

骨代谢标志物检测在类风湿性关节炎患者继发骨质疏松症中的意义

吴松 阎璠 袁万博 王昌富 李俊立

作者单位: 434020 荆州市, 荆州市中心医院检验医学部

通讯作者: 李俊立, E-mail: 545215931@qq.com

【摘要】 目的 探讨骨代谢标志物总 I 型胶原氨基端延长肽 (total N-terminal propeptide of type I procollagen, TPINP)、 β -胶原降解产物 (β -collagen specific sequences, β -CTx) 和骨钙素 N 端中分子 (N-terminal-midfragment of osteocalcin, N-MID) 片段检测在类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 继发骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 中的意义。方法 采用双能 X 线吸收法测定 70 例 RA 患者和 60 例正常对照者股骨和腰椎部位骨密度 (bone mineral density, BMD), 所有受试者均采用电化学发光免疫法测定血清 TPINP、 β -CTx 和 N-MID 的浓度。比较两组间 OP 发生率、三项骨代谢标志物浓度的差异以及 RA 患者组中 RA 并非 OP 组与 RA 并 OP 组之间骨代谢标志物浓度的差异。结果 RA 患者 OP 发生率 (37.1%) 高于对照组 (11.7%), 且差异具有统计学意义 ($\chi^2=11.07, P<0.05$)。RA 患者中 TPINP 明显低于对照组 ($t=2.47, P<0.05$); N-MID 也明显低于对照组 ($t=5.26, P<0.05$), 而 β -CTx 则明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($t=2.83, P<0.05$)。TPINP 和 N-MID 在 RA 并非 OP 组与 RA 并 OP 组之间差异均无统计学意义 ($t=0.69, t=0.58, P$ 均 >0.05), 而 β -CTx 在两组间差异有统计学意义 ($t=3.09, P<0.05$)。结论 血清骨代谢标志物检测在 RA 和 RA 继发 OP 的诊断和治疗中具有重要的临床意义。

【关键词】 总 I 型胶原氨基端延长肽; β -胶原降解产物; 骨钙素 N 端中分子; 类风湿性关节炎; 骨质疏松症

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.004

Evaluation of bone turnover markers in rheumatoid arthritis patients with osteoporosis

WU Song, YUAN Fan, YUAN Wan-bo, et al. Department of Clinical Laboratory, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the incidence of osteoporosis (OP) in rheumatoid arthritis (RA) patients by monitoring total N-terminal propeptide of type I procollagen (TPINP), β -collagen specific sequences (β -CTx) and N-terminal-midfragment of osteocalcin (N-MID) in serum. **Methods** Bone mineral density (BMD) of 70 cases of RA inpatients and 60 cases of volunteers were measured by dual-energy X-ray absorptionmetry. The serum TPINP, β -CTx and N-MID were measured by electrochemiluminescence immunoassay. The incidence of OP, bone turnover markers in RA patients and volunteers, bone turnover markers in the RA patients with or without OP were evaluated. **Results** The incidence of OP in RA patients group was significantly higher than that of control group, and difference had statistical significance ($\chi^2=11.07, P<0.05$). Compared with control group, the levels of TPINP and N-MID in RA patients were obviously decreased, but the level of β -CTx was dramatically increased and the differences all had statistical significance (P all <0.05). There was no statistical significance in the differences for TPINP and N-MID between RA patients with OP and without OP ($t=0.69, t=0.58, P$ all >0.05), except β -CTx ($t=3.09, P<0.05$). **Conclusion** The measurement of the serum TPINP, β -CTx and N-MID levels are helpful for evaluating the incidence of OP in RA patients.

【Key words】 Total N-terminal propeptide of type I procollagen; β -collagen specific sequences; N-terminal-midfragment of osteocalcin; Rheumatoid arthritis; Osteoporosis

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种病因不明的, 以对称性慢性进行性关节软骨和骨的

损害为特征的全身性自身免疫性疾病。RA 患者在疾病的发展和治疗中由于骨质的丢失容易继发骨质

疏松(osteoporosis, OP)。根据报道^[1]RA 患者 OP 的发生率约是正常人的两倍。临床上诊断 OP 常采用骨密度(bone mineral density, BMD)检测,但单纯的 BMD 测定并不能及时动态的反映患者的骨代谢状况。骨代谢标志物可以评价骨代谢的情况,并预测骨折的发生,可作为 BMD 检测的重要补充手段。因此本文通过检测 70 例 RA 患者血清中总 I 型胶原氨基端延长肽(total N-terminal propeptide of type I procollagen, TPINP)、β-胶原降解产物(β-collagen specific sequences, β-CTX)和骨钙素 N 端中分子(N-terminal-midfragment of osteocalcin, N-MID)三种骨代谢标志物水平,旨在验证其在诊断 RA 及 RA 继发 OP 中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2013 年 1 月至 2013 年 12 月我院风湿科确诊的 RA 患者 70 例,其中男 19 例,女 51 例,年龄 19~75 岁。患者均符合美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR) 1987 年诊断标准^[2],并均无长期服用雌激素、雄激素、抗凝剂及影响骨代谢的药物史;排除合并其他结缔组织病及自身免疫性疾病、内分泌系统疾病、恶性肿瘤、发病前曾诊断原发性 OP 患者。根据 BMD 测定结果将其分为两组:RA 并 OP 组、RA 并非 OP 组。同时选择我院门诊健康体检者 60 例为对照组,其中男 27 例,女 33 例,年龄 20~75 岁。

1.2 OP 判断标准 参照文献^[3]中中国人 OP 建议诊断标准,如有 1 个或以上部位 BMD 值低于正常同性别峰值 1.0 个标准差则诊断为骨量减少,低于正常同性别峰值 2.5 个标准差则诊断为 OP。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 TPINP、β-CTX 和 N-MID 均采用

Roche Cobase 601 电化学发光分析仪检测,检测前通过了配套定标液定标及质量控制。BMD 采用 GK99-UNIGAMMA X-RAY PLUS 全身双能 X 线骨密度仪检测。

1.3.2 样本采集 抽取受试者静脉血 3~5 ml 于分离胶试管中,以离心半径 10 cm,3000 r/min 离心 10 min,取血清上机检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件,计数资料比较使用卡方检验;计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 患者与对照组 BMD 的检测结果比较 根据 BMD 测定结果,70 例 RA 患者中骨量正常 15 例、骨量减少 29 例、OP 26 例,OP 发生率为 37.1%(26/70);60 例对照组中骨量正常 32 例、骨量减少 21 例、OP 7 例,OP 发生率为 11.7%(7/60)。两组间 OP 发生率比较,差异具有统计学意义($\chi^2 = 11.07, P < 0.05$)。

2.2 RA 组与对照组骨代谢标志物检测结果比较 RA 患者血清中,TPINP 及 N-MID 检测结果均低于对照组,且差异均有统计学意义($t = 2.47, t = 5.26, P$ 均 < 0.05);β-CTX 检测结果高于对照组,差异亦具有统计学意义($t = 2.83, P < 0.05$),见表 1。

2.3 RA 患者组内骨代谢指标检测结果的比较 RA 并 OP 组中 β-CTX 检测结果明显高于 RA 并非 OP 组,且差异有统计学意义($t = 3.09, P < 0.05$);两组间 TPINP 及 N-MID 检测结果比较,差异均无统计学意义($t = 0.69, t = 0.58, P$ 均 > 0.05),见表 2。

3 讨论

RA 是常见的自身免疫性疾病,当 RA 病变到达

表 1 RA 组与对照组血清中 TPINP、β-CTX 和 N-MID 的检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TPINP (ng/mL)	β-CTX (pg/mL)	N-MID (ng/mL)
RA 组	70	40.21±16.78 ^a	642.75±46.73 ^a	11.92±7.03 ^a
对照组	60	52.12±17.08	325.23±42.82	19.17±6.85

注:^a与对照组比较, $P < 0.05$

表 2 RA 组中血清 TPINP、β-CTX 和 N-MID 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TPINP (ng/mL)	β-CTX (pg/mL)	N-MID (ng/mL)
RA 并非 OP 组	44	41.08±11.78	483.75±76.73	9.92±8.03
RA 并 OP 组	26	39.19±18.08	671.23±62.82 ^a	10.17±6.85

注:^a与 RA 并非 OP 组比较, $P < 0.05$

骨组织时会造成骨量减少、BMD 下降,可并发 OP 甚至骨折。目前,临床上对 RA 合并 OP 的防治重视不足。本文研究中 RA 患者 OP 的发生率达 37.1%,与黄新祥等^[4]的研究结果大致相同。临床上判断 OP 的标准是 BMD 的检测,但是常规的 BMD 检测并不能及时动态的反映骨代谢的情况,而骨代谢标志物的出现则解决了这一问题。

骨组织的代谢是由破骨细胞负责骨吸收,成骨细胞负责骨形成共同完成的,当破骨细胞作用大于成骨细胞的时候就会导致骨量减少,诱发 OP 的发生^[5]。而这种骨转换过程可以通过相关代谢标志物反映出来。本文中 TPINP、N-MID 为骨形成标志物, β -CTx 为骨吸收标志物。

在骨的有机成分中,I 型胶原的含量超过 90%,纤维母细胞和成骨细胞先合成 I 型前胶原,后者继而形成 I 型胶原。在 I 型前胶原转变为 I 型胶原过程中会产生 I 型前胶原氨基端前肽和 I 型前胶原羧基端前肽并释放进血液,I 型前胶原羧基端前肽很快就被人体清除,而 I 型前胶原氨基端前肽则可以在体内存在很长的时间,可反映 I 型胶原的形成情况,因此我们可以通过检测 I 型前胶原氨基端前肽的含量来反映骨形成的强度。N-MID 是由骨钙素基因转录和表达,由成骨细胞合成与分泌的一种非胶原骨蛋白,比较稳定,不受骨吸收因素的影响。 β -CTx 是总 I 型胶原 C 端交联物,是 I 型胶原降解时的特异性产物。当破骨细胞活性增强时,I 型胶原降解加快, β -CTx 也相应增高。因此 β -CTx 能有效反映骨吸收的水平。骨代谢标志物在临床上有着广泛的应用,但是在 RA 患者中研究较少。本文研究结果显示,RA 患者血清中 TPINP、N-MID 较对照组均显著降低($P < 0.05$),而 β -CTx 与对照组相比较明显增高($P < 0.05$),这说明与正常人相比,RA 患者骨形成活性明显下降,同时伴随骨吸收增加。这与国内学者刘莉莉等^[6]的研究结果相似。这是因为在 RA 患者关节滑膜表面的破骨细胞中存在的护骨素/细胞核因子 κ B 活化因子配体系统异常,使得破骨细胞功能增强,大量的形成与活化,从而导致 OP^[7]。同时本文研究发现,在 RA 患者并非 OP 组与 RA 并 OP 组比较时,TPINP、N-MID 在两组间差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),而非 OP 组中 β -CTx 明显低于 OP 组($P < 0.05$)。这说明 β -CTx 能够非常准确地反映 RA

患者骨代谢的情况,比 TPINP、N-MID 更敏感,此结果与沈晓濛等^[8]的研究结果相似。但是 Wislowska 等^[9]发现,在 RA 患者中骨代谢标志物浓度并没有显著差异,只是在病程长的 RA 患者中 β -CTx 明显低于病程短的 RA 患者,提示随病程延长 β -CTx 水平降低。

骨代谢标志物的测定在 RA 患者中还具有一个最广泛最重要的用途就是用于评估药物疗效。糖皮质激素是 RA 患者治疗中广泛使用的药物,但是大剂量的使用糖皮质激素会导致骨量丢失,增加成骨细胞分化,抑制成骨细胞增长,从而引起 OP。因此,可以通过测定骨吸收和骨形成标志物在血清中的水平变化判断该药物是否过量,为继续治疗提供指导信息。

综上所述,在 RA 患者中进行骨代谢标志物检测可以有效的反映患者骨代谢的情况。与 BMD 检测相结合,可以对 RA 患者继发 OP 的危险性做出有效评估,从而起到早发现、早预防、早治疗的目的。

4 参考文献

- 1 Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol, 2009, 27: 62-67.
- 2 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1988, 31: 315-324.
- 3 刘忠厚. 中国人骨质疏松症建议诊断标准 (第二稿). 中国骨质疏松杂志, 2000, 6: 1-3.
- 4 黄新祥, 王俊祥. 类风湿性关节炎患者合并骨质疏松的临床研究. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2013, 7: 41-44.
- 5 Cox G, Einhorn TA, Tzioupis C, et al. Bone-turnover markers in fracture healing. J Bone Joint Surg Br, 2010, 92: 329-334.
- 6 刘莉莉, 张忠英. 血清 β 血清胶原降解产物及骨钙素联合检测评价骨转换的意义. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11: 268-270.
- 7 王莉枝, 王彩虹. 类风湿性关节炎患者发生骨质疏松的机制. 中国药物与临床, 2012, 12: 68-69.
- 8 沈晓濛, 刘童, 徐胜前, 等. 骨代谢指标与类风湿关节炎病情活动性及骨质疏松相关性的研究. 中华临床医师杂志, 2012, 6: 5044-5049.
- 9 Wislowska M, Jakubicz D, Stepień K, et al. Serum concentrations of formation (PINP) and resorption (CTX) bone turnover markers in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int, 2009, 29: 1403-1409.

(收稿日期: 2014-04-30)

(本文编辑: 李霏)