

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.033>

糖尿病相关骨转换指标研究进展

何瑶 综述 马维青 审校

(安徽医科大学第三附属医院内分泌科, 合肥 230061)

[摘要] 骨质疏松症是糖尿病常见并发症之一, 也是影响糖尿病患者生存质量及寿命的主要原因。骨密度 (bone mineral density, BMD) 测定是早期诊断骨质疏松的标准, 然而, 一些BMD正常的潜在骨质疏松患者易被忽略。因此, 寻找敏感性和特异性更高的骨代谢标志物来预测早期骨代谢异常具有重要意义。

[关键词] 糖尿病; 骨质疏松; 骨密度; 骨转换标志物

Research progress in bone turnover markers related to diabetes mellitus

HE Yao, MA Weiqing

(Department of Endocrinology, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, China)

Abstract Osteoporosis is one of the common complications of diabetes, and is also a leading cause effecting the quality of life and life of patients with diabetes mellitus. Bone mineral density (BMD) is a standard for early diagnosis of osteoporosis, however, some potential osteoporosis patients who have normal BMD is easily overlooked. Therefore, it is important to find the sensitive and specific bone metabolic markers to predict early bone abnormalities.

Keywords diabetes mellitus; osteoporosis; bone mineral density; bone turnover markers

糖尿病是以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 不仅引起机体糖、脂肪、蛋白质的代谢紊乱, 还可引起骨代谢异常, 导致不同程度的骨量减少、骨组织微结构改变, 甚至骨质疏松的发生。调查^[1]发现: 糖尿病合并骨质疏松症疾病主要集中在老年人中, 导致老年人医疗费用负担增长2倍以上。因此, 早期观察老年糖尿病患者骨密度 (bone mineral density, BMD) 及骨代谢改变,

就可以提前采取措施, 让老年患者承受更少的痛苦, 也可降低医疗负担。目前骨矿物质密度的测定仍是WHO诊断骨质疏松症的标准, 但其敏感性较差。若单独使用BMD诊断, 会使许多潜在骨折风险的病人被漏诊。有研究^[2]发现: 血清骨代谢标志物的变化要早于BMD的改变。在过去10年中, 骨代谢相关生物学标志物方面的研究已取得了相当大的进展, 已研究出用非侵入性方法测定、有

收稿日期 (Date of reception): 2017-03-26

通信作者 (Corresponding author): 马维青, Email: maweiqingzr@126.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省公益性研究联动计划 (15011d04065)。This work was supported by Anhui Provincial Public Welfare Research Linkage Plan, China (15011d04065).

多种灵敏度和特异性可靠的骨代谢标志物，其中反映骨代谢转换的指标称为骨转换标志物(bone turnover markers, BTMs)。骨转换标志物可以早期反映骨转化水平以及破骨细胞和成骨细胞的功能，不仅可用来监测骨质疏松症患者治疗的时效和疗效，还可以预测骨折发生的风险^[3]。

BTMs是骨骼重塑过程中存在于血液或尿液中的降解产物，分为骨形成标志物和骨吸收标志物。骨形成标志物是在成骨细胞增殖分化过程产生的副产物或成骨细胞酶，反映成骨细胞活性。骨吸收标志物大多数是骨胶原的降解产物，主要反映破骨细胞活性与骨吸收水平。在成骨细胞形成骨的过程中，骨形成标志物由血清骨钙素(osteocalcin, OC)、总碱性磷酸酶(total alkaline phosphatase, TALP)、骨源性碱性磷酸酶(bone

alkaline phosphatase, BALP)和在I型前胶原分子合成期间释放的两个前胶原肽，即I型前胶原羧基端前肽(procollagen type I carboxy-terminal procollagen, PICP)和I型前胶原氨基端前肽(procollagen type I N-terminal propeptide, PINP)组成^[4]。在骨吸收过程中，存在I型胶原蛋白的分解，因此骨吸收标志物由I型胶原C端肽(carboxy-terminal telopeptide of type I collagen, CTX)和I型胶原N端肽(N-terminal telopeptide of type I collagen, NTX)，尿羟脯氨(hydroxyproline, HOP)，吡啶酚(pyridinium, PYD)和脱氧吡啶酚(deoxypyridinoline, DPD)组成，并且骨吸收活性期间还通过破骨细胞分泌血浆抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)^[4]。具体骨转换过程中产生BTMs的流程可见图1。

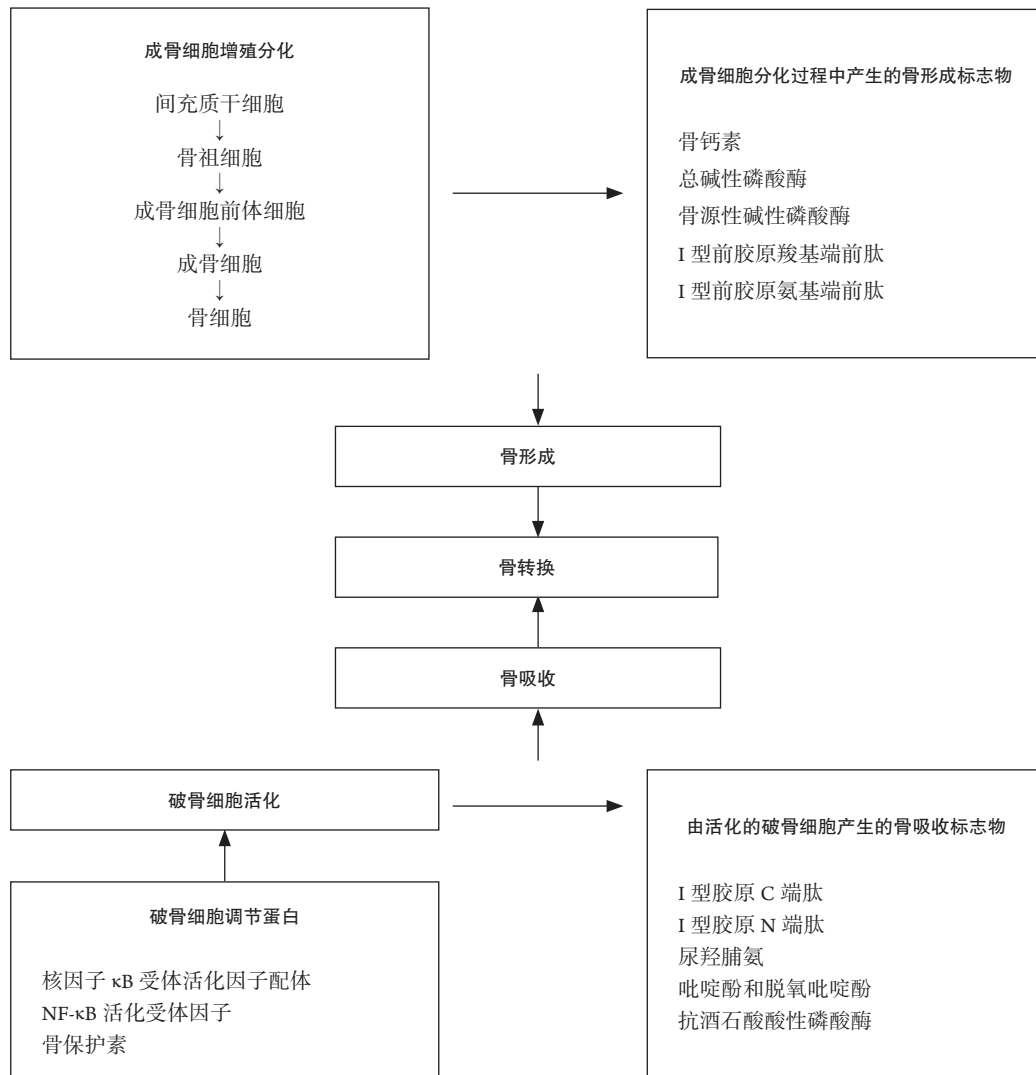


图1 在骨转换过程中产生BTMs的流程图

Figure 1 Flow chart of BTMs produced during bone turnover

1 骨形成标志物

1.1 骨钙素

骨钙素又称骨谷氨酰基蛋白(bone glutamyl protein, BGP),是由成熟成骨细胞、成牙质细胞和肥大软骨细胞合成的一种非胶原骨蛋白。它主要沉积在骨细胞外基质(extracellular matrix, ECM),部分存在于血流中^[5]。OC的血清水平反映骨形成速率,它通过结合钙、羟基磷灰石负反馈作用于骨质矿化^[6]。骨钙素可能参与机体血糖调节,故而在高血糖引起的骨代谢紊乱中具有重要作用。其血液中的浓度不仅可以直接反映成骨细胞活性和骨形成情况,而且对观察药物治疗前后的动态变化有一定的参考价值,更有益于各种类型骨质疏松治疗方案的选择。但其也有缺陷,主要有OC完整的分子具有不稳定性^[7];循环中半衰期较短仅5分钟左右;OC基因转录水平由1,25-二羟维生素D₃[1,25-(OH)₂-VitD₃]和维生素K作为辅助因子来调节其对钙和羟基磷灰石的亲和力^[8],而维生素K水平易受肾功能和昼夜节律的影响^[7]。

1.2 骨源性碱性磷酸酶

血清总碱性磷酸酶广泛存在于多种器官组织,约50%在成骨细胞质膜中,即骨源性碱性磷酸酶。BAP在碱性条件下通过成骨细胞表面的磷酸酯参与骨基质钙化^[9],促进骨矿化抑制剂焦磷酸酶的降解。BAP作为一种高灵敏度骨形成标志物被使用,并优于骨钙素^[10]。其主要优点是拥有较低的个体内变异性,不受肾功能及昼夜的影响^[7],半衰期较长,约1~2 d,样本稳定性好^[11],并且是唯一不受进食因素影响的骨标志物,其他所有骨标志物在进食状态下均显著降低,这可能与血清胰岛素的变化有关^[12]。

1.3 I型胶原前肽

I型胶原在新骨形成的最后阶段由成骨细胞产生,前胶原经历酶切割,产生I型前胶原羧基端前肽和I型前胶原氨基端前肽^[13],两种延伸肽都可被肝脏清除并添加到骨细胞外基质中。由于I型胶原的代谢在骨组织中比在其他组织中更快,因此I型胶原前肽的变化被认为是骨胶原合成的重要标志^[5]。新形成的PICP热稳定性较好,但其半衰期仅6~8 min^[14],并且对甲状腺激素和促生长因子敏感^[15],而对绝经期变化的敏感性缺乏^[14]。目前国际上更推荐使用PINP作为标准的骨标志物,并且认为PINP在评估骨折愈合进展方面具有潜在价

值^[16]。PINP具有低个体间变异性^[15],受昼夜节律影响小^[7],在室温下稳定^[17],更能保证测定的精准度。但仍有缺点,其总的测定结果受单体部分延迟清除的影响^[18],另外,PINP的测定价格昂贵,至今仍未普及。

2 骨吸收标志物

2.1 吡啶酚和脱氧吡啶酚

沉积在骨细胞外基质中的胶原纤维是通过分子内和分子间交联物维持稳定,从而构建成熟的胶原分子。在骨胶原纤维成熟期间产生的吡啶鎗交联物即吡啶啉和脱氧吡啶啉^[19],胶原基质降解时可随骨吸收作用释入血液并从尿中排出,故可作为骨吸收标志物。虽然在血流中PYD通常更丰富^[5],但DPD作为骨组织的吸收标志物有更高的特异性和灵敏度^[20]。尿DPD仅反映成熟骨胶原的降解,并独立于饮食因素^[15],故其特异性很好^[14],且尿液学检查比血液学检查侵入性更小。吡啶啉和脱氧吡啶啉缺点为受肌酐水平影响大,并且依赖于24 h的尿收集,过程繁琐耗时,增加了测量的不精确性。

2.2 I型胶原C端肽和N端肽测定

I型胶原C端肽和N端肽是由该分子非螺旋结构域的短肽序列组成的I型胶原分子片段^[21]。这两种标志物是骨细胞外基质、氨基酸、游离或与肽结合的PYD及DPD的代谢终产物,是骨吸收过程敏感和可靠的指标^[5]。Paskalev等^[22]在对狗使用两种不同骨接合技术进行实验性骨折愈合的研究中发现:CTX水平的变化与骨吸收过程相对应,故认为CTX可以用于监测骨骼愈合过程。但CTX不是特异性的骨组织吸收标志物,因为它不仅存在于骨中,还在皮肤、牙质和肌腱中被发现,并且这些肽片段也可以衍生自其他类型的胶原^[21]。同时它受昼夜变化影响大^[17]。而与血浆CTX不同,尿NTX的稳定性好,对昼夜变化不如CTX敏感,并且受食物摄取的影响相对较小,同时它也避免了取血液样品相关的侵入性操作^[23],病人更易接受。

2.3 抗酒石酸酸性磷酸酶

抗酒石酸酸性磷酸酶是一种骨吸收标志物,但不是起源于I型胶原蛋白的降解,它是由破骨细胞、活化的巨噬细胞和树突状细胞产生的糖蛋白^[24]。其通过蛋白酶裂解呈现两种亚型(Sa和Sb)。

TRAP 5a易被唾液酸化, 而TRAP 5b是由破骨细胞产生, 可以反映破骨细胞数量和活性^[24]。TRAP是可以用于骨折正常或延迟愈合过程的骨吸收标志物^[25]。其缺点主要是在室温下不稳定, 并且易受运动和昼夜变化影响^[26]。

2.4 尿羟脯氨酸

尿羟脯氨酸是体内胶原代谢的终产物之一, 并从尿中排出, 因此尿HOP的浓度可以反映胶原降解程度, 从而了解全身骨质流失的情况。但仅50%的尿液HOP来自骨胶原降解, 另一部分来自人体其他组织及饮食中胶原的破坏, 因此食物中胶原蛋白的摄入量会影响羟脯氨酸的尿液排泄量^[27]。故而, 目前认为尿HOP对骨吸收和骨转换的反映不特异。

3 骨转换标志物的临床应用

目前WHO建议使用双能X线吸收法(dualenergy X-ray absorptiometry, DXA)测定的BMD值作为骨质疏松症的诊断标准, 并广泛用于预测骨质疏松性骨折^[28]。但约30%~50%骨折患者的T值高于骨质疏松阈值, 所以单独使用BMD仍存在局限性, 不适合评估骨质流失。有证据^[29]表明: 在对糖尿病患者定期监测BMD和BTMs过程中, 当BMD仍正常时, BTMs已发生变化, 认为对于糖尿病患者BTMs能更早的预测骨质疏松风险。另一些前瞻性研究^[30-31]发现: 骨转换标志物可独立于BMD来预测骨折风险, 因此认为其对传统的评估方式可能有补充作用。BTMs对于预测骨折风险、抗骨质疏松药物选择、疗效监测和评估方面有重要作用, 并对判断患者停药及再用药时间有益处。国际上推荐使用PINP和CTX分别为首选的骨形成标志物和骨吸收标志物^[32]。然而, 目前BTMs只能用于辅助BMD测定, 它单独用于预测骨折的用途尚未建立。

4 结语

BTMs可以提供有关全身骨代谢水平的重要信息, 即在骨质疏松诱导期间的骨重塑过程。在过去10年中, 临床药物试验方面的BTMs已取得重大进展, 对于抗骨质疏松症治疗受益巨大。同时, 技术发展极大的提高了BTMs的测定性能, 也提高了其灵敏度和特异性, 为人类预测和治疗骨质疏松症提供可靠、快速、无创的检测手段。最近Sousa等^[33]开发了新的研究: 发现由骨细胞和免疫

系统细胞产生的NF- κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL), 以及NF- κ B活化受体因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)可能成为未来新的骨标志物。希望随着科技领域的不断进步, 学者们可以研究出更优化的骨代谢标志物, 使代谢性骨病的诊断、治疗以及评估疗效等更加完善。

参考文献

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4): 1033-1046.
2. 王蓉, 沈安达, 朱福璞, 等. 血清组织蛋白酶K在骨质疏松症诊断中的应用[J]. *检验医学*, 2016, 31(8): 647-651.
WANG Rong, SHEN Anda, ZHU Fuying, et al. Serum cathepsin K in osteoporosis diagnosis[J]. *Laboratory Medicine*, 2016, 31(8): 647-651.
3. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review #: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(12): 4514-4521.
4. Seibel MJ. Nutrition and molecular markers of bone remodelling[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002, 5(5): 525-531.
5. Cremers S, Garnero P, Seibel MJ. Biochemical markers of bone metabolism[M]//Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ. Principles of bone biology. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 2008: 1857-1881.
6. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(6): 1149-1153.
7. Brown JP, Albert C, Nassar BA, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(10/11): 929-942.
8. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability[J]. *Clin Biochem Rev*, 2005, 26(4): 97-122.
9. Masrour Roudsari J, Mahjoub S. Quantification and comparison of bone-specific alkaline phosphatase with two methods in normal and paget's specimens[J]. *Caspian J Intern Med*, 2012, 3(3): 478-483.
10. Seibel MJ. Clinical application of biochemical markers of bone turnover[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006, 50(4): 603-620.
11. Qvist P, Munk M, Hoyle N, et al. Serum and plasma fragments of C-telopeptides of type I collagen (CTX) are stable during storage at low temperatures for 3 years[J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 350(1/2): 167-173.
12. Bjarnason NH, Henriksen EE, Alexandersen P, et al. Mechanism of circadian variation in bone resorption[J]. *Bone*, 2002, 30(1): 307-313.
13. Allen MJ. Biochemical markers of bone metabolism in animals: uses and limitations[J]. *Vet Clin Pathol*, 2003, 32(3): 101-113.

14. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability[J]. *Clin Biochem Rev*, 2005, 26(4): 97-122.
15. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(2): 391-420.
16. Coulibaly MO, Sietsema DL, Burgers TA, et al. Recent advances in the use of serological bone formation markers to monitor callus development and fracture healing[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2010, 20(2): 105-127.
17. Stokes FJ, Ivanov P, Bailey LM, et al. The effects of sampling procedures and storage conditions on short-term stability of blood-based biochemical markers of bone metabolism[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(1): 138-140.
18. Marin L, Koivula MK, Jukkola-Vuorinen A, et al. Comparison of total and intact aminoterminal propeptide of type I procollagen assays in patients with breast cancer with or without bone metastases[J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48(Pt 5): 447-451.
19. Čepelak I, Čvorišćec D. Biochemical markers of bone remodeling—review[J]. *Biochemia Medica*, 2009, 19(1): 17-35.
20. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary pyridinium crosslinks of collagen: specific markers of bone resorption in metabolic bone disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 1992, 3(7): 263-270.
21. Chubb SA. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(12): 928-935.
22. Paskalev M, Krastev S. Alterations in serum tartrate-resistant acid phosphatase and C-terminal telopeptide of type I collagen in experimental canine osteotomies fixed using 2 different techniques[J]. *Turk J Vet Anim Sci*, 2010, 34(3): 227-233.
23. Baxter I, Rogers A, Eastell R, et al. Evaluation of urinary N-telopeptide of type I collagen measurements in the management of osteoporosis in clinical practice[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(3): 941-947.
24. Leeming DJ, Alexandersen P, Karsdal MA, et al. An update on biomarkers of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62(10): 781-792.
25. Sousa C, Abreu H, Viegas C, et al. Serum total and bone alkaline phosphatase and tartrate-resistant acid phosphatase activities for the assessment of bone fracture healing in dogs[J]. *Arq Bras Med Vet Zootec*, 2011, 63(4): 1007-1011.
26. Rogers RS, Dawson AW, Wang Z, et al. Acute response of plasma markers of bone turnover to a single bout of resistance training or plyometrics[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2011, 111(5): 1353-1360.
27. 吕俊杰, 钟彩琴, 马长德, 等. 代谢性骨病患者BMD与TRAP、D-Pyr/Cr、NTX/Cr、HOP/Cr的检测及相关性研究[J]. *实用骨科杂志*, 2016, 22(10): 902-905.
Lǚ Junjie, ZHONG Caiqin, MA Changde, et al. Detection and correlation study of BMD and TRAP, D-Pyr/Cr, NTX/Cr, HOP/Cr in metabolic bone disease patients[J]. *Journal of Practical Orthopedics*, 2016, 22(10): 902-905.
28. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis[J]. *Bone*, 2008, 42(3): 467-475.
29. Garnero P. The contribution of collagen crosslinks to bone strength[J]. *Bonekey Rep*, 2012, 1: 182.
30. Garnero P, Cloos P, Sornay-Rendu E, et al. Type I collagen racemization and isomerization and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY prospective study[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(5): 826-833.
31. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(3): 985-992.
32. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(2): 391-420.
33. Sousa CP, Dias IR, Lopez-Peña M, et al. Bone turnover markers for early detection of fracture healing disturbances: A review of the scientific literature[J]. *An Acad Bras Cienc*, 2015, 87(2): 1049-1061.

本文引用: 何瑶, 马维青. 糖尿病相关骨转换指标的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(7): 1513-1517. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.033

Cite this article as: HE Yao, MA Weiqing. Research progress in bone turnover markers related to diabetes mellitus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(7): 1513-1517. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.033