

骨质疏松症与骨代谢生化测定指标

谈志龙 任海龙 白人骁 综述 王学谦 审校

骨质疏松症(OP)是人随年龄的增长,骨量减少,骨的显微结构发生改变,易发生骨折的疾病,对人的健康危害很大。人从胎儿出生,骨骼要不断生长,主要以骨形成为主;随年龄不断增长至30~35岁左右,生长趋于基本稳定,骨生长和骨吸收基本保持平衡,骨矿化达峰值。以后,随年龄增加(尤其绝经后妇女更为明显)内分泌变化和某些外界因素影响,骨代谢发生负平衡,骨吸收逐渐大于骨形成,使骨量丢失,骨的结构发生退化改变,造成不同程度的骨质疏松,并易发生骨折。另一方面,由于某些疾病,如晚期肝、肾疾病,糖尿病,甲状旁腺功能亢进,转移癌等引起内分泌紊乱,均可以使骨代谢发生异常。

骨代谢过程中会释放多种物质入血,因此测定某些体液的生化指标就可反映骨代谢情况,以下对骨代谢生化测定指标作一简述,以供参考。

1 与骨矿化有关生化指标^[1,2]

骨由骨矿物质与骨基质两大部分组成。骨矿物质主要由无定形钙、磷混合物和钙、磷羟磷灰石晶体构成;一些微量元素,比如铜、氟、锌、镁、锰、硅、硒等也参与骨代谢,临床上检测主要以钙、磷为主。

1.1 钙(Ca)、磷(P)

骨的生长、更新和钙、磷代谢关系密切,成年人全身Ca总量约为1300g,磷总量约为700g,99.7%的钙和87.6%的磷是以羟磷灰石 $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$ 存在于骨和牙齿中,其余分布在血液和软组织中。骨中羟磷灰石是钙、磷仓库,当身体需要时可动员出来维持血中离子平衡。钙在细胞外浓度远远高于细胞内,磷则相反。正常人血清钙浓度 $2.2 \sim 2.7(\text{mmol/L})$,血钙以钙离子、枸橼酸钙和血浆蛋白结合钙形式存在。血钙发挥生理作用的只有离子钙,它受激素的严格调节,改变血浆pH或血浆蛋白浓度将引起离子钙与钙总量之间的比例关系。一般

情况下钙离子保持在一个相当稳定的浓度,成人 $1.12 \sim 1.23(\text{mmol/L})$ 。正常成人血浆磷浓度为 $1.0 \sim 1.6(\text{mmol/L})$,主要以磷酸盐和蛋白质结合形式存在。血浆钙、磷之间处于相当恒定状态,成人 $[\text{Ca}] \times [\text{P}] = 35 \sim 40(\text{mg/dl})$,两者乘积大于40,则钙、磷以骨盐形式沉积于骨组织,如小于35时则妨碍骨钙化。空腹尿钙、磷与肌酐(Cr)比值常用来反映骨吸收指标,薛言等^[2]采用清晨空腹第2次尿测定Ca/Cr比值为 0.093 ± 0.061 ,绝经后妇女比值增高为 0.163 ± 0.111 。成年人正常尿钙 $2.5 \sim 7.5(\text{mmol/24 h})$,尿磷 $13 \sim 42(\text{mmol/24 h})$,尿钙排泄量增加反映骨吸收增强。

1.2 钙、磷调节激素

骨重建过程中钙、磷代谢在体内维持一个动态平衡。这种平衡主要受甲状旁腺激素、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、降钙素三大激素调节,此外生长激素、肾上腺皮质激素、甲状腺素等也参与钙、磷的调节。甲状旁腺激素主要促进骨吸收,降钙素抑制骨吸收, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 有双向调节作用,它们之间相互调节维持血钙平衡,保证骨代谢正常进行。

1.2.1 甲状旁腺激素(Parathyroidism, PTH)是由甲状旁腺主细胞分泌的一种多肽激素,含84个氨基酸。血循环中的PTH片断有3种形式存在,即全分子PTH、N-端PTH片段和含有中段及C-端的PTH片段,后者是血中所能测到的有免疫活性的主要片段。PTH主要通过破骨细胞促进骨盐溶解,早期作用 $2 \sim 3\text{ h}$ 即可使原有的破骨细胞活性加强,分泌各种蛋白酶,产生乳酸、柠檬酸使骨基质溶解,骨盐溶解,释放钙和磷。晚期作用可历时多日,作用迟缓,主要刺激破骨细胞增生,通过增加数量刺激骨吸收。PTH可促进肾小管重吸收钙,抑制对磷的重吸收,促进尿磷排出,使血钙上升,血磷下降,使钙、磷浓度保持平衡。血清钙离子浓度是PTH分泌主要调节者,血钙在 $3.75 \sim 5.2(\text{mmol/L})$ 范围内PTH分泌与血钙浓度呈反比关系。血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 上升,PTH分泌减少。当维生素D水平不足时可能出现继发性甲旁

亢, PTH 分泌增加, 增强骨转化加速骨丢失^[3]。降钙素(Calcitonin, CT)对 PTH 分泌有促进作用, 一方面降低血钙而刺激 PTH 分泌, 另一方面也有直接刺激 PTH 分泌的作用。健康人成年后随年龄增加具有免疫活性的 PTH 也逐渐增加, 此种变化与年龄相关的骨质丢失, 以及老年性骨质疏松的发病直接相关。

1.2.2 降钙素(CT)是由甲状腺 C 细胞和甲状旁腺分泌的一种多肽, 人类 CT 由 32 个氨基酸组成, 分子量约 3500D。CT 在合成过程中, 先形成一前体物, 脱去一段氨基酸后形成降钙素原。具有活性的 CT 为单体, 主要在肾脏降解, 正常尿测不到。CT 抑制破骨细胞活性, 使骨吸收减弱, 抑制干细胞转变为破骨细胞, 从而抑制骨盐溶解, 减少从骨释放出钙和磷, CT 还能提高成骨细胞在体内外的骨形成, 促进成骨细胞合成代谢作用, 对于增加骨形成常具有重要的临床价值。CT 分泌也受血钙水平的调节, 血钙上升可使其分泌增加, 低血钙则抑制其分泌。对肾脏抑制肾小管对钙、磷的重吸收, 使尿钙、磷上升, 血钙、磷下降。对肠道生理浓度 CT 有抑制肠道吸收钙, 大量又可促进吸收钙作用。PTH 及 CT 为钙调节激素, 两者的分泌与年龄密切相关。PTH 使骨代谢活跃, 促进骨吸收, 而 CT 可降低骨转换, 抑制骨吸收^[4], 促进骨的形成, 两者间具有很强的拮抗作用。随年龄增长 CT 分泌减少, PTH 分泌增加, 引起骨的形成减少, 吸收增强。另外随年龄增高, 肾功能逐渐衰退, 特别是肌酐清除率降低, 导致血磷上升, 引起 PTH 继发性分泌增加, 骨钙降低, 促进骨质疏松的发生。

1.2.3 1, 25-二羟维生素 D₃ (1, 25-dihydroxy-cholecalciferol)。维生素 D₃ 主要是以 1, 25(OH)₂D₃ 形式体现其活性, 是体内一种重要的钙调节激素, 主要靶器官是小肠、骨和肾, 其细胞内存在 1, 25(OH)₂D₃ 受体(VDR)。维生素 D₃ 除从食物摄取外主要来源是皮肤合成, 即 7-脱氢胆固醇, 经紫外线照射转化为维生素 D₃; 经血液中维生素结合蛋白运转, 在肝脏被羟化酶催化, 在还原型辅酶 II (NADH) 和氧参与下转化为 25(OH)D₃, 在肾脏 25(OH)D₃ 经 1 α 羟化酶催化作用而羟化为 1, 25(OH)₂D₃。1, 25(OH)₂D₃ 发挥生理效应主要方式是通过受体介导的基因作用和受体介导的非基因方式。1, 25(OH)₂D₃ 经血流转运至小肠粘膜细胞的胞浆内, 与特异性受体结合成复合物进入细胞核, 激活某些特异基因, 促使其 mRNA 增多, 在胞浆中形成多核蛋白体, 进而翻

译成为对钙有高度亲合力的钙结合蛋白, 促进钙的吸收, 使血钙上升; 对骨增加破骨细胞的活性和数量, 促进骨吸收, 使骨钙游离入血, 再通过提高血钙与骨中柠檬酸螯和成复合物, 利于骨钙化和新骨生成。缺乏 VD 的佝偻病和软骨病, 还有各种原因造成的肾实质性破坏和病变, 如慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、多囊肾等, 导致慢性肾功能衰竭, 引起慢性肾性骨病; 因肾功能不足使 1, 25(OH)₂D₃ 生成不足造成钙、磷吸收障碍, 低血钙可引起继发性甲旁亢, PTH 分泌上升, 破骨细胞活动增加, 有时表现为骨质疏松或骨硬化。老年妇女发生骨质疏松症维生素缺乏(Hypovitaminosis D), 骨转换加快, 若血清 25-羟维生素 D 减少(25-hydroxycholecalciferol)低于 12 ng/ml, 易发生腕部骨折^[5]。

2 与骨形成有关的生化指标

骨形成指标是反应成骨细胞直接或间接产物, 表示成骨细胞功能和活跃程度, 测定的样本几乎都是血清。

2.1 血清总碱磷酶和骨碱磷酶 (Alkaline phosphatase, ALP)^[6]

血清总 ALP 和骨 ALP 是最常用于评价骨形成和骨转化的指标。ALP 是最早发现并用于临床诊断的几种酶之一, 1923 年就有报告指出骨质中含有较多的 ALP, 并与骨生长有关, 1933 年 Roberts 用该酶诊断畸形性骨炎 Pagets 病。由于分离技术不断发展, 将各脏器组织提取液先后测定, 把 ALP 分为肝、骨、肠、肾、胎盘、胆汁等同工酶。与骨代谢有关的骨 ALP 主要由成骨细胞所分泌, 占总 ALP 的 50%, 其半衰期为 1 ~ 2 d, 最不耐热, 56℃ 25 min 就全部失活。测定方法常用热失活琼脂糖凝胶和聚丙烯酰胺凝胶电泳, 目前已成功获得单克隆抗体来识别 ALP, 进口 ELISA (enzyme-linked immunosorbent) 试剂盒, 健康成人骨碱磷酶为 (11.8 ± 4.3) μ g/L (n = 478)。骨 ALP 增高常见于佝偻病、软骨病、甲亢、甲旁亢、骨转移癌、急性畸形性骨炎等, 骨折和高转换率骨质疏松患者也有一定程度改变。用总 ALP 观察骨代谢情况必须排除肝疾患。在制作骨质疏松模型上, 目前多采用去势大鼠, Davey 等^[7]证实大鼠去势 29 周后 ALP mRNA 水平明显增加。

2.2 血清骨钙素 (Osteocalcin 或 Bone Gla Protein, OC 或 BGP)

BGP 亦称为 γ -羧基谷氨酸蛋白 (γ -carboxyglutamic acid-containing protein)。完整的 BGP

是由 49 个氨基酸组成,含有 3 个依赖于维生素 K 的 γ 羧基谷氨酸,以 9.0 KD 高分子形式占 80%,以 5.8 KD 的低分子量形式占 20%,高分子的 BGP 可能为低分子的 BGP 的前体,人完整的 BGP 可以用胰蛋白酶水解成三个片段,即 N 末端(1~19 氨基酸),中段(20~43)和 C 末端(44~49)。

骨钙素由成骨细胞合成,生成后部分进入骨基质与其结合,部分释放入血在血中半衰期很短,约 4~5 min,主要由肾脏排泄。大量研究表明血循环中的 BGP 浓度反映骨形成速率^[8],骨钙素能抑制异常的羟磷灰石结晶形成,抑制生长软骨矿化的速度,其生理作用受维生素 K 是否缺乏的影响,如维生素 K 缺乏 BGP 合成受阻,BGP 降低。1,25(OH)₂D₃ 有促进成骨细胞合成和分泌 BGP 作用。测定方法有双位点免疫放射法(immunoradiometric assay, IRMA)、放射免疫法(radiimmunoassay, RIA)和酶联免疫法(ELISA),国内薛言等^[2]测定 BGP 峰值在年龄 10 岁左右,血清 BGP 水平随年龄增长有下降趋势,但女性在绝经后 10 年(51~60 岁)开始增加。有学者认为,完整骨钙素反映骨形成,骨钙素片段反映骨吸收,这些都有待于进一步探讨。血清骨钙素增高见于儿童生长期、慢性肾功能不全、甲亢、甲旁亢、畸形性骨炎、骨折、高转换率的骨质疏松患者等,也有研究显示尿骨钙素可以反映骨吸收^[9]。BGP 降低见于长期使用糖皮质激素治疗、肝病、甲低、甲旁低患者及孕妇。

2.3 血清 I 型前胶原羧基端前肽(Carboxyterminal Propeptide of type I procollagen, PICP)和血清 I 型前胶原氨基端前肽(Aminoterminal Propeptide of type I procollagen, PINP)^[10]

I 型胶原是骨组织中特有的胶原,前胶原在成骨细胞合成,其氨基端和羧基端向前延伸成较大的蛋白分子,如 I 型胶原的前体-羧基前肽,其未还原组分分子量为 100 KD,还原组分分子量为 30 KD。PICP 的代谢:血中的 PICP 通常来源于骨,其分子量太大,不能通过肾脏滤过,PICP 利用载甘露糖的蛋白作为受体,通过肝脏上皮细胞清除 PICP,严重肝功能损害的患者血中 PICP 的浓度上升,在血中的半衰期为 6~8 min。糖皮质激素抑制胶原合成使血中 PICP 的浓度降低,长期使用糖皮质激素治疗的患者有骨质疏松的危险性。PTH 抑制成骨细胞合成 I 型胶原,用 PTH 灌注后 16 h 发现血中的 PICP 下降,因此 PICP 可作为对骨代谢有无影响的指标。在一些代谢性骨病中,血中 PICP 与骨形成的速率之间有一

定的相关性。在具有高或低转换骨病和骨质疏松中,发现总钙和与血清 PICP 有一定相关性,但在骨软化症的患者没有发现这种相关性。

测定方法有 RIA 和 ELISA,国内实际应用较少。血清 PICP 水平婴幼儿较高,4 岁左右迅速下降,直到青春期后期保持在两倍于成人的水平,这段时间 PICP 浓度与生长速率密切相关;血清 PICP 有昼夜差异,清晨低。血清中 PICP 的水平是反映成骨细胞活性及 I 型胶原合成速率的特异指标,但要排除肝疾患。

3 与骨吸收有关的生化指标^[11-13]

3.1 抗酒石酸盐酸性磷酸酶(Tartrate Resistant Acid Phosphatase, TRACP)

酸性磷酸酶主要存在于骨、前列腺、溶酶体、红细胞、血小板和脾脏中。TRACP 主要由破骨细胞释放,分子量为 34 KD,最适 pH 值为 4.9~6.0,是血清磷酸酶 6 种同工酶的一种。在电泳第 5 条泳带能抵抗酒石酸的抑制,因而称为抗酒石酸盐酸性磷酸酶,可分为有活性 5b TRACP 和无活性 5a TRACP。测定方法有酶动力学及电泳法,在测定总酸性磷酸酶时加入酒石酸钠抑制前列腺酸磷酸酶,以 4-硝基苯磷酸钠盐作为底物测定 TRACP 活性,人血浆参考值为 3.1~5.4 (U/L),国内有报告(9.68±5.65) U/L;TRACP 增高见于原发性甲旁亢、慢性肾功能不全等引起的继发性骨代谢紊乱、畸形性骨炎、骨转移癌及高转化率的骨质疏松患者,减少见于甲状腺机能低下。测定血清 TRACP 能预测妇女骨量减少速率^[14]。

国内有用进口 ELISA 试剂盒(芬兰 SBA Medipolis Center),测定血清 5bTRACP 结果≥65 岁男性,5bTRACP 为 4.66±1.50 (U/L),OPO 5.69±1.86 (U/L);≥50 岁女性,5bTRACP (4.81±1.54) U/L, OPO (5.24±1.65) U/L。骨质疏松患者明显高于同年龄组,两者之间存在显著性差异,故认为 5bTRACP 是一种反映骨吸收的特异性指标^[15,16]。

3.2 尿羟脯氨酸(Hydroxypoline, HOP)及尿羟赖氨酸糖甙(Hydroxyllysine glycoside, HOLG)

胶原含有其他蛋白质没有的羟脯氨酸和羟赖氨酸,羟脯氨酸和羟赖氨酸残基与 α 肽链的甘氨酸结合,在骨与软骨组织中羟赖氨酸还结合成半乳糖葡萄糖苷。胶原蛋白中含有约 13.4% 羟脯氨酸,羟赖氨酸比羟脯氨酸含量少,胶原分解后形成的寡肽或游离氨基酸中都含有胶原特有的羟脯氨酸和羟赖氨酸,其中一部分随尿排除体外。尿中的 HOP 50% 来

自骨,也有来自皮肤等,尿中排出的 HOP 基本上能反映出骨吸收和骨转换程度,也有学者认为尿中的 HOLG 可能比 HOP 更灵敏。目前临床上常采用氯胺 T 氧化法测定 HOP,试剂易得、便宜,但操作较复杂,特异性不高,易受食物中胶原量的影响。青年高于成年,报告以 24 h 尿含量,1~14 岁 20~80 mg/24 h,成人 15~43 mg/24 h 或取清晨空腹第二次尿以肌酐比值报告,成人 (16.6 ± 6.6) mg/gCr ($n = 148$)。尿中 HOP 增高见于骨吸收增高患者。

3.3 I 型胶原交联羧基末端肽 (CTX)、I 型胶原交联氨基末端肽 (NTX)、吡啶啉 (PYD)、脱氧吡啶啉 (DPD)^[17,18]

I 型胶原交联羧基末端肽 (Type I Collagen Cross-linked C-telopeptide, ICTP 或 CTX), I 型胶原占有机骨基质 90% 以上,主要在骨中合成,骨骼更新期间 I 型胶原被降解,短肽片段排泄在尿中,测定这些物质变化即可了解骨吸收情况。

I 型胶原交联氨基末端肽 (Type I Collagen Cross-linked N-telopeptide, INTP 或 NTX) 也是测定 I 型胶原降解后产生的短肽片段 N 末端肽,是骨降解后尿中出现的一种稳定最终产物,对 I 型胶原有特异性,有美国 Ostemark NTX 酶免试剂盒,测定正常参考范围为 5~65 nMBCE/mMCr, BCE (bone collagen equivalent) 表示骨胶原同等物。NTX 可作为绝经后妇女是否有骨丢失危险的指标,当 NTX > 38 nMBCE/mMCr, 1 年后脊柱发生骨丢失的危险性增加 2.5 倍,而 NTX > 67 时其危险性增加 17.3 倍。

吡啶啉 (Pyridinoline, PYD)、脱氧吡啶啉 (Deoxypyridinoline, DPD), PYD 是骨内 I 型胶原的重要组成部分,在骨胶原合成过程中 PYD 参与胶原分子间的交叉连接 (Crosslink), 使分子间形成稳定的共价交联,骨骼更新期间骨溶解,骨胶原分子蛋白水解,此时可释放出这些胶原连接键, PYD 即以游离状态进入血液,并以原形直接从肾脏排出,测定 PYD 或 DPD 都可了解骨吸收情况;测定试剂用美国 Metra Biosystems 公司生产的 ELISA 试剂盒。PYD 参考值,男性 8~24 nmol/mmolCr、绝经前女性 10~28 nmol/mmolCr; DPD 参考值,男性 25~55 岁 2.3~5.4 nmol/mmolCr, 女性 25~44 岁 3.0~7.4 nmol/mmolCr。

3.4 合理应用骨代谢生化指标

以上这些反映骨吸收指标比测定尿羟脯氨酸更特异、更灵敏,且不受饮食的影响^[19]。关于测定结果不同时间留取标本、不同人员操作、不同实验室、都存在着差异,应在同一条件下多次测定,才能正确

反映骨代谢情况。

了解患者骨代谢变化情况,要根据患者的年龄、营养状态、临床体征(是否有骨疼痛、体态改变、骨折的发生),还要进行骨密度 (BMD) 测定,骨计量学检查和骨代谢生化指标的测定。骨密度是反映当前骨代谢情况的结果,了解骨量,是诊断骨质疏松症的可靠标准,对预测发生骨折的危险性有很重要意义,但动态观察需要较长的一段时间至少也要半年,还要具备昂贵的双能 X 线吸收仪 (Dual-energy X ray absorptiometry, DXA)。骨计量学检查对患者有创伤,主要是观察骨的显微结构等,测量也需要间隔一定的时间,因此临床上不常用。骨代谢生化指标可全面反映骨胶原的合成与分解,骨矿化,成骨细胞和破骨细胞活跃程度,亦即是骨形成与骨吸收情况,反映骨转化速率,是反映骨代谢一瞬间情况,具有变化早、变化程度大的特点,可预测以后骨转化趋势和骨密度变化。骨代谢生化指标可用于:①有助于原发性与继发性骨质疏松的鉴别诊断,原发性骨质疏松症因增龄引起,血清 Ca、P、ALP 一般常在正常范围内,而因某些疾病,如肝、肾疾病,甲旁亢,骨肿瘤等引起的继发性骨质疏松血清 Ca、P、ALP 常有 1~3 项异常,ALP 增高比较常见,高血钙见于甲旁亢、多发性骨髓瘤、转移瘤和骨吸收增高,低钙血症见于甲旁低下、佝偻病、软骨病、肾病、骨吸收与骨形成降低,高磷血症见于甲旁低、VD 中毒、肾功能不全,低磷血症见于甲旁亢、佝偻病和软骨病等。②有助原发性骨质疏松分型,根据骨量的减少骨密度低于骨峰值 2.5 SD,生化指标改变随年龄变化而变化,性激素和 VD 代谢产物水平下降,肠钙吸收减少,血清钙、磷、碱磷酶在正常范围;I 型以女性为主,与绝经有关,年龄 50~70 岁,骨折部位多在椎体和桡骨远端,生化指标表现为骨形成与骨吸收均增加的高转换型;II 型常为男性,年龄 70 岁以上,骨折部位常在椎体和髌部,生化指标常在正常范围或降低的低转换型。③对骨质疏松的治疗和预防有意义,骨代谢指标的变化是评估某些药物疗效的手段,对治疗药物的筛选,剂量大小的改变提供依据,及时修改治疗方案使患者骨丢失率降到最小;另有报道,在临床出现骨质疏松症状之前,很早就有骨吸收存在,用生化指标进行监测,提前预防可延缓骨质疏松的发生。④可评估骨的质量,是预测骨质疏松症患者发生骨折风险的有效手段,骨吸收指标升高,骨折风险增加,骨吸收指标超过正常绝经前女性平均值 ± 1.96 标准差,既标准值上限,预测将来骨折风险高,如有

报告超过尿上线值,CTX 301.4 $\mu\text{g}/\text{mmolCr}$,NTX 54.3 nmol BCE/nmolCr,DPD 7.6 nmol/nmolCr 要应用强有力的抑制骨吸收药物治疗,治疗初期骨吸收降低,能反映长期骨折风险小降低骨折的发生率^[20]。

目前,骨代谢生化指标测定在骨质疏松防治上已广泛被应用^[21,22]。在日本一些骨代谢指标,如 DPD、NTX 等已被医疗保险所采纳 在我国因某些条件所限,常用于基础和临床研究。随着科技的不断进步,将会开发出更灵敏、特异,高质量的国产试剂盒和检测仪器,把我国防治骨质疏松工作推向新的阶段。

【 参 考 文 献 】

- [1] 王迪浔,主编.钙、磷代谢及紊乱.病理生理学.北京:人民卫生出版社,1996.240-250.
- [2] 薛言.骨质疏松症的生化诊断.中国骨质疏松杂志,1995,1:58-62.
- [3] Drinka PJ. The importance of parathyroid hormone and vitamin D status in the treatment of osteoporosis and renal insufficiency. J Am Med Dir Assoc,2004,5:382-386.
- [4] Gur A,Colpan L, Cevik R, et al. Comparison of zinc excretion and biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate and calcitonin on bone in postmenopausal osteoporosis. Clin Biochem, 2005,38:66-72.
- [5] Nuti R, Martini G, Valenti R, et al. Vitamin D status and bone turnover in women with a cute hip fracture. Clin Orthop Relat Res, 2004,422:208-213.
- [6] Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77:1046-1053.
- [7] Davey RA, Morris HA. Effects of dihydrotestosterone on osteoblast gene expression in osteopenic ovariectomized rats. Endocr Res, 2004,30:361-368.
- [8] Ivaska KK, Kakonen SM, Gerdhem P, et al. Urinary Osteocalcin as a Marker of Bone Metabolism. Clin Chem, 2005,51:618-628.
- [9] Akesson K, Kakonen SM, Josefsson PO, et al. Fracture-induced changes in bone turnover: a potential confounder in the use of biochemical markers in osteoporosis. J Bone Miner Metab, 2005,23:30-35.
- [10] Scariano JK, Garry PJ, Montoya GD, et al. Diagnostic efficacy of serum cross-linked N-telopeptide (NTx) and aminoterminal procollagen extension propeptide (PINP) measurements for identifying elderly women with decreased bone mineral density. Scand J Clin Lab Invest, 2002,62:237-243.
- [11] Deimas PD. Biochemical markers of bone turnover. J Bone Miner Res, 1993, 8 (Suppl2):S549-S555.
- [12] Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation product in urine evaluated. Clin Chem, 1994, 40:2022-2028.
- [13] Garnero P, Gineyts E, Delmas PD. Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. J Clin Endocrinol Metab, 1994,79:780-785.
- [14] Rico H, Arribas I, Villa LF, et al. Can a determination of tartrate-resistant acid phosphatase predict postmenopausal loss of bone mass? Eur J Clin Invest, 2002,32:274-278.
- [15] 向青,苏楠,刘忠厚,等.第二代骨吸收生化标志物——血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 的临床研究.中国骨质疏松杂志,2002,8:331-332.
- [16] Halleen JM, Alatalo SL, Jankila AJ, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption. Clin Chem, 2001,47:597-600.
- [17] Okabe R, Inaba M, Nakatsuka K, et al. Significance of serum CrossLaps as a predictor of changes in bone mineral density during estrogen replacement therapy: comparison with serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen and urinary deoxypyridinoline. J Bone Miner Metab, 2004,22:127-131.
- [18] Grados F, Brazier M, Kamel S, et al. Prediction of bone mass density variation by bone remodeling markers in postmenopausal Women with Vitamin D insufficiency treated with calcium and Vitamin D supplementation. J Clin Endocrinol Metab, 2003,88:5175-5179.
- [19] Lipton A, Demers L, Daniloff Y, et al. Increased urinary excretion of Pyridinium cross-links in cancer patients. Clin Chem, 1993,39:614-618.
- [20] 周丽珍,向青,刘忠厚.合理使用骨质疏松症诊疗的骨代谢标志物指南.中国骨质疏松杂志,2004,10:397-404.
- [21] 谈志龙,白人晓,邢国胜,等.老年人髋部骨折骨代谢生化指标测定.中华创伤杂志,2001,17:350-352.
- [22] Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. Bone, 2004,34:599-604.

(收稿日期:2005-10-26)