

致 力 于 人 类 的 健 康 与 幸 福

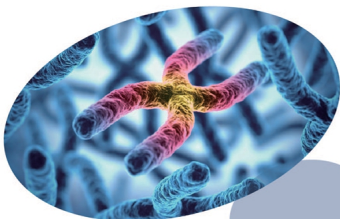
第 11 期
2019/05

华医通讯

www.hybiome.com

骨代谢标志物

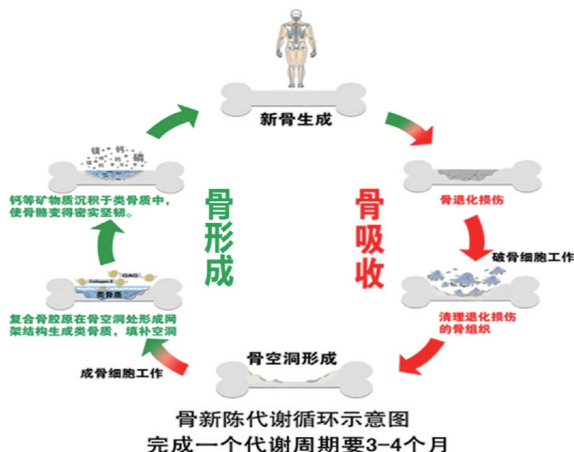
Bone Metabolic Markers



 **HYBIOME**
长光华医生物
生 物 梅 里 埃

骨代谢标志物

骨骼是代谢活跃的器官,与全身其他器官系统一样,具有生长发育、衰老、病损等生命现象。在这些过程中,骨骼将会受到多种调控激素或疾病因素的影响,呈现出骨骼代谢改变,从而导致骨骼形态、结构等物理学变化,在临床上表现出各种状态下的不同特征。骨组织、细胞在代谢过程中存在许多代谢产物,这些代谢产物将会在骨组织局部、体液中呈不同浓度的分布,它们不但影响骨组织的塑建与重建,也会对骨骼的各种调控激素进行反馈调节,以此维持骨代谢平衡。临床上可以通过检测血液、尿液中骨代谢产物及骨骼调控激素等多种标志,来判断骨骼的各种代谢状态。而这些可被检测的各种标志物,统称为骨代谢标志物。



骨代谢标志物可大致分类为以下三类：一般生化标志物、骨代谢调控激素和骨转换标志物（Bone turnover markers BTMs）。一般生化标志物主要指血、尿钙磷镁等；骨代谢调控激素主要包括维生素 D 及其代谢产物、甲状旁腺激素、降钙素和成纤维生长因子 23（Fibroblast growth factor 23, FGF23, 又可称为排磷因子和排磷素）等；BTMs 则是指在血、尿中检测出的反应骨细胞活动和骨基质代谢的生化产物，通常分为骨形成标志物和骨吸收标志物两类，前者代表成骨细胞活动及骨形成状态，后者代表破骨细胞活动及骨吸收状态。

常规骨代谢标志物		
一般生化标志物		血清Ca、P、Mg
骨代谢调控激素		甲状旁腺素 PTH
		维生素D及其代谢物
		降钙素 CT
		成纤维生长因子23 FGF23
骨转换标志物 ^[1]	骨形成标志物	骨钙素 BGP
		碱性磷酸酶 ALP
		骨特异性碱性磷酸酶 BALP
		I 型胶原N端前肽 P I NP
		I 型胶原C端前肽 P I CP
	骨吸收标志物	I 型胶原交联C-末端肽 CTX
		I 型胶原交联N-末端肽 NTX
		尿吡啶啉 PYD
		尿脱氧吡啶啉 DPD
		抗酒石酸性磷酸酶-5b TRACP5b



一般生化指标

(一) 血钙

钙是人体内必不可少的元素，体内的钙含量随年龄增长而逐渐增加。成人体内钙含量约为 1kg，其中 99% 以磷酸盐、碳酸盐和氢氧化物的形式存在于骨组织中，其余 1% 分布在血液、细胞间液及软组织中。保持血钙浓度对维持人体正常生命活动至关重要。

如果在体内的血钙过多的情况下，它就会把其中一部分的血钙贮存到机体的骨骼中，形成骨钙，此时维生素 K2 能帮助血钙沉积到骨骼中去，骨骼钙的容量与雌激素有一定的关系。这些血钙如果没有进入到骨骼中，它就会经过肾脏排泄到体外，这就表明只有当血钙转化为骨钙，才算是我们平时所说的骨。人的机体有自身的调节机制，当体内的血钙过少时，机体为了使体内的血钙保持稳定水平，就会调动人体内的一些骨钙，即将骨骼中的骨钙，溶解为血钙。要是血钙经常不足或雌激素减少（绝经后），那么骨钙就会不断的溶解，一旦溶的多了，就容易导致我们常说的缺钙，也就是缺骨钙。

钙具有维持软组织的弹性和韧性，维持细胞和毛细血管的通透性；维持神经细胞的兴奋性和传导功能；维持肌肉神经的正常兴奋；参与血液的凝固过程等生理作用。

血钙增高，见于甲状旁腺功能亢进症、维生素 D 水平过高、多发性骨髓瘤、肿瘤广泛骨转移、阿狄森病、结节病等。

血钙降低，见于甲状旁腺功能减退、慢性肾炎尿毒症、佝偻病与软骨病、吸收不良性低血钙、大量输入柠檬酸盐抗凝血后等。

(二) 血磷

血磷主要是指血中的无机磷，它以无机磷酸盐的形式存在，如 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 、 CaHPO_4 、 MgHPO_4 等。

磷在体内具有重要的生理作用，血磷减少促进骨骼的吸收，血磷升高促进骨骼的形成；血中磷酸盐（ HPO_4^{2-} / H_2PO_4^- ）是血液缓冲体系的重要组成成分；细胞内的磷酸盐参与许多酶促反应如磷酸基转移反应、加磷酸分解反应等；构成核苷酸辅酶类和含磷酸根的辅酶，还构成多种重要的核苷酸；细胞膜磷脂在构成生物膜结构、维持膜的功能以及代谢调控等均发挥重要作用。

血磷升高,见于肾功能衰竭、甲状旁腺功能减退、恶性肿瘤、肢端肥大症、骨的快速丢失期等。

血磷减低,见于甲状旁腺功能亢进、维生素 D 缺乏、严重糖尿病磷吸收不良等疾病。

骨代谢调控激素

(一) 维生素D (VD)及其代谢物

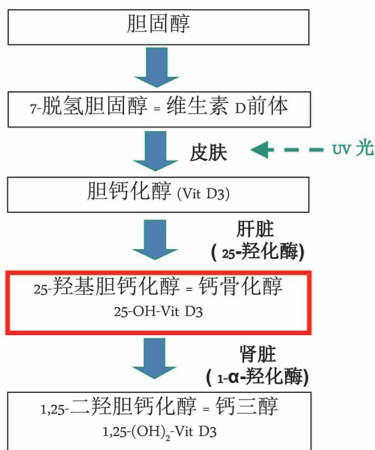
维生素 D 是调节钙磷代谢的重要激素。其生理作用主要包括:

- 1、促进小肠对钙磷的吸收;
- 2、促进肾小管钙磷重吸收;
- 3、促进骨钙动员到循环中。除了调节钙磷代谢之外,维生素 D 还对免疫系统、神经系统等有重要的作用。^[2]

维生素 D 主要包括五种化合物,最重要的是 D2 和 D3。维生素 D2(麦角钙化醇)主要来源于蘑菇,牛油果等植物性食物;维生素 D3(胆钙化醇)一方面由皮肤中的 7-脱氢胆固醇通过阳光中的紫外线照射裂解转化而来,一方面来源于人摄取的动物性食物,如海鱼,蛋黄和黄油等。这两种形式的维生素 D 没有生物活性,在肝脏中分别代谢成没有活性的体内储备形式的 25-羟基维生素 D2 和 25-羟基维生素 D3。维生素 D 在体内的代谢产物超过 40 种,但是绝大多数在循环中的半衰期都很短。25-羟基维生素 D (25-OH VD) 在血液中与维生素 D 结合蛋白结合,半衰期长达 21 天,是维生素 D 在体内的主要存储形式,其检验不受进食和生理节律等影响。1,25-(OH)₂ VD 是 25-OH VD 经 1 α 羟化酶羟化后的产物,是体内最具有生理活性的维生素 D 代谢产物,半衰期为 4 小时~6 小时,它在血中浓度仅为 25-OH VD 的千分之一。临床上推荐检测 25-OH VD 来反映人体维生素 D 的营养状态,1,25-(OH)₂ VD 在极少数情况下具有鉴别意义,但不作为维生素 D 营养状态指标。

由于正常人体内 VD2 浓度无法检测到,所以对于一般患者和补充 VD3 的患者,总 25-OH VD 测试的意义和 25-OH VD3 的检测意义相同。但是对于补充 VD2 的患者,总 25-OH VD 测试能够更全面的反映患者体内的 VD 状态。所以检测总 25-OH VD 更加全面。

国际骨质疏松基金会建议:血清 25-OH VD 水平低于 20ng/ml 为维生素 D 缺乏,20~30ng/ml 为维生素 D 不足,老年人 25-OH VD 水平高于 30ng/ml 可降低跌倒和骨折风险。我国部分地区的维生素 D 缺乏患病率可达 39.9%~52.3%。但需注意维生素 D 的水平易受季节、日照等因素影响。



25-OH VD3 形成图示

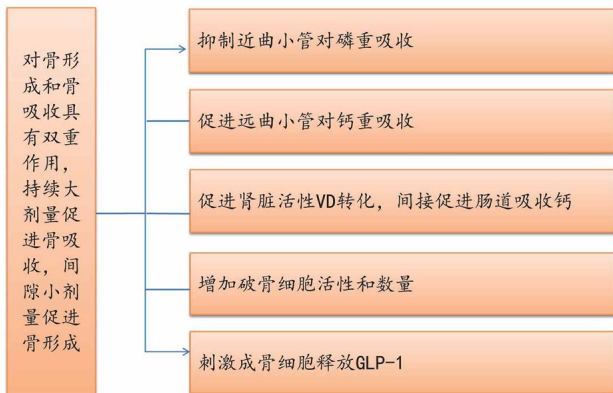
(二) 甲状旁腺激素

甲状旁腺激素 (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，是调节血钙、磷水平的主要激素之一，升高血钙，降低血磷^[3]。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 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。

甲状旁腺素PTH的主要生物作用



(三) 成纤维生长因子23

成纤维生长因子 23 (FGF23) 是一种由骨细胞分泌的重要磷调节激素，通过与 Klotho - FGF 受体复合物结合，可减少近端肾小管对磷的重吸收，增加尿磷排泄。FGF23 还可抑制 1,25-(OH)₂ VD 的合成并增加其代谢，从而减少肠道磷的吸收。

(四) 降钙素CT

降钙素 (CT) 是由甲状腺滤泡旁细胞产生和分泌、含有 32 个氨基酸的多肽激素。

CT 与 PTH 作用的靶组织相同，但作用与 PTH 相反。PTH 与 CT 共同作用，维持着血钙的相对平衡。



主要生理功能是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中转化；抑制肾小管对钙和磷的重吸收，增加尿钙流失；同时抑制破骨细胞骨吸收作用，减少骨骼中的钙离子流失到血液中，从而降低血钙水平。

CT 增高，对起源于滤泡旁细胞的甲状腺髓样癌的诊断、手术疗效判断和观察术后复发等具有重要意义。CT 增高，见于恶性肿瘤，如肺癌、胰腺癌、燕麦细胞癌、子宫癌、前列腺癌等；某些异位内分泌综合征、严重骨病、嗜铬细胞瘤、肾脏疾病等。

CT 减低，见于重度甲状腺功能亢进、甲状腺手术切除等。

组织器官 激素	小肠		骨骼		肾脏		血清		尿液	
	Ca吸收	P吸收	成骨	溶骨	Ca重吸收	P重吸收	Ca	P	Ca	P
1,25 (OH) ₂ D ₃	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓
PTH	↑		↓	↑↑	↑	↓	↑	↓	↓	↑
CT	↓		↑	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑

钙、磷代谢调节总结表

骨形成标志物

(一) 骨钙素

骨钙素 (OC) 又称为骨γ- 羧基谷氨酸包含蛋白 (boneγ-carboxyglutamic-acid-containing proteins, BGP)，是由非增殖期成骨细胞合成和分泌的一种特异非胶原骨基质蛋白，是骨组织内非胶原蛋白的主要成分，由 49 个氨基酸组成，维持骨的矿化速度，是成骨细胞的功能敏感标志，BGP 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，沉积在骨质基中 BGP 的片段，如游离的γ羧基谷氨酸就会游离出来，这类多肽在血中的量则表示骨吸收的变化。

成熟的 BGP 主要沉积在骨组织间质细胞外和牙质中，少部分释放入血循环中。BGP 不仅参与成骨细胞分化及基质的矿化过程，而且参与骨吸收的调节。当骨形成与骨吸收偶联时，BGP 反映骨转换指标；当骨形成与骨吸收脱偶联时，BGP 反映骨形成的特异性指标，可直接反映骨形成的速率。

BGP 升高, 见于儿童生长期、成骨不全、肾功能不全、骨折、变形性胃炎、肿瘤骨转移、低磷血症、甲亢、高转换骨质疏松症等。

BGP 降低, 见于甲减、肾上腺皮质功能亢进症、长期使用糖皮质激素、甲状旁腺功能减退症、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。单独使用 BGP 或者联合使用骨密度 (BMD) 测量, 能更好的判断骨丢失率, 间接预测骨折的发生情况。

血清中的骨钙素具有多样性, 约 1/3 为完整的骨钙素, 1/3 为骨钙素 N 端中分子 (N-MID) 片段 (N 端肽), 1/3 为氨基酸短肽。完整的骨钙素在血液中极不稳定, 易被蛋白水解酶水解, 不易准确测量; 针对骨钙素 N 端肽的抗体既可以识别完整的骨钙素, 又可以识别水解下来的 N 端肽, 因而测定值各时段较稳定, 可以用来准确评价骨钙素的含量, 很好的反映了骨转换的变化, 对骨代谢疾病的诊断、监测、治疗效果的观察有较高的价值^[4]。

(二) 骨碱性磷酸酶

骨碱性磷酸酶 (BAP) 是成骨细胞的一种细胞外酶, 糖蛋白。主要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。

BAP 的增殖、分化和成熟与骨骼的正常生长发育密切相关。BAP 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 BAP 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, 使血清碱性磷酸酶明显升高。

BAP 是成骨细胞成熟和具有活性的标志。BAP 水平与成骨细胞和前成骨细胞活性呈线性关系, 被认为是最精确的骨形成标志物。

高转换的代谢性骨病均会有 BAP 的增高, 如 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。

应用二磷酸盐类药物治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 BAP 是骨质疏松治疗疗效评价重要指标。



(三) I型前胶原氨基/羧基端前肽

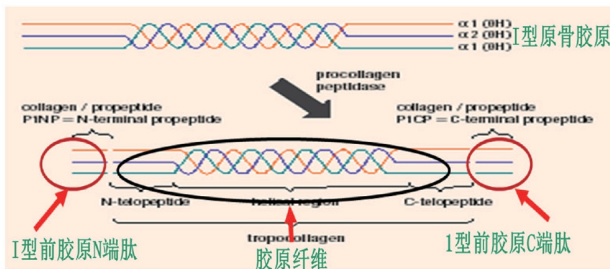
90% 骨基质是由 I 型胶原组成, I 型胶原是人体内最丰富的胶原类型, 也是矿化骨中惟一的胶原类型, 其合成与分解的代谢产物可间接反映骨转换的状况。

I 型胶原基因在成骨细胞内转译出前 α 肽链, 组成前胶原。前胶原 N 端、C 端的多余肽链被切下, 成为 I 型前胶原氨基端前肽 (PINP) 和 I 型前胶原羧基端前肽 (PICP) 进入血液。PICP 或 PINP 在血清中的含量反映成骨细胞合成骨胶原的能力, 构成监测成骨细胞活力和骨形成的实验室指标基础。PICP 相对分子质量 10000D, 血中半衰期 6 ~ 8 min, 经肝脏网状内皮细胞处, 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、畸形性胃炎、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。

在众多骨代谢指标中, PICP、PINP 在预测骨质疏松症 (OP) 的发生、评价骨量、监测抗 OP 疗效等都有较高的特性和敏感性, PINP 表现得尤为明显, 且不受激素影响, 在临床研究和应用中有着重要的意义^[5]。

注: PINP 经肝代谢, 故其水平受到肝功能的影响。



骨吸收标志物

(一) I型胶原交联C-末端肽

I 型胶原占骨有机质的 90% 以上，并主要在骨中合成。骨更新时 I 型胶原被降解，短肽片段进入血液，I 型胶原交联 C-末端肽 (CTX) 是使用最为广泛的胶原降解标志物。

CTX 水平反映了破骨细胞骨吸收活性，CTX 是以破骨细胞活性显著增强为特点的代谢性骨病的有效标志物，骨质疏松症、变形性骨炎 (Paget's 病)、多发性骨髓瘤和肿瘤骨转移等 CTX 水平升高。

临床应用于抗骨吸收药物治疗的评价，雌激素、雌激素受体调节剂的治疗及二膦酸盐类药物治疗的监测。

(二) 尿吡啶啉/尿脱氧吡啶啉

尿吡啶啉 (PYD) 是衍生于羟赖氨酸三残基的 3- 羟吡啶环，具有荧光氨基酸，一个共价胶原交联残基，又名羟赖氨酸吡啶啉 (Hydroxylysyl pyridinoline)，同源化合物尿脱氧吡啶啉 (DPD) 又名赖氨酸吡啶啉 (Lysyl pyridinoline)，分子量分别为 429.37D 和 413.34D。

PYD 与 DPD 是 I 型胶原分子之间构成胶原纤维的交联物，起稳定胶原链的作用，由成熟胶原降解而来，骨吸收胶原后，PYD 和 DPD 变成降解产物释放入血液循环，是 NTX 和 CTX 的终末代谢产物，是目前最有价值的骨吸收指标之一。

PYD 存在于骨、软骨、牙齿、肌腱等结缔组织中，而 DPD 仅存在于骨与牙的 I 型胶原中，DPD 主要来自骨骼。尿吡啶啉和脱氧吡啶啉都是骨中细胞外基质成熟胶原的不可还原的代谢产物，进入血液循环，不经肝脏的降解直接排泄于尿中。

PYD 和 DPD 在血液和尿液中有游离和肽结合两种形式存在。尿中游离形式占 40%，肽结合形式占 60%，而且多数情况下，二者在尿中的浓度高度相关，尿中 PYD 和 DPD 的比值约 4:1。



(三) 抗酒石酸性磷酸酶TRACP

抗酒石酸性磷酸酶 TRACP 是酸性磷酸酶 6 种同工酶中一种, 主要存在破骨细胞, 而在成骨细胞和骨细胞中含量甚少。当骨吸收时, TRACP 由破骨细胞释放入血循环, 所以 TRACP 是反映破骨细胞活性和骨吸收状态的敏感指标。

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(绝经后骨质疏松)、糖尿病等。

TRACP 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。

临床应用

代谢性骨病的鉴别诊断

骨代谢指标可用于其它代谢性骨病的鉴别诊断。继发性骨质疏松时, 骨代谢指标的表现因各自的病情有所不同:

- ◆类风湿关节炎患者骨吸收标志物明显升高。
- ◆甲亢患者骨吸收、骨生成标志物水平均升高。
- ◆糖尿病患者、库欣综合症患者骨形成标志物降低, 骨吸收标志物水平升高。
- ◆骨质疏松症: 骨质疏松症可以分为高骨转换和低骨转换类型, 绝经后骨质疏松多为高骨转换, 老年性骨质疏松多为低骨转换。治疗前处于高骨转换状态者, 选择抗骨吸收药物(如双膦酸盐)可能有更佳的效果; 而处于低骨转换状态者, 则可选择促骨形成药物(如特立帕肽)。

◆部分特殊的代谢性骨病可有标志性的 BTM 变化，例如，Paget 骨病通常有 ALP 的显著升高，并以 ALP 水平作为病情评估的重要指标；低碱性磷酸酶血症则表现为 ALP 水平的特异性降低；破骨细胞功能障碍引起的骨硬化症常有抗酒石酸酸性磷酸酶（TRACP）水平的显著升高。

评价骨丢失、预测骨折风险

骨代谢指标对于评价骨丢失和骨折风险同样具有重要意义。骨吸收、骨形成标志物水平的升高分别提示骨的吸收、生成增多，骨吸收大于骨形成则骨量减少，可以利用骨代谢指标预测进一步骨丢失的风险。

骨代谢指标测定值升高，反映全身骨转换速率加快，高骨转换与骨质疏松骨折相关，骨代谢指标与骨密度（BMD）联合，可用与骨折风险的预测^[6]。

疗效监测

用骨密度监控药物治疗有明显的统计学意义至少需要 1 年的时间，而骨代谢生化指标在 3 个月即可检测出明显的变化，对于早期诊断及骨质疏松疗效监测十分有利。

◆高骨转换型骨质疏松患者，抗骨吸收治疗在开始治疗后短期内，骨吸收标志物水平就表现出快速下降；

◆对于低骨转换型的患者采用促合成代谢治疗，骨形成标志物在治疗过程中表现出上升。

◆抗骨质疏松治疗期间，骨转换被抑制提示治疗有效；

◆治疗期间发生一次新发骨折，骨转换（PINP, CTX）未被抑制（变化 < 25%），或 BMD 明显下降，骨转换（PINP, CTX）未被抑制，提示治疗无效。



骨代谢标志物的选择

◆骨质疏松症：骨质疏松症可以分为高骨转换和低骨转换类型，绝经后骨质疏松多为高骨转换，老年性骨质疏松多为低骨转换。治疗前处于高骨转换状态者，选择抗骨吸收药物（如双膦酸盐）可能有更佳的效果；而处于低骨转换状态者，则可选择促骨形成药物（如特立帕肽）。

◆其它代谢性骨病：部分特殊的代谢性骨病可有标志性的 BTM 变化，例如，Paget 骨病通常有 ALP 的显著升高，并以 ALP 水平作为病情评估的重要指标；低碱性磷酸酶血症则表现为 ALP 水平的特异性降低；破骨细胞功能障碍引起的骨硬化症常有抗酒石酸酸性磷酸酶（TRACP）水平的显著升高。

◆骨质疏松症：由于骨密度（BMD）的改变需要较长时间，骨质疏松症的药物治疗可根据 BTM 是否达到预期改变评估药物疗效。国际上推荐选择 PINP 和 β -CTX 用于监测药物疗效^[6]。

◆Paget 骨病与恶性肿瘤骨转移：通常以 BAP 水平作为疗效检测指标。

骨质疏松类型	选择骨代谢指标建议
绝经后OP	BALP、TRACP、E2、IL-1、PINP、PICP、25-OH VD3
老年性OP	25-OH VD3、1, 25-(OH)2 VD3、T、TGF- β 、PINP
特发性OP	GH、E2、T、PICP、CTX-1、PTH、1, 25-(OH)2 VD3、25-OH VD3
继发性OP	PTH、25-OH VD3、IGF-1、E2、BALP、PICP、CTX-1

参考文献

- [1] 李萌, 李玉坤. 骨转换标志物及其临床应用. 临床荟萃. 2014.29(1):104
- [2] Holick M. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. Curr Opin Endocrinol Diabetes. 2002;9(1):87-98
- [3] W Mundy GR, Guise TA. Hormonal control of calcium homeostasis. Clin Chem 1999; 45: 1347-1352.
- [4] 甘洁民, 张月丽, 施泓, 等. 血清骨钙素 N 端中分子片段的测定及临床应用. 上海医学检验杂志. 2003; 18(4): 216-218.
- [5] Baxter I, Rogers A, Eastell R, et al. Evaluation of urinary N-telopeptide of type I collagen measurements in the management of osteoporosis in clinical practice[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(3): 941-947
- [6] 骨代谢生化标志物临床应用指南 [J]. 陈德才, 廖二元, 徐苓, 章振林. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志. 2015(04)

下期预告 心肌标志物

主编: 常立峻 副主编: 康倩倩 编委: 徐海伟、张娜娜、何春燕、欧赛英、胥法伟、潘杨滨
本期撰稿人: 涂策



苏州长光华医生物医学工程有限公司

SUZHOU HYBIOME BIOMEDICAL ENGINEERING CO., LTD

地址: 苏州高新区锦峰路8号4号楼

Address: Building 4, No. 8, Jinfeng Road, Suzhou 215163, China

电话: 400 928 0111

Email: hybiome@hybiome.com www.hybiome.com

