

• 临床检验研究论著 •

骨代谢生化指标测定在中老年骨质疏松症早期诊断中的应用研究

古 荣

(凉山州第一人民医院长安分院检验科,四川西昌 615000)

摘要:目的 探讨测定骨代谢生化指标在中老年骨质疏松症的早期诊断的应用价值。方法 选择 2012 年 10 月至 2013 年 10 月在该院健康管理中心进行体检的 241 例中老年体检者,测定腰椎正位骨密度,根据不同骨密度分为正常骨量组($n=66$)、骨量减少组($n=58$)、骨质疏松组($n=63$)、严重骨质疏松组($n=54$),检测所有入选者的空腹血清中抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP5b)、骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,对生化指标值分别进行统计分析。结果 血清 TRACP5b、B-ALP 及 IGF-1 水平在 4 组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。骨量减少组、骨质疏松组、严重骨质疏松组别与正常骨量组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);血清 TRACP5b、B-ALP 的水平随着骨量的降低而升高($P<0.05$),而血清 IGF-1 水平随着骨量的降低而降低($P<0.05$)。结论 检测血清 TRACP5b、B-ALP 及 IGF-1 水平有助于中老年原发性骨质疏松症的早期诊断和治疗。

关键词:骨代谢指标; 中老年; 骨质疏松; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.23.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)23-3185-03

Study on application of determination of bone metabolic biochemical indexes in early diagnosis of middle and old age osteoporosis

Gu Rong

(Department of Clinical Laboratory, Changan Branch Hospital, Liangshan Prefecture

First People's Hospital of, Xichang, Sichuan 615000, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of determining the levels of biochemical indexes of bone metabolism in the early diagnosis of middle and old age osteoporosis. **Methods** 241 middle and old aged individuals undergoing the physical examination in the health management center of our hospital from October 2012 to October 2013 were selected, determined the bone mineral density(BMD) of the lumbar spine and divided into the normal bone mass group($n=66$), osteopenia group($n=58$), osteoporosis group($n=63$) and severe osteoporosis group($n=54$) according to the different BMD. The serum levels of bone-specific alkaline phosphatase(B-ALP), insulin-like growth factor-1(IGF-1) and tartrate-resistant acid phosphatase 5b(TRACP5b) were detected. The detection values of biochemical markers of bone metabolism in the four groups were statistically analyzed. **Results** There were statistically significant differences in the serum levels of TRACP5b, B-ALP and IGF-1 among the four groups($P<0.05$). The serum levels of TRACP5b, B-ALP and IGF-1 also had statistically significant differences between the osteopenia group, osteoporosis group and severe osteoporosis group with the normal bone mass group too($P<0.05$); the serum levels of TRACP5b and B-ALP were increased with the decrease of bone mass($P<0.05$), while the serum level of IGF-1 was decreased with the decrease of bone mass($P<0.05$). **Conclusion** Detecting the serum levels of TRACP5b, B-ALP and IGF-1 is conducive to the early diagnosis of middle and old age primary osteoporosis.

Key words: bone metabolic markers; middle and old age; osteoporosis; early diagnosis

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、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代谢异常疾病。骨质疏松症在世界常见病中居第 7 位,给家庭和社会带来了沉重的负担,已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题^[1]。骨质疏松症起病隐匿,早期无明显征兆,对早期诊断带来极大困难,当出现骨骼疼痛、体型改变及脆性骨骼时,往往已错过了最佳治疗时机。因此,早期发现高危人群、早期诊断对骨质疏松症的治疗及预后有着重要的意义^[2]。骨代谢生化指标不是公认的诊断指标,但能反映骨代谢变化,且能检测出早期骨改变,近年来对骨质疏松症的生化指标的研究已成为国内外临床工作中的热点^[3]。2012 年 10 月至 2013 年 10 月对在本院健康管理中心进行体检的 241 例中老年体检者的骨代谢生化指标进行检测,探讨骨代谢生化指标在中老年骨质疏松症早

期诊断中的应用价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 10 月至 2013 年 10 月在本院健康管理中心进行体检的 241 例中老年体检者。骨质疏松症的临床诊断是基于骨密度(bone mineralization density, BMD)和(或)脆性骨折。骨质疏松症诊断参照中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会推荐的 WHO 诊断标准^[4],BMD 采用双能 X 线吸收法骨密度测量仪测定,骨密度用 T 值表示,T 值=(BMD 测定值—同性别健康成人的骨峰值)/同性别健康成人骨峰值的标准差。T $\geqslant -1.0$ 为正常, -2.5 < T < -1.0 为骨量低下, T $\leqslant -2.5$ 为骨质疏松, T $\leqslant -2.5$ 且伴一处或多处骨折为严重骨质疏松。根据 BMD 检测结果把 241 例患者分为 4 组:正常骨量组、骨量减少组、骨质疏松组、严重骨质疏松组。

其中正常骨量组 66 例,年龄 50~78 岁,平均(67.0±8.2)岁;骨量减少组 58 例,年龄 51~79 岁,平均(66.6±8.7)岁;骨质疏松组 63 例,年龄 52~80 岁,平均(65.9±8.5)岁;严重骨质疏松组 54 例,年龄 54~81 岁,平均(68.0±8.5)岁。排除长期服用激素、甲状腺及旁腺功能亢进症、糖尿病及其他内分泌疾病以及肝肾功能不全者,所有入选者知情同意,并签署知情同意书。各组患者年龄等一般情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 BMD 检测 由 2 位工作经验丰富的放射科医师使用美国通用公司 Lunar IDXA 型双能 X 线 BMD 仪,测量部位为腰椎 L_{1~4} 正位和股骨近端,共同判定结果。OP 诊断参照中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会推荐的 WHO 的诊断标准^[4]。骨密度仪每天由专人质控扫描,体外长期精密度变异系数为 2.0%~3.0%,体内短期精密度为 1.7%。

1.3 骨代谢标志物测定 禁食 8 h,清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,离心分离血清,-80 ℃冰箱保存。应用日立 7600 全自动生化分析仪测定骨形成骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, B-ALP)的水平;应用酶联免疫吸附试验测定血清中抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP5b)的水平,TRACP5b 酶联免疫试剂盒由英国 IDS 公司生产(购于北京荣志海达生物科技有限公司);检测采用放射免疫法检测胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1),IGF-1 试剂盒购自美国 DSL 公司。以上操作严格按照说明书要求进行,批内变异系数小于 8.0%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示,多个样本比较采用单因素方差分析,各组间比较采用 SLD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组骨代谢生化指标检测结果比较 B-ALP 在 4 组之间比较,差异有统计学意义($F = 156.523, P = 0.000$),骨量减少组、骨质疏松组及严重骨质疏松组分别与骨量正常组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);3 组之间比较,骨量减少组、骨质疏松组及严重骨质疏松组 B-ALP 水平依次升高($P = 0.000, P = 0.022, P = 0.000$)。关于 TRACP5b 在 4 组之间比较,差异有统计学意义($F = 150.438, P = 0.000$),骨量异常的 3 组与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),骨量减少组、骨质疏松组及严重骨质疏松组 TRACP5b 水平依次升高($P < 0.05$)。IGF-1 在 4 组间比较,差异有统计学意义($F = 203.260, P = 0.000$),骨量异常的 3 组与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),3 组 IGF-1 水平依次降低($P < 0.05$),具体见表 1。

表 1 各组骨代谢生化指标测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	B-ALP(U/L)	TRACP5b(U/L)	IGF-1(μg/L)
正常骨量组	66	82.70±16.96	2.28±0.60	1031.06±137.83
骨量减少组	58	136.55±20.60 * #△	3.26±0.40 * #△	930.14±39.67 * #△
骨质疏松组	63	147.13±24.75 * #	3.84±0.67 * #	744.30±157.39 * #
严重骨质疏松组	54	179.37±35.97 *	4.85±0.96 *	539.61±80.78 *

*: $P < 0.05$, 与正常骨量组比较; #: $P < 0.05$, 与严重骨质疏松组比较; △: $P < 0.05$, 与骨质疏松组比较; B-ALP: 骨特异性碱性磷酸酶; TRACP5b: 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b; IGF-1: 胰岛素样生长因子-1。

3 讨 论

原发性骨质疏松症是骨质疏松症的主要原因,占的 90%,分为 I 型和 II 型 2 种亚型,I 型为绝经后骨质疏松症,II 型为老年性骨质疏松症,其余 10% 为继发和特发^[5]。目前我国 60 岁以上老年人中,男性骨质疏松症发病率为 35.8%,女性为 73.0%^[6],随着我国社会进入老龄化社会,骨质疏松症严重威胁着老年人的身体健康,防治中老年人群骨质疏松症已经成为世界范围的医疗问题。要做到早期发现、诊断及治疗,必须借助高灵敏度、高准确率的仪器或指标。目前,对骨质疏松的研究方法主要包括组织学、影像学和生化技术等。组织学骨活检技术能够确诊和鉴别诊断,但不能反映骨代谢的动态情况,且其为有创性^[7];影像学的骨密度测量方法由于其安全、无创、直观而被广泛应用与临床,但由于不能测定早期骨质疏松的变化,亦有其局限性^[8]。而在临床化学和骨代谢方面,对骨代谢生化指标的检测,具有简便、快速、无创伤性的特点;且可以做到持续、动态监测骨量的改变,能反映骨的代谢转换率等;在长期跟踪监测以及预防性诊断方面也独具优势^[9]。因此,探讨骨代谢指标对骨质疏松症的早期诊断价值具有重要的意义。

骨代谢的生化指标包括骨矿化有关的生化检查、骨形成生化检查和骨吸收生化检查。TRACP5b 是近年研究发现的一个反映骨吸收的生化指标,血清中 TRACP5b 的水平可以反映体内破骨细胞活性和骨吸收状态,其昼夜变化较小,不受肝、肾功能不全和饮食的影响。研究证明,在骨质疏松症患者中 TRACP5b 是显著升高的,而且与骨密度呈负相关^[10]。本次研究中,在骨量减少组 TRACP5b 水平就明显较正常骨量组升高,并随着骨量减少 TRACP5b 水平逐渐升高。B-ALP 来源于成骨细胞,在骨形成和骨矿化过程中起重要作用,是骨形成和骨转换的重要生化指标。早期的骨质疏松和严重骨质疏松阶段,成骨细胞不能转化骨细胞,成骨细胞反馈性增生活跃,导致成骨细胞分泌大量 BAP 入血,造成血中 BAP 水平升高^[11]。因此,测定血清 B-ALP 水平可反映骨改变的早期情况。笔者的检测结果显示,骨量减少时,B-ALP 就明显升高,骨质疏松及严重骨质疏松时达到最高。IGF-1 是骨组织中水平较高的生长因子通过自分泌和旁分泌的形式调节骨细胞的功能从而影响骨代谢,包括促进成骨细胞的增殖与分化,抑制凋亡,促进骨基质的合成和矿化。笔者检测结果显示随着骨量的减少,IGF-1 逐渐降低,有研究显示 IGF-1 水平与骨量变化呈负相关,测定 IGF-1 水平可为骨质疏松症的早期诊断及严重程度提供帮助^[12]。

虽然目前还无法动态监测骨质疏松症患者的骨丢失量,除骨密度之外,随着各国学者的不断深入研究,其他指标的出现可为早期诊断提供有价值的信息,如骨代谢指标。笔者的研究显示,检测 TRACP5b、B-ALP 及 IGF-1 水平有利早期发现骨量异常,可为骨质疏松症的早期诊断提供信息,当然笔者的样本量小,须在以后的工作中继续探讨,有理由相信,随着骨代谢指标的深入研究,使提供骨形成和骨吸收的动态信息、快速查明骨代谢的改变成为可能,必将更好地为患者提供新的诊断方法,指导临床医生诊断和治疗。

参考文献

- [1] 陈方经,欧阳跃平. 老年骨质疏松性脊柱骨折(下转第 3189 页)

3 讨 论

糖原磷酸化同工酶以同源二聚体形式存在,单相对分子质量为 94×10^3 , GP 有 3 种同工酶,其中 GPBB 的 83% 与 GPMM 具有同源性,80% 与 GPLL 有同源性,但 GPBB 的 C-末端分别有 21 和 16 个氨基酸残基,这就决定了 GPBB 的特异性。因此,应用 GPBB 作为生物学、免疫组化学研究具有更重要的意义。并且,国外学者已证实,3 种糖原磷酸化酶只有脑型在腺癌恶性细胞和肿瘤不典型增生区着色,其他两型均不着色^[1]。笔者依据此结论,分析了 GPBB 的空间立体结构筛选出两段有特异性抗原表位的氨基酸片段命名为:GPBBP1 和 GPBBP2。经免疫组织化学研究,GPBBP1 在结、直肠癌中的表达占绝对优势,但 GPBBP2 也可低量表达。笔者用 GPBBP1 作免疫组织化学研究发现,其在肿瘤组织和部分癌前病变中有阳性表达,并且发现在某些癌前病变中先于 P53 表达。GPBBP1 和 P53 在 40 例结、直肠癌标本中的阳性表达有显著差异,GPBBP1 和 P53 在结、直肠癌中的阳性表达区域无明显差别。GPBBP1 在中、重度不典型增生结直肠肿瘤中表达,并和肿瘤发展有相关性。不表达 GPBBP1 的部位在远离癌旁的表形正常的黏膜上。而 P53 基因虽然在中、重度不典型增生结直肠肿瘤中也有表达,但阳性率要低于 GPBBP1,并且 GPBBP1 在同一中、重度不典型增生肿瘤标本中高度表达,P53 不表达或弱表达,这与 Tashima 等^[1] 报道的有些不符。GPBBP1 表达的阳性区可以被看作癌前病变的标志。另外,笔者还发现 40 例结、直肠肿瘤标本中,9 例乳头状腺瘤有 3 例 GPBBP1 表达阳性,即 GPBBP1 在 33.3% 的乳头状腺瘤上表达,并且在管状乳头状腺瘤病理标本中,也只在乳头状腺瘤中表达,而不表达管状腺瘤,这和以前的研究结果有一致性,乳头状腺瘤的癌变率要高于管状腺瘤,也就是说可能约有 33.3% 的乳头状腺瘤可能起源于 GPBBP1 表达阳性的细胞,而 P53 基因在此区不表达。因此,对于 GPBBP1 阳性的乳头状腺瘤应注意其恶变及预后。上述结果与肠正常上皮向癌的恶性转

化和演变过程相一致。GPBBP1 阳性表达随着结、直肠癌恶程度的增高有上升趋势。肿瘤到腺癌的发展已被证实是分阶段发展的过程,而 P53 是抑癌基因,在抗肿瘤中起着重要作用,它的出现也就是预后不良的标志。GPBBP1 比 P53 更早出现于癌前病变。因此,本研究为结、直肠癌前病变早期诊断和预防提供了一项新的分子生物学指标。

参考文献

- [1] Tashima S, shimada S, Yamaguchi K, et al. Expression of brain-type glycogen phosphorylase is a potentially novel early biomarker in the carcinogenesis of human colorectal carcinomas[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(1): 255-634.
- [2] Shimada S, Marutsuka T. Gastric and intestinal phenotypes of gastric carcinoma with reference to expression of brain(fetal)-type glycogen phosphorylase[J]. J Gastroenterol, 2001, 36(4): 457-464.
- [3] Shimada S, Tashima S, Yamaguchi K, et al. Carcinogenesis of intestinal-type gastric cancer and colorectal cancer is commonly accompanied by expression of brain(fetal)-type gluconate phosphorylase[J]. J Exp Clin Res, 1999, 18(1): 111-118.
- [4] 万涛, 孙涛, 吴家金. 蛋白顺序性抗原决定簇的多参数综合预测[J]. 中国免疫学杂志, 1997, 16(3): 329-332.
- [5] Newgard CB, Hwang PK, Fletterick RJ. The family of glycogen phosphorylase: structure and function[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 1989, 24(1): 69-99.
- [6] Hashimoto K, Tamura K, Otani H, et al. Histochemical and immunohistochemical studies related to the role of glycogen in human developing digestive organs[J]. Anat Embryol, 1995, 192(6): 497-505.

(收稿日期:2014-01-08)

(上接第 3186 页)

- 治疗进展[J]. 国际骨科学杂志, 2010, 31(2): 164-168.
- [2] 刘雄. 骨质疏松性骨折诊断和防治[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(1): 106-107.
- [3] 廖二元, 张红. 骨质疏松症诊断中的几个关键问题[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(2): 101-105.
- [4] 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[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 155-167.
- [5] 黄火强. 骨质疏松症发病机理及临床药物治疗[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(3): 205-208.
- [6] 许洁, 赵东宝, 刘文斌. 老年性骨质疏松症的防治进展[J]. 中国全科医学, 2010, 13(11): 1246-1248.
- [7] 杨春云, 邱清芳, 翟学君, 等. 胶东半岛健康成年人群骨代谢生化指标与骨密度相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(6):

493-497.

- [8] 黎卓华, 崔敏涛, 吴丽川, 等. 种骨标志物在绝经后妇女骨质疏松诊断中的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(7): 914-915.
- [9] 苏燕, 范光磊, 赵骏, 等. 骨代谢生化指标在评价绝经后女性骨质疏松治疗中的应用[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(4): 422-424.
- [10] 周洁, 李茵茵, 车晓琪, 等. 老年男性骨代谢生化指标和骨密度的关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(2): 132-134.
- [11] 王仲伟. 血清学骨转化指标在诊断老年女性骨质疏松症中的作用[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(1): 27-30.
- [12] 丁晓凯, 薛增奇, 金领微, 等. 胰岛素样生长因子与血液透析患者骨质疏松症关系的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(6): 506-508.

(收稿日期:2014-05-05)