

• 论 著 •

甲状旁腺素、25-羟维生素 D 及血清钙磷与原发性骨质疏松症的相关性分析*

丁 霏, 陈彦丽, 廖 静, 罗 薇, 李贵星[△]
(四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041)

摘要:目的 分析原发性骨质疏松症患者血清钙、磷、甲状旁腺激素(PTH)和 25-羟维生素 D 水平, 分析原发性骨质疏松症发生的主要危险因素, 并探讨 PTH 水平与性别和年龄的关系。方法 将 2017 年 1 月至 2018 年 12 月就诊于该院并确诊为原发性骨质疏松症的患者 254 例纳入研究作为病例组。另外, 将同期于该院体检中心体检合格的健康体检者 254 例纳入研究作为对照组。比较两组生化指标, 并进行 Logistic 回归分析。将 2018 年 6—7 月于该院体检中心体检合格的健康体检者 2 551 例纳入研究作为健康人群, 分析 PTH 水平与性别、年龄的关系。结果 健康人群 PTH 水平与性别、年龄均无关($P>0.05$)。病例组 PTH 水平高于对照组($P<0.001$), 病例组血清钙、磷及 25-羟维生素 D 水平均低于对照组($P<0.001$)。Logistic 回归分析显示, PTH 升高是导致原发性骨质疏松症的主要危险因素, OR 值为 1.495(95%CI: 1.310~1.707, $P<0.001$)。结论 健康人群 PTH 水平与性别和年龄无关。PTH 升高是导致原发性骨质疏松症发生的主要危险因素。

关键词:原发性骨质疏松症; 甲状旁腺激素; 钙; 磷; 25-羟维生素 D
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.003 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2020)06-0648-04 **文献标识码:**A

Correlation between parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D and calcium and primary osteoporosis*
DING Fei, CHEN Yanli, LIAO Jing, LUO Wei, LI Guixing[△]
(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract:Objective To determine the levels of serum calcium (Ca), phosphorus (P), parathyroid hormone (PTH) and 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)-VitD] in patients with osteoporosis, and to analyze the main risk factors which cause the onset of osteoporosis. To explore the relationship between PTH levels and gender and age. Methods From January 2017 to February 2018, 254 patients were diagnosed with osteoporosis in the hospital. A total of 254 patients in the physical examination center of the hospital in the same period were recruited as the control group. The biochemical indicators of the two groups were compared. Logistic regression analysis was performed. From June 2018 to July 2018, 2 551 people who passed the healthy examinations in the hospital were enrolled in the study as healthy people, and the relationship between PTH concentration and gender and age was analyzed. Results The PTH concentration in healthy people were not related to gender and age ($P>0.05$). The PTH concentration in the case group was higher than that in the control group ($P<0.001$), and the Ca, P and 25-(OH)-VitD levels in the case group were lower than those in the Control group ($P<0.001$). Logistic regression analysis showed that PTH was the main risk factor for the onset of osteoporosis, with an OR value of 1.495 (95%CI: 1.310—1.707, $P<0.001$). Conclusion PTH in healthy people are not related to gender and age. Elevated PTH is a major risk factor for osteoporosis.

Key words: primary osteoporosis; parathyroid hormone; calcium; phosphorus; 25-hydroxyvitamin D

骨质疏松症是一种以骨量减少、骨组织微结构损坏、骨脆性和骨折危险度增加为特征的全身代谢性骨病^[1-2]。我国骨质疏松症总患病率为 16.1%, 高发于老年人群。大于 60 岁的骨质疏松症患者中女性占 70.0%, 男性占 30.0%, 女性发病率明显高于男性。同时, 相关骨折发生率为 27.5%~32.6%^[3-4]。骨质

* 基金项目: 四川省科技厅支撑计划项目(2016SZ0044)。
作者简介: 丁霏, 女, 主管技师, 主要从事钙磷代谢相关生化机制研究。 [△] 通信作者, E-mail: liguixing27@163.com。
本文引用格式: 丁霏, 陈彦丽, 廖静, 等. 甲状旁腺素、25-羟维生素 D 及血清钙磷与原发性骨质疏松症的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6): 648-651.

疏松症作为一种高发病率的慢性代谢性疾病,严重影响患者的生活质量,增加医疗负担。

骨质疏松症的发生分为原发性和继发性,继发性骨质疏松症多见于肾病、糖尿病等疾病,其发病机制明确,治疗以控制原发病为主。而原发性骨质疏松症的发病机制尚未完全明了,一般认为和年龄及性别相关。在实际临床工作中发现,未经治疗的原发性骨质疏松症患者存在甲状旁腺激素(PTH)水平升高,PTH是否参与了骨质疏松症的发生?其发挥的作用是什么?目前,未见国内的相关报道。PTH是甲状旁腺分泌的调节血清钙、磷代谢的激素,在骨代谢中发挥着重要作用。有研究认为甲状旁腺功能紊乱显著影响患者骨密度,PTH与骨密度相关^[5]。但也有研究显示,绝经后人群血清PTH、25-羟维生素D、磷与骨密度无关^[6]。PTH与骨密度是否相关存在不同的观点,有必要进一步进行研究。本研究通过比较,分析了原发性骨质疏松症患者和健康体检者血清钙、磷、PTH和25-羟维生素D水平,探讨了原发性骨质疏松症患者发病的主要危险因素以及PTH水平与年龄、性别的关系,旨在为原发性骨质疏松症的早期防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 健康人群

纳入2018年6—7月在本院体检中心体检合格的健康体检者共2 551例,其中男1 493例,女1 058例,年龄17~89岁。收集上述人群基本信息及PTH检测结果,按照年龄(≤ 45 岁、 $>45\sim<56$ 岁、 $56\sim<66$ 岁、 $66\sim75$ 岁、 >75 岁)和性别进行分组。

1.1.2 病例组

纳入2017年1月至2018年12月就诊于本院并确诊为原发性骨质疏松症的患者254例,其中男20例,女234例,年龄46~85岁。纳入标准:(1)初诊为原发性骨质疏松症[参照WHO推荐的诊断标准,基于双能X线骨密度仪测定(T值 ≥ -1.0 为正常, $>-2.5\sim<-1.0$ 为骨量减少,T值 ≤ -2.5 为骨质疏松症^[3])];(2)患者精神状态正常,各项生命体征平稳。排除标准:(1)特发性骨质疏松患者;(2)患有甲状旁腺疾病、骨关节疾病、库欣综合征等影响钙、磷代谢的疾病;(3)既往接受过甲状旁腺次全切或全切除术治疗的患者;(4)患有恶性肿瘤的患者;(5)全身肾、肝、心等多器官衰竭的患者;(6)长期或近半年内服用糖皮质激素、生长激素、雌激素等药物的患者;(7)生化检测数据不完整者。

1.1.3 对照组

纳入2017年1月至2018年12月于本院体检中心体检合格的健康体检者254例,其中男20例,女234例,年龄46~85岁。纳入标准:既往无骨折病史,无甲状旁腺疾病、自身免疫性疾病、肝肾疾病和激素服用史等。

1.2 方法

1.2.1 基本信息及标本的收集

通过医院信息管理系统(HIS)收集患者基本信息,包括性别、年龄、入院主诉和既往史。标本收集:采集所有研究对象空腹外周静脉血4 mL共两管,一管为美国BD公司EDTA-K₃血常规采血管;另一管为BD公司血清采血管。所有标本检测均于四川大学华西医院实验医学科完成,符合实验项目标准化程序和美国病理家协会认可要求。

1.2.2 钙、磷的测定

血清采血管以3 000 r/min离心10 min,取上清液检测研究对象的血清总钙和磷。检测原理为比色法。采用罗氏公司cobas8000型全自动生化分析仪及其配套试剂和校准品进行测定。

1.2.3 PTH、25-羟维生素D的测定

血常规采血管检测PTH和25-羟维生素D,其中PTH检测标本需冰上低温送检。以3 000 r/min离心10 min,取血浆进行检测,检测原理为电化学发光法,采用罗氏公司cobas e601全自动生化分析仪及其配套试剂和校准品测定。

1.3 统计学处理

采用SPSS22.0统计分析软件进行统计分析。数据描述采用中位数及四分位间距 $[M(P_{25}\sim P_{75})]$ 。计量资料采用非参数秩和检验中Man-Whitney U检验和Kruskal-Wallis检验进行分析。应用Logistic回归分析导致原发性骨质疏松症发生的主要因素。所有的统计检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康人群 PTH 水平分组比较

2.1.1 健康人群 PTH 水平及按性别分组比较

健康人群PTH水平为5.48(4.39~6.73)pg/mL。按性别进行分组比较,其中男性为5.41(4.34~6.76)pg/mL,女性为5.55(4.48~6.70)pg/mL,差异无统计学意义($P>0.05$),结果表明PTH水平与性别无关。见表1。

性别	<i>n</i>	PTH $[M(P_{25}\sim P_{75}),\text{pg/mL}]$
男	1 493	5.41(4.34~6.76)
女	1 058	5.55(4.48~6.70)
<i>Z</i>		-1.239
<i>P</i>		0.215

2.1.2 健康人群 PTH 水平按不同年龄和性别分组比较

健康人群PTH水平按年龄分组比较,各年龄段间PTH水平差异无统计学意义($P>0.05$)。健康人群按性别分组,比较各年龄段间PTH水平的差异,结果显示,男性及女性健康人群PTH水平在不同年龄段间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。进一步比较各年龄段不同性别间PTH水平,结果显示,PTH水平在相同年龄段男性和女性间差异无统计学

意义($P>0.05$)。PTH 水平与性别及年龄无关。见表 2。

2.2 病例组与对照组血清钙、磷、PTH、25-羟维生素 D 水平比较 病例组血清钙、磷、PTH、25-羟维生素 D 水平与对照组比较,见表 3。病例组钙水平为 2.27 (2.19~2.34)mmol/L,对照组为 2.34 (2.29~2.38) mmol/L,两组间比较差异有统计学意义($P<0.001$);病例组血清磷水平为 1.06 (0.94~1.17)

mmol/L,对照组血清磷水平为 1.14 (1.04~1.21) mmol/L,两组间比较差异有统计学意义($P<0.001$);病例组 PTH 水平为 6.30 (4.60~7.48) pg/mL,对照组为 5.38 (4.23~6.60)pg/mL,两组间比较差异有统计学意义($P<0.001$);病例组 25-羟维生素 D 水平为 56.99 (44.95~70.05)nmol/L,对照组为 60.99 (51.32~76.36)nmol/L,两组间比较差异有统计学意义($P<0.001$)。

表 2 不同年龄、性别健康人群 PTH 的水平比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

年龄(岁)	总体		男性		女性		Z^*	P^*
	n	PTH(pg/mL)	n	PTH(pg/mL)	n	PTH(pg/mL)		
≤45	451	5.42(4.39~6.59)	240	5.41(4.39~6.53)	211	5.52(4.38~6.64)	-0.098	0.922
>45~≤56	708	5.48(4.46~6.72)	486	5.45(4.49~6.76)	222	5.52(4.44~6.65)	-0.026	0.979
56~≤66	682	5.49(4.36~6.61)	332	5.31(4.19~6.66)	350	5.57(4.51~6.58)	-1.478	0.140
66~75	526	5.53(4.37~7.08)	339	5.48(4.31~6.90)	187	5.67(4.48~7.45)	-0.912	0.362
>75	184	5.39(4.35~6.61)	96	5.26(3.84~6.61)	88	5.49(4.57~6.69)	-0.920	0.358
Z		3.272		4.017		1.790		
P		0.513		0.404		0.774		

注: * 表示该项为同年龄段男性和女性比较。

表 3 病例组与对照组血清钙、磷、PTH、25-羟维生素 D 水平比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

项目	病例组($n=254$)	对照组($n=254$)	P
年龄(岁)	68(62~76)	69(57~76)	0.606
钙(mmol/L)	2.27(2.19~2.34)	2.34(2.29~2.38)	<0.001
磷(mmol/L)	1.06(0.94~1.17)	1.14(1.04~1.21)	<0.001
PTH(pg/mL)	6.30(4.60~7.48)	5.38(4.23~6.60)	<0.001
25-羟维生素 D(nmol/L)	56.99(44.95~70.05)	60.99(51.32~76.36)	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析原发性骨质疏松症患者致病的危险因素 将对照组和病例组所有受试者视为研究总体,以是否发生骨质疏松为因变量,分别纳入血清钙、磷、PTH、25-羟维生素 D 进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,PTH 升高是导致原发性骨质疏松症的主要危险因素,OR 值为 1.495 (95% CI :1.310~1.707, $P<0.001$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析原发性骨质疏松症患者致病的危险因素

独立变量	回归系数	OR	95%CI	P
钙	-5.441	0.004	0.001~0.034	<0.001
磷	-0.623	0.536	0.162~1.776	0.308
PTH	0.402	1.495	1.310~1.707	<0.001
25-羟维生素 D	-0.009	0.991	0.983~1.000	0.042
常量	11.496	98 357.428	—	<0.001

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

骨质疏松症是一种以骨质量降低和骨微结构破

坏,最终可导致骨的脆性增加、易发生脆性骨折的全身代谢性骨病。随着老龄化社会的到来,骨质疏松症在老年人群中发病率较高,骨质疏松症引发的脆性骨折严重危害老年人健康,是造成老年人致残的重要因素^[7]。

本研究以原发性骨质疏松症患者为研究对象,纳入 2017 年 1 月至 2018 年 12 月就诊于华西医院的原发性骨质疏松症患者,结果显示,病例组患者血清钙、磷水平均低于对照组。骨基质的主要成分为羟基磷灰石,钙、磷直接参与骨形成,当血清中钙、磷水平发生变化时,会影响骨的形成和吸收平衡,导致骨质疏松。本研究显示,病例组 25-羟维生素 D 水平为 56.99 (44.95~70.05)nmol/L,低于对照组。维生素 D 通过调节血清钙、磷的水平参与骨代谢,在北美和欧洲地区,老年男女性中有 20.0%~100.0%患有维生素 D 缺乏(25-羟维生素 D<50 nmol/L)^[8-9]。在中国,中老年人维生素 D 缺乏(25-羟维生素 D<50 nmol/L)和维生素 D 不足(25-羟维生素 D 为 50~<75 nmol/L)的发生率分别为 69.2%和 24.4%^[10]。目前对于人体最适的维生素 D 水平尚无一致的标准,

同时对于 25-羟维生素 D 水平与骨密度的关系研究,结论也不尽相同。有研究表明血清 25-羟维生素 D 水平与全身骨密度呈正相关^[11],而 EASTELL 等^[12]对 193 例东南亚成人骨密度与 25-羟维生素 D 水平的关系研究表明,骨密度与其无明显相关性。循证医学研究表明,单独补充钙剂或联合维生素 D 一起使用,能显著降低 50 岁以上人群发生骨质疏松或骨折的风险^[13]。本研究显示,病例组 PTH 水平高于对照组。PTH 是由甲状旁腺分泌的激素,其通过促进破骨细胞的溶骨作用及促进肠道和肾对钙的吸收达到升高血钙的目的。血清钙、磷、25-羟维生素 D 水平降低与 PTH 水平升高与骨质疏松症发生相关。

进一步多因素 Logistic 回归分析原发性骨质疏松症患者患病的危险因素,结果显示,血清钙、磷、25-羟维生素 D 不是骨质疏松症发生的主要危险因素,PTH 升高是导致原发性骨质疏松症的主要危险因素,OR 值为 1.495(95%CI:1.310~1.707, $P < 0.001$)。传统观点认为低钙和低维生素 D 是骨质疏松症发生的主要危险因素,一直以来,临床中多以补充钙和维生素 D 治疗骨质疏松症,但效果并不明显,在本研究中也发现骨质疏松症患者存在低钙和低维生素 D,同时发现患者存在高水平 PTH。多因素 Logistic 回归分析发现高水平的 PTH 是骨质疏松症发生的主要危险因素。PTH 在多个方面参与骨代谢^[14],包括通过骨骼、肾脏及肠道调节血清钙、磷水平影响骨代谢。一方面 PTH 通过激活肾 1α -羟基化酶活性,促进活性维生素 D 形成,促进胃肠吸收钙;另一方面,通过促进破骨细胞的形成,加强溶骨,达到升高血钙水平的目的。当甲状旁腺功能亢进或存在甲状旁腺瘤,合成及释放 PTH 增多,高水平 PTH 使破骨细胞活性增强从而使骨吸收强于骨形成,导致骨溶解,促进了骨质疏松症的发生。同时 PTH 过多能降低肾小管对磷的重吸收,尿磷增多,血磷降低,使磷呈负平衡,磷降低也会抑制骨基质形成。因此,在原发性骨质疏松症的预防与治疗过程中,临床上应重视 PTH 的水平,及时采取正确的治疗措施,阻止骨质疏松症的发生和采取正确的治疗方法。

4 结 论

本研究通过对原发性骨质疏松症患者血清钙、磷、PTH、25-羟维生素 D 水平进行分析,发现骨质疏松症患者存在低钙、低磷、低 25-羟维生素 D 和高 PTH,其中高 PTH 水平是导致原发性骨质疏松症发生的主要危险因素。因此,在骨质疏松症的诊断和治疗过程中,临床应关注 PTH 水平并采取相应的治疗措施。

参考文献

[1] ENSURD K E, CRANDALL C J. Osteoporosis[J]. Ann

Inter Med, 2017, 167(3):528-529.
 [2] 马远征,王以朋,刘强,等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12):1541-1567.
 [3] 白璧辉,谢兴文,李鼎鹏,等. 我国近 5 年来骨质疏松症流行病学研究现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2):253-258.
 [4] CHEN P, LI Z, HU Y. Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review[J]. BMC Public Health, 2016, 16(1):1039.
 [5] 刘悦,顾海峰. 骨质疏松症患者骨密度与血清激素水平的关系[J]. 中华全科医学, 2017, 15(12):2086-2088.
 [6] ZHOU P, HU J, XI P, et al. Survey on the levels of 25-hydroxy vitamin D and bone metabolic markers and evaluation of their correlations with osteoporosis in perimenopausal woman in Xi'an region[J]. PLoS One, 2017, 12(7):e0180366.
 [7] GABRIELE R, DENISE J, JESSIKA A, et al. Anabolic therapies in osteoporosis and bone regeneration[J]. Inter J Mol Sci, 2019, 20(1):E83.
 [8] LEE D Y, JEE J H, CHO Y Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D cutoffs for functional bone measures in postmenopausal osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2017, 28(4):1377-1384.
 [9] GAO C, QIAO J, LI S S, et al. The levels of bone turnover markers 25(OH)D and PTH and their relationship with bone mineral density in postmenopausal women in a suburban district in China[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(1):211-218.
 [10] KHARROUBI A, SABA E, GHANNAM I, et al. Evaluation of the validity of osteoporosis and fracture risk assessment tools (IOF One Minute Test, SCORE, and FRAX) in postmenopausal Palestinian women[J]. Arch Osteoporos, 2017, 12(1):6.
 [11] ANTONIAK A E, GREIG C A. The effect of combined resistance exercise training and vitamin D 3 supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. Bmj Open, 2017, 7(7):e014619.
 [12] EASTELL R, SZULC P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(11):908-923.
 [13] BOLLAND M J, GREY A, AVENELL A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(11):847-858.
 [14] SYED J K, REBECCA D, MURRAY E L. PTH and Vitamin D[J]. Comprehensive Physiology, 2016, 6(2):561-601.

(收稿日期:2019-09-08 修回日期:2020-01-10)