

骨代谢生化指标临床应用专家共识(2023 修订版)

《中国骨质疏松杂志》骨代谢专家组
《中国骨质疏松杂志》社,北京 100102

中图分类号: R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2023)04-0469-08

摘要: 骨代谢生化指标的临床应用,为骨质疏松的诊断、鉴别诊断、预测骨折风险及抗骨质疏松治疗疗效评价提供了分子生物学依据,并在骨质疏松流行病学研究、发病机制、骨质疏松药物开发研究方面具有重要意义。由于骨代谢生化指标检测特异性强、灵敏度高,其应用日趋广泛。该文检索了大量中外文献,编审了《骨代谢生化指标临床应用专家共识》(2023 修订版),对骨代谢生化指标的分类、骨代谢生化指标的方法学以及生物学意义、骨代谢指标的检测变异等进行了论述。

关键词: 骨代谢生化指标;钙磷代谢调节指标;甲状旁腺素;降钙素;维生素 D₃;25-羟基维生素 D₃;1,25-双羟基维生素 D₃;钙;磷;骨形成标志物;碱性磷酸酶;骨特异性碱性磷酸酶;骨钙素;I 型前胶原 C-端前肽;I 型前胶原 N-端前肽;骨保护素;骨吸收标志物;抗酒石酸酸性磷酸酶;I 型胶原交联 C-末端肽;I 型胶原交联 N-末端肽;尿吡啶啉;尿脱氧吡啶啉;激素;细胞因子;生长激素;雌激素;睾酮;白细胞介素-1;白细胞介素-6;转化生长因子 β;肿瘤坏死因子;胰岛素样生长因子;实验分析变异

Expert consensus on clinical application of biochemical indicators of bone metabolism (2023 Revision)

Bone Metabolism Expert Group of《Chinese Journal of Osteoporosis》
Chinese Journal of Osteoporosis,Beijing 100102,China

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

Abstract: The clinical application of biochemical indicators of bone metabolism provides molecular biological basis for the diagnosis, differential diagnosis, prediction of fracture risk and evaluation of therapeutic effect of anti-osteoporosis treatment of osteoporosis, and has important significance in the epidemiological study of osteoporosis, pathogenesis, and development and research of osteoporosis drugs. Because of the high specificity and sensitivity of bone metabolism biochemical indicators, its application is increasingly widespread. This paper has searched a large number of Chinese and foreign literatures, compiled and reviewed the Expert Consensus on Clinical Application of Bone Metabolism Biochemical Indicators (2023 Revision), and discussed the classification of bone metabolism biochemical indicators, the method ology and biological significance of bone metabolism biochemical indicators, and the detection and variation of bone metabolism indicators.

Key words: bone metabolism biochemical markers; calcium and phosphorus metabolism indicator; parathyroid hormone; calcitonin; vitamin D₃; 25 - hydroxy vitamin D₃; 1,25-dihydroxy vitamin D₃; calcium; phosphorus; bone formation markers; alkaline phosphatase; bone specific alkaline phosphatase; osteocalcin; bone glaprotein; type I procollagen carboxyl- terminal peptide; type I procollagen amino-terminal peptid; osteoprotegerin; bone resorption markers; tartra-resistant acid phosphatase; type I collagen carboxy-terminal peptide; type I collagen amino-terminal peptide; urinary pyridinoline; urinary deoxypyridinoline; hormone; cytokine; growth hormone; estrogen; testosterone; interleukin-1; interleukin-6; transforming growth factor beta; tumor necrosis factor; experimental analysis variation

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^[1]。

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、代谢性骨病的鉴别诊断^[2]。骨代谢生化指标作为监测手段,评估骨质疏松治疗的反应^[3]。

目前临床上的检测方法包括:酶联免疫吸附测

* 通信作者: 张萌萌,Email: zhmm5866@163.com

定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、化学发光免疫测定(chemiluminescence analysis, CLIA)、电化学发光免疫分析(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)、放射免疫分析(radioimmunoassay, RIA)、免疫放射分析

(immunoradiometric assay, IRMA)、高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)等。

1 骨代谢生化指标分类

骨代谢生化指标分类详见表 1。

表 1 骨代谢生化指标分类
Table 1 Classification of biochemical indicators of bone metabolism

分类	中文名称	英文名称	来源
钙磷代谢调节指标	甲状旁腺素	parathyroid hormone, PTH	甲状旁腺主细胞
	降钙素	calcitonin, CT	甲状腺滤泡旁细胞
	维生素 D ₃	Vitamin D ₃	内源性合成和外源性吸收
骨形成标志物	骨特异性碱性磷酸酶	bone specific alkaline phosphatase, BALP	成骨细胞
	骨钙素	osteocalcin, OC/bone glaprotein, BGP	非增殖期成骨细胞
	I 型前胶原羧基末端肽	type I procollagen carboxyl-terminal peptide, PICP	I 型前胶原
	I 型前胶原氨基末端肽	type I procollagenamino-terminal peptide, PINP	I 型前胶原
	骨保护素	ostoeptegerin, OPG	骨髓基质细胞、成骨细胞、成纤维细胞
骨吸收标志物	抗酒石酸酸性磷酸酶	tartrate resistant acid phosphatase, TRACP	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
	I 型胶原交联 C-末端肽	type I collagen carboxy-terminal peptide, CTX	I 型胶原
	I 型胶原交联 N-末端肽	type I collagen amino-terminal peptide, NTX	I 型胶原
	生长激素	growth hormone, GH	腺垂体
激素与细胞因子	雌激素	estrogen, E	卵巢、滤泡、黄体、妊娠胎盘
	睾酮	testosterone, T	睾丸间质细胞
	白细胞介素-1	interleukin-1, IL-1	间充质细胞、成骨细胞等有核细胞
	白细胞介素-6	interleukin-6, IL-6	活化的 T 细胞和 B 细胞、单核-巨噬细胞等多种细胞
	转化生长因子	transforming growth factor, TGF	骨、血小板、肾、胎盘组织、T 和 B 淋巴细胞等
	肿瘤坏死因子-α	tumor necrosis factor, TNF-α	活化的单核巨噬细胞
	胰岛素样生长因子	insulin-like growth factor, IGF	成骨细胞和骨髓基质细胞

2 骨代谢生化指标检测方法

骨代谢生化指标检测主要实验方法有酶联免疫

吸附测定、化学发光法、电化学发光法、放射免疫法和高效液相色谱法。详见表 2。

表 2 骨代谢生化指标检测方法
Table 2 Detection methods of biochemical indicators of bone metabolism

检测方法	实验原理
酶联免疫吸附测定	利用抗原或抗体竞争性结合的原理
化学发光法	将化学发光测定技术与免疫反应相结合的检测技术
电化学发光法	在电极表面由电化学引发的特异性化学发光反应
放射免疫法	放射性标记抗原和未标记抗原竞争与抗体结合
高效液相色谱法	通过高压输液系统,在色谱柱将被测成分进行分离,利用检测器进行分析

3 骨代谢生化指标生物学意义

3.1 钙磷代谢调节指标

3.1.1 甲状旁腺素: 甲状旁腺素 (parathyroid

hormone, PTH)是由甲状旁腺主细胞合成分泌的、含有 84 个氨基酸的碱性单链多肽,维持机体钙磷平衡和调节骨代谢。

PTH 促进骨吸收和骨转换,动员骨钙入血,血

钙升高。PTH 对骨形成和骨吸收具有双重效应,在持续大剂量 PTH 的作用下,破骨细胞活性超过成骨细胞,导致骨量丢失大于骨形成^[4]。间歇性小剂量 PTH 促进骨形成。

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、肾功能衰竭和甲状腺功能亢进所致的非甲状旁腺性高血钙症等。

3.1.2 降钙素:降钙素 (calcitonin, CT) 是重要的参与钙磷代谢调节的多肽类激素。其主要生理作用是降低破骨细胞的数量、抑制破骨细胞的活性,减少骨吸收;抑制小肠对钙离子的吸收,降低体内血钙浓度,使血夜中游离钙离子向骨组织中沉积;抑制肾小管远端对钙磷的重吸收,增加尿钙排泄;还可直接作用于人成骨细胞,刺激成骨细胞增殖和分化^[5]。降钙素与甲状旁腺激素、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 共同维持人体内血钙的稳定^[1]。

CT 升高见于:①甲状腺髓样癌,血降钙素水平明显升高;②产生降钙素的异位肿瘤(如支气管癌、胰腺癌、上颌窦癌、前列腺癌、子宫癌、膀胱癌、乳腺癌、肺癌、肝癌及类癌等);③原发性甲亢可轻度增高;④慢性肾病可高达 $(269 \pm 51) \text{ ng/L}$;⑤原发性甲旁减;⑥肢端肥大症降钙素可轻度增高;⑦其他如恶性贫血、高钙血症、脑膜炎、胰腺炎等,某些内分泌激素如胰高血糖素和胃泌素升高等。

CT 减低,见于重度甲状腺功能亢进、甲状腺手术切除等。

3.1.3 维生素 D_3 :维生素 D_3 是自然存在的脂溶性维生素,属类固醇激素^[6],具有多重作用,它是维生素,但本质上是激素,还可能是细胞因子。维生素 D_3 参与机体免疫应答、细胞生长、分化、凋亡等生理和病理学过程^[7-8]。

血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平可反映体内活性维生素 D 的绝对含量,但其在体内代谢快、半衰期短(6~8 h, 5~7 d)、储存少, $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 是反映机体维生素 D 代谢最好、最重要的指标,临床上一般通过监测血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的含量来反映血液维生素 D_3 的水平^[9]。

Holick^[10] 在《The New England Journal of Medicine》发表的维生素 D_3 水平判定标准,维生素 D 不足或缺乏相当普遍。维生素 D_3 不足的发生率高达 30%~80%,老年人、较贫困地区的发病率可

能更高,全球近 10 亿人维生素 D_3 不足或缺乏,且逐年上升。40%~100% 的欧美老人存在维生素 D_3 缺乏;50% 的绝经后骨质疏松妇女药物治疗时存在维生素 D_3 不足。

化学发光法检测维生素 D_3 评价标准:维生素 $\text{D}_3 < 10 \text{ ng/mL}$ 为缺乏,维生素 $\text{D}_3 10 \sim 30 \text{ ng/mL}$ 为不足,维生素 $\text{D}_3 30 \sim 100 \text{ ng/mL}$ 为充足,维生素 $\text{D}_3 > 100 \text{ ng/mL}$ 为维生素 D 毒症。电化学发光法检测维生素 D_3 评价标准:维生素 $\text{D}_3 < 20 \text{ ng/mL}$ 为缺乏,维生素 D_3 是 $21 \sim 29 \text{ ng/mL}$ 为不足,维生素 $\text{D}_3 \geq 30 \text{ ng/mL}$ 为充足。

3.2 骨形成标志物

骨形成标志物包括骨特异性碱性磷酸酶、骨钙素、I 型前胶原 C-端前肽/N-端前肽、骨保护素。

3.2.1 骨特异性碱性磷酸酶:骨特异性碱性磷酸酶 (bone specific alkaline phosphatase, BALP) 是成骨细胞的一种细胞外酶, BALP 的增殖、分化和成熟与骨骼的正常生长发育密切相关^[11]。BALP 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可水解无机磷酸盐,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, BALP 升高^[12]。

BALP 增高见于高转换的代谢性骨病,如变形性骨炎 (Paget 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^[13] 及佝偻病和软骨病、骨肉瘤、骨转移癌等。

3.2.2 骨钙素:骨钙素 (bone gla protein, BGP 或 osteocalcin, OC) 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,属于非胶原酸性糖蛋白,是一种维生素 K 依赖性钙结合蛋白。

骨钙素参与骨吸收的调节,参与基质的矿化过程及成骨细胞分化,与骨转换相关,能够维持骨的正常矿化速率,抑制软骨的矿化速率,并抑制骨异常的羟磷灰石结晶形成^[14]。

血清 BGP 浓度升高,提示骨形成速率加快,主要见于儿童生长期、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、甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症、高转换骨质疏松症、尿毒症、佝偻病、卵巢切除术后等。

BGP 降低见于甲状腺功能减退症、肾上腺皮质功能亢进症、长期使用糖皮质激素、肝病、糖尿病患者及孕妇等。抑制骨吸收药物可使 BGP 水平下降,

刺激骨形成治疗则使 BGP 水平上升^[15]。

3.2.3 I 型前胶原 C-端前肽/N-端前肽:I 型胶原是人体内含量最丰富的胶原类型,也是矿化骨中唯一的胶原类型,其合成与分解的代谢产物可间接反映骨转换的状况。

I 型胶原衍生自 I 型前胶原。前胶原在成骨细胞内质网上合成,经内切肽酶水解,去除其羧基及氨基端的附加肽段,生成原胶原。前胶原切除下来的羧基端附加肽段称 I 型前胶原羧基末端肽(type I procollagen carboxyl-terminal peptide, PICP),氨基端附加肽段称 I 型前胶原氨基末端肽(type I procollagen amino-terminal peptide, PINP)^[16]。

血清总 PINP 升高见于代谢性骨病、肾功能不全患者。血清 PICP 升高见于儿童发育期、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^[12]。

3.2.4 骨保护素: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。OPG mRNA 广泛表达于多种组织和细胞系,以肺、心脏、甲状腺和骨的表达最多。许多成骨细胞谱系细胞、动脉平滑肌细胞、内皮细胞、树突细胞及 B 淋巴细胞也有高水平表达^[17]。

OPG 的主要作用是影响骨代谢,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,OPG 与 RANKL 竞争性结合,阻止 RANKL 与 RANK 之间的结合,抑制破骨细胞(osteoclast, OC)分化,促进成熟 OC 的凋亡^[18]。

血清 OPG 水平增高见于类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、肺癌患者、糖尿病患者、前列腺癌患者。绝经后女性血清 OPG 水平随着年龄增加而升高。OPG 水平降低见于肿瘤转移引起的溶骨性破坏^[19]。

3.3 骨吸收标志物

骨吸收标志物主要包括抗酒石酸酸性磷酸酶、I 型胶原交联 C-末端肽、I 型胶原交联 N-末端肽、尿吡啶啉、尿脱氧吡啶啉。

3.3.1 抗酒石酸酸性磷酸酶:抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRACP)是酸性磷酸酶 6 种同工酶中的一种,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^[1]。在正常人血清中,TRACP 有 TRACP-5a 和 TRACP-5b 两种不同的亚型。

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、糖尿病、肾性骨病等;TRACP 降低见于甲状腺功能减退症^[20]。

3.3.2 I 型胶原交联 C-末端肽:在骨的有机质中,90% 为 I 型胶原,I 型胶原交联 C-末端肽(type I collagen carboxy-terminal peptide, CTX)是使用最广泛的胶原降解标志物。CTX 的水平反映破骨细胞的骨吸收活性^[1-2]。

CTX 反映溶骨性变化,其升高程度与破骨细胞活性增高的程度相一致。CTX 与骨重吸收程度相关,对抗骨吸收治疗反应迅速而灵敏,检测血清 CTX 水平可以预测骨转换的严重程度,并作为临床评估骨转换相关疾病的重要参考指标^[19]。

血清 CTX 水平升高见于骨质疏松症、Paget's 病、多发性骨髓瘤和肿瘤骨转移等患者^[21]。

3.3.3 I 型胶原交联 N-末端肽:I 型胶原交联 N-末端肽(type I collagen amino-terminal peptide, NTX)是骨胶原在肝脏中降解后尿中出现的一种稳定的最终产物^[1]。

晨起和夜间的尿 NTX 能很好地反映骨吸收情况。NTX 是尿中稳定的骨质溶解终产物,被认为是诊断骨吸收破坏特异性更高的指标。

NTX 水平升高见于骨质疏松症、原发性甲状旁腺功能亢进症、畸形性骨炎、甲状旁腺功能亢进症、肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤等^[22]。

3.4 激素与细胞因子

3.4.1 生长激素:生长激素(growth hormone, GH)具有促进骨的线性生长、骨重建、骨骼肌生长、糖脂代谢及免疫调节作用^[2]。儿童至青春期发育成熟的骨骼(长骨)线性生长主要由 GH、胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)、糖皮质激素和甲状腺素调节。

生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)是一种生长发育障碍疾病,由于生长激素分泌不足而形成,主要临床表现为生长缓慢、身材矮小等,患病时常会伴有脂代谢、糖代谢及骨代谢异常^[23]。研究表明,生长激素可直接、间接地对破骨细胞的前体细胞与成熟破骨细胞进行作用,并对骨吸收进行调控,同时也可对前体细胞向成骨细胞分化进行刺激,从而更好地促进软骨细胞和骨细胞增殖^[24-25]。

GH 分泌不足者骨质疏松症患病的机率明显增高,同时骨折的风险增加。研究发现,生长激素分泌不足者骨密度较正常人低,随着年龄的升高,生长激

素分泌水平逐渐下降,骨密度也随之降低^[26]。

3.4.2 雌激素:雌激素(estrogen,E)是由 18 个碳组成的甾体类固醇类激素,具有广泛而重要的生物活性。

雌激素主要是通过作用于组织细胞的雌激素受体(estrogen receptor,ER)进而调控靶基因的表达。骨组织是雌激素作用的重要靶组织,雌激素受体 α 和 β 在骨和骨髓中广泛表达。研究表明,雌激素主要通过与雌激素受体作用发挥骨代谢调节作用。

雌激素可抑制氧化应激反应^[27],促进成骨细胞增殖,抑制成骨细胞凋亡,延长成骨细胞生存时间,促进胶原合成,促进骨形成蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)合成,提高骨矿化;雌激素对破骨细胞的抑制作用可分为直接作用和间接作用,直接作用是通过雌激素与雌激素受体结合介导产生的^[28],间接作用主要是利用成骨细胞与免疫细胞分泌的细胞因子^[29],通过抑制破骨细胞活性,诱导破骨细胞凋亡维持骨密度,保护骨组织^[30]。此外,雌激素还可通过钙代谢调节系统影响骨代谢活动。

雌激素自然缺乏(如绝经后女性)或病理性缺乏(如卵巢切除、卵巢早衰等),不仅生殖器官会发生明显变化,其他组织也会产生显著变化,最明显的变化之一是骨形成受抑制,骨吸收增强。雌激素缺乏是绝经后骨质疏松症发生的主要原因^[31]。

3.4.3 睾酮:睾酮(testosterone,T)是男性体内主要的性腺激素,主要由睾丸间质细胞合成,与男性原发性骨质疏松及骨质疏松性骨折密切相关^[1]。

睾酮在骨骼的生长代谢、骨量维持及抑制骨量丢失方面均起着重要作用。儿童期表现尤为突出,如促进骨骼肌发育、促进骨骼中钙盐沉积,使骨骼增厚生长等作用;青春期主要增加骨松质与骨皮质的骨量,对达到骨峰值起着重要作用;成年后则主要促进骨形成并抑制骨吸收,并与其他调节骨代谢的激素共同维持骨量,调节骨代谢^[32-33]。

3.4.4 白细胞介素-1:白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1F)由间充质细胞、成骨细胞^[7]、活化的单核-巨噬细胞产生,骨髓中的巨噬细胞也可合成少量 IL-1。

IL-1 通过与 IL-1 受体结合发挥生物学作用,是一种重要的骨吸收因子,通过其他激素或因子介导生物学效应。IL-1 既可促进成骨性细胞谱系 RANKL 的生成,又可直接作用于破骨细胞。IL-1 可直接加强破骨细胞的活性及抑制成熟破骨细胞的凋亡,延长成熟破骨细胞的寿命。

IL-1 是绝经后骨质疏松的诱因之一,当雌激素

水平降低时,IL-1 可降低骨保护素的表达,抑制骨形成。IL-1 也可直接通过 RANKL 影响破骨细胞的增殖分化成熟。

IL-1 还可促进基质金属蛋白酶及其他分解产物的释放,激活破骨细胞,促进破骨细胞分化,从而促进骨量丢失。雌激素能够抑制 IL-1 的分泌,绝经前女性与经雌激素治疗的绝经后骨质疏松患者 IL-1 水平低于未经治疗的绝经后骨质疏松患者^[34]。IL-1 和 IL-6 等可作用于软骨细胞诱导基质金属蛋白酶,引起软骨基质的降解。

正常情况下,IL-1 水平较低。滑液中 IL-1 含量升高见于骨关节炎(osteoarthritis,OA)患者。

3.4.5 白细胞介素-6:IL-6 可由活化的 T 细胞和 B 细胞、单核-巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、骨髓基质细胞和成骨细胞等分泌,作用于巨噬细胞、肝细胞、静止的 T 细胞、活化的 B 细胞和浆细胞等。

IL-6 能够刺激活化 B 细胞增殖,分泌抗体;刺激 T 细胞增殖及细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)活化;刺激肝细胞合成急性期蛋白,参与炎症反应;促进血细胞发育。

IL-6 可直接作用于成骨细胞,提高 RANKL 的表达。IL-6 属前吸收性细胞因子,促进破骨细胞生成,刺激破骨细胞活性。同时抑制成骨细胞活性,从而加强骨吸收,促进骨量流失,诱发骨质疏松^[35]。

IL-6 水平升高见于绝经后骨质疏松症、变形性骨炎(Paget's 骨病)、多发性骨髓瘤、银屑病、原发性甲状旁腺功能亢进患者。

3.4.6 转化生长因子 β :转化生长因子(transforming growth factor,TGF)是细胞生长与分化的重要调节因子,包括转化生长因子- α (TGF- α)和转化生长因子- β (TGF- β)。

TGF- β 由成骨细胞和软骨细胞合成,通过与细胞膜表面特异性受体结合发挥生物学作用,调节成骨细胞增殖、分化^[36],具有显著的促进骨形成作用。对破骨细胞具有促进和抑制的双向作用,与骨细胞外基质代谢有关,并能够促进软骨细胞的生成。

血清中 TGF- β 水平下降,提示骨质疏松等代谢性骨病。小剂量 TGF- β 能治疗骨质疏松,减少骨丢失,局部应用外源性 TGF- β ,可加速受损组织的修复,促进软组织修复和骨折愈合。

3.4.7 肿瘤坏死因子:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)有 α (TNF- α)和 β (TNF- β)两种亚型,TNF- α 主要由活化的单核巨噬细胞产生,又

称恶液质素 (cachectin); TNF- β 由活化 T 淋巴细胞产生。

TNF- α 与骨质疏松密切相关,在破骨细胞生成及破骨细胞介导的局部骨量丢失过程中都起重要作用,促进骨吸收,抑制骨重建,最终导致骨量减少^[19]。TNF- α 抑制成骨的作用表现在对骨髓间充质干细胞的成骨分化、成骨细胞矿化有显著的抑制功能。

TNF- α 浓度升高见于病理性骨缺失如老年性骨质疏松、慢性炎症引起的骨吸收组织中^[37]。

3.4.8 胰岛素样生长因子: 胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 主要来自成骨细胞和骨髓基质细胞,通过内分泌、自分泌和旁分泌途径作用于骨。

随着增龄,绝经年限延长,血清雌激素、生长激素水平不断下降,IGF 促进骨形成因素含量减少,抑制因子活性增加,成为骨骼老化、骨质疏松发生的启动因子。

IGF- I 可促进成骨细胞分化、增殖、募集,促进成骨细胞胶原及骨钙素合成,加快骨矿化。

血清 IGF- I 水平随增龄而明显下降。IGF- I 降低见于绝经后女性、老年骨质疏松患者。血清中 IGF- I 水平下降与骨折的发生率密切相关,因此 IGF- I 水平可以作为骨折风险评估的指标^[1,19]。

4 骨代谢生化指标实验分析变异

骨代谢指标一般是指骨组织在代谢过程中产生的相关产物和激素,可以从血液或尿液中检测到,反映的是骨代谢水平,骨代谢标志物存在年龄、性别、生理周期、昼夜节律等影响因素。

4.1 骨代谢指标的生物学变异

在人的不同年龄段、不同种族和不同性别等,骨代谢指标在血循环或尿液中的水平会发生变化,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^[2]。

4.1.1 不可控生物学变异: 不可控生物学变异主要包括种族、性别、年龄、地理环境、妊娠期和哺乳期、患有甲状腺疾病、糖尿病、肝病、肾功能不全等疾病、服用药物、发生骨折、长期卧床或活动受限疾病等因素。

不同种族骨代谢生化指标水平有一定差异,年轻的白人和黑人骨代谢生化指标水平没有发现明显差别,围绝经期和绝经后的黑人妇女骨代谢指标水平较白人妇女高 5 %~15 %;白人妇女的 U-NTX 水

平比亚洲妇女低,而骨形成标志物差别不明显^[38]。

女性更年期时,骨形成和骨吸收标志物水平明显升高,并在一定时间内保持高转换状态,绝经期女性,雌激素缺乏,骨转换发生明显变化,骨代谢生化指标明显升高,而男性骨代谢生化指标水平变化不大。

儿童处于生长发育期,骨代谢生化指标水平较成人高,特别是婴儿时期和青春期,骨代谢生化指标水平为成年人的 2~10 倍。骨代谢率在婴幼儿至 3 岁前处于较高水平,在青春期维持相对稳定水平。男性和女性在 30 岁左右达到平稳期,之后随年龄增长骨代谢生化指标水平开始逐渐下降。

女性妊娠第 6 个月,骨形成标志物和骨吸收标志物水平开始增加,浓度较妊娠前升高。孕期胎盘和骨骼碱性磷酸酶合成增加,血清 BALP 水平升高。生产后,骨代谢生化指标水平开始下降,哺乳期女性骨代谢生化指标缓慢下降,但仍会高于孕前。妊娠期间,血清骨钙素水平下降。

骨代谢指标检测结果受肝肾功能的影响。服用皮质类固醇激素、肝素、抗惊厥药、口服避孕药等影响骨代谢生化指标水平。骨折会导致骨代谢生化指标水平发生变化,骨折后前 4 周骨吸收标志物升高,卧床休息后,骨吸收标志物升高,提示骨丢失加快。

4.1.2 可控生物学变异: 可控生物学变异包括饮食、运动、月经周期、生理节律、季节变化等。

骨代谢生化指标的变异可能与食物组分、血清胰岛素水平的变化、特异性标志物的清除率等因素有关。进食后,除 BALP 外,其他骨代谢生化指标水平下降,早餐后血清 CTX 水平会下降 20%。PTH 易受生理节律、进餐状态的影响。血磷受饮食的影响也较大。因此在收集标本前应保持空腹。

运动会影响骨代谢生化指标的检测结果。剧烈运动后,TRACP、BALP、CTX 水平明显升高,2 h 后会恢复到正常水平。

月经周期影响骨代谢生化指标变化,在黄体期骨形成标志物升高,在卵泡期骨吸收标志物升高。女性黄体期会引起少许骨形成标志物水平升高,骨吸收标志物水平降低。月经周期的前 3~7 d 是标本收集的最佳时期。

骨代谢生化指标的分泌具有明显的昼夜节律。峰值出现在早晨,低谷在下午和夜间。大多数骨代谢生化指标在清晨 2:00 至 8:00 最高,在下午 1:00 至晚上 11:00 最低,变动幅度为 15 %~50 %;每日之间的变异为 13 %~35 %。但是 BALP 的昼夜节

律恰好相反, BALP 在下午出现峰值, 而清晨出现低谷。

维生素 D 的水平易受季节、日照等因素影响。

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; 尿液标本用于检测尿吡啶啉(Pyr)、尿脱氧吡啶啉(D-Py r); NTX、CTX 在血清和尿液标本中均可检测。尿液标本检测通常需用肌酐(Cr)校正, 以 BTM (单位)/mmol Cr 来表示。

血液标本需采集晨起空腹血, 尿液标本取晨起第 1 次尿。同一患者多次检测时, 应在相同的时间采集标本, 并在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℃ 以下保存。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。

4.2 骨代谢指标的分析变异

目前, 临床上可应用酶联免疫吸附测定(ELISA)、化学发光免疫测定(CLIA)、电化学发光(ECL)、放射免疫分析(RIA)、免疫放射分析(IRMA)、高效液相色谱(HPLC)等检测骨代谢指标。这些方法中, 化学发光免疫分析法和电化学发光免疫分析法可以实现全自动分析, 其灵敏度和结果稳定性较好, 检验速度快, 可较好地满足临床需求, 临床上最为常用; 酶联免疫分析法和放射免疫分析法目前主要靠手工操作, 存在一定的操作误差, 结果稳定性相对较差; 高效液相色谱法为直接测量, 对小分子激素检测存在一定的优势, 但是其操作比较繁琐, 重复性差。用于分析骨代谢指标的仪器和试剂种类较多, 不同方法、不同设备、不同试剂, 检测结果会有差异。即使采用相同的测定方法, 不同实验室之间大多数骨代谢指标检测项目的结果存在差异。

骨代谢生化指标检测技术是骨质疏松诊断、治疗观察及科研工作不可缺少的技术手段。由于不同来源的标本、不同实验方法、不同年龄、不同种族、不同性别人群的检测数据可能出现变异, 笔者提倡减少标本采集的影响因素、规范实验流程、提高实验室质控能力, 使骨代谢生化指标检测质量不断提高, 为骨质疏松诊断提供理论支撑, 并在骨质疏松科学研究方面取得新的成果。

【参 考 文 献】

[1] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专

家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 781-796.

[2] 张萌萌, 张岩, 吴涤, 等. 骨代谢生化指标实验推荐方案[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(10): 1405-1412.

[3] Chih-Hsing Wu, Yin-Fan Chang, Chung-Hwan Chen, et al. Consensus statement on the use of bone turnover markers for short-term monitoring of osteoporosis treatment in the Asia-Pacific region[J]. J Clin Densitomet, 2021, 24(1): 3-13.

[4] Ben-awadh AN, Delgado-Calle J, Tu X, et al. Parathyroidhormone receptor signaling induces bone resorption in the adult skeleton by directly regulating the RANKL gene in osteocytes[J]. Endocrinology, 2014, 155: 2797-2809.

[5] Javad Yazdani, Reza Khorshidi Khiavi, Mohammad Ali Ghavimi, et al. Calcitonin as an analgesic agent: review of mechanisms of action and clinical applications[J]. Braz J Anesthesiol, 2019, 69(6): 594-604.

[6] 张萌萌. 生命、骨骼、维生素 D₃ [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(11): 1496-1500.

[7] Akram Kharroubi, Elias Saba, Riham Smoom, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone turnover markers in Palestinian postmenopausal osteoporosis and normal women [J]. Arch Osteoporos, 2017, 12(1): 13.

[8] Sreeram VR, Andreas H, Antoni OJ, et al. A ChIP-seq de fined genome-widemap of vitamin D receptor[J]. Genome Res, 2010, 20(10): 1352-1360.

[9] 张萌萌, 毛未贤, 马倩倩, 等. 吉林省北纬 43° 地区 20-80 岁健康人群 25(OH)D₃ 水平及其与 Ca、P 的相关性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(5): 579-585.

[10] Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives[J]. Curr Drug Targets, 2011, 12(1): 4-18.

[11] 廖二元, 曹旭. 湘雅代谢性骨病学[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 171-181, 184-186, 189-194, 216-224.

[12] 刘忠厚. 骨内科学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 273-280, 351-352.

[13] Sahin EG, Giray B, Subas S, et al. Interpregnancy intercal as a risk factor for postmenopausal osteoporosis [J]. Maturitas, 2015, 82(2): 236-240.

[14] Ran Li, Xiaoyi Zhu, Mengxi Zhang, et al. Association of serum periostinlevel with classical bone turnover markers and bone mineral density in Shanghai Chinese postmenopausal women with osteoporosis[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 7639-7646.

[15] 张萌萌, 张艳会, 毛未贤, 等. 1084 例女性 TRACP、CTX-1、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.

[16] Tianyi Zhang, Qiupeng Xue, Rongzhe Zhu, et al. Diagnostic value of PICP and PINP in myocardial fibrosis: A systematic review and Meta-analysis [J]. Clin Cardiol, 2022 Dec 5. doi: 10.1002/clc.23901.

[17] Boron D, Kotrych D, Bartkowiak-Wieczorek J, et al. Polymorphisms of OPG and their relation to the mineral density of bones in pre-and postmenopausalwomen [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1): 477-486.

[18] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017 年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐病杂志, 2017,10(5):413-443.

[19] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(1): 3-44.

[20] Hidefumi Kasai, Yoko Mori, Atsushi Ose, et al. Prediction of fracture risk from early-stage bone markers in patients with osteoporosis treated with once-yearly administered zoledronic acid [J]. J Clin Pharmacol, 2021, 61(5): 606-613.

[21] Leboff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2022, 33(10): 2049-2102.

[22] Chubb SA, Mandelt C, Vasikaran S. Comparison of clinical cut-point and treatment targets for urine NTX and plasma β CTX-1 in osteoporosis[J]. Clin Biochem, 2016, 49(7-8):529-533.

[23] 李鑫,邵倩,张艳红,等.生长激素缺乏症与 COL11A2 基因单核苷酸多态性的相关性[J].中国儿童保健杂志, 2017, 25(4):350-353.

[24] 于萍,侯佳彤,陈适,等.重组人生长激素的替代治疗对颅内肿瘤复发的研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(1):113-116.

[25] 李莉.血清 IGF-1、IGFBP-3 与生长激素治疗 SGA 矮小患儿的疗效[J].热带医学杂志, 2016, 16(4):493-495.

[26] Jorgensen AP, Fougenser KJ, Ueland T, et al. Favorable long term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bonemetabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency[J]. Growth Hormone IGF Res, 2011, 21:6975.

[27] Han XG, Wang DW, Bi ZG, et al. Regulatory effect of estrogen receptor- α -mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway on osteoblast proliferation[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(2): 381-387.

[28] 沈国蔚,成心锟,颜世昌,等. CFTR 在雌激素诱导破骨细胞凋亡中的作用机制研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2018, 33(11): 1150-1152.

[29] 李伟娟,谢保平,石丽颖,等.从 ER α /RANK 通路探讨淫羊藿苷抑制破骨细胞分化作用[J].中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7):121-126.

[30] 张萌萌.雌激素与雌激素受体的骨代谢调节作用[J].中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5): 704-708.

[31] Kalkan R, Tulay P. The interactions between bone remodelling, estrogen hormone and EPH family genes[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2018, 28(2):135-138.

[32] Barone B, Napolitano L, Abate M, et al. The role of testosterone in the elderly: What Do We Know? [J]. Int J Mol Sci, 2022,

23(7):3535.

[33] Cauley JA. Estrogen and bone health in men and women[J]. Steroids, 2015, 99(Pt A):11-15.

[34] Massimo De Martinis, Lia Ginaldi, Maria Maddalena Sirufo, et al. Alarmins in osteoporosis, RAGE, IL-1, and IL-33 pathways: A literature review [J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(3): 138.

[35] Bin Chen, Hong-zhuo Li. Association of IL-6 174G/C (rs1800795) and 572C/G (rs1800796) polymorphisms with risk of osteoporosis: a meta-analysis BMC[J]. Musculoskelet Disord, 2020, 21:330.

[36] Min-Yu Tu, Kuei-Yang Han, Ying-Wei Lan, et al. Association of TGF- β 1 and IL-10 gene polymorphisms with osteoporosis in a study of Taiwanese osteoporotic patients [J]. Genes (Basel), 2021, 12(6): 930.

[37] 陈英,张文玲,黄涛,等.炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-17 与类风湿关节炎并发动脉粥样硬化的关系[J].免疫学杂志, 2017(3):268-272.

[38] 张萌萌.骨代谢实验诊断[M].北京:化学工业出版社, 2020.

执笔:张萌萌 马倩倩 毛未贤

编审:张岩(上海中医药大学附属龙华医院)、赵国阳(江苏大学附属医院)、张东伟(北京中医药大学糖尿病研究中心)、葛继荣(福建省中医药研究院)、张智海(中国中医科学院广安门医院)、史晓林(浙江中医药大学附属第二医院)、黄宏兴(广州中医药大学第三附属医院)、张秀珍(同济大学附属同济医院)、吴淦(内蒙古科技大学包头医学院)、吴岩(内蒙古医科大学)、李毅中(福建医科大学附属第二医院)、徐辉(吉林大学)、杨书满(吉林大学)、张晓梅(北京大学国际医院)、郑洪新(辽宁中医药大学)、孔西建(河南省骨科医院)、邓伟民(中国人民解放军南部战区总医院)、邹军(上海体育学院)、李英华(上海市第五人民医院)、王永福(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院)、周惠琼(中国人民解放军总医院第四医学中心)、胡玲(南昌大学第三附属医院)、赵方(辽宁省金秋医院)、印平(大连医科大学附属金山医院)、董红宇(首都医科大学北京石景山医院)

(收稿日期:2023-03-01;修回日期:2023-03-20)