

· 临床研究 ·

血清维生素 E 水平与绝经后早期女性骨密度相关性研究

何平¹ 吴涛^{2*}

1. 黄冈职业技术学院附属医院妇产科, 湖北 黄冈 438000

2. 黄冈职业技术学院护理学院内科, 湖北 黄冈 438000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-0959-05

摘要: 目的 评估绝经后早期妇女维生素 E 水平与骨质疏松症之间的关系。方法 收集人体测量数据, 骨质疏松症的危险因素, 维生素 E 血清水平, 和其他可能影响绝经后妇女骨密度的血清参数。通过多变量逻辑回归和多元线性回归分析 232 名绝经后早期女性骨质疏松症与年龄、绝经年龄、体质量指数、骨钙素、钙、维生素 D 和维生素 E(分别以 25 羟维生素 D 和 α -生育酚:脂质比率测定)、骨碱性磷酸酶、吸烟状况、体力活动和饮酒量之间的关系。结果 在多变量逻辑回归中, 较低的维生素 E:脂质比率与骨质疏松症相关。在腰椎 BMD 作为因变量的多变量线性模型中, 维生素 E:脂质比率与腰椎 BMD 明显相关(F 比率=6.28, $P=0.001$)。腰椎的 BMD 在维生素 E:脂质比率的最高三分位数中显著高于最低三分位数。使用多变量调整的 BMD 后, 绝经后女性($3.1 \pm 0.5 \mu\text{mol}/\text{mmol}$)的绝经后女性($3.6 \pm 0.6 \mu\text{mol}/\text{mmol}$)的平均维生素 E:脂质比率显著低于正常(无骨质疏松症和骨质减少)。结论 本研究表明维生素 E 可能会增加健康绝经后妇女的骨密度。

关键词: 骨密度; 骨质疏松症; 维生素 E; 早期绝经后妇女。

Correlation between serum vitamin E levels and bone mineral density in the early stage of postmenopausal women

HE Ping¹, WU Tao^{2*}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Hospital of Huanggang Vocational and Technical College, Huanggang 438000, China

2. Department of Internal Medicine, Huanggang Vocational and Technical College, Huanggang 438000, Hubei, China

* Corresponding author: WU Tao, E-mail: 3301895264@qq.com

Abstract: **Objective** To evaluate the relationship between vitamin E status and osteoporosis in early stage of postmenopausal women. **Methods** Anthropometric data, osteoporosis risk factors, vitamin E serum levels, bone mineral density (BMD), and other serum parameters which may influence BMD in postmenopausal women were collected in a cross-sectional study. The association between osteoporosis and age, age of menopause, body mass index, osteocalcin, calcium, vitamin D, vitamin E (measured as 25 hydroxyvitamin D and as α -tocopherol/lipids ratio, respectively), bone alkaline phosphatase, smoking status, leisure physical activity, and alcohol intake were analyzed using a multivariate logistic regression and multi-linear regression analysis in 232 early postmenopausal women. **Results** A lower vitamin E/lipid ratio was associated with osteoporosis in multivariate logistic regression. In a multivariate linear model with BMD of the lumbar spine as a dependent variable, the vitamin E/lipid ratio was clearly related with BMD of the lumbar spine (F ratio=6.28, $P=0.001$). BMD of the lumbar spine was significantly higher in the highest tertial of the vitamin E/lipid ratio than in the lowest tertial. The mean vitamin E/lipid ratio was significantly lower in osteoporotic postmenopausal women ($3.1 \pm 0.5 \mu\text{mol}/\text{mmol}$) than normal (neither osteoporotic nor osteopenic) postmenopausal women ($3.6 \pm 0.6 \mu\text{mol}/\text{mmol}$) using multivariable-adjusted BMD. **Conclusion** These findings highlight that vitamin E may increase BMD in healthy postmenopausal women.

Key words: bone mineral density; osteoporosis; vitamin E; early stage of postmenopausal women

* 通信作者: 吴涛, Email: 3301895264@qq.com。

氧化应激与衰老和几种退行性疾病如糖尿病、癌症和骨质疏松症密切相关。抗氧化剂能够清除人

体内的自由基。因此,从生物学角度来看,增加血清抗氧化剂水平可以通过抵消自由基对骨骼的影响来增加骨量并降低骨密度的损失^[1]。自然界中的维生素E由具有抗氧化特性的生育酚和生育三烯酚家族组成。研究最多的维生素E是 α -生育酚,因为维生素E主要以这种形式保留在体内^[2-3]。越来越多的证据表明维生素E在各种动物模型(卵巢切除术、睾丸切除术、甲状腺切除术和氧化应激)中对骨骼健康具有保护作用^[4-6]。然而,关于维生素E对人体骨骼影响的报道数量有限。且大多数这些研究主要关注骨折作为结果。流行病学研究表明,维生素E摄入量低与当前吸烟者髌部骨折风险增加有关^[7-8]。相应地,摄入足够的膳食维生素E可降低目前吸烟者髌部骨折的风险^[9]。老年骨质疏松症女性的血清维生素E水平低于匹配的对照组。然而,有研究表明血清维生素E水平与股骨颈(FN)的骨密度(BMD)之间没有相关性^[10]。本研究的目的是评估绝经后早期妇女维生素E状态与骨质疏松症之间的关系。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

本研究选取在黄冈职业技术学院附属医院和黄冈职业技术学院护理学院就诊的232名早期绝经后的中国汉族女性,她们均在绝经后10年之内,均签署知情同意书。所有女性均能自由走动,一般身体健康。他们没有肾、肝、胃肠或甲状腺疾病、乳腺癌或任何其他低BMD和/或影响血清脂溶性维生素水平的继发性原因。他们都没有接受钙或维生素补充剂、他汀类药物和其他低剂量激素或抗骨重吸收、噻嗪类、类固醇或其他可能影响BMD的药物治疗。这些妇女在2018年2月1日至6月30日期间入选本研究,以尽量减少维生素D水平季节性变化对BMD的影响。在同一周进行双能X射线吸收测定(DXA)测量和采血。在禁食过夜后的早晨,从肘前静脉抽取静脉血样,取血后,将样品离心并收集上清液。立即将等分试样用于生化测量,并其分别存于 -80°C 冰箱冷冻直至使用。骨质疏松症的危险因素通过详细的自填式问卷进行评估。分别通过自动HPLC方法定量检测 α -生育酚和25羟基维生素D₃(25OHD₃)水平^[11]。调整血清维生素E水平的脂质(生育酚、总胆固醇、三酰甘油),因为维生素E的浓度取决于脂质运输。通过医院的常规检查方法测量血清总胆固醇、三酰甘油、骨钙蛋白和钙和骨碱性磷

酸酶水平。通过详细的自填式问卷获得年龄、初潮年龄、更年期、身高、体重、吸烟状况、休闲体力活动和饮酒量。

通过DXA法使用Hologic QDR 1000骨密度仪(Hologic Bedford, MA USA)测量腰椎和股骨颈的BMD。对于腰椎BMD的评估,排除了具有椎骨骨折、钙化或其他显著退行性变化(通过X射线评估)的受试者。根据世界卫生组织(WHO)标准,当腰椎和/或股骨颈的T评分 ≤ -2.5 SD时考虑骨质疏松症,当T评分 ≤ -1.0 SD时考虑骨质减少。

1.2 统计学处理

所有统计分析均使用SPSS 19.0软件进行。标准线性回归模型用于检查维生素E:脂质比率、骨标志物周转率、年龄、初潮年龄、体质量指数和BMD之间的关系。残差的正态概率图表明没有偏离线性图案,如Shapiro-Wilk测试所示,W_C为0.99。因此变量保持其原始的连续形式。吸烟和肥胖可以被视为混杂因素,但它们对BMD的影响也可能是由氧化应激介导的。为了确定绝经后妇女与骨质疏松症独立相关的因素,进行了多变量逻辑回归和多元线性回归分析。因变量是腰椎、股骨颈中的BMD以及该部位是否存在骨质疏松症。构建模型,其中包括年龄、体重、身高、绝经年龄、骨钙素、体力活动、维生素D和维生素E/脂质比率,将其作为连续和分类变量(除以三分位数)处理。吸烟状态(从不,当前),休闲体力活动(低,中,高)和酒精摄入(从不,每周一次,每天)也作为协变量包含在多变量模型中。Bonferroni多重比较试验用于比较维生素E/脂质比值三分位数中腰椎和股骨颈的BMD。

2 结果

所有数据均表示为 $\bar{x} \pm s$,232名受试者的生化和人体测量参数显示在表1中。根据WHO标准,112名被认为是骨质减少,77名为骨质疏松症(T评分 < -2.5)。目前吸烟者中只有37名女性,其中只有10名女性每天吸5支烟。维生素E:脂质比率与身高($R = -0.172, P < 0.05$),三酰甘油($R = 0.343, P < 0.01$),总胆固醇($R = 0.451, P < 0.001$)和低密度之间存在显着的Spearman相关性脂蛋白胆固醇($R = 0.438, P < 0.001$)。维生素E与年龄,初潮年龄,绝经年龄,雌激素缺乏年数,体重指数,休闲体力活动,吸烟状况和饮酒量之间无显著相关性。

绝经后骨质疏松妇女($3.1 \pm 0.5 \mu\text{mol}/\text{mmol}$)的平均维生素E:脂质比率明显低于绝经后女性(无骨

量减少和骨质疏松症) (3.6 ± 0.6) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ 在腰椎中使用多变量调整的 BMD 模型中。

在雌激素缺乏年数和腰椎中调整的 BMD 之间发现显著的正线性回归 ($R = 0.205, P < 0.01$)。在该统计模型中, BMD 根据年龄、体重、身高、吸烟状况和酒精摄入量进行调整。维生素 E: 脂质比率与腰椎 BMD 显著相关, 如表 2 和 3 所示, 在多线性模型中如协变量年龄、体重、身高、绝经年龄、骨钙素、体力活动、维生素 D、吸烟状况、体力活动和酒精摄入。Bonferroni 检验显示三分位数 1 ($2.83 \mu\text{mol}/\text{mmol}$)

和 3 ($3.21 \mu\text{mol}/\text{mmol}$) 之间存在显著统计学差异 ($P = 0.015$)。此外, 该模型显示年龄和骨钙素与维生素 D、绝经时间和体重对腰椎的 BMD 的负面影响。然而, 在该队列中, 吸烟状态、身体活动、身高、碱性磷酸酶和酒精摄入对腰椎 BMD 未发现有影响。

表 4 显示了逻辑回归分析模型中包括的参数的优势比 (OR) 和 95% 置信区间。使用最低三分位数作为参考, 维生素 E: 脂质比率的最高三分位数的 OR 为 0.65。

表 1 妇女的生化 and 人体测量参数

Table 1 Biochemical and anthropometric parameters of women

参数	均数	标准差	参数	均数	标准差
年龄/(岁)	56.7	6.3	25(OH)D(nmol/L)	54.6	20.3
初潮年龄/(岁)	13.1	1.5			
更年期/(岁)	49.1	5.5	休闲体育活动(%)	4.3	
腰椎骨密度(T评分)	-2.07	1.04		77.5	
股骨颈骨密度(T评分)	-1.21	1.06	低	18.2	
雌激素缺乏年数(年)	35.9	5.8	中级		
体重指数(kg/m^2)	29.6	4.6	高	81	
甘油三酯/(mmol/L)	1.24	0.61	吸烟状况(%)	19	
总胆固醇/(mmol/L)	5.78	0.83	从不		
碱性磷酸酶/(IU/mL)	86.8	24.6	口前在吸	62.4	
α -生育酚/(μmol)	25.3	5.5	酒精摄入量	27.3	
维生素 E: 脂质/($\mu\text{mol}/\text{mmol}$)	3.16	0.67	从不	10.3	
			每周一次		
			每日		

表 2 腰椎 BMD 的多元线性回归结果

Table 2 Results of multiple linear regression of BMD in the lumbar spine

参数	部分回归系数	F 比率	P 值
年龄/(岁)	-0.050	13.32	<0.0001
高度/(cm)	-0.0001	0.94	0.44
重量/(kg)	0.032	16.83	<0.0001
更年期/(年)	0.012	3.79	0.052
维生素 D/(nmol/L)	0.021	7.47	0.003
骨钙素	-0.020	13.14	0.001
碱性磷酸酶	-0.001	2.93	0.06
吸烟状况	-0.0001	1.21	0.12
酒精摄入量	-0.0001	0.84	0.33
体力活动	0.0008	2.65	0.041
维生素 E: 脂质/($\mu\text{mol}/\text{mmol}$)	0.253	6.28	0.001

表 3 使用包括维生素 E/脂质比例的模型的逻辑回归结果

Table 3 Results of logistic regression using a model including vitamin E/lipid ratio in tertials

参数	Odds 比率	置信区间(95%)
年龄/(岁)	1.33	1.01-1.78
体重/(kg)	0.94	0.91-0.97
身高/(cm)	0.96	0.91-1.01
维生素 D/(nmol/L)	0.88	0.80-0.96
骨钙素	1.04	1.01-1.08
碱性磷酸酶	0.57	0.22-1.75
吸烟状况	1.4	0.61-1.91
酒精摄入量	1.3	0.89-1.82
体力活动	0.91	0.86-1.21
维生素 E: 脂质/($\mu\text{mol}/\text{mmol}$)		
Tertile 2	0.72	0.47-0.97
Tertile 3	0.65	0.42-0.91

3 讨论

本研究表明低血清维生素 E 水平(表示为维生素 E: 脂质比率)与早期和健康绝经后妇女的骨质疏松症风险增加有关。我们的研究结果显示在老年骨质疏松症女性和现在的吸烟者中, 我们的研究结果

证实了维生素 E 对研究人群骨骼的潜在影响^[12]。维生素 E 可以保护骨骼免受脂质过氧化反应, 维持正常的骨骼生长和建模^[11]。还发现通过增加骨小梁体积和类骨质体积来增强纵向骨生长^[11]。此外, 在流行病学研究中, 据报道, 氧化应激生物标志物的水平与骨密度呈负相关, 骨质疏松症患者的抗氧化

表 4 股骨颈 BMD 的多元线性回归结果

Table 4 Results of multiple linear regression of BMD in the femoral neck

参数	部分回归系数	F 比率	P 值
年龄/(岁)	-0.041	7.78	<0.001
高度/(cm)	-0.0002	0.83	0.32
重量/(kg)	0.024	14.13	<0.0001
更年期/(年)	0.072	1.68	0.079
维生素 D/(nmol/L)	0.020	7.47	0.033
骨钙素	-0.001	3.07	0.093
碱性磷酸酶	-0.0001	0.75	0.16
吸烟状况	-0.0001	0.91	0.19
酒精摄入量	-0.0002	0.91	0.33
体力活动	0.0006	2.41	0.082
维生素 E:脂质/(μ mol/mmol)	0.0210	1.28	0.15

水平较低^[13]。来自瑞典乳腺摄影组的一项研究涉及 40-76 岁的女性,据报道,当前吸烟者髋部骨折的风险比不吸烟者高 3.0 倍,两者的维生素 E 和 C 体内含量都很低^[14]。另一方面,当前吸烟者的 OR 降低至 1.1 (95% CI 0.5-2.4) 和 1.4 (95% CI 0.7-3.0),而不吸烟者的摄入量较高。与不吸烟者相比,现有吸烟者的 OR 增加至 4.9 (95% CI 2.2-11.0),维生素 E 和 C 摄入量也较低^[14]。有学者研究中观察到维生素 E 和维生素 C 之间的显著相互作用与 BMD 损失有关。高维生素 C 摄入量与维生素 E 摄入量低的男性 FN 骨密度和转子间骨密度降低有关^[15]。

我们的研究结果表明,高水平的维生素 E 与腰椎的高 BMD 和骨质疏松症的低患病率有关。维生素 E 高三分位的女性患骨质疏松症的风险比低三分位数(用作参考)低 31%。然而,在股骨颈中未发现维生素 E 对 BMD 的这种作用。由绝经引起的加速的松质骨的流失主要表现在小梁骨折和小梁之间连接的丧失。接下来是一个较慢的骨丢失阶段,首先影响皮质部位。由于其抗氧化作用,雌激素作为强烈的骨保护剂。另一方面,激素类固醇的丧失通过强调骨内在机制(例如与年龄相关的活性氧(ROS)的产生增加和由此产生的氧化应激)加速了衰老的影响。本研究中包括的女性相对年轻,在绝经后几年进行检查。因此,仅在以松质骨为代表的椎体中观察到维生素 E 的抗氧化潜能对骨的保护作用。然而,在股骨颈中没有观察到骨密度改变主要区域是皮质骨。如表 2 和表 3 所示,吸烟习惯对 BMD 没有影响;然而,这可能是我们研究中纳入人群的低频率吸烟来解释,37 名妇女是目前吸烟

者,其中只有 10 名吸烟,且每天只有 5 支烟。

以前的研究表明,ROS 可以促进破骨细胞生成和骨吸收,氧化应激激活的核因子- κ B 可通过调节 RANKL-OPG 轴功能来增加骨吸收,RANKL-OPG 严格调节破骨细胞分化,从而调节骨吸收和重塑^[16]。成骨细胞生成,其中 Wnt-b-连环蛋白途径已成为中枢调节因子可能受氧化应激的影响,氧化应激在体外对 Wnt-b-catenin 的作用提示骨保护作用^[17]。总之,骨吸收可被激活,骨形成因氧化应激而失活,抗氧化剂如维生素 E 能够清除烟草烟雾和其他来源产生的人体内的自由基。事实上,饮食中摄入的维生素 E 和维生素 C 是胶原蛋白成熟过程中强大的抗氧化剂和关键因子,具有保护作用。对抗骨质疏松症骨折。最近,证明维生素 E 促进正常雄性大鼠的骨形成,增加骨小梁体积,小梁厚度,小梁数和分离^[18]。因此,维生素 E 对骨骼的合成代谢作用可能是由其抗氧化作用引起的其他作用引起的;例如通过抑制前列腺素 E2,白细胞介素-1 或肿瘤坏死因子- α ^[11]。然而,最近有报道称血清维生素 E 可能通过调节破骨细胞融合而成为骨量的决定因素^[19]。因此,我们对早期绝经后妇女的发现强调低维生素 E 血清水平与骨质疏松症有关,这些结果与先前的流行病学和实验结果一致,表明维生素 E 应通过增加矿物质密度来提供骨代谢,并且可能,即使在正常人中骨质也是如此。

然而,我们的研究有一些局限性。首先,所有横断面研究都有其固有的局限性;其次,所研究的女性人数有限。然而,在所有早期绝经后妇女的汉族女性,他们之前都没有接受骨质疏松症治疗。他们都没有患病或正在接受可能影响骨骼健康和/或维生素代谢的治疗,因此,他们是早期健康的绝经后妇女,她们在研究之前没有改变他们通常的生活方式。因此,它们准确反映了国内绝经后早期妇女正常的维生素 E 状态。

总的来说,维生素 E 可能会增加健康绝经后早期妇女的骨密度。

【参 考 文 献】

- [1] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis [J]. Endocrine Reviews, 2010,31(3): 266.
- [2] Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging [J]. Cell, 2005,120(4): 483-495.
- [3] 雷泽,朱洪友. 重要维生素的摄入与中老年骨健康[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(12):981-984.

- Lei Ze, Zhu Hongyou. Intake of important vitamins and bone health in middle-aged and elderly people[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2010, 16(12): 981-984.
- [4] Jolly J, Chin KY, Alias E, et al. Protective Effects of Selected Botanical Agents on Bone [J]. International Journal of Environmental Research & Public Health, 2018,15(5).
- [5] Shen CL, Wang S, Yang S, et al. A 12-week evaluation of annatto tocotrienol supplementation for postmenopausal women: safety, quality of life, body composition, physical activity, and nutrient intake [J]. Bmc Complementary & Alternative Medicine, 2018,18(1): 198.
- [6] Shuid AN, Mehat Z, Mohamed N, et al. Vitamin E exhibits bone anabolic actions in normal male rats [J]. Journal of Bone & Mineral Metabolism, 2010,28(2): 149-156.
- [7] Baik YS, Park JW, Kim J, et al. Nutrient Intake in Postmenopausal Rheumatoid Arthritis Women with Osteoporosis: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey [J]. 2017,24(1): 35.
- [8] Zhang J, Munger RG, West NA, et al. Antioxidant intake and risk of osteoporotic hip fracture in Utah: an effect modified by smoking status [J]. American Journal of Epidemiology, 2006, 163(1): 9-17.
- [9] Rao AV, Rao IG. Carotenoids and human health [J]. Hawaii Med J, 2007,55(3): 207-216.
- [10] Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(4): 1523-1527.
- [11] Matagranados JM, Quesada JG, Luque DC. Fully automatic method for the determination of fat soluble vitamins and vitamin D metabolites in serum [J]. Clinica Chimica Acta, 2009,403(1): 126-130.
- [12] 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.
- Lei Ze, Fu Zhengqi, Mu Xiaoyun, et al. Vitamin E supplementation for bone health [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2010, 16(9): 709-712.
- [13] Sahni S, Hannan MT, Blumberg J, et al. Inverse association of carotenoid intakes with 4-y change in bone mineral density in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2009, 89(1): 416-424.
- [14] Melhus H, Michaëlsson K, Holmberg L, et al. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture [J]. Journal of Bone & Mineral Research, 2010,14(1): 129-135.
- [15] Sahni S, Hannan MT, Blumberg J, et al. Protective Effect of Total Carotenoid and Lycopene Intake on the Risk of Hip Fracture: A 17-Year Follow-Up From the Framingham Osteoporosis Study [J]. Journal of Bone & Mineral Research the Official Journal of the American Society for Bone & Mineral Research, 2010,24(6): 1086-1094.
- [16] Devaraj S, Jialal I. Alpha-tocopherol decreases tumor necrosis factor-alpha mRNA and protein from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2005,38(9): 1212-1220.
- [17] Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling [J]. Journal of Clinical Investigation, 2006,116(5): 1202-1209.
- [18] Mehat MZ, Shuid AN, Mohamed N, et al. Beneficial effects of vitamin E isomer supplementation on static and dynamic bone histomorphometry parameters in normal male rats [J]. Journal of Bone & Mineral Metabolism, 2010,28(5): 503.
- [19] Fujita K, Iwasaki M, Ochi H, et al. Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion [J]. Nature Medicine, 2012,18(4): 589.
- (收稿日期:2018-08-25;修回日期:2018-09-30)

(上接第 908 页)

- [11] Pokhai GG, Bandagi S, Abrudescu A. Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: does deficiency correspond to disease activity[J]? Rev Bras Reumatol, 2014,54(4): 330-334.
- [12] Zhao S, Duffield SJ, Moots RJ, et al. Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis [J]. Rheumatology (Oxford), 2014,53(9): 1595-1603.
- [13] Bruijnen STG, Verweij NJF, van Duivenvoorde LM, et al. Bone formation in ankylosing spondylitis during anti-tumour necrosis factor therapy imaged by 18F-fluoride positron emission tomography[J]. Rheumatology (Oxford), 2018,57(4): 631-638.
- [14] Perpétuo IP, Raposo R, Caetano-Lopes J, et al. Effect of tumor necrosis factor inhibitor therapy on osteoclast precursors in ankylosing spondylitis[J]. PLoS One, 2015,10(12): e0144655.
- [15] Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and paradoxical effects of TNF- α on bone homeostasis[J]. Front Immunol, 2014, 5:48.
- [16] Neerincx B, Lories RJ. Structural Disease Progression in Axial Spondyloarthritis: Still a Cause for Concern[J]? Curr Rheumatol Rep, 2017,19(3): 14.
- [17] Aguilar Del Rey FJ, García Portales R, Haro Liger M, et al. Effect of tumour necrosis factor α blockade on bone metabolism in chronic inflammatory joint diseases[J]. Med Clin (Barc), 2016, 147(2): 56-62.
- (收稿日期: 2018-07-16;修回日期: 2018-08-04)