

骨代谢异常与泌尿系结石

王骏飞¹ 周乐卿² 孙西钊^{2*}

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院骨科, 南京 210008

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科, 南京 210008

中图分类号: R691.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 04-0502-05

摘要: 骨代谢异常患者其泌尿系结石的发病风险增加, 而泌尿系结石患者亦常伴有不同程度的骨质流失。高钙尿是骨密度 (Bone mineral density, BMD) 降低的重要临床表现, 同时也是泌尿系结石的重要病因, 其或是连接骨代谢异常与泌尿系结石的纽带。通过观察一些生化指标的变化, 可以评估骨密度情况及结石发生风险。及时纠正高钙尿对防止 BMD 的降低和结石的发生都有帮助。本文就骨代谢异常、高钙尿及泌尿系结石三者之间的关系、生化指标的改变及针对性的治疗作一综述。

关键词: 骨密度; 高钙尿; 泌尿系结石; 生化指标

Abnormal bone metabolism and urinary calculus

WANG Junfei¹, ZHOU Leqing², SUN Xizhao^{2*}

1. Department of Orthopedics, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

2. Department of Urology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: SUN Xizhao, Email: sunxizhao@163.com

Abstract: Patients with abnormal bone metabolism have an increasing risk of urinary calculus, while those with urinary calculus are often accompanied with certain degree of bone loss. Hypercalciuria is not only a crucial manifestation of the decrease of bone mineral density (BMD), but also an important cause of urinary stone. It may be a potential link between bone metabolism disorder and urinary stone. The change of certain biochemical indicators may evaluate BMD and risks of the recurrence of urinary stone. Correction of hypercalciuria can prevent BMD decrease and occurrence of urinary stones. In this article, we have reviewed the interaction among bone metabolism disorder, hypercalciuria, urinary calculus, the alternation of biochemical indicators, and the specific treatment.

Key words: Bone mineral density; Hypercalciuria; Urinary calculus; Biochemical indicators

高钙尿是骨质流失、骨质疏松的重要临床表现。高钙尿同样也是泌尿系结石患者最常见的代谢异常, 在含钙结石患者中约有 60% 存在高钙尿。探究骨代谢异常、高钙尿及泌尿系结石三者间的关系对防治相关疾病有着极其重要的意义。

1 骨密度降低、高钙尿与泌尿系结石的关系

高钙尿是指 24 h 尿钙排泄大于 4 mg/kg 体重。

排除所有已知原因所致的高钙尿, 称为特发性高钙尿。有学者将特发性高钙尿分为吸收性高钙尿和空腹高钙尿两类。流行病学调查发现, 空腹高钙尿与骨质流失及结石复发关系更为密切。

1.1 空腹高钙尿与骨密度降低及泌尿系结石

由于无外源性钙摄入, 空腹高钙尿患者尿钙的排出只可能来源于体内储存的钙, 因此常出现骨密度 (bone mineral density, BMD) 降低。Pietschmann 等^[1]将 120 例结石患者分 3 组: 不伴高钙尿组、吸收性高钙尿组和空腹高钙尿组。结果显示, 吸收性高钙尿组与空腹高钙尿组分别有 74%、92% 存在 BMD 低于正常, 不伴高钙尿组则仅有 48% 存在 BMD 低于正常。

基金项目: 南京市医学重点科技发展项目 (ZKX12016); 南京市卫生局项目 (YKK13079); 江苏省人社厅“六大人才高峰”资助项目 (2015-wsw-066)

* 通讯作者: 孙西钊, Email: sunxizhao@163.com

这说明高钙尿结石患者出现 BMD 降低更为常见,其中空腹高钙尿则更甚。另一方面,BMD 降低的结石患者多伴有空腹高钙尿的存在。Letavernier 等^[2]发现,BMD 降低的结石患者,空腹尿钙显著高于 BMD 正常的结石患者,并且空腹尿钙与 BMD 呈负相关。

有研究认为,空腹高钙尿患者 BMD 降低的可能机制为,血清钙的降低刺激甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)的分泌,进而使骨钙释放以维持血钙稳定^[3]。然而,多数研究并未发现血清 PTH 的升高^[2,4]。因此,空腹高钙尿患者 BMD 降低是否为 PTH 依赖性尚待商榷。

1.2 吸收性高钙尿与 BMD 降低及泌尿系结石

吸收性高钙尿是由于肠道吸收钙的能力增强,导致尿钙排泄增加。根据限钙饮食后尿钙是否异常可将其分为 I 型及 II 型,I 型即为限钙饮食后仍有高钙尿者。I 型吸收性高钙尿患者同样存在 BMD 降低。Heller 等^[5]观察 9 例 I 型吸收性高钙尿结石患者骨代谢情况,与健康志愿者相比,该类患者存在骨形成减弱,骨的再吸收增强,同时可以观察到椎骨及股骨 BMD 低于正常。

吸收性高钙尿结石患者出现 BMD 降低的原因尚不明,有研究认为其不仅存在肠道维生素 D₃(VD₃)或维生素 D 受体(VDR)数量及活性增加,使得肠道钙吸收增加,其血清 VD₃或 VDR 数量及活性同样增加,从而使骨的再吸收增强,进而导致 BMD 降低^[6-7]。然该结论尚未在人体证实,故其准确性有待商榷。

1.3 尿钙正常结石与 BMD 下降

绝大部分研究认为,泌尿系结石患者伴有 BMD 降低是由于高钙尿所致。然而,Tugcu 等^[8]研究发现,尿钙正常的结石患者同样存在轻度的 BMD 降低。Tugcu 认为其可能由于结石患者为避免结石复发有意识避免钙的摄入,从而导致 BMD 降低。虽然,已有循证医学证据表明除吸收性高钙尿所致结石外,限钙饮食并不能降低结石的复发率。

1.4 骨折所致高钙尿与结石

泌尿系结石是骨折病人长期卧床后较为常见的并发症之一。因骨折而卧床的病人血钙及尿钙水平均有不同程度的升高。Donaldson 等^[9]观察了 3 位健康成年男性绝对卧床 30~36 周内钙的代谢情况,发现卧床期间尿钙显著升高,粪便中排泄的钙也升高,而血钙则无明显变化。这说明卧床期间肠道吸收钙减少,钙排泄增加,而血钙维持稳定则源于骨

钙的负平衡。Yusuf 等^[10]观察了 55 例创伤性骨折后卧床患者和 51 例创伤性骨折能自由走动患者 4 周内的血清总钙及 24 h 尿钙水平。卧床患者血清总钙显著升高,而可走动患者血清总钙则无变化。24 h 尿钙无论是卧床患者还是可走动患者都升高,并且卧床患者 24 h 尿钙水平显著高于可走动患者。以上研究说明,骨折后长期卧床会导致骨钙的负平衡,使尿钙排泄增加,加之骨折后患者常摄入更多的钙,使尿钙排泄进一步增加。这些因素可能是骨折后结石发病率升高的主要原因。

创伤性骨折后,血清及尿液骨转换标记物也存在有意义的变化。Ivaska 等^[11]对 85 例女性创伤性骨折患者进行研究,观察了创伤前、创伤即刻(1 日内)及创伤康复期的血清及尿液骨转换标记物(bone turnover markers, BTMs),如血清 I 型胶原交联 C-末端肽(S-CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP5b)、I 型原胶原 N-端前肽(s-PINP)、血清骨钙素、尿脱氧吡啶啉、尿骨钙素,发现创伤性骨折即刻 BTMs 与创伤前相比没有明显变化,而创伤后 4 个月的 BTMs 各指标除尿骨钙素外都显著升高,说明骨折后康复期骨形成与骨的再吸收都增强。然而,骨折后即刻的血清及尿液钙、磷代谢变化仍缺少大样本研究。

2 BMD 降低、高钙尿与泌尿系结石生化指标的改变

伴 BMD 降低的高钙尿结石患者,常可观察到血液及尿液中一些生化指标的改变。通过检测这些指标来评估骨代谢及预测结石复发具有重要意义,亦有利于更深入地研究高钙尿及 BMD 降低的病理机制。

2.1 空腹尿钙/尿肌酐

空腹尿钙/尿肌酐是评估高钙尿患者骨的再吸收状况非常重要的指标。限钙饮食 1 周后,测定清晨空腹尿钙与尿肌酐比值,当该比值大于 0.11 时,表明尿钙来源于骨钙的负平衡^[12]。Arrabal 等^[13]研究发现,伴 BMD 降低的结石患者,空腹尿钙/尿肌酐值明显高于非结石人群,且该类患者血清 β -crosslaps 水平也显著增高,这为空腹尿钙/尿肌酐值评估骨代谢状况提供了依据。Letavernier 等^[2]对 65 例伴有低 BMD 的特发性高钙尿结石患者,采取限钙饮食 2 天后测量空腹尿钙/尿肌酐值,结果显示,BMD 降低患者的值明显高于正常骨密度者。他还发现空腹尿钙/尿肌酐值高于 0.25 时,低 BMD 风险

增加 3.8 倍。

2.2 骨代谢标记物

骨形成标记物有碱性磷酸酶、骨钙素,骨再吸收标记物有 β -crosslaps 和羟脯氨酸。特发性高钙尿结石患者,骨代谢标记物都有不同程度的升高^[3,14-15]。Pricop 等^[3]发现,复发性肾结石患者血清碱性磷酸酶升高。Arrabal 等^[14]发现 β -crosslaps 与椎骨 T 分数呈负相关,与骨钙素、尿钙则呈正相关。骨代谢标记物升高表明,结石患者骨形成与骨再吸收都增强,而存在高钙尿原因则为骨再吸收大于骨形成。

2.3 细胞因子

BMD 降低的高钙尿结石患者,一些细胞因子(如 IL-1、IL-6、TNF、GM-CSF 等)含量常增高。最近,Santos 等^[16]发现特发性高钙尿人群血清 MCP-1 含量明显高于尿钙正常人群,而尿液 MCP-1 含量则与 BMD 呈正相关。有学者认为,IL-1、IL-6、TNF、GM-CSF 等都是通过与核因子 κ B 受体活化因子配体(RNAKL)结合,刺激破骨细胞增殖及功能表达,从而导致高钙尿及 BMD 降低^[17]。

2.4 PTH 与活性 VD_3

PTH 与活性 VD_3 是调节钙磷代谢最主要的激素,对结石病因诊断有莫大的帮助。但有研究表明,血清 PTH 及活性 VD_3 水平对预测结石复发及评估 BMD 并不起重要作用^[18]。除原发性甲状旁腺功能亢进以及肾钙漏所致的继发性甲状旁亢可以检测到 PTH 升高外,其他类型的高钙尿并不出现明显的 PTH 升高。血清活性 VD_3 水平增加是导致吸收性高钙尿的重要原因之一,以往认为其血清含量的增高是导致泌尿系结石形成的重要原因。然而,Tang 等^[19]就国家健康与营养检查数据 III(NHANES III)进行分析发现,结石患者与非结石患者血清 VD_3 水平并无差异,并且较高的血清 VD_3 水平并不增加肾结石的发生风险。因此,血清 VD_3 水平似对预测结石复发亦无重要价值。

2.5 尿枸橼酸水平

低枸橼酸尿不仅是泌尿系结石的重要病因,并且尿枸橼酸水平与骨密度呈正相关^[20]。其可能原因因为低枸橼酸尿常伴随着体内持续性的代谢性酸中毒,这同样使得骨再吸收活性增强,最终导致 BMD 降低。Arrabal 等^[20]同时还发现,空腹尿钙/尿枸橼酸值对评估结石复发具有重要价值,当比值大于 0.25 时,结石更易复发。

3 BMD 降低、高钙尿与泌尿系结石的治疗

3.1 饮食调节

尿钙排泄受所摄入营养物质的影响,包括钠、钾、磷、蛋白质、碳水化合物等。研究发现,钠摄入每增加 2.3 g/d,尿钙排泄就增加 20 ~ 40 mg/d。因此,对高钙尿患者主张限钠饮食。血清磷的水平对尿钙的排泄也有重要影响,肾磷漏以及持续性的低磷血症刺激肾脏产生活性 VD_3 ,刺激肠道增强对钙的吸收,从而导致高钙尿。因此,主张足够磷的摄入。

钙的摄入也极大地影响尿钙的排泄。高钙尿患者严格限制钙的摄入,会增加骨钙的流失。并且限钙饮食并不能减少结石的发生,因为其增加了肠道对草酸的吸收,反而增加了结石的发病风险^[21]。因此,保持 1000 ~ 1200 mg/d 的钙摄入对防治 BMD 降低及结石复发均有益处^[22]。

蛋白质摄入对尿钙的影响甚至超过钙摄入对尿钙的影响。蛋白尤其是动物源性蛋白常会导致高钙尿。其机制为蛋白质在代谢过程中增加了体内酸负荷,过度的酸负荷增加骨的再吸收,从而导致高钙尿及骨质流失^[23]。因此,主张每日蛋白摄入不超过 1 ~ 1.5 g/kg,不仅有利于维持骨钙平衡,也能预防结石复发^[12]。

尽管饮食调节对降低尿钙排泄及维持骨钙平衡有一定效果,然而,Schwaderer 等^[23]的实验发现,对于高钙尿儿童患者,单纯饮食调节并不能纠正 BMD 的降低,而在饮食调节的基础上配合药物治疗则更为有效。

3.2 药物治疗

噻嗪类利尿剂主要是通过提高近端和远端小管对钙的重吸收来治疗高钙尿。近年来的研究发现^[24],噻嗪类利尿剂提高了肾小管上皮细胞瞬时性钙离子通道 5(TRPV5)的表达,使得钙重吸收增加。Pearle 等^[25]对于含钙结石患者使用噻嗪类利尿剂治疗不少于 2 年,发现结石复发率明显降低。同时,多数研究发现噻嗪类利尿剂能提高骨密度,降低骨折的发生风险^[26-27]。其疗效在动物实验中亦能得到证实,Bushinsky 等^[28]以氯噻嗪喂食大鼠,发现大鼠中轴骨与附肢骨的 BMD 都有显著提高。

枸橼酸盐可以显著降低结石的复发率。同时,枸橼酸盐亦能有效降低尿钙的排泄,对提高 BMD 有一定的帮助。Schwaderer 等^[23]用枸橼酸钾配合饮食调节与单纯饮食调节做对照来治疗特发性高钙尿儿童,其结果显示,单纯饮食调节并不能改善骨密度,而饮食调节配合枸橼酸钾治疗,L1-L4 骨密度则总体上升。Vescini^[29]用枸橼酸钾治疗含钙结石患

者 2 年,

发现患者前臂 BMD 显著提高,但治疗前后患者尿钙并无变化。Vescini 认为枸橼酸钾能提高 BMD 的原因可能为,碱性枸橼酸钾能中和人体内源性酸,从而减少骨的再吸收。中性或碱性正磷酸盐常用来治疗骨质疏松及高钙尿性肾结石,其降低尿钙及提高 BMD 的机制为,正磷酸盐能抑制肾脏 1-羟化酶,从而抑制活性 VD_3 的合成,减少肠道对钙的吸收及骨的再吸收。正磷酸盐还能直接抑制破骨细胞活性,促进 BMD 的上升。此外,它还能增加尿枸橼酸及尿焦磷酸的含量,这对预防结石复发有重要意义^[30]。Arrabal 等^[31]分别用二磷酸盐和二磷酸盐+氢氯噻嗪治疗骨质疏松的高钙尿患者,在治疗 6 个月、2 年观察尿液生化及 BMD 情况,发现两组尿钙都有降低,而骨密度都增加,且二磷酸盐+氢氯噻嗪组疗效更显著。该试验证实了正磷酸盐对降低尿钙排泄,提高 BMD 的作用。

骨代谢异常与泌尿系结石的因果顺序尚未确定,高钙尿为两者间存在相关性提供了合理的解释。高钙尿的出现预示肠道钙吸收,肾钙的重吸收及骨钙的再吸收三者维系的平衡被打破。纠正高钙尿既能防止 BMD 的降低亦能预防泌尿系结石的发生。血清及尿液生化指标的改变对评估骨代谢异常及结石复发有一定的意义。进一步探究骨代谢异常与泌尿系结石的关系,对防治骨质流失及结石复发尤为重要。

【参 考 文 献】

- [1] Pietschmann F, Breslau NA, Pak CY. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1992, 7(12): 1383-1388.
- [2] Letavernier E, Traxer O, Daudon M, et al. Determinants of osteopenia in male renal-stone-disease patients with idiopathic hypercalciuria. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2011, 6(5): 1149-1154.
- [3] Pricop C, Branisteanu D, Gatu A, et al. Particularities of bone metabolism and calcium regulators in a group of young males with idiopathic hypercalciuria and relapsing kidney lithiasis. *Acta Endocrinologica-Bucharest*, 2014, 10(2): 220-227.
- [4] Arrabal PMA, Sierra GM, Orgaz MJ, et al. Calcium renal lithiasis and bone mineral density: importance of bone metabolism in urinary lithiasis. *Actas Urologicas Espanolas*, 2013, 37(6): 362-367.
- [5] Heller HJ, Zerwekh JE, Gottschalk FA, et al. Reduced bone formation and relatively increased bone resorption in absorptive hypercalciuria. *Kidney International*, 2007, 71(8): 808-815.
- [6] Ng AH, Frick KK, Krieger NS, et al. $1,25(OH)_2D-3$ induces a mineralization defect and loss of bone mineral density in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Calcified Tissue International*, 2014, 94(5): 531-543.
- [7] Vezzoli G, Rubinacci A, Bianchin C, et al. Intestinal calcium absorption is associated with bone mass in stone-forming women with idiopathic hypercalciuria. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(6): 1177-1183.
- [8] Tugcu V, Ozbek E, Aras B, et al. Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalciuric calcium stone disease. *Urol Res*, 2007, 35(1): 29-34.
- [9] Donaldson CL, Hulley SB, Vogel JM, et al. Effect of prolonged bed rest on bone mineral. *Metabolism: clinical and experimental*, 1970, 19(12): 1071-1084.
- [10] Yusuf MB, Ikem IC, Oginni LM, et al. Comparison of serum and urinary calcium profile of immobilized and ambulant trauma patients. *Bone*, 2013, 57(2): 361-366.
- [11] Ivaska KK, Gerdhem P, Akesson K, et al. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2007, 22(8): 1155-1164.
- [12] Tasca A, Carbonare LD, Nigro F, et al. Bone disease in patients with primary hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology*, 2009, 74(1): 22-27.
- [13] Arrabal PMA, Arrabal MM, Poyatos AA, et al. Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium renal stones?. *Urological Research*, 2012, 40(3): 243-245.
- [14] Arrabal PMA, Sierra GPM, Orgaz MJ, et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *Bju International*, 2011, 108(11): 1903-1908.
- [15] Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(4): 394-402.
- [16] Santos ACS, Lima EM, Penido MG, et al. Plasma and urinary levels of cytokines in patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatric Nephrology*, 2012, 27(6): 941-948.
- [17] Santos ACS, Lima EM, Oliveira EA, et al. Bone disease and cytokines in idiopathic hypercalciuria: a review. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2011, 24(7-8): 405-410.
- [18] Arrabal PMA, Arrabal MM, Giron PMS, et al. Osteopenia/osteoporosis in patients with calcium nephrolithiasis. *Urol Res*, 2012, 11(1): 709-716.
- [19] Tang J, McFann KK, Chonchol MB. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012, 27(12): 4385-4389.
- [20] Arrabal PMA, Arrabal MM, Arias SS, et al. Importance of citrate and the calcium: citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithogenesis. *Bju International*, 2013, 111(4): 622-627.
- [21] Hess B. Low calcium diet in hypercalciuric calcium

- nephrolithiasis: first do not harm. *Scan Microsc*, 1996, 10(2): 547-554.
- [22] Kerstetter JE, Brien KO, Insogna KL. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78(3): 584-592.
- [23] Schwaderer AL, Srivastava T, Schueller L, et al. Dietary modifications alone do not improve bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Clinical Nephrology*, 2011, 76(5): 341-347.
- [24] Lee CT, Shang S, Lai LW, et al. Effect of thiazide on renal gene expression of apical calcium channels and calbindins. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 287(6): 1164-1170.
- [25] Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CYC. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol*, 1999, 13(9): 679-685.
- [26] Renjmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Reduced fracture risk in users of thiazide diuretics. *Calcif Tissue Int*, 2005, 76(76): 167-175.
- [27] Sigurdsson G, Franzson L. Increased bone mineral density in a population based group of 70-year-old women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. *J Intern Med*, 2001, 250(1): 51-56.
- [28] Bushinsky DA, Willett T, Asplin JR, et al. Chlorthalidone improves vertebral bone quality in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(8): 1904-1912.
- [29] Vescini F, Buffa A, La Manna G. Long-term potassium citrate therapy and bone mineral density in idiopathic calcium stone formers. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(3): 218-222.
- [30] Yasui T, Niimi K, Hirose M. New therapy using bisphosphonate for urolithiasis. *Clinical calcium*, 2011, 21(10): 1511-1515.
- [31] Arrabal PMA, Arias SS, Haro MT, et al. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria, and recurring renal calcium lithiasis. *Urology*, 2013, 81(4): 731-737.

(收稿日期: 2015-06-01)

(上接第465页)

- [7] 李敏, 陈晓, 朱国英, 等. 绝经后妇女前臂骨骨量丢失的相关危险因素研究. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(3): 213-218.
- Li M, Chen X, Zhu GY, et al. Risk factors for bone loss of bone mass in postmenopausal women. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2011, 17(3): 213-218. (in Chinese)
- [8] 陈可, 谢丽华, 赖玉链, 等. 喝茶与汉族绝经后妇女骨密度关系的临床研究. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(7): 609-612.
- Chen K, Xie LH, Lai YL, et al. Clinical study on the relationship between tea and bone mineral density in postmenopausal women. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2011, 17(7): 609-612. (in Chinese)
- [9] Rubinacci A, Tresoldi D, Scalco E, et al. Comparative high-resolution pQCT analysis of femoral neck indicates different bone mass distribution in osteoporosis and osteoarthritis. *Osteoporosis International*, 2013, 23(7): 2371-2374.
- [10] Mercè Giner, M a José Rios, M a José Montoya, et al. RANKL/OPG in primary cultures of osteoblasts from post-menopausal women. Differences between osteoporotic hip fractures and osteoarthritis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2013, 113(1-2): 61-62.
- [11] 梁海波, 苏伟, 罗世兴. 膝关节骨性关节炎女性患者血清雌二醇水平: 与年龄及病变程度的相关性. *中国组织工程研究*, 2014, 18(46): 7533-7537.
- Liang HB, Su W, Luo SX. The level of estradiol in the serum of patients with osteoarthritis of the knee joint: correlation with age and degree of disease. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2014, 18(46): 7533-7537. (in Chinese)
- [12] Cyrus C, Jean YR, Roland C, et al. Efficacy and safety of oral strontium ranelate for the treatment of knee osteoarthritis: rationale and design of randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Medical Research & Opinion*, 2012, 8(3): 219-221.
- [13] 赵玺, 赵文, 孙璟, 等. 骨代谢指标与骨关节炎及绝经后骨质疏松症的关系. *中国组织工程研究*, 2014, 18(2): 245-250.
- Zhao X, Zhao W, Sun J, et al. The relationship between bone metabolism index and osteoarthritis and postmenopausal osteoporosis. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2014, 18(2): 245-250. (in Chinese)
- [14] Sampson ER, Hilton MJ, Tian Y, et al. Teriparatide as a chondroregenerative therapy for injury-induced osteoarthritis. *Science translational medicine*, 2013, 101(3): 61-62.

(收稿日期: 2015-07-18)