

专家共识

骨代谢生化指标临床应用专家共识（2020）

张萌萌^{1#*} 张秀珍^{2#} 邓伟民^{3#} 张智海^{4#} 徐辉^{5#} 葛继荣^{6#} 王永福^{7#} 黄宏兴^{8#}
史晓林^{9#} 张东伟^{10#} 毛未贤^{11#} 马倩倩^{11#} 高远^{11#} 杨茂伟¹² 郭郡浩¹³ 张红红¹⁴
张晓梅¹⁵ 印平¹⁶ 赵方¹⁷ 郑洪新¹⁸ 晁爱军¹⁹ 张岩²⁰ 孔西建²¹ 李英华²² 李毅中²³
赵国阳²⁴ 胡玲²⁵ 董红宇²⁶ 吴岩²⁷ 吴涤²⁸ 邹军²⁹ 周惠琼³⁰ 范馨月³¹

中图分类号：R336 文献标识码：A



1. 《中国骨质疏松杂志》社，北京 100102
2. 同济大学附属同济医院，上海 200065
3. 中国人民解放军南部战区总医院，广东 广州 510010
4. 航空总医院，北京 100012
5. 吉林大学，吉林 长春 130012
6. 福建省中医药科学院，福建 福州 350003
7. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院，内蒙古 包头 014010
8. 广州中医药大学第三附属医院，广东 广州 510240
9. 浙江中医药大学附属第二医院，浙江 杭州 310005
10. 北京中医药大学糖尿病研究中心，北京 100029
11. 吉林省一汽总医院，吉林 长春 130011
12. 中国医科大学附属第一医院，辽宁沈阳 110000
13. 中国人民解放军东部战区总医院，江苏 南京 210002
14. 解放军总医院，北京 100853
15. 北京大学国际医院，北京 102206
16. 大连医科大学附属金山医院，辽宁 本溪 117000
17. 辽宁省金秋医院，辽宁 沈阳 110016
18. 辽宁中医药大学，辽宁 沈阳 110000
19. 天津医院，天津 300211
20. 上海中医药大学附属龙华医院，上海 200032
21. 河南省骨科医院，河南 洛阳 450000

- 22. 上海市第五人民医院，上海 200240
- 23. 福建医科大学附属第二医院，福建 泉州 362000
- 24. 江苏大学附属医院，江苏 镇江 212000
- 25. 南昌大学第三附属医院，江西 南昌 330000
- 26. 首都医科大学北京市石景山医院，北京 100043
- 27. 内蒙古医科大学，内蒙古 呼和浩特 010110
- 28. 内蒙古科技大学包头医学院，内蒙古 包头 014040
- 29. 上海体育学院，上海 200438
- 30. 中国人民解放军总医院第四医学中心，北京 100037
- 31. 大连医科大学附属第三医院，辽宁 大连 116000

*通信作者：张萌萌，Email：zhmm5866@163.com

#：共同第一作者

摘要：骨代谢生化指标包括钙磷代谢调节指标、骨形成标志物、骨吸收标志物、激素与细胞因子。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或非胶原蛋白代谢产物。骨代谢生化指标可及时反映骨转换状态，灵敏度高、特异性强，用于骨质疏松诊断分型、预测骨折风险、抗骨质疏松治疗疗效评价，以及代谢性骨病的诊断与鉴别诊断。并且在骨质疏松流行病学、发病机制、骨质疏松药物的研究方面具有重要的临床意义。本文对《骨代谢生化指标临床应用专家共识（2019）》进行了修订，共有 41 处修改，保留了经典文献，删减了部分内容，增加了近三年的文献，收集整理了骨代谢指标实验检测参考范围。

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

Expert consensus on clinical application of biochemical indicators of bone metabolism (2020)

ZHANG Mengmeng^{1*#},ZHANG Xiuzhen^{2#},DENG Weimin^{3#},ZHANG Zhihai^{4#},XU Hui^{5#},
GE Jirong^{6#},WANG Yongfu^{7#},HUANG Hongxing^{8#},SHI Xiaolin^{9#},ZHANG Dongwei^{10#},
MAO Weixian^{11#},MA Qianqian^{11#},GAO Yuan^{11#},YANG Maowei¹²,GUO Junhao¹³,
ZHANG Honghong¹⁴,ZHANG Xiaomei¹⁵,YIN Ping¹⁶,ZHAO Fang¹⁷,ZHENG Hongxin¹⁸,
CHAO Aijun¹⁹,ZHANG Yan²⁰,KONG Xijian²¹,LI Yinghua²²,LI Yizhong²³, ZHAO Guoyang²⁴,
HU Ling²⁵, DONG Hongyu²⁶, WU Yan²⁷,WU Di²⁸, ZOU Jun²⁹, ZHOU Huiqiong³⁰,FAN Xinyue³¹

1.Chinese Journal of Osteoporosis,Beijing 100102

2.Tongji Hospital Affiliated Tongji University,Shanghai 200065

3.General Hospital of Southern Theater of the COMMAND, Guangzhou 510010

4.Aviation General Hospital, Beijing 100012

5.Jilin University, Changchun130012

6.Fujian Academy of Chinese Medical Sciences, Fuzhou 350003

7.The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010

8.The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240

9.The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310005

10.Diabetes Research Center, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029

11.FAW General Hospital of Jilin Province, Changchun 130011

12.The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000

13.General Hospital of Eastern Theater of the COMMAND, Nanjing 210002

14.PLA General Hospital, Beijing 100853

15.Peking University International Hospital, Beijing 102206

16.Jinshan Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Benxi 117000

17.Jinqiu Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016

18. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110000

19.Tianjin Hospital, Tianjin 300211

20.Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032

21. Henan Provincial Orthopedic Hospital, Luoyang 450000

22.The Fifth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200240

23.The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000

24. Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000

25. The Third Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000

26.Shijingshan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043

27.Inner Mongolia Medical University,Hohhot 010110

28.Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology,Baotou

014040

29.Shanghai University of Sport, Shanghai 200438

30.The Fourth Medical Center of General Hospital of the Chinese People's Liberation Army,
Beijing 100037

31.The Third Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, China

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

: Co-first author

Abstract: The bone metabolism biochemical markers included calcium and phosphorus metabolism indicators, bone formation markers, bone resorption markers, hormone and cytokine. The bone metabolism biochemical markers were derived from the bone, cartilage, soft tissue, skin, liver, kidney, small intestine, blood, endocrine glands, and so on. They were enzymes and hormones secreted by osteoblasts or osteoclasts, and the product or non-collagen proteins of metabolic bone collagen matrix. The bone metabolism biochemical markers could reflect the state of bone turnover promptly, with high sensitivity and specificity, it had been used in osteoporosis diagnosis, prediction of fracture risk, curative effect observation of drug treatment, and the differential diagnosis of metabolic bone disease. And it had important clinical significance in epidemiology, pathogenesis and drug research of osteoporosis. In this paper, the "Expert consensus on clinical application of biochemical indicators of bone metabolism(2019)" was revised, A total of 41 amendments were made, the classic literature was retained, some contents were deleted, and the literature for the past three years was added. The experimental reference range of the bone metabolism index were collected and sorted.

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; type I procollagen carboxyl-terminal peptide; type I procollagen amino-terminal peptide; osteoprotegerin; bone resorption markers; tartrate-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; insulin-like growth factor

骨是具有新陈代谢的活组织，由破骨细胞吸收旧骨、成骨细胞生成等量新骨取代以完成骨转换。在伴随人一生的骨转换过程中，骨代谢生化指标（bone metabolism biochemical indicators）发挥重要调节作用^[1-2]。

骨代谢生化指标包括钙磷代谢调节指标、骨形成标志物、骨吸收标志物、激素与细胞因子，其中骨形成标志物与骨吸收标志物合称为骨转换标志物。

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。

目前临床上的检测方法包括：酶联免疫吸附分析（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）及比色法等。

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，骨代谢生化指标用于评价骨代谢状态、骨质疏松诊断分型、预测骨折风险和代谢性骨病的鉴别诊断。此外，骨代谢生化指标作为监测治疗的早期指标，还可用于评估骨质疏松治疗的变化^[3]。

1 钙磷代谢调节指标

在骨代谢调节过程中，主要的钙磷代谢调节指标包括甲状旁腺素、降钙素和维生素 D3。

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，人的 PTH 基因定位在 11 号染色体短臂（11p15）。对维持机体钙磷平衡和调节骨代谢起着重要作用。PTH 与骨、肾等组织表面的受体结合，促使血钙水平升高，血磷水平下降^[1]。PTH 可精细调节骨的合成、分解代谢，对成骨细胞和破骨细胞的分化、成熟、凋亡发挥重要作用。

PTH 分泌受多种因素的调节，如维生素 D、钙、磷、蛋白激酶、性腺类固醇类激素等。高血钙抑制 PTH 分泌，低血钙上调 PTH 表达。活性维生素 D 可抑制 PTH 基因转录，使 PTH 分泌减少。

PTH 促进骨吸收和骨转换，动员骨钙入血，血钙升高。首先，PTH 直接刺激破骨前体细胞，增加成熟的破骨细胞数量，破骨细胞功能增强，骨吸收增加。有研究表明 PTH 可通过甲状旁腺素受体信号通路，上调破骨细胞核因子 κ B 受体活化因子配体（receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL）的表达，从而诱导骨吸收^[4]。其次，PTH 与成骨细胞或成骨细胞前体细胞结合，抑制其活性，包括抑制 I 型胶原的合成和骨基质蛋白的合成。

研究表明, PTH 对骨形成和骨吸收具有双重效应, PTH 的生物效应取决于其作用剂量, 在持续大剂量 PTH 的作用下, 破骨细胞活性超过成骨细胞, 导致骨丢失大于骨形成。间歇性小剂量 PTH 促进骨代谢, 骨形成大于骨吸收, 因此可起到促进骨形成的作用^[5]。

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^[6]。

测定血清 PTH 是诊断 PTH 相关性骨病的最重要指标, 在判断和鉴别原发性和继发性甲状旁腺功能亢进时, 可结合血钙、血磷和维生素 D 水平一起分析。PTH 测定方法有生物学法、RIA、IRMA、ELISA 等。其中, 放射免疫分析法对测定循环中的 PTH 具有足够的敏感性且易于常规应用。酶联免疫法用以测定人体血中完整的 PTH 含量。

临床上诊断骨质疏松血钙异常时, 为查找原因常检测PTH, 而当血钙正常时, 一般不常规检测PTH, 但血钙正常PTH也有升高现象。在应用二膦酸盐类药物治疗骨质疏松时, 由于抑制破骨细胞的作用, 使得血钙减低, PTH分泌增加, 血中PTH轻度升高, 同时激发维生素D合成增加^[7]。

测定血清 PTH 是诊断 PTH 相关性骨病的最重要指标之一。正常参考值尚不统一, 不同方法差异较大。甲状旁腺激素(PTH₁₋₈₄)的参考范围: 14.5~87.1 pg/mL(化学发光法 LIAISONXL); 15~65 pg/mL(电化学发光法 Cobase); 15~68.3 pg/mL(化学发光法 i2000)。

1.2 降钙素

降钙素 (calcitonin, CT) 是一种重要的参与钙磷代谢调节的多肽类激素。在人体内由甲状腺滤泡旁细胞 (parafollicular cells, 又称明亮细胞或 C 细胞) 产生和分泌^[1], 是含有 32 个氨基酸的多肽激素, 是 Copp 等研究者于 1961 年首次发现^[8], 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, 使血中游离钙沉积于骨组织中; 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。此外, 降钙素对许多骨代谢疾病所引起的骨痛症状也具有良好的缓解作用^[9-11]。降钙素与甲状旁腺素、1, 25(OH)₂D₃共同维持人体内血钙的稳定。

降钙素主要的靶细胞为破骨细胞, 通过与靶细胞膜上的降钙素受体 (calcitonin receptor, CTR) 特异性结合而产生作用。降钙素对破骨细胞的骨吸收功能有明显的抑制作用, 成熟的降钙素是骨吸收的关键调节剂。通过对破骨细胞的增殖和凋亡进行调节, 降钙素抑制破骨细胞的活性与增殖。

降钙素对成骨细胞亦有直接作用。降钙素可以增加成骨细胞碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）的活性，促进骨的形成和矿化过程。降钙素可以促进成骨细胞增殖和分化，有利于骨形成。

血降钙素升高的常见原因：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慢性肾病降钙素可高达 (269 ± 51) 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。

降钙素水平减低，见于重度甲状腺功能亢进、甲状腺手术切除等^[1]。

降钙素是调节体内钙磷代谢的重要激素。具有抑制破骨细胞骨吸收、促进成骨细胞增殖分化的作用；同时抑制小肠对于钙离子的吸收，降低体内血钙浓度，使血中游离钙向骨组织转化；抑制肾小管对钙和磷的重吸收，增加尿钙流失。

降钙素对血钙的调节作用快速而短暂，即启动快，在 1 h 内就可达到高峰，但是持续时间较短，很快被 PTH 的代偿作用所抵消。降钙素在血浆中极易被灭活，其半衰期很短，通常不超过 15 min，在血液中的含量甚微。正常男性血降钙素 <36 ng/L，女性 <17 ng/L，一般均应 <75 ng/L^[12]。正常人降钙素在白天有较大波动，中午有一高峰，以后逐渐下降，夜间较恒定。正常成人为 $5.0 \sim 30.0$ pmol/L；儿童为 (27.9 ± 12.6) pmol/L。

1.3 维生素 D3

维生素 D3 是自然存在的脂溶性维生素，属类固醇激素^[13]。在人类 30 余种细胞及组织器官都发现了维生素 D3 受体的表达^[14-15]。

维生素 D3 是所有生物活性物质中一种非常独特的成分，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 D3 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^[14-16]。

人体内维生素 D 的来源有内源性合成和外源性吸收两种。内源性合成指在阳光或紫外线照射下，存在于大多数高等动物表皮组织的 7-脱氢胆固醇经光化学反应转化成维生素 D3^[17]。环境因素（香烟、空气微粒、吸入性氧化剂等）、日照、地理纬度、年龄因素、皮肤因素、种族、人工紫外线等都影响维生素 D3 的合成^[18]。外源性吸收指人类通过摄取含有维生素 D2 或 D3 的饮食来补充体内维生素 D 含量。

1, 25(OH)₂D₃能够促进小肠黏膜细胞合成钙结合蛋白，增加小肠黏膜对钙的吸收，增加磷吸收。在肾脏，1, 25(OH)₂D₃能够增加近端肾小管对钙、磷的重吸收，升高血钙水平，增

加骨密度。在骨组织中，生理剂量下 1, 25(OH)₂D₃ 直接作用于骨的矿物质代谢，促进骨基质形成及类骨质矿化。大剂量时 1, 25(OH)₂D₃ 调节破骨细胞生成，促进骨吸收。

血清 1, 25(OH)₂D₃ 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（4~6 h）、储存少，25(OH)D₃ 是人体内维生素 D 的主要储存形式，是反映机体维生素 D 代谢的重要指标，临床上一般通过监测血清 25(OH)D₃ 的含量来反映血液维生素 D₃ 的水平。

根据 Holick^[19] 在新英格兰杂志发表的维生素 D₃ 水平判定标准，在人群中维生素 D 不足或缺乏相当普遍。维生素 D₃ 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 D₃ 不足或缺乏，且逐年上升。40%~100% 的欧美老人存在维生素 D₃ 缺乏；50% 的绝经后骨质疏松妇女药物治疗时存在维生素 D₃ 不足[25(OH)D₃ 水平小于 30 ng/mL (75 nmol/L)]。

多种方法可用于检测血清 25(OH)D₃ 水平，受可控生物学变异与不可控生物学变异影响，不同的检测方法，结果有一定的差异，参考范围亦不同。维生素 D₃ 缺乏：<10 ng/mL，维生素 D₃ 不全：10~30 ng/mL，维生素 D₃ 均衡：30~100 ng/mL，维生素 D₃ 中毒症：>100 ng/mL（化学发光 LIAISON XL）。维生素 D₃ 缺乏：<20 ng/mL，维生素 D₃ 不足：21~29 ng/mL，维生素 D₃ 正常：≥30 ng/mL（电化学发光法 Cobas e）。

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。

2.1 骨特异性碱性磷酸酶

ALP 是指碱性条件下水解多种磷酸酯并具有转磷酸基作用的一组糖蛋白酶。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，其主要作用是在成骨过程中水解磷酸酶，为羟基磷灰石的沉积提供磷酸，同时水解焦磷酸盐，解除其对骨盐形成的抑制作用，有利于成骨。

BALP 的增殖、分化和成熟与骨骼的正常生长发育密切相关。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，使血清 BALP 明显升高。

BALP 参与骨形成过程，在血清中稳定，是成骨细胞成熟和具有活性的标志^[1]。临床研究表明，BALP 水平与成骨细胞和前成骨细胞活性呈线性关系，血清 BALP 定量测定与动态观察可

作为监测骨形成变化的有效参数。BALP被认为是最精确的骨形成标志物之一。血清BALP定量测定与动态观察对骨代谢疾病，特别是骨质疏松症的早期诊断、治疗效果的监测、病情预后的判断等提供有效的依据。

目前主要采用免疫分析法测定，包括单克隆抗体的免疫放射测定法和酶联免疫分析法，但是这类检测方法的特异性并不完全，与肝源性ALP有一定的交叉，因此，当血清BALP升高时，临床上需要综合分析。

血清BALP定量测定与动态观察对骨代谢疾病的早期诊断、治疗效果的监测、病情预后的判断等提供有效的依据。高转换的代谢性骨病均可有ALP和BALP的增高，如变形性骨炎（Paget's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及佝偻病和软骨病、骨转移癌等^[20-21]。应用二膦酸盐类药物治疗骨质疏松可以使骨特异性碱性磷酸酶下降，而这种下降往往在骨密度增加之前，所以BALP是骨质疏松治疗疗效评价的重要指标之一。

BALP能够反映骨细胞的形成和活动状态，稳定性好，半衰期长。它的定量测定与动态观察对骨代谢疾病的早期诊断、治疗效果的监测、病情预后的判断等提供有效的依据。

血清BALP检测的参考范围，男性：11.6~20.1 μg/L，女性绝经前：8.5~14.3 μg/L，女性绝经后：12.5~22.4 μg/L（化学发光法Access2）。

2.2 骨钙素

骨钙素（osteocalcin，OC或bone gla protein，BGP）又称为γ-羧基谷氨酸骨蛋白（R-hydroxy glutamic acid protein，GLa蛋白），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，由49个氨基酸组成，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。骨钙素是骨基质矿化的必需物质，目前已能将血液中的羧基化、部分羧基化和未羧基化的BGP区别开来。在骨吸收和骨溶解时，沉积在骨基质中BGP的片段，如游离的γ-羧基谷氨酸可游离出来^[20]，这类多肽在血中的量则表示骨吸收的变化。骨钙素在调节骨钙代谢中起重要作用，成熟的骨钙素主要沉积于骨组织间质细胞外和牙质中，少部分释放入血循环中。

骨钙素是骨组织含量最丰富的非胶原蛋白，占非胶原蛋白的10%~20%，主要由成熟的成骨细胞（osteoblast，OB）、成牙质细胞和增生的软骨细胞合成^[22]。成熟的BGP分子大部分进入细胞外骨基质中，小部分进入血循环，从骨释放入血的时间大约为3 h，血中半衰期为4~5 min，大部分经肾脏过滤并分解排泄，肾脏功能影响血中骨钙素水平。

骨钙素的主要功能是定位羟基磷灰石，在骨形成和骨吸收时均释放BGP，因此，骨钙素

反映了骨代谢的总体水平。在成骨细胞发育成熟的3个阶段，成骨细胞活化增殖期、细胞外基质成熟期、基质矿化期中，骨钙素只有在第三期基质矿化后开始表达。

骨钙素是反映骨形成的特异性生化指标，不仅参与骨吸收的调节，更重要的是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^[23]。因此，BGP 通常被认为是反映骨形成的生化指标。临床上，血清骨钙素水平与成骨功能变化相关。

血清骨钙素浓度升高时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。抗骨吸收药物可使BGP水平下降，刺激骨形成治疗则使BGP水平上升。

血清骨钙素水平与年龄呈明显负相关，但女性在绝经后骨转换增快，BGP再度升高，进入老年后BGP逐渐下降^[24]。单独使用BGP或者联合使用骨密度（bone mineral density, BMD）测量，能更好地判断骨丢失率，间接预测骨折风险^[25-26]。血清中骨钙素水平能够直接反映骨质疏松患者成骨细胞活性和骨形成情况，对使用抗骨质疏松药物治疗中患者血药浓度的动态变化也有一定参考价值^[27]。临床上，骨钙素检测联合其他骨代谢指标被广泛应用于辅助绝经后骨质疏松诊断、抗骨吸收治疗疗效监测和骨折风险预测等方面。

血清骨钙素检测的参考范围，健康女性绝经前：11~43 ng/mL，健康女性绝经后：15~46 ng/mL，女性骨质疏松症：13~48 ng/mL，健康男性18~30岁：24~70 ng/mL，健康男性30~50岁：14~42 ng/mL，健康男性50~70岁：14~46 ng/mL（电化学发光法Cobas e）。

2.3 I型前胶原C-端前肽/N-端前肽

骨组织主要由有机质、无机矿物质、骨细胞和水组成。有机质约占骨干重的35%，其90%~98%为I型胶原。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型胶原衍生自一个较大的蛋白，即I型前胶原。前胶原在成骨细胞内质网上合成，经高尔基复合体分泌出细胞，细胞外液中存在的内切肽酶使分泌出来的前胶原水解，去除其羧基及氨基端的附加肽段(extensionpeptide)，生成原胶原，此后众多的原胶原再聚合成骨的胶原纤维。前胶原去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)。PICP或PINP在血清中的含量反映成骨细胞

合成骨胶原的能力,可用于监测成骨细胞活力和骨形成的基础实验室指标^[28]。PICP相对分子质量为10000,血中半衰期为6~8 min,由肝脏网状内皮细胞甘露糖受体俘获消除。PINP代谢类同。其血液中的含量主要反映 I 型胶原的合成速率和骨转换的情况,是新骨形成的特异性的敏感指标。

骨代谢疾病、肾功能不全患者血清总PINP升高。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、严重肝损害等血清PICP升高^[29]。

Chen等^[30]对患有骨质疏松的绝经后妇女使用特立帕肽治疗后发现,在所研究的骨代谢指标BALP、PICP、PINP、D-Pyr、NTX中,PICP和PINP是治疗后BMD增加最佳的预测指标。张萌萌等^[24]研究表明,骨质疏松患者无论男性、女性血清PINP水平明显低于正常组,且与股骨颈BMD正相关,说明骨质疏松患者成骨细胞功能衰退,合成胶原减少,骨形成减少。综合多项研究,在众多骨代谢指标中,PICP、PINP在预测骨质疏松的发生、评价骨量、监测骨质疏松疗效等都有较高的特异性和敏感性,PINP表现得尤为明显,且不受激素影响^[31],在临床研究和应用中有着重要的意义。因此,推荐空腹血清PINP为反映骨形成敏感性较高的标志物^[32]。

血清I型前胶原羧基末端肽(PICP)检测的参考范围:女性50~170 $\mu\text{g/L}$,男性38~202 $\mu\text{g/L}$ (酶联免疫分析法)。血I型前胶原氨基末端肽(PINP)检测的参考范围:女性31.7~70.7 ng/mL ,平均21~78 $\mu\text{g/L}$ (酶联免疫分析法)。

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,由Simonet等于1997年首次在大鼠小肠表达序列标签cDNA计划中克隆得到,是可溶性肿瘤坏死因子受体超家族中的新成员。在骨髓基质细胞、成骨细胞、成纤维细胞等细胞中均有表达。OPG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的主要作用是影响骨代谢,可抑制破骨细胞(osteoclast, OC)发生,并促进成熟OC的凋亡^[33]。

OPG是一种含401个氨基酸残基的蛋白质,人OPG基因定位在染色体8q23~24。Southern印迹显示OPG只有1个基因,长27 kb,包括长度为270、367、192、225和1765 bp的5个外显子^[34]。OPG基因编码一段含有401个氨基酸残基的前体蛋白质,N末端21个氨基酸残基裂解后成为成熟的OPG。OPG蛋白质分子具有两种形式,即60 kDa的单体和膜结合的120 kDa的同二聚体。其单体和二聚体分子生化特性相似,但二聚体分子具较强的肝素结合能力,单体分子则在生物体内的半衰期更长^[8]。

OPG mRNA 广泛表达于多种组织和细胞系，其中以肺、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^[35]。研究表明，OPG 的表达受到体内多种激素和细胞因子调控。

OPG/RANKL/RANK 系统是近年来发现的在破骨细胞分化过程中的一个重要信号传导通路，其主要机制是：(1)成骨细胞及骨髓基质细胞表面表达 RANKL，与破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面上的 RANK 结合后促进破骨细胞的分化，从而引起骨溶解。(2)成骨细胞及骨髓基质细胞分泌表达 OPG，与 RANKL 竞争性结合，阻止 RANKL 与 RANK 之间的结合，或与 RANKL/RANK 结合体结合成三聚体，直接抑制 RANKL/RANK 的作用，从而抑制骨溶解的产生。

离体实验显示，OPG 可提高骨密度，增加骨小梁骨量，减少破骨细胞数，控制钙的吸收，还可以通过抑制破骨细胞 f-肌动蛋白环形成抑制骨吸收或干扰基质细胞与破骨细胞之间的相互作用，诱导破骨细胞凋亡^[35]。

类风湿性关节炎患者血清 OPG 水平明显增高。强直性脊柱炎患者骨吸收增强，血清 OPG 水平增高，是机体对抗过度骨吸收的保护性反应。骨硬化症是 OC 形成和骨吸收减弱为特征的多基因遗传性疾病，与 OPG 和(或)RANKL 有关。肿瘤转移引起的溶骨性破坏 OPG 表达明显降低。前列腺癌患者 OPG 水平明显高于前列腺增生患者。肺癌患者血清 OPG 水平显著高于正常人群，肺癌骨转移患者高于肺癌骨未转移患者。OPG 可在内皮细胞、平滑肌细胞产生，通过自分泌和旁分泌作用提高内皮细胞活性，防止炎症细胞因子对血管的损害。糖尿病患者 OPG 水平反应性增加。OPG 随年龄递增，骨吸收增强后机体代偿性分泌，且低 OPG 水平者较高 OPG 水平者具有更高的骨折危险性。绝经后女性血清 OPG 水平随着年龄增加而升高，推测雌激素缺乏时破骨细胞功能活跃，机体为代偿骨吸收，骨形成增加，最终 OPG 升高^[36]。临床上血清 OPG 常采用免疫分析法检测。血清 OPG 水平随年龄的增长而增加，并受种族、检测试剂等多种因素的影响，正常血清 OPG 参考值目前尚未统一确定。

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。

3.1 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。人类 TRACP 是位于第 19 号染色体 P13.2~13.3 处的一个基因编码的单一同工酶，该酶是一种结构高度保守

的含铁糖蛋白，分子量为30~40 kD，不同人种来源的TRACP氨基酸序列的同源性为85%~95%，其差异性起源于转录初期的可选择性剪接和使用不同的翻译起始部位，或翻译后蛋白质的修饰，而不是产生于多基因家族。

在正常人血清中，TRACP以两种不同的糖基化形式存在，即TRACP-5a和TRACP-5b，其中TRACP-5a主要来源于炎症巨噬细胞，而TRACP-5b则主要来源于破骨细胞^[37]。TRACP-5a可以在唾液酸酶作用下转变为TRACP-5b。纯化的人破骨细胞的TRACP是TRACP-5b，不含唾液酸残基，而TRACP-5a含有唾液酸残基。

TRACP-5b由于其特异性高、不受昼夜变化、饮食、肝、肾疾病影响，故在监测骨代谢方面有重要作用。TRACP-5b作为第2代骨吸收标志物，是一个有特异和高敏感度的骨吸收指标^[38]。

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、高转换型骨质疏松等；降低见于甲状腺功能减退症。

甲状旁腺机能亢进、Paget's病等代谢性骨病时，血清TRACP-5b水平升高是由于破骨细胞活性增加所致。甲状旁腺机能亢进患者手术及药物治疗过程中血清TRACP-5b水平下降。

绝经后骨质疏松患者由于卵巢功能减退，雌激素水平减少，破骨细胞活性增加，骨重建失衡，骨吸收大于骨形成，血清TRACP-5b显著增高。70岁以上老年性骨质疏松症患者血清TRACP-5b浓度也显著增加，且与骨密度呈显著负相关。

糖尿病患者体内胰岛素绝对或相对不足，导致维生素D缺乏，1, 25(OH)₂D₃活性下降，肠道钙吸收减少，继发甲状旁腺机能亢进，破骨细胞活性增加，骨吸收加快，因而TRACP-5b水平升高。肾性骨病由于钙、磷及维生素D代谢障碍，继发甲状旁腺机能亢进，血PTH升高、CT下降，骨吸收增加，血清TRACP-5b升高。恶性肿瘤骨转移造成骨代谢活跃，主要表现为骨吸收大于骨形成，血清中TRACP-5b升高。

抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP-5b)血清、血浆检测的参考范围：女性绝经前0.5~3.8U/L，绝经后0.5~4.8U/L，男性0.5~3.8U/L（色谱法）。

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型胶原交联羧基末端肽[I型胶原交联C-末端肽(type I collagen carboxy-terminal peptide, CTX)]是使用最为广泛的胶原降解标志物。

α -CTX和 β -CTX是骨吸收的重要指标， α -CTX与 β -CTX为同型异构体结构， α -CTX与 β -CTX的区别为 β -CTX的肽序列中的天冬氨酰(Asp)是L-对映异构体， α -CTX和 β -CTX是含有骨I型胶原分子间交联物的重要区段，和近似交联物的残基^[8]，结构紧密，所以

不受肾脏的进一步降解，具有较好的结构稳定性。CTX 的水平反映了破骨细胞的骨吸收活性，CTX 是代谢性骨病的有效标志物^[24, 29]。

I 型胶原交联 C-末端肽水平反映了破骨细胞骨吸收活性，其升高程度与破骨细胞活性增高的程度相一致，是骨吸收的重要生化标志物^[38]。

骨质疏松症、Paget's 病、多发性骨髓瘤和肿瘤骨转移等患者血清 CTX 水平升高^[24, 38-39]。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异常的严重程度，并作为临床评估骨转换相关疾病的重要参考指标^[40]。

近年来，国内外一些学者对 I 型胶原交联 C-末端肽反映骨吸收的作用进行了一些临床研究。50~79 岁女性 CTX-1 明显高于其他年龄组女性，与 BMD 呈负相关关系^[38]。一些研究发现，在骨密度水平相近的老年骨质疏松患者中，髌部脆性骨折患者的血清 CTX 水平达到或超过正常值上限，高于对照组，可能独立预示髌部脆性骨折风险的增加^[41-42]。U-CTX 水平在股骨颈有骨质疏松的男性人群较正常健康男性显著升高，并与 BMD 存在明显相关性，认为 U-CTX 更能显示当前骨代谢状态^[43]。骨代谢指标 BALP、BGP、CTX 对 2 型糖尿病合并骨质疏松的诊断及发病风险评估价值，并分析三者与 2 型糖尿病合并骨质疏松患者的临床特征之间的关系。证明联合血清 BALP、BGP 和 CTX 3 项指标可协助 2 型糖尿病合并骨质疏松的诊断^[44]。

I 型胶原交联 C-末端肽是反映骨吸收的重要骨代谢指标，是使用最为广泛的胶原降解标志物，与骨吸收程度密切相关，检测血清 CTX 水平可以预测骨转换的活跃程度，并作为临床评估骨转换相关骨代谢疾病的重要参考指标。推荐空腹血清 CTX 为反映骨吸收敏感性较高的标志物^[32]。

血清 I 型胶原交联 C-末端肽 (β-CTX) 检测的参考范围，女性绝经前：均值 0.299 ng/mL，女性绝经后：均值 0.556 ng/mL，男性 30~50 岁：均值 0.3 ng/mL，男性 50~70 岁：均值 0.304 ng/mL，男性 >70 岁：均值 0.394 ng/mL (电化学发光法 Cobas e)。

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^[30]，是反映骨吸收的特异和敏感的指标。NTX 是含有尿吡啶啉 (Pyr) 和尿脱氧吡啶啉 (D-Pyr) 的低分子量多肽，属于低分子量肽，具有半抗原性。

I 型胶原交联 N-末端肽通过骨吸收入血，经人体器官排泄后部分入尿液，尿液中的 NTX 只来源于成熟的 I 型胶原，因此，正常含胶原饮食不会影响该生化指标的测量，即 NTX 的代谢几乎不受食物影响。晨起和夜间的尿 NTX 最能反映骨吸收情况，为减少尿量和体型的影响，

NTX 结果需用尿肌酐 (uCr) 校正。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较高的指标。多项研究证实尿 NTX/Cr 与 BMD 呈显著负相关, 是反映骨吸收的特异和敏感的指标^[45]。

I 型胶原交联 N-末端肽作为破骨细胞降解骨 I 型胶原的部分直接产物, 主要反映破骨细胞骨吸收活性^[46], 可灵敏地反映骨代谢的变化, 是评价骨形态计量学骨吸收的重要参数^[47], 被认为是目前反映骨吸收状况最敏感、最特异的指标。

临床上骨质疏松、原发性甲状旁腺功能亢进症、畸形性骨炎、甲状腺功能亢进症、肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤等都观察到 NTX 水平的升高^[48]。

在多种用于肺癌骨转移诊断的血清学指标中, 尿 NTX 是诊断骨转移最有效的标志物^[49]。一项回顾性研究说明, NTX 与 CTX 是骨代谢的敏感指标, 与骨密度的改变、骨折的发生具有良好的相关性, 其增加可提示骨关节炎患者骨量的减少^[50]。

I 型胶原交联 N-末端肽因其反映骨吸收特性的稳定性与敏感性, 被认为是诊断骨吸收破坏特异性较高的指标, 对代谢性骨病的早期预防、诊断与鉴别诊断、治疗转归判断, 具有重要的临床意义。

与 CTX 在血清中检测不同, 临床上 NTX 常在尿液中测定。

I 型胶原交联 N-末端肽 (NTX) 在尿液中检测的参考范围, 女性绝经前: 5~65nmol BCE/mmol Cr, 男性: 3~63nmol BCE/mmol Cr; 在血清中检测的参考范围, 女性: 6.2~19nmol BCE/L, 男性: 5.4~24.2nmol BCE/L (酶联免疫测定法)。

4 激素与细胞因子

4.1 生长激素

生长激素 (growth hormone, GH) 是机体组织细胞的生长、发育和代谢的调节因素之一, 具有促细胞分化增殖的重要作用^[8]。

人生长激素是由脑垂体前叶含有嗜酸性颗粒的生长激素分泌细胞所分泌, 是腺垂体合成量最多的一种蛋白质激素, 正常成人垂体含 5~10 mg。GH 的基因家族分为 GH-1、GH-2、绒毛膜促生长素-1 (chorionic somatomammotropin, CS-1)、CS-2 和 CS-P 5 种。垂体和循环中 GH 的分子形式呈非均一性, 包括多种形式的单体、同(异)多聚体、分子片段及单体与其结合蛋白的复合体等; 其中最主要的 GH 形式是分子质量为 22124 Da (约 22 kDa) 的单体^[8]。

GH 以脉冲方式分泌入血, 受下丘脑分泌的生长激素释放激素 (growth hormone-releasing hormone, GHRH) 和生长激素释放抑制激素 (somatostatin, SRIH) 的双重调节。除了内分泌激素作用以外, 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^[8]。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- I)、糖皮质激素和甲状腺素调节。儿童的躯体线性增长速度是了解有无 GH 缺乏或 GH 作用障碍的简单而特异的诊断指标。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,患病时常会伴脂代谢、糖代谢及骨代谢异常^[51]。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^[52-53]。

下丘脑分泌 GHRH 控制着 GH 细胞的生长,以及 GH 的合成和分泌。大鼠中的 GHRH 基因有 126 个碱基对,国外一项研究建立动物模型时,使用 Neor 代替了 GHRH 基因中内含子 2 的一部分和外显子 3 的大部分,获得了 GHRH 基因突变的 GHD 大鼠模型。在研究中,杂合子(+/-)的杂交育种得到 25.8%的正常后代(+/+),以及 52.8%的杂合子(+/-)后代、21.4%的突变后代(-/-),说明 GHRH 基因的变异在大鼠身上未表现出致命性。出生 3 周后,突变鼠(-/-)开始表现出了较为明显的生长阻碍;12 周后,突变鼠的体重仅为正常鼠的 60%^[54-55]。

近年来有研究认为, GH 可直接作用于骨骼细胞,但更多的是通过刺激 IGF- I 的合成进行控制的^[56-58]。胚胎时期存在着一个软骨内骨化的过程,生长板内的软骨细胞增殖、生长并分化形成新的软骨,新形成的软骨被血管入侵,然后形成骨小梁,这个过程受基因、激素、环境和营养等控制。Waters 等^[59]发现这一时期胎儿生长主要是由非垂体的胎儿组织局部分泌的 GH 和胰岛素样生长因子控制,此时 IGF- I 的促生长作用独立于 GH 之外。GH 和 IGF- I 在出生后的整个青春期中都扮演着一个重要的角色^[60-63]。

GH 对骨骼的影响是通过间接刺激肝脏合成 IGF- I 来发挥作用的,这些作用大部分是通过 GH 介导骨骼中 IGF- I 的表达和活性来完成的^[64-65]。由此可见, IGF- I 对骨代谢有重要调节作用。Tsiridis 等^[66]研究也显示二者不仅促进骨形成,同时激活整个骨转换过程。

生长激素在维持骨骼健康中起着重要作用, GH 分泌不足是引起中老年人骨质疏松的重要原因之一。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^[67]。GH 分泌不足者骨质疏松症的发病率明显增高,同时骨折的风险增加。

生长激素(GH)血清检测的参考范围,女性: 0.06~6.88ng/mL,男性: 0.02~1.23ng/mL,总体: 0.02~4.77ng/mL(化学发光法 LIAISONXL)。

4.2 雌激素

雌激素 (estrogen, E) 在女性体内有雌酮 (E1)、雌二醇 (E2)、雌三醇 (E3) 3 种。其中, 雌二醇的生物活性最强, 目前临床常用的雌激素类药物多是以雌二醇为母体人工合成的衍生物。

雌激素由 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。

雌激素的生理作用主要是通过作用于组织细胞的雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 进而调控靶基因的转录翻译来完成, 具有广泛而重要的生物活性。

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。雌激素主要通过和雌激素受体 α 作用发挥骨代谢调节作用。

雌激素与雌激素受体结合后, 通过多种途径调节成骨细胞和破骨细胞活性, 参与骨代谢活动。雌激素可抑制氧化应激反应^[68], 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^[69], 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^[70], 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^[71-72], 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^[73]。此外, 雌激素还可通过钙代谢调节系统影响骨代谢活动。

雌激素是维持正常骨骼骨量和骨结构的必需激素, 雌激素在维持骨吸收和骨形成中起主要作用, 其主要作用是: ①雌激素刺激骨骺生长板中的软骨发生, 促进骨的纵向生长; ②雌激素的浓度决定了男女性骨骺融合的时间; ③直接影响个体峰值骨量的获得; ④在生育年龄段, 维持正常骨量和正常的骨结构; ⑤在雌激素作用下, 骨骼向女性型表型发育和生长^[8]; ⑥成年期, 雌激素促进骨的成熟和骨髓生长板融合^[28]。

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), 可导致循环雌激素水平明显下降, 机体处于持续的雌激素缺乏状态, 不仅生殖器官会发生明显变化, 而且其他组织也会产生显著变化, 最明显的变化之一是骨量丢失。主要原因是雌激素水平降低, 骨形成受抑制, 骨吸收增强, 即骨形成减少伴骨吸收增多。雌激素缺乏是绝经后骨质疏松症发生的主要原因^[74]。

临床上雌激素常采用免疫分析法和色谱法检测, 其中以前者应用作为广泛。血清中雌激素 (E) 的参考范围, 男性: 40~115 ng/L, 女性: 61~437 ng/L, 孕妇: 700~30000 ng/L。尿液中的参考范围: 男性: 5~25 $\mu\text{g/d}$, 女性: 5~100 $\mu\text{g/d}$, 孕妇: 45000 $\mu\text{g/d}$ 。

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, 在男性原发性骨质疏松症中起着非常重要的作用, 男性原发性骨质疏松及骨折与睾酮关系密切 [32]。

睾酮分泌水平有规律性变化, 当进入青春期后睾酮分泌水平会逐渐增高, 在 20~30 岁时达到最高峰, 之后随着年龄的增长, 男性体内睾酮的分泌会逐渐下降。据估计, 60~80 岁老年男性 20% 有睾酮下降。80 岁以上男性中约 30% 处于雄激素缺乏状态。国外大样本流行病学调查表明, 老年男性血清睾酮水平随年龄增长而降低, 大约每增长 10 岁降低 4 nmol/L, 但存在显著的个体差异 [12]。

在靶组织如性腺、脑和骨中, 睾酮转化成活性更高的代谢产物而发挥作用, 5 α 还原酶可逆性地催化睾酮生成双氢睾酮, 而芳香化酶则可逆性地催化睾酮生成雌激素 [8]。血液中的睾酮大部分是与一种特殊的 α -球蛋白, 即皮质类固醇结合球蛋白或称睾酮结合球蛋白结合而进行运输的, 少数睾酮与白蛋白非特异结合或以游离形式存在于血液中。

睾酮在骨骼的生长代谢、骨量维持及抗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。

女性血清总睾酮的正常参考值为 0.21~3.01 nmol/L; 男性血清总睾酮的正常参考值为 9.45~37.45 nmol/L。女性血清游离睾酮正常参考值为 (11 $\pm$ 2) pmol/L; 男性血清游离睾酮正常参考值为 (276 $\pm$ 80) pmol/L。

4.4 白细胞介素-1

白细胞介素-1 家族 (interleukin-1 family, IL-1F) 有 11 个成员, 可称作 IL-1F1 至 IL-1F11, IL-1 又名淋巴细胞刺激因子, 可由间充质细胞、成骨细胞 [8]、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。此外, 几乎所有的有核细胞, 如 B 细胞、NK 细胞、体外培养的 T 细胞、角质细胞、树突状细胞、星形细胞、成纤维细胞、中性粒细胞、内皮细胞以及平滑肌细胞均可产生 IL-1。人 IL-1 基因位于第 2 号染色体。IL-1 可分为 IL-1 α 和 IL-1 β 两种活性形式, 由不同的基因分别编码。

IL-1 通过与 IL-1 受体结合发挥生物学作用。IL-1 是一种重要的骨吸收因子, 多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

骨细胞的生命。

当雌激素水平降低时,可通过 IL-1 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 促进成骨细胞/基质细胞产生前列腺素 E2, 进而刺激前 B 细胞和基质细胞表达 RANKL, 通过 RANKL/RANK/OPG 系统增加破骨细胞形成和分化^[75-76], 促进破骨细胞前体分化及成熟的破骨细胞的功能。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, 从而促进骨丢失。大量的临床研究表明^[77], 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外周血单核细胞分泌的 IL-1 水平低于未经治疗的绝经后骨质疏松患者。IL-1 β 和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等可作用于软骨细胞诱导基质金属蛋白酶、促分解代谢因子和其他炎症因子基因的表达, 引起软骨基质的降解。

IL-1 是破骨细胞的重要激活因子, 也是决定骨密度的重要因素之一, 是破骨细胞性骨吸收的强有力刺激因子。正常情况下, IL-1 水平较低, 骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者滑液中 IL-1 β 的含量平均可达(90.51 $\pm$ 5.03) pg/mL。IL-1 是绝经后骨质疏松的诱因之一, 在雌激素缺乏情况下 IL-1 增加, 伴随 IL-1 产物和 IL-1 R α 阻抑的增加。

IL-1 是巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)的强有力的刺激因子, 而 M-CSF、IL-6、GM-CSF 可刺激破骨细胞前体的增殖及分化。IL-1 是破骨细胞的重要激活因子, 也是决定骨密度的重要因素, 是破骨细胞性骨吸收的强有力刺激因子, 在雌激素缺乏情况下 IL-1 增加, 伴随 IL-1 产物和 IL-1 R α 阻抑的增加, 因此, IL-1 在骨质疏松演变中具有重要作用。

4.5 白细胞介素-6

人类 IL-6 基因位于第 7 号染色体上, IL-6 分子量为 21~30 kD。可由多种细胞合成, 包括活化的 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, IL-6 作用的靶细胞很多, 包括巨噬细胞、肝细胞、静止的 T 细胞、活化的 B 细胞和浆细胞等。

IL-6 生物效应也十分复杂, 曾被称为 B 细胞刺激因子 2(bsf-2)、B 细胞分化因子(bCdf)、肝细胞刺激因子(hsf)等。能够刺激活化 B 细胞增殖, 分泌抗体; 刺激 T 细胞增殖及 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 在原发性骨质疏松的发病机制中具有重要作用。通过调节破骨细胞和成骨细胞发育和功能实现对骨代谢的调节作用。①IL-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, 刺激破骨细胞前体细胞 (osteoclast precursor cell, OPC) 的增殖及分化, 促进破骨细胞生成, 加强破骨细胞功能表达, 刺激破骨细胞活性。同时促进骨基质的降解, 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。②IL-6 能刺激角质细胞生长, 并能促进骨髓造血的功能。③IL-6 上调糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 结合位点的表达, IL-6 还可以自分泌方式调节成骨细胞糖皮质激素受体 α ($GR\alpha$) 的活性, 是糖皮质激素性骨质疏松发生的诱因之一。糖皮质激素也下调成骨细胞 IL-6 的表达, 患者应用糖皮质激素后, 可在一定范围内降低高浓度的血清 IL-6 水平。④PTH 上调成骨细胞 IL-6 的表达, 血清 PTH 升高 (如原发性甲状旁腺功能亢进患者), 血清 IL-6 的水平也升高。⑤IL-6 的作用可被雌激素拮抗, IL-6 与雌激素对骨代谢的影响作用相反。

IL-6 与骨质疏松症的发生相关。IL-6 升高可作为机体破骨细胞功能活跃的标志^[78]。血清 IL-6、TNF- α 水平升高, 可能与绝经后骨质疏松症的发生有关。变形性骨炎 (Paget's 骨病) 患者的破骨细胞分泌过多的 IL-6 和 IL-6 受体, 血清 IL-6 水平显著升高。经治疗后, IL-6 受体明显下降。IL-6 是变形性骨炎患者破骨细胞活性升高和骨吸收增强的主要原因^[79-80]。IL-6 水平升高也见于多发性骨髓瘤、银屑病。

实验研究显示, 骨质疏松组外周血血清中 IL-6 的表达水平升高, 与骨质疏松患者骨密度降低程度呈正相关^[81]。

血清中白介素 6 (IL-6) 的参考范围: 0.373~0.463 ng/L (酶联免疫吸附试验), <5 U/mL (四甲基偶氮唑蓝比色法)。

4.6 转化生长因子 β

转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 是一类能刺激细胞表型发生转化的生长因子, 是细胞生长与分化的重要调节因子。包括两类多肽类生长因子: 转化生长因子- α (TGF- α) 和转化生长因子- β (TGF- β), 对细胞的生长、发育、增殖、分化、凋亡、转型等均具有重要的生理调节作用。

在转化生长因子家族中, TGF- β 是骨组织中的重要细胞因子, 参与骨与软骨的形成, 对骨组织修复与骨重建具有重要的调节作用。

TGF- β 可以从骨、血小板、肾、胎盘组织、T 和 B 淋巴细胞等组织和细胞中提取, 其中血小板和骨组织中 TGF- β 含量最为丰富, 骨基质中 TGF- β 的干重含量为 0.1 mg/kg^[82]。

人类转化生长因子- β 有 3 个亚型：TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3，三者具有极高的同源性。

TGF- β 通过与细胞膜表面特异性受体结合发挥生物学作用。

TGF- β 广泛存在于骨组织中。在骨骼中，成骨细胞和软骨细胞可以合成 TGF- β ，骨组织中 TGF- β 的浓度是其他组织的 100 倍，骨是 TGF- β 最大的组织来源和储存库，骨组织中含有最多的是 TGF- β 1。TGF- β 沉积于细胞外基质中，以自分泌和旁分泌的方式调控成骨细胞增殖与分化。TGF- β 通过与靶细胞表面具有丝氨酸和或苏氨酸激酶活性的受体 I、II 结合而产生生物学作用^[83]。TGF- β 是调节骨代谢的重要细胞因子，对骨组织的生长发育和骨重建具有重要的调节功能。

TGF- β 与骨形成密切相关，可作用于成骨细胞，调节成骨细胞增殖、分化，在骨形成和骨组织修复过程中起十分重要的调节作用。TGF- β 对骨形成的每个阶段均具有调节作用^[84]，具有显著的促进骨形成作用。TGF- β 对破骨细胞具有促进和抑制的双相作用。TGF- β 与骨细胞外基质代谢有关，同时，TGF- β 也能够促进软骨细胞的生成，在骨组织中，可启动新生骨与软骨生成。

TGF- β 通过强大的骨形成和骨修复作用，可增加骨密度。TGF- β /TGF- β 受体的结构或功能异常可导致各种代谢性骨病。血中 TGF- β 浓度下降时，促进骨形成作用减弱，骨密度降低，可诱发骨质疏松等代谢性骨病。TGF- β 直接应用于骨时，可增加破骨细胞的数量和活性，促进骨形成。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 ，不仅可以刺激组织细胞分泌 TGF- β 量增加，同时还可直接刺激成纤维细胞、间充质细胞和成骨细胞等的增殖与分化，加速受损组织的修复，并促进软组织修复和骨折愈合。

4.7 肿瘤坏死因子

人类TNF- α 基因定位于6p21.4，长约3.6 kbp，人TNF- α 前体由233个氨基酸组成(26 kDa)，其中包含由76个氨基酸残基组成的信号肽，在TNF- α 转化酶(tumor necrosis factor α converting enzyme, TACE)的作用下，切除信号肽，形成成熟的157个氨基酸残基的TNF- α (17 kDa)^[85]。

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)，占 TNF 总活性的 70%~95%，目前常说的 TNF 多指 TNF- α ；TNF- β 由活化 T 淋巴细胞产生，与 TNF- α 有 30%左右的同源性，并与 TNF- α 有共同的受体。其中 TNF- α 引起骨吸收并抑制关节炎和衰老过程中的骨形成^[86]，与骨质疏松关系密切。

TNF- α 是重要的破骨细胞调节因子，其在破骨细胞生成及破骨细胞介导的局部骨丢失过

程中都起着重要作用。TNF- α 可直接促进破骨细胞前体细胞的有丝分裂及破骨祖细胞的分化,刺激前祖细胞产生新的破骨细胞;另一方面,TNF- α 还可介导基质细胞和成骨细胞分泌参与破骨细胞分化所必需的“下游”细胞因子,如M-CSF、IL-6、IL-11、RANKL等,间接促进破骨祖细胞的增殖^[87]。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。总的来说,TNF- α 是骨分解作用的动因,一方面促进骨吸收,另一方面抑制骨重建,最终导致骨量减少^[88]。当机体出现炎症性疾病或者免疫性疾病时,患者血清中TNF- α 则会显著升高。在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,TNF- α 浓度均有提高,说明TNF- α 是调节骨代谢的重要因子。

正常人体内血清中TNF- α 的浓度为7.65~75.35 pg/mL^[89]。

4.8 胰岛素样生长因子

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)是一类结构上类似于胰岛素原的单链多肽,有两种类型,包括IGF-I和IGF-II。IGF-I是骨骼中含量最丰富的生长因子,骨组织中的IGF-I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^[90]。

人IGF-I基因定位12号染色体长臂端12q23-23,是由70个氨基酸残基组成的单链多肽,与胰岛素原有60%的同源序列,分子量为7649 kD。人体内许多组织可以合成分泌IGF-I,但体循环中的IGF-I主要由肝脏合成。血清IGF受很多血清中其他因子的影响,其中影响肝合成和释放IGF-I的主要因素是GH,但胰岛素、甲状旁腺素、糖皮质激素及营养状况也是重要的影响因素。

正常情况下,血清及细胞外液中的IGF绝大部分都与IGF结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins, IGFBPs)以复合物形式存在,其复合物包括IGFBP-1至IGFBP-6,不表现活性。其中IGFBP-3是循环中的主要结合蛋白,与IGF关系最为密切。若IGFBP发生降解,游离的IGF与其特异性受体结合则可发生一系列生物反应^[91]。

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体系中促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是成骨细胞和破骨细胞功能的主要局部调节因子之一,在骨重建中起重要作用。

研究表明,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^[92]。生长激素可与肝细胞表面的GH受体结合,促进肝细胞分泌IGF-I,还可以直接作用于成骨细胞,促进成骨细胞分泌IGF-I。同时,IGF-I通过反馈机体内腺垂体激素的水平调节GH的分泌。GH和IGF-I彼此间相互调节形成GH/IGF-I轴,在骨代谢方面调节作用

显著^[93]。IGF- I 还可以通过促进破骨细胞分化来影响破骨细胞的形成^[94]。此外, IGF- I 能刺激骺板软骨细胞增生和分化, 被认为是长骨生长的必需生长因子。

血清 IGF- I 水平主要受 GH 调节, IGF- I 浓度在很大范围内与 GH 浓度一致。检测 IGF- I 和 IGFBP-3 能全面反映 GH 产物及其对组织的影响, 而 IGF- I 的诊断灵敏度和特异度更佳, 可作为首选检测指标。

有研究发现, 血清 IGF- I 水平随增龄而明显下降, 女性绝经后血清 IGF- I 水平明显低于绝经前, 骨骼中 IGF 的含量亦随增龄而下降^[95]。IGF- I 与骨密度呈正相关, 老年骨质疏松患者血清 IGF- I 含量低于正常对照组^[96]。还有研究表明, 血清中 IGF- I 水平下降与骨折的发生率密切相关, IGF- I 的水平也可以作为骨折风险评估的指标^[97]。

随着骨代谢生化指标检测技术的逐渐成熟, 临床应用日趋广泛, 但不同来源的标本、不同方法、不同设备、不同试剂、人的不同年龄段、不同种族和不同性别等, 检测结果存在差异。至今, 骨代谢生化指标测定国内外尚无统一检测标准。为此, 将骨代谢生化指标的生物学作用及临床意义、技术应用与质量控制, 分别整理、凝炼成一篇为各位同仁可读、可用、可参考的文字材料。期待通过“共识”为推动临床骨代谢生化指标检测技术的提高, 规范检测流程, 建立科学的参考范围, 使骨代谢生化指标在骨质疏松规范诊断、规范治疗、抗骨质疏松药物疗效评价及科研工作中发挥重要作用。

【参考文献】

[1] 张萌萌. 中国老年学学会骨质疏松委员会-骨代谢生化指标临床应用专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20 (11): 1263-1272.

[2] 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 (2019) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25 (10): 1357-1372.

[3] WuCH, ChangYF, ChenCH, 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 Available, 20 March 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.03.004>.

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

[5] Li Y, Xuan M, Zhang XZ, et al. Comparison of parathyroid hormone (1-34) and

- elcatoninin postmenopausal women with osteoporosis: an 18-month randomized, multicenter controlled trial in China[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(3):457-463.
- [6]Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD work group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of ChronicKidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)[J]. Kidney Int, 2009, 113(Suppl 1):S1-130.
- [7] Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osetoporosis[J]. Ann Lab Med, 2012, 32:105-112.
- [8] 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.
- [9] Karponis A, Rizou S, Pallis D, et al. Analgesic effect of nasalsalmon calcitonin during the early post-fracture period of the distal radius fracture[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2015, 15(2): 186-189.
- [10] 王志远, 马建兵, 肖林, 等. 依降钙素联合依托考昔对老年骨质疏松患者全膝关节置换术围手术期疼痛及骨代谢指标的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(2): 253-255.
- [11] Naoto Endo, Keiji Fujino, Tokuhide Doi, et al. Effect of elcatonin versus nonsteroidal anti-Inflammatorymedications for acute back pain in patients with osteoporoticvertebral fracture: a multiclinic randomized controlled trial[J]. J Bone Miner Metab, 2017, 35(4): 375-384.
- [12] 肖建德. 实用骨质疏松学[M]. 北京:科学出版社, 2004:148-149, 408-409.
- [13] 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.
- [14] Sreeram VR, Andreas H, Antoni OJ, et al. A ChIP -seq de fined genome-widemap of vitamin Dreceptor[J]. Genome Res, 2010, 20(10): 1352-1360.
- [15] Tian J, Liu Y, Williams LA, et al. Potential role of active vitamin D inretarding the progression of chronic kidney is easing[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(2): 321-328.
- [16] 陈兆聪. 维生素 D 再认识[J]. 医药导报, 2011, 30(5): 555-560.
- [17] Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives[J]. Curr DrugTargets, 2011, 12(1): 4-18.
- [18] 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.

[19]Holick MF. Vitamin D deficiency[J].N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.

[20]刘忠厚. 骨质疏松诊断[M]. 香港:中国现代文艺出版社, 2011: 452-465, 520-523.

[21]柳振华. 骨代谢实验室诊断进展[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(4):463-466.

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

[23] Chopin F, Biver E, Funck-Brentano T, et al. Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis[J]. Joint Bone Spine, 2012, 79(1): 26-31.

[24]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.

[25]Schmidt-Wolf IH, Glasmacher A, Hahn-Ast C, et al. Chromosomal aberrations in 130 patients with multiple myeloma studied by interphase FISH: diagnostic and prognostic relevance[J]. Cancer Genetics and Cytogenetics, 2006, 167(10): 20-25.

[26]Wang YH, Liu YL, Kathy B, et al. Comparison of the action of transient and continuous PTH on primary osteoblast cultures expressing differentiation stage-specific GFP[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(1): 5-14.

[27]Niimi R, Kono T, Nishiara A, et al. Determinants associated with bone mineral density increase in response to daily teriparatide treatment in patients with osteoporosis[J]. Bone, 2014, 66: 26-30.

[28]朱汉民. 骨代谢实验室诊断进展[J]. 上海医学检验杂志, 2000, 15 (5): 277-278.

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

[30]Chen P, Satterwhite JH, Licata EM, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(6):962-970.

[31] Krege JH, Lane NE, Harris JM, et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(9): 2159-2171.

[32]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.

[33]Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast

surival in vitro and vivo[J]. Am J Pathol, 2006, 157(20): 435-448.

[34] 肖海龙. 破骨细胞形成抑制因子(OPG)的表达纯化及功能研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2005.

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

[36] Sanchez C, Gabay O, Salvat C, et al. Mechanical loading highly increase IL-6 production and decrease OPG expression by osteoblasts[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(4): 473-481.

[37] 李晓双. 抗酒石酸酸性磷酸酶5b的临床应用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(11): 872-876.

[38] Zhao J, Xia W, Nie M, et al. The levels of bone turnover markers in Chinese postmenopausal women: peking vertebral Fracture study[J]. Menopause, 2011, 18(11): 1237-1243.

[39] Jung K, Lein M, Stephan C, et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with metastatic spread: diagnostic and prognostic implications[J]. Int J Cancer, 2004, 111(5): 783-791.

[40] 徐欣, 黄仁华, 周狄, 等. 血清 β -CTX和OST在骨转移放疗中的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(1): 24-29.

[41] Shiga T, Tsuji Y, Fujioka M, et al. Risk factors for hip fracture in Japanese elderly women with osteoporosis: applicability of biochemical markers in bone turnover[J]. Geriatr Gerontol Int, 2009, 9(1): 69-74.

[42] Bauer DC, Garnero P, Harrison SL, et al. Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study[J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(12): 2032-2038.

[43] Donescu OS, Battie MC, Videman T, et al. Anthropometrics and Biochemical markers in men[J]. J Clin Densitom, 2005, 8(2): 222-227.

[44] 贾海梅, 蔡艳丽. 骨代谢指标NBAP、BGP、CTX与2型糖尿病合并骨质疏松的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(2): 225-229.

[45] 高志棣, 王潍博, 程绍云. uNTX水平检测的临床意义[J]. 临床检验杂志, 2007, 25(2): 141-143.

- [46]张智海, 刘忠厚, 石少辉, 等. 中国大陆地区以-2.5SD 为诊断的骨质疏松症发病率文献回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 1-7, 24.
- [47] 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.
- [48]Jung K, Lein M, Stephan C, et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with metastatic spread: diagnostic and prognostic implications[J]. Int J Cancer, 2004, 111: 783-791.
- [49]Bilgin E, Yasasever V, Soyuncu H, et al. Markers of bone metastases in breast and lung cancers[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(9): 4331-4334.
- [50]Nguyen LT, Sharma AR, Chakraborty C, et al. Review of prospects of biomarkers in osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3):E601.
- [51]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.
- [52]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.
- [53]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.
- [54]Alba M, Salvatori R. A mouse with targeted ablation of the growth hormone-releasing hormone gene: A new model of isolated growth hormone deficiency[J]. Endocrinology, 2004, 145(9): 4134-4143.
- [55] Greenhalgh CJ, Rico-Bautista E, Lorentzon M, et al. SOCS2 negatively regulates Growth hormone action in vitro and in vivo[J]. Clin Invest, 2005, 115(2):397-406.
- [56]Sonntag WE, Bennett C, Ingram R, et al. Growth hormone and IGF- modulate local cerebral glucose utilization and ATP levels in a model of adult-onset growth hormone deficiency[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 291(3):604-610.
- [57]Yan H, Mitschelen M, Bixler CV, et al. Circulating IGF1 regulates hippocampal IGF1 levels and brain gene expression during adolescence[J]. Endocrinol, 2011, 211(1):27-37.
- [58]Carter CS, Ramsey MM, Sonntag WE. The growth hormone IGF-1 axis and mammalian

aging[A]//Masoro EJ, Austad SN. Handbook of the Biology of Aging.

Amsterdam:Elsevier, 2005.

[59] Waters MJ, Kaye PL. The role of growth hormone in fetal development[J]. Growth Hormone IGF Res, 2002, 12(3):137–146.

[60] Luque RM, Amargo G, Ishii S, et al. Reporter expression, induced by a growth hormone promoter-driven Cre recombinase (rGHP-Cre) transgene, questions the developmental relationship between somatotropes and lactotropes in the adult mouse pituitary gland[J]. Endocrinology, 2007, 148(5):1946–1953.

[61] Luque RM, Lin Q, Cordoba-Chacon J, et al. Metabolic impact of adult-onset, isolated, growth hormone deficiency (AOGHD) due to destruction of pituitary somatotropes[J]. PLoS One, 2011, 6(1):e15767.

[62] Bouchoucha YX, Charnay P, Gilardi-Hebenstreit P. Ablation of Egr2-positive cells in male mouse anterior pituitary leads to atypical isolated GH deficiency[J]. Endocrinology, 2013, 154(1):270–282.

[63] Yakar S, Adamo ML. Insulin-like growth factor 1 physiology: lessons from mouse models[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012, 41(2):231–247.

[64] Ohlsson C, Mohan S, Sjogren K, et al. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I[J]. Endocr Rev, 2009, 30:494–535.

[65] Perrini S, Laviola L, Carreira MC, et al. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis[J]. J Endocrinol, 2010, 205(3):201210.

[66] Tsiridis E, Gamie Z, Conaghan PG, et al. Biological options to enhance periprosthetic bone mass[J]. Injured, 2007, 38(6):704–713.

[67] Jorgensen AP, Fougensen KJ, Ueland T, et al. Favorable long term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bone metabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency[J]. Growth Hormone and IGF Res, 2011, 21(2):6975.

[68] 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.

- [69]孙晓琪. 雌二醇通过 G 蛋白偶联雌激素受体 30 (GPR30) /ERK1/2 信号通路调节 MC3T3-E1 细胞线粒体自噬的分子机制研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2018.
- [70]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.
- [71]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.
- [72]Trouvin AP, Goeb V. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss[J]. Clin Interv Aging, 2010, 5: 345-354.
- [73]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.
- [74]Kalkan R, Tulay P. The interactions between bone remodelling, estrogen hormone and EPHfamily genes[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2018, 28(2): 135-138.
- [75]马涛, 李世昌, 孙朋, 等. 运动、免疫应答与骨代谢研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2011, 30(2): 199-205, 183.
- [76]Hobfauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α , but not IL-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells[J]. Boll, 1999, 25: 255-259.
- [77]肖扬, 李强翔, 王万春, 等. 骨质疏松症和细胞因子关系的新思考[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2006, 27(6): 60-61.
- [78]Kim SK, Park KY, Yoon WC, et al. Melittin enhances apoptosis through suppression of IL-6/sIL-6R complex-induced NF- κ B and STAT3 activation and Bcl-2 expression for human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine, 2011, 78(5): 471-477.
- [79]Karmakar S, Kay J, Gravallese EM. Bone damage in rheumatoid arthritis: Mechanistic insights and approaches to prevention[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2010, 36(2): 385-404.
- [80]Xu J, Wu HF, Ang ES, et al. NF- κ B modulators in osteolytic bone diseases[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009, 20(1): 7-17.
- [81]罗干. Th17 细胞及其相关细胞因子在骨质疏松症发病机制中的作用[D]. 天津:天津医

科大学, 2017.

[82]Erlebacher A, Derrnck R. Increased expression of TGF-beta in osteoblast results anosteoporosis-like phenotype[J]. J Cell Biol, 1996, 132(1-2): 195-210.

[83]Fox SW, Lovibond AC. Current insights into the role of transforming growth factor-beta in bone resorption[J]. Mol Cell Endocrinol, 2005, 243(1/2): 19-26.

[84]Zhang H, Ahmad M, Gronowicz G. Effects of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) on in vitro mineralization of human osteoblasts on implant materials[J]. Biomaterials, 2003, 24(12): 2013-2020.

[85]郑芳. TNF- α 结构与功能的关系[J]. 国外医学:免疫学分册, 2003, 26(2):60.

[86]Gilbert LC, Chen H, Lu X, et al. Chronic low dose tumor necrosis factor- α (TNF) suppresses early bone accrual in young mice by inhibiting osteoblasts without affecting osteoclasts[J]. Bone, 2013, 56(1): 174.

[87]Kitaure H, Kimura K, Ishida M, et al. Immunological reaction in TNF-alpha-mediated osteoclast formation and bone resorption in vitro and in vivo[J]. Clin Dev Immunol, 2013(2):1849.

[88]薛立伟, 张君, 王旭霞, 等. 肿瘤坏死因子- α 对大鼠成骨细胞生长影响的实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2009, 27(4): 378-380.

[89]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.

[90]张莉莉, 李玉坤. 生长因子对骨代谢影响的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2012, 39(2): 121-126.

[91]黄洪新, 徐道华. 细胞因子与骨质疏松症[J]. 国际骨科学杂志, 2011, 32(5):307-309.

[92]Zhang W, Shen X, Wan C, et al. Effects of insulin and insulin-like growth factor 1 on osteoblast proliferation and differentiation: differential signalling via Akt and ERK[J]. Cell Biochem Funct, 2012, 30(4):297-302.

[93]Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on bone metabolism and osteoporosis[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014:235060.

[94]Wang Y, Nishida S, Elalieh HZ, et al. Role of IGF-I signaling in regulating osteoclastogenesis[J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(9):1350-1358.

[95]曾生柏, 巨现钦, 许汉进. 原发性骨质疏松发病机制与胰岛素样生长因子关系的研究进

展[J]. 国际医药卫生导报, 2012, 18 (16) : 2491-2494.

[96] 梁晓萍, 肖学吕, 徐宜英, 等. 生长因子与老年性骨质疏松症相关性的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2001, 7(2):128-130.

[97] Ohlsson C, Mellstrom D, Carlzon D, et al. Older men with low serum IGF -1 have an increased risk of incident fractures: the MrOS Sweden study[J]. J Bone Mineral Res, 2011, 26(4): 855-872.

(收稿日期: 2020-03-17; 修回日期: 2020-04-01)