

· 论 著 ·

骨质疏松合并骨关节炎患者血清中 Wnt 通路调节因子研究

陈清河¹ 陈闻佳² 曾维铨^{3*}

1. 福建中医药大学附属人民医院骨伤科, 福建 福州 350004

2. 福建省直机关医院内分泌科, 福建 福州 350003

3. 福建中医药大学附属康复医院骨伤科, 福建 福州 350003

中图分类号: R580 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 12-1721-05

摘要: **目的** 探讨骨质疏松 (osteoporosis, OP) 合并骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 患者血清中 β -catenin、Dickkopf-1 (DKK-1) 和 Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) 的表达模式及其与临床参数的相关性。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 3 月在本院就诊的肌肉骨骼疾病患者 158 例, 根据其症状分为 OP (58 例)、OA (52 例) 和 OP+OA (48 例), 另外选取 40 例健康个体作为对照组。所有受试者血清中的 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 表达量采用酶联免疫吸附方法 (enzyme-linked immuno-sorbent assay, ELISA) 进行检测。用 Pearson 相关性分析方法检测这三种因子的表达量和临床参数: 红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、骨密度 (bone mineral density, BMD), 分析三者之间的关系。**结果** 各组参与者在年龄上和体质指数上无明显差别 ($P=0.356, P=0.438$)。各组骨骼疾病患者 (OP、OA 和 OP+OA) 在性别比例上均约为 1:2。与健康组相比, OP+OA 组患者血清中的 β -catenin 含量明显下降 ($P=0.024$), 而 DKK-1 ($P=0.013$) 和 MMP-9 ($P=0.003$) 的表达水平显著升高, 这种表达模式和 OP 组患者的表达模式相似。在 OP+OA 组中 β -catenin 含量比 OP 组明显升高 ($P=0.047$), 但比 OA 组明显降低 ($P=0.018$); 而 DKK-1 和 MMP-9 含量与 OP 组 ($P=0.041/0.007$) 和 OA 组 ($P=0.006/0.002$) 相比明显升高。Pearson 相关分析显示 OP+OA 组患者血清 β -catenin 和 DKK-1 与临床参数 ESR/CRP 存在相关性 ($r=0.713/0.621, r=0.462/0.321$); β -catenin 和腰椎 BMD/股骨颈 BMD 存在正相关 ($r=0.425/0.545$), 但 DKK-1 与腰椎 BMD/股骨颈 BMD 呈负相关 ($r=-0.376/-0.315$); MMP-9 仅和腰椎 BMD/股骨颈 BMD 存在弱负相关性 ($r=-0.525/-0.324$)。**结论** OA+OP 组血清 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 的表达不是 OP 组与 OA 组相关产物的简单混合。 β -catenin/DKK-1/MMP-9 与 OP/OA 临床参数的相关性表明这些因子表达的变化可作为临床炎症程度和骨质量诊断的参考。

关键词: 骨关节炎; 骨质疏松症; Wnt 信号通路; 炎症反应; 骨密度

Study on the regulatory factors of Wnt pathway in the combination of osteoporosis and osteoarthritis

CHEN Qinghe¹, CHEN Wenjia², ZENG Weiquan^{3*}

1. Department of Orthopaedics and Traumatology, People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004

2. Department of Endocrinology, Fujian Provincial Governmental Hospital, Fuzhou 350003, China

3. Department of Orthopaedics and Traumatology, Rehabilitation Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003

* Corresponding author: ZENG Weiquan, Email: rqxs7@163.com

Abstract: Objective To investigate the expression patterns of β -catenin, Dickkopf-1 (DKK-1) and Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in serum of patients with osteoporosis (OP) and osteoarthritis (OA), as well as their correlation with clinical parameters. **Methods** According to the symptoms of the subjects, they were divided into healthy, OP, OA, and OP + OA groups. The expressions of β -catenin, DKK-1 and MMP-9 in the serum of all subjects were detected by ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent

Assay). Pearson correlation analysis was used to examine the relationship between the expression levels of these three factors and the clinical parameters including erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and bone mineral density (BMD).

Results There were no significant differences in age and body mass index between any two of the healthy, OP, OA, and OP + OA groups. Patients in the groups of OP, OA, and OP + OA were similar in sex ratio (1 : 2). Compared with the healthy group, the level of serum β -catenin in OP + OA group was significantly increased ($P=0.024$) while the expression levels of DKK-1 ($P=0.013$) and MMP-9 ($P=0.003$) were significantly decreased, which was similar to those in OP group. In addition, the content of β -catenin in OP + OA group was significantly higher than that in OP group ($P=0.047$) but significantly lower than that in OA group ($P=0.018$); however, the levels of DKK-1 and MMP-9 were significantly higher than those in the OP group ($P=0.041/0.007$) and OA group ($P=0.006/0.002$). Pearson correlation analysis showed that serum β -catenin and DKK-1 were correlated with ESR/CRP ($r=0.713/0.621$ and $r=0.462/0.321$). Lumbar spine BMD/femoral neck BMD was positively associated with β -catenin ($r=0.425/0.545$), but negatively correlated with DKK-1 ($r=-0.376/-0.315$). There was a weak negative correlation between MMP-9 and lumbar spine BMD and femoral neck BMD ($r=-0.525/-0.324$). **Conclusion** The expression of serum β -catenin, DKK-1 and MMP-9 in OA + OP group is not a simple mixture of those products from the OP and OA groups. The correlation between β -catenin / DKK-1 / MMP-9 and OP / OA clinical parameters indicated that the expression changes of these factors could be used as a diagnostic reference for the degree of inflammation and bone quality in clinical setting.

Key words: osteoarthritis; osteoporosis; Wnt signaling pathway; inflammatory response; bone mineral density

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 和骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是两种最常见的肌肉骨骼疾病, 其病因和发展过程受多种因素影响^[1]。Wnt 信号通路参与了骨骼发育和生长的过程^[2]。据报道^[3], 在这条信号通路中, 许多的基因转录和表达水平的改变都会影响骨关节炎和 (或) 骨质疏松症。但 Wnt 通路在 OP 和 OA 中所起的作用不同^[4]。例如, 虽然 Wnt 信号增强, 提高了骨骼的硬度, 但可能会对软骨关节产生不良影响^[5]。近年来, OP 和 OA 在同一个体中出现的概率有所增加, 但关于 Wnt 信号通路在这种情况下的研究还很缺乏。深入地理解 Wnt 途径及其调节机制对于研发 OP 合并 OA 特异性治疗方法具有重要作用。本研究通过比较 Wnt 信号通路中三个主要调节因子 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 在 OP、OA 和 OP+OA 组中的表达模式及分析它们和临床病症的相关性, 揭示 Wnt 信号通路在这两种疾病共存情况下的变化, 为临床治疗 OP 合并 OA 疾病提供一定的帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2018 年 3 月在本医院就诊的肌肉骨骼疾病患者 158 例, 根据相关诊断依据分为 OP (58 例)、OA (52 例) 和 OP+OA (48 例) 三组。另外, 本研究还包括 40 例健康个体作为对照组。应试者的基本资料如表 1 所示。此研究经医院伦理委员会批准并得到所有参与者的知情同意。

1.2 纳入和排除标准

OP 的诊断依据 2017 年版的《原发性骨质疏松症诊疗指南》^[6]; OA 的诊断参照《骨关节炎诊断及治疗指南》^[7]。

下列患者排除在本研究外: (1) 除骨关节炎之外还患有其它关节炎或关节疾病患者; (2) 代谢性骨病患者; (3) 心脑血管疾病或慢性疾病患者; (4) 孕妇和哺乳期妇女; (5) 不能行磁共振检查的人。

1.3 方法

在受试者空腹状态下抽取其静脉血 5 mL 并分离血清。采用 ELISA 法检测受试者血清中 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 的表达量。 β -catenin 试剂盒来自于睿捷生物科技有限公司; DKK-1、MMP-9 试剂盒由美国 R&D 公司生产。实验步骤按照厂家提供的产品说明书进行。

同时收集 OP+OA 组患者 ESR、CRP 和腰椎/股颈骨密度 (bone mineral density, BMD) 的临床数据。

1.4 统计学分析

采用软件 SPSS16.0 进行统计分析。数据用平均数 $\pm$ 标准差表示, t 检验用来比较组间各项指标, Pearson 分析用来检测 β -catenin、DKK-1、MMP-9 和临床参数之间的相关性。 $P<0.05$ 认为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析结果

OP、OA 和 OP+OA 组患者在年龄上和健康组的受试者无明显差别 ($P=0.418, 0.425$ 和 0.521)。健康组和骨骼疾病组 (OP、OA 和 OP+OA) 的男女比例

分别约为 1:1.2 和 1:2。在体质量指数上,三组患者和健康组之间不存在显著差异($P=0.257, 0.325$ 和 0.314),排除了肥胖症对研究结果的干扰。见表 1。

表 1 一般资料分析($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Summary of the general information($\bar{x}\pm s$)

项目	健康组 ($n=40$)	OP 组 ($n=58$)	OA 组 ($n=52$)	OP+OA 组 ($n=48$)
年龄/岁	54.3±6.4	56.3±5.8	52.7±7.6	57.8±4.4
性别				
男	18	19	16	16
女	22	39	36	32
体质量指数/ (kg/m^2)	27.84±4.87	28.13±5.44	27.76±6.41	28.93±3.54

2.2 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 在患者血清中表达水平比较

与健康组相比,OP 组患者血清中的 β -catenin 含量明显降低($P=0.021$),而 DKK-1($P=0.047$)和 MMP-9($P=0.011$)的表达水平显著升高。以健康组为参照,OA 组患者血清中的 β -catenin 含量未出现明显降低($P=0.168$),但 DKK-1($P=0.050$)和 MMP-9($P=0.009$)的表达水平显著降低。通过比较 OP+OA 组和健康组发现 β -catenin 含量明显降低($P=0.024$),而 DKK-1($P=0.013$)和 MMP-9($P=0.003$)的表达水平显著升高。以 OP 和 OA 组作为对照,OP+OA 组中 β -catenin 含量比 OP 组明显增加($P=0.047$),但比 OA 组明显降低($P=0.018$);DKK-1 含量相比 OP 组($P=0.041$)和 OA 组($P=0.006$)明显升高。与之相一致的是,MMP-9 含量与 OP 组($P=0.007$)和 OA 组($P=0.002$)相比也明显升高(表 2)。

2.3 OP+OA 组 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 表达水平与临床参数的相关性

表 3 Wnt 调节因子与临床参数的 Pearson 相关性分析

Table 3 Pearson correlation analyses between Wnt regulatory factors and clinic parameters

OP+OA 组	β -catenin		DKK-1		MMP-9	
	r	P 值	r	P 值	r	P 值
ESR	0.713	$P=0.006^*$	0.462	$P=0.034^*$	0.174	$P=0.453$
CRP	0.621	$P=0.013^*$	0.321	$P=0.011^*$	0.278	$P=0.064$
腰椎 BMD	0.425	$P=0.027^*$	-0.376	$P=0.045^*$	-0.525	$P=0.012^*$
股颈骨 BMD	0.545	$P=0.041^*$	-0.315	$P=0.044^*$	-0.324	$P=0.048^*$

注: * $P<0.05$ 。

3 讨论

OP 和 OA 是两种最常见的与衰老相关的骨骼疾病。OP 是一种易发生骨折的全身性骨骼疾病。其特点是 BMD 降低,骨脆性增加;而 OA 是一种慢性退化性疾病,其特点是关节软骨丢失或退化,而关节周围骨出现增生或重建^[8]。有报道显示 OP 和

用 Pearson 相关分析来评价 Wnt 信号通路中 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 与临床指标 ESR、CRP、腰椎及股颈骨 BMD 之间的关系。Shapiro-Wilk 检验结果显示各变量的数据符合正态分布($P>0.05$),且不存在异常值。在 OP+OA 组中患者血清 β -catenin 和临床检验参数 ESR/CRP 分别存在强相关性($r=0.713, r=0.621$),与腰椎和股颈骨 BMD 存在弱相关性($r=0.425, r=0.545$);DKK-1 和临床检验参数 ESR/CRP/BMD 分别存在弱相关性($r=0.462, r=0.321$ 和 $r=-0.376/-0.315$);MMP-9 和临床检验参数 ESR/CRP 间不存在相关关系($P>0.05$),与腰椎和股颈骨 BMD 存在弱负相关性($r=-0.525$ 和 $r=-0.324$)。

表 2 各组血清中 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 表达水平比较

Table 2 Comparison of serum β -catenin, DKK-1 and MMP-9 in each group

组别	β -catenin/ (pg/mL)	DKK-1/ (ng/mL)	MMP-9/ (ng/mL)
健康组	49.71±6.24	5.43±1.31	277.87±145.63
OP 组	29.64±1.64	6.53±0.72	443.45±169.43
OA 组	58.24±4.42	3.14±1.03	213.254±94.24
OP+OA 组	37.10±2.64	8.17±1.15	715.523±187.42
t 值/ P^a	2.345/0.024 *	2.564/0.013 *	6.202/0.003 *
t 值/ P^b	2.003/0.047 *	2.089/0.041 *	5.134/0.007 *
t 值/ P^c	2.272/0.018 *	5.432/0.006 *	8.421/0.002 *
t 值/ P^d	1.621/0.168	2.013/0.050 *	2.104/0.048 *
t 值/ P^e	2.629/0.014 *	2.145/0.032 *	4.894/0.009 *
t 值/ P^f	2.211/0.021 *	2.105/0.047 *	3.825/0.011 *

注: * $P<0.05$; P^a : OP+OA 组和健康组之间的比较; P^b : OP+OA 组和 OP 组之间的比较; P^c : OP+OA 组和 OA 组之间的比较; P^d : OA 组和健康组之间的比较; P^e : OA 组和 OP 组之间的比较; P^f : OP 组和健康组之间的比较。

OA 之间存在负关联性,其中一个有力的证据就是 Wnt 信号通路中的调控因子在这两种疾病中的表达模式正好相反。

Wnt 信号通路由 19 种功能多样的糖蛋白构成^[9],它具有高度保守性。越来越多的证据显示这条通路对骨骼发育和稳定状态下的平衡起到重要作用。在正常情况下,细胞质内 β -catenin 含量很低,

它和 Axin、糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β) 等形成复合物,随后经过磷酸化和泛素化修饰导致复合物被蛋白酶体降解。在受到外界信号的刺激下, Axin 结合 LRP5 或 6 的细胞质端,抑制 GSK-3 的功能,这导致 β -catenin 在细胞内的大量积累,并最终向细胞核内移位。在细胞核内, β -catenin 通过与转录因子作用,调控靶基因的转录表达。

研究^[11]显示在 OP 和 OA 患者中, Wnt 信号通路中 3 个主要调控元件 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 的表达模式正好相反。在 OP 患者中, β -catenin 水平显著低于对照组,但血清中 DKK1 和 MMP-9 的浓度显著升高;而在 OA 患者中, β -catenin 过度表达, DKK-1 和 MMP-9 水平显著低于健康对照组。这种相反的表达模式在某种程度上可以被解读为 OA 对 OP 具有拮抗作用。那么在 OP 和 OA 并存的情况下, Wnt 的调控因子表达水平是该因子在 OA 或 OP 情况下分泌量的简单混合,还是涉及其他调控途径。为了解答这个问题,本研究检验了 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 这三个调控因子在 OP+OA 组患者中的表达量。

本研究对比了健康组、OP 组、OA 组和 OP+OA 组患者血清中调控因子含量。尽管与健康组相比, OP 和 OA 组 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 表达水平和报道略有出入,例如 OA 组的 β -catenin 尽管比对照组高,但未达到显著水平。虽然 OA 组的 β -catenin 显著高于 OP 组 ($P=0.014$),但 DKK-1 ($P=0.032$) 和 MMP-9 ($P=0.009$) 却显著低于 OP 组,这与相关的报道一致^[11]。与健康组相比, OP+OA 组在 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 表达模式上和 OP 组更相似,即 β -catenin 显著升高,而 DKK-1 和 MMP-9 表达量显著降低。但其表达模式并非是简单的 OP 和 OA 组数值的加减。OP+OA 组在 β -catenin 的表达上处于 OP 组和 OA 组之间,但 DKK-1 和 MMP-9 的表达水平远高于 OP 组 ($P=0.041$, $P=0.007$) 和 OA 组 ($P=0.006$, $P=0.002$)。这表明在 OP+OA 患者体内, Wnt 信号通路的调控途径和 OP 组或 OA 组中的不同。

尽管患者同时患有 OP 和 OA 的几率比较低,但临床发现此类病患的数目也在逐年递增^[10]。与 OP 和 OA 相似,年龄的老化导致这两种疾病共存的概率增加^[12]。除此之外,世界上有超过 50% 的绝经妇女同时患有这两大疾病^[13]。基于 Wnt 信号通路在骨结构密度和骨重塑过程中的重要作用,本研究分析了血清 β -catenin、DKK-1、MMP-9 与临床参数

ESR、CRP、BMD 之间的相关性。结果显示 β -catenin 与 BMD 呈正相关,而 DKK-1、MMP-9 与 BMD 呈负相关,表明 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 表达量的变化可以用于评估骨质量。另外, β -catenin 和 DKK-1 与 ESR、CRP 呈正相关关系,而 MMP-9 与 ESR 和 CRP 无相关性。尽管 CRP 没有特异性,但在临床上可以作为炎症反应的判断依据^[14]。而且, CRP 与 ESR 的临床意义相同: ESR 和 CRP 数值越高,即表明红细胞沉降增快,机体病变活动度也增高^[15-16]。Pearson 相关性分析显示 β -catenin 可以解释 ESR 50.41% 的变化和 CRP 38.44% 的变化,而 DKK-1 可以解释 ESR 21.16% 的变化和 CRP 17.64% 的变化。因此, β -catenin 和 DKK-1 还可作为临床病情活跃或好转的预判参考。

综上所述,与健康组相比, OP+OA 患者 β -catenin、DKK-1 和 MMP-9 表达模式和 OP 患者相类似,但其表达水平的变化还涉及其他调控机制。此外,这三个因子表达量的改变还可在临床上作为炎症反应和骨骼质量的诊断参考。

【参 考 文 献】

- [1] Im GI, Kim MK. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis[J]. Journal of Bone & Mineral Metabolism, 2014, 32(2):101-109.
- [2] Wang Y, Li YP, Paulson C, et al. Wnt and the Wnt signaling pathway in bone development and disease [J]. Frontiers in Bioscience, 2014, 19(3):379-407.
- [3] Zhong Z, Ethen NJ, Williams BO. WNT signaling in bone development and homeostasis [J]. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2014, 3(6):489-500.
- [4] Rabenda V, Bruyère O, Cooper C, et al. Publication outcomes of the abstracts presented at the 2011 European Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculo-Skeletal Diseases (ECCEO-IOF11) [J]. Archives of Osteoporosis, 2015, 10(1): 11-12.
- [5] Liu S, Zhou PU, Zhang Y. Abnormal expression of key genes and proteins in the canonical Wnt/ β -catenin pathway of articular cartilage in a rat model of exercise-induced osteoarthritis [J]. Molecular Medicine Reports, 2016, 13(3):1999-2006.
- [6] 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疗指南 (2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 20(5):413-443.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6):416-419.
- [8] Geusens PP, Jp VDB. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology [J]. Current Opinion in Rheumatology, 2016, 28(2):97-103.

(下转第 1729 页)

增加 1.2~4.7 倍,且年龄、病程、糖皮质激素的使用、既往环磷酰胺的使用以及发作性或既往发生的脑血管事件被认为是其重要的危险因素^[11]。本研究结果显示,SLE 患者髌部十年骨折风险显著增高。此外,SLE 患者发生椎骨骨折是很普遍的,而且在相对年轻的 SLE 患者中,经影像学检查证实存在椎体骨折的,有大约三分之一的患者其骨密度是正常的^[11]。这也提示临床医生,SLE 患者发生脆性骨折是多因素导致的,而且骨密度对骨折发生风险的预测价值也是局限的。因此,对于骨密度检查正常的 SLE 患者,亦不能完全排除骨量减少、骨质疏松,甚至是脆性骨折的存在,临床医生要对患者进行骨质疏松相关风险因素的评估,必要时根据患者的临床症状进一步进行骨代谢指标的检测和影像学检查,以早期明确诊断并及时给予相应的治疗。

近年来,骨丢失和脆性骨折已被认为是 SLE 患者重要的合并症,因其具有复杂的病因和发病机理、症状隐匿不易发现、让患者承担较重的经济负担而越来越受到临床关注。因此,临床医生在关注 SLE 患者原发疾病的活动状态及规范化诊治的同时,也要在早期关注 SLE 患者骨质疏松发生、发展的情况,尽早发现问题,积极干预治疗,才能更好的阻止脆性骨折的发生,使患者预后得到改善。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5):413-444.
- [2] Seguro LP, Casella CB, Caparbo VF, et al. Lower P1NP serum levels: a predictive marker of bone loss after 1 year follow-up in premenopausal systemic lupus erythematosus patients [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(2):459-467.
- [3] Rees F, Doherty M, Grainge M, et al. Burden of comorbidity in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1999-2012 [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 68(6):819-827.
- [4] Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Inflammatory rheumatic disorders and bone [J]. Curr Rheumatol Rep, 2012, 14(3):224-230.
- [5] Carli L, Tani C, Spera V, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Lupus Sci Med, 2016, 3(1):e000098.
- [6] Mok CC, Ying SK, To CH, et al. Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: a case control study [J]. Bone, 2008, 43(2):327-331.
- [7] Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Ustad K, et al. TNF- α : a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease [J]. Lupus, 2003, 12(6):454-461.
- [8] Frostegard J, Svenungsson E, Wu R, et al. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(1):192-200.
- [9] Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, et al. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density [J]. Lupus, 2014, 13(6):436-441.
- [10] Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, et al. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage [J]. Lupus, 2001, 10(11):809-814.
- [11] Bultink IEM. Bone disease in connective tissue disease/systemic lupus erythematosus [J]. Calcif Tissue Int, 2018, 102(5):575-591.

(收稿日期:2018-10-18;修回日期:2018-11-08)

(上接第 1724 页)

- [9] Xi Y, Chen Y. Wnt signaling pathway: Implications for therapy in lung cancer and bone metastasis [J]. Cancer Letters, 2014, 353(1):8-16.
- [10] Ramonda R, Sartori L, Ortolan A, et al. The controversial relationship between osteoarthritis and osteoporosis: an update on hand subtypes [J]. International Journal of Rheumatic Diseases, 2016, 19(10):954-960.
- [11] 丁婷婷, 江超, 李季青, 等. 骨关节炎合并骨质疏松患者血清 β -catenin, DKK-1 和 MMP-9 的水平变化及其与临床指标的相关性 [J]. 山西医科大学学报, 2018, 3(3):424-425.
- [12] 秦晨曼, 刘升云, 张磊, 等. C 反应蛋白和红细胞沉降率计算类风湿关节炎患者 28 个关节疾病活动指数的差异 [J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(4):255-258.
- [13] Dhaon P, Das SK, Srivastava R, et al. Osteoporosis in Postmenopausal Females with Primary Knee Osteoarthritis in a Vitamin D Deficient Population [J]. J Assoc Physicians India, 2017, 65(11):26-29.
- [14] Jin X, Beguerie J, Zhang W, et al. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, 74(4):703-710.
- [15] Hanada M, Takahashi M, Furuhashi H, et al. Elevated erythrocyte sedimentation rate and high-sensitivity C-reactive protein in osteoarthritis of the knee: relationship with clinical findings and radiographic severity [J]. Annals of Clinical Biochemistry, 2016, 53(5):697-706.
- [16] 王子江, 向川. 骨质疏松症与骨关节炎的相关性研究新进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3):310-314.

(收稿日期:2018-09-13;修回日期:2018-11-30)