

合理使用骨质疏松症诊疗的骨代谢标志物指南(2004 年版)

日本骨质疏松症学会 关于合理使用骨质疏松症诊疗的骨代谢标志物指南讨论委员会

周丽珍 向青 刘忠厚 译审

译自: Osteoporosis Japan, 2004, 12(2): 191-206

编者按:我国骨质疏松医学事业近年来发展很快,但骨质疏松生化标志物的诊断发展滞后,我们看到日本骨质疏松杂志,2004,12(2)发表的“合理使用骨质疏松症诊疗的骨代谢标志物指南”一文很好,现全文译成中文供大家参考,以推动我国骨质疏松生化诊断工作的开展。

一、前言

1 骨质疏松症的定义和现在的概念观点

骨质疏松症的定义,是 1993 年香港骨矿会议确定的,国际上也一直通用(即以骨量减少、骨显微结构退化为特征,骨强度减低,易于骨折)。此后,在 2000 年美国国立公共卫生研究所(NIH)召开的骨矿会议上,开始有了很大的变化^[1]。认为骨质疏松症,是指因为骨强度的问题而引起骨折增加的骨骼疾病。骨强度是由骨密度(BMD)和骨质量综合决定的。骨密度是以单位面积或单位体积的骨量来表示的,现在的骨密度是以人的骨量峰值和从峰值开始减少的速度决定的。另一方面,骨质量是由骨的显微结构、骨代谢转换、微损伤的蓄积、矿化的程度以及骨胶原等骨基质的特性决定的^[2,3]。现在的观点认为,骨质量的问题在于没有临床评估手段,仅是用骨代谢标志物评估骨转换。以上定义的变化是基于日常诊疗过程中常遇见的骨量正常却发生骨折、显著或较好的增加 BMD 的药物,却不能减少骨折率^[4]这些问题的。

2 骨质疏松症诊断治疗的变迁

正如骨质疏松症概念发生很大的变化一样,在诊疗方面,也不断地出现新的诊疗技术。躯干骨 BMD 检测的 DXA 方法,带来了更加完善的诊断标准^[5];骨代谢标志物的出现,深化了骨质量的问题。另外,各种抑制骨吸收药物的出现,更有效地预防了

骨质疏松症骨折^[6]。

今后我国骨质疏松症的诊疗,不应仅限于骨质疏松症的治疗,而应力求让所有人口达到理想的骨峰值,并制定出骨量减少时是否应该评估骨折或易患人群、如何维持增加骨质疏松症的生活质量(QOL)等对策。亦即必须不断地努力,确定骨质疏松症的综合诊疗体制。

3 骨代谢标志物的测定意义的变迁

现在,骨代谢标志物已从过去的作为替代 BMD 的指标,更强调是评估骨质量^[7]以及预测骨折率的手段^[8-10]。另外,因为抑制骨吸收药物能强力抑制骨转换,所以骨代谢标志物的测定也渐渐成为评估这些药物药效的手段^[11-12]。

尽管骨代谢标志物在骨质疏松症的日常诊疗中占有重要的位置,但我国还未充分运用起来^[13]。这主要是由于实际操作时,我国缺乏国外那样具体的临床指南^[14-16]。因此,日本骨质疏松学会在 2001 年制定出“合理使用骨质疏松症诊疗中骨代谢标志物的指南”。之后,骨代谢标志物也被放在临床新的位置上,为使骨代谢标志物更进一步灵活应用于新的骨质疏松治疗药物等临床领域,于是提出了 2004 年版的指南。

4 指南的变迁

回顾以往指南的策划制定过程,从 2001 年版^[17]至 2002 年版^[18],主要是强调骨代谢标志物和 BMD 变化的关系,这在具体使用中有所反应。但是,2004 年版在这点的有很大的变化。也就是说,骨吸收和骨形成标志物是分别反映不同情况的 2 种骨代谢标志物,以其比率的变化反映 BMD 的变化。但

正如后述,这在比较年轻的人群中已得到证实,而在老年人和骨质疏松症患者却未能得到证实。所以,有必要对骨质疏松症患者的骨代谢标志物进行再次评估。总之,有关骨质疏松诊疗的骨代谢标志物和 BMD 的测定,是观察骨强度 2 个不同侧面的手段。NIH 的骨矿会议中也有阐明^[1],此两因素是各自独立的骨强度相关标志物,至少在骨质疏松中没有必然的联系。反过来说,药物治疗后 BMD 和骨代谢转换的变化不一致,也是骨质疏松症的临床特征。

二、制定指南的基本方针

本指南是依据以下 3 点提议的:

- 依据骨质疏松症的骨代谢标志物具有的意义介绍概念。
- 关于骨质疏松症用于保险的和适于将来用的骨代谢标志物,提出具体的参考数值。
- 提议的数值全部采用日本人报告中共同使用的,尽量能同时检查各标志物的数值。并分析国外数据作为参考。

表 1 骨质疏松症诊疗使用的骨代谢标志物(2004)

标志物	缩写语	检查标本	测定法	骨质疏松症中的保险分数**
骨吸收标志物				
尿脱氧吡啶*	DPD	尿	ELISA	190 分
I 型胶原交联 N-端肽*	NTX	尿	ELISA	180 分
I 型胶原交联 N-端肽*	NTX	血清	ELISA	180 分
I 型胶原交联 C-端肽*	CTX	尿	ELISA	190 分
I 型胶原交联 C-端肽*	CTX	血清	ELISA, ECLIA	—
抗酒石酸性磷酸酶	TRACP	血清	酶活性, ELISA 等	—
骨形成标志物				
骨碱性磷酸酶*	BAP	血清	EIA, IRMA	190 分

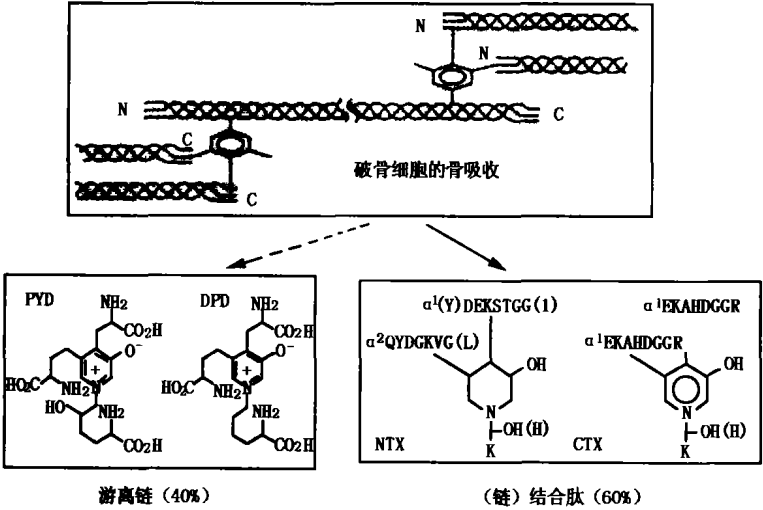


图 1 I 型胶原交联和骨吸收标志物

标志物	缩写语	检查标本	测定法	骨质疏松症中的保险分数**
骨钙素	OC	血清	IRMA 等	—
I 型前胶原 N-端肽*	PINP	血清	RIA, ECLIA	—
I 型前胶原 C-端肽*	PICP	血清	RIA	—

注: * 骨质疏松症适于保险用的检查; ** 平成 16 年 4 月药价更改后的保险分数

- RIA: radioimmunoassay (放免法)
- ELISA: enzyme-linked immunosorbent (酶联免疫吸附法)
- EIA: enzyme immunoassay (酶免法)
- IRMA: immunoradiometric assay (定量放免法)
- ECLIA: electrochemiluminescent immunoassay (电化学发光免疫法)

三、骨质疏松症和骨代谢标志物的测定方法

骨质疏松症诊疗使用的骨代谢标志物见表 1。

骨胶原的羟化交联物 DPD 是细胞外的胶原在成熟过程中,分解释放形成的(图 1)。

DPD 的检测值与新合成胶原的分解无关,不受食物影响,骨组织中特异性高。DPD 在尿中游离成分占 40% 左右,与肽结合型占 60% 左右。而且,又开发了测定尿 I 型胶原交联 N-端肽(NTX)敏感度高的免疫检测法,国外有 I 型胶原交联 N-端肽(NTX)和 I 型胶原交联 C-端肽(CTX)试剂盒出卖。含游离型 DPD、NTX 和 CTX 的交联部位的胶原肽,目前被供认为是评价骨吸收临床最好的指标,从 1990 年就开发了简单的免疫测定法。其尿中水平是根据肌酐排泄量来矫正的,用于评价骨吸收的程度。我国使用免疫测定法检测 I 型胶原交联及相关指标,在治疗以骨质疏松症为主的骨·钙代谢异常、转移性骨疾患中,积累了很多的临床经验。据此,我国在 1999 年 12 月第一次把 DPD、NTX 作为骨代谢标志物,用于骨质疏松症医疗保险的适应症。尿 DPD、NTX 分

别使用オステオリックスDPD™、オステオマーク™试剂盒,采用酶联免疫吸附法检测。接着,2003 年尿 CTX 可通过ワレライザβクロスラプス™试剂盒测定,并也作为保险适应症。因此,尿游离 DPD 和结合肽的测定不仅在日常诊疗中普及起来,而且血 NTX、CTX 也可以检测,血清 NTX 以オステオマークNTX 血清™名在 2002 年被医疗保险采纳(图 2)。

骨形成标志物是分布在成骨细胞分化的各阶段,是成骨细胞直接或间接产生的物质,表示成骨细胞的功能和骨形成的各种表面,几乎所有的都

是测定血清(图 3)。其中碱性磷酸酶(ALP)在类骨形成及矿化中起重要作用。总 ALP 是由肝脏、骨、肠、脾脏、肾脏、胎盘等各种组织中的若干个同工酶组成的。肝功能正常的成年人,血清总 ATP 活性约 50% 来源于肝脏,50% 来源于骨组织。骨碱性磷酸酶(BAP)的免疫测定,在骨代谢异常疾患诊断中,敏感性强于骨吸收标志物,运用可能更为广泛。以前,我国也有若干个测定 BAP 的定量方法,但 BAP 免疫测定适用于包括骨质疏松症的骨代谢异常的医疗保险,临床上就可以应用オステオリックスBAP™(酶免疫测定法:EIA),オスターゼ™(放免定量测定:IRMA)这二种试剂盒进行检测。

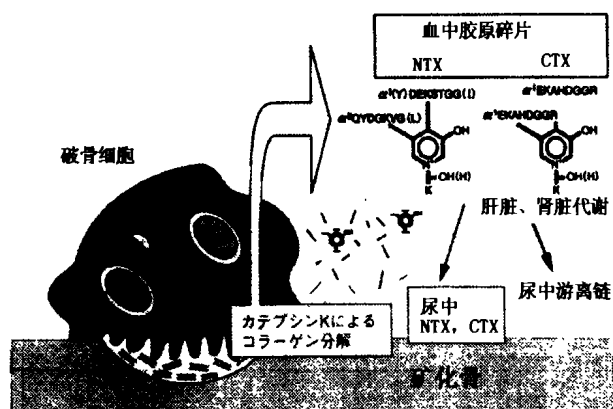


图 2 骨吸收和 I 型胶原交链结合肽的体内过程

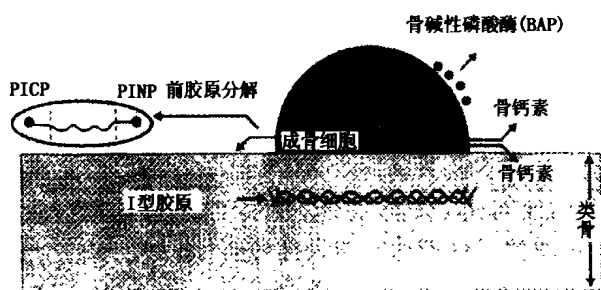


图 3 骨形成标志物和成骨细胞

虽然可通过以上各种骨代谢标志物进行骨质疏松症的诊疗,但骨代谢标志物的测定受着医疗保险上的若干限制。骨质疏松症患者检测骨代谢标志物的目的,是评价患者的骨代谢状态后,进行药物选择和治疗效果的判定,在治疗开始时和治疗后 6 个月内各检测一次骨吸收标志物,被供认为可评价药物治疗效果。但不能同时检测同类骨吸收标志物。临床已开始检测血中骨吸收标志物——血清 CTX 和骨形成标志物——I 型前胶原 N-端肽(PINP),以作为将来申请保险适应症。

附录 1 为本学会推荐的骨代谢标志物用语和

简缩语。

四、骨代谢标志物检测的效果

现在,为有效预防骨质疏松症性骨折,在诊疗过程中必须做三个评价。第一评价每个患者的骨折风险,第二评价适当的药物选择,第三评价治疗效果。

骨折评价是以 BMD、有无骨折史、骨代谢标志物、年龄以及跌倒史的有无为基础。药物选择是以各种营养障碍和骨代谢转换的程度评价作为重要的判断标准。特别是骨吸收抑制药的治疗效果评价,更以 BMD、骨代谢标志物的变化,以及新的骨折发生有无、QOL 的变化为重要判定资料。因此,骨代谢标志物在骨质疏松症治疗的各阶段提供重要的判断依据。BMD 检测也很重要,但检测手段局限,方法多样,这是它的最大缺点,而骨代谢标志物不管怎样的设施检测,从检查中心就可简单地知道其数值。而且,与 BMD、骨折、QOL 相比,骨代谢标志物具有变化早,变化程度大的特点,有报道:治疗初期骨吸收标志物的减少能反应长期的骨折风险小^[19,20]。

亦就是说,对骨代谢标志物的变化的合理评价,能最早提供是否继续治疗的依据。用 BMD 的增加可以说明抑制骨吸收药物能减少骨折风险,但比较勉强,最近有资料表明^[21],即使是能够检测 BMD 的地方,骨代谢标志物的检测也日益成为常用工具。骨代谢标志物判定抑制骨吸收药物治疗效果的意义是成立的,但是,却很难评价其它作用机制的药物。

因为骨代谢标志物的测定值与 BMD、既往骨折史,是新骨折发生的预测因子,所以,对于骨代谢标志物高值的患者,更提示可使用强有力的抑制骨吸收的药物。服用骨吸收抑制药后,骨代谢标志物会有较大的变化,此值的变化可提示患者增加治疗的依从性,能避免有效患者的脱落,这点可能成为骨代谢标志物的优势^[22]。

五、骨质疏松症诊疗中骨代谢标志物的实际合理使用

1 标本的采取和处理

骨代谢标志物测定值在每个人身上一天内均有波动,所以,推荐早晨空腹时采血、采尿。但是,尿中 DPD、NTX、CTX 和血清中受饮食影响的 CTX 外的 NTX、PINP、BAP 检测不受饮食影响,所以,没有必要空腹采取标本。尿 DPD、NTX、CTX 的检测,使用晨起第 1 或第 2 次尿,用肌酐值校正。

药物治疗初次检测骨代谢标志物评价骨代谢

时,至少 1 个月前必须停用影响骨·钙代谢的药物(双磷酸盐必须 6 个月以上的洗脱)。还有,已经用药物治疗的患者可能选用新的治疗药时,对原有治疗进行骨代谢评价。

同一患者反复检测时,应在同一时候采取标本,和上次同样的条件下处理标本。

2 标准值和异常值^[18,23]

骨质疏松症中,用骨代谢标志物评价的骨形成和骨吸收程度反映其病情,有时往往不一致。多数情况下,骨吸收程度要优于骨形成。所以,希望在确诊患者治疗前,应同时检测骨吸收和骨形成标志物^[24]。

骨吸收标志物的标准值,是在健康绝经前女性平均值±1.96 标准差(SD)范围内(表 2)。骨代谢标志物高值时,亦即超过标准值,如果排除性别和绝经的因素,也可能患转移性骨肿瘤、钙代谢异常及其它代谢性骨疾患,因此必须检查(表 3)。

另外,3 个月以内发生的新鲜骨折,反映局部骨代谢亢进,骨吸收标志物有时会显示异常值,应该注意。

3 应用骨代谢标志物评价低骨量和骨折风险

骨代谢标志物测定值增高,反映全身的骨代谢转换亢进,它和骨量、骨质疏松症的其它危险因素,与以后的低骨量发生有关。

大于骨形成标志物标准值上限和骨吸收标志物的健康正常绝经前女性的平均值+1.0 SD,预示易发生低骨量(参照附录 3)。但是,对于已经发生低骨量的骨质疏松症患者,骨代谢标志物不能预测将来的骨量变化。

表 2 骨代谢标志物的标准值

骨吸收标志物	DPD ^[18]	2.8 ~ 7.6	(30 ~ 44 岁,女性)
		nmol/mmol·Cr	
	NTX(尿) ^[18]	9.3 ~ 54.3	
		nmolBCE/nmol·Cr	
	NTX	7.5 ~ 16.5	
(血清) ^[23]		nmolBCE/L	(40 ~ 44 岁,女性)
	CTX(尿)*	40.3 ~ 301.4	
		μg mmol·Cr	
骨形成标志物	BAP* ^[18]	7.9 ~ 29.0 U/L	(30 ~ 44 岁,女性)
	PINP ^[23]	15.4 ~ 59.9 ng/mL	

注:骨代谢标志物的标准值是健康正常绝经前女性平均值±1.96 标准差。

()内,是数据收集的年龄范围。

注意:标准值有实验设备间的差异。

BCE:bone collagen equivalent(相当骨胶原的量)

* 论文待发中,* 用 EIA 方法检测

表 3 转移性骨肿瘤等骨疾患和骨·钙代谢异常应该检测的骨代谢标志物的测定值

		男性	绝经前女性	绝经后女性	单位
骨吸收	DPD ^[18]	> 5.6	> 7.6	> 13.1	nmol/mmol·Cr
标志物	NTX(尿) ^[18]	> 66.2	> 54.3	> 89.0	nmolBCE/mmol·Cr
	NTX(血清) ^[23]	> 17.7	> 16.5	> 24.0	nmolBCE/L
	CTX(尿)*	> 346.1	> 301.4	> 564.8	μg/mmol·Cr
骨形成	BAP** ^[18]	> 44.0	> 29.0	> 75.7	U/L
标志物	PINP ^[23]	> 78.0	> 59.9	> 106.5	ng/mL

注:大于上述骨代谢标志物的检测值(平均值±1.96 标准差),可疑转移性骨肿瘤等疾患和甲状腺、甲状旁腺功能亢进症等骨·钙代谢异常疾患存在。

注意:表中测定值有实验设备间的差异。

BCE:bone collagen equivalent(相当骨胶原的量)

* 论文待发中,* 用 EIA 方法检测

前瞻性流调报告,骨代谢标志物检测值高,骨质疏松症性骨折(椎骨骨折、股骨颈骨折)风险可能增加。骨吸收标志物超过健康正常绝经前女性平均值±1.96 标准差,即标准值上限,预测将来骨折风险高(表 4)。

表 4 预测骨折(椎骨)率高的骨代谢(吸收)标志物的上限值

DPD 尿) ^[18]	7.6	nmol/mmol·Cr
NTX(尿) ^[18]	54.3	nmolBCE/nmol·Cr
NTX(血清) ^[23]	16.5	nmolBCE/L
CTX(尿)*	301.4	μg mmol·Cr

注:预测骨折率高的上限值是健康正常绝经前女性平均值±1.96 标准差。

注意:标准值因实验设备不同有差异。

BCE:bone collagen equivalent(相当骨胶原的量)

* 论文待发中,* 用 EIA 方法检测

4 使用骨代谢标志物选择药物(图 4)

骨代谢标志物,尤其骨吸收标志物 DPD、NTX、CTX 的检测值是选择治疗药物的依据,高于标准值上限的患者的药物选择,推荐双磷酸盐、选择性雌激素受体调节剂(SERM)—雷洛昔酚、雌激素、活性维生素 D₃ 等具有抑制骨吸收作用的药物。但是,药物选择应该综合判断骨代谢标志物检测值、患者背景、症状·合并症的有无、药物的禁忌、以往的治疗经过等。

5 用骨代谢标志物判定骨质疏松症的药物治疗

(1)可能具有判断疗效的骨代谢标志物和治疗药物的组合

单凭骨代谢标志物的基础值是无法预测药物的疗效,而根据基础值的变化即可监控药物的不良反应。仅在骨代谢标志物的基础值发生有意义的变化

加和药物变更的依据。难以出现 DPD、NTX、CTX、BAP、PINP 的有意义变化的药物治疗时,应该讨论检测其它骨代谢标志物(我们知道:维生素 K₂ 减少非羧基化骨钙素(ucOC))。

表 5 骨质疏松症保险用的骨代谢标志物的最小有意义的变化(MSC)

标志物	检测方法	单位	MSC
血清 BAP	EIA	U/L	23.1
尿 DPD	ELISA	nmol/mmolCr	29.6
尿 CTX	ELISA	μg/mmolCr	51.1
尿 NTX	ELISA	nmolBCE/mmolCr	35.0
血清 NTX	ELISA	nmolBCE/L	14.2

注:MSC 是绝经后患者的清晨的日差变动值的 2 倍(%) ; MSC: 约 8% 以下的不准确率。
注意:变动值因实验设备不同有差别。

表 6 骨质疏松症药物治疗时骨代谢标志物不能显示有意义变化的原因

1. 有关采取标本的各种变动的原因
- 治疗前、治疗后检测时间不同
 - 检测时间长的误差(季节变化、患者的状态变化)
 - 检测间隔时间过短
 - 检查中心不同
2. 未正确服药或不完全正确
- 饮食同时服药(双磷酸盐)
 - 服药依从性不良
3. 治疗药本身难以导致骨代谢的变化
4. 合并引起继发性骨质疏松症的其它疾患

(2)判定疗效的骨代谢标志物合理的测定时期
骨吸收标志物 DPD、NTX、CTX,在治疗前和治疗后 3~6 个月各检测一次,而后计算出变化率。骨形成标志物 BAP、PINP 的变化略有滞后,所以在治疗前、治疗后 6 个月各检测 1 次,而后计算出变化率即

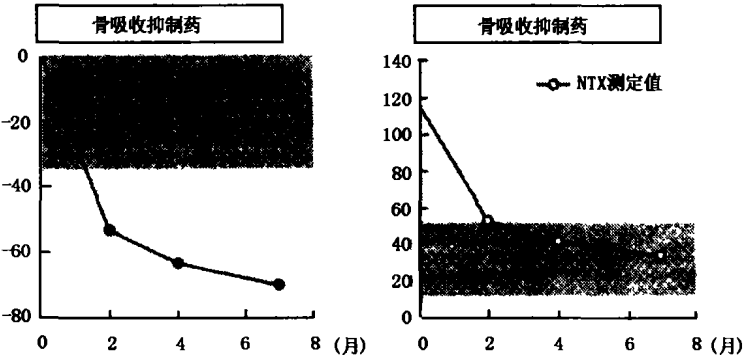


图 5 表示治疗骨质疏松症患者的骨吸收抑制药所致的尿 NTX 变化
左:从基础值开始的变化率(%),斜线部表示最小有意义的变化(MSC)
右:NTX 的绝对值(nmolBCE/mmol·Cr),斜线部表示绝经前女性的标准值。

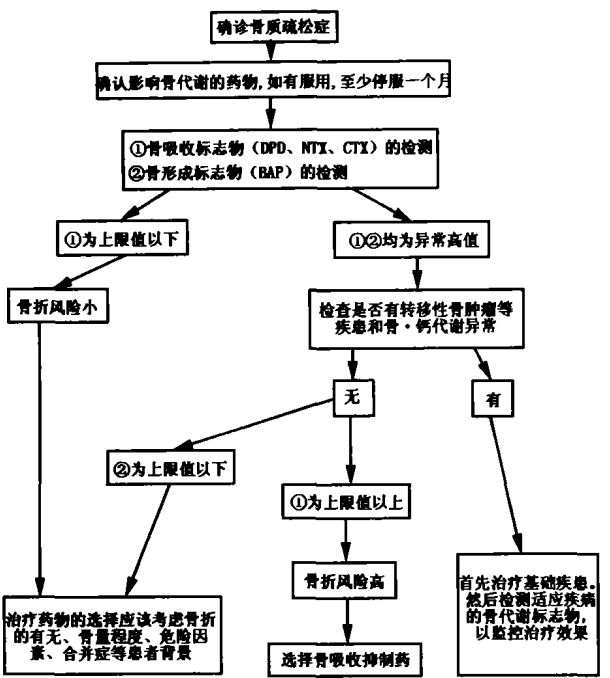


图 4 有关骨质疏松症的诊断和药物治疗的骨代谢标志物的检测

* 双磷酸盐必须有 6 个月的终止时间
** 众所周知,双磷酸盐、SERM(雷洛昔酚)、雌激素、降钙素、依普拉芬都具有抑制骨吸收的作用。

时,骨代谢才有变化,才能判断药物是否发挥疗效。所有的患者用阿伦磷酸钠等含有氨基的双磷酸盐、SERM、性激素(雌激素)补充疗法治疗,其药效通过 DPD、NTX、CTX、BAP、PINP 中任何一个指标均可判定。其它药物的疗效,依据骨代谢标志物的检测是难以判定的。另外,使用阿伦磷酸钠等含有氨基的双磷酸盐治疗,尿中游离 DPD 的变化比结合肽小^[11,28]。

疗效的判定,应该判定是否有超过最小有意义(minnimum significant change:MSC)的变化。MSC 是绝经后女性清晨的日差变动值的 2 倍(表 5)。参考附录 2 有我国从几个科研中获得的骨代谢标志物的 MSC。

在同一时刻、相同条件下检测,且药物治疗引起骨代谢标志物有意义的变化时,应该首先确认服药情况。而且也要留意是否合并导致继发性骨质疏松症的其它疾患(表 6)。用双磷酸盐时,还必须确认是否空腹服药。如果服药情况正常,骨代谢标志物就成为判定药物不良反应、讨论剂量的增

可。虽然医疗保险不认可,但当骨吸收标志物变化幅度大时,也可以在治疗前测定 2 次,求其平均值。另外,骨吸收标志物变化不确定时,虽然医疗保险不认可,但必须 3 个月后再测定一次以确定。

(3) 关于检测结果的表达^[29]

骨代谢标志物的检测结果,大约用二种图解方法容易解释其变化。算出反应治疗的骨代谢标志物水平的变化率,作为从基础值开始的变化率。图表应含有表示最小有意义的变化(MSC)的阈值。同时还应把骨代谢标志物的绝对值与绝经前女性的标准值一起图解。这样,如果图解数据,更容易向患者说明。图 5 就是举例表示:骨吸收抑制药治疗时测定尿 NTX,判定治疗效果的结果。

六、今后的课题

本指南不仅指出血清 BAP、尿 DPD、血清和尿 NTX、尿 CTX 这些现在医疗保险用的指标,而且尽可能提出将来保险能予以承认的新的骨代谢标志物。药物治疗时判定疗效,仅限于我国承认的药物。另外,本指南提案从研究的成绩来看,设想是原发性骨质疏松症尤其是绝经后骨质疏松症。所以,研究能否扩大至基础疾患和药物诱发的继发性骨质疏松症,可以说这也是今后的课题之一。

还有,指南以前的课题研究中的骨代谢标志物的检测是在固定的检测中心实施。但是,现在临床骨代谢标志物的测定是在多个临床检查中心,所以应该注意检测设备之间的差异、变动^[29,30]。关于早期认可的骨吸收标志物,均是试药厂商自主支配进行调查,而现在正朝着努力缩小设备差异的方向发展。而且有效地分开使用骨吸收标志物和骨形成标志物,判定疗效的骨代谢标志物的最合适水平的设定、男性、继发性骨质疏松症的应用等,在不久的将来都应该得到解决。

这个合理使用骨代谢标志物的指南,始终未脱离适于医疗保险的内容。但是,为实现骨代谢标志物更为合理使用,为监测有效治疗后的不良反应,仍应根据各种不同的情况进行必须的检测。而且,有人认为:抑制骨吸收药,特别是用含氨基的双磷酸盐,能经常观察到过度抑制骨代谢的问题,所以,也有人认为:把骨代谢标志物中得出的骨代谢转换的目标值(绝对值的最合适水平),维持在绝经前女性标准值生理范围内,对增加骨强度很重要。关于这点,我国也应该不断探讨临床研究。

七、附录

附录 1 骨代谢标志物的名称与缩写语

骨形成标志物	缩写语	注解
骨钙素	OC	
低羧基化或未羧基化骨钙素	ucOC	
碱性磷酸酶	ALP	
骨碱性磷酸酶	BAP	
I 型前胶原 N-端肽	PINP	I 读作 one
I 型前胶原 C-端肽	PICP	I 读作 one
骨吸收标志物		
尿羟脯氨酸	Hyp	y 和 p 均小写
吡啶啉	PYD	
脱氧吡啶啉	DPD	
I 型胶原交联 N-端肽*	NTX	X 是大写
I 型胶原交联 C-端肽*	CTX	X 是大写
I 型胶原 C-端肽	ICTP	I 读作 one
酸性磷酸酶	ACP	
抗酒石酸酸性磷酸酶	TRACP	C 是大写

注:以上是我国使用的具有代表性的骨形成和骨吸收标志物的名称和缩写语。名称和缩写语尽可能按照国际骨质疏松症基金会准入使用的和国际文献等广泛使用的标准化语,我国临床常用检查用语也应实行统一化。

(1) 骨钙素

成骨细胞终末分化标志物骨钙素合成后,依赖于维生素 K,在 17、21、24 3 个位点的谷氨酸发生 γ 羧基化,转换为 γ 羧基谷氨酸。因此,我国通常也称为 BGP(bone gla protein)。最近,也有人报告测定骨钙素的完整分子及 N 中间体大的片断两种分析法,IOF 在这些检测中使用缩写语推荐 OC 而非 BGP。所以,我国应当把 OC 作为骨钙素的简缩语。

另一方面,不含谷氨酸残基的非羧基化骨钙素,uncadecarboxylated osteocalcin 称为低羧基化骨钙素,uncarboxylated osteocalcin 称为非羧基化骨钙素,CSA-IOF 标准缩写语应当是 ucOC。

(2) 碱性磷酸酶

碱性磷酸酶(ALP)由肝脏、骨、胎盘、小肠、其它脏器等同工酶组成。CSA-IOF 把骨特异性的骨碱性磷酸酶(骨型 ALP)缩写语定为骨(型)ALP,但我国临床检查惯用缩写语是 BAP。

(3) I 型前胶原肽

I (表示罗马文字的 I (一))型前胶原肽来源于形成氨基(N-)和羧基(C-)末端肽的 I 型胶原。I 型前胶原氨基及羧基末端肽分别称为 I 型前胶原 N-端肽,简缩语是 PINP, I 型前胶原 C-端肽,简缩语是 PICP。

(4) 骨胶原分解生成物

组成成熟胶原的总氨基酸的 12 ~ 14% 的羟脯氨酸缩写为 Hyp, 羟赖氨酰吡啶啉简缩语是 PYD, 脱氧吡啶啉简缩语为 DPD。

含有交联部位的胶原结合肽及吡啶链, 现在认为是骨吸收标志物。I 型胶原 N 及 C-端交联, 前者称为 I 型胶原交联 N-端肽 (缩写为 NTX, 有时也用 NTX-I, 但骨组织, 可省略 I), 后者称为 I 型胶原交联 C-端肽 (缩写为 CTX, 有时也用 CTX-I, 但骨组织, 可省略 I。如果没有记载, 表示 β 异性体)。

由マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)产生的 I 型胶原交联 N-端肽, CSA-IOF 推荐缩写语为 CTX-MMP, 但已经广泛惯用的 ICTP 也在用。

(5)酸性磷酸酶

酸性磷酸酶缩写为 ACP, 抗酒石酸酸性磷酸酶缩写为 TRACP。因为抗酒石酸酸性磷酸酶有 5 a 型 (血小板和其它脏器) 和 5 b 型二种同工酶, 所以, 破骨细胞特有的 5 b 型缩写为 TRACP-5b。

附录 2 我国骨代谢标志物的最小有意义变化(MSC)的报告

标志物	分类	标本	检测方法	单位	细井 ¹	细井 ²	五来 ³	中塚 ⁴	三木 ⁵	茶木 ⁶
BAP	骨形成标志物	血清	EIA	U/L				16.9	23.1	
OC	骨形成标志物	血清	IRMA	ng/ml				28.4		
PINP	骨形成标志物	血清	RIA	ng/ml				21.2		
PICP	骨形成标志物	血清	RIA	ng/ml				23.6		
游离 DPD	骨吸收标志物	尿	ELISA	nmol/mmol·C	22.5	45.7	61.2	27.3	29.6	
结合 DPD	骨吸收标志物	尿	ELISA	nmol/mmol·Cr				21.4		
CTX	骨吸收标志物	尿	ELISA	μg/mmol·Cr		66.4		28.9	51.1	
NTX	骨吸收标志物	尿	ELISA	nmolBCE/mmol·Cr	24.7	45.0	58.2	43.4	35.0	
NTX	骨吸收标志物	血清	ELISA	nmolBCE/L					14.2	18.6

注:单位(%)

(1)细井孝之。骨代谢标志物的生物学变动和有意义变化。日本骨质疏松 2001;9:283-7. 注解:健康正常绝经后女性自愿参加者(55-60 岁)12 名,0 周、2 周、4 周的清晨收集尿液。样本储存一起测定。

(2)注解:再次检测和(1)同样的标本。每次收集时测定,然后再研讨。

(3)五来逸夫,细井孝之。关于骨代谢标志物的长期有意义变化。日本骨质疏松 2003;11:398-403. 注解:绝经后女性激素补充疗法,自愿参加者(58.5±9.5)46 名。0 个月、3 个月、6 个月、12 个月、18 个月、24 个月每次来院时留尿检测。

(4)中塚喜义,三木隆己,三浦雅一。绝经后女性骨代谢标志物的生物学变动和最小有意义变化的研讨。日本骨质疏松 2004;12:209-213. 注解:健康绝经后女性(47-58 岁)13 名,40 天中的任意 8 天上午 9 点空腹采血、采尿。样本储存一起测定。

(5)三木隆己,中弘志,今井弘子等。能否根据骨代谢标志物,评价阿伦磷酸钠治疗的不良反应。日本骨质疏松 2004;12:219-224. 注解:绝经后骨质疏松症(平均年龄 65.1 岁)23 名。未治疗期间的 0 个月、3 个月清晨来院留尿。BAP、游离 DPD、尿 NTX 随时检测,CTX、血清 NTX 样本储存一起测定。

(6)茶木修。试测 NTX 标准值。日本骨质疏松 2004;12(4):待发表 注解:血清 NTX 标准值的对象是 30—44 岁健康正常妇女,既往无影响骨代谢的疾患,也不含妊娠和哺乳妇女。全部月经周期正常,上午 8-12 点前采血,冷冻保存后检测,转换对数,除外脱离平均值±2.81SD 的病例,最后剩 87 名,并计算出平均值、标准值差、MSC、LSC。MSC、LSC 是使用 8 名绝经后健康正常女性的标本计算出的。

附录 3 骨代谢标志物的界限值

	平均 + 1.0SD	平均 + 1.96SD	单位
骨吸收	5.9	7.6	nmol/mmol·Cr
标志物			
NTX(尿)*	35.3	54.3	nmolBCE/mmol·Cr
NTX(血清)**	13.6	16.5	nmolBCE/L
CTX(尿)*	18.4	301.4	μg/mmol·Cr
骨形成	21.1	29.0	U/L
标志物			
PINP**	43.0	59.9	ng/ml

注:*健康正常绝经前女性(30~44 岁),**健康正常绝经前女性(40~44 岁)

参 考 文 献

1 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention. Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-795.

2 Weinstein RS. True strength. J Bone Miner Res 2000;15:621-625.

3 Chesnut III CH, Rosen CJ for the Bone Quality Discussion Group. Re-considering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. J Bone Miner Res 2001;16:2163-2172.

4 Marcus R, Wong M, Heath III H, et al. Antiresorptive treatment of pos-menopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. Endocrine Rev 2002;23:16-37.

5 Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. J Bone Miner Metab 2001;19:331-337.

6 Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement of spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med 2002;112:282-289.

7 Heaney RP. Is the paradigm shifting? Bone 2003;33:457-465.

- 8 Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women; EPIDOS prospective study. *J Bone Mineral Res* 1996,11:1531-1538.
- 9 Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustar B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000,15:1526-1536.
- 10 Ross PD, Kress BC, Parson RE, et al. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures; a prospective study. *Osteoporos Int* 2000,11:76-82.
- 11 Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M for the Alendronate Phase II Osteoporosis Research Group. A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999,10:183-192.
- 12 Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2003,14:793-800.
- 13 西沢良记. 骨粗松症の診断と治療に関する調査. *Osteoporosis Jpn* 2003,11:631-643.
- 14 Miller PD, Baran DT, Bilezikian JP, et al. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover: consensus of an expert panel. *J Clin Densitom* 1999,2:323-342.
- 15 Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. A position paper on the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000,10 (Suppl.6) :S2-7.
- 16 Looker A, Bauer DC, Chesnut C III et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status, future directions. *Osteoporos Int* 2000,11:467-480.
- 17 骨粗松症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2001 年度版). *Osteoporosis Jpn* 2001,9:255-271.
- 18 骨粗松症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2001 年度版). *Osteoporosis Jpn* 2002,10:251-261.
- 19 Bjarnason NH, Sarker S, Duong T, et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001,12:922-930.
- 20 Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003,18:1051-1056.
- 21 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.
- 22 Delmas PD, Vrijens B, Roux C, et al. A reinforcement message based on bone turnover marker response influences long-term persistence with risedronate in osteoporosis: IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2003,18 (Suppl 2) :S374.
- 23 吉村典子, 中塚喜义, 齐藤真一ほか. 一般住民における血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) および血清 I 型プロコラーゲン N 末端ペプチド (PINP) の性・年齢別基準値設定の試み. *Osteoporosis Jpn* 2002,10:539-544.
- 24 齐藤真一, 中塚喜义, 正木秀樹ほか. 閉経後骨粗松症において骨量減少リスクをみた各種骨代謝マーカーのカットオフ値による判定は一致するか? *Osteoporosis Jpn* 2003,11:201-204.
- 25 中塚喜义, 西沢良记. 重症骨粗松症への対応—骨代謝マーカーから—. *Clinical Calcium* 2001,11:1572-1576.
- 26 中塚喜义, 三浦雅一, 三木隆己ほか. 血中骨代謝マーカーの選択と治療効果判定能—閉経後骨粗松症におけるホルモン補充療法への臨床応用—. *日本骨代謝学会雑誌* 2001,19:63.
- 27 三木隆己, 中塚喜义, 中弘志他. 閉経後骨粗松症における血清 I 型ペロコラーゲン N 末端プロペチド (PINP) の測定—生化学的骨代謝マーカーのエチドロネート周期的間歇治療における効果判定能血清 I 型プロコラーゲン N 末端ペプチド (PINP) 測定の利点—. *Osteoporosis Jpn* 2004,12:219-224.
- 28 Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998,13:1431-1438.
- 29 Eastell R, Brainbridge PR. Bone turnover markers: their place in the investigation of osteoporosis. In: *Osteoporosis: Pathophysiology and clinical management* (eds by Orwoll ES, Blizotes M). Humana Press Totowa, NJ, 2003. pp185-197.
- 30 中塚喜义, 河面健, 正木秀樹他. 生化学的骨代謝マーカー測定値の施設間差・変動(第 1 報). *ホルチンと臨床* 2002,50:419-425.
- 31 市村正一. 骨代謝マーカー測定値の施設間差・変動の現状. *Osteoporosis Jpn* 2004,12:214-218.

(收稿日期:2004-08-20)

(上接第 448 页)

实验证实,羟磷灰石固体体模和等效液体体模用于测量腰椎骨密度获得的结果没有显著差别,我们有更详细的论述^[4]。羟磷灰石固体体模比较稳定,能够得到国际上专业同行的认可,但成本价格较高。而等效液体体模物理性能不够稳定,但制作容易,成本价格低,宜于基层医疗单位采用。

在体模的使用上,有人不是每次检查都放置,也不是每次测量都先测体模,这样都会影响结果。

参 考 文 献

- 1 韩邕,张光,孙晶,等. 定量 CT 骨矿密度测量系统的研制. *中国医疗器械杂志*,2001,25:130-131.
- 2 董莘,侯阳,胡连源,等. 骨密度 CT 测量. *现代康复*,1999,3(12):12-15.
- 3 娄明武,王秀荣,王静波,等. 西门子 Osteo 软件准确性的实验性研究. *实用放射学杂志*,2002,18:549-551.
- 4 赵文刚,陈贤志. QCT 骨密度测量羟磷灰石等效液体体模的研制. *中国影像技术杂志*,2003,19:1566-1568.

(收稿日期:2004-05-10)