

· 临床研究 ·

绝经后骨质疏松症患者血清 ICTP、PINP 与血脂相关性的研究

甘卫冬 睦承志* 林振原 樊孝俊 陈舒强 苏春涛 陈祺

厦门大学附属第一医院, 福建 厦门 361003

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 09-1191-04

摘要: **目的** 探讨绝经后骨质疏松症患者骨代谢指标 (ICTP、PINP) 与血脂水平的相关性及可能的机制。**方法** 测定 122 例绝经后骨质疏松症患者 (骨质疏松组) 和 122 例绝经后健康正常妇女 (正常对照组) 的血清 ICTP、PINP、TG、TC、LDL-C、HDL-C 等指标, 并分析其相关性。**结果** 两组相比较, 骨质疏松组 TG、TC、LDL-C 高于正常对照组 ($P < 0.05$), 骨质疏松组 HDL-C 低于正常对照组 ($P < 0.05$), 骨质疏松组 PINP 低于正常对照组 ($P < 0.05$), 骨质疏松组 ICTP 高于正常对照组 ($P < 0.05$); PINP 与 TG、TC、LDL-C 呈负相关, 而与 HDL-C 呈正相关; ICTP 与 TG、TC、LDL-C 呈正相关, 而与 HDL-C 呈负相关。**结论** 骨质疏松症患者成骨因子 PINP 水平下降、破骨因子 ICTP 水平升高与 TG、TC、LDL-C 升高及 HDL-C 降低密切相关, 高脂血症引起的代谢紊乱与骨质疏松症的发生存在一定的关联性。

关键词: 骨质疏松症; ICTP; PINP; 血脂

Study on the correlation among serum ICTP, PINP, and lipid in postmenopausal patients with osteoporosis

GAN Weidong, SUI Chengzhi*, LIN Zhenyuan, FAN Xiaojun, CHEN Shuqiang, SU Chuntao, CHEN Qi

The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

* Corresponding author; SUI Chengzhi, Email: suichengzhi@tom.com

Abstract: **Objective** To explore the relationship between bone metabolism index (ICTP, PINP) and blood lipid level and its possible mechanism in postmenopausal patients with osteoporosis. **Methods** The levels of ICTP, PINP, TG, TC, LDL-C, and HDL-C in 122 postmenopausal patients with osteoporosis (osteoporosis group) and 122 healthy postmenopausal women (normal control group) were determined. The correlation among the factors was analyzed. **Results** The levels of TG, TC, and LDL-C in osteoporosis group were higher than those in normal control group ($P < 0.05$). The levels of HDL-C in osteoporosis group were lower than those in normal control group ($P < 0.05$). The levels of PINP in osteoporosis group were lower than those in normal control group ($P < 0.05$). The levels of ICTP in osteoporosis group were higher than those in normal control group ($P < 0.05$). PINP was negatively correlated with TG, TC, and LDL-C, but was positively correlated with HDL-C. ICTP was positively correlated with TG, TC, and LDL-C, but was negatively correlated with HDL-C. **Conclusion** Decreased osteoblastic factor PINP levels and increased osteoclastic factor ICTP levels in osteoporosis patients are closely associated with elevated TG, TC, LDL-C, and decreased HDL-C levels. The metabolic disorders caused by hyperlipidemia have a certain role in the occurrence of osteoporosis.

Key words: osteoporosis; ICTP; PINP; serum lipids

骨质疏松症是绝经后妇女的常见病, 因其骨矿物质及有机质的减少, 骨代谢紊乱, 骨小梁变细变少, 其重要的并发症就是易发病理性骨折, 对绝经后女性的生活质量影响很大; 随着现代生活饮食结构

的改变, 并且随着年龄的增加, 绝经后包括雌激素等激素水平的改变, 脂类代谢紊乱、血脂水平升高是常见的疾病。腰背部疼痛, 甚至周身疼痛是大部分绝经后骨质疏松症女性的主诉症状, 临床上血脂水平异常、高脂血症往往无任何症状, 而高脂血症是心血管神经系统疾病的高危因素, 笔者在临床实践中发

*通信作者: 睦承志, Email: suichengzhi@tom.com

现绝经后骨质疏松症患者的血脂水平较高,成骨代谢指标、破骨代谢指标与血脂之间存在一定的关联性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

骨质疏松组:122 例,所有病例均来自 2015

年 1 月至 2016 年 6 月就诊于厦门大学附属第一医院康复医学科的绝经后骨质疏松症的女性患者。正常对照组:122 例,所有病例均来自 2015 年 1 月至 2016 年 6 月于厦门大学附属第一医院体检中心体检的无骨质疏松症的正常绝经后女性。两组观察对象在年龄、绝经年龄等一般基本情况差异比较均无明显差异,具有可比性($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者身体条件基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the basic conditions between patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	绝经年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)
骨质疏松组	122	50.92 ± 6.93	50.58 ± 4.59	161.32 ± 2.45	61.35 ± 3.26	23.98 ± 1.32
正常对照组	122	50.89 ± 6.89	49.97 ± 4.62	160.25 ± 3.01	60.28 ± 2.97	23.76 ± 1.29

1.2 纳入标准与排除标准

骨质疏松组纳入标准:①参照 WHO 骨质疏松症 1994 年诊断标准^[1],骨密度值 T 值低于同性别、同族别、健康青年的骨密度峰值骨量 2.5 个标准差为骨质疏松症。②绝经 1 年以上的女性,有腰背部疼痛、活动不利等临床症状。③愿意配合本次临床研究,同意签署知情同意书。

正常对照组纳入标准:①骨密度值在正常范围内。②绝经 1 年以上的女性,无腰背部疼痛、活动不利等临床症状。③愿意配合本次临床研究,同意签署知情同意书。

排除标准:①1 年内有骨折病史或行卵巢切除手术史。②近半年有服用骨化三醇、钙片、类固醇激素、降钙素、阿仑膦酸钠等影响骨代谢的相关药物。③患有甲状腺机能减退症、甲状腺机能亢进症、肾性骨病等可影响骨代谢的疾病。④有肝肾疾病患者。

1.3 方法

本临床研究在告知患者研究目的、方法等情况下,征得患者同意,与患者签订知情同意书后进行。对以上两组研究对象分别于空腹抽血检测血清 ICTP、PINP 的含量与血脂水平(TG、TC、LDL-C、HDL-C),并对检测结果重点进行比较分析,总结绝经后骨质疏松症患者血清 ICTP、PINP 与血脂的相关性。

1.4 观测指标

上述两组研究的患者均在夜间空腹 12 h 以上,于次日清晨 6:30 - 8:30 采静脉血 4 mL,离心分离血清 2 份。1 份用生化分析仪检测 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C。TC 测定采用 GPO-PAP 法,试剂由四川迈克生物科技股份有限公司提供;TG 测定采用 GPO-PAP 法,试剂由四川迈克生物科技股份有限公司提供;HDL-C 测定采用 CAT 法,试剂由四川迈克生物科技股份有限公司提供;LDL-C 测定采用清除法,试剂由四川迈克生物科技股份有限公司提供;另 1 份血清即刻储藏于 -70 ℃ 冰箱以待检测血清 ICTP、PINP,血清 PINP、ICTP 的测定采用放射免疫分析法,试剂盒由法国 CISBIO 提供,按说明书操作,标本应注意避免溶血, γ 测量的计数仪由合肥众成机电技术开发有限公司提供的 DFM-96 型放射免疫 γ 计数器,曲线拟合采用四参数法。

1.5 数据的统计学处理

所得试验数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量数据用均数 ± 标准差,均数比较采用方差分析,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂水平比较

两组血脂水平比较,骨质疏松组 TG、TC、LDL-C 高于正常对照组($P < 0.05$),骨质疏松组 HDL-C 低于正常对照组($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 骨质疏松组与正常对照组血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum lipid levels between osteoporosis group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
骨质疏松组	122	5.78 ± 0.82 *	3.29 ± 0.68 *	1.13 ± 0.21 *	3.93 ± 0.85 *
正常对照组	122	4.25 ± 0.56	1.91 ± 0.52	1.98 ± 0.19	2.76 ± 0.71

注:与正常对照组相比较: * $P < 0.05$

Note: Compared with the normal control group: * $P < 0.05$

2.2 骨代谢指标比较

两组骨代谢指标 ICTP、PINP 比较,骨质疏松症组 PINP 低于正常对照组 ($P < 0.05$),骨质疏松症组 ICTP 高于正常对照组 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 骨质疏松症组与正常对照组 ICTP、PINP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of ICTP and PINP levels between osteoporosis group and normal control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PINP($\mu\text{g/L}$)	ICTP($\mu\text{g/L}$)
骨质疏松症组	122	39.65 $\pm$ 8.23 *	5.68 $\pm$ 0.72 *
正常对照组	122	68.73 $\pm$ 7.98	3.25 $\pm$ 0.69

注:与正常对照组相比较: * $P < 0.05$

Note: Compared with the normal control group: * $P < 0.05$

2.3 PINP 与 TG、TC、LDL-C、HDL-C 的相关性分析

PINP 与 TG、TC、LDL-C、HDL-C 的相关性分析表明 PINP 与 TG、TC、LDL-C 呈负相关,而与 HDL-C 呈正相关。详见表 4。

表 4 PINP 与 TG、TC、LDL-C、HDL-C 的相关性分析

Table 4 Correlational analysis between PINP and TG, TC, LDL-C, and HDL-C

统计学指标	TC	TG	HDL-C	LDL-C
r	-0.085	-0.087	0.021	-0.092
P	0.043	0.041	0.037	0.046

2.4 ICTP 与 TG、TC、LDL-C、HDL-C 的相关性分析

ICTP 与 TG、TC、LDL-C、HDL-C 的相关性分析表明 ICTP 与 TG、TC、LDL-C 呈正相关,而与 HDL-C 呈负相关。详见表 5。

表 5 ICTP 与 TG、TC、LDL-C、HDL-C 的相关性分析

Table 5 Correlational analysis between ICTP and TG, TC, LDL-C, and HDL-C

统计学指标	TC	TG	HDL-C	LDL-C
r	0.056	0.051	-0.068	0.079
P	0.036	0.033	0.045	0.037

3 讨论

骨量和骨质结构的维持需要大量的成骨细胞分泌足量的胶原性蛋白和非胶原蛋白,而骨组织是一个动态稳定的过程,正常情况下破骨细胞拥有一定的活性,将一些陈旧的、衰老的骨组织吸收代谢分解。而当病理情况下,破骨细胞的活性增加,骨吸收功能活跃,远远超过成骨细胞的成骨功能,成骨与破骨功能失调,骨量流失较快,骨形成能力下降,进而引发骨质疏松症的发生。临床中骨质疏松的患者骨代谢相关生化因子的改变及敏感度远远早于骨密度的改变,能够从分子生物学水平动态提供成骨与破骨情况。在骨形成与骨吸收的过程中有一些成骨因

子与破骨因子起着重要的调控作用, I 型胶原交联羧基末端肽(carboxyterminal cross linked telopeptide of type I collagen, ICTP)、I 型前胶原氨基端前肽(N-terminal propeptide of I type procollagen, PINP)就是重要的有代表性的破骨指标与成骨指标。

PINP 是位于起点胶原氨基端的短胶原样因子,带羟脯氨酸残基,是 I 型前胶原羧基端和氨基端伸展肽,是一种细胞外分解产物,能够生成并分解出前胶原纤维,是成骨特异性指标之一。PINP 是 I 型胶原释放的胶原前肽,能够维持完整的结构黏附在纤维的表面而在 I 型胶原聚合成纤维过程中起着这要的调控作用,当骨形成活跃时,其在血清中的含量升高, I 型胶原的生成速度加快,成骨量多^[2]。并且昼夜情况、饮食结构、周围环境温度湿度及激素等客观因素对 PINP 水平的影响较小^[3,4]。2011 年召开的国际骨质疏松症研讨会^[5]上,特别指出 PINP 是重要的有临床意义的骨形成因子。

ICTP 是 I 型前胶原蛋白经肽内分解酶分解后,在耦合成胶原分子之前,移除了胺端肽原和羧端肽原,胶原分子形成之后在排序进程中发生着交叉联合,在接下来的病理性骨骼分解的过程中,再次交叉联合切割而形成的病理性产物。由此可见, ICTP 是 I 型前胶原蛋白在分解代谢过程中反复交联而产生的,机体内由骨胶原蛋白金属蛋白酶介导的病理解析过程与其密切相关,是理想的、敏感的骨胶原吸收指标。ICTP 是终末骨基质代谢而来的,其表达水平能够体现出 I 型胶原蛋白在血液循环中代谢速度,同时也能反应出同期骨基质的病理性破坏水平^[6]。I 型胶原蛋白的分解过程中按同等比例释放入血而形成 ICTP,并且不再进行性反复降解,能够敏感的、及时的反映溶骨程度及其范围,其表达水平与破骨细胞活性的增高是相协同的,同时不受饮食结构的影响,是表现破骨细胞功能和骨吸收水平的重要指标^[7]。

绝经后女性由于雌激素等代谢水平的紊乱,直接影响成骨功能,破骨加速,容易并发骨质疏松症,与此同时也不同程度的影响血脂代谢,造成血脂代谢水平混乱,并发高脂血症的产生。Orozco 等^[8]研究发现,绝经早期高水平的低密度脂蛋白女性腰椎和股骨近端骨密度显著低于血脂水平正常的女性。Tarakida 等^[9]研究证实,绝经后女性高胆固醇血症能够加快、促进骨量的丢失而不经相关细胞因子通路的传导。Yamaguchi^[10]调查研究绝经后女性骨质疏松症与血脂水平的相关性,发现骨的脆性及骨

的有机质与血脂水平密切相关,高脂血症的同时往往伴有骨量的丢失及成骨的抑制。Cui 等^[11]研究发现,绝经后女性低密度脂蛋白水平与股骨近端显示的骨密度呈负相关,甘油三酯水平与股骨近端显示的骨密度呈正相关。高的血脂水平如何导致骨质疏松症发生的具体病理机转还不清楚,目前认为可能有以下两种机制^[12-13]:①高的血脂水平使得骨髓基质细胞成骨分化功能下降而成脂肪细胞分化功能上调,成骨受到抑制而成脂肪细胞占优势,进而导致骨质疏松的发生。②高脂血症使得髓腔内脂肪细胞变多、体积加大,骨髓腔内的血管因脂肪细胞聚集使得骨内压加大而受挤压,血流动力学减慢,血供欠佳,骨髓局部的微循环减少,成骨功能下降,骨量丢失,从而导致骨质疏松的发生。本研究发现,骨质疏松症组血脂水平高于正常对照组,骨质疏松症患者成骨因子 PINP 水平下降、破骨因子 ICTP 水平上调与 TG、TC、LDL-C 升高及 HDL-C 降低密切相关,PINP 与 TG、TC、LDL-C 呈负相关,而与 HDL-C 呈正相关;ICTP 与 TG、TC、LDL-C 呈正相关,而与 HDL-C 呈负相关。因此,高脂血症引起的代谢紊乱与骨代谢异常导致的骨质疏松症的发生存在一定的关联性,临床上了解骨质疏松症的危险因素对于骨质疏松症的干预具有重要意义,而综上所述,高脂血症是骨质疏松症的一个重要危险因素,但其具体的作用通路、作用靶点有待进一步的研究,这可能是研究骨质疏松症的另一重要通路。

【参 考 文 献】

- [1] Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, 9 (8): 1137-1141.
- [2] Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2009, 24 (8): 1358-1368.
- [3] Koivula MK, Risteli L, Risteli J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum. *Clinical biochemistry*, 2012, 45 (12): 920-927.
- [4] Hernandez MV, Gueabens N, Alvarez L, et al. Immunocytochemical evidence on the effects of glucocorticoids on type I collagen synthesis in human osteoblastic cells. *Calcified tissue international*, 2004, 74 (3): 284-289.
- [5] Vasikaran S, Cooper C. 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): 1271-1275.
- [6] Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, et al. The type I collagen fragments ICTP and CTx reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res*, 2003, 18 (5): 859-867.
- [7] Takahashi S. Evaluation of cancer-induced bone diseases by bone metabolic marker. *Clin Calcium*, 2006, 16 (4): 49.
- [8] Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol*, 2004, 19 (12): 1105-1112.
- [9] Tarakida A, Iino K, Abe K, et al. Hypercholesterolemia accelerates bone loss in postmenopausal women. *Climacteric*, 2011, 14 (1): 105-111.
- [10] Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J*, 2002, 49 (5): 211-217.
- [11] Cui LH, Shin MH, Chung EK, et al. Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and postmenopausal rural women in South Korea. *Osteoporos Int*, 2005, 16 (12): 1975-1981.
- [12] Ahdjoudj S, Lasmoles F, Oyajobi BO, et al. Reciprocal control of osteoblast/chondroblast and osteoblast/adipocyte differentiation of multipotential clonal human marrow stromal F/STRO-1 (+) Cell. *J Cellular Biochemistry*, 2001, 81 (1): 23-38.
- [13] Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, et al. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology*, 2004, 145 (1): 401-406.

(收稿日期: 2017-12-15; 修回日期: 2018-03-21)