

· 临床研究 ·

合并不同疾病的男性骨量异常患者骨代谢、骨密度及骨折情况研究

李丽 陈琳 潘凌 杨明 李思雨 曾越茜 彭永德 游利*

上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科(骨质疏松亚专科),上海 200080

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 02-0238-06

摘要: **目的** 了解合并不同疾病的男性骨量异常患者骨代谢指标、骨密度(bone mineral density, BMD)及骨折的情况。**方法** 对 2006 年 1 月至 2017 年 12 月在上海市第一人民医院内分泌科骨质疏松亚专科就诊的 928 例男性骨量异常患者进行回顾性研究。根据研究目的不同,将患者分为有或无糖尿病组、有或无慢性肝病组、有或无慢性肾病组、有或无慢性胃病组、有或无心血管疾病组及骨量减低组和骨质疏松组。分别观察各组各项指标的差异。**结果** 单因素回归分析提示受试者年龄、体重、 L_{1-4} BMD、股骨颈 BMD、全髋 BMD、 β -CTX、慢性胃病、骨质疏松症是骨折史的影响因素,差异具有统计学意义($P < 0.05$);骨折史与受试者年龄、 β -CTX、慢性胃病、骨质疏松症因素成正相关,与体重、 L_{1-4} BMD、股骨颈 BMD、全髋 BMD 成负相关;多因素回归分析提示年龄、BALP、2 型糖尿病、骨质疏松是骨折的危险因素,而 25OHD 水平是骨折的保护性因素。**结论** 对于男性骨量异常患者,需要重点关注年龄较大、 β -CTX 和 BALP 水平较高、合并慢性胃病以及 2 型糖尿病的患者,对这类患者应积极进行抗骨质疏松干预及治疗,以减少此类患者骨折的发生率。

关键词: 男性;骨量异常;合并疾病;骨代谢指标;骨密度;骨折

Study on bone metabolism, bone density and fracture of male patients with abnormal bone mass complicated with different diseases

LI Li, CHEN Lin, PAN Ling, YANG Ming, LI Siyu, ZENG Yueqian, PENG Yongde, YOU Li*

Department of Endocrinology and Metabolism, The First People's Hospital affiliated to Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200080

* Corresponding author: YOU Li, Email: youlisky2002@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the bone complicated index, bone density and fracture in male patients with abnormal bone mass with different diseases. **Methods** A retrospective study was conducted on 928 male patients with abnormal bone mass who were admitted to the department of endocrinology of the first people's hospital of Shanghai from January 2006 to December 2017. According to different research purposes, the patients were divided into groups with or without diabetes, with or without chronic liver disease, with or without chronic kidney disease, with or without chronic stomach disease, with or without cardiovascular disease, and with or without bone mass loss and osteoporosis according to the study purpose. Observe the difference of various indicators in each group respectively. **Results** Univariate regression analysis suggested that the patients' age, weight, L_{1-4} BMD, femoral neck BMD, total hip BMD, β -CTX, chronic gastric disease and osteoporosis were the influencing factors of fracture history, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and fracture history was positively correlated with patients' age, β -CTX, chronic gastric disease and osteoporosis. It was negatively correlated with body weight, L_{1-4} BMD, femoral neck BMD and total hip BMD. The multivariate regression analysis suggested that age, BALP, type 2 diabetes and osteoporosis were the risk factors for fractures, while the level of 25OHD was a protective factor for fractures. **Conclusion** Among the male patients with abnormal bone mass, it is necessary to focus on those older patients with higher levels of β -CTX and BALP, combined with chronic gastropathy and type 2 diabetes, and to carry out active anti-osteoporosis intervention and treatment to reduce the incidence of fractures in these patients.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81570797)

* 通信作者: 游利, Email: youlisky2002@126.com

Key words: male; abnormal bone mass; complicated disease; bone metabolism index; bone mineral density; fracture

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是以骨量减少、骨组织微结构破坏、骨脆性增加和易于骨折为特征的代谢性骨病,骨质疏松性骨折(脆性骨折)多发生于患者髌部、腰椎、桡骨远端、肱骨近端等部位,其发生后展现出高致残率和高死亡率,同时伴随而来的高额医疗费用已成为一种主要公共卫生负担^[1]。虽然我国目前 50 岁以上男性和女性骨质疏松症患病率分别为 6 % 和 32.1 %,骨量减低发生率分别为 46.9 % 和 45.9 %,但值得注意的是男性髌部骨折后死亡率至少是同龄女性的 2 倍^[2]。老年人作为骨质疏松症的高发人群,同时也好发包括 2 型糖尿病以及心脑血管病在内的其他疾病。如何在如此复杂的病情中准确快速的识别出脆性骨折风险较高的人群,并给予他们合适的预防和治疗日前已被越来越多的人所关注。本研究回顾性分析了合并不同疾病的男性骨量异常患者骨转换指标、骨密度及骨折的情况,并初步探讨了各种危险因素与脆性骨折发生之间的相关性,以期在骨质疏松症患者脆性骨折的病情检测、预防及诊断方面为临床提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

对 2006 年 1 月至 2017 年 12 月在上海市第一人民医院内分泌科骨质疏松亚专科就诊的男性骨量异常患者进行回顾性研究。

1.1.1 纳入和排除标准:骨质疏松症纳入标准:基于世界卫生组织(WTO)推荐的诊断标准及 2017 年原发性骨质疏松诊疗指南标准以腰椎、股骨颈或髌部骨密度来判断,50 岁以下男性用 Z 值判定,即 $Z \leq -2.0$,即判定为骨质疏松患者。对于大于 50 岁男性,用 T 值判定, $-2.5 < T \text{ 值} < -1.0$ 为骨量低下; $T \leq -2.5$ 个标准差为骨质疏松症;基于脆性骨折的诊断,符合以下三条之一者:髌部或椎体发生过脆性骨折;DXA 中轴骨骨密度或桡骨远端 1/3 骨密度 T 值 ≤ -2.5 ;肱骨近端、骨盆或前臂远端发生过脆性骨折+骨密度测定显示低骨量 ($-2.5 < T \text{ 值} < -1.0$);糖尿病纳入标准:根据糖尿病诊断指南,既往确诊为 1 型或 2 型糖尿病患者;慢性胃病纳入标准:患者既往内镜检查提示有慢性胃炎、消化道溃疡、胃癌、胃粘膜相关性淋巴样组织恶性淋巴瘤等疾病患者。慢性肾病入组标准:既往诊断为肾小球肾炎、隐匿性肾炎、肾盂肾炎、过敏性紫癜肾炎、红斑狼疮肾炎、痛风

肾、IGA 肾病、膜性肾病、肾病综合征、糖尿病肾病、高血压肾病或肾脏的肾小球有效滤过率低于 60 %,且病程超过 3 个月的患者。慢性肝病入组标准:患有慢性肝炎、肝硬化、肝癌等疾病的患者。心脑血管疾病入组标准:既往确诊患有冠心病或脑卒中病史的患者。排除标准:骨量正常患者,病史资料及实验室数据不全患者。

1.1.2 分组:根据研究目的不同,将既往是否合并相应慢性病的患者分别分为有或无糖尿病组、有或无慢性肝病组、有或无慢性肾病组、有或无慢性胃病组、有或无心脑血管疾病组、骨量减低组和骨质疏松组。

1.2 方法

1.2.1 病史资料的收集:记录患者初诊时的年龄、身高、体重、体质量指数 (body mass index, BMI)、血钙、血磷、25 羟维生素 D (25 hydroxy-vitamin D, 25OHD)、骨密度值(腰椎、股骨颈、全髌)、骨转换标志物、脆性骨折史以及并发其他疾病等资料。

1.2.2 血钙、血磷、25OHD 和骨转换标志物检测:上午 8:00~10:00 采集入选者空腹静脉血,将血清低温离心分离后置于 -80°C 低温保存。采用电化学发光法(罗氏 E170,德国)定量检测。检测指标主要包括血钙 (calcium, Ca)、血磷 (phosphorus, P)、血清骨钙素 (bone gamma-carboxyglutamic-acid-containing proteins, BGP)、I 型胶原交联羧基末端肽 (cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen, CTX)、甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 和 25OHD 水平。批内变异系数 (coefficient of variation, CV) 和批间 CV 均 $< 10\%$ 。

1.2.3 尿钙/尿肌酐的测定:受检者清晨空腹排出夜间尿后不喝水,留取清晨第二次尿的中段尿,且前一天不得服用钙。尿钙的检测采用偶氮胂-III 法,尿肌酐的测定采用肌氨酸氧化酶法,样本均在全自动生化分析仪(美国亚培, Abbottaeroset)上测定。测定尿钙和尿肌酐方法的室内变异系数 (coefficient of variation, CV) 分别为 2.15 % 和 2.56 %。

1.2.4 骨密度测定:采用双能 X 线骨密度吸收仪 (GE-Lunar, Prodigy, 美国)测定正位脊柱腰 1~4 (T_{1-4})和左侧全髌关节(T全部)骨密度。测量前均行体模测试, L_{1-4} CV 值为 1.5 %,股骨颈 CV 值为 1.7 %。在骨密度测量中进行严格的质量控制以排

除测量误差对诊断结果的干扰,并每年进行一次质控试验。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件包,所有临床变量均用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间数据比较用两独立样本 t 检验,采用 Logistic 回归进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 合并不同疾病的男性骨量异常患者临床基本资料比较

共有 928 例骨量异常的男性患者符合纳入标

准,如表 1 所示,合并 T2DM 患者的 BMI 高于不合并 T2DM 的患者 ($P < 0.05$),其他资料如年龄、身高、体重、钙、磷水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。有或无合并慢性肝病、慢性肾病、心脑血管疾病的患者均只有年龄的差异 ($P < 0.05$),其他指标的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而有或无合并慢性胃病的患者各项指标相比无差异 ($P > 0.05$)。骨质疏松的患者身高略高于骨量减低的患者 ($P < 0.05$),其他资料无差异 ($P > 0.05$)。从下表还可以看出,合并慢性胃病、心脑血管疾病和骨质疏松症的患者骨折发生率更高,但是这种差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 合并不同疾病的男性骨量异常患者临床基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of basic clinical data of male patients with abnormal bone mass with different diseases ($\bar{x} \pm s$)

合并疾病		例数/ <i>n</i>	年龄/岁	身高/cm	体重/kg	BMI/ (kg/m ²)	Ca/ (mmol/L)	P/ (mmol/L)	骨折 发生率/ %
T2DM	有	87	68.46±10.43	167.89±6.47	64.92±9.97	23.10±3.17	2.29±0.12	1.15±0.21	0.18
	无	841	67.13±13.56	168.46±6.47	63.00±10.59	22.21±3.47	2.28±0.15	1.10±0.24	0.26
<i>P</i> 值			0.375	0.439	0.106	0.023	0.576	0.082	
慢性肝病	有	36	61.19±12.51	168.85±7.93	63.47±13.36	22.16±4.14	2.27±0.12	1.05±0.26	0.19
	无	892	67.50±13.27	168.38±6.41	63.16±10.42	22.30±3.42	2.28±0.15	1.11±0.23	0.26
<i>P</i> 值			0.005	0.674	0.867	0.808	0.610	0.130	
慢性肾病	有	60	63.97±16.64	167.22±8.52	62.13±12.59	22.17±4.39	2.30±0.19	1.17±0.32	0.25
	无	868	67.48±13.01	168.48±6.30	63.25±10.39	22.30±3.38	2.28±0.15	1.11±0.23	0.25
<i>P</i> 值			0.048	0.145	0.425	0.766	0.285	0.053	
慢性胃病	有	53	68.82±12.06	167.92±7.59	60.61±12.11	21.45±3.73	2.29±0.14	1.14±0.19	0.43
	无	875	67.16±13.37	168.43±6.40	63.33±10.42	22.35±3.43	2.28±0.15	1.11±0.24	0.24
<i>P</i> 值			0.376	0.573	0.067	0.066	0.496	0.420	
心脑血管疾病	有	68	73.69±66.74	168.49±6.02	63.94±11.20	22.47±3.40	2.25±0.12	1.13±0.18	0.31
	无	860	66.74±13.47	168.40±6.51	63.12±10.49	22.28±3.45	2.28±0.15	1.11±0.24	0.25
<i>P</i> 值			0.000	0.912	0.536	0.656	0.145	0.518	
骨量异常	骨量减低	374	67.17±13.95	168.92±6.02	63.17±9.21	22.14±3.05	2.27±0.13	1.11±0.29	0.21
	骨质疏松	554	67.31±12.85	168.05±6.74	63.18±11.36	22.40±3.69	2.29±0.16	1.11±0.20	0.29
<i>P</i> 值			0.874	0.042	0.986	0.256	0.219	0.896	

2.2 合并不同疾病的男性骨量异常患者骨转换指标与骨密度的比较

合并 T2DM 的患者与对照组相比, BALP 显著降低 ($P < 0.05$), 但 L_{1-4} 、股骨颈及全髋的骨密度却明显增高 (P 均 < 0.05); 有无合并慢性肝病的患者各项骨转换指标和骨密度之间的差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 合并慢性肾病的患者与对照组相比, β -CTX、BGP、PTH 均明显升高且差异有统计学意义 (P 均 < 0.05); 合并慢性胃病的患者与对照组相比, 全髋 BMD 明显降低且有统计学差异 ($P < 0.05$); 合并心脑血管疾病的患者与对照组相比, 尿钙/尿肌酐显著降低 ($P < 0.05$), 而其余指标无差异 (P 均 $>$

0.05); 与骨量减低的患者相比, 骨质疏松组的 β -CTX、25OHD、BALP 显著降低 (P 均 < 0.05), 而 BGP、PTH 却明显增高 (P 均 < 0.05), 其余指标的差异无统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 骨折史与单因素骨相关指标 Logistic 回归分析

单因素回归分析提示患者年龄、体重、 L_{1-4} BMD、股骨颈 BMD、全髋 BMD、 β -CTX、慢性胃病、骨质疏松是骨折史的影响因素, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且提示骨折史与患者年龄、 β -CTX、慢性胃病、骨质疏松 B 值为正值, 呈正相关, 与体重、 L_{1-4} BMD、股骨颈 BMD、全髋 BMD 呈负相关, 与其余指标无统计学意义。见表 3。

表 2 合并不同疾病的男性骨量异常患者的骨转换指标与骨密度的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of bone conversion indexes and bone mineral density in male patients with abnormal bone mass of different diseases($\bar{x} \pm s$)

合并疾病		β -CTX/ (pg/mL)	BGP/ (ng/mL)	PTH/(pg/mL)	25OHD/ (nmol/L)	BALP/ (U/L)	尿钙/尿肌酐	L ₁₋₄ BMD/ (g/m ²)	股骨颈 BMD/ (g/m ²)
T2DM	无	338.42±329.77	18.11±15.11	122.75±177.11	51.29±23.60	74.26±44.48	0.37±0.39	0.94±0.16	0.74±0.12
	有	329.75±328.14	18.29±20.26	159.45±188.41	46.65±20.93	56.14±39.74	0.44±0.40	1.05±0.21	0.77±0.16
P 值		0.05	0.923	0.078	0.1	0.004	0.293	0.000	0.039
慢性肝病	无	325.35±325.04	17.93±15.71	126.08±178.89	50.98±23.64	72.84±44.78	0.38±0.39	0.95±0.17	0.74±0.13
	有	435.19±415.22	22.63±13.05	134.98±172.62	45.97±15.81	64.61±31.00	0.35±0.23	0.94±0.23	0.76±0.17
P 值		0.051	0.091	0.770	0.230	0.394	0.700	0.607	0.456
慢性肾病	无	323.03±310.20	17.30±10.48	122.51±168.58	50.75±21.91	72.23±44.98	0.38±0.39	0.95±0.17	0.75±0.12
	有	426.15±519.88	29.56±44.67	179.73±276.20	50.41±35.97	76.57±34.53	0.31±0.25	0.96±0.18	0.73±0.12
P 值		0.024	0.000	0.021	0.921	0.556	0.282	0.667	0.331
慢性胃病	无	329.33±334.84	18.12±15.96	127.27±180.21	50.63±23.20	72.51±45.25	0.37±0.30	0.95±0.16	0.74±0.12
	有	348.33±241.14	18.04±8.15	113.05±147.90	52.24±25.74	72.71±26.23	0.49±1.07	0.91±0.19	0.71±0.12
P 值		0.711	0.673	0.604	0.705	0.980	0.081	0.187	0.055
心脑血管疾病	无	327.67±322.56	18.27±16.14	127.96±181.68	50.44±23.47	72.47±44.19	0.38±0.39	0.95±0.16	0.74±0.12
	有	359.51±404.70	16.37±7.24	109.55±137.31	53.44±21.73	73.45±47.62	0.29±0.20	0.95±0.20	0.73±0.12
P 值		0.451	0.347	0.426	0.347	0.906	0.009	0.718	0.436
骨量减低		406.00±292.90	16.73±8.92	43.32±27.58	52.98±22.61	93.57±32.58	0.37±0.45	0.96±0.08	0.74±0.09
骨质疏松		278.25±344.38	19.08±18.88	181.81±211.96	49.18±23.68	62.24±45.70	0.37±0.27	0.94±0.21	0.74±0.15
P 值		0.00	0.035	0.000	0.044	0.000	0.913	0.060	0.478

表 3 骨折史与单因素骨相关指标 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of fracture history and univariate bone-related indicators

统计值	年龄	体重	身高	BMI	L ₁₋₄ BMD	股骨颈 BMD	全髋 BMD	Ca	P	BALP	BGP
B 值	0.152	-0.082	-0.061	-0.062	-0.144	-0.209	-0.234	-0.005	0.013	0.078	0.062
P 值	0	0.012	0.063	0.063	0	0	0	0.878	0.698	0.061	0.079

续表

统计值	PTH	β -CTX	25OHD3	尿钙/尿肌酐	糖尿病	慢性肝病	慢性肾病	慢性胃病	心脑血管病	骨质疏松
B 值	-0.023	0.1	-0.071	0.002	-0.052	-0.028	-0.003	0.102	0.035	0.086
P 值	0.52	0.005	0.076	0.963	0.113	0.401	0.937	0.002	0.284	0.009

2.4 骨折史的二分类 Logistic 回归分析

将上述相关分析中 $P < 0.1$ 的指标纳入回归分析,而临床经验认为合并糖尿病的患者骨折风险高,因此也将糖尿病纳入回归分析,见表 4,可得出年龄 ($OR = 1.027, P = 0.029$)、BALP ($OR = 1.011, P = 0.022$)、T2DM ($OR = 2.26, P = 0.03$)、骨质疏松 ($OR = 1.014, P = 0.014$) 均是骨折的危险因素,而 25OHD 水平 ($OR = 0.315, P = 0.008$) 是保护因素。

表 4 骨折史的 Logistic 二元回归分析

Table 4 Logistic binary regression analysis of fracture history

因素	P 值	OR	95 % CI	
			下限	上限
年龄	0.029	1.027	1.003	1.052
BALP	0.022	1.011	1.002	1.021
25OHD	0.008	0.315	0.969	0.995
T2DM	0.03	2.26	0.111	0.896
骨质疏松	0.014	1.014	1.179	4.295

3 讨论

在男性中,由于骨密度减低而导致骨折发生的危险因素有很多,例如年龄、体重减轻、缺乏运动、合并慢性肝病、慢性肾病、慢性胃炎、糖尿病、甲状腺功能障碍、COPD、类风湿关节炎,或者长期使用皮质类固醇、5-羟色胺再摄取抑制剂以及雌激素缺乏等,骨密度减低或骨吸收增加也会增加心血管疾病的风险,同时还会增加骨折的风险^[3-10]。因此对于男性患者,需要全面评估他们合并的基础疾病的情况,进行个体化分析与治疗。

许多研究^[11-14]已经证实了在老年男性中,高水平骨转换可能是骨丢失和骨质疏松症的主要决定因素,与本研究的结果一致。本研究还发现年龄是骨折发生的危险因素,可能的机制^[10,15]有:增龄可抑

制成骨细胞增殖,诱导成骨细胞凋亡,也可以抑制破骨细胞分化和骨吸收,使得骨转换水平迅速下降,还可增加骨硬化蛋白的表达,最终导致骨质量受损和脆性增加。

许多研究^[15-17]表明 T2DM 的患者骨代谢降低,骨密度正常或较高,但骨折风险增加,本研究的结果也支持这一观点。另外,Hitomi 等^[18]的研究发现 T2DM 患者的全因死亡率增加与骨密度降低和严重椎体骨折有关。其机制可能是^[10, 15-17]:慢性高血糖可抑制间充质干细胞的成骨分化,且加速非酶糖基化的过程;其次,慢性炎症、胰岛素抵抗、氧化应激、晚期糖基化终产物导致骨微结构的恶化;并且 OC、瘦素和胰岛素也可干扰骨代谢。

此外,有许多研究^[19-21]发现慢性胃炎与骨质疏松和骨折发生有关,本研究的相关性分析也证实了这一点。首先,胃粘膜萎缩可导致胃酸分泌减少,进而抑制钙的吸收;其次,幽门螺旋杆菌可增加促炎性因子、TNF、IL-1、IL-6 的释放,这些因子均可激活破骨细胞分化,最终增加骨吸收,降低骨量。同样,长期使用质子泵抑制剂也与骨密度下降和骨折发生有关。

另有证据^[18, 22]表明,骨质疏松症、心脑血管疾病和死亡率之间存在着关系。高胆固醇水平可破坏骨的微结构、降低骨强度,增加男性高转化性骨质疏松症的风险。同时,成骨样细胞以及包括骨钙素(OC)在内的几种骨细胞产生的蛋白也存在于动脉粥样硬化病变的血管中。虽然本研究未发现心脑血管疾病与骨质疏松性骨折的显著关系,可能是由于样本量少的缘故,未来可以加大样本进一步研究。

慢性肾脏疾病(CKD)的骨代谢异常通常与 PTH 分泌不足或分泌过多有关。研究^[23-24]表明,CKD 患者的 BALP 和 PTH 显著升高,骨折风险增加,与本研究结果一致。此外,PTH 分泌不足,尤其是在终末期肾病患者中,低水平的骨转换对骨骼同样有不利影响^[10]。另有研究^[25-26]发现,非酒精性脂肪肝或慢性肝炎患者的骨密度减低,容易发生骨质疏松,可能与胰岛素抵抗和慢性炎症有关,但确切的病理生理机制还不清楚。

另外,骨质疏松症是老年慢性阻塞性肺疾病患者常见的肺外效应之一。许多研究^[9, 27]发现 COPD 患者的骨密度明显低于正常人群,更容易发生骨质疏松和椎体骨折,从而使患者胸腔容积减少,进一步危及肺功能。这可能与持续缺氧、全身慢性炎症、25OHD 水平、高血糖、运动能力下降、频繁使用糖皮

质激素等因素有关。由于本次明确诊断为 COPD 的患者较少,并未纳入研究,今后可进一步关注此类患者,将其纳入研究中。

综上,在男性骨量异常患者中,对于年龄较大、 β -CTX 和 BALP 水平较高、合并慢性胃病以及 2 型糖尿病的患者,应积极进行抗骨质疏松干预及治疗,以减少此类患者骨折的发生率。

【参 考 文 献】

- [1] Chin KY, Gengatharan D, Mohd Nasru FS, et al. The effects of annatto tocotrienol on bone biomechanical strength and bone calcium content in an animal model of osteoporosis due to testosterone deficiency[J]. *Nutrients*, 2016, 8(12): 808-820.
- [2] Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, et al. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men[J]. *Journal of Bone & Mineral Research*, 2013, 28(11): 2317-2324.
- [3] Lumachi F, Orlando R, Fallo F, et al. Relationship between bone formation markers bone alkaline phosphatase, osteocalcin and amino-terminal propeptide of type I collagen and bone mineral density in elderly men. Preliminary results[J]. *In Vivo (Athens, Greece)*, 2012, 26(6): 1041-1044.
- [4] Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis [J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(18): 1714-1723.
- [5] Finkelstein JS, Lee H, Leder BZ, et al. Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2016, 126(3): 1114-1125.
- [6] Williams LJ, Berk M, Hodge JM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and markers of bone turnover in men [J]. *Calcified Tissue International*, 2018, 103(2): 125-130.
- [7] Bernardes M, Vieira T, Lucas R, et al. Serum serotonin levels and bone in rheumatoid arthritis patients [J]. *Rheumatology International*, 2017, 37(11): 1891-1898.
- [8] Siru R, Alfonso H, Chubb SAP, et al. Subclinical thyroid dysfunction and circulating thyroid hormones are not associated with bone turnover markers or incident hip fracture in older men [J]. *Clinical Endocrinology*, 2018, 89(1): 93-99.
- [9] Shou Z, Jin X, Bian P, et al. Reference intervals of beta-C-terminal telopeptide of type I collagen, procollagen type I N-terminal propeptide and osteocalcin for very elderly Chinese men [J]. *Geriatrics & Gerontology International*, 2017, 17(5): 773-778.
- [10] Cavalier E, Bergmann P, Bruyere O, et al. The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the Belgian Bone Club [J]. *Osteoporosis International*, 2016, 27(7): 2181-2195.
- [11] Szulc P. Biochemical bone turnover markers and osteoporosis in older men: where are we? [J]. *Journal of Osteoporosis*, 2011,

- 2011;704015.
- [12] Boonen S, Pye SR, O'Neill TW, et al. Influence of bone remodelling rate on quantitative ultrasound parameters at the calcaneus and DXA BMDa of the hip and spine in middle-aged and elderly European men: the European male ageing study (EMAS) [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2011, 165 (6):977-986.
- [13] Nguyen LT, Nguyen UDT, Nguyen TDT, et al. Contribution of bone turnover markers to the variation in bone mineral density: a study in Vietnamese men and women [J]. *Osteoporosis International*, 2018, 29(12):2739-2744.
- [14] Chubb SA, Byrnes E, Manning L, et al. Reference intervals for bone turnover markers and their association with incident hip fractures in older men: the health in men study [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100(1):90-99.
- [15] Lamb LS, Alfonso H, Norman PE, et al. Advanced glycation end products and esRAGE are associated with bone turnover and incidence of hip fracture in older men [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2018, 103(11):4224-4231.
- [16] Frost M, Balkau B, Hatunic M, et al. The relationship between bone turnover and insulin sensitivity and secretion: Cross-sectional and prospective data from the RISC cohort study [J]. *Bone*, 2018, 108:98-105.
- [17] Iki M, Fujita Y, Kouda K, et al. Hyperglycemia is associated with increased bone mineral density and decreased trabecular bone score in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study [J]. *Bone*, 2017, 105:18-25.
- [18] Miyake H, Kanazawa I, Sugimoto T. Association of bone mineral density, bone turnover markers, and vertebral fractures with all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus [J]. *Calcified Tissue International*, 2018, 102(1):1-13.
- [19] Papamichael K, Papaioannou G, Cheifetz MA, et al. Bone of contention: helicobacter pylori and osteoporosis-is there an association? [J]. *Digestive Diseases & Sciences*, 2019, 64(10):2736-2739.
- [20] Aasarod KM, Mosti MP, Stunes AK, et al. Impaired skeletal health in patients with chronic atrophic gastritis [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2016, 51 (7):774-781.
- [21] Kim HW, Kim YH, Han K, et al. Atrophic gastritis: a related factor for osteoporosis in elderly women [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7):e101852.
- [22] Lerchbaum E, Schwetz V, Pilz S, et al. Association of bone turnover markers with mortality in men referred to coronary angiography [J]. *Osteoporosis International*, 2013, 24 (4):1321-1332.
- [23] Davina JJ, Priyadarssini M, Rajappa M, et al. Assessment of bone turnover markers to predict mineral and bone disorder in men with pre-dialysis non-diabetic chronic kidney disease [J]. *Clinica Chimica Acta, International Journal of Clinical Chemistry*, 2017, 469:195-200.
- [24] Pietrzyk B, Wyskida K, Ficek J, et al. Relationship between plasma levels of sclerostin, calcium-phosphate disturbances, established markers of bone turnover, and inflammation in haemodialysis patients [J]. *International Urology and Nephrology*, 2019, 51(3):519-526.
- [25] Yang HJ, Shim SG, Ma BO, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with bone mineral density and serum osteocalcin levels in Korean men [J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2016, 28(3):338-344.
- [26] Lai JC, Shoback DM, Zipperstein J, et al. Bone mineral density, bone turnover, and systemic inflammation in non-cirrhotics with chronic hepatitis C [J]. *Digestive Diseases & Sciences*, 2015, 60 (6):1813-1819.
- [27] Xiaomei W, Hang X, Lingling L, et al. Bone metabolism status and associated risk factors in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(1):129-134.

(收稿日期: 2020-03-30;修回日期: 2020-06-18)