

· 论 著 ·

血清 β -CTx、25-OH-VD、磷对骨肿瘤的临床价值研究^{*}

许 静, 沈云岳, 高 锋, 何怡青[△]

上海交通大学附属第六人民医院检验科, 上海 200233

摘 要:目的 探讨骨肿瘤患者血清骨代谢指标的水平及其在辅助诊断中的临床价值。方法 纳入 2021 年 1—12 月该院 76 例骨肿瘤患者(骨肿瘤组)和 40 例健康体检者(健康组)作为研究对象。根据病理检查结果将骨肿瘤组进一步分为良性组(29 例)、中间型组(17 例)和恶性组(30 例)。比较不同组别之间血清钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTx)、骨钙素 N 端中分子(OCN-MID)、甲状旁腺素(PTH)、25-羟基维生素 D(25-OH-VD)和总 I 型胶原氨基端延长肽(TP1NP)水平的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单独及联合检测对骨肿瘤的诊断价值。采用 Spearman 相关分析评估指标间的相关性。结果 骨肿瘤组血清 β -CTx、P、ALP 水平高于健康组, 25-OH-VD 水平低于健康组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 两组血清 Ca、OCN-MID、PTH、TP1NP 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, β -CTx、25-OH-VD、P、ALP 诊断骨肿瘤的曲线下面积(AUC)分别为 0.750、0.799、0.810、0.647; β -CTx、25-OH-VD、P 联合检测时的 AUC 最大(0.879), 优于两两联合及单项指标应用时的诊断效能, 对应灵敏度为 75.00%, 特异度为 90.00%。骨肿瘤患者血清 β -CTx 与 P 水平呈正相关($r = 0.55, P < 0.01$), 25-OH-VD 与 P 水平呈负相关($r = -0.26, P < 0.05$); 而良性组、中间型组、恶性组血清 β -CTx、25-OH-VD 和 P 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清 β -CTx、25-OH-VD 和 P 水平联合检测对骨肿瘤诊断具有较高价值, 可为临床诊断和动态监测提供一定参考。

关键词: 骨肿瘤; 骨代谢; I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列; 25-羟基维生素 D; 磷

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.001

中图法分类号: R738.1; R730.43

文章编号: 1673-4130(2022)16-1921-04

文献标志码: A

Clinical value of serum β -CTx, 25-OH-VD and phosphorus in bone tumor^{*}

XU Jing, SHEN Yunyue, GAO Feng, HE Yiqing[△]

Department of Clinical Laboratory, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Abstract: Objective To investigate the levels of serum bone metabolic markers in patients with bone tumor and their clinical value in auxiliary diagnosis. **Methods** From January to December 2021, 76 patients with bone tumor (bone tumor group) and 40 healthy subjects (healthy group) in our hospital were enrolled as the study subjects. According to pathological results, the bone tumor group was further divided into benign group (29 cases), intermediate group (17 cases) and malignant group (30 cases). Serum calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), specific sequence of β carboxyl-terminal telopeptides of type I collagen (β -CTx), N-terminal middle molecule of osteocalcin (OCN-MID), parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D (25-OH-VD) and total type I collagen amino-terminal elongating peptide (TP1NP) were compared between different groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of each index for bone tumor alone and in combination. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlations among indicators. **Results** The levels of serum β -CTx, P and ALP in bone tumor group were higher than those in healthy group, while the level of 25-OH-VD was lower than that in healthy group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). There was no significant difference on serum Ca, OCN-MID, PTH and TP1NP levels between the two groups ($P > 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of β -CTx, 25-OH-VD, P and ALP were 0.750, 0.799, 0.810 and 0.647 respectively. The AUC of β -CTx, 25-OH-VD and P combined detection was the the maximum (0.879),

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81572821)。

作者简介: 许静, 女, 主管技师, 主要从事临床生化检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: heyiqing01@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220808.1653.008.html\(2022-08-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220808.1653.008.html(2022-08-09))

which was better than the diagnostic efficacy of pair-wise combination and single index, with the corresponding sensitivity of 75.00% and specificity of 90.00%. Serum β -CTX was positively correlated with P level ($r = 0.55, P < 0.01$), while 25-OH-VD was negatively correlated with P level ($r = -0.26, P < 0.05$). There was no significant difference on serum β -CTX, 25-OH-VD and P levels in benign group, intermediate group and malignant group ($P > 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum β -CTX, 25-OH-VD and P levels has high value for the diagnosis of bone tumor, and could provide a certain reference for clinical diagnosis and dynamic monitoring.

Key words: bone tumor; bone metabolism; β carboxyl-terminal telopeptides of type I collagen; 25-hydroxyvitamin D; phosphorus

原发性骨肿瘤是指原发在骨内或者起源于骨的各种组织成分的肿瘤,包括良性、中间型和恶性骨肿瘤^[1]。恶性骨肿瘤发病年龄轻,预后差;良性和中间型骨肿瘤预后较好,但也严重影响患者的生活质量。随着骨肿瘤进展,患者骨组织发生成骨性或溶骨性改变,骨代谢异常。既往研究主要关注常规骨代谢指标,如血清碱性磷酸酶(ALP)、钙(Ca)、磷(P)等在骨肿瘤患者中的水平改变^[2-3]。近年来, I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、骨钙素 N 端中分子(OCN-MID)、总 I 型胶原氨基端延长肽(TP1NP)等指标已用于临床骨质疏松症、代谢性骨病等的诊断及治疗效果监测^[4-6]。目前,骨肿瘤的诊断主要依赖于影像学及病理学检查,尚缺乏明确的血清学筛查和疗效评估指标^[7]。本研究拟以骨肿瘤患者的骨代谢异常为切入点,系统性地研究血清骨代谢指标 Ca、P、ALP、 β -CTX、OCN-MID、甲状旁腺素(PTH)、25-羟基维生素 D(25-OH-VD)和 TP1NP 在骨肿瘤患者中的水平改变,并筛选最佳的检测指标组合,以期为临床骨肿瘤诊断及治疗监测提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1—12 月在本院就诊并经病理学检查确诊的原发性骨肿瘤患者 76 例作为骨肿瘤组,其中男 33 例,女 43 例,平均年龄(39.96 ± 15.58)岁。同时,选取本院体检健康者 40 例作为健康组,其中男 21 例,女 19 例,平均年龄(45.63 ± 14.83)岁。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)骨肿瘤患者均经影像学 and 病理学检查确诊;(3)所有受试者基本资料(性别、年龄)完整,骨肿瘤组患者临床资料完整。排除标准:(1)接受过任何形式治疗;(2)合并骨质疏松症、代谢性骨病或骨感染;(3)合并严重的心、肝、肺、肾等重要脏器原发病或其他组织的良、恶性肿瘤;(4)近期有外伤或手术史、使用过激素类药物等。两组受试者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。在骨肿瘤组中,根据世界卫生组织(WHO)第 5 版(2020 年)骨肿瘤分类指南^[1],将骨肿瘤组患者进一步分为良性组(29 例)、中间型组(17 例)和恶性组(30 例)3 种类型。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有受试者对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 血清 Ca、P 和 ALP 使用生化分析仪(HITACHI LABOSPECT 008AS,日立)进行检测,其中 Ca 和 P 检测采用美康生物科技股份有限公司试剂,ALP 检测采用迈克生物股份有限公司试剂;其他血清骨代谢指标均使用罗氏电化学分析仪(ROCHE COBAS e602)及配套试剂进行检测。

1.3 方法 采用分离胶促凝管采集所有受试者清晨空腹状态下的静脉血,分离血清后用于骨代谢指标的检测。Ca、P 和 ALP 的检测方法分别为偶氮肿Ⅲ法、磷钼酸盐法和 NPP 底物-AMP 缓冲液法,其他指标的检测方法均为电化学发光法。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对数据进行分析。呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 β -CTX、25-OH-VD、P 及 ALP 单独及联合检测诊断骨肿瘤的价值,采用 Spearman 相关分析评估指标间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨肿瘤组和健康组血清骨代谢指标水平比较 两组间血清 Ca、OCN-MID、PTH 及 TP1NP 的水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与健康组相比,骨肿瘤患者血清 β -CTX、P、ALP 水平显著升高,而 25-OH-VD 水平显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

2.2 血清 β -CTX、25-OH-VD、P 及 ALP 对骨肿瘤的诊断价值 β -CTX、25-OH-VD、P 联合检测诊断骨肿瘤的曲线下面积(AUC)最大(0.879),且灵敏度和特异度(75.00%、90.00%)最高。各指标单独或联合检测诊断骨肿瘤的 ROC 曲线、AUC、截断值、灵敏度、特异度见图 1 及表 2。

2.3 骨肿瘤患者血清 β -CTX、25-OH-VD、P 水平的相关性 血清 β -CTX 与 P 的水平呈正相关($r = 0.55, P < 0.01$),血清 25-OH-VD 与 P 的水平呈负相关($r = -0.26, P < 0.05$),而血清 β -CTX 与 25-OH-VD 水平之间无相关性($r = 0.04, P > 0.05$)。见图 2。

2.4 不同类型骨肿瘤患者的血清 β -CTX、25-OH-VD 和 P 水平比较 良性组、中间型组和恶性组血清 β -

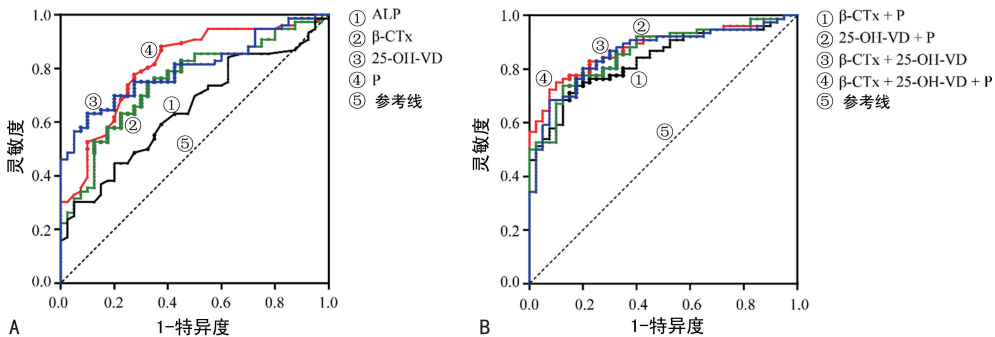
CTx、25-OH-VD 和 P 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 健康组和骨肿瘤组血清骨代谢指标水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	ALP(U/L)	β-CTx(pg/mL)
健康组	40	2.32±0.06	1.04±0.14	66.50(56.25,77.75)	316.90(260.50,449.50)
骨肿瘤组	76	2.29±0.08	1.25±0.19 ^a	75.50(61.25,95.75) ^a	557.30(337.90,799.70) ^a

组别	<i>n</i>	OCN-MID(ng/mL)	PTH(pg/mL)	25-OH-VD(ng/mL)	TP1NP(ng/mL)
健康组	40	15.68(13.37,19.35)	36.98(28.02,52.19)	21.71(18.43,28.93)	49.07(40.28,62.66)
骨肿瘤组	76	18.10(13.07,24.07)	38.66(30.25,44.64)	14.10(11.11,20.34) ^a	50.94(35.40,77.84)

注:与健康组比较,^a $P<0.01$ 。



注:A 为 β-CTx、25-OH-VD、P、ALP 单独诊断;B 为联合诊断组合。

图 1 血清 β-CTx、25-OH-VD、P 及 ALP 水平单独及联合检测诊断骨肿瘤的 ROC 曲线

表 2 各指标单独及联合检测对骨肿瘤的诊断价值

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
β-CTx	0.750(0.660~0.840)	390.00 pg/mL	75.00	67.50	<0.001
25-OH-VD	0.799(0.721~0.877)	15.79 ng/mL	63.16	90.00	<0.001
P	0.810(0.729~0.892)	1.04 mmol/L	88.16	62.50	<0.001
ALP	0.647(0.546~0.745)	91.50 U/L	30.26	95.00	0.009
β-CTx+P	0.835(0.763~0.906)	—	73.70	82.50	<0.001
25-OH-VD+P	0.859(0.793~0.926)	—	73.70	87.50	<0.001
β-CTx+25-OH-VD	0.861(0.793~0.928)	—	68.40	92.50	<0.001
β-CTx+25-OH-VD+P	0.879(0.818~0.939)	—	75.00	90.00	<0.001

注:— 表示此项无数据。

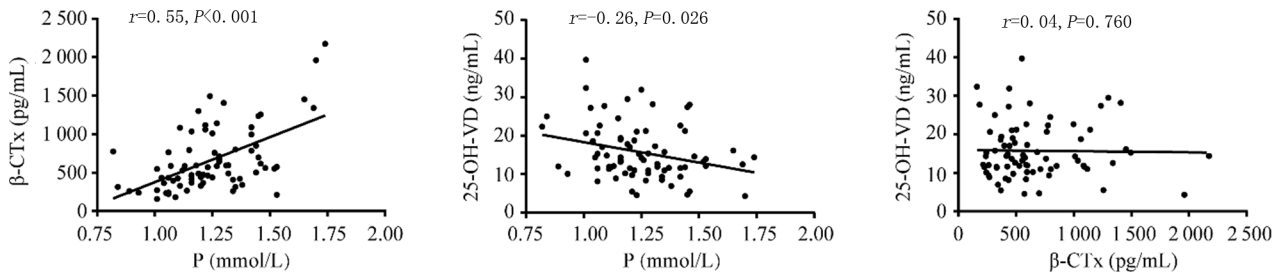


图 2 骨肿瘤患者血清 β-CTx、25-OH-VD、P 水平之间的相关性分析

表 3 良性组、中间型组和恶性组骨肿瘤患者血清 β-CTx、25-OH-VD 和 P 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	β-CTx(pg/mL)	25-OH-VD(ng/mL)	P(mmol/L)
良性组	29	527.30(349.50,783.30)	11.95(10.98,16.28)	1.23±0.16
中间型组	17	575.50(305.20,924.10)	12.16(10.19,21.02)	1.31±0.18
恶性组	30	557.30(434.60,862.10)	16.59(12.44,21.52)	1.23±0.22
<i>P</i>		0.797	0.222	0.189

3 讨 论

血清骨代谢标志物可分为 4 种类型：(1)骨矿物质相关指标 Ca、P；(2)钙磷调节激素相关指标 PTH、25-OH-VD；(3)骨吸收相关指标 β -CTx；(4)骨形成相关指标 ALP、OCN-MID、TP1NP。本研究结果显示，与健康组比较，骨肿瘤组患者血清 P、 β -CTx、ALP 水平显著升高，25-OH-VD 水平显著降低，差异均有统计学意义($P<0.01$)，而 Ca、PTH、OCN-MID、TP1NP 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

Ca 和 P 是骨组织中的主要矿物质，当发生溶骨性改变时，骨组织中沉积的 Ca 和 P 溶解后释放入血，导致血 Ca、P 水平升高。血 Ca、P 水平可受 PTH 和活性维生素 D 的调节，PTH 的作用是升高血 Ca、降低血 P，活性维生素 D 的作用则是通过增强小肠吸收升高血 Ca 和血 P^[8-9]。本研究结果显示，骨肿瘤患者血清 P 水平显著升高，提示骨吸收增强，血清 25-OH-VD 水平显著降低，而 Ca、PTH 水平无明显变化，这与武湘云等^[3]的研究相符。25-OH-VD 水平降低可能是由于消耗过多，失代偿或骨肿瘤患者活动减少所致，造成 Ca、P 的吸收减少，不利于骨组织矿物质的沉积，可能会进一步增加骨吸收。

I 型胶原是骨基质的重要成分，骨吸收增强时，I 型胶原的降解增高并释放入血。作为 I 型胶原的降解产物， β -CTx 是一种骨吸收标志物^[10]。与之相反，TP1NP 在 I 型胶原形成过程中释放，然后整合至骨基质中，是一种骨形成标志物^[11]。此外，ALP 和骨钙素(OCN-MID)也是骨形成相关指标^[12]。本研究结果显示，骨肿瘤患者血清 β -CTx、ALP 水平显著升高，TP1NP 和 OCN-MID 水平则无明显变化，进一步提示骨肿瘤患者的骨代谢异常表现以骨吸收增强为主。

本研究中 ROC 曲线分析结果显示，在差异有统计学意义的 4 种骨代谢指标中，ALP 诊断骨肿瘤的 AUC 最小，诊断效能最低，反映骨吸收的 3 种指标 β -CTx、25-OH-VD、P 的诊断效能较高，三者联合应用可显著提升对骨肿瘤的诊断价值。此外，骨肿瘤患者血清 β -CTx 与 P 水平呈正相关($r=0.55, P<0.01$)，25-OH-VD 与 P 水平则呈负相关($r=-0.26, P<0.05$)。然而，良性组、中间型组和恶性组骨肿瘤患者 P、 β -CTx、25-OH-VD 水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，表明骨代谢指标无法区分恶性程度，可能更适合用于动态监测骨肿瘤进展和治疗效果。

本研究的血清学检测结果提示，原发性骨肿瘤患者的骨代谢异常表现可能以骨吸收增强为主。骨肿瘤患者血清 β -CTx、P 水平显著升高，25-OH-VD 水平显著降低， β -CTx、P、25-OH-VD 水平联合检测可为临

床骨肿瘤诊断和治疗效果监测提供参考。但本研究为单中心回顾性研究、纳入的病例数较少，在结果解释方面可能具有一定的局限性，后续还需要多中心、大样本的临床研究进行验证。

参考文献

[1] 刘斯润,蔡香然,邱麟.新版(2020)WHO 骨肿瘤分类解读[J].磁共振成像,2020,11(12):1086-1091.

[2] 刘永强,冯长军,李孝才.血清 ICTP、ALP 测定对骨肿瘤的诊断价值研究[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(2):108.

[3] 武湘云,杨玲.胫、股骨良恶性骨肿瘤骨代谢指标及血象分析[J].国际检验医学杂志,2016,37(12):1676-1678.

[4] ZHOU J,LIU B,QIN M Z,et al. Fall prevention and anti-osteoporosis in osteopenia patients of 80 years of age and older:a randomized controlled study[J]. Orthop Surg, 2020,12(3):890-899.

[5] BHATTOA H P,CAVALIER E,EASTELL R,et al. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and β -CTX in blood[J]. Clin Chim Acta,2021,515:16-20.

[6] ZHANG J,ZHANG Y D,WANG J,et al. Characteristics of bone turnover markers in women with gestational diabetes mellitus[J]. Clin Biochem,2020,77:36-40.

[7] QIAN X H. Updates in primary bone tumors: current challenges and new opportunities in cytopathology[J]. Surg Pathol Clin,2018,11(3):657-668.

[8] KAMR A M,DEMBEK K A,REED S M,et al. Vitamin D metabolites and their association with calcium, phosphorus, and PTH concentrations, severity of illness, and mortality in hospitalized equine neonates[J]. PLoS One, 2015,10(6):e0127684.

[9] GOLTZMAN D,MANNSTADT M,MARCOCCI C. Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis[J]. Front Horm Res,2018,50:1-13.

[10] VASIKARAN S,EASTELL R,BRUYERE O,et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment:a need for international reference standards[J]. Osteoporos Int,2011,22(2):391-420.

[11] TAKAHASHI S. Bone metabolic markers for evaluation of bone metastases[J]. Clin Calcium,2013,23(3):391-400.

[12] SUBRAMANIAN S,HOSKING D J. Biochemical assessment of Paget's disease of bone[J]. J Bone Miner Res, 2006,21(Suppl 2):S22-S27.