

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.042

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.042>

· 综述 ·

骨标志物在肿瘤相关骨病中的研究进展

褚彦青¹, 张匣², 张谦倩³ 综述 冯和林⁴ 审校

(1. 河北医科大学第四医院手术室, 石家庄 050011; 2. 河北省人民医院血液科, 石家庄 050051; 3. 河北医科大学第二医院妇科, 石家庄 050000; 4. 河北医科大学第四医院骨科, 石家庄 050011)

[摘要] 外周血或尿液中骨标志物(bone markers, BMs)的测量是现代临床医学骨研究中的重要组成部分。近年来, BMs在临床中的应用明显增加, 既可用于骨相关疾病的诊断, 又可用于评估干预的效果。尽管肿瘤相关骨病的诊断和治疗策略不断改善, 但仍然影响着患者的生活质量, 因此在早期识别高危患者是必要的。肿瘤相关骨病影响生理性骨转换, 因此BMs测量已广泛用于肿瘤相关骨病的诊断和预后评估。

[关键词] 骨标志物; 肿瘤相关骨病; 骨转换

Research progress in bone markers in tumor-related bone diseases

CHU Yanqing¹, ZHANG Xia², ZHANG Qianqian³, FENG Helin⁴

(1. Operating Room, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011; 2. Department of Hematology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050000; 3. Department of Gynecology, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000; 4. Department of Orthopaedics, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract Measurement of bone markers (BM) in peripheral blood or urine is an important part of modern clinical medical bone research. In recent years, the use of BM in clinical practice has increased significantly as they can be used both for the diagnosis of bone-related diseases and for evaluating the effects of interventions. Although the diagnosis and treatment strategies for tumor-associated bone diseases continue to improve, they still affect the quality of life of patients, so it is necessary to identify high-risk patients at an early stage. Tumor-associated bone disease affects physiological bone turnover, so BM measurements have been widely used for the diagnosis and prognosis evaluation of tumor-associated bone diseases.

Keywords bone markers; tumor-associated bone disease; bone turnover

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-27

通信作者 (Corresponding author): 冯和林, Email: helinfeng0311@163.com

基金项目 (Foundation item): 河北省自然科学基金 (H2019206309). This work was supported by the Hebei Provincial Natural Science Foundation of China (H2019206309).

骨转移组织形态学^[1]显示:不同类型的肿瘤通过增加溶骨或成骨促进肿瘤相关骨病的形成。肿瘤相关骨病的严重并发症,包括病理性骨折、高钙血症、脊髓损伤和疼痛等^[2]。肿瘤相关骨病的类型和发生率在不同的原发性肿瘤之间可能存在差异,但它们都严重影响患者的生活质量。因此,对患有骨并发症风险的肿瘤患者进行早期诊断和预测,改善患者的临床管理,不仅可以提高患者的生活质量,还可以通过骨靶向治疗提高患者的生存率。

最新研究^[3]表明:测量肿瘤相关骨病患者的骨标志物(bone markers, BMs)可以评估骨的健康状况。BMs是指由骨细胞产生的因子或骨的降解产物,这些成分包括直接参与骨代谢的酶,或在此过程中产生的代谢物及释放的骨基质蛋白^[4]。BMs的水平不仅可以反映骨损伤的程度,还可以为患者提供更多的诊断和预后信息^[5]。此外,BMs评估已经与标准成像技术相结合监测治疗的反应。测量BMs可早期发现肿瘤相关骨病的高危患者,以改进治疗方案。本文将回顾BMs在临床实践中的用途,以及BMs研究的最新进展,旨在为临床医生提供诊疗指南,达到最佳诊断目的,从而改善骨病患者的预后。

1 骨转化

骨转换是成骨细胞和破骨细胞活动的结果,两者都与BMs的释放有关。破骨细胞来源于单核细胞/巨噬细胞系,通过释放质子和酶,如抗酒石酸酸性磷酸酶5b(tartrate-resistant acid phosphatase-5b, TRACP-5b)等发挥吸收功能^[6]。作为骨基质成分的I型胶原蛋白水解,释放降解产物,如I型胶原氨基末端端肽(N-terminal telopeptides of type I collagen, NTX-I)、I型胶原羧基末端端肽(C-terminal telopeptides of type I collagen, CTX-I)、吡啶啉(Pyridinium, PYD)和脱氧吡啶啉(Deoxypyridinoline, DPD),可在血液和尿液中检测到^[7]。另一方面,成骨细胞来源于间充质,可促进骨形成。成骨细胞合成的前胶原蛋白,切割N-和C-末端产生I型胶原蛋白,并将I型前胶原氨基末端前肽(procollagen type I N-terminal propeptide, PINP)和I型前胶原羧基末端前肽(carboxy-terminal propeptide of type I procollagen, PICP)释放到血液中^[8]。成骨细胞还分泌骨特异性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP),BALP是骨基质矿化的重要成分。另外,部分成骨细胞可分布在新形

成的骨中,成为骨细胞。

2 BMs 的变异性

BMs很复杂,主要因为BMs存在较大的变异性和局限性,且不同实验室的检测标准不一^[9]。因此,临床医生选择最佳的临床标志物较困难。此外,某些BMs有昼夜节律;摄食可影响某些BMs的浓度,如摄食后CTX-I的浓度下降,因此需要在禁食状态下测量CTX-I^[10]。除骨形成标志物三聚体PINP以及酶BALP和TRAP-5b外,大多数BMs由肾脏清除,因此部分BMs的浓度随肾功能的降低而升高^[11]。另外,肝脏疾病可影响PINP, PICP以及BALP的浓度;且患者的年龄可影响BMs浓度^[12]。

3 肿瘤相关骨病

3.1 原发性骨肿瘤

原发性骨肿瘤是局部组织的恶性肿瘤,其中骨肉瘤是最常见的原发性骨肿瘤,常发生于儿童和青少年中,影响患者的生活质量^[13]。血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)是诊断和评估骨肉瘤预后的常用指标,ALP水平越高表明疾病越严重。ALP在成人的诊断中较为可靠,然而儿童和青少年的血清ALP水平因年龄、性别和青春期等出现差异,使骨肉瘤的诊断出现偏差。由于血清酸性磷酸酶(acid phosphatase, ACP)在儿童和青少年中的变化模式与血清ALP相同。有研究^[14]表明:在诊断骨肉瘤方面ALP:ACP比值的敏感性和特异性更高,因此ALP:ACP比值是诊断儿童和青少年骨肉瘤可靠指标。

3.2 肿瘤诱发的骨软化症

肿瘤诱发的骨软化症(tumor-induced osteomalacia, TIO)是一种罕见的疾病,主要由良性和恶性间充质肿瘤引起,这些肿瘤产生诸如成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)的磷酸化蛋白^[15]。FGF-23可分为完整的FGF-23或C-末端片段FGF-23。有学者^[16]发现TIO患者中ALP和骨钙蛋白(osteocalcin, OC)浓度增加。检测FGF-23有助于诊断TIO。核成像技术和静脉FGF-23取样可检测肿瘤的确切位置,但由于血浆FGF-23浓度可发生波动,因此检测肿瘤的确切位置可能出现偏差^[17]。由于间充质肿瘤可产生FGF-23,因此FGF-23常用于TIO患者的诊断和随访^[18]。

3.3 转移性骨肿瘤

转移性骨肿瘤是由其他系统的恶性肿瘤转移至骨引起的,多起源于乳腺癌、肺癌、前列腺癌等。当肿瘤细胞累及骨骼时可使破骨细胞或成骨细胞的活性失调,大多数实体瘤转移到骨骼可导致破坏性的骨溶解或成骨性病变,使某些因子从骨基质中释放,这些因子可促进肿瘤细胞生长并促进溶骨或成骨,从而形成骨转移的“恶性循环”。如肺癌骨转移中存在骨溶解性病变,前列腺癌骨转移中存在成骨性病变,乳腺癌骨转移中可同时有骨溶解和成骨性病变^[19]。在临床上,双膦酸盐类可抑制破骨细胞,显著降低骨溶解性病变的发生率;阿曲生坦可抑制成骨细胞,从而降低成骨性病变^[20]。

乳腺癌或前列腺癌等恶性病变常累及骨,1%~7%的肺癌患者和17%~37%的乳腺癌患者存在骨转移,约90%死于前列腺癌的患者有骨转移^[21]。广泛的骨转移可使BM_s的浓度升高。高BM_s浓度与病理性骨折、疼痛、骨受累数量和总体生存率相关,因此,BM_s可反映患者的预后状况^[22]。然而,BM_s的特异性和敏感性仍然较低,不能用于诊断恶性疾病引起的骨转移。

3.3.1 肺癌骨转移

肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因。骨骼因含有生长因子和低氧等的微环境,使肺癌细胞对骨骼的亲合力较高,使骨骼产生溶解性病变,从而影响患者的存活率^[23]。因此肺癌骨转移的早期诊断、后续治疗和预后评估在临床中非常重要。肺癌骨转移患者的I型胶原羧基末端肽(carboxy-terminal telopeptide of type I collagen, ICTP),尿NTX-I,血清NTX-I, PYD, DPD, TRAP5b和BALP等浓度均高于无骨转移患者;且尿NTX浓度与骨转移具有相关性,并发现骨骼受累程度与血清CTX β 异构体和ICTP浓度升高有关^[23]。研究^[24]显示:经唑来膦酸治疗肺癌骨转移患者后部分BM_s浓度降低,骨骼相关事件的发生率下降并且患者的总体生存率明显提高。

3.3.2 前列腺癌骨转移

前列腺癌是常见的男性肿瘤,癌细胞通过成骨功能或黏附分子介导,附着于骨微环境累及骨骼,威胁患者健康。高水平PICP, NTX, CTX和BALP与骨受累程度存在相关性。前列腺癌骨转移患者CTX-I, ICTP, TRAP5b, BALP等浓度均高于无骨转移患者^[25]。因此,可通过测量ICTP, TRAP5b, NTX和BALP来反映前列腺

癌骨转移^[26]。唑来膦酸治疗期间NTX-I, ICTP和BALP等浓度下降,可暗示患者生存期延长。高浓度的NTX-I, CTX-I, DPD和BALP与较差的生存有关。

3.3.3 乳腺癌骨转移

乳腺癌细胞可在骨微环境中保持多年休眠状态,从而逃避辅助治疗的影响,并保留活化和增殖的能力,从而发生骨骼或其他部位的远处转移,其中有超过2/3的晚期乳腺癌患者会受到骨转移的影响^[27]。由于乳腺癌细胞可使骨骼发生溶解性病变,因此可以使用双膦酸盐治疗骨转移,降低患者病死率。血清P1NP, CTX和ICTP是临床中重要且易于测量的BM_s,检测乳腺癌患者血清中的P1NP, CTX和ICTP等BM_s,可以预测乳腺癌患者骨转移发生的风险,且高水平的P1NP与骨病发生率相关;经双膦酸盐治疗后,尿ICTP和P1NP等的BM_s浓度下降,因此可以预测双膦酸盐治疗的效果^[28]。与单骨受累患者相比多发骨受累患者的BM_s浓度更高^[29]。

综上,肿瘤相关骨病可影响患者的骨转换,使BM_s的浓度发生变化。ALP:ACP比值可辅助诊断儿童或青少年骨肉瘤。FGF-23常用于TIO患者的诊断和随访。测量ICTP, NTX-I, CTX-I或BALP等BM_s可评估转移性骨肿瘤患者的病情进展、预后或生存时间。对接受双膦酸盐类治疗的恶性肿瘤患者的uNTX和sBALP浓度进行评估发现,高浓度的BM_s与骨骼并发症风险增加有关,BM_s的浓度越高,患者生存率就越低,且NTX浓度的降低与患者死亡风险和病理性骨折风险降低等相关^[30]。

4 结语

尽管我们对BM_s的使用进行了广泛的研究,但BM_s在临床中的应用依然很复杂。目前仍需要进行纵向试验和更多的临床研究,以确定本综述中描述的肿瘤相关骨病BM_s的准确参考范围。此外,在测量BM_s时,患者应夜间禁食以便晨起测量,尽可能地避免昼夜节律和饮食对测量结果的影响。在解释BM_s时,应考虑到年龄、性别、肾功能、肝功能等因素,应尽量降低个体差异对BM_s浓度的影响,降低由测量引起的误差。由于BM_s在肿瘤相关骨病的诊断中有明显的应用价值,因此应进行大量实验以获得充足的数据,以巩固BM_s在临床中的应用。

参考文献

- Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 108.
- 蒙杰, 卢奕, 张健. 肿瘤微环境与前列腺癌骨转移研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(8): 593-597.
MENG Jie, LU Yi, ZHANG Jian. Research progress of tumor microenvironment and prostate cancer bone metastasis[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2018, 45(8): 593-597.
- Yoon BH, Yu W. Clinical utility of biochemical marker of bone turnover: fracture risk prediction and bone healing[J]. *J Bone Metab*, 2018, 25(2): 73-78.
- Bhattoa HP. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers[J]. *EJIFCC*, 2018, 29(2): 117-128.
- Ornstrup MJ, Kjær TN, Harsløf T, et al. Comparison of bone turnover markers in peripheral blood and bone marrow aspirate[J]. *Bone*, 2018, 116: 315-320.
- 张超, 林锋, 李丽丽, 等. 骨转化标志物在骨转移瘤中的研究进展[J]. *中国骨与关节杂志*, 2018, 7(09): 704-708.
ZHANG Chao, LIN Feng, LI Lili, et al. Research progress of bone turnover markers in bone metastases[J]. *Chinese Journal of Bone and Joint*, 2018, 7(09): 704-708.
- Vervloet MG, Brandenburg VM, CKD-MBD working group of ERA-EDTA. Circulating markers of bone turnover[J]. *J Nephrol*, 2017, 30(5): 663-670.
- Lingaih S, Morin-Papunen L, Risteli J, et al. Metformin decreases bone turnover markers in polycystic ovary syndrome: a post hoc study[J]. *Fertil Steril*, 2019, 112: 362-370.
- Bailey RL, Sahni S, Chocano-Bedoya P, et al. Best practices for conducting observational research to assess the relation between nutrition and bone: an international working group summary[J]. *Adv Nutr*, 2019, 10(3): 391-409.
- Szulec P, Naylor K, Hoyle NR, 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.
- Szulec P, Naylor K, Pickering ME, 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]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2018, 76(4): 373-391.
- Delvin E, Alos N, Rauch F, et al. Vitamin D nutritional status and bone turnover markers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: a PETALE study[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2): 912-919.
- Ferguson JL, Turner SP. Bone cancer: diagnosis and treatment principles[J]. *Am Fam Physician*, 2018, 98(4): 205-213.
- Simpson E, Brown HL. Understanding osteosarcomas[J]. *JAAPA*, 2018, 31(8): 15-19.
- Rayamajhi SJ, Yeh R, Wong T, et al. Tumor-induced osteomalacia—current imaging modalities and a systematic approach for tumor localization[J]. *Clin Imaging*, 2019, 56: 114-123.
- Hautmann AH, Hautmann MG, Kölbl O, et al. Tumor-induced osteomalacia: an up-to-date review[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2015, 17(6): 512.
- Burckhardt MA, Schifferli A, Krieg AH, et al. Tumor-associated FGF-23-induced hypophosphatemic rickets in children: a case report and review of the literature[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(1): 179-182.
- Muro Bushart N, Tharun L, Oheim R, et al. Tumor-induced osteomalacia caused by an FGF23-secreting myopericytoma: case report and literature review[J]. *Orthopade*, 2020, 49(1): 1-9.
- Schmid-Alliana A, Schmid-Antomarchi H, Al-Sahlane R, et al. Understanding the progression of bone metastases to identify novel therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): pii: E148.
- Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(6): 411-425.
- Yee AJ, Raje NS. Denosumab for the treatment of bone disease in solid tumors and multiple myeloma[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(3): 195-203.
- Windrichova J, Kucera R, Fuchsova R, et al. An assessment of novel biomarkers in bone metastatic disease using multiplex measurement and multivariate analysis[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818807466.
- Lang J, Zhao Q, He Y, et al. Bone turnover markers and novel biomarkers in lung cancer bone metastases[J]. *Biomarkers*, 2018, 23(6): 518-526.
- Coleman RE, Lipton A, Costa L, et al. Possible survival benefits from zoledronic acid treatment in patients with bone metastases from solid tumours and poor prognostic features: an exploratory analysis of placebo-controlled trials[J]. *J Bone Oncol*, 2013, 2(2): 70-76.
- Armstrong AJ, Eisenberger MA, Halabi S, et al. Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(3): 549-559.
- Todenhöfer T, Hennenlotter J, Leidenberger P, et al. Serum receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) levels predict biochemical recurrence in patients undergoing radical prostatectomy[J]. *BJU Int*, 2014, 113(1): 152-159.
- Brown J, Rathbone E, Hinsley S, et al. Associations between serum bone biomarkers in early breast cancer and development of bone metastasis: results from the AZURE (BIG01/04) trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(8): 871-879.
- D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies[J]. *J Bone Oncol*, 2017, 9: 1-9.

29. Barnadas A, Manso L, de la Piedra C, et al. Bone turnover markers as predictive indicators of outcome in patients with breast cancer and bone metastases treated with bisphosphonates: results from a 2-year multicentre observational study (ZOMAR study)[J]. Bone, 2014, 68: 32-40.
30. D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The value of biomarkers in bone metastasis[J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2017, 26(6).

本文引用: 褚彦青, 张匡, 张谦倩, 冯和林. 骨标志物在肿瘤相关骨病中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(8): 2183-2187. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.042

Cite this article as: CHU Yanqing, ZHANG Xia, ZHANG Qianqian, FENG Helin. Research progress in bone markers in tumor-related bone diseases[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(8): 2183-2187. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.042

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧化酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砜	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织