

· 论 著 ·

【编者按】

骨的重建伴随人一生。骨重建是破骨细胞和成骨细胞共同完成的旧骨退化,等量新骨取代的骨组织更新过程,在骨重建过程中,许多激素和细胞、体液因子以及细胞代谢产物影响骨的重建。通过促进或抑制成骨细胞和破骨细胞的发育,提高或抑制成骨细胞和破骨细胞的活性,对骨重建起加速或延迟作用。

目前可通过生物化学检测技术获得的骨代谢指标可分为骨代谢调节激素,细胞与体液因子,骨吸收、骨形成标志物。

骨代谢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,观察药物治疗的疗效,以及代谢性骨病的鉴别诊断。并且在抗骨质疏松药物的研究及流行病学研究方面具有重要应用价值。

近年来,国外骨代谢指标应用及研究进展迅速,而国内本领域技术发展存在差距。笔者将日本《骨代谢标志物在骨质疏松诊疗中的应用指南》(2012年版)译成中文,旨在为骨质疏松专业的医生和研究者提供帮助。

骨代谢标志物在骨质疏松诊疗中的应用指南(2012年版) (日本骨质疏松症学会制定)

张萌萌* 毛未贤 马倩倩 高远 译

(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(2013)07-0645-13

摘要: 近年来,骨代谢标志物临床应用已取得了显著的进展,这些指标的测量,让我们对骨质疏松症的发病机制有一个更好的了解。骨代谢标志物用于选择骨质疏松治疗药物和评价药物疗效。因此,合理应用和评价骨代谢标志物在临床实践中是非常重要的。为了实现这些目标,由日本骨质疏松症学会授权的骨质疏松骨代谢指标应用指南制定委员会,总结骨代谢指标最新研究进展,并提出了骨代谢指标的合理应用。虽然现在骨代谢指标,在骨质疏松症的日常管理工作中具有重要的作用,但由于医保范围的限制,在日本的应用仍不普遍。自日本骨质疏松症学会制定了2001年指南,新的骨代谢指标已列入临床实践。新的促进骨形成的骨质疏松症治疗方法,改变了骨代谢指标在临床实践中的应用。因此,需要调整目前的临床应用方案,提出制定新的2012年指南的建议。

关键词: 指南;骨代谢标志物;骨质疏松

Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition)

Abstract: Recently the clinical application of bone metabolic markers has achieved significant progress and the measurements of these indices give us a better understanding of the pathogenesis of osteoporosis. Bone metabolic markers

译自 JBMM(2013)31:1-15 日本骨质疏松症学会《骨代谢标志物在骨质疏松诊疗中的应用指南》(2012年版)

* 通讯作者: 张萌萌, Email: zhmm5866@163.com

were adapted to select drug treatment for osteoporosis and to evaluate drug efficacy. Therefore, the proper application and assessment of bone metabolic markers in clinical practice is very important. To achieve these aims, the committee on the guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis authorized by the Japan Osteoporosis Society has summarized recent progress in bone markers and proposed the proper utilization of bone markers. Although the use of bone metabolic markers now has an important role in the daily management of osteoporosis, their use in Japan is still insufficient because of insurance coverage limitations. Since the Japan Osteoporosis Society first created the 2001 guidelines, new bone metabolic markers have been introduced into clinical practice. The availability of new osteoporosis treatments that promote bone formation has changed the clinical application of bone metabolic markers in current practice. Therefore, revisions to the current clinical practice are needed which led to the proposal to create these new 2012 guidelines.

Key words: Guideline; Bone metabolic marker; Osteoporosis

引言

骨质疏松症的定义和概念

由于骨质疏松性骨折和相关的医疗成本对于老龄化社会是一个严重的问题,因此已经作了大量的工作努力预防骨折^[1]。在2000年的美国国立卫生研究院(NIH)共识会议上,骨质疏松症定义为“骨强度受损导致患者发生骨折危险性增高的骨骼疾病^[2]”。骨强度由骨量和骨质量决定。采用双能X线骨密度仪(DXA)测量骨密度(BMD)对骨质疏松症的诊断和监测是非常重要的^[3]。骨密度测量被广泛地用于骨质疏松症诊断,与世界各地的诊断标准一致^[4]。由于低BMD被认为是未来发生骨折的一个独立危险因素,因此世界卫生组织骨折风险评估工具(FRAX)^[5]中,BMD测量已经作为一种未来10年骨折发生概率的预测因子。然而,在个体水平评价治疗效果方面,骨密度测量的临床意义仍然存在争议^[6]。

骨质量是另一个影响骨强度的因素,其特性是由骨微细结构、骨转换率、微损伤的积累、钙化程度以及包括胶原蛋白和其他骨特异性蛋白的骨基质蛋白的特性^[7,8]共同决定的。其中,骨转换率和骨基质蛋白的性质在每一个临床阶段可以通过测量血清和尿液中的骨代谢指标和骨基质标志物进行评估^[9]。目前骨代谢标志物的临床应用已经取得了显著的进步,这些指标的测量,让我们对骨质疏松症的发病机制有一个更好的了解。此外,一些骨代谢指标可以预测未来发生骨折的风险。骨代谢指标还可用于骨质疏松治疗药物选择和评估药物疗效。因此,正确地应用和评价骨代谢标志物在临床实践中是非常很重要的。为了实现这些目标,由日本骨质疏松症学会授权的骨代谢指标应用指南委员会总结了骨标志物最新进展,并提出了骨代谢标志物的规

范应用。

如果通过有效的治疗方法可以防止骨质疏松症的发展,减少骨折风险,维持骨质疏松患者的生活质量(QOL),骨折医疗护理的成本就会减少。因此,骨代谢指标对骨质疏松症的早期诊断,骨质疏松症患者的疗效评价,规范治疗及监测,及骨折风险的评估是非常重要的。目前,根据骨活检的骨形态参数进行评估,以满足这些要求。结果可以作为确定骨生物力学的标志物,包括骨骼钙化的程度和速度,骨吸收的范围和程度,及骨形成的程度和速度。此外,骨活检是评估骨结构的一个必要的手段。但是,骨活检是一种侵入性检查,因此在临床通常不反复应用。此外,其结果只能反映骨组织取样位置的局部骨骼变化,不适合评估全身骨骼的变化。

近年来BMD的定量分析作为骨质疏松症诊断的主要手段,测量精度显著提高。但是,骨质疏松症重要的临床参数还包括如骨代谢指标等更多的动态指标。骨代谢不断变化,即使骨密度相同,代谢的状态不同,病理学意义也不同。因此,要使用骨密度测量作为一个变化的标记,重新测量前必须等待6个月至1年的观察期,而骨代谢指标能准确地反映每一个测量时间点的骨代谢状态。

骨代谢标志物也可以用于指导选择治疗药物。当选择药物有疑问时,骨代谢指标的使用能提供一个更有效的依据。此外,为了评估药物治疗对疾病改善的效果,建议只要有可能,在诊断时要评估骨代谢的状态(图1)。然而,如果选择治疗的方案对骨代谢的影响不大,那么测量骨代谢指标监测药物治疗效果的临床意义也不大。

由于对骨重建的机制有越来越好的理解,测量胶原代谢产物的新的骨代谢分析方法也已经发展起来。除了那些具有高灵敏度和特异性的酶以外,这些测量现在也可用于检测成骨细胞和破骨细胞的活

性。因此,骨代谢指标已经成为一种临床上评估骨转换的工具。除了骨代谢指标,临床上没有其他的评估骨转换的方法。在骨质疏松症的管理中骨代谢指标已成为不可缺少的临床检测参数,并且它们的

用途不断扩大。骨代谢指标在骨质疏松症中的应用指南(2012年版)是2004年版^[10]和随后新的国民健康保险(NHI)所覆盖的骨代谢指标的修订版。

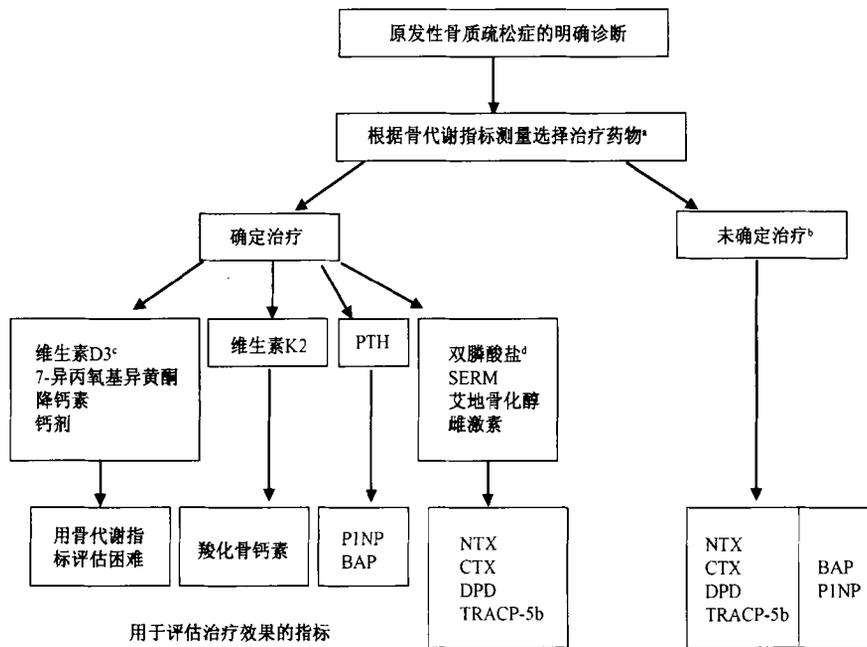


图1 药物治疗骨质疏松症的骨转换标志物的测量

Fig.1 Measurement of bone turnover markers in drug treatment of osteoporosis

这个图表来源于2011年骨质疏松症的预防和治疗指南(日文版)第28页。a. 服用双膦酸盐类药物患者在停药至少6个月后进行测量,服用其他骨质疏松症药物的患者在停药至少1个月后进行测量。b. 测量骨吸收标记物和形成标记物各一种。c. 不包括艾地骨化醇。d. 预计长期应用双膦酸盐治疗的患者,测量骨吸收标志物和BAP或PINP。

骨质疏松诊断和治疗的变化

随着骨质疏松症疾病概念的更新,新的技术不断被纳入骨质疏松症的临床诊断和治疗中。随着DXA测量BMD的引进,已经建立了更精确的诊断标准^[11]。NHI允许在骨质疏松常规临床检查中测量骨代谢指标:(1)评估测量时的骨代谢状态,(2)预测未来近期BMD变化的速度,(3)评估药物治疗的效果,(4)评价骨质量^[10]。

此外,随着各种可预防骨折的抗骨吸收药物引入临床实践,流行病学研究显示,骨质疏松性骨折的发生率已经有所下降^[12]。

在未来,理想治疗方法的目标是增加骨量,根据骨丢失评估骨质疏松症或骨折的风险,以决定是否开始药物治疗,策略将寻求保持或提高骨质疏松症

患者的生活质量评估与生活方式有关疾病的骨折风险。换句话说,将努力建立一个完善的骨质疏松症管理体系。

骨代谢指标测量的意义的变化

骨代谢指标测量的意义最初被认为是一种重要的BMD变化率的替代指标,但现在其意义为一种评估骨质量的手段^[13],和评估未来发生骨折的风险^[14-16]。此外,由于新的抗骨吸收药物能明显抑制骨代谢指标,因此骨代谢指标的测量也成为一个有效的评估药物疗效的方法^[17,18]。

虽然现在骨代谢指标的使用在骨质疏松症的日常管理中具有重要的作用,但由于医疗保险覆盖的限制,他们的使用在日本仍然是不够的^[19]。自从日本骨质疏松学会第一次制定了2001年指南,新的骨代谢指标已引入临床实践。新的促进骨形成的骨质疏松症治疗方法的应用,已经改变了骨代谢指标在目前实践中的临床应用。因此,有必要修改目前的临床实践,提出了制定新的2012年指南的建议。

指南的变化

如果我们回顾指南的创建过程,从2001版^[20]

到2002版^[21],强烈地意识到在实际应用中反映出的骨代谢指标和骨密度变化之间的关系。另一方面,在2004版的指南^[10]中,有一个关于如下描述的显著的转变,基于“骨吸收标志物”和“骨形成标志物”术语,设想BMD可能是由这两类骨代谢指标的比重的变化决定,他们从不同方面反映骨代谢情况。然而,尽管在相对较年轻的人群中得到证实,但不能在老年人和骨质疏松症患者中被证实。在这一点上,人们认识到,骨代谢指标在骨质疏松症诊疗中的临床意义,需要重新评估。换句话说,在骨质疏松症患者管理中(每个与骨强度相关的)测量骨密度和骨代谢指标是从两个不同方面观察骨的一种手段。正如在美国国立卫生研究院共识会议^[2]上陈述的,这两个因素也是独立的骨强度参数。相反的,药物治疗中BMD和骨代谢指标变化不一致的现象是骨质疏松症典型的临床表现。

骨代谢标志物临床意义的基本原则

由于骨质疏松症适当的治疗,预期可能会减少与骨质疏松症有关的医疗费用,因此骨质疏松症的早期诊断和精确地了解骨质疏松症骨质量对预防骨折是很重要的。在维持骨量和骨质量中,骨形成和骨吸收起了关键的作用。成骨细胞调节骨形成过程,增加骨矿物质含量或密度,破骨细胞调节骨吸收过程,减少骨矿物质含量或密度。在正常条件下,这两种不同细胞的活动是相互偶联并处于平衡状态的。几十年前,骨骼标本的骨形态计量分析是唯一评估骨质量的方法。测量骨密度是未来发生骨折的一个有力的预测指标,但是,在密切观察病人过程中获得的个体骨密度值的评价,仍相当具有争议^[6,22]。此外,面密度分析为我们提供了有限的骨强度的信息,事实上,这个指数不能提供骨的构建^[23]。因此,骨密度值不能完全的替代评估骨强度。除了面积骨密度,我们需要了解完成骨建造和骨重建的成骨细胞和破骨细胞的细胞机制^[24]。

骨建造和骨重建通过沉积或清除骨表面的骨组织改变骨的大小和内部结构。因此,骨强度在很大程度上取决于骨重建活动的倒U字形^[7]。骨重建活动也影响骨矿物沉积率。骨矿化由两个代谢过程组成,首先是由成骨细胞介导的初级钙化,其次是各骨多细胞单元诱导的非蜂窝状的二级钙化过程。由于这整个骨的钙化过程需要约3个月,过量的骨重建速度会干扰完整的骨矿化过程,随后的骨吸收可能会导致BMD降低^[24]。骨重建严重影响骨的性

能,包括胶原蛋白以及其他的骨特异性蛋白,如骨涎蛋白,骨桥蛋白和骨钙素的性质和数量。其中,胶原代谢和骨钙素对骨强度的作用已经被证实。胶原蛋白的交联是重要的翻译后修饰,并对骨的生物学和生物化学特征起着重要的作用^[25]。骨强度的决定因素是骨基本结构单元的矿化程度,微损伤的积累和胶原蛋白的交联形成,都是受细胞活性和组织转化调节^[23]。有两种类型的胶原蛋白交联,一种是酶交联,另一种是非酶的交联。酶交联是赖氨酰羟化酶和赖氨酰氧化酶介导的过程^[26]。另一方面,非酶交联反应是随时间变化的糖基化过程,如终末产物的糖基化。骨胶原的酶交联反应受损和/或非酶交联反应增加都是受损骨的机械性能老化的两个决定因素,于是发生骨质疏松症和糖尿病^[25]。1,25(OH)₂维生素D₃通过调控赖氨酰羟化酶和赖氨酰氧化酶的表达,高度调控胶原的酶交联反应。因此,骨中维生素D缺乏可能会降低骨强度^[27]。除了维生素D缺乏症,有报告显示,同型半胱氨酸通过降低赖氨酰氧化酶的基因的表达和酶活性负调节胶原蛋白的酶交联反应^[28,29]。此外,骨折风险分析的最新进展表明,血浆同型半胱氨酸的轻度升高也是未来发生骨折的一个独立的预测因子^[30,31]。

骨钙素是成骨细胞产生的骨特异性蛋白。骨钙素由维生素K依赖性羧化酶对其分子的谷氨酸残基进行转录后修饰。分泌的GLA骨钙素结合在骨羟基磷灰石晶体上并保持^[32]稳定。因为骨钙素羧基末端高度依赖维生素K,维生素K缺乏下产生羧化骨钙素(ucOC),结合羟基磷灰石能力较差。因此,血清ucOC是骨中^[33]维生素K缺乏的敏感指标。虽然确切的机制仍然是模糊的,许多研究表明ucOC是一个预测骨质疏松性骨折的独立因子^[34,35]。

指南发展的基本原则

指南基于以下三个原则:

1. 建立起对骨转换指标和它们在骨质疏松症诊疗中意义的基本共识。

2. 与2004版指南相比,重点在于修改了骨代谢指标的测定方法,或哪些进入新医保;并提出参考值的具体数值。

3. 建议参考值同样适用于所有的日本人。

脱氧吡啶诺啉交联(DPD),是一个羟吡啶胶原的交联,在纤维胶原的胞外突变过程中形成,在成熟胶原降解过程中释放。DPD的检测不受新生胶原

降解或日常饮食摄入的影响,并对骨骼组织表现出很高的特异性。DPD 在尿液中一半(约 40%)以游离形式存在,另一半(约 60%)以肽链的形式存在^[9]。用于检测尿中 I 型胶原交联末端肽的高敏感性的免疫分析已经发展起来。测量 I 型胶原氨基末端肽和 I 型胶原羧基末端肽的小试剂盒在 1990 年代发展起来,在其他国家可以买到^[9]。最近,游离胶原末端肽(如 DPD、NTX 和 CTX)已经确认为评估骨吸收的最佳检测手段。自 20 世纪 90 年代后可以用简单的免疫法进行检测(表 1)。

在日本,已经对骨质疏松,骨钙代谢紊乱和骨转

移疾病治疗相关检测进行了大量的临床试验,收集了大量采用免疫法检测 I 型胶原交联肽和相关测量的数据。结果,1999 年 12 月,日本的健康保险计划第一次将骨质疏松症的骨转换指标 DPD 和 NTX 纳入报销范围。这些测量使用的是 Osteolinks DPD (Sumitomo Biomedical, Osaka, 日本)和 Osteomark NTX 试剂盒 (Mochida Pharmaceutial, 东京, 日本)^[10]。均是使用酶联免疫分析法试剂盒在尿液中测量。四年后(2003 年),国民健康保险也开始包括使用 FRELISA[®] β CrossLaps[®] 测量的尿 CTX (uCTX)^[36]。

表 1 骨质疏松诊断治疗中使用的骨代谢指标

Table 1 Bone turnover markers used in the diagnosis and treatment of osteoporosis

骨代谢标志物	缩写	样本	检测方法	注释
骨形成标志物				
骨钙素	OC	血清	IRMA-ECLIA	IRMA:完整的 OC:未批准 ECLIA: N-Mid OC: 未批准
骨特异性碱性磷酸酶	BAP	血清	EIA-CLEIA	
I 型胶原原 N-端前肽	PINP	血清	RIA-ECLIA	RIA(完整的 PINP) ECLIA:(总 PINP): 未批准
骨吸收标志物				
尿吡啶啉	PYD	尿液	HPLC	未批准
尿脱氧吡啶啉	DPD	尿液	HPLC-EIA-CLEIA	HPLC:未批准
I 型胶原交联 N-末端肽	NTX	血清/尿液	EIA-CLEIA	CLEIA(尿): 未批准
I 型胶原交联 C-末端肽	CTX	血清/血浆/尿液	EIA-ECLIA	ECLIA(血清):在发展未批准/
血清抗酒石酸酸性磷酸酶	TPACP5b	血清/血浆	EIA	
骨基质相关标志物				
血清羧化骨钙素	ucOC	血清	ECLIA	HPLC:未批准
戊糖素 ^a	—	血浆/尿液	HPLC-EIA	EIA:对骨的影响未批准/在发展 但它是适用于肾功能的评价
同型半胱氨酸 ^a	HCY	血浆/尿液	HPLC-enzymatic-CLIA	HPLC-enzymatic-CLIA:未批准 适用于高胱氨酸尿症的诊断

enzymatic 酶法:适用于兼容的自动分析仪,广泛用于临床实验室检测

Homocysteine 同型半胱氨酸:表示总同型半胱氨酸(蛋白结合的形式+游离氧化形式+游离还原形式)。高效液相色谱法,由国民健康保险(高胱氨酸尿症,叶酸/维生素 B12 缺乏症):国民健康保险分 320

IRMA:免疫放射分析法,ECLIA:电化学发光免疫分析法,EIA:酶免疫分析法,CLEIA 化学发光酶免疫测定法,RIA:放射免疫法,HPLC:高效液相色谱法,CLIA:化学发光免疫分析法

a:一个有前途的骨代谢指标,骨量丢失和骨折的风险进一步发展的证据

因此,尿游离 DPD 和肽的测量在临床实践中越来越广泛。NTX 与 CTX 也可以在血液中测量。血清 NTX (sNTX) 测量使用 osteomark-NTX 血清试剂盒,血液(血清/血浆)CTX (sCTX) 使用 2003 年^[10] 批准的 FRELISA[®] β CrossLaps[®] 试剂盒。此外,骨抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (TRACP-5b),破骨细胞酸性磷酸酶的同工酶,可以使用 2008 年^[37] 批准的 osteolinks-tracp-5b 试剂盒在血液(血清/血浆)测量。

骨形成指标是成骨细胞在发展的每个阶段的直

接或间接产物。它们反映了成骨细胞功能和骨形成的各个方面,并且大多数是在血中测得的。碱性磷酸酶(ALP)作为骨形成指标之一,在骨形成和钙化中扮演了一个重要的角色。总的 ALP 血清库包括从各种组织例如肝、骨、小肠、脾、肾、胎盘中获得的同功酶。对于肝功能正常的成年人,血清中活跃的 ALP 大约 50% 从肝脏获得,50% 从骨骼中获得^[9]。骨源性碱性磷酸酶(BAP)的免疫分析已广泛运用于异常代谢性骨病。BAP 可在临床上用于免疫异常

的骨代谢疾病包括骨质疏松症^[38],使用两种试剂盒 Osteolinks_ BAP [酶-免疫分析法(EIA)]^[10]和 Access Ostase_ [化学发光酶免疫测定法(CLEIA)]^[38]。P1NP是I型胶原(由成骨细胞合成分泌)被裂解酶裂解的一种代谢产物,也可以被测。采用2010年^[39]批准的胶原完整P1NP试剂盒测量。骨钙素众所周知是一种特异的由成骨细胞分泌的非胶原骨蛋白。不完全羧化和谷氨酸型的骨钙素,是一个骨基质标志物,称为ucOC,可使用2007年^[33]批准的picolumi ucOC试剂盒测定。

因此,在骨质疏松治疗中各种骨代谢指标可以被测量,但是,日本医疗保险覆盖面对其应用有一些限制。在骨质疏松诊疗工作中,测量骨代谢生化指标的主要目的是评价临床诊断为骨质疏松的患者的骨代谢状态,以便选择治疗药物和评价治疗效果。骨吸收标志物被批准用于评价治疗开始和治疗开始后6个月内的治疗效果。

骨代谢生化指标测量的评价

目前,骨质疏松性骨折可以被预测,在骨质疏松诊疗工作中,三种类型的评价是有必要的。第一种评价是每一个病人的骨折风险评估。在此基础上,决定是否开始药物治疗。第二种评价是选择最适当的药物,而第三种是治疗效果的评价。骨折风险评估包括骨密度、骨折史、骨代谢标志物、年龄,和跌倒风险。FRAX也被用来作为一个评估骨折风险和确定治疗药物的标准。骨代谢标志物值作为评估骨折风险的参数是很重要的^[40]。在选择药物疗法,营养障碍的评估和骨转换的评估都是重要的因素。特别是抗骨吸收药物治疗效果的评价,BMD变化和骨代谢生化指标,新发骨折,以及生活质量的变化是评估治疗效果的重要因素。在骨质疏松症治疗的每个阶段,骨代谢生化指标的测量提供了评价的重要依据。骨密度测量也很重要,但测量方法受限,各种(非均匀)测量部位和方法也有很多差异。相反,骨代谢指标的值,可以容易地在任何机构测得。骨代谢指标,较骨密度、骨折、生活质量,显示早期变化,变化的程度可能是显著的。此外,在治疗过程中骨吸收标志物的早期减少反映了远期骨折风险的降低^[41,42]。

换句话说,骨代谢生化指标变化的合理评估,在早期阶段提供了是否决定继续治疗的依据。最近的研究显示仅BMD增加对抗骨吸收治疗后骨折风险降低的评估不充分^[43]。骨代谢生化指标的测量已

经成为补充BMD测量的必不可少的工具。骨代谢生化指标对于抗骨吸收和骨形成促进剂甲状旁腺激素(PTH)药物,特别是特立帕肽(每天皮下注射)治疗效果的评估是重要的。无论以前的BMD和骨折史,骨代谢标志物的测量值是一个独立的预测新发骨折的因素^[40]。这是作为抗骨吸收作用的一个依据,抗骨质疏松药物治疗,随药物浓度升高抗吸收作用增强。骨代谢生化指标显示明显变化。患者这些值的变化显示,可能会增加治疗的依从性,这也是使用骨代谢生化指标的一个优势^[44]。

骨质疏松诊断和治疗中骨代谢生化指标的合理应用

标本采集和处理

每个患者的骨代谢指标值有日间变化^[9]。因此,建议血尿样本要在经过一整夜禁食后的第二天清晨收集。然而,因为尿中DPD、NTX、CTX和血中NTX、PINP、BAP不受日常饮食摄入的影响,在这些样本收集前不需要禁食一整夜(注:血CTX会受日常饮食摄入的影响)。早晨第一或第二次尿样本用来测量DPD、NTX、和CTX,这个数据需用肌酐清除率校正^[9]。

当测量骨代谢生化指标评估骨代谢状况,以便开始药物治疗时,任何影响骨或钙代谢的药物必须在最初测量前至少一个月开始停用,他们对骨代谢指标的值有轻微影响。双磷酸盐的治疗要求在最初开始治疗前至少有3个月的清除期。对于那些已经开始药物治疗的患者,在用药的同时应继续评估骨代谢指标。对于同一个患者,骨代谢生化指标可能有一些日内或日间的变化,重复测量必须在同样的实验条件下进行(例如:样本的收集时间相同)。最近,老年慢性肾脏病(CKD)较高的患病率已经越来越多地被认识到,特别是女性^[45],经常伴发骨质疏松症。在血清中的各种骨代谢生化指标,由于肾功能不全,有些标志物与其它标志物不同在尿中排泄减少,累积在血清中(表2)^[46]。尿中骨代谢指标由肾脏排泄,他们受肾功能不全的影响。此外,尿骨代谢生化指标需要校正尿肌酐。日常活动和与年龄有关的肌肉质量下降,也可以降低血清肌酐水平,从而影响尿肌酐排泄^[47]。因此,使用骨代谢指标评估骨代谢状态依赖于肾功能,应考虑到可能的肾功能障碍,谨慎解释骨代谢的数据。此外,通常骨质疏松在临床实践中需要长期治疗,在解释值时,应考虑年龄的问题。因此,如果单纯用测量骨代谢指标评估骨代谢状态,不考虑肾功能不全和年龄问题,可能会导

致错误的理解。

表 2 骨转换标志物对肾功能的影响

Table 2 Influence of renal function on bone turnover markers

标志物	肾功能障碍的影响
Bone formation markers 骨形成指标	
OC	(+)
BAP	(-)
P1NP	(-)
Bone resorption markers 骨吸收标志物	
PYD	(+)
DPD	(+)
NTX	(+)
CTX	(+)
TRACP-5b	(-)
Bone matrix-related marker 骨基质相关标志	
ucOC	(+)

肾功能下降:CKD3 期以上:(+)受标志物影响(-)不受标志物影响

OC 骨钙素, BAP 骨特异性碱性磷酸酶, P1NP I 型前胶原氨基末端肽, PYD 尿吡啶啉, DPD 尿脱氧吡啶啉, NTX I 型胶原氨基末端肽, CTX I 型胶原羧基末端肽, TRACP-5b 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b, ucOC 骨钙素

参考值和异常值^[42,48-52]

在骨质疏松诊疗中,在不同条件下,用骨代谢指标评价骨形成和骨吸收的程度可能不一致。在很多情况下,骨吸收的程度比骨形成的程度更为突出。因此,骨质疏松症明确的诊断与治疗之前,可以更清楚的通过测量骨形成和骨吸收指标反映骨代谢状

况。健康绝经前女性骨代谢指标参考值平均在 ± 1.96 SD 范围内(表 3)。当骨代谢指标值高(超过按性别和更年期分层的参考值),可能是转移性骨肿瘤,其他骨代谢紊乱,或钙代谢异常,需要进一步检查(表 4)。

应用骨代谢指标评估骨丢失和骨折风险

骨代谢标志物独立于骨量和其它骨质疏松的风险因素,通过高水平反映全身骨转换的增加与未来骨丢失的关系。但是不适用于高水平是由于骨折或关节炎导致局部骨吸收增加的情况。骨形成指标的在参考值范围的上限时,并且健康绝经前妇女骨吸收标志物的水平 > 1.0 SD 以上,表明未来骨丢失的风险^[9,10]。然而,用骨转换指标来预测未来骨量的变化还没在患骨质疏松症的患者身上证实,因为他们的骨量早已经减少了^[9]。在一项前瞻性流行病学研究中,已经报道了高水平的骨生化指标与骨质疏松症伴随的相关骨折风险增加有关(例如:椎体骨折和股骨颈骨折)。也有报道,高水平的骨吸收指标(超过参考范围的高值,即平均值 ± 1.96SD,此均值根据健康绝经前妇女的标准确立)说明未来有很高的骨折风险^[53];然而,至今没有得到共识。

表 3 骨转换指标参考值和建立条件

Table 3 Bone turnover marker reference values and established conditions

骨代谢指标	参考值	建立条件(女)
骨形成指标		
BAP (CLEIA) ^a	2.9 ~ 14.5 lg/L	绝经前
BAP (EIA) ^a	7.9 ~ 29.0 U/L	30 ~ 44 years
P1NP ^c	17.1 ~ 64.7 lg/L	30 ~ 44 years
骨吸收指标		
DPD ^b	2.8 ~ 7.6 nmol/mmol Cr	30 ~ 44 years
sNTX ^b	7.5 ~ 16.5 nmol BCE/L	30 ~ 44 years
uNTX ^b	9.3 ~ 54.3 nmol BCE/mmol Cr	30 ~ 44 years
sCTX ^c	0.100 ~ 0.653 ng/mL	30 ~ 44 years
uCTX ^b	40.3 ~ 301.4 lg/mmol Cr	30 ~ 44 years
TRACP-5b ^a	120 ~ 420 mU/dL	年轻的成年平均(YAM30 ~ 44 岁)
骨基质标志物		
ucOC ^a	3.94 ng/mL (not established as reference value)	≤ 44 years
	4.5 ng/mL	维生素 K 测定值不全
	5.5 ng/mL	(更频繁地使用在临床设置) 骨折风险值

注:骨代谢标志物的参考值平均 ± 1.96 SD,建立在健康的绝经前女性

建立条件显示出收集数据的年龄范围

BAP 骨碱性磷酸酶 BCE 骨胶原蛋白等值, CLEIA 化学发光酶免疫分析法, EIA 酶免疫分析法, P1NP I 型前胶原 N-肽, DPD 脱氧吡啶, sNTX 和 uNTX 血清和尿 I 型胶原交联 N 末端肽, sCTX 和 uCTX 的血清和尿 I 胶原交联 C-末端肽, TRACP5b 的抗酒石酸酸性磷酸酶 5b, ucOC 羧化骨钙素

a 描述部分修订的生产厂家的包装说明书或制造商的内部数据

b 描述在 2004 年指南

c 文章正在准备提交

表4 严重的骨骼疾病(骨转移瘤或除骨质疏松之外的骨/钙代谢紊乱)骨转换标志物值

Table 4 Bone turnover marker values to consider prompt search for serious bone disease such as metastatic bone tumors or bone/calcium metabolic disorders other than osteoporosis

骨代谢指标	男性	绝经前女性	绝经后女性	单位
骨形成指标				
BAP (CLEIA) ^a	>20.9	>14.5	>22.6	μg/L
BAP (EIA) ^a	>44.0	>29.0	>75.7	U/L
P1NP ^c	>66.8	>64.7	>79.1	μg/L
骨吸收指标				
DPD ^b	>5.6	>7.6	>13.1	nmol/mmolCr
sNTX ^b	>17.7	>16.5	>24.0	Nmol BCE/L
uNTX ^b	>66.2	>54.3	>89.0	nmol BCE/ mmolCr
sCTX ^c	>0.845	>0.653	>1.030	ng/mL
uCTX ^b	>299.0	>301.4	>508.5	Ig/mmolCr
TRACP-5b ^a	>590	>420	>760	mU/dL

有一个1型胶原C-端肽(1CTP)测定作为骨转移肿瘤中的骨代谢标志物,随着骨代谢指标值升高($C_{mean} \pm 1.96 SD$),应高度怀疑骨转移性骨肿瘤等疾病,或骨/钙代谢紊乱如甲状旁腺功能亢进或甲状腺功能亢进症。

注意不同设备测定值的差异

BAP 骨碱性磷酸酶,CLEIA 化学发光酶免疫分析法,EIA 酶免疫分析法,P1NP1 型前胶原 N-肽,DPD 脱氧吡啶,sNTX 和 uNTX 血清和尿1型胶原交联 N 端肽,sCTX 和 uCTX 血清和尿1型胶原交联 C-端肽,TRACP5b 的抗酒石酸酸性磷酸酶 5b,肌酐,BCE 骨胶原

a 描述部分修订的生产厂家的包装说明书或制造商的内部数据

b 描述在 2004 年指南

c 文章正在准备提交

利用骨代谢指标选择治疗药物

骨代谢标志物,特别是骨吸收标志物 DPD, NTX, CTX 和 TRACP-5b 的测量值,作为选择药物治疗依据。抗骨吸收作用的药物,包括双膦酸盐类药物,选择性雌激素受体调节剂(SERMs),雌激素,和活性维生素 D3(特别是,eldecalcitol)要求患者的值高于参考范围上限。药物选择应基于综合评价,包括以前的骨折史,骨密度,骨代谢指标水平,患者的背景因素,症状,并发症,药物禁忌症和以前的治疗史。骨基质标记物 ucOC,反映了维生素 K 缺乏的水平,所以,当选择维生素 K₂ 药物和辅助评估他们的效果时,这个信息是有用的(图 2,3)。

使用骨代谢指标评价骨质疏松症的药物治疗效果

综合评价骨代谢指标和药物疗效

只利用骨代谢标志物的基线值很难预测药物的治疗效果。可以在治疗后,每隔一段时间重复测量,评价基线值的变化,监测药物治疗效果。随药物治疗,只有骨代谢指标基线值明显变化,表明骨代谢改变和治疗有效。在个体患者中,双膦酸盐类药物、雌激素受体调节剂、雌激素治疗的效果,可采用 DPD, NTX, CTX, TRACP-5b, BAP, 或 P1NP 进行评价。活性维生素 D3 的效果(特别是 eldecalcitol)可以利用 NTX 或 BAP 评估。PTH 药物的有效性(每日皮下

注射)评估使用 P1NP。对于其他药物,通过测量这些骨代谢指标评估是不容易的。此外,使用双膦酸盐类药物治疗如阿仑膦酸钠,有氨基基团,尿液游离 DPD 变化与肽相比,众所周知是较小的^[9,15](图 4)。

用于评价治疗效果的一个标准是改变是否超过最小显著变化(MSC)。MSC 被定义为绝经前妇女隔日早晨变化的二倍(表 5)。尽管采样时间一致,如果骨代谢指标无明显变化,应首先确认病人治疗是否规范。还必须考虑另一个潜在的疾病可能引起的继发性骨质疏松(表 6)。双膦酸盐治疗时,检查用药和进食之间的时间间隔是很重要的,确保药物吸收没有问题。如果没有治疗依从性的问题,提示药物治疗的疗效不明显,应增加剂量或改用另一种药物。应该要记住,有些药物骨吸收标志物 DPD、NTX, CTX, TRACP-5b, BAP, 或 P1NP 的变化不明显,这取决于药物本身的作用。应测量两次 DPD, NTX, CTX, 和 TRACP-5b, 治疗开始时和在开始治疗后 3~6 个月,计算变化百分比。

观察骨吸收抑制药物时,骨吸收标志物 BAP 和 P1NP 的变化缓慢。因此它们应该被测量两次(治疗开始时和开始后 6 个月),并且可以计算出变化的百分比。

骨形成促进药物 PTH(重组,每日皮下注射)治疗后,在骨形成指标中 P1NP 的变化与 BAP 相对更明显。这些应被测量两次(治疗开始时和 1~3 个

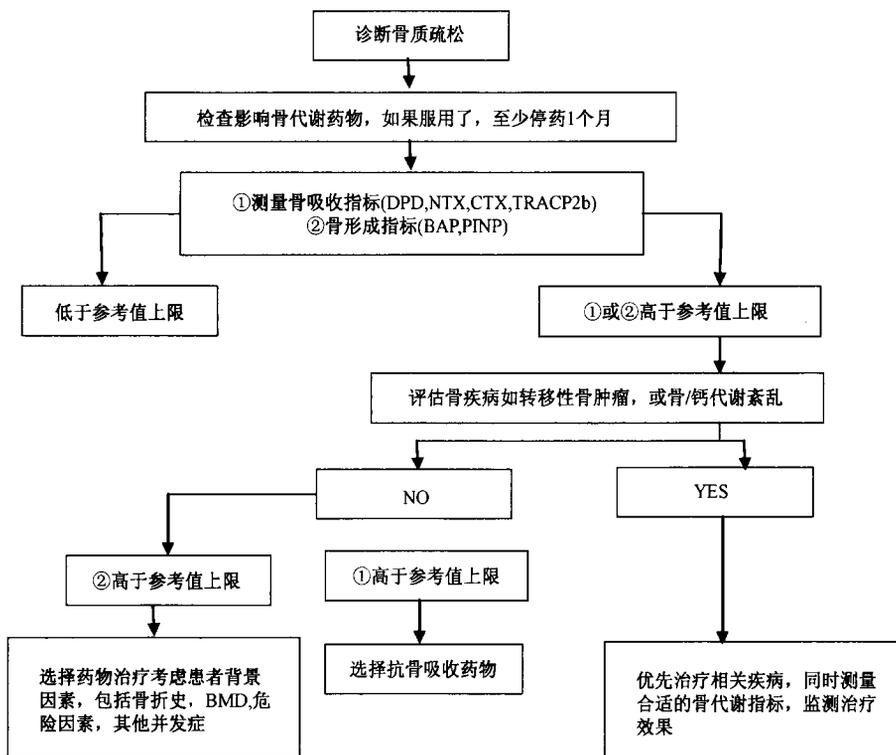


图2 选择骨质疏松治疗药物时测量的骨吸收和骨形成指标

Fig. 2 Measurement of bone resorption markers and bone formation markers when selecting drug treatment for osteoporosis.

*表示双磷酸盐类药物停药后至少3个月。双磷酸盐(依替磷酸二钠,阿仑膦酸钠水合物,利塞膦酸钠水合物,米诺膦酸水合物),SERMs(雷洛昔芬)雌激素(雌二醇,雌三醇),降钙素(依降钙素,鲑鱼降钙素)和活化维生素D3(eldecalcitol)是已知的抗骨吸收药物。

表5 骨代谢指标最小有意义变化(MSC)^[57]

Table 5 Minimum significant changes (MSC) in bone turnover markers approved for osteoporosis

标志物种类	试验方法	单位	MSC (%) ^a (两次改变值的平均值)	参考范围(%) ^b
骨形成标记物				
BAP	CLEIA	μg/L	9.0	—
BAP	EIA	U/L	—	23.1 ^c
PINP	RIA	μg/L	12.1	—
骨吸收标记物				
DPD ^c	EIA	nmol/mmol Cr	23.5	29.6 ^c
sNTX	EIA	Nmol BCE/L	16.3	14.2 ^c
uNTX	EIA	nmol BCE/mmol Cr	27.3	35.0 ^c
sCTX	EIA	ng/mL	23.2	-
uCTX	EIA	μg/mmol Cr	23.5	51.1 ^c
TRACP-5b	EIA	mU/dL	12.4	16.2 ^d
骨基质相关标记物				
ucOC	ECLIA	ng/mL	32.2	—

BAP 碱性磷酸酶, CLEIA 化学发光酶免疫测定, BCE 骨胶原

a 按照委员会的要求, 计算两次两天之间的差值后取平均值, 此值即 MSC[10 个绝经前妇女志愿者, 在 14 天内 5 次测量血样和尿样。这些样本被低温冷冻保存直至测量, 并且这些样本是在同一个实验室检测的 (SRL Inc.)]

b MSC 值摘自指南 2004

c 摘自指南 2004

d 摘自药品说明书

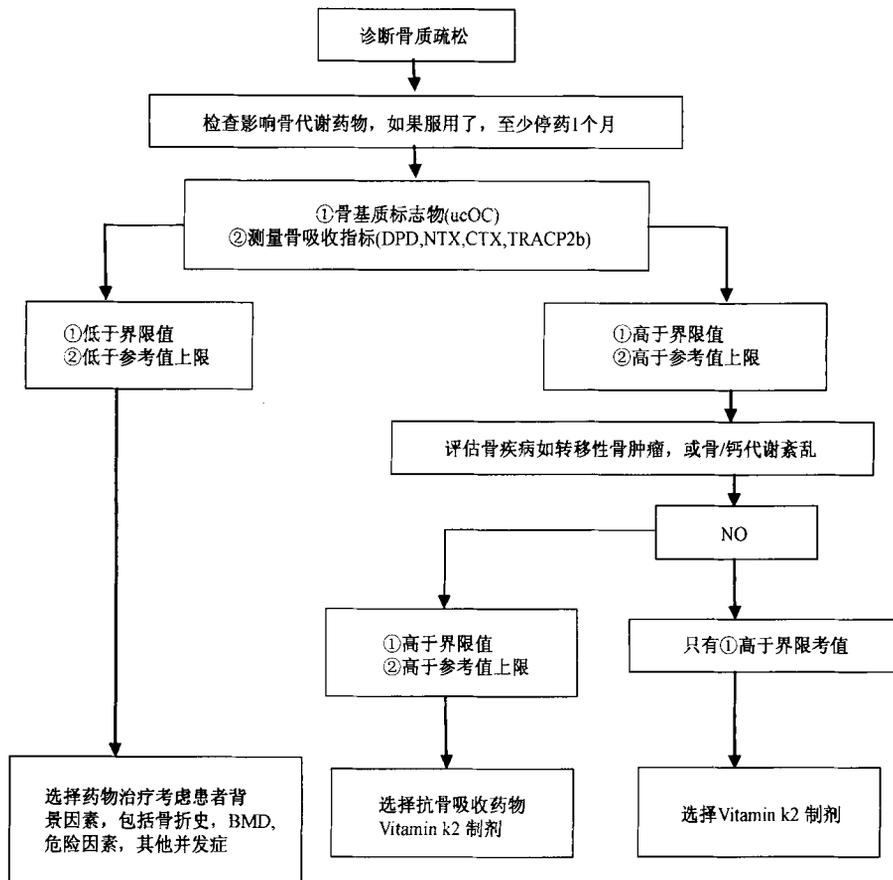


图3 在骨质疏松选择治疗药物时测量 ucOC 和骨吸收标志物

※双磷酸盐类药物至少停药3个月后

Fig. 3 Measurement of ucOC and bone resorption markers when selecting drug treatment in osteoporosis.

Asterisk for bisphosphonates after stopping for at least 3 months

表6 药物治疗后 MSC 值差异的可能原因

Table 6 Possible causes for the variation within MSC value in osteoporosis under drug treatment

1. 原因是多样的
治疗前后的样本采集应选择在同一时间段
一个较长时期的检测(例如季节变化, 个体差异)
检测时间间隔太短
试验室地点或试验室操作的差异
2. 药物与指导的较低依从性
用药的时间与进食的时间不合适(双磷酸盐)
不合适的药物治疗(低依从性)
3. 当前的骨质疏松药物对骨代谢指标没有影响

月后), 并且可以计算出变化的百分比和数量^[54,55]。然而, PTH 药物(每周皮下注射醋酸特立帕肽)每周一次, 18 个月, 在用药期间骨形成标志物骨钙素(OC) 往往高, 而 PINP 往往是前 3 个月高, 3 个月之后变低。此外, 据报道骨吸收标志物 DPD 和 uNTX 在开始治疗后水平很低, 所以这也应该被考虑^[56]。

未来的研究

本指南尽可能完整地介绍了目前国民健康保险

批准的骨形成标志物(BAP, PINP), 骨吸收标志物(DPD, sNTX/uNTX, sCTX/uCTX, TRACP-5b), 和骨基质标志物(ucOC)。在日本已被评估的药物治疗的有效性是有限的。本指南中的建议(基于已有的试验结果) 涉及到原发性骨质疏松症, 尤其提到绝经后骨质疏松症。因此, 这些是否适用于由潜在或药源性疾病引发的继发性骨质疏松症有待进一步研究。

同时, 评估骨代谢指标的变化使用 T 评分、骨折的风险和骨量丢失(分类数据 2%/3 年)。没有观察到骨折的风险与骨代谢指标的显著相关性。同样, 根据试验的分类数据, 没有观察到骨丢失率的预测与骨代谢指标的相关性。骨代谢标志物对于骨量丢失的预测, 是无意义的。至于采用 T 评分评价骨代谢标志物, 需要大样本患者的研究, 包括各种抗骨质疏松药物、骨折部位的评估以及骨代谢标志物的减少百分比与骨折减少之间的相关性。

在研究指南建议时, 骨代谢指标的测定是在有限数量的实验室测试中心进行的。在临床实践中,

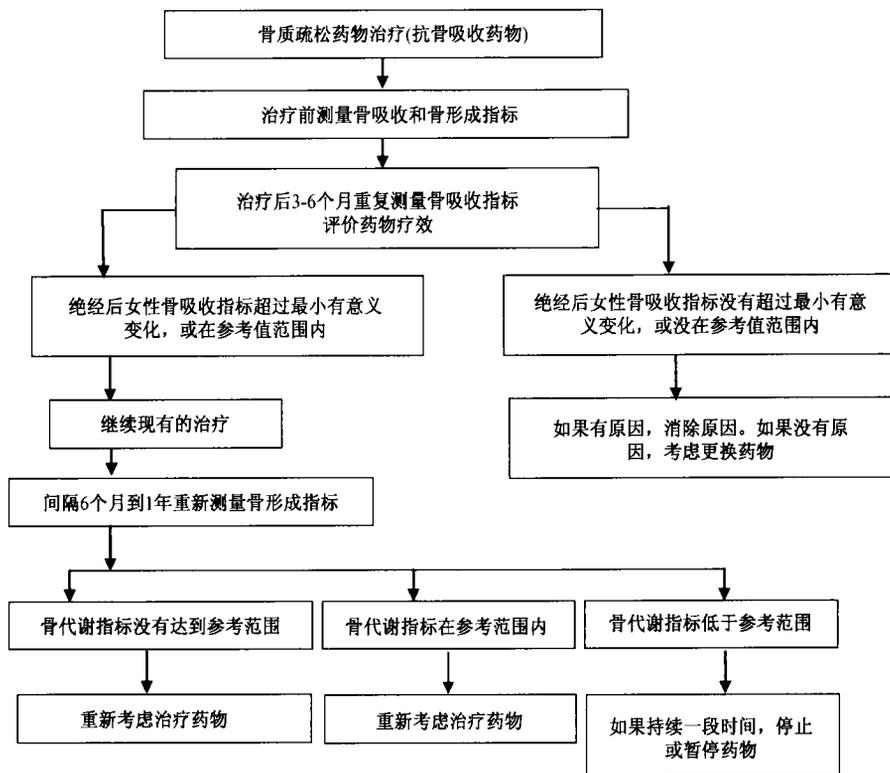


图4 利用骨吸收指标评估抗骨吸收药物治疗效果, 请参考表6

Fig. 4 Evaluation of therapeutic effects of bone antiresorptive drugs using bone resorption markers. Please refer to Table 6

应该考虑多个实验室的测试中心设备之间的差异。试剂厂家自愿履行骨吸收标志物的试剂操作规程, 减少设施差异。为了更好的应用这些骨代谢指标对男性骨质疏松和继发性骨质疏松的评价, 未来必须解决的问题是分别建立骨形成标志物和骨吸收标志物统一的诊断标准。

考虑到日本当前的医疗保险制度, 提出了这些关于适当应用骨代谢指标的建议。然而, 为了正确的使用骨代谢指标, 在治疗后定期重复测量是有意义的。此外, 骨吸收抑制药物, 特别是含有氨基的双膦酸盐, 对骨代谢的过度抑制作用已被证实。骨代谢指标在正常生理范围内对于绝经前妇女保持骨强度也被认为是重要的^[7,13]。这一问题在日本应通过临床进一步积累数据。

利益冲突: 所有的作者声明他们没有利益冲突。

【 参 考 文 献 】

[1] Braithwaite RS, Col NF, Wong JB (2003) Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. J Am Geriatr Soc 51: 364-370.
 [2] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 285:785-795.

[3] Blake GM, Fogelman I (2007) Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. J Clin Densitom 10:102-110.
 [4] Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, et al. Osteoporosis Diagnostic Criteria Review Committee; Japanese Society for Bone and Mineral Research (2001) Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. J Bone Miner Metab 19:331-337.
 [5] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. (2008) FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 19:385-397.
 [6] Cummings SR, Palermo L, Browner W, et al. (2000) Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group. JAMA 283:1318-1321.
 [7] Weinstein RS (2000) True strength. J Bone Miner Res 15:621-625.
 [8] Chesnut CH III, Rosen CJ, For the Bone Quality Discussion Group (2001) Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. J Bone Miner Res 16: 2163-2172.
 [9] Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. (2000) The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos Int 11:S2-S17.
 [10] Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al. For the Committee on the Guidelines for the Use of Biochemical Markers of Bone

- Turnover in Osteoporosis, Japan Osteoporosis Society (2004) Guidelines for the use of biochemical makers of bone turnover in osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 23:97-104.
- [11] Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, et al. (2001) Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab* 19:331-337.
- [12] Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. (2002) Improvement of spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Me* 112: 282-289.
- [13] Heaney RP (2003) Is the paradigm shifting? *Bone* 33:457-465.
- [14] Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. (1996) Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women; EPIDOS prospective study. *J Bone Mineral Res* 11: 1531-1538.
- [15] Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. (2000) Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 15: 1526-1536.
- [16] Ross PD, Kress BC, Parson RE, et al. (2000) Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures; a prospective study. *Osteoporos Int* 11:76-82.
- [17] Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, For the Alendronate Phase III Osteoporosis Research Group (1999) A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 10:183-192.
- [18] Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, et al. (2003) Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 14:793-800.
- [19] Nishizawa Y (2011) A survey of diagnosis and treatment in Japan (in Japanese). *Osteoporos Jpn* 19:33-47.
- [20] Committee of Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis, Japan Osteoporosis Society (2001) Guidelines on the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (in Japanese). *Osteoporos Jpn* 9:255-271.
- [21] Committee of Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis, Japan Osteoporosis Society (2002) Guidelines on the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (in Japanese). *Osteoporos Jpn* 10:251-261.
- [22] Bell KJ, Hayen A, Macaskill P, et al. (2009) Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment; secondary analysis of trial data. *Br Med J* 338: b2266.
- [23] Seeman E, Delmas PD (2006) Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 354: 2250-2261.
- [24] Eriksen EF, Hodgson SF, Eastell R, et al. (1990) Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular level. *J Bone Miner Res* 5:311-319.
- [25] Saito M, Marumo K (2010) Collagen-crosslinks as a determinant of bone quality: possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 21:195-214.
- [26] Saito M, Fujii K, Mori Y, et al. (2006) Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 17:1514-1523.
- [27] Nagaoka H, Mochida Y, Atsawasuwan P, et al. (2008) 1,25 (OH) 2D3 regulates collagen quality in an osteoblastic cell culture system. *Biochem Biophys Res Commun* 377:674-678.
- [28] Raposo B, Rodrl'guez C, Martl'nez-Gonzal'ez J, et al. (2004) High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and down regulate LOX expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 177:1-8.
- [29] Liu G, Nellaiappan K, Kagan HM (1997) Irreversible inhibition of lysyl oxidase by homocysteine thiolactone and its selenium and oxygen analogues. Implications for homocystinuria. *J Biol Chem* 272:32370-32377.
- [30] van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijijm SM, et al. (2004) Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 350:2033-2041.
- [31] Shiraki M, Urano T, Kuroda T, et al. (2008) The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. *J Bone Miner Metab* 26:595-602.
- [32] Amizuka N, Li M, Hara K, et al. (2009) Warfarin administration disrupts the assembly of mineralized nodules in the osteoid. *J Electron Microsc* 58:55-65.
- [33] Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, et al. (2006) Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr* 83:380-386.
- [34] Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, et al. (1997) Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 82:719-724.
- [35] Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. (2000) Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 15:1526-1536.
- [36] Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, et al. (2001) Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 47:1410-1414.
- [37] Nishizawa Y, Inaba M, Ishii M, et al. (2008) Reference intervals of serum tartrate-resistant acid phosphatase type 5b activity measured with a novel assay in Japanese subjects. *J Bone Miner Metab* 26:265-270.
- [38] Kress BC, Mizrahi IA, Armour KW, et al. (1999) Use of bone

- alkaline phosphatase to monitor alendronate therapy in individual postmenopausal osteoporotic women. *Clin Chem* 45:1009-1017.
- [39] Melkko J, Kauppila S, Niemi S, et al. (1996) Immunoassay for intact amino-terminal propeptide of human type I procollagen. *Clin Chem* 42:947-954.
- [40] Iki M, Akiba T, Matsumoto T, et al. JPOS Study Group (2004) Reference database of biochemical markers of bone turnover for the Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis(JPOS) Study. *Osteoporos Int* 15:981-991.
- [41] Bjarnason NH, Sarker S, Duong T, et al. (2001) Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 12:922-930.
- [42] Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. (2003) Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 18:1051-1056.
- [43] Delmas PD, Seeman E (2004) Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 34:599-604.
- [44] Delmas PD, Vrigens B, Eastell R, et al. (2007) Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1296-1304.
- [45] Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. (2009) Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 13:621-630.
- [46] Yamada S, Inaba M, Kurajoh M, et al. (2008) Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:189-196.
- [47] Inaba M, Kurajoh M, Okuno S, et al. (2010) Poor muscle quality rather than reduced lean body mass is responsible for the lower serum creatinine level in hemodialysis patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 74:266-272.
- [48] Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, et al. (2003) A reinforcement message based on bone turnover marker response influences long-term persistence with risedronate in osteoporosis: IMPACT study. *J Bone Miner Res* 18:S374.
- [49] Kurasawa K, Chaki O, Hirahara F (2006) Evaluation of serum bone-specific alkaline phosphatase using automated chemiluminescent enzyme immunoassay (in Japanese). *Jpn J Med Pharm Sci* 55:279-285.
- [50] Shiraki M, Aoki C, Yamazaki N, et al. (2007) Clinical assessment of undercarboxylated osteocalcin measurement in serum using and electrochemiluminescence immunoassay: establishment of cut-off values to determine vitamin K insufficiency in bone and to predict fracture leading to clinical use of vitamin K2 (in Japanese). *Jpn J Med Pharm Sci* 57:537-546.
- [51] Nishizawa Y, Inaba M, Ishi K, et al. (2005) Evaluation of newly developed kit for measurement of bone-specific tartrate-resistant acid phosphates in blood (in Japanese). *Jpn J Med Pharm Sci* 54:709-717.
- [52] Sone T, Yoshikawa K, Tamada T, et al. (2001) Clinical application of radioimmunoassay for determination of serum intact PINP (procollagen type I amino-terminal propeptide) (in Japanese). *Clin Endocrinol* 49:1133-1138.
- [53] Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, et al. (1998) Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 13:1431-1438.
- [54] Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. (2010) Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-months, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone* 47:493-502.
- [55] Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, et al. (2011) PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide. *Bone* 8:798-803.
- [56] Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. (2011) Effect of weekly teriparatide in patients with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 26:S1201.
- [57] Eastell R, Brainbridge PR (2003) Bone turnover markers: their place in the investigation of osteoporosis. In: Orwoll ES, Bliziotes M (eds) *Osteoporosis: pathophysiology and clinical management*. Humana Press, Totowa, 185-197.

(收稿日期: 2013-06-01)

骨代谢标志物在骨质疏松诊疗中的应用指南(2012年版)(日本骨质疏松症学会制定)

作者: [张萌萌](#), [毛未贤](#), [马倩倩](#), [高远](#)
作者单位: [吉林省骨质疏松诊疗中心\(吉林大学第四医院\), 长春, 130011](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2013, 19(7)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201307001.aspx