

ICS 11.100  
C 05

# T/CGSS

## 中国老年医学学会团体标准

T/CGSS ××××—2019

### 老年人骨质疏松标志物应用指南

Guidelines for the application of osteoporosis markers in the elderly

文稿版次选择

×××× - ×× - ×× 发布

×××× - ×× - ×× 实施

中国老年医学学会 发布

## 目 次

前言 .....	II
引言 .....	III
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语、定义和缩略语 .....	1
4 总则 .....	3
5 选择原则 .....	3
6 临床应用 .....	7
7 质量控制 .....	9
附 录 A（规范性附录）骨代谢标志物的参考区间 .....	11
参考文献 .....	14

## 前 言

本标准按照GB/T1, 1-2009给出的规则起草。

本标准起草单位：首都医科大学附属北京同仁医院、北京协和医院、中国人民解放军总医院第二医学中心、北京大学第三医院、北京大学人民医院、北京积水潭医院、民航总医院、罗氏诊断产品（上海）有限公司。

本标准主要起草人：刘向祎、程歆琦、邓新立、崔丽艳、贾玫、张会英、王学晶。

本标准版本：第一版。

## 引 言

骨质疏松症是一种与增龄相关的骨骼疾病，随着年龄增长发病率逐渐增高。骨质疏松症分为原发性和继发性两大类。原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症（I型）、老年骨质疏松症（II型）和特发性骨质疏松症（包括青少年型）。绝经后骨质疏松症一般发生在女性绝经后5-10年内；老年骨质疏松症一般指70岁以后发生的骨质疏松；特发性骨质疏松症主要发生在青少年，病因尚未明。继发性骨质疏松症指由任何影响骨代谢的疾病和 / 或药物及其他明确病因导致的骨质疏松。

本指南关注的是老年骨质疏松症，中国老年学和老年医学学会将“60岁”作为老年人的界定年龄。随着社会人口老龄化，骨质疏松症和骨质疏松性骨折发病率不断上升，骨质疏松发生隐匿，骨质疏松症最严重的后果是骨质疏松性骨折。骨质疏松症已成为我国面临的重要公共卫生问题，也是影响我国老年人健康和生活质量的慢病之一。

该指南从检验角度帮助临床医生了解老年人骨质疏松标志物的选择依据、检测方法及质量控制等。旨在指导临床选择及合理应用骨质疏松标志物，对老年人骨质疏松进行客观评估、疗效监测等，使其更有效地应用于老年人骨质疏松的防治工作中，将有助于老年人骨质疏松的规范化诊治，保障我国老年人群健康，提高其生活质量。

# 老年人骨质疏松标志物应用指南

## 1 范围

本标准规定了老年人骨质疏松标志物的选择依据、临床应用和质量管理要求。  
本标准适用于临床实验室及临床医生对老年人骨质疏松标志物的应用。

## 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

WS/T 357 骨代谢标志物临床应用指南

## 3 术语、定义和缩略语

WS/T 357界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1 术语和定义

#### 3.1.1

骨质疏松症 osteoporosis

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

[WS/T 357, 定义2.4]

#### 3.1.2

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。

[WS/T 357, 定义2.1]

#### 3.1.3

骨密度 bone mineral densitometry

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。

[WS/T 357, 定义2.5]

#### 3.1.4

骨转换标志物 bone turnover markers

在成骨细胞或破骨细胞的骨重建期间释放的一系列蛋白质或蛋白质衍生物。

#### 3.1.5

骨钙素 osteocalcin

成骨细胞合成类骨质时释放的一种非特异性胶原蛋白，可反映骨转化水平的综合状态。

### 3.1.6

I 型胶原N-端前肽 procollagen type I N propeptide

骨形成时，I 型胶原在转变为I型胶原的过程中，裂解下来的氨基（N-）末端的延长肽，是反映骨形成的良好指标。

### 3.1.7

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

骨吸收时，成熟的胶原分子降解产生的羧基（C-）末端的肽链片段，是反映骨吸收的良好指标。

### 3.1.8

成纤维细胞生长因子23 fibroblast growth factor

一种重要的调磷因子，增加尿磷的排泄；抑制1- $\alpha$ 羟化酶活性，刺激24-羟化酶活性，减少血液中1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>，减少甲状旁腺素分泌。FGF23可能在慢性肾脏疾病钙、磷代谢方面具有重要的调节作用。

## 3.2 缩略语

### 3.2.1

骨质疏松症 OP

### 3.2.2

骨密度BMD

### 3.2.3

骨钙素 OC

### 3.2.4

I 型胶原N-端前肽P1NP

### 3.2.5

I 型胶原交联C-末端肽CTX

### 3.2.6

成纤维细胞生长因子23 FGF23

### 3.2.7

碱性磷酸酶 ALP

### 3.2.8

骨特异性碱性磷酸酶 BALP

### 3.2.9

骨转换标志物 BTM

### 3.2.10

3.2.11

慢性肾脏疾病 CKD

3.2.12

最小有意义变化值 LSC

4 总则

4.1 选择依据

老年人骨质疏松标志物依据WS/T 357，以及骨质疏松标志物检测方法的特点及性能要求等来进行选择。

4.2 临床应用

目前公认的骨质疏松症诊断标准是基于双能X线吸收法测量的BMD值。但是BMD本身不能用于骨质疏松症的鉴别诊断。在疗效监测时，一般至少需要间隔一年以上才能检测出有意义的变化。因此，在判断骨转换率、选择干预措施、疗效监测和依从性等方面，BMD均无法充分满足临床需求。骨质疏松标记物则可从一定程度上弥补BMD在骨质疏松诊治过程中的不足。相对BMD检测，它们能更早反映患者骨转换率变化趋势和药物疗效。在老年人骨质疏松诊断、鉴别诊断和治疗监测过程中，建议至少选择一个骨形成标志物和一个骨吸收标志物，并在疾病随访和疗效监测时使用同样的标志物进行评估。这些标志物的测定有助于评估骨折风险、鉴别原发性和继发性骨质疏松、监测药物疗效及治疗依从性等。

4.3 质量管理

检验项目的质量保证分为可分为分析前、分析中和分析后管理。分析前质量主要包括检验申请、患者的准备、原始样品的采集、运送到实验室并在实验室进行传输。骨质疏松标志物的分析前影响因素比较多，包括生物学变异、标本正确采集及保存条件等。分析中质量应该做好室内质控和室间质评或实验室间比对。分析后质量管理包括报告正确解读。

5 选择原则

5.1 骨代谢标志物分类（分类指标要一致；然后分条描述）

骨代谢标志物可大致分为钙磷代谢调节、骨代谢调控激素和骨转换标志物，见表1。

表1 骨代谢标志物分类

骨代谢标志物分类	主要指标
一般生化标志物	Ca P
骨代谢调控激素	VD 25(OH)D 1,25(OH)2D3 PTH FGF23
骨转换标志物	P1NP OC CTX ALP BALP

5.2 骨代谢标志物选择

## 5.2.1 一般生化标志物

## 5.2.1.1 血钙

血钙分为血清总钙和游离钙，是反映钙和磷稳态变化的基本指标。血液里约50%的总钙与白蛋白及球蛋白结合，因此，血清总钙受血清白蛋白等的影响，而未与蛋白质结合的钙称为游离钙。游离钙受钙调节激素（如PTH、维生素D和降钙素）的严密调控，这些调节剂的任何不平衡都会导致机体和血清钙水平的失衡。血清钙水平的增加也见于多发性骨髓瘤和其它肿瘤性疾病。低钙血症可能见于甲状旁腺功能减退、肾病等。

临床发现血钙异常时应考虑血清白蛋白、血液稀释或浓缩以及其他因素的影响，并进行校正。校正公式：血清总钙修正值(mmol/L) = 血钙测量值(mmol/L) + 0.02 × [40 - 血清白蛋白浓度(g/L)]。血游离钙一般情况下可估算为血清总钙的一半，也可用游离钙测定仪检测，其正常水平为(1.18 ± 0.05) mmol/L。

## 5.2.1.2 血磷

血磷以无机磷酸盐和有机磷酸盐的形式存在。血液中磷酸盐与钙的比例大约是6:10。磷水平的升高将导致钙水平的降低，该机制受甲状旁腺激素和维生素D之间相互作用的影响。甲状旁腺功能减退和维生素D中毒以及肾衰伴有肾小球磷酸盐滤过功能的减退，将引起高磷血症。低磷血症发生在维生素D缺乏、甲状旁腺功能亢进等。此外，血磷易受饮食因素（特别是磷摄入量）的影响。

## 5.2.2 骨代谢调控激素

## 5.2.2.1 VD

维生素D是一类脂溶性维生素，分为维生素D<sub>2</sub>和D<sub>3</sub>。维生素D可在肝脏内转化成25(OH)D，并在肾脏内被进一步羟基化生成具有活性的1,25(OH)<sub>2</sub>D。25(OH)D是维生素D在体内的主要贮存形式，反映体内维生素D的营养状态。血清25(OH)D水平检测已被公认为反映维生素D状态的最合理指标。维生素D在控制体内钙水平和骨骼钙化上有重要作用。维生素D作用非常广泛，参与上千个基因调控，与上百个疾病有关。对于户外活动较少、皮肤合成维生素D<sub>3</sub>能力较差的老年人而言，维生素D不足或缺乏十分常见。维生素D缺乏与老年人PTH水平增高、骨吸收增加、骨量丢失、跌倒和骨折风险升高相关。

## 5.2.2.2 PTH

PTH为84个氨基酸组成的蛋白质，是调节血钙和血磷的主要激素之一，使血钙水平升高，血磷水平下降。PTH分泌受血中钙及1,25(OH)<sub>2</sub>D浓度的调节。正常情况下血清PTH水平随年龄增长而升高，70岁以上人群中约半数其血清PTH水平为年轻人的2倍-3倍。建立老年人血清PTH参考区间有重要意义。

完整的PTH为一单链蛋白质，称为全段甲状旁腺素，即PTH(1-84)，含84个氨基酸残基。PTH(1-84)的血浆半衰期为2-4分钟，存在于人循环血中的PTH具有显著的多相性，如PTH(1-84)、中间片段(PTH-M)、N端片段(PTH-N)和C端片段(PTH-C)。

## 5.2.2.3 成纤维生长因子 23 (FGF23)

FGF23是由骨细胞分泌的重要钙磷调节激素，通过抑制肾1 $\alpha$ -羟化酶减少近端肾小管对磷的重吸收，增加尿磷排泄。同时，FGF23通过抑制25(OH)D-1 $\alpha$ -羟化酶和提高25(OH)D-24-羟化酶的活性，减少1,25(OH)<sub>2</sub>D的合成并促进其分解代谢，从而降低1,25(OH)<sub>2</sub>D浓度。1,25(OH)<sub>2</sub>D与甲状旁腺激素和FGF23共同调节钙和磷的动态平衡。人体内FGF23的升高也可见于慢性肾脏病，这种疾病可导致人体高磷状态。有大量证据表明，血浆中FGF23水平可以作为慢性血管钙化和肾脏疾病进展的标志物，FGF23是慢性肾脏疾病进展、心血管事件及死亡的独立危险因素。今后随着检测方法成熟，有关它的研究报到会更多。

### 5.2.3 骨转换标志物

骨转换标志物又分为骨形成标志物和骨吸收标志物，前者反映成骨细胞活性及骨形成状态，后者代表破骨细胞活性及骨吸收水平。骨形成标志物主要有ALP、BALP、OC和P1NP等；骨吸收标志物主要有CTX等。

#### 5.2.3.1 P1NP

骨基质的有机成分中I型胶原的含量超过90%。纤维母细胞和成骨细胞先合成I型原胶原。骨形成时I型原胶原裂解为P1NP、I型原胶原C-端前肽和I型胶原。P1NP则作为代谢产物进入血液和尿液中可被检测。测定P1NP可反映成骨细胞活性和骨形成水平。

#### 5.2.3.2 OC

OC是一种依赖于维生素K合成的多肽，主要由成骨细胞合成。OC是骨基质中含量最丰富和骨形成过程产生较晚的标志物，合成后大多数进入骨有机质，少部分进入血液，主要由肾脏清除。OC在外周血中不稳定，半衰期约5分钟，其羧基端43-44间的氨基酸易被蛋白酶水解，裂解下来的N-MID大分子片断比较稳定，因此同时测定稳定的N-MID-片段和未被水解的完整骨钙素有助于保证获得稳定的结果。OC的作用机制尚不清楚，可能影响类骨质矿化并在骨重建过程中起负反馈作用；破骨细胞骨吸收时OC也升高，因此OC可作为新近骨形成的敏感指标，代表骨转化水平的综合状态。目前测定试剂盒很少。

#### 5.2.3.3 CTX

I型胶原降解产物的主要分子片段是羧基端肽交联。随着骨龄增长，C端肽的 $\alpha$ -天冬氨酸转变成 $\beta$ -天冬氨酸，即 $\beta$ -I型胶原羧基端肽（ $\beta$ -CTX）或 $\beta$ -胶原特殊序列（ $\beta$ -Crosslaps）。 $\beta$ -CTX是I型胶原降解的主要特异性产物，可作为骨吸收的标志物。当生理或病理性骨吸收增强时（如老年人骨质疏松），I型胶原的降解也增高，血中的分解片段含量随之也相应升高。目前国际上多推荐 $\beta$ -CTX为首选骨吸收标志物。对于血清 $\beta$ -CTX水平增高的老年人骨质疏松患者，通常推荐使用骨吸收抑制治疗。

## 5.3 检验方法选择及参考区间

### 5.3.1 一般生化标志物

#### 5.3.1.1 血钙

血钙测定的方法可以分为两大类：总钙测定和离子钙测定。与离子钙相比，总钙的检测相对简便，因此总钙测定也更广泛地应用于临床实验室。生化检验报告中的血钙一般为血清总钙，最常用的检测方法为分光光度法。血钙的参考区间可参考附录表A.1。

#### 5.3.1.2 血磷

血磷主要是指血中的无机磷，测定无机磷的常规方法为钼蓝比色法。血磷的参考区间可参考附录表A.1。

### 5.3.2 骨代谢调控激素

#### 5.3.2.1 VD

血清1,25(OH)2D3的半衰期短（4-6小时），血清浓度偏低，测定难度比较大，不能反映维生素D的营养状态；25(OH)D的半衰期长（约21天），比较稳定，是维生素D在体内的主要储存形式，又是合成1,25(OH)2D3的前体，其检测不受进食和生理节律的影响。因此，临床一般通过检测25(OH)D的浓度来反

映体内维生素D的水平。1, 25(OH)2D3一般仅用于某些代谢性骨病的鉴别诊断。作为维生素D缺乏的高危人群，指南建议检测血清25(OH)D水平，推荐对有跌倒史和（或）有非创伤性骨折史的老年人筛查血清25(OH)D水平。

目前常规实验室测定25(OH)D的方法学主要有免疫分析法和色谱分析法等。其中色谱分析法（包括高效液相法和液相串联质谱法），可以同时检测25(OH)D2和25(OH)D3的含量，灵敏度和特异性都较高，还可减少干扰和基质效应，有很高的准确度。免疫分析法（如酶联免疫吸附法、化学发光法、电化学发光法等）能检测25(OH)D的总量，不能分别测定25(OH)D2和25(OH)D3的含量，同时它也会检出24, 25(OH)2D和其他的极性代谢物，故会过高估计测量25(OH)D的水平。化学发光法灵敏度高、特异性好、检测速度快、全自动化操作，但不是所有的方法都能溯源到美国国家标准与技术研究院的标准物质，所以不同平台检测结果差异较大。

对于血中25(OH)D浓度的检测仍存在一定技术挑战。首先，受维生素D结合蛋白的影响，检测前需要将维生素D从维生素D结合蛋白中解离下来，能否完全解离直接影响测定结果的准确性；其次，异嗜性抗体可能影响免疫测定性能；另外，C3差向异构体的存在也影响其分析性能，一些液相串联质谱法不能有效区分25(OH)D3和C3差向异构体，则会导致检测结果假性增高。总之，检测抗体的差异、解离结合蛋白的方法差异和嗜异性抗体等的干扰，造成了不同检测方法间的结果也明显不一致，结果的差异甚至会影响临床对维生素D缺乏的诊断和治疗。

卫计委临检中心之评价标准为维生素D的分析性能要求总TEa $\leq$ 30%

目前国际、国内多数机构和专家认为，25(OH)D的临界值为：血清25(OH)D $<$ 20 ng/ml（50 nmol/L）为维生素D缺乏，20-30 ng/ml（50-75 nmol/L）为维生素D不足 $>$ 30 ng/ml（ $>$ 75 nmol/L）为维生素D充足， $<$ 10 ng/ml（ $<$ 25 nmol/L）为严重缺乏。推荐维持骨骼健康的循环25(OH)D水平应达到30 ng/ml（75 nmol/L）以上。

### 5.3.2.2 PTH

PTH测定方法经历了三代。第一代PTH测定法，检测的是PTH的C端片段，检测结果包含全段PTH和大量C端片段，导致结果高于实际PTH水平。第二代PTH测定法同时检测N端和C端片段，进一步减少无活性片段的干扰，但其中仍有20% - 60%为非PTH（1-84）的干扰，主要是PTH（7-84）。第三代PTH测定方法，可检测具有生物活性的完整的PTH（1-84），可排除PTH（7-84）的影响，但无法排除N端片段的干扰。相对来说，第三代PTH测定法专用于检测PTH的生物全段分子PTH（1-84），该方法有较高的特异度和灵敏度。这对CKD尤其是肾衰竭病人的甲状旁腺功能监测特别有利。慢性肾脏疾病时，由于肾小球滤过率的降低，患者体内PTH（7-84）可能积聚，此时第二代测定法对CKD中的PTH估计会不准确。

表2 PTH 的检测方法

	第一代	第二代	第三代
常用名称		完整PTH	生物全段PTH
	C-PTH	Intact PTH	生物学完整PTH
	中-PTH	iPTH	PTH（1-84）
评价	受非活性 PTH 片段干扰，意义有限，基本已经淘汰。	广泛使用，但主要有PTH(7-84)片段的交叉反应。	对PTH（1-84）检测特异性好，基本可以排除PTH（7-84）影响，特别适用于慢性肾脏疾病患者的PTH水平的评估；但能提供此检测的试剂较少。

国内5城市多中心研究得出，根据25(OH)D状态、性别和年龄划分的血浆PTH浓度的参考区间。总体上，PTH的参考区间为8.84-69.95pg/ml，在25(OH)D $\geq$ 20 ng/ml的个体中，PTH的参考区间为7.48-60.73pg/ml；在25(OH)D $\geq$ 30 ng/ml的个体中，PTH的参考区间为5.83-56.78pg/ml。血清PTH水平在50岁之前随年龄增加逐渐升高，在 $\geq$ 50岁的各组人群中PTH水平相似，在 $\geq$ 61岁人群中的血清PTH水平为31.64 pg/ml (23.57-43.66)。见附录表A.3、表A.4。

### 5.3.2.3 FGF23

FGF23的检测方法有酶联免疫吸附法和化学发光法等。有限的证据建议将25ng/L作为FGF23异常的切点，但需要更大样本的研究进行论证。

## 5.3.3 骨转换标志物

### 5.3.3.1 P1NP

P1NP的检测方法有酶联免疫吸附法、化学发光法、电化学发光法等。电化学发光法使用最广泛，检测时间短、精密度好、灵敏度和特异性高。

目前国际上多推荐P1NP为首选骨形成标志物。国内5城市多中心研究显示血清P1NP水平在 $\leq$ 30岁人群中最高，之后随年龄增加逐渐下降，在51-60岁时再次上升，60岁后维持在较高水平。国内另一项多中心研究得出年龄在30岁至绝经期健康女性P1NP（电化学发光法）的均值为40.42（95% CI: 17.10-102.15）ng/ml。老年人群的P1NP的水平可见附录表A.3。

P1NP的个体生物学变异在2008年的一项国际研究被证实为7.2%（电化学发光法）。

### 5.3.3.2 OC

整分子骨钙素OC 在外周血中不稳定，羧基端43-44间的氨基酸易被蛋白酶水解，血液循环中含有整分子OC（氨基酸1-49）和N-MID大分子片断（氨基酸1-43）。裂解下来的N-MID大分子片断比较稳定。N-MID比OC全段更稳定，检测敏感性和重复性更佳。

OC的检测方法有酶联免疫吸附法、化学发光法、电化学发光法等。电化学发光法使用最广泛，而且检测的是N-MID，检测时间短、精密度好、灵敏度和特异性高。骨钙素的参考区间可参考附录表A.1。

### 5.3.3.3 CTX

CTX的检测方法有酶联免疫吸附法、化学发光法、电化学发光法等。电化学发光法使用最广泛，检测时间短、精密度好、灵敏度和特异性高。

国内5城市多中心研究显示血清 $\beta$ -CTX随年龄变化，趋势与P1NP一致。老年人群的 $\beta$ -CTX的水平可见附录表A.3。

$\beta$ -CTX的个体生物学变异在2001年的一项国际研究被证实为9.4%（电化学发光法）。

## 6 临床应用

### 6.1 临床应用路径

对于老年人骨质疏松，骨质疏松标志物主要有三大临床应用：骨折风险评估、骨质疏松的鉴别诊断、抗骨质疏松治疗的疗效监测（两个路径图）。目前国际上多推荐P1NP为首选骨形成标志物， $\beta$ -CTX为首选骨吸收标志物。

众多研究提示，骨转换标志物与骨折风险相关，在骨折风险预测中有一定价值。但是由于所选择的BTM指标种类不统一、研究设计统计方法各异、以及各种混杂因素的影响等原因，目前BTM在骨折风险预测方面的应用价值还缺少充分的证据。

老年人骨质疏松症患者骨代谢标志物一般在正常范围内或轻度升高。如果骨转换生化标志物水平明显升高，需排除高转换型继发性骨质疏松症或其他疾病的可能性，如原发性甲状旁腺功能亢进症、畸形性骨炎及某些恶性肿瘤骨转移等。

监测抗骨质疏松药物疗效时，应注意在用药前获得基线水平，并在随访时以同样的方法、清晨空腹同一时间进行复查，以最大程度地减少个体内的生物变异度。通常建议在治疗3个月时复查BTM，治疗前后BTM变化率大于最小有意义变化值LSC，可认为疗效良好，应继续坚持治疗并且每隔6-12个月进行定期监控BTM。若治疗前后BTM变化率小于LSC，则需询问患者依从性，必要时调整治疗方案。通常情况下，使用促骨形成药物时，两类标志物的血液浓度都会升高（相对于基线值），骨吸收标志物的升高先于骨形成标志物。使用抗骨吸收药物时，两类标志物的血液浓度都会降低（相对于基线值），骨吸收标志物的降低先于骨形成标志物。也存在某些药物应用时BTM未出现明显变化的情况，可能与药物本身作用有关。因此，当出现治疗前后BTM变化率不理想时，建议综合分析可能的原因。

图1 使用骨转换标志物监测抗骨质疏松药物治疗疗效的推荐流程

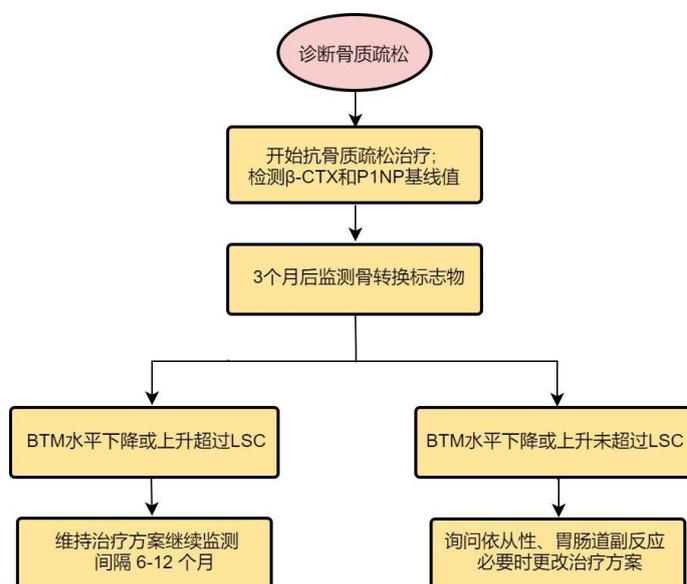
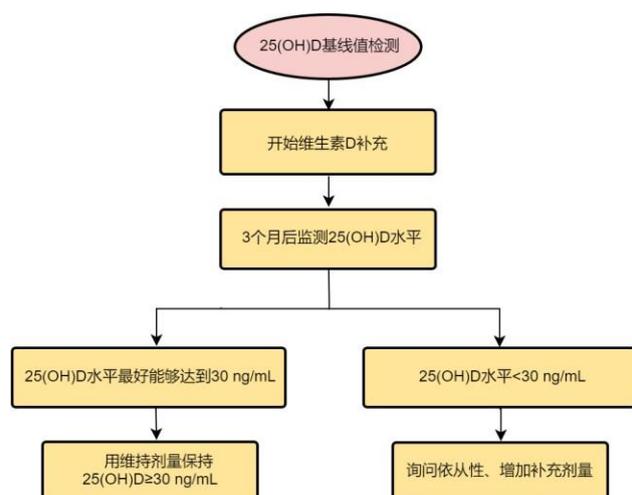


图2 抗骨质疏松药物治疗过程中维生素 D 的检测推荐流程



## 6.2 临床应用路径相关问题

需注重在抗骨质疏松药物治疗前的骨标志物基线值水平检测。在开始治疗前获得基线值水平可以为后续的疗效监测做好准备，因为需要根据不同标志物在两个时间点（间隔3个月）的变化水平才有意义。需要至少选择一个骨形成标志物和一个骨吸收标志物，以及25(OH)D、PTH作为基线值检测的指标，根据这些标志物的水平也可以为骨质疏松的鉴别诊断起指导作用。

需注重检测间隔周期以更好评估疗效。一般在抗骨质疏松药物使用后3个月即可复查骨转换标志物，并且检测的标志物要与基线检测时相同。如果使用维生素D补充剂或注射剂，也需在3个月后才可能监测到25(OH)D水平的改变。

各实验室需建立本地老年人参考区间，研究设计时应注意受试者的维生素D状态正常，且应避免疾病和药物的影响。

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。本指南建议加强对骨代谢标志物检测的质量管理，正确的采集标本，采用恰当的分析方法，就能得到有价值的资料，值得临床研究和应用。

## 7 质量控制

### 7.1 分析前质量控制

#### 7.1.1 生物学变异

分析前影响因素较多，包括年龄、性别、种族、地理环境、骨折、妊娠、哺乳、长期卧床或活动受限、某些药物（如皮质类固醇激素、抗惊厥药）、某些疾病（如甲状腺疾病、糖尿病）、生理节律、运动、月经周期、进食、季节等。P1NP特异性好，受生理节律的影响小，且其循环浓度不受饮食和肾功能的影响。血循环中P1NP由肝脏分解代谢，所以易受肝功能的影响。 $\beta$ -CTX特异性较好，但受肾脏功能、肝脏功能、进食和生理节律的影响较大。OC也易受生理节律的影响。维生素D检测不受生理节律和进食影响。PTH易受生理节律和进餐状态的影响。

#### 7.1.2 检测标本采集和保存

血液标本的采集推荐清晨空腹；尿液标本取晨尿，多次检测时，应在相同时段采集标本。血液标本采集后应及时分离血清或血浆进行测定，室温可稳定保存8-24小时，2℃~8℃可稳定保存2-8天，长期

保存的标本应置于 $-20\sim-70^{\circ}\text{C}$ ， $-20^{\circ}\text{C}$ 可稳定保存3-6个月。避免反复冻融。PTH的半衰期短，推荐立即离心。 $\beta$ -CTX优先选择EDTA抗凝血浆，较血清稳定时间长。标本避免溶血，样本出现明显溶血时会对结果造成干扰。

## 7.2 分析中质量控制

### 7.2.1 性能验证

在骨质疏松标志物检验程序常规应用前，以及检验程序的任一要素（仪器、试剂、校准品等）变更等情况下，实验室应建立自己的相应检测项目的实验室标准操作规程。

### 7.2.2 室内质控和室间质评

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。骨代谢标志物检测应当参加室间质量评价计划，目前国家卫生健康委临床检验中心每年有检验项目的室间质量评价，其中包括PTH和25(OH)D。其它骨转换指标建议定期进行实验室的室间比对。

## 7.3 分析后质量控制

骨代谢标志物的检测报告建议提供方法学信息。各实验室应根据说明书和临床实践建立自己的参考区间。用骨代谢标志物监测或判断疗效时应使用同一检测系统连续进行，以保证测定结果的可比性。

实验室应加强与临床医生的交流与沟通，由于骨代谢标志物的生物学变异比较大，没有统一的国际标准，检测结果不能与其他方法检测的结果互换，并且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。

附录 A  
(规范性附录)  
骨代谢标志物的参考区间

表A.1 罗氏检测系统骨代谢标志物的参考区间

名称	名称	单位	参考区间
N-MID	N 端骨钙素	ng/ml	男性: 14.00-46.00 女性 绝经前: 11.00-43.00 绝经后: 13.00-48.00
P1NP	I 型原胶原 N-端前肽	ng/ml	男性: 暂无 女性 绝经前: 15.13-58.19 (95%) 绝经后: 20.25-76.31 (95%)
PTH	甲状旁腺素	pg/ml	15-65
PTH(1-84)	生物全段甲状旁腺素	pg/ml	14.9-56.9 (97.5%)
$\beta$ -CTX	$\beta$ -胶原特殊序列	pg/ml	男性: 暂无 女性 绝经前: 30-573 绝经后: 113-1008
25(OH)D	总维生素 D	ng/ml	骨骼健康至少需要 >20 专家建议至少需要 >30
Ca	血钙	mmol/L	60 ~ 90 岁: 2.20 -2.55 >90 岁: 2.05-2.40
P	血磷	mmol/L	0.87-1.45

表A.2 按照不同纬度地点分组的男性及女性的 P1NP 和  $\beta$ -CTX 的参考区间

城市	P1NP (ng/ml)				$\beta$ -CTX (ng/ml)			
	女性	n	男性	n	女性	n	男性	n
北京	43.01(15.27, 96.96)	93	40.40(18.23, 94.15)	96	0.28(0.09, 0.79)	93	0.28(0.10, 0.68)	96
上海	53.08(14.92, 135.43)	307	29.74(17.31, 56.74)	13	0.41(0.11, 0.88)	307	0.25(0.10, 0.39)	13
武汉	46.02(20.95, 105.18)	207	47.85(24.10, 163.43)	169	0.35(0.12, 0.75)	207	0.39(0.17, 1.01)	169
重庆	53.07(20.66, 120.34)	134	47.07(20.08, 125.11)	83	0.42(0.12, 0.91)	134	0.39(0.12, 1.21)	83
广州	48.33(19.77, 116.69)	195	76.46(29.41, 402.45)	139	0.33(0.08, 0.82)	195	0.45(0.15, 1.14)	139

调整年龄、身高等因素后, 不同城市实验结果并无显著差异

数据来源：2014 年，对中国 5 个城市的 3800 名健康志愿者进行多中心、横断面的中国骨转换标志物研究，使用罗氏电化学发光法测定血清 P1NP、 $\beta$ -CTX、PTH 和 25(OH)D 水平。建立了 P1NP 和  $\beta$ -CTX 的中国参考区间。中国人在 15-19 岁和更年期血清 P1NP 和  $\beta$ -CTX 水平较高，70 岁以后逐渐下降。

表A.3 老年人群男性及女性的 PTH、25(OH)D、P1NP、 $\beta$ -CTX 的水平

年龄	人数	$\beta$ -CTX (ng/ml)	P1NP (ng/ml)	25(OH)D (ng/ml)	PTH (pg/ml)
≥61	总数 494	0.36(0.25-0.50)	46.74(34.44-61.64)	18.35(13.60-25.83)	31.64(23.57-43.66)
	男 148	0.29(0.19-0.41)	37.92(29.47-50.12)	22.42(16.70-29.64)	26.70(18.39-38.81)
	女 346	0.38(0.29-0.54)	50.89(37.55-64.82)	16.99(12.61-24.56)	34.21(25.53-45.40)

表A.4 根据 25(OH)D 状态、性别和年龄建立的血 PTH 的参考区间

	总数			25(OH)D ≥ 20 ng/ml		
	人数	均值 (标准差)	参考区间 (2.5th-97.5th)	人数	均值 (标准差)	参考区间 (2.5th-97.5th)
性别						
女性	936	33.19 (16.56)	9.39-73.21	340	29.46 (13.89)	7.96-61.07
男性	500	28.83 (17.17)	7.46-67.16	278	25.53 (16.80)	6.74-61.22
年龄						
≤30	322	26.86 (15.61)	9.08-58.39	173	24.36 (17.37)	7.86-55.66
31-50	322	30.46 (16.75)	8.24-72.56	122	26.70 (13.11)	6.90-59.65
51-60	298	33.23 (14.25)	9.50-66.60	100	28.10 (12.62)	5.06-62.77
>60	494	35.29 (18.50)	7.66-83.04	223	31.13 (15.68)	6.25-67.43
全部	1436	31.78 (16.88)	8.84-69.95	618	27.77 (15.32)	7.48-60.73

数据来源：2016 年，对中国 5 个城市的 3800 名健康志愿者进行多中心、横断面的中国骨转换标志物研究，使用罗氏电化学发光法测定血清 P1NP、 $\beta$ -CTX、PTH 和 25(OH)D 水平。在中国健康人群中，按 25(OH)D 状态、性别和年龄不同建立了 PTH 参考区间。高水平的甲状腺激素与骨转换增加及骨密度降低显著相关。当维生素 D 水平不缺乏时，PTH 在总人群中的参考区间为 7.48-60.73 pg/ml。

表A.5 上海地区健康女性中骨标志物的年龄特异性参考值 (95%CI)

年龄	人数	$\beta$ -CTX (ng/ml)	P1NP (ng/ml)	OC (ng/ml)	PTH (pg/ml)
60-64	51	0.441(0.307-0.584)	47.07(34.78-59.36)	26.40(20.28-32.60)	37.92(32.71-43.13)
65-69	70	0.471(0.356-0.585)	50.61(38.11-63.11)	25.57(22.90-28.22)	36.13(32.72-39.55)
70-74	77	0.431(0.297-0.565)	50.04(37.94-62.13)	26.50(20.82-32.17)	35.57(30.94-38.21)
75-79	66	0.384(0.284-0.482)	45.44(35.60-54.47)	24.11(18.85-29.37)	36.25(29.70-38.81)

数据来源：上海交通大学第六人民医院骨质疏松与骨病科代谢性骨病与遗传研究室

表A.6 上海地区健康男性中骨标志物的年龄特异性参考值(95%CI)

年龄	人数	$\beta$ -CTX (ng/ml)	P1NP (ng/ml)	OC (ng/ml)	PTH (pg/ml)
60-64	45	0.393 (0.276-0.508)	41.19 (31.63-50.13)	20.95 (16.32-25.66)	36.94(31.27-42.60)
65-69	26	0.352 (0.218-0.485)	39.39 (27.48-50.87)	19.43 (12.28-25.51)	37.44(30.58-44.31)
70-74	21	0.383 (0.167-0.598)	40.00(26.65-53.33)	21.84 (15.95-27.73)	37.45(30.52-44.38)
75-79	24	0.355(0.208-0.501)	40.10 (25.60-54.69)	20.86(14.72-27.00)	36.34(29.98-42.70)
数据来源: 上海交通大学第六人民医院骨质疏松与骨病科代谢性骨病与遗传研究室					

## 参 考 文 献

- [1] WS/T 357-2011 骨代谢标志物临床应用指南
- [2] 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, (11):1263-1272.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨代谢生化标志物临床应用指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(4):283-293.
- [4] 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017). 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res Vol. 10 No. 5 September 10, 2017.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素D及其类似物的临床应用共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(3):187-200.
- [6] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018)工作组, 马远征, 王以朋, 刘强, 李春霖, 马迅, 王拥军, 邓廉夫, 贺良, 杨乃龙, 陈伯华, 邱贵兴, 朱汉民, 陶天遵, 秦岭, 王亮, 程晓光, 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12):1541-1567.
- [7] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int. 2010 Jul;21(7):1151-4.
- [8] Glendenning Paul, 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. [J]. Clin Biochem Rev, 2011, 32: 45-7.
- [9] Holick Michael F, Binkley Neil C, Bischoff-Ferrari Heike A et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. [J]. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2011, 96: 1911-30.
- [10] Heijboer ACI, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 Routine 25-Hydroxyvitamin D Assays: Influence of Vitamin D Binding Protein Concentration. Clin Chem. 2012 Mar;58(3):543-8.
- [11] Hu Wei-Wei, Zhang Zeng, He Jin-Wei et al. Establishing reference intervals for bone turnover markers in the healthy shanghai population and the relationship with bone mineral density in postmenopausal women. [J]. Int J Endocrinol, 2013, 2013: 513925.
- [12] Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Curr Med Res Opin. 2013 Apr;29(4):305-13.
- [13] Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. Maturitas. 2013 Aug;75(4):392-6.
- [14] Serriolo B, Paolino S, Casabella A, et al. Osteoporosis in the elderly[J]. Aging Clin Exp Res, 2013, 25 (Suppl 1): S27-29.
- [15] Li Mei, Li Yan, Deng Weimin et al. Chinese bone turnover marker study: reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender. [J]. PLoS ONE, 2014, 9: e103841.
- [16] M. Li, F. Lv, Z. Zhang, et al. Establishment of a normal reference value of parathyroid hormone in a large healthy Chinese population and evaluation of its relation to bone turnover and bone mineral density. Osteoporos Int. 2016 May;27(5):1907-16.

[17] M, Li, F, Lv, Z, Zhang, W, et al. Establishment of a normal reference value of parathyroid hormone in a large healthy Chinese population and evaluation of its relation to bone turnover and bone mineral density. [J]. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2016, 27(5):1907-16.

[18] 周琰, 潘柏申. 维生素D检测标准化进程[J]. *检验医学*, 2016, (1):71-75.

[19] Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2017 ; 28(3): 767-774.

[20] STakashi Y, Fukumoto S. FGF23 beyond Phosphotropic Hormone. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 ;29(11):755-767. Epub 2018 Sep 11.

[21] Szulc P, Naylor K, Pickering ME, et al. Use of CTX-I and P1NP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018, , 1;76(4):373-391.

---