

# 少年儿童骨科疾病患者血清骨代谢标志物浓度探讨\*

池继敏, 邹明, 黄玉霞, 唐敏 (四川省骨科医院检验科, 成都 610041)

**摘要:**目的 探讨不同性别不同年龄少年儿童骨科疾病患者血清骨代谢标志物浓度变化, 了解骨钙素及 $\beta$ -胶原特殊序列两项指标在少年儿童期受性别及年龄的影响程度。方法 选取2013年1月~2018年6月四川省骨科医院收治的少年儿童骨科疾病住院患者1 179例, 年龄1~18岁。按性别及年龄分组, 年龄段以每一岁为一个年龄段划分, 分别测定血清骨钙素及 $\beta$ -胶原特殊序列浓度, 并比较二者在相同年龄不同性别下的浓度差异以及相同性别不同年龄下的浓度变化趋势。结果 相同年龄不同性别比较, 1~9岁和11岁时, 男女骨钙素和 $\beta$ -胶原特殊序列浓度差异无统计学意义( $t=0.032\sim 1.936$ ,  $t=0.046\sim 1.307$ , 均 $P>0.05$ ); 10岁时, 女性骨钙素浓度高于男性( $117.15\pm 44.63$  ng/ml vs  $85.12\pm 29.48$  ng/ml), 差异有统计学意义( $t=2.508$ ,  $P=0.017$ ); 12~18岁时, 男性骨钙素和 $\beta$ -胶原特殊序列浓度均明显高于女性, 差异有统计学意义( $t=3.318\sim 7.986$ ,  $t=3.317\sim 9.381$ , 均 $P<0.01$ )。另一方面, 从变化趋势上看, 血中骨钙素及 $\beta$ -胶原特殊序列浓度均随着年龄的增长前期呈上升趋势, 二者浓度男性在12~13岁时达到峰值, 女性在11岁时达到峰值, 之后均逐渐下降。结论 少年儿童骨科疾病患者血清骨钙素及 $\beta$ -胶原特殊序列浓度受年龄及性别影响较大, 随着年龄增长, 二者在血中的浓度变化趋势具有一致性, 诊断和治疗时应充分考虑年龄和性别因素。

**关键词:** 少年儿童; 骨钙素;  $\beta$ -胶原特殊序列

中图分类号: R726.8; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)02-125-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.032

## Study on Serum Bone Metabolic Markers Concentration in Children with Orthopedic Diseases

CHI Ji-min, ZOU Ming, HUANG Yu-xia, TANG Min (Department of Clinical Laboratory, Sichuan Orthopedic Hospital, Chengdu 610041, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the changes of serum bone metabolic markers in children with orthopedic diseases of different gender and ages, and understand the extent of osteocalcin and  $\beta$ -crosslaps in children affected by gender and age. **Methods** Extract sources from January 2013 to June 2018, which included 1 179 patients, age from 1~18 with orthopedic diseases admitted to Sichuan Orthopedic Hospital were selected and grouped according to gender and age. The age was divided into distinctive age groups for every one year gap. The concentrations of serum osteocalcin and  $\beta$ -crosslaps were measured respectively. The concentration difference between them was compared under the same age and different gender. At the same time, the concentration change trends of the same gender and different ages were analyzed. **Results** At 1~9 years old and 11 years old, there was no significant difference in osteocalcin and  $\beta$ -crosslaps ( $t=0.032\sim 1.936$ ,  $t=0.046\sim 1.307$ , all  $P>0.05$ ). At 10 years old, the female's osteocalcin concentration was higher than that in Male ( $117.15\pm 44.63$  ng/ml vs  $85.12\pm 29.48$  ng/ml), the difference was statistically significant ( $t=2.508$ ,  $P=0.017$ ). At 12~18 years old, the concentrations of osteocalcin and  $\beta$ -crosslaps in male were significantly higher than that in female, the difference statistically significant ( $t=3.318\sim 7.986$ ,  $t=3.317\sim 9.381$ , all  $P<0.01$ ). On the other hand, from the trend of change, the concentrations of osteocalcin and  $\beta$ -crosslaps increased with the increase of age. The concentrations of male peaked at 12~13 years old, female at 11 years old, and then both of them gradually decreased. **Conclusion** The concentrations of serum osteocalcin and  $\beta$ -crosslaps in children with orthopedic diseases was significantly affected by age and gender. With the increase of age, the trends of concentration change in blood were consistent, Therefore, age and gender should be fully considered during the diagnosis and treatment.

**Keywords:** young children; osteocalcin;  $\beta$ -crosslaps.

骨有生长和破坏, 骨的细胞也在不停地进行着细胞代谢。在骨代谢过程中有两种细胞起着重要作用, 一是合成骨基质的成骨细胞, 二是吸收骨基质的破骨细胞。骨钙素(osteocalcin)作为一种骨

形成标志物, 它是骨基质中最重要的一种特异性非胶原蛋白。在骨合成中, 成骨细胞产生骨钙素, 其一部分吸收进入骨基质, 另一部分释放进入外周血, 因此血中骨钙素浓度, 可直接反映成骨细胞活

\* 作者简介: 池继敏(1979—), 女, 本科, 学士学位, 副主任技师, 主要研究方向: 临床生化和骨代谢, E-mail: 565092843@qq.com。

性和骨形成情况。 $\beta$ -胶原特殊序列( $\beta$ -crosslaps)作为一种骨吸收标志物,是在骨吸收过程中由破骨细胞分泌或被代谢的骨组织产物,检测血中 $\beta$ -胶原特殊序列可了解骨转换的程度。近年来,骨代谢标志物检测越来越受到骨科医生重视,其广泛应用于骨质疏松及骨折风险评估以及疗效观察。一直以来,成人骨代谢标志物浓度有比较明确的研究,也给出了相对明确的参考范围,但对于少年儿童,由于不同年龄段男女生长发育的不同,骨代谢标志物浓度变化很大,在参考范围的确定上一直是个空白,给诊治带来极大困扰。本研究旨在探讨少年儿童期血中骨钙素及 $\beta$ -胶原特殊序列浓度与性别及年龄的相关性,了解其变化规律,为医生评判患者骨质状况提供参考。

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 选取我院2013年1月~2018年6月收治的部分1~18岁骨科疾病住院患者1179,其中男性720例,女性459例,采用回顾性统计分析。

1.2 试剂和仪器 试剂使用罗氏公司生产的骨钙素检测试剂盒和 $\beta$ -胶原特殊序列检测试剂盒,仪器使用罗氏Cobas e601电化学发光分析仪。

1.3 方法 所有患者均于入院次日清晨空腹抽取

静脉血于标准生化管中,以3 000 r/min离心10 min,分离上层血清,分别测定骨钙素及 $\beta$ -胶原特殊序列浓度。先按性别分组,同一性别下再按年龄分组。以每一岁为一个年龄段划分,从1~18岁共分为18组。比较相同年龄不同性别下男女骨钙素及 $\beta$ -胶原特殊序列浓度差异,同时分析二者在相同性别不同年龄下的浓度变化趋势。

1.4 统计学分析 采用SPSS17.0统计软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,样本间均数比较采用独立样本 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 骨钙素浓度比较 见表1。相同年龄不同性别比较,1~9岁,11岁时男女骨钙素浓度比较差异无统计学意义( $t=0.032 \sim 1.936$ ,均 $P > 0.05$ ),10岁时女性骨钙素浓度高于男性,差异具有统计学意义( $t=2.508$ , $P < 0.05$ ),12~18岁时男性骨钙素浓度明显高于女性,差异具有统计学意义( $t=3.318 \sim 7.986$ ,均 $P < 0.01$ )。同时,无论男女,其骨钙素浓度均随着年龄的增长前期呈上升趋势,男性在12~13岁时达到峰值,女性在11岁时达到峰值,之后均逐渐下降。见图1。

表1 相同年龄男女骨钙素浓度比较(ng/ml)

| 年龄(岁) | 男( $n=720$ ) |                    | 女( $n=459$ ) |                    | $t$   | $P$   |
|-------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|-------|-------|
|       | $n$          | $\bar{x} \pm s$    | $n$          | $\bar{x} \pm s$    |       |       |
| 1     | 11           | 72.58 $\pm$ 22.35  | 9            | 72.88 $\pm$ 18.62  | 0.032 | 0.975 |
| 2     | 12           | 74.34 $\pm$ 20.07  | 10           | 78.24 $\pm$ 29.64  | 0.366 | 0.718 |
| 3     | 13           | 74.55 $\pm$ 19.54  | 12           | 78.11 $\pm$ 15.43  | 0.502 | 0.620 |
| 4     | 11           | 78.83 $\pm$ 23.42  | 13           | 86.17 $\pm$ 25.40  | 0.731 | 0.473 |
| 5     | 19           | 80.86 $\pm$ 18.49  | 13           | 85.95 $\pm$ 14.47  | 0.832 | 0.412 |
| 6     | 16           | 78.32 $\pm$ 20.36  | 14           | 80.14 $\pm$ 16.63  | 0.266 | 0.792 |
| 7     | 19           | 80.13 $\pm$ 14.63  | 13           | 89.86 $\pm$ 12.89  | 1.936 | 0.062 |
| 8     | 20           | 76.00 $\pm$ 28.13  | 14           | 91.20 $\pm$ 28.99  | 1.532 | 0.135 |
| 9     | 21           | 86.34 $\pm$ 17.51  | 13           | 96.79 $\pm$ 27.03  | 1.372 | 0.180 |
| 10    | 17           | 85.12 $\pm$ 29.48  | 19           | 117.15 $\pm$ 44.63 | 2.508 | 0.017 |
| 11    | 17           | 114.74 $\pm$ 43.22 | 20           | 135.13 $\pm$ 39.42 | 1.500 | 0.143 |
| 12    | 33           | 144.77 $\pm$ 64.60 | 28           | 96.07 $\pm$ 46.71  | 3.318 | 0.002 |
| 13    | 42           | 138.07 $\pm$ 58.51 | 31           | 71.47 $\pm$ 31.55  | 5.744 | 0.000 |
| 14    | 60           | 104.30 $\pm$ 44.49 | 38           | 49.59 $\pm$ 20.01  | 7.127 | 0.000 |
| 15    | 123          | 85.63 $\pm$ 43.42  | 74           | 43.44 $\pm$ 17.08  | 7.986 | 0.000 |
| 16    | 140          | 73.60 $\pm$ 38.36  | 65           | 41.67 $\pm$ 17.26  | 6.410 | 0.000 |
| 17    | 74           | 52.59 $\pm$ 26.84  | 33           | 32.10 $\pm$ 10.65  | 4.229 | 0.000 |
| 18    | 72           | 40.84 $\pm$ 17.49  | 40           | 31.04 $\pm$ 8.66   | 3.320 | 0.000 |

2.2  $\beta$ -胶原特殊序列浓度比较 见表2。相同年龄不同性别比较,1~11岁时男女 $\beta$ -胶原特殊序列浓度比较差异无统计学意义( $t=0.046 \sim 1.307$ ,均

$P > 0.05$ ),12~18岁时男性 $\beta$ -胶原特殊序列浓度明显高于女性,差异具有统计学意义( $t=3.317 \sim 9.381$ ,均 $P < 0.01$ )。

同时,无论男女,其 $\beta$ -胶原特殊序列浓度均随着年龄的增长前期呈上升趋势,男性在12~13岁时达到峰值,女性在11岁时达到峰值,之后均逐渐下降。见图2。

综合图1,图2的结果可以看出,在整个少年儿童期,骨钙素及 $\beta$ -胶原特殊序列浓度随着年龄的增长,二者在血中的变化趋势基本相同,具有一致性。

表2 相同年龄男女 $\beta$ -胶原特殊序列浓度比较(ng/ml)

| 年龄(岁) | 男(n=720) |                 | 女(n=459) |                 | t     | P     |
|-------|----------|-----------------|----------|-----------------|-------|-------|
|       | n        | $\bar{x} \pm s$ | n        | $\bar{x} \pm s$ |       |       |
| 1     | 11       | 1.56 $\pm$ 0.57 | 9        | 1.65 $\pm$ 0.32 | 0.418 | 0.681 |
| 2     | 12       | 1.60 $\pm$ 0.33 | 10       | 1.66 $\pm$ 0.24 | 0.492 | 0.628 |
| 3     | 13       | 1.71 $\pm$ 0.36 | 12       | 1.69 $\pm$ 0.25 | 0.134 | 0.895 |
| 4     | 11       | 1.86 $\pm$ 0.39 | 13       | 1.76 $\pm$ 0.48 | 0.517 | 0.611 |
| 5     | 19       | 1.90 $\pm$ 0.48 | 13       | 1.81 $\pm$ 0.33 | 0.596 | 0.556 |
| 6     | 16       | 1.85 $\pm$ 0.35 | 14       | 1.89 $\pm$ 0.46 | 0.288 | 0.775 |
| 7     | 19       | 1.96 $\pm$ 0.37 | 13       | 1.97 $\pm$ 0.39 | 0.256 | 0.800 |
| 8     | 20       | 1.97 $\pm$ 0.47 | 14       | 1.86 $\pm$ 0.38 | 0.736 | 0.467 |
| 9     | 21       | 2.07 $\pm$ 0.51 | 13       | 2.06 $\pm$ 0.39 | 0.046 | 0.964 |
| 10    | 17       | 2.03 $\pm$ 0.61 | 19       | 2.27 $\pm$ 0.96 | 0.880 | 0.385 |
| 11    | 17       | 2.29 $\pm$ 0.70 | 20       | 2.57 $\pm$ 0.60 | 1.307 | 0.200 |
| 12    | 33       | 2.73 $\pm$ 0.89 | 28       | 2.04 $\pm$ 0.72 | 3.317 | 0.002 |
| 13    | 42       | 2.73 $\pm$ 0.88 | 31       | 1.69 $\pm$ 0.56 | 5.780 | 0.000 |
| 14    | 60       | 2.45 $\pm$ 0.77 | 38       | 1.38 $\pm$ 0.55 | 7.392 | 0.000 |
| 15    | 123      | 2.09 $\pm$ 0.74 | 74       | 1.20 $\pm$ 0.43 | 9.381 | 0.000 |
| 16    | 140      | 1.92 $\pm$ 0.72 | 65       | 1.19 $\pm$ 0.43 | 7.503 | 0.000 |
| 17    | 74       | 1.58 $\pm$ 0.63 | 33       | 0.97 $\pm$ 0.27 | 5.341 | 0.000 |
| 18    | 72       | 1.42 $\pm$ 0.45 | 40       | 0.88 $\pm$ 0.29 | 6.853 | 0.000 |

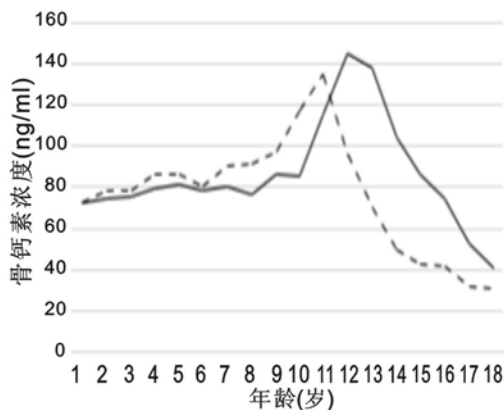


图1 骨钙素浓度随年龄增长的变化趋势

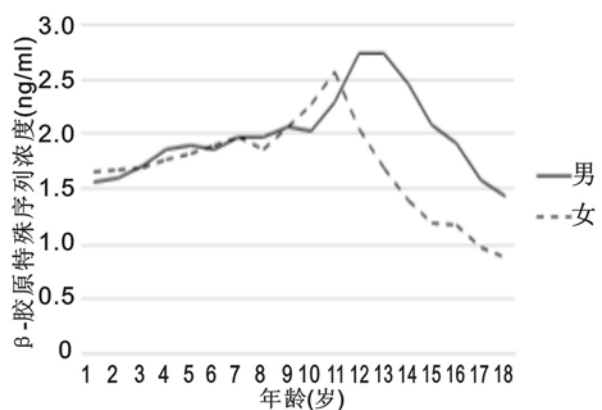


图2  $\beta$ -胶原特殊序列浓度随年龄增长的变化趋势

3 讨论 血清中骨钙素的含量与各种骨代谢紊乱中的骨转换率有关,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。骨钙素又称为骨谷氨酰基骨蛋白(BGP),是维生素K依赖性钙结合蛋白,为构成骨基质非胶原蛋白的主要成分,可被水解成三个片段,即N末端、中段和C末端。本实验所用试剂盒可检测血清/血浆中稳定的N端中段骨钙素片段和尚未被分解的完整的骨钙素。近年来,骨钙素在关节软骨损伤及骨质疏松中的运用有较多研究。陈旭等<sup>[1]</sup>通过研究发现测定膝关节液和血清中的骨钙素等指标含量,

可作为诊断膝关节软骨损伤的辅助方法之一。不少学者也明确指出骨钙素与骨质疏松相关<sup>[2-5]</sup>。

除骨钙素外, $\beta$ -胶原特殊序列也被证实与骨质疏松症的发生密切相关<sup>[6-7]</sup>,因而此两项指标也越来越受到大家的关注。骨基质的有机成分中,I型胶原蛋白占骨有机基质的80%~90%<sup>[8]</sup>,在正常的骨代谢过程中,骨基质进行着有序的合成与分解,在生理性或病理性骨吸收增强时,I型胶原的降解增高,相应的分解片段也升高。C端肽是重要的I型胶原分解片段,即I型胶原蛋白C末端交联肽(type 1 collagen protein C-terminal

crosslinking peptide, CTX)。在骨成熟过程中, C端肽的 $\alpha$ -天冬氨酸转变成 $\beta$ 型( $\beta$ -CTX)。本实验所用 $\beta$ -胶原特殊序列检测试剂盒可检测交联的I型胶原同分异构体片段及含有 $\beta$ -8AA八肽双体的所有I型胶原分解片段( $\beta$ -CTX)。早在上世纪九十年代, 国外就有报道用血清I型胶原C端肽水平评估骨质疏松或其他骨骼疾病抗骨吸收治疗的有效性<sup>[9]</sup>, 但国内对骨代谢标志物的研究起步相对较晚。基于骨代谢标志物在骨科疾病中的重要性, 其在患者体内的浓度变化及影响因素也受到越来越多的关注。

目前少年儿童骨代谢标志物的临床应用相对较少。由于少年儿童不同性别、不同年龄段的生长发育差异, 至今未能制定出明确的参考范围, 这也给临床诊治带来困难。一致的研究结论显示, 正常情况下, 少年儿童骨钙素水平高于成人, 青春期尤为显著<sup>[10]</sup>。与成人比较, 少年儿童骨代谢更加迅速, 生长速度更快, 生理及病理状态下均可引起骨代谢标志物水平的显著变化<sup>[11]</sup>。田广等<sup>[12]</sup>对3~6岁健康儿童血浆 $\beta$ -胶原特殊序列和N端中段骨钙素的研究结论显示, 二者浓度水平在3~6岁无年龄、性别差异, 总体平均水平分别为 $1.28 \pm 0.31$  ng/ml,  $64.44 \pm 15.47$  ng/ml。我们的研究结论也显示, 在此年龄段的儿童骨科疾病患者其骨钙素和 $\beta$ -胶原特殊序列浓度水平无年龄、性别差异, 但该水平低于我们的研究结果, 这应与我们所选病例为骨科疾病患者的病理状态有关。国外针对白人的研究资料显示, 不同性别0~19岁少年儿童的血液I型胶原蛋白C末端交联肽参考值, 新生儿达最高值, 1岁后明显减少; I型胶原蛋白C末端交联肽的第二个高峰时期在女孩11~13岁, 男孩14~17岁<sup>[13]</sup>。我们的研究缺乏新生儿数据, 且1岁以内病例数很少, 故无法显示1岁以内的峰值状态。我们的结论显示, 青春期骨钙素和 $\beta$ -I型胶原蛋白C末端交联肽浓度女性在11岁时达到高峰, 男性在12~13岁时达到高峰。与国外的研究相比, 峰值均稍有提前, 分析可能与近年来儿童普遍生长发育提前相关, 同时还可能有人种的差异。有研究显示, 不同地区人群少年儿童骨钙素峰值出现时间也有不同。王平等<sup>[14]</sup>通过对藏族人的研究指出拉萨男性血清骨钙素在13~14岁出现高峰; 女性12岁时值最高。而那曲地区青少年骨钙素水平低于拉萨地区, 且高峰期提前。我们的研究只针对四川地区, 更多的是成都地区, 且所选病例均为少年儿童骨科疾病患者, 理论上其血中骨代谢标志物浓度水平应有异于正常少年儿童, 且仅反映当地少年儿童的水平状况。另一方面, 有关骨代谢标志物性别差

异的研究, 有学者指出, 在中老年人群中, 女性骨钙素水平明显高于男性<sup>[15]</sup>, 但在少年儿童中的性别差异, 目前还未见明确报道。我们的研究显示, 在相同年龄段, 10岁时女性骨钙素浓度明显高于男性( $P < 0.05$ ), 这应该与女性生长发育较男性早有关。待到12~18岁, 男性骨钙素及 $\beta$ -胶原特殊序列浓度均明显高于女性(均 $P < 0.01$ ), 说明此阶段女性的生长发育明显缓于男性, 这应该也是男性身高普遍高于女性的原因之一。

为了比较骨科疾病患者中少年儿童与成人之间骨代谢标志物的浓度差异, 我们同时对我院收治的成年骨科疾病患者( $\geq 19$ 岁)骨代谢标志物水平进行统计。我们分别统计了1 080例成年男性和1 172例成年女性, 结果显示, 血中骨钙素浓度成年男性为 $18.53 \pm 8.70$  ng/ml, 成年女性为 $18.75 \pm 8.10$  ng/ml, 二者差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 血中 $\beta$ -胶原特殊序列浓度成年男性为 $0.59 \pm 0.30$  ng/ml, 成年女性为 $0.58 \pm 0.29$  ng/ml, 二者同样差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不难看出, 少年儿童期, 无论在哪一年龄段, 其骨代谢标志物水平均远高于成人, 这也是临床医生尤其值得注意的地方。基于以上多方影响, 在用骨代谢标志物对少年儿童骨科疾病患者进行诊断和治疗评估时, 一定要充分考虑年龄和性别因素以及生长发育快慢因素, 做出综合分析评估。

#### 参考文献:

- [1] 陈旭, 余进伟, 赵运亮, 等. 膝关节液和血清中骨钙素、基质金属蛋白酶1及胰岛素样生长因子I含量与软骨损伤关系的初步研究[J]. 中医正骨, 2016, 28(2): 20-22.  
CHEN Xu, YU Jinwei, ZHAO Yunliang, et al. A pilot study on the relationship between knee cartilage injury and contents of bone gla protein, matrix metalloproteinase 1 and insulin-like growth factor I in knee synovial fluid and serum[J]. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2016, 28(2): 20-22.
- [2] 李振. 老年女性骨质疏松患者血清中白细胞介素-6、-8、骨钙素和雌二醇的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(13): 3273-3275.  
LI Zhen. Expression and significance of elderly women with osteoporosis in patients with serum interleukin-6, -8, osteocalcin and estradiol [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, 36(13): 3273-3275.
- [3] 李永念, 姚加平. 老年女性骨质疏松症患者血清BGP, CT, E2, Ca和P检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(3): 267-269.  
LI Yongnian, YAO Jiaping. Clinical significance of measurement the changes on serum BGP, CT, E2, Ca and P levels in patients with elderly women osteoporosis[J]. Journal of Radioimmunity, 2013, 26(3): 267-269.

- [4] 陈文军. 老年骨质疏松性骨折患者血清 BGP, BALP, TRACP-5b 表达的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1870-1872.  
CHEN Wenjun. The value of serum osteocalcin, B-ALP and TRACP-5b expression in elderly patients with osteoporotic fracture[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2018, 39(15): 1870-1872.
- [5] 杨先甲, 胡建斌, 汪亚玲. 老年糖尿病骨质疏松性骨折患者血清生化指标的检测研究[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(15): 1431-1434.  
YANG Xianjia, HU Jianbin, WANG Yaling. Detection of serum biochemical indexes in elderly patients with type 2 diabetes mellitus with osteoporotic fracture[J]. Journal of Hainan Medical University, 2018, 24(15): 1431-1434.
- [6] 闫玉珠, 赵和平, 王冀邯, 等. 骨质疏松患者抗苗勒管激素与骨标志物和雌激素的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 78-82.  
YAN Yuzhu, ZHAO Heping, WANG Jihan, et al. AMH in osteoporosis: Correlation with bone biochemical markers and estrogen[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5): 78-82.
- [7] 杨媛慧, 杜静, 陈卫东. 骨质疏松症患者骨代谢生化指标检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(3): 27-29.  
YANG Yuanhui, DU Jing, CHEN Weidong. Clinical biochemical markers of bone metabolism in patients with osteoporosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(3): 27-29.
- [8] 冯建军, 邹浩, 朱海燕, 等. 槲皮素对去卵巢大鼠血清骨钙素和股骨 I 型胶原蛋白水平的影响[J]. 中医正骨, 2016, 28(7): 10-13.  
FENG Jianjun, ZOU Hao, ZHU Haiyan, et al. Effect of quercetin on serum osteocalcin levels and femur type I collagen protein levels in the ovariectomized rats[J]. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2016, 28(7): 10-13.
- [9] ROSENQUIST C, FLEDELIUS C, CHRISTGAU S, et al. Serum crossLaps one step ELISA first application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen[J]. Clin Chem, 1998, 44(11): 2281-2289.
- [10] 黄江渝, 胡汶竹. 血清骨钙素水平检测的临床应用现状[J]. 现代预防医学, 2007, 34(9): 1674-1675.  
HUANG Jiangyu, HU Wenzhu. Clinical application of serum osteocalcin level[J]. Modern Preventive Medicine, 2007, 34(9): 1674-1675.
- [11] 吴慧平, 金献江, 罗越, 等. 血清基质金属蛋白酶 2 与骨代谢标志物水平对女童特发性中枢性性早熟的诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(11): 1264-1269.  
WU Huiping, JIN Xianjiang, LUO Yue, et al. Diagnosis value of the MMP-2 and bone metabolism markers in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. Chinese General Practice, 2015, 18(11): 1264-1269.
- [12] 田广, 陈雪萍, 康朝胜. 3~6 岁儿童血浆  $\beta$ -胶原特殊序列和 N 端中段骨钙素变化规律探讨[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 25-28, 43.  
TIAN Guang, CHEN Xueping, KANG Chaosheng. The role of plasma beta-crosslaps and N-mid fragment of osteocalcin in healthy 3-6-year-old children[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21(1): 25-28, 43.
- [13] YANG Liju, GREY V. Pediatric reference intervals for bone markers[J]. Clin Biochem, 2006, 39(6): 561-568.
- [14] 王平, 王红梅, 温友峰, 等. 藏族青少年骨碱性磷酸酶与骨钙素水平分析[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(2): 136-137.  
WANG Ping, WANG Hongmei, WEN Youfeng, et al. Study on serum BAP and OC of tibetan adolescents[J]. Chinese Journal of Public Health, 2007, 23(2): 136-137.
- [15] 谢而付, 张巧娣, 蒋理, 等. 血清骨钙素与骨密度检测在中老年健康体检者中的应用及相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(6): 41-43.  
XIE Erfu, ZHANG Qiaodi, JIANG Li, et al. Application of bone gamma-carboxyglutamic-acid-containing protein (BGP) in middle-aged and elder people's health care[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(6): 41-43.