

• 论 著 •

骨代谢标志物在多发性骨髓瘤中的临床应用*

欧阳清¹, 刘 健², 石青峰¹, 王小桃², 王锦恒¹, 杨 峻¹, 蓝 兰¹
(桂林医学院附属医院: 1. 检验科; 2. 血液科, 广西桂林 541001)

摘 要:目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者血清 I 型胶原蛋白羧基端 β 降解产物(β -CTX)、I 型前胶原氨基端延长肽(PINP)、N-端骨钙素(N-MID)水平及其临床意义。方法 采用电化学发光法测定 100 例 MM 患者和 40 例对照组的血清 β -CTX、PINP、N-MID 水平, 对比分析不同临床分期 β -CTX、PINP、N-MID 水平的变化。结果 MM 组血清 β -CTX、PINP、N-MID 水平与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。MM 患者不同临床分期结果表明, 分期越晚 PINP、N-MID 越低, β -CTX 越高。结论 检测血清 β -CTX、PINP、N-MID 水平可用于评价 MM 患者骨损害程度, 骨代谢标志物可作为 MM 的预后评价指标。

关键词:血清 I 型胶原蛋白羧基端 β 降解产物; I 型前胶原氨基端延长肽; N-端骨钙素; 多发性骨髓瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.007 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)03-0305-02

Clinical application of serum bone metabolic markers in multiple myeloma*

OUYANG Qing¹, LIU Jian², SHI Qingfeng¹, WANG Xiaotao², WANG Jingheng¹, YANG Jun¹, LAN Lan¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the levels of serum β -C-terminal telopeptide of type I collagen(β -CTX), procollagen I N-terminal peptide (PINP) and N-MID osteocalcin in the patients with multiple myeloma(MM) and their clinical significance. **Methods** The electrochemiluminescence immunoassay method was employed to measure the serum β -CTX, PINP and N-MID levels in 100 MM patients and 40 healthy controls and a comparative analysis on the changes of β -CTX, PINP and N-MID levels in different clinical stages were performed. **Results** The serum β -CTX, PINP and N-MID had statistical difference between the MM group and control group ($P < 0.05$). The detection results in the patients with different stages of MM indicated that the later the stage was, the lower the serum N-MID and PINP levels, but the higher the serum β -CTX level. **Conclusion** Measuring serum β -CTX, PINP and N-MID levels can be used for evaluating the bone damage degree in the patients with MM and the bone metabolic marker may serve as an indicator of prognostic evaluation of MM.

Key words: serum β -C-terminal telopeptide of type I collagen; procollagen I N-terminal peptide; N-MID osteocalcin; multiple myeloma

多发性骨髓瘤(MM)为浆细胞恶性增殖的老年性疾病, 溶骨性骨质破坏是 MM 的主要表现^[1], 而骨髓瘤骨病(MBD)是影响 MM 患者生存质量及预后的重要因素^[2]。目前诊断、监测骨病主要是影像学, 且它反映的溶骨病变变化较慢, 制约了对疾病进展和疗效的监测^[3]。近年来骨代谢标志物的检测已经证实能反映骨转移患者的病情, 对于骨转移诊断及病情监测有重要意义^[4]。研究者采用电化学发光法测定各组 I 型胶原蛋白羧基端 β 降解产物(β -CTX)、I 型前胶原氨基端延长肽(PINP)、骨钙素(N-MID)等水平变化, 探讨骨代谢指标与 MM 的关系, 进一步研究骨代谢指标在监测患者病情进展、提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 1 月至 2016 年 5 月就诊的 MM 患者 100 例, 其中男 69 例, 女 31 例, 年龄 41~75 岁, 患者均经临床、骨髓象、血免疫球蛋白及轻链水平、骨骼 X 射线等检查确诊, 诊断及分期标准符合《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版), 另外选取本院同期 40 例体检健康者作为对照组, 男 25 例, 女 15 例, 年龄 40~75 岁根据 X 线检查将 MM 患者按骨质破坏分为 80 例 A 组, 包括无溶骨性破坏 35 例、小于 3 处以下溶骨性破坏 45 例; B 组: 大于等于 3 处以上溶骨性破坏 20 例; 根据 Durie-Salmon 分期法将 MM 患者按临床分期分为 I 期

48 例、II 期 30 例、III 期 22 例。

1.2 仪器与试剂 采用德国罗氏公司 CobasE601 全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒测定。

1.3 方法 清晨空腹抽取静脉血 3 mL, 置于无抗凝剂的真空管中, 避免溶血, 取血后常温下静置 2 h, 3 500 r/min, 离心 10 min, 分离血清, 按试剂盒说明书在 CobasE601 全自动电化学发光免疫分析仪上检测骨代谢标志物 β -CTX、PINP、N-MID 水平。取 20 μ L 样本与生物素化的特异性单克隆抗体孵育, 再添加钆复合物标记的特异性单克隆抗体和包被链霉亲和素的磁珠微粒进行孵育, 形成双抗体-抗原夹心复合体并与磁珠通过生物素和链霉亲和素的作用结合。将反应液吸入测量池, 通过电磁作用将磁珠吸附在电极表面, 未与磁珠结合的物质通过 Procell 被去除, 给电极加以一定的电压, 使复合体化学发光, 并通过光电倍增器测量发光强度, 仪器自动通过 2 点校正的定标曲线计算得到检测结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MM 组与对照组各指标水平比较 MM 组 β -CTX、PINP、N-MID 水平与对照组比较, 差异有统计学意义($P <$

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅自筹经费课题(Z2014598)。

作者简介: 欧阳清, 女, 副主任技师, 主要从事免疫工作研究。

0.05),见表 1。

表 1 MM 组与对照组各指标水平比较(μg/L, $\bar{x} \pm s$)				
组别	n	PINP	β-CTX	N-MID
对照组	40	33.550±7.834	0.288±0.095	21.830±6.051
MM 组	100	28.830±9.850*	0.504±0.152*	15.210±6.450*

注:与对照组比较,**P*<0.05。

2.2 骨代谢标志物与 MM 骨质破坏分组的关系 B 组 β-CTX、PINP、N-MID 水平与 A 组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 MM 骨质破坏分组与骨代谢标志物的关系(μg/L, $\bar{x} \pm s$)				
组别	n	T-PINP	β-CTX	N-MID
A 组	80	29.21±12.21	0.448±0.158	17.03±7.19
B 组	20	28.79±12.78*	0.576±0.195*	11.41±5.92*

注:与 A 组比较,**P*<0.05。

2.3 MM 患者不同临床分期与骨代谢标志物的关系 MM 患者Ⅲ期 PINP、β-CTX、N-MID 水平与Ⅰ期比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 不同临床分期与骨代谢标志物的关系(μg/L, $\bar{x} \pm s$)				
分期	n	PINP	β-CTX	N-MID
Ⅰ期	48	30.840±13.250	0.419±0.165	17.700±7.890
Ⅱ期	30	27.280±10.240	0.489±0.139	15.800±6.190
Ⅲ期	22	26.480±7.330*	0.570±0.191*	12.110±6.130*

注:与Ⅰ期比较,**P*<0.05。

3 讨 论

MBD 是由于瘤细胞释放一系列破骨细胞活化因子及成骨细胞抑制因子导致破骨细胞活性增强而成骨细胞受抑,骨吸收与骨形成失衡所致^[5]。已经证实,在 MM 细胞浸润局部破骨细胞数量明显增加,而 MM 细胞与骨髓微环境互相作用在激活破骨细胞及抑制成骨细胞活性中起着重要的作用^[6]。

I 型胶原占骨基质 90% 以上,是唯一存在于骨和软骨中的胶原类型,β-CTX 是骨吸收的特异和稳定标志物,当破骨细胞活性增强时,I 型胶原降解也增高,相应的 β-CTX 水平也随之升高,因而 β-CTX 是最具代表性的骨吸收标志物之一^[7]。本研究显示 MM 患者 β-CTX 水平与对照组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),同时随骨质破坏骨转移灶数目的增加,MM 患者分期越晚,β-CTX 水平越高,与既往研究结果相似^[8-9]。因而 β-CTX 是反映骨吸收的简便、快速、有效的特异度指标,可以辅助临床了解 MM 骨损害程度和评价病情。

在 I 型前胶原成熟过程中 PINP 和羧基前肽 PICP 断裂,它们在血清中水平反映了成骨细胞合成骨胶原的能力,是监测成骨细胞活力和骨形成的特异指标^[10]。Michael 等^[11]对新诊断 MM 患者检测血清 PICP,结果显示 MM 患者血清 PICP 水平与对照差异无显著性,MMⅠ~Ⅲ期患者血清 PICP 水平明显下降。Koizumi 等^[12]研究 268 例恶性肿瘤骨转移患者,发现 PINP 水平与骨转移负荷相关。N-MID 是成骨细胞分泌的非胶原蛋白,其主要功能是维持骨的正常矿化速率,其水平反映了成骨细胞的速率^[13]。本研究显示 MM 患者 PINP、N-MID 水平与对照组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),同时随骨质破坏骨转移灶数目的增加,患者分期越晚,PINP、N-MID 水平越低,这说明随着 MM 患者破骨细胞活性不断增加,新骨形成受到抑制,从而导致骨吸收和骨形成之间的正常偶联关系破坏,与侯金霞等^[14]报道一致。

上述研究结果表明骨代谢指标能够反映 MM 骨病的程度,骨代谢过程中产生的相关指标虽然不能取代骨扫描和影像

学等现行诊断方法,但能更快速、更敏感地反映骨质的变化,是判断 MM 溶骨性破坏程度的良好指标,对 MBD 的检测具有重要的临床应用价值。

参考文献

[1] Yang J, He J, Wang J, et al. Constitutive activation of p38 MAPK in tumor cells contributes to osteolytic bone lesions in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2012, 26(9): 2114-2123.

[2] Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease[J]. *Leukemia*, 2009, 23(3): 435-441.

[3] 刘爱军, 陈文明, 李利红, 等. 尿 NTX、血清 BAP 在多发性骨髓瘤的临床意义[J]. *中国癌症杂志*, 2008, 18(9): 692-695.

[4] Koopmans N, De Jong I, Breeuwsma AJ. Serum bone turnover markers(PINP and ICTP) for the early detection of bone metastases in patients with prostate cancer a longitudinal approach[J]. *Urol*, 2007, 178(3): 849-853.

[5] 彭凤平, 付蓉, 刘惠, 等. 血清骨代谢物检测在骨髓瘤骨病诊断和病情监测中的意义[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(42): 3436-3439.

[6] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial[J]. *Blood*, 2012, 119(23): 5374-5383.

[7] Herrmann M, Seibol M. The amino and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review[J]. *Clinical Chimica Acta*, 2008, 393(2): 57-75.

[8] 刘泰然, 叶舒婷. 阿仑膦酸钠联合化疗对多发性骨髓瘤患者骨代谢的影响[J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(4): 462-464.

[9] 李斯丹, 徐燕, 王亚非, 等. 多发性骨髓瘤骨病的临床特点分析[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(4): 228-232.

[10] 王琳, 牛爱军. 骨代谢标志物在多发性骨髓瘤诊治中的应用现状[J]. *实用医药杂志*, 2011, 28(9): 844-846.

[11] Michael G, Alexandrakis A, Aikaterini S, et al. Relationship between serum levels of vascular endothelial growth factor heparinocyte growth factor and matrix metalloproteinase-9 with biochemical markers of bone disease in multiple myeloma[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 379(6): 31-35.

[12] Koizumi M, Takahashi S, Ogata E, et al. Bone metabolic markers in bisphosphonate therapy for skeletal metastases in patients with breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2003, 10(1): 21-27.

[13] 柳扬, 刘光耀, 李忠军, 等. β-胶原降解产物、N-端骨钙素、总 I 型前胶原氨基端延长肽在肿瘤骨转移中的应用[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(4): 644-647.

[14] 侯金霞, 丁进芳, 韩平治, 等. 多发性骨髓瘤患者特异骨代谢标志物检测及临床应用[J]. *检验医学*, 2008, 23(4): 367-369.