

骨质疏松症生化诊断进展

上海第二医科大学附属瑞金医院 (200025)

史炜镔

对于骨质疏松,目前尚无有效的使之逆转的方法,早期诊断进而予以预防,显得尤其重要。生化检查反映了整个骨代谢变化,对早期诊断骨质疏松症、预测其可能发展趋向及骨折发生的危险度等均有一定帮助^[1,2,3]。现从骨形成与骨吸收两方面,就骨质疏松症的生化诊断方法作一概述。

骨形成生化指标的检测

目前常用的骨生化指标有:血清碱性磷酸酶(ALP)、血清骨钙素(BGP)、I型原胶原伸展肽等。

1. 血清碱性磷酸酶(ALP) 包括总碱性磷酸酶和骨碱性磷酸酶同工酶,其升高常见于甲旁亢、Paget病等,轻微的升高尚可见于骨折愈合、软骨病、肝脏疾病等,由于它们的低灵敏性和低特异性,较难反映骨再建情况^[2],即使是运用单克隆抗体试剂测定的骨ALP,也不能作为诊断骨质疏松症的可靠指标^[4],临床总ALP的测定,只能作为排除继发性骨质疏松症的指标。

2. 血清骨钙素(骨钙蛋白BGP)。是由成骨细胞合成的非胶原蛋白,血清BGP水平与骨形成显著相关,并表现出一定的昼夜节律,在清晨4时达峰值,下午5时至最低点^[4],还随月经周期发生波动^[3],其血清水平既能反映全部骨形成情况,也反映骨转换情况,在高转换的个体中(如绝经期的妇女),血清BGP浓度测定是骨丢失的良好指标^[5,6]。因而它比较适用于绝经后骨质疏松症(高转换型骨质疏松症)的诊断。

3. I型原胶原伸展肽(type I procollagen extension peptide) I型胶原虽然亦存在于皮肤,它却是矿化骨中主要的胶原。在I型胶原形成过程中,前 α 1-肽链末端附着的肽链,由于细胞外液内切肽酶的作用,而被切断,形成原胶原,继而才进行原胶原分子间或分子内的交联。被切下的肽链进入血液,是反映骨基质形成的良好指标^[7]。

骨吸收生化指标的检测

1. 尿钙 表示骨钙移除,为常用指标之一。

2. 尿羟脯氨酸(HOP) 是胶原中脯氨酸酸化而成,由胶原降解时释放,是胶原破坏的指标,不只是反映骨退变,也反映肝代谢及饮食中胶原的含量,因此它并无很高的特异性^[2,8]

3. 尿羟赖氨酸糖苷(HyLG)即葡萄糖半乳糖赖氨酸苷和半乳糖赖氨酸苷,其排泄与年龄呈正相关,同样也受饮食的影响,灵敏性及特异性不高^[2,8]。

4. 尿吡啶啉交联(Pyridinium crosslinks)包括吡啶诺林(Pyr)和脱氧吡啶诺林(D-Pyr),优于传统的HOP测定,已成为最灵敏的骨吸收指标之一,这是两种成熟的交联氨基酸,形成细胞外基质中相邻胶原链间的共价交联,在骨吸收时,以游离氨基酸或与肽结合的形式由骨基质产生,进入尿液。其中D-Pyr仅在骨中出现,特异性更高^[4,9,10,11]。以往总尿Pyr与D-Pyr是由反相高效液相层析技术测定的,但是庞杂的设备限制了它的临床运用。现在,随着免疫技术的发展,Pyr的抗血清^[12]、能识别游离D-Pyr的单克隆抗体试剂及其酶联免疫吸附测定技术(ELISA)^[13]已广泛运用于临床。其中识别游离D-Pyr的单克隆抗体与游离Pyr间只有2.5%的交叉反应性(cross-reactivity)。但有关它清除方面的资料尚嫌不足,尤其老年病人肾小球滤过率普遍下降,更是一个干扰因素。

5. 血清抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)部分来自骨活动,自破骨细胞发生,也可由血细胞产生,骨同功酶的单克隆抗体的放射免疫检测试剂,可提高这一指标的灵敏性^[13]。Rico等^[14]认为此项指标测定方便,价格便宜,特异性尚可,优于尿羟脯氨酸(HOP)。

目前多数学者认为^[3,5,6,8~10],血清骨钙素与尿吡啶啉(尤其是D-Pyr)是最敏感的骨代谢指标。

另外还有一些有待引入的检测指标和方法。如Vitk,其通过对骨GLa蛋白r-羧化物的影响,调节骨代谢,而骨质疏松症妇女Vitk₁/Vitk₂的水平普遍较低^[15]。再比如khosla等^[16]有关正常妇女与骨质疏松症妇女细胞因子(cytokine)及其受体拮抗剂(如IL-1ra)循环水平的研究表明,骨质疏松症的妇女具有低IL-1 α 水平及高IL-1 α /IL-1ra比。表明上述指标均可作为骨质疏松症诊断的参考指标。

随着骨质疏松症病因研究的进一步深入,人们已着手于该症的基因诊断方面的研究,如运用原位杂交等分子生物学技术分析骨质疏松症相关基因的表达等^[17],目前已知VD受体(VDR)3'端未翻译区等位

基因的差异能改变 mRNA 的水平, VD 受体 (VDR) 基因的变异与骨量变化有关^[18], 然而 VDR 基因调节骨密度的具体分子水平的机理尚不明了。

生化指标检测对排除继发性骨质疏松症、明确骨质疏松症的病因等有很大的帮助, 如一些骨代谢调节激素、性激素的测定对骨质疏松症的分型也有参考意义, 但对于此症的诊断及其严重程度评估, 价值有限, 须结合其它诊断手段。

参考文献

1. 白木正孝, 他. 骨代謝マーカーと骨粗鬆症の診断. 日本内科学会杂志 1993; 82 (12): 1988.
2. Matlak BH, et al. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Annu Rev Med* 1993; 44: 265.
3. Nielsen Hk, et al. Changes in biochemical markers of osteoblast activity during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70 (5): 1431.
4. Delmas PD. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. *Bone* 1992; 13 (suppl1): S17.
5. Johansen JS, et al. Plasma BGP: an indicator of spontaneous bone loss and estrogen treatment in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1988; 18 (1): 191.
6. Slemenda C, et al. Sex steroids and bone mass. A study of changes about the time of the menopause. *J Clin Invest* 1987; 80 (3): 1261.
7. Hasling C, et al. Effect of a combined estrogen-gestagen regimen on serum levels of the carboxy-terminal propeptide of human type I procollagen in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991; 6 (10): 1295.
8. Delmas PD, et al. Biochemical markers of bone densitometry. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (Suppl2): S549.

9. Erye DR, et al. Quantitation of hydroxypyridinium crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1984; 137 (2): 380.
10. Black D, et al. Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagen in urine using ion-paired reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1988; 169 (1): 197.
11. Garnaro P, et al. Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 (3): 780.
12. Seyedin SM, et al. Immunoassay for urinary pyridinoline. The new marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (5): 635.
13. Daniloff GY, et al. An immunoassay for deoxypridinoline. A highly specific marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (Supp 12): S357.
14. Rico H, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) as a biochemical marker of bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 1993; 52 (1): 149.
15. Hodges SJ, et al. Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (10): 1241.
16. Khosla S, et al. Circulating cytokine levels in osteoporotic and normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 (3): 707.
17. Tuan RS. Analysis of gene expression in skeletal tissue by in situ hybridization. *Bone* 1993; 14: 309.
18. Morrison NA, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367 (6460): 284.

(收稿: 1995-12-28; 修回: 1996-07-13)

1998 年征订启事

《山西护理杂志》为双月刊, 每期定价 3.50 元, 全年 21.00 元。可通过当地邮局订阅, 亦可直接向编辑部订阅。

联系地址: 山西省太原市解放南路 85 号 邮编 030001

开户行: 太原市工商银行建新南路分理处, 帐号 04124906513

《中医研究》为双月刊, 逢双月 25 日出版, 邮发代号 36-130, 每期定价 2.60 元, 全年 15.60 元。

编辑部地址: 河南省郑州市城北路 7 号 邮编: 450004 电话: 0371-6322705