

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.013

论著·临床

绝经后骨折患者血清骨碱性磷酸酶、I 型前胶原和骨形态发生蛋白 2 水平与骨质疏松程度的相关性

甘坤宁,张波,贺辉,崔向荣,熊凯

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会资助项目(Z20200773)

作者单位:530031 南宁市第二人民医院创伤手外科

通信作者:张波,E-mail:2455719462@qq.com

【摘要】目的 分析绝经后骨折患者血清骨碱性磷酸酶(BALP)、I 型前胶原(PC I)和骨形态发生蛋白 2 水平(BMP-2)及其与骨质疏松程度的相关性。**方法** 选取 2019 年 2 月—2020 年 2 月南宁市第二人民医院收治绝经后骨折患者 171 例作为研究组,根据骨密度(BMD)分为正常亚组 55 例、减少亚组 67 例、疏松亚组 49 例。另选取同时期在医院体检的绝经未骨折女性 177 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测受试者血清 BALP、PC I 和 BMP-2 水平并进行组间比较;采用 Spearman 法分析血清 BALP、PC I 和 BMP-2 水平与骨代谢相关指标的相关性;ROC 曲线分析血清 BALP、PC I 和 BMP-2 对绝经后骨折的预测价值;多因素 Logistic 回归分析影响绝经后骨折发生的影响因素。**结果** 与对照组比较,研究组患者血清 BALP、PC I 水平升高,BMP-2 水平降低($t/P = 4.173 / < 0.001$ 、 $11.693 / < 0.001$ 、 $10.038 / < 0.001$);骨密度正常亚组、减少亚组和疏松亚组患者血清 BALP、PC I 水平依次升高,BMP-2 水平依次降低($F/P = 9.943 / < 0.001$ 、 $83.323 / < 0.001$ 、 $63.602 / < 0.001$)。经 Spearman 法分析,绝经后骨折患者血清 BALP、PC I 与骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)、 β -联降解产物(β -CTX)、骨钙素(OC)呈正相关(BALP; $r/P = 0.424 / 0.001$ 、 $0.536 / < 0.001$ 、 $0.622 / < 0.001$;PC I; $r/P = 0.503 / < 0.001$ 、 $0.510 / < 0.001$ 、 $0.497 / 0.006$),血清 BMP-2 与 N-MID、 β -CTX、OC 呈负相关($r/P = -0.597 / < 0.001$ 、 $-0.614 / < 0.001$ 、 $-0.544 / < 0.001$)。ROC 曲线分析结果表明,血清 BALP、PC I、BMP-2 及三者联合预测绝经后骨折发生的 AUC 为 0.734、0.901、0.845、0.963,三者联合预测价值较单项指标高($Z = 8.046$ 、 3.377 、 5.165 , P 均 < 0.001)。多因素 Logistic 回归分析显示,N-MID 高、 β -CTX 高、OC 高、BALP 高、PC I 高和 BMP-2 低水平是绝经后骨折发生的危险因素 [$OR(95\% CI) = 2.223(1.230 \sim 3.987)$ 、 $1.498(1.114 \sim 2.014)$ 、 $3.401(1.713 \sim 6.754)$ 、 $3.560(1.616 \sim 7.843)$ 、 $5.222(1.956 \sim 13.941)$ 、 $3.168(1.986 \sim 5.294)$]。**结论** 绝经后骨折患者血清中 BALP、PC I 水平升高,BMP-2 水平降低,并且三者均与骨质疏松程度有关。

【关键词】 骨折;绝经后;骨碱性磷酸酶;I 型前胶原;骨形态发生蛋白 2;骨质疏松;相关性**【中图分类号】** R683;R711.51 **【文献标识码】** A

Correlation between serum alkaline phosphatase, type I procollagen and bone morphogenetic protein 2 levels and the degree of osteoporosis in patients with postmenopausal fractures

Gan Kunning, Zhang Bo, He Hui, Cui Xiangrong, Xiong Kai. Department of Traumatic Hand Surgery, Nanning Second People's Hospital, Guangxi Province, Nanning 530031, China
Corresponding author: Zhang Bo, E-mail: 2455719462@qq.com

Funding program: Health Commission of Guangxi Zhuang Autonomous Region Project (Z20200773)

【Abstract】 Objective To analyze the serum levels of bone alkaline phosphatase (BALP), procollagen type I (PC I) and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) in postmenopausal fracture patients and their correlation with the degree of osteoporosis. **Methods** A total of 171 postmenopausal fracture patients admitted to Nanning Second People's Hospital from February 2019 to February 2020 were selected as the research group. According to bone mineral density (BMD), they were divided into normal subgroup of 55 cases, decreased subgroup of 67 cases, and loose subgroup 49 cases. In addition, 177 postmenopausal women without fractures who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum BALP, PC I and BMP-2 levels of subjects and compared between groups; Spearman method was used to analyze the correlation between serum BALP, PC I and BMP-2 levels and bone metabolism-related indexes; The predictive value of serum BALP, PC I and BMP-2 in postmenopausal fractures was analyzed by ROC curve; the influencing factors of postmenopausal fractures were

analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results** Compared with the control group, the serum levels of BALP and PCI in the study group were increased, and the level of BMP-2 was decreased ($t/P = 4.173 / < 0.001, 11.693 / < 0.001, 10.038 / < 0.001$); normal subgroup, decreased subgroup and The serum levels of BALP and PCI in the loose subgroup increased in turn, while the level of BMP-2 decreased in turn ($F/P = 9.943 / < 0.001, 83.323 / < 0.001, 63.602 / < 0.001$). Analysis by Spearman method showed that serum BALP and PCI in postmenopausal fracture patients were positively correlated with osteocalcin N-terminal middle molecular fragment (N-MID), β -linked degradation product (β -CTX), and osteocalcin (OC) (BALP: $r/P = 0.424 / 0.001, 0.536 / < 0.001, 0.622 / < 0.001$; PCI: $r/P = 0.503 / < 0.001, 0.510 / < 0.001, 0.497 / 0.006$), serum BMP-2 and N-MID, β -CTX and OC were negatively correlated ($r/P = -0.597 / < 0.001, -0.614 / < 0.001, -0.544 / < 0.001$); ROC curve analysis showed that serum BALP, PCI, BMP-2 and their combination predicted menopause The AUC of posterior fractures was 0.734, 0.901, 0.845, and 0.963, and the combined predictive value of the three was higher than that of the individual indicators ($Z = 8.046, 3.377, 5.165, \text{all } P < 0.001$). High β -CTX, high OC, high BALP, high PCI and low levels of BMP-2 were risk factors for postmenopausal fractures [$OR(95\% CI) = 2.223(1.230 - 3.987), 1.498(1.114 - 2.014), 3.401(1.713 - 6.754), 3.560(1.616 - 7.843), 5.222(1.956 - 13.941), 3.168(1.986 - 5.294)$]. **Conclusion** The serum levels of BALP and PC I in postmenopausal fracture patients increased, while the level of BMP-2 decreased, and the three were related to the degree of osteoporosis.

【Key words】 Fractures, postmenopausal; Bone alkaline phosphatase; Procollagen I; Bone morphogenetic protein-2; Osteoporosis; Correlation

骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量减少、骨密度 (bone mineral density, BMD) 降低、骨骼脆性增加为特征的全身性骨骼疾病, 雌激素缺乏使绝经后女性 OP 的发生风险增加, 从而增加绝经后女性骨折发生几率^[1-3]。多数绝经女性患者在骨折后才得到确诊, 导致错过 OP 的最佳治疗时机。有报道称^[4-6], 骨代谢生化指标可在短期内反映全身骨吸收和骨形成情况, 通过动态监测骨代谢状况, 可为临床防控 OP 提供一定理论依据。骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP) 能够反映成骨细胞的活性及其功能状况。I 型前胶原 (procollagen I, PC I) 能反映骨吸收的情况, 可作为高敏感度的骨代谢转化标志物。骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2) 可诱导成骨细胞分化, 抑制破骨细胞的活性, 具有促进骨骼修复的作用^[7-9]。但三者绝经后骨折患者血清中的水平及其与 OP 的相关性报道甚少, 因此本研究通过检测绝经后骨折患者血清 BALP、PC I 和 BMP-2 水平及其与 OP 程度的相关性, 为绝经后骨折的防治提供理论依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 2 月—2020 年 2 月南宁市第二人民医院收治绝经后骨折患者 171 例作为研究组, 年龄 55 ~ 81 (67.15 ± 8.55) 岁; 骨折部位: 前臂远端 42 例, 肱骨上端 40 例, 髌部 47 例, 椎体 42 例; 骨折原因: 暴力骨折 59 例, 脆性骨折 55 例, 其他骨折 57 例。另选取同时期在医院体检的绝经未骨折女性 177 例作为对照组, 年龄 56 ~ 80 (66.13 ± 7.24) 岁。依据 WHO 发布的骨质疏松症基于双能 X 线 (dualenergy

X-ray absorptiometry, DXA) 测量诊断标准^[10], 根据 BMD 下降标准差, 若股骨颈及其近端、全髌部、 L_{1-4} 中有一个部位 BMD T 值 ≤ -2.5 SD 为疏松亚组 (49 例), 若 T 值 $-2.5 \sim -1$ SD 为减少亚组 (67 例), 若 T 值 > -1 SD 为正常亚组 (55 例)。2 组研究对象年龄、身高、体质量、绝经年限、BMI、BMD (股骨颈及其近端、全髌部、 L_{1-4})、Ca、P、雌二醇等比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 研究组患者骨钙素 N 端中分子片段 (N-MID)、 β -联降解产物 (β -CTX)、骨钙素 (OC) 水平高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准 (审批号 190107), 受试者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①自然绝经 1 年以上; ②无影响骨代谢的相关疾病; ③临床资料完整者。(2) 排除标准: ①自身免疫性疾病; ②使用影响骨代谢的药物者; ③患有糖尿病、甲状旁腺功能亢进等疾病; ④有骨关节手术史者; ⑤肝脏、肾、心、脑等重要器官损害者; ⑥先天性骨畸形者; ⑦精神疾病患者等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 包括年龄、身高、体质量、绝经年限、体质量指数 (BMI)、BMD、血清钙 (Ca)、磷 (P)、雌二醇等。

1.3.2 血清 BALP、PC I 和 BMP-2 表达水平检测: 研究组患者入院次日清晨、对照组于体检当日抽取空腹肘静脉血 4 ml, 离心获取血清并置于 -80°C 冰箱保存待测。上述血清采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定 BALP、PC I、BMP-2, 严格按照说明书进行操作, 试剂盒均购自上海古朵生物科技有限公司。

表 1 对照组与研究组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of clinical data between control group and study group

项目	对照组 (n=177)	研究组 (n=171)	t 值	P 值
年龄(岁)	66.13 ± 7.24	67.15 ± 8.55	1.202	0.230
身高(m)	1.58 ± 0.06	1.57 ± 0.05	1.686	0.093
体质量(kg)	55.17 ± 6.22	55.14 ± 6.27	0.045	0.964
绝经年限(年)	7.77 ± 2.33	8.02 ± 2.01	1.070	0.285
BMI(kg/m ²)	23.44 ± 4.01	23.43 ± 4.17	0.023	0.982
BMD(g/cm ²)				
股骨颈及其近端	0.58 ± 0.19	0.55 ± 0.11	1.794	0.074
全髌部	0.70 ± 0.20	0.66 ± 0.18	1.959	0.051
L ₁₋₄	0.76 ± 0.19	0.74 ± 0.13	1.142	0.254
骨代谢指标				
N-MID(μg/L)	20.33 ± 3.66	25.69 ± 4.02	13.014	<0.001
β-CTX(g/ml)	0.61 ± 0.12	0.82 ± 0.16	13.882	<0.001
OC(g/ml)	22.61 ± 3.22	34.56 ± 3.59	32.703	<0.001
血液学				
Ca(μg/L)	2.24 ± 0.10	2.23 ± 0.13	0.806	0.423
P(μg/L)	1.17 ± 0.08	1.16 ± 0.07	1.239	0.216
雌二醇(μg/L)	25.04 ± 6.02	24.48 ± 7.38	0.777	0.438

注:BMD.骨密度;N-MID.骨钙素 N 端中分子片段;β-CTX.β-联降解产物;OC.骨钙素

1.3.3 骨代谢相关指标检测:使用双能 X 射线骨密度仪(Lunar Prodigy 型,购自美国 GE 公司)检测并记录绝经后骨折患者股骨颈及其近端、全髌部、L₁₋₄ 的 BMD,取其平均值;通过全自动电化学发光检测仪 [BPCL-GPJ15 型,雷迪美特(中国)有限公司]检测 N-MID、OC、β-CTX 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较行独立样本 t 检验,多组间比较行单因素方差分析,进一步两两比较行 SNK-q 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;经 Spearman 双变量相关分析血清 BALP、PC I、BMP-2 水平与骨代谢相关指标的相关性;使用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 BALP、PC I 和 BMP-2 对绝经后骨折的预测价值;多因素 Logistic 回归分析影响绝经后骨折发生的有关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 BALP、PC I、BMP-2 水平比较 与对照组比较,研究组患者血清 BALP、PC I 水平升高,BMP-2 水平降低($P < 0.01$),见表 2。

2.2 绝经后骨折患者不同亚组间血清 BALP、PC I、BMP-2 水平比较 正常亚组、减少亚组、疏松亚组患者血清 BALP、PC I 水平依次升高,而 BMP-2 水平依次降低(P 均 < 0.01),见表 3。

2.3 血清 BALP、PC I、BMP-2 与骨代谢相关指标的相关性 血清 BALP、PC I 与 N-MID、β-CTX、OC 呈正

表 2 对照组与研究组血清 BALP、PC I、BMP-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum BALP, PC I, BMP-2 levels between control group and study group

组别	例数	BALP	PC I	BMP-2
对照组	177	65.33 ± 20.16	27.15 ± 8.97	6.78 ± 0.97
研究组	171	80.24 ± 24.01	44.42 ± 9.39	5.35 ± 0.80
t/P 值		4.173/ <0.001	11.693/ <0.001	10.038/ <0.001

注: BALP. 骨碱性磷酸酶; PC I. I 型前胶原; BMP-2. 骨形态发生蛋白 2

表 3 绝经后骨折患者不同亚组血清 BALP、PC I、BMP-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 3 Comparison of serum BALP, PC I, BMP-2 levels in different subgroups of postmenopausal fracture patients

组别	例数	BALP	PC I	BMP-2
正常亚组	55	70.01 ± 20.19	32.64 ± 9.05	6.03 ± 0.89
减少亚组	67	80.66 ± 25.44	45.33 ± 9.16	5.56 ± 0.77
疏松亚组	49	91.15 ± 26.33	56.39 ± 10.07	4.31 ± 0.73
F/P 值		9.943/ <0.001	83.323/ <0.001	63.602/ <0.001

相关($P < 0.01$),血清 BMP-2 与 N-MID、β-CTX、OC 呈负相关($P < 0.01$),见表 4。

表 4 血清 BALP、PC I、BMP-2 与骨代谢相关指标的相关性

Tab. 4 Correlation of serum BALP, PC I, BMP-2 and bone metabolism-related indexes

指标	BALP		PC I		BMP-2	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
N-MID	0.424	0.001	0.503	<0.001	-0.597	<0.001
β-CTX	0.536	<0.001	0.510	<0.001	-0.614	<0.001
OC	0.622	<0.001	0.497	0.006	-0.544	<0.001

2.4 血清 BALP、PC I、BMP-2 水平对绝经后骨折的预测价值 以血清 BALP、PC I、BMP-2 单独及三者联合检测作为检验变量,是否发生绝经后骨折作为状态变量进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 BALP、PC I、BMP-2 及三者联合预测绝经后骨折的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.734、0.901、0.845、0.963,三者联合预测绝经后骨折发生的 AUC 高于各自单独预测($Z = 8.046, 3.377, 5.165, P$ 均 < 0.001),见表 5、图 1。

2.5 绝经后骨折相关影响因素的 Logistic 回归分析 将患者是否发生绝经后骨折作为因变量(未发生为 0,发生为 1),以具有差异性的 N-MID、β-CTX、OC、BALP、PC I、BMP-2 水平作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,N-MID 高、β-CTX 高、OC

表 5 血清 BALP、PC I、BMP-2 水平对绝经后骨折的预测价值比较

Tab. 5 The predictive value of serum BALP, PC I and BMP-2 levels in postmenopausal fractures

变量	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
血清 BALP	70.314 $\mu\text{g/L}$	0.734	0.682 ~ 0.786	0.520	0.847	0.367
血清 PC I	38.547 $\mu\text{g/L}$	0.901	0.870 ~ 0.932	0.778	0.876	0.654
血清 BMP-2	6.215 $\mu\text{g/L}$	0.845	0.805 ~ 0.886	0.836	0.884	0.720
三者联合	—	0.963	0.945 ~ 0.980	0.936	0.823	0.759

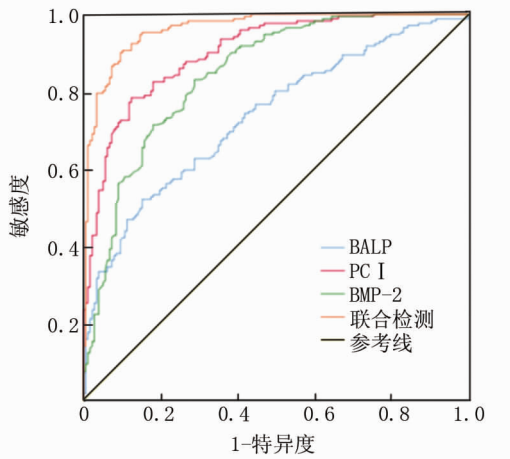


图 1 血清 BALP、PC I、BMP-2 水平预测绝经后骨折风险的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum BALP, PCI, BMP-2 levels in predicting postmenopausal fracture risk

高、BALP 高、PC I 高、BMP-2 低是绝经后骨折发生的危险因素 ($P < 0.01$), 见表 6。

表 6 绝经后骨折发生的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 6 Multivariate logistic regression analysis of postmenopausal fractures

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
常数项	-1.487	2.228	0.446	0.504	0.226
N-MID 高	0.799	0.298	7.186	0.007	2.223(1.230 ~ 3.987)
β -CTX 高	0.404	0.151	7.163	0.007	1.498(1.114 ~ 2.014)
OC 高	1.224	0.350	12.231	<0.001	3.401(1.713 ~ 6.754)
BALP 高	1.270	0.403	9.927	0.002	3.560(1.616 ~ 7.843)
PC I 高	1.652	0.501	10.884	0.001	5.222(1.956 ~ 13.941)
BMP-2 低	1.153	0.262	19.370	<0.001	3.168(1.986 ~ 5.294)

3 讨论

绝经后 OP 是由于女性绝经后卵巢功能衰退, 雌激素分泌减少, 导致骨吸收和骨形成之间的动态平衡遭到破坏, 因而容易发生骨折, 严重影响患者的生活质量和生命健康, 给患者带来极大的困扰^[10-11]。因此, 寻找一种操作简便、敏感度高、重复性高的检测方法来有效预测绝经后骨折发生的可能性至关重要。

BALP 来源于骨细胞, 是成骨细胞的重要标志物, 能够反映成骨细胞的活性及其功能状况^[12]。张宇博等^[13]研究表明, 老年髌部骨折患者的 BALP 水平明显高于未骨折的老年人, 且与粗隆、粗隆间、总髌部的 BMD 呈负相关, 而 BMD 越低, 患者越容易发生骨折, 提示 BALP 可预测患者髌部骨折的发生。在去卵巢 OP 大鼠中, BALP 水平明显增加, 而鸢尾素可通过改善 BALP 等骨代谢标志物水平起到抑制绝经后 OP 的作用^[14]。I 型前胶原 N 端前肽 (procollagen type I N-terminal propeptide, P I NP) 是从 PC I 中去除产生 I 型胶原的前肽之一, 二者水平变化相同, P I NP、PC I 可作为具有高敏感度的骨转化代谢的辅助指标^[7,13,15]。王福斌等^[16]研究表明, 女性骨质疏松性骨折患者 P I NP 水平显著高于未发生骨折患者, 提示绝经后女性发生骨折可能与 P I NP 水平升高有关。BMP-2 大多存在于骨组织中, 具有较强的生物活性, 在成骨细胞分化、骨骼修复方面发挥极其重要的作用^[17]。倪昱等^[18]研究表明, 老年骨质疏松性椎体骨折患者在 BMP-2 治疗 1 个月后, BMD 明显高于未进行 BMP-2 治疗的患者。circRNA_0007059 可通过抑制微小 RNA-378 (miRNA-378) 表达来促进 BMP-2 表达, 从而抑制人骨髓基质细胞向破骨细胞分化, 达到改善绝经后 OP 的目的^[19]。上述研究均表明, BALP、PC I 及 BMP-2 与骨质疏松或骨折有关。但关于三者与绝经后 OP 严重程度的关系还鲜有报道, 因此本研究通过检测绝经后骨折患者血清 BALP、PC I 和 BMP-2 水平及其与 OP 程度的相关性发现, 绝经后骨折患者血清 BALP、PC I 水平升高, 而 BMP-2 水平降低, 与以往研究结果相似^[13,16,18], 并且正常亚组、减少亚组和疏松亚组患者血清 BALP、PC I 水平依次升高, BMP-2 水平依次降低, 提示血清 BALP、PC I、BMP-2 在绝经后骨折患者的发生发展中发挥重要作用, 且三者均与 OP 程度有关。这可能与三者调控成骨细胞分化、骨代谢及骨骼修复有关^[20-21]。本研究还发现, 血清 BALP、PC I 与血清 N-MID、 β -CTX、OC 呈正相关, 而 BMP-2 与 N-MID、 β -CTX、OC 呈负相关, 提示血清 BALP、PC I、BMP-2 可能参与骨代谢的变化, 该结果表明, 由于

血清 BALP、PC I、BMP-2 水平异常,导致绝经妇女骨代谢紊乱,从而增加骨折风险。本研究还发现,与血清 BALP、PC I、BMP-2 单独检测相比,三者联合预测绝经后骨折发生的 AUC 更高,提示血清 BALP、PC I、BMP-2 三者联合检测对绝经后骨折具有较好的预测价值;多因素 Logistic 回归分析显示,BALP 高、PC I 高和 BMP-2 低水平是绝经后骨折发生的危险因素,提示血清 BALP、PC I、BMP-2 可作为绝经后骨折预测标志物,临床监测三者水平有助于预防绝经后骨折。

综上所述,血清 BALP、PC I 和 BMP-2 参与绝经后骨折的发生,并且可反映绝经后骨折患者 OP 程度。本研究不仅为绝经后骨折的防治提供一定参考价值,还对疾病的治疗具有指导意义,但研究还存在一定缺陷,未对三者疾病中的详细机制进行探究,因此这将成为后续研究重点。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

甘坤宁、熊凯:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张波、贺辉:提出研究思路,分析试验数据,统计学分析,论文审核;崔向荣:资料搜集整理

参考文献

[1] 段克友,刘翔宇,熊风,等.绝经后骨质疏松症患者发生骨质疏松性椎体压缩骨折危险因素分析[J].山东医药,2021,61(24):34-38. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2021.24.008.
Duan KY,Liu XY,Xiong F,et al. Risk factors of osteoporotic vertebral compression fracture in postmenopausal osteoporosis patients [J]. Shandong Medical Journal,2021,61(24):34-38. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2021.24.008.

[2] Johnston CB,Dgara M. Osteoporosis in older adults[J]. Med Clin North Am,2020,104(5):873-884. DOI:10.1016/j.mcna.2020.06.004.

[3] 李建军,石馨,聂敏媛,等.绝经期骨质疏松女性牙周状况、炎性水平及骨代谢生化指标的研究[J].中国妇幼健康研究,2021,32(11):1613-1617. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2021.11.012.
Li JJ,Shi X,Nie MY,et al. Clinical study on periodontal status, inflammatory level and biochemical indexes of bone metabolism in menopausal women with osteoporosis[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research,2021,32(11):1613-1617. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2021.11.012.

[4] 林琳,林安平.铁过载对绝经后骨质疏松患者骨密度和骨代谢的影响[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(12):1747-1750. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2019.12.016.
Lin L,Lin AP. Effects of iron overload on bone mineral density and bone metabolism in postmenopausal patients with osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis,2019,25(12):1747-1750. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2019.12.016.

[5] Dend J,Wu J,Zhu Y,et al. Inhibition of microRNA-9 improves fracture healing by modulating the bone morphogenetic protein-7 pathway[J]. Pharmacology,2019,104(5):352-358. DOI:10.1159/000502402.

[6] 张珍,彭玉惠,涂晶.绝经后女性骨硬化素与骨密度相关性研究[J].中国医学工程,2021,29(11):58-60. DOI:10.19338/j.issn.1672-2019.2021.11.013.
Zhang Z,Peng YH,Tu J. Correlation between osteosclerosis and bone mineral density in postmenopausal women [J]. China Medical Engineering,2021,29(11):58-60. DOI:10.19338/j.issn.1672-2019.2021.11.013.

[7] 刘军,刘峰,闫楚奇,等.槲皮素对双膦酸盐治疗老年性骨质疏松患者骨代谢指标改善效果的分析[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(7):1044-1048. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2020.07.022.
Liu J,Liu F,Yan CQ,et al. Effect of quercetin supplementation on bone metabolism in elderly osteoporosis patients treated with bisphosphonates [J]. Chinese Journal of Osteoporosis,2020,26(7):1044-1048. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2020.07.022.

[8] Kim TW,Ahn WB,Kim JM,et al. Combined delivery of two different bioactive factors incorporated in hydroxyapatite microcarrier for bone regeneration[J]. Tissue Eng Regen Med,2020,17(5):607-624. DOI:10.1007/s13770-020-00257-5.

[9] Kovermann NJ,Basoli V,Delia ED,et al. BMP2 and TGF- β cooperate differently during synovial-derived stem-cell chondrogenesis in a dexamethasone-dependent manner [J]. Cells,2019,8(6):636-643. DOI:10.3390/cells8060636.

[10] Blak RD. Practical management of fracture risk among peri- and postmenopausal women [J]. Fertil Steril,2019,112(5):782-790. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.09.038.

[11] Rizkallah M,Bachour F,Khdury ME,et al. Comparison of morbidity and mortality of hip and vertebral fragility fractures; which one has the highest burden [J]. Osteoporos Sarcopenia,2020,6(3):146-150. DOI:10.1016/j.afos.2020.07.002.

[12] Crincoli V,Cazzolla AP,Dicomite M,et al. Evaluation of vitamin D (25OHD), bone alkaline phosphatase (BALP), serum calcium, serum phosphorus, ionized calcium in patients with mandibular third molar impaction. An observational study [J]. Nutrients,2021,13(6):1938-1953. DOI:10.3390/nu13061938.

[13] 张宇博,冯华明,黄笃,等.老年髋部骨折患者骨密度与骨碱性磷酸酶、I型胶原羧基端前肽、I型胶原羧基端交联肽的相关性[J].实用临床医药杂志,2019,23(3):14-17. DOI:10.7619/jc-mp.201903004.
Zhang YB,Feng HM,Huang D,et al. Correlation between bone mineral density and expression of bone alkaline phosphatase, propeptide I carboxy-terminal procollagen, and type I collagen carboxy terminal cross-linking peptide in elderly patients with hip fracture [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice,2019,23(3):14-17. DOI:10.7619/jemp.201903004.

[14] Morgan EN,Alsharidah AS,Mousa AM,et al. Irisin has a protective role against osteoporosis in ovariectomized rats [J]. Biomed Res Int,2021,2021(1):5570229-5570238. DOI:10.1155/2021/5570229.

[15] 王蒙蒙,朱丽英,李晓利,等.血清碱性磷酸酶、I型胶原羧基端前肽与I型胶原羧基端肽 β 特殊序列在恶性肿瘤骨转移诊断中的应用价值[J].肿瘤基础与临床,2021,34(5):385-388. DOI:10.3969/j.issn.1673-5412.2021.05.005. (下转 855 页)

- [15] 高洁, 玉王宁, 刘鑫, 等. 非增强 CT 扫描定位动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者破裂动脉瘤的准确性及其对预后的预测价值研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (5): 97-103. DOI: 10.12114/j. issn. 1008-5971. 2021. 00. 091.
- Gao J, Yu WN, Liu X, et al. Accuracy of Non-enhanced Computed Tomography in Locating Ruptured Aneurysms in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Its Predictive Value for Prognosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (5): 97-103. DOI: 10.12114/j. issn. 1008-5971. 2021. 00. 091.
- [16] Cai Y, Huang D, Ma W, et al. Histone deacetylase 9 inhibition upregulates microRNA-92a to repress the progression of intracranial aneurysm via silencing Bcl-2-like protein 11 [J]. J Drug Target, 2021, 29 (7): 761-770. DOI: 10.1080/1061186X.2021.1878365.
- [17] Liu P, Shi Y, Fan Z, et al. Inflammatory smooth muscle cells induce endothelial cell alterations to influence cerebral aneurysm progression via regulation of integrin and VEGF expression [J]. Cell Transplant, 2019, 28 (6): 713-722. DOI: 10.1177/0963689718815824.
- [18] 陈泽鑫, 蔡洁波, 黄广俊. 不同介入手术治疗时机对颅内动脉瘤患者完全栓塞率和预后的效果评价 [J]. 中国医药科学, 2020, 10 (4): 240-242, 246. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-0616. 2020. 04. 070.
- Cheng ZX, Cai JB, Huang GJ. Evaluation of the effect of different treatment opportunities for interventional operations on the complete embolization rate and prognosis effect of patients with intracranial aneurysms [J]. China Medicine and Pharmacy, 2020, 10 (4): 240-242, 246. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-0616. 2020. 04. 070.
- [19] 万晓强, 雷波, 郑念东, 等. 纳美芬联合依达拉奉对颅内动脉瘤血管栓塞术后患者的神经功能及血清 NSE、MMP-2、ET-1 影响观察 [J]. 中国药师, 2020, 23 (1): 107-109. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-049X. 2020. 01. 025.
- [20] 解新, 祝君, 沈稳, 等. CTA、MRA 分别联合 MMP-9、Caspase-3 对颅内动脉瘤的诊断价值 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18 (4): 8-10, 29. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5131. 2020. 04. 003.
- Xie X, Zhu J, Shen W, et al. Diagnostic value of CTA and MRA combined with MMP-9 and Caspase-3 in intracranial aneurysms [J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2020, 18 (4): 8-10, 29. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5131. 2020. 04. 003.
- [21] 向春晖, 田仁富, 潘轲, 等. 颈内动脉血泡样动脉瘤的外科治疗 [J]. 中国临床医学, 2021, 28 (2): 253-257. DOI: 10.12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20202379.
- Xiang CH, Tian RF, Pan K, et al. Surgical treatment of the blood blister-like aneurysm of the carotid artery [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28 (2): 253-257. DOI: 10.12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20202379.
- [22] 彭浩, 陈健龙, 赵建农, 等. miRNA-29b、MMP-2 在大鼠颅内动脉瘤中的相关性及其药物干预 [J]. 海南医学, 2017, 28 (10): 1549-1551. DOI: 10.3969/j. issn. 1003-6350. 2017. 10. 001.
- [23] 李建军, 徐文中, 郭志波, 等. 右美托咪定辅助血管内介入栓塞术对颅内动脉瘤患者血清 MMP-9、NSE 及 S100 β 水平的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22 (19): 2160-2166. DOI: 10.12083/SYSJ. 2019. 19. 357.
- [24] 贾禄, 吉宏明, 任少华, 等. Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路在人颅内动脉瘤形成和破裂过程中的激活 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16 (9): 1274-1277. DOI: 10.11655/zgywylc2016. 09. 010.

(收稿日期: 2022-01-20)

(上接 849 页)

- Wang MM, Zhu LY, Li XL, et al. Application value of serum alkaline phosphatase, N-terminal propeptide of type I collagen and β -cross-linked C-telopeptide of type I collagen in the diagnosis of bone metastasis of malignant tumor [J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2021, 34 (5): 385-388. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-5412. 2021. 05. 005.
- [16] 王福斌, 陈剑明, 陈玮琳. I 型胶原羧基末端 β 特殊序列和 I 型前胶原 N 端前肽在绝经后女性骨质疏松性骨折愈合中的变化 [J]. 临床检验杂志, 2016, 34 (5): 371-373. DOI: 10.13602/j. cnki. jcls. 2016. 05. 15.
- Wang FB, Chen JM, Chen WL. Changes of β -CTx and P I NP in the osteoporotic fracture healing of postmenopausal women [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2016, 34 (5): 371-373. DOI: 10.13602/j. cnki. jcls. 2016. 05. 15.
- [17] 肖锐, 周芳丽, 万春虎, 等. miR-214 通过对 BMP-2 和 Smad4 的靶向调控作用对骨质疏松的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27 (10): 1413-1418. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2021. 10. 002.
- Xiao R, Zhou FL, Wan CH, et al. Effects of miR-214 on osteoporosis through targeted regulation of BMP-2 and Smad4 [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2021, 27 (10): 1413-1418. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2021. 10. 002.
- [18] 倪昱, 范东伟, 王占长. 骨形态发生蛋白-2 治疗老年骨质疏松性椎体骨折的疗效及对骨代谢、成血管因子含量的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39 (23): 5763-5766. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2019. 23. 038.
- Ni Y, Fan DW, Wang ZC. Efficacy of bone morphogenetic protein-2 in the treatment of senile osteoporotic vertebral fractures and its effects on bone metabolism and angiogenesis factors [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39 (23): 5763-5766. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2019. 23. 038.
- [19] Liu S, Wang C, Bai J, et al. Involvement of circRNA_0007059 in the regulation of postmenopausal osteoporosis by promoting the microRNA-378/BMP-2 axis [J]. Cell Biol Int, 2021, 45 (2): 447-455. DOI: 10.1002/cbin. 11502.
- [20] 高维松, 陈荣, 王隆辉, 等. 绝经后骨质疏松患者血清 Hepsidin, s-P I NP, s-HJV 水平与骨折的关系 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (10): 1040-1044. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 015.
- Gao WS, Chen R, Wang LH, et al. The relationship between serum levels of Hepsidin, s-P I NP, s-HJV and fractures in postmenopausal patients with osteoporosis [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20 (10): 1040-1044. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 015.
- [21] 封江标, 吴良邦, 林宗阳. 唑来膦酸对老年绝经后女性骨质疏松患者全髋关节置换术后假体周围骨密度及骨转换指标的影响 [J]. 中国医药, 2019, 14 (4): 570-573. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2019. 04. 023.

(收稿日期: 2022-05-26)