

· 综述 ·

GLP-1 及其类似物对减缓骨质疏松作用的研究进展

王一然¹ 翟骁² 王奇金^{3*}

1. 第二军医大学临床医学八年制 2010 级, 上海 200433

2. 第二军医大学临床医学八年制 2008 级, 上海 200433

3. 第二军医大学附属长海医院内分泌科, 上海 200433

中图分类号: R362 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 06-0752-05

摘要: 骨质疏松是糖尿病的并发症之一, 故降低血糖的同时也不能忽视对骨质疏松的防治。近年来的一些研究发现, 胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) 不仅在控制血糖方面发挥重要作用, 而且在减缓糖尿病合并骨质疏松方面也有疗效。GLP-1 及其类似物可改善机体高血糖状态, 抑制骨质吸收; 并通过破骨细胞核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 通路, 阻止破骨细胞的成熟, 减缓破骨作用; 还可调节成骨细胞 Wnt 通路, 影响 Wnt/ β -catenin 比例, 促进成骨细胞的分化与成熟, 有利于骨质沉积; 在间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSC) 的分化亦起到调节作用, 促使其向成骨细胞分化, 减少向脂肪细胞分化; GLP-1 及其类似物可以减少晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 在骨胶原中沉积, 避免破骨细胞的过度增值与分化, 此外 GLP-1 及其类似物还通过其他途径保护骨代谢, 减缓骨质疏松的进展。

关键词: 糖尿病; 骨质疏松; GLP-1

Progress in the study of the effect of GLP-1 and its analogues on osteoporosisWANG Yiran¹, ZHAI Xiao², WANG Qijin³

1. Grade 2010, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Grade 2008, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

3. Department of Endocrinology, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: WANG Qijin, Email: wangqijin8668601@163.com

Abstract: Osteoporosis is one of the complications of diabetes. There is a need to prevent and cure osteoporosis when reducing blood glucose. Recently, some researches show that glucagon like peptide 1 (GLP-1) not only reduces blood sugar level, but also affects the process of bone turnover. GLP-1 and its analogues can relieve the high blood glucose status, resulting in the inhibition of bone resorption. They can influence RANKL signaling pathway to prevent the maturation of osteoclasts. They can also regulate Wnt signaling pathway to influence osteoblast differentiation and maturation. GLP-1 and its analogues regulate differentiation of BMSC to osteoblasts instead of adipocytes. They reduce the production of AGEs in the bone, and inhibit the proliferation and differentiation of osteoclasts, resulting in preventing bone metabolism and slowing down the progression of osteoporosis.

Key words: Diabetes; Osteoporosis; GLP-1

目前, 随着人们生活水平的提高, 糖尿病的发病率持续上升, 高血糖及其所致的各种并发症也影响了生活质量。糖尿病基础上合并骨骼系统损害的全

身代谢性骨病称为糖尿病骨质疏松症, 是糖尿病严重并发症之一, 可使糖尿病患者的致残率大大增加^[1]。胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) 及其类似物不仅可以控制血糖, 还可通过多种途径影响骨质代谢, 减缓糖尿病所致的骨质疏松^[2]。现就 GLP-1 及其类似物对减缓骨质疏松作用的研究进展做一综述。

基金项目: 第二军医大学大学生创新实践能力培养重点项目 (ZD2013015); 长海医院 1255 科研探索项目 (CH125541900)

王一然和翟骁为同等贡献

* 通讯作者: 王奇金, Email: wangqijin8668601@163.com

1 GLP-1 及其类似物的生物学功能和治疗效果

1.1 GLP-1 及其类似物的生物学功能

GLP-1 含 30 个氨基酸,由回肠末端、直肠和结肠的 L 细胞分泌,经 N 端酶解切除 6 个氨基酸及 C 端酰胺化后,主要以 GLP-1 (7-36)NH₂ 和 GLP-1 (7-37)NH₂ 两种活性形式存在。GLP-1 自肠道分泌入血后主要经过三种途径代谢:肝脏、肾脏以及被二肽基肽酶 IV (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) 降解,半衰期仅 1~2 min^[3]。

Exendin-4 (中文译名为艾塞那肽) 是一种胰高血糖素样肽-1 受体的长效激动剂,与 GLP-1 有 53% 的同源性,由 39 个氨基酸组成,Exendin-4 通过与 GLP-1 受体 (GLP-1 Receptor, GLP-1R) 相互作用来发挥几乎与 GLP-1 相同的生理效应^[4]。

1.2 GLP-1 及其类似物的治疗效果

GLP-1 及其类似物可以与广泛分布于全身多种器官和组织的 GLP-1R 结合,发挥促进葡萄糖依赖性的胰岛素合成和分泌,促进 B 细胞增殖,抑制胰高血糖素分泌,减少食物摄取,延缓胃排空,增强外周组织葡萄糖利用和减少肝糖输出等生理作用^[5]。在控制血糖的作用之外,GLP-1 也有减缓骨质疏松的作用。Mieczkowska 等^[6]的实验表明,和野生型的小鼠相比,敲除 GLP-1 基因的小鼠的骨骼直径和骨皮质厚度明显减少,最大载荷和弹性模量都显著下降。因此,GLP-1 对减缓骨质疏松具有重要作用。

2 GLP-1 对骨质的保护作用机制

2.1 GLP-1 影响骨质代谢需要和受体结合

GLP-1 需要与 GLP-1R 结合才能发挥减缓骨质疏松的作用。王宁等^[7]研究表明,对大鼠施加胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (Exendin-4) 后,显著增加老龄大鼠骨密度、骨体积分数、骨小梁数目、骨小梁厚度、骨小梁间隙、结构模型指数、最大载荷、刚度、压力、弹性模量、血清钙、尿钙/肌酐、尿磷/肌酐、碱性磷酸酶、骨钙素、骨矿化率、骨形成率,对老龄大鼠骨质疏松的防治作用显著。Yamada 等^[8]的研究发现,GLP-1R 基因敲除小鼠表现为皮质骨骨质疏松,骨脆性增加,破骨细胞数量和骨吸收活性增加。姚红等^[9]发现大鼠股骨颈 GLP-1R 的数量与股骨颈骨小梁占骨髓腔体积百分比、骨小梁厚度、骨小梁数目称正相关。这个现象说明,GLP-1 和受体结合是减缓骨质疏松的必要条件。这些实验从不同角度表明

了 GLP-1 对骨质代谢的影响离不开其与受体的结合。

2.2 降低血糖可以减缓骨质疏松

高血糖可导致渗透性利尿,使血清磷、钙浓度降低,而低血钙及低血镁又促使甲状旁腺功能亢进,使得甲状旁腺素 (PTH) 分泌增多,破骨细胞活性增强,从而使磷、钙动员增加,骨质脱钙,骨密度下降,最终导致骨质疏松,高血糖还显著抑制成骨细胞样 MC3T3-E1 细胞的生长、骨矿化,刺激成骨细胞到脂肪细胞的转化,影响骨形成^[10]。

降糖药 GLP-1 及其类似物,可降低 2 型糖尿病患者血糖水平,并将血糖稳定在合理的范围区间^[11]。GLP-1 的疗效得到了多方面的证实,做过 Roux-en-Y 吻合术的患者由于消化道不完整,GLP-1 的分泌受到影响,故难以控制血糖水平在合理的范围内,而这类患者服用 GLP-1 亦可将血糖控制在合理范围内^[12]。这些实验说明,GLP-1 及其类似物有确切的调节血糖的作用,避免了高血糖对成骨细胞的抑制,也降低了成骨细胞向脂肪细胞的转化程度,从而减缓了骨质疏松。

2.3 破骨细胞 RANKL 通路

GLP-1 通过 RANKL 途径影响骨质代谢^[13]。RANKL 是连接于 NF- κ B 受体活化因子 (receptor activator for nuclear factor- κ B, RANK) 的一种分泌型破骨细胞形成抑制因子,二者结合后被激活,导致 NF- κ B 转移至细胞核内,促进破骨细胞成熟。如果骨保护蛋白 (osteoprotegerin, OPG) 的表达上升,则可与 RANKL 竞争结合 RANK,阻止破骨细胞的产生和成熟^[14]。

Nuche-Berenguer 等^[15]对糖尿病模型小鼠分别施予 GLP-1 (实验组) 或生理盐水 (对照组),3d 后发现,实验组小鼠的血糖下降,股骨和胫骨中的骨保护蛋白基因的表达上调,也增加了 OPG/RANKL 的比值。Glass 等^[16]的实验也有类似的结果。Szymczak 等^[17]还发现,OPG/RANKL 的调节对甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 较为敏感,PTH 升高,可使 OPG 表达下降而 RANKL 的表达量上升,PTH 下降则效应反之。Jackie 等^[18]证实健康人群中也有着 GLP-1 对 PTH 的抑制,口服葡萄糖后,刺激肠道分泌 GLP-1 等肠促胰岛素,PTH 含量下降,对骨吸收的抑制作用甚为明显。由此可见,GLP-1 可以通过抑制破骨细胞 RANKL 途径,减缓骨质疏松。

2.4 成骨细胞 Wnt 通路

Wnt 蛋白是一类由 Wnt 基因编码的,富含 L-半

胱氨酸的分泌性糖蛋白,可促进成骨细胞增殖,同时促进成骨细胞的早期分化。Wnt 蛋白与受体结合后,通过一系列胞膜及胞质蛋白的相互作用,使 β -catenin 在胞质内累积,激活下游靶基因的转录,调节基因的表达式,促进成骨细胞分化增殖^[19]。

Wnt/ β -catenin 信号通路在糖尿病高血糖状态影响下会发生失调,且这一变化与糖尿病骨质疏松的发生有着密切关系。有研究表明,一定浓度的 GLP-1 可上调 Wnt、 β -catenin mRNA 的表达,使 Wnt/ β -catenin 达到新的平衡,可以刺激 2 型糖尿病大鼠骨小梁的形成。由此可见,GLP-1 可通过 Wnt 信号通路参与成骨细胞增殖调控过程,使骨质增强^[20]。Nuche-Berenguer 等证实,GLP-1 皮下持续泵入 3d 后,可提高动物体内骨钙素 (osteocalcin, OC) 基因、骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 基因表达水平均有所提高,促进 β -catenin 的表达,说明 GLP-1 具有促进骨形成的作用,且在后续的试验中证实了 GLP-1 可能通过 Wnt 信号通路促进骨形成^[21]。

2.5 间充质干细胞的分化

高浓度葡萄糖会抑制骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSC) 向成骨细胞分化成熟。高浓度葡萄糖可使骨向分化相关基因骨钙素、骨桥蛋白及成骨细胞特异性转录因子 Runx2 的 mRNA 表达均降低,成骨细胞分化逐渐减少,提示葡萄糖呈剂量依赖性地抑制 BMSC 向成骨细胞分化。

由于 GLP-1 具有直接的降糖作用,故解除了高血糖对 BMSC 向成骨细胞分化的抑制。同时,GLP-1 还具有不依赖血糖的促进 BMSC 增殖的作用,且对其有细胞保护作用,对 BMSC 向成骨细胞分化也有促进作用,却对向脂肪细胞的分化有抑制作用^[22]。王宁等^[23]对离体培养的骨髓间充质干细胞施加 GLP-1,检测到碱性磷酸酶 (ALP) 和 Runx2 成骨相关基因的表达,表明 GLP-1 可以促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化。马雪等人^[24]的实验也得到了相同的结果。

2.6 晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs)

高糖导致大量 AGEs 在各器官组织包括骨基质中生成,大量 AGEs 在骨组织中积聚引起间质干细胞凋亡,阻止其分化成软骨和骨,造成骨质合成减少^[25]。此外,AGEs 与其受体相互作用,通过破骨细胞和成骨细胞核因子途径使多种炎症因子包括白细胞介素 IL-6,减少 I 型骨胶原蛋白的合成,促进破骨细胞前体成熟,刺激破骨细胞聚集,并抑制其凋亡,

提高破骨细胞的活性,加速骨的吸收,进而导致骨重建过程紊乱,对骨质疏松发展起重要作用^[26]。

有研究表明,对患有 2 型糖尿病的大鼠服用维达列汀 (一种 DPP-4 抑制剂,可提升 GLP-1 浓度),可以检测到其胸主动脉上的 AGEs 形成受到抑制,并且 AGEs 的受体 (RAGE) 表达也下降,所以 GLP-1 从 AGEs-RAGE 途径进行抑制,影响骨代谢^[27]。Yuji Ishibashi 等^[28]在最近的研究中发现,GLP-1 可以抑制血管内皮细胞上的 AGE 受体的表达,实现抑制 AGEs 介导的血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 的上调表达的作用,减少 AGEs 在骨胶原中沉积,可直接改变骨胶原的物理特性,抑制成骨细胞的表达、增加骨吸收。但目前对于 GLP-1 对骨骼上的 AGE 受体表达的影响还没有相关的报道。

2.7 其他可能的机制

除了以上机制,其他多种机制亦受到关注。过氧化物酶体增殖激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ) 促进 MSC 向脂肪细胞分化,抑制向成骨细胞分化,若 PPAR γ 浓度下降则会促进成骨细胞生成^[28]。在糖尿病模型小鼠,检测到了浓度升高的 PPAR γ 。常规降糖药噻唑烷二酮 (thiazolidinedione, TZDs) 虽然可以降低血糖水平,但因为增加 PPAR γ 含量,使骨折的发病率上升。GLP-1 可调整丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶和蛋白激酶 C 通路显著降低 PPAR γ 与脂蛋白脂肪酶的表达,抑制 MSCs 分化为脂肪细胞^[29]。

3 小结与展望

传统的一些降糖药,如噻唑烷二酮 (thiazolidinedione, TZDs),虽能降低血糖,但却增加了骨折的风险^[30]。而 GLP-1 不同,其不仅可能通过降低血糖直接影响骨质代谢,还可能通过血糖以外的途径抑制骨质疏松的进展。但是当今有关 GLP-1 的研究多集中于动物模型,考虑到动物与人的差异,GLP-1 对糖尿病患者骨骼的作用还有待深入研究。此外,多数实验探索了施加 GLP-1 后,各个通路不同基因蛋白的表达,但鲜有实验观察敲除相关基因,切断某一条通路后,GLP-1 对骨质疏松的影响是否减弱或消失,因为多方面的研究可以使 GLP-1 对骨质的影响研究更为透彻。而且值得关注的是,Guillaume Mabileau 的一篇 Meta 分析指出,GLP-1 受体激动剂并不能降低骨折的发生率,这也为当前研究提供了新的角度^[31]。随着研究的不断深入,

GLP-1 对骨质代谢的影响会进一步得到阐明,为糖尿病及并发症的治疗拓展空间。

【参 考 文 献】

- [1] Roy B. Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures[J]. World J Diabetes,2013,4 (4):101.
- [2] Muscogiuri G, Cignarelli A, Giorgino F, et al. GLP-1: benefits beyond pancreas[J]. J Endocrinol Invest,2014.
- [3] Wang T, Gou Z, Wang F, et al. Comparison of GLP-1 Analogues versus Sitagliptin in the Management of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Studies[J]. PLoS One,2014,9(8):e103798.
- [4] Ueda T, Ito T, Tomita K, et al. Identification of glycosylated exendin-4 analogue with prolonged blood glucose-lowering activity through glycosylation scanning substitution [J]. Bioorg Med Chem Lett,2010,20(15):4631.
- [5] Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA. Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins[J]. Endocr Rev,2008,29(3):367.
- [6] Mieczkowska A, Mansur S, Bouvard B, et al. Double incretin receptor knock-out (DIRKO) mice present with alterations of trabecular and cortical micromorphology and bone strength[J]. Osteoporos Int,2014.
- [7] 王宁,马雪,孟静茹,等. GLP-1 受体激动剂对老龄大鼠骨质疏松的防治作用[J]. 中国医药导报,2014,11(12):4. Wang Ning, Ma Xue, Meng Jingru, et al. Prevention and therapeutic effect of a GLP-1 receptor agonist in aging rats with osteoporosis[J]. China Medical Herald, 2014,11(12):4.
- [8] C Y, Y Y, K T, et al. The murine glucagon like peptide 1 receptor is essential for control of bone resorption [J]. Endocrinology,2008, 149:574.
- [9] 姚红,郝光霞,郭敏,等. 骨细胞 GLP-1 受体表达对 2 型糖尿病大鼠骨微结构的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2014(2):155. Yao Hong, Xi Guangxia, Guo Min, et al. Effect of GLP-1 receptor expressed of bone cells on the bone microstructure in the type 2 diabetic rats[J]. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2014(2):155.
- [10] Cunha JS, Ferreira VM, Maquigussa E, et al. Effects of high glucose and high insulin concentrations on osteoblast function in vitro[J]. Cell Tissue Res,2014.
- [11] Nadkarni P, Chepurmy OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1[J]. Prog Mol Biol Transl Sci,2014, 121: 23.
- [12] Shah M, Law JH, Micheletto F, et al. Contribution of endogenous glucagon-like peptide 1 to glucose metabolism after Roux-en-Y gastric bypass[J]. Diabetes,2014,63(2):483.
- [13] Garcia-Hernandez A, Arzate H, Gil-Chavarria I, et al. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells[J]. Bone,2012,50(1):276.

- [14] Leite FR, de Aquino SG, Guimaraes MR, et al. Relevance of the Myeloid Differentiation Factor 88 (MyD88) on RANKL, OPG, and Nod Expressions Induced by TLR and IL-1R Signaling in Bone Marrow Stromal Cells[J]. Inflammation,2014.
- [15] Nuche-Berenguer B, Lozano D, Gutierrez-Rojas I, et al. GLP-1 and exendin-4 can reverse hyperlipidic-related osteopenia[J]. J Endocrinol,2011,209(2):203.
- [16] Glass DN, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation [J]. Dev Cell,2005,8(5):751.
- [17] Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A. Osteoprotegerin, RANKL, and bone turnover in primary hyperparathyroidism: the effect of parathyroidectomy and treatment with alendronate [J]. Horm Metab Res,2013,45(10):759.
- [18] Clowes JA, Allen HC, Prentis DM, et al. Octreotide abolishes the acute decrease in bone turnover in response to oral glucose [J]. J Clin Endocrinol Metab,2003,88(10):4867.
- [19] Jiang Z, Von den Hoff JW, Torensma R, et al. Wnt16 is involved in intramembranous ossification and suppresses osteoblast differentiation through the Wnt/beta-catenin pathway [J]. J Cell Physiol,2014,229(3):384.
- [20] Xiong X, Shao W, Jin T. New insight into the mechanisms underlying the function of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 in pancreatic beta-cells: the involvement of the Wnt signaling pathway effector beta-catenin [J]. Islets,2012,4(6): 359.
- [21] Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, et al. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states[J]. Calcif Tissue Int,2009,84(6):453.
- [22] Sanz C, Vazquez P, Blazquez C, et al. Signaling and biological effects of glucagon-like peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2010,298(3):E634.
- [23] 王宁,马雪,孟静茹,等. GLP-1 受体激动剂促进大鼠骨髓间充质干细胞的增殖与成骨分化[C]. 南宁:2013. Wang N, Ma X, Meng J, et al. The GLP-1 receptor agonist induced proliferation of rat bone marrow mesenchymal stem cells and differentiation of osteoblasts[C]. Nanjing,2013.
- [24] 马雪,孟静茹,贾敏,等. 胰高血糖素样肽-1 类似物对大鼠骨髓间充质干细胞增殖与成骨分化的影响[C]. 杭州:2012. Ma X, Meng J, Jia M, et al. Effects of glucagon like peptide-1 on differentiation and proliferation of rat bone marrow mesenchymal stem cells[C]. Hangzhou;2012.
- [25] Lu YQ, Lu Y, Li HJ, et al. Effect of advanced glycosylation end products (AGEs) on proliferation of human bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) in vitro[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim,2012,48(9):599.
- [26] Roy B. Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures[J]. World J Diabetes,2013,4 (4):101.
- [27] Puddu A, Mach F, Nencioni A, et al. An emerging role of glucagon-like peptide-1 in preventing advanced-glycation-end-

product-mediated damages in diabetes [J]. Mediators Inflamm, 2013,2013;591056.

[28] Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression[J]. Biochem Biophys Res Commun,2010,391 (3) : 1405.

[29] 张楠. 降糖药物与骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志,2013, 19(7):744.

Zhang N. Antidiabetic drugs and osteoporosis [J]. Chinese

Journal of Osteoporosis,2013,19(7):744.

[30] 张勤凤,武晓泓. 降糖药物对糖尿病患者骨质疏松的影响 [J]. 国际内分泌代谢杂志,2011,31(5):307.

Zhang QF, Wu XH. Effects of antidiabetic drugs for osteoporosis in patients with diabetes mellitus [J]. International Journal of Endocrinology and Metabolism, 2011,31(5):307.

[31] Guillaume Mabilieu, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Journal of Diabetes,2014,6(2014):260.

(收稿日期:2014-09-14,修回日期:2015-02-22)

(上接第 751 页)

灰阶变化的结构参数,它能用于评估骨的微结构,描述骨的质量。TBS 能在使用 DXA 检测 BMD 时通过 TBS iNsight 软件计算得到,所以它可以回顾性地应用到现有的 DXA 图像中,减少患者的射线暴露,而且由于是同一部位,可以直接与 BMD 相比较。研究表明,绝经后妇女腰椎 TBS 值与 BMD 之间没有明显联系,TBS 是独立于 BMD 反映骨的其他特性的参数。TBS 可以预测未来骨折风险,能结合 BMD 检测加强对骨折风险评估的可靠性,能改善对继发性骨质疏松患者的监督管理(此类患者骨的质量变化对骨折风险的影响远大于骨量),可用于对骨小梁的变化进行随访评估,还能用于骨质疏松患者应用药物治疗后的疗效评价。

【 参 考 文 献 】

[1] Cormier C, Lamy O, Poriau S. TBS in routine clinical practice: proposals of use[J]. Atlas of TBS Use. Edition, 2012.

[2] Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects[J]. Osteoporosis International, 2012, 23(5): 1489-1501.

[3] Senn C, Günther B, Popp AW, et al. Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis: a 2-year open-label study [J]. Osteoporosis International, 2014; 1-7.

[4] Krueger D, Fidler E, Libber J, et al. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women [J]. Journal of Clinical Densitometry, 2014, 17(1): 60-65.

[5] Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image [J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2014, 29(3): 518-530.

[6] Leslie W D, Krieg M A, Hans D. Clinical factors associated with trabecular bone score [J]. Journal of Clinical Densitometry, 2013, 16(3): 374-379.

[7] Kalder M, Hans D, Kyveritakis I, et al. Effects of exemestane and tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast cancer[J]. Journal of Clinical Densitometry, 2014, 17(1): 66-71.

[8] Nassar K, Paternotte S, Koltz S, et al. Added value of trabecular bone score over bone mineral density for identification of vertebral fractures in patients with areal bone mineral density in the non-osteoporotic range[J]. Osteoporosis International, 2014, 25(1): 243-249.

[9] Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, et al. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus [J]. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2014.

[10] Maricic M. Use of DXA-based technology for detection and assessment of risk of vertebral fracture in rheumatology practice [J]. Current Rheumatology Reports, 2014, 16(8): 1-7.

[11] Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, et al. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women [J]. Osteoporosis International, 2013, 24(11): 2837-2846.

[12] de Jong JJA, Willems PC, Arts JJ, et al. Assessment of the healing process in distal radius fractures by high resolution peripheral quantitative computed tomography [J]. Bone, 2014, 64: 65-74.

[13] Chevalley T, Bonjour JP, van Rietbergen B, et al. Fracture history of healthy premenopausal women is associated with a reduction of cortical microstructural components at the distal radius[J]. Bone, 2013, 55(2): 377-383.

[14] Stauber M, Nazarian A, Müller R. Limitations of global morphometry in predicting trabecular bone failure[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2014, 29(1): 134-141.

[15] Popp A W, Buffat H, Eberli U, et al. Microstructural parameters of bone evaluated using HR-pQCT correlate with the DXA-derived cortical index and the trabecular bone score in a cohort of randomly selected premenopausal women[J]. PloS one, 2014, 9 (2): e88946.

(收稿日期:2014-08-19,修回日期:2014-12-03)