

· 论 著 ·

FRAX 评估工具在中国汉族和少数民族中的应用结果研究

孙兢¹ 杨明霞¹ 张智海^{2*}

1.中国人民大学医院,北京 100872

2.中国中医科学院广安门医院,北京 100053

中图分类号: R683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 08-1147-07

摘要: 目的 评价 FRAX 评估工具在中国汉族和少数民族中的应用。方法 通过 CNKI、CBM、VIP、WanFang、PubMed、Embase、Cochrane 图书馆进行系统检索,开展质量评估并借助软件 Stata16.0、Metadisc1.4 和 MedCalc 实施 Meta 分析,分析各研究之间统计学异质性。采用随机效应模型分析,并使用漏斗图以评估检测数据发表偏倚。结果 纳入文献量共计 11 篇,涉及研究 27 个,总样本量 27 554 例。①8 篇文献报道了汉族 MOF,最终合并敏感度 0.75(95% CI:0.53~0.89);合并特异度为 0.76(95% CI:0.56~0.88);SROC AUC 为 0.82(95% CI:0.78~0.85)。3 篇文献报道了汉族 HF(10 年髋部骨折概率%),汇总敏感度为 0.80(95% CI:0.56~0.93)和汇总特异度为 0.72(95% CI:0.53~0.86);SROC AUC 为 0.83(95% CI:0.80~0.86)。②行汉族 MOF 亚组分析,结果提示性别、研究方法是引起异质性的潜在因素。③5 篇文献报道了少数民族(藏族、蒙古族、高山族、壮族、维吾尔族)MOF,合并敏感度 0.66(95% CI:0.43~0.84);合并特异度为 0.76(95% CI:0.36~0.95);SROC AUC 为 0.75(95% CI:0.71~0.78)。行 MOF 亚组分析,结果提示性别是引起异质性的潜在因素。④各指标 Deeks 检验均不存在偏倚。⑤文献分析结果支持将中国人群 MOF 的干预阈值设定为 6%。结论 民族差异和性别会影响对骨折风险的预测;建议将中国人群 MOF 的干预阈值设定为 6%。

关键词: FRAX 评估工具;骨质疏松症;骨密度;汉族;少数民族;系统评价

Research on the application results of FRAX evaluation tool in China's Han and Ethnic minorities

SUN Jing¹, YANG Mingxia¹, ZHANG Zhihai^{2*}

1.Renmin University Hospital of China, Beijing 100872

2.Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053

* Corresponding author: ZHANG Zhihai, Email: zzh@sina.com

Abstract: Objective To systematically review of the application of the FRAX assessment tool in China's Han and ethnic minorities, clarifying that ethnic differences may affect fracture risk prediction, and propose the intervention threshold for the MOF (10-year probability of fracture in major parts) for Chinese population. **Methods** Systematic retrieval was conducted through CNKI, CBM, VIP, WanFang, PubMed, Embase, Cochrane libraries, quality evaluation was carried out, and Meta analysis was carried out with the help of software Stata16.0, Metadisc1.4 and MedCalc to analyze the statistical heterogeneity between the studies. Random effects model analysis was used, and a funnel chart was used to assess the publication bias of the test data. **Results** Total 11 articles were included, including 27 studies, with a total sample size of 27 554 cases.①8 articles reported on the Han MOF with combined sensitivity of 0.75(95% CI:0.53-0.89); combined specificity of 0.76(95% CI:0.56-0.88); SROC AUC of 0.82(95% CI:0.78-0.85). Three literatures reported on HF(probability of hip fracture in 10 years%), with aggregated sensitivity of 0.80(95% CI:0.56-0.93) and aggregated specificity of 0.72(95% CI:0.53-0.86); SROC AUC is 0.75(95% CI:0.71-0.78).②A MOF subgroup analysis was conducted, the result suggested that ethnicity, gender, and research method were the potential factors that cause heterogeneity.③5 articles reported on the MOF of ethnic minorities (Tibetan, Mongolian, Gaoshan, Zhuang, Uygur), the combined sensitivity is 0.66(95% CI:0.43-0.84); the combined specificity is 0.76(95% CI:0.36-0.95); SROC AUC is

* 通信作者: 张智海, Email: zzh@sina.com

0.75(95% CI:0.71-0.78)。A MOF subgroup analysis is performed, and the result suggest that gender was a potential factor causing heterogeneity.④There was no bias in the Deeks test for all indicators.⑤The literature analysis result supported the setting of the intervention threshold of MOF for the Chinese population at 6%. **Conclusion** National differences and gender that affect fracture risk prediction; the intervention threshold of MOF for the Chinese population is set to 6%.

Key words: FRAX; osteoporosis; bone mineral density; Han nationality; ethnic minorities; systematic review

骨质疏松症是以骨量减少为特征的全身性骨代谢疾病,其表现为骨微结构受损,使得骨脆性提升以及骨折几率增大。该病可导致严重的身体残疾,并与死亡率增加相关^[1-4]。世界卫生组织(WHO)于2008年推出FRAX(骨折风险评估工具),包括通过综合多种临床风险因素预测个人10年内发生严重骨质疏松性骨折和髌部骨折的概率;性别、年龄、体质质量指数、父母髌部骨折史、吸烟、饮酒、类风湿性关节炎、糖皮质激素的使用、是否发生过脆性骨折、是否进行过股骨颈骨密度测量。FRAX模型适用于66个国家,覆盖全球80%以上具有此类风险的人口,并已纳入全球100多个指南^[5]。

本研究旨在收集整理FRAX评估工具在中国汉族和少数民族中的应用,评价其识别汉族和少数民族骨质疏松性骨折风险是否存在差异。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 纳入标准:①横断面研究和回顾性、前瞻性研究文献,仅限中文及英文;②有明确的骨质疏松性骨折诊断标准,样本量 ≥ 60 例;③研究对象为国内(包括大陆、港澳台地区)的汉族和少数民族(藏族、蒙古族、高山族、壮族、维吾尔族),年龄 ≥ 40 岁的人群;④可直接(或间接)得到FRAX评测MOF和HF的真阳性值(TP)、假阴性值(FN)、假阳性值(FP)以及真阴性值(TN)。

1.1.2 排除标准:已经接受正规的抗骨质疏松症治疗患者;同纳入标准不相符、重复文献、无法获得全文文献、动物实验、疗效评价不明确、统计学方法错误。

1.2 方法

1.2.1 文献检索:英文数据库含PubMed、Embase、Cochrane Library,检索手段:进行FRAX、osteoporosis等检索词的组合检索;中文数据库含CNKI、VIP、CBM与万方,检索手段:FRAX、骨质疏松症、骨密度、汉族、少数民族等为检索词,取检索条目最多者为最终结果。检索时间范围皆是建库时间至2020

年10月。

1.2.2 资料提取与质量评估

1.2.2.1 提取文献数据环节:由2名研究人员用统一的表格分别提取数据,存在争议的数据由研究小组讨论后判定。具体筛选及提取方法:通过文献标题和摘要初筛,然后下载并全文阅读进行复筛。借助Excel软件进行文献资料的提取,主要涉及下述提取内容:①纳入文献的主要特征,含作者、国家、发表时间、金标准、设计类型、诊断途径、样本量等;②偏倚风险评估的核心要素;③重点探究的结果测量信息,如TP、FP、FN、TN等。主要包括样本量、诊断标准、干预措施、疗效指标、不良反应等。

1.2.2.2 文献质量评估由2名评价员独立采用QUAOAS质量评价工具评价纳入研究的偏倚风险。最终纳入文献围绕偏倚风险做出“低”“高”“不确定”的判定。

1.3 统计学处理

数据处理所用工具为Stata16.0。计数、连续变量数据的描述形式依次是“比值比”(OR)、“组间均数的差值”(MD),双方皆选择95%可信区间(即“95% CI”)表示。从统计学角度,对各研究间差异性展开探究,用Spearman相关系数判断是否存在阈值效应,如异质性明显($P > 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型;无明显异质性($P \leq 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$),需用随机效应模型。对汉族和少数民族的MOF和HF测定数据发表偏倚进行评估,并使用漏斗图以评估检测数据发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选

经检索得到175篇文献,NoteExpress去重处理后,剩余86篇,再进行人工筛选,剔除掉同纳入条件相悖的文献,最后确定11篇纳入文献^[6-16],文献的质量评价和偏倚评估见图1。

2.2 研究纳入的基本资料

研究纳入的基本资料见表1。

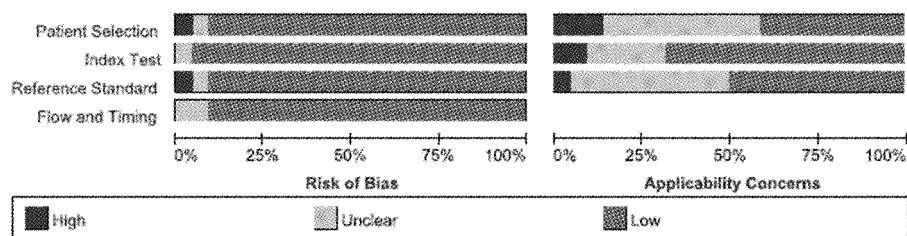


图 1 文献的质量评价和偏倚评估

Fig.1 Quality evaluation and bias evaluation of literature

表 1 纳入研究的基本资料($\bar{x} \pm s$)Table 1 Basic information of the included studies($\bar{x} \pm s$)

作者	年份	年龄段	地区	民族	研究方法	性别	效应量	Tp	Fp	Fn	Tn	Se	Sp	Total	FRAX
陈肖 ^[6]	2017	≥60	广东	汉	回顾性	总和	①	41	8	4	43	0.921 6	0.844 4	96	5.26±2.78
左薇 ^[7]	2015	>40	北京	汉	回顾性	总和	①	309	196	34	958	0.9	0.83	1 497	3.28±1.938
							①	326	692	17	462	0.95	0.4	1 497	3.03
							②	104	61	16	37	0.864	0.374	218	1.51±1.00
刘丹丹 ^[8]	2014	>50	安徽	汉	回顾性	男	③	104	24	16	74	0.864	0.759	218	0.53±0.53
						女	②	61	25	19	72	0.767	0.747	177	3.19±1.74
							③	69	21	11	76	0.86	0.78	177	1.11±1.09
李燕云 ^[9]	2016	>60	江苏	汉	回顾性	总和	①	10	24	47	451	0.175 4	0.949 3	532	2.54±2.0
							②	3	10	54	465	0.052 6	0.979 7	532	2.04±1.3
黄伦浪 ^[10]	2019	>50	西藏	汉	回顾性	总和	②	3	0	5	116	0.375	1	124	4.68±5.00
							③	9	8	15	92	0.375	0.92	124	1.46±2.50
							②	3	0	15	110	0.161 7	1	128	4.41±5.44
洪维 ^[11]	2020	>60	上海	汉	横断面	男	①	165	780	73	902	0.692	0.536	1 920	3.4
						女	①	152	312	14	411	0.917	0.568	889	8.3
吴立兵 ^[12]	2016	>60	湖北	汉	回顾性	总和	①	43	26	2	19	0.956	0.413	90	5.78±2.34
Su FM ^[13]	2015	>60	中国台湾	高山	横断面	女	②	3 936	3 810	1 091	3 338	0.783	0.467	12 175	4.32
							②	16	129	5	166	0.767	0.563	316	6.5±5.2
							③	4	176	2	133	0.623	0.431	316	2.7±3.8
冬梅 ^[14]	2017	>60	内蒙古	汉	回顾性	男	②	2	34	2	26	0.562	0.431	63	3.4±2.8
							③	1	27	0	35	0.673	0.562	63	1.4±1.6
							②	2	18	2	16	0.541	0.479	38	5.7±4.3
张新菊 ^[15]	2019	>50	新疆	维	回顾性	总和	②	3	19	1	14	0.673	0.431	38	2.0±2.7
							③	1	9	1	8	0.54	0.471	18	3.4±1.8
							③	2	8	1	6	0.601	0.423	18	1.3±1.4
蔡舒婷 ^[16]	2017	>50	广西	壮	横断面	女	①	86	16	46	18	0.65	0.54	166	6.53±4.11

注:①:有 BMD 的 MOF[10 年主要部位骨折概率(%)] ;②:无 BMD 的 MOF ;③:HF[10 年髋部骨折概率(%)]。

2.3 Meta 分析结局指标

2.3.1 汉族 MOF[10 年主要部位骨折概率(%)] 的结果

2.3.1.1 汉族 MOF 森林图分析: 异质性检验 Spearman 相关系数结果显示: s 值等于 0.093, P 值等于 0.437, 可见灵敏度对数与 $(1 - \text{特异度})$ 对数皆显示为低度相关, 无阈值效应。经异质性检验发现, 在灵敏度方面, P 值、 I^2 值依次是 0.00、98.81%, 在

特异度方面, P 值、 I^2 值依次是 0.00、99.39%。从图 2 可以清晰看到, 敏感性及其特异性均存在较强的异质性, 改用随机效应模型分析, 合并敏感度为 0.71(95% CI : 0.52 ~ 0.85); 合并特异度为 0.76(95% CI : 0.57 ~ 0.88)。

2.3.1.2 亚组分析: 在性别、研究方法和有无 BMD 亚组分析中, 性别男 $I^2 = 0$, 提示性别是异质性的部分来源。见表 2。

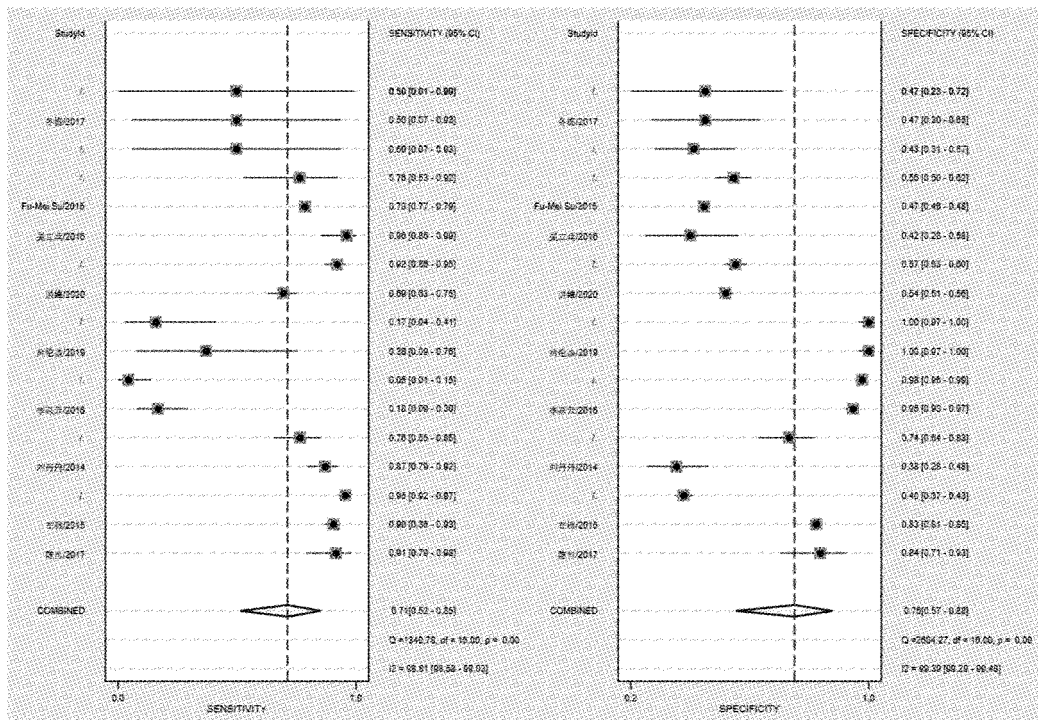


图 2 MOF 的 Meta-分析森林图

Fig.2 Forest plot of Meta-analysis in MOF

表 2 亚组分析

Table 2 Subgroup analysis

亚组分组 依据	研究数/例	MOF		
		I^2 /%	P 值	RR (95% CI)
性别	13	91.8	<0.05	5.06 (2.95, 8.68)
总和	7	84.4	<0.05	7.81 (4.11, 14.84)
男	3	0	>0.05	2.23 (1.78, 2.76)
女	3	90.2	<0.05	3.44 (1.72, 6.86)
研究方法	13	91.8	<0.05	5.83 (5.07, 6.69)
回顾性	11	90	<0.05	7.54 (6.31, 9.01)
横断面	2	96	<0.05	3.62 (2.88, 4.55)
有无 BMD	13	91.8	<0.05	5.06 (2.95, 8.68)
无	6	95.2	<0.05	6.55 (2.61, 16.43)
有	7	84.5	<0.05	4.06 (2.12, 7.79)

2.3.1.3 敏感性分析:由图 3 可知,分析结果稳定性好。

2.3.1.4 SROC 曲线绘制:MOF 的 AUC 值为 0.82 (0.78~0.85)。见图 4。

2.3.1.5 偏倚检验:由结果可知 $P > 0.05$, 所以 MOF 指标研究不存在发表偏倚,见图 5。

2.3.1.6 漏斗图:漏斗图见图 6。

2.3.2 汉族 HF[10 年髌部骨折概率(%)]结果:共有 3 篇文献^[8,10,14]对 HF 进行了分析。

2.3.2.1 查看敏感度、特异性和异质性:异质性 $I^2 = 0$, $P = 0.551$ 。合并敏感度: $I^2 = 84.36$, 95% CI: 74.64~94.07; $P = 0.00$ 。合并特异性: P 值、 I^2 值依

次是 0.00、95.82, 95% CI: 94.05~97.59。进而能够明确,无论是特异性,还是敏感度,皆有较强异质性表现,改行随机效应合并效应量。最终得出,对于骨质疏松症诊断的敏感度为 0.80, 95% CI: 0.56~0.93; 特异性为 0.72, 95% CI: 0.53~0.86。

2.3.2.2 敏感性分析:分析结果稳定性好。

2.3.2.3 SROC 曲线绘制:AUC = 0.83, 95% CI: 0.80~0.86。最终得到诊断的准确率高为 83%, $P < 0.05$, 由此可以知道准确率接近骨质疏松症诊断标准。

2.3.2.4 偏倚:由结果可知 $P > 0.05$, 所以 HF 指标研究不存在发表偏倚。

2.3.3 少数民族 MOF 的结果:共有 5 篇文献^[10,13-16]对 MOF 进行了分析。

2.3.3.1 查看敏感度、特异性和异质性:异质性 $I^2 = 98.8\%$, $P = 0.00$ 。合并敏感度: $I^2 = 96.0$, 95% CI: 94.04~97.97; $P = 0.00$ 。合并特异性: P 值、 I^2 值依次是 0.00、99.56, 95% CI: 99.46~99.67。有较强异质性表现,改行随机效应合并效应量。最终得出,合并敏感度为 0.66, 95% CI: 0.43~0.84; 特异性为 0.76, 95% CI: 0.36~0.95。

2.3.3.2 敏感性分析:分析结果稳定性好。

2.3.3.3 SROC 曲线绘制:AUC = 0.75, 95% CI: 0.71~0.78。最终得到诊断的准确率为 75%。

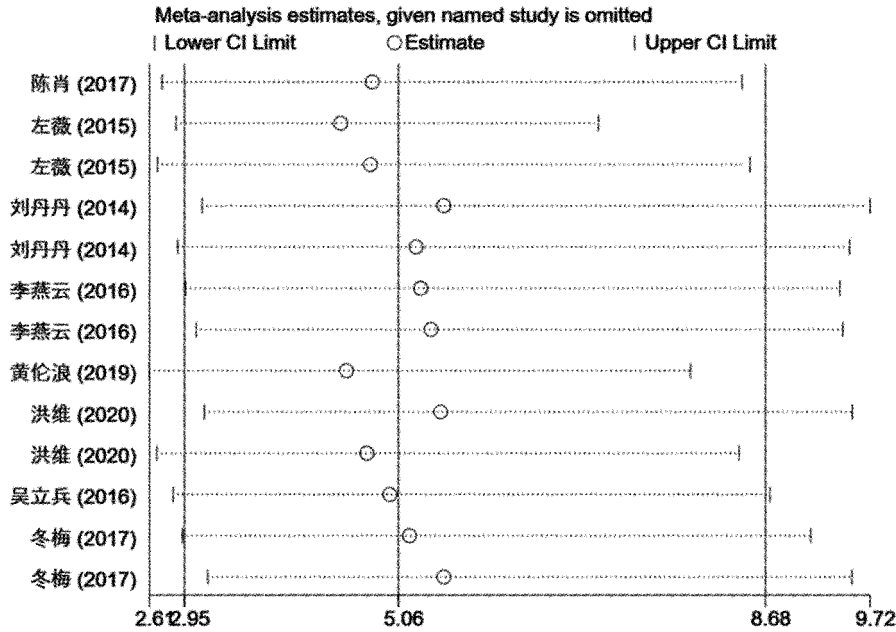


图 3 MOF 敏感性分析

Fig.3 Sensitivity analysis

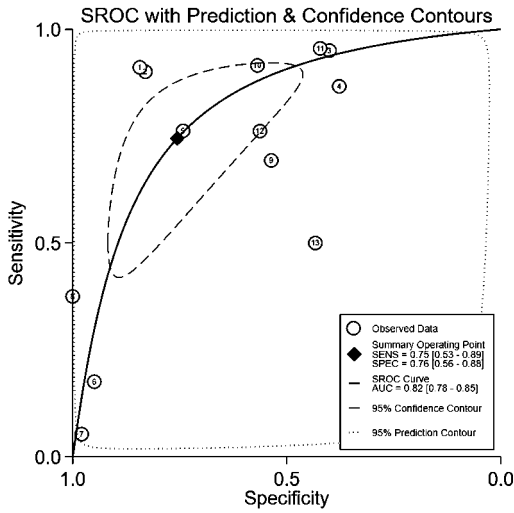


图 4 SROC 曲线绘制

Fig.4 SROC curve drawing

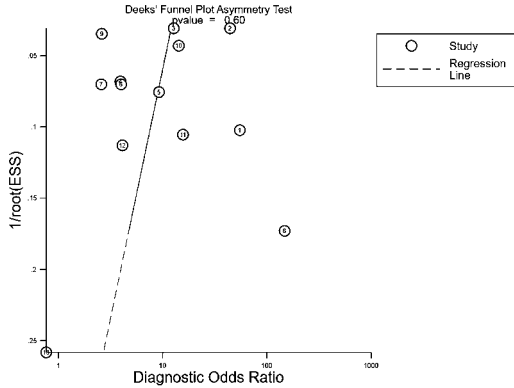


图 5 偏倚检验

Fig.5 Bias test

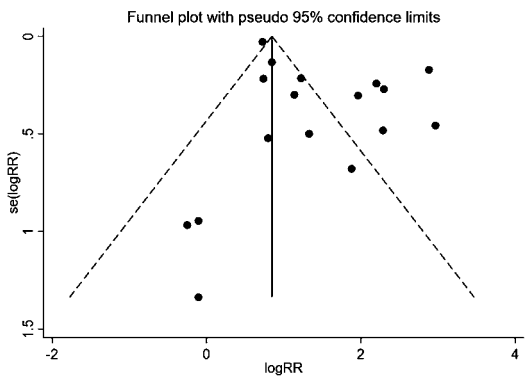


图 6 偏倚检验

Fig.6 Funnel chart

2.3.3.4 偏倚:由结果可知 $P>0.05$,所以 HF 指标研究不存在发表偏倚。

2.3.3.5 亚组分析:在性别、研究方法亚组分析中,性别总和 $I^2=0$,提示性别是异质性的部分来源,见表 3。

表 3 亚组分析

Table 3 Subgroup analysis

亚组分组 依据	研究数目	MOF		
		$I^2/\%$	P 值	RR (95% CI)
性别	6	98.8	<0.05	2.79 (2.67,2.92)
总和	2	2.4	>0.05	5.23 (4.80,5.70)
男	3	94.8	<0.05	2.03 (1.92,2.14)
女	1			0.90 (4.07,12.38)
研究方法	6	98.8	<0.05	2.79 (2.67,2.92)
回顾性	4	51.9	>0.05	5.20 (4.77,5.67)
横断面	2	97.4	<0.05	2.03 (1.92,2.14)

2.3.4 我国人群 MOF 指标的阈值:见图 7。

Youden 指数	
Youden 指数 J	0.7571
95% 的置信区间 *	0.3143 - 1.0000
相关标准	>5.26
95% 的置信区间 *	>5 至 >5.7
敏感性	85.71
特异性	90.00

* BC₂自助抽样法置信区间 (1000 迭代; 随机数种子: 978)。

图 7 我国人群 MOF 指标的阈值

Fig.7 The threshold of the MOF indicator for Chinese population

3 讨论

3.1 研究结果分析

研究表明^[17],未来几十年随着人口老龄化程度的不断加剧,至 2050 年全世界将有 626 万人发生髌部骨折,其中亚洲将约为 320 万。但亚洲一些发展中国家的资源有限,这意味着不会进行普遍的骨密度测量。因此,对于骨折预防的策略以 FRAX 为基础是合理的,而不仅仅是依靠 BMD,这样就可以识别出骨折风险最高的个体。在相对危险度降低相等的前提下,选择高危人群进行各种干预,大幅度降低骨折率的同时,将更具成本效益,因此对资源有限的国家来说非常重要^[18]。

尽管 FRAX 有各种明显的优点,但也有一些局限性:在开发预测工具时,应考虑到不同人群生活方式的差异。需要进行更多的种族特定研究,种族差异会影响对骨折风险的预测。也与本地区的生活方式、特殊的自然条件、社会物质水平及医疗保健意识等^[19]特定因素有关,不同国家、不同民族需要制定不同的 FRAX 诊断阈值。研究^[20]表明,髌部骨折的发生率与经济发达的速度相关,因此在我国的不同地域、不同民族骨折发生的概率亦不相同。

本研究使用 FRAX 软件对汉族、藏族、蒙古族、高山族、壮族、维吾尔族人群的 10 年骨折概率进行评估,结果提示对汉族用 FRAX 评估具有良好的诊断效能,少数民族的准确度低于汉族。对两组 MOF 亚组的分析发现,性别可以降低异质性,提示性别是异质性的部分来源。不同民族的 FRAX 差异可能与居住地区的气候和海拔以及生活习惯、饮食结构有关^[21]。如少数民族群众普遍喜欢喝茶,茶叶中的儿茶素、草酸会中和食物中的部分钙质等矿物质,形成不易吸收的钙盐,从而抑制了对钙等的吸收,影响骨代谢^[22]。因为西北方冬季气候寒冷、漫长,限制了人们日照和户外活动时间,汉族与维吾尔族

人群主要部位骨折及髌部骨折概率比较有明显差异^[23]。既往研究^[24]表明,FRAX 低估了中国人群的骨折风险。本研究发现我国 MOF 的 FRAX 阈值为 $(5.26 \pm 1.78)\%$,最终提出为 6%,远低于美国骨质疏松基金会 20% 的标准,与马丽等^[25]使用 FRAX 软件对乌鲁木齐汉族和维吾尔族人群进行回顾性分析中提出的 MOF 阈值为 6% 相近。同时,发现 FRAX 软件评估中国人 HF 的阈值在 1%~3% 之间,待文献量增加后,再深入研判。

3.2 研究的局限性

本研究只纳入以中文和英文发表的中国人群的 FRAX 研究全文文献,没有包括“灰色文献”(即摘要和未发表的数据);研究方法存在局限性,有的研究不是完全随机,并进行整体抽样,也许存在系统性的偏倚;随访时间相对较短。

4 结论

本研究结果显示,对汉族人群应用 FRAX 评估具有良好的诊断效能,但对少数民族人群评估的准确度低于汉族,民族差异和性别会影响对骨折风险的预测。同时,对我国人群是否可将 FRAX 评估 MOF 的干预阈值设定为 6%,对此还需展开进一步的研究。

【参 考 文 献】

- [1] Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis[J]. Lancet, 2006, 17, 367 (9527):2010-2018.
- [2] Mossey JM, Mutran E, Knott K, et al. Determinants of recovery 12 months after hip fracture: the importance of psychosocial factors[J]. American Journal of Public Health, 1989, 79 (3): 279-286.
- [3] Johnell O, Kanis J.A, Odén A, et al. Mortality after osteoporotic fractures[J]. Osteoporosis International, 2004, 15(1):38-42.
- [4] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK [J]. Osteoporosis International, 2008, 19(4):385-397.
- [5] Odén A, McCloskey EV, Kanis JA, et al. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010 - 2040 [J]. Osteoporosis International, 2015, 26(9):2243-2248.
- [6] 陈肖,温清波,陈浩雄,等.FRAX 对老年骨质疏松性脊柱骨折的预测诊断价值分析[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(4): 498-500.
- [7] 左薇,费琦,杨雍,等.BMD、OSTA 与 FRAX 预测绝经后女性骨质疏松性骨折风险的比较研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1):48-52.
- [8] 刘丹丹,常虹,谈敏.FRAX 软件评估中老年骨量减少患者骨折风险的价值[J]. 中国临床保健杂志, 2014, 17(3):255-258.

- [9] 李燕云,丁绍红,高远,等.各地区 FRAX 干预阈值在无锡地区骨质疏松防治中的临床应用[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(4):458-462,482.
- [10] 黄伦浪,王玲,王溯源,等.骨折风险评估工具 FRAX 对藏族患者临床应用价值的探讨[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(1):85-88.
- [11] 洪维,郑松柏,李慧林,等.骨折风险评估工具 FRAX® 评分判定上海社区老年人群实际骨质疏松性椎体骨折(OVF)效用的研究[J].复旦学报(医学版),2020,47(1):83-88,100.
- [12] 吴立兵,刘刚,刘晶晶,等.骨折风险预测简易工具在评估骨质疏松性骨折风险的价值研究[J].北京医学,2016,38(4):302-304.
- [13] Su FM, Liu DH, Chen JF, et al. Development and validation of an osteoporosis self-assessment tool for Taiwan (OSTAi) postmenopausal women-A sub-study of the Taiwan osteoporosis survey (TOPS) [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130716.
- [14] 冬梅,金淑霞,韩杏梅.呼和浩特地区人群中应用 FRAX 骨折风险预测工具进行骨折风险评估的临床研究[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(8):1067-1070.
- [15] 张新菊,孙燕,李雁,等.FRAX 联合 DXA 对骨质疏松症患者骨折的预测效果研究[J].重庆医科大学学报,2019,44(9):1171-1175.
- [16] 蔡舒婷,孙雯,刘红.骨折风险评估工具(FRAX®)在评价绝经后女性骨密度的临床意义[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(2):177-182.
- [17] Cooper C, Campion G, Melton IJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection [J]. Osteoporosis International, 1992, 2(6):285-289.
- [18] Colón-Emeric CS, Lyles KW. Should there be a fracas over FRAX and other fracture prediction tools?: Comment on "A comparison of prediction models for fractures in older women" [J]. Arch Intern Med, 2009, 169(22):2094-2095.
- [19] 刘明珠.从全球的角度看亚洲骨质疏松症的流行病学[J].国外医学内分泌学分册,2004,24(4):222-224.
- [20] Cheung EY, Bow CH, Cheung CL, et al. Discriminative value of FRAX for fracture prediction in a cohort of Chinese postmenopausal women [J]. Osteoporosis International, 2012, 23(3):871-878.
- [21] Aslan A, Karakoyun O, Güler E, et al. Evaluation of bone mineral density, osteoporosis prevalence and regional risk factors in Turkish women living in Kastamonu: KASTRKOS study. Eklem Hastalik Cerrahisi, 2012, 23(2): 62-67.
- [22] 于华,柏学民,姚立岩,等.385 例回汉族妇女骨质疏松症的相关因素分析[J].宁夏医学杂志,2008,3:231-232.
- [23] Khan A, Fortier M. Osteoporosis in menopause [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2014, 36(9): S1-S15.
- [24] Burger H, de Laet CE, van Daele PL, et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study [J]. Am J Epidemiol, 1998, 147(9):871-879.
- [25] 马丽,吕刚,吕发明,等.乌鲁木齐地区中老年脆性骨折患者骨折风险评估(FRAX)分析[J].中国骨质疏松杂志,2009,15(8):602-605,601.

(收稿日期:2021-02-08;修回日期:2021-02-08)

(上接第 1134 页)

- [13] Rajavel T, Packiyaraj P, Suryanarayanan V, et al. β -Sitosterol targets Trx/Trx1 reductase to induce apoptosis in A549 cells via ROS mediated mitochondrial dysregulation and p53 activation [J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 584-594.
- [14] 林明珠,赵岩,蔡恩博,等. β -谷甾醇对 H₂(22) 荷瘤小鼠体内抗肿瘤作用[J].中国公共卫生,2017,33(12):1797-1800.
- [15] Nanes MS, Kallen CB. Clinical assessment of fracture risk and novel therapeutic strategies to combat osteoporosis [J]. Fertility and Sterility, 2009, 92(2): 403-412.
- [16] Alireza FN, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2000, 106(12): 1553-1560.
- [17] 高世超,殷海波,刘宏潇,等.MAPK 信号通路在骨关节炎发病机制中的研究进展[J].中国骨伤,2014,27(5):441-444.
- [18] Wang DY, Qiao J, Zhao X, et al. Thymoquinone Inhibits IL-1 β -Induced Inflammation in Human Osteoarthritis Chondrocytes by Suppressing NF- κ B and MAPKs Signaling Pathway [J]. Inflammation, 2015, 38(6): 2235-2241.
- [19] Wang Y, Wan C, Deng L, et al. The hypoxia-inducible factor α pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2007, 117(6): 1616-1626.
- [20] J Fernández-Torres, Martínez-Nava GA, Gutiérrez-Ruiz MC, et al. Role of HIF-1 α signaling pathway in osteoarthritis: a systematic review [J]. Revista Brasileira de Reumatologia, 2017, 57(2): 162-173.
- [21] 钟航,曹参,杨静,等.HIF-1 信号通路对绝经后骨质疏松的关系研究[J].四川大学学报(医学版),2017,48(6):862-868.
- [22] 蔡吓明,魏建铭.染料木黄酮通过促进 VEGF 表达改善去势大鼠骨质疏松的作用机制[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(1):10-13.

(收稿日期:2020-11-30;修回日期:2020-12-24)