·综述·

骨转换生化标志物的研究进展

阙文君 冯正平 审校*
重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016

中图分类号:R587.2 **文献标识码**:A **文章编号**:1006-7108(2014) 05-0575-05

摘要:骨转换生化标志物具有灵敏性高、特异性强、稳定性好等优点,较骨密度更早反映出骨量变化,联合检测骨转换生化标志物,对评估骨形成和骨吸收的平衡状态、骨代谢疾病的鉴别诊断、抗骨质疏松疗效等方面有重要意义。骨转换生化标志物在骨质疏松症的诊断及骨代谢相关疾病的鉴别诊断以及抗骨质疏松治疗疗效判断方面均有重要意义,目前 BALP、P1NP、TRAP、CTX 作为相对研究较广泛的骨转化标志物已被应用于临床,一些较新的骨转换标志物(如 OPG、LP、Cat K 等)是否能作为预测骨折风险、监测治疗疗效的指标仍需临床医师进一步研究,以使其发挥最大的价值。本文对骨形成生化标志物、骨吸收生化标志物的研究进展及其在临床中的应用进行了简单综述。

关键词:骨形成;骨吸收;骨转换生化标志物;骨质疏松

Research progress in bone turnover markers

QUE Wenjun, FENG Zhengping
Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
Corresponding author: FENG Zhengping, Email: fengzhengping@sina.com

Abstract: With high sensitivity, strong specificity, and good stability, bone turnover markers can reflect the changes of bone mass much earlier than bone mineral density (BMD) does. The detection of bone turnover markers has great significance of evaluating the equilibrium status of bone formation and bone resorption, differential diagnosis of the metabolic bone diseases, and the evaluation of the effect of anti-osteoporosis treatment. This paper reviews the research progress of bone formation markers, bone resorption markers, and their clinical application. So far, bone turnover markers, such as BALP, P1NP, TRAP, and CTX, have been widely studied and applied in the clinical work. Some novel bone turnover markers, including OPG, LP, and Cat K, need to be further studied, in order to confirm whether they are suitable for the prediction of fracture and the surveillance of the therapeutic effect.

Key words: Bone formation; Bone resorption; Bone metabolic makers; Osteoporosis

骨质疏松症是一种以骨量降低、骨微结构破坏、骨脆性增加、骨折风险增加为特征的全身性骨骼疾病,随着人口老龄化,骨质疏松症已成为全球范围内的公众健康问题。早期发现、诊断骨质疏松症,并有效防治骨质疏松对减轻社会、个人经济负担,提高患者生活质量有重要意义。骨转换生化标志物不仅可以反映骨吸收与骨形成的动态平衡状况,而且早于骨密度的改变,对骨质疏松症的早期诊断、代谢性骨病的鉴别诊断、抗骨质疏松药物疗效判定有重要价值。

基金项目:重庆市医学科研计划项目(2009-2-392),卫生部国家临床重点专科建设基金资助

* 通讯作者:冯正平,E-mail:fengzhengping@sina.com

1 骨形成生化标志物

1.1 碱性磷酸酶(ALP)和骨碱性磷酸酶(BALP)

碱性磷酸酶(ALP)通过水解磷脂释放无机磷,使局部磷浓度增加,促进骨矿化,有利于骨形成,是目前很常用的评价骨形成的指标。但它在全身多个组织均有分布,对骨组织的敏感性和特异性差,临床上多检测骨碱性磷酸酶(BALP)。BALP 是 ALP 的同工酶,不受肝脏、肾脏、肠道等疾病的影响,具有较高的骨组织特异性。有研究报道[1],骨质疏松患者体内 BALP 水平明显高于骨量减少组,表明随着骨密度的降低,BALP 水平增高,成骨细胞的活性增强。因此测定 BALP 对骨质疏松症的早期诊断具有显著的临床意义。目前临床上测定 BALP 最常用的是免疫分析法。

1.2 Ⅰ型前胶原氨基末端前肽(P1NP)和羧基末端前肽(P1CP)

90%以上的骨基质是由Ⅰ型胶原组成,Ⅰ型前胶原分子由成骨细胞合成,其羧基末端和氨基末端有延伸的多肽,这些多肽在胶原细胞代谢过程中被蛋白酶分解,产生Ⅰ型胶原氨基端前肽(P1NP)和Ⅰ型胶原羧基端前肽(P1CP),因此 P1NP 和 P1CP 反映了Ⅰ型胶原的合成和转化,二者水平升高提示Ⅰ型胶原合成加快,骨形成活跃。比起 P1CP,P1NP 受昼夜节律和饮食的影响较小[2,3],且不受激素的影响[4],是反映骨形成更为特异和敏感的指标。目前临床上多采用放射免疫法和 ELISA(酶联免疫吸附法)测定 P1NP 水平。

1.3 骨保护素(osteoprotegerin,OPG)和细胞核因子κB 受体活化因子的配体(RANKL)

OPG 是一种较新的反映骨形成的生化标志物,它和细胞核因子 κB 受体活化因子(RANK)是肿瘤坏死因子受体超家族成员,由成骨细胞产生。OPG 是一种可溶性糖蛋白,能特异性地抑制破骨细胞形成与分化,增加骨密度。RANK 存在于破骨细胞和前破骨细胞表面,RANKL 是其唯一配体。OPG/RANK/RANKL 系统在骨形成和骨重塑中起着至关重要的作用[5]。RANK 与 RANKL 相互结合诱使破骨细胞分化,而 OPG 通过与 RANKL 竞争性结合,阻止其与 RANK 的结合,从而抑制破骨细胞的形成及分化,抑制骨吸收[6,7]。研究表明[8],外周循环中 OPG 和 RANKL 水平与 BMD 成负相关,并且促进绝经后妇女骨质疏松的发生。因此,OPG 可以作为骨代谢生化指标,反映骨代谢过程。OPG 降低时说明骨形成减少,骨破坏增加;反之,说明骨形成增加而骨破坏减少。

1.4 骨钙素(osteocalcin,OC)

骨钙素属于 γ-羧谷氨酸包含蛋白类,它是由非增殖期的成骨细胞特异合成并分泌的非胶原蛋白,也有少量是由牙髓质细胞和肥大软骨细胞分泌。骨钙素大部分沉积于骨组织的细胞外基质中,部分弥散进入血液循环,它能维持骨正常矿化速率,抑制生长软骨的矿化速率,增加破骨细胞的募集和/或分化,从而刺激骨的吸收[9],骨代谢越快,骨钙素水平越高,反之则越低。血清骨钙素能直接反映成骨细胞活性,特别是新形成的成骨细胞的活性,是成骨细胞功能和骨质矿化的特殊标志物。

1.5 骨形态发生蛋白

骨形成发生蛋白(BMPs)是骨基质中的一种骨生长因子,除 BMP1 以外,其余均是转化生长因子(transforming growth factor B,TGF-B)超家族的成员。以二聚体形式存在的成熟 BMPs 具有生物活性,它通过与受体结合高效诱导成骨活性。Hidaka C 等人的研究表明[10] BMP7 可促进软骨细胞基质的合成和软骨损伤的修复;也有实验表明[11],BMP2 和 BMP7 均可促使骨缺损周围新生骨质,并骨质重塑,达到骨愈合。因此 BMPs 在治疗骨缺损、骨不连以及脊柱融合方面有广泛的应用前景。

2 骨吸收生化标志物

2.1 吡啶啉(Pyridinoline,PYD)/脱氧吡啶啉(Deoxypyridinoline,DPD)

PYD 和 DPD 存在于Ⅰ型胶原纤维中,是成熟的Ⅰ型胶原纤维分子构成胶原纤维时分子间的连物,起稳定胶原链的作用。当破骨细胞活动时 PYD 和 DPD 作为Ⅰ型胶原纤维降解产物释放入血,不经中间代谢直接从尿中排出,且不受饮食影响,是反映骨吸收的一个特异指标[12]。已有不少研究[13]表明,尿 DPD/Cr 测定对骨流失及骨质疏松症的诊断早于骨密度检测,是反映骨吸收的特异而敏感的指标。目前多用化学免疫发光发测定尿 PYD 及 DPD。

2.2 抗酒石酸酸性磷酸酶(Tartrate-resistant acid phosphatase,TRAP)

TRAP 是酸性磷酸酶的同工酶,主要存在于成熟破骨细胞和有活性的巨噬细胞中,在成骨细胞中含量少。当骨吸收时,破骨细胞活动并释放大量 TRAP 入血,因此血清 TRAP 水平可反映破骨细胞活性和骨吸收状态。TRAP 在血液循环中以 TRAP5a 和 TRAP5b 两个亚型存在,TRAP5a 来源于炎性巨噬细胞,TRAP5b 则主要来源于破骨细胞。女性绝经后,由于雌激素分泌减少,骨重建失衡,骨吸收大于骨形成,研究[14]证明女性绝经后血清中 TRAP5b 的水平较绝经前明显升高,骨质疏松或骨量减少者血清 TRAP5b 水平也明显高于骨量正常者,且与骨密度呈负相关,提示 TRAP5b 能反映骨吸收,可作为原发性骨质疏松症筛查、诊断、疗效判断的敏感指标。TRAP5b 不受昼夜节律及肝肾功能影响[15],是高特异性骨吸收指标。

2.3 Ⅰ型胶原末端肽

Ⅰ型胶原末端肽是Ⅰ型胶原末端交叉连接的非螺旋区域肽链,是破骨细胞在骨吸收过程中降解产生的特异性产物,其在血液中以氨基末端肽(NTX)/羧基末端肽(CTX)形式存在,能直观的反

映骨吸收情况。NTX 和 CTX 在血清中和尿液中均可检出,在血清中的水平受昼夜生理节律、饮食的影响较大,而 24 h 尿中 NTX、CTX 可以克服生理节律的影响,受饮食的影响也比较小[16]。Bouzid K 等[17]认为,女性骨质疏松患者绝经后,测定 CTX 比 ALP、BALP 有更高的敏感性和特异性。Iwamoto 等的研究[18]亦表明,患骨质疏松的绝经后女性和老年男性治疗 3 个月后,尿 NTX 分别下降 39.2%、45.4%,治疗 12 个月后血清 ALP 分别下降 17.8%、21.0%,说明尿 NTX 的敏感性较 ALP 高。目前多用 ELISA 测定 CTX/NTX。

近年来,含特异性表位的多肽片段(如Ⅰ型胶原分解片段 C 端肽 β 型(β-CTX)和 β-骨交联)作为进一步胶原分解产物,在反映骨吸收情况上也越来越受到重视。Lou H 等的研究[19]表明,发生髋关节脆性骨折的患者血清中 β-CTX 水平明显高于正常人,且无论在髋关节骨折患者中还是正常人群中,血清 β-CTX 浓度均与双髋关节 BMD 成反比。因此 β-CTX 可作为反映骨吸收生化指标,对髋关节骨折风险起一定预测作用。

2.4 胰岛素样生长因子-Ⅰ(IGF-Ⅰ)

IGF-Ⅰ是目前比较受关注的能反映骨转换的生化指标,它是骨组织中含量最丰富的生长因子之一,不仅可以促进成骨细胞骨形成,也可以促进破骨细胞骨吸收,从而促进骨转换[20]。IGF-Ⅰ在体外成骨细胞培养中可促进成骨细胞增殖生长,并呈剂量依赖效应[21]。体内局部注射 IGF 可促进骨质疏松患者骨折的愈合,且促进愈合的程度与 IGF 的注射剂量呈正相关[22]。IGF-Ⅰ可促进成骨细胞增殖和分化成熟[23],IGF-Ⅰ缺乏可导致骨形成减少、骨密度下降,骨折风险增加[24]。IGF-Ⅰ的血清水平与骨含量有良好的相关性,可能作为骨代谢疾病的筛查指标,但其作用机制及是否能应用于骨量减少及骨质疏松等疾病的诊断、治疗,仍需进一步研究。

2.5 瘦素(Leptin. LP)

瘦素对骨代谢的调节主要通过外周和中枢两条通路。①通过外周直接调节:Thomas 等[25]的研究表明人骨髓基质细胞(hBMSC)可能是瘦素作用的靶细胞,瘦素可直接作用于 hBMSC,促使其向成骨化细胞分化,抑制其向脂肪细胞分化;LP 也可刺激骨髓中早期成骨细胞和破骨细胞产生 IGF-Ⅰ,增强成骨;LP 还表达细胞核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)和骨保护素(OPG),通过 RANKL/RANK/OPG 系统抑制破骨细胞功能[26]。②通过中枢间接调节:与外周调节作用相反,多数研究认为 LP 在中枢通过抑制下丘脑神经肽 Y(NPY)mRNA 的表达,使 NPY 的产生减少,并通过交感神经系统释放的介质作用[27],抑制骨形成。瘦素对骨代谢调节的作用机制多种,既往认为血清 LP 与骨密度具体关系不确切,近期有研究表明老年男性骨质疏松患者正位腰椎及股骨颈 BMD、血清 LP 水平较正常老年男性明显降低,且老年男性骨质疏松患者血清 LP 水平与其正位腰椎、股骨颈 BMD 呈正相关[28]。

2.6 血清组织蛋白酶 K(Cathepsin K, Cat K)

近年来,Cat K 也在骨代谢研究领域十分受关注。Cat K 在破骨细胞中大量的选择性表达,是骨吸收过程中降解破骨细胞Ⅰ型胶原蛋白最主要的蛋白水解酶[29]。骨吸收陷窝中骨无机相的溶解是有机相退化的前提条件,而这个过程主要由 Cat K 参与[30]。Cat K 被认为是反映骨吸收有价值的生化标志物,若 Cat K 在破骨细胞中过度表达,则会导致骨质疏松症;敲除 Cat K 的小鼠会因骨吸收受阻而导致骨硬化症表现,人类 Cat K 基因表达变异或缺陷则会导致致密性成骨不全症(一种常染色体隐性遗传病,最终会导致骨脆性增加、骨质疏松)[31]。

3 骨转换生化标志物在临床中的应用

骨转换生化标志物检查作为非创伤性检查,操作方便,相对价廉,已逐渐在临床上推广应用,其在多方面均有重要的检测价值。

3.1 骨质疏松症的诊断

骨质疏松的发生是一个缓慢、渐进的过程,虽然骨密度检测仍是诊断骨质疏松症的金标准,但骨转换生化标志物的改变早于骨密度,比骨密度更敏感,且特异性高,稳定性好,联合检测骨密度和骨转换生化标志物比单一行骨密度检测对骨质疏松症的诊断更准确,且可更加早期发现骨代谢异常,以采取相应干预措施。

3.2 骨量丢失与骨折风险的评估

骨转换加快高度提示骨丢失的可能,骨转换生化标志物能有效反映骨转换的情况,如 IGF-Ⅰ、CTX 等骨吸收标志物与骨转换速率成正比,其浓度增高提示骨转换速率增快,从而反映出骨量丢失,并进一步预测骨质疏松患者的骨折风险。Garnero 等的研究[32]指出有低髋关节 BMD 和尿 CTX 增高的妇女,其髋部骨折的相对风险增加 4.2 倍,仅低髋关节 BMD 者增加 2.8 倍,而仅尿 CTX 增高者则增加 2.3 倍。这表示将 BMD 和骨转换生化标志物联合分析,

对预测骨折风险的价值高于单独检测骨密度。

3.3 抗骨质疏松治疗疗效判断

骨密度检测亦用于抗骨质疏松治疗疗效的判断,但用骨密度监控药物疗效有明显统计学意义至少需要 6 个月以上,因此不适合短期的随访检测。但骨转换生化指标的改变先于 BMD,通常在抗骨质疏松治疗 3 个月左右即可检测出明显的降低,因此对抗骨质疏松治疗的早期疗效判定有重要价值。早期疗效判断有利于避免延误无效治疗时间、及时调整治疗方案。抗骨质疏松治疗期间,骨转换标志物的早期降低,预示 BMD 的升高明显和骨折风险降低。

3.4 肿瘤骨转移的早期诊断

测定血中的骨转换标志物还可作为恶性肿瘤骨转移的早期诊断的筛选指标。肺癌、乳腺癌、前列腺癌易发生骨转移,前列腺癌骨转移患者引起溶骨性损伤,体内 TRAP5b、β-CTX 水平明显升高,而无骨转移者、良性肿瘤者则不高。乳腺癌骨转移患者则为成骨性骨转移,BALP 和 P1NP 升高对成骨性骨转移的诊断和监测有重要意义。

总之,骨转换生化标志物在骨质疏松症的诊断及骨代谢相关疾病的鉴别诊断以及抗骨质疏松治疗疗效判断方面均有重要意义,目前 BALP、P1NP、TRAP、CTX 作为相对研究较广泛的骨转化标志物已被应用于临床,一些较新的骨转换标志物(如 OPG、LP、Cat K 等)是否能作为预测骨折风险、监测治疗疗效的指标仍需临床医师进一步研究,以使其发挥最大的价值。

【参 考 文 献】

[1] Jianhua Sun, Yaoting Zhao, Tao Wu. The clinical value of bone metabolism markers in osteoporosis treatment. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2010, 8(3):182-182.

[2] Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, et al. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. Bone, 2002, 30(6): 886-890.

[3] Koivula MK, Risteli L, Risteli J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum. Clinical biochemistry, 2012,45(12):920-927.

[4] Hern ández MV, Guañabens N, Alvarez L, et al. Immunocytochemical evidence on the effects of glucocorticoids on type I collagen synthesis in human osteoblastic cells. Calcified tissue international, 2004, 74(3): 284-293.

[5] Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Archives of biochemistry and biophysics, 2008, 473(2): 139-146.

[6] Engin F, Lee B. NOTCHing the bone: Insights into multi-functionality. Bone, 2010, 46(2): 274-280.

[7] O'Brien CA. Control of RANKL gene expression. Bone, 2010, 46(4): 911-919.

[8] Jabbar S, Drury J, Fordham J N, et al. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Journal of clinical pathology, 2011, 64(4): 354-357.

[9] DeFranco DJ, Glowacki J, Cox KA, et al. Normal bone particles are preferentially resorbed in the presence of osteocalcin-deficient bone particlesIn vivo. Calcified tissue international, 1991, 49(1): 43-50.

[10] Hidaka C, Quitoriano M, Warren RF, et al. Enhanced matrix synthesis and in vitro formation of cartilage - like tissue by genetically modified chondrocytes expressing BMP - 7. Journal of Orthopaedic Research, 2001, 19(5): 751-758.

[11] Tao Ge, Zhonghe Xu. Application of BMPs in bone formation. The Journal of Practical Medicine,2001,17(1):80-81.

[12] Halleen JM. Tartrate-resistant acid phosphatase 5B is a specific and sensitive marker of bone resorption. Anticancer research, 2003, 23(2A): 1027-1029.

[13] Zhirong Song, Shuqin Zhang, Yaodong Han. Paired observation: Deoxypyridinoline test and BMD test in diagnosis of osteoporosis. Shanghai Journal of Medical Laboratory Sciences, 2002, 17(2): 105-106.

[14] Qin Y, Zhang Z, Zhang H, et al. Age-related changes of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b and the relationship with bone mineral density in Chinese women. Acta Pharmacologica Sinica, 2008, 29(12): 1493-1498.

[15] Shidara K, Inaba M. Bone metabolic marker for osteoporosis. Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine, 2009, 67(5): 927-931.

[16] Schlemmer A, Hassager C. Acute fasting diminishes the circadian rhythm of biochemical markers of bone resorption. European journal of endocrinology, 1999, 140(4): 332-337.

[17] Bouzid K, Bahlous A, Kalai E, et al. C-telopeptides of type I collagen in postmenopausal women: An experience in a Tunisian Clinical Laboratory. Tunisie médicale, 2010, 88(7):467-469.

[18] Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, et al. Comparison of the effect of alendronate on lumbar bone mineral density and bone turnover in men and postmenopausal women with osteoporosis. Clinical rheumatology, 2007, 26(2): 161-167.

[19] Lou H, Peng C, Chen Q. Clinical value of serum total P1NP, β-CTX and 25(OH)D3 detection in evaluating risks of fragile hip fracture in elderly patients with osteoporosis. Journal of Southern Medical University, 2012,32(9):1346-9.

[20] Jiang J, Lichtler AC, Gronowicz GA, et al. Transgenic mice with osteoblast-targeted insulin-like growth factor-I show increased bone remodeling. Bone, 2006, 39(3): 494-504.

[21] Canalis E, Rydziel S, Delany AM, et al. Insulin-like growth factors inhibit interstitial collagenase synthesis in bone cell cultures. Endocrinology, 1995, 136(4): 1348-1354.

[22] Su Zhongyi, Yin Yunsheng, Li Dong, et al. Experimental

research on IGF-Ⅰ promoting osteoporosis fracture healing. Chinese Remedies and Clinics, 2007, 7(3): 182-185.

[23] Fini M, Carpi A, Borsari V, et al. Bone remodeling, humoral networks and smart biomaterial technology for osteoporosis. Frontiers in bioscience (Scholar edition), 2010, 2: 468-482.

[24] Fowlkes JL, Bunn RC, Coleman HN, et al. Severe deficiencies of IGF-Ⅰ, IGF-Ⅱ, IGFBP-3, ALS and paradoxically high-normal bone mass in a child with insulin-resistance syndrome (Rabson-Mendenhall type). Growth Hormone & IGF Research, 2007, 17(5): 399-407.

[25] Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. Endocrinology, 1999, 140(4): 1630-1638.

[26] Holloway WR, Collier F ML, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. Journal of Bone and Mineral Research, 2002, 17(2): 200-209.

[27] Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. Cell, 2002, 111(3): 305-317.

[28] Ying Chai, Ma Lifeng, Hu Chunrong, et al. Relationship between serum leptin, bone minaral density and bone biochemical turnover markers in aged males with osteoprosis. Heilongjiang Medicine and Pharmacy, 2012, 35(1): 30-31.

[29] Brenda L Pennypacker, Le T Duong, Tara E Cusick, et al. Cathepsin K inhibitors prevent bone loss in estrogen-deficient rabbits. Journal of Bone and Mineral Research, 2011, 26(2): 252-262.

[30] Karsdal MA, Henriksen K, Sørensen MG, et al. Acidification of the osteoclastic resorption compartment provides insight into the coupling of bone formation to bone resorption. The American journal of pathology, 2005, 166(2): 467-76.

[31] Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. Journal of the American Geriatrics society, 2008, 56(5): 935-941.

[32] Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. Journal of bone and mineral research, 2000, 15(8): 1526-36.

(收稿日期: 2013-09-23)

《中国骨质疏松杂志》关于论文著作权转让的声明

为简化作者和《中国骨质疏松杂志》之间的论文著作权转让手续,提高发文时效,特声明如下:

凡向《中国骨质疏松杂志》所投的一切稿件,均视为论文所有作者自愿将该文著作权及相关财产权转让给《中国骨质疏松杂志》,即《中国骨质疏松杂志》对该文的部分或全文具有但不限于以下的使用权,汇编权,发行权,复制权,翻译权,网络出版及信息传播权;许可国内外文献检索系统和数据库系统检索和收录;允许或通过各种介质、媒体以及其他语言文字出版和使用本文权利;以不违反中华人民共和国现行或以后出台的法律规定的方式使用该文。

未经《中国骨质疏松杂志》书面许可,该文作者承诺不再以任何方式允许第三方使用本文,并承担相应违约责任。论文作者承诺该文为原创和第一次发表使用,无知识产权纠纷, 无一稿多投,不涉及任何形式之保密义务。该论文作者承诺承担一切侵权责任。

论文作者的上述授权于《中国骨质疏松杂志》接受该作者论文之日起生效。有效期同该论文著作权的保护期。

我刊支付的稿酬包含但不限于该论文的汇编权,发行权,复制权,翻译权,网络出版及信息传播权;许可国内外文献检索系统和网络、数据库系统检索和收录;允许或通过各种介质、媒体以及其他语言文字出版和使用本文的权利所含的全部著作权使用费。本刊编辑部对来稿内容有权进行修改。

如作者不同意上述各项声明,请在投稿时向本刊说明,本刊将作适当处理。有关稿酬支付及投稿注意事项等详见“《中国骨质疏松杂志》投稿指南”。

特此声明

《中国骨质疏松杂志》社

骨转换生化标志物的研究进展

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

作者： 阙文君， 冯正平(审校)， QUE Wenjun， FENG Zhengping
作者单位： 重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆,400016
刊名： 中国骨质疏松杂志 ISTIC
英文刊名： Chinese Journal of Osteoporosis
年，卷(期)： 2014(5)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201405025.aspx