

· 综述 ·

骨代谢标志物在骨质疏松症诊治中的应用[△]

张炳坤, 张喜善*

(山东第一医科大学第二附属医院脊柱外科, 山东泰安 271000)

摘要: 骨质疏松症是以骨质量和强度降低为特征的退行性疾病, 可导致脆性骨折的发生, 但在临床上, 经常得不到充分的治疗和诊断。骨代谢标志物 (bone turnover marker, BTM) 在骨质疏松的诊断及治疗评估中发挥了不可替代的作用, 本文就常见 BTM 及其在骨质疏松症诊治中的应用现状进行综述, 为临床上诊治骨质疏松症提供更加详细准确的参考及思路。

关键词: 骨质疏松症, 骨代谢标志物, 骨质疏松性骨折

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 16-1483-04

Application of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis // ZHANG Bing-kun, ZHANG Xi-shan.
Department of Spinal Surgery, The Second Affiliated Hospital, Shandong First Medical University, Tai'an 271000, China

Abstract: Osteoporosis is a degenerative disease characterized by reduced bone quality and strength, which can lead to brittle fracture, but it is often not fully treated and diagnosed in clinical practice. Bone metabolic markers play an irreplaceable role in the diagnosis and treatment of osteoporosis. This paper reviews the common bone metabolic markers and their application in the diagnosis and treatment of osteoporosis, providing more detailed and accurate reference and ideas for the clinical diagnosis and treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, bone metabolic markers, osteoporotic fracture

骨质疏松症是一种以骨代谢异常引起的骨密度 (bone mineral density, BMD) 下降和骨组织微观结构恶化为主要特征的一种全身退变性骨病。当前社会, 人口老龄化问题日益严重, 骨质疏松症患病率日益增加^[1, 2]。根据 Zeng 等^[3]的调查分析, 我国 50 岁及以上男性和女性的骨质疏松患病率分别为 6.46%、29.13%。因此, 如何让骨质疏松症得到合理的诊治变得尤为重要。

骨代谢标志物 (bone turnover marker, BTM) 是骨转换过程中所产生的代谢产物, 因其能够及时准确地反映人体骨转化的状态, 在骨质疏松症诊治中扮演了重要角色, 目前对于 BTM 的研究仍在进行中, 本文就 BTM 在骨质疏松症诊疗中的应用进展进行论述。

骨代谢包括骨吸收与骨形成 2 个过程。骨吸收是破骨细胞破除部分骨质, 形成一个空洞 (骨吸收腔) 的过程, 在此期间形成骨代谢物可进入血液中, 也可通过尿液排出体外, 这个过程持续 4~6 周。骨形成则是在骨吸收形成的空洞中进行, 在此期间成骨细胞分泌的分子可进入血液中, 同时完成空腔骨化^[4, 5]。

1 BTM 的分类

常见的 BTM 根据骨代谢的 2 个过程分为骨形成标志物和骨吸收标志物。骨形成标志物反映成骨细胞 (骨形成细胞) 的活性, 骨吸收标志物反映破骨细胞 (骨吸收细胞) 的活性, 这些标记物与骨细胞活性的局部作用调节因子 (如骨保护素和硬化素) 和激素 (如甲状旁腺激素) 是不同的^[6]。常见的骨形成标志物包括: 骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP)、骨钙素 (osteocalcin, OC)、前胶原蛋白 1 型 n 端前肽 (procollagen type 1 n-terminal propeptide, PINP)。骨吸收标记物包括: β -骨羧基端交联端肽 (β -carboxy-terminal cross-linking telopeptide of bone, β -CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶亚型 5b (tartarate-resistant acid phosphatase 5b, TRAP5b)、脱氧吡啶啉 (deoxypyridinoline, DPD) 等^[7]。

1.1 骨形成标记物

1.1.1 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.16.09

[△]基金项目: 山东第一医科大学学术提升计划项目 (编号: 2019QL017)

作者简介: 张炳坤, 在读硕士, 研究方向: 脊柱外科, (电话) 18297197515, (电子信箱) 710419717@qq.com

* 通信作者: 张喜善, (电话) 18505386898, (电子信箱) zxs2717@163.com

ALP 是一种水解酶，在骨组织形成过程中起促进骨化的作用，根据其组织来源不同（肝、骨、脾、肠、肾和胎盘），ALP 分为 6 种，其中 BALP 约占血清总 ALP 的一半。BALP 是在成骨细胞表面发现的一种糖蛋白，它通过水解焦磷酸盐进而形成无机磷酸盐，增加了无机磷酸盐的局部代谢速率，同时降低了焦磷酸盐（矿物形成抑制剂）的浓度，在骨钙化中起关键作用。因此被认为是反映成骨细胞活性的 BTM，其水平是骨形成减弱或增强的一个反映^[8]。总 ALP 可能是混杂的，对骨没有特异性，受肝脏的影响，因此要区别 BALP 与肝脏亚型。同时，较高的 BALP 水平也可见于 Paget 病、骨软化、佝偻病和继发性甲状旁腺功能亢进引起的肾脏疾病^[7]。

1.1.2 OC

OC 是由成骨细胞分泌的非胶原蛋白，只有 49 个氨基酸构成（在小鼠中为 46 个）。大多数骨钙素嵌入在骨基质中，另一部分则分泌在血液中，可以通过血清测定其浓度，其水平的高低，可以在一定程度上反映人体骨形成的能力，且比 BALP 更加敏感。OC 在人体中的半衰期较短（约 5 min），主要由肝肾代谢，当肝肾衰竭时，血液中的 OC 水平相对较高，同时一些代谢性疾病如糖尿病、肾上腺皮质功能亢进等也会影响骨钙素水平（减低）^[7]。相关研究表明，在绝经后骨质疏松人群中，OC 与 BMD 呈显著正相关，OC 含量的增加可作为评估绝经后妇女骨质疏松程度的生物标志物^[8]。尽管 OC 是骨形成的敏感指标，但在临床上，它的使用仍受到诸多限制。

1.1.3 PINP

PINP 由前胶原的氨基末端分解产生，在骨有机成分中占 90% 以上，反映了胶原蛋白的合成速度，在血液中可稳定存在，不受饮食及体内激素水平影响，是骨形成的良好标记物^[10]。大量基础研究表明，PINP 可能是反映骨代谢地最佳 BTM^[11]。同时，在评估药物疗效的研究中，PINP 被认为是最能反应促进骨形成药物效果的 BTM^[12]。

1.2 骨吸收标记物：

1.2.1 β -CTX

β -CTX 由 I 型胶原分解产生，I 型胶原的羧基端交联端肽（CTX）在骨老化的过程中，性质发生改变， α 形式的天冬氨酸转化为 β 形式，被称为 β -CTX，为 I 型胶原降解的特殊标记物^[7]。可从清晨的尿液样本与血清中检测。一项关于绝经后老年妇女骨质疏松性骨折的回顾性分析表明，骨质疏松的老年女性，BMD 较低， β -CTX 较高，更容易发生骨质疏松

性骨折。 β -CTX 在预测骨质疏松症方面优于 BMD，有助于在高危人群中实施管理和干预^[13]。

1.2.2 抗酒石酸酸性磷酸酶（tartarate-resistant acid phosphatase, TRAP）：

TRAP 是一个异质组溶酶体酶的成员。TRAP 有 2 种形式：抗酒石酸酸性磷酸酶亚型 5a（tartarate-resistant acid phosphatase 5a, TRAP5a）和 TRAP5b。其中，TRAP5b 来源于破骨细胞，在骨吸收过程中分解骨降解产物^[14]。因此，它被用作反映破骨细胞活性和数量的指标。一旦被释放到循环系统中，就被蛋白酶水解，形成片段，在肝脏中代谢，然后随尿液排出。TRAP5b 不受肾功能或饮食摄入的影响^[15]。

1.2.3 DPD

DPD 是 I 型胶原分解后的单胶原肽交联后的副产物，由破骨细胞释放，几乎只存在于骨和牙本质中，具有较高的骨特异性。在尿液中可测定，但由于其日变化规律，清晨的现场尿液是首选的样本^[16]。虽然 DPD 不受饮食摄入的影响，但紫外线暴露可以降低样本中 DPD 浓度。一项关于绝经后骨质疏松患者研究表明，腰椎 BMD 与 DPD 呈正相关，与 BAL、TRAP5b、OC 和 β -CTX 呈负相关^[17]。

2 BTM 在骨质疏松症诊疗中的应用

目前骨质疏松症主要靠 BMD 来诊断^[18]，尽管 BTM 与 BMD 有一定的相关性，但这种相关性还不够强，无法用于骨质疏松症的诊断^[5]。当 BTM 浓度特别高时（高于参考区间 3 个标准差），可用于鉴别诊断原发性甲亢、甲状腺毒症、吸收不良或其他骨病（如骨软化、Paget 病、骨转移、多发性骨髓瘤）^[19]。但是，BTM 的标准参考区间还没有共识^[20]，很难确定骨转换率是低、正常还是高。值得一提的是，虽然缺乏共识，当前的研究队列给出的参考区间却是十分相似的，这表明参考值可能是普遍的^[21, 22]。

在预测骨折风险方面，BTM 与骨折风险有一定的相关性，BTM 浓度越高，骨折风险越大^[16]。郭莉等^[23]研究表明， β 胶原特殊序列及总 I 型前胶原氨基末端肽水平越高，骨钙素水平越低，则发生骨折风险越高。徐伟等^[24]对 158 例住院患者进行 PINP 与 BMD 及骨质疏松性骨折的关系进行回顾性分析，发现 PINP 与 BMD 呈负相关，与脆性骨折风险呈正相关，可早期判断骨质疏松患者发生骨折风险。但不能作为长期的骨折风险评估因素，因为它们的自然变异性（如昼夜节律和日常），预测能力不超过 5 年，

且对骨折风险评估的独立贡献认识不足。更需要注意的是, BTM 与骨折风险之间的相关性还存在一定的争议, 部分学者认为, 这些争议可能是 BTM 测量误差以及测量前未排除影响因素所致。为了更加明确 BTM 与 BMD 及骨折风险之间的相关性, 除了还需要大量的研究样本外, 还要排除分析前多种变异性的因素, 包括一些可控性因素(如昼夜节律、饮食、运动、季节以及药物)和不可控因素(年龄、活动量、种族、骨折及部分代谢性疾病)^[25]。

另有研究表明, 相对于 BMD 通过测量骨量, BTM 通过捕捉骨转换状态信息的能力更有助于理解骨质量状态, 而骨质量是骨质疏松症发病及发生脆性骨折的第2个重要因素^[26], 这需要更多地研究来证实。值得一提的是, BTM 不仅可以预测骨折风险, 还可以评估骨折术后预后^[27]。

在评估抗骨松药物疗效方面, BTM 具有更好的监测效果, 被认为是监测治疗反应的工具。这在治疗的第1年尤其重要, 因为在 DXA 扫描上还不能观察到明显的变化^[28]。应用抗骨吸收药物时, BTM 均下降, 以骨吸收标记物下降为主, 骨形成标记物下降是由破骨细胞分泌的偶联因子减少所致^[7]。BTM 水平的短期下降越大, BMD 的长期增加就越大。应用促进骨形成药物时, 骨形成标记物(尤其是 PINP)明显增加, 骨吸收标记物无明显改变。根据 BTM 与抗骨松药物的这种特性关系, 可以更全面、更及时地对药物效果做出评价并进行及时的调整。针对不同的药物和不同的 BTM, BTM 的最佳测量时间段也是不同的。如静脉注射双膦酸盐或 denosumab, 应在治疗1个月和3个月后首先检查其水平, 以评估其对 β -CTX 和 PINP 水平的充分抑制。对于口服双膦酸盐, β -CTX 和 PINP 水平检查应分别在治疗开始后的3、6个月进行, 以确保水平的下降^[10]。另外, 有研究表明, 骨质疏松症开始治疗前的 BTM 浓度可能有助于选择最佳治疗方法, BTM 浓度高的患者可能对抗吸收治疗反应最好, 而 BTM 浓度低的患者可能对合成代谢治疗反应最好^[29]。需要注意的是, BTM 的测量有许多影响因素, 如: 昼夜节律变化、禁食和饮食、运动、营养、更年期、骨折、疾病和药物等。同时, 患者的依从性也是影响 BTM 评估药物疗效的重要影响因素^[30], 有调查显示, 在口服双膦酸盐药物治疗中, 由于这种药物的高维持方案和骨质疏松症的相对临床沉默性质, 患者的依从性在治疗1年后下降到50%以内^[31]。因此有人提出, 可用 BTM 来监测患者接受治疗的依从性^[32], 这都是评估中必须考虑的内

容。

3 小结与展望

BTM 在骨质疏松症的鉴别诊断、骨折风险评估以及监测治疗方面具有不可替代的作用。与 BMD 相比, BTM 可以及时地反映骨转换状态, 但根据目前的研究结果, BTM 暂时不能诊断骨质疏松症, 只可以鉴别诊断继发性骨质疏松症, 但这是一个很有潜力的研究方向, 需要更多的研究来发掘 BTM 的诊断价值。

在预测骨折风险方面, BMD 发挥了主要作用, 随着对 BTM 的研究进一步加深, 越来越多的学者发现 BTM 与发生脆性骨折之间的相关性。这种相关性是间接的, 主要通过影响 BMD 来实现。也有学者提出 BTM 可能独立于 BMD 来影响骨折风险(通过影响骨强度来实现)^[33], 但相关研究证据不足, 需要更多的研究来验证这一观点。同时, 这种相关性的研究多数基于骨折后的患者, 对于骨折前患者的 BTM 的监测, 目前的相关研究相对较少, 需要更多的多中心、大样本的前瞻性研究来进一步验证。

在监测治疗方面, BTM 有其独有的优势, 它们能快速响应骨生理的变化, 且能保持相对的稳定, 这可以帮助医师有足够的反应时间, 确定在疗效不佳的情况下调整治疗方案, 这对双膦酸盐治疗等要求严格的治疗方案的患者特别有用^[34]。

总之, 经过科研人员的不懈努力, BTM 的内容越来越丰富, 其应用方面越来越广, 在骨质疏松症诊治中的作用也日益突出, 但是, 要在临床上广泛应用, 还需要更多的研究来完善 BTM 的诊疗体系。

参考文献

- [1] Alejandro P, Constantinescu F. A review of osteoporosis in the older adult: An update [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018, 44 (3): 437-451.
- [2] Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in older adults [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104 (5): 873-884.
- [3] Zeng Q, Li N, Wang Q, et al. The prevalence of osteoporosis in china, a nationwide, multicenter dxa survey [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34 (10): 1789-1797.
- [4] 夏宁, 蔡云, 刘达, 等. 骨转换标志物在骨质疏松症诊断与治疗中的应用进展 [J]. *国际骨科学杂志*, 2021, 42 (3): 144-148.
- [5] Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (11): 908-923.
- [6] Garnero P. New developments in biological markers of bone metab-

- olism in osteoporosis [J]. *Bone*, 2014, 66 (1) : 46-55.
- [7] Parveen B, Parveen A, Vohora D. Biomarkers of osteoporosis: An update [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019, 19 (7) : 895-912.
- [8] Vimalraj S. Alkaline phosphatase: structure, expression and its function in bone mineralization [J]. *Gene*, 2020, 754: 144855.
- [9] Liu SZ, Tian LF, Xu P, et al. Analysis of correlation between blood biochemical indicators and bone mineral density of post-menopausal women [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38 (2) : 939-948.
- [10] Williams C, Sapra A. Osteoporosis markers [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- [11] Krege JH, Lane NE, Harris JM, et al. P1np as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25 (9) : 2159-2171.
- [12] Migliorini F, Maffulli N, Spiezia F, et al. Biomarkers as therapy monitoring for postmenopausal osteoporosis: a systematic review [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16 (1) : 318.
- [13] Qu XL, Zheng B, Chen TY, et al. Bone turnover markers and bone mineral density to predict osteoporotic fractures in older women: a retrospective comparative study [J]. *Orthop Surg*, 2020, 12 (1) : 116-123.
- [14] Mira-Pascual L, Patlaka C, Desai S, et al. A novel sandwich elisa for tartrate-resistant acid phosphatase 5a and 5b protein reveals that both isoforms are secreted by differentiating osteoclasts and correlate to the type I collagen degradation marker CTX-I in vivo and in vitro [J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106 (2) : 194-207.
- [15] Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, et al. Serum trapc 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20 (10) : 1804-1812.
- [16] Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease [J]. *Clin Chem*, 2017, 63 (2) : 464-474.
- [17] Gurban CV, Balaş MO, Vlad MM, et al. Bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis and their correlation with bone mineral density and menopause duration [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2019, 60 (4) : 1127-1135.
- [18] Haseltine KN, Chukir T, Smith PJ, et al. Bone mineral density: clinical relevance and quantitative assessment [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62 (4) : 446-454.
- [19] Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, et al. Algorithm for the use of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis, assessment and follow-up of treatment for osteoporosis [J]. *Adv Ther*, 2019, 36 (10) : 2811-2824.
- [20] Rathnayake H, Lekamwasam S, Wickramatilake C, et al. Variation of urinary and serum bone turnover marker reference values among pre and postmenopausal women in asia: a systematic review [J]. *Arch Osteoporos*, 2020, 15 (1) : 57.
- [21] Guañabens N, Filella X, Monegal A, et al. Reference intervals for bone turnover markers in Spanish premenopausal women [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54 (2) : 293-303.
- [22] Cho DH, Chung JO, Chung MY, et al. Reference intervals for bone turnover markers in korean healthy women [J]. *J Bone Metab*, 2020, 27 (1) : 43-52.
- [23] 郭莉, 邹明, 朱义芳, 等. 骨钙素、 β 胶原特殊序列及 t-p1np 在骨质疏松性骨折风险中的评价作用 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42 (14) : 1769-1772.
- [24] 徐伟, 盛珺, 刘达, 等. 腰椎退变患者骨转换标志物与骨密度及脆性骨折风险的相关性 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45 (2) : 187-191.
- [25] Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update [J]. *Endocr Pract*, 2020, 26 (Suppl 1) : 1-46.
- [26] Park SY, Ahn SH, Yoo JI, et al. Position statement on the use of bone turnover markers for osteoporosis treatment [J]. *J Bone Metab*, 2019, 26 (4) : 213-224.
- [27] 刘胜才, 朱令孝, 郭建中, 等. 血清指标评估老年股骨粗隆间骨折术后预后 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (18) : 1648-1652.
- [28] Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring [J]. *Mol Diagn Ther*, 2008, 12 (3) : 157-170.
- [29] 李晓峰, 徐大霞, 王闯, 等. 骨代谢生化标志物在原发性骨质疏松症药物治疗中的应用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2017, 25 (13) : 1193-1197.
- [30] Morley J, Moayyeri A, Ali L, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31 (3) : 533-545.
- [31] Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: Recent developments and future perspectives [J]. *Biomark Res*, 2017, 5: 18.
- [32] Lane NE, Saag K, O'Neill TJ, et al. Real-world bone turnover marker use: impact on treatment decisions and fracture [J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32 (5) : 831-840.
- [33] 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.
- [34] Wu CH, Chang YF, Chen CH, et al. Consensus statement on the use of bone turnover markers for short-term monitoring of osteoporosis treatment in the Asia-pacific region [J]. *J Clin Densitom*, 2021, 24 (1) : 3-13.

(收稿:2021-12-01 修回:2022-04-14)
(同行评议专家: 刘雨亮 陶宗玉)
(本文编辑: 宁 桦)