

骨碱性磷酸酶检测试剂盒（酶联免疫法）说明书

【产品名称】

通用名称：骨碱性磷酸酶检测试剂盒
（酶联免疫法）

英文名称：OSTASE® BAP EIA

【包装规格】96人份/盒

【预期用途】

骨碱性磷酸酶检测试剂盒（酶联免疫法）仅用于体外诊断使用，用于定量检测人血清中骨特异性碱性磷酸酶（BAP）。作为成骨细胞活性的指示剂，本试剂盒可作为管理绝经后骨质疏松和变形性骨炎的辅助工具。

骨是一个动态的组织，人的一生始终贯穿着骨的生成和骨的溶解（也叫骨吸收），这个过程称之为骨重建。骨重建过程是在两种骨细胞交互作用完成的复杂过程：成骨细胞影响骨的生成，而破骨细胞影响骨的吸收⁽¹⁻³⁾。骨形成和骨吸收是一个在正常环境下紧密耦联的相互依赖的过程^(2, 4)。这种耦联关系是保持骨骼生化活性不可或缺的部分，从而维持了骨组织的结构、外型及强度^(2, 3, 5)。

血清骨碱性磷酸酶（BAP）的水平被认为反映了成骨细胞的代谢状态^(6, 7)。骨代谢的精确评定对于测定骨代谢疾病的严重程度和治疗疗效起着关键性的作用。血清BAP水平的测定已显示有助于评估变形性骨炎、骨软化症、原发性甲状旁腺功能亢进、肾性骨营养不良、骨质疏松症和骨转移患者⁽⁶⁻¹⁰⁾。总碱性磷酸酶测定已被认可应用于变形性骨炎的诊断和病人的监测。

变形性骨炎是一种常见的骨骼紊乱，表现为正常骨细胞的局灶性增生。变形性骨炎的发病率比曾一度认为发病人群在3%-4%的中年患者和10%-15%的老年人要高出许多。这种疾病不影响年轻人。绝大部分变形性骨炎患者无临床症状，容易漏诊，除非在一些不相关原因的医疗检查时出现X摄片或血清碱性磷酸酶水平异常时才发现的。这种症状的患者最常见的症状是疼痛和畸形。

骨质疏松症风险（另一种骨重建紊乱），部分取决于骨骼发育，达到骨量峰值后，生命机体晚期出现骨量丢失。在正常儿童中，骨形成速度快于骨吸收，因此出现骨的发育及正常骨骼生长⁽³⁾。在健康年轻成人中，骨吸收与骨形成相互平衡，出现骨量既无增长也无降低。随着年龄的增加，男性和女性经历骨重建的不平衡，其反应是骨吸收开始轻度大于骨形成，这就造成了骨量随着时间的变迁出现持续丢失^(1, 2, 4, 12)。如果这种不平衡持续，骨量可能下降，直到骨组织不能维持其正常的机械强度，从而逐渐不正常并易于发生骨折⁽⁵⁾。骨量过度丢失及骨折的易感性增加则导致紊乱，出现骨质疏松症。

骨质疏松症最常见于绝经后妇女，在于雌激素水平不足^(2, 12, 13)。在停经和双侧卵巢切除后，雌激素水平下降，出现骨量的快速丢失。快速的骨量丢失是由于骨重

建的不平衡和骨转换增强的联合作用造成的结果^(5, 14-16)。在美国，骨质疏松症影响着约2500万绝经后妇女，以及由此造成的每年150万人次的骨折，包括近50万人次的脊椎压缩性骨折，25万人次的髌部骨折和20万人次的桡骨远端骨折^(2, 5, 17)。

雌激素替代疗法被认为是目前能预防绝经后妇女骨质疏松性骨折而被广泛应用^(4, 5, 18-20)。然而，许多女性不能或不愿采用这种激素替代疗法，原因在于其提升了肿瘤风险及恢复月经。基于这个原因，其他化合物如双膦酸盐（一种治疗变形性骨炎的标准治疗用药）已开发用于治疗骨质疏松症。双膦酸盐的抗骨吸收特性削弱了骨的重建，从而减少了骨量的全面丢失。

生化标志物有助于监测骨代谢疾病。尿羟基脯氨酸和血清总碱性磷酸酶水平已用于监测变形性骨炎治疗疗效。骨质疏松，表现为一种更轻微的骨重建过程的修正，因此需要更为特异和灵敏的标志物。

骨碱性磷酸酶检测试剂盒是一种用于定量测定人血清中骨特异性碱性磷酸酶水平的体外诊断试剂。BAP水平的变化已显示对那些正经历骨代谢紊乱治疗的病人有用^(6, 7, 10, 21, 22)。

【检验原理】

本试剂盒是一种固相单克隆抗体酶联免疫测定。样本中的BAP与含有生物素标记的BAP特异性单克隆抗体的溶液进行反应。反应发生在包被了链霉亲和素的微孔中（微孔固定于塑料板框中），形成固相/捕获抗体/BAP复合物。微孔洗涤除去未结合的BAP，再加入酶底物进行孵育。终止反应后，在酶标仪405nm下读取吸光度。吸光度值与待测样本中BAP浓度成正比。样本中BAP浓度的计算基于BAP标准品及标准品0/稀释液的同时检测。

【主要组成成份】

1. 结合物：含抗BAP抗体（小鼠单克隆IgG）-生物素、叠氮化钠（0.09%）的牛/马蛋白基质。每瓶14mL。
2. 微孔板：板孔内包被链霉亲和素，包装于带干燥剂的铝箔袋中。12×8孔
3. 标准品0/稀释液（0）：不含BAP的牛蛋白基质，含叠氮化钠（0.09%）。每瓶14mL。
4. 标准品（1-5）：含BAP、叠氮化钠（0.09%）的牛蛋白基质，BAP浓度分别为7, 15, 30, 60, 90（μg/L）。每盒5瓶，每瓶1mL。
5. 低值质控品（1）：含BAP（约11μg/L）和叠氮化钠（0.09%）的牛蛋白基质，指定范围请参考质控报告单。每瓶1mL。
6. 高值质控品（2）：含BAP（约45μg/L）和叠氮化钠（0.09%）的牛蛋白基质，指定范围请参考质控报告单。每瓶1mL。
7. 浓缩洗液（20×）：含吐温的磷酸盐缓冲液。每瓶50mL。
8. 底物：含对硝基苯磷酸盐（pNPP）、防腐剂的

稳定缓冲液。每瓶 20mL。

9. 终止液：含 1N 氢氧化钠。每瓶 14mL。

10. 质控报告单，说明书：各 1 份

【储存条件及有效期】

试剂盒须置于 2~8℃ 保存，效期为 12 个月（自生产之日起计）。试剂盒可稳定至包装上所示的最后日期。

洗液和终止液在 2-30℃ 下保存至有效期截止日；

所有试剂在使用前应平衡至室温（18-25℃）；

未用完的试剂（除洗液）应置于 2-8℃ 下保存；

试剂盒质控品浓度的回收率应落在指定范围内；

未用完的微孔板条应放回附有干燥剂的铝泊袋，置于 2-8℃ 下保存；

请勿使用失效的试剂。

【适用仪器】

适用于配备 405nm 和 650nm 滤光片的酶标仪。

【样本要求】

- 病人无需特别准备。
- 全血样本应通过可接受的医学技术采集。
- 允许血液凝结，通过离心分离出血清。
- 采用血清样本，尚未确立血浆样本可操作性。
- 血清样本于 2-8℃ 下可保存 24-48 小时。
- 长期保存（不超过 39 个月）时须置于 -80℃ 下保存。
- 混浊血清样本或样本出现颗粒物，应离心后检测。

【检验方法】

1. 自备试剂和材料

- 可调式移液器：固定量或可调式（50，100 和 150μL）（±1%）。多通道移液器可采用一次性 V 形槽来移取抗 BAP 结合物、底物和终止液。
- 一次性吸头（50，100 和 150μL）
- 试管（用于样本稀释）
- 洗板机
- 振荡器
- 蒸馏水
- 计时器
- 洗液储存容器（如洗瓶）
- 酶标仪（配备 405 nm、600-650nm 滤光片）及数据分析软件
- 水平微孔振荡器（频率 500-900 rpm）
若需完整试剂处理系统，数据处理系统及液体处理装置，请与您当地的经销商联系。

2. 试剂准备

- 所有试剂在使用前平衡至室温（18-25℃）。
- 使用前轻轻摇晃或上下颠倒混匀试剂。
- 每个样本、标准品、质控品均采用一次性吸头以避免污染。
- 洗液：将浓缩洗液与 950 mL 蒸馏水混和均匀。

3. 操作过程

实验前，确保试剂盒在室温下（18-25℃）操作。使用前将所有血清样本及试剂盒组分恢复至室温并混匀。

标准品 0/稀释液、标准品及质控品需在同一块板上双孔测定。

因为每一次孵育的终止会终止该反应的进程（如抗体结合或底物周转），测定的可靠校准取决于确保孵育次

数对所有孔来说都是同样的（至关重要）。

操作步骤如下：

3.1 打开铝泊袋，取出所需数量的微孔板条置于板框内。每次测定时 6 个标准品、低值质控和高值质控应双孔测定。

3.2 在相应孔中加入 50μl 标准品 0、标准品（1-5）、质控品和病人样本。

3.3 每孔加入 100μl 结合物。

3.4 室温（18-25℃）下采用水平振荡器（500-900rpm）孵育 1 小时。

3.5 洗板 3 次

a) 从第一板条起吸出液体；

b) 每孔注入 300μl 洗液

c) 接下来重复 a) 和 b) 步骤

d) 重复 1) 和 c) 步骤两次。

3.6 每孔加入 150μl 底物液。进入下一步前无停顿。

3.7 室温（18-25℃）下振荡（500-900rpm）孵育 13-15 分钟。

3.8 每孔加入 100μl 终止液。

3.9 在酶标仪上测量吸光度（主波长 405nm，次波长 600-650 nm）。应在加入终止液后 1 小时内读板。

3.10 计算结果（见“检验结果的解释”部分）。

注意事项：

1) 洗板时应注意：酶联免疫检测试剂要求有效洗板以去除未结合的生物素标记抗体。因此，有效清洗每孔是非常重要的，应去除最后一滴洗液以获得最佳结果。

2) 如果样本发现包含 BAP 浓度高于最高标准品值，则采用标准品 0/稀释液稀释样本后再根据试剂盒操作程序进行测定。稀释因子应结合入结果计算当中。检测前每一稀释样本应完全混合均匀。包含 BAP 浓度高于最高标准品值时的样本推荐稀释比例为 1: 3，1: 5 或 1: 10。

然而，包含 BAP 浓度高于最高标准品值时的样本须稀释，使得稀释后的样本读取结果将高于 10μg BAP/L。

3) 由于吸光度受温度和底物孵育持续时间影响，因此要求每孔/板孵育相同是非常重要的，这须确保从头至尾移取液体的时间是一致的，不得有中断，底物及终止液加入时须完全相同。为确保最佳结果，这些试剂的加样须不超过 90 秒并且总底物孵育时间不得超过 15 分钟。

4) 方便起见，多道移液器或可重复移液器可用于分发测定结合物、洗液、底物和终止液。推荐采用配有一次性吸头的移液器来移取标准品、质控品和样本。每一样本移取时吸头须更换以避免样本或试剂出现污染。

5) 不要混用不同批号的试剂盒的材料。

【参考值（参考范围）】

本试剂盒的参考范围是依据 Tandem-R Ostase 检测试剂盒测定得出，然而，相关性研究表明，本试剂盒与 Tandem-R Ostase 检测试剂盒的一致性良好（ $y=1.02x+0.28$ ， $r=0.9700$ ， $n=136$ ）。

采用 Tandem-R Ostase 检测试剂盒在 6 个场所对健康成人（20-89 岁）进行测定。下表中分别提供了男性（N=217）、绝经前女性（N=228）和绝经后女性（N=529）的 BAP 浓度均值、标准差（SD）、中值和第 95 百分位值。

健康成人 BAP 浓度($\mu\text{g/L}$) 总结*

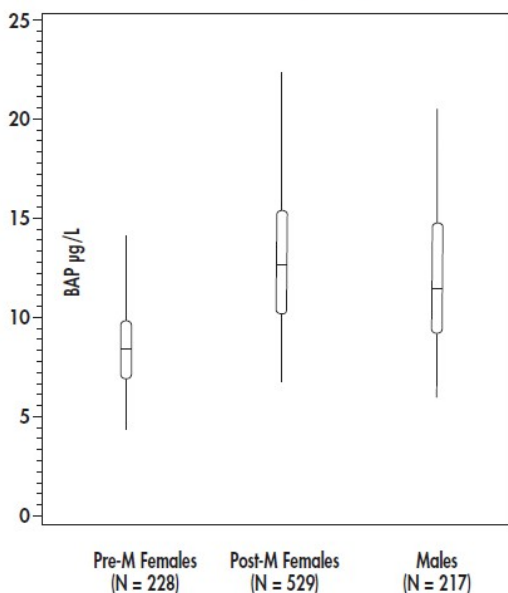
	例数	BAP均值 ($\mu\text{g/L}$)	SD	BAP中 值	第 95 百分 位值
男性	217	12.3	4.3	11.6	20.1
绝经前 女性	228	8.7	2.9	8.5	14.3
绝经后 女性	529	13.2	4.7	12.5	22.4

*结果来源于Tandem-R Ostase放射免疫测定试剂盒

上表显示, 绝经后女性的 BAP 浓度均值明显高于绝经前女性 ($P \leq 0.0001$), BAP 浓度均值的升高反映了绝经后妇女骨重建增强, 这与绝经后妇女相比绝经前妇女雌激素不足有关 (2, 8, 12, 13)。然而, 正如下面分布图所示, 人群间 BAP 浓度有相当大的重叠部分。

健康成人中 BAP 浓度的分布

Distribution of BAP Concentrations in Apparently Healthy Adults*



Pre-M = 绝经前 Post-M = 绝经后

* 采用 Tandem-R Ostase 放射免疫测定生成结果

每一类人群均显示出: 1) 每个箱盒的水平线代表浓度中值; 2) 每一箱盒的上层和下层边缘代表四分位数间距, 如上层边缘定界 25% 的值高于中值, 而下层边缘定界 25% 的值低于中值; 3) 每一低线距的顶端代表第 5 百分位的浓度, 而每一高线距的顶端代表第 95 百分位的浓度。

上述报告所观测的范围仅代表本次研究, 无必要在另一项个体临床实验室观察时显示这个范围。

每个实验室应建立自己的参考范围。

【检验结果的解释】

1. 结果计算

采用数据处理软件或在线形坐标纸上手工计算结果。

1.1 计算机辅助计算

建议采用点对点折线拟合。以各标准品 (0-5) 的吸光度均值对其 BAP 浓度描点, 各点之间以直线连结绘制成标准曲线。

1.2 手工计算

在线性坐标纸上, 以各标准品的吸光度均值为纵坐标, BAP 浓度为横坐标, 描出各标准品点, 各点之间以直线连结绘制成标准曲线。不要强行将曲线描为直线。

计算质控品和样本 BAP 浓度时, 根据样本吸光度从纵坐标相应位置作一条水平线与标准曲线相交, 经过交点再作一条垂直线与横坐标相交, 在交点处读取样本 BAP 浓度。

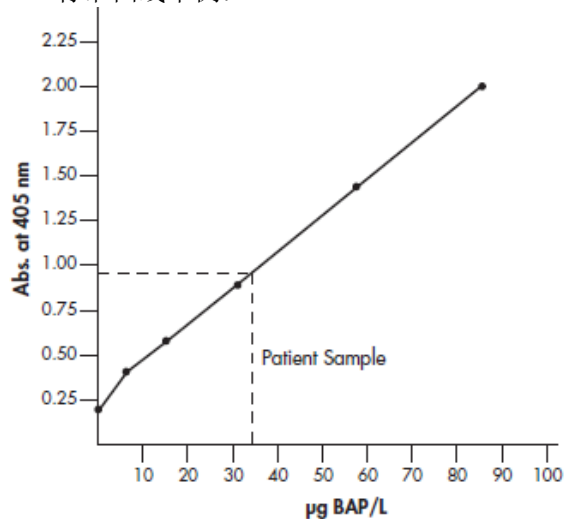
如果样本吸光度大于最高浓度标准品吸光度, 应稀释后重新检测, 计算结果时应将读取浓度乘以稀释倍数。

如果任何样本吸光度值大于最高标准品的吸光度值, 则样本须进行稀释并重新进行测定。稀释后的样本所测浓度须乘以稀释因子。

数据举例:

孔号	描述	吸光度	吸光度均值	BAP $\mu\text{g/L}$
1	标准品 0	0.193	0.190	0.0
2		0.187		
3	标准品 1	0.401	0.402	7.2
4		0.402		
5	标准品 2	0.595	0.584	15.5
6		0.572		
7	标准品 3	0.908	0.887	31.9
8		0.866		
9	标准品 4	1.499	1.479	58.4
10		1.460		
11	标准品 5	2.000	2.026	85.8
12		2.051		
13	病人样本	0.911		33.0

标准曲线举例:



2. 质量控制与结果的有效性

良好的实验室管理规范 (GLP) 要求在每轮实验中使用质控样本来确保所有试剂操作规范。本试剂盒提供的质控品可用于证实试剂盒的性能。

2.1 质控品浓度的回收率应落在指定范围内, 参阅质控报告单中的质控范围。

2.2 各标准品和质控品吸光度 (405nm) 的变异系数 (CV) 应小于 10%。

【检验方法的局限性】

1. HAMA 干扰

某些个体具有抗小鼠蛋白抗体 (HAMA) 而导致在

应用鼠源抗体的免疫测定中产生干扰。已有报道，在治疗或诊断过程中存在输入性小鼠单克隆抗体的患者血清样本在此类检测中可能出现错误结果。因此，对于此类患者，本试剂盒所测结果应结合其它诊断结果和临床信息综合评估。

2. 肝 ALP 影响

本试剂盒检测肝 ALP 的免疫反应性为：100 U/L 的肝 ALP 活性用本试剂盒所测的结果为 2.8-6.2 $\mu\text{g/L}$ 。对于肝 ALP 活性显著上升的血清样本，用本试剂盒检测可能导致结果偏高。低水平骨代谢疾病患者的 BAP 水平则落在预期范围（参考值）内。

3. 本试剂盒检测结果应结合病人的临床信息及其它诊断结果进行综合评估。因此，本试剂盒不推荐单独用于普通人群中骨质疏松症的确诊程序，此外，也不可用于评估骨形成或骨重建的速率。

【产品性能指标】

1. 批内精密性

批内精密性是通过四个包含不同 BAP 浓度的血清池进行测定，每个血清池重复测定 20 次，数据结果见下表。

血清池	1	2	3	4
重复次数	20	20	20	20
均值 $\mu\text{g/L}$	7.4	27.3	52.7	79.5
标准差	0.48	0.78	1.35	3.54
%CV	6.5	2.9	2.6	4.5

2. 批间精密性

批间精密性是通过四个血清池进行测定，每个血清池双孔测定，重复测定 20 次。

血清池	1	2	3	4
份数	20	20	20	20
均值 $\mu\text{g/L}$	8.4	29.2	55.6	81.1
SD	0.47	1.88	2.03	4.92
CV (%)	5.8	6.4	3.7	6.1

3. 回收率与稀释线性

含一定浓度 BAP 的血清样本用不同含量加入到含有 BAP 的人血清中，样本重复检测三次。

加入值 $\mu\text{g/L}$	期望浓度 $\mu\text{g/L}$	观测浓度 $\mu\text{g/L}$	% 回收率* $\mu\text{g/L}$
14.0	24.6	24.8	100.9
14.0	24.6	24.8	100.9
39.9	50.5	48.8	96.6
59.2	69.8	66.0	94.6

*%回收率等于观察到的浓度除以期望浓度乘以 100。

含一定浓度 BAP 的血清样本用标准品 0 或稀释液稀释，系列稀释后进行测定。

稀释度	期望浓度 $\mu\text{g/L}$	观测浓度 $\mu\text{g/L}$	% 回收率* $\mu\text{g/L}$
	N/A	54.6	N/A
1:4	27.3	27.9	102.3
1:6	18.2	17.4	95.4

1:8	13.7	12.7	92.8
*%回收率等于观察到的浓度除以期望浓度乘以 100。			

4. 特异性

4.1 干扰物

以下物质在低于所示浓度时未发现干扰：

干扰物	干扰物含量	特异性
血红蛋白	500 mg/dL	/
非结合胆红素	40mg/dL	/
结合胆红素	20mg/dL	/
甘油三酸酯	2000 mg/dL	/
总蛋白	3-14 g/dL	/
肠 ALP	100 U/L	1.0 $\mu\text{g/L}$
胎盘 ALP	100 U/L	/

4.2 肝ALP活性

本试剂盒中肝ALP活性的检测用肝病和变形性骨炎病人的血清样本。经过膜电泳并含有大于95%的肝ALP或BAP样本。

两种方法评估肝ALP活性。第一种方法：用质量和惠特Mass and Whitby评价。用热灭活方法，最大限度地减少样本中内源性BAP和肝ALP的反应。用该方法，100 U/L的肝ALP活性用本试剂盒所测的结果为2.8-3.4 $\mu\text{g/L}$ 。

第二种方法，用Price评价，用斜率法（本试剂盒对总ALP）评价没处理过的样本。肝ALP和BAP样本（y轴）中BAP的含量对应其每个样本的总ALP活性（x轴）。肝ALP和BAP样本的斜率值由以下所得：

100 U/L的肝ALP活性用本试剂盒所测的结果为6.2 $\mu\text{g/L}$ ；

100 U/L的BAP活性用本试剂盒所测的结果为36.9 $\mu\text{g/L}$ 。

4.3 药物干扰

依据NCCLS指南EP-7P（临床试验干扰性测试），将以下不同浓度的药物加入到3个不同BAP水平的血清池中，进行4份检测。所测试药物的名称及其最高浓度列举如下：

醋氨酚	20mg/dL
阿仑膦酸钠	5mg/dL
阿司匹林	50mg/dL
鲑鱼降钙素	112mg/dL
钙	20mg/dL
雌激素	400mg/Dl
依替膦酸二钠	105mg/dL
布洛芬	40mg/dL
帕米膦酸钠	18mg/dL
孕酮	25mg/dL
维生素D	80,500IU/dL

测试发现，上述药物对血清BAP的回收率无干扰。

5. 最小检测浓度

本试剂盒的最小检测浓度为 0.7 $\mu\text{g/L}$ 。最小检测浓度定义：标准品 0/稀释液重复检测 20 次的平均吸光度加上 2 倍标准偏差值对应的浓度。

【注意事项】

1. 仅用于体外诊断。
2. 不要用嘴吸取。
3. 不要在指定的工作区域里吃喝或吸烟。
4. 样本处理和试剂盒操作时应彻底洗干净手。
5. 本试剂盒内某些组分包含人源性材料（已采用FDA批准的方法进行检测并发现HIV-1及HIV-2、乙肝、丙肝抗原为阴性。没有任何方法可完全确保HIV-1、HIV-2、乙肝、丙肝及其他传染介质不存在。因此这些试剂时应视为潜在传染物进行处理。
6. 叠氮化钠可与铅、铜反应形成高爆炸性的金属叠氮化合物，处理时应用大量的水进行冲洗，避免形成叠氮化合物。
7. 试剂盒里的终止液含有1N NaOH,具有腐蚀性，易灼伤。应避免与皮肤和眼睛接触。不要吞咽或吸入。实验室里工作时应佩戴安全目镜、手套及穿着实验室工作外套。
8. 当处理液体时应避免试剂内微生物污染。

【参考文献】

1. Riggs L. Causes of age-related bone loss and fractures. Osteoporosis: Physiological Basis, Assessment, and Treatment. Deluca HF and Mazess R, eds., Elsevier (New York), pp. 7-16, 1990.
2. Status of Research in Osteoporosis. Osteoporosis Research, Education and Health Promotion. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.
3. Canalis E. Regulation of bone remodeling. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Favus MJ, ed., Raven Press (New York), pp. 33-37, 1993.
4. Kleerekoper M and Avioli LV. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Favus MJ, ed., Raven Press (New York), pp. 223-229, 1993.
5. Lindsay R. Osteoporosis. A Guide to Diagnosis, Prevention, and Treatment. Raven Press (New York), pp. 1-39, 1992.
6. Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodeling: assessment of bone turnover. Endocrine Reviews 9:437-448, 1988.
7. Whyte MP. Alkaline phosphatase and the measurement of bone formation. Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism. Potts JT and Frame B, eds., pp. 120-125, 1983.
8. Garner P and Delmas P. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. J Clin Endocrin Metab 77:1046-1053, 1993.
9. Cooper EH, Whelan P, and Purves D. Bone alkaline phosphatase and prostate-specific antigen in the monitoring of prostate cancer. The Prostate 25:236-242, 1994.
10. Van Straalen JP, Sanders E, Prummel MF, and Sanders GTB. Bone alkaline phosphatase as indicator of bone formation. Clin Chim Acta 201:27-33, 1991.
11. Merkow RL and Lane JM. Metabolic bone disease and Paget's disease in the elderly: II. Paget's Disease. Clin Rheum Dis 12:70, 1986.
12. Lindsay R. Sex steroids in the pathogenesis and prevention of osteoporosis. Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management. Riggs L and Melton LJ, eds., Raven Press (New York), pp. 333-358, 1988.
13. Peck W. The pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis: Physiological Basis, Assessment and Treatment. Deluca HF and Mazess R, eds., Elsevier (New York), pp. 3-6, 1990.
14. Christiansen C. Osteoporosis: Diagnosis and management today. Bone 17:513S-516S, 1995.
15. Turner R, Riggs B and Spelsberg T. Skeletal effects of estrogen. Endocrine Reviews 15:275-300, 1994.
16. Kanis J. Pathogenesis of osteoporosis and fracture. Osteoporosis. London: Blackwell Science Ltd., pp.22-55, 1994.
17. Mack TM and Ross RK. A current perception of HRT risks and benefits. Osteoporosis: Physiological Basis, Assessment and Treatment. Deluca HF and Mazess R, eds., Elsevier (New York), pp. 161-178, 1990.
18. Riggs L and Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. N Engl J Med 327:620-627, 1992.
19. Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention or Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Division of Metabolism and Endocrine Drug Products, Food and Drug Administration. April, 1994.
20. Ribot C, Tremolieres F and Pouilles JM. Prevention of postmenopausal bone loss by long-term parenteral administration of 17β estradiol: comparison of percutaneous and transdermal route. Osteoporosis: Physiological Basis, Assessment and Treatment. Deluca HF and Mazess R, eds., Elsevier (New York), pp. 137-145, 1990.
21. Delmas P. Biochemical markers of bone turnover. Methodology and clinical use in osteoporosis. Am J Med 91:59S-63S, 1991.
22. Duda RJ, O'Brien JF, Katzman JA, Peterson JM, Mann KG, and Riggs BL. Concurrent assays of circulating bone gla-protein and bone alkaline phosphatase: effects of sex, age, and metabolic bone disease. J Clin Endocrin Metab 66:951-957, 1988.
23. HHS Publication No. (CDC) 93-8395. 3rd edition. May 1993. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Washington, DC: US Government Printing Office, 1993.
24. Manual Guide - Safety Management No. CDC-22. Decontamination of Laboratory Sink Drains to Remove Azide Salts. April 30, 1976. Atlanta, GA: Centers for Disease Control.

25. Hill CS and Wolfert RL. The preparation of monoclonal antibodies which react preferentially with human bone alkaline phosphatase and not liver alkaline phosphatase. Clin Chim Acta 186:315-320, 1989.
26. Garner P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, and Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. J Clin Endocrin Metab 79:1693-1700, 1994.
27. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzzi T, Santora AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch LJ and Karpf DB. For the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 333:1437-1443, 1995.
28. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N and Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. N Engl J Med 323:878-883, 1990.
29. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, and Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med 98:331-335, 1995.
30. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, De Deuchaisnes CN, Geusens P, Hosking D, Jaeger P, Kaufman JM, Leite M, Leon J, Liberman U, Menkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J, Romanowicz A, Seeman E, Vermeulen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Plezia K, Santora AC, Yates AJ and Yuan W. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. Bone 18:141-150, 1996.
31. Overgaard K, Alexandersen P, Riis BJ and Christiansen C. Evaluation of a new commercial IRMA for bone-specific alkaline phosphatase during treatment with hormone replacement therapy and calcitonin. Clin Chem 42:973-974, 1996.
32. Soletormos G, Schioler V, Nielsen D, Skovsgaard T, and Dombrowsky P. Interpretation of results for tumor markers on the basis of analytical imprecision and biological variation. Clin Chem 10:2077-2083, 1993.
33. Blumsohn A, Hannon RA, Al-Dehaimi AW, and Eastell R. Short-term intraindividual variability of markers of bone turnover in healthy adults. J Bone Min Res 9:S153, 1994.
34. Raisz L, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M, Shoukri K and Smith J. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. J Clin Endocrin Metab 81:37-43, 1996.
35. Kanis J. Treatment of generalized osteoporosis with inhibitors of bone resorption. Osteoporosis. London: Blackwell Science Ltd.; pp. 168-195, 1994.
36. Kennedy J, Carey R, Coolen R, Garber C, Hartman A, Lee H, Leitz V, Levine J, McLean M, Osberg I, Steindel S, and Sylvester E. User Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices. Tentative Guideline, NCCLS 4:8 EP5-T2, 1984.
37. Moss D and Whitby L. A simplified heat-inactivation method for investigating alkaline phosphatase isoenzymes in serum. Clin Chem Acta 61:63, 1975.
38. Price C, Mitchell C, Moriarty J, Gray M and Noonan K. Mass versus activity of an immunometric assay for bone alkaline phosphatase in serum. Ann Clin Biochem 32:405, 1995.

【生产企业】

企业名称: Immunodiagnostic Systems Limited(IDS Ltd)

地址: 10 Didcot Way, Boldon Business Park, Boldon,

Tyne& Wear, NE35 9PD, UK

电话: +44 (0) 191 519 0660

传真: +44 (0) 191 519 0760

网址: www.idsltd.com

售后服务机构: 北京荣志海达生物科技有限公司

地址: 北京市海淀区永定路88号长银大厦12层B12室

电话: 010-58895646 020-32293178

传真: 010-58895611 020-32293177

电子邮箱: info@rz-biotech.com

网址: www.rz-biotech.com

【医疗器械注册证书编号】

国食药监械(进)字2012第2402665号

【产品标准编号】

YZB/UK1262-2012

【说明书批准及修改日期】

2012年8月10日