

# 骨代谢指标与骨关节炎及绝经后骨质疏松症的关系

赵玺<sup>1,2</sup>, 赵文<sup>1</sup>, 孙璟<sup>1</sup>, 彭海洲<sup>1</sup>, 李毅<sup>1</sup>, 赵太茂<sup>1</sup>, 熊中伟<sup>1,2</sup> (北京航天总医院, 北京市 100076; <sup>2</sup>遵义医学院, 贵州省遵义市 563000)

## 文章亮点:

1 课题创新性通过对绝经后膝骨关节炎、绝经后骨质疏松症患者及未患膝骨关节炎及绝经后骨质疏松症的同龄绝经女性腰椎、髌部骨密度及骨代谢指标骨碱性磷酸酶、骨钙素、I型胶原交联C末端肽、抗酒石酸酸性磷酸酶5b的血清水平进行测量及比较,分析结果并得出假设:①骨代谢变化为膝骨关节炎患者骨吸收率降低,骨形成率无明显变化。绝经后骨质疏松症患者骨吸收及骨形成均明显增快。②通过二元 Logistic 回归得出I型胶原交联C末端肽、骨钙素、抗酒石酸酸性磷酸酶5b血清水平升高与绝经后骨质疏松症发病的关系均密切,其中I型胶原交联C末端肽血清水平的降低与膝骨关节炎发病的关系最密切。

2 课题的不足之处在于由于时间及试验经费有限,试验的样本量不足;因部分患者同时患有膝骨关节炎及绝经后骨质疏松症,考虑到此类患者病理生理机制复杂,进行横截面研究对分析其骨代谢变化特点难度较大,造成偏移可能性较高,故未纳入此类患者。

## 关键词:

组织构建; 骨组织工程; 骨质疏松; 膝骨关节炎; 绝经; 骨密度; 骨代谢指标; 骨钙素; I型胶原交联C末端肽

## 主题词:

骨质疏松, 绝经后; 骨关节炎, 膝; 骨密度; 碱性磷酸酶

## 基金资助:

北京市丰台区基金资助项目(2012-202)

## 摘要

**背景:** 研究显示,在绝经后骨质疏松症及骨关节炎状态下,原本正常的骨转换平衡状态被破坏,血清、尿液中一些特异性指标可以较敏感地反映出骨转换的具体变化过程。

**目的:** 测量绝经后原发性膝骨关节炎及绝经后骨质疏松症患者的骨密度及骨代谢指标,分析两疾病骨密度及骨代谢指标的变化特点。

**方法:** 选取248例绝经女性受试者,行骨密度、膝关节X射线片检查,最终选出180例进入试验,分为骨关节炎组、骨质疏松组及对照组。对比分析各组观察对象的骨代谢指标:骨碱性磷酸酶、骨钙素、I型胶原交联C末端肽、血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b。通过二元 Logistic 回归分析判断两疾病发病与各项指标间的相关性。

**结果与结论:** 与对照组比较,骨关节炎组腰椎骨密度升高,I型胶原交联C末端肽值降低;骨质疏松组腰椎及全髌部骨密度降低,骨钙素、I型胶原交联C末端肽、血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b升高。血清I型胶原交联C末端肽水平的降低与骨关节炎发病具有显著相关性;血清骨钙素、I型胶原交联C末端肽、血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b水平的升高与骨质疏松发病具有显著相关性。提示绝经女性骨关节炎患者骨吸收速率减低,骨质疏松患者骨转换率加快,骨代谢水平的差异导致两疾病患者骨密度呈现出负相关趋势。监测I型胶原交联C末端肽、血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b、骨钙素,特别是I型胶原交联C末端肽血清水平对骨关节炎及骨质疏松的早期诊断及治疗有一定的参考价值。

赵玺, 赵文, 孙璟, 彭海洲, 李毅, 赵太茂, 熊中伟. 骨代谢指标与骨关节炎及绝经后骨质疏松症的关系[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(2):245-250.

## Correlation of bone metabolic index with osteoarthritis and postmenopausal osteoporosis

Zhao Xi<sup>1,2</sup>, Zhao Wen<sup>1</sup>, Sun Jing<sup>1</sup>, Peng Hai-zhou<sup>1</sup>, Li Yi<sup>1</sup>, Zhao Tai-mao<sup>1</sup>, Xiong Zhong-wei<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China; <sup>2</sup>Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Increasingly studies report that the normal balance of bone metabolism may be destroyed in the case of postmenopausal osteoporosis or osteoarthritis. The concrete metabolic process of bone turnover could be revealed sensitively by measuring the bone turnover markers in the serum or urine.

**OBJECTIVE:** To study the bone density and bone metabolic index of knee osteoarthritis (KOA) and postmenopausal osteoporosis (PMO), and to discuss the characteristics of bone density and bone metabolic

赵玺,男,1988年生,四川省西充县人,汉族,2011年遵义医学院毕业,主要从事代谢性骨病研究。

通讯作者:赵文,教授,硕士生导师,北京航天总医院,北京市 100076

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.

2014.02.014

[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2014)02-00245-06

稿件接受:2013-11-03

Zhao Xi, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China; Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Corresponding author: Zhao Wen, Professor, Master's supervisor, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China

Accepted: 2013-11-03

index in KOA and PMO.

**METHODS:** A total of 248 postmenopausal women were detected for bone mineral density and knee X-ray. Finally 180 patients were included in this study and were divided into three groups: KOA group, PMO group, and control group. The levels of bone turnover markers (bone alkaline phosphatase, bone gla protein, collagen type I cross-linked C-telopeptide, and tartrate-resistant acid phosphatase 5b) in serum from the participants were measured. The correlation between bone turnover markers and the disease progression was analyzed by Logistic regression analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The bone mineral density in the KOA group was higher than the control group but collagen type I cross-linked C-telopeptide was lower. The levels of bone gla protein, collagen type I cross-linked C-telopeptide, and tartrate-resistant acid phosphatase 5b in serum from PMO group were higher than the control group. The decrease of collagen type I cross-linked C-telopeptide was associated with the incidence of KOA, and the increases of bone gla protein, collagen type I cross-linked C-telopeptide, and tartrate-resistant acid phosphatase 5b were associated with the incidence of PMO. The lower bone absorption can be seen in postmenopausal women with KOA. PMO patients showed a higher bone turnover rate. The difference of bone metabolism between patients with KOA and PMO led to negative relationship of bone mineral density. The serum levels of bone gla protein, collagen type I cross-linked C-telopeptide, and tartrate-resistant acid phosphatase 5b can assist clinical diagnose and therapeutic effect detection of both KOA and PMO.

**Subject headings:** osteoporosis, postmenopausal; osteoarthritis, knee; bone mineral density; alkaline phosphatase

**Funding:** a grant by Fengtai District Science and Technology Foundation of Beijing, No. 2012-202

Zhao X, Zhao W, Sun J, Peng HZ, Li Y, Zhao TM, Xiong ZW. Correlation of bone metabolic index with osteoarthritis and postmenopausal osteoporosis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(2):245-250.

## 0 引言 Introduction

膝骨关节炎与绝经后骨质疏松症为常见的运动系统代谢性疾病。Yoshimura等<sup>[1]</sup>一项大样本流行病学调查研究显示两疾病均与雌激素水平、增龄、气候等因素具有相关性,在绝经女性人群中发病率明显增高。由于发病率及致残率高、并发症多,目前两疾病在全球范围内严重威胁绝经女性的身体健康<sup>[2]</sup>。

从20世纪60年代开始大量文献报道称绝经女性骨关节炎与绝经后骨质疏松在骨密度方面呈负相关,即临床上骨关节炎患者全身骨密度升高而骨质疏松患者全身骨密度降低<sup>[3]</sup>。随着骨代谢标记物的深入研究,可以在分子水平从骨代谢变化的角度分析两疾病之间的相关性<sup>[4-5]</sup>。研究发现膝关节炎及绝经后骨质疏松症疾病状态下,全身骨代谢发生不同的变化。绝经后骨质疏松症患者由于绝经、增龄导致骨转换率显著升高<sup>[6]</sup>,但膝关节炎患者骨代谢改变的研究结论不尽相同。有报道称膝关节炎患者骨代谢率较同龄绝经女性对照组显著升高<sup>[7-8]</sup>,有学者则称相对同龄对照组膝关节炎患者骨代谢速率显著降低<sup>[9]</sup>,还有研究报道称骨关节炎的发生及病程进展与骨代谢指标的相关性不显著<sup>[10]</sup>。

文章通过测量及对比膝骨关节炎患者、绝经后骨质疏松症患者及同龄同性别绝经妇女对照组腰椎、髌部骨密度以及骨碱性磷酸酶、骨钙素、I型胶原交联C末端肽、血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b等骨代谢指标血清水平的差异,分别从组织学水平及分子水平对两种疾病相关性问题进行探索。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

**设计:** 横截面调查, 对比观察。

**时间及地点:** 于2012年5月至2013年7月在北京航天总

医院骨科、影像科、检验科免疫实验中心完成。

**对象:** 选取2012年5月至2013年1月北京航天总医院骨科门诊收治以单侧、双侧膝关节疼痛或以无明显诱因腰腿疼痛为主诉的女性患者154例。并选择当地同龄同性别正常绝经女性94例。所有受试者年龄范围均在55-70岁。

**病例纳入标准:** ①汉族女性。②绝经后5-15年。③6个月内未使用过以下药物: 类固醇类药物、甲状腺激素、利尿药、肝素、抗惊厥药物。④既往未行激素替代治疗、抗骨质疏松治疗及骨关节炎治疗。⑤受试者均自愿参加试验。

**病例排除标准:** ①有吸烟史、暴力性骨折史。②糖尿病、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、原发或继发性肾上腺功能障碍、恶性肿瘤患者。

对符合以上条件的观察对象进行双能X射线骨密度检测及双膝关节X射线检查, 具体诊断标准如下:

**骨质疏松的诊断标准<sup>[11]</sup>:** 按WHO推荐的骨质疏松症诊断金标准: 正位L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>骨密度平均值、被测定全髌部平均骨密度值评分低于当地同性别峰值骨量2.5个标准差(T<2.5SD)。

**膝骨关节炎的诊断标准:** 参照 Kellgren & Lawrence(K&L)分级<sup>[12]</sup>, 即: ①0级: 关节间隙无改变。② I级: 关节间隙可疑变窄、似有骨赘。③ II级: 关节间隙可疑变窄、明显骨赘。④ III级: 关节间隙明确变窄、中量骨赘。⑤ IV级: 关节间隙明显变窄、大量骨赘、硬化和畸形。本文选出的膝骨关节炎患者为符合K&L标准 II、III、IV级的患者。

**分组:** 根据双能X射线骨密度测量、膝关节X射线片测量结果, 将患者分为3组, 膝骨关节炎组、绝经后骨质疏松组及正常绝经对照组。膝骨关节炎组54例, 仅患膝骨关节炎; 绝经后骨质疏松组32例, 仅患绝经后骨质疏松症; 正常绝经对照组94例, 未患膝骨关节炎与绝经后骨质疏松症。

另外68例同时伴发绝经后骨质疏松症及膝骨关节炎, 考虑到伴发病例血清骨代谢指标变化同时受两疾病影响, 机制复杂, 混杂因素多, 可能增加实验结果的误差, 造成结论不准确, 故本试验予以排除。

**主要材料与仪器:** 骨密度检查采用美国LUNAR公司DPX-L型双能X射线骨密度测量仪。膝关节正位负重X射线检查采用德国SIMENS公司生产的X射线摄影装置AXIOM Aristos VX Plus。骨代谢指标血清水平检查试剂采用德国IDS公司生产的酶联免疫吸附测试试剂盒; 仪器采用Multiskan Mk3酶标仪; 洗板机采用瑞士TECAN Columbus自动洗板机; 孵育箱由姜堰市天力医疗器械有限公司生产。

#### 方法:

**骨密度的测定:** 美国LUNAR公司DPX-L型双能X射线骨密度测量仪测量每例观察对象L<sub>1-4</sub>骨密度平均值、全髌部骨密度。

**骨代谢指标的测定:** 采用ELISA法测定以下4项骨代谢指标: 骨碱性磷酸酶、骨钙素、I型胶原交联C末端肽、血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b。每例观察对象空腹12 h以上, 清晨抽静脉血3.5 mL。离心分离血清, -40 °C冰冻保存待检。

**主要观察指标:** 腰椎骨密度、髌部骨密度、骨碱性磷酸酶、骨钙素、I型胶原交联C末端肽、血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b。

**统计学分析:** 由第一作者采用SPSS统计学软件进行数据分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3组骨密度、骨代谢指标的组间比较用单因素方差分析(one-way ANOVA), 两两比较用LSD法。

两疾病发病与各项指标间进行二元Logistic回归分析:

**a. 膝骨关节炎与各骨代谢指标的二元logistic回归分析:** 以“发病”作为因变量(y), 每个骨关节炎组观察对象记为“1”, 每个对照组观察对象记为“0”, 以骨碱性磷酸酶、骨钙素、I型胶原交联C末端肽、血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b的血清水平作为自变量(x)。

**b. 绝经后骨质疏松症与各骨代谢指标的二元Logistic回归分析:** 以“发病”作为因变量(y), 每个骨质疏松组观察对象记为“1”, 每个对照组观察对象记为“0”, 以骨碱性磷酸酶、骨钙素、I型胶原交联C末端肽、血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b的血清水平作为自变量(x)。

## 2 结果 Results

**2.1 参与者数量分析** 按意向性分析, 试验共纳入180例绝经女性, 无脱落, 全部进入结果分析。

**2.2 观察对象的一般情况** 骨关节炎组54例平均年龄为60.65岁, 平均绝经11.39年; 骨质疏松组32例平均年龄为60.78岁, 平均绝经11.69年; 对照组94例平均年龄为59.12岁, 平均绝经10.98年, 膝骨关节炎组、骨质疏松组、对照组观察对象年龄及绝经年限差异无显著性意义( $P > 0.05$ )(表1)。

**2.3 观察对象的骨密度特点** 3组骨密度统计学结果表明, 腰椎及髌部骨密度测量结果: 骨关节炎组>对照组>骨质疏松组; 腰椎骨密度: 骨关节炎组显著高于对照组, 骨质疏松组显著低于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ ); 髌部骨密度: 骨质疏松组显著低于对照组( $P < 0.05$ ), 骨关节炎组高于对照组, 但差异无显著性意义(表1)。

**差异有显著性意义的指标:** 血清I型胶原交联C末端肽: 骨关节炎组显著低于对照组, 骨质疏松组显著高于对照组; 骨钙素血清水平: 骨质疏松组显著高于对照组; 血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b血清水平: 骨质疏松组显著高于对照组。其余组间比较差异无显著性意义(表1)。

**2.4 观察对象骨代谢指标血清水平的特点**

**差异有显著性意义的骨代谢指标:** 血清I型胶原交联C末端肽: 骨关节炎组显著低于对照组, 骨质疏松组显著高于对照组; 骨钙素血清水平: 骨质疏松组显著高于对照组; 血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b血清水平: 骨质疏松组显著高于对照组。其余组间比较差异无显著性意义(表1)。

表1 膝骨关节炎组、绝经后骨质疏松组及正常绝经对照组一般情况、腰椎、全髌部骨密度特点及骨代谢指标血清水平比较

Table 1 General conditions, bone mineral density and levels of bone turnover markers of all included participants ( $\bar{x} \pm s$ )

参数	膝骨关节炎组	绝经后骨质疏松组	正常绝经对照组	F	P
人数	54	32	94	-	-
年龄(岁)	60.65±4.70	60.78±4.88	59.12±4.52	2.616	0.052
绝经年限(年)	11.39±3.26	11.69±3.01	10.98±3.35	1.913	0.128
腰椎骨密度(g/cm <sup>2</sup> )	0.997±0.084 <sup>a</sup>	0.841±0.085 <sup>a</sup>	0.947±0.085	33.875	0.000
全髌部骨密度(g/cm <sup>2</sup> )	0.716±0.062	0.623±0.080 <sup>a</sup>	0.705±0.065	22.316	0.000
骨碱性磷酸酶(μg/L)	18.81±7.87	22.27±6.67	18.52±7.95	2.956	0.055
骨钙素(μg/L)	18.90±8.37	26.78±6.72 <sup>a</sup>	20.36±8.98	9.430	0.000
抗酒石酸酸性磷酸酶5b(mg/L)	3.28±1.66	4.72±1.44 <sup>a</sup>	3.59±1.57	8.782	0.000
I型胶原交联C末端肽(μg/L)	0.64±0.29 <sup>a</sup>	0.97±0.44 <sup>a</sup>	0.78±0.26	11.523	0.000

表注: ①F为3组间方差分析的检验统计量。②3组年龄及绝经年限差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。③骨关节炎组腰椎骨密度显著高于正常绝经对照组, 绝经后骨质疏松组腰椎骨密度显著低于正常绝经对照组( $P$ 均 $< 0.05$ ); 绝经后骨质疏松组髌部骨密度显著低于正常绝经对照组( $P < 0.05$ )。④绝经后骨质疏松组血清骨钙素、抗酒石酸酸性磷酸酶5b、I型胶原交联C末端肽水平均显著高于正常绝经对照组( $P < 0.05$ ); 膝骨关节炎组血清I型胶原交联C末端肽水平显著低于正常绝经对照组( $P < 0.05$ )。⑤与正常绝经对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表2 膝骨关节炎发病、绝经后骨质疏松症发病与骨代谢指标血清水平的二元 Logistic 回归分析

Table 2 Binary logistic regression analysis showing the correlation of knee osteoarthritis and postmenopausal osteoporosis with serum level of bone turnover markers

项目		骨碱性磷酸酶	骨钙素	抗酒石酸性磷酸酶 5b	I 型胶原交联 C 末端肽
膝骨关节炎发病	<i>b</i>	0.066	-0.035	-2.365	-0.270
	<i>P</i>	0.057	0.201	0.102	0.002
绝经后骨质疏松症发病	<i>b</i>	-0.023	0.081	0.377	2.078
	<i>P</i>	0.570	0.037	0.046	0.002

表注:

(1)表中 *b* 为膝骨关节炎发病、绝经后骨质疏松症发病与各骨代谢指标血清水平的偏回归系数。(2) I 型胶原交联 C 末端肽血清水平降低与膝骨关节炎的发病相关性最大( $P=0.002$ ); 绝经后骨质疏松症的发病与骨钙素、I 型胶原交联 C 末端肽、血清抗酒石酸性磷酸酶 5b 血清水平的升高呈正相关性( $P$ 均 $<0.05$ )。

## 2.5 两疾病发病与各骨代谢指标血清水平的二元 Logistic 回归分析

### 2.5.1 膝骨关节炎的发病与各指标血清水平的二元 Logistic 回归分析

各骨代谢指标中, I 型胶原交联 C 末端肽血清水平降低与膝骨关节炎的发病相关性最大, 血清骨碱性磷酸酶、骨钙素、血清抗酒石酸性磷酸酶 5b 水平与膝骨关节炎发病的相关性不明显(表 2)。

### 2.5.2 绝经后骨质疏松症的发病与各指标血清水平的二元 Logistic 回归分析

绝经后骨质疏松症的发病与骨钙素、I 型胶原交联 C 末端肽、血清抗酒石酸性磷酸酶 5b 血清水平的升高呈正相关性( $P$ 均 $< 0.05$ )。各指标血清水平与绝经后骨质疏松症的偏回归系数大小顺序为: I 型胶原交联 C 末端肽>骨钙素>血清抗酒石酸性磷酸酶 5b(表 2)。

## 3 讨论 Discussion

骨关节炎与骨质疏松症是老年女性常见的运动系统代谢性疾病。已明确骨关节炎及骨质疏松症受多因素共同影响, 这些影响因素包括年龄、性别、雌激素、吸烟、创伤等<sup>[13-14]</sup>。关于骨关节炎及骨质疏松症相关性问题的研究一直是代谢性骨病的研究热点。

绝经后骨质疏松症患者主要由于体内雌激素水平迅速降低<sup>[15]</sup>, 导致骨量丢失显著增加, 造成全身骨密度下降以及骨质疏松性骨折的危险性增加。而大量文献对于骨关节炎患者骨密度升高或降低存在分歧。有研究认为骨关节炎患者全身骨密度显著高于同龄对照组而反映骨形成及骨吸收的血清学标记物降低<sup>[16-17]</sup>。而相反的报道称膝骨关节炎患者骨密度与对照组相比明显降低<sup>[18]</sup>。还有研究称骨关节炎患者前臂及第二掌骨骨密度测量值与对照组相比差异无显著性意义<sup>[19]</sup>。有研究者总结了 36 篇有关骨关节炎患者骨密度的研究发现其中 28 篇认为两疾病呈负相关关系<sup>[3]</sup>。

本试验中 3 组腰椎骨密度统计学结果表明绝经后膝骨关节炎患者骨密度较正常同龄女性显著升高, 与骨质疏松患者骨密度显著降低呈相反的变化趋势。然而全髋部骨密度统计学结果示骨关节炎组与对照组差异无显著性意义,

不支持腰椎骨密度比较所得出的结论。

Li 等<sup>[20]</sup>分析造成骨关节炎组腰椎及髌部骨密度结果不一致的原因可能是: ①腰椎易受局部骨赘的影响而使测量结果偏高, 影响对全身骨密度实际水平的评估。②可能是因为样本量过小或纳入样本时造成的偏倚。由于临床上单独监测骨密度来反映膝骨关节炎患者全身骨密度的变化敏感性低, 且难以准确反映出患者骨密度的具体变化过程<sup>[21]</sup>。

随着对骨代谢研究的深入, 已有文献报道机体在骨关节炎、骨质疏松病理状态下正常骨代谢平衡被打破。血清或尿液中某些骨代谢指标水平发生的变化可以作为诊断骨关节炎及骨质疏松的辅助参考指标。同时也发现血清或尿液中某些骨代谢指标水平与骨密度的变化具有一定的相关性<sup>[22]</sup>。

在本课题研究的 4 项骨代谢指标中, 反映成骨活性及破骨活性的指标均被涉及。其中 I 型胶原交联 C 末端肽为骨重建过程中 I 型胶原降解后释放入血的片断, 已有文献报道 I 型胶原交联 C 末端肽是较理想的反映骨吸收速率的指标<sup>[23]</sup>。其中 Ramonda 等<sup>[24]</sup>还认为血清或尿液的 I 型胶原交联 C 末端肽值不仅能反映骨吸收速率, 同时也能反映膝骨关节炎患者关节软骨退变的严重程度。Cibere 等<sup>[25]</sup>在一项关于血清 I 型胶原交联 C 末端肽与已发生影像学改变的骨关节炎患者的相关性研究中得出 I 型胶原交联 C 末端肽是诊断骨关节炎的良好参考指标。本文结果表明膝骨关节炎患者 I 型胶原交联 C 末端肽血清学水平下降, 提示骨吸收速率降低, 进而导致膝骨关节炎患者骨密度升高。而骨质疏松患者则相反, I 型胶原交联 C 末端肽血清学水平升高, 提示骨吸收速率增快, 加速骨量的丢失而使骨密度降低。本课题已证实 I 型胶原交联 C 末端肽值在组间比较差异均有显著性意义, 说明 I 型胶原交联 C 末端肽值能较敏感的反映出膝骨关节炎、骨质疏松病理状态下骨吸收速率的变化。Ichchou 等<sup>[26]</sup>也观察到膝骨关节炎患者关节间隙狭窄程度与血清 I 型胶原交联 C 末端肽值表现出明显负相关关系。而与其他骨代谢指标的相关性不明显。Tascioglu 等<sup>[27]</sup>在实验中也证实骨质疏松患者在抗骨质疏松治疗中尿 I 型胶原交联 C 末端肽水平在经治疗后短期即

可出现明显下降, 而其他指标变化较小。

血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 水平可以反映破骨细胞活性及骨吸收状态。本实验结果显示, 骨关节炎组与对照组抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 血清水平差异无显著性意义, 且 Logistic 回归分析得出该骨代谢指标与膝骨关节炎的发病相关性不显著。Romero Barco 等<sup>[28]</sup>分析可能的原因为: ①血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 不仅可由破骨细胞释放, 同时其他组织也能少量合成, 故特异性较差。②由于抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 血清样本不稳定, 且采集、保存难度大, 检测方法要求较高。这些因素都可能造成实验结果误差。总之, 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 血清水平对于骨关节炎的诊断参考价值欠佳。而对于骨质疏松患者, 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 血清水平仍是较良好的参考指标。本文结果与文献报道一致<sup>[29]</sup>。

骨钙素由成骨细胞合成及分泌, 是反映骨形成的良好指标, 血清含量升高时提示骨形成速率加快。对于本试验中骨钙素血清水平的统计学结果提示, 膝骨关节炎患者骨合成速率无明显增快, Garnero 等<sup>[30]</sup>认为膝骨关节炎患者骨转换率较同龄正常绝经女性的变化主要表现在骨吸收速率的减慢, 而非骨形成增快。因此骨钙素作为骨形成速率的特异性指标对膝骨关节炎诊断的参考价值不大。

本文结果与 Naguib 等<sup>[31]</sup>一致。然而 Kumm 等<sup>[32-34]</sup>研究发现骨钙素血清水平与膝骨关节炎的发生具有显著正相关性, 骨钙素可以作为膝骨关节炎诊断的参考指标。对照实验及方法作者认为造成结论不同的原因可能是 2 种疾病患者纳入时 K&L 等级不同以及血液样本中存在可能造成结果偏倚的因素。另外, 骨质疏松患者血清骨钙素值显著增高, 说明骨质疏松患者骨合成速率较对照组明显增快, 符合“高转换型”骨代谢特点。且骨钙素血清水平与骨质疏松发病的偏回归系数有统计学意义, 由此认为骨钙素可作为骨质疏松诊断的辅助参考指标。研究结果与 Jiang 等<sup>[35]</sup>一致。

综上所述, 绝经后膝骨关节炎患者骨吸收率降低, 骨形成率无明显变化, 骨形成大于骨吸收, 导致全身骨密度增加。而骨质疏松患者骨形成及骨吸收速率均增加, 导致骨量丢失及全身骨密度下降, 膝骨关节炎与绝经后骨质疏松症患者骨代谢的不同特点可能是临床上两疾病骨密度呈相反变化趋势的根本原因。

这次课题的临床应用意义在于: ①血清 I 型胶原交联 C 末端肽值降低, 提示发生膝骨关节炎的可能性增大。故在临床上绝经妇女若检测到 I 型胶原交联 C 末端肽血清水平发生下降, 需要注意骨关节炎的预防及治疗, 以达到早期预防及控制病情发展, 延缓关节软骨退变及防止并发症的目的。②骨钙素、I 型胶原交联 C 末端肽、血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 血清水平的升高均提示发生绝经后骨质疏松症的可能性增大, 故临床上若检测到骨钙素、I 型胶

原交联 C 末端肽、血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 中 1 个以上的指标血清水平升高, 而骨密度虽未达到骨质疏松诊断标准, 也应警惕骨质疏松的发生, 早期进行抗骨质疏松治疗以降低骨质疏松性骨折的发生率。③血清 I 型胶原交联 C 末端肽水平分别与两疾病发病的偏回归系数都大于其他 3 项指标。故血清 I 型胶原交联 C 末端肽水平较其他 3 项骨代谢指标用于膝骨关节炎与骨质疏松症的诊断价值更大, 可以作为膝骨关节炎、骨质疏松症两疾病早期诊断良好的参考指标。

**作者贡献:** 第一作者赵玺参与课题相关论文查阅、科研方法设计、资料收集及整理、实验室及影像学检查、实验结果研究及分析、论文撰写、后期修改。通讯作者赵文负责课题相关背景知识介绍、科研方法及技术指导、实验室及影像学检查技术指导、论文指导及修改。孙璐负责骨代谢指标的血清学水平检测技术指导。彭海洲负责病例收集、分析及论文指导。李毅、赵太茂负责病例收集及论文指导。熊中伟负责病例收集及整理。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 该科研试验获得北京航天总医院伦理委员会的批准。

**知情同意:** 患病个体及家属均自愿参加试验, 观察对象对试验过程完全知情同意, 并签署知情同意书。

**医生资质:** 所有参研人员均具有从事代谢性骨病研究的经验, 课题研究者均经过相关领域正规培训。

**学术术语:** I 型胶原交联 C 末端肽-为骨重建过程中 I 型胶原降解后释放入血的片断, 已有文献报道 I 型胶原交联 C 末端肽是较理想的反映骨吸收速率的指标。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

#### 4 参考文献 References

- [1] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *Bone Miner Metab.* 2009;27(5):620-628.
- [2] Zhang YQ, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am*, 2010;26(3):355-369.
- [3] Dequeker J, Boonen S, Aerssens J, et al. Inverse relationship osteoarthritis-osteoporosis: what is the evidence? What are the consequences? *Br J Rheumatology.* 1996;35(9): 813-818.
- [4] Patra D, Sandell LJ. Recent advances in biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):465-470.
- [5] Martínez J, Olmos JM, Hernández JL, et al. Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women The Camargo cohort study. *Clin Chim Acta.* 2009;409(1-2): 70-74.
- [6] Bay-Jensen AC, Slagboom E, Chen-An P, et al. Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. *Menopause.* 2013;20(5):578-586.

- [7] Rousseau JC, Delmas PD. Biological markers in osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(6):346-356.
- [8] Stewart A, Black A, Robins SP, et al. Bone density and bone turnover in patients with osteoarthritis and osteoporosis. *J Rheumatol*. 1999;26: 622-626.
- [9] Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, et al. Analysis of cartilage biomarkers in erosive and non erosive osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(10):843-845.
- [10] Karsdal MA, Byrjalsen I, Bay-Jensen AC, et al. Biochemical markers identify influences on bone and cartilage degradation in osteoarthritis - the effect of sex, Kellgren-Lawrence (KL) score, Body Mass Index (BMI), oral salmon calcitonin (sCT) treatment and diurnal variation. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2010;11:125.
- [11] World health organization. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. 1998.
- [12] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of Osteo-Arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
- [13] Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of Osteoarthritis and Associated Comorbidities. *PMR*. 2012;4(5 Suppl):S10-19.
- [14] Linn S, Murtaugh B, Casey E. Role of Sex Hormones in the Development of Osteoarthritis. *PMR*. 2012;4(5 Suppl) : S169-173.
- [15] Puntus T, Schneider B, Meran J, et al. Influence of age and gender on associations of body mass index with bone mineral density, bone turnover markers and circulating calcium-regulating and bone-active sex hormones. *Bone*. 2011;49(4):824-829.
- [16] Peel NF, Barrington NA, Blumsohn A, et al. Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(11):867-871.
- [17] El Miedany YM, Mehanna AN, El Baddini MA. Altered bone mineral metabolism in patients with osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2000;67(6):521-527.
- [18] 黄火高, 郑毅, 尹义存. 骨性关节炎的定量超声骨密度研究[J]. *天津医药*, 2004, 32(12): 737-739.
- [19] Alhava EM, Kettunen K, Karjalainen P. Bone mineral in patients with osteoarthritis of the hip. *Acta Orthop Scand*. 1975;46(5):709-715.
- [20] Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoarthritis osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1997;12(4): 641-651.
- [21] Rousseau JCH, Garnero P. Biological markers in osteoarthritis. *Bone*. 2012;51(2):265-277.
- [22] Chopin F, Biver E, Funck-Brentano T. Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(1): 26-31.
- [23] van Spil WE, DeGroot J, Lems WF, et al. Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(5):605-612.
- [24] Ramonda R, Lorenzin M, Modesti V. Serological markers of erosive hand osteoarthritis. *Eur J Int Med*. 2013;24(1):11-15.
- [25] Cibere J, Zhang H, Garnero P, et al. Association of Biomarkers with pre-radiographically defined and radiographically defined knee osteoarthritis in a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5): 1372-1380.
- [26] Ichchou L, Allali F, Rostom S, et al. Relationship between spine osteoarthritis, bone mineral density and bone turnover markers in post menopausal women. *BMC Womens Health*. 2010;10:25.
- [27] Tascioglu F, Colak O, Armagan O, et al. The treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids: a comparison of alendronate and intranasal salmon calcitonin. *Rheumatol Int*. 2005;26(1): 21-29.
- [28] Romero Barco CM, Manrique Arijia S, Rodríguez Pérez M. Biochemical Markers in Osteoporosis: Usefulness in Clinical Practice. *Reumatol Clin*. 2012;8(3) :149-152.
- [29] 薛延, 张海文, 杨立红. 血清骨特异性酸性磷酸酶的临床意义[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, 19(6):466-477.
- [30] Garnero P, Piperno M, Gineyts E, et al. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):619-626.
- [31] Naguib A, Hossam N, Samy M. The relationship between osteoarthritis of the hands, bone mineral density, and bone turnover markers. *Alexandria J Med*. 2011;47(2):149-155.
- [32] Kumm J, Tamm A, Lintrop M, et al. Diagnostic and prognostic value of bone biomarkers in progressive knee osteoarthritis: a 6-year follow-up study in middle-aged subjects. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(6):815-822.
- [33] Sowers M, Lachance L, Jamadar D, et al. The associations of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and perimenopausal women. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(3): 483-489.
- [34] Rodrigues AM, Caetano-Lopes J, Vale AC, et al. Low osteocalcin/collagen type I bone gene expression ratio is associated with hip fragility fractures. *Bone*. 2012;51(6): 981-989.
- [35] Jiang LS, Zhang ZM, Jiang SD, et al. Differential Bone Metabolism Between Postmenopausal Women With Osteoarthritis and Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2008;23(4):475-483.