、身高、体重等基本数据并进行比较,发现对照组与观察组的年龄、身高、体重及体质指数(body mass index,BMI)均较为接近,即两组数据之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 骨密度比较

通过检测两组患者腰椎及髋部骨密度并统计比较,发现观察组与对照组两部位的骨密度差异均不存在统计学意义($P = 0.123, 0.175$),即腰椎、髋部骨密度的变化与骨质疏松性骨折的发生风险之间并无相关性,见表 1。

表 1 观察组与对照组腰椎及髋部骨密度比较及其与腰椎骨折的相关性分析

Table 1 Comparison of bone mineral density of the lumbar vertebrae and hip between the observation group and the control group and its correlation with the lumbar vertebral fracture

组别	例数	髋部骨密度(g/cm^2)	腰椎骨密度(g/cm^2)
观察组	70	0.58 ± 0.05	0.67 ± 0.05
对照组	70	0.59 ± 0.03	0.69 ± 0.06
回归系数 β	—	-8.103	-4.297
<i>P</i> 值	—	0.123	0.175

2.3 观察组与对照组骨代谢生化指标比较

通过对观察组与对照组血清中各项骨代谢生化指标的检测,发现两组患者的 3 项代谢指标 PINP、 β -CTX、TRAP-5b 与 25-(OH)D 的浓度存在明显的

差异,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),而 N-MID、BAP、 Ca^{2+} 的浓度水平则较为接近,即差异无统计学意义($P > 0.05$)。运用 Logistic 逐步多元回归模型分析后显示,绝经后骨质疏松性腰椎骨折的发生与血清 PINP、TRAP-5b 的浓度呈正相关,与 25-

(OH)D 的浓度呈负相关,而与 β -CTx 的变化则没有明显的相关性。即 PINP、TRAP-5b 越高,25-(OH)D 越低,发生骨质疏松性腰椎骨折的危险性越大。见表 2。

表 2 观察组与对照组骨代谢生化指标比较及其与腰椎骨折的相关性分析

Table 2 Comparison of biochemical indexes of bone metabolism between observation group and control group and its correlation with the lumbar vertebral fracture

组别	例数	PINP (ng/mL)	TRAP-5b (ng/mL)	β -CTx (ng/mL)	25-(OH)D (ng/mL)	N-MID (ng/mL)	BAP ($\mu\text{g/L}$)	Ca^{2+} (mmol/L)
观察组	70	66.10 $\pm$ 22.02 *	4.58 $\pm$ 1.26 *	0.70 $\pm$ 0.26 *	20.40 $\pm$ 6.20 *	21.60 $\pm$ 6.19	18.54 $\pm$ 6.45	2.10 $\pm$ 0.76
对照组	70	43.60 $\pm$ 16.32	3.32 $\pm$ 1.14	0.60 $\pm$ 0.01	26.60 $\pm$ 7.19	20.30 $\pm$ 3.68	17.12 $\pm$ 3.43	2.30 $\pm$ 0.14
回归系数 β	—	0.061	0.258	0.731	-0.142	—	—	—
P 值	—	0.002	0.007	0.411	0.001	—	—	—

注:两组患者的 PINP、 β -CTx、TRAP-5b、25-(OH)D 浓度差异具有统计学意义, $P < 0.05$ 。

3 讨论

骨折的发生与骨密度的变化有着密切的关系,骨密度越低,发生骨折的危险性就越大。一般情况下,女性的骨密度较同年龄段的男性而言明显偏低,且在女性绝经后,由于内源性雌激素的分泌减少,导致骨重塑增加,因而使得骨形成和骨吸收之间的平衡被打破,这就又增加了发生骨质疏松性骨折的风险。

诸多研究表明,骨密度测定是目前诊断骨质疏松症、预测骨质疏松性骨折、监测自然病程及评价相关药物疗效的重要指标。且 BMD 每下降 1 个 SD,罹患骨质疏松性骨折的几率便会增加 1.5 ~ 3.0 倍^[5-6]。骨质疏松的诊断以 BMD 为基础,但由于其不能反映短期内骨改变的局限性,所以完全依靠 BMD 来预测骨折绝对风险还是会有失偏颇,因而需综合各方面的指标变化才能提升对骨折预测的准确率。相较于 BMD,骨代谢标志物可以较为敏感地反映出短期内患者体内的骨代谢情况^[7-8]。骨组织一直处于不断的新陈代谢中,它通过监控骨形成率与骨吸收率之间的动态平衡是否发生变化,提高了预测骨折的灵敏性及特异性。目前用于评估骨质疏松性骨折风险的骨生化指标有多种,如 PINP、 β -CTx、N-MID、25-(OH)D、TRAP-5b 等,其中 PINP、N-MID 是与骨形成有关的生化指标, β -CTx、TRAP-5b、25-(OH)D 是与骨吸收有关的生化指标。PINP、TRAP-5b 是最具代表性的反映骨形成和骨吸收的简便、快速、特异的生化指标。PINP 在血液中的浓度主要反映了 I 型胶原的合成速度和骨转换情况,PINP 水平升高表示 I 型胶原合成速度和骨转换加快,是反映

骨形成的特异与灵敏指标^[9]。TRAP 是一种由破骨细胞分泌的酸性磷酸酶的同工酶,在血清中表现为活性的 TRAP-5b 和无活性的 TRAP-5a,TRAP-5b 能直接反映人体骨吸收和骨细胞活跃状态^[10]。N-MID 是骨钙素 N 端中分子片段,可直接反映骨形成的状况^[11]。血清骨特异性碱磷酸酶由成骨细胞产生,是成骨细胞成熟和具有活性的标志^[12]。钙是骨质形成的必需元素,支持骨组织的发育和形成。25-(OH)D 通过促进破骨细胞的前体细胞向成熟细胞分化,进而促进骨吸收^[13]。综上所述,多种骨代谢生化指标的检测可以在微观水平上对骨质疏松性骨折的预测提供重要的参考价值。

本研究结果显示,绝经后骨质疏松症腰椎骨折女性与骨质疏松症无腰椎骨折女性相比,虽然两组的髌部、腰椎骨密度均处于较低的水平,但组间的骨密度差异并无统计学意义($P = 0.123, 0.175$)。说明骨密度虽然是骨质疏松症的重要检测标准之一,但是仍然不足以预测发生骨质疏松性骨折的风险。这一结果与 Wilkin 的研究一致,即骨密度的变化与骨折危险性变化相关性较差,两者之间的关系不易被预测。此外,Eastell 的研究显示,即使骨密度处于相同的水平,骨折发生的危险性依然与妇女的年龄成正比^[14]。

通过对观察组与对照组各项骨代谢生化指标的比较可以发现,绝经后发生骨质疏松性腰椎骨折与无骨折的患者相比,其血清内的 PINP、 β -CTx、TRAP-5b 浓度水平差异具有统计学意义($P = 0.002, 0.001, 0.007$),反映绝经后发生骨质疏松性腰椎骨折女性的骨转换更快,骨细胞活动更强。同时还发现绝经后腰椎骨折的发生风险与 PINP、

TRAP-5b 呈正相关关系,与 β -CTx 则无明显的关联性,而且 TRAP-5b 的相关系数大于 PINP。主要原因是骨形成的增加继发于骨吸收的增加,而且骨吸收的速度大于骨形成的速度,因此随着 PINP、TRAP-5b 水平的增加,绝经后发生骨质疏松性腰椎骨折的可能性也会相应增加。邓咏梅等^[9]研究发现 PINP 与骨密度呈显著负相关,进一步证实了 PINP 增加可导致骨折风险增大。此外,根据对血清 25-(OH)D、N-MID、BAP 以及 Ca^{2+} 的浓度比较显示,腰椎骨折的发生风险与血清中 25-(OH)D 的浓度变化呈负相关,但其与血清 N-MID、BAP 以及 Ca^{2+} 的变化则无明显的关联。

研究结果显示两组患者的 N-MID 总体水平均处于较低的水平,这可能是因为老年患者成骨细胞的功能减弱,而观察组患者的 N-MID 略有升高,这说明骨折发生后成骨细胞的获得增强。有研究显示,BAP 在骨折人群与健康人群中的含量具有较大的差异,但由表 2 的数据可见,观察组与对照组的水平较为接近,说明仅骨质疏松症就能导致较高的骨转换状态。血清 25-(OH)D 含量虽易受很多因素影响,但其与绝经后骨质疏松性腰椎骨折仍有显著的相关关系。上述发生在骨质疏松性腰椎骨折中的某些骨代谢指标的变化较为明显,应对其他部位骨折发生风险的预测也有相当的价值。

综上所述,骨密度虽然是预测骨折危险性的主要指标,但仅以此单一指标进行预测仍有一定的局限性。因此在临床实践中,对绝经后骨质疏松性骨折的预测应联合各项相关骨代谢生化指标的变化进行分析,才能更好地提升预测的准确性和敏感度^[15],并据此提前干预与引导,以达到降低骨折发生风险的目的。

【参 考 文 献】

- [1] Listed N. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA, 2012, 285 (6): 785-795.
- [2] Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. Clin Invest, 2013, 111 (8): 1221-1230.
- [3] 颜珏,秦林林,解晓红,等.中国男女性骨大小和体积骨密度的探讨.中国骨质疏松杂志,2012,18(1):28-31.
Yan Y, Qin LL, Xie XH, et al. Bone size and volumetric bone mineral density in Chinese men and women. Chin J Osteopor, 2012, 18(1): 28-31. (in Chinese)
- [4] Ross PD, Kress BC, Parson RE, et al. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. Osteoporosis Int, 2012, 126(11): 76-82.
- [5] Melton LJ, Thamer M, Ray NF, et al. Fracture attributable to osteoporosis: Report from the national osteoporosis foundation. Bone Miner Res, 2015, 49(2): 12-16.
- [6] Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. JAMA, 2013, 163(7): 665-668.
- [7] Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustar B, et al. Biochemical Markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res, 2012, 15(1): 1526-1536.
- [8] 肖恩.骨质疏松骨代谢生化指标的研究进展.中国骨质疏松杂志,2013,19(3):325-329.
Xiao E. Advances in biochemical markers of bone metabolism in osteoporosis. Chin J Osteopor, 2013, 19(3): 325-329. (in Chinese)
- [9] 邓咏梅,张金山,林炎彬,等.绝经早期妇女血清 PINP、ICTP 和 OC 水平与骨密度的关系.放射免疫学杂志,2012,25(6): 604-606.
Deng YM, Zhang JS, Lin YB, et al. Relationship between serum PINP, ICTP and OC levels and bone mineral density in early postmenopausal women. Journal of Radioimmunology, 2012, 25(6): 604-606. (in Chinese)
- [10] 杨晓红,熊琼英,左惠萍,等.妊娠期糖尿病患者骨密度检测及影响因素分析.中国骨质疏松杂志,2015,21(6):708-711.
Yang XH, Xiong QY, Zuo HP, et al. Determination of bone mineral density in patients with gestational diabetes mellitus and its influencing factors. Chin J Osteopor, 2015, 21(6): 708-711. (in Chinese)
- [11] Kusumi T, Kusumi A. Osteocalcin /bone Gla protein (BGP). J Nippon Rinsho, 2014, 62(2): 126-140.
- [12] Liu LL, Luo XH, Liao EY, et al. Relationships between serum osteocalcin (sOC), serum cross-linked N- telopeptide of collagen type I (sNTX), serum bone alkaline phosphatase (BAP) and bone mineral density (BMD) in normal men aged 20-80 years old. Chin J Osteopor, 2015, 131(11): 783-787.
- [13] Sosa M, Lainez P, Arbelo A, et al. The effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D on the bone mineral metabolism of elderly women with hip fracture. Rheumatology (Oxford), 2013, 39(11): 1263-1268.
- [14] Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 2012, 338(16): 736-746.
- [15] Frederick R, David R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. Cleveland Clinic J Med, 2013, 75(10): 376-379.

(收稿日期:2016-12-28;修回日期:2017-02-23)