

绝经后中国女性跟骨定量超声和双能 X 线检查骨质疏松症的对比研究

韩学明 孙忠良 徐建华 吴俊*

新疆生产建设兵团四师医院骨科, 新疆 伊宁 835000

中图分类号: R589.5;R445.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 08-1154-05

摘要: **目的** 观察绝经后中国女性跟骨定量超声和双能 X 线检查骨质疏松症的效果比较。**方法** 评估 234 名绝经后未接受过治疗的 40~80 岁女性的腰椎、双侧股骨颈和全髋关节部位的骨密度 (bone mineral density, BMD) 的 DXA 参数和左右跟骨的 QUS 参数。计算 BMD 和 QUS 参数的相关系数。生成接收器操作特性曲线, 并评估曲线下面积 (area under curve, AUC) 来定义 QUS 的截止值。**结果** 跟骨 QUS 能够识别右侧髋关节 (AUC, 0.887) 和左股骨颈 (AUC, 0.824) 的 T 值为 -2.5 或更低的绝经后妇女。为了筛选目的, 定义了右侧 (1.455) 和左侧 (1.480) 跟骨的 QUS T 值的截止值。**结论** 与 DXA 这种标准的诊断方法相比, 可以推荐 QUS 作为预筛选工具来减少 DXA 筛查的数量。

关键词: 骨密度; 双能 X 射线吸收测定法; 骨质疏松; 绝经后妇女; 初筛; 定量超声

Comparison of the examination between dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and calcaneal quantitative ultrasound (QUS) on osteoporosis in Chinese postmenopausal women

HAN Xueming, SUN Zhongliang, XU Jianhua, WU Jun*

Department of Orthopedics, the Fourth Division Hospital, Xinjiang Production and Construction Corps, Yining 835000, China

* Corresponding author: WU Jun, Email: 3205538924@qq.com

Abstract: Objective To compare the efficacy between dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and calcaneal quantitative ultrasound (QUS) examination on osteoporosis in Chinese postmenopausal women. **Methods** We assessed BMD at the lumbar spine, bilateral femoral neck, and total hip sites with DXA and QUS parameters of the right and left calcanei in a cohort of 234 postmenopausal treatment-naïve women of 40 - 80 years old. The correlation coefficients between BMD and QUS parameters were calculated. Receiver operating characteristic curves were generated and areas under the curves (AUCs) were evaluated. Cutoff values for QUS were defined. **Results** Calcaneal QUS was capable to identify postmenopausal women with a T score of minus 2.5 or lower at the right hip (AUC, 0.887) and the left femoral neck (AUC, 0.824). Cutoff values for the QUS T scores at the right (1.455) and left (1.480) calcanei were defined for screening purposes. **Conclusion** Considering the diagnostic accuracy in comparison to DXA, QUS can be recommended as a prescreening tool to reduce the number of DXA screening.

Key words: bone mineral density; dual-energy X-ray absorptiometry; osteoporosis; postmenopausal women; prescreening; quantitative ultrasound

由于世界各地的老龄化程度不断加剧, 骨质疏松症和骨质疏松性骨折已成为医疗系统的主要负担。有研究表明, 2010 年欧洲 6 个最大的国家花费了 310 亿用于治疗骨质疏松性骨折^[1]。女性脆弱性骨折的终生风险约为 50%, 50 岁以上男性为 25%, 由于人口结构的变化, 这些比率在不久的将来可能会上升^[2]。骨质疏松指南主张通过使用骨折风险

评估工具 FRAX 评估骨折风险时, 除临床风险因素外, 还需要考虑到股骨颈的骨密度 (bone mineral density, BMD)^[3]。然而, 这种方法一方面受到双能 X 射线吸收测定 (DXA) 装置的限制, 另一方面受到人群普遍缺乏对骨质疏松症的认识和感知的限制^[4]。根据世界卫生组织的报告, 骨质疏松症被定义为低于年轻健康个体平均值 2.5 SD 或更低的骨密度, 用 DXA 测量的 T 值为 2.5 SD 或更低^[5]。根据这一定义, 定量超声 (quantitative ultrasound, QUS)

* 通信作者: 吴俊, Email: 3205538924@qq.com

不能用作诊断骨质疏松症的工具,因为 QUS 捕获的骨特异性参数与 DXA 捕获的参数不同。然而,跟骨的 QUS 已被证明是早期诊断和预先筛查骨质疏松症的有用手段^[6-8]。与中心束缚并发射低剂量电离辐射的 DXA 相比,QUS 可移动、便宜、省时且无辐射。以前的研究表明,跟骨的 QUS 可以用作预筛选工具来识别高风险患者^[9]。由于不同的测量技术和骨架位置,不同 QUS 设备之间的截止值不同。本研究的目的是确定特定跟骨 QUS 装置(Pegasus, Yining, XinJiang, China)的最佳截止值,以确定绝经后患骨质疏松症风险的患者。

1 材料和方法

1.1 受试者

这项横断面研究于 2017 年 12 月至 2018 年 12 月在新疆生产建设兵团四师医院进行。未经治疗且无继发性骨质疏松症史的绝经后汉族女性,年龄 40~80 岁,需要进行 DXA 扫描,同时进行跟骨 QUS 测量。排除标准:已知会影响骨代谢的治疗,除了钙和维生素 D,以前诊断为骨质疏松症和任何继发性骨质疏松症的病例。所有 DXA 测量均使用相同的装置(GE Medical Systems: Lunar Prodigy Bone Densitometer)进行,左侧全髌的最小显著变化为 0.021 g/cm,右侧全髌的变化最小为 0.027 g/cm。评估腰椎(L1-L4)、左右股骨颈区域、全髌区域以及骨小梁结构的 BMD、T 值和 Z 值。根据世界卫生组织的分类,T 值为-2.5 或更低被归类为骨质疏松症,T 值高于-2.5 至低于-1.0 为骨量减少,T 值高于-1.0 为正常。使用凝胶耦合的 Pegasus QUS 装置的单个单元在 DXA 测量的同一天进行定量 US 测量。

通过该装置测量和计算的值包括宽带超声衰减(BUA;每兆赫分贝),声速(SOS; m/s),QUS T 值(相当于 DXA T 值)和 QUS Z 值,即相当于 DXA Z 值。使用壁挂式标准化测距仪测定高度至最接近的厘米,并且在校准的数字刻度上测量体重,精确到 0.1 kg。所有测量均由经过良好培训的经过认证的医疗技术人员执行。

1.2 统计学分析

计算连续变量的描述性统计数据,以均值和标准差表示。为了分析 DXA(L1-L4 的 T 值,包括骨小梁结构、左右股骨颈区域和全髌)与 QUS(BUA、SOS 和 QUS T 值)和体质量指数(body mass index, BMI)的关联, Pearson 计算正态分布数据的相关系数;接

受者操作特征曲线分析用于评估 QUS 检测具有和不具有骨质疏松症的绝经后妇女的辨别能力,如参考标准 DXA(T 值为-2.5 或更低)所定义。计算可用 DXA 位点的曲线下面积(AUC),置信区间为 95%。描述诊断测试的固有有效性,AUC 是灵敏度和特异性的有效和综合测量。L1-L4、左右股骨颈区域的 DXA T 值为-2.5 或更低的各种临界值确定灵敏度(百分比)和特异性(百分比),并将全髌组合成单个变量以评估总体能力。这个 QUS 装置在所研究的队列中诊断骨质疏松症。该过程通过将具有-2.5 或更低的单个 DXA T 值的所有病例组合成单个变量来完成。使用 SPSS 22.0 版软件进行统计分析。 $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 234 例受试者。研究人群的特征总结见表 1。腰椎 T 值范围为-4.9 至 2.6 SD,平均值为-1.14 SD。平均 BMI 为 (24.9 ± 4.47) kg/m²,调查人群接近正常体重的上限。与没有骨质疏松症的女性相比,患有骨质疏松症的女性的 BMI、T 值、BUA 和 QUS T 值较低($P<0.001$)。共有 165 例参与者年龄介于 50~65 岁。本研究发现 32 例患者中的 24 例 DXA T 值为-2.5 或更低。该组的平均年龄为 56.67 岁,平均 BMI 为 24.3 kg/m²。以下双变量相关性在 0.01 水平均有显著性。

DXA 测量左髌的 T 值和 QUS 测量的左跟骨 QUS T 值有明显的中度正相关性($r=0.515$)。左跟骨的 QUS T 值与腰椎 T 值之间的相关性较弱($r=0.397$)。右侧跟骨的 QUS T 值与右侧髌关节($r=0.505$)和腰椎($r=0.404$)的 DXA T 值有相关性。右侧和左侧跟骨的 BUA 测量值之间存在强烈的正相关($r=0.834$),而左侧跟骨的正相关与左侧 BUA 测量值中度相关($r=0.541$)。右跟骨的正相关与 BUA 之间没有显著相关性。骨小梁结构与左侧($r=0.309$)和右侧($r=0.333$) BUA 之间存在微弱但存在显著的正相关。BMI 与右侧($r=0.218$)和左侧($r=0.207$)的 SOS 测量值具有非常弱的正显著相关性。由于一些研究变量不遵循正态分布,因此计算了来自接收器操作特性曲线的非参数估计 AUC。

表 2 和表 3 总结了 QUS 在腰椎、左右髌部和股骨颈中检测骨质疏松症的准确性。更好的整体表现与 AUC 大于 0.80 相关。在 DXA T 值和右跟骨的 QUS T 值之间的右髌处实现了高诊断准确性(AUC, 0.887)。在右侧髌部、右侧跟骨的 QUS T 值与左侧

跟骨的 QUS T 值之间未发现显著差异 ($P=0.093$)。在左侧跟骨、左股骨颈的结果 ($AUC=0.823$) 优于左侧髌关节的结果 ($AUC=0.772$)。腰椎的诊断准确性与右侧 ($AUC=0.700$) 和左侧 ($AUC=0.704$) 的跟骨测量值相比略低。当 QUS T 值与所有 DXA 位点的组合发现配对时, 右侧 ($AUC=0.732$) 和左侧 ($AUC=0.731$) QUS 测量获得几乎相同的 AUC。不同 DXA 部位的最佳 AUC 计算为 50~65 岁的右侧 ($AUC=0.956$) 和左侧 ($AUC=0.95$) 跟骨与同侧髌

关节的 DXA 结果配对。

表 4 总结了 QUS 在合适的临界点确定患有骨质疏松症的绝经后妇女的表现。右侧的截断值为 1.455, 左侧 QUS T 值的截止值为 1.48, 达到了可接受的特异性, 可作为骨质疏松症的筛查参数。为 50~65 岁的女性定义了单独的临界值。对于左跟骨, QUS T 值为 1.325, 敏感性为 62.5%, 特异性为 83.1%。在右侧跟骨, QUS T 值为 1.305, 灵敏度为 54.2%, 特异性为 86%。

表 1 研究人群的 DXA 和 QUS 测量的描述性特征和结果

Table 1 Descriptive characteristics and results of DXA and QUS measurements of the study population

参数	总体			骨质疏松症			非骨质疏松症		
	例数	均数或%	SD	例数	均数或%	SD	例数	均数或%	SD
年龄/岁	234	59.75	8.48	202	59.20	8.30	32	62	8.40
40~49	15	6.40%		15	6.40%		0	0.00%	
50~59	123	52.10%		106	45.30%		17	7.30%	
60~69	58	24.60%			20.90%		8	3.40%	
70~82	40	16.70%		49	13.70%		7	3.00%	
体重/kg	236	66.40	11.60	32	67.60	11.40	32	58.10	9.70
BMI/(kg/m ²)	236	24.90	4.40	202	25.40	4.30	32	22.30	3.30
DXA T 值	234			202					
正常骨密度	106	45.30%							
骨量减少	96	41.00%							
骨质疏松症	32	13.70%							
DXA									
腰(L1-L4) T 值	234	-1.00	1.40	198	-0.70	1.10	32	-3.20	0.60
左髌 T 值	233	-0.83	1.10	195	-0.70	1.10	32	-1.90	0.80
右髌 T 值	229	-0.80	1.10	192	-0.60	1.10	31	-1.90	0.90
骨小梁骨结构	231	1.30	0.10	195	1.30	0.10	32	1.20	0.10
QUS									
BUA(左)	232	67.80	7.46	198	68.50	7.40	32	63.00	6.60
T 值(左)	231	-0.50	1.16	197	-0.40	1.10	32	-1.30	1.00
SOS(左)	232	1417.30	27.38	198	1419.20	27.10	32	1405.20	27.10
BUA(右)	230	68.40	6.77	197	69.00	6.60	31	64.30	6.20
T 值(右)	230	-0.39	1.05	197	-0.30	1.00	31	-1.00	0.99
SOS(右)	230	1439.10	192.77	197	1431.80	123.60	31	1486.90	427.40

表 2 接收器操作特征曲线分析以确定右跟骨的 DXA T 值为 -2.5 或更低

Table 2 Receiver operating characteristic curve analysis to identify DXA T scores of -2.5 or lower at the right calcaneus

参数	AUC	SD	P 值	95% CI
在右股骨颈: 7 个阳性, 221 个阴性 ($n=228$)				
BUA	0.770	0.057	0.015	0.658~0.882
QUS T 值	0.736	0.071	0.033	0.596~0.876
SOS	0.619	0.134	0.283	0.357~0.882
在右髌部: 10 个阳性, 219 个阴性 ($n=229$)				
BUA	0.885	0.034	<0.001	0.819~0.951
QUS T 值	0.887	0.033	<0.001	0.822~0.952
SOS	0.714	0.088	0.022	0.541~0.886
在腰椎: 31 阳性, 197 阴性 ($n=228$)				
BUA	0.708	0.049	<0.001	0.611~0.805
QUS T 值	0.700	0.050	<0.001	0.603~0.798
SOS	0.602	0.051	0.069	0.503~0.701

表 3 接收器操作特征曲线分析以识别左跟骨的 DXA T 值为 -2.5 或更低

Table 3 Receiver operating characteristic curve analysis to identify DXA T scores of -2.5 or lower at the left calcaneus

参数	AUC	SD	P 值	95% CI
在左侧股骨颈: 11 个阳性, 220 个阴性 ($n=231$)				
BUA	0.810	0.054	0.001	0.703~0.916
QUS T 值	0.824	0.053	<0.001	0.720~0.929
SOS	0.717	0.078	0.015	0.564~0.871
在左髌部: 14 阳性, 217 阴性 ($n=231$)				
BUA	0.758	0.058	0.001	0.644~0.871
QUS T 值	0.772	0.057	0.001	0.660~0.884
SOS	0.698	0.062	0.013	0.578~0.819
在腰椎: 32 阳性, 197 阴性 ($n=229$)				
BUA	0.698	0.048	<0.001	0.603~0.793
QUS T 值	0.704	0.048	<0.001	0.609~0.799
SOS	0.621	0.048	0.028	0.528~0.714

表 4 在合适的截止值处识别 DXA T 值-2.5 或更低的灵敏度和特异性**Table 4** Sensitivity and specificity at suitable cutoffs to identify DXA T scores of -2.5 or lower

参数	截止值	灵敏度/%	特异性/%
QUS T 值(右)	-0.125	78.5	48.9
	-0.780	69.2	68.8
	-1.455	41.0	86.6
QUS T 值(左)	-0.235	79.5	44.6
	-0.800	66.7	67.2
	-1.480	51.3	83.3

3 讨论

髌部骨折的发生率在 50 岁或以上人群中较高。特别是在 85 岁以上的人群中,缺乏对骨质疏松症的充分评估,并且骨质疏松症的患病率高于记录的诊断^[10]。DXA 筛查最常用于已经首次发生脆性骨折以引发骨质疏松症治疗的患者。然而,预防第一次脆性骨折应该是减轻脆性负担,增加成本和增加脆性骨折造成的死亡风险的主要目标。然而,对于整个人群中的骨质疏松症进行广泛的 DXA 筛查既不推荐也不能完成^[11]。为了防止第一次脆性骨折,预筛选方法似乎可用于识别骨质疏松症和骨质疏松性骨折高风险的个体。同时,使用 QUS 进行预筛选可以减少 BMD 高的个体进行不必要的 DXA 测量,从而降低骨折风险^[11]。在这项研究中,由于其便携性、低成本和易于使用,跟骨的 QUS 被证明是一种有吸引力的骨质疏松预筛选方法。

超声的定量装置,例如本研究中调查的装置,可以很容易地被带到农村地区或家中的患者,并且可以由药房或医生办公室的训练有素的工作人员进行部署,以筛查可疑的骨质疏松症^[12]。在本研究中调查的绝经后妇女人群中,每个 DXA 部位与 QUS 参数之间存在显著相关性。与老年女性的其他研究一致,髌关节和股骨颈的 QUS T 值与 DXA T 值之间的相关性优于腰椎 T 值^[12]。跟骨 QUS 识别右侧髌关节 DXA T 值为-2.5 或更低的女性(AUC = 0.887)与腰椎(AUC = 0.704)或左侧股骨颈的 T 值为 2.5 或更低相比具有优异的能力(AUC = 0.824)。此外,值得注意的是,对于 50~65 岁年龄患者的右侧跟骨和右侧髌关节的测量,非常强的 AUC 为 0.956,这表明该装置特别有可能用于预先筛查女性的髌部骨折。计算的截止值的灵敏度和特异性对于骨质疏松症的诊断而言太低。具有可接受特异性的装置特异性截断值被定义用于筛选骨质疏松症。对于左跟

骨,确定 QUS T 值为 1.480,对于右跟骨,确定 QUS T 值为 1.455。对于低于定义的截止值的测量结果,建议进行额外的 DXA 筛查,并且具有高于这些截止值的分数的患者将被认为是低风险的。

所研究的装置的性能与经过充分研究的 QUS 装置相当。Boonen 等^[13]使用撒哈拉设备(Hologic, Marlborough, MA)在绝经后妇女的社区居住人群中确实获得了 68% 的总体敏感性和 70% 的特异性(AUC = 0.72)($n = 221$)。Gemalmaz 等^[14]使用 GE Lunar Achilles Express 装置研究了总共 919 例患者,其中包括 87 例男性,总体敏感性为 73.7%,特异性为 57.4%。Bagher 等^[15]部署了 Achilles 装置,调查了 420 名绝经后妇女的人群,总敏感性为 84.7%,特异性为 50%。Flöter 等^[16]综述了 6 篇将跟骨 QUS 与 DXA 作为参考标准进行比较的文章。如在本研究中,选择阈值用于 QUS T 值,但是在本研究中调查的装置的选择值具有 1.7~2.4 的可变性。在这些基于人群的研究中,关键点是确定设备和人群特定的截止点,这解释了特异性和敏感性的差异。不仅使用的设备而且调查的群体是导致不同截止值的因素。为每个设备和群体定义特定截止值的这种必要性可能会限制 QUS 作为筛选工具的有用性。

本研究仅包括具有较高教育背景的黄种人汉族绝经后未经治疗的女性。然而,本研究对该装置的结果与来自不同人群和其他装置的结果相当^[17],这一事实强调了 QUS 作为有效筛选工具的潜力。该研究有一些局限性,包括可能的队列效应;由于所有患者都被送到办公室进行骨质疏松症筛查,因此出现了选择偏倚。与现实生活中的患者研究不同,这项研究发生在一个私人研究所,因此产生了一组过滤的受试者,他们主要受过良好教育,仅由 40 岁以上的绝经后妇女组成。总之,本研究提供了特定跟骨 QUS 装置作为绝经后妇女骨质疏松症筛查工具的有用性的信息。评估了所研究的 QUS 装置与 DXA 的比较性能。由于其灵敏度低,因此不建议将此 QUS 设备用于世界卫生组织定义的骨质疏松症的诊断。如之前针对其他 QUS 装置所示,在主要的 BMD 研究中测试的 QUS 装置的预测值较低^[16]。然而,鉴于右侧跟骨的截止值特异性为 86.6%,左侧跟骨的截止值特异性为 83.3%,因此可以推荐该 QUS 装置作为预筛选工具来决定是否应进行 DXA 测量。为了进一步支持这些发现,需要在代表一般人群的更大的绝经后妇女队列中进行未来的研究。

【 参 考 文 献 】

- [1] Hilgsmann M, Kanis JA, Juliet C, et al. Health technology assessment in osteoporosis [J]. *Calcified Tissue International*, 2013, 93(1): 1-14.
 - [2] Pisani P, Renna MD, Conversano F, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact [J]. *World J Orthopedics*, 2016, 7(3): 171-173.
 - [3] Dimai HP, Pietschmann P, Resch H, et al. Österreichischer leitfaden zur medikamentösen therapie der postmenopausalen osteoporose-update 2009 [J]. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2009, 159(122): 100-102.
 - [4] Hans D, Baim S. Quantitative ultrasound (QUS) in the management of osteoporosis and assessment of fracture risk [J]. *J Clin Densitometry*, 2017, 20(3): 322-333.
 - [5] Leslie WD, Adler RA, Fuleihan EH. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal caucasian women: the 2005 ISCD official positions (2006 J Clin Densitom; 9(1): 22-30) [J]. *J Clin Densitometry*, 2006, 9(1): 22-30.
 - [6] Hans D, Krieg MA. The clinical use of quantitative ultrasound (QUS) in the detection and management of osteoporosis [J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics & Frequency Control*, 2008, 55(7): 1529-1538.
 - [7] Vallipakorn SA, Vallipakorn O, Sophonsritsuk A, et al. The optimal cut-points for weight and non-weight quantitative ultrasound of the calcaneus to screen osteoporosis in postmenopausal women [J]. *J Med Assoc Thai*, 2016, 99(3): 249-256.
 - [8] 刘翔,熊明洁,黄静,等. 双能 X 线骨密度测量和超声骨密度检测在社区居民骨质疏松症筛查中的应用研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(11): 100-104.
 - [9] Dargentmolina PB. A comparison of different screening strategies to identify elderly women at high risk of hip fracture: results from the EPIDOS prospective study [J]. *Osteoporos Int*, 2003, 14(12): 969-977.
 - [10] Duncan R, Francis RM, Jagger C, et al. Magnitude of fragility fracture risk in the very old—are we meeting their needs? The Newcastle 85 + Study [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(1): 123-130.
 - [11] Mcleod KM, Johnson S, Rasali D, et al. Discriminatory performance of the calcaneal quantitative ultrasound and osteoporosis self-assessment tool to select older women for dual-energy X-ray absorptiometry [J]. *J Clin Densitometry*, 2015, 18(2): 157-164.
 - [12] Maclaughlin EJ, Maclaughlin AA, Snella KA, et al. Osteoporosis screening and education in community pharmacies using a team approach [J]. *J Human Pharmacology & Drug Therapy*, 2012, 25(3): 379-386.
 - [13] Boonen S, Nijs J, Borghs H, et al. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study [J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(1): 93.
 - [14] Gemalmaz A, Discigil C, Sensoy N, et al. Identifying osteoporosis in a primary care setting with quantitative ultrasound: relationship to anthropometric and lifestyle factors [J]. *J Bone Miner Metabolism*, 2007, 25(3): 184-192.
 - [15] Bagher L, Mohammad Hossein D, Shahriar A, et al. Correlation of quantitative heel ultrasonography with central dual-energy X-ray absorptiometric bone mineral density in postmenopausal women [J]. *J Ultrasound Med*, 2005, 24(7): 941-946.
 - [16] Flöter M, Bittar CK, Zabeu JL, et al. Review of comparative studies between bone densitometry and quantitative ultrasound of the calcaneus in osteoporosis [J]. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 2011, 36(36): 327-335.
 - [17] Thomsen K, Jepsen DB, Matzen L, et al. Is calcaneal quantitative ultrasound useful as a prescreen stratification tool for osteoporosis? [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(5): 1459-1475.
- (收稿日期: 2019-02-23; 修回日期: 2019-03-10)
-
- (上接第 1153 页)
- [9] 韩清民,施佳平,林一峰,等. 肿瘤坏死因子 α 诱导大鼠成骨细胞凋亡与中药骨康的干预效应形态学观察 [J]. *中国组织工程研究*, 2005, 9(23): 170-172.
 - [10] 曾高峰,张志勇,鲁力,等. 黄精多糖对骨质疏松性骨折大鼠骨代谢因子的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2011, 15(33): 6199-6202.
 - [11] Yang JX, Wu S, Huang XL, et al. Hypolipidemic activity and antiatherosclerotic effect of polysaccharide of polygonatum sibiricum in rabbit model and related cellular mechanisms [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015(1): 391065-391071.
 - [12] Zhang H, Cao Y, Chen L, et al. A polysaccharide from Polygonatum sibiricum attenuates amyloid- β -induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 117(5): 879-886.
 - [13] 曾高峰,宗少晖,邹斌,等. 黄精多糖对小鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化中 PINP 和 BMP-2 表达的影响 [J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(8): 1188-1192.
 - [14] 文珠,胡国柱,俞火,等. 黄精多糖干预长春新碱抑制骨髓基质细胞增殖的研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(7): 1630-1632.
 - [15] 姚曼,梁淑芳,程彬彬,等. 人参皂苷促进小鼠成骨细胞增殖的作用及机制 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 35(9): 16-19.
 - [16] 付文举,张德志,王国喜,等. 磷酸化 PKC- δ 对地塞米松诱导大鼠成骨细胞凋亡的影响 [J]. *山东医药*, 2015, 55(31): 20-22.
 - [17] 裴祎,张晓晶,郑珂,等. miR-212 抑制骨肉瘤细胞恶性生物学行为的实验研究 [J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(10): 924-928.
 - [18] Liu Y, Zhang XL, Li XF, et al. miR-212-3p reduced proliferation, and promoted apoptosis of fibroblast-like synoviocytes via down-regulating SOX5 in rheumatoid arthritis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2): 461-471.
- (收稿日期: 2019-09-11; 修回日期: 2019-11-08)