

中国老年学学会骨质疏松委员会 骨代谢生化指标临床应用专家共识

张萌萌*

吉林省骨质疏松诊疗中心(吉林大学第四医院), 长春 130011

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014)11-1263-40

摘要: 骨代谢生化指标包括: 钙磷代谢调节指标、骨吸收标志物、骨形成标志物。骨代谢生化指标分别来源于骨、软骨、软组织、皮肤、肝、肾、小肠、血液及内分泌腺体等, 是由成骨细胞或破骨细胞分泌的酶和激素, 以及骨基质的胶原蛋白代谢产物或非胶原蛋白。

骨代谢生化指标可及时反映骨转换状态, 灵敏度高、特异性强, 用于骨质疏松诊断分型、预测骨折风险、抗骨质疏松治疗疗效评价, 以及代谢性骨病的鉴别诊断。并且在骨质疏松发病机制、骨质疏松药物的研究及流行病学研究方面具有重要临床意义。

随着骨代谢生化指标检测技术逐渐成熟, 临床应用日趋广泛, 但不同来源的标本、不同方法、不同设备、不同试剂、人的不同年龄段、不同种族和不同性别等, 检测结果存在差异。至今, 骨代谢生化指标测定国内外尚无统一检测标准; 为此, 将骨代谢生化指标的生物学作用及临床意义、技术应用与质量控制, 分别整理、凝炼成一篇为各位同仁可读、可用、可参考的文字材料。期待通过“共识”为推动临床骨代谢生化指标检测技术的提高, 规范检测流程, 建立科学的参考范围, 使骨代谢生化指标在骨质疏松规范诊断、规范治疗、抗骨质疏松药物疗效评价及科研工作中发挥重要作用。

关键词:

骨代谢生化指标	Bone metabolism biochemical markers
钙磷代谢调节指标	calcium and phosphorus metabolism indicator
甲状旁腺素	Parathyroid hormone, PTH
降钙素	Calcitonin, CT
维生素 D ₃	vitamin D ₃ , VD ₃
25-羟基维生素 D ₃	25-hydroxy vitamin D ₃ , 25(OH)D ₃
1,25-双羟基维生素 D ₃	1,25-dihydroxy vitamin D ₃ , 1,25-(OH) ₂ D ₃
钙	calcium
磷	phosphorus
骨吸收标志物	bone resorption markers
抗酒石酸性磷酸酶	tartra-resistant acid phosphatase, TRACP
I型胶原羧基末端肽	Type I collagen carboxy-terminal peptide, CTX
I型胶原氨基末端肽	Type I collagen amino-terminal peptide, NTX
尿吡啶啉	pyridinoline, Pyr
尿脱氧吡啶啉	deoxy-pyridinoline, D-Pyr
尿I型胶原羧基末端肽	Urinary type I collagen carboxy-terminal peptide, U-CTX
尿I型胶原氨基末端肽	Urinary type I collagen amino-terminal peptide, U-NTX
空腹2小时尿钙/肌酐比值	Ca/Cr
骨形成标志物	bone formation markers
碱性磷酸酶	Alkaline phosphatase, ALP
骨特异性碱性磷酸酶	Bone specific alkaline phosphatase, BALP
骨钙素	Osteocalcin, OC; Bone Glaprotein, BGP
I型前胶原羧基末端肽	Type I procollagen carboxyl-terminal peptide, PICP
I型前胶原氨基末端肽	Type I procollagen amino-terminal peptide, PINP
骨保护素	Osteoprotegerin, OPG

* 通讯作者: 张萌萌, Email: zhmm5866@163.com

Expert consensus of clinical application of the bone metabolic and biochemical markers, by Osteoporosis Committee of Chinese Gerontological Society

ZHANG Mengmeng

Diagnosis and Treatment Center of Osteoporosis in Jilin Province, the Fourth Hospital of Jilin University, Changchun, 130011, China

Corresponding author: ZHANG Mengmeng, Email: zhmm5866@163.com

Abstract: The bone metabolic and biochemical markers include calcium and phosphorus metabolic indicators, bone resorption markers, and bone formation markers. The bone metabolic and biochemical markers are derived from the bone, cartilage, soft tissue, skin, liver, kidney, small intestine, blood, endocrine glands, etc. They are enzymes and hormones secreted by osteoblasts or osteoclasts, and the metabolic products of collagen or non-collagen proteins from bone matrix. The bone metabolic and biochemical markers reflect the status of bone turnover promptly, with high sensitivity and specificity. They have been used in osteoporosis diagnosis, prediction of fracture risk, curative effect observation of drug treatment, and the differential diagnosis of metabolic bone disease. They have important application value in the research of the pathogenesis of osteoporosis, drugs for treatment of osteoporosis, and the epidemiological study. The clinical use of the bone metabolic and biochemical markers is getting popular due to the mature of the detection technology. However, the test results vary because of different source of the specimen, different methods, different equipment, different reagents, different ages, different races, and different gender. So far, there is no unified detection standard of bone metabolic and biochemical markers in the world. Therefore, we collect and summarize the biological role and clinical significance of bone metabolic and biochemical markers, application technology, and quality control in this paper, in order to provide a readable, applicable, and well referred material to colleagues. We look forward to promoting the detection technology for bone metabolic and biochemical markers in clinic, standardizing detection process, and establishing scientific reference range through the consensus, so that the bone metabolic and biochemical markers can play an important role in the standardization of osteoporosis diagnosis and treatment, anti-osteoporosis drug efficacy evaluation, and scientific research.

骨是具有新陈代谢的活组织,由破骨细胞吸收旧骨、成骨细胞生成等量新骨取代完成骨的转换。在伴随人一生的骨转换过程中,骨代谢生化指标(Bone metabolism biochemical indicators)发挥重要调节作用^[1]。

骨代谢生化指标分别来源于骨、软骨、软组织、皮肤、肝、肾、小肠、血液及内分泌腺体等,是由成骨细胞或破骨细胞分泌的酶和激素,以及骨基质的胶原蛋白代谢产物或非胶原蛋白。

目前临床上可应用酶标免疫分析(ELISA)、化学发光免疫测定(CLIA)、电化学发光免疫分析(ECLIA)、放射免疫分析(RIA)、免疫放射分析(IRMA)、高效液相色谱(HPLC)及比色法等检测分析。

骨代谢生化指标虽不能作为骨质疏松诊断的金标准,但通过检测血、尿中骨代谢生化指标水平,可以了解骨组织新陈代谢的情况,用于评价骨代谢状态、骨质疏松诊断分型、预测骨折风险、抗骨质疏松治疗疗效评价,以及代谢性骨病的鉴别诊断。并且在骨质疏松发病机制、骨质疏松药物

的研究及流行病学研究方面具有重要临床意义。

内容提要:

- 1、骨代谢生化指标分类
- 2、骨代谢生化指标生理功能及临床意义
- 3、骨代谢生化指标的应用
- 4、质量控制

1 骨代谢生化指标分类

骨代谢生化指标分为: 钙磷代谢调节指标

骨吸收标志物

骨形成标志物

表 1 骨代谢生化指标分类

Table 1 Classification of bone metabolic and biochemical markers

骨代谢生化指标分类	主要指标
钙磷代谢调节指标	PTH CT 25-(OH) D ₃ 1 25-(OH) ₂ D ₃ Ca P
骨吸收标志物	TRACP CTX NTX Pyr D-Pyr U-CTX U-NTX 空腹 2h 尿 Ca/Cr
骨形成标志物	ALP BALP BGP PINP PICP OPG

2 骨代谢生化指标生理功能及临床意义

2.1 钙磷代谢调节指标 (calcium and phosphorus metabolism indicator)

表 2 钙磷代谢调节指标分类

Table 2 Classification of calcium and phosphorus metabolic indicators

中文名称	英文名称	英文缩写
甲状旁腺素	parathyroid hormone	PTH
降钙素	calcitonin	CT
维生素 D ₃	vitamin D ₃	VD ₃
钙	calcium	Ca
磷	phosphorus	P

2.1.1 甲状旁腺素 (Parathyroid hormone, PTH): 甲状旁腺素是由甲状旁腺主细胞分泌的,含有 84 个氨基酸的碱性单链多肽,是调节血钙、磷水平的主要激素之一,促使血钙水平升高,血磷水平下降。PTH 可精细调节骨的合成、分解代谢,对成骨细胞和破骨细胞的分化、成熟、凋亡发挥重要作用。

PTH 可抑制近曲小管对磷的重吸收,促进远曲肾小管钙的重吸收,减少 Ca²⁺ 从尿中排泄;促进肾脏活性维生素 D 的转化,间接促进肠道钙的吸收;增加破骨细胞的活性和数量;刺激成骨细胞释放 IGF-1。对骨形成和骨吸收具有双重效应,持续大剂量 PTH 促进骨吸收,间歇性小剂量 PTH 促进骨形成^[2]。

PTH 增高,见于原发性甲状旁腺功能亢进、异位性甲状旁腺功能亢进、继发于肾病的甲状旁腺功能亢进、假性甲状旁腺功能减退等。

PTH 减低,见于甲状腺手术切除所致的甲状旁腺功能减退症、肾功能衰竭^[3] 和甲状旁腺功能亢进所致的非甲状旁腺性高血钙症等。

2.1.2 降钙素 (Calcitonin, CT): 降钙素是由甲状腺滤泡旁细胞 (parafollicular cells, 又称明亮细胞或 C 细胞) 产生和分泌,含有 32 个氨基酸的多肽激素。与 PTH 作用的靶组织相同,但作用与 PTH 相反,主要生理功能是抑制小肠对于钙离子的吸收,降低体内血钙浓度^[4],使血中游离钙向骨组织中转化;抑制肾小管对钙和磷的重吸收,增加尿钙流失;

同时抑制破骨细胞骨吸收作用,减少骨骼中的钙离子流失到血液中。PTH 与 CT 共同作用,维持着血钙的相对平衡。

CT 增高,对起源于滤泡旁细胞的甲状腺髓样癌的诊断、手术疗效判断和观察术后复发等具有重要

意义。CT 增高,见于恶性肿瘤,如肺癌、胰腺癌、燕麦细胞癌、子宫癌、前列腺癌等;某些异位内分泌综合征、严重骨病、嗜铬细胞瘤、肾脏疾病等。

CT 减低,见于重度甲状腺功能亢进、甲状腺手术切除等。

2.1.3 维生素 D₃ (vitamin D₃, VD₃; 25-hydroxy vitamin D₃, 25(OH)D₃; 1,25-dihydroxy vitamin D₃, 1,25-(OH)₂D₃): 维生素 D₃ (VD₃) 是骨代谢重要的调节激素,是肠道钙、磷吸收和骨矿化所必需的,可促进钙的吸收从而有利于骨密度的增加^[5]。VD₃ 在肝内 25-羟化酶作用下形成 25-羟维生素 D₃ (25-hydroxy vitamin D₃, 25(OH)D₃)。在肾近端小管 1α-羟化酶催化下成为活性更高的 1,25-二羟维生素 D₃ (1,25-dihydroxy vitamin D₃, 1,25-(OH)₂D₃)。通过维生素 D 受体 (VDR) 介导发挥其调节钙、磷代谢的经典作用。1,25-(OH)₂D₃ 促进小肠黏膜细胞合成钙结合蛋白,增加小肠黏膜对钙的吸收^[6],随之增加磷的吸收;增加近端肾小管对钙、磷的重吸收,升高血钙水平;直接作用于骨的矿物质代谢,促进骨的钙化;大剂量时,是破骨细胞 (OC) 成熟的主要激活因子,能诱导破骨细胞前体细胞成为成熟 OC,促进破骨细胞的分化,促进骨吸收^[7];生理剂量下,可促进成骨细胞的增殖、刺激成骨细胞活性、促进骨基质形成。在骨钙动员和骨盐沉积中起重要作用。

血清 1,25-(OH)₂D₃ 半衰期 4~6 小时,血清浓度偏低,含量的测定方法难度较大,而 25-(OH)D₃ 在血中含量相对较高、半衰期较长约 21 天、最稳定,是维生素 D₃ 在体内的主要储存形式,同时又是合成 1,25-(OH)₂D₃ 的前体,因此,临床上一般通过监测血清 25-(OH)D₃ 的含量来反映血液维生素 D₃ 水平。

维生素 D 缺乏可继发甲状旁腺功能亢进;骨矿化不足使骨软化,导致佝偻病、骨质疏松;诱发高血压、心室肥大、动脉粥样硬化、心肌钙化等;同时增加 I 型糖尿病、类风湿性关节炎、多发性硬化症等的发生几率。

2.1.4 血钙 (Serum Calcium): 钙强健骨骼和牙齿,99% 的钙分布在骨骼和牙齿中;1% 的钙分布在血液、细胞间液及软组织中,保持血钙浓度对维持人体正常生命活动至关重要。血液中的钙几乎全部存在于血浆中,血钙以离子钙和结合钙两种形式存在,各占约 50%。结合钙绝大部分是与血浆清蛋白结合,称为不扩散钙;小部分与柠檬酸、重碳酸盐等结合,

称为可扩散钙。血浆钙中只有离子钙才直接起生理作用。血浆中的不扩散钙,虽没有直接的生理效应,但它与离子钙之间处于一种动态平衡,并受血液 pH 的影响。钙具有维持软组织的弹性和韧性,维持细胞和毛细血管的通透性;维持神经细胞的兴奋性和传导功能;维持肌肉神经的正常兴奋;参与血液的凝固过程等生理作用。

血钙增高,见于甲状旁腺功能亢进症、维生素 D 水平过高、多发性骨髓瘤、肿瘤广泛骨转移、阿狄森病、结节病等。

血钙降低,见于甲状旁腺功能减退、慢性肾炎尿毒症、佝偻病与软骨病、吸收不良性低血钙、大量输入柠檬酸盐抗凝血后等。

2.1.5 血磷(Serum phosphorus):血磷主要是指血中的无机磷,它以无机磷酸盐的形式存在,如 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 、 CaHPO_4 、 MgHPO_4 等。磷在体内具有重要的生理作用,血磷减少促进骨骼的吸收,血磷升高促进骨骼的形成;血中磷酸盐(HPO_4^{2-} / H_2PO_4^-)是血液缓冲体系的重要组成部分;细胞内的磷酸盐参与许多酶促反应如磷酸基转移反应、加磷酸分解反应等;构成核苷酸辅酶类和含磷酸根的辅酶,还构成多种重要的核苷酸;细胞膜磷脂在构成生物膜结构、维持膜的功能以及代谢调控等均发挥重要作用。

血磷升高,见于肾功能衰竭、甲状旁腺功能减退、恶性肿瘤、肢端肥大症、骨的快速丢失期等。

血磷减低,见于甲状旁腺功能亢进、维生素 D 缺乏、严重糖尿病磷吸收不良等疾病。

表 3 钙磷代谢调节指标正常参考范围

Table 3 The normal reference values of calcium and phosphorus metabolic indicators

钙磷代谢调节指标	正常参考范围	标本	测定技术
PTH	15 ~ 65 pg/ml	血清	ECLIA
CT	男: 0.00 ~ 6.40 pg/ml	血清	ECLIA
	女: 0.00 ~ 9.52 pg/ml	血清	ECLIA
25-(OH) D ₃	10 ~ 30 ng/ml	血清	ECLIA
Ca	2.15 ~ 2.55 mmol/L	血清	生化分析
P	0.87 ~ 1.45 mmol/L	血清	生化分析

注: PTH. Parathyroid hormone, 甲状旁腺素; CT. Calcitonin, 降钙素; 25-(OH) D₃, 25-羟基维生素 D₃; Ca. calcium, 钙; P. phosphorus, 磷; ECLIA. 电化学发光免疫测定法。

表 3 项目参考范围数据由吉林省骨质疏松诊疗中心张萌萌提供。

2.2 骨吸收标志物(bone resorption markers)

2.2.1 抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP):抗酒石酸酸性磷酸酶是酸性磷酸酶 6 种同工酶中一种,主要存在于巨噬细胞、破骨细胞、Gaucher 细胞、红细胞、血小板、脾脏毛状细胞以及单核吞噬细胞中,在肺泡巨噬细胞和破骨细胞中含量丰富。TRACP 主要由破骨细胞释放,增加 OC 活性,人类 TRACP 是位于第 19 号染色体 P13.2 ~ 13.3 处的一个基因编码的单一同工酶,该酶是一种结构高度保守的含铁糖蛋白,分子量约 30 ~ 40kD,不同人种来源的 TRACP 氨基酸序列的同源性为 85% ~ 95%,其差异性起源于转录初期的可选择性剪接和使用不同的翻译起始部位,或翻译后蛋白质的修饰,而不是产生于多基因家族。

表 4 骨吸收标志物分类

Table 4 Classification of bone resorption markers

中文名称	英文名称	英文缩写
抗酒石酸酸性磷酸酶	Tartrate resistant acid phosphatase	TRACP
I 型胶原羧基末端肽	Type I collagen carboxy-terminal peptide	CTX
I 型胶原氨基末端肽	Type I collagen amino-terminal peptide	NTX
尿吡啶啉	Urinary pyridinoline	Pyr
尿脱氧吡啶啉	Urinary deoxypyridinoline	D-Pyr
尿 I 型胶原羧基末端肽	Urinary type I collagen carboxy-terminal peptide	U-CTX
尿 I 型胶原氨基末端肽	Urinary type I collagen amino-terminal peptide	U-NTX
空腹 2 小时尿钙/肌酐比值		Ca/Cr

TRACP 增高见于原发性甲状旁腺功能亢进症、慢性肾功能不全、畸形性骨炎、肿瘤骨转移、高转换型骨质疏松(绝经后骨质疏松)、糖尿病等;降低见于甲状腺功能减退症^[4]。

甲状旁腺机能亢进、Paget's 病等代谢性骨病

时,血清 TRACP-5b 水平升高是由于破骨细胞活性增加所致^[8]。甲状旁腺机能亢进患者手术及药物治疗过程中血清 TRACP-5b 水平下降。

2.2.2 I 型胶原羧基末端肽(Type I collagen carboxy-terminal peptide, CTX):I 型胶原占骨有机

质的 90% 以上,并主要在骨中合成。骨更新时 I 型胶原被降解,短肽片段进入血液,CTX 是使用最为广泛的胶原降解标志物,有 3 种不同形式,由基质金属蛋白酶(MMP)加工而成的 CTX-MMP 和只含 8 个氨基酸序列的 α -CTX 及 β -CTX。CTX-MMP 是含有尿吡啶啉(Pyr)和尿脱氧吡啶啉(D-Pyr)的 3 条多肽链的 C 端肽,其中两条为 1 个 I 型胶原分子 C 端非螺旋区的 $\alpha 1(I)$ 链,另一条为另 1 个 I 型胶原分子 C 端螺旋区的 $\alpha 1(I)$ 链或 $\alpha 2(I)$ 链。 α -CTX 和 β -CTX 统称为胶原序列(CrossLaps)。CTX 的分子量约 1000Da,可人工合成。

CTX 水平反映了破骨细胞骨吸收活性,CTX 是以破骨细胞活性显著增强为特点的代谢性骨病的有效标志物,骨质疏松症、变形性关节炎(Paget's 病)、多发性骨髓瘤和肿瘤骨转移等 CTX 水平升高^[9-11]。临床应用于抗骨吸收药物治疗的评价、雌激素、雌激素受体调节剂的治疗及二膦酸盐类药物治疗的监测^[12]。

2.2.3 I 型胶原氨基末端肽(Type I collagen amino-terminal peptide,NTX): NTX 是含有尿吡啶啉(Pyr)和尿脱氧吡啶啉(D-Pyr)的低分子量多肽,是 I 型胶原交联氨基末端肽,是骨降解后尿中出现的一种稳定最终产物。NTX 通过 3-羟吡啶交联物将相邻的 2 个胶原分子各自 N-末端的 1 条肽链与毗邻的另 1 个胶原分子螺旋处相连而成,在骨基质吸收过程中,Pyr 和 D-Pyr 进入血液,NTX 同时入血。进入血液循环的交联产物不能再合成胶原,而是随尿排出。多项研究证实尿 NTX/Cr 与骨矿物质密度(BMD)呈显著

的负相关,是反映骨吸收的特异和敏感的标志。NTX 中含 $\alpha 2(I)$ 链,是破骨细胞降解骨 I 型胶原的直接产物,由于 $\alpha 2(I)$ 链主要在骨胶原中,所以该法特异性较高,而 CTX 的肽链结构均为 $\alpha 2(I)$ 型,为所有组织中的 I 型胶原所共有,NTX 作为骨吸收标志物的特异性强。

临床上骨质疏松、原发性甲状旁腺功能亢进症、畸形性骨炎、甲状腺功能亢进症、肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤等 NTX 水平升高^[13,14]。

2.2.4 尿吡啶啉(pyridinoline,Pyr)尿脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline,D-Pyr): Pyr 是衍生于羟赖氨酸三残基的 3-羟吡啶环,具有荧光氨基酸,一个共价胶原交联残基,又名羟赖氨酸吡啶啉(Hydroxylysyl pyridinoline,HP),同源化合物 D-Pyr 又名赖氨酸吡啶啉(Lysyl pyridinoline,HP),分子量分别为 429.37 和 413.34。Pyr 与 D-Pyr 是 I 型胶原分子之间构成胶原纤维的交联物,起稳定胶原链的作用,由成熟胶原降解而来,骨吸收胶原后,Pyr 和 D-Pyr 变成降解产物释放入血液循环,是 NTX 和 CTX 的终末代谢产物,是目前最有价值的骨吸收指标之一。Pyr 存在于骨、软骨、牙齿、肌腱等结缔组织中,而 D-Pyr 仅存在于骨与牙的 I 型胶原中,D-Pyr 主要来自骨骼。尿吡啶啉和脱氧吡啶啉都是骨中细胞外基质成熟胶原的不可还原的代谢产物,进入血循环,不经肝脏的降解直接排泄于尿中。Pyr 和 D-Pyr 在血液和尿液中有游离和肽结合两种形式存在。尿中游离形式占 40%,肽结合形式占 60%,而且多数情况下,二者在尿中的浓度高度相关,尿中 Pyr 和 D-Pyr 的比值约 4:1。

表 5 骨吸收标志物正常参考值

Table 5 The normal reference values of bone resorption makers

标志物	正常参考值	标本	测定技术
Pyr	成人 19.5 ~ 25.1 nmol/mmol Cr	尿液	HPLC/ELISA
D-Pyr	成人 1.8 ~ 15.5 nmol/mmol Cr	尿液	HPLC/ELISA
CTX	成人 3.9 ~ 4.9 nmol/mmol Cr	尿液	尿 Crosslaps
	绝经前 (0.29 ± 0.14) μ g/L	血清	ELISA/RIA
	绝经后 (0.56 ± 0.23) μ g/L	血清	ELISA/RIA
	男性 (0.30 ± 0.14) μ g/L	血清	ELISA/RIA
NTX	绝经前 5 ~ 65 nmol BCE/mmol Cr	尿液	Osteomark TM
	男性 3 ~ 63 nmol BCE/mmol Cr	尿液	Osteomark TM
	女性 6.2 ~ 19 nmol BCE	血清	ELISA/RIA
	男性 5.4 ~ 24.2 nmol/L BCE/L	血清	ELISA/RIA
TRACP-5b	绝经前 0.5 ~ 3.8 U/L	血浆、血清	色谱法/RIA
	绝经后 0.5 ~ 4.8 U/L		
	男性 0.5 ~ 3.8 U/L		

注: Pyr. 吡啶啉; D-Pyr. 脱氧吡啶啉; CTX. I 型胶原羧基末端肽; NTX. I 型胶原氨基末端肽; TRACP-5b. 抗酒石酸酸性磷酸酶; HPLC. 高压液相色谱法; ELISA. 酶联免疫测定法; RIA. 放射免疫测定法。

Pyr 和 D-Pyr 反映骨吸收状态, D-Pyr 与 BMD 存在显著负相关^[15], D-Pyr 水平升高与骨质溶解活动有明显的联系, 可以加快骨质流失^[16]。绝经后骨质疏松病人尿中 Pyr 和 D-Pyr 含量显著高于绝经前妇女。骨关节炎时 Pyr 和 D-Pyr 升高, Pyr 和 D-Pyr 可反映骨关节炎不同阶段的活动状况, 是胶原退化标志。Paget's 病人尿中 Pyr 和 D-Pyr 含量高于正常人群 12 倍。肿瘤患者尿中的 Pyr 和 D-Pyr 均高于正常人群, 骨转移的肿瘤患者尿中 Pyr 和 D-Pyr 含量高于无骨转移患者。Pyr 和 D-Pyr 有可能是晚期肿瘤

的一个敏感指标。原发性甲状旁腺功能亢进症患者尿中 Pyr 和 D-Pyr 高于正常人群, 甲状旁腺切除术后, 指标可恢复到正常生理水平, 并显著低于未经治疗的患者^[17]。糖尿病患者 Pyr 和 D-Pyr 降低, 可能是羟赖氨酰氧化酶活性降低或酶抵抗性增高的原因。系统性红斑狼疮(SLE) 患者尿 Pyr 和 D-Pyr 升高。

表 5 转引并参照廖二元, 曹旭主编《湘雅代谢性骨病学》292 页表 4-10。

表 6 骨形成标志物分类

Table 6 Classification of bone formation markers

中文名称	英文名称	英文缩写
碱性磷酸酶	Alkaline phosphatase	ALP
骨特异性碱性磷酸酶	Bone specific alkaline phosphatase	BALP
骨钙素	Osteocalcin; bone Glaprotein	OC; BGP
I 型前胶原羧基末端肽	Type I procollagen carboxyl-terminal peptide	PICP
I 型前胶原氨基末端肽	Type I procollagen amino-terminal peptide	PINP
骨保护素	Osteoprotegerin	OPG

2.3 骨形成标志物(bone formation markers)

2.3.1 碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)

骨特异性碱性磷酸酶(Bone specific alkaline phosphatase, BALP)

骨特异性碱性磷酸酶是成骨细胞的一种细胞外酶, 糖蛋白。主要在成骨过程中水解磷酸酶, 为羟基磷灰石的沉积提供磷酸, 同时水解焦磷酸盐, 解除其对骨盐形成的抑制作用, 有利于成骨。BALP 的增殖、分化和成熟与骨骼的正常生长发育密切相关。碱性磷酸酶合成于骨基质成熟阶段, 与骨基质矿化密切相关, 在碱性环境中骨矿化活跃, 成骨细胞释放的血清碱性磷酸酶水解无机磷酸盐, 进而降低焦磷酸盐浓度, 利于骨的矿化。骨骼矿化受阻时, 成骨细胞合成大量碱性磷酸酶, 使血清碱性磷酸酶明显升高。

骨特异性碱性磷酸酶是成骨细胞成熟和具有活性的标志。BALP 水平与成骨细胞和前成骨细胞活性呈线性关系, 被认为是最精确的骨形成标志物。高转换的代谢性骨病均可有 ALP 和 BALP 的增高, 如 Paget's 病、原发和继发性甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进、高转换型骨质疏松症及佝偻病和软骨病、骨转移癌等。应用二膦酸盐类药物治疗骨质疏松可以使骨特异性碱性磷酸酶下降^[4, 18]。而这种下降往往在骨密度增加之前, 所以 BALP 是骨质疏松治疗疗效评价重要指标。

2.3.2 骨钙素(Osteocalcin, OC; 或 Bone Glaprotein, BGP)

骨钙素又称为 γ -羧基谷氨酸骨蛋白(bone Glaprotein, BGP), 是由非增殖期成骨细胞合成和分泌的一种特异非胶原骨基质蛋白, 是骨组织内非胶原蛋白的主要成分, 由 49 个氨基酸组成, 维持骨的矿化速度, 是成骨细胞的功能敏感标志, OC 是骨基质矿化的必需物质, 目前已能将血液中的羧基化、部分羧基化和未羧基化的 OC 区别开来。在骨吸收和骨溶解时, 沉积在骨质基中 OC 的片段, 如游离的 γ -羧基谷氨酸就会游离出来^[4], 这类多肽在血中的量则表示骨吸收的变化。

成熟的 OC 主要沉积在骨组织间质细胞外和牙质中, 少部分释放入血循环中。

一些体外试验证明, OC 不仅参与成骨细胞分化及基质的矿化过程, 而且参与骨吸收的调节。当骨形成与骨吸收偶联时, OC 反映骨转换指标; 当骨形成与骨吸收脱偶联时, OC 反映骨形成的特异性指标, 可直接反映骨形成的速率。

OC 升高, 见于儿童生长期、成骨不全、肾功能不全、骨折、变形性骨炎、肿瘤骨转移、低磷血症、甲亢、高转换骨质疏松症等。OC 降低, 见于甲减、肾上腺皮质功能亢进症、长期使用糖皮质激素、甲状旁腺功能减退症、肝病、糖尿病患者及孕妇等。抗骨吸收药物可使 OC 水平下降, 刺激骨形成治疗则使 OC 水平上升。血清骨钙素水平与年龄呈明显负相关, 但女

性在绝经后骨转换增快,OC 再度升高,进入老年后 OC 逐渐下降^[19]。单独使用 OC 或者联合使用 BMD 测量,能更好的判断骨丢失率,间接预测骨折的发生情况。

2.3.3 I 型前胶原羧基末端肽 (Type I procollagen carboxyl-terminal peptide, PICP) I 型前胶原氨基末端肽 (Type I procollagen amino-terminal peptide, PINP): 90% 骨基质是由 I 型胶原组成, I 型胶原是人体内最丰富的胶原类型,也是矿化骨中惟一的胶原类型,其合成与分解的代谢产物可间接反映骨转换的状况。I 型胶原基因在成骨细胞内转译出前 α 肽链,组成前胶原。前胶原 N 端、C 端的多余肽链被切下,成为 PINP 和 PICP 进入血液。PICP 或 PINP 在血清中的含量反映成骨细胞合成骨胶原的能力,构成监测成骨细胞活力和骨形成的实验室指标基础^[20]。PICP 相对分子质量 10000,血中半衰期 6~8 min,经肝脏网状内皮细胞处, PINP 代谢类同。其血液中的含量主要反映 I 型胶原的合成速率和骨转换的情况,是新骨形成的特异性的敏感指标。

骨代谢疾病、肾功能不全患者血清总 PINP 升高。儿童发育期、妊娠晚期、骨肿瘤、骨转移、畸形性骨炎、酒精性肝炎、绝经后妇女、肺纤维化、严重肝损害等血清 PICP 升高^[4]。

在众多骨代谢指标中, PICP、PINP 在预测 OP 的发生、评价骨量、监测抗 OP 疗效等都有较高的特异性和敏感性, PINP 表现得尤为明显,且不受激素影响^[21]。在临床研究和应用中有着重要的意义。

2.3.4 骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG): 骨保护素 (osteooprotegerin, OPG) 又称护骨素、骨保护蛋白、破骨细胞生成抑制因子,是由 Simonet 等和日本研究人员同期发现的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体超家族的新成员,在骨髓基质细胞、成骨细胞、成纤维细胞等细胞中均有表达^[22]。多项研究将 OPG 作为骨形成标志物,对 OPG 的结构、作用机制及生物学作用等进行阐述^[23-26]。

OPG 是一种含 401 个氨基酸残基的蛋白质,主要通过 OPG/核因子 κ B 受体活化因子 (RANK) / RANK 配体 (RANKL) 系统发挥调节骨代谢作用。人 OPG 基因定位在染色体 8q23-24。Southern 印迹显示 OPG 只有 1 个基因,长 27 kb,包括长度为 270、367、192、225 和 1765 bp 的 5 个外显子^[27]。OPG 基因编码一段含有 401 个氨基酸残基的前体蛋白质, N 末端 21 个氨基酸残基裂解后成为成熟 OPG。在肝、心、肺、肾、胃、小肠、皮肤、脑、脊髓及骨骼中,

OPG 均有较高水平的表达。其表达受到体内多种激素和细胞因子调控。

OPG 主要作用是影响骨代谢,可抑制破骨细胞 (osteoclast, OC) 发生,并促进成熟破骨细胞的凋亡^[28]。

类风湿性关节炎 (RA) 患者血清 OPG 水平明显增高。强直性脊柱炎 (AS) 患者骨吸收增强,血清 OPG 水平增高,是机体对抗过度骨吸收的保护性反应。骨硬化症是 OC 形成和骨吸收减弱为特征的多基因遗传性疾病,与 OPG 和/或 RANKL 有关。肿瘤转移引起的溶骨性破坏 OPG 表达明显降低。前列腺癌患者 OPG 水平明显高于前列腺增生患者。肺癌患者血清 OPG 水平显著高于正常人群,肺癌骨转移组高于肺癌骨未转移组。OPG 可在内皮细胞、平滑肌细胞产生,通过自分泌和旁分泌作用,提高内皮细胞活性,预防炎症细胞因子对血管的损害。糖尿病患者 OPG 水平反应性增加。OPG 随年龄递增,骨吸收增强后机体代偿性分泌,且低 OPG 水平者较高 OPG 水平者具有更高的骨折危险性。绝经后女性血清 OPG 水平随着年龄增加而升高^[29],推测雌激素缺乏时破骨细胞功能活跃,机体为代偿骨吸收,骨形成增加,最终 OPG 升高。

3 骨代谢生化指标的应用

骨代谢生化指标可快速、灵敏、及时地反映骨转换率,目前检测血清、尿液中骨代谢生化指标的技术已成熟,敏感性高、特异性强的生化指标被应用于临床,并为骨质疏松症等代谢性骨病的诊治所需。临床上,骨代谢生化指标广泛用于原发性骨质疏松分型、临床诊断及其它代谢性骨病的鉴别诊断、骨丢失速率的评估、骨折风险的预测、治疗效果的监测和评价等。

表 7 转引并参照廖二元,曹旭主编《湘雅代谢性骨病学》289 页表 4-7。

3.1 骨质疏松诊断及分型

原发性骨质疏松主要分为 I 型绝经后骨质疏松和 II 型老年性骨质疏松。I 型绝经后 OP,骨转换加快、骨丢失加速,骨吸收标志物明显上升; II 型老年性 OP,以增龄性成骨细胞功能降低为主,伴或不伴破骨细胞功能的增强,骨吸收标志物和骨形成标志物均降低。骨代谢生化指标有助于进行骨转换分型,评估骨丢失速率。骨代谢生化指标和骨密度联合检测与评估优于单一骨密度诊断^[30]。

表 7 骨形成标志物正常参考值

Table 7 The normal reference values of bone formation makers

标志物	正常参考值	标本	测定技术
BALP	绝经后女性 3.8 ~ 22.6 $\mu\text{g/L}$ 平均 3.7 ~ 20.9 $\mu\text{g/L}$	血清	色谱法/IRMA/EIA
OC	绝经前女性 1.0 ~ 36 $\mu\text{g/L}$ 平均 1.0 ~ 35 $\mu\text{g/L}$	血清	IRMA/RIA/ELISA
PICP	女性 50 ~ 170 $\mu\text{g/L}$ 男性 38 ~ 202 $\mu\text{g/L}$	血清	RIA/ELISA
PINP	女性 31.7 ~ 70.7 ng/ml 男性 21 ~ 78 ng/ml	血清	RIA/ELISA
OPG	成人 (2.42 \pm 0.26) ng/L	血浆、血清	ELISA

注: BALP. Bone alkaline phosphatase, 骨特异性碱性磷酸酶; OC. Osteocalcin, 骨钙素; PICP. Type I procollagen carboxyl-terminal peptide, I 型前胶原羧基末端肽; PINP. Type I procollagen amino terminal peptide, I 型前胶原氨基末端肽; OPG. Osteoprotegerin, 骨保护素; IRMA. immunoradiometric assay, 免疫放射测定; EIA. enzyme immunoassay, 酶免疫测定。

3.2 评价骨丢失、预测骨折风险

骨代谢生化指标对于评价骨丢失和骨折风险同样具有重要意义。骨吸收、骨形成标志物水平的升高分别提示骨的吸收、生成增多,骨吸收大于骨形成则骨量减少,可以利用骨代谢生化指标预测进一步骨丢失的风险。骨代谢生化指标测定值升高,反映全身骨转换速率加快,高骨转换与骨质疏松骨折相关^[31],骨代谢生化指标与 BMD 联合,可用与骨折风险的预测。

3.3 代谢性骨病的鉴别诊断

骨代谢生化指标可用于其它代谢性骨病的鉴别诊断。继发性骨质疏松骨代谢生化指标的生化表现为根据各自的病情有所不同;类风湿关节炎患者骨吸收标志物明显升高;甲亢患者骨吸收、骨生成标志物水平均升高;糖尿病患者、库欣综合症患者骨形成

标志物降低^[32],骨吸收标志物水平升高。

3.4 疗效监测

骨代谢生化指标可用于抗骨质疏松治疗的疗效评价。用骨密度监控药物治疗有明显的统计学意义至少需要 1 年的时间,而骨代谢生化指标在 3 个月即可检测出明显的变化,对于早期诊断及骨质疏松疗效监测十分有利^[33]。高骨转换型骨质疏松患者,抗骨吸收治疗在开始治疗后短期内,骨吸收标志物水平就表现出快速下降,对于低骨转换型的患者采用促合成代谢治疗,骨形成标志物在治疗过程中表现出上升。抗骨质疏松治疗期间,骨转换被抑制提示治疗有效;治疗期间发生一次新发骨折,骨转换(PINP, CTX)未被抑制(变化 < 25%)或 BMD 明显下降,骨转换(PINP, CTX)未被抑制,提示治疗无效。

表 8 骨代谢生化指标在骨质疏松诊断分型与鉴别诊断的应用

Table 8 Application of bone metabolic and biochemical markers in the type diagnosis and differential diagnosis of osteoporosis

骨质疏松类型	选择骨代谢指标的建议
绝经后 OP	BALP TRACP E ₂ IL-1 PINP PICP 25(OH)D ₃
老年性 OP	25(OH)D ₃ 1 25-(OH) ₂ D ₃ T TGF- β PINP
特发性 OP	GH E ₂ T PICP CTX-1 PTH 1 25-(OH) ₂ D ₃ 25(OH)D ₃
继发性 OP	PTH 25(OH)D ₃ IGF-1 E ₂ BALP PICP CTX-1

表 9 骨质疏松治疗监测指标及建议周期

Table 9 The monitoring indicators and time recommendation in the osteoporosis treatment

治疗用药	选择监测指标的建议	建议周期
雌激素、雌激素受体调节剂	E ₂ CTX-1 BALP	3、6 个月
二膦酸盐类	IL-1 BALP PINP PICP BGP TRACP CTX-1 Ca	1、2、6 个月
降钙素类	CT PTH Ca P	1、3 个月
活性维生素 D ₃	1 25(OH) ₂ D ₃ Ca PTH	1、2 个月
钙	PTH CT Ca P 25(OH)D ₃	1、2 个月

4 质量控制

随着骨代谢生化指标检测技术的灵敏度和可靠性的提高,临床也在逐渐推广,但不同来源的标本、不同方法、不同设备、不同试剂^[34],检测结果会有差异,即存在测定的变异,测定变异主要来源于生物学变异和分析变异。

在人的不同年龄段、种族和性别^[35,36]等等,骨代谢生化指标在血循环或尿液中的水平会发生变化,从而造成生物学变异。生物学变异分为不可控生物学变异与可控生物学变异^[37]。

不可控生物学变异包括年龄、性别、种族、地理环境、妊娠期和哺乳期、服用药物、发生骨折、患有甲状腺疾病、糖尿病、肝病、肾功能不全等疾病和长期卧床或活动受限疾病等因素,明显影响骨代谢生化指标水平。

可控生物学变异包括生理节律、进食情况、运动、月经周期、季节变化等^[38]。

为减少生物学变异的影响,需特别注意骨代谢生化指标检测标本的采集和保存。

血液和尿液标本均可用于骨代谢生化指标的检测,通常血液标本用于检测 TRACP、PINP、PICP、OC、BALP 等;尿液标本用于检测 Pyr、D-Pyr、NTX、CTX 血清和尿液标本均可检测。尿液标本检测通常需用肌酐(Cr)校正,以骨代谢生化指标(单位)/mmol Cr 来表示。

血液标本采集晨起空腹血,尿液标本取晨起第一次或第二次尿。同一患者多次检测时,应在相同的时间采集标本,相同的条件下处理标本。血液标本采集应用 EDTA 抗凝管收集,尽快分离血清或血浆,立即检测或在-20 度以下保存。由于红细胞中有蛋白水解酶,有些标志物如 OC、TRACP 会发生降解,因此在标本采集过程中应避免溶血。

骨代谢生化指标测定尚无国际统一参考标准,因此,进行骨代谢生化指标检测的实验室要做好室内质控工作,减小批间差异;在应用骨代谢生化指标进行疗效监测时应使用同一检测设备和试剂,以反映治疗前后骨代谢生化指标的动态变化。目前,期望建立统一的标准,规范检测流程,建立科学的参考范围,减少方法学的误差,使骨代谢生化指标在骨质疏松临床诊断、抗骨质疏松药物治疗评价及科研工作中发挥重要作用。

【 参 考 文 献 】

[1] Zhang Mengmeng. Bone metabolism indexes in bone remodeling

[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2013, 19(8): 866-873.

张萌萌. 骨重建中的骨代谢指标 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(8): 866-873.

[2] Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteopontin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures correlation with osteoclast-like cell formation [J]. Endocrinology, 1999, 140: 3552-3561.

[3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney international. Supplement 2009, (113): S1-130.

[4] Liu Zhonghou. The diagnosis of osteoporosis [M]. Chinese modern literature and Art Publishing House, 2011: 452-465, 520-523.

刘忠厚. 骨质疏松诊断 [M]. 中国现代文艺出版社, 2011: 452-465, 520-523.

[5] Vesper H, Cosman F, Endres DB, et al. Application of biochemical markers of bone turnover in the assessment and monitoring of bone diseases: approved guidelines. (2008) NCCLS document C48-A. ISBN 1-56238-539-9.

[6] Kim CJ. Vitamin D dependent rickets Type I [J]. Korean J Pediatr 2011, 54(2): 51-54.

[7] Liu Zhonghou. Bone mineral and clinical [M]. Beijing: China Science and Technology Press, 2006: 722-723.

刘忠厚. 骨矿与临床 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2006: 722-723.

[8] Nakamoto YR, Jancikla AJ, Halleen JM, et al. Clinical Significance of immunoassays for type-5 tartrate-resistant acid phosphatase [J]. Clin Chem. 1999, 45(12): 2150-2157.

[9] Shiga T, Tsuji Y, Fujioka M, et al. Risk factors for hip fracture in Japanese elderly women with osteoporosis: applicability of biochemical markers in bone turnover [J]. Geriatr Gerontol Int, 2009, 9(1): 69-74.

[10] Bauer DC, Garnero P, Harrison SL, et al. Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study [J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(12): 2032-8.

[11] Donescu OS, BattieMe, Videman T, et al. Anthropometrics and Biochemical markers in men. J Clin Densitom 2005, 8: 222-227.

[12] Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, et al. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation [J]. Bone Miner Res, 2003, 18: 859-867.

[13] Jung K, Lein M, Stephan C, et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with metastatic spread: diagnostic and prognostic implications [J]. Int J Cancer, 2004, 111: 783-791.

[14] Abildgaard N, Brixen K, Kristensen JE, et al. Comparison of five biochemical markers of bone resorption in multiple myeloma: elevated pre-treatment levels of S-ICTP and U-NTX are predictive for early progression of the bone disease during standard chemotherapy [J]. Br J Haematol, 2003, 120: 235-242.

- [15] Lenora J, Ivaska KK, Obrant, et al. Prediction of bone loss using Biochemical markers of bone turnover [J]. *Osteoporosis Int*, 2007, 18(9): 1297-1305
- [16] Corso A, Arcaini L, Mangiacavalli S, et al. Biochemical markers of bone disease in asymptomatic early stage multiple myeloma [J]. *Haematologica*, 2001, 86(4): 394-8.
- [17] SEBEL MJ, GARTENBERG F, SILVERBERG SJ, et al. Urinary hydroxypyridinium cross-link of collagen in primary hyperparathyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 74: 481-486.
- [18] Liu Zhenhua. The progress of laboratory diagnosis of bone metabolism [J]. *Clinical medicine*, 2011, 8(4): 463-466.
柳振华. 骨代谢实验室诊断进展 [J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(4): 463-466.
- [19] Zhang Mengmeng, ZhangYanhui, Mao Weixian, et al. Correlation between BMD and TRACP、CTX-I、BALP、BGP、calcium and phosphorus metabolism indicator in 1084 female [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis* 2013, 19(9): 902-906.
张萌萌, 张艳会, 毛未贤, 等. 1084 例女性 TRACP、CTX-I、BALP、BGP、钙磷代谢指标与 BMD 相关性 [J]. *中国骨质疏松杂志*. 2013, 19(9): 902-906.
- [20] Zhu Hanmin. Advances in bone metabolism laboratory diagnosis [J]. *Shanghai Journal of Medical Laboratory* 2000, 15(5): 277-278.
朱汉民. 骨代谢实验室诊断进展 [J]. *上海医学检验杂志*, 2000, 15(5): 277-278.
- [21] Hernández MV, Guanabens N, Alvarez L, et al. Immunocytochemical evidence on the effects of glucocorticoids on type I collagens on type I collagen synthesis in human osteoblastic cells [J]. *Calcif Tissue Int*, 2004, 74: 284-293.
- [22] Krieger I, Odrowaz-syoniewska G, Osteoprotegerin [J]. *Ortop Trauma-tol Rehabil*, 2004, 6(1): 123-129.
- [23] Xu Ling. Osteoporosis [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2011: 252-253.
徐苓. 骨质疏松症 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 252-253.
- [24] Udagawa N, Takahashi N, Yasuda H, et al. Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(9): 3478-3484.
- [25] Xiao En, Meng Ping. The roles of bone metabolic biochemical markers in patients with osteoporosis: An update [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis* 2008, 14(3): 212-216.
肖恩, 孟萍. 骨质疏松骨代谢生化指标的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志* 2008, 14(3): 212-216.
- [26] Zhou Jian, Chen Keming, Wang Jiaqi et al. Research progress on bone metabolism-related factors [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis* 2012, 18(2): 175-178.
周建, 陈克明, 王嘉琪, 等. 骨代谢相关因子研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志* 2012, 18(2): 175-178.
- [27] Xiaohai Long. Expression purification and functional studies of osteoclast formation suppress factor (OPG). Hang Zhou: Zhejiang University doctoral dissertation, 2005.
肖海龙. 破骨细胞形成抑制因子(OPG)的表达纯化及功能研究. 杭州: 浙江大学博士论文, 2005.
- [28] Silva I, Branco JC. Rank/Rankl/ogp: literature review [J]. *Acta Reumatol Port*, 2011, 36(3): 209-218.
- [29] Stern A, Laughlin GA, Bergstrom J, ET AL. The sex-specific association of serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand with bone mineral density in order adults: the Rancho Bernardo study [J]. *Eur J Endocrinol*. 2007, 156(5): 555-562.
- [30] Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both [J]. *Am J Med*, 2006, 119(4 Suppl 1): S25-31.
- [31] Miller PD. Bone density and markers of bone turnover in predicting fracture risk and how changes in these measures predict fracture risk reduction [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2005, 3(3): 103-110.
- [32] Yu Jing, Yu Xuefeng. Markers of bone metabolism and bone mineral density in the application of osteoporosis [J]. *Clinical Internal Medicine*, 2009, 26(3): 155-157.
喻晶, 余学锋. 骨代谢标志物和骨矿密度在骨质疏松症中的应用 [J]. *临床内科杂志* 2009, 26(3): 155-157.
- [33] Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice [J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(6): 843-851.
- [34] Eastell R, Garnero P, Audebert C, et al. Reference intervals of bone turnover markers in healthy premenopausal women: results from a cross-sectional European study [J]. *Bone*. 2012, 11(5): 1141-1147.
- [35] Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study [J]. *J Bone Miner Res*. 2000; 11: 1526-1536.
- [36] Henry Y M, Eastell R. Ethnic and gender differences in bone mineral density and bone turnover in young adults: Effect of bone size [J]. *Osteoporosis Int*, 2000, 11(6): 512-517.
- [37] Chinese sanitary industry standard 《Guide of bone metabolism markers in clinical application》. 2011-12-14
中华人民共和国卫生行业标准《骨代谢标志物临床应用指南》. 2011-12-14 发布.
- [38] Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(2): 391-420.
(收稿日期: 2014-09-01)