

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.24.021

骨代谢标志物在多发性骨髓瘤骨病评估中的意义

章涵硕, 吴月蓉, 夏海龙[△]

安徽医科大学第一附属医院血液科, 安徽合肥 230022

摘要:目的 探讨骨代谢标志物在多发性骨髓瘤骨病(MBD)评估中的意义。方法 采用电化学发光法定量检测 64 例 MBP 患者(MBP 组)以及 31 例健康体检者(对照组)血清 25-羟基维生素 D₃、N 端中段骨钙素(N-MID)、β-I 型胶原羧基端肽(β-CTX)、I 型前胶原 N 末端前肽(P I NP)、甲状旁腺激素(PTH)水平。分析这 5 项骨代谢标志物水平与 MBP 患者病情严重程度间的关系。结果 MBP 组血清 PTH 及 N-MID 水平均高于对照组($P<0.05$)。MBP 组中,国际分期体系(ISS)Ⅲ期患者血清 β-CTX 水平高于 ISS I 期患者($P<0.05$),骨病分级 A 级患者 N-MID 水平高于 B 级患者($P<0.05$)。结论 部分骨代谢标志物可用于 MBP 的评估。

关键词:多发性骨髓瘤骨病; 甲状旁腺激素; N 端中段骨钙素; β-I 型胶原羧基端肽; I 型前胶原 N 末端前肽

中图法分类号:R446.11 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2021)24-3580-04

Significance of bone metabolism markers in the evaluation of bone disease in multiple myeloma

ZHANG Hanshuo, WU Yuerong, XIA Hailong[△]

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: Objective To investigate the significance of bone metabolism markers in the evaluation of multiple myeloma bone disease(MBD). **Methods** The electrochemiluminescence method was used to quantitatively detect the serum 25-hydroxyvitamin D₃, N-terminal midfragment of osteocalcin(N-MID), β-I collagen carboxy terminal peptide(β-CTX), procollagen type I N-terminal propeptide(P I NP), parathyroid hormone(PTH) in 64 patients with MBP (MBP group) and 31 healthy people who had undergone healthy examinations in the hospital(control group). Analyze the relationship between the levels of these 5 bone metabolism markers and the severity of the disease in patients with MBP. **Results** The levels of serum PTH and N-MID in the MBP group were higher than those in the control group ($P<0.05$). In the MBP group, the serum β-CTX levels of international staging system (ISS) stage Ⅲ patients were higher than those of ISS stage I patients ($P<0.05$), and the N-MID levels of A-grade patients were higher than those of B-grade patients($P<0.05$). **Conclusion** Some bone metabolism markers can be used in the evaluation of MBP.

Key words: multiple myeloma bone disease; parathyroid hormone; N-terminal midfragment of osteocalcin; β-I collagen carboxy terminal peptide; procollagen type I N-terminal propeptide

多发性骨髓瘤(MM)是一种以浆细胞恶性增殖为特征的 B 细胞恶性肿瘤,发病率占血液系统恶性疾病的 13%,且发病率有上升趋势。多发性骨髓瘤骨病(MBP)是 MM 最常见的并发症之一,严重影响 MM 患者生存质量,骨损害的严重程度与 MM 患者生存质量和预后相关^[1]。大多数 MM 患者在初诊时即有溶骨性病变。早期诊断、尽早治疗 MBP 对保障 MM 患者生存质量具有重要意义。虽然影像学检查对 MBP 诊断提供了直观证据,但是不能对 MBP 进行早期和精确定量评价。骨代谢标志物是评价骨组织生理代

谢的指标,将其用于 MM 患者 MBP 评价的报道较少。本研究通过检测 MM 患者和健康人群部分骨代谢标志物,分析了骨代谢标志物与 MBP 严重程度间的关系,旨在探讨骨代谢标志物在评估 MBP 严重程度中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月至 2019 年 12 月本院血液科收治的 64 例 MBP 患者作为 MBP 组。MBP 组患者均符合国际骨髓瘤协作组(IMWG)中的诊断标准^[2],而且通过 X 线摄片、CT、MRI 或正电子

作者简介:章涵硕,在读硕士研究生,主要从事临床血液病学的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: xhl1999cn@163.com。

本文引用格式:章涵硕, 吴月蓉, 夏海龙. 骨代谢标志物在多发性骨髓瘤骨病评估中的意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24): 3580-3582.

发射计算机断层扫描(PET-CT)等检查发现存在多发溶骨性改变和(或)伴发骨折的严重骨质疏松。MBD 组男 39 例、女 25 例,年龄 41~83 岁;按 MM 国际分期体系(ISS)分期^[3]:Ⅰ期 24 例、Ⅱ期 23 例、Ⅲ期 17 例;根据 MBD 患者影像学检查结果进行骨病分级:A 级,仅有骨质疏松或溶骨性损害≤2 处;B 级,溶骨性损害≥3 处或发生病理性骨折^[4]。另外,选取同期于本院体检中心体检的 31 例健康者作为对照组,排除有骨质疏松症、近期骨折及代谢性骨病者,男 20 例、女 11 例,年龄 39~83 岁。各组间性别、年龄比较差异无统计学意义($P<0.05$)。

1.2 方法 采集患者及健康体检者晨间空腹静脉血 3 mL,分离出血清标本,保存于-80℃冰箱中。5 项骨代谢标志物:N 端中段骨钙素(N-MID)、β-I 型胶原羧基端肽(β-CTX)、I 型前胶原 N 末端前肽(PINP)、甲状旁腺激素(PTH)、25-羟基维生素 D₃[25-(OH)D₃]采用罗氏 E170 全自动电化学发光仪及配套试剂进行检测。所有检测均在仪器定标、质控合格后进行。纳入研究者均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.3 统计学处理 数据分析采用 SPSS22.0 软件。对各组数据先进行正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独

立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,进一步两两比较采用 Bonferroni 法校正检验水准。计数资料以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MBD 组与对照组 5 项骨代谢标志物水平比较 MBD 组 N-MID、PTH 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);MBD 组与对照组 25-(OH)D₃、PINP、β-CTX 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 不同 ISS 分期患者间 5 项骨代谢标志物比较 MBD 组中,ISS Ⅲ期患者血清 β-CTX 水平高于 ISS Ⅰ期患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同 ISS 分期患者间其余各项骨代谢标志物水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 不同骨病分级患者间骨代谢标志物水平比较 MBD 组中,A 级和 B 级患者间血清 25-(OH)D₃、PTH、PINP 和 β-CTX 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);A 级患者 N-MID 水平高于 B 级患者($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组间 5 项骨代谢标志物水平比较[M(P₂₅~P₇₅)]

分组	<i>n</i>	25-(OH)D ₃ (ng/mL)	N-MID(ng/mL)	PTH(pg/mL)	PINP(ng/mL)	β-CTX(ng/mL)
MBD 组	64	13.05(10.03~19.75)	14.98(8.91~23.55)	54.69(30.06~126.35)	41.63(20.73~75.09)	0.54(0.22~1.12)
对照组	31	13.20(8.30~16.80)	10.84(6.30~14.93)	39.84(26.35~50.29)	41.66(23.08~55.24)	0.58(0.35~0.82)
<i>P</i>		0.385	0.045	0.04	0.595	0.552

表 2 不同 ISS 分期患者间 5 项骨代谢标志物水平比较[M(P₂₅~P₇₅)]

ISS 分期	<i>n</i>	25-(OH)D ₃ (ng/mL)	N-MID(ng/mL)	PTH(pg/mL)	PINP(ng/mL)	β-CTX(ng/mL)
Ⅰ期	24	13.80(11.98~19.25)	13.81(8.91~21.28)	42.78(33.58~64.56)	41.48(19.33~65.27)	0.33(0.16~0.56)
Ⅱ期	23	12.60(7.50~19.60)	14.77(5.49~19.02)	78.08(21.40~134.60)	40.23(19.03~64.80)	0.68(0.27~1.01)
Ⅲ期	17	12.90(9.60~21.15)	20.00(10.37~83.40)	70.35(22.21~187.40)	67.97(21.71~147.95)	0.85(0.29~1.69)*
<i>P</i>		0.757	0.135	0.388	0.238	0.019

注:与Ⅰ期比较,* $P<0.05$ 。

表 3 不同骨病分级患者 5 项骨代谢标志物水平比较[M(P₂₅~P₇₅)]

分级	<i>n</i>	25-(OH)D ₃ (ng/mL)	N-MID(ng/mL)	PTH(pg/mL)	PINP(ng/mL)	β-CTX(ng/mL)
A 级	31	12.20(7.65~18.75)	15.19(8.93~28.47)	54.77(31.20~122.55)	41.48(23.32~73.31)	0.60(0.26~1.20)
B 级	33	14.20(10.90~20.60)	13.12(8.44~19.66)	43.94(22.50~134.20)	34.51(18.58~65.79)	0.42(0.21~0.89)
<i>P</i>		0.925	0.03	0.495	0.051	0.525

3 讨 论

MBD 是 MM 最严重的并发症之一,MBD 的发生

可加快 MM 疾病进展,严重影响患者生活质量^[5]。骨形成和骨吸收的动态平衡可以维持正常的骨稳态。

由骨髓瘤细胞和骨髓微环境产生的相关因子通过核因子 κ B 受体活化因子 (RANK)/RANK 配体 (RANKL) 通路激活破骨细胞, 抑制成骨细胞。骨稳态的失调导致了 MBD 的发生。骨代谢生化标志物可反映骨吸收和骨形成活性, 可用于对患者骨状态的评估, 相较于骨髓活检及影像学检查, 具有创伤小、经济以及可早期反映骨病等特点。有研究报道, 骨代谢标志物可用于预测恶性肿瘤患者骨转移骨相关事件 (SRE) 的发生风险以及疾病进展和预后^[6]。临床上能特异地反映骨代谢的标志物包括骨代谢调控激素, 如维生素 D 及其代谢产物、PTH, 以及骨转换标志物 (BTMs) 等。BTMs 可反映骨骼细胞活性与骨基质代谢水平, 分为骨形成和骨吸收标志物两类。骨吸收标志物 (包括 β -CTX) 主要为 I 型胶原的降解产物, 能反映破骨细胞活性, 而骨形成标志物 [N-MID、PINP、I 型前胶原羧基末端前肽 (PICP)] 反映成骨细胞活性^[7]。

25-(OH) D_3 是反映体内维生素 D 水平的金标准, 其在肾 1 α -羟化酶的作用下转化成 1,25-二羟基维生素 D_3 [1,25-(OH) $_2D_3$], 能促进小肠绒毛上皮细胞对钙的吸收, 升高血钙水平, 增加骨密度水平。在骨组织中, 生理剂量下 1,25-(OH) $_2D_3$ 直接作用于骨的矿物质代谢, 促进骨基质形成及类骨质矿化。大剂量时, 1,25-(OH) $_2D_3$ 调节破骨细胞生成, 促进骨吸收^[7]。本研究中, MBD 组与对照组间、不同 ISS 分期间、不同骨病分级间 25-(OH) D_3 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 提示维生素 D 水平不是影响 MM 发病及 MBD 发生、发展的主要因素。

本研究中, MBD 组血清 PTH 水平明显高于对照组 ($P<0.05$), 这与 BADROS 等^[8] 的报道一致。PTH 是由甲状旁腺主细胞合成并分泌的, 其在维持机体钙磷平衡和调节骨代谢中发挥着重要作用。PTH 通过直接刺激破骨细胞前体细胞, 促进破骨细胞成熟并增加其破骨能力, 动员骨钙入血, 导致血钙水平升高^[9]。这也解释了部分 MBD 患者临床出现高血钙水平的情况。此外 PTH 还可与成骨细胞前体细胞及成骨细胞结合, 抑制两者活性, 导致骨形成减少。有研究报道了高水平的 PTH 可促进浆细胞生长, 促进 MM 的病情进展, 高水平 PTH 者预后较差^[10]。但是 MM 患者 PTH 升高的机制目前尚未被阐明, 还有待进一步的研究。

N-MID 是骨基质中的特异性非胶原蛋白, 主要由成骨细胞产生并释放, 其他细胞 (如骨髓巨噬细胞等) 也可产生并释放。血清骨钙素水平能反映骨更新及骨转换率, 已有研究表明血中骨钙素水平与骨形成具有良好的相关性^[11]。本研究中 MBD 患者的血清 N-MID 水平高于对照组 ($P<0.05$), 提示 MBD 患者相较于对照组有更高的骨转换活性。本研究的 MBD 患

者根据骨病严重程度分级, 骨病较重的患者血清 N-MID 水平低于骨病较轻的患者 ($P<0.05$), 这与文献报道的结果类似^[12-13], 说明 N-MID 水平能较好地反映 MM 骨破坏增加的病理改变。

β -CTX 为骨吸收过程中被破骨细胞溶解的 I 型胶原释放入血的片段, 由成熟胶原降解产生, 其水平反映了破骨细胞骨吸收活性, 即 β -CTX 水平升高反映骨损害的增强^[13], 其升高程度与破骨细胞活性增高的程度一致。将 MBD 组患者按 ISS 分期, 比较不同分期患者血清 β -CTX 水平。本研究发现, MM ISS 分期较高组 β -CTX 水平高于 ISS 分期较低组 ($P<0.05$), 结果与既往相关研究一致^[14-15]。本研究表明血清 β -CTX 水平可以作为 MM 患者临床分期的重要参考指标。

P I NP 水平能间接反映骨形成过程中成骨细胞的活性。本研究发现 P I NP 在骨病较重组中的水平略低于骨病较轻组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

综上所述, 本研究发现 MBD 患者血清 PTH 及 N-MID 水平明显高于同龄健康人群; β -CTX 水平与 MBD 患者 ISS 临床分期有关, N-MID 水平与 MBD 严重性有关。因此, 部分骨代谢生化指标可用于 MBD 严重性的评估。本研究有样本量较少的不足, 此外, 笔者认为骨髓瘤细胞造成骨破坏的途径, 以及骨代谢标志物水平变化的机制还有待进一步研究。

参考文献

- TERPOS E, NTANANIS-STATHOPOULOS I, DIMOPOULOS M A. Myeloma bone disease: from biology findings to treatment approaches [J]. Blood, 2019, 133 (14): 1534-1539.
- RAJKUMAR S V, DIMOPOULOS M A, PALUMBO A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2014, 15 (12): e538-e548.
- GREIPP P R, SAN MIGUEL J, DURIE B G, et al. International staging system for multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (15): 3412-3420.
- JIANG F, LIU H, LIU Z, et al. High serum levels of complements C3 and C4 as novel markers for myeloma bone disease [J]. Ann Hematol, 2017, 96 (2): 331-333.
- MARINO S, ROODMAN G D. Multiple myeloma and bone: the fatal interaction [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8 (8): a031286.
- JIANG Z, TANG E T, LI C, et al. What is the relationship between bone turnover markers and skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors and in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-regression analysis [J]. Bone Rep, 2020, 12: 100272.

菌药物管理政策等因素有关,因此,统计分析某地区主要病原菌分布及耐药性变迁对于急性乳腺炎治疗的经验性用药及合理用药有较强的参考意义。

综上所述,金黄色葡萄球菌是急性乳腺炎的主要致病菌,耐药情况严峻,应引起重视,对患者实施早期耐药监测与分析,指导临床合理用药。但急性乳腺炎患者的金黄色葡萄球菌感染是否存在菌株的克隆传播还有待通过对该菌进行毒力基因检测来进一步研究。

参考文献

- [1] CHEN Y C, CHAN C H, LIM Y B, et al. Risk of breast cancer in women with mastitis: a retrospective population-based cohort study[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(8): 372-380.
- [2] CULLINANE M, AMIR L H, DONATH S M, et al. Determinants of mastitis in women in the CASTLE study: a cohort study[J]. *BMC Fam Pract*, 2015, 16: 181-188.
- [3] YU Z, SUN S, ZHANG Y. High-risk factors for suppurative mastitis in lactating women[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4192-4197.
- [4] 王丽滨, 杨柳, 屈蕾, 等. 哺乳期急性乳腺炎病原菌分布及耐药特点[J]. *中国妇幼保健研究*, 2020, 31(8): 1030-1034.
- [5] 秦博, 陈诚, 黄银, 等. 哺乳期乳腺炎患者的用药与哺乳[J]. *医药导报*, 2020, 39(1): 47-50.
- [6] 陈信光. 乳腺炎妇女金黄色葡萄球菌感染危险因素分析[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2016, 6(26): 101-103.
- [7] 金妙妙, 洪中武, 王明政, 等. 哺乳期急性乳腺炎发展为乳腺脓肿的病原学特征及相关因素分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(14): 1771-1774.

(上接第 3582 页)

- [7] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(6): 781-796.
- [8] BADROS A, GOLOUBEVA O, TERPOS E, et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency in multiple myeloma patients[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(3): 492-494.
- [9] ASONITIS N, ANGELOUSI A, ZAFEIRIS C, et al. Diagnosis, pathophysiology and management of hypercalcemia in malignancy: a review of the literature[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(12): 770-778.
- [10] NOTARFRANCHI L, MARCHICA V, DALLA PALMA B, et al. Concomitant primary hyperparathyroidism in patients with multiple myeloma: a possible link[J]. *Acta Haematol*, 2021, 144(3): 302-307.
- [11] DIRCKX N, MOORER M C, CLEMENS T L, et al. The role of osteoblasts in energy homeostasis[J]. *Nat Rev En-*

- [8] AKTIMUR R, KIYMAZ D, GUMUS K, et al. Experience and knowledge level of female health care professionals in Samsun province regarding puerperal mastitis[J]. *Ulus Cerrahi Derg*, 2016, 32(4): 261-266.
- [9] 黄琪, 葛菲, 杨巧云, 等. 早期急性乳房炎患者哺乳期乳房管理促进母乳喂养的相关性研究[J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 41(2): 49-53.
- [10] ZHANG C, LEI S, KONG C, et al. Clinical study on surgical treatment of granulomatous lobular mastitis[J]. *Gland Surg*, 2019, 8(6): 712-722.
- [11] GUO W, LIU J, ZHANG Y, et al. Dehydroandrographolide inhibits mastitis by activating autophagy without affecting intestinal flora[J]. *Aging*, 2020, 12(14): 14050-14065.
- [12] 孙雯, 万华. 急性乳腺炎患者乳汁中微生物致病性研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(4): 875-878.
- [13] JAJA I F, JAJA C I, CHIGOR N V, et al. Antimicrobial resistance phenotype of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* isolates obtained from meat in the formal and informal sectors in South Africa[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3979482.
- [14] CHEUNG G Y C, BAE J S, OTTO M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*[J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 547-569.
- [15] 徐豪, 司沛茹, 邵艳, 等. 急性乳腺炎患者脓液病原菌分布及耐药性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(16): 2217-2219.
- [16] 贾忠兰, 许丽风, 杨莹. 急性乳腺炎患者病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2008, 18(3): 478-479.

(收稿日期: 2021-02-16 修回日期: 2021-07-30)

docrinol, 2019, 15(11): 651-665.

- [12] UZINA D, ERTS R, LEJNIECE S. Prognostic value of the bone turnover markers in multiple myeloma[J]. *Exp Oncol*, 2017, 39(1): 53-56.
- [13] 王广洲, 王正芳, 王军, 等. 血清骨转换标志物在骨髓瘤骨病患者中的应用价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(5): 1618-1624.
- [14] 涂金明, 黄永曼, 叶小锋. 骨代谢血清标志物在多发骨髓瘤患者中的检测与应用[J]. *现代实用医学*, 2017, 29(8): 1083-1085.
- [15] VALLET S, HOYLE N R, KYLE R A, et al. A role for bone turnover markers β -CrossLaps (CTX) and amino-terminal propeptide of type I collagen (P I NP) as potential indicators for disease progression from MGUS to multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(10): 2431-2438.

(收稿日期: 2021-03-26 修回日期: 2021-09-10)