

· 综述 ·

骨质疏松症相关基因的研究进展

刘长路 吴岩 毕立夫

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)08-0731-05

摘要: 骨质疏松症已成为一个世界性的健康问题。它是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征,并使骨的脆性增加,易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。骨质疏松症的发生是遗传和环境因素共同作用的结果,是一个复杂的多因子疾病。近年来,国内外学者对骨质疏松症的相关基因开展了大量的研究,试图通过研究确定其直接病因;找到敏感的遗传标记,预测发生骨质疏松的危险性;开发药物防止骨量丢失和逆转骨质疏松。但是,其相关基因和致病基因尚未明确,复杂的遗传学体系也未完全清楚,还有待于更加深入和广泛的探索。本文回顾国内外文献,就骨质疏松症几种相关基因的研究进展进行综述。探讨这些基因与骨质疏松的关系,思考骨质疏松症的遗传学研究方向。

关键词: 骨质疏松症; 骨密度; 基因

Progress in osteoporosis-related gene research LIU Changlu, WU Yan, BI Lifu. Medical College of Inner Mongolia, Huhhot 010059, China

Corresponding author: WU Yan, Email: yanw007@sina.com

Abstract: Osteoporosis has become an international health problem. It is a systemic bone disease based on bone loss and the microstructure deterioration, resulting in increased brittle fracture of the bone. Osteoporosis is a disease resulting from multiple factors, including genetic and environmental factors. In recent years, domestic and foreign scholars have conducted extensive studies concerning osteoporosis-related gene, trying to find sensitive genetic markers to predict the risk of osteoporosis, and to develop drugs to prevent bone loss and to reverse osteoporosis, by determining the direct cause. However, the related and virulence genes are not clear, and the complex genetic system is not entirely clear, either. It remains to do deeper and wider exploration. This article reviews the research developments related to several osteoporosis genes according to national and international literatures, and explores the relationship between these genes and osteoporosis and the genetic research direction of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Bone mineral density; Gene

骨质疏松症是一种以骨密度(BMD)降低、骨微结构破坏和脆性骨折发生风险增加为主要特征的全身性代谢性骨骼疾病。目前骨质疏松症已经成为多发病和常见病,严重影响老年人健康和生活质量。而我国是世界人口和老年人口最多的国家,同时也是骨质疏松和潜在骨质疏松症患者最多的国家,骨质疏松研究和防治在我国有着非同寻常的意义。近年来,对于骨质疏松症遗传机制和相关基因的研究已经成为骨质疏松病因学研究的热点和难点^[1,2],

之所以受到广泛的重视,是试图通过有关基因多态性的研究,发现与骨质疏松或骨质疏松性骨折的发生密切相关的基因,从而揭示骨质疏松的遗传机制,同时为临床早期筛选骨质疏松或骨折的高危人群提供遗传学证据,予以及早和有效的诊断和治疗。同时骨质疏松候选基因遗传标志的研究,进而为临床治疗选择更有效的抗骨质疏松药物。

骨质疏松症是由遗传和环境因素共同作用和影响的慢性复杂性多因子疾病。BMD值仍是临床预测骨质疏松症的“金标准”。既往有关双生子和家系研究已充分证实该疾病具有遗传易感性。之后大量的研究也证实了骨质疏松症系多基因参与的遗传性疾病,且受到药物、环境等多因素的影响。至今已发现并报道了大量与骨质疏松症相关的候选基因,

基金项目: 内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZZ07087)

作者单位: 010030 呼和浩特,内蒙古医学院第二附属医院(刘长路),内蒙古医学院基础医学院(吴岩、毕立夫)

通讯作者: 吴岩, Email: yanw007@sina.com

但对于这些基因位点的研究结果不一,尚未明确且争议较多,这同样是慢性复杂性疾病普遍存在的难题。为此,研究者不仅加大了研究的样本量,而且采取了多中心联合研究、荟萃分析、全基因组扫描技术等,使结果的可信性大大增加。

自 1992 年 Morrison 等最先报道维生素 D 受体(VDR)基因型与骨密度密切相关后,迄今已发现并报道大量与骨质疏松症相关的基因,主要涉及以下几方面:①调节钙平衡的激素及其受体;②细胞因子、生长因子及其受体;③骨基质;④性激素及其受体;⑤其他方面。其中最受瞩目的是维生素 D 受体、雌激素受体 1 基因和 I 型胶原基因。

1 骨质疏松症基因学研究方法

1.1 候选基因法

先选择待测基因,确定多态性,再行等位基因相关研究和功能检测、通过这种方法发现的骨质疏松症易感基因有 VDR,雌激素受体 1(ESR1),I 型胶原(COL1)等。

1.2 基因组扫描法

利用 DNA 多态性标志(主要是微卫星位点 DNA)或消减杂交等策略,对基因组逐个点进行筛查,寻找与疾病相关的易感基因。它的优势在于不再需要了解和判断哪些是候选基因,如:BMP2 等。

1.3 全基因组关联分析(genome wide association study, GWAS)^[3]

通过扫描人类整个基因组,找出对人类复杂疾病或者性状有一定影响的基因或基因组区域,即从人类全基因组范围内的序列变异[单核苷酸多态性(SNPs)]中,筛选出那此与疾病性状关联的 SNPs,并不需要研究者预先假设致病基因。已发现的基因包括:先前报道过的 ESR1、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 基因(LRH5)及相关的 VDR、COL1A1、MTHFR 和新发现的 ANKH、ARK3 等等^[4-13]。但 GWAS 尚处于早期阶段,很少能考虑到基因与环境之间的相互影响,很多结果不能完全一致,有待进一步的重复验证。

在数据分析方面,有连锁分析、关联分析和介于两者之间的连锁不平衡检验(TDT)分析^[14]。关于骨质疏松症易感基因的荟萃分析也已开展并取得重要成果^[15],它是汇总多个研究结果而进行总体效应评价的科学研究方法,可使样本增大,结果更加可信。

2 VDR 基因

维生素 D 是调节钙、磷代谢和骨骼矿化的重要激素,维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因是编码维生素 D₃ 的细胞核激素受体,其编码基因位于 12q13~14,长 43 kb,由 9 个外显子组成。目前包括的 BsmI、Apa I、Taq I、Cdx2 启动子和 Fork I 的五种限制性片断长度多态性已被深入研究,其与骨密度和骨量相关性的大量的研究结果并不一致,与骨质疏松的关联仍然存在争议,且在不同人群中实验重复性差。意大利学者对种族相对单纯的 Lampedusa 岛 424 名妇女的 FokI 位点研究表明,ff 型有比 FF 和 Ff 型有明显低的腰椎 BMD 及骨超声值,骨钙素和骨交联产物明显升高,提示该多态性与骨量和骨转换相关^[16]。但 2006 年,Andre'G 等^[17]的研究认为 Fork I、BsmI、Apa I 和 Taq I 多态性与 BMD 和骨折风险无关,但 Cdx2 多态性可能是脊柱骨折的风险因素。导致上述各种报道差异的原因是多方面的,包括选择的人群具有不同的种族特征和年龄构成、环境、生活方式,尤其是摄钙量、研究样本大小、组成、骨密度测量仪器和测量部位不一致,从而造成研究结果不尽相同。可见国内外 VDR 基因多态性与骨质疏松症的关系仍不清楚。

3 雌激素受体 1 基因

ESR1 基因位于人染色体 6q25.1。雌激素与 ER 结合,诱导目标基因的表达,参与骨的重构。绝经后妇女由于雌激素缺乏,可致骨质疏松症,而采取雌激素替代治疗能有效防止骨量的丢失。Styrkarsdottir 等^[18]对 5861 名冰岛志愿者的 301019 个 SNPs 位点进行了全基因组扫描后,又对其中 P 值最小的 74 个位点分别在另 1 组冰岛(4165 名)、澳大利亚(2269 名)及丹麦(1491 名)人群中进行了验证,结果发现 ESR1 基因的 rs9479055 和 rs4870044 两个 SNPs 位点与髌部 BMD 具显著相关性。而先前广泛研究的 ESR1 第 1 内含子 Pvu II(rs2234693)和 Xba I(rs9340799)2 个酶切位点多态性和(TA)_n短重复序列并没有在 GWAS 研究中提示与骨质疏松症相关。2007 年 Wang 等^[19]对中国人群 ER-α 基因与 BMD 相关性的荟萃分析(1994~2006 年,涉及 16 个研究,共 4300 名女性人群)提示,Pvu II 在中国人群中仅与股骨 BMD 呈较弱相关性,Xba I 与腰椎和股骨 BMD 均无关。通过大样本的全基因组研究以及重复验证,在争议中至少证实

了 ESR I 基因与 BMD 有部分关系。

4 I 型胶原基因

I 型胶原 (collagen 1, COL1) 占胶原蛋白的 80% 以上,既是骨组织的重要组成成分,又是诸多影响骨代谢因子发挥生物功能的重要场所。它对维持骨结构的完整及生物力学特性非常重要,I 型胶原基因是调节骨量的强有力候选基因。COL1 由 2 条 $\alpha 1$ 链和 1 条 $\alpha 2$ 链组成,其编码基因: I 型胶原基因 (collagen, type 1, alpha 1, COL1A 1) 和 COL1A 2 分别位于 17q21.3 ~ 22 和 7 q21.3 ~ 22 1。现已证实 COL1A 1 基因突变可致低骨量、骨质疏松增加等。目前对 COL1A 1 多态性的研究比较多。一项加纳利岛的研究,检测了 199 名 50 ~ 70 岁绝经后骨质疏松白人妇女 COL1A 1 基因 Sp1 位点多态性与 BMD 及骨折的关系,显示 T 等位基因与骨质疏松性骨折明显相关,但与低 BMD 无关^[20]。日本研究者检测了 40 ~ 79 岁 1110 名女性和 1126 名男性 COL1A 1 基因启动子区 -1997G → T 多态性与 BMD 的关系,结果所有女性 GG 型者腰椎和大转子 BMD 明显低于 GT 和 TT 型,绝经后妇女 GG 型股骨颈和大转子 BMD 也低于其他基因型,而绝经前妇女及男性该位点多态性与 BMD 无关^[21]。中国学者对 291 名女性的研究显示,该位点多态性与腰椎和股骨 BMD 无关,另一项对 402 个核心家系 1263 名对象的研究显示其与髌部 BMD 相关,GG 型股骨颈 BMD 高于 GT 和 TT 型^[22]。总之,实验数据显示 COL1A 1 基因 Sp1 位点多态性对骨强度和 BMD 都有负面影响,最近在 COL1A 1 启动子区 Sp1 结合位点又发现 2 个新的基因多态位点,其多态性与 BMD 值也有一定的关系。尽管 COL1A 1 基因多态性与 BMD 存在显著的种族和地域差异性,但从临床角度看,COL1A 1 基因多态性作为骨质疏松、骨折危险性的预测指标有较大价值。

5 低密度脂蛋白受体相关蛋白 5

LRP5 基因位于人染色体 11q13 上,作为 Frizzled 的协同受体,介导 Wnt 信号通路,而 Wnt 通路则参与成骨细胞的分化、增生和骨的形成。另外在单基因病的研究中发现,LRP5 基因突变或失活可致骨质疏松-假神经胶质瘤综合征 (osteoporosis pseudoglioma syndrome, OPPG) 的发生。Richard 等^[23]对英国 2094 名女性的 314075 个 SNPs 进行了全基因组扫描,随后在另 3 个西欧人群 (6463 名) 中对

先期研究中呈现显著性差异的近百个 SNPs 进行验证,结果发现 rs3736228 位点 (A1330V) 无论与椎体 BMD ($P = 6.3 \times 10^{-12}$) 还是与股骨颈 BMD ($P = 1.9 \times 10^{-4}$) 均显著相关,且患骨质疏松和脆性骨折的危险性均增高 (OR = 1.3, 95% CI: 1.09 ~ 1.52, $P = 0.002$; OR = 1.3, 95% CI: 1.08 ~ 1.63, $P = 0.008$)。2008 年 van Meurs 等^[24]对 2004 ~ 2007 年欧洲及北美 18 个研究团队共 37534 个个体的 LRP5 基因研究结果进行荟萃分析,发现该基因的 Met667 以及 Val 1330 位点对于人群椎体和髌骨 BMD 均有显著相关性,这 2 个位点危险基因的携带者发生骨折的风险也明显升高。LRP5 基因的 A1a1330Val 位点在以往的大型研究中也证实与人群椎体和髌骨 BMD 均有显著相关性且危险基因的携带者发生骨折的风险明显升高。结果显示 LRP5 基因多态性与群体的 BMD 变异相关。LRP5 与群体 BMD 的相关性在包含了不同人群、种族、性别和年龄的研究中都得到证实。上述研究结果证实,LRP5 基因确实与 BMD 有关,可能是导致骨质疏松症发生的易感基因之一。

6 护骨素基因 OPG

肿瘤坏死因子 (TNF) 受体超家族 IIb 元件 (TNFRSF11B),即护骨素 (osteoprotegerin, OPG) 基因。OPG 基因位于人染色体 8q24,系 TNF 受体超家族的一种分泌性糖蛋白,参与破骨细胞的分化以及骨的重吸收。对转基因鼠模型的研究发现,在 OPG 过表达的小鼠中,其骨组织出现了类似石骨症样的改变;而在 OPG 基因敲除的小鼠中则观察到了早发的骨质疏松症。Richards 等^[23]发现 OPG 基因附近的 3 个 SNPs 位点 (rs4355801, rs6469792 及 rs6469804) 都与 BMD 有关,其中位于该基因 3' 末端的 rs4355801 与椎体 BMD ($P = 7.6 \times 10^{-10}$) 以及髌骨 BMD ($P = 3.3 \times 10^{-8}$) 呈显著相关性,且患骨质疏松的危险性增加 (OR = 1.20, 95% CI 1.01 ~ 1.42, $P = 0.038$)。之后在不同人群中的重复性研究也陆续证明了 OPG 基因与 BMD 的显著相关性^[25]。2008 年由 Styrkarsdottir 等^[18]对冰岛、澳大利亚以及丹麦人群 BMD,脆性骨折与多个基因位点关系的研究中,也发现了 OPG 基因与此有显著相关性。在该研究中,对 5861 名冰岛志愿者进行了全基因组扫描,共涉及 301019 个 SNP 位点。其中,位于 8q24 的 OPG 基因上有 2 个 SNP 位点,即 rs6469804 和 rs6993813 与 BMD 和骨质疏松性骨折 (OF) 呈显

著相关性。且这 2 个 SNP 位点之间还存在连锁分布($r^2=0.94$)。值得指出的是,这 2 个 SNP 位点与既往多次研究并得到重复验证的 G1181-C 以及 T950-C 也存在连锁分布。这一研究结果更有力地说明 OPG 基因对 BMD 的影响,其可能是导致骨质疏松症的候选基因之一。

目前报道的多态性与骨密度或骨质疏松相关的基因还有很多,包括氯离子通道^[26]、骨钙素、降钙素受体基因、瘦素受体基因以及载脂蛋白 E 等。

多基因在骨质疏松病因中起重要作用是毫无疑问的,但对候选基因多态性是否是影响 BMD 并决定骨质疏松性骨折风险的最重要因素尚有争议。从上述多项研究,也不难看出多项相同基因位点与骨质疏松症关系的研究在不同人群、甚至相同人群中可能结果完全不同,研究重复性欠佳。这可能与骨质疏松症是受多重遗传和环境因素影响的复杂疾病有关,骨质疏松有多个相关表型指标,如 BMD,骨骼大小和结构、骨丢失、骨转换和跌倒危险等,每种危险因素可能有不同的遗传决定因素,采用不同表型来检测同一候选基因,或分析同一遗传学变量与不同表型的关系,就将获得不同结果。可以说,如果不能很好地考虑、控制环境因素(如饮食钙的摄入、运动量等)的作用,就不能正确评价候选基因与骨量变异等的关系。

因此,应设计多中心、大样本研究,前瞻性观察多种骨质疏松表型参数与遗传学变异的关系,尽可能排除环境混杂因素干扰,选择人种单纯固定的群体,采用合理的统计学分析方法,注意采取单倍体型研究,关注多种骨代谢相关基因间的相互影响,了解遗传异质性和基因连锁不平衡问题。另外,应深入探讨基因变异对蛋白质翻译、翻译后修饰以及蛋白质功能之间的关系,这样才能深入了解遗传学变异引起骨质疏松的机制,并证实遗传因素与骨质疏松间的关系。同时,在骨质疏松患者治疗中,可以根据药物代谢、疗效和治疗反应的相关基因的基因型,来指导抗骨质疏松药物的选择。

相信随着基因芯片等技术的发展,研究样本量的加大,多中心联合研究的开展,多种科研方法的综合应用,会使人们对该疾病及其发病机制有更进一步的认知。

【参 考 文 献】

[1] 刘忠厚,主编.骨矿与临床.北京:中国科学技术出版社,2006.

- [2] 章振林.骨质疏松相关基因的研究方向.中华医学杂志,2006,86(6):361-362.
- [3] Yan WL. Genome-wide association study on complex diseases: genetic statistical issues. Yi Chuan,2008,30(5):543-549.
- [4] Xiong DH, Liu XG, Guo YF, et al. Genome-wide association and follow-up replication studies identified ADAMTS18 and TGFBR3 as bone mass candidate genes in different ethnic groups. Am J Hum Genet,2009,84(3):388-398.
- [5] Koller DL, Ichikawa S, Lai D, et al. Genome-wide Association Study of Bone Mineral density in Premenopausal European-American Women and replication in African-American Women. J Clin Endocrinol Metab,2010,95(4):1802-1809.
- [6] Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. New sequence variants associated with bone mineral density. Nat Genet,2009,41(1):15-17.
- [7] Timpson NJ, Tobias JH, Richards JB, et al. Common variants in the region around Osterix are associated with bone mineral density and growth in childhood. Hum Mol Genet,2009,18(8):1510-1517.
- [8] Cho YS, Go MJ, Kim YJ, et al. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. Nat Genet,2009,41(5):527-534.
- [9] Guo Y, Tan LJ, Lei SF, et al. Genome-wide association study identifies ALDH7A1 as a novel susceptibility gene for osteoporosis. PLoS Genet,2010,6(1):e1000806.
- [10] Liu YZ, Pei YF, Lin JF, et al. Powerful bivariate genome-wide association analyses suggest the SOX6 gene influencing both obesity and osteoporosis phenotypes in males. PLoS One,2009,4(8):e6827.
- [11] Liu YZ, Wilson SG, Wang L, et al. Identification of PLCL1 gene for hip bone size variation in females in a genome-wide association study. PLoS One,2008,3(9):e3160.
- [12] Kung AW, Xiao SM, Cherny S, et al. Association of JAG1 with bone mineral density and osteoporotic fractures: a genome-wide association study and follow-up replication studies. Am J Hum Genet,2010,86(2):229-239.
- [13] Rivadeneira F, Styrkarsdottir U, Estrada K, et al. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies. Nat Genet,2009,41(11):1199-1206.
- [14] Ermakov S, Malkin I, Keter M, et al. Family-based association study of polymorphisms in the RUNX2 locus with hand bone length and hand BMD. Ann Hum Genet,2008,72(Pt 4):510-518.
- [15] Richards JB, Kavvoura FK, Rivadeneira F, et al. Collaborative meta-analysis: Associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. Ann Intern Med,2009,151(8):528-537.
- [16] Falchetti A, Sferazza C, Cepollaro C, et al. FokI polymorphism of the vitamin D receptor gene correlates with parameters of bone mass and turnover in a female population of the Italian island of

- Lampedusa. *Calcif Tissue Int*, 2007, 80(1):15-20.
- [17] Andre G, Stuart H, Maria L, et al. The association between common vitam in D receptor genevariation sand osteoporosis A participant level meta-analysis. *Ann Intem Med*, 2006, 145: 255-264.
- [18] Stykarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med*, 2008, 358(22):2355-2365.
- [19] Wang CL, Tang XY, Chen WQ, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2007, 18(3): 295-305.
- [20] Navarro MC, Sosa M, del Pino-Montes, et al. Collagen type 1 (COL1A1) Sp1 binding site polymorphism is associated with osteoporotic fractures but not with bone density in post-menopausal women from the Canary Islands: a preliminary study. *Aging Clin Exp Res*, 2007, 19(1):4-9.
- [21] Yamada Y, Ando F, Niino N, et al. Association of a polymorphism of the collagen lalphal geng with bone mineral density in posm enopausal Japanese wamen. *Hum Biol*, 2005, 77(1):27-36.
- [22] Xiao su-mei, Li shu-feng, Deng hong-wen. Genetic determination of osteoporosis in Chinese. *Chinese Medical Journal*, 2005, 118(24):2077-2088.
- [23] Richards JB, Rivadencira F, Inouye M, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and osecoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet*, 2008, 371(9623):1505-1512.
- [24] van Meurs JB, Trikalinos TA, Ralston SH, et al. Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *JAMA*, 2008, 299(11):1277-1290.
- [25] Ueland T, Bollerslev J, Wilson SG, et al. No associations between OPG gene polymorphisms or serum levels and measures of osteoporosis in elderly Australian women. *Bone*, 2007, 40(1): 175-181.
- [26] Chu K, Kollet DL, Ichikawa, et al. CLCN7 polymorphisms and bone mineral healthy premenopausal white women and in white men. *Bone*, 2008, 43(6):995-998.

(收稿日期:2011-02-09)

(上接第 755 页)

【参 考 文 献】

- [1] 朴俊红, 庞莲萍, 刘忠厚, 等. 中国人口状况及原发性骨质疏松症诊断标准和发生率. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8(1):1-7.
- [2] 张燕晴. 健康教育应成为预防骨质疏松症的重要策略. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8(2):177-178.
- [3] Compston J. Recent advances in the management of osteoporosis. *Clin Med*, 2009, 9(6):565-569.
- [4] 秦岭, 张戈, 梁秉中, 等. 美国国家卫生院有关骨质疏松的预防、诊断、治疗的共识文件. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 5(8):90-93.
- [5] 侯春玲, 赵新娟. 10 月 20 日——世界骨质疏松日. *解放军健康*, 2009, (5):39.
- [6] 刘素珍, 徐世兰, 刘敏. 骨质疏松患者的知识和生活方式的研究. *实用护理杂志*, 2001, 17(7):3.
- [7] Ailinsler RL, Emerson J. Women's knowledge of osteoporosis. *Appl Nurs Res*, 1998, 11(3):111.
- [8] Haines CJ, Rong L, Chung TK, et al. The perception of the menopause and the climacteric among women in Hong Kong and southern China. *Prev Med*, 1995, 24(3):245-248.
- [9] 石阶璐, 徐勇, 张增利, 等. 骨亚健康状态的干预探索. *中国骨质疏松杂志*, 2009, 15(4):304-307.
- [10] Chan MF, Kwong WS, Zang YL, et al. Evaluation of an osteoporosis prevention education programme for young adults. *Journal of Advanced Nursing*, 2007, 57(3):270-285.
- [11] Tung WC, Lee IFK. Effects of an osteoporosis educational programme for men. *Journal of Advanced Nursing*, 2006, 56(1):26-34.
- [12] 李旋, 石建, 朱秀英, 等. 骨质疏松重在早期预防教育. *中国骨质疏松杂志*, 2004, 10(3):374.

(收稿日期:2011-04-18)

骨质疏松症相关基因的研究进展

作者: [刘长路](#), [吴岩](#), [毕立夫](#), [LIU Changlu](#), [WU Yan](#), [BI Lifu](#)
作者单位: [刘长路, LIU Changlu\(内蒙古医学院第二附属医院, 呼和浩特, 010030\)](#), [吴岩, 毕立夫, WU Yan, BI Lifu\(内蒙古医学院基础医学院\)](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201108020.aspx