

uNTx、sBAP、BMD 检测在恶性肿瘤骨转移中的诊断价值*

王凌云,刘小芳,杜涛,李俐佳,胡晓彦,刘蕾,李茗

(贵州省贵阳市第一人民医院血液肿瘤科 550002)

摘要:目的 探讨恶性肿瘤骨转移患者尿 I 型胶原交联氨基末端肽(uNTx)、血清骨源性碱性磷酸酶(sBAP)、骨密度(BMD)的变化及临床意义。方法 采用酶联免疫吸附法测定 53 例恶性肿瘤骨转移患者(骨转移组)uNTx、sBAP 水平,同时采用双能 X 线骨密度仪测量 BMD,并以 40 例恶性肿瘤无骨转移患者作对照(无骨转移组)。结果 骨转移组患者 uNTx 和 sBAP 均明显高于无骨转移组($P < 0.05$),骨转移患者 uNTx 和 sBAP 水平与骨转移数目有关($P < 0.05$),与骨痛程度无显著相关($P > 0.05$)。骨转移组 BMD 下降,但与无骨转移组比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。结论 骨代谢生化指标 uNTx、sBAP 对恶性肿瘤骨转移的早期诊断具有一定的价值且恶性肿瘤患者常伴有 BMD 降低。

关键词:肿瘤转移;骨肿瘤;尿 I 型胶原交联氨基末端肽;血清骨源性碱性磷酸酶;骨密度

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.09.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)09-1061-02

Research on the clinical value of urinary NTx,serum BAP and BMD in patients with bone metastasis from malignant tumors*

Wang Lingyun, Liu Xiaofang, Du Tao, Li Lijia, Hu Xiaoyan, Liu Lei, Li Ming

(Department of Medical Hematology Oncology, the First People's Hospital of Guiyang, Guiyang, Guizhou 550002, China)

Abstract: Objective To evaluate the variance and clinical significance of urinary pyridinoline cross-linked N-telopeptides of Type I collagen(uNTx),serum bone specific alkaline phosphates(sBAP) and Bone mineral density(BMD) in patients with bone metastasis malignant tumors. **Methods** The levels of 53 case patients', who with bone metastasis, uNTx and sBAP were measured by ELISA and BMD was detected by dual energy x-ray absorptiometer. 40 cases of non-bone metastasis people was assayed. **Results**

The levels of all bone markers in patients with bone metastasis was significantly higher than in the patients without bone metastasis($P < 0.05$). The levels of the two biomarkers showed a positive correlation with the number of metastatic loci in bone ($P < 0.05$). But there was not significantly different between the levels of uNTx or sBAP with the severity of the bone pain($P > 0.05$). BMD decreased in patients with bone metastasis group, but it was no difference in the non-bone metastasis($P > 0.05$). **Conclusion** uNTx and sBAP are helpful for early diagnosis and prevention of patients with bone metastasis from malignant tumors. Patients with malignant tumor is often accompanied by a decrease in BMD.

Key words: neoplasms metastasis; bone neoplasms; urinary pyridinoline cross-linked N-telopeptides of Type I collagen; serum bone specific alkaline phosphates; bone density

恶性肿瘤患者晚期因易于血行播散常发生骨转移。临床诊断骨转移主要依靠放射性核素骨扫描和影像学检查,前者特异性差,后者反映骨病变的变化较慢,不能及时动态了解骨转移变化,制约了对疾病进展和疗效的监测^[1-2]。肿瘤发生骨转移引起骨质破坏,会产生大量的骨代谢产物,骨代谢生化指标是近年来探索用于骨转移诊断及病情监测的新方法,其改变明显早于影像学所发现的形态学改变,且能够了解骨破坏的情况,微观地评价骨损害的程度,从而判断骨转移的进展情况^[3]。本研究通过检测恶性肿瘤骨转移患者的尿 I 型胶原交联氨基末端肽(uNTx)和血清骨源性碱性磷酸酶(sBAP)水平,以探讨骨代谢生化指标对恶性肿瘤骨转移的诊断价值;同时检测恶性肿瘤骨转移患者骨密度(BMD),探讨骨密度的改变与骨代谢生化指标的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 9 月至 2012 年 10 月住院,经组织病理学或细胞学检查确诊的各种恶性肿瘤患者。经 X 线片/CT/磁共振成像检查诊断为恶性肿瘤骨转移的患者有 53 例(骨转移组),恶性肿瘤无骨转移患者 40 例(无骨转移组)。

骨转移组,男 32 例,女 21 例;年龄 49~91 岁,中位年龄 70.4 岁;肺癌 28 例,乳腺癌 13 例,消化道癌 3 例,多发性骨髓瘤 2 例,前列腺癌 4 例,肾癌 2 例,鼻咽癌 1 例。无骨转移组,男 23 例,女 17 例;年龄 36~85 岁,中位年龄 67.0 岁;肺癌 18 例,乳腺癌 12 例,消化道癌 10 例。用 VAS 主诉疼痛分级法评价骨转移组患者骨痛程度(0~10 分),分为 4 个亚组:无痛组,VAS 评分 0 分;轻度骨痛组,VAS 评分 1~3 分;中度骨痛组,VAS 评分 4~6 分;重度骨痛组,VAS 评分 7~10 分。骨转移组根据骨转移范围(累及骨数目)分为 2 个亚组:1 处骨转移组和 2 处及以上骨转移组(肋骨和肩胛骨为 1 处,头颈、脊椎、骨盆、长骨各为 1 处)。排除标准:(1)患有影响骨代谢的疾病,如甲状腺和甲状旁腺功能改变、控制不良的糖尿病、风湿性关节炎;(2)过去 3 个月内使用过双磷酸盐、雌激素、糖皮质激素、降钙素等影响骨代谢药物者;(3)入组前 4 周内曾接受过放射治疗;(4)合并心血管、脑血管、肝肾功能异常等严重原发性疾病者;(5)1 年内有外伤性骨折者。

1.2 检测方法 (1)留取空腹静脉血 3 mL 和晨起中段尿 5 mL,静置后离心 10 min,分离血清和尿标本,随之立即置

于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测。uNTx 检测试剂盒购自美国 Ostex International 公司,按试剂盒操作说明,应用酶联免疫吸附法检测 uNTx。用 UA400 Olympus 全自动生化分析仪测定同一标本尿肌酐(Cr),uNTx 结果经 Cr 校正(uNTx/Cr)。sBAP 检测采用 Quidel 公司的酶免疫分析试剂盒测定。(2)BMD 测量:采用美国 GE 公司 Prodigy 双能 X 线骨密度仪,测量部位为腰椎 2~4(L₂₋₄) 正位,股骨近端正位(股骨颈、Ward's 区、大转子)。测量股骨颈时以股骨内旋 15 ° 为标准位置,测量室温控制在 $20\sim 26\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。临界值确定:uNTx/Cr 正常值^[4]:成年人“ $<65\text{ nmol/L BCE/mmol/L Cr}$ ”;sBAP 正常值:成年男性“ $\leq 73\text{ IU/L}$ ”,成年女性“ $\leq 44\text{ IU/L}$ ”。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行统计分析,计量资料正态数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组均数间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;不满足正态分布资料进行秩和检验;相关性采用 Person 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 uNTx 和 sBAP 水平 骨转移组血清 uNTx/Cr 和 sBAP 水平显著高于无骨转移组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 uNTx 和 sBAP 在两组中的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	uNTx/Cr(nmol/L BCE/mmol/L Cr)	sBAP(IU/L)
骨转移组	53	109.3±57.9	138.2±91.9
无骨转移组	40	55.6±28.2	88.0±58.5
<i>t</i>		2.079	1.907
<i>P</i>		0.033	0.047

2.2 uNTx 和 sBAP 与骨痛程度关系 骨转移组 uNTx/Cr 和 sBAP 水平随骨痛程度的加重而增加,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 不同程度骨痛患者的 uNTx 和 sBAP 比较($\bar{x}\pm s$)

骨痛程度	<i>n</i>	uNTx/Cr (nmol/L BCE/mmol/L Cr)	sBAP(IU/L)
无痛/轻度骨痛	18	98.2±57.8	125.8±82.2
中度骨痛	19	102.1±68.2	136.3±89.1
重度骨痛	16	134.7±72.6	153.6±108.5

2.3 uNTx 和 sBAP 与骨转移数目的关系 骨转移数目 2 处及以上的患者,uNTx/Cr 和 sBAP 水平明显高于 1 处骨转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。uNTx/Cr 和 sBAP 水平与骨转移累及数目呈正相关($r=0.437,r=0.451$)。见表 3。

表 3 骨转移数目不同的患者 uNTx 和 sBAP 比较($\bar{x}\pm s$)

骨转移数目	<i>n</i>	uNTx/Cr (nmol/L BCE/mmol/L Cr)	sBAP(IU/L)
1 处	22	84.5±36.7	113.3±63.1
≥ 2 处	31	114.8±64.3	149.4±81.8
<i>t</i>		2.064	2.060
<i>P</i>		0.028	0.038
<i>r</i>		0.437	0.451

2.4 BMD 状况 骨转移组各部位 BMD 值低于无骨转移组,但两者差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 BMD 在两组间的比较($\bar{x}\pm s,\text{g/cm}^2$)

组别	<i>n</i>	L ₂₋₄	股骨颈	Ward's 区
骨转移组	53	0.803±0.132	0.614±0.117	0.427±0.106
无骨转移组	40	0.860±0.128	0.725±0.124	0.495±0.117

3 讨 论

近年来,骨骼生成和破坏的特异性标志物在骨转移癌的早期诊断和预测中的价值备受关注^[5]。恶性肿瘤细胞在骨转移时分泌一系列因子激活破骨细胞产生骨破坏,伴随这一过程骨组织亦释放出大量的生长因子,刺激肿瘤生长和骨继续破坏^[6]。骨质破坏产生大量的骨代谢产物,可作为骨代谢生化指标反映骨与肿瘤的相互作用^[7]。

uNTx 为含有独特氨基酸序列的 I 型胶原 N 末端肽,由破骨细胞活性增加导致骨胶原降解产生,释放至血循环并经尿排泄,其代谢受食物影响小,是尿中稳定的骨质溶解最终产物,能特异性反映破骨细胞的活性,是敏感而特异的骨吸收指标^[8]。

sBAP 属于碱性磷酸酶 6 种同工酶之一,由成骨细胞合成的特异性细胞外酶,其通过多糖链与磷脂酰肌醇固定在细胞膜表面,在多糖-肌醇磷酸特异性水解酶作用下进入血循环。sBAP 在成骨过程中为羟磷灰石的沉积提供必需的磷酸,同时解除焦磷酸盐对骨盐形成的抑制作用。当血中 sBAP 水平上升可认为是骨形成速率加快,为反映成骨细胞活性和骨形成特异性较强的标志物。

本研究结果显示,骨转移组患者 uNTx 和 sBAP 水平明显高于无骨转移组($P<0.05$),表明恶性肿瘤骨转移患者存在骨代谢紊乱,uNTx 和 sBAP 水平增高对协助诊断骨转移有一定的价值。骨转移发生过程中破骨细胞活性和成骨细胞活性一起增加,骨吸收指标之间、骨形成指标之间有一定的相关性。通过监测 uNTx 和 sBAP 水平的动态变化,可以了解成骨细胞和破骨细胞活性情况,有助于判断骨转移病情。

本研究发现, ≥ 2 处骨转移组较 1 处骨转移组的 uNTx 和 sBAP 水平高($P<0.05$),提示骨吸收和骨形成指标与骨转移程度、数目相关。一般认为骨转移程度反映肿瘤在骨骼的负荷,uNTx 和 sBAP 水平可作为评价骨肿瘤负荷的参考指标之一。

本研究结果表明,骨转移组患者随着骨痛程度增加,uNTx 和 sBAP 水平也升高,但差异无统计学意义($P>0.05$),提示 uNTx 和 sBAP 不能作为观察骨转移主要临床症状——骨痛的有效指标。

双能 X 线吸收法测定 BMD 是骨量减少、骨质疏松的特异性、敏感性指标,BMD 反映骨量丢失的情况。本研究结果提示,无论有无骨转移,恶性肿瘤患者 BMD 均降低,表明这些患者存在骨质溶解,导致骨骼脆性增加,容易造成骨折。恶性肿瘤患者骨质减少的原因尚未完全清楚,一般认为与肿瘤细胞产生的一些溶骨性物质相关,它们能引起破骨细胞增加和骨质溶解。

本研究发现,骨转移组患者 uNTx 和 sBAP 水平明显高于无骨转移组,而 BMD 低于无骨转移组,可见,骨转移患者由于骨转换生化指标升高,骨转换率增高,骨量丢失加快,从而导致 BMD 降低。BMD 测量只能反映机体局部的骨量变化,不能及时地反映骨骼正在进行的代谢活动和骨转换的速率。而 uNTx 和 sBAP 反映整体的骨丢失情况,在骨量(下转第 1065 页)

致患儿哮喘发作和发生喘息。分离培养哮喘患者外周血 T 淋巴细胞,使用以罗格列酮为代表的噻唑烷二酮类药物特异激活 PPAR γ 后,IL-4 分泌水平较健康者显著降低,与 T 细胞转录信号相关的 p-STAT6 蛋白表达明显降低,且两者表达水平呈正相关^[11]。

在用卵清蛋白致敏和激发的小鼠哮喘模型中,罗格列酮通过核因子- κ B(NF- κ B)通路抑制 T 细胞因子和血清相应卵清蛋白抗体的产生,并能降低气道高反应性和气道炎症水平,发挥保护作用^[12]。虽然已有不少研究证实激活 PPAR γ 对哮喘动物模型有确切的保护作用,但仍存在一些局限。PPAR γ 作为核受体超家族的一员,能调控多种细胞的增殖分化。基于此,尚无法在 PPAR γ 基因敲除动物体内验证其对哮喘的保护作用。仍需要大量关于 PPAR γ 与哮喘的基础研究和临床研究进一步验证可能的作用机制和作用效能。同时注意噻唑烷二酮类药物对血糖的影响。

综上所述,哮喘患者急性发作时 Th2 细胞激活,分泌高水平 IL-5,募集嗜酸性粒细胞至气道周围聚集。随着 PPAR γ 表达水平的上调,哮喘的气道炎症程度降低,IL-5 分泌减少。PPAR γ 对哮喘的保护作用可能是通过抑制效应性 T 细胞的功能实现的。PPAR γ 是哮喘患者可能的新的治疗靶点,其激动剂有望用于临床,使患者获得良好的临床控制。

参考文献:

- [1] Jacobsen EA, Zellner KR, Colbert D, et al. Eosinophils regulate dendritic cells and Th2 pulmonary immune responses following allergen provocation[J]. J Immunol, 2011,187(11):6059-6068.
- [2] Glass CK, Saijo K. Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells[J]. Nat Rev Immunol, 2010,10(5):365-376.
- [3] Kim SH, Hong JH, Lee YC. Ursolic acid, a potential PPAR γ agonist, suppresses ovalbumin-induced airway inflammation and Penh by down-regulating IL-5, IL-13, and IL-17 in a mouse model of allergic asthma[J]. Eur J

Pharmacol, 2013,701(1/3):131-143.

- [4] 赵燕,程晓明,林科雄,等.哮喘急性加重和糖皮质激素治疗对诱导痰炎症细胞分类及表型的影响[J]. 第三军医大学学报, 2013,35(18):1968-1971.
- [5] Krishnamoorthy N, Khare A, Oriss TB, et al. Early infection with respiratory syncytial virus impairs regulatory T cell function and increases susceptibility to allergic asthma[J]. Nat Med, 2012,18(10):1525-1530.
- [6] Pietinalho AI, Pelkonen A, Ryttilä P. Linkage between smoking and asthma[J]. Allergy, 2009, 64(12):1722-1727.
- [7] Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma[J]. Eur Respir J, 2011,38(3):594-602.
- [8] Islam SA, Chang DS, Colvin RA, et al. Mouse CCL8, a CCR8 agonist, promotes atopic dermatitis by recruiting IL-5+ T(H)2 cells[J]. Nat Immunol, 2011,12(2):167-177.
- [9] 宋晓丹,张明,欧维琳.支气管哮喘患者嗜酸性粒细胞凋亡延迟及其影响因素研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2010,22(22):1753-1755.
- [10] 周炜,季伟,储鑫,等.过氧化物酶体增殖活化受体- γ 在儿童喘息性疾病的表达及意义[J]. 中国小儿急救医学, 2013,20(4):406-407.
- [11] 杨海华,王文军,向旭东,等. PPAR- γ 激动剂对哮喘急性发作期患者 T 淋巴细胞磷酸化 STAT6 影响的体外实验研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2008,7(5):346-349.
- [12] Park SJ, Lee KS, Kim SR, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist down-regulates IL-17 expression in a murine model of allergic airway inflammation[J]. J Immunol, 2009,183(5):3259-3267.

(收稿日期:2013-11-02 修回日期:2014-01-05)

(上接第 1062 页)

明显丢失之前反映患者的骨转换水平,可以作为预测骨丢失速度的指标之一,有助于预测骨折风险。本研究发现 BMD 在恶性肿瘤骨转移与无骨转移二组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑与选择的患者大多为老年人有关。

综上所述,uNTx 和 sBAP 的水平可以作为临床辅助诊断肿瘤骨转移的参考指标,从而弥补传统的肿瘤标记物和影像学检查对骨转移病灶诊断和评价的不足。恶性肿瘤患者中,将骨生化指标与 BMD 检测联合应用,可及时监测骨量的降低并予以干预,减少骨质疏松及骨折的发生。本研究中,由于观察例数和随访时间有限,骨代谢生化指标与骨相关事件的风险和肿瘤相关死亡风险的关系还有待进一步追踪研究。

参考文献:

- [1] Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases[J]. Q J Nucl Med, 2001,45(1):53-64.
- [2] Peterson J, Kransdorf MJ, O'Connor MI. Diagnosis of occult bone metastases: positron emission tomography[J]. Clin Orthop Relat Res, 2003,(415 Suppl):S120-128.
- [3] 吕青,肖融.骨转移生化指标在乳腺癌诊治中的应用[J].

中国普外基础与临床杂志, 2004,11(1):29-31.

- [4] Izumi M, Nakanishi Y, Takayama K, et al. Diagnostic value of bone-turnover metabolites in the diagnosis of bone metastases in patients with lung carcinoma[J]. Cancer, 2001,91(8):1487-1493.
- [5] Peyruchaud O. Mechanisms of bone metastasis formation[J]. J Soc Biol, 2007,201(3):229-236.
- [6] Cawthorn TR, Amir E, Broom R, et al. Mechanisms and pathways of bone metastasis: challenges and pitfalls of performing molecular research on patient samples[J]. Clin Exp Metastasis, 2009,26(8):935-943.
- [7] Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate Cancer, lung Cancer, and other solid tumors[J]. J Natl Cancer Inst, 2005,97(1):59-69.
- [8] Ali SM, Demers LM, Leitzel K, et al. Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast Cancer patients with bone-only metastasis[J]. Ann Oncol, 2004,15(3):455-459.

(收稿日期:2013-10-15 修回日期:2014-01-05)