

骨代谢指标及雌激素水平与骨质疏松在骨质疏松诊断中的应用

张贵军¹ 沈生军^{2*}

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院脊柱外科 青海西宁 810000

摘要: 骨代谢生化指标为骨质疏松的诊断、鉴别诊断、预测骨折风险及评估抗骨质疏松治疗的疗效提供了重要的分子生物学依据。它们在骨质疏松的流行病学研究、发病机制、药物开发等方面也具有重要意义。由于这些指标的检测具有高特异性和灵敏度, 它们在临床上的应用日益广泛。常见的骨代谢生化指标: 包括甲状旁腺素(PTH)、降钙素、维生素D3等。这些指标反映了骨组织的代谢情况。雌激素对骨代谢也有重要影响。它在女性骨质疏松的发生中起关键作用, 因为雌激素水平的降低会加速骨丢失, 增加骨折风险。因此, 监测雌激素水平对于诊断和治疗骨质疏松症也非常重要。综上所述, 骨代谢生化指标和雌激素水平的综合评估对于骨质疏松的诊断、风险评估和治疗监测具有重要意义。本文就骨代谢标志物的研究现状及进展进行综述, 为骨质疏松临床干预提供新思路。

关键词: 骨质疏松; 骨密度; 骨代谢指标; 雌激素

骨质疏松症是一种以骨量减少、骨组织微结构损坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病。^[1]骨密度测定是通过测量骨密度来评估骨质疏松症风险的一种方法。双能X线吸收测定法(DXA)是目前在骨质疏松症诊断中应用最广的骨密度测量技术。DXA通过测量髌部及第1至4腰椎(L1-4)的骨密度, 为临床诊断骨质疏松症提供了“金标准”。根据世界卫生组织(WHO)的标准, 50岁以上的男性和绝经后女性, 如果其T值(实际骨密度与正常人群平均峰值骨密度之差与正常人平均骨密度标准差的比值)介于-2.5到-1之间, 则被诊断为骨量减少; 如果T值小于或等于-2.5, 则诊断为骨质疏松症。^[1]骨质疏松症的诊断不仅仅依赖于骨密度测定, 还需要结合详细的病史采集、体格检查、骨折风险评价以及影像学 and 实验室检查。这些综合评估有助于更准确地诊断骨质疏松症, 并为患者制定个性化的治疗方案。其中实验室检查中的骨代谢指标及雌激素水平可对骨的形成与破坏情况做一个初步判断。

一、骨代谢指标

(一) 血清钙、磷水平

钙和磷元素是组成骨组织矿物质羟基磷灰石的主要成分, 占骨无机基质65%^[2]。骨骼中的钙以羟基磷灰石的形式存在, 为骨骼提供硬度和强度。因此, 钙的充足摄入对于骨骼的正常发育和维持至关重要。研究显示, 钙摄入不足与骨质疏松发病风险增加密切相关。尤其是在

青少年和老年人群中, 钙摄入不足常常导致骨密度降低, 从而增加骨折风险。建议青少年和成人每日钙摄入量分别为800毫克和1000毫克^[1]。磷是骨骼中最丰富的矿物质之一, 它与钙共同组成了骨骼的主要矿物质成分, 有助于维持骨骼的结构和功能。磷参与骨骼的矿化过程, 并与维生素D共同调节钙的吸收和代谢。磷的适量摄入对于骨骼健康是必要的, 但若摄入过高, 也可能对骨健康产生负面影响, 会导致钙的吸收能力降低, 进而增加骨质疏松的风险。骨骼健康需要适当的钙磷比例。一般来说, 钙与磷的理想比例为3:2。^[3]

(二) 25(OH) 维生素D

维生素D是一种脂溶性维生素, 主要通过阳光照射皮肤合成, 亦可通过饮食摄入。在体内, 维生素D首先被肝脏转化为25-羟维生素D(25-OH维生素D), 这一形式是评估体内维生素D水平的最佳指标。25-OH维生素D是维生素D代谢过程中的一个重要中介, 主要发挥如下作用: 通过增加肠道对钙和磷的吸收, 帮助维持体内的钙磷平衡。通过刺激成骨细胞的增殖和活性, 促进骨基质的形成和矿化^[4]。因此, 充足的维生素D有助于维持骨骼密度和强度, 降低骨质疏松风险。25-OH维生素D水平低下与骨密度降低、骨折风险增加密切相关。缺乏25-OH维生素D会导致肠道对钙的吸收减少, 导致血钙水平下降。维生素D对骨重塑过程中的成骨细胞和破骨细胞有直接影响。研究显示^[5-6], 25-OH维生素D水

平与骨质疏松之间存在显著关联，低水平的25-OH维生素D与骨密度降低以及骨折风险增加有关，25-OH维生素D的浓度低于20 ng/mL (50 nmol/L)时，骨折风险显著增加，尤其是在老年人群中。

(三) 降钙素

降钙素 (Calcitonin) 是一种由甲状腺的C细胞分泌的激素，主要功能是调节血钙水平，降低血液中的钙浓度。降钙素能够直接作用于破骨细胞，抑制其活性，减缓骨基质的降解，降低骨吸收^[7]。在骨质疏松的情况下，骨吸收速度加快，降钙素通过抑制肾脏对钙的重吸收和促进钙的排泄，有助于降低血钙水平。虽然降钙素主要被视为骨吸收的抑制剂，但一些研究表明^[8]，降钙素在一定条件下也可能促进成骨细胞的活性，促进骨基质的合成。随着年龄的增长，降钙素的分泌可能会减少，这可能将影响骨骼的维持与更新，增加骨质疏松的风险。

(四) 骨钙素

骨钙素 (osteocalcin) 是一种由成骨细胞合成的小型、富含羧基的非胶原蛋白，约占骨基质蛋白质的2%至3%，是骨骼组织的重要成分之一^[9]。骨钙素的合成需要维生素K的参与，其在成骨细胞中合成后，会通过裂解和羧化形成成熟的骨钙素。骨钙素的主要功能包括：在骨基质中结合钙离子，对骨的矿化过程起到促进作用。它通过调节磷酸钙的沉淀，帮助形成坚固且富有弹性的骨架。骨钙素的浓度反映了骨形成的活跃程度。因此，它常常被用作评估骨代谢状态的重要生物标志物。研究表明^[10]，骨钙素水平与骨密度存在正相关关系。随着年龄增长，尤其是在骨质疏松患者中，骨钙素的合成和释放减少，从而导致骨密度下降。一些研究发现，低水平的骨钙素与骨质疏松的发生有关。骨钙素通过结合钙离子和促进骨基质的矿化功能，帮助维持骨骼的结构完整性。在骨质疏松过程中，骨钙素合成的减少影响了骨基质的矿化，导致骨骼强度降低。骨钙素在成骨细胞中不仅起到矿化促进剂的作用，还可能对成骨细胞的增殖和分化起到调节作用。研究发现，骨钙素可以促进成骨细胞分泌其他成分，如骨形态发生蛋白 (BMP) 等，有助于促进骨形成，从而在预防骨质疏松方面发挥作用。近年来的研究还发现^[11]，骨钙素可能通过影响胰岛素敏感性和糖代谢与骨质疏松相互关联。骨钙素可通过影响脂肪组织的代谢和胰岛素分泌，进而影响骨代谢和石灰化过程，提示骨钙素在参与骨质疏松的代谢调节方面可能具有更广泛的生理意义。

(五) 甲状旁腺激素

甲状旁腺激素 (PTH) 是一种由甲状旁腺分泌的多肽激素，主要用于调节钙和磷的代谢。它在维持体内钙稳态、促进钙的吸收和骨代谢方面发挥着重要作用。PTH通过刺激肾小管对钙的重吸收以及抑制肾小管对磷的重吸收，提高血液中的钙浓度，同时降低磷酸盐浓度^[3]。PTH还可以直接作用于破骨细胞，促进骨基质的降解，释放钙和磷到血液中，这一过程有助于快速提高血钙水平。虽然PTH自身不直接影响肠道吸收，但它促进活性维生素D的合成，从而间接增强肠道对钙的吸收^[12]。正常情况下，骨骼会经历一个动态的重塑过程，成骨细胞合成骨基质和矿物质，而破骨细胞则负责骨质的吸收与更新，新的骨组织不断形成以替代旧的骨组织。然而，如果骨吸收过程过于活跃，就会导致骨质疏松。当PTH以间歇性的方式释放时，选择性地刺激成骨细胞的增生和活性，能够促进骨生成^[13]。而如果持续高水平的PTH (如原发性甲状旁腺功能亢进症) 则会增加骨吸收，加速骨质流失。

(六) 骨碱性磷酸酶

骨碱性磷酸酶 (NALP) 是一种特指成骨细胞产生的酶，其在骨形成过程中起着重要作用。主要存在于成骨细胞和骨基质中。其主要功能包括：水解磷酸酯，释放出无机磷酸，这些无机磷酸与钙离子结合，促进骨基质的矿化^[14]。在骨质疏松患者中，通常观察到骨碱性磷酸酶水平下降，这表明骨质疏松可能与成骨细胞的活性不足相关，导致骨形成减少，进而影响骨密度。骨碱性磷酸酶与骨密度值呈负相关^[15]，可反映骨质疏松和骨折发生风险。值得注意的是，采用骨碱性磷酸酶定量测定和动态观察指标评估患者骨代谢情况时，需排除肝脏相关疾病，避免肝脏碱性磷酸酶交叉反应的影响。

二、雌激素

雌激素是一种主要的女性性激素，主要由卵巢产生，对多种生理过程具有重要作用，其中包括骨骼的维护与修复，通过调节这些细胞的活性来影响骨的代谢。雌激素可以刺激成骨细胞的增殖和功能^[16]，使其产生更多的骨基质和矿物质，从而增强骨密度。还可以通过减少破骨细胞的生成和活性来抑制骨吸收^[17]，能够调节破骨细胞前体细胞的分化，抑制其向成熟破骨细胞的转变。还可以影响骨基质中其他重要成分的合成，如胶原蛋白和其他蛋白质，从而影响骨的结构强度与弹性。在女性进入绝经期后，卵巢功能下降，体内雌激素水平显著降低。

研究表明^[18]，绝经后五年内，女性的骨密度可能迅速下降10%至20%。这段时期，因雌激素水平的降低，骨吸收速度显著加快，而骨生成的能力下降，从而导致骨量减少，最终增加骨质疏松的风险。

三、骨代谢指标与雌激素水平的临床应用

定期监测血钙和磷水平有助于及时发现矿物质代谢紊乱^[1]，从而指导膳食调整和治疗。为维持合理的钙磷水平，建议摄入多样化的饮食，包括乳制品、青菜、坚果和全谷物等富含钙和磷的食物。此外，避免摄入过多的高磷食物（如加工食品、碳酸饮料和快餐），以维持健康的矿物质比例。对于钙磷水平不足的人群，可以考虑适当补充钙和磷的营养补剂。但在使用补充剂时，应避免过量引起的负面效应。定期监测25-OH维生素D水平有助于评估骨质疏松的风险。通常建议成人每日补充800至2000 IU（国际单位）的维生素D，具体剂量应根据个体的生活方式、饮食和日照条件调整^[1]。在补充维生素D的过程中，应定期检测25-OH维生素D水平，以确保其保持在适宜范围^[8]（一般目标为30 ng/mL以上）并评估骨密度变化。临床试验表明^[7-8]，降钙素能够有效降低骨折风险，尤其是在已经发生过骨折或骨质疏松高危人群中，可以与其他抗骨质疏松药物联合使用，如双膦酸盐和选择性雌激素受体调节剂，能够进一步增强骨密度增加和骨折风险降低的效果。尽管降钙素在治疗骨质疏松方面显示出一定的疗效，但在使用过程中仍需注意以下几点：降钙素的疗效因个体差异而异，治疗方案需要根据患者的具体情况进行调整；部分患者在使用降钙素时可能会出现一些副作用，如恶心、面部潮红和过敏反应等，因此在使用时需谨慎监测。对于降钙素的长期使用效果尚需进一步研究，目前的临床证据仍在积累中。随着对降钙素机制研究的深入，未来可能会发展出更有效的治疗手段，改善骨质疏松患者的生活质量。治疗骨质疏松的药物（如双膦酸盐、雌激素等）对骨代谢的影响可以通过监测骨钙素水平变化来评估^[9-11]。这对于调整治疗方案和评估长期治疗效果具有重要意义。维生素K对骨钙素的合成至关重要，适量的维生素K补充可能有助于提高骨钙素水平，从而支持骨密度的维持。未来，可能会有针对骨钙素信号通路的特异性药物研发，以提高骨钙素的合成和功能，从而为骨质疏松患者提供新的治疗选择。临床上开始应用合成的甲状腺激素（如地帕鲁肽）用于治疗骨质疏松^[12-13]，PTH类药物能够促进成骨细胞的数量和活性，增加骨量，改善骨密度，降低

骨折风险。这类药物并不单纯通过抑制骨吸收来减少骨质流失，而是通过刺激骨生成来改善骨质量，并在一定程度上修复骨微结构，使用合成的PTH类药物能够有效减少骨折发生率，并提高骨密度。PTH类药物有可能引起恶心、头痛、晕厥和长期使用可能导致石灰化等副作用，因此在使用时需密切监测。治疗过程中应定期进行骨密度检查，监测骨质量变化，适时调整治疗方案。在骨质疏松治疗中，骨碱性磷酸酶的变化可以反映治疗效果^[14-15]，协助医生调整治疗方案。未来的研究方向可能包括：深入研究骨碱性磷酸酶在骨形成及其与其他代谢途径的相互作用，帮助揭示骨质疏松的发生机制。结合基因组学和蛋白质组学，开发出靶向骨质疏松的新型生物标志物，提高早期诊断和治疗的精准性。开展大规模临床试验，评估不同治疗方法对骨碱性磷酸酶水平的影响，进一步探讨其在骨质疏松管理中的应用。为了应对因雌激素水平下降而导致的骨质疏松，临床上通常通过补充雌激素^[16-18]，帮助提高骨密度和降低骨折风险。然而，激素替代疗法（HRT）不是适合每个人的治疗方案。雌激素水平与骨质疏松之间存在密切的关系。保持正常的雌激素水平，对女性群体，尤其是更年期后的女性来说，至关重要。通过合理的生活方式、适当的营养摄入及必要的医学干预，可以有效地预防和治疗骨质疏松，促进女性的骨骼健康。

四、小结与展望

骨代谢标志物作为无创性检查方法，在代谢性骨病的治疗中占有重要地位，虽不可作为评价骨质疏松的诊断标准，但若将其作为骨密度检测基础上的辅助诊断方法，可更全面地了解骨质疏松患者骨组织新陈代谢情况，对于骨代谢状态评价、骨质疏松诊断分型、抗骨质疏松药物疗效评价及预后病情有更为准确地评估和预测，真正实现临床个体化精准治疗。随着监测技术方法的日益发展，以及相关研究的不断深入，骨代谢标志将会成为骨质疏松症治疗和骨折风险评估的有力工具。

参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会，章振林.原发性骨质疏松症诊疗指南（2022）[J].中国全科医学，2023，26（14）：1671-1691.
- [2] 林上进，程群，邵云潮，等.血骨代谢指标及骨密度与骨组织钙、磷及金属微量元素含量的相关性[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2017，10（06）：513-518.

- [3]张萌萌.中国老年学学会骨质疏松委员会骨代谢生化指标临床应用专家共识[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(11):1263-1272.
- [4]Holick MF.Vitamin D:evolutionary,physiological and health perspectives[J].Curr Drug Targets,2011,12(1):4-18.
- [5]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(01):48-50.
- [6]Lieben L,Masuyama R,Torrekens S,et al.Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization[J].J Clin Invest,2012,122(5):1803-1815.
- [7]廖二元,曹旭.湘雅代谢性骨病学[M].北京:科学出版社,2013:171-181,184-186,189-194,216-224.
- [8]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(06):781-796.
- [9]Sahin EG,Giray B,Subas S,et al.Interpregnancy intercal as a risk factor for postmenopausal osteoporosis[J].Maturitas,2015,82(2):236-240.
- [10]Vs K,Ramesh M,Venkatesan V,et al. The association of serum osteocalcin with the bone mineral density in post menopausal women[J]. J Clin Diagn Res,2013,7(5):814-816.
- [11]Rodríguez-Narciso S, Martínez-Portilla RJ, Guzmán-Guzmán IP, et al. Osteocalcin serum concentrations and markers of energetic metabolism in pediatric patients. Systematic review and metanalysis[J]. Front Pediatr, 2023, 10(2):1075738.
- [12]陈浩,冯飞,朱富强,等.老年骨折患者25-羟基维生素D和甲状旁腺素与骨质疏松程度的相关性[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2013,6(01):20-27.
- [13]Li Y,Xuan M,Zhang XZ,et al.Comparison of parathyroid hormone(1-34)and elcatoninin postmenopausal women with osteoporosis:an 18-month randomized,multicenter controlled trial in China[J].Chin Med J(Engl),2013,126(3):457-463.
- [14]孔德策,杨铁毅,邵进.绝经后骨质疏松骨代谢标志物研究进展[J].国际骨科学杂志,2016,37(1):36-41.
- [15]Atalay S,Elci A,Kayadibi H,et al. Diagnostic utilitu of osteocalcin,undercarboxylated osteocalcin,and alkaline phosphatase for osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women[J]. Ann Lab Med,2012,32:23-30.
- [16]孙晓琪.雌二醇通过G蛋白偶联雌激素受体30(GPR30)/ERK1/2信号通路调节MC3T3-E1细胞线粒体自噬的分子机制研究[D].沈阳:中国医科大学,2018.
- [17]沈国蔚,成心锐,颜世昌,等.CFTR在雌激素诱导破骨细胞凋亡中的作用机制研究[J].中国骨与关节损伤杂志,2018,33(11):1150-1152.
- [18]Kalkan R,Tulay P.The interactions between bone remodelling,estrogen hormone and EPHfamily genes[J].Crit Rev Eukaryot Gene Expr,2018,28(2):135-138.