

· 临床研究 ·

骨转换标志物 PINP 和 β -CTX 在帕金森病患者发生骨质疏松中的预测价值

许富贵, 乙红艳, 欧洲, 王丽君, 杨秀, 魏明, 薛刘军, 佟强*

南京医科大学附属淮安第一医院神经内科, 江苏 淮安 223300

[摘要] 目的: 研究骨转换标志物 I 型胶原氨基端前肽(procollagen type I N-terminal propeptide, PINP)、I 型胶原羧基端前肽(β -cross-linked ctelopeptide of type I collagen, β -CTX)在帕金森病(Parkinson's disease, PD)并发骨质疏松中的预测价值。方法: 纳入 PD 患者 105 例, 根据是否合并骨质疏松分为骨质疏松组和非骨质疏松组, 对所有患者检测 25(OH)D、甲状旁腺激素、骨钙素、 β -CTX、PINP 等骨代谢指标, 分析各指标与骨质疏松发生之间的关系。结果: ①骨质疏松组少动强直型比例、女性比例、PINP、骨钙素、 β -CTX 水平均高于非骨质疏松组, 骨质疏松组 25(OH)D 水平低于非骨质疏松组, 差异均具有统计学意义; ②相关分析结果显示 PD 患者骨质疏松发生与骨钙素($r=0.28, P=0.005$)、 β -CTX($r=0.36, P=0.001$)、PINP($r=0.40, P<0.001$)均呈正相关, 与 25(OH)D($r=-0.30, P=0.002$)、PINP/ β -CTX($r=-0.56, P<0.001$)均呈负相关, 差异具有统计学意义; ③多因素二元 Logistic 回归分析显示, 25(OH)D(OR=0.95, 95%CI: 0.84~0.98, $P=0.041$)、PINP/ β -CTX(OR=0.90, 95%CI: 0.83~0.98, $P=0.017$)是 PD 病合并骨质疏松的独立危险因素; ④ROC 曲线分析示 25(OH)D 联合 PINP/ β -CTX 时 ROC 曲线下面积最大, AUC=0.82, 敏感性=0.80, 特异性=0.84, $P<0.001$ 。结论: 血清 25(OH)D 水平及 PINP/ β -CTX 比值与 PD 患者骨质疏松发生密切相关, 在 PD 患者骨质疏松的发生中具有重要的预测价值, 二者联合检测时诊断价值更高。

[关键词] 帕金森病; 骨质疏松; 骨转换标志物; 运动亚型**[中图分类号]** R589.5**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)08-1128-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20230813

The predictive value of bone turnover markers PINP and β -CTX in osteoporosis in patients with Parkinson's disease

XU Fugui, YI Hongyan, OU Zhou, WANG Lijun, YANG Xiu, WEI Ming, XUE LiuJun, TONG Qiang*

Department of Neurology, The Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the predictive value of bone turnover markers, such as (procollagen type I N-terminal propeptide, PINP) and (β -cross-linked ctelopeptide of type I collagen, β -CTX) in Parkinson's disease (PD) complicated with osteoporosis. **Methods:** Total 105 patients with PD were enrolled and divided into osteoporosis group and non-osteoporosis group according to whether they were complicated with osteoporosis. Bone metabolism indexes, such as 25(OH)D, parathyroid hormone, osteocalcin, β -CTX, and PINP, were detected in all patients, and the relationship between these indexes and the occurrence of osteoporosis was analyzed. **Results:** ① The proportion of oligotonic type, female proportion, PINP, osteocalcin and β -CTX were higher in osteoporosis group than in non-osteoporosis group, while the level of 25(OH)D was lower in osteoporosis group than in non-osteoporosis group, and the differences were statistically significant; ② Correlation analysis showed that the incidence of osteoporosis in PD patients was significantly positively correlated with osteocalcin($r=0.28, P=0.005$), β -CTX($r=0.36, P=0.001$), PINP($r=0.40, P<0.001$), and 25(OH)D($r=-0.30, P=0.002$), PINP/ β -CTX($r=-0.56, P<0.001$) were negatively correlated; ③ Multivariate binary logistic regression analysis showed that 25(OH)D, (OR=0.95, 95%CI: 0.84~0.98, $P=0.041$), PINP/ β -CTX (OR=0.90, 95%CI 0.83~0.98, $P=0.017$) were

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81600981); 江苏省自然科学基金面上项目(BK20191212); 江苏省卫健委面上项目(M2022082); 淮安市心脑血管病重点实验室(HAP202202)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dr_tongqiang@126.com

risk factors for PD complicated with osteoporosis; ④ Receiver Operating Characteristic showed that 25(OH)D combined with PINP/ β -CTX had the largest area under ROC curve, with AUC=0.82, sensitivity=0.80, specificity=0.84, $P < 0.001$. **Conclusion:** Serum 25(OH)D level and PINP/ β -CTX ratio are closely related to the occurrence of osteoporosis in PD patients. They may have an important predictive value in the occurrence of osteoporosis in PD patients, and the diagnostic value is higher when they are combined.

[Key words] Parkinson's disease; osteoporosis; bone turnover markers; motor subtype

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(08): 1128-1132]

帕金森病(Parkinson disease, PD),是一种常见于中老年人的神经系统退行性疾病,临床上常见有运动迟缓、静止性震颤、肌强直、姿势平衡障碍等运动症状,同时还可存在许多非运动症状(non-motor symptoms, NMS),如便秘、嗅觉减退、焦虑、抑郁、睡眠障碍、不宁腿综合征等^[1]。原发性骨质疏松症(osteoporosis, OP)也是一种常见的中老年疾病,以骨量减少,骨的微观结构蜕变,导致骨的脆性增加,易发生骨折为特征^[2]。研究显示PD增加骨质疏松发生风险^[3],而PD患者由于运动、姿势障碍存在较高跌倒风险,因此,如果PD患者同时存在骨质疏松,则跌倒后发生骨折的风险大大增加^[4],也是导致PD患者致残率高、死亡率高的因素之一;然而骨量减少是悄无声息的,通常没有症状,直到发生骨折。因此,对PD患者骨质疏松的早期诊断和干预至关重要。临床中双能X线骨密度检测是诊断骨质疏松的金标准,但其在初始阶段的敏感性较差,可能会导致错过最佳治疗时间。骨转换受到细胞水平的代谢调节,正常骨量的维持依赖于成骨细胞促进骨形成与破骨细胞促进骨吸收之间的动态平衡,当骨转换失衡时,就会造成骨量减少,导致骨质疏松的发生。本研究联合检测PD患者骨转换标志物,探讨PD患者骨转换标志物与骨质疏松之间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

纳入2021年7月—2023年3月南京医科大学附属淮安第一医院神经内科就诊的PD患者105例,其中,男56例,女49例,年龄48~88(67.65±9.51)岁,根据骨质疏松症诊断标准^[5]分为骨质疏松组50例,非骨质疏松组55例。纳入标准:①PD患者符合《运动障碍协会帕金森病临床诊断标准》^[6];②患者及家属自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:①合并有糖尿病、风湿系统疾病、甲状旁腺功能异常及其他可能引起骨代谢异常的疾病;②意识障碍、精神障碍或严重躯体疾病等无法配合患者。本研究为

前瞻性研究,获得了南京医科大学附属淮安第一医院伦理委员会审核批准(批号:KY-2022-079-01)。纳入年龄与PD患者相匹配的健康对照人群21例、原发性骨质疏松61例(排除标准同PD患者)。

1.2 方法

所有入组患者抽取空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心5 min后测定25(OH)D、骨钙素、甲状旁腺激素、I型胶原羧基端前肽(β -cross-linked telopeptide of type I collagen, β -CTX)、I型胶原氨基端前肽(PINP),计算骨形成指数(定义为:PINP/ β -CTX)^[7],分析PD并发骨质疏松时骨代谢指标的变化。

PD患者符合《运动障碍协会帕金森病临床诊断标准》^[6];依据PD患者UPDRS III评分中震颤评分与非震颤评分比值将PD患者分为震颤型与少动强直型^[8-9];依据世界卫生组织关于骨质疏松的诊断标准,将骨密度结果分为3类,正常: $T \geq -1$,骨量减少: $-1 > T > -2.5$,骨质疏松: $T \leq -2.5$ 。

1.3 统计学方法

采用SPSS25.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,相关分析采用Spearman检验;多因素回归分析采用二元Logistic多因素回归分析;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价观察指标的诊断性能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

骨质疏松组少动强直型比例、女性比例、PINP、骨钙素、 β -CTX均高于非骨质疏松组,骨质疏松组25(OH)D水平低于非骨质疏松组,差异均具有统计学意义。两组年龄、病程、差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 PD患者骨质疏松与各实验室指标的相关分析

相关分析结果显示PD患者骨质疏松发生与骨钙素($r=0.28$, $P=0.005$)、 β -CTX($r=0.36$, $P=0.001$)

表1 PD骨质疏松组与非骨质疏松组临床资料比较

观察指标	骨质疏松组(n=50)	非骨质疏松组(n=55)	t/χ^2 检验值	P值
年龄(岁)	67.00 ± 7.43	65.71 ± 7.68	0.87	0.384
性别(男/女)	18/32	38/17	11.52	0.001
病程(年)	4.60 ± 4.46	3.91 ± 3.04	0.94	0.352
少动强直型/震颤型(n/n)	32/18	20/35	8.01	0.005
骨钙素(μg/L)	20.39 ± 7.42	16.47 ± 6.68	2.81	0.006
PINP(μg/L)	59.93 ± 20.71	45.16 ± 13.01	4.33	0.001
β-CTX(μg/L)	0.74 ± 0.27	0.57 ± 0.26	3.31	0.001
PINP/β-CTX	68.12 ± 29.58	114.67 ± 41.35	-6.52	<0.001
甲状旁腺激素(ng/L)	41.79 ± 13.55	37.20 ± 11.74	1.71	0.091
25(OH)D(μg/L)	13.96 ± 4.14	18.78 ± 7.80	-3.90	<0.001

PINP($r=0.40, P<0.001$)均呈正相关,与25(OH)D($r=-0.30, P=0.002$)、PINP/β-CTX($r=-0.56, P<0.001$)均呈负相关,差异具有统计学意义($P<0.05$,表2)。

表2 PD患者骨质疏松与骨转换指标的相关分析

Table 2 Correlation analysis between osteoporosis and bone turnover index in PD patients

指标	r值	P值
骨钙素	0.28	0.005
PINP	0.40	<0.001
β-CTX	0.36	0.001
PINP/β-CTX	-0.56	<0.001
甲状旁腺激素	0.14	0.199
25(OH)D	-0.30	0.002

2.3 PD患者骨质疏松的多因素回归分析

纳入组间比较中 $P<0.1$ 的检测指标进行二元Logistic回归分析,结果显示25(OH)D、PINP/β-CTX是PD患者骨质疏松发生的危险因素。采用年龄、性别校正后,仍提示25(OH)D(OR=0.95 95%CI: 0.84~0.98, $P=0.041$)、PINP/β-CTX(OR=0.90 95%CI: 0.83~0.98, $P=0.017$)是PD患者骨质疏松发生的危险因素(表3)。

2.4 25(OH)D、PINP/β-CTX在PD患者骨质疏松发生中的诊断价值

结果显示25(OH)D、PINP/β-CTX(骨代谢指数)与25(OH)D联合PINP/β-CTX检测相比,25(OH)D联合PINP/β-CTX时ROC曲线下面积最大,AUC=0.82,灵敏度=0.80,特异性=0.84($P<0.001$,表4,图1)。

2.5 健康对照人群与原发骨质疏松组骨转换指标比较

结果显示,正常健康对照人群与原发骨质疏松

表3 PD患者发生骨质疏松的回归分析

Table 3 Regression analysis of occurrence of osteoporosis in PD patients

变量	b值	P值	OR值(95CI%)
模型1 PINP/β-CTX	-0.07	0.031	0.93(0.87~0.99)
25(OH)D	-0.09	0.034	0.91(0.81~0.95)
模型2 PINP/β-CTX	-0.10	0.017	0.90(0.83~0.98)
25(OH)D	-0.05	0.041	0.95(0.84~0.98)

模型1:未采用年龄、性别校正;模型2:采用年龄、性别校正。

表4 PD患者骨质疏松的诊断分析

Table 4 Diagnostic analysis of osteoporosis in PD patients

指标	AUC	临界值	灵敏度	特异性	P值
25(OH)D	0.67	17.44	0.69	0.76	0.003
PINP/β-CTX	0.77	95.27	0.75	0.80	<0.001
25(OH)D+PINP/β-CTX	0.82	—	0.80	0.84	<0.001

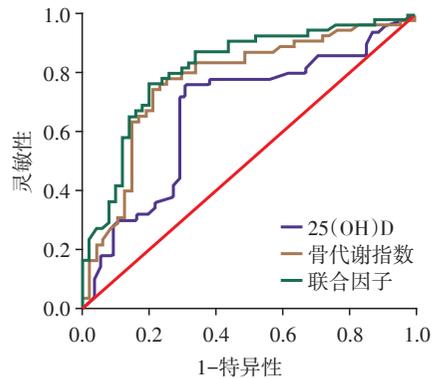


图1 25(OH)D、PINP/β-CTX的ROC分析

Figure 1 ROC of 25(OH)D and PINP/β-CTX

组患者性别具有统计学意义($P<0.05$),两组之间骨钙素、PINP、β-CTX等骨转换指标组间差异无统计学意义($P>0.05$,表5)。

2.6 原发性骨质疏松症发生与骨转换指标的相关性分析

结果显示原发性骨质疏松症发生与骨钙素、PINP、β-CTX等骨转换指标的相关性无统计学意义($P > 0.05$,表6)。

3 讨论

PD是中老年人常见的神经系统退行性病,由于高龄、运动减少、营养摄入不足等危险因素导致PD患者发生骨质疏松的风险大大增加,影响患者生活

表5 健康人群与原发性骨质疏松组临床资料比较

观察指标	骨质疏松组($n=61$)	非骨质疏松组($n=21$)	t/χ^2 检验值	P 值
年龄(岁)	64.88 ± 10.23	60.38 ± 8.18	1.82	0.072
性别(男/女)	14/47	13/8	11.69	0.001
骨钙素($\mu\text{g/L}$)	17.42 ± 9.51	15.69 ± 10.69	0.69	0.491
PINP($\mu\text{g/L}$)	54.87 ± 39.10	44.92 ± 22.31	1.10	0.274
β-CTX($\mu\text{g/L}$)	0.51 ± 0.39	0.51 ± 0.47	-0.05	0.959
PINP/β-CTX	130.00 ± 56.14	114.87 ± 54.67	1.07	0.287
甲状旁腺激素(ng/L)	34.23 ± 20.54	31.76 ± 14.54	0.36	0.718
25(OH)D($\mu\text{g/L}$)	16.17 ± 7.24	16.55 ± 8.79	-0.17	0.862

表6 原发性骨质疏松症发生与骨转换指标的相关性分析

Table 6 Correlation analysis between osteoporosis and bone turnover index

指标	r 值	P 值
骨钙素	0.13	0.254
PINP	0.10	0.384
β-CTX	0.10	0.876
PINP/β-CTX	0.13	0.220
甲状旁腺激素	0.10	0.722
25(OH)D	-0.10	0.095

质量^[10]。目前骨质疏松症诊断的金标准是骨密度检测,但其存在早期敏感性较差、可能会出现混淆伪差、不能区分骨皮质与骨松质等缺点^[11]。临床中可以通过检测血液或尿液中骨转换标志物来了解骨代谢状况,用于骨质疏松的治疗监测及骨折预测^[12],因此考虑骨转换标志物可能对PD患者发生骨质疏松有一定的预测和诊断价值。本研究纳入PD患者105例,骨质疏松者50例,非骨质疏松组55例,比较两组骨转换标志物发现PD骨质疏松组PINP、骨钙素、β-CTX水平均高于非骨质疏松组,骨质疏松组25(OH)D水平低于非骨质疏松组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);进一步行相关分析结果显示,PD患者骨质疏松发生与骨钙素、β-CTX、PINP均呈显著正相关,PD患者骨质疏松与25(OH)D、PINP/β-CTX均呈负相关;二元Logistic回归分析提示25(OH)D水平、骨代谢指数是PD患者骨质疏松发生的危险因素,ROC曲线显示25(OH)D与骨代谢指

数联合检测时AUC最大,灵敏性、特异性分别为0.80、0.84。为了探讨25(OH)D、PINP/β-CTX等骨转换指标在PD骨质疏松中的特异性,本研究纳入年龄相匹配的健康对照人群及原发性骨质疏松症患者82例,分析健康对照人群组与原发性骨质疏松组的骨转换指标,结果显示两组间25(OH)D、PINP/β-CTX的差异无统计学意义,进一步行相关分析显示两组间骨转换指标无显著相关性。这提示了25(OH)D、PINP/β-CTX预测PD患者发生骨质疏松的特异性,尚有待大样本的研究结果进一步证实。

PD骨质疏松患者中少动-强直型比例高于非骨质疏松组,结合PD临床症状分析,震颤型患者以肢体不自主震颤为特点,而少动强直型患者主要以运动迟缓、肌肉强直、姿势不稳运动症状为特点,少动强直型患者持续的肌强直导致流体剪切力持续作用于骨骼,通过成骨细胞使得Piezol表达降低,从而抑制成骨^[13],导致骨形成减少;而且少动强直型患者更容易出现焦虑、抑郁等非运动症状,国内外大量研究表明抑郁情绪对骨代谢平衡及骨质疏松发生有一定的影响^[14]。所以少动强直型PD患者可通过多重机制导致骨代谢失衡,骨破坏增加,导致骨量减少,骨质疏松发生。

本研究发现PD骨质疏松组25(OH)D水平较非骨质疏松组低,这与陈雪等^[15]的研究结果一致。25(OH)D是体内维生素D储存的主要形式,反映体内维生素D代谢最好的指标,可以促进钙磷重吸收,升高血钙水平、增加骨密度。PD患者由于户

外活动减少、营养摄入不足、药物胃肠道反应等导致体内25(OH)D水平下降,从而导致钙磷代谢失调,骨质疏松发生风险增高。而且回归分析结果显示25(OH)D降低是PD骨质疏松发生的独立危险因素,进一步分析25(OH)D对PD骨质疏松的诊断性能显示,AUC为0.67,临界值17.44 $\mu\text{g/L}$,灵敏性为0.69,特异性为0.76。

值得注意的是,PD骨质疏松组的骨钙素、PINP、 β -CTX水平均高于非骨质疏松组,而骨形成指数(PINP/ β -CTX)低于非骨质疏松组。骨钙素是由成骨细胞分泌的具有多重功能的因子,主要参与基质矿化及成骨细胞分化,与成骨功能相关^[16],在骨形成与骨吸收时均可释放,可反映骨代谢总体水平,PD骨质疏松患者骨钙素水平高提示其总体骨代谢水平高于PD非骨质疏松患者。PINP与 β -CTX作为国际骨质疏松基金会(IOF)和国际临床化学联合会(IFCC)骨标志物标准工作组确定的最佳骨形成与骨吸收标志物^[17],PD骨质疏松组患者血清中的PINP含量升高同样提示其体内成骨细胞活力和骨形成能力升高;而 β -CTX水平主要反映溶骨性变化时的骨代谢指标变化,是骨吸收最佳参考指标,其升高程度与破骨细胞活性增高的程度一致^[18],PD骨质疏松组患者体内 β -CTX含量升高意味着骨吸收增加,骨破坏水平升高。综合本研究结果中PD骨质疏松患者骨钙素、PINP、 β -CTX均高于非骨质疏松组,但骨形成指数低于非骨质疏松组,提示PD患者发生骨质疏松为高转换型骨质疏松,而且PINP/ β -CTX是PD患者骨质疏松发生的独立危险因素。ROC曲线分析显示,PINP/ β -CTX对于PD骨质疏松发生都具有一定诊断性能,PINP/ β -CTX临界值为95.27时,AUC为0.77,灵敏性为0.75,特异性为0.80。

综上所述,血清25(OH)D水平和PINP/ β -CTX比值,可以预示PD骨质疏松的发生,但总体特异性不高,而联合25(OH)D水平与PINP/ β -CTX比值时更具有预测价值。

[参考文献]

- [1] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5):385-397
- [2] COMPSTON J E, MCCLUNG M R, LESLIE W D. Osteoporosis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10169):364-376
- [3] CAMACHO-SOTO A, GROSS A, SEARLES NIELSEN S, et al. Fractures in the prodromal period of Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2020, 94(23):e2448-e2456
- [4] TENG Z, ZHU Y, YU X, et al. An analysis and systematic review of sarcopenia increasing osteopenia risk [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4):e250437
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15(6):573-611
- [6] LI J, JIN M, WANG L, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease in China [J]. *J Neurol*, 2017, 264(3):476-481
- [7] POTASSO L, REFARDT J, MEIER C, et al. Effect of hyponatremia normalization on osteoblast function in patients with SIAD [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 186(1):1-8
- [8] SOLLA P, MASALA C, ERCOLI T, et al. Olfactory impairment in Parkinson's disease patients with tremor dominant subtype compared to those with akinetic rigid dominant subtype: a pilot study [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(2):196
- [9] LEWIS S J, FOLTYNIE T, BLACKWELL A D, et al. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(3):343-348
- [10] 马速, 顾平, 仇福成, 等. 帕金森病患者骨质疏松的临床观察 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(6):838-842
- [11] 彭宜, 琼仙, 王威, 等. 骨密度的临床意义、检测方法及其影响因素 [J]. *当代医学*, 2021, 27(27):191-194
- [12] JAIN S. Role of bone turnover markers in osteoporosis therapy [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(2):223-237
- [13] ZHOU T, GAO B, FAN Y, et al. Piezo1/2 mediate mechanotransduction essential for bone formation through concerted activation of NFAT-YAP1- β -catenin [J]. *Elife*, 2020, 9:e52779
- [14] 刘驰. 老年股骨颈骨折患者的特征分析抑郁对骨代谢和骨折预后的不良影响 [D]. 北京:北京协和医学院, 2021
- [15] 陈雪. 血清25羟基维生素D3与帕金森病临床症状相关性研究 [D]. 沈阳:中国医科大学, 2021
- [16] MOSER S C, VAN DER EERDEN B. Osteocalcin-A versatile bone-derived hormone [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:794
- [17] SZULC P, NAYLOR K, HOYLE N R, et al. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(9):2541-2556
- [18] 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(2019) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(10):1357-1372

[收稿日期] 2023-03-30

(本文编辑:唐震)