

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.013

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210722.1329.004.html\(2021-07-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210722.1329.004.html(2021-07-23))

绝经后骨质疏松症骨转换标志物的变化情况分析*

张双江,冯飞,王开玉,孙海波,包利,贾璞,单建林,唐海[△]

(首都医科大学附属北京友谊医院骨科,北京 100050)

[摘要] **目的** 分析绝经后骨质疏松症(PMO)骨转换标志物变化情况,选择较合适的检测指标,为早期防治 PMO 提供帮助。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 1 月该院骨科 50~70 岁 69 例绝经后女性资料,根据双能 X 线骨密度仪检查患者腰椎和股骨近端骨密度的结果,分为 PMO 组(44 例)和骨质正常组(25 例)。记录患者年龄、身高、体重及既往病史等,采用化学发光免疫分析仪检测并比较两组 25 羟维生素 D3[25(OH)D3]、骨钙素(OC)和甲状旁腺素(PTH)。分析绝经后女性骨转换标志物与骨密度相关性。**结果** 两组腰椎、股骨颈骨密度比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与骨质正常组比较,PMO 组 25(OH)D3 水平更低[(22.57±10.48)ng/mL vs. (16.46±7.93)ng/mL],PTH 水平更高[(35.89±13.71)mmol/L vs. (44.75±16.76)mmol/L],差异有统计学意义($P<0.05$)。25(OH)D3 与腰椎骨密度呈正相关($P<0.05$)。**结论** 25(OH)D3 和 PTH 水平监测对 PMO 防治有价值。

[关键词] 绝经后骨质疏松症;25 羟维生素 D3;骨钙素;甲状旁腺素;骨密度;相关性**[中图法分类号]** R446.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3123-04

Analysis of changes in bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis*

ZHANG Shuangjiang, FENG Fei, WANG Kaiyu, SUN Haibo,

BAO Li, JIA Pu, SHAN Jianlin, TANG Hai[△]

(Department of Orthopedics, Beijing Friendship Hospital, Capital

Medical University, Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the changes of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis (PMO), choose appropriate detection indexes and provide help for the early prevention and treatment of PMO. **Methods** Retrospectively analyzed the data of 69 postmenopausal women aged 50 to 70 in hospital from January 2018 to January 2020. According to the results of the dual-energy X-ray bone densitometer to check bone mineral density of the lumbar spine and proximal femur, the patients were divided into the PMO group (44 cases) and the normal group (25 cases). Recorded their age, height, weight and past medical history, used chemiluminescence immunoassay to detect and compare 25 hydroxyvitamin D3 [25(OH)D3], osteocalcin (OC), parathyroid hormone (PTH). Analyzed the correlation between bone turnover markers and bone mineral density in postmenopausal women. **Results** There was statistically significant difference in bone mineral density of the lumbar spine and femoral neck between the two groups ($P<0.05$). Compared with the normal group, the level of 25(OH)D3 in the PMO group was lower [(22.57±10.48)ng/mL vs. (16.46±7.93)ng/mL], while the level of PTH was higher [(35.89±13.71)mmol/L vs. (44.75±16.76)mmol/L], the difference was statistically significant ($P<0.05$). 25(OH)D3 was positively correlated with lumbar bone mineral density ($P<0.05$). **Conclusion** 25(OH)D3 and PTH level monitoring is valuable for PMO prevention.

[Key words] postmenopausal osteoporosis; 25-hydroxyvitamin D3; osteocalcin; parathyroid hormone; bone mineral density; correlation

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量降低,骨组织微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折

为特征的最常见的全身性骨病^[1]。通常 OP 早期诊断和治疗不及时,直至后期骨密度下降到一定程度出现

* 基金项目:北京市科技计划-首都市民健康项目培育(Z141100002114021)。作者简介:张双江(1986-),住院医师,硕士,主要从事骨科相关疾病的诊治研究。[△] 通信作者,E-mail:tanghai@ccmu.edu.cn。

骨折才发现,严重影响患者的健康和生活质量,并给个人和社会带来巨大经济负担^[2]。而绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMO)是原发性 OP 的一种主要类型。骨转换标志物可反映成骨细胞和破骨细胞的代谢活性,反映骨代谢情况。检测骨转换标志物可动态观察骨骼变化,对早期临床诊断具有重要价值^[3]。一些研究证实,骨转换标志物可用于预测骨折和监测抗骨质疏松药物的疗效^[4-5]。但骨转换标志物包含较多生化指标^[3],选择较合适的检测指标早期发现 OP 意义重大。本研究比较 PMO 与绝经后骨质正常的患者,分析 25 羟维生素 D3[25(OH)D3]、骨钙素(osteocalcin, OC)、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)在 PMO 中的变化情况,从而选择较合适的检测指标,为早期防治 PMO 提供帮助,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 1 月就诊于本院骨科 69 例绝经后女性资料。纳入标准:(1)年龄 50~70 岁;(2)病例资料完整。排除标准:(1)患有垂体疾病、继发性 OP、子宫及卵巢切除术后、肝肾疾患、肿瘤、甲状腺疾病等其他可能影响骨骼代谢的疾病;(2)长期服用糖皮质激素、避孕药、抗骨质疏松药及任何可能影响骨骼代谢的药物。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准

所有受试者采用双能 X 线骨密度仪(美国 Hologic 公司)测定腰椎 1~4、股骨近端部位(颈、Wards 三角)的骨密度,参照 WHO 推荐的诊断方法:T 值小于或等于 -2.5 SD 为骨质疏松; $>-2.5 \sim -1.0$ SD 为骨量减少; >-1.0 SD 为正常骨量。所有受试者骨密度均由同一技术员测量。根据骨密度是否正常分为 PMO 组和骨质正常组。

1.2.2 骨转换标志物检测

所有受试者采集晨起空腹静脉血 3.5 mL,离心分离血清,-80 °C 冰冻保存待检。采用化学发光免疫分析仪及其试剂盒(罗氏公司,瑞士)测定 OC、PTH 和 25(OH)D3。目前普遍认为:血清 25(OH)D3 ≥ 30 ng/mL 为维生素 D 充足,20~<30 ng/mL 为维生素 D 不足,10~<20 ng/mL 为维生素 D 缺乏,<10 ng/mL 为维生素 D 严重缺乏。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 *t* 检验,采用 Pearson 检验进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组腰椎、股骨颈骨密度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	PMO 组($n=44$)	骨质正常组($n=25$)
年龄(岁)	62.84 \pm 4.48	63.16 \pm 3.70
BMI(kg/m ²)	25.68 \pm 3.90	27.59 \pm 5.16
腰椎骨密度(g/cm ²)	0.70 \pm 0.09	1.05 \pm 0.14 ^a
股骨颈骨密度(g/cm ²)	0.50 \pm 0.16	0.86 \pm 0.11 ^a

^a: $P < 0.05$,与 PMO 组比较。

2.2 两组骨转换标志物比较

两组 25(OH)D3 和 PTH 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PMO 组属于维生素 D 缺乏,骨质正常组属于维生素 D 不足;但 PMO 组有 4 例(9.09%)血清 25(OH)D3 充足,骨质正常组有 5 例(20.00%)充足,见表 2、图 1、2。

表 2 两组骨转换标志物比较($\bar{x} \pm s$)

项目	PMO 组($n=44$)	骨质正常组($n=25$)
25(OH)D3(ng/mL)	16.46 \pm 7.93	22.57 \pm 10.48 ^a
OC(ng/mL)	17.53 \pm 6.97	15.59 \pm 4.26
PTH(mmol/L)	44.75 \pm 16.76	35.89 \pm 13.71 ^a

^a: $P < 0.05$,与 PMO 比较。

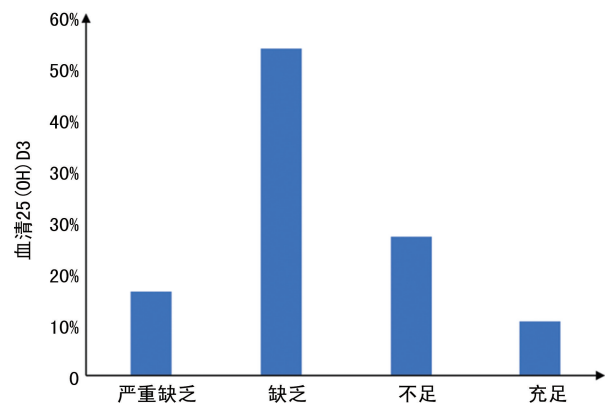


图 1 PMO 组血清 25(OH)D3 分布

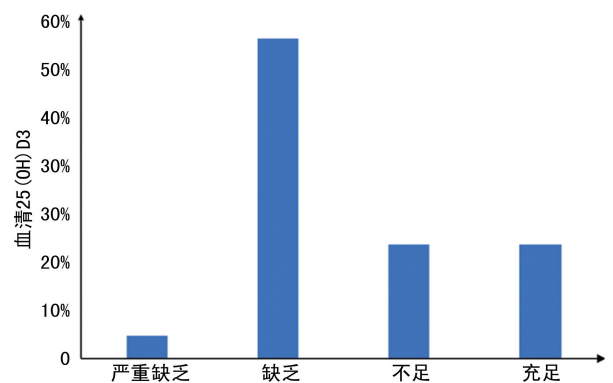


图 2 骨质正常组血清 25(OH)D3 分布

2.3 骨转换标志物与骨密度相关性分析

BMI 与腰椎、股骨颈骨密度呈正相关,25(OH)

D3 与腰椎骨密度呈正相关($P < 0.05$),见表 3、4。

表 3 骨转换标志物与腰椎骨密度相关性分析

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.028	0.819
BMI	0.337	0.005
25(OH)D3	0.250	0.038
OC	-0.033	0.788
PTH	-0.161	0.187

表 4 骨转换标志物与股骨颈骨密度相关性分析

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.019	0.879
BMI	0.379	0.001
25(OH)D3	0.116	0.344
OC	-0.088	0.471
PTH	-0.225	0.063

3 讨论

骨密度是诊断 OP 的金标准,但骨密度仅能反映骨强度不能反映骨代谢。骨转换标志物是成骨细胞和破骨细胞的代谢产物,可反映骨代谢情况^[6]。在 OP 前期骨强度没有明显变化时,骨转换标志物已发生变化,早期化验骨转换标志物可尽早发现 OP。在一些国外 OP 诊治指南中,建议使用骨转换标志物^[7-8]。骨转换标志物包括较多骨代谢生化指标,如 OC、血清碱性磷酸酶和尿吡啶啉等。在这众多生化指标中选择能较好反映骨代谢且与骨密度相关性较好的检测项目,有利于早发现、早治疗,避免严重后果发生。

维生素 D3 是钙磷代谢调节的主要激素。25(OH)D3 能促进钙和磷的吸收,升高血钙水平,且 25(OH)D3 在骨组织中直接作用于骨的矿物质代谢,促进骨基质形成及类骨质矿化,增加骨密度^[9]。本研究发现 PMO 较骨质正常绝经女性 25(OH)D3 水平明显降低,25(OH)D3 水平与骨密度存在正相关关系。本研究中 PMO 组 25(OH)D3 平均为 6.46 ng/mL,属于维生素 D 缺乏,骨质正常组 25(OH)D3 平均为 22.57 ng/mL,属于维生素 D 不足。有研究调查显示维生素 D 不足的状况普遍存在,绝经后女性普遍存在维生素 D 缺乏^[10]。还有研究发现,在绝经后女性中,25(OH)D3 减少会增加骨质疏松骨折风险^[11]。PLANTE 等^[12]报道,为了维持绝经后女性骨的正常功能,25(OH)D3 水平不能低于 20 ng/mL。骨质疏松诊疗指南推荐维生素 D 用于 OP 防治时,剂量为 800~1 200 IU/d^[1]。建议早期检测绝经后女性 25(OH)D3 水平,及时发现和治疗维生素 D 不足,减少骨质疏松骨折发生。

一些研究发现 PMO 的 OC 水平高于骨质正常者^[13]。本研究结果显示,PMO 与骨质正常人群 OC 无差异。2019 年的关于 PMO 中 OC 变化的 meta 分析发现,PMO 与健康对照组比较,OC 无明显差异^[9],证实了本研究结论。OC 是骨转换标志物一种骨形成标志物主要反映骨形成情况^[14]。绝经后女性体内雌激素减少,雌激素对破骨细胞的抑制作用减弱,破骨细胞活动增强引起骨质疏松^[15],所以 OC 不能反映 PMO 的骨质代谢情况。

PTH 也是调节血钙和血磷的主要激素之一,可升高血钙、降低血磷,其对成骨细胞和破骨细胞的分化、成熟、凋亡发挥重要作用^[16]。因此,PTH 对骨形成和骨吸收具有双重效应,持续大剂量 PTH 可促进骨吸收,间歇性小剂量 PTH 会促进骨形成^[17]。在临床中 PTH 可治疗骨质疏松,也是唯一促进骨形成的药物,可减少椎体及非椎体骨折的发生^[18]。本研究结果发现,PMO 中血清 PTH 水平较骨质正常升高,考虑是绝经后雌激素减少,影响钙磷水平,进而反馈引起 PTH 升高。有研究认为可将 PTH 作为诊断 OP 的基本检测项目^[19],利于早期发现 OP。

综上所述,PMO 与骨质正常相比,25(OH)D3 和 PTH 变化明显,通过化验 25(OH)D3 和 PTH 可尽早预警 PMO。绝经后女性常见维生素 D 缺乏,应尽早检测 25(OH)D3,及时补充维生素 D,尽早减少 PMO 危险因素,避免或减缓 PMO 的发生。

参考文献

- [1] 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(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-436.
- [2] SI L, WINZENBERG T M, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China:2010—2050[J]. Osteoporos Int, 2015,26(7):1929-1937.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.骨代谢生化标志物临床应用指南[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2015,8(4):283-293.
- [4] TIAN A, MA J, FENG K, et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1):68.
- [5] DIEZ-PEREZ A, NAYLOR K E, ABRAHAMSEN B, et al. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(3):767-774.
- [6] 徐献明, 邓忠良. 骨转换的生化指标应用进展

- [J]. 重庆医学, 2012, 41(15): 1502-1504.
- [7] COMPSTON J, COOPER A, COOPER C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. Arch Osteoporos, 2017, 12(1): 43.
- [8] KANIS J A, COOPER C, RIZZOLI R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. Osteoporos Int, 2019, 30(1): 3-44.
- [9] LIU Z Y, CHEN R Q, JIANG Y T et al. A meta-analysis of serum osteocalcin level in postmenopausal osteoporotic women compared to controls [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20(1): 532.
- [10] NING Z, SONG S, MIAO L, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in urban health checkup population [J]. Clin Nutr, 2016, 35(4): 859-863.
- [11] LOOKER A C. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U. S. Adults [J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(5): 997-1006.
- [12] PLANTE L, VEILLEUX L N, GLORIEUX F H, et al. Effect of high-dose vitamin D supplementation on bone density in youth with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled trial [J]. Bone, 2016, 86: 36-42.
- [13] BOYACIOGLU O, ORENAY-BOYACIOGLU S, YILDIRIM H, et al. Boron intake, osteocalcin polymorphism and serum level in postmenopausal osteoporosis [J]. J Trace Elem Med Biol, 2018, 48: 52-56.
- [14] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2019) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(10): 1357-1372.
- [15] MARQUES E A, GUDNASON V, LANG T, et al. Association of bone turnover markers with volumetric bone loss, periosteal apposition, and fracture risk in older men and women: the AGES-Reykjavik longitudinal study [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(12): 3485-3494.
- [16] 张萌萌. 甲状旁腺素的生物学研究与成骨作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(12): 1648-1651.
- [17] 孙宇庆, 陈瑜. 甲状旁腺素在骨质疏松症及骨科领域应用的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(4): 476-480.
- [18] 李月, 冯正平. 重组人甲状旁腺素防治骨质疏松的机制 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(4): 358-362.
- [19] 谢海燕. 25-羟基维生素 D₃、骨钙素和甲状旁腺素检测在骨质疏松症诊断中的应用价值 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(7): 101-102.

(收稿日期: 2020-12-11 修回日期: 2021-05-09)

(上接第 3122 页)

- [10] MAO L, CHEN X H, ZHUANG J H, et al. Relationship between β -amyloid protein 1-42, thyroid hormone levels and the risk of cognitive impairment after ischemic stroke [J]. World J Clin Cases, 2020, 8(1): 76-87.
- [11] FARBOOD Y, SHABANI S, SARKAKI A, et al. Peripheral and central administration of T3 improved the histological changes, memory and the dentate gyrus electrophysiological activity in an animal model of Alzheimer's disease [J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3): 693-701.
- [12] CHEN Y, TIAN Z, LIANG Z, et al. Brain gene expression of a sporadic (icv-STZ Mouse) and a familial mouse model (3xTg-AD mouse) of Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51432.
- [13] WAJNER S M, GOEMANN I M, BUENO A L, et al. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells [J]. J Clin Invest, 2011, 121(5): 1834-1845.
- [14] CHEN H, WU Y, HUANG G, et al. Low Triiodothyronine syndrome is associated with cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke: a prospective cohort study [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2018, 26(12): 1222-1230.
- [15] CHEN X L, DUAN L H, HAN Y F, et al. Predictors for vascular cognitive impairment in stroke patients [J]. BMC Neurol, 2016, 16: 115.
- [16] NOMOTO S, KINNO R, OCHIAI H, et al. The relationship between thyroid function and cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0214676.

(收稿日期: 2020-12-29 修回日期: 2021-04-11)