

骨代谢指标和骨密度在骨折后变化意义的评价

石磊 薛庆云

中图分类号: R4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)05-0377-05

摘要:目的 评价目前临床应用的骨代谢指标及骨密度检测在骨折后变化的意义。方法 综述各种反映骨代谢变化的生化指标及骨密度的特点,比较骨代谢指标及骨密度在骨折前后的变化状况。结果 现有骨代谢标志物中,骨碱性磷酸酶、骨钙素、I 型胶原交联末端肽在实际临床操作中应用较广,它们可与骨密度一起用作评价骨组织的代谢状态,它们在骨折后会产生相应改变。结论 骨代谢指标受多种因素影响,尚未有标准化的检测方法及诊断标准,其临床应用的可靠性需进一步研究来达成临床共识。

关键词: 骨代谢; 标志物; 骨密度; 骨折

Evaluation of bone metabolism markers and mineral density in people after fracture SHI Lei, XUE Qingyun. Department of Orthopaedics, Beijing Hospital, Beijing, China

Abstract: **Objective** To evaluate the meaning of the change of bone metabolism markers and bone mineral density in people after fracture. **Methods** To review various biochemical markers of bone metabolism, compare the changes of metabolism markers and bone mineral density after three kinds of fracture. **Results** Bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin and N-terminal or C-terminal telopeptides of type I collagen were commonly used in clinical operation. They served as the evaluation of bone metabolism with bone mineral density together. They had corresponding changes after the fracture. **Conclusions** Bone metabolism markers could be interfered by many kinds of factors. There were no generally acknowledged standard of diagnosis or measurement methods.

Key words: Bone metabolism; Biochemical markers; Bone mineral density; Fracture

骨具有新陈代谢的活性,这一过程主要反应在骨吸收及骨形成两个方面,即破骨细胞吸收旧骨和成骨细胞形成新骨的过程^[1]。二者紧密关联构成骨重建或称骨转换,其速率称为骨转换率。骨转换过程中产生出一些代谢物,可做为骨代谢的生化指标(biochemical markers of bone metabolism),它们与反映骨量的指标——骨密度(bone mineral density, BMD)均可用作评价骨组织的代谢状态。笔者通过综述目前常用的几种骨代谢生化标志物及它们在骨折后、围手术期的改变,旨在探讨这些代谢指标的可靠性及其临床应用价值。

1 骨代谢过程概述

骨是一种具有动态新陈代谢功能的器官,骨转换(或骨重建)是一种进行性的替代和修复旧骨的正

常生理机制^[2]。骨转换包括骨吸收和骨形成这两个伴随在一起的耦联过程。骨重建的循环过程由附着在骨表面的破骨细胞发起,在其作用下骨表面开始出现折皱缘,且区域不断扩大。破骨细胞将产生的氢离子、乳酸根、蛋白水解酶作用于这一区域,它们可引起骨蛋白基质的破坏并释放钙及其他骨无基质组分。在破骨细胞造成骨缺损后,由网状内皮系统与骨髓干细胞分化而来的成骨细胞开始募集并参与其整复工作,它将一种叫类骨质的蛋白基质填充于骨缺损区域,随后这些类骨质完全矿化为新骨。在一个典型的骨重建周期中,骨吸收过程需要 7~10 d,而骨重建过程要经历 2~3 个月。总体上,每年约有 10% 的骨质被更新。骨重建过程只在骨质表面进行,尽管松质骨只占骨总量的 20% 左右,但骨质表面约 80% 都由此类骨构成,因此,松质骨比皮质骨有着更高的代谢活性并且更易被快速改造。每年约有 25% 的松质骨得到更新,而皮质骨只占 3%。骨重建的过程应被看作一“耦联”过程,这意味着骨

形成与骨吸收是结合在一起的。但“耦联”不应与“平衡”相混淆,即骨重建过程中,被吸收的旧骨骨量不一定与新形成骨的骨量相当^[3]。在儿童和成年的早期骨形成多于骨吸收,骨量不断增加直到30~40岁时达到峰值,即骨量的平台期。之后骨吸收超过骨形成,骨量开始降低,甚至出现骨质疏松^[4]。

2 反映骨代谢水平的各项指标

2.1 骨形成标志物

骨型碱性磷酸酶 (Bone-specific Alkaline Phosphatase, BALP) 由成骨细胞分泌,其生理功能主要是在成骨过程中水解磷酸酯和焦磷酸盐,有利于成骨过程^[5]。其精确功能尚需进一步确定^[1]。通过现代免疫测定法可测定骨碱性磷酸酶的血清活性及浓度。

2.1.1 血清骨钙素 (Osteocalcin, OC): 骨钙素亦称为骨 γ -羧基谷氨酸蛋白,是骨基质中主要的非胶原蛋白,骨钙素的作用尚不清楚,目前有研究表明,它可能通过负反馈的机制在骨重建中发挥作用^[6]。血清骨钙素水平通常不受饮食影响,其代谢活性及通过确定的组织形态测定参数反映的血清水平具有一定稳定性,故有人认为骨钙素可作为骨形成的特异性标志物^[1,4]。但也有研究者认为,尽管骨钙素能很好的反映成骨细胞活性,但这种混合于基质中的蛋白也会在骨吸收相从基质中释放到骨重建的循环过程中,其血清水平在任何时候应是由骨形成和骨吸收共同组成的,因此,骨钙素更适合作为骨转换过程的标志物而不仅仅是骨形成标志物^[7]。

2.1.2 I型前胶原延长肽 (Procollagen Type I Extension Peptides): 成骨细胞合成骨组织中 I 型胶原的前体—前胶原,其裂解产物为氨基端-I型前胶原氨基末端前肽 (Procollagen Type I N Propeptide, PINP) 和羧基端-I型前胶原羧基端前肽 (Procollagen Type I C Propeptide, PICP)^[3,4]。二者是反映 I 型胶原合成速率的特异指标,也反映了成骨细胞活动和骨形成。由于骨组织中 I 型胶原在体内含量最多,其转换率较软组织的高,测定循环中 PINP 和 PICP 的含量理应反映骨的形成^[8]。

2.2 骨吸收标志物

2.2.1 胶原降解产物

2.2.1.1 尿羟脯氨酸 (Hydroxyproline, HYP): 羟脯氨酸是胶原组织中含最多的氨基酸,尿中排泄的羟脯氨酸一直被当作测定骨吸收的标志物之一^[7]。羟脯氨酸在骨吸收过程中由成熟骨胶原中释放,但

也能在骨形成时由 I 型前胶原前肽分解代谢而来,此外,它还存在于其他组织胶原、类似补体 C1q 的某些非胶原蛋白、以及某些食物成分中,故在反映骨吸收方面缺乏特异性及敏感性^[1]。

2.2.1.2 羟赖氨酸糖甙 (Hydroxylysine Glycosides): 羟赖氨酸糖甙是 I 型胶原的组成成分^[4],其糖基化形式不会产生代谢变化,亦不会被食物成分所影响,故其作为反映骨吸收的指标优于尿羟脯氨酸。其缺点在于缺乏便捷的免疫测定方法^[1]。

2.2.1.3 吡啶交联物 (Pyridinium Cross-links): 吡啶啉 (Pyridinoline, PYD) 和 脱氧吡啶啉 (Deoxypyridinoline, DPD) 以接近 3:1 的比例从骨中释放^[3]。两者结构稳定,不被酸或加热分解,破骨细胞降解期间从骨基质中释放,不被代谢而由尿排出,测定结果也不受食物和运动的影响^[8],故血和尿中吡啶啉和脱氧吡啶啉的含量可认为是骨胶原降解的灵敏指标,也是骨吸收的灵敏而特异的指标^[4]。其中吡啶啉主要存在于骨和软骨,脱氧吡啶啉只在骨和牙齿的细胞外基质中存在,尿中脱氧吡啶啉几乎全来自矿化骨的骨吸收。所以作为骨降解的标志物脱氧吡啶啉比吡啶啉更为特异^[8]。

2.2.1.4 I型胶原交联末端肽: 在骨吸收过程中, I 型胶原交联氨基末端肽 (N-terminal Telopeptides of Type I collagen, NTX) 和 I 型胶原交联羧基末端肽 (C-terminal Telopeptides of Type I collagen, CTX) 被释放出来,可作为骨吸收的特异指标^[3],是目前常用的生化标志物。NTX 中含 α -2 的 N 端肽序列是破骨细胞降解 I 型胶原的直接产物,由于 α -2 链主要在骨胶原中,测定 NTX 水平具有较高的特异性,而 CTX 的肽链结构均为 α -1 型,为所有组织中 I 型胶原所共有,故 CTX 作为骨吸收标志物的特异性较 NTX 稍差^[8]。二者均可由尿和血中测出,但血清 CTX 水平受饮食影响很大,取样时必须禁食,而 NTX 则不受饮食影响^[4]。

2.2.2 血清抗酒石酸酸性磷酸酶 (Tartrate-resistant Acid Phosphatase, TRAP): 抗酒石酸磷酸酶主要由破骨细胞释放,参与骨基质中钙磷矿化底物的降解,故血浆中的血清抗酒石酸酸性磷酸酶水平可反映破骨细胞活性和骨吸收状态^[9],但缺乏敏感性及特异性,其冷藏标本缺乏稳定性,在血浆中易受酶抑制剂的影响,故临床应用价值受到一定限制^[10]。目前研究发现,抗酒石酸酸性磷酸酶存在两种异构体,分别为抗酒石酸酸性磷酸酶-5a 及抗酒石酸酸性磷酸酶-5b,只有破骨细胞来源的 TRAP-5b 才具有酶活性。

经临床实验表明,其 TRAP-5b 型异构体具有破骨细胞特异性^[4]。为了保证测定结果的正确性,采血样必须避免溶血,因红细胞中也有此酶存在,同时注意保存温度, -80°C 保存,至少 6 个月内测定结果稳定,否则应在取血当天检查^[8]。这些严格的检测条件也限制了其临床应用的可行性。

2.2.3 血清骨涎蛋白(Bone Sialoprotein, BSP):骨涎蛋白能够促进成骨细胞和破骨细胞的黏附,增强破骨细胞介导的骨吸收,在细胞基质的黏附过程及矿化组织细胞外基质的超分子组织中起重要的作用,在一定程度上反映了骨吸收情况^[4]。

2.2.4 空腹尿钙/肌酐排泄率:是反映骨吸收方便价廉的标志物,是监测骨吸收变化的有用标志物。但是敏感性差,并且影响尿钙水平的因素较多,如饮食中的钙含量、肠吸收钙的状态、肾功能状况等,因此作为骨吸收标志物缺乏特异性^[8]。

2.3 骨矿物质密度(Bone Mineral Density, BMD)

骨矿物质密度可反映机体骨量水平,它定义为单位面积骨的矿物质平均浓度。测定骨密度主要通过二维系统的量纲,而所测定区域的骨的大小会影响它们:如果一块体积大的骨和一块体积小的骨有相同的骨密度,那么在测量中较大的骨会显得骨密度更高。而容量骨密度并不受骨大小的影响,它能够反映每一确定单位容量的骨的矿物质密度^[2,11]。实验室研究表明,骨密度与破坏骨质所需要的力量有很高的相关性($R^2 = 0.4 \sim 0.9$)^[12-14]。测定骨密度有着非常重要的意义。最常见的代谢性骨病——骨质疏松症即表现为个体患者的低骨密度状况。由于骨质变脆引起的骨折风险也与骨密度紧密相关即骨密度越低骨折风险越大。

目前测定骨矿物质密度的方法有很多种,包括双能 X 线吸收测量法(Dual-Energy X-ray Absorptiometry, DXA),单能 X 线吸收法(Single-Energy X-ray Absorptiometry, SXA),定量 CT(Quantitative Computed Tomography, QCT),放射线吸收光度法(Radiographic Absorptiometry),此外,还可通过定量超声(Quantitative Ultrasound)利用声波来测定与骨密度及骨强度相关的骨质特点^[11]。作为应用最为广泛的 DXA 方法,不仅可以测定腰椎、髋关节这种人体中轴部位的骨密度,还可以测定例如前臂远端、跟骨及趾骨这类外周部位的骨密度。DXA 具有无创、快速、精确及安全的优点,与其他测定方法相比,它甚至已经成为测定骨密度的金标准。定量 CT 以往作为测定腰椎骨密度的手段,近来也被证明

适合用于外周部位的测定。其优于 DXA 之处在于能够测定三维量纲的容积骨密度(克/厘米³),而不仅仅是某一面积内的骨密度(克/厘米²)。此外,QCT 只测定腰椎松质骨部分的骨密度,避免了外周皮质的干扰,不会像 DXA 那样因为测定到骨赘或动脉硬化等假象而引起较大误差。但是,随着年龄的增长,QCT 测定的结果会由于骨髓腔隙的变化而受到干扰,如髓内脂肪的影响,且重复性差、设备成本高、利用率低、检测费用高以及高辐射量也都是 QCT 的缺点。除应用放射线外,超声技术也已发展成为测定骨量的方法之一。它可以通过被测部位的声速及超声波衰减带宽来反映其骨量值。超声检测仪小巧、便携、相对廉价,且无辐射危害,具有良好的应用前景^[15]。但超声检测定位要求高,重复测定易产生偏移,目前尚无诊断用参数,仍不能取代放射线技术的应用。

3 骨代谢指标在骨折后的变化

骨折后局部骨量减少、骨转换增加已被诸多文献报道^[16-18]。骨折患者围手术期的骨更新(骨代谢)具有其自身特点:①骨质疏松症及骨折后的疼痛、制动造成进一步骨量丢失,使骨分解的生化标志物增加。②骨折同时启动骨愈合机制,在成骨活跃期开始即有骨形成的生化指标出现,它们在血中的浓度会产生变化。③坏死骨的清除又产生出骨吸收性标志物。不同种类骨折其局部骨代谢改变的确切过程可能存在差异。由于相关文献报道较少,以下仅以 3 种不同部位骨折为例,对其骨代谢指标的变化做一简要概述。

3.1 踝关节骨折(Ankle Fracture)

踝关节骨折在年龄较大的妇女中十分常见,主要包括远端胫骨、腓骨骨折^[19-21]。踝关节骨折不是典型的骨质疏松性骨折,其危险因素与低骨量几无关系^[22]。

所测定的反映骨形成的指标有:骨型碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(OC)、氨基端-I 型前胶原氨基末端前肽(PINP)、反映骨吸收的指标有:血清抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、免疫游离脱氧吡啶啉(iFDPD)、I 型胶原交联氨基末端肽(NTX)。骨形成标志物在骨折后均有增高,其达到峰值和回到基线水平的时间各有不同。而骨吸收标志物在骨折后仅有轻微的增高,且下降于骨折后的第 12 周到第 52 周,但不具有统计学显著意义。

研究分别测定了骨折后远端踝关节及股骨近端

骨密度的变化(踝关节 BMD 测定应用了测定前臂的相关软件 5.47 版;股骨近端测定采用美国 Hologic QDR 1000/W 型骨密度仪)。远端踝关节 BMD 在骨折后 6 周时有显著降低,平均降低 12%($P < 0.001$),在 1 年后回到基线水平,髌关节股骨粗隆区域 BMD 同样在术后 6 周时有显著降低,但降低幅度仅为 3%($P < 0.01$),其回到基线水平的时间为半年,而股骨颈区域 BMD 在骨折后无明显改变^[16]。

3.2 前臂远端骨折(Distal Forearm Fracture)

桡骨远端 Colles 骨折多发生于 I 型(绝经后)骨质疏松患者,在中老年妇女中有较高的发生率。前臂骨为非承重骨,尽管其远端骨折会导致疼痛、活动能力下降,但其危害性不像髌关节和踝关节那样严重^[23, 24]。

通过测定骨型碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(OC)、氨基端-I 型前胶原氨基末端前肽(PINP)反映骨形成的情况;测定血清抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、免疫游离脱氧吡啶啉(iFDPD)、I 型胶原交联氨基末端肽(NTX)反映骨吸收的情况。骨折后骨形成指标均升高,且骨折后 1 年时间仍能维持这种状况。不同骨形成标志物升高至峰值的时间及升高幅度不同。其中, BALP 在骨折后 2 至 4 周能提高 20%左右($P < 0.01$);而 OC 增高要慢得多,骨折后半年才达峰值,其增高幅度与 BALP 相仿,约为 20%($P < 0.01$);PINP 较其他骨形成指标有着更大的增幅,它在骨折后 3 d 即开始明显增多,至第 6 周可增高 55%($P < 0.001$)。这些骨形成指标在骨折后 1 年仍高于基线 20%左右^[17]。

研究测定了骨折后手及前臂的骨密度变化(采用美国 Hologic QDR 4500/A 型骨密度仪)。手部 BMD 在骨折后 6 周时有显著降低,平均 9%($P < 0.001$),且在骨折后 1 年仍低于正常。BMD 降低最明显的部位在腕骨,骨折后 6 周时降低 18%($P < 0.001$),至 1 年时仍低于基线 11%。前臂 BMD 的改变在不同文献中报道结果有差异:有报道测定桡骨中段及近骨折端三分之一段 BMD 均无明显变化,而较早一些的研究曾指出在近骨折端的前臂 BMD 有约 9%的降低^[25]。

3.3 胫骨干骨折(Tibial Shaft Fracture)

胫骨干骨折后出现骨量减少且会持续多年,其骨量丢失相当可观。骨折后骨重建单元的数量及骨转换速率均有增高。骨吸收与骨形成并不同步,以致于骨重建失衡及骨量减少。

研究测定的骨形成指标为骨型碱性磷酸酶

(BALP)、骨钙素(OC)、氨基端-I 型前胶原氨基末端前肽(PINP)等,骨吸收指标为:I 型胶原交联羧基末端肽(CTX)。骨折后骨转换增加,所有测定指标均有明显升高,且在骨折后半年内均如此,但升高时间及增幅各有差异。其中骨吸收指标 CTX 的增高早于各种骨形成指标,可在骨折后第 2 周达峰值。骨代谢指标的改变在通过石膏固定和手术髓内钉治疗的患者中无明显差异。

研究通过测定股骨近端及胫骨远端 BMD 来反映胫骨干骨折后 BMD 的变化情况。胫骨远端及髌关节转子区域 BMD 在骨折后 24 周时降幅最大,约 10%($P < 0.001$),至 1 年时转子区域 BMD 仅有少量回升,仍有 9%的降幅($P < 0.001$)。而通过手术髓内钉治疗的骨折患者其股骨转子区域 BMD 降低幅度小于那些以石膏固定治疗的患者^[18]。

4 关于临床应用骨代谢指标意义的评估及可靠性的讨论

目前测定骨代谢指标主要应用于以下几个方面:①骨生化指标可反映骨更新、骨代谢的过程,骨更新的加速或多个骨单位参与更新时,骨分解产物的指标能反映出骨更新的速度,是骨代谢最敏感的指标。就敏感性而言,优于 BMD 的测定,并具有动态观察与监测的价值。②骨生化指标对于骨代谢性疾病的鉴别诊断有重要价值,如骨软化症、Paget 病、原发甲旁亢等。③对于药物干预治疗效果的评估,生化指标提供了重要的客观依据。④在预测骨质疏松及骨质疏松性骨折方面,以生化指标结合 BMD,会大大提高预测的准确性。但是,骨代谢指标受自身代谢特点的影响,在应用过程中往往受到限制。骨重建过程具有昼夜节律性,骨代谢改变还受月经周期、季节变化的影响,卧床休息、运动甚至特殊的饮食也是影响骨代谢指标的因素。所谓“正常”人群骨代谢指标的基线水平和治疗后水平并没有一致的标准,个体骨重建速率可能会随时间发生改变。骨折后,骨代谢标志物的浓度会有不同程度的提高,持续时间达半年或更长。某些骨代谢指标如 ALP 不具备骨特异性,它可能来源于其他组织,在反映骨代谢状况时仅具参考价值。还有些指标如 OC 同时反映骨代谢中骨吸收和骨形成两相情况,缺乏评价单相状况的指导意义。机体代谢水平和骨代谢指标的清除率也会影响其测定浓度,例如, BALP 受肝脏清除率影响,而肾功能改变会使 NTX、CTX 及吡啶交联物的浓度发生改变^[3]。这些影响同样体现在与机体

代谢相关的外科手术后。

5 展望

理想的骨代谢指标应具备以下特点:无短期生物学变异性,检测方法简单且自动化,检测前不须禁食,可随时留取血、尿样本,检测方法严密、不易受干扰,能够快速、准确地反映相关疾病的状况及治疗效果。骨吸收与骨形成在整个生命过程中紧密相关,今后所致力研究的骨代谢指标应能够动态反映此二者间的平衡关系,而不仅仅是单独反映骨吸收或骨形成的状况,且应对骨代谢过程有更好的特异性。

6 小结

测定骨代谢指标具有无创、廉价、便捷、可重复等优点。骨生化指标与骨密度测量联合应用可预测骨折危险性,由于能在短期内反映骨代谢的状况,骨生化指标在评定治疗效果时也具备一定临床价值。但是,目前临床应用的骨代谢指标缺乏高度特异性,其测定浓度受清除率影响,在机体处于骨折、外科手术等特殊状态下其变异性较大。现有骨代谢标志物中,骨碱性磷酸酶、骨钙素、I 型胶原交联末端肽在实际临床操作中应用较广。骨代谢指标尚未有标准化的检测方法,也缺乏可靠的诊断标准,对于临床医生来说,何时测定哪种骨代谢指标来反映骨代谢状况或相关疾病的治疗效果仍无标准化依据,需进一步研究来达成临床共识。

【参 考 文 献】

- [1] Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue International* 2001, 69: 229-234.
- [2] Epstein S. The roles of bone mineral density, bone turnover, and other properties in reducing fracture risk during antiresorptive therapy. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(3): 379-388.
- [3] Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clinical Chemistry*, 1999, 45(8): 1359-1368.
- [4] 何威, 杨力, 蔡德鸿. 骨形成与吸收过程中的代谢生化标记物. *中国临床康复*, 2005, 9(42): 118-120.
- [5] 吴文苑. 骨型碱性磷酸酶的检测方法和临床应用. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 1999, 20(1): 64-65.
- [6] Ducy P, Desbois C, Boyce B, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*, 1996, 382(6590): 448-452.
- [7] Kleerekoper M. Biochemical markers of bone remodeling. *Southern Society for Clinical Investigation*, 1996, 31(6): 270-277.
- [8] 夏维波. 骨转换生化标志物的检测及临床评价. *医师进修杂志(内科版)*, 2005, 28(5): 3-6.
- [9] Nakasato YR, Janckila AJ, Halleen JM, et al. Clinical significance

of immunoassays for type-5 tartrate-resistant acid phosphatase. *Clin Chem*, 1999, 45(12): 2150-2157.

- [10] Clowes JA. The role of bone turnover markers and risk factors in the assessment of osteoporosis and fracture risk. *Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000, 14(2): 213-232.
- [11] Cumming SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *The Journal of the American Medical Association*, 2002, 288(15): 1889-1897.
- [12] Courtney AC, Wachtel EF, Myers ER, et al. Age-related reduction in the strength of the femur tested in a fall-loading configuration. *J Bone Joint Surg Am*, 1995, 77: 387-395.
- [13] Lotz JC, Hayes WC. The use of quantitative computed tomography to estimate risk of fracture of the hip from falls. *J Bone Joint Surg Am*, 1990, 72: 689-700.
- [14] Lang TF, Keyak JH, Heitz MW, et al. Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: precision and relation to bone strength. *Bone*, 1997, 21: 101-108.
- [15] Miller PD, Zapalowski C, Carolina AM, et al. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999, 84(6): 1867-1871.
- [16] Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, et al. Changes in bone mass and bone turnover following ankle fracture. *Osteoporos International*, 1999, 10: 408-415.
- [17] Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, et al. Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. *Osteoporos International*, 1999, 10: 399-407.
- [18] Veitch SW, Findlay SC, Hamer AJ, et al. Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. *Osteoporos International* 2006, 17: 364-372.
- [19] Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, et al. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ*, 1993, 307: 1111-1115.
- [20] Baron JA, Barrett J, Malenka D, et al. Racial differences in fracture risk. *Epidemiology*, 1994, 5: 42-47.
- [21] Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, et al. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Ann Intern Med*, 1991, 115: 837-842.
- [22] Seeley DG, Kelsey C, Jergas M, et al. Predictors of ankle and foot fractures in older women. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 1347-1355.
- [23] Bickerstaff DR, Kanis JA. Algodystrophy: an under-recognized complication of minor trauma. *Br J Rheumatol*, 1994, 33: 240-248.
- [24] Taylor AK, Arnaud S, Barr B. Urine pyridinium crosslinks correlate better with serum osteocalcin than with other bone resorption markers during a prospective bedrest study [abstract]. *J Bone Miner Res*, 1991, 6(Suppl 1): 640.
- [25] Nilsson BE, Westlin NE. Long-term observations on the loss of bone mineral following Colles' fracture. *Acta Orthop Scand*, 1975, 46: 61-66.

(收稿日期 2009-01-05)