

# 血清骨钙素水平的观察

蔡桂英 葛雪琳 魏玲 杨霞 杨秀川 王莉 李金祥



**摘要** 骨钙素(Osteocalcin)又名骨谷氨酸蛋白(Bone gla protein,BGP),为骨组织的特异性蛋白,由成骨细胞生成,分泌入血。血清骨钙素(S-BGP)是评估骨转换率及骨形成的特异性指标。本文为研究S-BGP在正常及病理状态下的变化趋势,采用ELISA法观察了122例不同年龄段(0.5~80岁,平均年龄为 $34.1 \pm 18.9$ ,每隔10岁为一年龄段)正常人,46例原发性骨质疏松症及66例代谢性骨病患者的S-BGP水平。结果显示:(1)正常人S-BGP水平为 $6.2 \pm 4.9 \text{ ng/ml}$ ,其中男性为 $6.9 \pm 5.7 \text{ ng/ml}$ ( $n=60$ ),女性为 $5.8 \pm 4.3 \text{ ng/ml}$ ( $n=62$ ),S-BGP与年龄呈明显负相关( $r=-0.452, P<0.001$ );(2)46例原发性

骨质疏松症患者(42~88岁,平均年龄为 $61.3 \pm 10.1$ 岁)的S-BGP水平,按不同年龄段统计,其值分别为 $12.3 \pm 5.5 \text{ ng/ml}$ (40~49岁, $n=5$ )、 $10.9 \pm 6.4 \text{ ng/ml}$ (50~59岁, $n=17$ )及 $10.7 \pm 6.9 \text{ ng/ml}$ (60~88岁, $n=24$ ),各项数值分别与正常人相应年龄段S-BGP水平相比都呈显著性差异( $P<0.001$ );(3)66例代谢性骨病患者(20~79岁,平均年龄为 $46.9 \pm 15.1$ 岁)的S-BGP水平分别为:慢性肾衰 $6.6 \pm 2.6 \text{ ng/ml}$ ( $n=32$ );甲亢 $8.1 \pm 3.3 \text{ ng/ml}$ ( $n=19$ );糖尿病 $6.5 \pm 2.2 \text{ ng/ml}$ ( $n=16$ ),这三个结果分别与相应年龄段(20~80岁,平均年龄为 $40.4 \pm 13.8$ 岁, $n=96$ )正常人的S-BGP( $4.4 \pm 1.7 \text{ ng/ml}$ )相比均呈显著性差异( $P<0.001$ )。本文结果为骨代谢的基础及临床研究提供重要参数。

**关键词** 血清 骨钙素 原发性骨质疏松症 代谢性骨病

## Observation of level of bone gla protein in serum

Cai Guiying, Ge Xuelin, Wei Ling, et al.

Department of Biochemistry, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041, China

**Abstract** Bone gla protein (BGP, or osteocalcin) is a bone specific protein. BGP can be synthesized by osteoblasts and secreted into blood. Serum bone gla protein (S-BGP) is a valuable marker for evaluating bone turnover and bone formation. In order to understand the change tendency of S-BGP in normal and pathological condition, we systematically detected the levels of S-BGP by using ELISA in 122 normal humans with different age stages (from 0.5 to 80 yrs, average age  $34.1 \pm 18.9$  yrs, 10 yrs as an age stage), 46 patients with primary osteoporosis (POP) and 66 patients with metabolic bone disease. The results are as follows. (1) The level of S-BGP in normal humans was  $6.2 \pm 4.9 \text{ ng/ml}$ , with  $6.9 \pm 5.7 \text{ ng/ml}$  ( $n=60$ ) in males and  $5.8 \pm 4.3 \text{ ng/ml}$  ( $n=62$ ) in females. The level of S-BGP was negatively correlated with the age significantly ( $r=-0.452, P<0.001$ ). (2) The levels of S-BGP in patients with POP (from 42 to 88 yrs, average age  $61.3 \pm 10.1$  yrs) according to different age stage was  $12.3 \pm 5.5 \text{ ng/ml}$  (40-49 yrs,  $n=5$ ),  $10.9 \pm 6.4 \text{ ng/ml}$  (50-59 yrs,  $n=17$ ) and  $10.7 \pm 6.9 \text{ ng/ml}$  (60-80 yrs,  $n=$

作者单位:610041 成都,华西医科大学生化教研室(蔡桂英、葛雪琳、魏玲、杨霞);四川省人民医院内科(杨秀川、王莉);华西医科大学附四院内科(李金祥)

作者简介:蔡桂英,女,教授,硕士生导师。1936年1月生。1963年山东医学院生化专业研究生毕业,1986~1988年赴美进行访问研究工作。长期从事生化教学及科研工作,先后任数项国家课题负责人,发表论文40余篇,获奖数项。现任中国老年学会骨质疏松委员会委员。

24), respectively. Every value compared respectively with S-BGP in corresponding age stage of normal humans was significantly different ( $P < 0.001$ ). (3) The levels of S-BGP in 66 patients with metabolic bone disease (20-79 yrs, average age  $46.9 \pm 15.1$  yrs) were  $6.6 \pm 2.6$  ng/ml ( $n=32$ ) in chronic renal failure,  $8.1 \pm 3.3$  ng/ml ( $n=19$ ) in hyperthyroidosis and  $6.5 \pm 2.2$  ng/ml ( $n=16$ ) in diabetes, respectively. These results respectively compared with the level of S-BGP ( $4.4 \pm 1.7$  ng/ml) in corresponding age stage of normal humans (20-80 yrs, average age  $40.1 \pm 15.8$  yrs,  $n=96$ ) were significantly different ( $P < 0.001$ ). The results of this study provide important parameters for clinical and basic research in bone metabolism.

**Key words** Serum Bone gla protein Primary osteoporosis Metabolic bone disease

骨钙素又名骨谷氨酸蛋白(Bone gla protein, BGP), 为骨非胶原性蛋白的主要成分, 是骨组织的特异性蛋白。它由成骨细胞生成, 分泌入血后经肾脏排出。1988年 Eastall 等人<sup>[1]</sup>提出血清骨钙素(S-BGP)可作为评估骨转换率及骨形成的特异指标。本文观察了122例正常人、46例原发性骨质疏松症及66例代谢性骨病患者的S-BGP水平, 旨在研究S-BGP在正常及病理状态下的变化趋势, 为骨质疏松症及代谢性骨病的基础与临床研究提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 观察对象:** 正常受试者122例(男60、女62), 年龄为0.5~80岁, 平均年龄为 $34.1 \pm 18.9$ 岁, 每隔10岁为一年龄段。所有受试者均经健康检查, 肝肾功能正常无明显内分泌疾病和钙、磷代谢混乱。原发性骨质疏松症患者46例均经美国Luner公司DPS-L型双能X线骨密度仪测定, 腰椎(L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>)骨密度(BMD)低于峰值2个标准差, 年龄为42~88岁, 平均年龄为 $61.3 \pm 10.1$ 岁。慢性肾衰31例、甲亢19例及糖尿病16例患者, 均经各临床科室检查确诊, 年龄为20~79岁, 平均年龄为 $46.9 \pm 15.1$ 岁。

**1.2 材料:** 血标本均为新鲜空腹血清。BGP及其抗体由本室自制。辣根过氧化物酶(RZ=3)为华美试剂公司生产。固相载体为40孔聚苯乙烯塑料板, 由浙江黄岩分析厂生产。DG3200型酶标仪, 由南京电子管厂生产。

**1.3 方法:** S-BGP测定采用间接ELISA法。

以自制标准BGP蛋白浓度(2.5、5、10、20、40、80 ng/ml)的对数为横坐标, 以吸光度(A<sub>490</sub>, nm)为纵坐标, 绘制S-BGP标准曲线。每次测定都需绘制标准曲线。

**1.4 统计学处理:** 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计方法采用 $t$ 检测, 直线相关分析。

## 2 结果

### 2.1 S-BGP标准曲线(见图1)

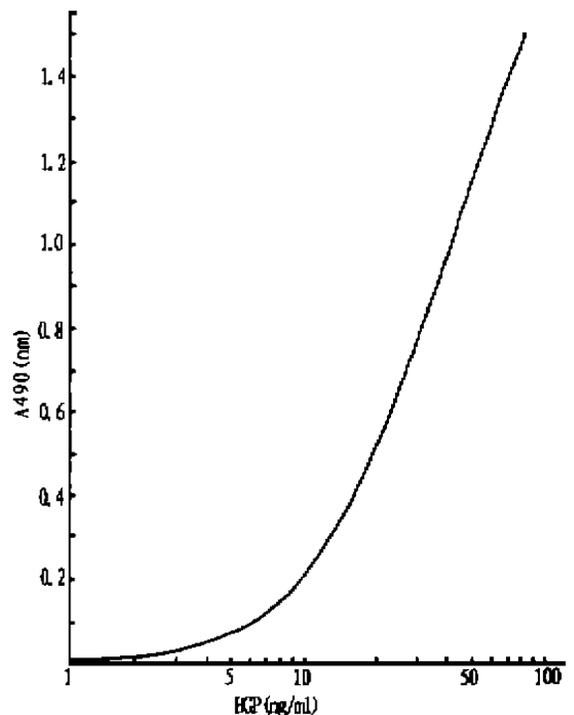


图1 S-BGP标准曲线

用间接ELISA法测定S-BGP, 求得批内及批间变异系数分别为9.2% ( $n=10$ )及9.9% ( $n=18$ )。

### 2.2 正常人S-BGP与年龄的相关性

122例正常人S-BGP水平为 $6.2 \pm 4.9$  ng/

ml,其中男性为  $6.9 \pm 5.7 \text{ ng/ml}$  ( $n=60$ ),女性为  $5.8 \pm 4.3 \text{ ng/ml}$  ( $n=62$ )。正常人 S-BGP 与年龄呈明显负相关( $r=-0.452, P<0.01$ )。各年龄段的 S-BGP 水平见图 2。

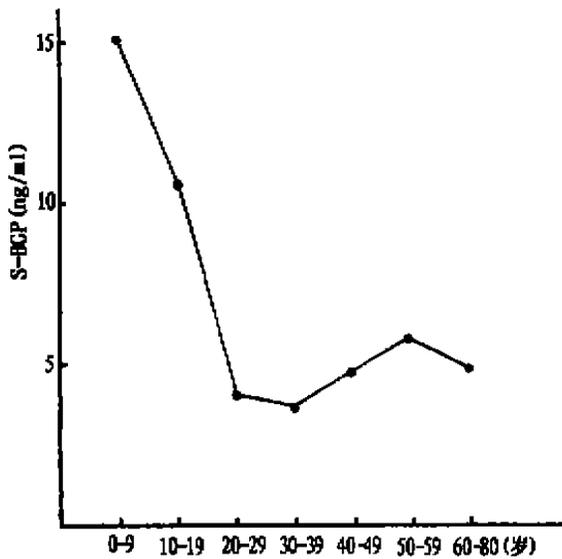


图 2 正常人 S-BGP 与年龄的相关性

2.3 原发性骨质疏松症患者 S-BGP 水平(见表 1)

表 1 原发性骨质疏松症患者 S-BGP 水平

年龄段 (岁)	正常人 BGP(ng/ml)	原发性骨质疏松病人 S-BGP(ng/ml)
40~49	$4.7 \pm 1.9$ ( $n=16$ )	$12.3 \pm 5.5^*$ ( $n=5$ )
50~59	$5.8 \pm 1.9$ ( $n=16$ )	$10.9 \pm 6.4^*$ ( $n=17$ )
60~88	$4.8 \pm 1.9$ ( $n=12$ )	$10.7 \pm 6.9^*$ ( $n=24$ )

注:对正常人,\*  $P<0.001$

2.4 某些代谢性骨病患者 S-BGP 水平(见表 2)

表 2 某些代谢性骨病患者 S-BGP 水平

组别	年龄段 (岁)	平均年龄 ( $\bar{x} \pm s$ )	n	S-BGP ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$ )
正常人	20~80	$40.4 \pm 15.8$	96	$4.4 \pm 1.7$
慢性肾衰患者	20~79	$50.5 \pm 14.5$	32	$6.6 \pm 2.6^*$
甲亢患者	20~58	$37.5 \pm 10.9$	19	$8.1 \pm 3.3^*$
糖尿病患者	30~76	$54.3 \pm 11.4$	16	$6.5 \pm 2.5^*$

注:与对正常人比,\*  $P<0.001$

3 讨论

3.1 正常人 S-BGP:有关 BGP 的确切功能目前尚不清楚,但其与骨的正常矿化速率有关,可作为评估骨转换率及骨形成的特异指标。BGP 经胰蛋白酶水解后可分为三个片段,即 N 端段、中段及 C 端段,它们分别由 1~19、20~44 及 45~49 个氨基酸残基构成。本文采用酶联免疫吸附法,测定的为完整 BGP。据 Garner<sup>[2]</sup>报道,测定完整 BGP 比片段 BGP 更为灵敏。本文实验结果显示:S-BGP 水平与年龄呈明显负相关( $r=-0.452, P<0.001, n=122$ )。在儿童及青少年时期 S-BGP 水平较高,表明该阶段骨骼正处于生长发育期,其骨转换率,特别是骨形成率明显高于成人,自 20 岁以后 S-BGP 水平明显下降,随后逐渐趋于稳定,表明该阶段骨吸收与骨形成渐趋缓慢,并形成动态平衡。随年龄增长,40 岁以后 S-BGP 水平略有上升,特别是女性因激素水平急剧下降,刺激破骨细胞活性,骨转换率增加,在绝经后十年更是如此<sup>[3]</sup>。在 60 岁后 S-BGP 水平又渐趋下降,该阶段骨吸收基本保持一定水平,而骨形成下降,男性明显骨量丢失出现在 65 岁以后。

3.2 原发性骨质疏松症患者的 S-BGP 水平:本文观察 46 例原发性骨质疏松症患者的 S-BGP 水平,其中女性患者(年龄 42~84 岁,平均年龄  $59.5 \pm 9.4$  岁)S-BGP 水平增高主要与雌激素功能不足有关<sup>[4]</sup>,男性患者(年龄 54~88 岁,平均年龄  $67.5 \pm 10.7$  岁)S-BGP 水平增高主要与年龄变化有关。两者的骨代谢类型均为高转换型。

3.3 代谢性骨病患者 S-BGP 水平:形态学研究已证明甲亢患者可伴有代谢性骨病<sup>[5]</sup>,本文观察 19 例甲亢患者的 S-BGP 水平,其值与正常人相比明显升高,呈显著性差异( $P<0.001$ ),反映甲状腺激素能促进骨细胞合成基质蛋白,加速骨转换。

糖尿病患者可因胰岛素分泌不足及分泌混乱而出现维生素 D 缺乏或不足,引致钙磷吸收

障碍,继而可刺激甲状旁腺素(PTH)分泌,PTH作用于骨,使骨的更新率和转换率增高。胰岛素能抑制腺苷酸环化酶活性,当胰岛素不足时,cAMP水平升高,骨吸收增加,骨量减少。胰岛素对骨还具有直接刺激作用,可影响骨形成和骨吸收。因此,糖尿病并发骨质疏松症的原因是较复杂的。本文观察16例糖尿病患者S-BGP水平,其结果明显高于相应年龄段的正常人水平( $P < 0.001$ )。

肾性骨病又称肾性骨营养不良(或称尿毒症性骨病),是慢性肾衰常见的并发症。有报道称尿毒症患者几乎100%存在不同程度骨骼损害。慢性肾衰、肾实质破坏、肾单位减少使 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生成及活性下降,致使钙磷代谢异常,发生高血磷、低血钙和继发性甲状旁腺机能亢进,PTH水平增高可刺激破骨细胞与成骨细胞的产生、分化和成熟,使两者活性增强,从而使骨重建过程的吸收和形成两种功能均亢进,造成骨的高转换性损害<sup>[5]</sup>。本文观察32例慢性肾衰患者的S-BGP,其水平明显高于正常对照组( $P < 0.001$ ),为高转换型肾性骨病。

综上所述,表明BGP是评估骨代谢转换率

及骨形成的特异指标。本文结果为正常及病理状态下骨代谢研究提供依据。

### 参 考 文 献

- 1 Eastell R, Delmas PD, Hodgson SF, et al. Bone formation rate in older normal women; concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium kinetics and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(4): 741-748.
- 2 Garnero P, Grimaux M, Seguin P, et al. Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated *in vivo* and *in vitro*. *J Bone Miner Res*, 1994, 9(2): 255-264.
- 3 Nilas L, Christiansen C. Bone mass and its relationship to age and the menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65(4): 697-702.
- 4 Landa SR, Heinz WW, Melton LJ, et al. Relative contribution of age and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med*, 1981, 311: 1273-1275.
- 5 Garrel DK, Delmas PD, Malaval L. Bone gla protein: a marker of bone turnover in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 62(5): 1052-1055.
- 6 Hutchinson AJ, Whitehouse RW, Boulton F, et al. Correction of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D, and radiology in end-stage renal failure. *Kidney Int*, 1993, 4: 1071-1077.

(上接第41页)

测试者都是医护人员,他们对骨质疏松的形成因素,预防均有一定知识的情况下,骨质疏松的发生率仍占24%,骨密度偏低的发生率占20%。(注:骨质疏松标准为 $> -2.0\text{SD}$ ,骨密度偏低的标准为 $-1.0 \sim -2.0\text{SD}$ ),两者相加骨代谢异常的发生率约为44%,而全部骨质疏松症均在 $> 40$ 岁年龄组,尤其60岁以上老年人普遍存在多器官老化和功能衰退,对钙摄取减少,又缺乏补充,户外活动减少,皮肤内生维生素D能力减弱,激素水平下降,缺乏运动,营养结构不合理及不良习惯,如大量饮茶,吸烟等有关。总之,骨质疏松发生率越来越高,我们必须从根本上认识到其形成因素及危害,并重视其预防及治疗,进而从根本上改变目前公众的骨代谢状况。

### 参 考 文 献

- 1 森进浩世. 骨质疏松症的病志、诊断与治疗. 日本医学介绍, 1996, 17(2): 51.
- 2 Rubin CT, Pratt GW, Porter AI, et al. The use of ultrasound *in vivo* to determine acute change in the mechanical properties of bone following intense physical activity. *J Biomech*, 1987, 20: 723.
- 3 Consensus Development Statement. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int*, 1997, 7: 1-6.
- 4 福永仁夫. 骨量测量的最新进展. 日本医学介绍, 1996, 17(2): 52.
- 5 Graven JD, Constantini MA, Greenfield MA, et al. Measurement of the velocity of ultrasound in human cortical bone and its potential clinical importance: an *in vivo* preliminary study. *Invest Radiol*, 1973, 8: 72.
- 6 Contrella M, et al. Transforming growth factor- $\beta$  gene family members and bone. *Endocrine Rev*, 1994, 15: 27.