

· 临床研究 ·

131 例 40 岁以上绝经前女性的骨密度及骨代谢指标特点分析

招文华¹ 任辉² 梁德² 叶林强³ 陈康⁴ 沈耿杨¹ 余翔¹ 张志达¹ 余佩沅¹ 江晓兵^{2*}

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405

2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

3. 东莞市中医院, 广东 东莞 523000

4. 深圳平乐骨伤科医院, 广东 深圳 518000

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1328-06

摘要: **目的** 了解广州地区 40 岁以上绝经前女性的骨密度及骨代谢指标的临床特点。**方法** 在 2017 年 3 月至 2017 年 4 月份纳入广州市社区骨质疏松症流行病学调查的 1170 名女性人群中, 选取资料齐全、符合入选标准的 131 名绝经前女性(43~59 岁)作为研究对象。记录并分析患者身高、体重、体质量指数、腰围、臀围等一般资料, 检测血清钙、磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺素、骨钙素、I 型前胶原氨基端前肽、I 型胶原羧基端肽、25 羟维生素 D 等骨代谢指标, 应用双能 X 线吸收法测量腰椎 1-4 及左股骨近端的骨密度, 并分别应用 *T* 值及 *Z* 值进行诊断。**结果** 应用 *T* 值诊断: 骨量正常组 55 例(42.0%), 骨量减少组 67 例(51.1%), 骨质疏松组 9 例(6.9%)。应用 *Z* 值诊断: 骨量正常组 128 例(97.7%), 低骨量组 3 例(2.3%)。与骨量正常组相比, 骨质疏松组的身高、体重、体质量指数、腰围、臀围差异均无统计意义。3 组之间的 Ca、P、25(OH)D、PTH 的水平差异无统计学意义。与骨量正常或骨量减少组相比, 骨质疏松组的破骨指标 β -CTX 有上升的趋势, 而成骨指标 ALP、OC、PINP 水平则显著上升, 且差异均具有统计学意义。**结论** 应用 *T* 值诊断骨质疏松症的敏感性高于 *Z* 值, 本研究人群发生的骨质疏松症为绝经前特发性骨质疏松症, 绝经前特发性骨质疏松症的发病与 Ca、P、25(OH)D、PTH 无显著关联性, 骨代谢的高转换状态可能是发病的主要机制, 遗传性因素可能是发病的主要原因。

关键词: 骨质疏松; 绝经前; 特发性骨质疏松症; 骨密度; 骨代谢指标

Analysis of bone mineral density and bone metabolic markers in 131 premenopausal women over 40 years old

ZHAO Wenhua¹, REN Hui², LIANG De², YE Linqiang³, CHEN Kang⁴, SHEN Gengyang¹, YU Xiang¹, ZHANG Zhida¹, YU Peiyu¹, JIANG Xiaobing^{2*}

1. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, the First Clinical Medical College, Guangzhou 510405, China

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

3. Dongguan Chinese Medicine Hospital, Dongguan 523000, Guangdong, China

4. Shenzhen Pingle Orthopedic Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China

* Corresponding author: JIANG Xiaobing, Email: spinedrjxb@ sina.com

Abstract: **Objective** To observe the clinical characteristics of bone mineral density and bone metabolic markers in premenopausal women over 40 years old in Guangzhou. **Methods** Among the 1170 females who were included in the epidemiological survey of osteoporosis in Guangzhou from March 2017 to April 2017, 131 premenopausal women (43–59 years old) with complete data and meeting inclusion criteria were selected as the study subjects. General data such as height, weight, body mass index, and waist and hip circumference, etc. were recorded and analyzed. Serum levels of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, osteocalcin, type I procollagen N-terminal propeptide, type I collagen carboxy terminal peptide, and 25-hydroxyvitamin D

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项(JDZX2015078); 国家自然科学基金(81674000, 81503591)

* 通信作者: 江晓兵, Email: spinedrjxb@ sina.com

were detected. Bone mineral density of the lumbar vertebrae 1-4 and left proximal femur was measured using dual energy X-ray absorptiometry, and T and Z values were used for diagnosis. **Results** 1) According to T values for the diagnosis: 55 cases (42.0%) were in the normal bone mass group, 67 cases (51.1%) were in the osteopenia group, and 9 cases (6.9%) were in the osteoporosis group. According to Z values for diagnosis: 128 cases (97.7%) were in the normal bone mass group and 3 cases (2.3%) were in the osteopenia group. The general data and bone metabolic markers of the patients were compared using T value grouping. Compared with those in the normal bone mass group, the height, weight, body mass index, and waist and hip circumference in the osteoporosis group were not statistically significant. There were no significant differences in the levels of Ca, P, 25(OH)D, and PTH among the three groups. Compared with the normal bone mass or osteopenia group, the bone resorptive marker β -CTX had an increasing trend in the osteoporosis group, and the bone formation marker ALP, OC, and PINP levels increased significantly. **Conclusion** The sensitivity of the study population to the diagnosis of osteoporosis using T value is higher than using Z value. Osteoporosis occurred in the study population is premenopausal idiopathic osteoporosis. There is no significant association between the onset of pre-menopausal idiopathic osteoporosis and Ca, P, 25(OH)D, and PTH. The high turnover of bone metabolism may be the main mechanism of pathogenesis, and the hereditary factor may be the main cause of the disease.

Key words: osteoporosis; premenopausal; idiopathic osteoporosis; bone mineral density; bone metabolic markers

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种好发于绝经后妇女及高龄男女的一种全身性代谢性骨病,其特点是骨量低下、骨微细结构破坏、骨脆性增加及易于骨折^[1-2]。2003年至2006年我国的一次流行病学调查显示,50岁以上人群椎体OP总患病率为20.7%,女性则高达27.3%^[3]。OP已成为威胁全球女性健康的公共问题。然而,在全球范围内,对于绝经前女性骨密度(bone mineral density, BMD)及骨代谢指标特点的分析仍然较少,尽管绝经前女性的OP发病率较低,但据统计,绝经前OP骨折可增加绝经后骨折风险1.5~3倍^[4]。因此,对于绝经前女性进行骨密度及骨代谢指标的特点分析对于早期预防OP骨折的发生具有重要意义。本研究针对40岁以上绝经前女性这样一个特殊的群体,分别应用T值和Z值对该群体的骨密度特点进行分析,同时对该人群的骨代谢指标、身高、体重、身体质量指数(body mass index, BMI)进行分析,以期为临床提供一定的借鉴意义。

1 材料和方法

1.1 研究对象

在2017年3月至2017年4月纳入广州市社区OP流行病学调查的1170名女性人群中,选取资料齐全、符合入选标准的131名绝经前女性作为研究对象。入选标准:①年龄大于40周岁;②均为绝经前女性;③明确诊断未妊娠者;④自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:①患有如恶性肿瘤、糖尿病、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、肾上腺疾病、自身免疫系统疾病、慢性肝肾疾病等影响骨代谢的疾病;②服用糖皮质激素、抗癫痫药物、来曲唑、免疫抑

制剂等影响骨代谢的药物等。所有研究对象在近6个月内未使用过活性维生素D、碳酸钙、双磷酸盐类等抗骨质疏松药物,且近6个月内未进行过雌/雄激素替代疗法。本研究获得广州中医药大学第一附属医院伦理委员会审批通过(审批号:ZYYECK[2016]028)。

1.2 研究方法

1.2.1 骨代谢指标检测:研究对象于前一晚10点后禁食,于第二天上午8:00~9:00抽取空腹静脉血,离心后置于-80℃冰箱保存。骨代谢指标包括:钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)、骨钙素(osteocalcin, OC)、I型前胶原氨基端前肽(procollagen I of aminoterminal propeptide, PINP)、I型胶原羧基端肽(carboxyterminal propeptide of type I procollagen, β -CTX)、25羟维生素D[25(OH)D]。采用OCPC比色法检测血钙,磷钼酸紫外法检测血磷,速率法检测ALP,串联质谱法检测25(OH)D,电化学发光法检测PTH、OC、PINP、 β -CTX。

1.2.2 骨密度检测:采用双能X线骨密度仪(美国HOLOGIC Wi型,精度 $\leq 0.4\%$)检测受试者正位腰椎1-4(L₁₋₄)及左侧股骨近端的骨密度,所有检测操作均由同一位技术员完成。诊断标准参考2017年中国原发性骨质疏松症诊治指南^[5]:基于DXA测量的中轴骨(L₁₋₄、股骨颈或全髋)骨密度,①对于绝经后女性、50岁及以上男性,建议使用WHO推荐的诊断标准,即T值 ≤ -2.5 为骨质疏松, $-2.5 < T$ 值 < -1 为骨量减少, T值 ≥ -1 为骨量正常。T值=(实测值-同种族同性别正常青年人峰值骨密度)/同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差。②对于儿

童、绝经前女性和 50 岁以下男性,其骨密度水平的判断建议用同种族的 Z 值表示, Z 值 = (骨密度测定值 - 同种族同性别同龄人骨密度均值) / 同种族同性别同龄人骨密度标准差。将 Z 值 ≤ -2.0 视为“低于同年龄段预期范围”或低骨量。本研究的研究对象为大于 40 周岁的绝经前女性,属于年龄偏大且为绝经前女性的一个特殊群体,故本研究分别使用 T 值及 Z 值进行骨量分组的判定,并比较优劣。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,偏态分布的计量资料用中位数表示,转换为正态分布后进行统计学分析。组间计量资料比较用方差分析,两两比较实用 LSD- t 检验。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 131 名患者,年龄范围为 43~59 岁,平均年龄为 (50.1 ± 3.5) 岁;身高 142~166 cm,平均为 (156.8 ± 4.7) cm;体重 43~87 kg,平均为 (59.30 ± 8.20) kg;体重指数 17.90~33.15 kg/m²,平均为 (24.11 ± 3.05) kg/m²;腰围 63~102 cm,平均为 (78.8 ± 7.9) cm;臀围 82~114 cm,平均为 (94.7 ± 6.3) cm。

2.2 各部位 BMD、 T 值、 Z 值的描述分析

对 131 例患者的 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 、 L_{1-4} 、股骨颈、股骨内部、股骨转子、股骨 Ward 三角区、全髋的 BMD、 T 值、 Z 值进行详细描述。见表 1。

表 1 各部位骨密度、 T 值、 Z 值的描述分析 $[\bar{x} \pm s, g/cm^2]$

Table 1 Descriptive analysis of BMD, T value, and Z value in various parts $[\bar{x} \pm s, g/cm^2]$

部位	BMD	T 值	Z 值
L_1	0.866 ± 0.124	-0.543 ± 1.122	0.105 ± 1.114
L_2	0.965 ± 0.130	-0.585 ± 1.171	0.147 ± 1.156
L_3	1.016 ± 0.131	-0.620 ± 1.192	0.151 ± 1.181
L_4	1.065 ± 0.335	-0.668 ± 1.262	0.123 ± 1.272
L_{1-4}	0.980 ± 1.222	-0.599 ± 1.111	0.141 ± 1.105
股骨颈	0.754 ± 0.111	-0.857 ± 0.992	-0.124 ± 0.976
股骨转子	0.665 ± 0.107	-0.409 ± 0.994	0.058 ± 1.024
股骨内部	1.042 ± 0.147	-0.362 ± 0.910	-0.050 ± 0.901
股骨 Ward 三角区	0.643 ± 0.147	-0.795 ± 1.208	0.479 ± 1.194
全髋	0.881 ± 0.4	-0.504 ± 0.991	-0.024 ± 0.976

2.3 分别应用 T 值及 Z 值对该人群骨密度进行分组

分别应用 T 值及 Z 值对 131 例患者进行组别的划分。首先,对各个部位应用 T 值划分为 3 个组别:

骨量正常、骨量减少、骨质疏松组,其中 L_{1-4} 的骨质疏松组为 5 例,检出率为 3.8%;股骨颈部骨质疏松组为 7 例,检出率为 5.3%;全髋的骨质疏松组为 2 例,检出率 1.5%。其次,对各个部位应用 Z 值划分为两个组别:骨量正常、低骨量组,其中 L_{1-4} 的低骨量组为 2 例,检出率为 1.5%;股骨颈部低骨量组为 0 例,检出率为 0%;全髋的骨质疏松组为 1 例,检出率 0.76%。见表 2。

最后,根据 WHO 推荐的 OP 诊断指南,对该人群进行最终的分组。应用 T 值分组时,本研究采用 L_{1-4} 整体、左侧股骨颈及左侧髋关节三者中最低的 T 值来诊断 OP,该人群分组为:骨量正常 55 例 (42.0%),骨量减少 67 例 (51.1%),骨质疏松 9 例 (6.9%)。同样地,应用 Z 值分组时,本研究采用 L_{1-4} 整体、左侧股骨颈及左侧髋关节三者中最低的 Z 值来划分骨量正常及低骨量组,该人群分组为:骨量正常组 128 例 (97.7%),低骨量组 3 例 (2.3%)。见表 3。由于 T 值分组的骨质疏松检出率为 6.9%,显著高于应用 Z 值分组后的低骨量检出率 2.3%,故后续采用 T 值分组进行患者一般资料及骨代谢标志物的比较分析。

表 2 分别应用 T 值及 Z 值对该人群进行分组 (n)

Table 2 Grouping of the population using T or Z values (n)

部位	根据 T 值分组		根据 Z 值分组	
	骨量正常	骨量低下	骨质疏松	低骨量
L_1	85	41	5	127
L_2	83	42	6	130
L_3	80	46	5	130
L_4	80	44	7	127
L_{1-4}	88	38	5	129
股骨颈	67	57	7	131
股骨转子	96	35	0	131
股骨内部	103	27	1	130
股骨 Ward 三角区	68	54	9	130
全髋	95	34	2	130

表 3 分别应用 T 值及 Z 值对该人群的最终分组 [$n(\%)$]

Table 3 Final grouping of the population using T or Z values [$n(\%)$]

应用 T 值的分组		应用 Z 值的分组	
骨量正常组	55 (42.0)	骨量正常组	128 (97.7)
骨量减少组	67 (51.1)	低骨量组	3 (2.3)
骨质疏松组	9 (6.9)		

2.4 3 组受试者身高、体重、BMI、腰围、臀围的比较

3 组受试者的身高差异无统计学意义 ($F = 2.683, P > 0.05$); 3 组受试者的体重、BMI、腰围及臀围之间差异均存在统计学意义 ($F = 14.710, P <$

0.001; $F=10.519, P<0.001$; $F=3.190, P=0.044$; $F=9.543, P<0.001$)。在体重、BMI、腰围及臀围方面,与骨量正常组相比,骨量减少组差异均具有统计意义(P 值均小于 0.05),但骨质疏松组差异无统计

学意义(P 值均大于 0.05);与骨量减少组相比,骨质疏松组的体重、BMI、腰围及臀围差异均无统计学意义(P 值均大于 0.05)。见表 4。

表 4 3 组受试者身高、体重、BMI、腰围、臀围的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of height, weight, BMI, and waist circumference and hip circumference among the three groups($\bar{x}\pm s$)

组别	身高/(cm)	体重/(kg)	BMI/(kg/m ²)	腰围/(cm)	臀围/(cm)
骨量正常	157.9±4.4	63.15±9.29	25.31±3.46	80.4±9.1	96.9±7.0
骨量减少	156.0±4.7	55.87±5.14*	22.99±2.20*	77.1±6.9*	92.5±4.6*
骨质疏松	156.2±4.9	61.22±9.39	25.03±3.06	81.3±5.3	97.8±7.1

注:与骨量正常比较,* $P<0.05$ 。

2.5 3 组受试者骨代谢标志物的比较

3 组受试者的 Ca、P、PTH、 β -CTX、25(OH)D 水平差异无统计学意义($F=2.224, P=0.112>0.05$; $F=0.546, P=0.581>0.05$; $F=0.004, P=0.996>0.05$; $F=2.200, P=0.115>0.05$; $F=1.120, P=0.302>0.05$),但与骨量正常或骨量减少组相比,骨质疏松组的 β -CTX 有上升的趋势。3 组受试者的

ALP、OC、PINP 水平差异均有统计学意义($F=6.519, P=0.002<0.05$; $F=9.684, P<0.001$; $F=5.558, P=0.005<0.05$)。在 ALP、OC、PINP 水平方面,与骨量正常组或骨量减少组相比,骨质疏松组差异均具有统计意义(P 值均小于 0.05);与骨量正常组相比,骨量减少组差异均没有无统计学意义(P 值均大于 0.05)。见表 5。

表 5 3 组受试者的骨代谢标志物比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of bone metabolism markers among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	Ca/(mmol/L)	P/(mmol/L)	PTH/(pg/mL)	ALP/(\mu g/L)	OC/(ng/mL)	β -CTX/(ng/mL)	PINP/(ng/mL)	25(OH)D/(ng/mL)
骨量正常	2.283±0.075	1.323±0.302	2.980±0.936	58.709±11.829	11.357±3.578	0.201±0.096	40.889±14.643	22.937±5.178
骨量减少	2.263±0.077	1.279±0.170	2.988±1.014	59.224±13.731	12.674±4.480	0.207±0.100	43.896±14.729	21.426±5.627
骨质疏松	2.316±0.107	1.318±0.255	3.011±0.989	76.000±22.034**	18.010±5.896**	0.276±0.120	58.968±20.293**	21.889±2.401

注:与骨量正常组比较,* $P<0.05$;与骨量减少组比较,** $P<0.05$ 。

3 讨论

绝经前女性人群的 OP 发病率较低,而对于绝经前不同年龄层人群其发病率也有较大的差异,如西班牙一项针对 20~44 岁绝经前女性的调查研究中,其 OP 发病率仅为 0.34%^[6],而我国上海地区一项针对绝经前女性的调查研究 OP 的发病率为 2.7%^[7]。由于女性骨量在 30 岁前逐渐增加,随后达到峰值,因此,对于绝经前女性,不同年龄层的 OP 发病率显著不同。除此以外,根据既往研究,绝经前女性发生 OP 主要与家族史、种族、运动习惯及饮食习惯等密切相关^[7],而绝经前女性因患有影响骨代谢的疾病如甲状腺功能亢进症、恶性肿瘤、糖尿病等或服用影响骨代谢的药物如糖皮质激素、抗癫痫药物等也会导致显著的骨量丢失。

本研究针对的人群是一个特殊的人群,其特点是:①40 岁以上(43~59 岁),该年龄段为 30 岁后,峰值骨量已逐渐丢失;②绝经前女性,仍有月经,雌

激素对于骨量的保护作用仍然存在,但由于患者年龄为 43~59 岁,已逐渐进入围绝经期,月经发生紊乱,雌激素的生成与分泌欠规律^[8-9]。③本研究设置的排除标准,排除了患有影响骨代谢疾病或服用影响骨代谢药物等继发因素,因此,本研究人群的 OP 患者为特发性 OP 患者。

目前国内对绝经前女性人群的特发性 OP 研究较少,已发表的论文对其诊断标准不一,多倾向于使用 T 值诊断^[7],而根据 ISCD(International Society for Clinical Densitometry)标准,指出对于绝经前女性的 OP 诊断应用 Z 值^[10]。 T 值=(实测值-同种族同性别正常青年人峰值骨密度)/同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差,根据 T 值划分组别,即 T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松, $-2.5<T$ 值 <-1 为骨量减少, T 值 ≥ -1 为骨量正常; Z 值=(骨密度测定值-同种族同性别同龄人骨密度均值)/同种族同性别同龄人骨密度标准差,将 Z 值 ≤ -2.0 视为“低于同年龄段预期范围”或低骨量。由于本研究人群的特殊

性,故我们分别使用 T 值及 Z 值进行诊断。本研究发现,131 例 40 岁以上的绝经前女性人群中,应用 T 值诊断:骨量正常 55 例(42.0%),骨量减少 67 例(51.1%),骨质疏松 9 例(6.9%)。应用 Z 值诊断:骨量正常组 128 例(97.7%),低骨量组 3 例(2.3%)。由于 T 值分组的骨质疏松检出率为 6.9%,显著高于应用 Z 值分组后的低骨量检出率 2.3%,故可认为 T 值对本研究人群 OP 诊断的敏感性高于 Z 值,对于预防 OP 骨折的价值更大,因此本研究对于患者一般资料及骨代谢标志物的比较分析也应用 T 值分组。

既往研究中,绝经后 OP 患者的 BMI 显著高于骨量正常组^[11]。由于绝经后女性雌激素的缺乏,骨代谢处于一种骨吸收及骨形成均增强的高转换状态,且骨吸收大于骨形成,故绝经后女性人群容易发生 OP。研究^[12]证实,绝经后 OP 患者骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化活跃,这可能是绝经后 OP 患者的体重显著高于骨量正常者的一个重要原因。有学者^[13]提出,体重增加可以增加对骨的机械应力,刺激骨形成,维持骨重建,这实际上是一种对绝经后 OP 患者骨量保护的一种代偿机制。体重、BMI、腰围、臀围是衡量肥胖的常用指标,以 BMI 较为公认。本研究发现,与骨量正常组相比,绝经前女性 OP 患者的身高、体重、BMI、腰围、臀围差异均无统计意义,而骨量减少组的体重、BMI、腰围、臀围差异均偏低且具有统计意义,这与绝经后骨量减少及 OP 患者的脂肪率显著高于骨量正常组存在差异,表明绝经前后女性的骨量及脂肪之间的规律、绝经前 OP 的发生机制与绝经后 OP 显著不同,可能与雌激素的存在有密切的关联性,但具体机制需要进一步研究。

在对骨量正常、骨量减少、骨质疏松组的骨代谢指标比较分析中,我们发现,3 个组之间的 Ca、P、25(OH)D、PTH 的水平差异无统计学意义,这与国内外研究^[7, 14-15]结果一致,提示绝经前女性特发性 OP 可能与营养元素 Ca、P、维生素 D 缺乏无关,而 PTH 作为调节体内 Ca、P 代谢的关键激素,在 3 组之间差异亦无统计学意义。在对成、破骨指标的比较中,本研究发现,与骨量正常或骨量减少组相比,骨质疏松组的破骨指标 β -CTX 有上升的趋势,而成骨指标 ALP、OC、PINP 水平则显著上升,这表明绝经前女性特发性 OP 的骨代谢处于高转换状态。

本研究的优势是,对研究对象设置了严格的纳入及排除标准,为研究绝经前女性特发性 OP 提供

一定的素材。同时,所有研究对象均进行了全面 BMD 检查及骨代谢指标检测,分别应用 T 值及 Z 值对该人群进行诊断,根据骨质疏松检出率的高低判断其敏感性,具有临床实用意义,同时,应用 T 值分组对骨代谢指标进行了较充分的分析。本研究仍存在局限性,样本量较小,存在一定的信息偏倚,今后可进一步扩大样本量加以证实。

综上所述,绝经前特发性 OP 的发病与 Ca、P、25(OH)D、PTH 无显著关联性,骨代谢的高转换状态可能为其发病的主要机制,遗传性因素可能是发病主要原因。

【参 考 文 献】

- [1] Cipriani C, Pepe J, Bertoldo F, et al. The epidemiology of osteoporosis in Italian postmenopausal women according to the National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria: a multicenter cohort study[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(4): 431-438.
- [2] Willson T, Nelson SD, Newbold J, et al. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature[J]. Clin Epidemiol, 2015, 7: 65-76.
- [3] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书[J]. 中华健康管理学杂志, 2009, 3(3): 148-154.
- [4] Vondracek SF, Hansen LB, Medermott MT. Osteoporosis risk in premenopausal women [J]. Pharmacotherapy, 2009, 29(3): 305-317.
- [5] 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, 10(5): 413-444.
- [6] Diaz CM, Garcia JJ, Carrasco JL, et al. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population] [J]. Med Clin (Barc), 2001, 116(3): 86-88.
- [7] 陈琳,陈瑾瑜,潘凌,等. 绝经前女性特发性骨质疏松症的临床特点分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 235-238.
- [8] 徐春芳,王立中. 围绝经期女性雌激素水平与骨代谢指标变化的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(6): 1229-1232.
- [9] 刘语涵,李莉,梁德,等. 围绝经期女性骨密度特点分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(7): 954-958.
- [10] Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions[J]. Bone, 2008, 43(6): 1115-1121.
- [11] Tian L, Yang R, Wei L, et al. Prevalence of osteoporosis and related lifestyle and metabolic factors of postmenopausal women and elderly men: A cross-sectional study in Gansu province, Northwestern of China [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(43): e8294.

(下转第 1374 页)

- [J]. Science, 2004, 303(5666): 2011-2015.
- [18] Tseng PC, Hou SM, Chen RJ, et al. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(10): 2552-2563.
- [19] Lee SH, Kim TS, Choi Y, et al. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system[J]. BMB Rep, 2008, 41(7): 495-510.
- [20] Zupan J, Komadina R, Marc J. The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues[J]. J Biomed Sci, 2012, 19: 28.
- [21] Ito S, Hata T. Crystal structure of RANK ligand involved in bone metabolism[J]. Vitam Horm, 2004, 67: 19-33.
- [22] Wang X, Chen L, Peng W. Protective effects of resveratrol on osteoporosis via activation of the SIRT1-NF-kappaB signaling pathway in rats[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 5032-5038.
- [23] Zhao L, Wang Y, Wang Z, et al. Effects of dietary resveratrol on excess-iron-induced bone loss via antioxidative character[J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(11): 1174-1182.
- [24] Feng YL, Jiang XT, Ma FF, et al. Resveratrol prevents osteoporosis by upregulating FoxO1 transcriptional activity [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(1): 202-212.
- [25] Liu JW, Chandra D, Rudd MD, et al. Induction of prosurvival molecules by apoptotic stimuli: involvement of FOXO3a and ROS [J]. Oncogene, 2005, 24(12): 2020-2031.
- [26] Katoh M, Katoh M. Human FOX gene family (Review)[J]. Int J Oncol, 2004, 25(5): 1495-1500.
- [27] Subauste AR, Burant CF. Role of FoxO1 in FFA-induced oxidative stress in adipocytes [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293(1): E159-164.
- [28] Bartell SM, Kim HN, Ambrogini E, et al. FoxO proteins restrain osteoclastogenesis and bone resorption by attenuating H₂O₂ accumulation[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3773.
- [29] Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids[J]. J Biol Chem, 2007, 282(37): 27285-27297.
- [30] Almeida M, Han L, Ambrogini E, et al. Oxidative stress stimulates apoptosis and activates NF-kappaB in osteoblastic cells via a PKCbeta/p66shc signaling cascade: counter regulation by estrogens or androgens [J]. Mol Endocrinol, 2010, 24(10): 2030-2037.
- [31] Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, et al. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals[J]. Nature, 1999, 402(6759): 309-313.
- [32] Pantano C, Reynaert NL, Van Der Vliet A, et al. Redox-sensitive kinases of the nuclear factor-kappaB signaling pathway [J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(9-10): 1791-1806.
- [33] Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects[J]. J Clin Invest, 2005, 115(12): 3318-3325.
- [34] Li P, Wang Y, Liu X, et al. Atypical antipsychotics induce human osteoblasts apoptosis via Wnt/beta-catenin signaling[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2019, 20(1): 10.
- [35] Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease[J]. Cell, 2006, 127(3): 469-480.
- [36] Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors[J]. Development, 2006, 133(16): 3231-3244.
- [37] Almeida M. Unraveling the role of FoxOs in bone--insights from mouse models[J]. Bone, 2011, 49(3): 319-327.
- [38] 刘进进. FoxO1/ β -catenin 信号通路在成骨细胞氧化应激中的作用及机制研究[D]. 兰州大学, 2014.
- [39] Zhao XL, Chen JJ, Zhang GN, et al. Small molecule T63 suppresses osteoporosis by modulating osteoblast differentiation via BMP and WNT signaling pathways [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10397.
- [40] Kim HN, Han L, Iyer S, et al. Sirtuin1 suppresses osteoclastogenesis by deacetylating FoxOs [J]. Mol Endocrinol, 2015, 29(10): 1498-1509.

(收稿日期: 2019-08-21;修回日期: 2019-10-23)

(上接第 1332 页)

- [12] Qiao L, Liu D, Li C G, et al. MiR-203 is essential for the shift from osteogenic differentiation to adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells in postmenopausal osteoporosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(18): 5804-5814.
- [13] Valdimarsson O, Kristinsson JO, Stefansson SO, et al. Lean mass and physical activity as predictors of bone mineral density in 16-20-year old women [J]. J Intern Med, 1999, 245(5): 489-496.
- [14] Cohen A, Fleischer J, Freeby M J, et al. Clinical characteristics and medication use among premenopausal women with osteoporosis and low BMD: the experience of an osteoporosis referral center[J]. J Womens Health (Larchmt), 2009, 18(1): 79-84.
- [15] Callegari ET, Garland SM, Gorelik A, et al. Determinants of bone mineral density in young Australian women; results from the Safe-D study[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(9): 2619-2631.

(收稿日期: 2019-10-12;修回日期: 2019-11-02)