

• 临床探讨 •

β-CTX、T-PINP 检测在评估骨髓瘤骨病的临床价值*

欧阳清¹, 刘 健², 石青峰¹, 王晓桃², 王锦恒¹, 杨 峻¹, 蓝 兰¹
(桂林医学院附属医院: 1. 检验科; 2. 血液科, 广西桂林 541001)

摘要:目的 探讨血清骨代谢物检测在多发性骨髓瘤骨病(MBD)的诊断和病情监测中的意义和价值。方法 按治疗方案将 MBP 患者分为含硼替佐米新药治疗组(试验组)和传统化疗组如 VAD 方案(对照组), 采用电化学发光法检测两组治疗前及治疗后 6 个月骨代谢标志物 β-胶原特殊序列(β-CTX)、总 I 型前胶原氨基端延长肽(PINP)、骨钙素(N-MID)和谷氨酰氨基转移酶(ALP)水平的变化。结果 试验组治疗后 β-CTX 的浓度值明显比治疗前和对照组低($P < 0.05$), T-PINP、N-MID 的浓度值明显比治疗前和对照组治疗后的高($P < 0.05$)。对照组骨代谢相关指标比较以及试验组治疗后 ALP、钙离子比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清骨代谢物水平的变化可作为 MBP 疗效监测和预后判断的辅助指标, BD 方案治疗能够提高 MBP 的疗效。

关键词:血清 I 型胶原蛋白的羧基端降解产物; I 型前胶原氨基端延长肽; N-端骨钙素; 多发性骨髓瘤
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.034 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)18-2743-02

溶骨性骨损害是多发性骨髓瘤(MM)患者主要的临床特征之一。近年来研究认为 I 型前胶原氨基端延长肽(PINP)是 I 型胶原沉积的特异标志物, 是直接反应成骨细胞(OBL)合成骨胶原的速率, 可监测 OBL 活力和骨形成, 是骨形成最为特异和敏感的指标^[1]。β-胶原特殊序列(β-CTX)是最具代表性的骨吸收标志物之一^[2]。而骨钙素(N-MID)既是反映 OBL 活性的敏感指标, 也是反映骨形成的特异性指标^[3]。骨代谢标志物的检测已经证实能反映骨转移患者的病情, 对于骨转移诊断及病情监测有重要意义^[4]。但在多发性骨髓瘤骨病(MBD)患者中的 OBL 的活性受到抑制, 即使骨髓瘤患者瘤负荷得到很好的控制, 患者的成骨也不明显。而最近有报道新药硼替佐米不仅能促进 MBP 患者 OBL 的活性得到恢复, 还能抑制破骨细胞(OC)的活性, 促进成骨。为了能在临床上更好地、较早期地了解新药硼替佐米对比传统化疗药物有无成骨, 笔者拟通过比较两组治疗前及治疗 6 个月后骨代谢标志物 β-CTX、T-PINP、N-MID 和 ALP 水平的变化, 以寻找 MBP 更早期更敏感的诊断指标, 为骨病的早期干预及进一步评估药物疗效提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 1 月至 2016 年 4 月就诊的

MM 患者 80 例, 男 53 例, 女 27 例; 年龄 42~75 岁, 平均 67 岁。所有患者均符合 MM 的诊断标准^[5]。同时对 MM 患者进行 X 线检查, 按骨质破坏分无溶骨性破坏 28 例, 小于 3 处以下溶骨性破坏 37 例; 大于等于 3 处以上溶骨性破坏 15 例。根据 Durie-Salmon 分期法将 MM 患者按临床分期: I 期 41 例, II 期 22 例, III 期 17 例。将 80 例患者按照随机数字分为试验组和对照组各 40 例。本研究通过本院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。两组在性别、年龄、临床分期、M 蛋白类型上比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。入选标准: 按照国际骨髓瘤工作组及中国骨髓瘤诊治共识诊断的 MM 患者, 所有患者都需要用 X 线检查检测脊髓、骨盆、颅骨、肋骨、股骨等以了解骨质破坏情况, 如果对 X 线检查阴性者, 还将进行 MRI 或 PET-CT 检查以了解有无骨质破坏情况及评估骨质破坏的严重程度。排除标准: (1) 血清总胆红素、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST) ≥ 2 倍正常高值。(2) 有充血性心力衰竭病史并且左室射血分数 < 40%。(3) 合并严重的慢性阻塞性肺疾病或者其他慢性阻塞性肺疾病。(4) 孕妇或者哺乳期妇女。(5) 伴有严重感染或者代谢性疾病。

表 1 两组基线资料比较[n(%)]

| 组别 | n | 免疫分型 | | | | 临床分期 | | | |
|-----|----|-----------|-----------|----------|---------|-----------|-----------|----------|-----------|
| | | IgG | IgA | 轻链型 | 未分泌型 | I 期 | II 期 | III 期 | 合并骨病 |
| 对照组 | 40 | 21(52.00) | 12(30.00) | 6(15.00) | 1(2.50) | 21(52.50) | 10(25.00) | 9(22.50) | 25(62.50) |
| 试验组 | 40 | 21(52.50) | 11(27.50) | 7(17.50) | 1(2.50) | 20(50.00) | 12(30.00) | 8(20.00) | 27(67.50) |

1.2 仪器与试剂 采用德国罗氏公司 CobasE601 全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒测定骨代谢标志物 β-CTX、T-PINP、N-MID 血清值。采用 Cobas8000 全自动生化分析仪测定 ALP 水平。

1.3 方法 清晨空腹抽取静脉血 4mL, 置于无抗凝剂的真空管中, 避免溶血, 取血后常温下静置 2 h, 1 500 r/min, 离心 10 min, 分离血清备用。(1) 试验组: 含硼替佐米新药治疗方案(如

PAD; 硼替佐米 1.3 mg/m², 每周 2 次, 盐酸吡柔比星 9 mg/m² 1~4 d, 地塞米松 20 mg/d 第 1~4 天, 第 8~11 天; VCD; 硼替佐米 1.3 mg/m², 每周 2 次, 环磷酰胺 900 mg/m² 第 1 天, 地塞米松 20 mg/d 第 1~4 天, 第 8~11 天); (2) 对照组: VAD 方案, 长春新碱 0.4 mg/m² 第 1~4 天; 盐酸吡柔比星 9 mg/m² 第 1~4 天; 地塞米松 20 mg/d 第 1~4 天, 第 9~12 天, 第 17~20 天。且两组患者在治疗前均使用二膦酸盐类药物如唑来膦酸。

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅计划课题(Z2014598)。

鉴于既往文献报道传统化疗药物对 MBD 无成骨作用, 而能抑制 OCL 的活性二磷酸盐类药物如唑来膦酸, 对 MBD 的成骨作用也不明显, 所以所选的两组方案可剔除传统化疗药物及二磷酸盐类药物的影响。同时又将这二组分别按治疗前及治疗 6 个月后分组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用 *t* 检验, 计量资料用相对数表

示采用同组内 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后骨代谢相关指标的比较 试验组治疗后 β -CTX 水平明显比治疗前和对照组低 ($P < 0.05$), T-PINP、N-MID 水平明显比治疗前和对照组治疗后的高 ($P < 0.05$)。对照组骨代谢相关指标比较及试验组治疗后 ALP、钙离子比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后骨代谢相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | n | T-PINP($\mu\text{g/L}$) | β -CTX($\mu\text{g/L}$) | N-MID($\mu\text{g/L}$) | ALP(U/L) | Ca(mmol/L) |
|-----|----------|----|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------|
| 对照组 | 治疗前 | 40 | 28.84 \pm 13.65 | 0.501 \pm 0.165 | 15.6 \pm 8.89 | 78.18 \pm 12.39 | 2.52 \pm 0.38 |
| | 治疗 6 个月后 | 40 | 29.01 \pm 12.34 | 0.479 \pm 0.140 | 17.60 \pm 6.99 | 76.18 \pm 12.34 | 2.39 \pm 0.47 |
| 试验组 | 治疗前 | 40 | 28.98 \pm 13.34 | 0.505 \pm 0.164 | 15.50 \pm 9.72 | 78.58 \pm 13.69 | 2.53 \pm 0.28 |
| | 治疗 6 个月后 | 40 | 30.28 \pm 11.24* [#] | 0.389 \pm 0.139* [#] | 20.80 \pm 6.19* [#] | 76.48 \pm 12.54 | 2.37 \pm 0.49 |

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

3 讨 论

MM 为浆细胞恶性增殖的老年性疾病, 溶骨性骨质破坏是 MM 骨病的主要表现^[6], 而 MBD 是影响骨髓瘤患者生存质量及预后的重要因素^[7], 然而临床在治疗上只重视化疗治疗原发病, 而忽视了 MBD 的干预。溶骨性病变的发生和发展主要是由于 MM 细胞刺激下 OCL 的形成和活化, 从而导致骨吸收功能增强。同时, OCL 的活化伴随有 OBL 功能的削弱或缺失, 最终共同导致正常重塑的失衡^[8-9]。因此 MBD 是由于 OCL 引起的骨重吸收增加而 OBL 引起的新骨形成受抑所致。

I 型胶原占骨基质 90% 以上, 是唯一存在于骨和软骨中的胶原类型, β -CTX 是骨吸收的特异和稳定标志物, 当 OCL 活性增强时, I 型胶原降解也增高, 相应的 β -CTX 水平也升高。I 型前胶原在 OBL 中合成, 其氨基端的伸长假 T-PINP 在血清中的水平反映了成骨合成骨胶原的能力, 是监测 OBL 活力和骨形成的特异指标^[10]。本研究分别比较含硼替佐米新药治疗组和传统化疗组治疗前后骨代谢指标的变化, 结果显示含硼替佐米新药治疗组治疗后 β -CTX 的水平明显比治疗前和传统化疗组治疗后的低 ($P < 0.05$), 提示骨丢失速率下降, 说明含硼替佐米新药治疗 MM 患者, MM 患者的异常骨的吸收功能有所改善, 与国外学者 Terpos 等^[11]、国内彭凤平等^[12] 研究一致; T-PINP、N-MID 的浓度值明显比治疗前和传统化疗组治疗后的高 ($P < 0.05$), 传统化疗组治疗前后骨代谢相关指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示通过含硼替佐米新药治疗可降低 MM 瘤负荷, 抑制 OCL 的活性, 促进 OBL 的活性恢复, 使破骨与成骨的失衡得到改善。Morelli 等^[13] 亦证实硼替佐米能够降低 OCL 的数量, 增加 OBL 的数量, 提高骨密度, 有效缓解骨量丢失。可见含硼替佐米新药可以有效改善 MM 患者骨代谢指标。

综上所述, 说明含硼替佐米新药组治疗能够提高 MBD 的疗效, 血清骨代谢物水平的变化可作为 MBD 疗效监测和预后判断的辅助指标。

参考文献

[1] Peris P, Alvarez L, Monegal A, et al. Biochemical markers of bone turnover after surgical menopause and hormone replacement therapy[J]. Bone, 1999, 25(3): 349-353.
 [2] Herrmann M, Seibol M. The amino and carboxyterminal Cross-linked C-terminal telopeptide collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review[J]. Clinical

Chimica Acta, 2008, 393(2): 57-75.
 [3] 刘泰然, 叶舒婷. 阿仑膦酸钠联合化疗对多发性骨髓瘤患者骨代谢的影响[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(4): 462-464.
 [4] Michael G, Alexandrkis A, Aikaterini Sfiridaki B, et al. Relationship between serum levels of vascular endothelial growth factor heaptocyte growth factor and matrix metalloprotease-9 with biochemical markers of bone disease in multiple myeloma[J]. Clin Chim Acta, 2007, 379(6): 31-35.
 [5] 张之南, 沈梯. 血液病诊断及疗效判断标准[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 232-233.
 [6] Yang J, He J, Wang J, et al. Constitutive activation of p38 MAPK in tumor cells contributes to osteolytic bone lesions in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2012, 26(9): 2114-2123.
 [7] Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease[J]. eukemia, 2009, 23(3): 435-441.
 [8] Anderson KC. Oncogenomics to target myeloma in the bone marrow microenvironment[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(6): 1225-1233.
 [9] Huang WC, Wu D, Xie Z, et al. beta2-microglobulin is a signaling and growth-promoting factor for human prostate cancer bone metastasis[J]. Cancer Res, 2006, 66(18): 9108-9116.
 [10] 王琳, 牛爱军. 骨代谢标志物在多发骨髓瘤诊治中的应用现状[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(9): 844-846.
 [11] Terpos E, Mihou D, Szydlo R, et al. The combination of intermediate doses thalidomide with dexamethasone is an effective treatment for patient with refractory/relapsed multiple myeloma and normalizes abnormal bone remodeling, through the reduction of sRANKL/osteoprotegerin ratio[J]. Leukemia, 2005, 19(11): 1969-1976.
 [12] 彭凤平, 付蓉, 刘惠, 等. 血清骨代谢物检测在骨髓瘤骨病诊断和病情监测中的意义[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(42): 3436-3439.
 [13] Morelli MB, Offidani M, Alesiani F, et al. The effects of canabidiol and its synergism with bortezomib in multiple myeloma cell lines. A role for transient receptor potential vanilloid type-2[J]. Int J Cancer, 2014, 134(11): 2534-2546.