

· 论 著 ·

中老年骨量异常人群血清骨代谢生化指标与 FRAX 骨折风险相关性分析

赵国阳* 王波 陈志平 李建

江苏大学附属医院骨科, 江苏 镇江 212001

中图分类号: R 681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1282-05

摘要: **目的** 研究中老年骨量减少或骨质疏松人群的血清骨代谢生化指标,探讨血清骨代谢生化标志物对受试者骨折风险的影响。**方法** 研究 84 例中老年骨量减少或骨质疏松受试者资料,记录相关人口统计学数据,检测受试者骨密度和血清骨代谢生化指标,使用骨折风险评估工具 (FRAX) 计算个体 10 年骨折发生的概率。根据 FRAX 计算结果,将受试者分为骨质疏松骨折高风险组和低风险组, *t* 检验比较二组年龄、性别、体质量指数、骨质疏松比例、股骨颈、髋部和腰椎的骨密度以及血清骨代谢生化指标的差异; Pearson 或 Spearman 相关分析了解各临床指标与 FRAX 骨折概率的相关性; Logistic 回归分析影响 FRAX 骨折风险的因素。**结果** 骨折高风险组的年龄、骨质疏松患者比例明显高于低风险组,股骨颈和髋部骨密度以及血清 25-羟基维生素 D₃ [25-Hydroxyvitamin D₃, 25(OH)D₃] 水平明显低于低风险组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中高风险组和低风险组 25(OH)D₃ 水平的中位数和(最小值~最大值)分别为 20.61 (12.19~43.24) 和 29.97 (11.91~72.70); 年龄与两个骨折概率均呈正相关 ($P < 0.05$),股骨颈和髋部骨密度以及血清 25(OH)D₃ 水平与两个骨折概率均呈负相关 ($P < 0.05$),其中 25(OH)D₃ 水平与两个骨折概率的相关系数 *r* 值均为 -0.51; Logistic 回归分析显示,股骨颈骨密度和血清 25(OH)D₃ 是 FRAX 骨折风险的重要相关因素。**结论** 血清 25(OH)D₃ 可能是预测中老年骨量减少或骨质疏松人群脆性骨折风险较敏感的骨代谢标志物。

关键词: 骨量减少; 骨质疏松; 骨折风险; 25-羟基维生素 D₃; 骨代谢生化指标

Relationship between serum biochemical indexes of bone metabolism and FRAX fracture risk in middle-aged and elder people with abnormal bone mass

ZHAO Guoyang*, WANG Bo, CHEN Zhiping, LI Jian

Department of Orthopedics, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu, China

* Corresponding author: ZHAO Guoyang, Email: zgy996600@163.com

Abstract: **Objective** To explore the effects of serum biochemical markers of bone metabolism on fracture risk in middle-aged and older people with abnormal bone mass by analyzing the relationship between serum biochemical indexes of bone metabolism and FRAX fracture risk value. **Methods** Bone mineral density (BMD) and serum biochemical indicators of bone metabolism were detected, and the probability of fracture in 10 years were calculated using FRAX tool in 84 middle-aged and elder subjects with osteopenia or osteoporosis. All the subjects were divided into high-risk group and low-risk group according to FRAX calculation result. Student *t*-test was used to compare the differences of age, gender, body mass index, proportion of osteoporosis subjects, BMD of the femoral neck, hip or lumbar spine, and biochemical indexes of serum bone metabolism between the two groups. Pearson or Spearman correlation analysis was used to understand the correlation between clinical indexes and FRAX fracture probability. Logistic regression was used to evaluate factors influencing FRAX fracture risk. **Results** The age and the proportion of osteoporosis patients in the high-risk group were significantly higher than those in the low-risk group. BMD of the femoral neck or hip and the serum level of 25 hydroxyvitamin D₃ in the high-risk group were significantly lower than those in the low-risk group ($P < 0.05$). The median, maximum, and minimum values of 25(OH)D₃ in high-risk group and low-risk group were 20.61 (12.19~

基金项目: 国际课题“IOF 对骨量减少人群骨折风险评估 (FRAX) 前瞻性研究” (IOFCJO-D001); 骨质疏松和骨矿盐疾病中青年医生优才培养计划暨白求恩·石药骨质疏松科研基金项目 (G-X-2019-1107)

* 通信作者: 赵国阳, Email: zgy996600@163.com

43.24) and 29.97 (11.91–72.70), respectively. Age was positively correlated with the probability of two fractures. BMD of the femoral neck or hip and the serum level of 25 (OH) D₃ were negatively correlated with the probability of two fractures ($P < 0.05$). The correlation coefficient r value between the level of 25 (OH) D₃ and the probability of two fractures was -0.51 . Logistic regression analysis showed that BMD of the femoral neck and serum 25 (OH) D₃ were important factors related to FRAX fracture risk. **Conclusion** Serum 25 (OH) D₃ may be a sensitive marker of bone metabolism for predicting the risk of osteoporotic fracture in middle-aged and elder people with osteopenia or osteoporosis.

Key words: osteopenia; osteoporosis; fracture risk; 25 hydroxyvitamin D₃; biochemical index of bone metabolism

随着我国人口老龄化和人们对生活质量的重视,骨质疏松性骨折逐渐成为危害中老年人健康的一个社会问题。有资料显示,全世界每3秒就发生1例骨质疏松骨折,约50%的女性和20%的男性在50岁以后遭遇初次骨质疏松性骨折^[1]。骨质疏松性骨折的危害很大,可造成疼痛、伤残和生活质量的下降,甚至缩短中老年人的寿命。因此,骨质疏松性骨折的预防和早期评估非常重要。

骨折风险预测简易工具(FRAX)可用于计算和评估10年发生主要骨质疏松性骨折以及髌部骨折的发生概率。2017年中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会发布的《原发性骨质疏松症诊疗指南》推荐使用FRAX评估骨折风险^[2]。血清骨代谢生化指标包括骨形成标志物、骨吸收标志物和钙磷代谢调节指标等,同样被推荐用于骨折风险的评估^[3]。对于FRAX评估结果与骨代谢生化指标的相关性在健康中老年人群或绝经后女性人群中已有报道^[4-5],但是,二者在骨量异常(包括骨量减少或骨质疏松)中老年人群中的相关性如何尚不清楚。本研究以中老年骨量异常包括骨量减少或骨质疏松人群为研究对象,观察这些人群中血清骨代谢生化指标与FRAX骨折风险的关系,探讨骨折高风险人群的临床特征,以期中老年人群早期发现骨折风险和预防骨质疏松性骨折提供进一步理论依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

收集2016年10月至2019年9月在江苏大学附属医院骨科门诊或病区50岁以上中老年骨量减少或骨质疏松人群的临床资料。纳入标准:年龄50岁以上,骨密度检查结果符合WHO骨量减少或骨质疏松诊断标准。排除标准:①患有甲状旁腺功能亢进症、Cushing综合征、性腺功能减退、甲状腺功能减退、多发性骨髓瘤、结缔组织病、严重肝肾疾病和恶性肿瘤等明显影响骨代谢的疾患;②长期使用类固醇激素、双膦酸盐、降钙素等明显影响骨代谢药

物;③无脆性骨折病史。经筛选,本研究共选合格研究对象84例。

1.2 研究方法

1.2.1 病史采集:由专人对受试者病史进行调查和记录,包括既往健康状态、系统疾病、用药史和外伤史等。

1.2.2 人体测量:所有受试者由同一人员测量并记录身高、体重,计算体质量指数(body mass index, BMI)。BMI=体重(kg)/身高²(m²)。

1.2.3 血清骨代谢生化指标测定:血清骨转换指标骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、总I型前胶原氨基端肽(total type I procollagen amino terminal peptide, tPINP)、I型胶原羧基端肽(C-telopeptide of type I collagen, CTX)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,仪器为ROCHE Elecsys2010;碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)采用酶动力法检测,仪器为OLYMPUS AU5400;甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)、25-羟基维生素D₃[25-Hydroxyvitamin D₃, 25(OH)D₃]采用电化学发光法检测,仪器为ROCHE Cobas 600。

1.2.4 骨密度检测:骨密度(bone mineral density, BMD)使用双能X线骨密度仪(GE Lunar Madison WI)检测,常规检测受试者的髌部和腰椎(L₁-L₄)二个部位。

1.2.5 FRAX骨折风险评估:登陆<http://shef.ac.uk/FRAX>,录入相关风险因子及股骨颈骨密度,使用中国模式,系统自动生成未来10年内主要骨质疏松性骨折以及髌部骨折的发生概率。

1.3 统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件进行分析,符合正态性分布的计量资料以均数±标准差表示,非正态性分布的计量资料以中位数(极小值~极大值)表示;分组数据运用 t 检验或非参数检验处理,计数资料的比较采用卡方检验处理;相关性分析采用Pearson或Spearman线性分析;回归分析采用二元Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者一般情况

84 例受试者中,女性 72 例,男性 12 例,全部受试者年龄 50~89 岁。血清骨代谢生化指标 OPG、iPINP、 β -CTX、ALP、PTH 和 25(OH) D_3 平均水平在正常范围;在 DXA 检测下,股骨颈平均 BMD 为 $(0.68 \pm 0.10) \text{ g/cm}^2$;髌部平均 BMD 为 $(0.74 \pm 0.11) \text{ g/cm}^2$;腰椎 L_{2-4} 平均 BMD 为 $0.83 (0.51 \sim 1.35) \text{ g/cm}^2$ 。按 WHO 骨质疏松诊断标准,骨量减少者 28 例,骨质疏松者 56 例,见表 1。

表 1 患者一般资料 [$M(X_{\min} \sim X_{\max})$, $\bar{x} \pm s$]

Table 1 Baseline characteristics of the subjects [$M(X_{\min} \sim X_{\max})$, $\bar{x} \pm s$]

类别	数值	正常参考范围
年龄/岁	66.7 $\pm$ 8.873	
女性/n(%)	72 (85.71)	
骨质疏松/n(%)	56 (66.67)	
体质量指数/(kg/m^2)	22.35 $\pm$ 3.68	
骨钙素/($\mu\text{g/L}$)	17.11(3.06~43.79)	8.87~29.05
总 I 型前胶原氨基端肽/($\mu\text{g/L}$)	54.71(13.90~207.40)	21.3~112.8
I 型胶原羧基端肽/(ng/L)	478.69(94.36~1376.00)	131~900
碱性磷酸酶/(U/L)	80.83(38.00~133.00)	50~135
甲状旁腺激素/(pg/mL)	43.17(14.20~91.30)	12~88
25-羟基维生素 D_3 /(ng/mL)	25.72(11.91~72.70)	>20
股骨颈骨密度/(g/cm^2)	0.68 $\pm$ 0.10	
髌部骨密度/(g/cm^2)	0.74 $\pm$ 0.11	
腰椎骨密度/(g/cm^2)	0.83 (0.51~1.35)	
全身主要骨折 FRAX/(%)	8.71(1.80~27.00)	
髌部骨折 FRAX/(%)	3.68(0.10~20.00)	

2.2 不同骨折风险组受试者血清骨代谢生化指标分析

表 2 不同骨折风险组各临床指标比较 [$M(X_{\min} \sim X_{\max})$, $\bar{x} \pm s$]

Table 2 Comparison of variables among different fracture risk groups [$M(X_{\min} \sim X_{\max})$, $\bar{x} \pm s$]

项目	骨折低风险 $n=40 (47.61\%)$	骨折高风险 $n=44 (52.38\%)$	P 值
年龄/岁	63.1 $\pm$ 8.3	70.1 $\pm$ 7.9	<0.01
女性/n(%)	32 (80.00)	40 (90.90)	0.27
骨质疏松/n(%)	21 (52.50)	35 (79.55)	0.02
体质量指数/(kg/m^2)	22.52 $\pm$ 3.51	22.23 $\pm$ 3.82	0.72
骨钙素/($\mu\text{g/L}$)	13.80(4.31~43.80)	17.52 (3.06~30.26)	0.15
总 I 型前胶原氨基端肽/($\mu\text{g/L}$)	43.84(13.90~139.40)	51.94(51.10~207.40)	0.10
I 型胶原羧基端肽/(ng/L)	393.05(98.38~1347.00)	436.05(94.36~1376.00)	0.25
碱性磷酸酶/(U/L)	80.02(38.00~124.90)	82.46(50.00~133.00)	0.99
甲状旁腺激素/(pg/mL)	37.35(14.20~99.40)	37.30 (20.40~93.30)	0.86
25-羟基维生素 D_3 /(ng/mL)	29.97(11.91~72.70)	20.61(12.19~43.24)	0.01
股骨颈骨密度/(g/cm^2)	0.74 $\pm$ 0.09	0.62 $\pm$ 0.08	<0.01
髌部骨密度/(g/cm^2)	0.80 $\pm$ 0.11	0.69 $\pm$ 0.09	<0.01
腰椎骨密度/(g/cm^2)	0.86(0.62~1.35)	0.80(0.51~1.29)	0.07

以 FRAX 评分结果 10 年主要骨质疏松骨折发生概率 $\geq 20\%$ 或 10 年髌部骨折发生概率 $\geq 3\%$ 为标准^[6],将受试者分为骨折高风险组和骨折低风险组,其中骨折低风险者 40 例,约占 47.61%,骨折高风险者 44 例,约占 52.38%。比较二组受试者年龄、性别、BMI、骨质疏松比例、股骨颈、髌部和腰椎的 BMD 以及血清骨代谢生化指标 OPG、iPINP、CTX、ALP、PTH 以及 25(OH) D_3 水平的差异。结果显示,骨折高风险组的年龄、患骨质疏松比例明显高于低风险组,股骨颈和髌部 BMD 以及血清 25(OH) D_3 水平明显低于低风险组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表 2。

2.3 FRAX 骨折概率与血清骨代谢生化指标相关性分析

分别以 FRAX 全身主要骨折概率和髌部骨折概率同其他各临床指标进行 Pearson 或 Spearman 相关分析。结果显示,年龄与两个骨折概率均呈正相关($P < 0.05$),股骨颈和髌部 BMD 以及血清 25(OH) D_3 水平与两个骨折概率均呈负相关($P < 0.05$),表 3。

2.4 FRAX 骨折风险与血清骨代谢生化指标多因素回归分析

在相关性分析中,与 FRAX 骨折概率均有意义的变量年龄、股骨颈骨密度和 25(OH) D_3 为自变量,以 FRAX 高或低骨折风险做为因变量后退法进行二元 Logistic 回归分析,结果显示,股骨颈 BMD 和血清 25(OH) D_3 留在回归方程,二者是 FRAX 骨折风险的重要相关因素,表 4。

表 3 各变量与骨折风险评估相关性分析

Table 3 Correlation analysis of all the variables and FRAX

项目	全身主要 骨折 FRAX (%)		髋部 骨折 FRAX (%)	
	r	P	r	P
年龄	0.35	<0.01	0.53	<0.01
体质指数	-0.05	0.68	-0.10	0.38
骨钙素	0.22	0.04	0.15	0.18
总 I 型前胶原氨基端肽	0.22	0.05	0.14	0.21
I 型胶原羧基端肽	0.09	0.43	0.05	0.67
碱性磷酸酶	0.02	0.86	-0.01	0.96
甲状旁腺素	0.07	0.54	-0.06	0.62
25-羟基维生素 D ₃	-0.51	<0.01	-0.51	<0.01
股骨颈骨密度	-0.67	<0.01	-0.73	<0.01
髋部骨密度	-0.61	<0.01	-0.63	<0.01
腰椎骨密度	-0.32	<0.01	-0.34	<0.01

表 4 骨折风险多因素 Logistic 分析

Table 4 Multivariate logistic analysis of the fracture risk

项目	β 值	95% CI	P 值
股骨颈骨密度	-14.601	0.000~0.002	0.001
25-羟基维生素 D ₃	-0.069	0.872~0.999	0.045

3 讨论

骨质疏松骨折的发生受多种因素影响,包括年龄、骨密度、骨代谢以及存在影响骨代谢的疾患等。及时、有效地进行骨质疏松性骨折的风险评估可为骨质疏松性骨折发生的预防提供早期有益的帮助,这对于中老年人,尤其骨量低下的中老年人来说十分重要。本研究选取的 84 例骨量异常的中老年受试者,经 DAX 检测均为骨量减少者或骨质疏松者,这些受试者是骨质疏松骨折的高危群体,也是骨质疏松骨折早期预防的主要群体。

笔者首先将受试者按标准^[6]分为骨质疏松性骨折低风险组和高风险组,结果发现,与骨质疏松性骨折低风险组相比,高风险组受试者年龄更大,患骨质疏松的比例更高,股骨颈或髋部的 BMD 以及血清 25(OH)D₃ 的水平更低。笔者在 FRAX 全身主要部位和髋部两个骨折概率相关分析中发现,年龄与两个骨折概率均呈正相关,股骨颈和髋部 BMD 以及血清 25(OH)D₃ 水平与两个骨折概率均呈负相关,提示受试者年龄越大,股骨颈和髋部 BMD 以及血清 25(OH)D₃ 水平越低,两个骨折概率越高。在进一步多元回归分析中发现,股骨颈 BMD 和血清 25(OH)D₃ 是 FRAX 骨折风险的更为重要相关因素。在血清骨代谢生化指标中,25(OH)D₃ 水平可能对骨质疏松骨折有更好的预警作用。

25(OH)D₃ 是反映人体内维生素 D 代谢的重要

指标。许多研究均显示维生素 D 缺乏可导致骨质疏松骨折风险增加。江巍等^[4]对呼和浩特市老年干部进行研究发现其血清 25(OH)D₃ 水平与 FRAX 主要骨质疏松骨折和髋部骨折概率均呈负相关。范吉星等^[7]研究发现,老年骨质疏松性髋部骨折患者与非骨折老年患者相比,血清 25(OH)D₃ 水平明显降低,认为维生素 D 缺乏是老年髋部骨质疏松性骨折的危险因素之一。本次有关血清 25(OH)D₃ 与骨质疏松骨折风险研究的结果与上述研究类似。有关维生素 D 缺乏与骨质疏松性骨折风险相关的机制,一般认为:①维生素 D 缺乏可减少肠道对钙的吸收,从而使血钙水平降低,又进一步促进 PTH 的分泌增加造成骨转换加快、骨显微结构破坏、骨折危险增加;②维生素 D 缺乏可影响肌肉收缩功能,使骨骼肌肌力下降、跌倒风险增加^[8]。

血清骨形成指标 OPG、tPINP 和骨吸收指标 CTX 是重要的骨转换标志物,可反映体内骨形成和骨吸收的状态,也被推荐用于骨质疏松骨折风险的评估。及金宝等^[9]研究表明,血清 tPINP 和 CTX 与绝经后骨质疏松患者 10 年内主要骨质疏松骨折和髋部骨折概率呈正相关。但是,在本研究中并未发现血清骨转换标志物与骨折风险的相关性,对此差异笔者认为:①二者的研究对象并不相同:本研究的受试者是骨量减少或骨质疏松的中老年人群,包括男性和女性,而及金宝等研究的对象为绝经后骨质疏松妇女;②研究误差:本研究受试者的数量有限,血清骨转换标志物检测的结果受检测时间、检测方法以及个体差异等多种因素的影响。另外,血清 PTH 和 ALP 也是重要的骨代谢调节指标,一般认为与骨折后可能出现相应变化,在本研究中并未发现与骨折风险存在明显的相关性。

总之,血清 25(OH)D₃ 可能是预测中老年骨量减少或骨质疏松人群脆性骨折风险较敏感的骨代谢标志物,本研究从血清骨代谢生化指标的角度为骨质疏松性骨折风险相关因素的研究提供了相关的临床数据。

【参 考 文 献】

- [1] Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures[J]. Osteoporos Int, 2011, 22: 1277-1288.
- [2] 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[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
- [3] 张萌萌,张秀珍,邓伟民,等. 骨代谢生化指标临床应用专家

- 共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(10): 1357-1372.
- [4] 江巍, 高凤荣. 呼和浩特市老年干部血 25(OH)D 及与 PTH、骨密度、骨折风险的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(10): 1221-1229.
- [5] 范佳佳, 梁冰. 绝经后女性 25 羟维生素 D 与骨密度及骨折风险的相关性[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(6): 1072-1075.
- [6] Cheung E, Cheung CL, Kung AW, et al. Possible FRAX-based intervention thresholds for a cohort of Chinese postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25: 1017-1023.
- [7] 范吉星, 李宁, 龚晓峰, 等. 血清 25(OH)D 和骨转换标志物与老年髋部骨折的相关性分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(11): 1451-1456.
- [8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物的临床应用共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(3): 187-201.
- [9] 及金宝, 林兴喜, 朱翔蓉, 等. 骨代谢标志物对社区绝经后骨质疏松症患者发生髋部骨质疏松及骨折的评估作用[J]. 中国全科医学, 2016, 19(14): 1625-1628.

(收稿日期: 2019-11-04; 修回日期: 2019-12-07)

(上接第 1281 页)

MFG-E8 的水平与病程呈负相关, 新诊断为 T2DM 的患者血清中 MFG-E8 升高可能为一过性保护效应, 随着病情发展和机体稳态调节作用, MFG-E8 水平下降, 而呈现出低于健康者的现象。

本研究通过多元回归分析结果发现, TG、PBG 和 MFG-E8 对 T2DM 患者的 BMD 会产生影响。T2DM 患者常伴有高脂血症, 直接影响到骨细胞的活动^[10], 高胆固醇破坏骨形成和吸收之间的平衡, 从而引起骨质疏松。PBG 对于以高比例碳水化合物为主食的国人来说, 不仅作为不可或缺的指标用来确诊糖尿病, 同时也不可忽视其对骨质的影响^[11], 餐后对于骨吸收有抑制作用, 但是 T2DM 患者的餐后对骨吸收抑制作用明显被削弱^[12], 这也为本研究中 PBG 入选影响 BMD 的多元回归模型, 并呈现出明显负相关给出了合理的解释。MFG-E8 是影响 L₁-L₄、TH BMD 的主要因素之一, 与 BMD 正相关, 所以对于稳定骨量有积极的作用。

综上所述, 病程、FBP、PBG、HbA1c、TC、TG 和 MFG-E8 水平, 都与 T2DM 患者 BMD 密切相关, 其中 MFG-E8 是众指标中影响 T2DM 患者 BMD 的唯一积极因素, 同时也能作为机体骨量变化的直接反映, 有望成为判断 T2DM 患者是否发生骨质疏松的风险指标。

【参 考 文 献】

- [1] Poiana C, Capatina C. Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2019, 15(2): 231-236.
- [2] Li Y, Ran W, Zhang J, et al. Elevated serum milk fat globule-epidermal growth factor 8 levels in type 2 diabetic patients are suppressed by overweight or obese status[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(2): 63-71.
- [3] Berbudi A, Rahmadika N, Cahyadi AI, et al. Type 2 diabetes and its impact on the immune system[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(5): 442-449.
- [4] Rios-Arce ND, Dagenais A, Feenstra D. Loss of interleukin-10 exacerbates early Type-1 diabetes-induced bone loss[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2350-2365.
- [5] 夏婷, 李双庆. 炎症相关骨质疏松症的发病机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 117-120.
- [6] Michalski MN, Seydel AL, Siimes EM, et al. Inflammatory bone loss associated with MFG-E8 deficiency is rescued by teriparatide[J]. *FASEB J*, 2018, 32(7): 3730-3741.
- [7] Das A, Chatak S, Sinha M, et al. Correction of MFG-E8 Resolves Inflammation and Promotes Cutaneous Wound Healing in Diabetes[J]. *J Immunol*, 2016, 196(12): 5089-5100.
- [8] Sinnigen K, Albus E, Thiele S, et al. Loss of milk fat globule-epidermal growth factor 8 (MFG-E8) in mice leads to low bone mass and accelerates ovariectomy-associated bone loss by increasing osteoclastogenesis[J]. *Bone*, 2015, 76: 107-114.
- [9] Cheng M, Li BY, Li XL, et al. Correlation between serum lactadherin and pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95(1): 125-131.
- [10] Li GH, Cheung CL, Au PC, et al. Positive effects of low LDL-C and statins on bone mineral density: an integrated epidemiological observation analysis and Mendelian randomization study[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, dyz145.
- [11] Sun Q, Zheng Y, Chen K, et al. Osteopenia is associated with glycemic levels and blood pressure in Chinese postmenopausal women; a cross-sectional study[J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(1): 85-91.
- [12] Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Rajatanavin R, et al. Reduced attenuation of bone resorption after oral glucose in type 2 diabetes[J]. *Clin Endocrinol*, 2008, 68(6): 858-862.

(收稿日期: 2019-11-01; 修回日期: 2019-11-11)