

文章编号 1006-8147(2017)06-0534-03

论著

血清 β -crosslaps、Cathe K 水平变化在骨质疏松症诊断中的应用价值

李 菲, 李自军

(郑州市骨科医院检验科, 郑州 450052)

摘要 目的:探讨 β -胶原降解产物(β -crosslaps)、血清组织蛋白酶 K(Cathe K)在骨质疏松诊断中的应用价值。方法:选取接受骨密度检测的受试者 289 例,其中骨量正常者 76 例(骨量正常组),骨量减少者 91 例(骨量减少组),骨质疏松者 122 例(骨质疏松组),检测受试者 β -crosslaps、Cathe K 及骨密度(BMD)。结果:骨质疏松组 β -crosslaps 和 Cathe K 分别为 $(0.97 \pm 0.14) \text{ ng/mL}$ 和 $(35.22 \pm 9.76) \text{ ng/L}$,明显高于骨量正常组和骨量减少组($P < 0.05$);骨质疏松组 BMD 明显低于骨量减少组和骨量正常组($P < 0.05$),骨量减少组 BMD 低于骨量正常组($P < 0.05$);骨量正常组和骨量减少组 β -crosslaps 和 Cathe K 比较差异无统计学意义($P > 0.05$); β -crosslaps、Cathe K 和 BMD 呈负相关($r = -0.344$ 和 -0.301 , $P < 0.05$),而 β -crosslaps 和 Cathe K 之间无相关性($P > 0.05$)。结论:血清 β -crosslaps、Cathe K 在骨质疏松诊断中有一定的价值,其水平与骨密度有相关性。

关键词 β -胶原降解产物;组织蛋白酶 K;骨质疏松症;应用价值

中图分类号 R681

文献标志码 A

Application value of serum β -crosslaps, Cathe K level in diagnosis of osteoporosis

LI Fei, LI Zi-jun

(Department of Clinical Laboratory, Orthopedics Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450052, China)

Abstract Objective: To investigate the application value of collagen degradation products (β -crosslaps), serum cathepsin K (Cathe K) in the diagnosis of osteoporosis. **Methods:** 289 patients who accepted bone mineral density test were selected, among them, 76 cases of normal bone mass (normal bone mass group), 91 cases of bone mass reduction (bone mass reduction group), 122 cases of osteoporosis (osteoporosis group). Subjects β -crosslaps, Cathe K and bone mineral density (BMD) were detected. **Results:** Osteoporosis group β -crosslaps and Cathe K were $(0.97 \pm 0.14) \text{ ng/mL}$ and $(35.22 \pm 9.76) \text{ ng/L}$, significantly higher than the normal bone mass group and osteopenia group ($P < 0.05$). The BMD in the osteoporosis group was significantly lower than that in the bone mass reduction group and the normal bone mass group ($P < 0.05$). The bone mass reduction group BMD was lower than the normal group ($P < 0.05$). The normal bone mass group and bone mass reduction group β -crosslaps and Cathe K had no significant differences ($P > 0.05$). β -crosslaps, Cathe K was negatively correlated with BMD ($r = -0.344$ and -0.301 , $P < 0.05$), but no correlation between β -crosslaps and Cathe K ($P > 0.05$). **Conclusion:** Serum β -crosslaps, Cathe K has certain value in the diagnosis of osteoporosis, and its levels are correlated with bone mineral density.

Key words β collagen degradation products; cathepsin K; osteoporosis; application value

骨质疏松症是临床上较为常见的骨质代谢性疾病,相关研究显示骨质疏松症的发病率可达 135/10 万人以上,且近年来呈现出了明显的上升趋势^[1]。临床上骨质疏松症的发生发展,可导致患者股骨头坏死、腰椎骨折等的发生,增加患者的致残率^[2]。影像学指标可以评估骨密度(BMD)、骨化程度及骨小梁重建等,进而评估骨质疏松症的发生风险,但相关研究显示对于早期骨质疏松症的患者,X 线或者 CT 检查诊断的灵敏度及特异度均不足 65%,且漏诊率较高,可达 25%以上。血清学指标具有检测方便、经济,短期内可反复测量等优势。 β -胶原降解

产物(β -crosslaps)、血清组织蛋白酶 K(Cathe K)是骨质代谢或者反应破骨细胞活性等的重要辅助参考指标,在骨质疏松患者血清中异常表达^[3-5]。本研究通过选取 2014 年 3 月-2016 年 7 月在我院接受骨密度检测的受试者 289 例,探讨了患者血清中 β -crosslaps、Cathe K 的异常表达,并分析了二者与骨质疏松患者骨密度等的相关关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 接受骨密度检测的受试者 289 例,其中骨量正常者 76 例(骨量正常组),骨量减少者 91 例(骨量减少组),骨质疏松者 122 例(骨质疏松组)。纳入标准:(1)检测前未接受过骨质疏松等治疗;(2)年龄 ≥ 50 岁;(3)受试者知情同意并签署同意书。排除标准:(1)合并有肝肾功能不全、心血管

基金项目 河南省科技局项目基金资助(153PKJGG084)

作者简介 李菲(1978-),女,主管检验技师,学士,研究方向:临床检验;E-mail:ab561238985@163.com。

疾病、糖尿病、高血压等疾病;(2)近6个月内服用过影响骨代谢药物或激素药物。

1.2 检测方法 清晨采集空腹静脉血,分离血清后, -20°C 保存待测,采集标本后1周内检测 β -crosslaps、Cathe K,相关指标测定采用电化学发光全自动免疫分析仪(美国雅培 i2000),检测试剂盒购自福建新大陆生物技术有限公司。具体检测方法参照试剂盒说明书,试剂盒内配有质控血清或质控标准品,所有操作严格按照操作说明完成。

1.3 骨质疏松诊断标准 参照 WHO 诊断标准,采用双能 X 线骨密度吸收测定法检测,骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值不足 1 个标准差(以 T 值表示, $T \geq -1.0$) 为正常,降低 1.0~2.4 个标准差($-2.5 < T < -1.0$) 为骨量减少,降低超过 2.5 个标准差($T \leq -2.5$) 为骨质疏松。骨密度的检测部位为:髌关节、腰椎 3~4 关节及膝关节。

1.4 统计学处理 统计分析采用 SPSS19.0 软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用方差分析,两两比较采用 LSD 检验。计数资料比较使用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较 骨量正常组、骨量减少组和骨质疏松组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组受试者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the general data among the 3 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女	年龄/岁	体质指数
骨量正常组	76	21/55	59.91 \pm 3.11	22.16 \pm 2.16
骨量减少组	91	30/61	60.22 \pm 2.08	22.05 \pm 2.09
骨质疏松组	122	39/83	61.03 \pm 6.32	22.24 \pm 2.21
F/χ^2		0.617	2.142	1.246
P		>0.05	>0.05	>0.05

2.2 3 组 β -crosslaps、Cathe K 和 BMD 比较 骨质疏松组 β -crosslaps 和 Cathe K 明显高于骨量正常组和骨量减少组($P < 0.05$);骨质疏松组 BMD 明显低于骨量减少组和骨量正常组($P < 0.05$),骨量减少组 BMD 低于骨量正常组($P < 0.05$);骨量正常组和骨量减少组 β -crosslaps 和 Cathe K 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 相关分析 将受试者 β -crosslaps、Cathe K 和 BMD 进行相关分析,结果显示 β -crosslaps、Cathe K 和 BMD 呈负相关($r = -0.344$ 和 -0.301 , $P < 0.05$),而 β -crosslaps 和 Cathe K 之间无相关性($P > 0.05$)。

表 2 3 组 β -crosslaps、Cathe K 和 BMD 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of β -crosslaps, Cathe K and BMD among 3 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β -crosslaps/ (ng/mL)	Cathe K/ (ng/L)	BMD/(mg/cm ²)
骨量正常组	76	0.60 \pm 0.11	24.61 \pm 6.11	320.21 \pm 34.31
骨量减少组	91	0.61 \pm 0.10	25.10 \pm 7.06	301.43 \pm 44.51*
骨质疏松组	122	0.97 \pm 0.14**	35.22 \pm 9.76**	198.43 \pm 50.21**
F		7.122	21.431	54.866
P		<0.05	<0.05	<0.05

与骨量正常组比较 * $P < 0.05$;与骨量减少组比较 ** $P < 0.05$

3 讨论

骨质疏松是多种原因引起的一组骨病,虽然骨组织有正常的钙化、钙盐与基质比例正常,但单位体积内骨组织量明显减少。髌部、脊椎以及桡骨远端等部位的骨折可以增加局部血管、神经损伤的风险,同时骨折的发生给患者及社会带来了巨大的经济压力。相关生物学指标的波动,可通过促进磷酸盐的沉积、钙盐的络合,参与到骨质的形成过程中,并可抑制破骨细胞对于骨小梁的侵蚀作用^[6-7]。一项汇集了 87 例骨质疏松患者的临床治疗随访资料显示, β -crosslaps、Cathe K 在骨质疏松或者骨质减少的患者中均存在明显的波动或者增加^[8-9],但相关研究仅仅限于流行病学研究,缺乏针对性的临床对比分析研究。

从生化构造或者生理学效能的观察中可以发现, β -crosslaps 是 IV 型胶原纤维分解代谢释放入血的产物,是反应骨质疏松骨质转化或者骨吸收的重要指标, β -crosslaps 的波动较为灵敏,较少的骨质分解或者骨小梁破坏导致的相关胶原纤维或者成纤维成分的释放,均可以促进 β -crosslaps 的表达上升^[10];Cathe K 是骨盐沉积、骨质钙化的重要指标,Cathe K 的表达上升可以通过诱导蛋白酶 K 的激活,进而促进钙磷代谢的平衡,促进饱和的矿物盐的沉积或者骨小梁的重建,Cathe K 的缺乏可以导致患者骨软化症、骨质疏松或者骨脆性的增加^[11-13]。已有的国内外相关文献报道了血清中 β -crosslaps 等在青年人群骨质疏松患者局部骨质中的异常表达,认为其可以促进骨质疏松病情进展,但血清学水平的研究较少。

本研究发现,两组患者的性别、年龄等一般性临床资料并无统计学差异,排除了基础性特征对于研究结论的影响,体现了本次研究的科学性。BMD 是评估骨质代谢、骨盐沉积的重要指标,骨质疏松组患者的 BMD 指标低于骨量减少组,而骨量减少组患者的 BMD 指标同样低于正常对照组,差异具

有统计学意义,表明在骨质疏松组患者中,骨质分解代谢、骨密度的下降较为明显,同时骨转化过程中破骨细胞的活性明显增强,而成骨细胞活性明显减弱。李国新等^[14-15]通过回顾性收集分析了 82 例样本量的临床资料,发现在骨质疏松组患者中,BMD 可平均下降 25%以上,这与本研究的结论较为一致。 β -crosslaps、Cathe K 可以通过修饰半胱氨酸羧基末端的磷酸结构,进而影响到骨碱性磷酸酶活性或者 I 型胶原纤维 C 端多肽的沉积,进而参与到骨质疏松的发生发展过程中,本研究发现,在骨质疏松患者血清中, β -crosslaps、Cathe K 的表达均明显上升,差异具有统计学意义,提示 β -crosslaps、Cathe K 可能参与到了骨质疏松的发生过程中,从机制上考虑, β -crosslaps、Cathe K 影响到骨质疏松发生的原因可能与下列机制有关:(1) β -crosslaps、Cathe K 可提高骨转换速率,骨转换加速高度提示骨丢失的可能;(2) β -crosslaps、Cathe K 可以影响到 I 型胶原纤维的结构,进而增加骨膜、骨小梁及骨皮质等部分的脆性,促进骨质分解代谢,降低骨密度。

综上所述,血清 β -crosslaps、Cathe K 在骨质疏松诊断中有一定的价值,其水平与骨密度有相关性。但本研究对于 β -crosslaps、Cathe K 诊断骨质疏松的灵敏度或者特异度的研究不足,同时对于 β -crosslaps 等在骨小梁或者骨质代谢障碍过程中的影响机制研究不足。

参考文献:

- [1] Inage K, Orita S, Yamauchi K, et al. Erratum: correction of figures. The time course changes in bone metabolic markers after administering the anti-receptor activator of nuclear factor- κ B ligand antibody and drug compliance among patients with osteoporosis[J]. Asian Spine J, 2015,9(6):999
- [2] Liang D, Ren H, Qiu T, et al. Extracts from plastrum testudinis reverse glucocorticoid-induced spinal osteoporosis of rats via targeting osteoblastic and osteoclastic markers[J]. Biomed Pharmacother, 2016,82:151
- [3] 史晓林,梁博程,姚建亮,等. 基于 TMT 标记联合 LC-ESI-MS/MS 技术筛选绝经后骨质疏松症的血清分子标志物研究[J]. 中华骨科杂志, 2015,35(10):1004
- [4] 李新萍,李晓玉,范斌,等. 老年患者椎体脆性压缩性骨折、爆裂性骨折、多发性骨折骨转换生化标志物的早期变化[J]. 中国老年学杂志, 2016,25(12):3000
- [5] 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髋部脆性骨折中的临床价值[J]. 南方医科大学学报, 2012, 22(9):1346
- [6] 及金宝,林兴喜,朱翔蓉,等. 骨代谢标志物对社区绝经后骨质疏松症患者发生髋部骨质疏松及骨折的评估作用[J]. 中国全科医学, 2016,32(14):1625
- [7] 范光磊,薄静莉,陈杰敏,等. 骨转换生化标志物与老年 2 型糖尿病患者并发骨质疏松的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(8):657
- [8] Cho S W. New biological markers of bone metabolism in osteoporosis treatment[J]. Endocrinol Metab, 2016,31(3):400
- [9] Sánchez A, Brun L R, Salerni H, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and markers of bone turnover among postmenopausal women with osteoporosis[J]. J Osteoporos, 2016, 2016: 8738959
- [10] 赵和平. P1N P、 β -Crosslaps 与绝经老年女性骨质疏松相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2014,25(7):865
- [11] 刘菊,梅群超,罗娜,等. 老年女性骨质疏松症患者血清骨标志物和 E₂ 含量的变化及临床意义[J]. 实用老年医学, 2012,32(6): 470
- [12] 田广,陈雪萍,康朝胜. 3~6 岁儿童血浆 β -胶原特殊序列和 N 端中段骨钙素变化规律探讨[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015,22(1):25
- [13] 帕力达·阿不力孜,艾克拜·艾合麦提,周晓辉,等. 新疆老年男性骨转化生化标志物及性激素与骨质疏松症的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016,25(10):1241
- [14] 李国新,袁忠治,温健,等. 椎体骨质疏松骨折患者骨转换生化标志物的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015,32(11):1357
- [15] 施鸣,范璐,陈新. 骨代谢标志物与骨质疏松的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2012,25(6):351

(2017-02-06 收稿)