·综述·

骨转换指标和骨密度监测治疗骨质疏松及其与骨折的关系

伍西羽 伍贤平 廖二元

摘要：骨转换指标和骨密度(BMD)对监测治疗骨质疏松及预测骨折的风险具有重要的临床意义。本文扼要综述了骨转换指标和BMD在治疗骨质疏松中的监测频率和最小显著变化(LSC)，以及两者与骨折风险的关系，它对于指导临床监测治疗骨质疏松具有重要价值。

关键词：骨转换指标；骨密度；骨质疏松；骨折风险；监测治疗

Bone turnover markers and bone mineral density monitoring therapy osteoporosis and their relationship with fracture

WU Xiyu, WU Xianping, LIAO Eryuan. Institute of Metabolism and Endocrinology, The Second Xiang-Ya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Abstract: Bone turnover markers and bone mineral density (BMD) are important for monitoring therapy of osteoporosis and predicting risk of fracture in clinic. This article summarized compendiously the monitoring frequency and least significant change (LSC) of bone turnover markers and BMD in therapy osteoporosis, and the relationship between them and risk in fracture. It shows instructive value of monitoring therapy of osteoporosis in clinic.

Key words: Bone turnover marker; Bone mineral density; Osteoporosis; Fracture risk; Monitoring therapy

众所周知，测量骨密度(BMD)虽然可以诊断骨质疏松(OP)，但它不能及时反映受试者正在发生的骨代谢状况，与测量BMD相反，骨转换指标虽然不能诊断OP，但它可以及时反映受试个体正在发生的骨转换速率。临床上治疗OP或相关药物的疗效评价，都是基于观察骨转换指标和BMD的变化。因此，骨转换指标和BMD对监测治疗OP及预测骨折风险均具有重要的临床意义。本文对治疗OP的有关监测指标及其与骨折风险的关系作扼要综述。

1 监测指标

1.1 骨转换指标

骨组织虽然是一种惰性器官，在通常的情况下，每年的变化率只有1%～3%，但与其密切相关的破骨细胞和成骨细胞的代谢速度同其他组织细胞相似。破骨细胞不断吸收旧骨，成骨细胞不断形成新骨，在此循环过程中对骨组织进行不断重建。当骨重建失去平衡时，骨吸收大于骨形成，导致骨质流失。骨形成指标反映成骨细胞的活性，骨吸收指标反映破骨细胞的活性。反映成骨细胞活性的特异性指标主要包括：血清中的总碱性磷酸酶(ALP)、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、骨钙素(OC，骨钙素有羧化骨钙素、完整骨钙素和骨钙素的N-末端中间片段3种形式)、Ⅰ型前胶原N-端肽和C-端肽(PINP和PICP)、骨连蛋白(ON)、骨蛋白聚糖(BPG)、基质γ-羧基谷氨酸蛋白(MGP)、α2-HS糖蛋白(α2-HS glycoprotein)和骨特异性磷蛋白(BSPP)等。反映破骨细胞活性的特异性指标主要有：Ⅰ型胶原N-末端交联顶端肽(NTx)、Ⅰ型胶原C-末端交联顶端肽(CTx)、骨涎蛋白(BSP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、吡啶酚(Pyd)、脱氧吡啶酚(Dpd)、Ⅰ型胶原α1链螺旋区肽620-633(α1(Ⅰ)$P_{620-633}$)，半乳糖羟赖氨酸(Gal-Hyl)和葡萄糖-半乳糖羟赖氨酸(Glc-Gal-Hyl)等。

1.2 骨密度

骨密度(BMD)等于骨矿含量(BMC)比骨骼的投射面积或体积。我们通常所称的骨密度是指面积骨密度(aBMD)。BMC除以被测量骨骼的体积称为体

作者单位：410011 长沙，中南大学湘雅二医院内分泌科，中南大学代谢内分泌研究所

通讯作者：廖二元，Email：eyliao1207@21cn.com

积 BMD (vBMD)。北美绝经学会(NAMS)提出,髋部(也称股骨近端)总体骨骼区域是测量 BMD 的合适部位,特别是对于年龄≥60 岁的女性,腰椎 BMD 的测量结果可能不可靠[1],是因为老年人常伴有腰椎骨质增生和椎体压缩性骨折等,导致 BMD 测量结果假性增高。NAMS 建议,测量腰椎 BMD 对确定骨丢失可能有帮助,主要是对绝经早期妇女,因为,此类人群腰椎骨丢失速度往往比髋部骨丢失速度快。美国临床内分泌学会(AACE)的指南建议,同时测量腰椎和近端股骨的 BMD[2]。2002 年,国际临床骨密度测量学会(ISCD)推荐选择后前位(PA)腰椎或髋部总体作为测量 BMD 的部位[3]。上述三个组织达成共识,如果测量腕部或踝部等肢体骨骼部位,则有助于估计骨折风险,但不能用于诊断骨质疏松[1-3]。所有指南一致认为,双能 X 线吸收法(DXA)骨密度仪是临床治疗期间监测 BMD 的最佳仪器,同样也适用于诊断骨质疏松[1-4]。其他设备或技术,如定量超声仪(QUS),放射线照片吸收测量,或单能 X 线吸收法(SXA),因为只能测量肢体骨骼部位,如腕部、踝部和手掌骨的 BMD 而未被推荐。

2 监测频率和最小显著变化

2.1 监测频率

作为监测疗效的手段,测量骨转换指标的频率常常大于测量 BMD,因为骨转换指标出现明显变化远远早于 BMD。在临床研究中,治疗开始 3~6 个月内,骨转换标志物即可降到最低水平。但必须注意到,测量骨转换标志物的方法,其测量精密度比 DXA 测量 BMD 的精密度低。监测这些指标的变化,对于观察最初几年的治疗疗效特别重要,一旦确定一种特定的治疗方法是有效的,随后只要患者保持依从性,疗效就会继续维持。因此,可以适当减少长期反复监测的频率(次数)。对于监测 BMD 的频率,各种治疗指南不尽相同。国际临床骨密度测量学会(ISCD)建议,监测 BMD,1 年最好不要超过 1 次[5,6],并认为,一旦观察到治疗有效,应延长两次监测之间的间隔时间。同样,美国临床内分泌学会(AACE)建议,接受骨质疏松治疗的绝经后妇女,每年测量 1 次 BMD,直至 BMD 维持稳定,之后每 2 年测量 1 次即可[2]。北美绝经学会(NAMS)认为,最初的 1 次监测时间不应超过 2 年[1]。

2.2 最小显著变化

最小显著变化(LSC)或称有实际意义的最小变化,是指被测指标出现真正的生物学改变,而且,这种改变一定大于测量方法的精密度误差,并能够被观测到。LSC 也被称为临界值差异(critical difference)[7]和参考变化值(reference change value;RCV)[8]。$LSC = 1.96\sqrt{2}\sqrt{(iCV2 + intra\ aCV)} = 2.77\sqrt{(iCV2 + intra\ aCV)}$。式中 iCV 为各个体批内变异系数(*CV*)的平均值,intra aCV 为批内分析 *CV*。Fink 等[9]分别对 9 例绝经前妇女的每个指标在同一批试验内重复测量 4 次,先分别计算每例受试者 4 次重复测量的 *CV*,再求得 9 例受试者的平均 CV 作为 iCV,iCV 反映各个体的平均测量变异程度。intra aCV 是在一个分析批次内同时测量 40 份样品,每份样品重复两次测量,然后求得平均 CV 作为 intra aCV,即批内分析 CV。LSC 是监测和判定治疗是否真实有效的重要参数,不同研究者报告的骨转换指标的 LSC 见表 1[7-11],骨密度的 LSC 见表 2[8,11-13]。如文献[9]报告 OC 的 LSC 为 20.4%和尿 NTx 的 LSC 为 66.8%,文献[8]报告尿 NTx 的 LSC 为 27.8%,这些数据提示不同指标或不同实验室之间的 LSC 存在较大差异。与骨转换指标比较,BMD 的 LSC 要小得多(见表 2),但不同骨骼部位之间或不同实验室之间也存在明显的差异。总之,在消除人为因素影响的前提下,各指标的 LSC 与测量方法的精密度和生物学变异性密切相关,测量方法的精密度好或/和指标的生物学变异性小,LSC 就小,反之则大。

3 骨转换指标与骨折的关系

在正常生理条件下的骨骼生长发育阶段,骨转换增加则骨骼的体积和骨量增加,在患某些疾病或衰老时,骨转换增加可能引起骨丢失增加,并导致骨组织微结构破坏。因此,骨转换增加被认为是骨质疏松性骨折的一个潜在危险因素[14-16]。骨转换标志物水平虽然反映了骨重建的动态变化,但没有提供与 BMD 水平相关的信息。在疾病或衰老期,如果被监测者的骨转换指标持续增加,预示其存在患骨质疏松的可能性,骨质疏松可直接预测骨折风险,骨转换指标则可间接预测骨折风险。因此,仅凭骨转换标志物的变化则不能诊断骨质疏松症,也不能代替 BMD 的测量。Garnero 等[17]证实,骨吸收标志物尿 CTx 和 Dpd 水平增加的老年女性,髋部骨折风险增加与 BMD 无关。在一组随机抽样并按年龄分层的 351 例女性中,也观测到骨转换标志物、年龄和骨折风险之间的这种关系[14]。绝经妇女的骨转换标志物水平与年龄呈正相关,年龄 > 50 岁的绝经后妇女,其骨转换水平增加的发生率,有 9%~42%的人

取决于所测量的指标种类。在这些人群中,骨质疏松和骨质疏松性骨折的发生与高骨转换存在密切联系。Meta-分析结果显示,骨转换指标增加对骨折风险有显著影响。Wasnich 等[18] 和 Cummings 等[19] 的 Meta-分析结果提示,与安慰剂组比较,治疗组的 BMD 虽未增加,但腰椎骨折风险有小幅度下降,这说明抗吸收药物治疗后降低了骨转换的水平,在腰椎骨折风险下降中是一个独立因素。Hochberg 研究小组[20] 的 Meta-分析结果显示,非腰椎骨折风险的下降也与骨转换水平降低存在重要联系。骨转换指标的大幅度下降,预示了非腰椎骨折风险的大幅度降低。按照 Hochberg 等的模型估算,与安慰剂组比较,骨吸收标志物降低 70% 或骨形成标志物降低 50%,使非腰椎骨折风险分别下降 40% 和 44%[20]。Gerdhem 等[21] 研究发现,178 名患骨折的老年女性的骨转换标志物血清 TRACP 5 b、尿 OC 和血清 CTx 水平增加,并揭示血清 TRACP 5 b、尿 OC 和血清 CTx 能预测骨折风险,尤其是预测椎体骨折,它们的机会比率(OR)分别为 2.28、2.75 和 2.71(均 $P < 0.05$)。这一研究结果提示,骨转换速率的增加可能是导致骨折的重要决定因素。抗吸收药物治疗后,骨转换水平的降低使骨折风险下降。抗吸收药物治疗的研究表明,经过 1 年的相关治疗,椎体骨折风险降低。这种现象出现在治疗早期,并不仅仅是 BMD 增加所致[22,23]。在绝经后妇女服用第 3 代双膦酸盐类药物利塞膦酸钠试验中,经过 1 年的治疗,61% ~ 65% 的受试者椎体骨折发生率下降,但此时的 BMD 并没有明显变化[22,23]。结合 Wasnich 等[18] 和 Cummings 等[19] 的 Meta-分析结果,发现与安慰剂组比较,BMD 未增加时,受试者的腰椎骨折风险已下降,推测高骨转换可能对骨的结构带来不利影响,治疗早期腰椎的骨折风险就表现下降可能与骨转换水平降低有关。在临床研究中,治疗开始 3 ~ 6 个月内,骨转换标志物即下降到最低水平。但是,关于骨转换标志物预测骨折风险的正式指南尚未颁布,骨转换标志物的种类及其截断值也难以确定。

表 1 不同文献报告的女性骨转换指标的最小显著变化(LSC)

指标	最小显著变化(%;范围)				
	文献[9]	文献[7]	文献[10]	文献[11]	文献[8]
BAP	25.3 (5.5 ~ 44.6)	23.0 (20 ~ 26)	23.1	—	—
OC	20.4 (5.5 ~ 46.2)	36.0 (18 ~ 76)	—	—	—
TRACP	—	—	—	26.6	—
sNTx	—	—	14.2	—	—
sCTx	57.4 (24.9 ~ 97.0)	—	—	—	—
uCTx/Cr	51.8 (30.5 ~ 76.0)	—	51.1	—	—
uNTx/Cr	66.8 (30.5 ~ 84.0)	62.0 (43 ~ 92)	35.0	55.1	27.8
ufDpd/Cr	43.0 (24.9 ~ 54.5)	36.0 (26 ~ 54)	—	—	—
utDpd/Cr	44.8 (16.6 ~ 66.6)	74.0 (34 ~ 174)	29.6	—	30.2
PICP	42.5 (16.6 ~ 54.5)	25.0 (24 ~ 26)	—	—	—
PINP	38.3 (13.9 ~ 58.2)	21.0 (–)	—	32.4	—

注:BAP:骨特异性碱性磷酸酶;OC:骨钙素;TRACP:抗酒石酸酸性磷酸酶;sNTx:血清Ⅰ型胶原 N-末端肽;sCTx:血清Ⅰ型胶原 C-末端肽;uCTx:尿Ⅰ型胶原 C-末端肽;uNTx:尿Ⅰ型胶原 N-末端肽;ufDpd:尿游离脱氧吡啶酚;utDpd:尿总体脱氧吡啶酚;Cr:肌酐;PICP:Ⅰ型前胶原 C-末端肽;PINP:Ⅰ型前胶原 N-末端肽

表 2 不同文献报告的女性 BMD 的最小显著变化(LSC)

骨骼部位	最小显著变化(%)			
	文献[11]	文献[8]	文献[12]	文献[13]
腰椎 BMD	6.7	2.55	5.60	3.4 ~ 5.2
股骨颈 BMD	7.7	3.34	—	—
大转子 BMD	8.2	—	—	—
髋部总体 BMD	—	—	3.56	2.2 ~ 3.5

绝经前骨转换标志物的水平已日益受到重视,因为绝经前骨代谢稳定期的骨转换指标被作为参考值(见表 3[24-28])。1999 年,Miller 等[5] 制定了标志物在临床实践中使用的初步指南,但这些指南并未得到主要医疗学会的认可。Miller 等[5] 提出,根据使用标志物的种类,真实有效的治疗是各种标志物的水平比基线下降 20% ~ 50%。如果基线水平未知,则绝经前标志物水平(即参考值)可用于判断疗效。不同实验室报告的女性绝经前各种骨转换指标参考值见表 3[24-28]。各指标的参考值及其范围可能因种族不同或实验室和检测方法的类型不同而变化。

美国国家骨质疏松基金会(NOF)、北美绝经学会和美国临床内分泌学会确定的指南认为,骨转换标志物可以为评估骨折风险、疗效观察及诊断高骨转换疾病提供更多有价值的信息[1,2,6],但是,仍缺乏关于应用骨转换标志物处理个体化患者的指南。

表 3 不同种族的女性绝经前各种骨转换指标的参考值

指标名称	各种族女性的参考值		
	日本女性[24]	中国女性[25-27]	白人女性[28]
BAP(μg/L)	9.1 ± 4.0[a]	—	8.5 (14.3)[c]
BAP(U/L)	—	16.0 ± 5.2[a]	18.3 (29.6)[c]
OC(ng/ml)	5.0 ± 1.4[b]	5.4 ± 3.5[a]	—
uPyd(nM/mM Cr)	17.0 ± 1.3[b]	—	—
ufDpd(nM/mM Cr)	4.9 ± 1.3[b]	—	5.0 (7.4)[c]
utDpd(nM/mM Cr)	8.0 ± 1.4[b]	—	—
uCTx(μg/mM Cr)	154.7 ± 1.8[b]	13.5 ± 10.1[a*]	220 (476)[c]
sCTx(nM/L)	—	2.9 ± 1.4[a]	—
uNTx(nM BCE/mM Cr)	—	—	35 (65)[c]
sNTx (nM BCE/mM Cr)	—	13.6 ± 5.0[a]	—

注:uPyd:尿吡啶酚;BCE:骨胶原类似物;其他指标的中文名称见表 1

[a] 算术平均值 ± 标准差;[b] 几何平均值 ± 标准差;[c] 平均值或中位数(上限)

[*] uCTx 的单位为 nM BCE/mM Cr

4 骨密度与骨折的关系

大量研究证明,BMD 下降与骨折风险的增加,两者之间存在指数关系[29]。但从抗吸收治疗研究中观测到的骨折风险下降,远大于与之相应的骨密度的增加[30]。而且,在各种抗吸收治疗研究中,发现骨折风险的降低与骨密度的增加不相称,多种临床研究,部分解释了这种现象,但仍缺乏全面的和合理的解释。尽管有研究证实骨密度变化与骨折风险下降的关系有统计学意义,但这种关系的准确度还存在争议。Wasnich 等[18]在对 13 种不同的抗吸收药物治疗试验的 Meta-分析中发现,腰椎和髋部骨密度增加与腰椎骨折风险下降具有统计学意义。与安慰剂对照组比较,治疗组的 BMD 增加较多(8%)与腰椎骨折风险降低较大(54%)有关。但即使骨密度没有增加的患者,其骨折风险仍有小幅度下降。分析还显示,大部分患者骨折风险降低与骨密度增加有关。Cummings 等[19]对 12 种不同抗吸收药物治疗试验采用了 Meta-分析,结果显示与 Wasnich 等[18]的 Meta-分析结果相似,即腰椎骨密度的增加与椎体骨折风险降低显示统计学意义。用阿仑膦酸钠治疗后,腰椎骨密度增加 3.9%,椎体的相对骨折风险(RR)下降 20%,实际骨折风险下降 47%(OR = 0.53,95%CI = 0.41 ~ 0.70)。结果还显示,与安慰剂组比较,患者的腰椎 BMD 即使没有增加,椎体的骨折风险也有不同程度的下降。与 Wasnich 等[18]的分析结果不同,Cummings 等[19]认为,大部分患者的腰椎骨折风险降低不仅仅是 BMD 增加所致。Hochberg 等[20]在 18 种不同的抗吸收药物治疗试验中,采用 Meta-分析评估了髋部 BMD 增加与非腰椎骨折风险降低之间的关系,再一次证明 BMD 的增加和骨折风险的降低也存在显著地统计学意义。BMD 的显著增加可预测到骨折风险的显著降低,与通过 Meta-分析确定的 BMD 增加同腰椎骨折风险降低之间的关系不一致,Hochberg 等[20]研究显示,在髋部 BMD 未明显增加时,非腰椎骨折的风险也没有明显降低。在对个体研究或单一抗吸收药物治疗试验中,也观察到 BMD 增加与骨折风险降低有关。研究者选择 2984 例已服用阿仑膦酸钠的女性为观察对象,结果发现,经过 12 个月或 24 个月治疗后,髋部总体或腰椎骨密度的大幅增加,与实验结束时新发骨折风险大幅度下降存在关联[31]。Watts 等[32]通过分析利塞膦酸钠治疗与北美椎体效能试验、利塞膦酸钠治疗与多国椎体效能试验和髋部干预计划提供的信息,发现了类似现象,即 BMD 增加与腰椎骨折风险下降存在关联。此项研究以 2047 例女性为对象,每日服用 2.5 mg 或 5 mg 利塞膦酸钠,结果显示,与治疗后 BMD 下降的患者比较,BMD 增加的女性患者其腰椎骨折风险大幅降低。但仍不能充分证明,是因为治疗后 BMD 的显著增加而导致了腰椎骨折风险的明显降低。通过治疗仅维持稳定的骨密度,也有利于降低骨折风险。在骨折干预研究中,依从的受试者(服用研究药物 ≥ 70%,阿仑膦酸钠持续 3 ~ 4 年),其腰椎 BMD 下降 0% ~ 4%,与安慰剂组比较,依从的受试者椎体骨折风险降低 60%[33]。被干预的研究对象 BMD 下降 ≤ 3%,一般认为其 BMD 无实际变化。而 BMD 丢失 ≥ 4% 的受试者,及髋部和腰椎 BMD 均有丢失的受试者,被认为未获得阿仑膦酸钠治疗的预期效果[33]。资料还提示,在治疗 1 ~ 2 年后,BMD 仍能保持稳定的依从患者能获得理想疗效。通过抗吸收药物治疗后,有关 BMD 增加引起腰椎骨折风险降低的确切百分数仍存在争议。Watts 等[32]发现,经利塞膦酸钠治疗后,BMD 增加与骨折风险下降的关系显示,只有 18% 的受试者的骨折风险降低与 BMD 增加有关。在另一研究中,采用相同的统计学方法,分析一组存在微小区别的女性,结果显示有 28% 的受试者腰椎骨折风险降低与 BMD 增加有关。Shih 研究小组[34]采用多种统计学方法,分析骨折干预研究提供的经阿仑膦酸钠治疗的资料[31],揭示通过选择测量 BMD 的骨骼部位,BMD 增加导致的腰椎骨折风险降低百分数变化大约在 < 10% ~ > 80% 范围。这些研究提示,由于抗吸收药物治疗,BMD 增加与骨折风险降低,两者之

间存在重要的统计学关系。但是,这种关系在降低腰椎骨折风险和非腰椎骨折风险方面可能有所不同。即使BMD没有明显增加,仍能预测腰椎骨折风险存在小幅度下降,但此种现象对非腰椎骨折的预测还不明确。有关BMD增加引起骨折风险下降的具体值还存在争议,其结果有赖于采用何种统计学方法。通过Hochberg等[31]的阿仑膦酸钠和Watts等[32]的利塞膦酸钠治疗的结果,明确得出BMD增加比BMD丢失更有利于减少骨质疏松性骨折的发生。

综上所述,骨转换生化指标和骨密度在监测治疗骨质疏松中起着重要作用,其最小显著变化是判定治疗是否有效的界值,并且随测量指标或测量的骨骼部位不同而变化,不同实验室之间也存在较大差异。骨转换生化指标和骨密度的变化与骨折风险密切相关,抗吸收治疗所致的骨转换指标下降和骨密度增加,能有效预测骨折的危险性也下降。

【参考文献】

[1] North American Menopause Society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of the North American Menopause Society. Menopause, 2002, 9:84-101.

[2] Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. Endocr Pract, 2003, 9:544-564.

[3] Lenchi L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? J Clin Densitom, 2002, 5(Suppl): S29-S38.

[4] Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom, 2004, 7:1-6.

[5] Tahtela R, Seppanen J, Laitinen K, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in monitoring bisphosphonate treatment with clodronate: a comparison with urinary N-terminal telopeptide of type I collagen and serum type I procollagen amino-terminal propeptide. Osteoporos Int, 2005, 16:1109-1116.

[6] El Maghraoui AA, Do Santos Zounon A, Jroundi I, et al. Reproducibility of bone mineral density measurements using dual X-ray absorptiometry in daily clinical practice. Osteoporos Int, 2005, 16:1742-1748.

[7] Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH 3rd, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. Osteoporos Int, 2000, 11:467-480.

[8] Worsfold M, Powell DE, Jones TJ, et al. Assessment of urinary bone markers for monitoring treatment of osteoporosis. Clin Chem, 2004, 50:2263-2270.

[9] Fink E, Cormier C, Steinmetz P, et al. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. Osteoporos Int, 2000, 11:295-303.

[10] Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al. Guideline for the use of biochemical markers of bone turnover in Osteoporosis (2004). J Bone Miner Metab, 2005, 23:97-104.

[11] Tahtela R, Seppanen J, Laitinen K, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in monitoring bisphosphonate treatment with clodronate: a comparison with urinary N-terminal telopeptide of type I collagen and serum type I procollagen amino-terminal propeptide. Osteoporos Int, 2005, 16:1109-1116.

[12] El Maghraoui AA, Do Santos Zounon A, Jroundi I, et al. Reproducibility of bone mineral density measurements using dual X-ray absorptiometry in daily clinical practice. Osteoporos Int, 2005, 16:1742-1748.

[13] Leslie WD, Moayyeri A. Minimum sample size requirements for bone density precision assessment produce inconsistency in clinical monitoring. Osteoporos Int, 2006, 17:1673-1680.

[14] Melton LJ 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. J Bone Miner Res, 1997, 12:1083-1091.

[15] Parfitt AM. High bone turnover is intrinsically harmful: two paths to a similar conclusion. The Parfitt view. J Bone Miner Res, 2002, 17:1558-1559.

[16] Riggs BL, Melton LJ 3rd. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. J Bone Miner Res, 2002, 17:11-14.

[17] Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. J Bone Miner Res, 1996, 11:1531-1538.

[18] Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:231-236.

[19] Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med, 2002, 112:281-289.

[20] 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 Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:1586-1592.

[21] Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. J Bone Miner Res, 2004, 19:386-393.

[22] 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. JAMA, 1999, 282:1344-1352.

[23] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int, 2000, 11:83-91.

[24] Iki M, Akiba T, Matsumoto T, et al. Reference database of biochemical markers of bone turnover for the Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. Osteoporos Int, 2004, 15:981-991.

[25] Shan PF, Wu XP, Zhang H, et al. Age-related changes of serum bone alkaline phosphatase and cross-linked C-telopeptides of type I collagen and the relationship with bone mineral density in Chinese women. Clin Chim Acta, 2006, 366:233-238.

[26] Pi YZ, Wu XP, Liu SP, et al. Age-related changes in bone biochemical markers and their relationship with bone mineral density in normal Chinese women. J Bone Miner Metab, 2006, 24:380-385.

[27] Guo LJ, Luo XH, Wu XP, et al. Serum concentrations of MMP-1, MMP-2, and TIMP-1 in Chinese women: age-related changes, and the relationships with bone biochemical markers, bone mineral density. Clin Chim Acta, 2006, 371:137-142.

[28] Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? Am J Med, 2006, 119(4 Suppl 1):S25-S31.

[29] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ, 1996, 312:1254-1259.

[30] Faulkner KG. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? J Bone Miner Res, 2000, 15:183-187.

[31] Hochberg MC, Ross PD, Black D, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Arthritis Rheum, 1999, 42:1246-1254.

[32] Watts NB, Cooper C, Lindsay R, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. J Clin Densitom, 2004, 7:255-261.

[33] Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, et al. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int, 2005, 16:842-848.

[34] Shih J, Bauer DC, Orloff J, et al. Proportion of fracture risk reduction explained by BMD changes using Freedman analysis depends on choice of predictors. Osteoporos Int, 2002, 13 (Suppl 3):S38-S39.

(收稿日期:2007-03-14)