



# 中华人民共和国卫生行业标准

WS/T 357—2011

---

## 骨代谢标志物临床应用指南

Clinical practice guidelines of bone metabolic markers

2011-12-14 发布

2012-06-01 实施

---

中华人民共和国卫生部 发布

## 前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准由卫生部临床检验标准专业委员会提出。

本标准起草单位：华中科技大学附属协和医院、卫生部临床检验中心。

本标准主要起草人：吴健民、曾天舒、潘世秀、杨振华。

## 引 言

骨代谢标志物(bone metabolic markers),骨转换标志物(markers of bone turnover),简称骨标志物(bone markers),近 20 年来发展迅速,许多新一代更特异和敏感的骨代谢生化标志物的临床应用日趋广泛。

骨代谢标志物在骨质疏松症等代谢性骨病的日常诊疗中占有很重要的地位,但我国临床还未充分应用起来。为使骨代谢标志物更好地应用于骨质疏松症等代谢性骨病等临床领域,而制定本标准。

本标准指导检验人员和临床医生选择和应用骨标志物,并用它对代谢性骨病进行疗效评估和病情监测。本文件可帮助我们了解生物学变异对实验结果的影响,正确做好分析前样品采集和实验室结果的分析与解释。

# 骨代谢标志物临床应用指南

## 1 范围

本标准规定了骨代谢标志物检测的临床应用和质量管理要求。  
本标准适用于临床实验室以及研制和生产骨代谢标志物试剂的单位。

## 2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 2.1

**骨代谢标志物 bone metabolic markers**

骨代谢和骨转换期间所产生和释放的生物化学物质,存在于血液、尿液或其他体液中。

### 2.2

**骨形成 bone formation**

在成骨细胞作用下形成新的骨组织的过程,包括新的骨基质形成以及骨矿盐沉积。

### 2.3

**骨吸收 bone resorption**

破骨细胞溶解吸收骨组织,释放其骨矿盐成分的过程。

### 2.4

**骨质疏松症 osteoporosis, OP**

一种以骨量低下和骨组织微结构损坏,导致骨脆性增加和易发生骨折为特征的全身性骨病。

### 2.5

**骨密度 bone mineral densitometry, BMD**

骨密度是以单位面积或单位体积的骨量来表示的,是骨质量的一个重要标志。

### 2.6

**骨钙素 osteocalcin, OC**

一种由成骨细胞产生的非特异性胶原蛋白,由49个氨基酸组成,有促进骨矿化的作用,可反映成骨细胞活性,同时也反映骨转换的情况。

### 2.7

**骨碱性磷酸酶 bone alkaline phosphatase, BALP**

组织特异性碱性磷酸酶,由成骨细胞合成分泌,分子量为140 000 Da,其含量约占循环血液中总碱性磷酸酶的50%,是临床上评价成骨细胞活动状况及骨形成的良好指标。

### 2.8

**I型原胶原 C-端前肽 procollagen type I C propeptide, PICP**

I型原胶原的羧基(C-)末端有一延长肽,称为I型原胶原C-端前肽,是反映骨形成的良好指标。

### 2.9

**I型原胶原 N-端前肽 procollagen type I N propeptide, PINP**

I型原胶原的氨基(N-)末端有一延长肽,称为I型原胶原N-端前肽,是反映骨形成的良好指标。

2.10

**吡啶啉 pyridinoline, PYD**

在胶原成熟过程中,毗邻胶原分子末端肽形成三价交联结构,称为胶原 3-羟吡啶交联物。若交联物螺旋部分交联位点上的氨基酸是羟赖氨酸残基就叫吡啶啉。

2.11

**脱氧吡啶啉 deoxypyridinoline, DPD**

在胶原成熟过程中,毗邻胶原分子末端肽形成三价交联结构,称为胶原 3-羟吡啶交联物。若交联物螺旋部分交联位点上的氨基酸是赖氨酸残基就叫脱氧吡啶啉。

2.12

**I 型胶原交联 C-末端肽 C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen, CTX**

成熟的胶原分子在其降解时,产生于羧基(C—)末端的肽链片段,是反映骨吸收的良好指标。

2.13

**I 型胶原交联 N-末端肽 N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen, NTX**

成熟的胶原分子在其降解时,产生于氨基(N—)末端的肽链片段,是反映骨吸收的良好指标。

2.14

**抗酒石酸酸性磷酸酶-5b tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP-5b**

破骨细胞分泌的酸性磷酸酶能抵抗酒石酸的抑制,故称为抗酒石酸酸性磷酸酶,因其电泳时位于第 5 泳带,所以又称 5 型抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP5)。5 型 TRACP 有两种同工酶,人破骨细胞分泌的是 TRACP-5b。

3 总则

3.1 骨代谢标志物的种类

3.1.1 骨形成标志物

- 血清骨钙素(s-OC);
- 血清骨碱性磷酸酶(s-BALP);
- 血清 I 型原胶原 N-端前肽(s-PINP);
- 血清 I 型原胶原 C-端前肽(s-PICP)。

3.1.2 骨吸收标志物

- 尿吡啶啉(u-PYD);
- 尿脱氧吡啶啉(u-DPD);
- 血清 I 型胶原交联 C-末端肽(s-CTX);
- 尿 I 型胶原交联 C-末端肽(u-CTX);
- 血清 I 型胶原交联 N-末端肽(s-NTX);
- 尿 I 型胶原交联 N-末端肽(u-NTX);
- 血清抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(s-TRACP-5b)。

3.2 骨代谢标志物检测的参考范围

开展骨代谢标志物检测的实验室宜建立自己的参考范围,参见附录 B。



### 3.3 骨代谢标志物的临床应用

#### 3.3.1 评估患者骨转换情况

骨代谢标志物测定值升高,反映骨病患者骨转换和骨丢失速率加快。

#### 3.3.2 预测绝经后妇女骨质疏松症患者骨折的风险性

骨代谢标志物测定值升高,反映全身骨转换速率加快,骨折风险增加。

#### 3.3.3 评估骨病患者药物治疗后的疗效

在使用抗骨质疏松症药物的评估方面,与骨密度相比,骨代谢标志物具有变化早,变化程度大的特点,通过提供的反馈信息,提高患者对治疗的依从性。评估时,骨形成标志物和骨吸收标志物应各选择其一种或两种同时检测,国际骨质疏松基金会(IOF)推荐的是 s-PINP 和 s-CTX。骨吸收标志物宜在治疗前和治疗后 3 个月~6 个月各检测 1 次;骨形成标志物的变化略有滞后,宜在治疗前和治疗后 6 个月各检测 1 次,以观察治疗效果。

骨代谢标志物与骨密度(BMD)之间有一定的相关性,但又是两个各自独立的骨强度相关标志,两者结合起来综合诊疗具有更高的临床价值。由于骨代谢标志物分析前的影响因素多,分析方法多,加上缺乏统一的国际标准,使得测定的结果变异比较大,影响了它的临床应用。但只要加强对骨代谢标志物检测的质量管理,正确地采集标本,就能得到有价值的资料,值得临床研究和应用。

### 3.4 骨代谢标志物检测的质量管理

#### 3.4.1 骨代谢标志物分析前的影响因素(参见附录 C)

##### 3.4.1.1 不可控生物学变异:

- 年龄:儿童和青春期青年明显比成年人高;
- 性别:女性在绝经以后骨代谢标志物明显升高,而男性变化不大;
- 骨折:在骨折的最初几个月,骨形成和骨吸收标志物可明显增加,这种变化可持续 1 年;
- 妊娠和哺乳:妊娠期间骨代谢标志物升高,在妊娠最后 3 个月达到高峰;
- 药物:如皮质类固醇激素、抗惊厥药、肝素和口服避孕药等;
- 疾病:甲状腺疾病、糖尿病、肝病、肾功能不全等;
- 长期卧床或活动受限:长期卧床可导致骨吸收标志物增加;
- 种族和地理环境:不同种族、不同地理环境对骨代谢标志物有一定的影响。

##### 3.4.1.2 可控生物学变异:

- 生理节律:一般峰值出现在半夜和早晨,低谷出现在下午和傍晚;
- 禁食情况:进食会导致骨转换标志物降低,如早餐后血清 CTX 会降低 20%;
- 运动:骨代谢标志物变化的程度取决于运动的类型和强度;
- 月经周期:在月经的黄体期会引起少许骨吸收标志物降低,骨形成标志物增加;
- 季节:在冬天骨转换标志物会出现少许降低。

##### 3.4.1.3 骨代谢标志物检测标本采集和保存的注意事项

3.4.1.3.1 血液和尿液标本均可用于骨代谢标志物检测,通常血液标本用于检测骨钙素(OC)、骨型碱性磷酸酶(BALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)、I 型原胶原 N-端前肽(PINP)和 I 型原胶原 C-端前肽(PICP)等。尿液标本用于检测吡啶啉(PYD)和脱氧吡啶啉(DPD)。I 型胶原交联 N-端肽(NTX)和 I 型胶原交联 C-端肽(CTX),血清和尿液标本均可用于测定。

3.4.1.3.2 用尿液标本检测骨代谢标志物通常需要用肌酐(Cr)来校正,以骨代谢标志物(单位)/

mmol Cr 来表示。

3.4.1.3.3 血液标本的采集应在早晨空腹进行；尿液标本取晨起第一次尿或第二次尿。同一患者多次检测时，应在相同的时间采集标本，相同的条件下处理标本。

3.4.1.3.4 血液标本采集应注意避免溶血，溶血对骨钙素(OC)，抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)测定影响大。

3.4.1.3.5 血液标本采集后应及时分离血清或血浆，并置 $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。须长期贮存的标本应置于 $-20^{\circ}\text{C}\sim -70^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。

3.4.1.3.5.1 完整骨钙素(OC)：在血清或血浆中不够稳定，容易降解，在室温中仅能稳定数小时，因此在采血后要及时分离血清或血浆，冰冻保存，避免反复冻融。骨钙素的氨基端片段(1~43 氨基酸，N-MID)相对比较稳定。长期保存应置 $-70^{\circ}\text{C}$ 冰箱。

3.4.1.3.5.2 骨型碱性磷酸酶(BALP)：在室温稳定，长期保存应置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱，反复冻融对其活性影响不大，但测定中要注意它与肝型碱性磷酸酶是否有交叉反应性。

3.4.1.3.5.3 I型原胶原 N-端前肽(PINP)和 I型原胶原 C-端前肽(PICP)：血清标本在室温相对稳定，短期保存可置于 $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ 冰箱，长期保存应置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱。

3.4.1.3.5.4 I型胶原交联 N-端肽(NTX)和 I型胶原交联 C-端肽(CTX)：血清、血浆和尿液标本在 $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ 冰箱可稳定 6 d，多次冻融也不会降解。标本长期保存须置于 $-70^{\circ}\text{C}$ 冰箱。

3.4.1.3.5.5 吡啶交联物(PYD 和 DPD)：在强紫外线的照射下易分解，因此尿液标本应置 $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ 冰箱避光保存，长期保存应置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱，反复冻融不影响测定结果。

3.4.1.3.5.6 抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)：室温下可稳定 8 h， $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存可稳定 3 d，长期保存应置 $-70^{\circ}\text{C}$ 冰箱，反复冻融对其活性影响不大。

#### 3.4.2 骨代谢标志物分析的注意事项和质量控制

3.4.2.1 骨代谢标志物检测的方法很多，包括放射免疫测定法，酶联免疫测定法，化学发光免疫测定法，高效液相色谱法等。采用的方法不同，试剂不同，结果会有差异。在骨代谢标志物连续监测或判断疗效时应使用同一检测系统进行，以保证测定结果的可比性。

3.4.2.2 骨代谢标志物分析使用的仪器和试剂应获得国家食品药品监督管理局(SFDA)的批准。

3.4.2.3 骨代谢标志物检测目前尚无国际参考方法和国际参考物，为保证检测结果的质量，进行骨代谢标志物检测的实验室要做好室内质控。室内质控应包括低值和高值质控物，并坚持作室内质控图。

3.4.2.4 骨代谢标志物检测须按照制造厂商提供的说明书认真进行操作。

3.4.2.5 骨代谢标志物检测的质控物应避免使用叠氮化合物作为防腐剂。

#### 3.4.3 分析后报告的注意事项

由于骨代谢标志物的生物学变异比较大，加上骨代谢标志物检测项目多，检测方法多，试剂种类多，没有统一的国际标准，因此，检测单位应告知临床医生，该检测结果不能与其他方法所测定的结果互换，并告知单一骨代谢标志物升高，不能作为诊断依据，应结合病史、体征与其他临床资料来综合评估。骨代谢标志物的检测报告应包括以下信息：

- a) 检测实验室的名称；
- b) 国际统用的骨代谢标志物名称；
- c) 骨代谢标志物检测的方法和变异系数；
- d) 标本类型、标本采集时间、标本采集是否空腹；
- e) 本实验室参考范围。



## 附录 A

(资料性附录)

## 骨代谢标志物的名词解释

## A.1 骨形成标志物

## A.1.1 骨钙素(Osteocalcin, OC; 或 Bone GLA-protein, BGP // bone gamma-carboxyglutamic acid protein)

一种非特异性胶原蛋白,由 49 个氨基酸组成,主要由成骨细胞产生,此过程依赖维生素 K,同时也受到维生素 D 的调节。在 OC 成熟过程中,多个谷氨酸被羧基化而成为成熟的 OC,随后分泌出成骨细胞,其大部分沉积在骨基质中,小部分进入血液循环。由于骨基质降解时其中的 OC 也会进入血液循环中,因此,测定血液中 OC,一方面能反映成骨细胞的活性,同时也可反映骨转换的情况。

## A.1.2 碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)和骨碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase, BALP 或 BAP)

一种水解酶,其主要功能是从核苷酸、蛋白质和生物碱中去掉磷酸基团,即执行去磷酸化功能,在碱性环境中催化效率最高。人体内的磷酸酶包括组织特异性碱性磷酸酶和组织非特异性碱性磷酸酶。组织特异性碱性磷酸酶主要在骨、肝以及肾内表达,并可以释放入血。对于肝脏功能正常的个体,循环中的总 ALP 约 50%来自骨,50%来自肝。骨碱性磷酸酶(BALP)由成骨细胞合成分泌,其测定在临床上评价成骨细胞活动状况及骨形成更具特异性。

## A.1.3 I 型原胶原前肽(Propeptide of Type I procollagen)

I 型胶原主要在骨组织合成,此外,软组织如皮肤、血管、肌腱等也能产生。但由于骨组织中 I 型胶原含量在体内最多,且其转换率较软组织的高,因此测定其代谢物有助于反映骨形成状态。胶原合成过程中首先合成的是原胶原(procollagen),在 I 型原胶原的氨基(N-)末端和羧基(C-)末端各有一延长肽,分别称为 I 型原胶原 N-端前肽(Procollagen Type I N propeptide, PINP)和 I 型原胶原 C-端前肽(Procollagen Type I C propeptide, PICP)。当合成的原胶原从成骨细胞分泌到细胞外时,分子两端的前肽被蛋白酶切割,除少量沉积在骨基质中外,大部分进入血液循环。在骨基质蛋白中, I 型胶原占 90%,当成骨细胞活性增强时,原胶原合成增多,使上述前肽在血液循环中的浓度增加。PICP 和 PINP 在生成时是等分子的,但是由于二者在血液循环中的半衰期不同,因此在血液循环中两者并不等分子存在,在不同的生理和病理情况下,此比例有所变化。目前没有证据表明 PINP 和 PICP 哪一种能更好地反映骨形成。由于 PINP 和 PICP 都由肝脏代谢清除,其浓度会受到肝脏疾病的影响,但不受肾功能影响。

## A.2 骨吸收标志物

## A.2.1 吡啶交联物(pyridinum cross-links)

胶原分子形成胶原纤维时,毗邻胶原分子末端肽形成三价交联结构,称为胶原 3-羟吡啶交联物(3-hydroxy-pyridinum cross-links of collagen)。该交联物根据螺旋部分交联位点上的氨基酸是羟赖氨酸残基还是赖氨酸残基而命名,若是前者就叫吡啶啉(pyridinoline, PYD),而后者则叫脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline, DPD),两者结构稳定,不被酸或加热分解,以原型从肾脏排泄,其测定不受食物和运动的影响。因此是较好的反映胶原分解的标志。其中 PYD 主要存在于骨和软骨,但在其他胶原组织中也存在,而 DPD 只在骨和牙齿的细胞外基质中存在,故尿中 DPD 几乎全来自矿化骨的骨吸收,作为骨降



解的标志物更为特异。由于PYD和DPD水平存在昼夜节律改变,采集标本应固定在同一时间。

#### A. 2. 2 I型胶原交联末端肽(Type I collagen crosslinked telopeptide)

成熟的胶原分子,在其氨基端(N-端)和羧基端(C-端)具有呈非螺旋的3条较短的肽链结构,叫做末端肽(telopeptide)。I型胶原交联N-末端肽(N-terminal crosslinking telopeptide of Type I collagen,NTX)和I型胶原交联C-末端肽(C-terminal crosslinking telopeptide of Type I collagen,CTX)是目前使用非常广泛的胶原降解标志物。尿NTX是破骨细胞降解骨I型胶原的直接产物,测定具有较高的特异性和敏感性,既可以用于绝经后骨质疏松危险因素的筛查,也可监测机体对治疗的反应。CTX的抗原表位包括 $\alpha$ 和 $\beta$ 两类,其中 $\alpha$ 型来源于新生胶原降解,而 $\beta$ 型由成熟胶原降解产生。在某些新生骨发生快速骨转换的骨病如多发性骨髓瘤、肿瘤骨转移和Paget病中,两种类型CTX水平均有所增加。

#### A. 2. 3 抗酒石酸性磷酸酶(Tartrate-resistant acid phosphatase,TRACP)

血液中的酸性磷酸酶来源于多种组织,如骨、前列腺、红细胞、血小板以及脾细胞等,共有6种同功酶,骨源性(还包括少数来自肺泡细胞、巨噬细胞、脾细胞等)的酸性磷酸酶,能抵抗酒石酸的抑制,因而称之为抗酒石酸性磷酸酶,因其电泳时位于第5泳带,所以又称5型酸性磷酸酶(TRACP5)。5型TRACP又分成2个亚型5a和5b,现已证实,人破骨细胞分泌的是TRACP-5b。在破骨细胞进行骨吸收的过程中,TRACP-5b起重要作用,但其机制尚不很清楚。检测血液中TRACP-5b水平能反映破骨细胞活性和骨吸收状况。

附 录 B  
(资料性附录)  
骨代谢标志物的参考范围

表 B.1 上海复旦大学附属中山医院检验科 3 项血清骨转换标志物参考区间(95%百分位点)

组别	N-MID OC μg/L	β-CTX ng/L	t-PINP μg/L
男性	6.00~24.66	43~783	9.06~76.24
绝经前女性	4.11~21.87	68~680	8.53~64.32
绝经后女性	8.87~29.05	131~900	21.32~112.80

注: N-MID OC(N-MID Osteocalcin), 骨钙素 N-端片段; β-CTX(β-crossLaps), I 型胶原交联 C-末端肽 β 特殊序列; t-PINP, 总 I 型胶原原 N-端前肽; 罗氏公司电化学发光法。

表 B.2 上海华东医院检验科男性和女性绝经前、后骨代谢指标的检测结果( $X \pm s$ )

组别	例数	N-MID DC μg/L	BALP U/L	PICP μg/L	β-CTX ng/mL	尿 CTX/Cr (nmol/L)/ (mmol/L)	尿 NTX/Cr (nmol/L) (mmol/L)	尿 PYD/Cr (nmol/L) (mmol/L)	尿 DPD/Cr (nmol/L) (mmol/L)
男性	68	13.4± 3.6	20.1 ±6.1	93.2± 26.5	0.34± 0.18	162±62	31.8±14.3	21.2±6.5	4.0±1.2
绝经前 女性	48	14.8± 4.8	20.2 ±8.5	84.6± 27.2	0.29± 0.14	180±86	38.9±17.5	21.8±7.3	4.9±2.4
绝经后 女性	48	21.6± 4.6	27.7 ±6.8	103.2 ±32.1	0.44± 0.21	327±92	61.1±16.6	27.7±6.9	6.3±2.6

注: N-MID DC(N-MID Osteocalcin), 骨钙素 N-端片段; β-CTX(β-crossLaps), I 型胶原交联 C-末端肽 β 特殊序列, 罗氏公司电化学发光法; BALP, PICP, 尿 PYD, 尿 DPD, 美国 Quidel Corporation 公司酶联免疫测定法; 尿 CTX, 丹麦 Nordic Bioscience Diagnostics 公司酶联免疫测定法; 尿 NTX, 美国 Ostex Intemation Inc 公司酶联免疫测定法。

表 B.3 日本绝经前健康女性骨转换标志物参考范围( $X \pm 1.96SD$ )

组别	BALP U/L	PINP ng/mL	血清 NTX nmol BCE/L	尿 NTX nmol BCE/(mmol·Cr)	尿 CTX μg/(mmol·Cr)	尿 DPD nmol/(mmol·Cr)
30~44 岁	7.9~29.0			9.3~54.3	40.3~301.4	2.8~7.6
40~44 岁		15.4~59.9	7.5~16.5			

注: BCE(bone collagen equivalent)相当骨胶原的量。摘自 Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004)。

## 附录 C

(资料性附录)

引起骨代谢标志物浓度改变的相关疾病和状况

### C.1 内分泌系统相关疾病

内分泌系统相关疾病包括以下情况：

- a) 绝经后雌激素缺乏,骨质疏松症;
- b) 皮质醇增多症,甲状旁腺功能亢进,甲状腺功能亢进,性功能减退;
- c) 肢端肥大症,生长激素或生长激素受体缺乏及其他生长发育异常;
- d) 长期使用糖皮质激素、过量甲状腺素、促性腺激素,抗惊厥药或肝素。

### C.2 骨骼系统相关疾病

代谢性骨病如 Paget's 病、成骨不全。

### C.3 生活方式或营养状况

生活方式或营养状况包括以下情况：

- a) 酗酒,吸烟;
- b) 高盐饮食;
- c) 长期活动受限;
- d) 胃肠道疾病引起的营养和矿物质缺乏;
- e) 维生素 D 缺乏或钙摄入不足。

### C.4 其他疾病及状况

其他疾病及状况包括以下情况：

- a) 多发性骨髓瘤、恶性肿瘤和转移性恶性肿瘤引起的高钙血症;
- b) 乳腺癌,前列腺癌等;
- c) 肾功能不良或肾功能衰竭;
- d) 风湿性关节炎、风湿性多发性肌痛和其他结缔组织病;
- e) 新近骨折;
- f) 厌食症;
- g) 妊娠和哺乳期;
- h) 肝脏疾病;
- i) 骨关节炎;
- j) 器官移植。

## 参 考 文 献

- [1] Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab*. 2005, 23:97-104
- [2] Vesper H, Cosman F, Endres DB, et al. Application of biochemical markers of bone turnover in the assessment and monitoring of bone diseases; approved guidelines. (2008) NCCLS document C48-A. ISBN 1-56238-539-9
- [3] Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment; a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011, 22:391-420
- [4] Delmas PD, Estell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2000, Suppl. 6: S2-17
- [5] Miller PD, Baran DT, Bilizikian JP, et al. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover. *J Clin Densitometry* 1999, 2:323-342
- [6] Szulc P. & Delmas P. D. Biochemical markers of bone turnover; potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* (2008), 19:1683-1704
- [7] Seibel MJ. Bone turnover in nutrition-related disorders. *Wien Med Wochenschr* (2007), 157/23-24:582-588
- [8] National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010
- [9] Singer FR and Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleveland clinic journal of medicine*. 2008, 75:739-750
- [10] Schlemmer A and Hassager C. Acute fasting diminishes the circadian rhythm of biochemical markers of bone resorption. *Eur J Endocrinol* 1999, 140:332-337
- [11] Woitge HW, Scheidt-Nave C, Kissling C, et al. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover; results of a population based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83:68-75
- [12] Pantighin M, Pagni F. Biological variation in bone-derived biochemical markers in serum. *Scan J Clin Lab Invest* 1995, 55:609-616
- [13] Vasikaran SD, Glendenning P, Morris HA, et al. The Role of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis Management in Clinical Practice. *Clin Biochem Rev*. 2006 August, 27(3): 119-121
- [14] Eastell R. and Hannon R. A. Symposium on 'Diet and bone health' Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proceedings of the Nutrition Society*(2008), 67, 157-162
- [15] Lenora J, Ivaska K, Obrant K J, et al. Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int*. 2007, 18:1297-1305
- [16] Iki M, Takashi A, Matsumoto T, et al. Reference database of biochemical markers of bone turnover for Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) study. *Osteoporos Int*. 2004, 15:981-991
- [17] 甘洁民, 陈淑英, 缪应新, 等. 骨转换生化标志物的临床应用和评估. *检验医学*, 2007, 22(3):308
- [18] 宋斌斌, 吴炯, 张春燕, 等. 上海地区人群血清骨转换标志物参考区间的建立. *中华检验医学*, 2009, 32(10):1161



- [19] 朱汉民. 加强骨转换生化标志物的检测和临床应用. 中华医学杂志, 2008, 32: 10
- [20] 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治指南(2011). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2
-