

DOI: 10.3324/haematol.2012.064485.

- [16] Laszlo GS, Alonzo TA, Gudgeon CJ, et al. Erratum to: High expression of myocyte enhancer factor 2C (MEF2C) is associated with adverse-risk features and poor outcome in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1):133. DOI: 10.1186/s13045-016-0364-0.
- [17] Schöler A, Schwieger M, Engelmann A, et al. The MADS transcription factor Mef2c is a pivotal modulator of myeloid cell fate [J]. Blood, 2008, 111(9):4532-4541. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116343.
- [18] Stehling-Sun S, Dade J, Nutt SL, et al. Regulation of lymphoid versus myeloid fate 'choice' by the transcription factor Mef2c [J]. Nat Immunol, 2009, 10(3):289-296. DOI: 10.1038/ni.1694.
- [19] 吴德沛, 颜灵芝, 杨莉, 等. 急性髓细胞白血病患者 NPM1 与 FLT3 基因突变的研究 [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11):907-910. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.11.007.
- [20] 丁子轩, 沈宏杰, 缪竞诚, 等. C-kit、NPM1、FLT3 基因突变在 656 例中国急性髓系白血病患者中的分布及其对预后的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(10):829-834. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.10.011.
- [21] 赵娜, 魏辉, 王迎, 等. WT1 基因在急性髓系白血病微小残留病监测中的应用 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(8):695-699. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.009.
- [22] 叶佩佩, 余梦霞, 牧启田, 等. SET 基因在急性髓系白血病患者中的表达及其临床意义 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5):397-402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.005.

(收稿日期:2018-01-21)

(本文编辑:刘爽)

TRACP-5b、PINP 及维生素 D3 在骨髓瘤骨病患者治疗前后的变化及意义

马荣军 朱尊民 袁晓莉 姜丽 杨世伟 杨靖
王臻 雷平冲 孙恺 郭建民 张琳 张茵

Significance of changed levels of TRACP-5b, PINP and vitamin D3 before and after the treatment of myeloma disease Ma Rongjun, Zhu Zunmin, Yuan Xiaoli, Jiang Li, Yang Shiwei, Yang Jing, Wang Zhen, Lei Pingchong, Sun Kai, Guo Jianmin, Zhang Lin, Zhang Yin

Corresponding author: Zhu Zunmin, Institute of Hematology and Department of Hematology, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, China. Email: zhuzm1964@163.com

多发性骨髓瘤(multiple myelomas, MM)是血液系统最常见的恶性肿瘤之一^[1-2],由 MM 导致的骨骼疼痛、高钙血症、骨质疏松、病理性骨折等一系列的溶骨性改变称为骨髓瘤骨病(myeloma bone disease, MBD),其严重影响患者的生活质量及预后^[3-6]。但目前尚没有金标准可以监测 MBD 的严重程度及评价疗效,为此我们对 MM 患者治疗前后进行血

清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 同工酶(tartrate-resistant acid phosphatase isoform-5b, TRACP-5b)、I 型前胶原氨基端延长肽(Collagen type I amino terminal extension of the peptide, PINP)及维生素 D3 检测,旨在探讨其在监测 MBD 严重程度及评价疗效中的作用。

病例与方法

1. 病例:2015 年 4 月至 2016 年 10 月在我院初诊并自愿加入此项研究的 MM 患者 37 例,其中男 23 例,女 14 例,中位年龄 56(43~70)岁。根据全身骨骼 X 线片检查结果,将 37 例 MM 患者分为 MBD 组(≥ 1 处溶骨性病变,26 例)和 N-MBD 组(无溶骨性病变,11 例)。12 例体检健康者作为正常对照组。MBD 的诊断标准参照文献^[7]。

2. 入组及排除标准:入组者需同时满足以下四个条件:①符合 MM 的诊断标准^[8];②首次确诊为 MM;③年龄 ≤ 70 岁;④自愿加入此项研究。排除标准为出现以下任意一种情况:①不能接受标准治疗方案;②确诊之前接受过糖皮质激素(甲泼尼龙 ≥ 40 mg/d 或地塞米松 ≥ 10 mg/d,并连用超过 2 d)或双磷酸盐治疗;③伴严重的心肺功能不全;④伴有第二肿瘤。

3. 治疗方案:MBD 组患者给予 BCD(硼替佐米+环磷酰

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.016

作者单位:450003 郑州,河南省人民医院(马荣军、朱尊民、袁晓莉、姜丽、杨靖、王臻、雷平冲、孙恺、郭建民、张琳、张茵);郑州大学人民医院(杨世伟)

通信作者:朱尊民,Email: zhuzm1964@163.com

胺+地塞米松)方案+唑来膦酸,具体为:硼替佐米 1.3 mg/m²,第1、4、8、11天;环磷酰胺 600 mg/m²,第1、11天;地塞米松 20 mg/d,第1~2、4~5、8~9、11~12天;21 d为1个疗程。唑来膦酸每次 4 mg,每月1次。N-MBD组患者给予BCD方案,剂量同上。同时,两组患者均给予预防末梢神经炎、病毒感染等常规药物治疗。

4. 疗效评价:疗效参照国际骨髓瘤工作组标准进行评价。MBD治疗有效定义为达部分缓解(PR)或以上,且影像学评价骨骼损伤无进展及骨痛减轻≥1级差(WHO疼痛分级标准)。

5. 检测方法:分别收集正常对照者空腹静脉血 4 ml,以及患者治疗前和治疗2、4个疗程后的空腹静脉血 4 ml,采用ELISA法检测血清中TRACP-5b、PINP和维生素D3表达水平。人TRACP-5b ELISA试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司,人PINP和维生素D3 ELISA试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司。

6. 统计学处理:采用SPSS17.0软件进行统计学分析。数据符合正态分布的两组间比较采用 t 检验,三组间比较采用单因素ANOVA,非正态分布采用秩和检验,全部统计方法均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. MM患者治疗前后TRACP-5b表达水平的变化:①治疗前,MBD组患者血清TRACP-5b表达水平高于N-MBD组及健康对照组,差异有统计学意义(P 值均 < 0.001);N-MBD组与正常对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。②治疗2和4个疗程后,MBD组患者血清中TRACP-5b表达水平较治疗前明显减低,虽仍高于N-MBD组,但差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)(表1)。

MBD组26例患者中,治疗前影像学检查示溶骨性改变1~3处者8例,>3处或病理性骨折者18例,两组患者的TRACP-5b表达水平分别为 (39.0 ± 12.4) mIU/ml和 (53.5 ± 13.1) mIU/ml,差异有统计学意义($t = -2.203, P = 0.038$)。

2. MM患者治疗前后PINP表达水平的变化:①治疗前,MBD组患者血清PINP表达水平低于N-MBD组及健康对照组,差异有统计学意义(P 值均 < 0.001);N-MBD组与正常对

照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。②治疗2和4个疗程后,MBD组患者血清中PINP表达水平较治疗前有所升高,但仍较N-MBD组低,差异有统计学意义(P 值均 < 0.05)(表1)。

治疗4个疗程后,MBD组26例患者中,有效者21例,无效者5例,两组患者的PINP表达水平分别为 (97.2 ± 51.2) pg/ml和 (74.0 ± 37.7) pg/ml,差异无统计学意义($t = -0.946, P = 0.353$)。

3. MM患者治疗前后维生素D3的变化:①治疗前,MBD组患者血清维生素D3表达水平高于N-MBD组及正常对照组,差异有统计学意义(P 值均 < 0.001)。②治疗2个疗程后,MBD组患者血清维生素D3表达水平仍高于N-MBD组;治疗4个疗程后,两组差异无统计学意义($P = 0.291$)(表1)。

MBD组患者治疗4个疗程后,有效、无效组血清维生素D3表达水平分别为 (8.4 ± 3.4) ng/ml和 (12.5 ± 4.6) ng/ml,差异有统计学意义($t = -2.256, P = 0.033$)。

讨 论

MM引起的骨骼损伤并非由骨髓瘤细胞直接侵蚀骨质引起,而是MM细胞通过细胞间相互作用或分泌破骨细胞激活因子(如IL-6、MIP- α 、TNF、M-CSF、RANKL等),进而作用于OPG/RANKL/RANK系统,活化破骨细胞,打破骨吸收与骨形成平衡,导致MBD发生^[9-10]。

TRACP-5b主要由破骨细胞分泌,在骨吸收过程中,破骨细胞活化,同时分泌大量的TRACP-5b,因此血清中TRACP-5b表达水平可直接反映破骨细胞活性和骨吸收状态^[11-13]。在本研究中,我们发现治疗前MBD患者血清中TRACP-5b表达水平明显高于N-MBD组患者及健康对照者,治疗2个疗程后TRACP-5b表达水平下降并接近N-MBD组患者。表明抗肿瘤及双磷酸盐治疗,可有效抑制破骨细胞活性,阻止骨骼损伤进展。同时,我们还发现MBD患者治疗前的TRACP-5b表达水平与X线检查所评价的骨骼损害程度正相关,即血清TRACP-5b表达水平越高的患者,其X线片表现出的骨骼损害也越严重。而治疗有效的MBD患者,其TRACP-5b表达水平的下降要早于X线片上骨骼损伤的

表1 多发性骨髓瘤(MM)患者治疗前后血清TRACP-5b、PINP和维生素D3表达水平的变化(均值±标准差)

组别	例数	TRACP-5b(mIU/ml)			PINP(pg/ml)			维生素D3(ng/ml)		
		治疗前	治疗2个 疗程后	治疗4个 疗程后	治疗前	治疗2个 疗程后	治疗4个 疗程后	治疗前	治疗2个 疗程后	治疗4个 疗程后
正常对照组	12	22.2±11.3	—	—	133.9±44.7	—	—	8.6±3.2	—	—
N-MBD组	11	27.1±11.8	28.5±10.1	25.5±7.2	152.6±61.7	145.5±64.7	141.6±65.5	7.2±4.7	8.4±5.0	7.7±3.9
MBD组	26	49.0±14.4	35.2±12.1	31.5±10.7	54.7±42.1	80.9±47.4	92.8±49.1	15.5±6.5	13.2±5.3	9.2±3.9
t 检验值		21.323	1.603	1.708	21.337	-3.391	-2.502	11.653	2.549	1.071
P 值		<0.001	0.118	0.097	<0.001	0.002	0.017	<0.001	0.014	0.291

注:TRACP-5b:抗酒石酸酸性磷酸酶5b同工酶;PINP:I型前胶原氨基端延长肽;N-MBD:无溶骨性病变MM患者;MBD:骨髓瘤骨病患者;—:不适用

恢复,故血清 TRACP-5b 表达水平可用于早期评价 MBD 的治疗效果。

I 型胶原蛋白是骨基质的重要组成部分,其先以 I 型胶原蛋白前胶原的形式在成骨细胞内合成,再由特异性蛋白酶切割为 PINP、I 型前胶原羧基端延长肽和 I 型胶原蛋白。PINP 与合成的 I 型胶原蛋白比例为 1:1,是评估胶原合成速率及成骨细胞活性的重要指标^[14]。我们的研究显示,治疗前 MBD 患者血清中 PINP 表达水平明显低于 N-MBD 组患者,治疗后有所升高,但仍低于后者,即使是 MM 达完全缓解的 MBD 患者,其 PINP 表达水平仍较低。我们的研究结果与文献报道的结论一致,MBD 患者存在成骨细胞活性的减低,且成骨细胞活性的恢复及骨骼的修复是一个缓慢过程^[15-16]。

1 α ,25-双羟维生素 D3 可促进小肠对钙、磷离子的吸收;减少肾脏对钙、磷离子的排出;还可活化成骨细胞相应转录因子,促进成骨细胞增殖和骨基质形成^[17]。我们在研究中发现,MBD 患者血清维生素 D3 表达水平高于 N-MBD 组患者,治疗有效者表达水平随疗程数增加逐渐减低。结合王峰等^[18]的研究结果,我们认为 1 α ,25-双羟维生素 D3 对成骨细胞及破骨细胞均有调节作用,低剂量可促进成骨;而高浓度的 1 α ,25-双羟维生素 D3 则是一种骨吸收刺激因子。1 α ,25-双羟维生素 D3 可能是通过促进 M-CSF、IL-1、IL-6、RANKL 等细胞因子的合成与分泌,提高 RANKL/OPG 比值,间接调节破骨细胞的形成与分化。但 MBD 患者血清中维生素 D3 表达水平增高的原因还需要进一步研究。

综上所述,TRACP-5b 反映破骨细胞活性,与骨骼损害程度相关;PINP 反映成骨细胞活性及骨骼修复能力;高剂量维生素 D3 可活化成骨细胞,在 MBD 的发生、发展及转归过程中具有重要作用。因此,TRACP-5b、PINP 及维生素 D3 可以作为监测 MBD 严重程度及疗效的指标。

参考文献

- [1] 李斯丹,徐燕,王亚非,等.多发性骨髓瘤骨病的临床特点分析[J].中华血液学杂志,2010,31(4):228-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.04.004.
- [2] 褚彬,陆敏秋,吴梦青,等.多发性骨髓瘤骨病临床特点及监测骨代谢标志物的临床意义[J].中华医学杂志,2016,96(18):1424-1429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.18.008.
- [3] O'Donnell EK, Raje NS. Myeloma bone disease: pathogenesis and treatment[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2017, 15(4): 285-295.
- [4] Terpos E, Christoulas D, Gavriatopoulou M. Biology and treatment of myeloma related bone disease [J]. Metabolism, 2018, 80: 80-90. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.012.
- [5] Dotterweich J, Schlegelmilch K, Keller A, et al. Contact of myeloma cells induces a characteristic transcriptome signature in skeletal precursor cells - Implications for myeloma bone disease [J]. Bone, 2016, 93:155- 166. DOI:10.1016/j.bone.2016.08.006.
- [6] Ring ES, Lawson MA, Snowden JA, et al. New agents in the treatment of myeloma bone disease[J]. Calcif Tissue Int, 2018, 102(2): 196-209. DOI: 10.1007/s00223-017-0351-7.
- [7] 中华医学会血液学分会.多发性骨髓瘤骨病诊治指南[J].中华血液学杂志,2011,32(10):721-723. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.10.023.
- [8] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[J].中华内科杂志,2015,54(12):1066-1069. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.12.020.
- [9] 谢振卿,李斯丹,徐燕,等.多发性骨髓瘤骨病的发病机制和靶向治疗研究进展[J].中华血液学杂志,2012,33(3):247-249. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.03.027.
- [10] Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA, Kastritis E, et al. Emerging treatment approaches for myeloma-related bone disease[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(3): 217-228. DOI: 10.1080/17474086.2017.1283213.
- [11] 鲍立,卢锡京,张晓辉,等.不同治疗方案对多发性骨髓瘤患者骨病的影响[J].中华血液学杂志,2011,32(4):221-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.04.002.
- [12] Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis [J]. J Transl Med, 2013, 11: 201. DOI: 10.1186/1479-5876-11-201.
- [13] 吴垠,黄仲夏,朱嘉芷,等.耐酒石酸酸性磷酸酶 5b 在多发性骨髓瘤骨病中的作用[J].中华血液学杂志,2009,30(10):696-697. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.10.016.
- [14] Lüftner D, Jozereau D, Schildhauer S, et al. PINP as serum marker of metastatic spread to the bone in breast cancer patients [J]. Anticancer Res, 2005, 25(3A): 1491-1499.
- [15] 彭凤平,付蓉,刘惠,等.血清骨代谢物检测在骨髓瘤骨病诊断和病情监测中的意义[J].中华医学杂志,2015,95(42):3436-3439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.42.010.
- [16] 赵思捷,付蓉,邵宗鸿.多发性骨髓瘤骨病成骨受抑机制及靶向治疗进展[J].中华血液学杂志,2013,34(11):984-987. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.11.018.
- [17] 张萌萌.生命、骨骼、维生素 D3[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(11):1496-1500. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2016.11.028.
- [18] 王峰,林珠,李永明,等.1,25-二羟维生素 D3 对骨髓破骨细胞形成和破骨细胞分化因子 mRNA 表达的影响[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2004,14(4):183-185. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2593.2004.04.002.

(收稿日期:2018-02-05)

(本文编辑:刘志红)