

· 临床研究 ·

骨质疏松症患者血清骨代谢标志物分析与相关性研究

蒋文艳¹ 吕静¹ 闫玉珠¹ 赵和平¹ 唐招平^{2*} 王冀邯^{1*}

1. 西安交通大学附属红会医院, 陕西 西安 710054

2. 西北妇女儿童医院, 陕西 西安 710061

中图分类号: R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0546-05

摘要: **目的** 对西安地区部分骨质疏松症患者血清骨代谢标志物进行统计及相关性分析。**方法** 纳入2018年4月至2019年3月经西安市红会医院诊治的原发性骨质疏松症患者295例,检测受试者血清钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、维生素D(vitamin D, 维生素D)、甲状旁腺素(PTH)、I型前胶原N端肽(P1NP)、 β -胶原特殊序列(β -Cross)的水平,运用R统计语言进行统计学处理及Pearson相关性分析。**结果** 在大多数骨质疏松症患者中血清Ca、P是正常的;有20%~30%患者ALP升高;绝大多数患者维生素D缺乏或不足;PTH异常者以升高为主,少数女性患者PTH降低;大多数绝经前女性P1NP、 β -Cross正常,在少数绝经前女性及1/3男性中出现升高,小部分绝经后女性出现下降,在小部分绝经后女性中升高。女性骨质疏松症患者中,血清ALP与P1NP、ALP与PTH、维生素D与 β -Cross呈正相关($P<0.05$),血清Ca与 β -Cross、P与ALP、P与 β -Cross、P与PTH、ALP与维生素D、ALP与 β -Cross、维生素D与P1NP、维生素D与PTH、P1NP与 β -Cross呈负相关($P<0.05$)。男性骨质疏松症患者中,血清维生素D与 β -Cross呈正相关($P<0.05$),血清Ca与PTH、ALP与维生素D、维生素D与P1NP、维生素D与PTH、P1NP与 β -Cross呈负相关($P<0.05$)。**结论** 骨质疏松症患者维生素D缺乏或不足情况严重,了解骨代谢标志物间的相关性有助于更好地理解骨质疏松症骨代谢异常机制。

关键词: 骨质疏松症;老龄化;绝经;骨代谢标志物;相关性分析

Analysis and correlation study of serum bone metabolic markers in patients with osteoporosis

JIANG Wenyan¹, Lyu(吕) Jing¹, YAN Yuzhu¹, ZHAO Heping¹, TANG Zhaoping^{2*}, WANG Jihan^{1*}

1. Honghui Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, China

2. Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an 710061, China

* Corresponding author: TANG Zhaoping, Email: 635785531@qq.com; WANG Jihan, Email: 513837742@qq.com

Abstract: **Objective** To analyze and study the correlations of serum bone metabolic markers in osteoporosis patients in Xi'an. **Methods** 295 cases of primary osteoporosis diagnosed in Honghui Hospital from April 2018 to March 2019 were examined for serum calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), vitamins D, parathyroid hormone (PTH), type I procollagen N-terminal peptide (P1NP) and β -collagen specific sequences (β -Cross). R statistical language was used for statistical and Pearson correlation analysis. **Results** Serum Ca and P levels were in the normal range in most patients with osteoporosis; ALP levels were elevated in 20-30% of patients; the vast majority of patients were vitamin D deficient/insufficient; PTH abnormality were mainly elevated PTH and a few female patients had lower PTH; P1NP and β -Cross were in the normal range in most premenopausal women, elevated in a small number of premenopausal women and one-third of men, decreased in a small number of postmenopausal women and increased in a small number of postmenopausal women. In female patients, serum ALP and P1NP, ALP and PTH, vitamin D and β -Cross were positively correlated ($P<0.05$); serum Ca and β -Cross, P and ALP, P and β -Cross, P and PTH, ALP and vitamin D, ALP and β -Cross, vitamin D and P1NP, vitamin D and PTH, and P1NP and β -Cross were negatively correlated ($P<0.05$). In male patients, serum vitamin D and β -Cross were positively correlated ($P<0.05$); serum Ca and PTH, ALP and vitamin D, vitamin D and P1NP, vitamin D and PTH, and P1NP and β -Cross were negatively correlated ($P<0.05$). **Conclusion** Vitamin D deficiency/insufficiency is very serious in patients with osteoporosis, understanding the correlation between bone metabolic markers helps to better understand the mechanism of abnormal bone metabolism in osteoporosis.

Key words: osteoporosis; aging; menopause; bone metabolism markers; correlation analysis

基金项目: 国家自然科学基金(81702067);中国博士后科学基金资助项目(2017M613176);陕西省自然科学基金基础研究计划(2017JQ8041)

* 通信作者: 唐招平, Email: 635785531@qq.com; 王冀邯, Email: 513837742@qq.com

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减低、骨组织微结构损坏、骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病。OP 随着年龄增长发病风险显著增加,主要发生在 45 岁以上的绝经女性及 60 岁以上的老年人群。我国是世界上老年人口数目最多的国家,60 岁以上人口已超过 2.1 亿人,约占国家人口总数的 15.5%。流行病学调查^[1]显示,我国 50 岁以上女性 OP 患病率为 20.7%,男性为 14.4%,且发病率呈增长趋势。

骨重建是由成骨细胞参与的骨形成和破骨细胞主导的骨吸收紧密偶连维持的动态平衡,骨代谢紊乱、失衡是导致中老年骨质疏松的根本原因^[2]。骨代谢标志物包含:一般生化标志物如血尿钙(Ca)、磷(P)等;调控骨代谢的激素如维生素 D 及其代谢产物、甲状旁腺素(PTH)等;骨转换标志物如 I 型前胶原 N 端肽(P1NP,骨形成标志物)、 β -胶原特殊序列(β -Cross,骨吸收标志物)等。本研究对原发性骨质疏松症患者血清中的一般生化标志物、骨代谢调控激素及骨转换标志物进行了分析,探讨 OP 患者血清 Ca、P、ALP(碱性磷酸酶)、维生素 D、PTH、P1NP、 β -Cross 之间的相关性,为更好地理解骨质疏松症骨代谢异常机制提供参考。

1 材料和方法

1.1 研究对象

研究对象为 2018 年 4 月至 2019 年 3 月经西安市红会医院诊治的原发性骨质疏松症患者 295 例。其中女性 255 例,包括绝经前女性 26 例,年龄 26~49 岁,平均年龄(41.15±7.18)岁,绝经后女性 229

例,年龄 48~86 岁,平均年龄(64.21±10.46)岁;男性 40 例,年龄 26~87 岁,平均年龄(57.23±18.62)岁。

1.2 指标检测

空腹无菌采集每位受试者肘部正中静脉血 5 mL。水平离心机室温下 2500 g 离心 10 min,取上层血清进行指标检测。血清 Ca、P、ALP 检测所用仪器及试剂为罗氏 cobas c 501 全自动生化分析仪及相应配套试剂,血清 25-羟基维生素 D、PTH、P1NP、 β -Cross 检测所用仪器及试剂为罗氏 cobas e 601 电化学发光免疫分析仪及相应配套试剂。

1.3 统计学处理

运用 R 3.4.3 软件对各项检测指标进行统计分析,用 PerformanceAnalytics 包中的 chart.Correlation 函数进行 Pearson 相关性分析。

2 结果

2.1 一般资料及检测指标统计

本次研究中,共纳入原发性骨质疏松症受试者 295 例。患者一般信息及血清 Ca、P、ALP、维生素 D [本研究中检测的为 25-羟基维生素 D,25(OH)D]、PTH、P1NP、 β -Cross 统计结果见表 1(女性)、表 2(男性)。可以看出,血清 Ca、P 在大多数骨质疏松症患者中是正常的;ALP 在 20%~30% 患者中升高;25(OH)D 在绝大多数患者中降低,且主要表现为维生素 D 缺乏;PTH 异常者以升高为主,少数女性患者 PTH 降低;P1NP、 β -Cross 在大多数绝经前女性中正常,在少数绝经前女性及 1/3 男性中升高,在小部分绝经后女性中下降,在小部分绝经后女性中升高。

表 1 女性骨质疏松症患者检测指标统计结果

Table 1 Statistical analysis of serum biochemical index in female patients with osteoporosis

指标	年龄		Ca/ (mmol/L)	P/ (mmol/L)	ALP/ (U/L)	维生素 D/ (ng/mL)	PTH/ (pg/mL)	P1NP/(ng/mL)		β -Cross/(ng/mL)	
	绝经前 (n=26)	绝经后 (n=229)						绝经前	绝经后	绝经前	绝经后
均值±标准差	41.15±7.18	64.21±10.46	2.38±0.12	1.14±0.16	90.34±38.57	16.67±8.98	50.55±25.44	48.37±23.48	62.15±38.65	1.38±0.31	0.50±0.43
降低/(n/%)	—	—	1 (0.41)	7 (2.85)	0	225 (92.21)	3 (1.69)	0	10 (5.56)	0	19 (8.72)
正常/(n/%)	—	—	233 (94.72)	234 (95.12)	97 (71.32)	19 (7.79)	142 (80.23)	16 (88.89)	159 (88.33)	22 (91.67)	180 (82.57)
升高/(n/%)	—	—	12 (4.88)	5 (2.03)	39 (28.68)	0	32 (18.08)	2 (11.11)	11 (6.11)	2 (8.33)	19 (8.72)

注:维生素 D3 参考范围,缺乏:<20;不足:21~29;正常:30~100。在 225 例维生素 D 降低者中,包含 179 例维生素 D 缺乏、46 例维生素 D 不足。

表 2 男性骨质疏松症患者检测指标统计结果

Table 2 Statistical analysis of serum biochemical index in male patients with osteoporosis

指标	年龄 (n=40)	Ca/ (mmol/L)	P/ (mmol/L)	ALP/ (U/L)	维生素 D/ (ng/mL)	PTH/ (pg/mL)	P1NP/ (ng/mL)	β -Cross/ (ng/mL)
均值±标准差	57.23±18.62	2.34±0.11	1.10±0.20	108.65±76.62	15.49±6.65	53.47±2.34	68.26±42.14	0.69±0.64
降低/(n/%)	—	1 (2.70)	3 (8.11)	0	39 (97.50)	0	0	0
正常/(n/%)	—	36 (97.30)	32 (86.49)	16 (80.00)	1 (2.50)	26 (74.29)	22 (66.67)	26 (66.67)
升高/(n/%)	—	0	2 (5.41)	4 (20.00)	0	9 (25.71)	11 (33.33)	13 (33.33)

注:维生素 D3 参考范围,缺乏:<20;不足:21~29;正常:30~100。在 39 例维生素 D 降低者中,包含 32 例维生素 D 缺乏、7 例维生素 D 不足。

2.2 血清各检测指标的相关性分析

运用 R 统计语言对骨质疏松症患者血清 Ca、P、ALP、维生素 D、PTH、P1NP、 β -Cross 进行 Pearson 相关性分析,结果见图 1(女性)、图 2(男性)。可以看出,女性骨质疏松症患者中,血清 ALP 与 P1NP、ALP 与 PTH、维生素 D 与 β -Cross 呈正相关,血清 Ca 与 β -Cross、P 与 ALP、P 与 β -Cross、P 与 PTH、

ALP 与维生素 D、ALP 与 β -Cross、维生素 D 与 P1NP、维生素 D 与 PTH、P1NP 与 β -Cross 呈负相关。男性骨质疏松症患者中,血清维生素 D 与 β -Cross 呈正相关,血清 Ca 与 PTH、ALP 与维生素 D、维生素 D 与 P1NP、维生素 D 与 PTH、P1NP 与 β -Cross 呈负相关。以上相关性分析均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

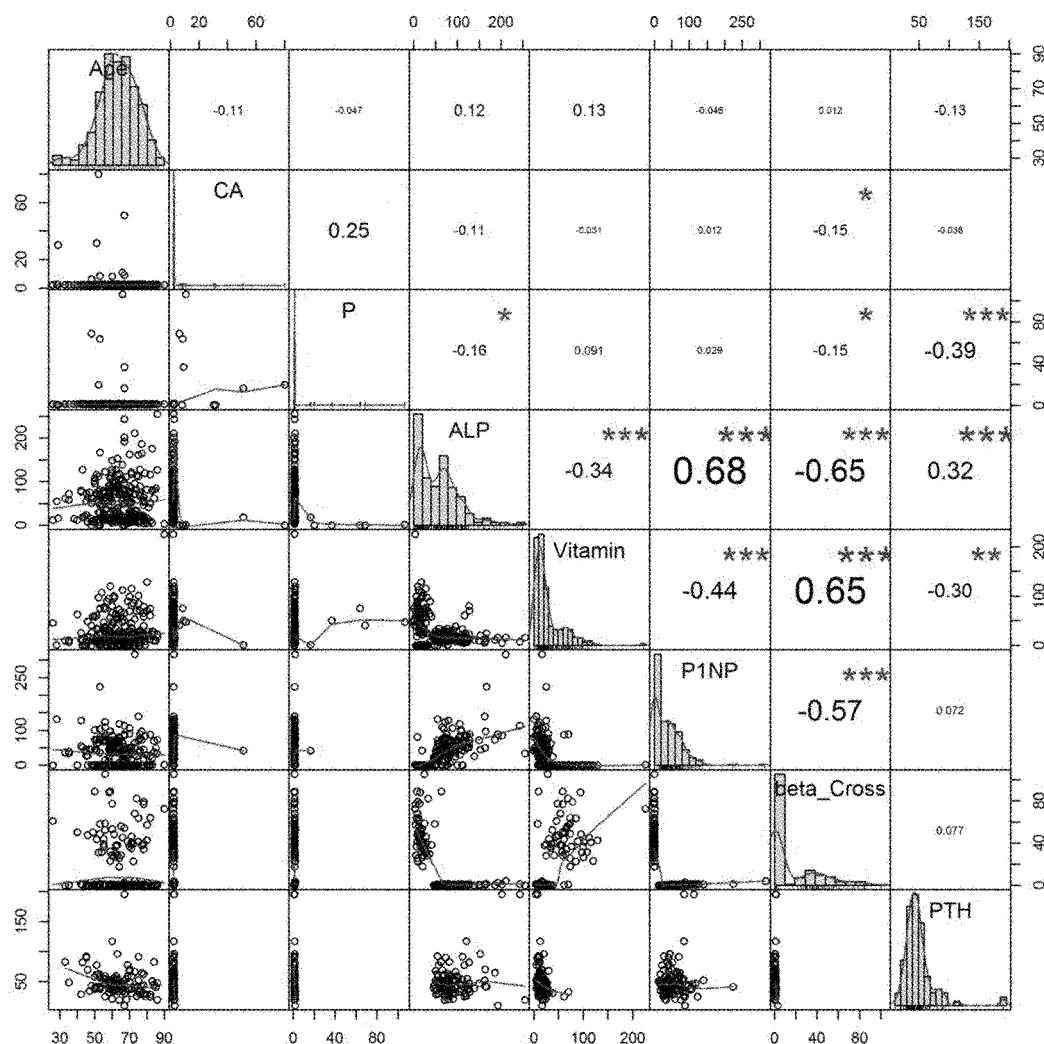


图 1 女性骨质疏松症患者血清各项检测指标的相关性分析

注:对对角线给出了变量自身的分布,对对角线的左下方三角形给出了两个变量的散点图,对对角线的右上方三角形中数字表示两个变量的相关性值。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

Fig.1 Correlation analysis of serum biochemical index in female patients with osteoporosis

3 讨论

绝经与增龄是和骨质疏松症发病直接相关的两大因素^[3]。随着我国老年人口的增加,骨质疏松症发病率持续上升,成为我国以及全球备受关注的健康问题。其所导致的骨质疏松性骨折(osteoporotic

fracture, OF)危险严重,OF 是老年人致残和致死的主要原因之一。骨质疏松症发病女性多于男性,在本次研究选取的 295 例原发性骨质疏松症受试者中,女性人群占比 86.44%,且绝经后女性 OP 在所有女性患者中占到了 89.80%。

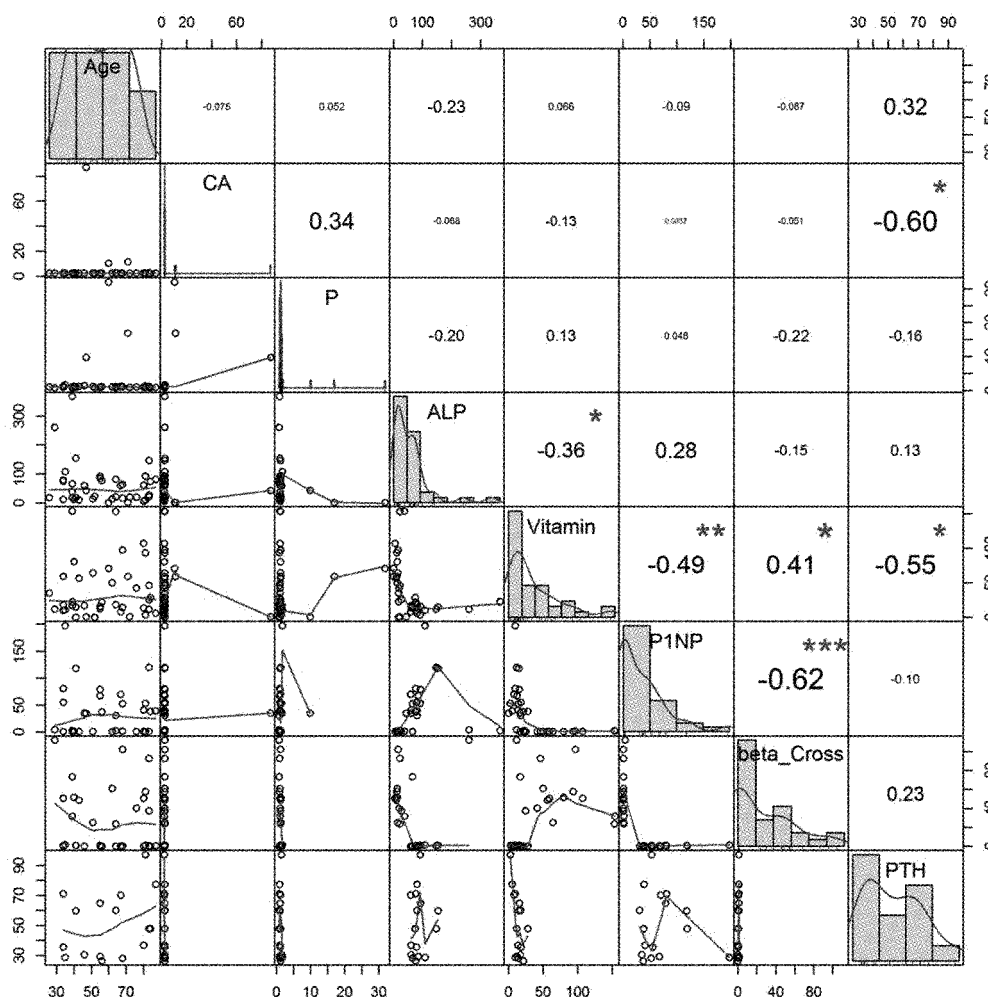


图2 男性骨质疏松症患者血清各项检测指标的相关性分析

注:对角线给出了变量自身的分布,对角线的左下方三角形给出了两个变量的散点图,对角线的右上方三角形中数字表示两个变量的相关性值。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

Fig.2 Correlation analysis of serum biochemical index in male patients with osteoporosis

通过分析受试者血清各项骨代谢相关标志物发现,大多数受试者一般生化标志物血清钙、磷的检测值在正常参考范围内,而维生素D缺乏或不足的现象十分显著。维生素D是人体必需维生素,对调节钙磷代谢、免疫功能、改善心血管系统、保护神经等发挥着重要作用。我国不同地区人群维生素D水平不一致,但整体表现出显著的缺乏或不足。以25(OH)D <30 ng/mL定义为维生素不足,朱汉民等^[4]的调查显示97.7%的上海居民维生素D不足;Ning等^[5]统计的北京郊区维生素D <30 ng/mL者也达97.1%;蒋黎纯等^[6]发现浙江嘉兴地区有4.42%人群维生素D水平在正常范围内;曾玉红等^[7]在2014年调查了西安地区骨质疏松症患者血清维生素D情况,发现冬春季男性、女性维生素D充足者分别为0%、4.8%,夏秋季男性、女性维生素D充足者分

别为4.8%、4.3%。本研究统计显示男性、女性OP患者维生素D在正常范围者分别为2.50%、7.79%,在总的受检人群中正常率为7.04%。以上数据提示我国人群维生素D缺乏或不足情况普遍存在,维生素D缺乏是骨质疏松发生的重要危险因素。因此在日常生活中要做到增加户外活动,多进行日光照射增加内源性维生素,同时也可以增加外源性维生素D的摄入,定期检测血清维生素D水平,改善缺乏的同时也要避免中毒事件的发生,使维生素D维持在合适的水平。

此次研究分析了骨质疏松症患者检测指标的相关性,女性OP患者各项指标之间有统计学意义相关性的指标较多,这可能与研究纳入的女性患者例数多、男性患者例数少有一定关系。血清维生素D (下转第609页)

- [23] Singh N, Shirdel EA, Waldron L, et al. The murine caecal microRNA signature depends on the presence of the endogenous microbiota[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 8(2): 171-186.
- [24] Dalmasso G, Nguyen HT, Yan Y, et al. Microbiota modulate host gene expression via microRNAs [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19293.
- [25] Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity[J]. *Bone*, 2009, 46(3): 564-570.
- [26] Ashcroft AJ, Cruickshank SM, Croucher P. Colonic dendritic cells, intestinal inflammation, and T cell-mediated bone destruction are modulated by recombinant osteoprotegerin [J]. *Immunity*, 2003, 19(6): 849-861.
- [27] McKenna LB, Schug J, Vourekas A, et al. MicroRNAs control intestinal epithelial differentiation, architecture, and barrier function[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1654-1664.
- [28] Xue X, Feng T, Yao S, et al. Microbiota downregulates dendritic cell expression of miR-10a, which targets IL-12/IL-23p40[J]. *J Immunol*, 2011, 187(11): 5879-5886.
- [29] Xue X, Cao AT, Cao X, et al. Downregulation of microRNA-107 in intestinal CD11c(+) myeloid cells in response to microbiota and proinflammatory cytokines increases IL-23p19 expression[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(3): 673-682.
- [30] Hou Q, Huang Y, Liu Y, et al. Profiling the miRNA-mRNA-lncRNA interaction network in MSC osteoblast differentiation induced by (+)-cholesten-3-one[J]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 783.
- [31] Koukos G, Polytarchou C, Kaplan JL, et al. MicroRNA-124 regulates STAT3 expression and is down-regulated in colon tissues of pediatric patients with ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(4): 842-852.
- [32] 何丽, 周瑶, 孙强, 等. 微 RNA 与肠道菌群失调及与肠道疾病的关系[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 10: 810-815.

(收稿日期: 2019-03-19; 修回日期: 2019-04-17)

(上接第 549 页)

与 β -Cross 在男性 OP、女性 OP 中均呈正相关, 血清 ALP 与维生素 D、维生素 D 与 P1NP、维生素 D 与 PTH、P1NP 与 β -Cross 在男性 OP、女性 OP 中均呈负相关。成骨细胞可以分泌骨特异性碱性磷酸酶 (BALP), 当 BALP 升高时总 ALP 也相应升高, 因此血清 ALP 也可以部分反映骨形成状态^[8]。男性 OP 患者中, 血清 ALP、PTH、P1NP 及 β -Cross 未发现降低, 部分患者表现为升高。女性 OP 患者中, P1NP 及 β -Cross 在绝经前女性未见降低, 在小部分绝经后女性降低, 在小部分绝经前及绝经后女性中升高。P1NP 及 β -Cross 分别为国际上推荐的首选骨形成标志物及骨吸收标志物^[9-10]。目前关于 P1NP 与 β -Cross 相关性的直接报道较少。刘永菊等^[11]的研究显示绝经后 2 型糖尿病患者骨密度与 25(OH)D、P1NP 呈正相关, 与 β -Cross、年龄呈负相关。相似研究也显示绝经女性 2 型糖尿病患者转铁蛋白与 P1NP、25(OH)D 呈正相关, 与 β -Cross 呈负相关^[12]。以上研究可间接提示 P1NP 与 β -Cross 是呈负相关的。

综上, 本研究对西安地区部分原发性骨质疏松症患者血清学检测的骨代谢标志物进行了统计分析, 为骨质疏松症诊断及预后标志物研究提供了一定依据。本研究的局限性在于纳入的男性 OP 患者数量较少, 在进行数据统计分析时难免因为样本量较小而影响结果的准确性及指导性, 这也是在以后的研究及临床数据分析时需要注意的。

【参 考 文 献】

- [1] 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疗指南 (2017) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5): 413-443.
- [2] Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling[J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 121-145.
- [3] Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(11): 898-907.
- [4] 朱汉民, 程群, 甘洁民, 等. 上海地区人群维生素 D 状态研究[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2010, 3(3): 157-163.
- [5] Ning Z, Song S, Miao L, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in urban health checkup population[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(4): 859-863.
- [6] 蒋黎纯, 杨清萍, 王宏智. 嘉兴地区人群维生素 D 水平及其影响因素[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(4): 375-377.
- [7] 曾玉红, 潘明明, 张银萍, 等. 骨质疏松症患者血清 25-羟维生素 D 水平的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(11): 1343-1346.
- [8] 黄泳标, 卓海燕, 朱建国. 血清 BGP、BALP、TRACP-5b 在老年骨质疏松性骨折病人中的水平及意义[J]. *实用老年医学*, 2017, 31(3): 237-239.
- [9] Miura M, Satoh Y. Significance of bone turnover marker measurement in the treatment of osteoporosis [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2019, 139(1): 27-33.
- [10] Song L. Calcium and bone metabolism indices [J]. *Adv Clin Chem*, 2017, 82: 1-46.
- [11] 刘永菊, 李素梅, 荆春艳, 等. 绝经后 2 型糖尿病患者血清甲状旁腺素和 25 羟维生素 D 及骨代谢标志物与骨密度的相关性[J]. *中国临床保健杂志*, 2015, 18(3): 270-273.
- [12] 王娟. 绝经女性 2 型糖尿病患者血清转铁蛋白与 25-(OH)D、 β -CTX 及 P1NP 的相关性研究[D]. 山西医科大学, 2014.

(收稿日期: 2019-04-30; 修回日期: 2019-05-28)