编者按：骨代谢生化标志物的诊断在我国开展比较缓慢，它对骨质疏松的诊断，观察早期骨转换是一项很重要的指标。魏雅楠博士收集了国内外大量的信息资源，综述而成一篇很好的论文，以此来推动我国骨代谢生化诊断工作的开展。

·论著·

骨代谢生化标志物的临床进展
——不同国家和地区绝经前后女性骨代谢标志物参考值回顾分析

魏雅楠 苗懿德 刘忠厚 刘杰

摘要：目的 比较不同国家不同种族绝经前后健康女性骨代谢标志物参考值的差异。方法 收集19个国家不同种族绝经前后健康女性的骨代谢标志物参考值，进行分类整理和比较分析。结果 骨形成标志物：亚洲绝经后女性检测值低于欧洲女性（OC：阿联酋＜德国，日本＜法国；PⅠCP：日本＜德国，日本＜芬兰，日本＜西班牙），欧洲女性检测值低于非洲女性（BAP、OC：英国＜冈比亚）；骨吸收标志物：非洲绝经后女性和北美洲绝经后黑人女性检测值低于欧洲和亚洲女性（fDPD：冈比亚＜英国；尿NTX：尼日利亚＜韩国；血清CTX-Ⅰ：美国黑人＜德国），欧洲绝经后女性检测值低于亚洲女性（fDPD：英国＜阿联酋）。此外，欧洲不同国家绝经后女性存在地域差异（尿CTX-Ⅰ：芬兰＜丹麦）。结论 绝经后女性骨代谢呈现高转换状态，不同种族女性骨形成/骨吸收标志物比率不同。

关键词：骨转换生化标志物；绝经前后女性

Clinical progress in biochemical markers for bone metabolism—Review in biochemical markers for bone metabolism in different countries and regions in premenopausal and postmenopausal women

WEI Yanan, MIAO Yide, LIU Zhonghou, et al. The Department of Geratology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Abstract: Objective To evaluate the ethnic differences in bone turnover markers reference values in healthy premenopausal and postmenopausal women. **Methods** Collect 35 studies on bone turnover markers reference values from 19 countries, and make comparisons. **Results** Bone formation markers: Asian postmenopausal women have lower levels of biochemical markers than European women (OC: Emirates < German, Japan < France; PⅠCP: Japan < German, Japan < Finland, Japan < Spain); European women have lower levels of biochemical markers than African women (BAP、OC: UK < Gambia). Bone resorption markers: African and African-American postmenopausal women have lower levels than European and Asian women (fDPD: Gambia < UK; urine NTX: Nigeria < Korea; serum CTX-Ⅰ: African-America < German); European postmenopausal women have lower levels than Asian women (fDPD: UK < Emirates). In addition, there is region difference in European postmenopausal women (urine CTX-Ⅰ: Finland < Denmark). **Conclusions** In postmenopausal women, there are increased levels of biochemical markers of bone turnover. What's more, there are ethnic differences in rate of bone formation markers/bone resorption markers.

Key words: biochemical markers; bone turnover; premenopausal and postmenopausal women

正常成熟骨骼代谢主要是以骨重建的形式，即骨形成和骨吸收周而复始地循环进行。骨代谢标志物分为骨形成标志物和骨吸收标志物两大类（见表1）。作为骨密度测定的补充手段，运用生物化学方法测定血清或尿液中骨转换生化标志物能够及时、动态地显示骨转换状态。此外，随着对这些标志物认识的不断深入，骨转换生化标志物更多的应用于评估骨质量、预测骨折率，以及评价骨质疏松症治疗效果[1]。

骨量是由环境和遗传因素共同决定，研究显示

作者单位：100044 北京，北京大学人民医院老年科（魏雅楠、苗懿德、刘杰）；中国老年学学会骨质疏松委员会（刘忠厚）

通讯作者：魏雅楠：Email：y.n.wei@hotmail.com

性别和年龄相匹配的各种人群之间骨密度(BMD)存在种族/人种或地域差异[2]。骨代谢标志物同样存在种族和/或地域差异[3]。绝经后女性由于雌激素水平下降,骨代谢呈现高转换型。本研究收集了近 16 年来 19 个国家和 3 个多中心研究中,绝经前后女性人群的骨代谢标志物参考值,进行比较。

表 1 主要骨代谢标志物

标志物	英文全称	英文缩写	标本
骨形成标志物			
碱性磷酸酶	alkaline phosphatase	ALP	血清
骨碱性磷酸酶	bone alkaline phosphatase	BAP	血清
骨钙素	Osteocalcin	OC	血清
未羧化骨钙素	Uncarboxylated osteocalcin	ucOC	血清
氨基端-中段骨钙素	N-terminal mid fragment of osteocalcin	OC_{N-Mid}	血清
Ⅰ型原胶原氨基端(N-端)延长肽	N-terminal propeptide of type Ⅰ collagen	PⅠNP	血清
Ⅰ型原胶原羧基端(C-端)延长肽	C-terminal propeptide of type Ⅰ collagen	PⅠCP	血清
骨吸收标志物			
抗酒石酸酸性磷酸酶	tartrate-resistant acid phosphatase	TRAP	血清
Ⅰ型原胶原交联羧基端(C-端)肽	type Ⅰ collagen cross-linked C-telopeptide	CTX-Ⅰ	血清/尿
Ⅰ型原胶原交联羧基端(N-端)肽	type Ⅰ collagen cross-linked N-telopeptide	NTX	血清/尿
胶原吡啶交联(吡啶啉)	Pyridinoline	PYD	尿
脱氧胶原吡啶交联(脱氧吡啶啉)	Deoxypyridinoline	DPD	尿
游离脱氧胶原吡啶交联	free deoxypyridinoline	fDPD	尿
羟脯氨酸	Hydroxyproline	Hyp	尿

1 材料和方法

运用 PubMed 及 CNKI 数据库检索,系统回顾近 16 年来发表的不同国家和地区(包括 19 个国家和涉及亚洲、欧洲、大洋洲 3 个多中心研究)关于绝经前后健康女性人群骨代谢标志物参考值。表 2 显示不同国家和地区入组人群数量、年龄范围及骨代谢标志物的一般资料;表 3 ~ 18 显示了不同国家和地区、不同种族绝经前后女性人群骨代谢指标的原始资料(包括入组人数、年龄、骨代谢标志物测定值及测定方法);表 19 ~ 22 显示中国、印度、冈比亚、日本不同年龄段女性人群骨代谢标志物的参考值(包括入组人数、年龄、骨代谢标志物测定值及测定方法)。根据不同国家和/或地区女性人群年龄范围、绝经状态及骨代谢生化标志物的测定方法,分析比较相对具有可比性的资料。

表 2 不同国家和地区入组人群数量、年龄范围及骨代谢标志物的一般资料

国家和地区	种族	年龄(年)	例数	骨形成标志物	骨吸收标志物
中国沈阳[4]		25 ~ 75	96	OC、BAP	尿 DPD
中国长春[5]		58 ~ 60	45	ALP、OC	血 TRACP、CTX-Ⅰ
中国长沙[6]		20 ~ 80	655	BAP、ALP	血、尿 CTX-Ⅰ
中国[7]		20 ~ 85	206		尿 PYD
中国[8]			151	ALP、OC	尿 NTX、Hyp
日本山梨[9]		20 ~ 79	242	PⅠCP	血 CTX-Ⅰ
日本[10]		15 ~ 79	2535	BAP、OC	尿 CTX-Ⅰ、PYD、DPD、fDPD
日本[11]			46	OC 特殊类型	
韩国[12]		31 ~ 60	61	OC、BAP	尿 CTX-Ⅰ、DPD
韩国[13]			272	ALP、OC	尿 PYD、DPD
韩国[14]		37 ~ 73	287	ALP、OC	尿 DPD
阿联酋[15]	阿拉伯人	20 ~ 85	259	ALP、OC	尿 DPD
印度[16]		20 ~ 70	236	OC	尿 CTX-Ⅰ
澳大利亚[17]		45 ~ 57	245	BAP、OC、PⅠCP	尿 NTX、PYD、DPD、游离 DPD
挪威[3]	巴基斯坦人	40,45,59 ~ 60	53	BAP、OC	血 TRACP
	挪威人	45,69 ~ 60	278	BAP、OC	血 TRACP
法国[18]		52.2 ± 2.7	120	ALP、BAP、OC	尿 CTX-Ⅰ
法国[19]			380	BAP、OC、PⅠCP、PⅠNP	血 CTX-Ⅰ、尿 CTX-Ⅰ、NTX、游离 DPD
丹麦[20]		45 ~ 54	121	ALP	尿 Pyp
丹麦[21]		30 ~ 75	979	ALP、OC_{N-Mid}	尿 Hyp、CTX-Ⅰ
德国[22]		≥55	25	BAP、OC	血 CTX-Ⅰ
德国西南部[23]		50 ~ 81	283	ALP、BAP、OC、PⅠCP	尿 PYD、DPD

续表 2

国家和地区	种族	年龄(年)	例数	骨形成标志物	骨吸收标志物
芬兰[24]		49 ~ 64	30	BAP、OC、PⅠCP、PⅠNP	尿 CTX-Ⅰ、NTX
英国[25]		56 ~ 91	180	BAP	尿游离 DPD、NTX、血 CTX-Ⅰ
英国[26]	英国白人		51	ALP、BAP、OC	游离 DPD
西班牙[27]		49 ~ 71	39	BAP、PⅠCP	尿 PYD、DPD、NTX
西班牙[28]			118	ALP、OC	尿 NTX
北爱尔兰[29,30]		55 ~ 70	47	BAP、OC	尿 DPD、PYD
法国[29,30]		55 ~ 70	47	BAP、OC	尿 DPD、PYD
法国[29,30]		70 ~ 85	44	BAP、OC	尿 DPD、PYD
意大利[29,30]		70 ~ 85	52	BAP、OC	尿 DPD、PYD
冈比亚[26]			114	ALP、BAP、OC	游离 DPD
埃及[31]			25	BAP	尿 NTX
尼日利亚[32]			150	ALP	尿 NTX
美国[33]	美国黑人	50 ~ 75	104	OC	血 CTX-Ⅰ
美国纽约[34]	美国黑人	45 ~ 88	33	BAP	尿 NTX
美国[35]		45 ~ 60	85	OC	尿 NTX
美国[36]	美国白人		477	BAP、OC	
	美国黑人		349		
	美国墨西哥人		367		
以下为多中心研究					
亚洲[37]	亚洲人群	绝经后女性 < 80	485	OC	血 NTX
欧洲大洋洲[38]		45 ~ 59	90	OC	尿 CTX-Ⅰ、NTX
欧洲[29,30]		55 ~ 87	190	BAP、OC	尿 DPD、PYD

注:多中心研究主要涵盖国家:亚洲:澳大利亚、香港、印度、印度尼西亚、马拉西亚、泰国、新加坡、台湾、巴基斯坦;欧洲大洋洲:丹麦、英国、波兰、夏威夷;欧洲:意大利、法国、北爱尔兰

1.1 骨形成标志物

表 3 血清碱性磷酸酶

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
中国[8]	绝经前			49	39.2 ± 13.1	U/L	酶联免疫吸附法	
	绝经后			46	50.6 ± 10.4			
中国长春[5]	绝经后	58 ~ 60		45	56 ± 9	U/L	速率法	
韩国[13]	绝经前 5 年		45.8 ± 3.6	36	141.38 ± 38.43	U/L	—	
	绝经后 5 年内		51.5 ± 4.2	156	163.16 ± 2.55			
	绝经后 5 ~ 10 年内		56.6 ± 4.7	45	176.93 ± 61.64			
	绝经后 10 ~ 15 年		60.6 ± 4.6	36	178.20 ± 60.92			
韩国[14]	绝经前		48.88 ± 6.61	150	53.71 ± 15.28	U/L	—	
	绝经后		54.43 ± 6.01	137	66.95 ± 19.89			
阿联酋[15]	绝经前		37.5 ± 9.5	175	59.7 ± 21.2	U/L	生化	
	绝经后		58.3 ± 8.9	84	68.2 ± 23.1			
法国[18]	围绝经和绝经早期		52.2 ± 2.7	120	68.5 ± 17	U/L	生化	
丹麦[20]	绝经后		51 ± 2	121	149 ± 44	U/L	—	
			63 ± 2	121	171 ± 50			
丹麦[21]	绝经前		42 ± 6	334	124.5 ± 36.9	U/L	—	
	绝经后		58 ± 6	645	167.4 ± 44.1			
德国冬季[23]	绝经后	50 ~ 81	66.0 ± 7.6	123	133 ± 42	U/L	比色法	批内和批间差异 < 5%
德国春季			65.0 ± 8.2	77	124 ± 29			
英国[26]	绝经前	22 ~ 44	29.3 ± 6.6	20	75 ± 34	U/L	凝集素沉淀法	批内差异 5.5%,批间差异 6.4%
	绝经后早期	55 ~ 64	60.3 ± 3.0	12	117 ± 35			
	绝经后晚期	≥65	71.8 ± 4.9	19	140 ± 41			
西班牙[28]	绝经后		54.41 ± 5.71	118	165.99 ± 43.67	U/L	生化	
冈比亚[26]	绝经前	22 ~ 44	30.8 ± 3.7	11	129 ± 32	U/L	凝集素沉淀法	批内差异 5.5%,批间差异 6.4%
	绝经后早期	55 ~ 64	59.5 ± 2.7	51	152 ± 39			
	绝经后晚期	≥65	70.9 ± 5.2	26	161 ± 38			
尼日利亚[32]	绝经前		33.7 ± 8.6	64	84	U/L	生化	批内和批间差异 5%
	绝经后		54.3 ± 8.6	86	94			

表4 血清骨碱性磷酸酶

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
中国沈阳[4]		25~35	30.9±3.2	30	45.6±13.1	U/L	酶免疫法	批内和批间差异<6%
		65~75	66.9±2.7	30	94.4±42.1	U/L	酶免疫法	
日本[1,39]	绝经前	30~44			7.9~29.0	U/L	酶免疫法	
日本[10]	绝经前	15~29		567	12.8±6.5	ng/ml	放射免疫法	批内差异6.9%,批间差异11.9%
		30~44		611	9.0±1.4			
		>44		206	9.1±3.7			
	绝经后	绝经5年内		134	15.8±6.9			
		绝经5~10年		170	15.3±5.2			
		绝经11~15年		173	15.5±6.5			
		绝经15~20年		179	15.4±6.1			
		绝经20~25年		166	16.5±8.2			
		绝经>25年		183	16.2±6.8			
韩国[12]	绝经前	31~43	37.6±1.3	31	15.1±1.9	U/L	放射免疫法	批内差异3.9%
	绝经后	47~60	52.0±1.3	30	28.4±3.0	U/L		批间差异7.6%
澳大利亚[17]	绝经前		48.5±1.9	43	11.1±9.5	U/L	酶联免疫吸附法	批内差异3.9%
	围绝经期		49.5±2.3	70	14.1±11.2			批间差异7.6%
	绝经后		53.4±2.4	48	27.7±14.7			
挪威巴基斯坦人[3]		40,45,59~60		53	20.3±1.9	U/L	酶联免疫吸附法	
挪威		45,59~60		278	16.7±0.7			批内差异2%~6%,批间差异11%~12%
法国[18]	围绝经和绝经早期		52.2±2.7	120	12.7±4.6	ng/ml	放射免疫法	
法国[19]	绝经后		64±9	380	13.0±4.6	ng/ml	放射免疫法	批内和批间差异<10%
德国[22]	绝经后		60.1±4.5	25	21.4±5.9	U/L	酶联免疫吸附法	
德国冬季[23]	绝经后	50~81	66.0±7.6	123	13.6±6.1	μg/L	放射免疫法	批内差异3.7%~6.7%
德国春季			65.0±8.2	77	11.7±4.6			批间差异7.0%~8.1%
芬兰[24]	绝经后	49~64	59.6±3.8	30	9.9±3.1	μg/L	放射免疫法	批内和批间差异7%
英国[25]	绝经后	56~91	66(56~91)	180	15.1(4.67~66.0)	μg/L	酶联免疫吸附法	批内差异2.5%,批间差异4.5%
英国[26]	绝经前	22~44	29.3±6.6	20	24.4±15.3	U/L	凝集素沉淀法	批内差异4.7%,批间差异6.0%
	绝经后早期	55~64	60.3±3.0	12	36.4±17.5			
	绝经后晚期	≥65	71.8±4.9	19	43.1±19.1			
西班牙[27]	绝经后	49~71	62.95±4.64	39	21.74(18.68~24.80)	U/L	动力学方法	批内和批间差异7%
北爱尔兰[29,30]		55~70	62.1±4.4	47	28.6±6.9	U/L	酶联免疫吸附法	批内差异5.0%,批间差异5.9%
法国[29,30]		55~70	61.2±4.4	47	23.8±6.1	U/L	酶联免疫吸附法	批内差异5.0%,批间差异5.9%
法国[29,30]		70~85	74.0±3.3	44	21.4±7.7	U/L	酶联免疫吸附法	批内差异5.0%,批间差异5.9%
意大利[29,30]		70~85	74.0±3.6	52	25.4±7.1	U/L	酶联免疫吸附法	批内差异5.0%,批间差异5.9%
冈比亚[26]	绝经前	22~44	30.8±3.7	11	55.9±16.5	U/L	凝集素沉淀法	批内差异4.7%,批间差异6.0%
	绝经后早期	55~64	59.5±2.7	51	61.9±26.6			
	绝经后晚期	≥65	70.9±5.2	26	58.8±24.6			
埃及[31]	绝经后		58.48±1.7	25	22.04±5.48	U/L	酶联免疫吸附法	批内差异4.0%,批间差异7.6%
美国黑人[34]	绝经后	45~88	66.4±1.5	33	13.1±0.7	ng/ml	放射免疫法	
美国白人[36]	绝经前	20~49		181	46±22	U/L	胚芽凝集素测定法	批内差异7.4%,批间差异11.2%
	绝经后	>50		207	64±43			
美国黑人[36]	绝经前	20~49		181	53±22			
	绝经后	>50		106	63±28			
美国墨西哥人[36]	绝经前	20~49		213	55±25			
	绝经后	>50		83	76±48			
欧洲[29,30]		55~87		190	24.8±7.4	U/L	酶联免疫吸附法	批内差异5.0%,批间差异5.9%

表 5 血清骨钙素

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
中国沈阳[4]		25~35	30.9±3.2	30	2.35±1.08	ng/ml	放射免疫法	批内和批间差异<6%
		65~75	66.9±2.7	30	5.94±1.39			
中国长春[5]	绝经后	58~60		45	10.23±0.54	μg/L	酶免疫法	
中国[8]	绝经前			73	4.5±2.7	ng/ml	酶联免疫吸附法	批内差异 4.6%,批间差异 10.6%
	绝经后			50	4.5±2.7			
中国[39]		0~		6	16.6±8.5	ng/ml	酶联免疫吸附法	批内差异 4.6%,批间差异 10.6%
		7~		9	33.9±20.5			
		15~		20	10.7±5.2			
		21~		20	5.2±3.2			
		31~		32	4.4±3.0			
		41~		21	4.0±1.8			
		51~		30	5.1±2.5			
		61~		20	3.7±2.9			
日本[10]	绝经前	15~29		567	7.2±1.5	ng/ml	放射免疫法	批内差异 8.0%,批间差异 14.2%
		30~44		611	5.0±1.4			
		>44		206	5.1±1.5			
	绝经后	绝经 5 年内		134	9.0±1.4			
		绝经 5~10 年		170	8.4±1.4			
		绝经 11~15 年		173	8.4±1.4			
		绝经 15~20 年		179	8.1±1.3			
		绝经 20~25 年		166	8.3±1.5			
		绝经>25 年		183	8.7±1.4			
韩国[12]	绝经前	31~43	37.6±1.3	31	0.6±0.1	noml/L	放射免疫法	批内差异 4.0%
	绝经后	47~60	52.0±1.3	30	0.6±0.1			批间差异 5.1%
韩国[13]	绝经前 5 年		45.8±3.6	36	6.11±2.94	ng/ml		批内差异 0.9%~1.7%
	绝经后 5 年内		51.5±4.2	156	6.46±5.24			批间差异 0.8%~1.6%
	绝经后 5~10 年内		56.6±4.7	45	8.44±6.67			
	绝经后 10~15 年		60.6±4.6	36	8.10±4.88			
韩国[14]	绝经前		48.88±6.61	150	5.51±3.34	ng/ml	放射免疫法	批内差异 2.4%~11.5%
	绝经后		54.43±6.01	137	7.00±3.54			批间差异 5.6%~13.0%
阿联酋[15]	绝经前		37.5±9.5	175	4.1±7.9	μg/L	酶联免疫吸附法	批内差异 7.0%
	绝经后		58.3±8.9	84	5.8±10.7			批间差异 10.5%
印度[16]	绝经前	21~45		102	9.50±1.66	ng/ml		
	围绝经期	38~47		30	9.49±1.16			
	绝经后	46~60		28	10.02±1.68			
澳大利亚[17]	绝经前		48.5±1.9	43	3.9±0.9	ng/ml	放射免疫法	批内差异 7%
	围绝经期		49.5±2.3	70	4.2±1.4			批间差异 9%
	绝经后		53.4±2.4	48	6.7±2.5			
挪威巴基斯坦人[3]		40,45,59~60		53	1.2±0.2	nmol/L	发光免疫分析	
挪威		45,59~60		278	1.4±0.05	nmol/L		批内差异 5%~10%,批间差异 13%~19%
法国[18]	围绝经和绝经早期		52.2±2.7	120	2.36±0.1	mmol/l	放射免疫法	
法国[19]	绝经后		64±9	380	13.6±4.3	ng/ml	放射免疫法	批内和批间差异<10%
德国[22]	绝经后		60.1±4.5	25	16.9±6.6	ng/ml	酶联免疫吸附法	批内差异 2.5%
								批间差异 9.2%
德国冬季[23]	绝经后	50~81	66.0±7.6	123	10.8±4.2	μg/L	发光免疫分析	批内差异 10%
德国春季			65.0±8.2	77	9.3±3.8			批间差异 15%
芬兰[24]	绝经后	49~64	59.6±3.8	30	30.0±11.1	μg/L	放射免疫法	批内差异 5%,批间差异 8%
英国[26]	绝经前	22~44	29.3±6.6	20	3.12±1.96	μg/L	放射免疫法	批内差异 5%,批间差异 6%
	绝经后早期	55~64	60.3±3.0	12	4.06±1.57			
	绝经后晚期	≥65	71.8±4.9	19	3.41±1.34			
西班牙[28]	绝经后		54.41±5.71	118	5.43±4.68	ng/ml	放射免疫法	批内差异 5.4%,批间差异 8.5%
北爱尔兰[29,30]		55~70	62.1±4.4	47	7.5±2.4	μg/L	酶联免疫吸附法	批内差异 6%,批间差异 7.6%

续表 5

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
法国[29,30]		55~70	61.2±4.4	47	10.1±3.7	μg/L	酶联免疫吸附法	批内差异 6%,批间差异 7.6%
法国[29,30]		70~85	74.0±3.3	44	13.2±5.3	μg/L	酶联免疫吸附法	批内差异 6%,批间差异 7.6%
意大利[29,30]		70~85	74.0±3.6	52	13.1±6.5	μg/L	酶联免疫吸附法	批内差异 6%,批间差异 7.6%
冈比亚[26]	绝经前	22~44	30.8±3.7	11	3.50±1.74	μg/L	放射免疫法	批内差异 5%,批间差异 6%
	绝经后早期	55~64	59.5±2.7	47	4.52±1.34			
	绝经后晚期	≥65	70.9±5.2	26	4.4±1.45			
美国黑人[33]	绝经后	50~75	61.2±6.3	104	14.5±7.4	ng/ml	酶联免疫吸附法	
美国[35]	围绝经期和绝经后	45~60	52.3±3.4	85	11.6±5.6	ng/ml	放射免疫法	
美国白人[36]	绝经前	20~49		211	3.9±2.9	ng/ml	放射免疫法	批内差异 3.8%,批间差异 7.2%
	绝经后	>50		266	5.5±4.4			
美国黑人[36]	绝经前	20~49		214	3.6±2.8			
	绝经后	>50		135	4.9±3.6			
美国墨西哥人[36]	绝经前	20~49		259	3.5±3.5			
	绝经后	>50		108	6.2±4.6			
多中心研究								
亚洲[37]	绝经后	<80	57.5±6.7	485	21.4(17.0,26.6)	ng/ml	酶联免疫吸附法	
欧洲大洋洲[38]	绝经后	45~59	55.1±2.6	90	32.9±9.8	ng/ml	酶联免疫吸附法	批内差异 4%,批间差异 6%
					8.2±2.4	ng/ml	放射免疫法	批内差异 5%,批间差异 7%
欧洲[29,30]		55~87		190	11.0±5.3	μg/L	酶联免疫吸附法	批内差异 6%,批间差异 7.6%

表 6 血清氨基端-中段骨钙素

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
丹麦[21]	绝经前		42±6	334	23.7±6.2	ng/ml	酶联免疫吸附法	批内差异 6%,批间差异 8%
	绝经后		58±6	645	32.1±9.7			
中国[39]	绝经前			48	21.5±5.4	ng/ml	酶联免疫吸附法	批内和批间差异 2.3%~6%
	绝经后			100	30.1±7.9			

表 7 血清未羧基化骨钙素

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
德国[22]	绝经后		60.1±4.5	25	3.4±2.0	ng/ml	酶联免疫吸附法	批内差异 4.6%,批间差异 5.7%
日本[11]	绝经后		52.1±8.4	46	5.6±3.69			批内差异 7.3%,批间差异 9.7%

表 8 Ⅰ型原胶原氨基端(N-端)延长肽(N-terminal propeptide of type Ⅰ collagen)

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
芬兰[24]	绝经后	49~64	59.6±3.8	30	51.1±23.2	μg/L	放射免疫法	批内差异 6%,批间差异 7%
法国[19]	绝经后		64±9	380	53±21	ng/ml	放射免疫法	批内差异 5%,批间差异 8%
日本[1,39]	绝经前	40~44			15.4~59.0	ng/ml	酶联免疫吸附法	

表 9 Ⅰ型原胶原羧基端(C-端)延长肽

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
日本山梨[9]	月经来潮 15 年内		24.6±2.7	22	82.2±15.0	ng/ml	放射免疫法	批内差异 3.2%
	月经来潮 15~24 年内		32.1±3.0	32	82.9±20.3			批间差异 5.6%
	月经来潮 25~34 年内		42.4±3.4	31	80.0±18.6			
	月经来潮≥25 年		48.4±1.5	23	79.3±20.7			
	绝经后 5 年内		51.7±3.0	25	104.7±23.3			
	绝经后 5~14 年		59.6±3.1	31	98.1±28.7			
	绝经后 15~24 年		68.4±2.7	26	103.7±24.5			
	绝经后≥25 年		76.3±1.9	17	105.8±36.1			
澳大利亚[17]	绝经前		48.5±1.9	43	110±33	ng/ml	放射免疫法	批内差异 4%
	围绝经期		49.5±2.3	70	111±41			批间差异 6%
	绝经后		53.4±2.4	48	124±46			
德国冬季[23]	绝经后	50~81	66.0±7.6	123	145±53	μg/L	放射免疫法	批内差异 2.1%~3.2%
德国春季			65.0±8.2	77	136±42			批间差异 4.4%~6.0%
芬兰[24]	绝经后	49~64	56.9±3.8	30	125.0±35.6	μg/L	放射免疫法	批内差异 3%,批间差异 6%
西班牙[27]	绝经后	49~71	62.95±4.64	39	140.54(130.08~150.00)	μg/L	放射免疫法	批内和批间差异 4%
法国[19]	绝经后		64±9	380	96±33	ng/ml	酶联免疫吸附法	批内和批间差异 8%

1.2 骨吸收标志物

表 10 血清抗酒石酸酸性磷酸酶

国家	绝经状态	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
挪威巴基斯坦人[3]		40,45,59~60	53	2.49±0.21	U/L	酶联免疫吸附法	批内差异 5%~12%,批间差异 8%~14%
挪威		45,59~60	278	2.48±0.08	U/L	酶联免疫吸附法	批内差异 5%~12%,批间差异 8%~14%
中国长春[5]	绝经后	58~60	45	5.6±1.4	U/L	速率法	
中国[39]	绝经前	40±4	32	2.23±0.54	U/L	酶联免疫吸附法	批内差异<6%,批间差异<8%
	绝经后	63±8	34	2.73±1.03			

表 11 血清Ⅰ型原胶原交联羧基端(C-端)肽

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
日本山梨[9]	月经来潮 15 年内		24.6±2.7	22	2.8±0.6	ng/ml	放射免疫法	批内差异 3.9%
	月经来潮 15~24 年内		32.1±3.0	32	2.9±0.6			批间差异 6.1%
	月经来潮 25~34 年内		42.4±3.4	31	2.9±0.9			
	月经来潮≥25 年		48.4±1.5	23	3.1±0.8			
	绝经后 5 年内		51.7±3.0	25	4.7±1.3			
	绝经后 5~14 年		59.6±3.1	31	4.8±1.2			
	绝经后 15~24 年		68.4±2.7	26	5.4±1.9			
	绝经后≥25 年		76.3±1.9	17	5.5±1.8			
德国[22]	绝经后		60.1±4.5	25	0.602±0.312	ng/ml	酶联免疫吸附法	批内差异 7%
英国[25]	绝经后	56~91	66(56~91)	180	44.0(9.58~271)	μg/L	免疫分析	批内差异 3%,批间差异 6%
美国黑人[33]	绝经后	50~75	61.2±6.3	104	0.318±0.140	ng/ml	酶联免疫吸附法	
法国[19]	绝经后		64±9	380	3.4±1.6	nmol/L	酶联免疫吸附法	批内差异 5%,批间差异 8%
中国长春[5]	绝经后	58~60		45	0.45±0.07	μg/L	酶免疫法	
		70~80		22	5.42±2.51			

表 12 尿Ⅰ型原胶原交联羧基端(C-端)肽

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
法国[18]	围绝经和绝经早期		52.2±2.7	120	269±136	mg/mmol	放射免疫法	
丹麦[21]	绝经前		42±6	334	314±152	μg/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 6%
	绝经后		58±6	645	498±312			批间差异 8%
芬兰[24]	绝经后		59.6±3.8	30	417.3±209.4	μg/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 10%,批间差异 16%
法国[19]	绝经后		64±9	380	218±96	μg/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 5%,批间差异 8%
欧洲-大洋洲[38]	绝经后	45~59	55.1±2.6	90	377±185	μg/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 5%,批间差异 6%
印度[16]	绝经前	21~45		102	246.6±117.6	μg/mol Cr		
	围绝经	38~47		30	390.6±83.88			
	绝经后	46~60		28	547.2±106.2			
日本[1,39]	绝经前	30~44			40.3~301.4	μg/mmol Cr	酶联免疫吸附法	
日本[10]	绝经前	15~29		567	236.8±1.8	nM BCE/mM Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 5.0%,批间差异 14.5%
		30~44		611	154.7±1.8			
		>44		206	169.5±1.8			
	绝经后	绝经 5 年内		134	447.3±1.7			
		绝经 5~10 年		170	371.9±1.6			
		绝经 11~15 年		173	328.4±1.7			
		绝经 15~20 年		179	350.1±1.7			
		绝经 20~25 年		166	344.0±1.8			
		绝经>25 年		183	323.2±1.7			

表 13 尿Ⅰ型原胶原交联氨基端(N-端)肽

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
中国[8]	绝经前			87	30.9±28.8	pmol BCE/μmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 2.2%,批间差异 11%
	绝经后			64	48.8±52.8			
日本[1,39]	绝经前	30~44			9.3~54.3	noml/mmol Cr	酶联免疫吸附法	
韩国[12]	绝经前	31~43	37.6±1.3	31	30.7±3.9	noml/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 7.6%
	绝经后	47~60	52.0±1.3	30	101.7±28.2	noml/mmol Cr		批间差异 4.0%
澳大利亚[17]	绝经前		48.5±1.9	60	36.9±12.7	pmol BCE/μmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 <8%
	围绝经期		49.5±2.3	117	45.6±31.1			批间差异 <8%
	绝经后		53.4±2.4	68	86.0±57.7			
芬兰[24]	绝经后	49~64	59.6±3.8	30	75.0±43.6	noml/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 8%,批间差异 10%
英国[25]	绝经后	56~91	66(56~91)	180	44.0(9.58~271)	nM BCE Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 5.3%,批间差异 8.8%
西班牙[27]	绝经后	49~71	62.95±4.64	39	44.28(38.97~49.59)	nmol BCE/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异和批间差异 8%
西班牙[28]	绝经后		54.41±5.71	118	55.17±24.37	nmol BCE/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 7.6%,批间差异 4.0%
埃及[31]	绝经后		58.48±1.7	25	77.12±6.51	mmol BCE/mmol Cr	单克隆抗体技术	批内差异 4.6%,批间差异 5%~8%
尼日利亚[32]	绝经前		33.7±8.6	64	16.2	nmol BCE/L Cr	酶联免疫吸附法	批内和批间差异 8%
	绝经后		54.3±8.6	86	18.7			
美国黑人[34]	绝经后	45~88	66.4±1.5	33	43.8±4.4	nmol BCE/mmol Cr	酶联免疫吸附法	
法国[19]	绝经后		64±9	380	34±16	nmol BCE/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内和批间差异 <10%
美国[35]	围绝经期和绝经后	45~60	52.3±3.4	85	46.9±19.3	nmol BCE/mmol Cr	酶联免疫吸附法	
欧洲-大洋洲[38]	绝经后	45~59	55.1±2.6	90	116±48	mmol/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 8%,批间差异 9%

表 14 血清Ⅰ型原胶原交联氨基端(N-端)肽

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
亚洲[37]	绝经后	<80	57.5±6.7	485	14.0(11.6,17.7)	nmol BCE/L	酶免疫法	
日本[1,39]	绝经前	40~44			7.5~16.5	noml/mmol Cr	酶联免疫吸附法	

表 15 尿胶原吡啶交联

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
中国[7]	绝经前			121	24.2±7.1	nM BCE/mM Cr	酶联免疫吸附法	
	绝经后			85	27.1±9.9			
		20~		30	26.4±8.0			
		30~		54	22.6±6.8			
		40~		30	23.9±5.8			
		50~		32	29.6±12.7			
		60~		30	25.4±7.7			
		70~		30	24.8±9.6			
日本[10]	绝经前	15~29		567	20.4±1.5	nM BCE/mM Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 7.8%,批间差异 13.6%
		30~44		611	17.0±1.3			
		>44		206	17.8±1.4			
	绝经后	绝经 5 年内		134	22.0±1.4			
		绝经 5~10 年		170	20.0±1.3			
		绝经 11~15 年		173	21.5±1.3			
		绝经 15~20 年		179	22.2±1.3			
		绝经 20~25 年		166	21.4±1.4			
		绝经>25 年		183	23.3±1.4			
韩国[13]	绝经前 5 年		45.8±3.6	36	25.93±10.58	nmol/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 5.4%
	绝经后 5 年内		51.5±4.2	156	37.43±15.33			批间差异 6.3%
	绝经后 5~10 年内		56.6±4.7	45	36.93±15.24			
	绝经后 10~15 年		60.6±4.6	36	40.47±15.10			
澳大利亚[17]	绝经前		48.5±1.9	60	55.3±17.3	pmol/μmol Cr	高压液相色谱	批内差异 8%
	围绝经期		49.5±2.3	117	54.0±15.5			批间差异 10%
	绝经后		53.4±2.4	68	71.8±19.3			
德国冬季[23]	绝经后	50~81	66.0±7.6	123	38.5±15.4	nmol/mmol Cr	高压液相色谱	
德国春季			65.0±8.2	77	28.1±12.2			
西班牙[27]	绝经后	49~71	62.95±4.64	39	68.08(63.12~73.05)	nmol/mmol Cr	高压液相色谱	批内和批间差异 7%
北爱尔兰[29,30]		55~70	62.1±4.4	47	23.5±7.7	nmol/mmol Cr	色谱法	批内差异 5%,批间差异 9%
法国[29,30]		55~70	61.2±4.4	47	21.3±7.1	nmol/mmol Cr	色谱法	批内差异 5%,批间差异 9%
法国[29,30]		70~85	74.0±3.3	44	23.3±13.3	nmol/mmol Cr	色谱法	批内差异 5%,批间差异 9%
意大利[29,30]		70~85	74.0±3.6	52	18.3±8.8	nmol/mmol Cr	色谱法	批内差异 5%,批间差异 9%
欧洲[29,30]		55~87		190	21.5±9.7	nmol/mmol Cr	色谱法	批内差异 5%,批间差异 9%

表 16 尿脱氧胶原吡啶交联

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
中国沈阳[4]		25~35	30.9±3.2	24	37.8±9.4	nmol/day	酶联免疫吸附法	批内差异 5%
		65~75	66.9±2.7	18	37.9±12.5			批间差异 8%
中国[39]	绝经前	25~44			5.6±2.4	noml/mmol Cr	酶联免疫吸附法	
日本[1,39]	绝经前	30~44			2.8~7.6	noml/mmol Cr	酶联免疫吸附法	
日本[10]	绝经前	15~29		567	10.2±1.5	nmol/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 6.8%,批间差异 12.6%
		30~44		611	8.0±1.4			
		>44		206	8.7±1.4			
	绝经后	绝经 5 年内		134	13.8±1.5			
		绝经 5~10 年		170	12.4±1.4			
		绝经 11~15 年		173	11.9±1.4			
		绝经 15~20 年		179	11.7±1.4			
		绝经 20~25 年		166	11.4±1.5			
		绝经>25 年		183	11.7±1.4			
韩国[13]	绝经前 5 年		45.8±3.6	36	5.82±2.11	nmol/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 3.2%
	绝经后 5 年内		51.5±4.2	156	6.30±2.38			批间差异 4.6%
	绝经后 5~10 年内		56.6±4.7	45	6.81±3.04			
	绝经后 10~15 年		60.6±4.6	36	6.28±2.70			
韩国[14]	绝经前		48.88±6.61	150	6.48±1.73	nmol/mmol	化学发光免疫	批内差异 1.1%~3.7%,批间差异 4.0%~10.0%
	绝经后		54.43±6.01	137	7.81±2.12			
阿联酋[15]	绝经前		37.5±9.5	175	9.1±4.7	nmol/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 4.3%
	绝经后		58.3±8.9	84	8.9±4.5			批间差异 4.6%
澳大利亚[17]	绝经前		48.5±1.9	60	11.0±0.32	pmol/μmol Cr	高压液相色谱	批内差异 8%
	围绝经期		49.5±2.3	117	11.9±4.7			批间差异 10%
	绝经后		53.4±2.4	68	14.7±5.9			
德国冬季[23]	绝经后	50~81	66.0±7.6	123	10.0±4.8	nmol/mmol Cr	高压液相色谱	
德国春季			65.0±8.2	77	7.3±3.3			
西班牙[27]	绝经后	49~71	62.95±4.64	39	12.37(10.78~13.96)	nmol/mmol Cr	高压液相色谱	批内和批间差异 11%
北爱尔兰[29,30]		55~70	62.1±4.4	47	6.8±3.3	nmol/mmol Cr	色谱法	批内差异 3%,批间差异 11%
法国[29,30]		55~70	61.2±4.4	47	8.4±3.2	nmol/mmol Cr	色谱法	批内差异 3%,批间差异 11%
法国[29,30]		70~85	74.0±3.3	44	7.9±4.7	nmol/mmol Cr	色谱法	批内差异 3%,批间差异 11%
意大利		70~85	74.0±3.6	52	6.9±5.3	nmol/mmol Cr	色谱法	批内差异 3%,批间差异 11%
美国[39]	绝经前	25~44			5.0±1.4	nmol/mmol Cr	酶联免疫吸附法	
欧洲[29,30]		55~87		190	7.5±4.3	nmol/mmol Cr	色谱法	批内差异 3%,批间差异 11%

表 17 尿游离脱氧胶原吡啶交联

国家	绝经状态	年龄范围(年)	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
日本[10]	绝经前	15~29		567	5.7±1.4	nM BCE/mM Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 5.6%,批间差异 12.6%
		30~44		611	4.9±1.3			
		>44		206	5.1±1.3			
	绝经后	绝经 5 年内		134	6.8±1.4			
		绝经 5~10 年		170	6.1±1.3			
		绝经 11~15 年		173	6.2±1.3			
		绝经 15~20 年		179	6.4±1.4			
		绝经 20~25 年		166	6.0±1.5			
		绝经>25 年		183	6.3±1.3			
澳大利亚[17]	绝经前		48.5±1.9	60	6.0±2.0	pmol/μmol Cr	高压液相色谱	批内差异 8%
	围绝经期		49.5±2.3	117	5.7±2.8			批间差异 10%
	绝经后		53.4±2.4	68	6.0±2.5			
英国	绝经后	56~91	66(56~91)	180	5.23(0.96~13.5)	nmol/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内差异 5.3%,批间差异 8.8%
英国[26]	绝经前	22~44	29.3±6.6	20	4.07±0.73	nmol/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内和批间差异<3%
	绝经后早期	55~64	60.3±3.0	12	6.67±2.51			
	绝经后晚期	≥65	71.8±4.9	19	5.77±1.29			
法国[19]	绝经后		64±9	380	5.50±1.6	nmol/mmol Cr		批内和批间差异<10%
冈比亚[26]	绝经前	22~44	30.8±3.7	6	5.71±1.61	nmol/mmol Cr	酶联免疫吸附法	批内和批间差异<3%
	绝经后早期	55~64	59.5±2.7	22	4.60±3.68			
	绝经后晚期	≥65	70.9±5.2	19	5.01±1.64			
英国[26]	绝经前	22~44	29.3±6.6	20	47.0±8.2	nmol/day	酶联免疫吸附法	批内和批间差异<3%
	绝经后早期	55~64	60.3±3.0	12	65.7±30.4			
	绝经后晚期	≥65	71.8±4.9	19	46.7±15.8			
冈比亚[26]	绝经前	22~44	30.8±3.7	6	43.6±17.2	nmol/day	酶联免疫吸附法	批内和批间差异<3%
	绝经后早期	55~64	59.5±2.7	24	26.9±14.2			
	绝经后晚期	≥65	70.9±5.2	20	22.5±11.9			

表 18 尿羟脯氨酸

国家	绝经状态	年龄(年)	例数	数值	单位	检测方法	备注
中国[8]	绝经前		47	17.0±7.2	mg/g	氯胺 T 法	批内差异 4.5%,批间差异 8.3%
	绝经后		31	31.4±15.9			
丹麦[20]	绝经后	51±2	121	14.7±4.6	mmol/mol Cr		
		63±2	121	13.6±4.1			
丹麦[21]	绝经前	42±6	334	11.0±3.4	mmol/mol Cr		
	绝经后	58±6	260	10.9±4.7			

表 19 中国按年龄段分层女性人群骨代谢标志物的参考值[6]

年龄段(年)	例数	绝经年限(年)	sBAP(U/L)	sALP(U/L)	sCTX-Ⅰ(nmol/L)	uCTX-Ⅰ(nM BCE/mM Cr)
20~29	126	No	16.7±4.76	51.6±14.6	4.00±1.37	19.8±10.8
30~39	130	No	16.0±5.24	48.7±14.1	2.75±1.25	13.5±10.1
40~49	140	2.15±2.29	21.8±8.61	53.5±17.4	2.97±1.65	16.7±14.7
50~59	121	5.31±3.87	34.1±13.1	74.3±20.3	4.65±2.34	27.8±17.5
60~69	126	15.8±4.67	30.6±11.3	79.2±20.9	4.56±2.21	25.2±15.2
70~80	22	26.4±5.44	27.3±9.61	81.8±18.8	5.42±2.51	21.1±11.1

注:BAP 检测方法 酶联免疫吸附法,批内差异 5.6%,批间差异 7.1%;CTX-Ⅰ-Ⅰ 检测方法 酶联免疫吸附法,批内差异 5.3%,批间差异 7.9%

表 20 印度按年龄段分层女性人群骨代谢标志物的参考值[16]

年龄段(年)	例数	OC(ng/ml)	CTX-Ⅰ(μg/mol Cr)
21~25	24	10.6±2.2	260.1±98.1
26~30	38	9.9±1.2	256.5±75.8
31~35	30	7.4±1.0	295.2±86.5
36~40	30	9.0±1.9	342.0±96.6
41~45	25	9.3±0.8	383.0±87.1
46~50	20	10.0±1.2	464.4±89.0
51~55	25	10.0±1.7	486.9±89.4
56~60	20	10.5±0.9	547.3±151.2
>60	24	10.8±1.5	627.3±171.1

表 21 冈比亚按年龄段分层女性人群骨代谢标志物的参考值[26]

年龄段	例数	ALP(U/L)	BAP(U/L)	例数	OC(μg/L)	例数	fDPD/Cr(nmol/mmol Cr)	游离 DPD/day(nmol/d)
25~44	11	129.0±31.8	55.9±16.5	9	3.50±1.74	6	5.17±1.61	43.6±17.2
45~49	12	119.4±36.0	40.2±21.5	11	3.33±1.08	3	3.71±1.93	22.6±15.3
50~54	14	137.5±36.3	64.2±24.0	14	4.32±1.25	6	4.97±1.42	29.1±6.7
55~59	24	149.2±26.8	65.3±27.8	22	4.30±1.39	8	2.94±0.52	21.4±6.4
60~64	27	154.4±46.9	58.9±24.8	25	4.72±1.31	14	5.53±4.37	29.3±16.3
65~69	13	161.8±34.3	61.8±20.2	13	3.86±1.25	9	4.89±1.23	30.6±12.0
70~74	7	162.9±49.0	58.0±34.7	7	4.97±1.72	6	4.70±2.24	13.5±2.85
75~	6	155.0±37.1	53.5±23.1	6	5.21±1.15	4	5.76±1.68	15.1±5.9

注:BAP 批内差异 4.7%,批间差异 6.0%;OC 放射免疫法,批内差异 5%,批间差异 6%;DPD 酶联免疫吸附法,批内和批间差异 <3%

表 22 日本按年龄段分层女性人群骨代谢标志物的参考值[10]

年龄段(年)	例数	OC (ng/ml)	BAP (ng/ml)	CTX-Ⅰ (μg/mmol Cr)	PYD (nmol/mmol Cr)	DPD (nmol/mmol Cr)	fDPD (nmol/mmol Cr)
15~19	171	9.1±1,5	16.6±6.8	311.8±1.6	23.6±1.5	12.6±1.5	6.5±1.4
20~24	190	6.9±1.4	11.9±4.3	225.9±1.7	19.6±1.4	9.6±1.4	5.4±1.3
25~29	206	6.2±1.5	10.3±6.3	196.8±1.8	18.7±1.5	9.0±1.5	5.3±1.4
30~34	200	5.4±1.4	9.2±3.9	161.6±1.9	17.8±1.4	8.2±1.4	5.0±1.3
35~39	205	5.0±1.4	8.7±3.1	157.1±1.6	16.9±1.3	8.0±1.3	4.9±1.2
40~44	211	4.6±1.4	9.5±4.9	148.9±1.8	16.4±1.3	7.8±1.4	4.7±1.3
45~49	215	5.4±1.6	10.0±5.1	193.9±1.2	18.5±1.4	9.2±1.5	5.3±1.4
50~54	178	7.8±1.5	14.2±6.5	335.4±1.8	19.8±1.3	11.9±1.5	6.1±1.4
55~59	190	8.7±1.4	15.7±5.5	387.0±1.7	21.0±1.3	13.0±1.4	6.4±1.3
60~64	200	8.3±1.4	15.6±6.2	361.5±1.6	20.7±1.3	12.2±1.4	6.4±1.3
65~69	205	8.2±1.4	15.6±7.3	337.2±1.8	22.5±1.4	11.6±1.5	6.2±1.4
70~74	189	8.0±1.5	15.9±7.2	315.6±1.7	21.2±1.3	11.1±1.4	6.0±1.3
75~79	175	8.8±1.5	16.1±6.6	331.6±1.7	23.5±1.4	11.7±1.4	6.3±1.4

注:OC:放射免疫法,批内差异 8.0%,批间差异 14.2%;BAP 放射免疫法,批内差异 6.9%,批间差异 11.9%;CTX-Ⅰ 酶联免疫吸附法,批内差异 5.0%,批间差异 14.5%,PYD 酶联免疫吸附法,批内差异 7.8%,批间差异 13.6%;DPD 酶联免疫吸附法,批内差异 6.8%,批间差异 12.6%

2 结果

鉴于每一种骨代谢标志物存在多种测定方法及表示单位,及不同国家和地区选择的受试对象的年龄范围不同,月经状态不同,故将具有可比性的数据整理比较。目前收集的资料绝大部分为相应指标的均数及标准差,无法进行统计学分析,笔者选择相同测定方法的指标,根据月经状态,在类似年龄段范围内,将骨转换标志物测定值的均值进行客观比较。

2.1 骨形成标志物

2.1.1 血清 BAP:将具有可比性的资料进行比较,固定年龄范围内,绝经前女性,英国 < 美国白人 < 美国黑人 < 美国墨西哥人 < 冈比亚;绝经后女性,英国 < 冈比亚 < 美国黑人 < 美国白人 < 美国墨西哥人。日本绝经后女性 BAP 高于芬兰和法国人群(见表 23.1,表 23.2)。

表 23.1 凝集素测定法

类别	年龄(年)	例数	检测值(U/L)	备注
绝经前				
	22 ~ 44	11	55.9 ± 16.5	冈比亚[26]
	22 ~ 44	20	24.4 ± 15.3	英国[26]
	20 ~ 49	181	53 ± 22	美国黑人[36]
	20 ~ 49	181	46 ± 22	美国白人[36]
	20 ~ 49	213	55 ± 25	美国墨西哥人[36]
绝经后				
	55 ~ 64	51	61.9 ± 26.6	冈比亚[26]
	≥65	26	58.8 ± 24.6	
	55 ~ 64	12	36.4 ± 17.5	英国[26]
	≥65	19	43.1 ± 19.1	
	> 50	106	63 ± 28	美国黑人[36]
	> 50	207	64 ± 43	美国白人[36]
	> 50	83	76 ± 48	美国墨西哥人[36]

表 23.2 放射免疫法

类别	年龄(年)	例数	检测值(ng/ml)	备注
绝经后				
	绝经 5 年内	134	15.8 ± 6.9	日本[10]
	绝经 5 ~ 10 年	170	15.3 ± 5.2	
	绝经 11 ~ 15 年	173	15.5 ± 6.5	
	绝经 15 ~ 20 年	179	15.4 ± 6.1	
	绝经 20 ~ 25 年	166	16.5 ± 8.2	
	绝经 > 25 年	183	16.2 ± 6.8	
	49 ~ 64	30	9.9 ± 3.1	芬兰[24]
	64 ± 9	380	13.0 ± 4.6	法国[19]

2.1.2 血清 OC:固定年龄范围内,绝经前女性:澳大利亚 < 韩国,英国 < 冈比亚,美国墨西哥人 < 美国黑人 < 美国白人;绝经后女性:澳大利亚 < 韩国,英国 < 冈比亚,美国黑人 < 美国白人 < 美国墨西哥人,阿联酋 < 德国,日本 < 法国(见表 24.1,表 24.2,表 24.3)。

表 24.1 放射免疫法

类别	年龄(年)	例数	检测值(ng/ml)	备注
绝经前				
	48.88 ± 6.61	150	5.51 ± 3.34	韩国[14]
	48.5 ± 1.9	43	3.9 ± 0.9	澳大利亚[17]
	22 ~ 44	11	3.50 ± 1.74	冈比亚[26]
	22 ~ 44	20	3.12 ± 1.96	英国[26]
	20 ~ 49	214	3.6 ± 2.8	美国黑人[36]
	20 ~ 49	211	3.9 ± 2.9	美国白人[36]
	20 ~ 49	259	3.5 ± 3.5	美国墨西哥人[36]
绝经后				
	54.43 ± 6.01	137	7.00 ± 3.54	韩国[14]
	53.4 ± 2.4	48	6.7 ± 2.5	澳大利亚[17]
	55 ~ 64	47	4.52 ± 1.34	冈比亚[26]
	≥65	26	4.4 ± 1.45	
	55 ~ 64	12	4.06 ± 1.57	英国[26]
	≥65	19	3.41 ± 1.34	
	45 ~ 59	90	8.2 ± 2.4	欧洲大洋洲[38]
	> 50	135	4.9 ± 3.6	美国黑人[36]
	> 50	266	5.5 ± 4.4	美国白人[36]
	> 50	108	6.2 ± 4.6	美国墨西哥人[36]

表 24.2 酶联免疫吸附法

类别	年龄(年)	例数	检测值(ng/ml)	备注
绝经后				
	58.3 ± 8.9	84	5.8 ± 10.7	阿联酋[15]
	60.1 ± 4.5	25	16.9 ± 6.6	德国[22]
	70 ~ 85	44	13.2 ± 5.3	法国[29,30]
	70 ~ 85	52	13.1 ± 6.5	意大利[29,30]
	50 ~ 75	104	14.5 ± 7.4	美国黑人[33]

表 24.3 放射免疫法

类别	年龄(年)	例数	检测值(ng/ml)	备注
绝经后				
	绝经 5 年内	134	9.0 ± 1.4	日本[10]
	绝经 5 ~ 10 年	170	8.4 ± 1.4	
	绝经 11 ~ 15 年	173	8.4 ± 1.4	
	绝经 15 ~ 20 年	179	8.1 ± 1.3	
	绝经 20 ~ 25 年	166	8.3 ± 1.5	
	绝经 > 25 年	183	8.7 ± 1.4	
	64 ± 9	380	13.6 ± 4.3	法国[19]
	54.41 ± 5.71	118	5.43 ± 4.68	西班牙[28]

2.1.3 血清 PⅠCP:固定年龄范围内,绝经前:日本 < 澳大利亚;绝经后:日本 < 澳大利亚,日本 < 德国,日本 < 芬兰,日本 < 西班牙。见表 25。

表 25 放射免疫法

类别	年龄(年)	例数	检测值(ng/ml)	备注
绝经前				
	48.4 ± 1.5	23	79.3 ± 20.7	日本山梨[9]
	48.5 ± 1.9	43	110 ± 33	澳大利亚[17]
绝经后				
	51.7 ± 3.0	25	104.7 ± 23.3	日本山梨[9]
	59.6 ± 3.1	31	98.1 ± 28.7	
	68.4 ± 2.7	26	103.7 ± 24.5	
	76.3 ± 1.9	17	105.8 ± 36.1	
	53.4 ± 2.4	48	124 ± 46	澳大利亚[17]
	66.0 ± 7.6	123	145 ± 53	德国冬季[23]
	65.0 ± 8.2	77	136 ± 42	德国春季
	56.9 ± 3.8	30	125.0 ± 35.6	芬兰[24]
	62.95 ± 4.64	39	140.54 (130.08 ~ 150.00)	西班牙[27]

2.2 骨吸收标志物

2.2.1 血清 CTX-Ⅰ:固定年龄范围内,绝经后女性:美国黑人 < 德国。见表 26。

表 26 酶联免疫吸附法

类别	年龄(年)	例数	检测值(ng/ml)	备注
绝经后				
	60.1 ± 4.5	25	0.602 ± 0.312	德国[22]
	61.2 ± 6.3	104	0.318 ± 0.140	美国黑人[33]

2.2.2 尿 CTX-Ⅰ:固定年龄范围内,绝经后女性:芬兰 < 丹麦。见表 27。

表 27 酶联免疫吸附法

类别	年龄(年)	例数	检测值(μg/mmol Cr)	备注
绝经后				
	58 ± 6	645	498 ± 312	丹麦[21]
	59.6 ± 3.8	30	417.3 ± 209.4	芬兰[24]

2.2.3 尿 NTX:固定年龄范围内,绝经前女性:尼日利亚 < 韩国;绝经后女性,尼日利亚 < 西班牙 < 芬兰 < 埃及 < 澳大利亚 < 韩国。见表 28。

表 28 酶联免疫吸附法

类别	年龄(年)	例数	检测值(noml/mmol Cr)	备注
绝经前				
	31 ~ 43		30.7 ± 3.9	韩国[12]
	33.7 ± 8.6	64	16.2	尼日利亚[32]
绝经后				
	47 ~ 60		101.7 ± 28.2	韩国[12]
	53.4 ± 2.4	68	86.0 ± 57.7	澳大利亚[17]
	49 ~ 64	30	75.0 ± 43.6	芬兰[24]
	54.41 ± 5.71	118	55.17 ± 24.37	西班牙[28]
	54.3 ± 8.6	86	18.7	尼日利亚[32]
	58.48 ± 1.7	25	77.12 ± 6.51	埃及[31]

2.2.4 尿 PYD:固定年龄范围内,绝经前、后女性:日本 < 韩国。见表 29。

表 29 酶联免疫吸附法

类别	年龄(年)	例数	检测值(nM BCE/mM Cr)	备注
绝经前				
	30 ~ 44	611	17.0 ± 1.3	日本[10]
	> 44	206	17.8 ± 1.4	
	45.8 ± 3.6	36	25.93 ± 10.58	韩国[13]
绝经后				
	绝经 5 年内	134	22.0 ± 1.4	日本[10]
	绝经 5 ~ 10 年	170	20.0 ± 1.3	
	绝经 11 ~ 15 年	173	21.5 ± 1.3	
	绝经 5 年内	156	37.43 ± 15.33	韩国[13]
	绝经 5 ~ 10 年	45	36.93 ± 15.24	
	绝经 11 ~ 15 年	36	40.47 ± 15.10	

2.2.5 尿 DPD:固定年龄范围内,绝经前女性:韩国 < 日本,日本 < 阿联酋;绝经后女性:韩国 < 阿联酋 < 日本。见表 30。

表 30 酶联免疫吸附法

类别	年龄(年)	例数	检测值(nmol/mmol Cr)	备注
绝经前				
	30 ~ 44	611	8.0 ± 1.4	日本[10]
	> 44	206	8.7 ± 1.4	
	45.8 ± 3.6	36	5.82 ± 2.11	韩国[13]
	37.5 ± 9.5	175	9.1 ± 4.7	阿联酋[15]
绝经后				
	绝经 5 年内	134	13.8 ± 1.5	日本[10]
	绝经 5 ~ 10 年	170	12.4 ± 1.4	
	绝经 11 ~ 15 年	173	11.9 ± 1.4	
	绝经 5 年内	156	6.30 ± 2.38	韩国[13]
	绝经 5 ~ 10 年	45	6.81 ± 3.04	
	绝经 11 ~ 15 年	36	6.28 ± 2.70	
	58.3 ± 8.9	84	8.9 ± 4.5	阿联酋[15]

2.2.6 尿 fDPD:固定年龄范围内,绝经前女性:英国 < 冈比亚;绝经后女性:冈比亚 < 英国 < 阿联酋,日本 < 阿联酋,冈比亚 < 日本。见表 31。根据目前现有按照年龄段分组的各国骨代谢标志物参考值,日本和冈比亚女性(> 45 岁)尿 fDPD 具有可比性,详见图 1。

表 31 酶联免疫吸附法

类别	年龄(年)	例数	检测值(nmol/mmol Cr)	备注
绝经前				
	30 ~ 44	611	4.9 ± 1.3	日本[10]
	22 ~ 44	20	4.07 ± 0.73	英国[26]
	22 ~ 44	6	5.71 ± 1.61	冈比亚[26]
绝经后				
	绝经 5 年内	134	6.8 ± 1.4	日本[10]
	绝经 5 ~ 10 年	170	6.1 ± 1.3	
	绝经 11 ~ 15 年	173	6.2 ± 1.3	
	绝经 15 ~ 20 年	179	6.4 ± 1.4	
	55 ~ 64	12	6.67 ± 2.51	英国[26]
	≥65	19	5.77 ± 1.29	
	55 ~ 64	22	4.60 ± 3.68	冈比亚[26]
	≥65	19	5.01 ± 1.64	
	58.3 ± 8.9	84	8.9 ± 4.5	阿联酋[15]

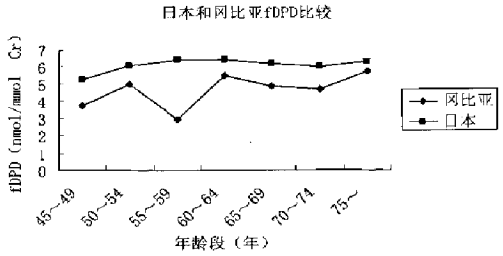

图 1 日本和冈比亚 fDPD(nmol/mmol Cr)比较

3 讨论

笔者回顾分析了近 16 年来包括亚洲、欧洲、北美洲和非洲在内 19 个国家绝经前后健康女性的骨代谢标志物(包括 5 种骨形成标志物和 7 种骨吸收标志物)。大多数国家和地区绝经后女性大多数骨代谢标志物检测值高于绝经前女性(除中国[8]、韩国[12]骨钙素,阿联酋[15]尿脱氧胶原吡啶交联,澳大利亚[17]游离脱氧胶原吡啶交联),即绝经后骨代谢呈现高转换状态。

鉴于每一种骨代谢标志物存在多种测定方法,及不同国家和地区选择的受试对象的年龄范围不同,故将具有可比性的数据整理比较。地理位置临近的国家,环境因素类似,推测其骨代谢状态相近。笔者将结果按照各大洲进行一定程度延伸。相比较而言,骨形成标志物:亚洲绝经后女性检测值低于欧洲女性(OC:阿联酋 < 德国,日本 < 法国;PⅠCP 日本 < 德国,日本 < 芬兰,日本 < 西班牙),欧洲女性检测值低于非洲女性(BAP、OC:英国 < 冈比亚);骨吸收标志物比较结果显示:非洲绝经后女性检测值低于欧洲、亚洲女性(fDPD:冈比亚 < 英国 < 阿联酋,冈比亚 < 日本;尿 NTX:尼日利亚 < 韩国),欧洲女性检测值低于亚洲女性(fDPD:英国 < 阿联酋),北美洲绝经后黑人女性检测值低于欧洲白人(CTX-Ⅰ:美国黑人 < 德国)。由此推测黑人女性,特别是绝经后女性可能具有更高的骨形成/骨吸收比率,从而维持较高的骨量,亚洲人群相对而言,骨形成/骨吸收比率较低。这与吴贤平等[2]研究显示黑人骨密度参考曲线处于最高水平,亚洲人群骨量相对较低相一致。

CTX-Ⅰ与 NTX 是目前国际公认的代表骨吸收的生化指标。本文中表 26 ~ 表 28 是关于血清 CTX-Ⅰ、尿 CTX-Ⅰ、尿 NTX 的可比性资料的汇总。由此,笔者发现相似的年龄范围内,不同地区绝经后女性比较显示:德国女性的血清 CTX-Ⅰ水平高于美国黑人(见表 26),韩国女性 NTX 水平明显高于尼日利亚女性(见表 28),反映了绝经后黑人女性骨吸收水平低于白人及黄色人种女性,表 27 显示丹麦绝经后女性的尿 CTX-Ⅰ水平高于芬兰女性,可见局部地域差异对骨代谢的影响。

综上所述,绝经后女性骨代谢呈现高转换状态,不同种族女性骨形成/骨吸收标志物比率不同。

【参 考 文 献】

[1] Zhou L-Zh, Xiang Q, Liu Zh-H. Giudelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis, 2004, 10:397-404(in Chinese).

[2] Wu XP, Liao Er-Y, Liu Zh-H. Comparison of bone density reference values by race in various countries and regions. Chinese Journal of Osteoporosis, 2007, 13:1-21(in Chinese).

[3] Holvik K, Meyer HE, Sϕgaard AJ, et al. Biochemical markers of bone turnover and their relation to forearm bone mineral density in persons of Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway: the Oslo health. European Journal of Endocrinology, 2006, 155:693-699.

[4] Yan L, Prentice A, Zhou B, et al. Age-and gender-related differences in bone mineral status and biochemical markers of bone metabolism in Northern Chinese men and women. Bone, 2002, 30:412-415.

[5] Rong MK. Clinical study of biochemical markers of bone turnover in postmenmopause women. Zhongguo Laonianxue Zazhi, 2003, 23:826-827(in Chinese).

[6] 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.

[7] Zhang LY, Ren SM, Li YM, et al. Comparison of urine pyridinoline and bone mineral density in heathy women. Chinese Journal of Osteoporosis, 1998, 4(1):13-16(in Chinese).

[8] Xue Y, Jia WW, Zhang HW, et al. Age related changes in biochemical markers of bone metabolism and their clinical significances. Chinese Journal of Osteoporosis, 1995, 11(2):87-91(in Chinese).

[9] Yasumizu T, Okuno T, Fukada Y, et al. Age-Related changes in bone mineral density and serum bone-related proteins in premenopausal and postmenopausal Japanese women. Endocrine Journal, 2000, 47:103-109.

[10] Iki M, Takashi A, 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.

[11] Yasui T, Uemura H, Tomita J, et al. Different effects of oral conjugated equine estrogens and transdermal estrogen on undercarboxylated osteocalcin concentration in postmenopausal women. Menopause, 2006, 13:651-659.

[12] Kim JG, Shin CS, Moon SY, et al. The relationship among

ciculating insulin-like growth factor components, biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women under the age of 60. Clinical Endocrinology, 1999, 51:301-307.

[13] Chung KW, Kim MR, Yoo SW, et al. Can bone turnover markers correlate bone mass at the hip and spine according to menopausal period? Arch Gynecol Obstet, 2000, 264:119-123.

[14] Oh KW, Rhee EJ, Lee WY, et al. The relationship between circulating osteoprotegerin levers and bone mineral metabolism in healthy women. Clinical Endocrinology, 2004, 61:244-249.

[15] Saadia HF, Nagelkerke N, Benedict S, et al. Predictors and relationships of serum 25 hydroxyvitamin D concentration with bone turnover markers, bone mineral density, and vitamin D receptor genotype in Emirati women. Bone, 2006, 39:1136-1143.

[16] Desai MP, Bhanuprakash KV, Khatkhatay MI, et al. Age-related changes in bone turnover markers and ovarian hormones in premenopausal and postmenopausal Indian women. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2007, 21:55-60.

[17] Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1996, 81:3366-3371.

[18] Pouillès JM, Trémollieres FA, Ribot Ce. Osteoporosis in otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: Physical and biochemical characteristics. Osteoporos Int, 2006, 17:193-200.

[19] Garnero P, Sornay-Rendu E. Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenus hormens and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res, 2000, 15:1526-1536.

[20] Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, et al. Role ofpeakbonemass andbone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. BMJ, 1991, 303:961-964.

[21] Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C, et al. High bone turnover is associated with low bone mass in both pre-and postmenopausal women. Bone, 1996, 19:291-298.

[22] Berthold HK, Unverdorben S, Zittermann A, et al. Age-dependent effects of atorvastatin on biochemical bone turnover markers: a randomized controlled trial in postmenopausal women. Osteoporos Int, 2004, 15:459-467.

[23] Woitge HW, Scheidt-nave C, Kissling C, et al. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. J Bone Miner Metab, 1998, 83:68-75.

[24] Komi J, Lankinen KS, DeGregorio M, et al. Effects of ospemifene and raloxifene on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. J Bone Miner Metab, 2006, 24:314-318.

[25] Rogers A, Saleh G, Hannon RA, et al. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:4470-4475.

[26] Aspray TJ, Yan L, Prentice A. Parathyroid hormone and rates of bone formation are raised in perimenopausal rural Gambian women. Bone, 2005, 36:710-720.

[27] Palacios S, Camil CB, Cifuentes I, et al. Changes in bone turnover markers after calcium-enriched milk supplementation in healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, prospective clinical trial. Menopause, 2005, 12:63-68.

[28] García-Pérez MA, Moreno-Mercer J, Tarín JJ, et al. Relationship between PTH, sex steroid and bone turnover marker measurements and bone density in recently postmenopausal women. Maturitas, 2003, 45:67-74.

[29] Polito A, Meunier N, Andriollo-Sanchez M, et al. Screening and recruitment procedure of late-middle aged and older subjects: the ZENITH study. European Journal of Clinical Nutrition, 2005, 59 (Suppl 2):S8-S12.

[30] Hill T, Meunier N, Andriollo-Sanchez M, et al. The relationship between the zinc nutritive status and biochemical markers of bone turnover in older European adults: the ZENITH study. European Journal of Clinical Nutrition, 2005, 59(Suppl 2):S73-S78.

[31] Ashraf FI. Nabhan. A randomized clinical trial of the effects of isosorbide mononitrate on bone formation and resorption in post-menopausal women: a pilot study. Human Reproduction, 2006, 21:1320-1324.

[32] Baca EA, Ulibarri VA, Scariano JK, et al. Increased Serum Levels of N-Telopeptides (NTx) of Bone Collagen in Postmenopausal Nigerian Women. Calcif Tissue Int, 1999, 65:125-128.

[33] John F, Aloia MD, Sonia Arunabh Talwar MD, et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation in African American women. Arch Intern Med, 2005, 165:1618-1623.

[34] Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG, et al. Alendronate Increases Bone Mass and Reduces Bone Markers in Postmenopausal African-American Women. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87:2792-2797.

[35] Schult TMK, Ensruda KE, Blackwellc T, et al. Effect of isoflavones on lipids and bone turnover markers in menopausal women. Maturitas, 2004, 48:209-218.

[36] Gundberg CM, Looker AC, Nieman SD, et al. Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender and race or ethnicity. Bone, 2002, 31:703-708.

[37] Kung AWC, Chao HT, Huang KE, et al. Efficacy and Safety of Raloxifene 60 Milligrams/Day in Postmenopausal Asian Women. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88:3130-3136.

[38] Ravn P, Thompson DE, Ross PD, et al. Ross Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis. Bone, 2003, 33:150-158.

[39] 刘忠厚. 骨矿与临床. 第1版. 北京:科学出版社, 2006, 452-459.

(收稿日期:2007-04-20)