

• 论 著 •

血清学标志物在恶性肿瘤骨转移筛查中的应用价值研究

丁 霏,王心仪,贺 勇,聂 鑫,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** 探讨血清学标志物在恶性肿瘤骨转移筛查中的应用价值。**方法** 选取 2023 年 6 月至 2024 年 2 月于该院首次诊断为恶性肿瘤骨转移患者 113 例作为病例组。另选取同期在该院确诊的恶性肿瘤无骨转移患者 80 例作为对照组。比较两组血清学标志物[血清钙(Ca)、甲状旁腺激素(PTH)、Ca/PTH、Ⅰ型前胶原氨基端肽(P1NP)、β-Ⅰ型胶原羧基末端肽(β-CTX)及骨钙素 N 端中分子片段]水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清学标志物在肺癌、前列腺癌及乳腺癌骨转移中的筛查价值。采用多因素 Logistic 回归分析恶性肿瘤骨转移发生的相关因素。**结果** 病例组 Ca、Ca/PTH、β-CTX 及 P1NP 水平明显高于对照组,病例组 PTH 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,Ca、PTH、Ca/PTH、P1NP 及 β-CTX 对于筛查恶性肿瘤骨转移效能较高,曲线下面积(AUC)分别为 0.718、0.699、0.712、0.648 及 0.593。多因素 Logistic 回归分析结果显示,Ca/PTH 及 P1NP 是恶性肿瘤发生骨转移的影响因素($OR=5.036、1.013, P<0.05$)。Ca、PTH 和 Ca/PTH 筛查肺癌骨转移的 AUC 分别为 0.781、0.652 和 0.669;β-CTX 和 P1NP 筛查前列腺癌骨转移的 AUC 分别为 0.800 及 0.815;Ca 和 P1NP 筛查乳腺癌骨转移的 AUC 分别为 0.751 及 0.794。**结论** 血清学标志物(Ca、PTH、Ca/PTH、P1NP 及 β-CTX)对恶性肿瘤骨转移有一定的筛查价值。

关键词:血清学标志物; 恶性肿瘤; 骨转移
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.03.011 **中图法分类号:**R730.4
文章编号:1673-4130(2025)03-0308-06 **文献标志码:**A

Study on the application value of serological markers in the screening of malignant tumor bone metastasis
DING Fei, WANG Xinyi, HE Yong, NIE Xin, LI Guixing[△]
Department of Experimental Medicine, West China Hospital, Sichuan University,
Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract:**Objective** To explore the application value of serological markers in the screening of malignant tumor bone metastasis. **Methods** A total of 113 patients with malignant tumor bone metastasis first diagnosed in a hospital from June 2023 to February 2024 were selected as case group. Another 80 patients with malignant tumor without bone metastasis diagnosed in the same period were selected as the control group. The levels of serological markers[serum calcium (Ca), parathyroid hormone (PTH), Ca/PTH, procollagen type 1 amino-terminal propeptide (P1NP), beta-C-terminal telopeptide of type 1 collagen (β-CTX) and N-terminal mid-fragment of osteocalcin] were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the value of serological markers in screening for bone metastases of lung cancer, prostate cancer and breast cancer. Multivariate Logistic regression was used to analyze the related factors of malignant tumor bone metastasis. **Results** The levels of Ca, Ca/PTH, β-CTX and P1NP in case group were significantly higher than those in control group, while PTH in case group was lower than that in control group, with statistical significance ($P<0.05$). ROC curve results showed that Ca, PTH, Ca/PTH, P1NP and β-CTX had high efficacy in screening malignant tumor bone metastases, and the area under the curve (AUC) was 0.718, 0.699, 0.712, 0.648 and 0.593, respectively. Multivariate Logistic regression analysis showed that Ca/PTH and P1NP were the influencing factors of bone metastasis in malignant tumor ($OR=5.036, 1.013, P<0.05$). The AUC of Ca, PTH and Ca/PTH screening for bone metastasis of lung cancer were 0.781, 0.652 and 0.669, respectively. The AUC of β-CTX and P1NP screening for bone metastasis of prostate cancer were 0.800 and 0.815 respectively. The AUC of Ca and P1NP screening for breast cancer with bone metastasis

作者简介:丁霏,女,主管技师,主要从事骨代谢相关疾病生化机制研究。 [△] 通信作者,E-mail:liguixing27@163.com。

was 0.751 and 0.794, respectively. **Conclusion** Serological markers (Ca, PTH, Ca/PTH, P1NP and β -CTX) are valuable in screening for malignant tumor bone metastasis.

Key words: serological markers; malignant tumor; bone metastasis

恶性肿瘤骨转移常见于肺癌、乳腺癌、前列腺癌等类型,根据流行病学调查结果显示乳腺癌、前列腺癌及肺癌骨转移发生率最高^[1-2]。患者发生骨转移可能会对其产生严重的负面影响,症状包括骨痛、病理性骨折、脊髓压迫及运动功能障碍等,极大降低患者的生活质量^[3-5]。因此,早期诊断恶性肿瘤骨转移有很深远的临床意义。在恶性肿瘤发生骨转移过程中,由于代谢活动增加和骨转移的破坏作用,骨代谢相关成分释放到血液,这些成分有直接参与转移过程的酶、转移过程中产生的代谢产物或骨基质蛋白等。根据生物标志物对骨形成或吸收过程反应的不同而分为骨形成和骨吸收标志物^[5]。与未发生骨转移的恶性肿瘤患者相比,发生骨转移的恶性肿瘤患者通常骨生物标志物水平升高。I 型前胶原氨基端肽(P1NP)是骨形成的重要特异性标志物。有研究表明,P1NP 异常表达与癌症的发生、发展有关,尤其是发生骨转移时,P1NP 表达显著升高^[6]。 β -I 型胶原羧基末端肽(β -CTX)是破骨细胞活性的生物标志物,用于评估骨吸收水平,并指示各种疾病的骨代谢活性,是骨转移评估有价值的标志物^[7-8]。甲状旁腺激素(PTH)可以通过与成骨细胞结合以增加核因子 κ B 配体的受体激活剂(RANKL)表达使成骨细胞分化为破骨细胞来刺激骨吸收,而 RANKL 与核因子 κ B 受体活化因子(RANK)的结合可以刺激破骨细胞,最终增强骨吸收^[9]。骨保护素通常与 RANKL 竞争性结合,从而抑制破骨细胞的形成,而 PTH 可抑制骨保护素的分泌,PTH 参与骨转移过程^[10]。临床上 PTH 的功能是升钙(Ca)降磷,当骨转移发生时,高钙血症会抑制甲状旁腺分泌 PTH。因此,本研究将 Ca/PTH 用于骨转移筛查,在一定程度上排除了一些引起高钙血症的病因,如甲状旁腺功能亢进、PTH 异位分泌等,当上述疾病发生时 PTH 水平会升高,Ca/PTH 会降低,这与发生骨转移时 Ca/PTH 变化相反,从而提高单独使用高钙血症诊断骨转移的特异性。骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)是骨转换标志物之一。基于此,本研究探讨血清学标志物(Ca、PTH、Ca/PTH、P1NP、 β -CTX 及 N-MID)在恶性肿瘤骨转移筛查中的应用价值,旨在帮助恶性肿瘤患者发现骨转移,及早进行相关的医疗干预,提高患者的预后和生活质量。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 6 月至 2024 年 2 月于

本院首次诊断为恶性肿瘤骨转移患者 113 例作为病例组。另选取同期在本院确诊的恶性肿瘤无骨转移患者 80 例作为对照组。病例组、对照组的恶性肿瘤包括肺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、食管癌等。排除标准:(1)年龄 <18 岁;(2)患有影响骨代谢的疾病、甲状腺相关疾病、糖尿病、骨质疏松、类风湿关节炎、3 个月内骨折史等^[11-14];(3)妊娠或哺乳期女性;(4)存在严重脏器病变,如心力衰竭、肝功能不全(和)或肾功能不全等。本研究已得到四川大学华西医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集各组患者临床资料包括年龄、性别、血清学标志物水平。

1.2.2 检测方法

采集病例组和对照组空腹外周静脉血 4 mL 取血清及血浆后,吸出血清 EP 管分装、标记后冻存于一 80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱。待两组标本收齐后,将 EP 管取出后于 21 $^{\circ}\text{C}$ 室温溶解后混匀,以 3 000 r/min 离心 10 min,取血清使用德国 ROCHE 公司 cobas 8000 c702 全自动生化分析仪及配套校准品和试剂,使用比色法检测 Ca 水平,取血浆采用德国 ROCHE 公司 cobas e 601 化学发光分析仪及配套校准品和试剂,使用电化学发光法检测 PTH、P1NP、 β -CTX 及 N-MID 水平。所有标本检测均于本院实验医学科完成,符合实验项目标准化程序、国际标准化组织颁布的《医学实验室质量和能力的专用要求》和美国病理家协会认可的要求。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0、Medcalc15.0 统计软件进行数据分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 正态检验用于测试计量资料是否为正态分布。非正态分布的计量资料则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较使用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较使用 χ^2 检验。采用 Medcalc 统计软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,使用约登指数寻找截断值,使用曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度来评价各指标对肿瘤骨转移的筛查效能。采用多因素 Logistic 回归分析恶性肿瘤骨转移发生的相关因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

病例组 Ca、Ca/PTH、 β -CTX 及 P1NP 水平明显高于对照组,病例组 PTH 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 各血清学标志物筛查恶性肿瘤骨转移的效能

ROC 曲线结果显示,Ca、PTH、Ca/PTH、P1NP 及 β -CTX 对于筛查恶性肿瘤骨转移效能较高,AUC 分别为 0.718、0.699、0.712、0.648 及 0.593,截断值分别为 $\text{Ca}>2.33\text{ mmol/L}$ 、 $\text{PTH}<3.05\text{ pmol/L}$ 、 $\text{Ca/PTH}>0.78$ 、 $\text{P1NP}>123.6\text{ mmol/L}$ 及 $\beta\text{-CTX}>0.758\text{ mmol/L}$,Ca/PTH 的约登指数最大,其特异度可达 90%。见表 2、图 1。各指标联合诊断后行 AUC

比较分析,Ca、P1NP 联合筛查恶性肿瘤骨转移的 AUC 为 0.748,Ca、PTH 和 P1NP 联合筛查恶性肿瘤骨转移的 AUC 为 0.769。Ca/PTH、P1NP 联合,以及 Ca/PTH、 β -CTX、P1NP 联合筛查恶性肿瘤骨转移的 AUC 均为 0.734。多因素 Logistic 回归分析结果显示,Ca/PTH 及 P1NP 是恶性肿瘤发生骨转移的影响因素($OR=5.036$ 、 1.013 , $P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组临床资料比较[M(P₂₅,P₇₅)或 n/n]

项目	病例组(n=113)	对照组(n=80)	H/ χ^2	P
年龄(岁)	61(50,70)	59(49,67)	0.467	0.495
性别(男/女)	75/38	51/29	0.142	0.706
Ca(mmol/L)	2.35(2.27,2.48)	2.27(2.20,2.36)	29.604	<0.001
PTH(pmol/L)	3.05(1.84,4.89)	4.84(3.70,5.94)	46.032	<0.001
Ca/PTH	0.79(0.48,1.40)	0.48(0.38,0.65)	31.407	<0.001
β -CTX(mmol/L)	0.559(0.368,1.000)	0.520(0.320,0.724)	26.154	<0.001
P1NP(mmol/L)	83.05(53.15,157.05)	61.53(44.62,99.50)	55.600	<0.001
N-MID(mmol/L)	13.87(9.79,22.43)	15.78(11.46,21.44)	1.216	0.545

表 2 各血清学指标筛查恶性肿瘤骨转移的效能

变量	AUC	SE	95%CI	P	截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
Ca	0.718	0.036	0.649~0.781	<0.001	>2.33 mmol/L	0.325	57.52	75.00
PTH	0.699	0.037	0.629~0.763	<0.001	<3.05 pmol/L	0.392	50.44	88.75
Ca/PTH	0.712	0.036	0.643~0.775	<0.001	>0.78	0.404	50.44	90.00
P1NP	0.648	0.041	0.572~0.718	<0.001	>123.60 mmol/L	0.251	36.73	88.31
β -CTX	0.593	0.042	0.517~0.666	0.029	>0.758 mmol/L	0.205	36.73	83.75
N-MID	0.534	0.043	0.457~0.609	0.440	≤13.34 mmol/L	0.177	48.98	68.75

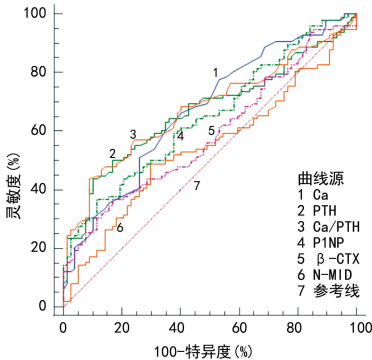


图 1 各血清学标志物单独筛查恶性肿瘤骨转移的 ROC 曲线

表 3 多因素 Logistic 回归分析恶性肿瘤骨转移发生的相关因素

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR
Ca/PTH	1.617	0.540	8.972	0.003	5.036
P1NP	0.013	0.004	9.246	0.002	1.013
β -CTX	0.479	0.608	0.621	0.431	1.614
常量	-1.793	0.423	17.953	<0.001	0.166

2.3 血清学指标筛查不同恶性肿瘤骨转移的效能
由于肺癌、前列腺癌和乳腺癌骨转移发生率较高,更适合评估其筛查效能,本研究主要分析血清学指标筛查肺癌、前列腺癌和乳腺癌骨转移的效能。肺癌骨转移患者 68 例,肺癌无骨转移患者 26 例。Ca、PTH 和 Ca/PTH 筛查肺癌骨转移的 AUC 分别为 0.781、0.652 和 0.669,当截断值分别为 $\text{Ca}>2.30\text{ mmol/L}$ 、 $\text{PTH}\leq2.92\text{ pmol/L}$ 及 $\text{Ca/PTH}>0.78$ 时约登指数最大,灵敏度分别为 66.18%、51.47% 和 51.47%,特异度均为 84.62%。P1NP 和 β -CTX 筛查肺癌骨转移效能较低。前列腺癌骨转移患者 15 例,前列腺癌无骨转移患者 7 例。 β -CTX 和 P1NP 筛查前列腺癌骨转移的 AUC 分别为 0.800 及 0.815,截断值分别为 $\beta\text{-CTX}>0.712\text{ mmol/L}$ 及 $\text{P1NP}>132.00\text{ mmol/L}$ 时约登指数最大,灵敏度分别为 66.67% 及 60.00%,特异度分别为 86.49% 和 94.44%。Ca、PTH 和 Ca/PTH 筛查前列腺癌骨转移效能较低。乳腺癌骨转移患者 5 例,乳腺癌无骨转移患者 37 例。Ca 和 P1NP 筛查乳腺癌骨转移的 AUC 分别为 0.751 及 0.794,

当截断值分别为 $\text{Ca}>2.31\text{ mmol/L}$ 及 $\text{P1NP}>50.9\text{ mmol/L}$ 时约登指数最大,灵敏度均为 100.00% ,特异度分别为 54.05% 和 50.00% 。PTH、Ca/PTH 和 $\beta\text{-CTX}$ 筛查乳腺癌骨转移效能较低。见表 4、图 2。

表 4 各血清学指标筛查肺癌、前列腺癌及乳腺癌骨转移的效能

项目	AUC	SE	95%CI	P	截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
肺癌								
Ca	0.781	0.051 7	0.684~0.860	<0.001	>2.30 mmol/L	0.507 9	66.18	84.62
PTH	0.652	0.057 6	0.547~0.748	0.008	≤2.92 pmol/L	0.360 9	51.47	84.62
Ca/PTH	0.669	0.056 6	0.565~0.763	0.003	>0.78	0.360 9	51.47	84.62
P1NP	0.563	0.064 7	0.451~0.671	0.329	>77.93 mmol/L	0.225 0	51.67	70.83
β-CTX	0.518	0.065 1	0.407~0.627	0.787	>0.84 mmol/L	0.184 6	30.00	88.46
前列腺癌								
Ca	0.545	0.098 7	0.401~0.684	0.648	>2.41 mmol/L	0.225 2	33.33	89.19
PTH	0.675	0.094 7	0.531~0.798	0.065	≤3.10 pmol/L	0.425 2	53.33	89.19
Ca/PTH	0.684	0.094 1	0.540~0.806	0.051	>0.73	0.452 3	53.33	91.89
P1NP	0.815	0.072 0	0.681~0.910	<0.001	>132.00 mmol/L	0.544 4	60.00	94.44
β-CTX	0.800	0.074 0	0.666~0.898	<0.001	>0.71 mmol/L	0.531 5	66.67	86.49
乳腺癌								
Ca	0.751	0.097 6	0.594~0.872	0.010	>2.31 mmol/L	0.540 5	100.00	54.05
PTH	0.659	0.155 0	0.497~0.798	0.303	≤4.54 pmol/L	0.502 7	80.00	70.27
Ca/PTH	0.651	0.159 0	0.489~0.792	0.341	>0.51	0.502 7	80.00	70.27
P1NP	0.794	0.104 0	0.640~0.904	0.005	>50.90 mmol/L	0.500 0	100.00	50.00
β-CTX	0.554	0.153 0	0.393~0.707	0.724	>0.35 mmol/L	0.286 5	80.00	48.65

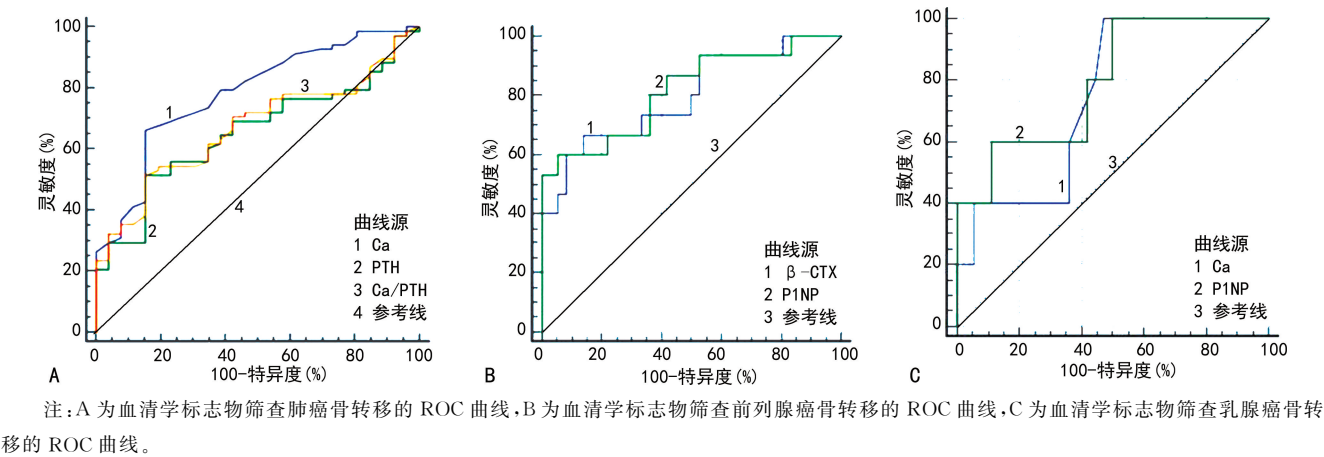


图 2 血清学标志物筛查肺癌、前列腺癌及乳腺癌骨转移的 ROC 曲线

3 讨 论

本研究结果显示,病例组 Ca、Ca/PTH、 $\beta\text{-CTX}$ 及 P1NP 水平明显高于对照组,病例组 PTH 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 Ca、PTH、Ca/PTH、P1NP 及 $\beta\text{-CTX}$ 对于恶性肿瘤骨转移的筛查有提示作用。PTH 可以通过与成骨细胞结合以增加 RANKL 的表达来刺激骨吸收,而 RANKL 与 RANK 的结合可以刺激破骨细胞,破骨细胞具有通过羟磷灰石和其他有机物质的溶解来重塑骨骼能力,从

而将 Ca 释放到血液中^[15]。约 85% 恶性肿瘤和高钙血症并存的患者有骨转移,然而 15% 患者患有高钙血症的其他病因,如副肿瘤综合征^[16]。本研究结果显示,血清 Ca、PTH 及 Ca/PTH 对于恶性肿瘤骨转移的筛查有提示作用,AUC 分别为 0.718、0.699 及 0.712,截断值分别为 $\text{Ca}>2.33\text{ mmol/L}$ 、 $\text{PTH}<3.05\text{ pmol/L}$ 及 $\text{Ca/PTH}>0.78$,在所有指标中 Ca/PTH 的约登指数最大,其特异度可达 90%。恶性体液性高钙血症(HHM)是副肿瘤综合征中的一种,与

肿瘤细胞分泌各种蛋白质的异常有关,主要为甲状旁腺激素相关蛋白,通常与食道、肺、头颈部的鳞状细胞癌和乳腺癌有关,其特征为血清 Ca 水平升高,血清磷、PTH 和 25 羟维生素 D 水平降低^[17]。临床和检验医生在临床实际应用过程中引起高钙血症的病因众多,如外源性摄入过多、甲状旁腺功能亢进、PTH 异位分泌、1,25-二羟维生素 D 生成过多、骨转移瘤及上述的甲状旁腺激素相关蛋白过度释放所导致的 HHM 等^[18]。本研究将 Ca/PTH 用于恶性肿瘤骨转移诊断,结果显示 Ca/PTH 的引入和应用在一定程度上排除了一些引起高钙血症的病因,如甲状旁腺功能亢进、PTH 异位分泌等,从而提高了诊断恶性肿瘤骨转移的特异性。多因素 Logistic 回归分析结果显示, Ca/PTH 是恶性肿瘤发生骨转移的影响因素。

P1NP 是成骨细胞代谢的指标,反映成骨细胞合成胶原的能力,是骨形成相对特定的标志物^[19]。N-MID 是骨基质中主要的非胶原蛋白,在骨基质的合成过程中释放并存在于血液循环中,是血液循环中稳定不易被分解的可被检测的成分,N-MID 反映成骨细胞活性、骨形成与骨转换综合水平的特异性指标^[20]。β-CTX 是成熟的 I 型胶原的羧基端肽,在骨吸收过程中释放,反映骨质破坏的程度,是溶骨性骨代谢的特异性标志物^[21]。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,P1NP 是恶性肿瘤发生骨转移的影响因素。血清 P1NP 及 β-CTX 对于恶性肿瘤骨转移的筛查有提示作用,AUC 分别为 0.648 及 0.593,截断值分别为 P1NP>123.6 mmol/L 及 β-CTX>0.758 mmol/L,其中 P1NP 的特异度高达 88.31%,这与文献^[22-23]研究结果相同。本研究发现,两组 N-MID 比较差异无统计学意义($P>0.05$),且也不能将其用于恶性肿瘤骨转移筛查。这与文献^[7,24]的研究结果不同,可能与不同研究纳入的肿瘤类型和比例不同有关。

乳腺癌是女性中最常见的肿瘤,高达 70% 晚期女性乳腺癌患者会发展为骨转移,乳腺癌骨转移多呈混合性,尽管成骨及混合性转移模式在临床上并不少见,但乳腺癌骨转移通常定位在轴向骨上并在放射学上显示溶解性骨转移的外观表现^[25-26]。本研究结果发现,乳腺癌骨转移 Ca 和 P1NP 有筛查价值,AUC 分别为 0.751 及 0.794,截断值分别为 $\text{Ca}>2.31 \text{ mmol/L}$ 及 $\text{P1NP}>50.9 \text{ mmol/L}$ 。这与文献^[6]结果类似。前列腺癌骨转移通常由晚期前列腺癌引起,并且还经常导致严重的骨骼相关事件^[27]。本研究发现,前列腺癌骨转移 β-CTX 和 P1NP 有筛查价值,AUC 分别为 0.800 及 0.815,截断值分别为 β-CTX>0.712 mmol/L 及 P1NP>132.00 mmol/L。这进一步补充了 JUNG 等^[22]研究的结果,该研究得出对于

前列腺癌骨转移诊断,血清学标志物有一定的诊断价值,其中 P1NP 的 AUC 为 0.84,β-CTX 的 AUC 为 0.59。因此对于前列腺癌患者定期进行 P1NP 和 β-CTX 的检测有助于早期发现恶性肿瘤骨转移,从而实现早期干预,延长患者的生存期。肺癌是常见的骨转移肿瘤,据估计,超过 65% 肺癌患者在诊断时表现为局部或远处转移,骨转移被认为是最常见的恶性临床症状^[28]。本研究发现对于肺癌骨转移 Ca 和 Ca/PTH 有筛查价值,AUC 分别为 0.781 和 0.669,截断值分别为 $\text{Ca}>2.30 \text{ mmol/L}$ 及 $\text{Ca/PTH}>0.78$,与 LUMACHI 等^[23]研究结果有所不同,这可能与研究人群数量及选择、研究具体的肺癌病种不同有关。Ca、PTH、Ca/PTH、P1NP 及 β-CTX 对恶性肿瘤骨转移有一定的筛查价值,对于不同类型的恶性肿瘤采用不同的血清学标志物组合筛查可以更好地进行监测,提高诊断的特异度和灵敏度,因此对于恶性肿瘤患者建议定期进行血清学标志物检测以期早发现、早干预恶性肿瘤骨转移,提高患者生存质量及降低患者医疗成本。

综上所述,Ca、PTH、Ca/PTH、P1NP 及 β-CTX 对恶性肿瘤骨转移有一定的筛查价值。Ca/PTH 的引入在一定程度上排除了一些引起高钙血症的病因。本研究尚存在以下局限性:病例数较少,绘制 ROC 曲线时涉及的病例数更少,未来需要更大样本量的研究来验证本研究结果,并探索血清学标志物与恶性肿瘤骨转移的关联机制;另外,本研究中血清学标志物仅检测一次,不排除有影响检测的某些干扰因素存在,未来可通过两次检测等手段减少检测干扰。

参考文献

- [1] DERMAWAN J K, AZZATO E M, BILLINGS S D, et al. YAP1-TFE3-fused hemangioendothelioma: a multi-institutional clinicopathologic study of 24 genetically-confirmed cases[J]. Mod Pathol, 2021, 34(12): 2211-2221.
- [2] JIANG W, RIXIATI Y, ZHAO B, et al. Incidence, prevalence, and outcomes of systemic malignancy with bone metastases[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2020, 28(2): 2309499020915989.
- [3] YANG M, LIU C, YU X. Skeletal-related adverse events during bone metastasis of breast cancer: current status[J]. Discov Med, 2019, 27(149): 211-220.
- [4] DICAPRIO M R, MURTAZA H, PALMER B, et al. Narrative review of the epidemiology, economic burden, and societal impact of metastatic bone disease[J]. Ann Jt, 2022, 15(7): 28.
- [5] XU D, TANG M. Advances in the study of biomarkers related to bone metastasis in breast cancer[J]. Br J Radiol,

- 2023,96(1150):20230117.
- [6] ZUO C T, YIN D C, FAN H X, et al. Study on diagnostic value of PINP and β -CTX in bone metastasis of patients with breast cancer and the correlation between them[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(12):5277-5284.
- [7] 张春霞, 管华, 郭连洪, 等. 血清 N-osteocalcin、OPN、前列腺特异性抗原联合检测在前列腺癌骨转移诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(7):810-813.
- [8] SONG B, LI X, ZHOU Q, et al. Application of bone turnover markers PICP and β -CTx in the diagnosis and treatment of breast cancer with bone metastases[J]. Clin Lab, 2018, 64(1):11-16.
- [9] REAGAN P, PANI A, ROSNER M H. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(1):141-147.
- [10] TAKASHI M, TAKAGI Y, SAKATA T, et al. Surgical treatment of renal cell carcinoma metastases: prognostic significance[J]. Int Urol Nephrol, 1995, 27(1):1-8.
- [11] MINISOLA S, ARNOLD A, BELAYA Z, et al. Epidemiology, pathophysiology, and genetics of primary hyperparathyroidism[J]. J Bone Miner Res, 2022, 37(11):2315-2329.
- [12] JI J, LI Z, XUE L, et al. The impact of thyroid function on total spine bone mineral density in postmenopausal women[J]. Endocrine, 2024, 85(1):279-286.
- [13] SRIVASTAVA R K, SAPRA L, MISHRA P K. Osteometabolism: metabolic alterations in bone pathologies[J]. Cells, 2022, 11(23):3943.
- [14] IVASKA K K, GERDHEM P, AKESSON, K et al. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(8):1155-1164.
- [15] METZGER C E, KITAKA M, LAPLANT A N, et al. Inhibition of RANKL improves the skeletal phenotype of adenine-induced chronic kidney disease in mice[J]. JBM Plus, 2024, 8(2):ziae004.
- [16] DIONÍSIO M R, MANSINHO A, ABREU C, et al. Clinical and translational pharmacology of drugs for the prevention and treatment of bone metastases and cancer-induced bone loss[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(6):1114-1124.
- [17] CHAUHAN A, LIKASITWATANAKUL P, AHMED A, et al. A case of fibroblast growth factor receptor fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma with humoral hypercalcemia of malignancy[J]. Cureus, 2024, 16(4):e58741.
- [18] MIFSUD S, MIFSUD E L, AGIUS S M, et al. Immobilisation hypercalcaemia[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022, 83(6):1-7.
- [19] MENTZEL J, KYNAST T, KOHLMANN J, et al. Reduced serum levels of bone formation marker PINP in psoriasis[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8(1):730164.
- [20] XIE D, ZHAO L, WU L, et al. The levels of bone turnover markers and parathyroid hormone and their relationship in chronic kidney disease[J]. Clin Chim Acta, 2023, 548(1):117518.
- [21] AUZINA D, ERTS R, LEJNIECE S. Prognostic value of the bone turnover markers in multiple myeloma[J]. Exp Oncol, 2017, 39(1):53-56.
- [22] JUNG K, LEIN M, STEPHAN C, et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications[J]. Int J Cancer, 2004, 111(5):783-791.
- [23] LUMACHI F, SANTEUFEMIA D A, DEL C A, et al. Carboxy-terminal telopeptide (CTX) and amino-terminal propeptide (PINP) of type I collagen as markers of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2013, 33(6):2593-2596.
- [24] ZHU Z, YANG G, PANG Z, et al. Establishment of a regression model of bone metabolism markers for the diagnosis of bone metastases in lung cancer[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1):27.
- [25] WILKINSON L, GATHANI T. Understanding breast cancer as a global health concern[J]. Br J Radiol, 2022, 95(1130):20211033.
- [26] TAHARA R K, BREWER T M, THERIAULT R L, et al. Bone metastasis of breast cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1152(1):105-129.
- [27] YING M, MAO J, SHENG L, et al. Biomarkers for prostate cancer bone metastasis detection and prediction[J]. J Pers Med, 2023, 13(5):705.
- [28] HUANG X, SHI X, HUANG D, et al. Mutational characteristics of bone metastasis of lung cancer[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(8):8818-8826.

(收稿日期:2024-05-10 修回日期:2024-10-12)