

第十二章 骨代谢紊乱实验诊断

第一节 概述

1. 骨代谢主要是骨矿物质（钙、磷、镁等）的代谢。
 2. 同时一些蛋白质的参与：
胶原蛋白：I型胶原为主（90%）
非胶原蛋白：蛋白质、激素、酶等参与
 3. 骨骼不断的进行着更新（turnover），儿童、成人、老人其更新速度不同。
 4. 骨代谢
 - 1) 骨组织结构和功能：
结构：骨细胞：骨祖细胞、成骨细胞、骨细胞、破骨细胞
骨基质：无机（67%）—羟基磷灰石结晶（羟基磷灰石）、无定形磷酸钙
有机成分（33%）（类骨质）—I 型胶原蛋白（28%）、非胶原蛋白结构蛋白（5%）、生长因子和细胞因子（微量）
功能：
 - 2) 骨代谢
 - a) 骨形成及其标志物
骨碱性磷酸酶（bone alkali phosphatase, B-ALP）
骨钙素（bone glutamyl protein, BGP）
I型前胶原羧基端前肽（carboxy-terminal propeptide of type I procollagen, PICP）和氨基端前肽（amino-terminal propeptide of type I procollagen, PINP）
 - b) 骨吸收及其标志物
抗酒石酸酸性磷酸酶（tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP）
吡啶酚（pyridinoline, Pyr）和脱氧吡啶酚（D-Pyr）（**胶原纤维降解**）
I型胶原交联 C-末端肽（CTX）和 N-末端肽
羟脯氨酸（hydroxyproline, HOP）
5. 骨代谢的调节
 - 1) 骨代谢的全身性调节
 - a) 骨矿物质：钙、磷、镁。
 - b) 骨代谢相关激素
活性维生素 D3
甲状旁腺激素（parathyroid hormone, PTH）
降钙素（calcitonin, CT）
 - 2) 骨代谢的局部调节因子
骨钙素
碱性磷酸酶（骨性）
骨形态生成蛋白（BMP）
甲状旁腺相关蛋白（ parathyroid hormone- related protein, PTH-rP）（**肿瘤**）
其他（骨粘连素、骨骼特异生长因子、转化生长因子）

第二节 骨代谢紊乱的常用实验室检测

一、钙、磷、镁的检测

1. 血钙测定

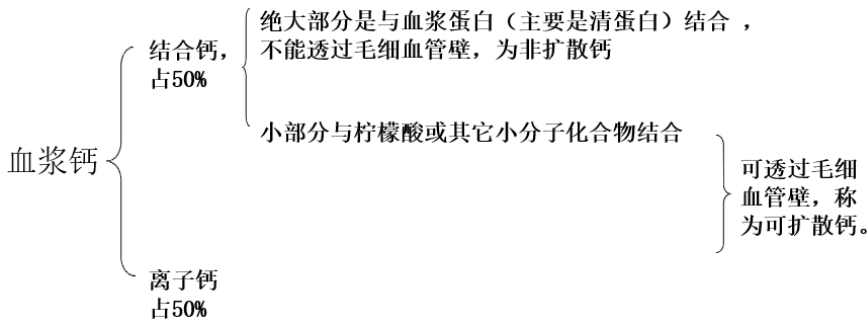
人体内钙含量相当丰富，正常成人体内钙总量约为 700~1400g。其中 99%以上的钙以羟基磷灰石的形式构成骨盐。

| 部位 | 钙 | | 磷 | |
|------|--------|--------|--------|--------|
| | 含量 (g) | 占总钙(%) | 含量 (g) | 占总磷(%) |
| 骨及牙 | 1200 | 99. 3 | 600 | 85. 7 |
| 细胞内液 | 6 | 0. 6 | 100 | 14. 0 |
| 细胞外液 | 1 | 0. 1 | 6. 2 | 0. 3 |

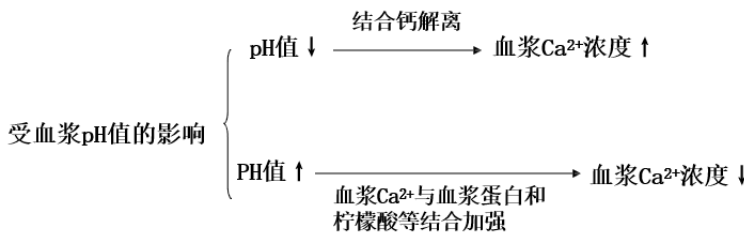
生理功用：

- 1) 钙磷是构成骨骼和牙齿的主要原料；
- 2) 分布于体液及软组织中的钙，具有重要的生理功能
 - ①参与神经肌肉的应激性（降低兴奋性）
 - ②能降低毛细血管及细胞膜的通透性
 - ③能增强心肌收缩力，与促进心肌舒张的 K^+ 相拮抗，维持心肌的正常收缩与舒张
 - ④是凝血因子之一，参与血液凝固过程；
 - ⑤是体内许多酶（如脂肪酶、ATP 酶等）的激活剂，同时也是体内某些酶如 25—羟维生素 D_3 — 1α —羟化酶等的抑制剂，对物质代谢起调节作用
 - ⑥作为激素的第二信使，在细胞的信息传递中起重要作用。

血液中的钙几乎全部存在于血浆中，故血钙通常指血浆（清）钙。正常成人血浆钙的平均含量为 2.45mmol/L。



血浆中离子钙与结合钙之间可相互转变，其间存在着动态平衡关系：



参考范围：血清总钙（邻甲酚酞络合铜分光光度法）：成人 2.10~2.55mmol/L，儿童 2.20 ~2.70mmol/L；

离子钙（离子选择电极法）：成人 1.16 ~1.32mmol/L，儿童 1.20 ~1.38mmol/L

临床意义：

- 1) 低钙血症：
 - 伴有高 P 血症，见于甲状旁腺功能减退、慢性肾功能不全；
 - 伴有低 P 血症，**多见继发性甲状旁腺功能亢进**、骨软化症、维生素 D 缺乏症。
- 2) 高钙血症：多见于**原发甲状旁腺功能亢进**、多发性骨髓瘤、骨折愈合期、恶性肿瘤或肿瘤转移等疾病。
- 3) **注意：在某些情况下检测离子钙更有意义。**

2. 血磷测定

成人含磷总量约为 400-800g, 86%贮存于骨组织、牙齿, 14%贮存于全身各组织及体液。血磷通常是指测定血浆中的无机磷, 其中 HPO_4^{2-} 占 80%-85%, 其余 H_2PO_4^- , PO_4^{3-} 微量。

磷的生理作用:

- 1) 是体内许多重要化合物如核苷酸、核酸、磷蛋白、磷脂及多种辅酶如 NAD^+ 、 NADP^+ 等的重要组成成份;
- 2) 以磷酸基的形式参与体内糖、脂类、蛋白质、核酸等物质代谢及能量代谢;
- 3) 参与物质代谢的调节, 蛋白质磷酸化和脱磷酸化是酶共价修饰调节最重要、最普遍的调节方式, 以此改变酶的活性对物质代谢进行调节;
- 4) 血液中的磷酸盐是构成血液缓冲体系的重要组成成分, 参与体内酸碱平衡的调节。

磷的吸收与排泄:

1) 磷的吸收:

需要量: 正常成人约 1.0~1.5g /day

食物中存在形式: 磷酸盐、磷蛋白或磷脂的形式存在

吸收形式: 无机磷酸盐。磷较钙易于吸收, 吸收率为 70%, 当血磷下降时, 吸收率可达 90%。

吸收部位: 整个小肠被吸收, 但主要吸收部位为空肠

2) 磷的排泄:

肾排出: 尿磷排出量占总排出量的 60%~80%

粪排出: 占总排出量的 20%~40%

参考范围: 磷钼酸法和酶法: 成人 0.87-1.45mmol/L, 儿童 1.15-1.78mmol/L

临床意义: **吸收、排泄、分布等**

1) 高磷血症 (hyperphosphoremia)

肾排磷减少: 肾功能不全 (急性、慢性)、甲状旁腺功能减退

摄入磷过多: 摄取过多, 吸收亢进 (VitD 中毒)

其它: 家族性间歇性高磷血症

2) 低磷血症 (hypophosphoremia)

小肠磷吸收减少: 呕吐、VitD 摄入不足

尿排磷增加: 甲状旁腺功能亢进、抗维生素 D 性佝偻病

其他: 严重感染、烧伤等

3. 血磷、血钙浓度的关系:

$[\text{Ca}] \times [\text{P}] = 35-40$ (以 mg/dl 为单位)

$[\text{Ca}] \times [\text{P}] > 40$

钙磷以骨盐形式沉积在骨组织

$[\text{Ca}] \times [\text{P}] < 35$

妨碍骨组织钙化, 引起佝偻病或软骨病

$[\text{Ca}] \times [\text{P}] = \text{常数}$

高磷血症主要是引起低钙血症的症状

4. 镁 (magnesium) 测定

成人含镁总量约为 25g, 50% 存在于骨组织, 5% 在于体液。

镁的生理功能: 维持正常神经、肌肉功能; 骨盐的组成成分; 是多种酶的激活剂; 在细胞核内调节 DNA 的合成等。

镁的代谢:

- 1) 吸收: 主要在十二指肠、空肠和**回肠**

影响吸收的因素：甲状旁腺激素和维生素 D 促进吸收；降钙素和醛固酮减少吸收

2) 排泄：肾脏（主要）、肠道

影响排泄因素（肾）：高血钙、降钙素及醛固酮，促进排泄；甲状旁腺素可减少排泄。

消化液中含有多量的镁，如消化液大量丢失可导致低镁血症

存在形式：蛋白结合镁 30%、离子镁 55%、络合镁 15%

参考范围：0.80-1.20 mmol/L （分光光度法）

临床意义：

1) 低镁血症：

a) 丢失过多：

经肾：急性肾功能不全多尿期、高度利尿；

经消化道：慢性腹泻；

b) 摄入过少：禁食、厌食、营养不良综合症；

c) 内分泌疾病：原发甲状旁腺功能亢进、原发醛固酮增多症；

d) 其他：急性胰腺炎、慢性酒精中毒、血透等。

e) 临床表现：

神经肌肉系统：严重可导致神经过敏、震颤、肌肉痉挛

心血管的影响：心律不齐、房颤和高血压。

2) 高镁血症：

a) 排泄过少：急性肾功能不全少尿期；

b) 摄入过多：含镁药物；

c) 其他：MM 病等。

d) 临床表现：

心血管系统：心动过缓、各种传导阻滞、血压降低；

神经肌肉系统：腱反射消失、肌肉瘫痪、呼吸肌麻痹、嗜睡、甚至昏迷；

内脏平滑肌系统：功能抑制导致的暖气、呕吐、便秘及尿滞留等。

二、骨代谢调节激素检测

1. 甲状旁腺素（PTH）测定

甲状旁腺素（PTH）是由**甲状旁腺主细胞**合成及分泌的一种由 84 个氨基酸残基组成的单链多肽激素。血钙浓度与 PTH 的分泌呈负相关，PTH 主要靶器官为骨和肾，其次是小肠。

调节作用：

1) 对骨的作用：间叶细胞→抑制成骨细胞；促进破骨细胞

2) 对肾的作用：促进肾远曲小管对钙的重吸收，抑制对 HPO_4^{2-} 的重吸收

3) 对小肠的作用：PTH 激活肾中 $\alpha 1$ —羟化酶，使 25—羟维生素 D_3 转变为活性强的 1,25—二羟维生素 D_3 ，促进小肠对钙磷的吸收

4) 综上所述，**PTH 具有升高血钙、降低血磷的作用。**

参考范围：免疫化学发光法：1-10 pmol/L

临床意义：

1) 甲状旁腺功能亢进时 PTH 增高：原发和继发

2) 甲状旁腺功能减退时 PTH 降低：

2. 活性维生素 D_3 测定

维生素 D_3 本身不具生理活性，需在肝、肾经 2 次羟化转变成 1,25- $(\text{OH})_2$ 维生素 D_3 后才具有生理活性。由于其在肾脏生成后需经血液运至远处靶组织发挥作用，故可将其视为肾脏分泌的一种激素。1,25- $(\text{OH})_2$ 维生素 D_3 的靶器官为小肠、骨和肾。

调节作用：

1) 对小肠的作用：

促进对钙的吸收：

- ①促进小肠粘膜上皮细胞内钙结合蛋白的合成
- ②促进无活性的钙结合蛋白转变成有活性的钙结合蛋白
- ③加强小肠粘膜上皮细胞刷状缘上 Ca^{2+} —ATP 酶（钙泵）的活性

促进对磷的吸收：

- ①钙吸收增加可直接促进磷的吸收
- ②1,25-(OH)₂ 维生素 D₃ 也可直接促进磷的吸收

2) 对骨的作用：

- ①增强破骨细胞的活性，促进骨盐溶解
- ②由于 1,25-(OH)₂ 维生素 D₃ 能促进小肠对钙、磷的吸收，使血中钙和磷的浓度升高，促进骨的钙化。1,25-(OH)₂ 维生素 D₃ 既可促进老骨中钙的游离，又可促进新骨的钙化，通过影响骨盐溶解与钙化过程，使骨质在不断更新的同时维持了血钙平衡。

3) 对肾的作用：促进肾近曲小管对钙和磷的重吸收，减少尿钙、尿磷

来源：饮食；紫外线，照亮皮肤中的前体；

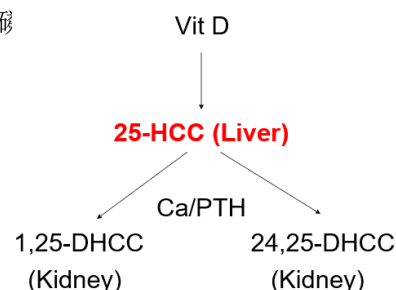
正常日常需求：400IU/天

靶器官：骨—增加钙释放；肠道—增加钙吸收

参考范围：HPLC 法：血清 1, 25-羟化维生素 D₃ 40~160pmol/L

血清 25-羟维生素 D₃ 35-150pmol/L

临床意义：维生素 D 缺乏可使儿童患佝偻病，成人患骨软化病。



3. 降钙素测定

降钙素（CT）是**甲状腺滤泡旁细胞（C 细胞）**分泌的一种单链 32 肽激素，它的分泌直接受血钙浓度控制，随着血钙浓度的升高分泌增加，两者呈正相关。CT 的靶器官是骨和肾。

调节作用：

- 1) 对骨的作用：间叶细胞→促进成骨细胞；抑制破骨细胞
- 2) 对肾的作用：抑制肾近曲小管对钙、磷的重吸收，使尿钙、尿磷排出增加。抑制 1,25-(OH)₂-D₃ 的生成，降低小肠对钙的吸收和骨钙的释放。
- 3) 综上所述，**CT 的主要作用是降低血钙、血磷。**

参考范围：免疫化学发光法：男性 0.56-13.4 pmol/L；女性 0.56-2.8 pmol/L

临床意义：

- 1) 降钙素分泌增加是诊断**甲状腺髓样癌**的重要标志物之一。亦可见于甲状腺 C 细胞良性肿瘤及一些可分泌降钙素的神经内分泌肿瘤。严重骨骼疾病和肾脏疾病时也可增高。
- 2) 甲状腺切除及重度甲状腺功能亢进可见降钙素减少。

4. **激素对钙磷代谢调节***

| | 小肠 | | 骨骼 | | 肾脏 | | 血清 | | 尿 | |
|--------------------------|--------|------|----|--------|------|------|----|---|---|---|
| | 钙的吸收 | 磷的吸收 | 成骨 | 溶骨 | 钙重吸收 | 磷重吸收 | 钙 | 磷 | 钙 | 磷 |
| 1,25-(OH)-D ₃ | ↑ ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ |
| PTH | ↑ | | ↓ | ↑ ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| CT | ↓ | | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ |

三、骨代谢标志物检测

1. 骨形成标志物测定

1) 骨碱性磷酸酶 (B-ALP) 测定

B-ALP 由成骨细胞合成, 主要水解磷酸酯, 直接反映成骨细胞的活性, 是反映骨生长障碍最特异、最敏感的指标。当成骨细胞活性增强或骨形成增加时血中浓度升高。

参考范围

临床意义:

- a) 增高见于: 儿童发育性疾病、骨质疏松症、恶性肿瘤骨转移、肾脏疾病、Paget 病。
- b) MM 其活性远低于常人。

2) 血清骨钙素测定

骨钙素 (骨 γ -羧基谷氨酸蛋白 BGP) 是反映骨代谢状态的一个特异和灵敏的生化指标, 是成骨细胞合成和分泌的, 比较稳定。通过血清骨钙素可以了解成骨细胞, 特别是新形成的成骨细胞的活动状态。骨更新率越快, 骨钙素值越高, 反之降低。

临床意义:

- a) 升高可见于骨形成增加的患者, 骨转换率升高, 包括甲状旁腺机能亢进、高转换率的骨质疏松、Paget's 病和肾功能不全、骨折等。用糖皮质激素治疗时, 血清骨钙素可迅速下降。
- b) 骨钙素水平受年龄、性别、生理节律等因素影响。儿童期较高, 青春生长期可能最高, 大大高于成人。
- c) 降低可见于甲状旁腺机能减退、甲状腺机能减退、糖尿病、孕妇等。

2. 骨吸收标志物测定

1) 血清抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRACP) 测定

其主要由破骨细胞分泌, 当破骨细胞活性增强时, 释放 TRACP 增加, 检测血 TRACP 水平可反映破骨细胞活性和骨吸收状况。

临床意义: 升高可见于原发性甲状旁腺机能亢进、肾功能不全、Paget's 病、转移性骨癌、骨软化病等。降低可见于甲状旁腺机能减退、甲状腺机能减退。

2) I型前胶原前肽测定: PINP、PICP 反应I型胶原合成情况和成骨细胞活性。

3) 骨I型胶原降解产物测定:

Pry、D-Pry、I型胶原交联 N-端肽 (NTX)、I型胶原交联 C-端肽 (CTX) 反应骨吸收标志物。

- ✓ PINP 和I型胶原交联 C-端肽 (CTX) 相对较好的标志物 (国际骨质疏松基金会)

重点:

1. 钙、磷测定的参考范围及临床意义?

2. 骨代谢相关激素检测的临床意义?

活性维生素 D₃

甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)

降钙素 (calcitonin, CT)