

尿吡啶酚、尿脱氧吡啶酚、尿氨基末端肽在转移性骨肿瘤中的诊断意义

周彤^{1,2}, 董春雷², 胡岳棣², 束永前¹

[摘要]目的: 评价骨吸收标志物尿吡啶酚 (uPyd)、尿脱氧吡啶酚 (uDPd)、尿氨基末端肽 (uNTx)对骨转移癌的诊断意义。方法: 晚期肿瘤患者 80例, 其中伴有骨转移者 46例。定量测定 uPyd、uDPd、uNTx,同时记录骨痛程度及骨转移范围。结果: 有无骨转移两组患者 uPyd、uDPd、uNTx水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 其中 uNTx有较高的诊断准确性; 不同程度骨痛 uPyd水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 uDPd、uNTx水平差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 而不同程度骨转移范围 uPyd、uDPd、uNTx水平差异亦有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: uPyd、uDPd、uNTx对肿瘤患者骨转移有一定的辅助诊断价值。uPyd、uDPd、uNTx水平能在一定程度上反映骨痛程度和骨转移范围。

[关键词] 骨肿瘤; 肿瘤, 转移; 吡啶酚; 脱氧吡啶酚; 氨基末端肽

[中国图书资料分类号] R 738.1 [文献标识码] A

Diagnostic value of urinary pyridol, urinary deoxypyridinoline and urinary N-terminal telopeptide in cancer patients with bone metastases

ZHOU Tong^{1,2}, DONG Chunlei², HU Yuelei², SHU Yongqian¹

(1. Department of Oncology, The Affiliated 1st Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 213000

2. Department of Medical Oncology, The Affiliated Changzhou Tumor Hospital of Suzhou University, Changzhou 213000, China)

[Abstract] Objective: To assess the value of urinary pyridol (uPyd), urinary deoxypyridinoline (uDPd) and urinary N-terminal telopeptide (uNTx) in diagnosis of patients with bone metastases. Methods: Eighty advanced cancer patients were included in the study and bone metastases were noted in 46 of them. The uPyd, uDPd and uNTx were measured in all the cases, and the severity of bone pain and the extent of bone involvement were recorded. Results: The levels of uPyd, uDPd and uNTx were statistically different in patients with bone involvement and those without bone involvement, and uNTx provided a higher diagnostic accuracy. The level of uPyd was not related to the severity of bone pain, while the levels of uDPd and uNTx were. The levels of uPyd, uDPd and uNTx were greatly different in patients with bone metastases ($P < 0.01$). Conclusions: Detection of uPyd, uDPd and uNTx has certain diagnostic value in cancer patients with bone metastases. The level of uPyd, uDPd and uNTx may reveal the severity of bone pain and the extent of bone involvement.

[Key words] bone neoplasms; neoplasm, metastases; pyridinoline; deoxypyridinoline; peptide-bound collagen type I cross-links; N-terminal telopeptide

晚期肿瘤患者中 25% ~ 85% 发生骨转移, 临床表现为骨痛、高钙血症、病理性骨折及功能障碍, 严重影响了患者的生活质量, 甚至危及生命。影像学检查是诊断骨转移和评价骨转移治疗疗效的常用手段, 但无法及时地反映病情转变^[1]。骨代谢指标在诊断骨转移评价骨损害的程度、判断骨转移的病情发展有独特的优势^[2]。我们从 2002 年 3 月开始前瞻性研究骨吸收标志物尿吡啶酚 (uPyd)、尿脱氧吡啶酚 (uDPd)、尿氨基末端肽 (uNTx) 在转移性骨肿瘤中的临床应用价值。现将研究结果作一报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选标准: 年龄 20 ~ 80 岁; 预计存活时间 ≥ 3 个月; 有病理学确诊; 骨转移者有影像学 (X 线片、ECT、CT、MR) 诊断依据; KPS > 60 分; 肝肾功能正常; 1 个月内未接受化疗, 3 个月内未接受放疗。排除标准: 1 年内有外伤性骨折、风湿性或骨性关节炎; 临床 X 线有明确骨质疏松表现; 1 个月内有双磷酸盐和激素等治疗史。2002 年 3 月 ~ 2006 年 12 月共入组 80 例, 男 34 例, 女 46 例, 乳腺癌 24 例, 肺癌 20 例, 消化道癌 22 例, 多发性骨髓瘤、鼻咽癌各 4 例, 恶性淋巴瘤、肾癌、卵巢癌各 2 例, 伴有骨转移者共 46 例。

1.2 研究方法

1.2.1 骨转移状态评估 VRS 法评估骨痛: 0 度,

[收稿日期] 2007-04-19

[作者单位] 1 南京医科大学第一临床医学院 肿瘤内科, 江苏 南京 210000 2 苏州大学附属常州肿瘤医院 肿瘤内科, 江苏 常州 213001

[作者简介] 周彤 (1971-), 男, 硕士研究生, 主治医师。

无痛; I 度, 1~4分轻度疼痛; II 度, 5~6分中度疼痛; III 度, 7~10分重度疼痛。Sopway Score法^[3]评估骨转移程度: 0级为无骨转移; I 级为 1~6个转移部位; II 级为 7~20个转移部位; III 级为 > 20个转移部位; IV 级为超级显影。

1.2.2 uPYr uDPd uNTx定量测定 排空晨尿后收集清晨固定时段 7~8时的尿液 5 ml, 避光、置于 -20 °C 保存。采用 METRA BDSYSIEM ELISA 试剂盒测定 uPYr uDPd uNTx, 同时测定尿肌酐 (uCr) 校正尿液浓度对上述骨吸收标志物的影响, 单位以 mmol/nmo 表示。

1.3 统计学方法 采用 检验、方差分析、 χ^2 检验和逐步多元线性回归分析。

2 结果

2.1 两组肿瘤患者 uPYd uDPd uNTx 水平与有无骨转移的关系 有无骨转移两组肿瘤患者 uPYd uDPd uNTx 水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$) (见表 1)。

表 1 两组有无骨转移 uPYd uDPd uNTx 水平比较 ($\bar{x}_{\text{组}} \pm s_{\text{组}}$)

分组	n	uPYd/uCr	uDPd/uCr	uNTx/uCr
骨转移组	46	1.86 ± 0.05	1.61 ± 0.03	2.25 ± 0.12
无骨转移组	34	1.72 ± 0.05	1.44 ± 0.04	1.42 ± 0.10
t	—	12.38	21.73	32.77
P	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.2 uPYd uDPd uNTx 对肿瘤患者有无骨转移的诊断准确性比较 根据 ROC 曲线确定 uPYd uDPd uNTx 的最佳临界值分别为 75.77 mmol/nmol, 41.76 mmol/nmol, 73.21 mmol/nmol, 对应的敏感性分别为 47.80%、52.20%、73.91%, 特异性分别为 88.24%、91.20%、76.47%。uPYd uDPd uNTx 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.66、0.72、0.79。

2.3 uPYd uDPd uNTx 与骨痛程度及骨转移范围的关系 结果显示不同程度骨痛 uPYd 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 uDPd uNTx 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.01$) (见表 2)。不同程度骨转移范围 uPYd uDPd uNTx 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.01$) (见表 3)。

2.4 影响 uPYd uDPd uNTx 水平的相关因素 本组病例采用逐步多元线性回归分析年龄、性别、原发肿瘤类型、有无骨转移、骨痛程度和转移范围等变

量, 按 $P < 0.05$ 水平进入回归方程, $P > 0.1$ 退出回归方程, 发现影响 uNTx 水平的独立的主要相关因素为骨转移范围 ($F = 0.46$, $P < 0.01$)。

表 2 骨痛程度与 uPYd uDPd uNTx 关系 ($\bar{x}_{\text{组}} \pm s_{\text{组}}$)

骨痛程度	n	uPYd/uCr	uDPd/uCr	uNTx/uCr
0 度	14	1.88 ± 0.06	1.60 ± 0.06	2.06 ± 0.22
I 度	16	1.84 ± 0.07	1.56 ± 0.06	2.38 ± 0.22*
II 度	12	1.84 ± 0.09	1.69 ± 0.06**	2.22 ± 0.22
III 度	4	1.88 ± 0.10	1.59 ± 0.09	2.52 ± 0.30**
F	—	1.03	10.18	6.99
P	—	> 0.05	< 0.01	< 0.01
MS _{组内}	—	0.006	0.004	0.051

* 检验: 与 0 度比较 ** $P < 0.01$; 与 I 度比较 $\Delta\Delta$ $P < 0.01$

表 3 骨转移范围与 uPYd uDPd uNTx 关系 ($\bar{x}_{\text{组}} \pm s_{\text{组}}$)

骨转移范围	n	uPYd/uCr	uDPd/uCr	uNTx/uCr
0 级	34	1.72 ± 0.05	1.46 ± 0.04	1.47 ± 0.10
I 级	22	1.78 ± 0.06**	1.51 ± 0.05**	1.94 ± 0.18**
II 级	14	1.80 ± 0.09**	1.61 ± 0.05**	2.23 ± 0.20**
III 级	10	2.11 ± 0.05** $\Delta\Delta$	1.77 ± 0.04** $\Delta\Delta$	2.92 ± 0.14** $\Delta\Delta$
F	—	105.21	138.96	1270.77
P	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01
MS _{组内}	—	0.004	0.002	0.023

* 检验: 与 0 度比较 ** $P < 0.01$; 与 I 度比较 $\Delta\Delta$ $P < 0.01$

3 讨论

转移性骨肿瘤影响骨吸收与形成之间的平衡, 无论是溶骨性骨破坏或者是成骨性骨损害, 都存在破骨活性的增强^[4]。成熟骨 I 型胶原依靠吡啶交联 PYd DPd 维持其刚度和强度, 骨基质降解过程中释放的 PYd DPd NTx 等骨吸收指标较碱性磷酸酶、尿钙和羟基辅氨酸等传统指标在反应骨代谢变化方面更具优势^[5]。本研究检测了 uPYd uDPd uNTx 浓度在转移性骨肿瘤和非骨肿瘤患者之间的差异, 检验其对判断肿瘤患者有无骨转移的诊断价值及对转移性骨肿瘤的临床评估价值。

本研究发现 uPYd uDPd uNTx 各指标都能区分转移性骨肿瘤和非骨肿瘤患者。进一步比较 3 者的诊断价值, 当根据 ROC 曲线确定 uPYd uDPd uNTx 的最佳临界值时, 发现 uNTx 具有较好的敏感度 (73.91%) 而 uPYd uDPd 具有较好的特异性 (88.24%、91.20%)。uPYd uDPd uNTx 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.66、0.72、0.79 提示 uNTx 有更好的诊断准确性, 与文献基本一致^[6], 而 uPYr uDPd 较好的特异性也可弥补 ECT 假阳性率高

的缺点,有一定的临床应用价值。

骨吸收指标 uNTx与 uPYd uDPd虽在转移性骨肿瘤诊断上有一定价值,然而多种因素,如年龄、性别、饮食、激素水平、肝肾功能、时间节律、季节变换、月经周期、活动水平等均可影响其水平^[7]。虽本组患者通过控制标本采集时间、尿肌酐校正等标准化措施,但可能仍有多种因素影响限制了其鉴别能力。我们分析了骨痛程度及骨转移范围对骨吸收标志物水平的影响。发现不同程度骨痛组 uPYd水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而 uDPd uNTx水平差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),而不同骨转移范围的 uNTx uPYd uDPd水平差异有统计学意义。我们进一步采用逐步多元线性回归分析年龄、性别、原发肿瘤类型、有无骨转移、骨痛程度和转移范围等变量的影响力,结果只有骨转移范围为影响 uNTx水平的独立的主要相关因素。

骨吸收标志物并不能取代传统影像学检查,由于影响骨吸收标志物因素众多,降低了其诊断价值,但可弥补影像学检查的不足;在评估骨转移负荷上也有一定价值。特别是其实时反映骨降解过程的特点,在疗效评估及预后预测方面可能会发挥更大的作用^[8,9],我们今后将围绕这方面继续研究探讨。

[参 考 文 献]

[1] Blomqvist C. Assessment of response to systemic therapy focusing

on metastatic bone disease[J]. *Cancer Treat Rev* 2001, 27(3): 177—180

- [2] Seregni E, Martinetti A, Ferrari L, et al. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling in patients with bone metastases of solid tumors[J]. *Q J Nucl Med* 2001, 45(1): 7—17.
- [3] Soloway MS, Hardenan SW, Hickey D, et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan[J]. *Cancer* 1988, 61(1): 195—202.
- [4] Clemens M, Cole DE, Gainford MC. Can bone markers guide more effective treatment of bone metastases from breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat* 2006, 97(1): 81—90.
- [5] Pectasides D, Nikolajou M, Famakidis D, et al. Clinical value of bone remodeling markers in patients with bone metastases treated with zoledronic acid[J]. *Anticancer Res* 2005, 25(2B): 1457—1463.
- [6] Demers JM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases[J]. *Cancer* 2000, 88(12 SUPP): 2919—2926.
- [7] 周 彤,董春雷,胡岳棣. 骨代谢标志物及其在转移性骨癌中的表达和临床应用[J]. *国外医学·肿瘤学分册*, 2004, 31(7): 555—558.
- [8] Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid[J]. *J Clin Oncol* 2005, 23(22): 4925—4935.
- [9] Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors[J]. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97(1): 59—69.

《蚌埠医学院学报》2007年度审稿专家名单

2007年度,本刊除编委会顾问和委员承担审稿工作外,还邀请以下专家审稿,现将姓名列

出(以姓氏笔画为序)。衷心感谢各位审稿专家对《蚌埠医学院学报》编审工作的大力支持!

聿为 雷玉 王凤超 王启之 牛国旗 卢保全 田鹤邨 冯慧勤 朱永献 朱光辉
刘会春 刘 泉 刘霞秋 关宿东 关 超 许华山 纪淑仪 芮有臣 苏贺先 李光早
李志刚 李胜泽 李 群 李德群 吴俊英 吴晓飞 何长林 何先弟 沈学明 张长春
张汝芝 张郁文 张荣新 张俊祥 张 莉 张晓梅 陈兰举 陈昌杰 陈治文 陈前芬
陈桂华 陈琳洁 陈 曦 金 钟 周为民 施兹欣 姜飞云 祝晓光 晋茂生 顾素英
徐凤珍 徐家丽 高 涌 郭 彬 陶荣亚 黄元云 傅承彬 鲁令传 詹晓东 谭玉林