

骨代谢生化指标与骨质疏松症

杨伟民 邵斌(审校)

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是以骨量减少、骨组织显微结构退化为特征,以骨的脆性增高而骨折的危险性增加的一种全身性骨病。骨量减少包括骨矿物质和骨基质等比例减少,是骨代谢水平改变的一种结果。现就骨代谢中具有代表性的几种生化指标与OP的相关性研究综述如下。

一、反映骨形成的生化指标

1. 血清碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)和骨碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase, BALP): ALP和BALP是最常用的评价骨形成和骨转换的指标。ALP最主要来源是骨和肝脏,由于它是同工酶,因此它对骨组织而言缺乏特异性和敏感性^[1]。ALP随着年龄的增加而增加,与骨钙素的变化呈正相关,与骨矿含量变化成负相关^[2,3]。国内 Xu 等^[4]的研究则发现 ALP 与腰椎骨矿含量呈正相关。但在绝经后和老年性骨质疏松由于骨矿含量的变化非常缓慢,ALP 变化多不突出。血清中 ALP 50% 来源于骨, BALP 是由成骨细胞(Osteoblast, OB)分泌,是 OB 表面的一种糖蛋白,主要是通过水解磷脂释出无机磷,增加局部磷浓度,促进基质矿化,所以 BALP 是反应 OB 活动增加的重要标志。最近已开发出对 BALP 有特异性的免疫组化检测方法, Garnero 应用此方法研究发现绝经后妇女 BALP 比 ALP 明显增高^[5]。Garnero 等^[6]观察了 307 例绝经后妇女在阿仑酸盐治疗 2 年中血清 BALP 的变化,发现 BALP 在治疗 6 个月时出现显著下降,随后的时间里则无进一步下降,6 个月时的 BALP 水平及其与基础值相比下降的百分数与治疗 2 年时腰椎骨密度(BMD)较基础 BMD 值增加的百分数相关,因此笔者认为 BALP 和 BMD 两指标均是 OP 治疗远期 BMD 阳性反应(指治疗有效,以治疗 2 年后腰椎 BMD 较基础值增加 $\geq 3\%$ 为标准)的独立预测因子。

2. 骨钙素亦称骨钙蛋白(Bone Gla protein, Os-

teocalcin, BGP): BGP 是由 OB 合成,占非胶原蛋白的 15%~20%,完整 BGP 由 49 个氨基酸组成,含有 3 个(17, 21 和 24 位)依赖于维生素 K 的 γ -羧基谷氨酸, BGP 是骨钙素基因转录和表达的产物,人完整 BGP 可以用胰蛋白酶水解成三个片段,即 N 末端、中段和 C 末端。BGP 在维持骨的正常矿化速率、抑制异常的羟磷灰石结晶、抑制软骨矿化速率中起作用,而且 BGP 与腰椎 BMD 成负相关^[1]。Delmas^[8]认为,当骨形成与骨吸收偶联时, BGP 是反应骨转换的指标,当骨形成与骨吸收解偶联时, BGP 是反应骨形成的特异指标。有人认为完整骨钙素反应骨形成,骨钙素的片段反应骨吸收,这些看法有待于进一步探讨。检测血中骨钙素的浓度,不仅可以直接反应 OB 活性和骨形成情况,而且对观察药物治疗前后的动态变化有一定的参考价值。抗骨吸收药物可使 BGP 水平下降,而刺激骨形成治疗则使 BGP 水平升高。国外学者^[11]及国内刘冰等^[10]在观察鳗鱼降钙素治疗绝经后 OP 的研究中得出结论,患者骨形成指标血 ALP 和 BGP 水平在治疗前较高,鳗鱼降钙素治疗后血 ALP 和 BGP 较治疗前下降,与对照组相比差异有显著性。

3. 血清 I 型前胶原羧基端前肽(C-terminal propeptide of type procollagen, PICP)和氨基端前肽(N-terminal propeptide of type procollagen, PINP): PICP 和 PINP 分别是 I 型前胶原氨基端和羧基端伸展肽,是 OB 合成并释放出前胶原纤维的细胞外分解产物,其在血循环中的含量主要反应 I 型胶原的合成速率及骨转换情况,升高提示 I 型胶原的合成速率加快,骨转换活跃。I 型胶原是唯一存在骨与软骨中的胶原类型,占骨基质的 90% 以上,骨合成 I 型胶原的速度较其他组织快的多,由于 PICP 的解离和 I 型胶原的合成比为 1:1,故组织液中 PICP 含量可反应 I 型胶原的合成,朱震等^[12]研究认为, PICP 对于评价绝经后妇女的骨形成及药物治疗效果有一定意义。近年来的研究显示,与 BGP 和 PICP 相比, PINP 是骨形成更为特异和敏感的指标^[13]。Garnero

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医学院一附院骨科

作者简介:男,主治医师,硕士研究生

Email: weiminyanghn@163.com

等^[15]认为绝经后妇女的血清 PICP 显著的但只是临床的增加(20%以上), PINP 测定在跟踪雌激素替代治疗的个体观察中比 PICP 更敏感。邢学农等^[13]研究显示骨质疏松性骨痛组及非重力骨折组 PINP 均明显高与同龄健康者,在此二组中,分别取年龄 ≥ 55 岁患者及女性患者进行统计,仍得到同样结果。显示 PINP 在血循环中的稳定性及在同一类疾病中所表现的一致性。

二、反应骨吸收的生化指标

1. 血浆抗酒石酸盐酸性磷酸酶(Tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP):酸性磷酸酶(Acid phosphatase, AP)主要存在于骨、前列腺、溶酶体、红细胞、血小板和脾脏中,血清中 AP 高于血浆,因凝血中血小板 AP 释放入血所致。TRAP 在酸性环境中发挥作用,因此分离血浆后应立即加入酸稳定剂,血浆应用肝素做抗凝剂。TRAP 的分子量约为 35kDa,分子中有两个铁原子,是酶的活性催化部位。免疫组化方法证明,骨 TRAP 存在于重吸收小囊泡中,从破骨细胞(Osteoclast, OC)分泌入血。尽管从 1982 年开始,有人就将 TRAP 作为反应骨吸收的指标,但其作用机理至今不甚清楚^[31]。Zaidi 等^[16]认为此酶对骨吸收有促进作用,具有潜在调节 OC 与骨结合的功能,因而血浆中的 TRAP 水平可反应 OC 活性和骨吸收状态。

2. 尿羟脯氨酸(Hydroxyproline, HOP):HOP 是人体胶原蛋白的主要成分,约占 10%~13%,尿中 HOP50%来自骨,并有皮肤、补体等来源。尿中排出的 HOP 基本上能反应骨吸收和骨转换的程度,特异性不强。胶原降解时可释放出游离 HOP 和 HOP 的寡肽,游离 HOP 通过肾脏时大部分被肾小管重吸收,尿中 95%以上是以二肽、三肽形式存在。有人研究 34 例未经治疗的绝经后 OP 妇女(均伴有压缩性骨折)发现,尿 HOP 与骨吸收率呈正相关($r = 0.59, P < 0.001$)^[31]。有人用骨计量学方法研究观察 26 例未经治疗的 OP 病人发现,HOP 与 OC 吸收表面大小呈负相关($r = -0.40, P < 0.05$),但与 OC 计数和总吸收表面大小无显著相关性(r 分别为 -0.11 和 -0.17)^[31]。

3. 羟赖氨酸糖甙(Hydroxylysine glycoside, HOLG):羟赖氨酸是胶原含有的另一种特异氨基酸,它虽然比 HOP 含量少,但由于在骨与软组织中半乳糖苷羟赖氨酸(Glu-HL)和葡萄糖半乳糖苷羟赖氨酸(Glu-Gal-HL)可能的相对比例和总量不同,因此尿中 HOLG 可能是比尿 HOP 更灵敏的测定骨吸

收的指标。尿 HOLG 随年龄增加而增高,对 OP 患者显然是一个有用的指标。

4. 尿中胶原吡啶交联和 I 型胶原末端肽分解产物:吡啶诺啉(Pyridinoline, Pyr)和脱氧吡啶诺啉(Deoxypyridinoline, D-Pyr)在骨与软骨的胶原分子间作为交叉链,是赖氨酸衍生的分子间链的成熟产物。骨基质吸收过程中 Pyr 和 D-Pyr 进入血液,同时入血的还有结合肽末端的胶原产物 I 型胶原交联 N 末端肽(N-terminal telopeptide of type I collagen, NTX)和 I 型胶原交联 C 末端肽(C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX),进入血循环的上述交联产物不能再合成胶原,而是随尿排出。由于食物中的胶原交联有明胶包裹,肠黏膜不能吸收,故尿中的含量不受饮食影响。测定尿中的 Pyr (PYD)和 D-Pyr (DPD)可直接评估骨丢失率,它比尿 HOP 更特异灵敏^[18]。文献报道尿中 Pyr 和 D-Pyr 的变化往往先于 BMD 的改变^[19]。国外研究报道伴有骨折的 OP 病人尿中 Pyr 有明显增加^[20]。国内朱震等^[12]研究发现,28 例骨质疏松不伴骨折的绝经后妇女尿 PYD 显著高于健康对照组,而 18 例骨质疏松伴骨折患者的尿 PYD 非常显著高于健康对照组($P < 0.01$)。连续测定尿中 PYD 和 DPD 可得到长久的骨代谢变化,并可有效的监测抗骨吸收的治疗效果。NTX 和 CTX 被认为是更特异的反应骨吸收状态的指标。在绝经后妇女的尿样中,NTX 和 CTX 的含量较游离的 Pyr 和 D-Pyr 增加更明显,而在双膦酸盐等抗骨吸收药物治疗后,NTX 和 CTX 的含量显著降低,游离型的则无太大变化。多项研究证实 NTX/Cr 和 CTX/Cr 与 BMD 呈显著负相关^[21],因此 NTX 和 CTX 也是反映骨吸收的特异指标。

5. 血清抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体 5b (Tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP5b):研究发现,正常的人体血清中存在着 TRACP5a 和 TRACP5b,其水平大体相等,TRACP5a 经过唾液酸酶的作用可转化为 TRACP5b,而 TRACP5b 来源于 OC,但也可来源于激活的巨噬细胞,特别是肺内的巨噬细胞。最近一些研究表明,由激活的巨噬细胞分泌的 TRACP5b 无酶活性,而 OC 来源的 TRACP5b 具有酶活性^[22]。通过免疫分析的方法测定血清中具有酶活性的 TRACP5b 的含量,可准确反应骨吸收率。国外的临床实验也表明,血清 TRACP5b 水平是一个较好的抗吸收治疗监测指标^[23]。国内向青等^[24]研究结果表明,男性在更年期后,女性在绝经期后,血清 TRACP5b 水平有所升高。但如果患有骨质疏松,其

TRACP5b 含量会明显增加,且在统计学上具有显著性差异。

三、生化指标的临床应用

1. 预测骨折危险性:骨折是 OP 常见和严重的并发症。骨折的危险性除了取决于骨量还取决于骨丢失的快慢。Riss 等^[25]经过 15 年的随访发现骨丢失组的绝经后妇女脊柱和四肢骨折发生率是对照组的 2 倍, Garnero 等^[26]的前瞻性研究发现,发生骨折的绝经后妇女,无论是高骨量还是低骨量组,尿 CTX 和 D-Pyr 值明显高于未发生骨折的对照组。因此可以认为,将能敏感反应骨丢失速率的骨生化指标与 BMD 检测联合应用是预测骨折危险性的有效措施。

2. 监测治疗:在 OP 的治疗监测中, BMD 测量尽管精确、误差小,但需要经过 6 个月甚至 1 年的时间才能观察到骨改变,而反映骨转换的生化指标短期内就能发生骨代谢的改变。在一项以双膦酸盐制剂多种剂量治疗的对照研究中, 6 周时血清 BGP 和尿 Pyr 呈剂量依赖性降低,而 9 个月后才能测到脊柱 BMD 的增加^[27]。 Chesnt 等^[28]报道的雌激素替代疗法治疗 OP 的大型双盲对照研究中, NTX 和 BMD 密切相关,二者结合假阴性和假阳性率较低。因此可以认为,治疗中的骨生化指标的检测是判断疗效和调整治疗方案简便而有效的方法。

四、小结

目前, WHO 以 BMD 测值法中“ $T \leq -2.5 SD$ ”为诊断 OP 的“金标准”,并多以此值指标治疗并判断预后。但是,已有研究认为, T 值反映的只是受试者与受试者所在地区群体峰值骨量相关的参数,即至少必然受到测试地域及人种(或种族)的影响,如这一标准在美国曾只使用于白种人女性。近年来,人们在 OP 相关的生化指标方面取得了一些研究成果,本文所述的反映骨吸收与骨形成的几项指标,可用于 BMD 法诊断 OP 的补充,通过进一步研究,有望成为深层次认识并正确诊断 OP 的一种新方法。

参 考 文 献

- Rosso R, Minisola S, Scarda A, et al. Temporal relationship between bone loss and increased bone turnover: a longitudinal study following natural menopause. *J Endocrinol Invest*, 1995, 18:723.
- Erem C, Tanakol R, Alagol F, et al. Relationship of bone turnover parameters endogenous hormones and VitD deficiency to hip fracture in elderly postmenopausal women. *Int J Clin Pract*, 2002, 56:333-337.
- Lee YH, Rho YH, Choi SJ, et al. Predictors of bone mineral density and osteoporosis in patients attending a rheumatology outpatient clinic. *Rheumatol Int*, 2003, 23:67-69.
- Xu H, Wu Y, Yan Y, et al. Preliminary study on bone loss rate in early and late stages of postmenopausal women. *Chin J Obst Gynecol*, 1998, 33: 542-554.
- Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993, 77:1046-1052.
- Garnero P, Delmas PD. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. *Bone*, 1999, 24:603-609.
- 李双庆. 骨转换生化指标临床应用研究进展. 国外医学内分泌学分册, 2002, 22:221-223.
- Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res*, 1993, (Sup2):5549.
- 刘祖德, 候健, 戴鸿声. 成骨细胞分泌白介素-6 及调控在骨质疏松中的作用. 中华老年医学杂志, 1997, 16:24-27.
- 刘冰. 尿脱氧吡啶啉排泄率在绝经后骨质疏松中的临床意义. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8:43-46.
- Kraenzlin ME. The effect of intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: evidence of maximal effect after 8 weeks of continuous treatment. *Calcif Tissue Int*, 1996, 58:216-220.
- 朱震, 程梅芳, 贺凤凤. 46 例绝经后骨质疏松症妇女骨密度及尿吡啶啉血清 I 型前胶原肽的初步分析. 中国骨质疏松杂志, 2001, 7:123-124.
- 邢学农等. I 型前胶原氨基端伸展肽在诊断骨质疏松中的作用. 安徽医科大学学报, 1999, 34:361-363.
- 郑永宏, 范宏斌, 王全平. 原发性骨质疏松患者骨代谢指标初步研究. 西安医科大学学报, 2001, 22:555-557.
- Garnero P, Delmas P. Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997, 26:913.
- Andersson G, Ek-Rylander B. The tartrate-resistant purple acid phosphatase of bone osteoclasts. a protein phosphatase with multivalent substrate specificity and regulation. *Acta Orthop Scand*, 1995, 66(Suppl): 189-190.
- 葛雪林. 骨转换生化标志物与骨质疏松. 中国骨质疏松杂志, 1995, 1(2):85-87.
- Lipton A, Demer LM. Increased urinary excretion of pyridinium cross-links in cancer patients. *Clin Chem*, 1993, 39:614-617.
- 刘长明, 王毅, 谢继华. 骨代谢生化指标对老年原发性骨质疏松症诊断的评价. 中华骨科杂志, 1998, 18:560-598.
- Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ. Relationship of bone turnover to bone density and fracture. *J Bone Miner Res*, 1997, 12:1083-1091.
- Bonade M, Qvist P, Fledelius C, et al. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluation. *Clin Chem*, 1994, 40:2022-2029.
- Nakasato YR, Janckila AJ, Halleen JM, et al. Clinical significance of immunoassays for type 5 tartrate-resistant acid phosphatase. *Clin Chem*, 1999, 445:2150-2157.
- Hallen JM, Alatalo SL, Lvaska KK, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a useful marker for monitoring alendronate therapy. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(Suppl):a534-537.
- 向青, 等. 第二代骨吸收生化标志物——血清抗酒石酸酸性磷酸

- 酶 5b 的临床研究. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8: 331-332.
- 25 Riss BJ, Hansen AM, Jensen K, et al. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture. A 15 - years follow - up study. *Bone*, 1996, 19: 9-17.
- 26 Garnero P, Hausher E, Chapuy MC, et al. Bone resorption markers predict hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 337-347.
- 27 Harris ET, Gertz BJ, Genani HK, et al. The effect of short - term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76: 1399-1406.
- 28 Chesent CH, Bell NH, Clark GS, et al. Urinary N - telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med*, 1997, 102: 29-35.
- 29 庄洪, 邵敏. 绝经后骨质疏松症患者骨密度即骨代谢参数的调查研究. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8: 145-147.
- 30 陈明. 骨质疏松生化研究进展. 铁道医学, 2000, 20: 425-426.
- 31 郑少雄. 骨质疏松症的临床生化检查法. 见: 刘忠厚, 主编. 骨质疏松症. 北京: 化学工业出版社, 1992. 96-105.

(收稿日期: 2003-08-26)