

· 论 著 ·

2型糖尿病绝经后女性患者血尿酸水平与骨密度和骨折的相关性研究

何丽¹ 李皓雲¹ 秦贵军² 宋利革¹ 毛雨¹ 罗方¹ 张丰姣¹ 李蕾¹ 康志强^{1*}

1. 郑州大学附属郑州中心医院内分泌科, 河南 郑州 450007

2. 郑州大学第一附属医院内分泌科, 河南 郑州 450007

中图分类号: R587.1; R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0799-06

摘要: 目的 评估血清尿酸(uric acid, UA)与骨密度(bone mineral density, BMD)和绝经后2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)女性患者临床骨折患病率的关系。方法 收集980例接受BMD测量和临床骨折评估的绝经后T2DM患者, 测量血清尿酸(uric acid, UA)浓度。结果 与骨密度正常和骨质减少的患者相比, 患有骨质疏松症的绝经T2DM患者血清UA浓度较低。绝经后妇女的血清UA浓度与腰椎、股骨颈和全髋的BMD值显著相关。此外, 临床骨折患者的血清UA低于无骨折患者。多因素Logistic回归分析显示, 在调整年龄、体质指数、糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白A1c(HbA1c)、碱性磷酸酶后, 血清UA浓度与临床骨折存在显著正相关。当模型进一步调整每个部位的BMD值时, 结果没有统计学意义。结论 较低的血清UA浓度可能与较低的BMD值和较高的临床骨折患病率相关。

关键词: 血清尿酸; 糖尿病, 2型; 绝经后女性; 骨密度; 骨折; 骨质疏松

Correlation between serum uric acid level and bone mineral density and fracture in postmenopausal women with type 2 diabetes

HE Li¹, LI Haoyun¹, QIN Guijun², SONG Lige¹, MAO Yu¹, LUO Fang¹, ZHANG Fengjiao¹, LI Lei¹, KANG Zhiqiang^{1*}

1. Department of Endocrinology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007

2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China

* Corresponding author; KANG Zhiqiang, Email: 2439897084@qq.com

Abstract: **Objective** To evaluate the relationship of serum uric acid (UA) with bone mineral density (BMD) and clinical fracture rate in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 980 postmenopausal T2DM patients who underwent BMD measurements and clinical fracture assessment were enrolled to measure serum UA concentrations. **Results** Postmenopausal T2DM patients with osteoporosis had lower serum UA concentrations than patients with normal bone density or osteopenia. Serum UA concentrations in postmenopausal women were significantly associated with BMD values of the lumbar spine, femoral neck, and total hip. In addition, patients with clinical fractures had lower serum UA than patients without fracture. Multivariate logistic regression analysis showed that serum UA concentration was significantly positively correlated with clinical fracture after adjusting for age, BMI, duration of diabetes, fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), and alkaline phosphatase (ALP). When the models were further adjusted for the BMD value of each site, the result were no longer statistically significant. **Conclusion** Lower serum UA concentrations may be associated with lower BMD values and higher clinical fracture prevalence.

Key words: serum uric acid; diabetes mellitus, type 2; postmenopausal women; bone mineral density; fracture; osteoporosis

骨质疏松症是一种多因素骨骼疾病,其特征是骨量低和骨质量改变,患者出现骨强度降低和脆性骨折的风险增加^[1]。许多临床研究报道,骨质疏松

症是糖尿病(diabetes mellitus, DM)相关的慢性并发症之一^[1]。1型和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)均可影响面积骨密度(bone mineral density, BMD)和骨折风险^[2]。大量证据表明氧化应激和低循环抗氧化剂浓度在骨质疏松症的发生和发

* 通信作者: 康志强, Email: 2439897084@qq.com

展中的作用,特别是2型糖尿病性骨质疏松症^[3]。血清尿酸(uric acid,UA)是一种重要的内源性抗氧化剂,可有效清除超氧化物,羟基自由基和单线态氧,同时阻止强氧化剂过氧亚硝酸盐的形成^[4]。此外,血清UA不仅可以提高静息时血浆抗氧化能力,还可以降低健康受试者运动相关的氧化应激^[5]。血清UA的抗氧化作用可能有助于预防骨质疏松症。一些研究表明血清UA浓度与不同骨骼部位的BMD值、T评分和Z评分呈正相关,与绝经后妇女的骨质疏松症、椎体和非椎骨骨折以及骨吸收标志物的患病率呈负相关^[6-7],提示血清UA对骨质疏松症有潜在的保护作用。然而,最近的一些观察性研究表明了相反的情况。有学者研究发现,在控制25~54岁女性的协变量后,血清UA浓度与股骨颈(neck of femur,FN)的BMD呈负相关,而较高的UA浓度与社区居住的老年男性髌部骨折风险增加有关^[8]。尽管许多研究报道了血清UA浓度、BMD值和骨折之间的关系,但结论不一致且存在争议。本研究探索国内汉族绝经后2型糖尿病女性患者血尿酸水平与骨密度和骨折的相关性。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取2016年8月至2017年8月在郑州大学附属郑州中心医院(以下简称“我院”)就诊的T2DM患者。T2DM的诊断基于口服葡萄糖耐量试验(OGTT)和1999年WHO标准。所有患者均接受口服药物和胰岛素注射治疗。纳入标准:既往确诊或新诊断的T2DM患者;年龄 ≥ 45 岁的绝经后女性,本地区长居民。排除标准:服用任何可能影响骨代谢超过6个月或在过去12个月内的药物的受试者,如噻唑烷二酮类、钙补充剂、维生素D、降钙素、利尿剂、全身性糖皮质激素、免疫抑制剂和雌激素;由癌症、交通事故和高创伤或骨折家族史引起的骨折的受试者;已知具有影响骨代谢和/或氧化剂-抗氧化状态的疾病的受试者,如癌症、甲状腺疾病、下丘脑或垂体疾病、甲状旁腺功能亢进、性腺机能减退、库欣综合征、炎症疾病、充血性心力衰竭、哮喘/慢性阻塞性肺病;患有肝脏或肾功能障碍或营养紊乱的患者;使用可能影响氧化剂/抗氧化系统的药物的受试者,包括过去6个月内的维生素(A、C和E)和矿物质(锌和硒);患有痛风或泌尿系结石或接受高尿酸血症治疗的患者;具有正常BMD值和经验证的自我报告骨折的患者;基线数据不完整且无可利用

信息的受试者。一些受试者符合两个或更多排除标准。共有980例女性参加了该研究。该回顾性研究方案获得了我院伦理委员会的批准。

1.2 临床和生化测量

本研究使用结构化访谈调查问卷并审查每位患者的医疗记录,以收集有关吸烟史、饮酒、绝经状态、家族史、糖尿病病程、合并症史的信息。收集有关性别、年龄和长期居住的信息。使用标准方法测量体重、身高、体质量指数(body mass index,BMI)。高尿酸血症定义为女性 $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ 。在禁食过夜后收集血样,随后在我院的认证实验室进行分析。使用7060全自动生化分析仪(Hitachi)分析血清UA、肌酐(Cr)和碱性磷酸酶(ALP)以及空腹血糖(FBG)。通过酶法测量血清UA和Cr浓度,通过葡萄糖氧化酶方法测量FBG,通过AMP缓冲浓缩物测量ALP,通过阴离子交换高效液相色谱(Arkay Eluent 80 A)测量糖化血红蛋白A1c(HbA1c)。使用GE Lunar Prodigy通过DXA测量腰椎(LS)、FN和全髌(TH)的面积BMD值(g/cm^2)。根据WHO相关标准,骨质减少诊断为 $-2.5 < \text{T评分} < -1.0 \text{ SD}$,并且在LS、FN和TH的任何部位通过T评分 $\leq -2.5 \text{ SD}$ 诊断骨质疏松症。所有参与者都被问及骨折史。

1.3 统计学分析

首先使用正常性的Kolmogorov-Smirnov检验分析所有数据的分布正态性。除非另有说明,否则数据分别表示为连续变量的均数 $\pm \text{SD}$ 或分类变量的百分比(%)。Student's t检验或Mann-Whitney U检验用于比较两组之间的参数。使用 χ^2 检验进行分类变量的比较。血清UA和参数之间的相关性通过Spearman相关或Pearson相关性测试来评估,这取决于参数的分布。进行逐步线性回归分析以鉴定与腰椎、股骨颈和全髌的BMD相关的独立变量。还进行共线性诊断分析以评估在这些协变量中是否存在多重线性相关。进行多重逻辑回归分析以确定血清UA与临床骨折的存在之间的关联,并调整协变量,估计临床骨折存在的优势比(OR)和95%置信区间(CI)。所有统计分析均使用SPSS 20.0统计软件进行。所有报道的P值均为双侧, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入980例患者,所有患者一般情况如表1所示。与骨密度正常和骨质减少的患者相

比,糖尿病骨质疏松症患者年龄、骨折患病率、糖尿病病程较长,BMI、血清 UA、高尿酸血症患病率较高,腰椎、股骨颈和全髌的 BMD 相对较低($P < 0.05$)。绝经后糖尿病性骨质疏松症女性血清 Cr

浓度较高,脑梗死患病率较高,空腹血糖和 HbA1c 浓度低于 BMD 值和骨质疏松症患者($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 受试者的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of subjects

参数	结果	参数	结果
糖尿病病程/年	8.46±6.44	高血压/(n/%)	605/61.73
年龄/岁	64.35±8.56	冠心病/(n/%)	55/5.61
BMI/(kg/m ²)	24.38±4.13	脑梗死/(n/%)	229/23.37
空腹血糖/(mmol/L)	10.12±5.02	高尿酸血症/(n/%)	223/22.76
糖化血红蛋白 A1c/%	8.93±2.38	腰椎 BMD/(g/cm ²)	0.930±0.161
肌酐/(μmol/L)	61.50±21.08	股骨颈 BMD/(g/cm ²)	0.768±0.132
尿酸/(μmol/L)	295.72±99.00	全髌骨密度/(g/cm ²)	0.689±0.144
碱性磷酸酶/(U/L)	88.81±51.20	骨质疏松性骨折/(n/%)	224/22.86
		骨质疏松症/(n/%)	544/55.51

表 2 正常 BMD、骨质减少和骨质疏松症的 T2DM 患者的血清 UA 水平及其他临床和生化参数比较

Table 2 Comparison of serum UA levels, and other clinical and biochemical parameters among T2DM patients with normal BMD, osteopenia and osteoporosis

参数	正常骨密度(n=138)	骨量减少(n=298)	骨质疏松症(n=544)	P 值
糖尿病病程/年	6.97±6.27	8.71±6.39	8.83±6.89	0.006
年龄/岁	56.12±8.62	61.47±8.42	67.49±8.27	0.000
BMI/(kg/m ²)	25.19±4.10	24.85±4.08	23.89±4.12	0.000
空腹血糖/(mmol/L)	11.02±5.14	10.53±5.27	9.66±4.80	0.000
糖化血红蛋白 A1c/%	9.37±2.29	9.14±2.32	8.70±2.41	0.000
肌酐/(μmol/L)	57.9±21.79	61.01±21.31	62.68±20.69	0.004
尿酸/(μmol/L)	341.18±124.43	304.97±96.53	279.12±88.43	0.000
碱性磷酸酶/(U/L)	85.3±43.21	88.29±64.03	89.99±44.81	NS
高血压/(n/%)	75/7.65	185/18.86	37/3.77	NS
冠心病/(n/%)	3/0.31	15/1.53	345/35.17	NS
脑梗死/(n/%)	21/2.14	64/6.52	144/14.68	0.014
高尿酸血症(n/%)	47/34.06	73/24.50	103/18.90	0.001
腰椎 BMD/(g/cm ²)	1.132±0.123	1.000±0.106	0.815±0.097	0.000
股骨颈 BMD/(g/cm ²)	0.925±0.116	0.801±0.093	0.692±0.099	0.000
全髌骨密度/(g/cm ²)	0.846±0.132	0.728±0.106	0.609±0.113	0.000
骨折病史/(n/%)	0/0.00	17/5.70	207/38.05	0.000

腰椎、股骨颈和全髌的 BMD 值与 BMI 和血清 UA 显著正相关,与年龄呈负相关($P < 0.05$)。腰椎、股骨颈和全髌的 BMD 值与空腹血糖和高尿酸血症的患病率呈正相关。股骨颈和全髌的 BMD 值与 HbA1c 呈正相关。见表 3。

在绝经后妇女中,血清 UA、年龄和 BMI 与所有部位的 BMD 值显著相关($P < 0.05$)。此外,糖尿病病程、FBG 和 ALP 与 LS 的 BMD 值显著相关,FBG 和尿 ACR 与 TH 的 BMD 值显著相关($P < 0.05$)。见表 4。

当没有进行调整时,血清 UA 浓度与女性患者中临床骨折存在显著负相关(模型 1)。血清 UA 浓

度与临床骨折之间的关联不受年龄、糖尿病病程、空腹血糖和 BMI 调整的影响(模型 2)。当模型进一步调整腰椎、股骨颈和全髌的 BMD 值(模型 3)时,结果没有统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

3 讨论

本研究中观察了绝经后 T2DM 患者血清 UA 浓度是否与绝经后女性糖尿病患者 BMD 值较低和相关骨折的相关性。研究发现,血清 UA 浓度与各个部位的 BMD 呈正相关,多元线性回归分析显示绝经后妇女血清 UA 浓度与每个部位的 BMD 显著相关。此外,患有糖尿病合并骨质疏松性骨折的患者在每

表3 BMD、血清 UA 与其他生化和临床参数之间的双变量相关性

Table 3 Bivariate correlation between BMD, serum UA and other biochemical and clinical parameters

参数	腰椎		股骨颈		全髋	
	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值
糖尿病病程/年	0.040	NS	-0.161	0.000	-0.120	0.001
年龄/岁	-0.324	0.000	-0.517	0.000	-0.452	0.000
BMI/(kg/m ²)	0.209	0.000	0.220	0.000	0.252	0.000
空腹血糖/(mmol/L)	0.093	0.009	0.138	0.000	0.108	0.002
糖化血红蛋白 A1c/%	0.055	NS	0.126	0.000	0.100	0.005
肌酐/(μmol/L)	0.039	NS	-0.103	0.004	-0.059	NS
尿酸/(μmol/L)	0.230	0.000	0.172	0.000	0.188	0.000
碱性磷酸酶/(U/L)	-0.078	0.029	-0.050	NS	-0.050	NS
高血压	-0.076	0.032	-0.068	-0.015	-0.015	NS
冠心病	-0.001	NS	-0.058	NS	-0.001	NS
脑梗死	-0.034	NS	-0.086	0.015	-0.050	NS
高尿酸血症	0.166	0.000	0.127	0.000	0.127	0.000

表4 与不同部位 BMD 相关的独立变量的线性回归

Table 4 Multiple stepwise linear regression of independent variables associated with BMD at each site

参数	β	标准化 β	<i>P</i> 值
腰椎 BMD			
尿酸	0.000	0.205	0.000
糖尿病病程	0.002	0.103	0.017
空腹血糖	0.003	0.112	0.007
ALP	0.000	-0.081	0.046
BMI	0.009	0.238	0.000
股骨颈 BMD			
年龄	-0.008	-0.535	0.000
尿酸	0.000	0.177	0.000
空腹血糖	0.003	0.102	0.006
BMI	0.010	0.289	0.000
全髋 BMD			
尿酸	0.000	0.147	0.000
年龄	-0.008	-0.501	0.000
BMI	0.012	0.328	0.000

表5 糖尿病患者临床骨折存在与血清 UA 水平之间的关系

Table 5 Associations between the presence of clinical fractures and serum UA levels in diabetic patients

类别	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
模型 1		
UA	0.996 (0.994~0.998)	0.000
模型 2		
UA	0.996 (0.994~0.998)	0.001
年龄	1.085 (1.060~1.110)	0.000
糖尿病病程	0.965 (0.938~0.992)	0.012
空腹血糖	0.912 (0.839~0.991)	0.030
BMI	0.955 (0.913~1.000)	0.049
模型 3		
年龄	1.044 (1.004~1.086)	0.032
腰椎 BMD	0.005 (0.000~0.110)	0.001

个部位的 BMD 和血清 UA 均低于没有糖尿病性骨质疏松性骨折的患者。最重要的是,除了每个部位的 BMD 值之外,血清 UA 浓度与糖尿病骨质疏松性

骨折的存在显著负相关,而与所有风险因素无关。目前的研究结果表明,较高的血清 UA 浓度可能被认为是较高 BMD 的标志,较高的血清 UA 浓度也可能与糖尿病骨质疏松性骨折的患病率较低有关,这与 BMD 有关。

几个证据表明,氧化应激在骨质疏松症的发展中起着关键作用^[9-10]。血清 UA 是人体中嘌呤代谢的最终分解产物,其浓度为 0.15~0.4 mmol/L,可通过代谢应激过程中的自由基清除能力作为强内源抗氧化剂发挥有益作用^[11]。因此,血清 UA 可能参与骨质疏松症的发病机制。本研究表明,与绝经后女性骨密度正常和骨质减少的患者相比,糖尿病性骨质疏松症患者的血清 UA 浓度和高尿酸血症患病率较低。此外,双变量相关分析显示血清 UA 浓度与 BMD 呈正相关,多元线性回归分析显示绝经后妇女血清 UA 浓度与各部位 BMD 值呈正相关,血清 UA 浓度与 BMD 呈正相关。这些结果表明,较低浓度的血清 UA 可能与较低 BMD 和相关骨折相关,较低的血清 UA 浓度可能参与了糖尿病性骨质疏松症的发展。

Nabipour 等^[9]报道,在一项针对老年男性的大规模人群研究中,多变量调整后,较高的血清 UA 浓度与不同骨骼部位的较高 BMD 显著相关。他们还发现,较高的血清 UA 浓度与骨质疏松症、椎体和非椎体骨折的患病率较低有关。同样,Ishii 等^[12]进行的横断面研究显示血清 UA 浓度与腰椎的 BMD 之间存在显著的线性关联,与绝经后女性绝经后的时间无关。此外,Makovey 等^[11]证实血清 UA 和 BMD 之间存在类似的正相关关系,并证明较高的基线血清 UA 浓度可防止腰椎和前臂在其随访期间 BMD 的损失。最近,Zhao 等^[6]进行了

横断面研究,发现 621 例男性 T2DM 患者血清 UA 浓度升高与 BMD 升高有关,UA 最高三分位患者骨质疏松症或骨质减少的风险显著降低。最近,Ahn 等^[13]研究表明小鼠 UA 处理以剂量依赖性方式降低破骨细胞生成,并减少破骨细胞前体的产生,导致骨吸收减少。总之,这些发现以及本研究表明,高血清 UA 浓度可能具有增加 BMD 值和降低骨折风险的潜力,可能由于 UA 的抗氧化特性而防止骨质疏松症。

其他几个风险因素如年龄增长、雌激素缺乏、糖尿病持续时间长、低体重、血糖控制不良、高胰岛素血症、胶原蛋白中高级糖化终产物的沉积、甲状旁腺激素分泌不适当、维生素 D 调节、高钙尿症、低胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和低蛋白血症也与 T2DM 患者的低 BMD 值和高骨折风险显著相关。正如预期的那样,本研究发现患有糖尿病性骨质疏松症的患者年龄较大,糖尿病病程较长,BMI 和 BMD 低于骨质疏松症患者;同时,糖尿病性骨质疏松性骨折患者年龄较大,BMI 也较低,并且糖尿病病程较长。此外,所有部位的 BMD 与 BMI 呈显著正相关,并且与年龄呈负相关。多元线性回归分析显示,女性所有部位的 BMI 与 BMD 呈正相关,年龄与绝经后女性股骨和腰椎的 BMD 呈负相关,糖尿病病程与 BMD 显著相关。此外,BMI 和年龄与糖尿病性骨质疏松性骨折存在显著相关,并且糖尿病持续时间与绝经后妇女中糖尿病性骨质疏松性骨折存在显著负相关。本研究结果在很大程度上证实了先前的研究结果^[14-15],并表明这些因素特别是年龄增长、低体重、糖尿病病程延长,可能在糖尿病骨质疏松症和相关骨折的发病机制中起重要作用。高血糖本身可能导致高钙尿症,低浓度的 25-羟基维生素 D,增加晚期糖化终产物的产生,并对骨矿化、骨胶原、骨重塑和(或)强度产生不利影响^[16]。

本研究结果显示,绝经后女性患有糖尿病性骨质疏松症的患者空腹血糖和 HbA1c 高于 BMD 正常和骨质减少的患者,这意味着糖尿病骨质疏松症和相关骨折患者的血糖控制更差。同时发现所有部位的 BMD 与绝经后妇女的空腹血糖和 HbA1c 呈正相关。此外,多元线性回归分析显示空腹血糖与 BMD 显著相关。然而,其他研究证实了空腹血糖与 HbA1c 和 BMD 之间的正相关性^[17]。这些结果表明糖尿病性骨质疏松症和相关骨折似乎与糖代谢控制的程度有关,需要进行更大规模的流行病学和前瞻性研究,以探索该相关性可能的机制。

本研究有一些局限性。首先,研究设计是横断面的,不允许推断血清 UA 浓度、BMD 值和临床骨折之间的因果关系。同时参加本研究的患者可能具有相对严重的疾病状态,可能无法代表标准的中国糖尿病患者,尤其是年轻男性和绝经前女性。尽管考虑了潜在混杂因素的影响,但由于不受控制或未测量的变量,仍然存在剩余混杂因素。

总之,本研究表明,除了每个部位的 BMD 之外,较低的血清 UA 浓度可能与较低的 BMD 和较高的临床骨折患病率相关,而与潜在的混杂因素无关,这表明血清 UA 浓度与糖尿病性骨质疏松症之间存在潜在关联。需要进一步的前瞻性研究来阐明血清 UA 与糖尿病性骨质疏松症的关联,并阐明这种关联的确切潜在机制。

【参 考 文 献】

- [1] Abdalwahed AS, Syed SSA, Ahmad HMA, et al. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do? [J]. Patient Prefer Adherence, 2012,6(1): 435-448.
- [2] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis [J]. Osteopor Int, 2007,18(4): 427-444.
- [3] Hamada Y, Fujii H, Kitazawa R, et al. Thioredoxin - 1 overexpression in transgenic mice attenuates streptozotocin-induced diabetic osteopenia: A novel role of oxidative stress and therapeutic implications [J]. Bone, 2009,44(5): 936-941.
- [4] Keizman D, Ishshalom M, Berliner S, et al. Low uric acid levels in serum of patients with ALS: further evidence for oxidative stress? [J]. J Neurol Sci, 2009,285(1): 95-99.
- [5] Waring WS, Convery A, Mishra V, et al. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults [J]. Clinical Science, 2003,105(4): 425-430.
- [6] Zhao DD, Jiao PL, Yu JJ, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mineral density in Chinese men with type 2 diabetes mellitus [J]. Int J Endocrinol, 2016, 2016(6): 2528956.
- [7] Muka T, de Jonge EA, Kieft-de Jong JC, et al. The influence of serum uric acid on bone mineral density, hip geometry and fracture risk: The Rotterdam Study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015,101(3): jc20152446.
- [8] Sritara C, Ongphiphadhanakul B, Chailurkit L, et al. Serum uric acid levels in relation to bone-related phenotypes in men and women [J]. J Clin Densitom, 2013,16(3): 336-340.
- [9] Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study [J]. J Bone Miner Res, 2011,26(5): 955-964.

(下转第 836 页)

善骨代谢异常,最终实现骨折发病率降低。

总的来说,雷洛昔芬联合维生素 E 是一种能够提高绝经后女性骨密度及降低骨折发病率的方法,且能改善因绝经后雌激素不足而出现的骨代谢异常,降低细胞因子水平,值得临床推广使用。

【参 考 文 献】

- [1] Lindsay R. Osteoporosis treatment and fracture outcomes [J]. *Jama Internal Medicine*, 2015, 175(6): 921.
- [2] Povozornyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, et al. Epidemiology of hip fracture and the development of FRAX in Ukraine [J]. *Archives of Osteoporosis*, 2017, 12(1): 53.
- [3] Lambertini M, Mastro LD, Viglietti G, et al. Ovarian function suppression in premenopausal women with early-stage breast cancer [J]. *Current Treatment Options in Oncology*, 2017, 18(1): 4.
- [4] Roger B, Geert C. Vitamin D insufficiency: definition, diagnosis and management [J]. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 2018, 32(5): 669-684.
- [5] 王宏星, 徐海泉. 碳酸钙 D3 片联合维生素 E 与碳酸钙 D3 片单用对绝经女性骨质疏松症的疗效比较 [J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32(3): 342-344.
- [6] Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2005, 328

(3): 688-696.

- [7] 戴哲浩, 戴如春, 萧毅, 等. 骨质疏松症药物治疗进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(11): 894-906.
- [8] Santen RJ, Pinkerton J, McCartney C, et al. Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017, 86(1): 16-23.
- [9] Nazrun AS, Khairunnur A, Norliza M, et al. Effects of palm tocotrienols on oxidative stress and bone strength in ovariectomised rats [J]. *Medicine & Health*, 2008, 20(5): 156-158.
- [10] 雷泽, 付正启, 木晓云, 等. 补充维生素 E 有益骨健康 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(9): 709-712.
- [11] Sibonga JD, Zhang M. Restoration of bone mass in the severely oteopenic senescent rat [J]. *Journals of Gerontology*, 2000, 55(2): B71-B78.
- [12] 沃晓磊. 老年骨质疏松骨折患者血清各类炎症细胞因子表达分析 [J]. *中国老年保健医学*, 2016, 14(1): 62-63.
- [13] Schoultz EV, Rutqvist IE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: The stockholm randomized trial [J]. *Breast Cancer Research*, 2005, 7(4): 168.
- [14] PhD NAPM, Hays RD, MS WECM. Linguistic disparities in health care Access and health status among older adults [J]. *Journal of General Internal Medicine*, 2006, 21(7): 786.

(收稿日期: 2017-07-11; 修回日期: 2017-12-04)

(上接第 803 页)

- [10] Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, et al. The association between homocysteine (hcy) and serum natural antioxidants in elderly bone mineral densitometry (BMD) [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 55(3): 739-743.
- [11] Makovey J, Macara M, Chen JS, et al. Serum uric acid plays a protective role for bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal study [J]. *Bone*, 2013, 52(1): 400-406.
- [12] Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, et al. Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(3): 1099-1105.
- [13] Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(12): 2961.
- [14] ZA Ö, Yesil Y, Kuyumcu ME, et al. Inverse relationship

between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and bone mineral density (BMD) in elderly people [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013, 57(1): 81-85.

- [15] Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, et al. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes [J]. *Bone*, 2009, 45(2): 174.
- [16] Berberoglu Z, Yazici AC, Demirag NG. Effects of rosiglitazone on bone mineral density and remodelling parameters in Postmenopausal diabetic women: a 2-year follow-up study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 73(3): 305-312.
- [17] Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies [J]. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27(5): 319-332.

(收稿日期: 2018-08-11; 修回日期: 2018-08-27)