

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.01.009

骨代谢生化指标与绝经后骨质疏松性腰椎骨折相关性分析*

霍少川¹,董路珏²,唐宏宇³,刘勇²,郭海²,陈建发³,邓章荣²,陈德龙²,王海彬^{3△}

(1. 广州中医药大学第三临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405;
3. 广州中医药大学第一附属医院骨科中心, 广州 510405)

[摘要] **目的** 探讨骨代谢生化指标与绝经后骨质疏松性腰椎骨折相关性, 进而预测绝经后骨质疏松性合并腰椎骨折风险。**方法** 回顾性分析 100 例绝经后骨质疏松症患者的临床资料, 包括绝经后骨质疏松症腰椎无骨折患者 50 例和绝经后骨质疏松症合并腰椎骨折患者 50 例, 记录并观察髌部、腰椎骨密度、骨代谢生化标志物 I 型前胶原氨基端前肽(P1NP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β-CTX)、骨钙素 N 端中分子(N-MID)、25-羟基维生素 D[25-(OH) VitD] 和血清 Ca²⁺。**结果** P1NP、β-CTX 和 25-(OH) VitD 的差异具有统计学意义($P < 0.05$), 绝经后骨质疏松性腰椎骨折与血清 P1NP 呈正相关($P < 0.05$), 25-(OH) VitD 呈负相关($P < 0.05$), β-CTX 无相关性($P > 0.05$)。**结论** 骨代谢标志物 P1NP、25-(OH) VitD 能够很好地预测绝经后骨质疏松性腰椎骨折风险, 骨密度预测骨质疏松性骨折风险具有一定局限性。

[关键词] 骨质疏松, 绝经后; 绝经后期; 骨密度; 骨和骨组织; 骨代谢生化指标; 腰椎骨折

[中图分类号] R683.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)01-0048-03

Study of correlation between biochemical markers of bone metabolism and postmenopausal osteoporotic vertebral fractures*

Huo Shaochuan¹, Dong Lujue², Tang Hongyu³, Liu Yong², Guo Hai², Chen Jianfa³,
Deng Zhangrong², Chen Delong², Wang Haibin^{3△}

(1. The Third Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 2. The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 3. Orthopedics Center, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China)

[Abstract] **Objective** To study correlation between biochemical markers of bone metabolism and postmenopausal osteoporotic vertebral fractures. **Methods** The clinical data of 100 cases with postmenopausal osteoporotic were study retrospectively. Fifty patients were postmenopausal osteoporotic, the rests were postmenopausal osteoporotic vertebral fractures. Lumbar spine, hip BMD, serum P1NP, β-CTX, N-MID, 25-(OH) VitD and Ca²⁺ were recorded. **Results** There was a significant difference among serum P1NP, β-CTX and 25-(OH) VitD ($P < 0.05$). There was positive correlation between postmenopausal osteoporotic vertebral fracture with serum P1NP ($P < 0.05$), and negative correlation with serum 25-(OH) VitD ($P < 0.05$), but had no correlation with serum β-CTX ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum P1NP and 25-(OH) VitD could predict risk of postmenopausal osteoporotic vertebral fractures. Biochemical markers of bone metabolism combined with BMD could reduce postmenopausal osteoporosis fractures.

[Key words] osteoporosis, postmenopausal; postmenopause; bone density; bone and bones; postmenopausal osteoporotic; vertebral fractures

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少和骨微结构破坏为特征, 以致骨强度下降, 脆性增加, 易于骨折的代谢性骨病综合征。绝经后骨质疏松又称 I 型 OP, 一般好发于绝经后 10 年左右, 临床上以年龄为 50~70 岁的妇女多见。北美流行病学研究显示, 超过 50 岁的白种女性, 各部位骨质疏松性骨折发生的风险为: 髌部骨折 17.5%, 椎体骨折 15.6%, 前臂远端骨折 16.9%; 男性相对应的风险分别为 6.0%、5.0% 和 3.0%^[1]。因此, 预防骨质疏松性骨折显得尤为重要。骨代谢生化指标能动态监测全身骨代谢状况, 独立于骨量和其他骨质疏松的风险因素, 通过高水平表达反映全身骨转换的增加与未来骨丢失的关系, 能监测 OP 骨折的风险^[2-3]。本试验回顾性分析广州中医药大学第一附属医院骨伤科住院的 100 例绝经

后 OP 患者的临床资料, 探讨骨代谢生化标志物与绝经后骨质疏松性腰椎骨折的相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2012 年 6 月至 2014 年 10 月该院骨伤科收治的 100 例绝经后妇女的临床资料, 并将其分为绝经后 OP 腰椎骨折患者(观察组)和绝经后 OP 腰椎无骨折患者(对照组), 每组 50 例。观察组因 OP 合并腰椎压缩性骨折入院, 平均年龄(64.48±4.88)岁; 对照组因 OP 入院, 平均年龄(63.12±4.08)岁。观察组与对照组年龄、身高、体质量、BMI 之间差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。所选对象均自然绝经, 入院后给予卧床休息, 对症处理。所有患者无心、脑血管系统等严重原发性疾病, 无糖尿病、甲状腺腺

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373655); 广东省省级科技计划项目(2013B021800226)。 作者简介: 霍少川(1985-), 在读博士, 主要从事原发性骨质疏松疾病基础与临床方面研究。 △ 通信作者, E-mail: hipman@163.com。

功能亢进、类风湿性关节炎等代谢性疾病,无腰椎手术或卵巢摘除手术史。骨折患者均为新鲜骨折(<2 周),排除车祸、高处跌落等严重创伤导致的腰椎压缩性骨折患者。

表 1 两组一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	BMI(kg/m ²)
观察组	50	64.48±4.88	157.48±3.67	59.98±6.54	24.19±2.58
对照组	50	63.12±4.08	156.82±2.86	57.98±5.49	23.56±2.03
t		1.512	1.003	1.657	1.348
P		0.134	0.318	0.101	0.181

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 采用 QDR4500 c/w 双能 X 射线骨密度检测仪(HOLOGIC 公司,美国)对患者髌部、腰椎进行测量,参照 WHO 在 1998 发布的 OP 诊断标准,绝经后妇女 T 值小于或等于 -2.5 SD 为绝经后 OP。所有患者均自然绝经,骨密度降低程度符合 OP 诊断标准,入院腰椎 X 射线提示腰椎压缩性骨折为绝经后骨质疏松性腰椎骨折。

1.2.2 双能 X 射线骨密度检测 采用双能 X 射线骨密度检测仪测定髌部、腰椎骨密度,取平均值。

1.2.3 骨代谢生化指标检测 所有研究对象清晨空腹抽取静脉血,应用邻甲酚酞络合酮法测定骨代谢生化标志物 I 型前胶原氨基端前肽(procollagen type I N-terminal propeptide, P1NP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β isomer of the C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX)、骨钙素 N 端中

分子(N-MID osteocalcin, N-MID)、25-羟基维生素 D(25-hydroxy vitamin D, 25-(OH) VitD),试剂盒由中国中生北控生物科技有限公司提供(批号:140451),检测仪器为美国罗氏公司生产的 Cobas e601 酶标仪。应用速率法检测血清 Ca²⁺,试剂盒由中国中生北控生物科技有限公司提供(批号:140611),检测仪器为美国罗氏公司生产的 Cobas 8000 酶标仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件建立数据库并进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,采用二分类 Logistic 回归进行相关分析,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨密度比较 观察组与对照组腰椎、髌部骨密度之间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组骨密度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	髌部骨密度(g/cm ²)	腰椎骨密度(g/cm ²)
观察组	50	0.59±0.04	0.68±0.06
对照组	50	0.60±0.04	0.70±0.07
t		1.717	1.514
P		0.089	0.133

2.2 骨代谢生化指标比较 观察组与对照组血清 P1NP、 β -CTX、25-(OH) VitD 之间的差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 N-MID 和 Ca²⁺ 水平的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组骨代谢生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	P1NP(ng/mL)	β -CTX(ng/mL)	N-MID(ng/mL)	25-(OH) VitD(ng/mL)	Ca ²⁺ (mmol/L)
观察组	50	65.93±21.59	0.69±0.28	21.18±6.21	20.38±6.20	2.28±0.09
对照组	50	46.27±15.86	0.56±0.26	19.98±3.72	26.68±7.19	2.30±0.10
t		-5.192	-2.451	-1.168	4.693	1.390
P		0.000	0.016	0.245	0.000	0.168

2.3 骨代谢生化指标与绝经后骨质疏松性腰椎骨折相关性分析 代入二分类 Logistic 回归进行相关分析,绝经后骨质疏松性腰椎骨折与血清 P1NP 呈正相关($P < 0.05$),25-(OH) VitD 呈负相关($P < 0.05$), β -CTX 无相关性($P > 0.05$),见表 4。

表 4 骨代谢生化指标与绝经后骨质疏松性腰椎骨折相关性分析

变量	P1NP	β -CTX	25-(OH) VitD
B	0.054	0.711	-0.130
P	0.001	0.452	0.001

3 讨论

骨质疏松性骨折指原发性 OP 导致骨密度和骨质量下降,骨强度减低,受到轻微暴力即可发生的骨折,是 OP 最严重的后果^[4]。骨质疏松的诊断以骨密度为基础,因年龄和临床中其他一些影响因素的原因,骨密度预测骨折绝对风险可能有所不同^[5]。调整潜在混杂因素(如移动状况)后,骨折的优势比不改变,调整骨密度后,骨折优势比稍微降低^[6]。优势比并不能很

好地运用于临床决策,因为骨折风险随着年龄改变可能降低或保持稳定性。骨代谢生化指标能作为骨形成率或骨吸收率的替代标志物,相对于骨密度和临床骨折风险因素具有额外的价值,其血清浓度反应骨重塑活性^[7]。骨代谢生化标志物作为评估骨折风险的参数具有重要意义^[8-10]。李新萍等^[11]研究发现,椎体骨折后 1 周内 P1NP 上升与血磷、25-(OH) VitD、患者年龄呈直线相关关系。本研究发现绝经后骨质疏松性腰椎骨折患者与无骨折患者腰椎、髌部骨密度之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),但是腰椎骨密度高于髌部,可能是腰椎退行性病后骨质增生所致。同时,本研究认为采用骨代谢标志物预测骨折风险的准确性和骨折的时间具有关系,因此研究对象均选择新鲜腰椎压缩性骨折患者。

在形成纤维时,P1NP 与 I 型胶原分子等比例释放入血,血清 P1NP 水平反应血清 I 型胶原的含量,血清 P1NP 水平升高提示 I 型胶原的合成速率加快,骨转换活跃^[12-13]。 β -CTX 是 I 型胶原降解的特异性产物,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^[14-15]。楼慧玲等^[16]研究发现,在骨密度水平相近的老年 OP 患者中,To-

tal-P1NP、 β -CTX 的增高及 25-羟基维生素 D₃ [25-(OH) VitD₃] 的降低有可能独立预示髌部脆性骨折的风险增高。Mohamed 等^[17] 研究发现, 骨折风险仅与尿 CTX 的增加有关, 与血清 P1NP、 β -CTX 无相关性。可见, 骨代谢生化指标预测骨质疏松骨折尚存在争议。本研究结果显示, 绝经后骨质疏松腰椎骨折患者与非骨折患者血清 P1NP、 β -CTX 具有明显差异, 其中血清 P1NP 与绝经后骨质疏松腰椎骨折具有相关性, β -CTX 无相关性。

N-MID 是一种由成骨细胞合成的结构蛋白, 经过翻译后加工生成羧化骨钙素而参与骨骼发育^[18]。钙是整个生命期骨塑建和重建过程中骨质形成期所必需的元素, 支持骨组织的发育和形成, 人体 99% 的钙以羟磷灰石结晶的形式存在骨骼中而发挥钙库作用^[19-20]。维生素 D 的主要作用是促进肠钙吸收, 提高血钙浓度, 促进骨骼矿化^[20]。本研究结果显示绝经后骨质疏松腰椎骨折患者与非骨折患者血清 25-(OH) VitD 水平具有明显差异, 血清 N-MID、Ca²⁺ 水平无差异, 绝经后骨质疏松腰椎骨折与血清 25-(OH) VitD 具有相关性。虽然绝经后骨质疏松腰椎骨折患者在骨转换方面有所不同, 但是骨钙含量无明显改变, 抗骨质疏松治疗仍然有足够的钙为骨折的愈合提供基质。血清 25-(OH) VitD 水平受很多因素影响, 如日照减少、皮肤老化、户外活动缺乏、胃肠道消化吸收功能减弱等^[20], 本研究结果显示其与绝经后骨质疏松性腰椎骨折具有相关性。

绝经后 OP 是高转换率的骨代谢性疾病, 骨密度预测 OP 骨折风险具有一定局限性, 骨代谢生化指标能较好地预测骨质疏松骨折的发生。因此, 在临床中, 对骨代谢生化指标高表达的 OP 患者应加强监管, 合理宣教, 减少骨折的发生。

参考文献

- [1] 俞海燕, 唐伟, 王尧. 骨质疏松性骨折风险预测方法的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(3): 372-375.
- [2] Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction[J]. J Br Menopause Soc, 2003, 9(1): 10-15.
- [3] Vasikaran SD, Chubb SA. The use of biochemical markers of bone turnover in the clinical management of primary and secondary osteoporosis[J]. Endocrine, 2016, 52(2): 222-225.
- [4] 中华医学会骨科学分会. 骨质疏松骨折诊疗指南[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2009, 8(5): 287-291.
- [5] Weaver AA, Beavers KM, Hightower RC, et al. Lumbar bone mineral density phantomless computed tomography measurements and correlation with age and fracture incidence [J]. Traffic Inj Prev, 2015, 16 Suppl 2: S153-160.
- [6] Garner P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring[J]. Mol Diagn Ther, 2008, 12(3): 157-170.
- [7] Levine MA. Biochemical markers of bone metabolism: application to understanding bone remodeling in children and adolescents[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003, 16 Suppl 3: S661-672.
- [8] Iki M, Akiba T, Matsumoto T, et al. Reference database of biochemical markers of bone turnover for the Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study [J]. Osteoporos Int, 2004, 15(12): 981-991.
- [9] Shiga T, Tsuji Y, Fujioka M, et al. Risk factors for hip fracture in Japanese elderly women with osteoporosis: applicability of biochemical markers in bone turnover [J]. Geriatr Gerontol Int, 2009, 9(1): 69-74.
- [10] Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis [J]. Osteoporos Intern, 2008, 19(12): 1683-1704.
- [11] 李新萍, 刘晓艳, 范斌, 等. 原发性骨质疏松患者椎体压缩性骨折后骨转换生化标志物的早期变化[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(4): 305-311.
- [12] 张瑶, 张维丽, 马威, 等. 补肾健脾汤对去卵巢骨质疏松模型大鼠骨代谢指标的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 864-867.
- [13] Kregge JH, Lane NE, Harris JM, et al. P1NP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2014, 6(5): 128-132.
- [14] 阙文君, 冯正平. 骨转换生化标志物的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(5): 575-579.
- [15] Herrmann M, Seibel MJ, Seibel M. The amino- and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review[J]. Clin Chim Acta, 2008, 393(2): 57-75.
- [16] 楼慧玲, 彭程, 陈巧聪. 三种骨代谢标志物的测定在老年骨质疏松症患者髌部脆性骨折中的临床价值[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(9): 1346-1349.
- [17] Mohamed Y, Haifa H, Datel O, et al. The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk [J]. Tunis Med, 2014, 92(5): 304-310.
- [18] 王兮, 郑明慈. 骨钙素与骨质疏松[J]. 华夏医学, 2007, 20(6): 1430-1431.
- [19] 翁泽斌, 颜翠萍, 吴育, 等. 盐制对杜仲治疗去卵巢大鼠骨质疏松症影响的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(12): 1457-1463.
- [20] 黄琪仁. 钙、维生素 D 与原发骨质疏松症[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(5): 336-340.

(收稿日期: 2016-07-18 修回日期: 2016-08-17)