

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.11.026

骨代谢标志物在恶性肿瘤骨转移中的研究进展

李欣^{1,2}, 王琳^{1,2}综述, 张德太^{1△}审校

华中科技大学同济医学院附属协和医院:1. 检验科; 2. 组织工程与再生医学研究中心, 湖北武汉 430022

摘要:骨转移是恶性肿瘤常见并发症之一, 患者常表现为骨痛、骨折等, 不仅严重影响患者生活质量, 还暗示不良预后。如何早期发现骨转移是诊治恶性肿瘤的一大难题, 也迫切需要发现相关的标志物帮助早期诊断及治疗。骨代谢标志物是指可反映骨代谢及转换情况的骨代谢产物或相关激素, 临床广泛用于诊断代谢性骨病、骨质疏松等疾病, 可能与恶性肿瘤骨转移存在相关性。该文讨论了骨代谢标志物在恶性肿瘤中的研究进展。

关键词:骨代谢标志物; 骨转移; 恶性肿瘤**中图法分类号:**R730.4**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2023)11-1614-04

Research progress of bone metabolic markers in bone metastasis of malignant tumors

LI Xin^{1,2}, WANG Lin^{1,2}, ZHANG Detai^{1△}

1. Laboratory Department; 2. Center for Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Huazhong University of Science and Technology, Tongji Medical College, Affiliated Union Hospital, Wuhan, Hubei 430022, China

Abstract: Bone metastasis is one of the common complications of malignant tumors. Patients with bone metastasis of malignant tumors are often with bone pain, fracture, et al., which not only seriously affect the life quality of patients, but also imply poor prognosis. How to detect bone metastasis early is a major problem in the diagnosis and treatment of malignant tumors, and there is an urgent need to find relevant markers to help early diagnosis and treatment. Bone metabolism markers refer to bone metabolites or related hormones that can reflect bone metabolism and transformation, they are widely used in clinical diagnosis of metabolic bone diseases, osteoporosis and other diseases, and they might be related to bone metastasis of malignant tumors. This paper discusses the research progress of bone metabolic markers in malignant tumors.

Key words: bone metabolic markers; bone metastasis; malignant tumor

全球每年有超过 150 万癌症患者出现骨转移并发症, 尤其在乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌、膀胱癌等恶性肿瘤中较为常见, 通常可通过 X 射线、CT、磁共振成像(MRI)、¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描技术显像或放射性核素骨扫描发现。即使诊断手段有所进步, 但因骨转移症状往往较为隐匿且检测常发生在较晚有症状期, 且诊断时需与良性疾病, 如骨关节炎等鉴别, 因此, 迫切需要提高其早期诊断^[1]。机体通过破骨细胞对旧骨的再吸收和成骨细胞对新骨的形成重塑整个骨结构维持骨量, 骨重建受到多种因素的调节, 以便在其生理稳定状态下保持这种平衡。然而发生骨转移时肿瘤细胞与骨细胞相互作用可能影响骨重建过程, 引起骨代谢指标的变化^[2-3]。现将几项常见骨代谢标志物及其在几种恶性肿瘤中的作用综述如下。

1 骨代谢指标

1.1 骨形成指标

1.1.1 骨碱性磷酸酶(BALP) BALP 是一种定位于成骨细胞细胞膜上的酶, 可将单磷酸酯水解为无机磷并控制焦磷酸盐释放, 能起到钙结合蛋白或钙泵的作用, 并可为骨形成提供碱性环境, 促进骨质矿化, 所以被看作成骨细胞成熟和具有活性的标志。恶性肿瘤骨转移患者的血清 BALP 含量显著升高, 且可能与总生存率相关^[4]。

1.1.2 I 型前胶原氨基端前肽(PINP)、I 型前胶原羧基端前肽(PICP) I 型胶原是骨纤维主要成分, I 型前胶原是其前体, 经蛋白酶水解后得到的产物即为 PINP、PICP 和 I 型胶原, I 型胶原参与骨质的形成和促成骨质的矿化, PINP 和 PICP 则代谢入血液。因此, 二者可以视为骨形成的特异性标志物^[5]。有研究

△ 通信作者, E-mail: detaizhangwh@163.com。

表明,在乳腺癌中高水平 PINP 对骨转移具有预测性,而对除骨转移外其他远处转移无预测性,提示 PINP 对恶性肿瘤骨转移的预测具有特异性^[6]。

1.1.3 骨钙素 骨钙素又称为骨 γ -羟基谷氨酸蛋白(BGP),是骨质中除胶原蛋白外含量最丰富的成分,是成骨细胞分泌的一种特异性非胶原蛋白。在体内一部分沉积于骨组织中特异性结合骨盐并矿化,参与骨形成;另一部分则进入血液循环,作用尚不明确,但可以反映成骨细胞活性及骨代谢总体水平。

1.2 骨吸收指标

1.2.1 I 型胶原 C-端肽(CTX)、I 型胶原 N-端肽(NTX) CTX、NTX 为 I 型胶原蛋白两端,通过吡啶啉(Pry)或脱氧 Pry(D-Pry)相连,在胶原纤维间羟脯氨酸(HOP)通过氢键维持胶原分子间的稳定。当 I 型胶原被组织蛋白酶 K 分解后释放 CTX、NTX、Pry、D-Pry、HOP 5 种标志物。但因为 HOP 特异性较差,CTX 及 D-Pry 并不稳定,常用的检测标志为 CTX、NTX 和 I 型胶原羧基端肽(I-CTP),其反映了骨吸收中的胶原降解。同样高水平 CTX、NTX 也被认为与恶性肿瘤骨转移存在一定相关性^[7]。

1.2.2 抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP) TRACP 是由破骨细胞产生的非胶原蛋白,是由破骨细胞、活化巨噬细胞和树突状细胞相互产生的一种酸性磷酸酶,反映了破骨细胞的富集和活力,其血清水平反映了溶骨性骨转移的程度和骨环境中的肿瘤负荷。有研究表明,在乳腺癌骨转移患者中其水平上升,但在肺癌骨转移患者中未见明显相关性^[8]。

2 骨代谢标志物与恶性肿瘤骨转移

恶性肿瘤骨转移是恶性肿瘤影响预后的并发症之一,但是骨转移是一个多阶段过程,在出现症状前可能就已发生,原发肿瘤侵入周围组织并进入血液/淋巴脉管系统,进入循环的肿瘤细胞可在骨中定居,可增殖或进入休眠状态以便随时形成肉眼可见的转移肿瘤^[9]。肿瘤细胞可以改变骨吸收(破骨细胞)和骨形成(成骨细胞)细胞的功能,促进骨骼破坏,这个过程中骨代谢标志物是否有改变且其改变能否作为骨转移早期诊断或预后诊断手段,以下举例骨代谢标志物在几种常见发生骨转移恶性肿瘤中的研究进展。

2.1 前列腺癌伴骨转移 与良性前列腺增生患者比较,前列腺癌患者血清 PICP、NTX 水平有所升高,但差异无统计学意义($P>0.05$),且与预后无明显相关性,差异无统计学意义($P>0.05$),但是发生骨转移的患者 PICP、CTX、NTX、D-Pry 水平均显著升高,证明以上标志物可能适用于前列腺癌骨转移的评估^[10]。

有研究收集了 64 例前列腺癌患者血清进行回顾性研究,根据患者临床结果分为无转移组、仅有淋巴结转移组(N1M0)和骨转移组(M1),分别测量了 3 组患者 PINP,结果显示,N1M0、M1 组患者 PINP 水平均显著升高,且 M1 组升高更明显,甚至比骨扫描发现阳性骨转移病灶提前 8 个月就出现 PINP 水平升高^[11]。有研究表明,CTX、NTX、TRACP、前列腺特异性抗原(PSA)均可作为检测骨转移的独立生物标志物,且 NTX 对前列腺骨转移的诊断价值可能优于 PSA^[12]。有研究发现,血清骨代谢标志物对前列腺癌骨转移患者具有独立预测预后的价值,且小部分骨转移标志物高的患者(6%)似乎可于阿曲生坦治疗中优先受益^[13]。有研究也发现,血清 BALP 比 PSA 能更好预测雄激素依赖型和去势抵抗性前列腺癌患者的总生存期(OS),经过双膦酸盐治疗后,两组患者中 PSA、BAIF、尿 NTX 减少,提示 OS 改善,为预测前列腺癌患者疗效提供了新的指标^[14]。JABLONKA 等^[15]监测了 55 例前列腺癌患者长达 2 年血清 NTX 水平变化及其与疾病分期、生化复发的相关性,结果显示,PSA、血清 NTX 水平与生化复发时间明显相关($P<0.05$)。表明早期骨代谢改变即使在没有明显骨转移的情况下可能也具有预示潜在不良预后的意义。

2.2 乳腺癌伴骨转移 关于骨代谢标志物对乳腺癌骨转移的预后价值的研究发现,骨形成标志物——PINP、BALP,骨吸收标志物——CTX 是骨转移的预后标志。有研究对 872 例早期乳腺癌患者的血清骨代谢标志物进行测量的大型随机试验发现,骨代谢标志物上升的患者发生骨转移乳腺癌复发的可能性增高,PINP、CTX、I-CTP 对首次骨转移具有预测意义,其中 I-CTP 的预测功能不受破骨细胞功能抑制剂——二膦酸盐的影响,而高水平 PINP 对远期骨转移具有预测作用,差异有统计学意义($P<0.05$),但不能预测其他远处转移,说明 PINP 具有预测骨转移的特异性^[6]。乳腺癌患者血清 NTX、尿 CTX 水平均会上升,尿 CTX 有望成为区分乳腺癌患者是否存在骨转移的关键指标,且协同骨密度一起评估诊断骨转移效率更高^[16]。骨吸收标志物——抗酒石酸盐酸性磷酸酶(TRAP)、CTX、NTX 有望成为监测乳腺癌骨转移治疗反应性的新指标。也有学者认为,骨代谢标志物——TRACP 可作为乳腺癌患者骨转移的危险因素,其表达水平与肿瘤数、淋巴结转移、肿瘤局部浸润和 TNM 分期相关^[17]。但目前如何监测及哪一项骨代谢指标更值得关注尚有待于进一步探讨。

2.3 肺癌伴骨转移 有学者对 130 例肺癌骨转移患者及 135 例肺癌无骨转移患者进行研究,探讨了血清

BALP、TRACP、I-CTP 作为筛查肺癌骨转移的骨代谢指标的临床意义,结果显示,这些骨代谢指标水平明显升高,有望成为早期诊断骨转移的指标^[18]。BALP、I-CTP 与肺癌骨转移患者骨痛症状也存在相关性,当 I-CTP 水平升高患者骨痛症状加重,且 BALP 水平可能与骨转移灶数量相关,多骨转移灶患者 BALP 水平比少骨转移灶患者明显升高^[19]。有研究也再次证实了肺癌骨转移患者血清 BALP、I-CTP、NTX 水平明显升高,且 BALP、NTX 水平与肺癌骨转移患者的预后有关^[20],与 HUANG 等^[8]研究结果相符,但这些指标的检测值可能存在种族差异。我国学者进行的大型研究也揭示了肺癌及其他实体瘤骨转移患者血清或尿 NTX、CTX 具有诊断意义,且 NTX 对预测预后有一定价值^[21]。LIU 等^[22]指出,对于诊断肺癌骨转移,血清 NTX 的灵敏度可能高于尿 NTX。

2.4 其他实体瘤伴骨转移 其他实体瘤中骨转移患者普遍存在骨代谢指标——BALP、NTX 水平升高,中国人群 NTX 与实体肿瘤骨转移存在显著相关性^[23]。肝细胞癌的肝外转移常见于肺及骨,骨转移也意味着疾病处于更具侵袭性的阶段和预后更差^[24]。有研究证实了血清低水平 NTX 与 Child-Pugh 分级及骨转移预后相关^[25]。同样在泌尿系统肿瘤中 BGP、NTX 水平升高可能作为肾癌患者骨转移及低生存率的标志^[26]。

3 小 结

早期发现、诊断骨转移对恶性肿瘤的诊治必不可少,当恶性肿瘤骨转移症状出现时大多数患者已有严重骨痛症状,且有骨折的风险,这对后期治疗及患者的生活质量均有巨大影响。但无论是目前诊断方法的灵敏度低(如 X 线、CT 等)还是价格昂贵(如 MRI、PET 等)均使骨转移的诊断十分困难。能否运用无创、方便、高性价比的诊断手段早期诊断骨转移成为一大挑战,本文就骨代谢指标在恶性肿瘤骨转移中的研究进展进行综述发现,部分骨代谢指标有可能成为早期辅助诊断恶性肿瘤骨转移的指标,有潜力成为骨转移症状、预后、疗效等评估指标。

参考文献

[1] SOUSA S, CLEZARDIN P. Bone-targeted therapies in cancer-induced bone disease [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(2):227-250.

[2] 林敏,朱柳君,韩朝稳,等. 骨代谢标志物对肿瘤骨转移的诊断价值[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(4):437-441.

[3] IULIANI M, SIMONETTI S, RIBELLI G, et al. Current

and emerging biomarkers predicting bone metastasis development [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:789.

[4] WU Z Q, CHEN X T, XU Y Y, et al. High uric acid (UA) downregulates bone alkaline phosphatase (BALP) expression through inhibition of its promoter activity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49):85670-85679.

[5] 李雅群,侯林,王春晓,等. 骨代谢标志物及其在骨质疏松诊断中的应用进展[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(28):44-47.

[6] 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.

[7] CLEZARDIN P, COLEMAN R, PUPPO M, et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3):797-855.

[8] HUANG J, GU T, YING J. A meta-analysis survey of appropriate bone turnover markers in the detection of bone metastasis in lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(6):1015-1025.

[9] BAKIR B, CHIARELLA A M, PITARRESI J R, et al. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10):764-766.

[10] AUFDERKLAMM S, HENNENLOTTER J, RAUSCH S, et al. Oncological validation of bone turnover markers c-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) and peptides n-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) in patients with prostate cancer and bone metastases [J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(10):4000-4008.

[11] KOOPMANS N, DE JONG I J, BREEUWSMA A J, et al. Serum bone turnover markers (PINP and ICTP) for the early detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a longitudinal approach [J]. *J Urol*, 2007, 178(3 Pt 1):849-853.

[12] YAMAMICHI G, KATO T, YUMIBA S, et al. Diagnostic and prognostic significance of tartrate-resistant acid phosphatase type 5b in newly diagnosed prostate cancer with bone metastasis: a real-world multi-institutional study [J]. *Int J Urol*, 2023, 30(1):70-76.

[13] LARA P N JR, ELY B, QUINN D I, et al. Serum biomarkers of bone metabolism in castration-resistant prostate cancer patients with skeletal metastases: results from SWOG 0421 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(4):dju013.

[14] SOM A, TU S M, LIU J, et al. Response in bone turnover markers during therapy predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: analysis of three clinical trials [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(9):1547-1553.

[15] JABLONKA F, ALVES BDA C, DE OLIVEIRA C G, et

al. Serum crosslinked-N-terminal telopeptide of type I collagen (NTx) has prognostic implications for patients with initial prostate carcinoma (PCa): a pilot study [J]. Clin Chim Acta, 2014, 436: 316-318.

[16] KUNDAKTEPE B P, SOZER V, KUNDAKTEPE F O, et al. Association between bone mineral density and bone turnover markers in breast cancer patients and bone-only metastasis[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(9): 28-35.

[17] FENG C, ZHAN Y, SHAO H, et al. Postoperative expressions of TRACP5b and CA125 in patients with breast cancer and their values for monitoring bone metastasis [J]. J BUON, 2020, 25(2): 688-695.

[18] TANG C, LIU Y, QIN H, et al. Clinical significance of serum BAP, TRACP 5b and ICTP as bone metabolic markers for bone metastasis screening in lung cancer patients [J]. Clin Chim Acta, 2013, 426: 102-107.

[19] CHAI X, YINWANG E, WANG Z, et al. Predictive and prognostic biomarkers for lung cancer bone metastasis and their therapeutic value [J]. Front Oncol, 2021, 11: 692788.

[20] 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.

[21] ZHANG Y, YI M, CAO J, et al. Serum cross-linked N-te-lopeptide of type I collagen for the diagnosis of bone metastases from solid tumours in the Chinese population: Meta-analysis [J]. J Int Med Res, 2016, 44(2): 192-200.

[22] LIU B, ZHAO Y, YUAN J, et al. Elevated N-telopeptide as a potential diagnostic marker for bone metastasis in lung cancer: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187860.

[23] 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.

[24] YUAN X, ZHUANG M, ZHU X, et al. Emerging perspectives of bone metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. Front Oncol, 2022, 12: 943866.

[25] HONDA Y, AIKATA H, HONDA F, et al. Clinical outcome and prognostic factors in hepatocellular carcinoma patients with bone metastases medicated with zoledronic acid [J]. Hepatol Res, 2017, 47(10): 1053-1060.

[26] RAMANKULOV A, LEIN M, KRISTIANSEN G, et al. Elevated plasma osteopontin as marker for distant metastases and poor survival in patients with renal cell carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2007, 133(9): 643-652.

(收稿日期: 2022-10-15 修回日期: 2023-01-20)

(上接第 1605 页)

[7] 徐红梅, 周红刚. 超声引导下髂筋膜神经阻滞联合腰麻在老年髋关节置换术中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19): 4244-4247.

[8] 何斌, 章森锋, 沈跃, 等. 人工髋关节置换术后初次翻修的原因分析及翻修术疗效评估[J]. 中华骨科杂志, 2019, 39(15): 909-917.

[9] 鲁义, 姚嘉茵, 龚楚链, 等. 老年髋关节置换术患者术后慢性疼痛的相关因素及其预测模型[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(12): 1197-1120.

[10] WU X D, XIAO P C, ZHU Z L, et al. The necessity of routine postoperative laboratory tests in enhanced recovery after surgery for primary hip and knee arthroplasty: A retrospective cohort study protocol[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(18): e15513.

[11] 高志祥, 姜义山, 龙能吉, 等. 老年髋关节置换术后患者发生谵妄的危险因素[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(32): 5097-5102.

[12] SAMAAN M A, ZHANG A L, POPOVIC T, et al. Hip joint muscle forces during gait in patients with femoroacetabular impingement syndrome are associated with patient reported outcomes and cartilage composition[J]. J Biomech, 2019, 84: 138-146.

[13] 何春来, 黄世桥, 杨千绮, 等. 经前侧经肌间隙入路对老年全髋关节置换术患者髋关节功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16): 3439-3441.

[14] BORG T, HERNEFALK B, HAILER N P. Acute total hip arthroplasty combined with internal fixation for displaced acetabular fractures in the elderly: a short-term comparison with internal fixation alone after a minimum of two years[J]. Bone Joint J, 2019, 101-B(4): 478-483.

[15] SKOWRONEK P, WOJCIECHOWSKI A, WYPNIEWSKI K, et al. Time efficiency of direct anterior hip arthroplasty compared to postero-lateral approach in elderly patients[J]. Arch Med Sci, 2021, 17(1): 106-112.

[16] 陶涛, 郭炯炯, 徐南伟. 微创直接前入路与后外侧入路全髋关节置换术早期疗效的比较[J]. 中国微创外科杂志, 2020, 20(5): 431-435.

[17] 王志伟, 张杨, 刘跃昆. 陶瓷髋关节假体系统摩擦噪声问题的有限元分析[J]. 机械设计, 2020, 35(3): 113-120.

[18] 刘蓬然, 焦瑞, 陶金, 等. 不同界面假体全髋关节置换治疗老年髋关节疾病的比较[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(15): 2347-2351.

[19] 何金, 袁雪凌, 唐运虎, 等. 髋关节置换术后假体周围感染诊断指标研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(15): 2352-2356.

(收稿日期: 2022-10-10 修回日期: 2023-02-16)