

· 论 著 ·

2 型糖尿病患者 N-MID 和 β -CTX 与骨密度的相关性研究

安娜 纪丽慧 孟海燕 王凌云 黄莹 宗桂芝*

北京京煤集团总医院内分泌科, 北京 102300

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018)12-1591-06

摘要: **目的** 探讨 2 型糖尿病患者骨形成指标骨钙素 N 端中分子片段 (molecular fragment of osteocalcin N terminal, N-MID) 和骨吸收指标 I 型胶原羧基端肽交联 (β -cross-linked C-telopeptide of type I collagen, β -CTX) 与骨密度之间的关系。**方法** 将 233 例 2 型糖尿病患者按双能 X 线检测骨密度 (bone mineral density, BMD) 的检查结果分为 3 组, 骨量正常组 103 例, 骨量减少组 106 例, 骨质疏松组 24 例。记录其性别、年龄、糖尿病病程、血压等一般资料, 检测甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (cholesterol, TC)、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、血钙 (blood calcium, Ca)、血磷 (phosphate, P)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH)、N-MID、 β -CTX 等生化指标, 并进行组间比较及相关分析。**结果** 年龄 (age) 在三组间比较有统计学意义 ($P < 0.05$); 男女构成比、糖尿病病程、SBP、DBP、TC、LDL-C、HDL-C、TG、FPG、GSP、HbA_{1c}、FINS、C-肽、CRP、HCY、ACR、Ca、P、ALP、血清 25(OH)D₃ 在三组间比较均无统计学意义 ($P > 0.05$); β -CTX、N-MID、PTH 在三组间比较均有统计学意义 ($P < 0.05$); 骨量异常与否与年龄、 β -CTX、N-MID 成正相关关系 ($P < 0.05$), 与血清 25(OH)D₃、PTH 均无相关关系 ($P > 0.05$); 血清 25(OH)D₃ 与 PTH 成负相关关系 ($P < 0.05$), PTH 与 β -CTX、N-MID 成正相关关系 ($P < 0.05$), β -CTX 与 N-MID 成正相关关系 ($P < 0.05$)。**结论** 2 型糖尿病合并骨质疏松症的研究对象骨形成与骨吸收均增高, 处于高骨转换水平, 破骨细胞活性增强, 骨吸收强于骨形成。测定 N-MID、 β -CTX 的浓度可以了解骨代谢、评估骨转换, 对早期诊断骨质疏松症提供重要依据。

关键词: 2 型糖尿病; 骨质疏松; I 型胶原羧基端肽交联; 骨钙素 N 端中分子片段; 骨密度

Study on the correlation of N-MID and β -CTX with bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus

AN Na, JI Lihui, MENG Haiyan, WANG Linyun, HUANG Ying, ZONG Guizhi*

Department of Endocrinology, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing 102300, China

* Corresponding author: ZONG Guizhi, Email: annahaos@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between bone formation index molecular fragment of osteocalcin N terminal (N-MID), bone resorption index β -cross-linked C-telopeptide of type I collagen (β -CTX) and bone mineral density (BMD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** According to the result of dual energy X-ray absorptiometry BMD examination, 233 T2DM cases were divided into normal bone mass group (103 cases), osteopenia group (106 cases) and osteoporosis group (24 cases). General clinical baseline data, such as gender, age, duration of diabetes and blood pressure, were recorded. Biochemical indexes including triglyceride (TG), serum total cholesterol (TC), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting insulin (FINS), calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), parathyroid hormone (PTH), N-MID and β -CTX were detected and compared between the three groups. **Results** There was statistical difference in age among three groups ($P < 0.05$). There were no significant differences in the percentage of males and females, duration of diabetes, SBP, DBP, TC, LDL-C, HDL-C, TG, FPG, GSP, HbA_{1c}, FINS, C-peptide, CRP, HCY, ACR, Ca, P, ALP and serum 25(OH)D₃ among the three groups ($P > 0.05$). There were statistical differences in β -CTX, N-MID and PTH among the three groups ($P < 0.05$). The presence of abnormal bone mass positively correlated with age, β -CTX and

基金项目: 北京京煤集团总医院院级科研项目(2016-04)

* 通信作者: 宗桂芝, Email: annahaos@163.com

N-MID ($P < 0.05$), but was not significantly correlated with serum 25(OH) D_3 and PTH ($P > 0.05$). Serum 25(OH) D_3 and PTH were negatively correlated ($P < 0.05$), PTH and β -CTX and N-MID were positive correlated ($P < 0.05$), and β -CTX and N-MID were positive correlated ($P < 0.05$). **Conclusion** In type 2 diabetes mellitus patients with osteoporosis, the level of bone turnover is relatively high, bone formation has a coupling relationship with bone resorption, osteoclast activity is increased, and bone resorption is dominant. The determination of the concentrations of β -CTX and N-MID can reflect the changes in bone metabolism and evaluate the situation of bone turnover, which provides an important basis for the early diagnosis of osteoporosis.

Key words: type 2 diabetes mellitus; osteoporosis; β -CTX; N-MID; bone mineral density

骨质疏松症是影响公众健康的疾病,骨质疏松性骨折也是老年人死亡的主要原因。在 2 型糖尿病患者中,骨量减少、骨质疏松症的发病率显著升高,其发病机制尚未完全阐明。当 2 型糖尿病合并骨质疏松症时,常因无明显症状,临床识别较为困难,故早期诊断和预防骨质疏松症对提高老年人的生活质量非常重要。骨质疏松症的发生、发展伴随着相关骨转换生化指标的变化,其变化远远早于骨密度的改变,这就为骨质疏松症的早期诊断提供了线索。骨转换生化指标(bone turnover biochemical marker)能够准确特异地反映骨形成及骨吸收状态^[1-3]。目前国际骨质疏松基金会及国际临床生化联合会推荐将 I 型胶原羧基端肽交联(β -cross-linked C-telopeptide of type 1 collagen, β -CTX)作为敏感的骨吸收指标,用于骨质疏松症的诊断及治疗评估^[4-5]。骨钙素(osteocalcin, OC)是成熟成骨细胞分泌的一种骨基质蛋白,是反映骨形成的特异性较强的标志物,其中约 1/3 为全段骨钙素,1/3 为 N 端中段骨钙素 N-MID。由于 N-MID 灵敏度高,稳定性好,能更好地反映骨形成^[6]。本研究收集了 233 例 2 型糖尿病患者,测定血清骨转换生化指标(β -CTX、N-MID)以及骨密度(BMD)等指标,探讨 2 型糖尿病患者中骨转换生化指标与骨密度之间的相关关系。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

收集 2017 年 1 月至 2017 年 6 月在我院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 233 例,年龄在 39~89 岁,其中,男性 124 人,女性 109 人,女性患者均绝经 1 年以上。按照骨密度(BMD)的 T 值将研究对象分为 3 组: $T > -1$ 属于骨量正常组; $-2.5 < T \leq -1$ 属于骨量减少组; $T \leq -2.5$ 属于骨质疏松组。所有研究对象均无甲状腺功能亢进、原发性甲状旁腺功能亢进、1 型糖尿病等内分泌系统疾病、类风湿性关节炎等风湿免疫系统疾病、影响钙和维生素代谢的消化道及肾脏疾病、白血病等恶性疾病、长期口服激

素或影响骨代谢的药物及其他继发性骨质疏松症。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准:骨质疏松症参照 2011 年《原发性骨质疏松症诊治指南》^[7]制定的标准;2 型糖尿病参照 1999 年世界卫生组织(WHO)的诊断标准。

1.2.2 实验室检查:京煤集团总医院检验科实验室是北京市临床检验鉴定合格的实验室。检测空腹血糖(FPG)采用己糖激酶法,检测甘油三酯(TG)采用 GPO-POD 法,检测总胆固醇(TC)采用酶法,检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)采用直接法,均使用 beckman AU5800 全自动生化分析仪(试剂由 beckman 公司提供);检测糖化血清蛋白(GSP)采用四氮唑蓝显色法,检测糖化血红蛋白(HbA1C)采用高压液相离子交换法,检测超敏 C 反应蛋白(CRP)采用免疫透射比浊法,检测同型半胱氨酸(HCY)采用免疫透射比浊法,检测血钙(Ca)采用偶氮砷 III 法,检测血磷(P)采用磷钼酸紫外法,检测碱性磷酸酶(ALP)采用速率法,均使用 beckman AU5800 全自动生化分析仪(试剂由 beckman 公司提供);检测尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)采用干式免疫标记散射定量法(Alere Afinion AS100 分析仪,试剂由美艾利尔医疗器械有限公司提供);检测空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(C-肽)、血清 25(OH) D_3 、甲状旁腺激素(PTH)、 β -CTX、N-MID 均采用电化学发光法(罗氏 E602,试剂由罗氏公司提供),25(OH) D_3 批内差异 $< 4.52\%$,批间差异 $< 5.15\%$; PTH 批内差异 $< 3.55\%$,批间差异 $< 4.05\%$; β -CTX 批内差异 $< 4.12\%$,批间差异 $< 5.64\%$; N-MID 批内差异 $< 3.55\%$,批间差异 $< 4.64\%$;骨密度的检测采用美国 GE 公司的双能 X 线骨密度测定仪 DPX Bravo 骨密度仪,每日进行质量控制,偏差 -1.03% 。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用构成比表示,多组间比较采用方差分析,正态资料两组间比较采用 t

检验,非正态资料两组比较应用秩和检验;相关分析采用 Spearman 秩相关分析,并计算相关系数 r_s ;检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般资料的比较情况

表 1 三组研究对象一般资料的比较

Table 1 Comparison of baseline data among the three groups

组别	例数/ (男/女)	年龄/年	糖尿病 病程/年	SBP/ mmHg	DBP/ mmHg	TC/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)
骨量正常组	103(50/53)	59.66 ± 9.78	8.03 ± 6.89	130.14 ± 13.82	75.58 ± 8.70	4.86 ± 1.37	3.16 ± 1.00	1.13 ± 0.27	2.18 ± 1.99
骨量减少组	106(62/44)	62.88 ± 10.30	9.80 ± 8.69	131.29 ± 17.64	77.04 ± 10.58	4.90 ± 1.53	3.12 ± 1.13	1.24 ± 0.37	1.84 ± 1.40
骨质疏松组	24(12/12)	65.63 ± 11.49 *	11.47 ± 8.96	128.67 ± 19.15	78.25 ± 8.70	5.03 ± 1.50	3.15 ± 1.03	1.22 ± 0.29	2.34 ± 4.48
F/χ^2 值	2.19	4.54	2.39	0.31	1.17	0.13	0.04	3.34	0.9
P 值	0.34	0.01	0.09	0.74	0.31	0.88	0.96	0.37	0.41

注:SBP:收缩压;1mmHg=0.133 kPa;DBP:舒张压;TG:甘油三酯;TC:胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇。三组间比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 三组研究对象各生化指标的比较情况

FPG、GSP、HBA1C、FINS、C-肽、CRP、HCY、ACR

骨量正常组 103 人,年龄(59.66 ± 9.78)岁,骨量减少组 106 人,年龄(62.88 ± 10.30)岁,骨质疏松组 24 人,年龄(65.63 ± 11.49)岁。在骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组中,年龄在三组间比较有统计学差异($P < 0.05$),男女性别构成比、糖尿病病程、SBP、DBP、TC、LDL-C、HDL-C、TG 在三组间比较均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

在骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组三组间比较均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 三组研究对象各生化指标的比较

Table 2 Comparison of biochemical indicators among the three groups

组别	FPG/ (mmol/L)	GSP/ (mmol/L)	HBA1C/ %	FINS/ (mIU/L)	C-肽/ (ng/mL)	CRP/ (mg/dL)	HCY/ (μmol/L)	ACR/ (mg/g)
骨量正常组	10.50 ± 3.65	2.26 ± 0.42	9.32 ± 1.70	14.39 ± 11.04	2.15 ± 0.97	2.52 ± 7.04	14.19 ± 11.78	35.02 ± 74.44
骨量减少组	10.65 ± 4.21	2.43 ± 1.51	9.14 ± 1.98	14.59 ± 23.85	2.21 ± 1.34	3.73 ± 16.24	14.40 ± 6.04	44.84 ± 85.00
骨质疏松组	10.94 ± 5.59	2.87 ± 0.53	9.45 ± 1.95	16.59 ± 27.97	2.37 ± 1.40	2.60 ± 4.63	18.67 ± 11.54	59.63 ± 113.33
F 值	0.12	0.64	0.39	0.12	0.33	0.28	2.26	0.941
P 值	0.89	0.53	0.68	0.88	0.72	0.75	0.11	0.39

注:FPG:空腹血糖;GSP:糖化血清蛋白;HBA1C:糖化血红蛋白;FINS:空腹胰岛素;CRP:C 反应蛋白;HCY:同型半胱氨酸。三组间比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 三组研究对象各骨转化生化指标的比较情况

β -CTX、N-MID、PTH 在骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组三组间比较均有统计学意义($P < 0.05$);

Ca、P、ALP、血清 25(OH)D₃ 在三组间比较均无统计学意义($P > 0.05$);将研究对象分成骨量正常

组和骨量异常组(骨量减少组和骨质疏松组合并为骨量异常组)进行两组间的比较,骨量正常组 25(OH)D₃: (11.87 ± 6.06) ng/mL, 骨量异常组 25(OH)D₃: (10.98 ± 5.56) ng/mL, t : 1.16, $P = 0.28$, 血清 25(OH)D₃ 在两组间比较亦无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 三组研究对象各骨转换生化指标的比较

Table 3 Comparison of bone turnover biochemical markers among the three groups

组别	Ca/ (mmol/L)	P/ (mmol/L)	ALP/ (mmol/L)	25(OH)D ₃ / (ng/mL)	B-CTX/ (ng/mL)	N-MID/ (ng/mL)	PTH/ (pg/mL)
骨量正常组	2.30 ± 0.11	1.19 ± 0.20	90.01 ± 22.43	12.18 ± 6.06	0.48 ± 0.23	12.99 ± 4.71	42.18 ± 16.00
骨量减少组	2.30 ± 0.01	1.18 ± 0.22	94.89 ± 32.77	11.45 ± 5.70	0.49 ± 0.25	13.60 ± 7.85	46.16 ± 19.40
骨质疏松组	2.29 ± 0.18	1.16 ± 0.30	97.29 ± 28.67	9.18 ± 5.69	0.79 ± 0.84 *	24.79 ± 19.90 *	74.34 ± 58.71 *
F/χ^2 值	0.11	0.20	1.06	2.57	8.53	18.44	16.17
P 值	0.90	0.82	0.35	0.079	0.00	0.00	0.00

注:三组间比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 BMD 与各骨转换生化指标的相关性分析

骨量异常与否与年龄 (age)、 β -CTX、N-MID 成正相关关系 ($P < 0.05$); 与血清 25 (OH) D_3 、PTH 均无相关关系 ($P > 0.05$)。

表 4 BMD 与各骨转换生化指标的相关性分析

Table 4 Analysis of the correlation of BMD and bone turnover biochemical markers

		Age	25 (OH) D_3	B-CTX	N-MID	PTH
BMD	r_s	0.240 *	-0.071	0.206 *	0.250 *	0.05
	P	0.000	0.282	0.02	0.00	0.437

注: * $P < 0.05$ 。

2.5 各骨转化生化指标之间的相关性分析

血清 25 (OH) D_3 与 PTH 成负相关关系 ($P < 0.05$), PTH 与 β -CTX、N-MID 成正相关关系 ($P < 0.05$), β -CTX 与 N-MID 成正相关关系 ($P < 0.05$)。

表 5 各骨转换生化指标之间的相关性分析

Table 5 Analysis of the correlation of each bone turnover biochemical marker

		25 (OH) D_3	PTH	B-CTX	N-MID
25 (OH) D_3	r_s	/	-0.214	-0.098	-0.122
	P	/	0.001	0.134	0.062
PTH	r_s	-0.214	/	0.504	0.614
	P	0.001	/	0.000	0.000
B-CTX	r_s	-0.098	0.504	/	0.752
	P	0.134	0.000	/	0.000
N-MID	r_s	-0.122	0.614	0.752	/
	P	0.062	0.000	0.000	/

注: * $P < 0.05$ 。

3 讨论

骨质疏松症严重的并发症是骨折,其发生与骨强度下降有关。双能 X 线骨密度测定被推荐作为诊断骨质疏松症的金标准^[8,9],但骨密度仅反映 70% 的骨强度。而且,骨密度不能反映骨质量以及短期内骨的改变,这就给骨质疏松症的早期诊断、治疗及预防带来了困难。因此,如何通过测定骨转换生化标志物来判定骨转换类型,如何应用骨转换生化标志物对骨质疏松症进行诊断、鉴别诊断,已成为了目前研究的热点。本研究通过测定 N-MID、 β -CTX 以及骨密度等指标,探讨骨转换生化标志物与骨密度之间的关系,希望能为早期诊断骨质疏松症提供线索。

本研究发现骨量正常组 β -CTX (0.48 ± 0.23), 骨量减少组 (0.49 ± 0.25), 骨质疏松组 (0.79 ± 0.84), 三组间差异有统计学意义 ($P = 0.00$)。本研究结论与王顺丽等^[10]的研究结果不同, PINP 和 β -

CTX 在骨量正常组和骨量异常组均无统计学意义。其研究对象为干部病房住院的老年男性患者,有无糖尿病、高血压等基础疾病未阐明,人群包括汉族和维族。本研究与丁瑞^[11]的研究结果相似,与骨量正常组比较,骨量减少组与 OP 组中的 PINP、 β -CTX 均高于正常组 ($P < 0.05$), 与骨量减少组相比, OP 组中 PINP、 β -CTX 均高于减少组 ($P < 0.05$)。该研究也在 2 型糖尿病患者中进行,但女性是否均为绝经后未阐述,且骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组的性别构成比有统计学意义。而本研究的研究对象均有 2 型糖尿病,包括绝经 1 年以上的女性和中老年男性,三组间比较性别、糖尿病病程、血压、血糖、血脂均无统计学意义,同质性好。本研究发现骨吸收性指标 β -CTX 在骨量正常组 < 骨量减少组 < 骨质疏松组, β -CTX 与骨量异常与否成正相关关系 ($P < 0.05$), 该结论与王顺丽^[10]研究结论也不同。李梅^[12]的研究显示我国健康汉族总人群 β -CTX 浓度的中位数是 0.37 ng/mL [95% 置信区间: ($0.11 \sim 0.90$) ng/mL]。可见,在本研究人群中骨质疏松组的 β -CTX 浓度处于较高水平,提示该组研究对象骨转换水平较高,破骨细胞活性增加,骨吸收占优势。而且,本研究还发现 β -CTX 与 N-MID 成正相关关系 ($P < 0.05$), 提示骨形成与骨吸收有一定偶联关系。机体破骨细胞活性增加,骨转换率增加,使得骨形成和骨吸收间的平衡作用破坏,骨吸收作用显著强于骨形成作用,骨量加速丢失,导致骨密度降低、骨质疏松症的发生^[17]。可见,测定 β -CTX 的浓度可以了解骨代谢的变化,对评估骨量减少、早期诊断骨质疏松症具有重要意义。

N-MID 在骨量正常组 (12.99 ± 4.71)、在骨量减少组 (13.60 ± 7.85)、在骨质疏松组 (24.79 ± 19.90), 三组间的差异有统计学意义 ($P = 0.00$)。本研究结论与郭应龙等^[13-15]国内多项研究结果不同。郭应龙研究显示骨质疏松组的骨钙素明显低于正常对照组,其研究人群为老年男性骨质疏松症患者,对照组为正常老年男性。而本研究是在 2 型糖尿病患者中进行,包括绝经 1 年以上的女性和中老年男性,且三组研究对象均为血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者(三组间空腹血糖、糖化血清蛋白、糖化血红蛋白均无统计学意义, $P > 0.05$), 血糖水平对骨转换生化指标也有影响。糖尿病可能主要通过增加破骨细胞活性影响骨代谢,其机制尚不完全清楚。骨钙素由成骨细胞分泌,在骨组织中含丰富,大部

分沉积于骨基质。在骨吸收及骨溶解时,沉积在骨基质中的 OC 就会游离出来,释放入血。测定血中 OC,一方面能反映成骨细胞的活性,但在更大程度上反映的是骨转换^[16]。本研究 N-MID 在骨量正常组 < 骨量减少组 < 骨质疏松组, N-MID 与骨量异常与否成正相关关系 ($P < 0.05$), N-MID 与 β -CTX 成正相关关系 ($P < 0.05$)。再次证实骨形成与骨吸收存在偶联关系,骨质疏松组的研究对象处于高骨转换状态。

PTH 在骨量正常组 (42.18 ± 16.00)、在骨量减少组 (46.16 ± 19.40)、在骨质疏松组 (74.34 ± 58.71),三组间的差异有统计学意义 ($P = 0.00$),但与 BMD 无相关关系 ($P < 0.05$)。本研究结果与王志国^[18]的研究结果有相似之处但也有不同之处,骨质疏松组 PTH 明显高于骨量减少组,骨量减少组的 PTH 明显高于骨量正常组,这些与本研究相似;PTH 与 OP 的发病风险正相关,这一点与本研究不同,其原因尚不清楚。2 型糖尿病患者常伴有 PTH 升高,其机理可能是高血糖引起的渗透性利尿导致钙磷的丢失,从而导致 PTH 的反馈性增高^[19]。本研究还发现 PTH 与 β -CTX、N-MID 均成正相关关系 ($P < 0.05$)。PTH 升高可以刺激骨形成和骨吸收,但通常情况下以刺激骨吸收占主导地位^[20],导致骨转换增加而骨密度降低^[21]。本研究提示 2 型糖尿病合并骨质疏松症者,骨转换水平增高,破骨细胞活性增强,PTH 刺激等原因导致骨吸收强于骨形成,从而导致骨质疏松症。

本研究显示,2 型糖尿病合并骨质疏松症时骨形成与骨吸收均增高,处于高骨转换水平。PTH 刺激等原因导致破骨细胞活性增强,骨吸收强于骨形成,从而导致骨量减少、骨质疏松症。测定 N-MID、 β -CTX 的浓度可以了解骨代谢的变化,对评估骨量减少、早期诊断骨质疏松症具有重要意义。但因为本研究为回顾性研究,研究对象数量有限,骨质疏松组仅有 24 例,且无正常对照组,结论容易出现偏移。因此,还需要多中心大样本的实验进一步研究,为早期诊断骨质疏松症提供线索。

【参 考 文 献】

- [1] Krege JH, Lane NE, Harris JM, et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2014, 25(9): 2159-2171.
- [2] Delmas PD, Munoz F, Black DM, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(9): 1544-1551.
- [3] Stolina M, Dwyer D, Niu QT, et al. Temporal changes in systemic and local expression of bone turnover markers during six months of sclerostin antibody administration to ovariectomized rats [J]. Bone, 2014, 67(5): 305-313.
- [4] Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(2): 391-420.
- [5] Jehoon L, Samuel V. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis [J]. Ann Lab Med, 2012, 32(2): 105-112.
- [6] 甘洁民, 张月丽, 施泓, 等. 血清骨钙素 N 端中分子片段的测定及临床应用 [J]. 上海医学检验杂志, 2003, 18(4): 216-218.
- [7] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [8] Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover [J]. Endocrinol metab Clin North Am, 1998, 27(2): 303-322.
- [9] Srivastava AK, Macfarlane G, Srivastava VP, et al. A new monoclonal antibody ELISA for detection and characterization of C-terminal fragments of type I collagen in urine [J]. Calcif Tissue Int, 2011, 69(6): 327-336.
- [10] 王顺丽. 新疆老年男性骨转化生化标志物与骨质疏松症的相关性研究 [D]. 新疆医科大学硕士学位论文, 2013.
- [11] 丁瑞, 阳毅, 侯俊霞, 等. 骨形成指标 PINP 与骨吸收指标 β -CTX 在 2 型糖尿病合并骨质疏松中作用的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(3): 318-321.
- [12] 李梅, 章振林, 李艳, 等. 健康汉族女性血清骨转换生化指标 PINP 和 β -CTX 浓度范围再分析 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(1): 7-13.
- [13] 郭应龙. 老年男性骨质疏松患者血清胰岛素样生长因子、内皮素与骨钙素及骨转换生化指标的相关性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 132-141.
- [14] Chai Y, Ma LF, Hu CR, et al. Relationship between serum leptin, bone mineral density and bone biochemical turnover markers in aged males with osteoporosis [J]. Helongjiang Medicine and Pharmacy, 2012, 35(1): 30-31.
- [15] Zheng J, Liu JL, Lin MF, et al. Effect of modified sijunzi decoction on the bone metabolism of adriamycin induced nephropathy rats [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2013, 33(10): 1376-1381.
- [16] DeFranco DJ, Glowacki J, Cox KA, et al. Normal bone particles are preferentially resorbed in the presence of osteocalcin-deficient bone particles in vivo [J]. Calcif Tissue Int, 1991, 49(1): 43-50.
- [17] Hegedus D, Ferencz V, Lakatos PL, et al. Decreased bone density, elevated serum osteoprotegerin, and beta-cross-laps in Wilson disease [J]. J Bone Mineral Res, 2002, 17(11): 1961-1967.

(下转第 1605 页)

- [4] 陶周善, 周皖舒, 江云云, 等. 骨形成蛋白联合雷奈酸锶对成骨细胞增殖和分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 165-169.
- [5] L W, B W, Y Z, et al. Hypoxia promotes the proliferation of MC3T3-E1 cells via the hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4): 5267-5273.
- [6] Qu B, Hong Z, Gong K, et al. Inhibitors of Growth 1b Suppresses Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- β/δ Expression Through Downregulation of Hypoxia-Inducible Factor 1 α in Osteoblast Differentiation[J]. DNA and Cell Biology, 2016, 35(4): 184-191.
- [7] Wagegg M, Gaber T, Lohanatha FL, et al. Hypoxia promotes osteogenesis but suppresses adipogenesis of human mesenchymal stromal cells in a hypoxia-inducible factor-1 dependent manner[J]. Plos One, 2012, 7(9): e46483.
- [8] Wang Y, Wan C, Deng L, et al. The hypoxia-inducible factor alpha pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development[J]. Journal of Clinical Investigation, 2007, 117(6): 1616-1626.
- [9] Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the Skeleton[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism Tem, 2012, 23(11): 576-581.
- [10] Baron R. Osteoporosis in 2011: Osteoporosis therapy--dawn of the post-bisphosphonate era[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2011, 8(2): 76-78.
- [11] Baron R, Hesse E. Update: Update on Bone Anabolics in Osteoporosis Treatment: Rationale, Current Status, and Perspectives[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012, 97(2): 311-325.
- [12] Wang JW, Yeh CB, Chou SJ, et al. YC-1 alleviates bone loss in ovariectomized rats by inhibiting bone resorption and inducing extrinsic apoptosis in osteoclasts[J]. Journal of Bone & Mineral Metabolism, 2017, 36(5): 508-518.
- [13] Seeman E, Martin TJ. Co-administration of Antiresorptive and Anabolic Agents: A Missed Opportunity[J]. Journal of Bone & Mineral Research, 2015, 30(5): 753-764.

(收稿日期: 2018-03-16; 修回日期: 2018-04-12)

(上接第 1595 页)

- [18] 王志国, 胡咏新, 徐书杭, 等. 甲状旁腺激素和 25 羟维生素 D 对 2 型糖尿病患者并发骨质疏松症的影响及筛查价值[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(9): 1116-1120.
- [19] Liu Dandan, Chang Hong, Tan Min. Relation of 25-hydroxy vitamin D3, bone metabolism index in male Patients with type 2 diabetes[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2015, 19(2): 288-291.
- [20] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney Int, 2009, Suppl 113(113): S1-130.
- [21] Li M, Lv F, Zhang Z, et al. Establishment of a normal reference value of parathyroid hormone in a large healthy Chinese population and evaluation of its relation to bone turnover and bone mineral density[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(5): 1907-1916.

(收稿日期: 2018-03-17; 修回日期: 2018-06-21)