

DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2015.04.001

· 指 南 ·

骨代谢生化标志物临床应用指南

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会

骨代谢生化标志物是从血液、尿液中可检测出的骨代谢生化产物或相关激素，骨代谢生化标志物可反映骨代谢状态，是协助代谢性骨病的诊断、鉴别诊断、治疗以及疗效评价的重要指标。近年来，骨代谢生化标志物的检测发展迅速，临床应用日益广泛。然而，在实际应用中，各医院对于标志物的选择、实验室检测方法标准化、参考值制定、临床意义解读等存在着较大差别，亟需规范。中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会特制定本指南。指南以循证为本，证据质量分级及推荐的评价标准采用美国预防医学工作组（U. S. Preventive Services Task Force）推荐的方法（附录 1）。

骨骼是一种代谢相当活跃的组织，与全身其他组织器官一样，存在生长发育、衰老、病损等生命现象。骨组织在合成与分解代谢过程中产生许多代谢产物，并以不同浓度和结构方式分布于骨骼、血液、尿液或其他体液中；调节骨代谢的内分泌和旁分泌激素不但影响骨塑建与骨重建，也反馈调控骨代谢的多个环节，维持骨代谢平衡和内环境稳定。因此，临床上可以通过检测血液或尿液中的骨代谢产物和相关激素，间接推断骨骼的各种代谢状态。这些可被检测的生化标志物与相关激素统称为骨代谢生化标志物或骨代谢标志物，其中能反映骨代谢转换的指标称为骨转换标志物（bone turnover markers, BTMs）。

骨代谢标志物可大致分为一般生化标志物、骨代谢调控激素和骨转换标志物 3 类。一般生化标志物主要指血钙、血磷、尿钙和尿磷等；骨代谢调控激素主要包括维生素 D 及其代谢产物、甲状旁腺素（parathyroid hormone, PTH）和成纤维生长因

子 23（亦称排磷因子或排磷素，fibroblast growth factor 23, FGF23）等；BTMs 则指反映骨骼细胞活性与骨基质代谢水平的生化产物，通常分为骨形成标志物和骨吸收标志物两类，前者代表成骨细胞活性及骨形成状态，后者主要反映破骨细胞活性与骨吸收水平。

一般生化标志物

血钙

血钙分为血清总钙和游离钙，是反映钙和磷稳态变化的基本指标。血液中的总钙与白蛋白及球蛋白结合，因此，血清总钙受血清白蛋白的影响，而未与蛋白质结合的钙称为游离钙。游离钙受钙调节激素（如甲状旁腺素、维生素 D 和降钙素）的严密调控，能更准确地反映钙代谢状态。成年人血清总钙的正常参考值范围 2.2 ~ 2.7 mmol/L，临床发现血钙异常时，应考虑血清白蛋白、血液稀释或浓缩以及其他因素的影响（附录 1 III A 级），并进行校正。校正公式：血清总钙修正值（mmol/L）= 血钙测量值（mmol/L）+ 0.02 × [40 - 血清白蛋白浓度（g/L）]。血游离钙一般情况下可估算为血清总钙的一半，也可用游离钙测定仪检测，其正常水平为（1.18 ± 0.05）mmol/L。

血磷

血清中的无机磷约 12% 与蛋白结合，绝大多数以 $H_2PO_4^-$ 或 HPO_4^{2-} 离子状态存在，成年人正常参考范围为 0.97 ~ 1.45 mmol/L，儿童为 1.29 ~ 2.10 mmol/L。引起血磷升高的主要原因包括慢性肾功能衰竭等肾滤过磷障碍性疾病、维生素 D 中毒和甲状旁腺功能减退症等。引起血磷降低的常见

原因有维生素 D 缺乏症、原发性或三发性甲状旁腺功能亢进症、范可尼综合征、肾小管性酸中毒或其他肾小管病变等。需要注意的是，血磷易受饮食因素（特别是磷摄入量）的影响。

尿钙

临床上常用 24 h 尿钙排出量或尿钙/尿肌酐比值反映尿钙排泄水平。在饮食基本不变的情况下，24 h 尿钙检测较为稳定。通常情况下，24 h 尿钙排出量大于 7.5 mmol (300 mg) 为高钙尿症；低钙尿症的判断需要同时考虑钙摄入量、尿钙排出量和血钙水平等因素，目前尚无公认的诊断标准。

引起尿钙增加的常见因素：(1) 钙摄入过多；(2) 骨矿物质动员增强（如高 PTH 血症、高糖皮质激素血症、高甲状腺激素血症、肾小管酸中毒、肿瘤骨转移或恶性骨肿瘤等）；(3) 长期制动；(4) 慢性代谢性酸中毒；(5) 维生素 D 过量或中毒；(6) 结节病（ 1α -羟化酶活性增强，血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 和血钙升高）。引起尿钙减少的主要因素：(1) 维生素 D 缺乏症；(2) 代谢性碱中毒；(3) 佝偻病/骨软化症等。

尿磷

临床上常用 24 h 尿磷排出量、尿磷/尿肌酐比值反映尿磷排泄水平。尿磷排出量受多种因素的影响，主要包括来源于肠道、骨骼和软组织的磷含量、肾小球磷滤过率和肾小管磷重吸收率等。低磷血症患者的尿磷不降低，即意味着不适当性尿磷排泄增加，多见于 PTH 分泌过多、高 FGF23 血症、范可尼综合征、低磷血症性骨软化症等。

骨代谢调控激素

维生素 D

维生素 D 是调节钙磷代谢的重要激素。其生理作用主要包括：(1) 促进小肠的钙磷吸收；(2) 促进肾小管钙磷重吸收；(3) 促进骨矿物质动员。除了调节钙磷代谢之外，维生素 D 还对免疫系统、神经系统、心血管系统、骨骼肌运动系统、生殖系统和皮肤功能等有重要调节作用。

维生素 D 在体内的代谢产物超过 40 种，但是绝大多数在循环中的半衰期都很短暂。25 羟维生

素 D (25-hydroxyvitamin D, 25OHD) 在血液中与维生素 D 结合蛋白结合，半衰期约 21 d，是维生素 D 在体内的主要储存形式，其检测不受进食和生理节律的影响。具有生理活性的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 是 25OHD 经 1α 羟化酶羟化后的产物，其半衰期为 4~6 h，血浓度仅为 25OHD 的千分之一。因此，临床上推荐用 25OHD 检测反映个体的维生素 D 营养状态（附录 I II-3A 级）。而 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 不能反映维生素 D 营养状态，不推荐常规检测，仅应用于某些代谢性骨病的鉴别诊断。

高效液相法是测定血清 25OHD 浓度的金标准，但由于该法耗时且费用高，不利于广泛应用。目前最常用的检测方法是免疫测定法。血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 常用放射免疫法测定。虽然血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 较为稳定，但由于其浓度低，测定方法难以标准化，且易受外源性活性维生素 D 的影响，检测难度和误差远高于 25OHD。

国际骨质疏松基金会 (International Osteoporosis foundation, IOF) 建议血清 25OHD 低于 20 ng/mL 判为维生素 D 缺乏，20~30 ng/mL 为维生素 D 不足，老年人 25OHD 水平高于 30 ng/mL 可降低跌倒和骨折风险（附录 I II-2B 级）。需要注意的是，血清 25OHD 水平易受日照、地理位置、季节等因素影响。临床医师必须重视维生素 D 缺乏或不足的流行现状及其对骨质疏松症等代谢性骨病的影响。我国多中心流行病学调查结果显示，55 岁以上女性血清 25OHD 平均值 18.0 ± 8.4 ng/mL，维生素 D 缺乏 (<20 ng/mL) 的患病率 43.8%，维生素 D 不足及缺乏 (<30 ng/mL) 的患病率高达 86.5%；在日照时间最少的四川盆地，30 岁以上女性 25OHD 低于 20 ng/mL 的比例为 72.5%，低于 30 ng/mL 的比例高达 95.0%。

甲状旁腺素

甲状旁腺主细胞合成和分泌的 PTH 含 84 个氨基酸残基。PTH 的主要生理功能包括：(1) 增加尿钙重吸收、抑制尿磷重吸收并调节维生素 D 在肾脏的活化和代谢；(2) 刺激骨形成和骨吸收，但通常情况下以刺激骨吸收占主导地位。循环血液中的活性 PTH 浓度较低，半衰期仅 2 min，而大量无活性的 PTH 片段可干扰 PTH 测定。

1. PTH 测定方法

第一代方法检测的是 PTH 的 C 端片段, 第二代方法同时检测 N 端和 C 端片段, 进一步减少无活性片段的干扰, 但无法区分其中具有与完整 PTH 相反生物活性的 PTH7-84 片段; 第三代即可检测具有生物活性的完整的 PTH1-84 分子, 可以排除 PTH7-84 的影响, 但无法排除 N 端片段的干扰, 当肿瘤分泌 N 端片段时, 可造成误差。化学发光免疫分析法采用两个单克隆抗体分别针对人 PTH 的 N-末端和 C-末端, 检测 PTH1-34 与 PTH1-84 有交叉反应, 但与 PTH4-6、PTH28-48、PTH39-84、PTH44-68、PTH53-84 以及 PTHrP1-86 没有交叉反应。该方法可对绝大多数正常人循环中的 PTH 进行测定, 能够有效区分 PTH 与非 PTH 介导的高钙血症。

PTH 易受生理节律和进餐状态的影响, 推荐在过夜空腹状态下检测 (附录 I II-3A 级)。建议正常参考值范围是 2.0 ~ 8.6 pmol/L。

2. PTH 测定的临床应用

鉴别原发性和继发性甲状旁腺功能亢进时, 可结合血钙、PTH、血磷和维生素 D 水平一起分析, 前者血钙浓度增高或达正常高限, 后者血钙降低或达正常低限, 再结合尿钙和肾功能及骨骼的特征性改变等临床情况作出鉴别。原发性甲状旁腺功能亢进患者 PTH 可高于正常人 5 ~ 10 倍, 腺瘤比增生升高更明显, 无昼夜变化节律。继发性甲状旁腺功能亢进是由于体内存在刺激甲状旁腺的因素, 常见于以下情况: (1) 维生素 D 缺乏症所致的继发性 PTH 升高; (2) 肾脏疾病刺激甲状旁腺分泌 PTH (如肾小球滤过率降至 40 mL/min 以下时, PTH 升高更明显); (3) 长期磷缺乏症、骨软化症和低磷血症; (4) 各种原因所致的低钙血症; (5) 胃、肠、肝、胆和胰腺疾病常伴有轻度的继发性甲状旁腺功能亢进; (6) 假性甲状旁腺功能减退患者 PTH 升高时, 缺乏继发性甲状旁腺功能亢进的临床表现。

成纤维生长因子 23

FGF23 是一种由骨细胞分泌的重要磷调节激素, 通过与 Klotho-FGF 受体复合物结合, 抑制近端肾小管对磷的重吸收, 增加尿磷排泄。FGF23 还可抑制 1,25(OH)₂D 的合成并促进其分解代谢, 从而减少肠道磷的吸收。目前可采用酶联免疫测定

法及自动化学发光法检测血清 FGF23 浓度。有限的证据建议将 25 ng/L 作为 FGF23 异常的切点, 但需要更大样本的研究进行论证。

骨转换标志物

骨转换标志物分类和来源

BTMs 分为骨形成标志物和骨吸收标志物两类。

1. 骨形成标志物

骨形成标志物是反映成骨细胞功能状态的直接或间接产物。成骨细胞中含有大量的 I 型前胶原, 骨形成时 I 型前胶原被分泌到细胞外, 裂解为 I 型前胶原 N 端前肽 (N-terminal propeptide of type 1 procollagen, PINP)、I 型前胶原 C 端前肽 (C-terminal propeptide of type 1 procollagen, PICP) 和 I 型胶原 3 个片段。I 型胶原被组装在类骨质中, 无机矿物质 (钙和磷) 沉积于其中, 形成羟基磷灰石 (类骨质矿化); 而 PINP 和 PICP 则作为代谢产物进入血液和尿液中, 故检测 PINP 和 PICP 可以反映骨形成水平。骨矿化过程中, 成骨细胞分泌的骨特异性碱性磷酸酶 (bone-specific alkaline phosphatase, bALP) 将单磷酸酯水解成无机磷, 增加局部无机磷的浓度, 同时可水解抑制矿化结晶的焦磷酸盐, 发挥钙结合蛋白或 Ca²⁺-ATP 酶的作用。骨碱性磷酸酶是总碱性磷酸酶的重要部分, 肝功能正常时, 肝脏和骨骼来源的碱性磷酸酶各占血液总碱性磷酸酶的一半。当骨源性碱性磷酸酶升高时, 总碱性磷酸酶也相应升高, 故后者可部分反映骨形成状态。相对于 bALP 和 I 型原胶原, 骨钙素 (osteocalcin, OC) 是骨基质中含量最丰富和骨形成过程产生较晚的标志物, 由成骨细胞合成类骨质时释放到细胞外基质, 其中一小部分进入血液循环, 其作用尚不清楚, 可能与影响类骨质矿化并在骨重建过程中起负反馈作用有关。破骨细胞骨吸收时 OC 也会增高, 因此 OC 除了反映骨形成状态外, 更代表骨转化水平的综合状态。骨钙素的大 N 端片段 (N-Mid OC, 1 ~ 43 氨基酸残基) 比 OC 全段更稳定, 检测敏感性和重复性更佳。

2. 骨吸收标志物

骨吸收标志物是在骨吸收过程中由破骨细胞分

泌的或被代谢的骨组织产物。在骨组织中, I 型胶原交联氨基端肽区 (type I collagen cross-linked N-telopeptide, NTX) 或羧基端肽区 (type I collagen cross-linked C-telopeptide, CTX) 通过吡啶啉 (pyridinoline, Pry) 或脱氧吡啶啉 (deoxypyridinoline, D-Pry) 将相邻两个 I 型原胶原分子相连, 而羟脯氨酸 (hydroxyproline, HOP) 在胶原分子内部通过氢键起稳定胶原纤维的作用。I 型胶原在赖氨酰氧化酶作用下降解后, 释放出 HOP、Pry、D-Pry、NTX 和 CTX, 因此这 5 个标志物反映了骨吸收过程中的胶原降解水平。尿 HOP 只有 10% 来自骨 I 型胶原的降解, 其特异性较差; 而 Pry、D-Pry 在尿液中相对稳定。常用的 CTX 有 α -CTX 和 β -CTX 两种, 其中 β -CTX 是 α -CTX 的异构体, 两者均含有 I 型胶原分子间交联物的重要区段和近似交联物的残基, 可保护其不受肾脏降解, 稳定性较好。抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRAP-5b) 是由破骨细胞产生的非胶原蛋白。破骨细胞将降解的胶原代谢产物吞入细胞中, 并和含有 TRAP-5b 的细胞囊泡融合, 在囊泡中胶原代谢产物被 TRAP-5b 产生的氧化应激产物破坏并和 TRAP-5b 一起从基底外侧细胞膜分泌到细胞外。因此, 血清 TRAP-5b 与骨吸收水平呈正相关。

在不同年龄段及各种代谢性骨病时, BTMs 能及时反映全身骨骼代谢状态和动态变化。

骨转换标志物检测

1. 影响因素

BTMs 的变异性可分为分析前变异和分析变异两类。分析变异主要由实验室进行质控, 而临床医师在决定检查和结果解读时需要充分考虑分析前变异 (附录 II-3A 级)。影响分析前变异的因素分为不可控和可控因素两类。升高 BTMs 的因素包括绝经、骨折、制动、妊娠与哺乳、药物 (芳香化酶抑制剂、抗惊厥药物、促骨形成药物如重组人 PTH 素等); 降低 BTMs 的因素包括高龄、药物 (糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、肝素、抗骨吸收药物如二膦酸盐等)。其他值得关注的因素包括: 分泌的生理节律 (骨吸收标志物, 如 OC 峰值出现在后半夜, 谷值出现在下午或傍晚)、是否空腹状态 (进

食会降低某些 BTMs, 特别是骨吸收标志物所受影响最大)。

以上因素中, 生理节律、年龄、性别和绝经状态是最重要的影响因素, 因此建议收集过夜空腹状态下的血液和尿液标本, 有助于减少分析前变异 (附录 I II-3A 级)。

虽然血液和尿液标本均可用于 BTMs 检测, 为减少个体内变异, 应尽量选择血液作为检测标本 (附录 I II-3A 级)。通常血液标本用于检测 OC、bALP、TRAP-5b、P1NP、PICP 等, 尿液标本用于检测 PYD、DPD, 血清和尿液标本均可用于测定 NTX 和 CTX。用尿液标本检测 BTMs 通常需要用肌酐 (creatinine, Cr) 校正, 以 BTMs/Cr 表示。

2. 参考范围

建议各实验室参照 35~45 岁绝经前健康女性的 BTMs 建立本地的成人参考范围 (附录 I III A 级)。建立参考范围时, 需注意受试者的维生素 D 状态正常, 且应避免疾病和药物的影响。不同实验室的结果比较需谨慎。我国研究者得出基于 35~45 岁女性的 BTMs 参考范围为 (采用罗氏点化学发光系统检测): N-MID 4.91 ~ 22.31 $\mu\text{g/L}$, P1NP 13.72 ~ 58.67 $\mu\text{g/L}$, β -CTX 0.112 ~ 0.497 $\mu\text{g/L}$ 。另一个国内研究选择的是 30 岁至绝经前的女性, 采用同样的实验室检测方法得出的参考范围如下: P1NP 17.10 ~ 102.15 $\mu\text{g/L}$, β -CTX 0.08 ~ 0.72 $\mu\text{g/L}$ 。

3. 结果解读

在诊断疾病时, 如 BTMs 超过参考范围上限的 1.5 倍 (附录 I III C 级), 可认为骨转换率明显升高, 常见于新发骨折、甲状旁腺功能亢进症、多发性骨髓瘤或骨质疏松症等疾病。

4. 推荐指标

在疾病诊断和治疗过程中, 至少选择一个骨形成标志物和一个骨吸收标志物; 疾病随访、疗效监测时应检测同样的 BTMs。目前国际上多推荐 P1NP 为首选骨形成标志物, β -CTX 为首选骨吸收标志物 (附录 I I A 级)。P1NP 特异性好, 受生理节律的影响小, 室温下稳定, 且其循环浓度不受饮食和肾功能的影响。CTX 特异性较好, 但受肾脏功能、肝脏功能、进食和生理节律的影响较大。众多研究表明, P1NP 和 β -CTX 是反映

抗骨质疏松药物疗效的优秀指标, 且已经积累了丰富的骨折风险预测数据。其他 BTMs 也可为临床提供更多的参考信息。

骨质疏松症诊治过程中骨代谢标志物的临床应用

骨质疏松症是一种中老年人最常见的代谢性骨病, 其特征是骨强度下降和骨折风险增加。骨质疏松症的诊断采用世界卫生组织推荐的基于双能 X 线吸收法 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 测定骨矿密度 (bone mineral density, BMD) 标准, 即 BMD 值低于同性别、同种族正常成人骨峰值 2.5 个标准差为骨质疏松症。然而, 骨强度主要由 BMD 和骨质量两个方面决定, BMD 仅反映了骨强度的一部分, 其有意义的变化至少需要半年以上才能由 DXA 骨密度仪检测出来。同时, BMD 本身不能为骨质疏松症的鉴别诊断提供更多的临床信息, 在判断骨转换率、选择干预措施、疗效监测和依从性等方面, BMD 也无法充分满足临床需求。骨代谢生化标志物则可从一定程度上弥补 BMD 在骨质疏松诊治过程中的不足。

一般生化指标和骨代谢调控激素的应用

一般生化指标和骨代谢调控激素可用于代谢性骨病的诊断、鉴别诊断及疾病管理等多个环节。如原发性骨质疏松症患者的骨代谢调节激素和血尿钙磷通常没有明显改变; 但对于户外活动较少的中老年人而言, 维生素 D 不足或缺乏则十分常见。因维生素 D 不足而出现的相应生化改变如血钙偏低、PTH 代偿性上升等时有所见, 但其程度轻微, 多易于纠正。

骨转换标志物的应用

近年来, 在多数国家及地区的骨质疏松症诊治指南中, BTMs 与骨质疏松性骨折的关系得到普遍认可。同时, BTMs 还被推荐为骨质疏松症鉴别诊断、抗骨质疏松药物疗效监测和反映患者服药依从性的可靠指标。

1. BTMs 在骨质疏松诊断分型和鉴别诊断中的应用

BTMs 不能用于骨质疏松诊断 (附录 1 II-2C 级), 但可反映骨代谢状况。绝经后女性 BTMs 均

值高于绝经前, 一般在绝经后 10 年内升高, 但随着绝经年限的增加而逐渐下降。绝经后骨质疏松症患者的 BTMs 可在参考值范围内或上限水平, 如果明显升高 (超过参考值上限 1.5 倍以上), 则应该排除继发性骨质疏松或其他代谢性骨病 (附录 1 II-2A 级)。

2. BTMs 在骨折风险预测中的应用

绝经后骨质疏松症是由于雌激素缺乏, 使骨重建率增加、骨吸收大于骨形成, 从而导致骨丢失, 这种状态可在绝经后持续 10 年以上。骨丢失可导致 BMD 下降以及骨骼微结构破坏, 在 BMD 降低的基础上进一步降低骨强度, 增加骨折风险。因此, 骨转换标志物水平升高从理论上可预测骨折风险。众多研究提示, BTMs 与骨折风险相关, 在骨折风险预测中有一定价值。如在 BMD 降低的人群中, BTMs 升高会额外增加骨折风险; 而 BTMs 在绝经前女性平均水平以下的个体, 其骨折风险显著降低。BTMs 与 BMD 结合可更好地预测骨折风险。瑞典 EPIDOS 研究表明, 绝经后女性 10 年骨折风险从高到低依次为: CTX 升高 + 脆性骨折史 > CTX 升高 + BMD 的 T 值低于 -2.5 > BMD 的 T 值低于 -2.5 + 脆性骨折史女性 > CTX 升高或有脆性骨折史 > BMD 的 T 值低于 -2.5。我国研究显示, 高 BTMs 水平绝经后女性的骨密度低于正常或低 BTMs 水平者, 而中国男性的 BTMs 与 BMD 也呈负相关, 说明 BTMs 反映和预测中国人骨丢失有一定意义, 但我国尚缺少 BTMs 与骨折风险相关的研究。

骨折风险评估是骨质疏松诊疗中的关键部分, 但在有关 BTMs 与骨折关系的研究中, 由于所涉及的 BTMs 指标种类繁多、统计方法各异、不同的混杂因素等原因, 研究结论不一致, 限制了 BTMs 在骨折风险预测方面的应用 (附录 1 I C 级)。

3. BTMs 在选择骨质疏松治疗方案中的应用

目前抗骨质疏松药物主要分为抑制骨吸收和促进骨形成两类。前者包括二膦酸盐、选择性雌激素受体调节剂、雌激素、降钙素等, 后者以重组人 PTH 为代表。但是, 目前的研究结果并不一致。如大部分研究认为基线 BTMs 较高的患者使用二膦酸盐后 BMD 增加更明显, 但也有研究认

为基线 BTMs 与 BMD 的变化无关。现有的临床研究无法得出不同 BTMs 水平的受试者更适合于哪类药物的结论。所以,临床上药物方案的选择需要综合考虑 BTMs、BMD、脆性骨折史、骨折风险因素、并发症、是否有药物禁忌证、药物依从性以及患者的社会经济背景等多种因素(附录 1 I C 级)。

4. BTMs 在骨质疏松症疗效监测中的应用

抑制骨吸收药物和促进骨形成药物对 BTMs 有不同的影响。使用抑制骨吸收药物后,骨吸收标志物先下降,之后骨形成标志物下降;使用促骨形成药物后,骨形成标志物先上升,然后才是骨吸收标志物上升。药物导致的 BTMs 改变还与剂量和给药途径有关。剂量越大,BTMs 变化程度越大;静脉给药比口服变化更快。口服二膦酸盐患者的 CTX 在 3~6 个月后抑制达到平台水平,而静脉注射二膦酸盐的患者在 1 个月后就降至最低值。使用特立帕肽的患者 1 个月后 PINP 已明显升高,而 NTX 要 6 个月后才明显升高。研究表明,使用同样药物后的 BTMs 变化幅度排序如下:CTX > NTX > TRAP-5b、PINP > bALP。临床研究显示,CTX 和 PINP 因对药物治疗反应良好以及较小的个体内变异,被 IOF 推荐为监测骨质疏松症患者的疗效和依从性的首选(附录 1 I A 级)。

在骨质疏松症治疗过程中,BTMs 的改变不仅先于 BMD,而且还意味着独立于 BMD 以外的骨质量改善,因此可部分解释 BMD 以外的骨折风险下降。

使用 BTMs 进行疗效监测的前提是在用药前获得 BTMs 基线水平(多数需要空腹采血),随访时以同样的方法复查,以最大程度地减少个体内的生物变异度。复查 BTMs 的时机,可选择在使用抑制骨吸收药物的 3 个月左右,或使用促进骨形成药物的 3 个月内,与基线值相比可初步确定患者的骨转换率是否达到了预期的变化趋势(上升或下降)(附录 1 I A 级)。在计算治疗前后 BTMs 变化率的时候,要注意结合检测指标的最小有意义变化值(LSC)进行判断。

依从性对于抗骨质疏松药物的效果有很大的影响。如果患者依从性欠佳,BTMs 的变化幅度往往

无法达到预期值。在治疗过程中监测 BTMs,一方面可早期发现不依从治疗的患者,另一方面也可通过疗效鼓励患者坚持治疗。如果在初次启动抗骨质疏松治疗后的数月内,BTMs 没有出现预期的改变,也不能轻易否定目前的治疗方案,应该注意评估患者的自觉症状、依从性、诊断及用药方法是否恰当、检验误差、治疗期间是否骨折等多方面的因素,对疗效做出综合判断。

5. 骨折后 BTMs 的变化

椎体骨折、股骨颈骨折和转子间骨折后患者的骨形成标志物如 bALP 逐渐上升,2~3 周时达到峰值,其后下降到骨折前水平,而 NTX、D-Pry、CTX 等骨吸收标志物也是上升到 2~3 周时达峰值,其后略有下降,但直到骨折 8 周后仍保持高于骨折前的水平。现有的研究证实抑制骨吸收的药物并不影响骨折愈合,而促进骨形成的药物如特立帕肽可促进骨折愈合,但 BTMs 在骨折后的随访和预后中的应用价值尚不明确。

其他常见代谢性骨病骨代谢指标变化(表 1)

1. 维生素 D 缺乏性佝偻病和骨软化症

本类疾病以骨痛、骨骼畸形、活动能力下降等为主要临床特点,其不同的临床表现与疾病发生的年龄、程度、病因等有关。骨吸收标志物和骨形成标志物均升高,但通常表现为骨形成标志物特别是 bALP 的改变最为显著,在肝功能正常的情况下血清总 ALP 亦升高。PTH 可有继发性升高。骨软化症患者的尿钙水平通常降低。维生素 D 缺乏时,1,25(OH)₂D 不一定降低。

2. 原发性甲状旁腺功能亢进症

该病主要表现为口干、多饮、恶心、多尿、泌尿系多发结石、骨痛与骨折等,因 PTH 不恰当分泌增高(甲状旁腺腺瘤或增生)引起,BTMs 均升高,25OHD 水平往往降低,而 1,25(OH)₂D 可正常或升高;血钙高,血磷降低,尿钙、尿磷升高。

3. 肿瘤骨转移或骨肿瘤

实体肿瘤转移导致骨溶解,通常使骨吸收和骨形成标志物均升高,但以骨吸收标志物为主,可伴有高血钙和高尿钙。前列腺癌骨转移通常以成骨活性增高为主。某些骨外恶性肿瘤可通过分泌甲状旁腺素相关蛋白(parathyroid hormone related protein,

PTHrP)、1,25(OH)₂D或其他细胞因子,导致骨吸收明显增加、血钙增高,此时BTMs通常升高。骨骼本身的肿瘤,如多发性骨髓瘤,BTMs的改变在病程的不同阶段有很大差异,骨溶解早期可升高,但疾病后期随着“骨耗竭”程度逐渐加重,BTMs可逐渐降至正常或低水平。前列腺癌、肺癌、胃癌和近半数的乳腺癌骨转移常表现为成骨型骨病,骨形成标志物升高较明显。分泌FGF23的肿瘤可引起骨软化,其骨代谢标志物的变化类似于低磷血症性骨软化症,即出现低钙血症、低磷血症、血清PTH升高,但维生素D水平可不降低。

4. 变形性骨炎

亚洲人罕见。患者通常在成年后发生骨骼畸形,可伴有明显骨痛。局部的骨转换水平异常,BTMs的变化与病变范围和活动程度有关,骨吸收和骨形成标志物均可增高,但血钙、血磷、尿钙和尿磷基本正常。

结论

本指南对骨代谢生化标志物在代谢性骨病诊治中的应用做出了明确的推荐。然而,因我国患者的临床研究数据相对不足、各标志物本身存在较大的个体变异以及检测时无法完全避免的误差,临床应用本指南时,应高度考虑患者的个体差异,本指南的推荐意见不应该妨碍医师基于患者具体情况综合判断。此外,号召国内研究者对我国骨代谢生化标志物做进一步研究,特别在BTMs预测骨折风险、筛选抗骨质疏松药物和判断治疗反应等方面,为未来本指南的修订提供更好的证据,以利于骨代谢生化标志物在我国的推广及正确应用。

附录1: 证据质量分级与推荐等级

证据质量分级及推荐评价标准采用美国预防医学工作组(U.S. Preventive Services Task Force)推荐的方法。

(一) 证据质量分级

1. I级证据

至少一个设计良好的随机对照临床试验中获得的证据。

2. II-1级证据

设计良好的非随机对照试验中获得的证据。

3. II-2级证据

设计良好的队列研究或病例对照研究(主要是多中心研究)的证据。

4. II-3级证据

多个带有或不带有干预时间序列研究获得的证据。非对照试验得出差异极为明显的结果有时也作为这一等级的证据。

5. III级证据

临床经验、描述性研究或专家委员会报告的权威意见。

(二) 推荐等级

根据以上证据,本指南做出如下推荐:

1. A级推荐

良好的科学证据提示该医疗行为带来的获益实质性地压倒其潜在风险。临床医师应与适用的患者讨论该医疗行为。

2. B级推荐

证据提示该医疗行为带来的获益超过其潜在风险。临床医师应与适用的患者讨论该医疗行为。

3. C级推荐

科学证据提示该医疗行为能提供益处,但获益与风险十分接近,无法进行一般性推荐。临床医师不需要提供此医疗行为,除非存在某些个体化特别考虑。

4. D级推荐

科学证据提示该医疗行为的潜在风险超过潜在获益。临床医师不应该向无症状的患者常规实施该医疗行为。

5. I级推荐

该医疗行为缺少科学证据,或证据质量低下,或相互冲突,或风险与获益无法衡量和评估。临床医师应当帮助患者理解该医疗行为存在的不确定性。

表 2 常见代谢性骨病骨代谢生化标志物变化
Table 2 Change of bone metabolic biochemical markers

代谢性骨病	骨形成标志物	骨吸收标志物	PTH	25OHD	1,25(OH) ₂ D	血钙	血磷
甲状旁腺功能亢进	↑	↑	↑↑	N 或 ↓	↑	↑	↓
肾性骨病 (高转运型)	↑	↑	↑	N 或 ↓	N 或 ↓	↓	↑
肾性骨病 (低转运型)	N 或 ↓	N 或 ↓	N 或 ↓	N 或 ↓	N 或 ↓	↓	↑
骨肿瘤或肿瘤骨转移	↑	↑	↓	N	N 或 ↓	N 或 ↑	N 或 ↓ 或 ↑
佝偻病或骨软化	↑↑	↑	↑	↓ 或 ↑	N 或 ↑ 或 ↓	N 或 ↓	N 或 ↓
维生素 D 缺乏	N 或 ↑	N 或 ↑	↑	↓	N 或 ↑ 或 ↓	N 或 ↓	N 或 ↓

PTH: 甲状旁腺素; 25OHD: 25 羟维生素 D

参 考 文 献

- [1] 廖二元. 内分泌代谢病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [2] 邱明才, 戴晨琳. 代谢性骨病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [3] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 1911-1930.
- [4] Binkley N, Wiebe D. Clinical controversies in vitamin D: 25OHD measurement, target concentration, and supplementation [J]. *J Clin Densitomet*, 2013, 16: 402-408.
- [5] Xie Z, Zhang Z, Liao E, *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency among postmenopausal women in China: Preliminary Results of a Chinese Multi-center Study [C]. The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) Annual Meeting, 2014.
- [6] Wang Q, Lu C, Xu Y, *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency in women who live with lowest sunshine: an epidemiological study in Sichuan, China [C]. 7th International Conference on Osteoporosis and Bone Research, 2014.
- [7] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int*, 2009, 113: S1-130.
- [8] Almond A, Ellis AR, Walker SW, *et al.* Current parathyroid hormone immunoassays do not adequately meet the needs of patients with chronic kidney disease [J]. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49: 63-67.
- [9] Liao E. FGF23 associated bone diseases [J]. *Front Med*, 2013, 7: 65-80.
- [10] Smith ER, Cai MM, McMahon LP, *et al.* Biological variability of plasma intact and C-terminal FGF23 measurements [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 3357-3365.
- [11] Shimizu Y, Fukumoto S, Fujita T. Evaluation of a new automated chemiluminescence immunoassay for FGF23 [J]. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30: 217-221.
- [12] Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis [J]. *Clin Chem*, 2008, 54: 188-196.
- [13] McComb RBBG PS. Alkaline phosphatase [M]. New York: Plenum Press, 1979.
- [14] Cohn DV, Glorieux FH, Martin TJ. Calcium regulation and bone metabolism: basic and clinical aspects [M]. Amsterdam: Elsevier Science, 1987.
- [15] Fledelius C, Johnsen AH, Cloos PA, *et al.* Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. Identification of a beta-isomerized Asp-Gly sequence within the C-terminal telopeptide (alpha1) region [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272: 9755-9763.
- [16] Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, *et al.* Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 1370-1375.
- [17] Halleen JM, Ranta R. Tartrate-resistant acid phosphatase as a serum marker of bone resorption [J]. *Am Clin Lab*, 2001, 20: 29-30.
- [18] Halleen JM, Alatalo SL, Janckila AJ, *et al.* Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption [J]. *Clin Chem*, 2001, 47: 597-600.

- [19] Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover [J]. *Osteoporosis Int*, 2000, 11: S30-S44.
- [20] Peichl P, Griesmacher A, Pointinger P, *et al.* Association between female sex hormones and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women [J]. *Calcified Tissue Int*, 1998, 62: 388-394.
- [21] Cox G, Einhorn TA, Tzioupis C, *et al.* Bone-turnover markers in fracture healing. *The Journal of bone and joint surgery* [J]. *Br Vol*, 2010, 92: 329-334
- [22] Zerwekh JE, RumL LA, Gottschalk F, *et al.* The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects [J]. *J Bone Miner Res*, 1998, 13: 1594-1601.
- [23] Dorota DK, Bogdan KG, Mieczyslaw G, *et al.* The concentrations of markers of bone turnover in normal pregnancy and preeclampsia [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2012, 31: 166-176.
- [24] Mora S, Pitukcheewanont P, Kaufman FR, *et al.* Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development [J]. *J Bone Miner Res*, 1999, 14: 1664-1771.
- [25] Garnero P, Carlier MC, Bianchi F, *et al.* Biochemical markers of bone turnover: preanalytical variability and recommendations for use [J]. *Ann Biol Clin*, 2002, 60: 339-341
- [26] Wichers M, Schmidt E, Bidlingmaier F, *et al.* Diurnal rhythm of crosslaps in human serum [J]. *Clin Chem*, 1999, 45: 1858-1860.
- [27] Colwell A, Russell RG, Eastell R. Factors affecting the assay of urinary 3-hydroxy pyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption [J]. *Eur J Clin Invest*, 1993, 23: 341-349.
- [28] Bauer D, Krege J, Lane N, *et al.* National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges [J]. *Osteoporosis Int*, 2012, 23: 2425-2433.
- [29] Seibel MJ, Lang M, Geilenkeuser WJ. Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover [J]. *Clin Chem*, 2001, 47: 1443-1450.
- [30] Hu WW, Zhang Z, He JW, *et al.* Establishing reference intervals for bone turnover markers in the healthy Shanghai population and the relationship with bone mineral density in postmenopausal women [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 513925.
- [31] Li M, Li Y, Zhang Z, *et al.* Chinese bone turnover marker study: reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e103841.
- [32] Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8: 379-389.
- [33] Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, *et al.* Establishing a reference interval for bone turnover markers in 637 healthy, young, premenopausal women from the United Kingdom, France, Belgium, and the United States [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24: 389-397.
- [34] Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis [J]. *Clin Chem*, 2001, 47: 694-702.
- [35] Vasikaran S, Eastell R, Bruyere 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]. *Osteoporosis Int*, 2011, 22: 391-420.
- [36] Delmas PD, Eastell R, Garnero P, *et al.* The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation [J]. *Osteoporosis Int*, 2000, 11: S2-S17.
- [37] Akesson K, Ljunghall S, Jonsson B, *et al.* Assessment of biochemical markers of bone metabolism in relation to the occurrence of fracture: a retrospective and prospective population-based study of women [J]. *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 1823-1829.
- [38] Ross PD, Kress BC, Parson RE, *et al.* Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study [J]. *Osteoporosis Int*, 2000, 11: 76-82.
- [39] Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, *et al.* Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20: 1813-1819.
- [40] Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, *et al.* Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82:

- 719-724.
- [41] Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, *et al.* Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 11: 1531-1538.
- [42] 刘红, 廖二元, 伍贤平, 等. 正常女性与年龄相关的骨转换生化指标和骨密度的关系[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43: 805-809.
- [43] 蒋岳霞, 唐四元, 伍贤平, 等. 男性骨生化指标随年龄的变化及其与骨密度的关系[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2008, 33: 53-56.
- [44] Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, *et al.* Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21: 292-299.
- [45] Rosen CJ, Chesnut CH 3rd, Mallinak NJ. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 1904-1910.
- [46] Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, *et al.* Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20: 1244-1253.
- [47] Harris ST, Watts NB, Genant HK, *et al.* Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group [J]. *JAMA*, 1999, 282: 1344-1352.
- [48] Saag K, Lindsay R, Kriegman A, *et al.* A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density [J]. *Bone*, 2007, 40: 1238-1243.
- [49] Vasikaran SD, Khan S, McCloskey EV, *et al.* Sustained response to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis [J]. *Bone*, 1995, 17: 517-520.
- [50] Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, *et al.* Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 2149-2157.
- [51] Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, *et al.* One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis [J]. *New Engl J Med*, 2005, 353: 555-565.
- [52] Black DM, Bouxsein ML, Palermo L, *et al.* Randomized trial of once-weekly parathyroid hormone (1-84) on bone mineral density and remodeling [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 2166-2172.
- [53] Rogers A, Glover SJ, Eastell R. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, trial to determine the individual response in bone turnover markers to lasofoxifene therapy [J]. *Bone*, 2009, 45: 1044-1052.
- [54] Eastell R, Kregge JH, Chen P, *et al.* Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide [J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22: 61-66.
- [55] Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, *et al.* Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 1586-1592.
- [56] Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy [J]. *Bone*, 2004, 34: 599-604.
- [57] Herrmann M, Seibel MJ. The amino- and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review [J]. *Int J Clin Chem*, 2008, 393: 57-75.
- [58] Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, *et al.* Discontinuation of antiresorptive therapies: a comparison between 1998—2001 and 2002—2004 among osteoporotic women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 887-894.
- [59] Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 1117-1123.
- [60] Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, *et al.* Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases [J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81: 1013-1022.

《骨代谢生化标志物临床应用指南》编写组名单

组 长：陈德才 廖二元

副 组 长：徐 苓 章振林

编写组成员：(按拼音首字母排序)

曹永平 陈 林 程晓光 邓伟民 邓忠良 丁 悦 董 进 付 勤 高海青 郭天康 郭晓东
侯建明 胡侦明 霍亚南 金小岚 李春霖 李明全 李玉坤 林 华 林建华 刘 丰 刘建民
刘 强 刘万林 刘文亚 吕金捍 罗湘杭 彭 超 沈 霖 舒 钧 唐 海 陶树清 汪 纯
王以朋 吴 文 夏维波 徐克惠 徐又佳 杨 民 余 卫 张华俦 张建宁 张克勤 张萌萌
张 权 张 寿 郑丽丽 朱国英 朱 梅

编写组秘书：王 覃 袁凌青

编写组作者单位

四川大学华西医院(陈德才、王覃);中南大学湘雅二医院(廖二元、罗湘杭、袁凌青);北京协和医院(徐苓、王以朋、夏维波、余卫);上海交通大学附属第六人民医院(章振林、汪纯);北京大学第一医院(曹永平);第三军医大学大坪医院(陈林);北京积水潭医院(程晓光);广州军区广州总医院(邓伟民);重庆医科大学附属第二医院(邓忠良);中山大学孙逸仙纪念(丁悦);山西医科大学第一医院(董进);中国医科大学附属盛京医院(付勤);山东大学齐鲁医院(高海青);甘肃省人民医院(郭天康);华中科技大学同济医学院附属协和医院(郭晓东、沈霖);福建省立医院(侯建明);重庆医科大学附属第一医院(胡侦明);江西省人民医院(霍亚南);成都军区总医院(金小岚);解放军总医院(李春霖);解放军第323医院(李明全);河北医科大学第三医院(李玉坤);南京大学医学院附属鼓楼医院(林华);福建医科大学附属第一医院(林建华);广州市第一人民医院(刘丰);上海瑞金医院(刘建民);山西医学科学院山西大医院(刘强);内蒙古医科大学第二附属医院(刘万林);新疆医科大学一附院(刘文亚);宁夏回族自治区人民医院(吕金捍);西藏自治区人民医院(彭超);昆明医科大学第二附属医院(舒钧);首都医科大学附属北京友谊医院(唐海);哈尔滨医科大学附属第二医院(陶树清);广东省人民医院(吴文);四川大学华西第二医院(徐克惠);苏州大学附属第二医院(徐又佳);新疆生产建设兵团医院(杨民);北京医院(张华俦);青海省红十字医院(张建宁);同济大学附属同济医院(张克勤);吉林大学第四医院(张萌萌);复旦大学附属华山医院(张权);海口市人民医院(张寿);郑州大学第一附属医院(郑丽丽);复旦大学放射医学研究所(朱国英);天津医科大学总医院(朱梅)