

青岛地区成年人I型胶原交联氨基端肽(NTx)生物参考区间的建立

崔佳丽¹, 王 环², 陈小雪³, 董一娇³, 夏 青³, 王 清^{2*}

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院检验科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院健康管理中心, 山东 青岛

收稿日期: 2025年11月12日; 录用日期: 2025年12月6日; 发布日期: 2025年12月16日

摘 要

目的: 调查青岛地区健康成年人的I型胶原交联氨基端肽(NTx)水平状况, 建立本地区实验室的健康人群NTx的年龄和性别相关参考区间。方法: 本研究为单中心临床研究, 采用回顾性研究方法, 收集在青岛大学附属医院检验科进行体检的18~80岁的健康体检的志愿者为参考人群, 根据CLSI C28-A3及WS/T402-2024《临床实验室定量检验项目参考区间的制定》标准制定纳排标准, 按性别和绝经前后分为男性、绝经前女性和绝经后女性组, 以10岁为一个年龄段分为18~30岁组、31~40岁组、41~50岁组、51~60岁组, ≥60岁组。通过全自动生化免疫分析仪检测青岛地区成年人群尿液中NTx含量, 以非参数方法计算出参考区间。结果: 本研究共纳入957例健康体检的志愿者, 其中男性440名, 女性517名(绝经前女性334名, 绝经后女性183名)。通过比较不同性别间的Cr、NTx/Cr, 得出男女间Cr及NTx/Cr存在差异, 按性别不同制定参考区间, 男性Cr参考区间为12.13~29.12 mmol/L, NTx/Cr参考区间为13.16~53.31 nM BCE/mM肌酐; 女性Cr参考区间为2.02~22.55 mmol/L, NTx/Cr参考区间为12.18~58.25 nM BCE/mM肌酐。按是否绝经分为绝经前女性与绝经后女性, 与男性组比较三组间均存在差异, 绝经前女性NTx/Cr参考区间为10.83~49.61 nM BCE/mM肌酐, 绝经后女性NTx/Cr参考区间为19.61~86.17 nM BCE/mM肌酐。按照年龄建立分组, 男性分为18~50岁和>50岁两组, 参考区间分别为13.54~53.35 nM BCE/mM肌酐、12.77~53.86 nM BCE/mM肌酐; 女性分为18~50岁和>50岁两组, 参考区间分别为10.74~50.21 nM BCE/mM肌酐、15.67~86.16 nM BCE/mM肌酐。总体上, 随着年龄增长, 参考个体肌酐水平逐渐下降, NTx/Cr水平逐渐升高。而男性的肌酐水平较女性高, 在女性绝经前, NTx与男性差异并不大, 绝经后女性NTx明显升高。与试剂盒提供参考区间相比, 本研究男性患者参考区间范围小, 未绝经女性参考区间更广, 而绝经后女性参考区间范围小于试剂盒提供区间。结论: (1) 青岛地区健康成年人Cr、U-NTx/Cr的参考区间在不同性别、不同年龄段人群中存在差异, 应当建立不同性别、年龄段Cr及NTx/Cr的参考区间。(2) 青岛地区健康成年人NTx/Cr参考区间与试剂盒提供区间存在差异, 应建立本地区人群的NTx/Cr参考区间。

关键词

骨质疏松症, 尿NTx, 生物参考区间, 年龄, 性别

*通讯作者。

Establishment of Biological Reference Intervals for Type I Collagen Cross-Linked N-Telopeptide (NTx) in Adults in the Qingdao Region

Jiali Cui¹, Huan Wang², Xiaoxue Chen³, Yijiao Dong³, Qing Xia³, Qing Wang^{2*}

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³The Health Management Center of The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: November 12, 2025; accepted: December 6, 2025; published: December 16, 2025

Abstract

Objective: To investigate the levels of type I collagen cross-linked N-telopeptide (NTx) in healthy adults in the Qingdao area and to establish age- and sex-specific reference intervals for NTx in the healthy population of the local area for the laboratory. **Methods:** This single-center clinical study adopted a retrospective research approach. Healthy volunteers aged 18~80 years who underwent physical examinations in the Clinical Laboratory of the Affiliated Hospital of Qingdao University were selected as the reference population. Inclusion and exclusion criteria were formulated according to the CLSI C28-A3 guidelines and WS/T402-2024 "Establishment of Reference Intervals for Quantitative Laboratory Tests." Participants were divided by sex and menopausal status into male, premenopausal female, and postmenopausal female groups. They were further stratified into age groups by decade: 18~30, 31~40, 41~50, 51~60, and ≥60 years. Urinary NTx levels in the adult population of Qingdao were measured using a fully automated biochemical immunoanalyzer, and reference intervals were calculated using non-parametric methods. **Results:** This study included 957 healthy volunteers, comprising 440 males and 517 females (334 premenopausal, 183 postmenopausal). Comparison of Cr and NTx/Cr between different sexes revealed differences. Therefore, sex-specific reference intervals were established. The reference interval for male Cr was 12.13~29.12 mmol/L, and for NTx/Cr was 13.16~53.31 nM BCE/mM creatinine. The reference interval for female Cr was 2.02~22.55 mmol/L, and for NTx/Cr was 12.18~58.25 nM BCE/mM creatinine. When grouped by menopausal status (premenopausal females, postmenopausal females, and males), differences were found among all three groups. The NTx/Cr reference interval for premenopausal females was 10.83~49.61 nM BCE/mM creatinine, and for postmenopausal females was 19.61~86.17 nM BCE/mM creatinine. Age-specific grouping was also performed. Males were divided into 18~50 years and >50 years groups, with reference intervals of 13.54~53.35 nM BCE/mM creatinine and 12.77~53.86 nM BCE/mM creatinine, respectively. Females were divided into 18~50 years and >50 years groups, with reference intervals of 10.74~50.21 nM BCE/mM creatinine and 15.67~86.16 nM BCE/mM creatinine, respectively. Overall, with increasing age, creatinine levels in reference individuals gradually decreased, while NTx/Cr levels gradually increased. Male creatinine levels were higher than those in females. NTx levels in premenopausal females were not significantly different from those in males, but NTx levels increased markedly in postmenopausal females. Compared to the reference intervals provided by the kit, the reference interval for males in this study was narrower, the interval for premenopausal females was wider, and the interval for postmenopausal females was narrower than the kit-provided intervals. **Conclusion:** (1) The reference intervals for Cr and U-NTx/Cr in healthy adults in the Qingdao area differ by sex and age group. Therefore, specific reference intervals for Cr and NTx/Cr should be established for different sexes and age groups. (2) The reference intervals for NTx/Cr in

healthy adults in the Qingdao area differ from those provided by the kit. It is necessary to establish local population-specific reference intervals for NTx/Cr.

Keywords

Osteoporosis, Urinary Type I Collagen Cross-Linked N-Telopeptide, Reference Intervals, Age, Sex

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

NTx 作为I型胶原纤维的分子间交联物质, 具有独特的氨基酸序列及交联 $\alpha 2$ 氮端肽的定位, 是破骨细胞降解骨I型胶原的部分直接产物, 可反映破骨细胞的活性, 且其不会被进一步降解, 代表了骨胶原的最终降解产物[1], 是最具敏感性、特异性的骨吸收标志物之一[2]。NTx 经过骨骼释放入血液, 随后由肾脏排入尿液, 尿液中的 NTx 只来源于成熟的I型胶原, 其代谢不受含胶原饮食的影响。NTx 升高表示骨质流失, 骨质疏松患者可检测到的 NTx 含量升高; 恶性肿瘤骨转移过程中, 尿液中检测到的 NTx 也逐渐升高。因尿液的稀释程度不同, 还需同时测定尿肌酐(Cr)水平进行矫正。结果以 NTx/Cr (nmol BCE/mmol)呈现, 避免了因其他因素导致的结果误差[3] [4]。

相关研究表明, 不同的年龄、性别、激素水平、昼夜节律、运动、季节变化、地理环境、营养状态等多种因素都可对骨转化标志物的测量结果造成影响, 导致骨转换标志物结果的参考区间或在不同的人群、地域有所差异, 因此建立地区独立的骨转化标志物参考值具有重要意义[5]。综上, 本研究旨在通过检测青岛地区健康人群中 I 型胶原交联末端肽(NTx)的水平, 建立不同年龄段和不同性别人群中 NTx 的参考区间。

2. 对象与方法

2.1. 对象

采用回顾性的研究方法, 回顾性收集 2024 年 8 月~2024 年 12 月期间在青岛大学附属医院检验科进行体检的 18~80 岁健康体检志愿者的剩余尿液样本及体检信息。按性别和绝经前后分为男性、绝经前女性和绝经后女性组, 且按照年龄以 10 岁为一个年龄段分为 18~30 岁组、31~40 岁组、41~50 岁组、51~60 岁组、 ≥ 60 岁组。本研究已获得青岛大学附属医院伦理委员会批准。

2.2. 方法

2.2.1. 检测方法

NTx 的检测与肌酐的检测

- 1) 使用 VITROS 5600/VITROS 7600 全自动免疫分析仪及其原装配套试剂。
- 2) 体检健康者的中段尿液 5 ml, 统一-80℃冰箱冷冻保存, 尿液上机检测等符合试剂说明书要求。
- 3) 按要求使用校准品及质控品, 保证设备检测结果准确、可靠。

2.2.2. 质量控制

所有参与本临床试验过程的人员必须经过统一培训, 统一记录方式与判断标准。所有观察结果和发

现都应加以核实，以保证数据的可靠性，确保临床试验中各项结论来源于原始数据。记录质控结果，检测值在靶值范围内，则当次测试结果可信有效。

2.3. 统计学处理

数据处理

应用 Dixon 法，通过 1/3 规则进行判断，即将疑似离群点和其相邻点的差值 D 和数据全距 R 相除，求 D/R 比值，若 $D/R \geq 1/3$ 则疑似离群点为离群值，应予以删除；若有两个或两个以上疑似离群点，则只判断较小的疑似离群点，满足上述条件则全部删除。

应用 Kolmogorov-Smirnov 检测数据的正态性；不同性别间 Cr、NTx/Cr 差异采用 Mann-Whitney U 检验，不同年龄段差异采用 Kruskal-Wallis H 检验分析，如存在差异，则进一步采用 Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA 检验两两比较。Cr 与 NTx/Cr 与年龄间相关性采用 Spearman 相关性分析。

应用非参数法建立参考区间，参考区间由 P2.5~P97.5 所在区间确定，并计算出相应上限值与下限值的 90% 置信区间。统计应用 SPSS26.0 软件进行， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

根据纳入排除标准，本研究筛选出 957 参考个体。其中男性 440 名，女性 517 名，见表 1。除男性组参考个体钙水平及绝经期妇女的 BMI、钙符合正态分布，余一般资料均为非正态分布，具体见表 2。

Table 1. Reference population by gender and age group

表 1. 不同性别各年龄段参考总体数量

个体类型	18~30	31~40	41~50	51~60	>60
男性	49	75	92	111	113
女性	95	119	105	131	67
未绝经女性	95	119	97	23	0
绝经后女性	0	0	8	108	67
总例数	144	194	197	242	180

Table 2. General characteristics of the study participants

表 2. 参考个体的一般资料

基本特征	男	女	绝经前女性	绝经后女性
例数	440	517	334	183
年龄中位数	51 (± 23)	43 (± 20)	37 (± 12.75)	58 (± 7.5)
年龄范围	18~77	19~81	19~55	46~81
BMI	25.34 (± 3.39)	22.60 (± 3.72)	21.85 (± 3.44)	23.50 (± 2.48)
钙	2.38 (± 0.08)	2.37 (± 0.11)	2.36 (± 0.09)	2.40 (± 0.08)

3.1. 健康成年人不同性别 Cr、NTx 及 NTx/Cr 比较

检测结果中的 Cr、U-NTx 及 NTx/Cr 采用双侧参考区间指定参考的上限及下限值，计算出不同性别个体的 Cr、U-NTx 及 NTx/Cr 含量的 P2.5、P25、P50、P75、P97.5，详见表 3。

Table 3. Distribution of Cr, U-NTx, and NTx/Cr by gender
表 3. 不同性别 Cr、U-NTx 及 NTx/Cr 分布

项目	单位	性别	均值 $\pm$ 标准差	P2.5	P25	P50	P75	P97.5
Cr	mM 肌酐	男	12.90 $\pm$ 0.3	8.06	3.68	12.13	16.56	29.12
		女	2.02 $\pm$ 0.24	2.02	5.14	8.19	12.80	22.55
		总	11.04 $\pm$ 0.12	2.74	6.30	9.69	14.95	25.25
U-NTx	nM BCE	男	367.78 $\pm$ 12.96	65.03	179.00	306.00	470.00	1074.83
		女	287.40 $\pm$ 9.86	36.90	130.50	230.00	383.50	827.25
		总	324.68 $\pm$ 8.09	46.93	155.00	262.00	423.00	934.53
NTx/Cr	nM BCE/mM 肌酐	男	27.21 $\pm$ 0.49	13.16	20.15	25.26	31.86	53.31
		女	29.96 $\pm$ 0.61	11.33	20.91	28.11	35.38	67.33
		总	28.72 $\pm$ 0.4	12.18	20.61	26.60	34.11	58.25

3.2. 不同性别参考区间的建立

结合上述不同性别个体的 Cr、U-NTx 及 NTx/Cr 均存在差异。其中男性 Cr 中位水平为 12.13 (3.68, 16.56), 女性 Cr 中位水平为 8.19 (5.14, 12.80), 男性 U-NTx 中位水平为 306.00 (179.00, 470.00), 女性 U-NTx 中位水平为 230.00 (130.50, 383.50), 男性 NTx/Cr 中位水平为 25.26 (20.15, 31.86), 女性 NTx/Cr 中位水平为 28.11 (20.91, 35.38), 用非参数检验法计算出 P2.5 及 P97.5 确立参考区间的上限值与下限值, 依据性别不同建立特异性参考区间:

Cr: 男性: 8.06~29.12 mmol/L, 女性: 2.02~22.55 mmol/L;

NTx/Cr: 男性: 13.16~53.31, 女性: 12.18~58.25。

3.3. 年龄与 Cr、NTx/Cr 的相关性及参考区间建立

本研究按年龄水平将参考个体分为 A 组 18~30 岁、B 组 31~40 岁、C 组 41~50 岁、D 组 51~60 岁和 E 组 > 60 岁 5 组, 应用 Spearman 等级相关性分析, Cr 水平($r_s = -0.171$, $P < 0.05$)、NTx/Cr ($r_s = 0.068$, $P < 0.05$), 这表明在我们的研究中, 随着年龄增长, 参考个体肌酐水平逐渐下降, NTx/Cr 水平逐渐升高。应用 Kruskal-Wallis H 检验方法比较各年龄组间 Cr 及 NTx/Cr 水平的差异, 如存在组间差异, 进行 Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA 检验比较两两间差异。

在男性参考个体中, 肌酐的各年龄组分布存在不同, 差异具有统计学意义($H = 16.837$, $P < 0.05$)。进行两两比较得到 E 组与 B、C 两组存在差异, 其余各组间无统计学差异。男性参考个体按 18~50 岁和>50 岁两组建立参考区间。

女性参考个体中, 肌酐在各年龄段分布不同, 差异存在统计学意义($H = 39.966$, $P < 0.05$), 各组间进行两两比较, A、B、C 三组间及 D、E 两组间无统计学差异, 而 A、B、C 三组与 E 组均存在差异, D 组与 A、C 两组存在差异($P < 0.05$)。综上, 女性按 18~50 岁和>50 岁两组建立参考区间。

男性 NTx/Cr 在各年龄组分布存在差异($H = 24.762$, $P < 0.05$), 两两比较得 A、B、C 三组间及 D、E 两组间差异无统计学意义, 而 D、E 两组与 A、B 两组间存在差异($P < 0.05$)。综上, 男性按 18~50 岁和>50 岁两组建立参考区间。

女性 NTx/Cr 在各年龄组分布存在差异($H = 144.072$, $P < 0.05$), 通过两两比较仅 B、C 两组间与 D、E 两组间未见明显差异。故按 18~50 岁和>50 岁两组建立参考区间(详见表 4~6)。

Table 4. Distribution of Cr levels by age group
表 4. 各年龄段 Cr 水平分布

年龄	性别	例数	P2.5	P25	P50	P75	P97.5
18~30	男	49	2.54	8.07	13.33	18.99	35.62
	女	95	1.95	6.14	12.03	17.43	24.93
31~40	男	75	3.01	8.62	14.09	17.5	29.54
	女	119	1.61	5.36	9.19	14.04	24.01
41~50	男	92	4.98	8.73	13.64	17.012	30.56
	女	105	2.28	5.6	9.41	12.95	23
51~60	男	111	3.91	8.22	11.57	15.48	26.75
	女	131	2.81	4.96	6.88	9.75	21.4
>61	男	113	3.37	6.87	9.69	14.64	23.94
	女	67	1.04	4.37	6.18	8.92	18.41

Table 5. Distribution of NTx/Cr levels by age group
表 5. 各年龄段 NTx/Cr 水平分布

年龄	性别	例数	P2.5	P25	P50	P75	P97.5
18~30	男	49	11.31	2.55	29.55	36.72	74.64
	女	95	12.06	23.76	29.18	36.04	63.56
31~40	男	75	15.55	22.3	28.51	33.79	53.7
	女	119	10.74	16.18	21.92	28.2	45.56
41~50	男	92	13.63	21.38	26.23	30.68	45.31
	女	105	9.87	17.1	21.69	27.98	51.02
51~60	男	111	12.66	18.4	22.65	30.02	56.3
	女	131	15.02	26.98	32.26	42.46	86.93
>61	男	113	12.01	19.34	22.55	29.28	54.34
	女	67	16.07	31.06	35.48	45.19	90.19

Table 6. Reference intervals and 90% confidence intervals for Cr and NTx/Cr in males and females across age groups
表 6. 各年龄组男性与女性 Cr 和 NTx/Cr RIs 及参考限的 90% CI

项目	性别	年龄	人数	RI (90% CI)		
				M (P25, P75)	P2.5	P97.5
肌酐	男	18~50	216	13.70 (8.62, 17.32)	3.7	32.67
	女		319	9.54 (5.58, 14.73)	1.95	23.74
	男	>50	224	10.31 (7.37, 15.22)	3.63	25.08
	女		198	6.64 (4.65, 9.51)	2.52	20.94
NTx/Cr	男	18~50	216	27.75 (21.69, 33.44)	13.54	53.35
	女		319	23.65 (18.03, 30.32)	10.74	50.21
	男	>50	224	22.60 (19.19, 29.41)	12.77	53.86
	女		198	34.16 (28.36, 43.39)	15.67	86.16

3.4. 与绝经期女性比较

按男性、绝经前女性、绝经后女性将参考个体分组, 各组间分布均为非正态分布。应用 Kruskal-Wallis H 检验, 各组间 Cr、NTx/Cr 存在统计学差异($H = 107.663, P < 0.05$; $H = 149.160, P < 0.05$)。分别进行两组间比较, 三组 Cr 水平、NTx/Cr 均不相同($P < 0.05$)。见表 7。

Table 7. Reference intervals (RIs) and their 90% confidence intervals (CIs) for Cr and NTx/Cr in men, premenopausal women, and postmenopausal women

表 7. 男性、未绝经女性及绝经后女性 Cr、NTx/CrRIs 及参考限的 90% CI

项目	分组	人数	M (P25, P75)	RI (90%CI)	
				P2.5	P97.5
肌酐	男性	440	12.13 (8.06, 16.56)	3.68	29.12
	未绝经女性	334	9.27 (5.50, 14.62)	1.98	23.86
	绝经后女性	183	6.60 (4.71, 9.53)	2.32	18.77
NTx/Cr	男性	440	25.26 (20.15, 31.86)	13.16	53.31
	未绝经女性	334	23.68 (18.14, 30.00)	10.83	49.61
	绝经后女性	183	34.41 (29.17, 44.61)	19.61	86.17

4. 讨论

I 型骨胶原具有胶原蛋白家族共有的三螺旋结构, 是骨组织中最主要的有机结构, 由两条 $\alpha 1$ 链和一条 $\alpha 2$ 链组成, 其前 N 端扩展肽被磷酸化与结缔组织中有所不同[6], 是最普遍的胶原蛋白类型, 也是形成骨有机基质的主要蛋白。胶原蛋白的突变可影响骨骼中胶原纤维的形成及其稳定性, 进而导致一系列骨骼疾病[7], 如脆骨病的发生与编码 I 型前胶原链的基因突变相关[8], 这强调了 I 型骨胶原蛋白在维持骨骼健康的重要性。

正常成年人的骨骼稳定依赖于骨骼的持续重塑过程, 破骨细胞骨吸收后成骨细胞形成骨。骨转换标志物(BTM)是成骨细胞和破骨细胞作用的产物。成骨细胞可产生骨碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(OC)、I型前胶原 N 端前肽(PINP), 破骨细胞产物为I型胶原蛋白的降解片段, 如 NTx、CTX 及 5b 型抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP5b)的释放。由于实验室技术的进步, BTM 的监测对代谢性骨病的诊断、治疗及疗效的监测有重要意义, 可独立于骨密度的作为骨折风险的预测[9], 且 BTM 检测更加经济、便捷, 发生变化也较影像学早, 在临床中具有广泛的应用价值。然而, BTMs 可受年龄、性别、地理环境、生活习惯等多因素影响, 东南亚 5 个国家绝经前妇女的 BTMs 水平差异明显, 法国的 CTX 明显高于英国, 法国和比利时的 PINP 较英国人群高, 进一步说明不同地区人群生活方式的不同将导致 BTMs 有所差异[10]。

参考区间(RI)是医学实验室中最常用的比较工具, 理论上可以在特定区域应用共同的 RI。使用实验室存储的大量数据, 通过复杂的统计分析进行处理应用间接方法来定义或验证 RI [11]。参考区间可帮助临床医生准确的区分健康人群及患病人群, 通常取参考总体的中间 95%, 设置的关键数据根据临床和实验室协会标准(CLSI)和 IFCC 建议进行研究, 受种族环境影响, 检测差异可能很大[12]在临床实践中, 大多数 RI 都参照试剂盒提供的数据作为参考, 然而存在如制定 RI 的人群方法未知、广泛群体 RI 不适用特定地区等问题[13], 应用试剂盒提供的参考区间或增加假阳性或假阴性的概率, 有研究表明不同平台及不同人群检测到的差异高达 15%~20%。由于实验室参考区间的范围可直接影响对疾病的判断及对疗效的评估, 建立适合本地区人群的参考区间可更好地反映本地区健康人群骨代谢变化。

在 I 型前胶原合成过程中, 相邻胶原分子交联, 端肽区是胶原分子的末端, 分为 N 端肽区和 C 端肽区, 这种交联维持 I 型胶原稳定。其中, 尿 NTx (U-NTx) 的水平可作为骨转化水平的代表[14], 与其他标志物相比, U-NTx 和骨密度相关性更强。当 I 型胶原蛋白被酶反应后 NTx 被释放, 可在尿液及血液中检测, 但血清中 NTx 对治疗反应小, 因此通常测量尿液中含量, 并以与肌酐的比率表示[15]。与 CTX 不同, U-NTx 对昼夜节律变化不敏感, 且不受食物摄入的影响[16]。在骨质疏松的治疗中, 检测 U-NTx 可对治疗效果进行评估。一项研究通过对 U-NTx 测定监测骨质疏松患者对双膦酸盐治疗反应率, 且与原发骨质疏松患者相比, 继发性骨质疏松患者的基线 U-NTx/Cr 更高[17]。本研究通过对本地区 957 名健康体检人群尿肌酐及 U-NTx 的调查, 建立本地区人群 U-NTx 参考区间。

在本研究中, 纳入 957 名健康成年人群包括男性 440 名, 女性 517 名。通过分析得到在不同性别人群中健康人群的 Cr 及 U-NTx 检测值存在差异; 依据不同年龄段进行分组, 将参考人群分为 18~50 岁及 50 岁以上两组, 不同年龄组间肌酐及 U-NTx 存在不同, 可分别建立参考区间。一项研究表明, 女性比男性的 U-NTx 水平、血清钙、尿素氮明显低于男性[14]。有多中心研究显示, U-NTx 可识别绝经后女性早期快速的骨质流失, 更年期与绝经早期女性的骨质快速流失, 骨密度在末次月经前 1 年就开始下降, 而 U-NTx 的含量在绝经前 1-2 年开始增加, 在末次月经后 1 年达到峰值, 绝经早期测得较高水平的 U-NTx 与绝经期女性骨密度流失加快相关[18]。Mohammed-Salleh M. Ardawi 等人[19]对沙特阿拉伯女性骨转化标志物的研究显示绝经前后 U-NTx 增长 72.3%。在本研究中, 将参考个体分为男性组、绝经前女性组及绝经后女性组 3 组, 我们发现绝经后女性的 U-NTx 明显升高, 这与既往研究所得结论相同。另有研究证实 U-NTx 可作为继发性骨质疏松患者及依从性较差人群的早期检测标志物[17]。

综上, 本研究通过对青岛地区健康成年人 Cr 及 U-NTx 的测定, 初步建立了不同性别、不同年龄段 NTx/Cr 的参考区间, 且通过验证证实了本地区的适用性, 对监测本地区健康人群骨质起到重要作用。然而本研究仍存在局限性, 例如仅靠健康体检人群体检报告可能造成部分未确诊骨质疏松患者的纳入、单中心的研究存在代表性不足的情况等, 这需要在后续工作中进一步进行多中心数据的收集与分析, 扩大样本量, 以期建立的本地区 NTx 参考区间得到更广泛的应用。

参考文献

- [1] Swarup, S., Sabharwal, P., Meena, M.K., Girdhar, A., Ganjoo, D. and Khippal, J. (2022) Calprotectin and N-Telopeptide of Type I Collagen (NTx) as Gingival Crevicular Fluid (GCF) Biomarker in Peri-Implantitis Patients. *Cureus*, **14**, e28430. <https://doi.org/10.7759/cureus.28430>
- [2] Brown, J.E., Cook, R.J., Major, P., Lipton, A., Saad, F., Smith, M., et al. (2005) Bone Turnover Markers as Predictors of Skeletal Complications in Prostate Cancer, Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, **97**, 59-69. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji002>
- [3] Brown, J.E., Thomson, C.S., Ellis, S.P., Gutcher, S.A., Purohit, O.P. and Coleman, R.E. (2003) Bone Resorption Predicts for Skeletal Complications in Metastatic Bone Disease. *British Journal of Cancer*, **89**, 2031-2037. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601437>
- [4] Eastell, R. and Szulc, P. (2017) Use of Bone Turnover Markers in Postmenopausal Osteoporosis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **5**, 908-923. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30184-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30184-5)
- [5] Herrmann, M. and Seibel, M. (2008) The Amino- and Carboxyterminal Cross-Linked Telopeptides of Collagen Type I, NTX-I and CTX-I: A Comparative Review. *Clinica Chimica Acta*, **393**, 57-75. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.03.020>
- [6] Ricard-Blum, S. (2010) The Collagen Family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **3**, a004978. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>
- [7] Selvaraj, V., Sekaran, S., Dhanasekaran, A. and Warriar, S. (2024) Type 1 Collagen: Synthesis, Structure and Key Functions in Bone Mineralization. *Differentiation*, **136**, Article ID: 100757. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2024.100757>
- [8] Mendoza-Londono, R., Fahiminiya, S., Majewski, J., Tétreault, M., Nadaf, J., Kannu, P., et al. (2015) Recessive Osteogenesis Imperfecta Caused by Missense Mutations in Sparc. *The American Journal of Human Genetics*, **96**, 979-985.

- <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.04.021>
- [9] Vasikaran, S., Eastell, R., Bruyère, O., Foldes, A.J., Garnero, P., Griesmacher, A., *et al.* (2010) Markers of Bone Turnover for the Prediction of Fracture Risk and Monitoring of Osteoporosis Treatment: A Need for International Reference Standards. *Osteoporosis International*, **22**, 391-420. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
- [10] Lee, J.K., Khor, H.M., Chotiyamwong, P., Unnanuntana, A., Amphansap, T., Li-Yu, J., *et al.* (2024) Bone Turnover Markers Reference Database in Five Southeast Asian Countries. *Bone*, **187**, Article ID: 117182. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117182>
- [11] Ceriotti, F. and Vidali, M. (2023) Reference Interval Harmonization: Will Big Data Provide a Solution? *Clinical Chemistry*, **69**, 945-947. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad098>
- [12] Jones, G. and Barker, A. (2008) Reference Intervals. *Clinical Biochemist Reviews*, **29**, S93-S97.
- [13] Obstfeld, A.E., Patel, K., Boyd, J.C., Drees, J., Holmes, D.T., Ioannidis, J.P.A., *et al.* (2021) Data Mining Approaches to Reference Interval Studies. *Clinical Chemistry*, **67**, 1175-1181. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab137>
- [14] Wang, G., Li, J., Cai, F., Huang, B., Fang, Z., Zhao, H., *et al.* (2023) The Correlation of Two Bone Turnover Markers with Bone Mineral Density: A Population-Based Cross-Sectional Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **24**, Article No. 675. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06613-5>
- [15] Eastell, R., Mallinak, N., Weiss, S., Ettinger, M., Pettinger, M., Cain, D., *et al.* (2000) Biological Variability of Serum and Urinary N-Telopeptides of Type I Collagen in Postmenopausal Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, **15**, 594-598. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.3.594>
- [16] Henriksen, D.B., Alexandersen, P., Bjarnason, N.H., Vilsbøll, T., Hartmann, B., Henriksen, E.E., *et al.* (2003) Role of Gastrointestinal Hormones in Postprandial Reduction of Bone Resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*, **18**, 2180-2189. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.12.2180>
- [17] Baxter, I., Rogers, A., Eastell, R. and Peel, N. (2012) Evaluation of Urinary N-Telopeptide of Type I Collagen Measurements in the Management of Osteoporosis in Clinical Practice. *Osteoporosis International*, **24**, 941-947. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2097-4>
- [18] Shieh, A., Ishii, S., Greendale, G.A., Cauley, J.A., Lo, J.C. and Karlamangla, A.S. (2016) Urinary N-Telopeptide and Rate of Bone Loss over the Menopause Transition and Early Postmenopause. *Journal of Bone and Mineral Research*, **31**, 2057-2064. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2889>
- [19] Ardawi, M.M., Maimani, A.A., Bahksh, T.A., Rouzi, A.A., Qari, M.H. and Raddadi, R.M. (2010) Reference Intervals of Biochemical Bone Turnover Markers for Saudi Arabian Women: A Cross-Sectional Study. *Bone*, **47**, 804-814. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.07.017>