

# 骨转换标志物在骨质疏松症诊断与治疗中的应用进展

夏宁 蔡云 刘达 徐伟

**摘要** 骨转换标志物为骨重塑期间骨组织的自身代谢产物,可分为骨吸收标志物和骨形成标志物。与骨密度相比,骨转换标志物能更敏感地反映体内骨代谢情况,其早期检测有助于及时发现骨质流失患者。在评估骨质疏松性骨折风险和抗骨质疏松症治疗效果监测上,骨转换标志物也有重要临床价值。近年来,骨转换标志物与骨质疏松症的相关研究逐渐增多,学者们对其认识进一步加强。该文从骨转换标志物及其临床应用两方面进行综述,以期对骨质疏松症的诊断和治疗提供参考。

**关键词** 骨质疏松症;骨转换标志物;骨密度;脆性骨折

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-7083.2021.03.004

骨质疏松症是常见全身性代谢疾病,以骨量减少、骨组织微观结构破坏、骨力学强度降低、骨脆性增加为特征,最终可导致患者骨折风险增加<sup>[1]</sup>。随着全球老年人口数不断增加,骨质疏松症已成为全球性健康问题<sup>[1]</sup>。

双能X线吸收法(DXA)检测骨密度是目前诊断骨质疏松症的主要方法,也是诊断金标准<sup>[2]</sup>。但骨密度对早期骨量变化的灵敏度较低,且骨质增生、脊柱侧弯等均可对检测结果造成影响<sup>[2]</sup>。骨转换标志物(BTM)是继骨密度后出现的新型分子标志物,与骨密度相比,BTM对机体早期骨量变化的灵敏度更高,且能动态反映骨代谢情况,因此在临床得到广泛应用<sup>[3]</sup>。BTM通常分为骨吸收标志物和骨形成标志物。

## 1 常用骨吸收标志物

### 1.1 胶原降解产物

I型胶原交联C末端肽(CTX)由蛋白组织酶K降解I型胶原蛋白C端形成,可分为 $\alpha$ -CTX(由新生胶原降解)和 $\beta$ -CTX(由成熟胶原降解)两种异构形态<sup>[4]</sup>。骨代谢水平升高时, $\alpha$ -CTX转化为 $\beta$ -CTX受阻,导致 $\alpha$ -CTX升高。髋关节置换术后,假体在磨损过程中可释放大量微粒并刺激周围骨组织发生炎症反应,使骨代谢水平升高,导致骨质流

失。研究发现,尿 $\alpha$ -CTX检测有助于判断术后假体周围骨质情况并评估骨质疏松症发生风险<sup>[5]</sup>。CTX具有个体变异低、室温条件下结构稳定等优点,已被国际骨质疏松基金会(IOF)推荐为反映骨吸收的参考指标<sup>[6]</sup>。但CTX也有一些缺点:①随昼夜时间变化有较大波动,通常于5:00达到峰值,14:00跌至最低值,峰值水平为最低值的2倍;②受饮食影响,进食后CTX水平将下降约20%<sup>[6]</sup>。因此我们建议,测定CTX时宜抽取次日清晨空腹静脉血,以降低CTX水平变异的可能性。

I型胶原交联N末端肽(NTX)由蛋白组织酶K降解I型胶原蛋白N端形成,是一种含吡啶啉(PYD)和脱氧吡啶啉(DPD)的8-氨基酸片段,具有半抗原性<sup>[7]</sup>,临床主要通过检测其尿液含量评估机体的骨吸收情况<sup>[8]</sup>。NTX检测需要采集24h尿样且测定结果需以尿肌酐(Cr)校正,因此留尿时间不准确、尿标本量不足、放置时间超过24h等因素均可导致检测结果出现偏差,影响临床诊断<sup>[9]</sup>。

PYD和DPD:DPD和PYD分别来源于成熟骨I型胶原和成熟骨I、II型胶原。骨吸收过程中,羟赖氨酰氧化酶作用于成熟骨胶原,使其分解并释放PYD和DPD,它们进入血循环并直接经尿液排泄,不经肝脏降解<sup>[10]</sup>。因此,24h尿PYD和尿DPD测定可直接反映骨吸收程度。与尿PYD相比,尿DPD具有更高的骨特异性,能更好地反映骨吸收情况<sup>[6]</sup>。

### 1.2 破骨细胞酶

抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)是一种含糖铁蛋

基金项目:四川省科技计划项目(2017SZ0116)、四川省干部保健科研课题(川干研2017-1301)

作者单位:610083 成都, 西部战区总医院骨科(夏宁、蔡云、刘达、徐伟);610031 成都, 西南交通大学医学院(夏宁、刘达)

通信作者:刘达 E-mail: liuda313@163.com

白,主要在破骨细胞、炎症巨噬细胞和树突状细胞中呈高表达,血清中 TRACP 以 TRACP-5a 和 TRACP-5b 两种形式存在<sup>[11]</sup>。研究发现,TRACP-5b 的昼夜节律变化较小(<5%),且其代谢不受肝

肾功能和饮食影响,是反映骨吸收和骨重构的良好指标,其血清检测已在临床广泛应用<sup>[12]</sup>。以上骨吸收标志物的主要特征、检测方法、测定参考值见表 1。

表 1 常用骨吸收标志物主要特征

	来源	优点	缺点	参考范围	标本	检测方法
CTX	骨 I 型胶原	个体变异性低,结构稳定	昼夜波动大,受饮食影响	绝经前女性 (0.29±0.14) μg/L, 绝经后女性 (0.56±0.23) μg/L; 男性 (0.30±0.14) μg/L	血清	放射免疫分析法
NTX	骨 I 型胶原	饮食影响较小	需采集 24 h 尿液,测定结果需用尿 Cr 校正	尿液(NTX/Cr):绝经前女性 5~65 nmol /mmol , 男性 3~63 nmol /mmol。 血清:女性 6.2~19 nmol/L, 男性 5.4~24.2 nmol /L	尿液、血清	酶联免疫吸附法
TRACP-5b	破骨细胞	昼夜波动小,不受肝肾功能及饮食影响	室温下结构不稳定	绝经前女性 0.5~3.8 U/L; 绝经后女性 0.5~4.8 U/L; 男性 0.5~3.8 U/L	血浆、血清	色谱法
DPD	成熟骨 I 型胶原	仅反映骨成熟 I 型胶原降解情况,不受饮食影响	需采集 24 h 尿液	成人:DPD/Cr 1.8~15.5 nmol/mmol	尿液	高效液相色谱法
PYD	成熟骨 I 型、II 型胶原	不受饮食影响	需采集 24 h 尿液,特异性不如 DPD	成人:PYD/Cr 19.5~25.1 nmol/mmol	尿液	高效液相色谱法

资料来源:参考范围、标本、检测方法出自参考文献[13]

2 主要骨形成标志物

2.1 胶原合成副产物

I 型原胶原 N 端前肽(PINP)和 I 型原胶原 C 端前肽(PICP)均为骨 I 型胶原在成骨状态下分泌到细胞外裂解形成的产物,主要来自增殖的成骨细胞和成纤维细胞<sup>[14]</sup>。PICP 由肝脏内皮细胞甘露糖受体清除,半衰期约 6~8 min。血清 PICP 水平在 24 h 中的 1:30~4:30 达峰值,11:00~15:00 降至最低值,峰值水平约为最低值的 1.2 倍<sup>[14]</sup>。PINP 通过肝脏内皮细胞的巨噬细胞受体清除,其个体变异性低,昼夜节律变化小,室温条件下结构稳定,被 IOF 推荐为反映骨形成的高敏感性骨标志物<sup>[15]</sup>。但 PINP 的代谢受肾功能及骨转移性疾病的影响,且检测价格较高。在临床工作中,需综合考虑患者情况,选择合适的指标<sup>[16]</sup>。

2.2 成骨细胞酶

碱性磷酸酶(ALP)和骨特异性碱性磷酸酶(BALP)均为成骨细胞酶。ALP 广泛分布于肝脏、骨骼、肾等组织,骨特异性不高<sup>[17]</sup>。BALP 来

源于成骨细胞的四聚体糖蛋白,可提供骨形成过程中羟磷灰石沉积所需的磷酸并维持局部的碱性环境,促进骨形成<sup>[13]</sup>。BALP 体内变异性较低(<10%),半衰期较长(1~2 d),其代谢不受肝肾功能和饮食的影响,且能动态反映成骨细胞活性,被认为是骨形成的有效指标<sup>[13]</sup>。但血清 BALP 水平昼夜节律变化较大,峰值比最低值约高 30%,因此需在统一时间采集血清并检测,降低因昼夜波动产生变异的可能。

2.3 基质蛋白

骨钙素由成骨细胞合成,经肾脏清除,是骨组织中含量最高的特异性非胶原骨基质蛋白<sup>[18]</sup>。骨钙素在维生素 K 羧化酶作用下形成 γ 羟基化谷氨酸,羧化的骨钙素与羟基磷灰石上的 Ca<sup>2+</sup> 结合,在具有矿化作用的结缔组织中沉积,有利于维持骨正常矿化并抑制软骨的异常矿化。骨钙素虽可反映成骨细胞的数量和分化程度,但其半衰期较短,室温下结构不稳定,个体差异及昼夜波动均较大,导致其临床应用受到限制<sup>[19-20]</sup>。骨形成标志物的主要特征见下页表 2。

表 2 常用骨形成标志物主要特征

	来源	优点	缺点	参考范围	标本	检测方法
PINP	成骨细胞和成纤维细胞	个体变异性低,室温下结构稳定,昼夜波动较小	受肾功能影响,检测费用高	21~78 μg/L	血清	酶联免疫吸附法
PICP	成骨细胞和成纤维细胞	对新骨形成敏感	半衰期短,血清峰值高于最低值 20%	女性 50~170 μg/L,男性 38~202 μg/L	血清	酶联免疫吸附法
BALP	成骨细胞	个体变异性低,不受肾功能和饮食影响,半衰期长	昼夜波动大	女性绝经前 8.5~14.3 μg/L,绝经后 12.5~22.4 μg/L;男性 11.6~20.1 μg/L	血清	化学发光法
骨钙素	成骨细胞	反映成骨细胞含量及分化成熟度	结构不稳定,个体变异性高,受肾功能、维生素 K 和昼夜变化影响	健康女性绝经前 11~43 ng/mL,绝经后 15~46 ng/mL,骨质疏松女性 13~48 ng/mL;男性 18~30 岁 24~70 ng/mL,31~50 岁 14~42 ng/mL,51~70 岁 14~46 ng/mL	血清	电化学发光法

资料来源:参考范围、标本、检测方法出自参考文献[13]

3 BTM 的临床应用

3.1 骨质疏松症诊断

BTM 可动态反映骨代谢状态,早期发现骨量变化,已成为骨质疏松症早期诊断及鉴别诊断的重要指标<sup>[21]</sup>。研究发现,定期检测 CTX 有助于监测绝经女性 10 年内的骨代谢变化,及时发现绝经后骨质疏松症患者<sup>[22]</sup>。Eastell 等<sup>[23]</sup>认为,对于慢性肾功能不全患者可选择 BALP 和 TRACP-5b 评估其骨质流失情况,对于长期接受糖皮质激素治疗的患者则可选择骨钙素和 CTX 作为评估指标。研究发现,与其他指标相比 PYD 与 2 型糖尿病性骨质疏松症(DOP)患者腰椎骨密度和髌部骨密度的相关性最强,PYD 检测有利于早期发现 DOP 患者,降低 DOP 及 DOP 骨折发病率<sup>[24]</sup>。边平达等<sup>[25]</sup>对 737 名高龄男性进行间隔 12 个月的 2 次股骨颈骨密度与 BTM 检测并进行相关性分析,发现 CTX 和骨钙素的改变与股骨颈骨密度变化均呈明显负相关,而 PINP 改变与骨密度无明显相关性。该研究结果提示,与 PINP 相比,长期监测血清 CTX 和骨钙素水平能更好地预测老年男性股骨颈骨丢失情况。然而,对于妊娠哺乳期女性,由于受血液稀释、肾小球滤过率增加、胎儿和胎盘中的 BTM 等因素影响,其血清 BTM 变化并不能真实反映机体的骨代谢情况<sup>[26]</sup>。

BTM 在骨代谢情况评估及骨质疏松症的早期诊断中具有重要临床意义,但 BTM 种类较多,且其

测定结果受昼夜波动、个体差异等影响,仅依靠 BTM 检测来评估骨质流失程度并用以诊断骨质疏松症并不准确。在临床实践中,应进行 BTM 和骨密度联合检测来评估患者骨质流失情况,提高骨质疏松症诊断准确率。

3.2 骨质疏松性骨折风险评估

骨折为骨质疏松症患者的严重并发症,BTM 检测可有效反映机体骨代谢情况,预测骨折发生风险<sup>[27]</sup>。绝经后女性在雌激素缺乏、胃肠道钙吸收下降、破骨细胞活性增加等因素影响下,骨代谢的正常循环被破坏,骨微观结构损伤,导致骨折发生风险升高<sup>[28]</sup>。既往研究发现,β-CTX 检测有助于早期发现绝经后骨质疏松症中的骨折高危人群,预防骨折发生<sup>[29]</sup>。Chubb 等<sup>[30]</sup>发现,与 PINP、CTX 相比,骨钙素更适合用于评估男性骨质疏松症患者髌部骨折风险,有助于男性骨折高危人群筛查及早期给予相关防治干预,预防骨折发生。李鹏等<sup>[31]</sup>的研究发现,PINP 与 β-CTX 联合检测对预测老年骨质疏松症患者髌部骨折风险具有重要作用,其预测敏感度为 96.0%,特异度为 94.0%,准确度为 95.0%。

BTM 对预测骨质疏松性骨折发生风险具有较高的特异性和敏感性,但 BTM 能否用于所有骨折风险评估尚无定论,临床医生在评估骨折风险时还需要结合骨密度及相关的生化检测指标。

3.3 骨质疏松症治疗效果监测

抗骨质疏松症治疗后,患者 BTM 的变化早于

骨密度,早期检测 BTM 更有利于监测治疗效果。Naylor 等<sup>[32]</sup>研究发现,与 CTX 相比,PINP 更适合用于评估绝经后骨质疏松症患者双磷酸盐治疗效果。2018 年版日本骨质疏松症诊疗共识指出,PINP 适用于监测甲状旁腺素类似物抗骨质疏松的治疗效果,骨钙素适用于监测维生素 K 的疗效<sup>[33]</sup>。McClung 等<sup>[34]</sup>指出,评估 Romosozumab 联合狄诺塞麦治疗绝经后骨质疏松症的效果,采用 CTX 优于 PINP。有研究显示,测定 TRACP-5b 不仅有助于监测特立帕肽/米诺膦酸盐序贯疗法治疗腰椎部位骨质疏松的疗效,对于米诺膦酸盐治疗糖皮质激素性骨质疏松症的疗效也有较好评估效果<sup>[35]</sup>。

BTM 检测有助于评估抗骨质疏松症药物的早期疗效,及时发现疗效欠佳患者,优化治疗方案并提高患者的治疗依从性。但 BTM 的变化幅度与药物种类、给药途径有关,且各实验室的 BTM 检测方法未达标准化,其临床应用受到一定限制。

#### 4 潜在骨代谢指标

微 RNA(miRNA)是由 18~22 个核苷酸组成的内源性单链非编码 RNA,参与成骨细胞和破骨细胞的分化调控,对维持骨稳态具有重要作用<sup>[36]</sup>。一些研究发现,联合检测血浆 hsa-miR-122-5p 和 hsa-miR-4516 有助于及时发现绝经后骨质疏松症患者<sup>[36]</sup>,测定血清 miR-103-3p 可用于失重性骨质疏松症的早期诊断,测定血清 miR-382-3p 可用于 DOP 患者骨折风险的评估<sup>[37-38]</sup>。miRNA 虽有助于骨质疏松症及骨质疏松性骨折的早期诊断,但其与骨质疏松症相关性的研究仍处于起步阶段,尚未发现能运用于所有患者的高特异性 miRNA,该领域的研究有待进一步开展。

#### 5 总结

BTM 不仅能用于监测骨量变化,评估患者目前的骨代谢状态,还可用于评估骨质疏松性骨折的发生风险,监测抗骨质疏松症治疗效果,弥补仅使用骨密度诊治骨质疏松症的不足。但 BTM 种类繁多,不同医疗机构的检验方法及参考值设定存在差异。因此,在临床应用中需进行综合考虑,选择合适的 BTM 指标,并与骨密度测定联合使用,以求更准确地指导临床诊疗工作。

#### 参考文献

[1] Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis[J]. Lancet, 2019, 393(10169): 364-376.  
[2] Xu XM, Li N, Li K, et al. Discordance in diagnosis of

osteoporosis by quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in Chinese elderly men[J]. J Orthop Translat, 2019, 18: 59-64.  
[3] Huang DG, Wang YY, Lv J, et al. Proteomic profiling analysis of postmenopausal osteoporosis and osteopenia identifies potential proteins associated with low bone mineral density[J]. PeerJ, 2020, 8: e9009.  
[4] Schulze-Späte U, Turner R, Wang Y, et al. Relationship of bone metabolism biomarkers and periodontal disease: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(6): 2425-2433.  
[5] Ross RD, Deng Y, Fang R, et al. Discovery of biomarkers to identify peri-implant osteolysis before radiographic diagnosis[J]. J Orthop Res, 2018, 36(10): 2754-2761.  
[6] Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, et al. Bone turnover markers: emerging tool in the management of osteoporosis[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(6): 846-852.  
[7] Chubb S, Mandelt C, Vasikaran S. Comparison of clinical cut-points and treatment targets for urine NTX and plasma  $\beta$ CTX-I in osteoporosis[J]. Clin Biochem, 2016, 49(7-8): 529-533.  
[8] Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, et al. Two-year clinical outcome of denosumab treatment alone and in combination with teriparatide in Japanese treatment-naive postmenopausal osteoporotic women[J]. Bone Res, 2017, 5(2): 152-158.  
[9] Baxter I, Rogers A, Eastell R, et al. Evaluation of urinary N-telopeptide of type I collagen measurements in the management of osteoporosis in clinical practice [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(3): 941-947.  
[10] Naffa R, Watanabe S, Zhang W, et al. Rapid analysis of pyridinoline and deoxypyridinoline in biological samples by liquid chromatography with mass spectrometry and a silica hydride column[J]. J Sep Sci, 2019, 42(8): 1482-1488.  
[11] Morisawa T, Nakagomi A, Kohashi K, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase-5b levels are associated with the severity and extent of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease [J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24(10): 1058-1068.  
[12] Mori Y, Kasai H, Ose A, et al. Modeling and simulation of bone mineral density in Japanese osteoporosis patients treated with zoledronic acid using tartrate-resistant acid phosphatase 5b, a bone resorption marker[J]. Osteoporos Int, 2018, 29(5): 1155-1163.  
[13] 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(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 781-796.  
[14] Seo WY, Kim JH, Baek DS, et al. Production of recombinant human procollagen type I C-terminal propeptide and establishment of a sandwich ELISA for quantification[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15946.

- [15] Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis[J]. J Transl Med, 2013, 11: 201.
- [16] Marin L, Koivula MK, Jukkola-Vuorinen A, et al. Comparison of total and intact aminoterminal propeptide of type I procollagen assays in patients with breast cancer with or without bone metastases[J]. Ann Clin Biochem, 2011, 48 (Pt 5): 447-451.
- [17] Xu L, Zhang L, Wang Z, et al. Melatonin suppresses estrogen deficiency-induced osteoporosis and promotes osteoblastogenesis by inactivating the NLRP3 inflammasome [J]. Calcif Tissue Int, 2018, 103(4): 400-410.
- [18] Al Rifai O, Julien C, Lacombe J, et al. The half-life of the bone-derived hormone osteocalcin is regulated through O-glycosylation in mice, but not in humans[J]. Elife, 2020, 9: e61174.
- [19] Wu XY, Li HL, Xie H, et al. Age-related bone turnover markers and osteoporotic risk in native Chinese women[J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14: 8.
- [20] Knapen MH, Drummen NE, Smit E, et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(9): 2499-2507.
- [21] Hu WW, Zhang Z, He JW, et al. Establishing reference intervals for bone turnover markers in the healthy shanghai population and the relationship with bone mineral density in postmenopausal women[J]. Int J Endocrinol, 2013, 2013 (8): 513925.
- [22] Nagy EE, Nagy Finna C, Popoviciu HV, et al. Soluble biomarkers of osteoporosis and osteoarthritis, from pathway mapping to clinical trials: an update[J]. Clin Interv Aging, 2020, 15: 501-518.
- [23] Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(11): 908-923.
- [24] 张露露. 2型糖尿病性骨质疏松症患者骨转换标志物的改变[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(3): 136-139.
- [25] 边平达, 寿张轩, 李秀央, 等. 骨转换标志物在老龄男性骨密度变化中的预测价值[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(2): 155-159.
- [26] Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery[J]. Physiol Rev, 2016, 96(2): 449-547.
- [27] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(1): 43-44.
- [28] Park SG, Jeong SU, Lee JH, et al. The changes of CTX, DPD, osteocalcin, and bone mineral density during the postmenopausal period[J]. Ann Rehabil Med, 2018, 42(3): 441-448.
- [29] Qu X, Zheng B, Chen T, et al. Bone turnover markers and bone mineral density to predict osteoporotic fractures in older women: a retrospective comparative study[J]. Orthop Surg, 2020, 12(1): 116-123.
- [30] 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]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(1): 90-99.
- [31] 李鹏, 张征凯, 刘玉珂. 骨转换生化标志物在老年骨质疏松合并髌部骨折患者中的变化及其临床意义[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(4): 669-671.
- [32] Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(1): 21-31.
- [33] Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, et al. Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition) [J]. Clin Chim Acta, 2019, 498: 101-107.
- [34] McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, et al. effects of 24 months of treatment with romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: a randomized, double-blind, phase 2, parallel group study[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(8): 1397-1406.
- [35] Hasegawa E, Ito S, Takai C, et al. The efficacy of minodronate in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Intern Med, 2018, 57(15): 2169-2178.
- [36] Mandourah AY, Ranganath L, Barraclough R, et al. Circulating microRNAs as potential diagnostic biomarkers for osteoporosis[J]. Sci Rep, 2018, 8: 8421.
- [37] Chen J, Li K, Pang Q, et al. Identification of suitable reference gene and biomarkers of serum miRNAs for osteoporosis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 36347.
- [38] Heilmeyer U, Hackl M, Skalicky S, et al. Serum miRNA signatures are indicative of skeletal fractures in postmenopausal women with and without type 2 diabetes and influence osteogenic and adipogenic differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(12): 2173-2192.

(收稿日期:2020-12-28)

(本文编辑:杨晓娟)