

tdoi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.09.034

◇临床医学◇

血清癌胚抗原相关细胞黏附分子1、骨标志物硬化蛋白、I型前胶原氨基端延长肽及护骨素变化与绝经后骨质疏松病人骨密度变化的相关性

黄长安¹, 喻景弈²作者单位:¹淮阳楚氏骨科医院骨科, 河南 周口 466700; ²周口市中心医院骨一科, 河南 周口 466000

摘要:目的 对绝经后骨质疏松(PMOP)病人血清癌胚抗原相关细胞黏附分子1(CEACAM1)、骨标志物硬化蛋白(SOST)、I型前胶原氨基端延长肽(PINP)、护骨素的变化及与骨密度的关系分析。方法 回顾性分析2015年8月至2016年9月周口市中心医院收治的90例PMOP病人(PMOP组)、同期健康妇女90例(对照组)。对比两组的血清CEACAM1、SOST、PINP及护骨素水平,及与骨密度值的关系。结果 PMOP组病人的血清SOST(0.55 ± 0.18)、PINP [$(48.62 \pm 6.74) \text{ ng/mL}$]及护骨素水平 [$(118.62 \pm 12.35) \text{ ng/mL}$]显著的高于对照组 [(0.20 ± 0.15)], (37.30 ± 5.26) ng/mL], (93.34 ± 6.72) ng/mL] ($t = 14.171, 12.561, 17.058$, 均 $P < 0.001$); CEACAM1水平显著低于对照组 [$(5.73 \pm 1.62) \text{ pg/mL}$ 比 $(9.60 \pm 2.50) \text{ pg/mL}$, $t = -12.324$, $P < 0.001$]。PMOP组病人的股骨颈骨密度 [$(0.76 \pm 0.13) \text{ g/cm}^2$]、腰椎骨密度 [$(0.83 \pm 0.14) \text{ g/cm}^2$]、股骨颈T值 (-2.51 ± 0.50)、股骨颈T值 (-3.36 ± 0.84) 显著的低于对照组的 [$(0.90 \pm 0.15) \text{ g/cm}^2$, (0.96 ± 0.18) g/cm^2 , (-1.96 ± 0.30), (-2.26 ± 0.38)] ($t = -6.691, -5.408, 8.948, 11.319$, 均 $P < 0.001$); PMOP组病人的股骨颈骨密度与血清SOST、PINP及护骨素呈显著的负相关关系,与血清CEACAM1呈显著的正相关关系 ($r = -0.638, -0.670, -0.618, 0.699$, 均 $P < 0.001$)。PMOP组病人的腰椎骨密度与血清SOST、PINP及护骨素呈显著的负相关关系,与血清CEACAM1呈显著的正相关关系 ($r = -0.594, -0.718, -0.630, 0.682$, 均 $P < 0.001$)。结论 PMOP病人血清CEACAM1、SOST、PINP及护骨素的水平变化与骨密度具有一定的相关性,CEACAM1呈正相关,SOST、PINP及护骨素均呈负相关。

关键词:骨质疏松, 绝经后; 癌胚抗原; 胶原I型; 癌胚抗原相关细胞黏附分子1; 骨标志物硬化蛋白; I型前胶原氨基端延长肽; 护骨素; 骨密度

Correlation between changes of serum CEACAM1, SOST, PINP and osteoprotegerin levels and changes of bone mineral density in PMOP patients with osteoporosis

HUANG Changan¹, YU Jingyi²Author Affiliations: ¹Department of Orthopedics, Huaiyang Chushi Orthopedics Hospital, Zhoukou, Henan 466700, China;²Department of Orthopedics, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou, Henan 466000, China

Abstract: Objective To analyze the changes of CEACAM1, SOST, PINP, osteoprotegerin and their relationship with bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients. **Methods** A retrospective analysis of 90 PMOP patients (PMOP group) and 90 healthy women (control group) in the same period from August 2015 to September 2016 in Zhoukou Central Hospital. Compare the serum CEACAM1, SOST, PINP and osteoprotegerin levels of the two groups, and their relationship with bone mineral density. **Results** Serum SOST (0.55 ± 0.18), PINP [$(48.62 \pm 6.74) \text{ ng/mL}$] and osteoprotegerin levels [$(118.62 \pm 12.35) \text{ ng/mL}$] in the PMOP group were significantly higher than those in the control group [0.20 ± 0.15 , (37.30 ± 5.26) ng/mL , (93.34 ± 6.72) ng/mL] ($t = 14.171, 12.561, 17.058$, $P < 0.001$). CEACAM1 levels were significantly lower than the control group [$(5.73 \pm 1.62) \text{ pg/mL}$ ratio (9.60 ± 2.50) pg/mL , $t = -12.324$, $P < 0.001$]. Femur neck bone density [$(0.76 \pm 0.13) \text{ g/cm}^2$], lumbar spine bone density [$(0.83 \pm 0.14) \text{ g/cm}^2$], femoral neck T value (-2.51 ± 0.50), femoral neck T value (-3.36 ± 0.84) significantly lower than the control group [$(0.90 \pm 0.15) \text{ g/cm}^2$, (0.96 ± 0.18) g/cm^2 , -1.96 ± 0.30 , -2.26 ± 0.38] ($t = -6.691, -5.408, 8.948, 11.319$, $P < 0.001$). The bone density of the femoral neck in the PMOP group was significantly negatively correlated with serum SOST, PINP and osteoprotegerin, and significantly positively correlated with serum CEACAM1 ($r = -0.638, -0.670, -0.618, 0.699$, $P < 0.001$). The lumbar spine bone density in PMOP group was significantly negatively correlated with serum SOST, PINP and osteoprotegerin, and significantly positively correlated with serum CEACAM1 ($r = -0.594, -0.718, -0.630, 0.682$, $P < 0.001$). **Conclusion** Serum levels of CEACAM1, SOST, PINP and osteoprote-

gerin in PMOP patients have a certain correlation with bone mineral density. CEACAM1 has a positive correlation and SOST, P1NP and osteoprotegerin are negatively correlated.

Key words: Osteoporosis, postmenopausal; Carcinoembryonic antigen; Collagen type I; CEACAM1; SOST; P1NP; Osteoprotegerin; Bone mineral density

绝经后骨质疏松(PMOP)的发病率可达274/1万人~582/1万人左右^[1]。临床上PMOP的发生能够导致病人骨折风险的上升,并提高病人远期的致残风险^[2]。在探讨PMOP的发生机制的过程中发现,不同的生物学因子的波动,能够反映或者评估骨折代谢或者骨盐沉积过程,进而评估病人病情程度。癌胚抗原相关细胞黏附分子1(CEACAM1)能够提高骨小梁结构的稳定性,抑制骨质细胞的分解,进而保护骨微结构,抑制PMOP的发生^[3];骨标志物硬化蛋白(SOST)具有显著的负向调控作用,可以抑制成骨细胞成长,抑制骨盐的沉积^[4];I型前胶原氨基端延长肽(P1NP)能够较为理想地评估I型胶原纤维在体内的代谢情况,评估骨转化过程^[5];护骨素是分泌型的抑制性因子,其能够抑制破骨细胞的活性^[6]。为了揭示CEACAM1、SOST、P1NP及护骨素的表达与PMOP的关系,开展此研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年8月至2016年9月周口市中心医院收治的90例PMOP病人(PMOP组)、同期行健康体检的健康妇女90例(对照组)的临床资料进行分析。PMOP组:年龄(63.5±11.7)岁,范围为55~79岁,停经时间(9.9±4.0)年,范围为3~25年,体质指数(21.6±2.2)kg/m²。对照组:年龄(62.8±10.0)岁,范围为54~79岁,停经时间(10.8±5.2)年,范围为2~24年,体质指数(21.4±2.0)kg/m²。两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

纳入标准:(1)符合《实用骨科学》诊断标准^[7];病人骨密度低于年轻成人2.5个标准差及以上;(2)6个月内未使用抗骨质疏松相关药物;(3)病人知情同意。

排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)全身感染性疾病;(3)急性心肌梗死、心力衰竭;(4)免疫、风湿系统疾病。

1.2 CEACAM1、P1NP及护骨素检测方法 PMOP组入院时采集静脉血,对照组于同期进行采血,1 000 r/min离心5 min,离心半径10 cm,收集上清液,采用免疫发光法检测CEACAM1、P1NP及护骨素水平,加入检测试剂。检测仪器、试剂:Multiskan Sky全自动酶标仪,Corning LSE高速微型离心机,上

海联脉生物工程有限公司试剂盒。

1.3 SOST mRNA检测方法 采用逆转录PCR(RT-PCR)检测SOST mRNA水平。将两组人员所采样本(各5 mL血液样本),加入0.2 mL的氯仿,2~8℃冰冻离心机中离心(12 000 g, 15 min),反复一次洗涤RNA,弃上清,加入1 mL 75%乙醇,0.1%二乙基磷酞酸酯(DEPC)水溶解。加入SOST mRNA引物、 β -肌动蛋白(β -actin)正反向引物和0.1% DEPC,使其终浓度均为20 pmol/uL,制备反应体系,RT-PCR扩增的条件与参数:48℃,45 min,94℃,2 min;94℃30 s,58℃60 s,68℃2 min共40个循环;循环完毕后68℃延伸7 min。 β -actin引物(111 bp)正向引物:5'-CTCCATCATGAAGTGTGACGTT-3',反向引物:5'-ATCTCCTTCTGCATCCTGTCAG-3'。

1.4 骨密度检测 血样采集后对两组人员进行第2~4腰椎、左右侧股骨颈骨密度测量:采用定量CT(QCT)法进行骨密度的检测,仪器为:japan Toshiba Aquilion螺旋CT机。并通过骨密度软件测定T值(被测人的骨密度与正常同性别青年人骨峰值的差值)。

1.5 统计学方法 统计软件采用SPSS 20.0。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验。相关性分析采用Pearson相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象的血清CEACAM1、SOST、P1NP及护骨素水平比较 PMOP组病人的血清SOST、P1NP及护骨素水平显著的高于对照组($P<0.05$),PMOP组的血清CEACAM1水平低于对照组($P<0.05$),见表1、图1。

表1 绝经后骨质疏松(PMOP)组与健康妇女对照组的血清CEACAM1、SOST、P1NP及护骨素水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CEACAM1/ (pg/mL)	SOST mRNA (相对表达强度)	P1NP/ (ng/mL)	护骨素/ (ng/mL)
对照组	90	9.60±2.50	0.20±0.15	37.30±5.26	93.34±6.72
PMOP组	90	5.73±1.62	0.55±0.18	48.62±6.74	118.62±12.35
t 值		-12.324	14.171	12.561	17.058
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:CEACAM1为癌胚抗原相关细胞黏附分子1,SOST为骨标志物硬化蛋白,P1NP为I型前胶原氨基端延长肽

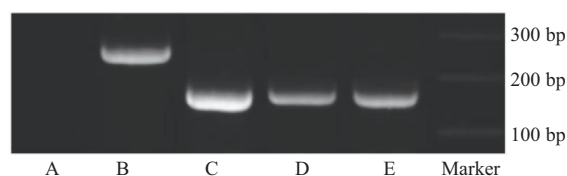


图1 绝经后骨质疏松(PMOP)组与健康妇女对照组SOST mRNA电泳图(逆转录PCR):A为对照组,B为 β -actin,C-E为PMOP组

2.2 两组研究对象的股骨颈、腰椎骨密度、T值比较 PMOP组病人的股骨颈、腰椎骨密度、T值显著的低于对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 绝经后骨质疏松(PMOP)组与健康妇女对照组的股骨颈、腰椎骨密度、T值比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	骨密度/(g/cm ²)		T值	
		股骨颈	腰椎	股骨颈	腰椎
对照组	90	0.90±0.15	0.96±0.18	-1.96±0.30	-2.26±0.38
PMOP组	90	0.76±0.13	0.83±0.14	-2.51±0.50	-3.36±0.84
t值		-6.691	-5.408	8.948	11.319
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:T值为被测人的骨密度与正常同性别青年人骨峰值的差值

2.3 PMOP组股骨颈、腰椎骨密度与血清CEACAM1、SOST、P1NP及护骨素的相关性 PMOP组病人的股骨颈、腰椎骨密度与血清SOST、P1NP及护骨素呈显著的负相关关系($P < 0.05$),PMOP组病人的股骨颈、腰椎骨密度与血清CEACAM1呈显著的正相关关系($P < 0.05$),见表3。

表3 绝经后骨质疏松组股骨颈、腰椎骨密度与血清各指标Pearson相关性分析结果

部位	统计值	CEACAM1	SOST mRNA	P1NP	护骨素
股骨颈	r值	0.699	-0.638	-0.670	-0.618
	P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
腰椎	r值	0.682	-0.594	-0.718	-0.630
	P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:CEACAM1为癌胚抗原相关细胞黏附分子1,SOST为骨标志物硬化蛋白,P1NP为I型前胶原氨基端延长肽

3 讨论

性激素受体敏感性的下降、钙补充不足,均能够促进PMOP的发生。PMOP的发生不仅能够增加骨折的风险,导致血管、神经损伤的发生,同时还与远期心血管系统疾病的发生具有一定的关系^[8]。骨密度检测虽然能够评估PMOP病情,但CT检查等的早期诊断灵敏度不高,多数病人早期并无明显的骨密度改变。而本研究通过对于PMOP病人的血清学指标的研究,不仅能够为深入揭示PMOP的发病机制提供参考,同时还能够为PMOP的血清学诊断提供理论基础。

CEACAM1是细胞间质黏附分子,其能够通过对于骨质细胞的黏附作用,提高骨细胞间的结构稳定性。同时CEACAM1能够提高骨盐沉积的速度,提高骨小梁的机械性应力能力;SOST是负向的骨代谢调控因子,其能够提高破骨细胞的活性,促进骨盐的分解和代谢,增加骨转化的速度^[9]。基础方面的研究还认为,SOST的上升能够抑制成骨细胞的活性,导致骨间质细胞的成熟障碍^[10];P1NP是反应病人体内胶原蛋白代谢的重要因子,P1NP的上升能够提高病人体内骨质分解的速度^[11];护骨素是一个关键的适应破骨细胞的分化与存活的重要的调节子,是骨代谢的保护性因素,其主要存在于骨间质细胞中,在应激性因素的刺激下,可显现出多项分化的潜能,并参与到骨质代谢过程^[12]。部分研究探讨了护骨素或者P1NP的表达与PMOP的关系,认为护骨素或者P1NP的表达上升与骨折的发生风险密切相关^[13],但对于CEACAM1或者SOST的分析研究较少。

本研究对于CEACAM1、SOST、P1NP及护骨素的表达分析研究可见,在PMOP病人中,CEACAM1的表达浓度明显的下降,而SOST、P1NP及护骨素的表达浓度明显的上升,提示了不同生物学因子的表达异常,均能够促进PMOP的发生过程。这主要由于^[14]:CEACAM1的表达下降,失去了其对于骨小梁结构的稳定作用,导致骨盐分解代谢明显增强;SOST的上升能够促进破骨细胞活性的上升,增加了骨盐流失的风险;在PMOP病人中由于骨质代谢分解速度的提升,P1NP可显著的上升,而护骨素的上升主要考虑与破骨细胞活性的上升诱导的负反馈调控作用有关。此外,Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号路径也可刺激生产和分泌护骨素,进而降低破骨细胞的分化和成熟^[15-16]。研究表明,在PMOP病人中,P1NP的表达浓度可平均上升30%以上,且在合并明显骨密度下降或者骨折的病人中,P1NP的表达浓度会一步的提高^[17]。但部分研究者并不认为在PMOP病人中,护骨素的表达具有上升趋势,反而认为在PMOP病人中护骨素的表达可显著的下降^[12],这与本研究的结论存在明显的出入,考虑可能与护骨素检测时机或者PMOP病人的个体症状差异导致Wnt/ β -catenin信号路径活化异常有关。

病例组病人的股骨颈、腰椎骨密度水平较低,低于正常同期对照女性,提示PMOP病人体内的骨质流失表现,这主要由于围绝经期的雌激素波动幅度的上升,导致骨质代谢紊乱,从而促进了骨密度的改变。

相关性分析可见,股骨颈、腰椎骨密度与血清SOST、P1NP及护骨素呈显著的负相关关系,而与CEACAM1呈正相关关系,提示相关指标与病人的骨密度水平的关系,这主要由于CEACAM1的下降,或者SOST、P1NP及护骨素的上升,均能够影响到骨小梁的重塑性改变,导致骨小梁的密度、骨转化的异常,从而使骨密度下降^[18-20]。

综上所述,在PMOP病人中,CEACAM1的表达明显下降,而SOST、P1NP及护骨素的表达明显上升,相关指标与病人的股骨颈、腰椎骨密度具有一定的相关性。

参考文献

- [1] PACCOU J, CORTET B. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. Response to comments by Bredemeier[J]. Osteoporos Int, 2018, 29(2): 521-523.
- [2] CAGGIARI G, LEALI PT, MOSELE GR, et al. Safety and effectiveness of teriparatide vs alendronate in postmenopausal osteoporosis: a prospective non randomized clinical study[J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2016, 13(3): 200-203.
- [3] 韩学明, 李威, 孙忠良. 绝经后骨质疏松症患者血清CEACAM1、 β -catenin的变化及其与骨密度的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(29): 47-49.
- [4] 时宇博, 朱福良, 李立军, 等. 绝经后骨质疏松症患者血浆SOST表达变化及其与基因甲基化的关系[J]. 山东医药, 2016, 56(16): 35-37.
- [5] 王福斌, 陈剑明. β -CTx、P1NP在绝经后女性骨质疏松性骨折风险中的评价作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(9): 1266-1268.
- [6] 甘国兴, 李劲平, 刘毓, 等. 壮骨止痛方调节OPG/RANKL平衡抗绝经后骨质疏松作用[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(7): 938-942.
- [7] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎, 等. 实用骨科学[M]. 4版. 北京: 人民军医出版社, 2012: 218-220.
- [8] CANO A, CHEDRAUI P, GOULIS DG, et al. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide[J]. Maturitas, 2018, 107(5): 7-12.
- [9] 及金宝, 林兴喜, 朱翔蓉, 等. 骨代谢标志物对社区绝经后骨质疏松症患者发生髋部骨质疏松及骨折的评估作用[J]. 中国全科医学, 2016, 19(14): 1625-1628.
- [10] 赵豫梅, 刘婷, 李洁, 等. 绝经后2型糖尿病并发骨质疏松患者骨转换标志物的变化及相关因素[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(1): 27-31.
- [11] 鲁世金, 孙长英, 车艳军, 等. ER β 通过抑制SOST表达补偿ER α 部分功能促进对成骨细胞增殖分化[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(3): 309-320.
- [12] 鲍晓雪, 王娜, 李玉坤, 等. 血清OPG、TGF- β 和IL-6水平对绝经后骨量减少合并2型糖尿病患者骨折风险的预测[J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4(1): 9-13. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2018.01.003.
- [13] 林海鸣, 黄云梅, 吴银生, 等. 卵巢切除大鼠在不同时期RANKL、OPG蛋白表达的变化及与BTMs的相关性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8): 981-985.
- [14] 吴疆, 吴龙, 马龙, 等. SOST和 β -catenin在不同分期膝关节炎患者软骨及软骨下骨表达的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(6): 689-694.
- [15] 梅良伟, 桑文华, 陈富春, 等. RANK信号调控破骨细胞分化与成熟的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1652-1656.
- [16] 蔡叙东, 林昌松, 潘东梅, 等. 断藤益母汤对破骨细胞活性及Wnt信号通路的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10): 2332-2335.
- [17] 霍少川, 董路珏, 唐宏宇, 等. 骨代谢生化指标与绝经后骨质疏松性腰椎骨折相关性分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(1): 48-50.
- [18] WANG Q, LI Y, ZHANG Y, et al. LncRNA MEG3 inhibited osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells from postmenopausal osteoporosis by targeting miR-133a-3p[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 1178-1186.
- [19] BANDEIRA L, BILEZIKIAN JP. Novel therapies for postmenopausal osteoporosis[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017, 46(1): 207-219.
- [20] 赵鹏, 李树锋. 瘦素对绝经后骨质疏松病人骨髓间质干细胞定向分化后增殖的影响及相关机制研究[J]. 安徽医药, 2017, 21(6): 1049-1054.

(收稿日期: 2019-07-27, 修回日期: 2019-10-05)

◇ 编读往来 ◇

《安徽医药》杂志要求来稿中应规范统计结果的解释和表达

当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的t检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 2.26$, $\chi^2 = 4.48$, $F = 8.89$ 等),应尽可能给出具体 P 值(如 $P = 0.032$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。