

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.07.004

血清 FOXO3、Irisin 对激素性骨质疏松患者骨折的预测价值*

崔晓亮¹, 敦志华², 张辰³, 刘涛³

河北中医药大学第二附属医院:1. 骨伤一科;2. 内分泌科;3. 骨伤二科, 河北定州 073000

摘要:目的 探讨血清叉头框蛋白 O3(FOXO3)、鸢尾素(Irisin)对激素性骨质疏松患者骨折的预测价值。方法 选取 2023 年 1 月至 2024 年 3 月该院收治的 153 例激素性骨质疏松症患者为研究组,另纳入同期 169 例体检健康者为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 FOXO3、Irisin 水平。采用多因素 Logistic 回归分析骨质疏松患者骨折的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FOXO3、Irisin 水平对骨质疏松患者骨折的预测价值。结果 与对照组比较,研究组髋关节骨密度、腰椎骨密度、股骨颈骨密度、大转子骨密度降低,血清 FOXO3 水平升高,血钙、维生素 D、碱性磷酸酶、Irisin 水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与非骨折组比较,骨折组血清 FOXO3 水平升高,髋关节骨密度、股骨颈骨密度、大转子骨密度及血钙、维生素 D、碱性磷酸酶、Irisin 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。髋关节骨密度、股骨颈骨密度、大转子骨密度及血钙、维生素 D、碱性磷酸酶、血清 Irisin 水平升高均为激素性骨质疏松患者骨折的保护因素($P < 0.05$),FOXO3 水平升高为激素性骨质疏松患者骨折的危险因素($P < 0.05$)。血清 FOXO3、Irisin 联合预测激素性骨质疏松患者骨折的曲线下面积(AUC)为 0.904,明显大于 FOXO3、Irisin 单独预测的 AUC 曲线下面积($Z = 2.215, P = 0.027; Z = 2.191, P = 0.028$)。结论 激素性骨质疏松骨折患者血清 FOXO3 水平升高,Irisin 水平降低,FOXO3、Irisin 水平与骨密度相关,二者联合对激素性骨质疏松患者发生骨折具有较高的预测价值。

关键词:激素性骨质疏松; 骨折; 叉头框蛋白 O3; 鸢尾素; 预测

中图分类号:R683;R589.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)07-0880-05

Predictive value of serum FOXO3 and Irisin for fractures in patients with hormone-induced osteoporosis*

CUI Xiaoliang¹, DUN Zhihua², ZHANG Chen³, LIU Tao³

1. The First Department of Orthopedics; 2. Department of Endocrinology; 3. The Second Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Dingzhou, Hebei 073000, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of serum forkhead box protein O3 (FOXO3) and irisin for fractures in patients with hormone-induced osteoporosis. **Methods** A total of 153 patients with hormone-induced osteoporosis admitted to the Second Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine from January 2023 to March 2024 were selected as the study group, and 169 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were included as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum FOXO3 and Irisin. Adopting multivariate Logistic regression analysis to investigate the influencing factors of fractures in patients with osteoporosis. Using receiver operating characteristic (ROC) curve to analyze the predictive value of serum FOXO3 and Irisin levels for fractures in patients with osteoporosis. **Results** Compared with the control group, the study group showed a decrease in hip joint bone density, lumbar spine bone density, femoral neck bone density and greater trochanter bone density, an increase in serum FOXO3 level, and a decrease in blood calcium, vitamin D, alkaline phosphatase and irisin levels, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the non fracture group, the fracture group showed an increase in serum FOXO3 level and a decrease in hip joint bone density, femoral neck bone density, greater trochanter bone density, blood calcium, vitamin D, alkaline phosphatase and Irisin levels, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Elevated hip joint bone density, femoral neck bone density, greater trochanter bone density, blood calcium, vitamin D, alkaline phosphatase and serum Irisin levels were all protective factors for fractures in hormone-induced osteoporosis patients ($P < 0.05$), while elevated FOXO3 level was risk factors for fractures in hormone-induced os-

* 基金项目:河北省中医药管理局 2022 年度中医药类科研计划课题(2022406)。

作者简介:崔晓亮,男,主治医师,主要从事脊柱微创及老年病学研究。

teoporosis patients ($P < 0.05$). The combined prediction of serum FOXO3 and Irisin for the area under the curve (AUC) of fractures in patients with hormone-induced osteoporosis was 0.904, which was significantly larger than the AUC predicted by FOXO3 and Irisin alone ($Z = 2.215, P = 0.027$; $Z = 2.191, P = 0.028$).

Conclusion Serum FOXO3 level elevates and Irisin level reduces in patients with hormone-induced osteoporosis fractures. FOXO3 and Irisin levels correlate with bone density, and the combination of the two indicators has high predictive value for fractures in hormone-induced osteoporosis patients.

Key words: hormone-induced osteoporosis; fracture; forkhead box protein O3; irisin; prediction

骨质疏松症是由骨吸收和形成之间的骨转换不平衡引起的骨骼疾病,已发展为全球性的重大健康问题,影响上亿人群众的生活质量,其中继发性骨质疏松症患者的数量高达 8 000 万^[1-2]。激素性骨质疏松是最常见的继发性骨质疏松,以骨量低、骨组织微结构改变、骨脆性增加为特征,并伴有较高的骨折风险^[3]。因此,有必要寻找更为便捷、有效的激素性骨质疏松患者骨折预测因子,以便及早发现并治疗,达到骨折预防的目的。叉头框蛋白 O3(FOXO3)在多种生理和病理过程中发挥多效性作用,包括能量代谢、细胞死亡和应激抵抗^[4]。莫亮等^[5]的研究结果显示,FOXO3 在分离自骨质疏松症患者的骨髓间充质干细胞中表达水平高。张富财等^[6]的研究结果显示,去卵巢骨质疏松症大鼠椎骨组织中 FOXO3 水平升高,而股骨、椎骨骨密度下降,骨保护素水平降低,丹皮酚治疗通过抑制 FOXO3 水平,改善了大鼠骨质疏松症的严重程度。鸢尾素(Irisin)是纤维连接蛋白 III 型结构域 5 蛋白(FNDC5)的水解产物,在诱导白色脂肪褐变,维持葡萄糖稳定、骨骼稳态,减轻心脏损伤中具有重要作用^[7]。LIU 等^[8]的研究结果显示,与健康女性比较,髌部骨折女性血清 Irisin 水平降低,Irisin 与骨质疏松及相关髌部骨折的高风险有关。然而,目前关于激素性骨质疏松患者血清 FOXO3、Irisin 的研究却少见。因此,本研究旨在探讨 FOXO3、Irisin 在激素性骨质疏松患者中的血清水平,明确二者在评估骨折方面的潜在价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 1 月至 2024 年 3 月本院收治的 153 例激素性骨质疏松症患者为研究组,年龄 31~80 岁。纳入标准:(1)符合糖皮质激素性骨质疏松诊断相关标准^[9],经生化指标、骨密度测定及糖皮质激素药物长期服用史确诊;(2)首次诊治;(3)基线资料完整。排除标准:(1)合并其他骨代谢疾病,如原发性骨质疏松、骨肿瘤等;(2)既往有外伤骨折史;(3)有相关治疗药物服用史;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)存在精神异常;(6)合并恶性肿瘤、重大脏器病变等危及生命的疾病。另纳入同期 169 例体检健康者为对照组,年龄 32~81 岁。两组年龄、性别、体质量指数(BMI)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。所有研究对象均知情同意本研究,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审

核批准(2022-12-183)。

表 1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 n/n)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男/女	BMI(kg/m ²)
对照组	169	56.23±5.15	88/81	22.87±2.59
研究组	153	55.46±4.82	73/80	23.24±2.83
<i>t</i> / χ^2		1.381	1.563	-1.225
<i>P</i>		0.168	0.211	0.221

1.2 方法

1.2.1 血清 FOXO3、Irisin 水平检测 采集所有研究对象入组当天外周静脉血 5 mL,离心后取上清液,置于深低温冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清标本中 FOXO3、Irisin 蛋白水平,FOXO3、Irisin ELISA 检测试剂盒分别购自英国 abcam 公司(货号:ab277471)、上海酶联生物科技有限公司(货号:ml037372),具体操作按照产品使用说明书进行。

1.2.2 资料收集 收集所有研究对象骨质疏松患者入组时髌关节骨密度、腰椎骨密度、股骨颈骨密度、大转子骨密度资料,以及血钙、维生素 D、碱性磷酸酶骨代谢指标水平。

1.2.3 治疗与分组 治疗期间,减少患者糖皮质激素用量,联合使用钙剂和维生素 D 制剂治疗,具体剂量视患者骨丢失和恢复情况单独调整。治疗 3 个月内,若门诊检查确诊患者发生骨折,归入骨折组;否则归为非骨折组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理和统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析血清 FOXO3、Irisin 水平与患者骨密度的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析骨质疏松患者骨折的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 FOXO3、Irisin 水平对骨质疏松患者骨折的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组临床资料比较 与对照组比较,研究组髌关节骨密度、腰椎骨密度、股骨颈骨密度、大转子骨密度及血钙、维生素 D、碱性磷酸酶水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 研究组与对照组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	髌关节骨密度 (g/cm ²)	腰椎骨密度 (g/cm ²)	股骨颈骨密度 (g/cm ²)	大转子骨密度 (g/cm ²)	血钙 (mmol/L)	维生素 D (ng/mL)	碱性磷酸酶 (IU/L)
对照组	169	0.98±0.20	1.07±0.26	1.02±0.24	1.05±0.23	2.46±0.58	38.19±3.64	71.45±6.82
研究组	153	0.74±0.15	0.82±0.19	0.77±0.16	0.93±0.18	1.75±0.49	27.50±3.27	38.63±3.54
<i>t</i>		12.082	9.765	10.880	5.176	11.801	27.613	53.366
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 研究组与对照组血清 FOXO3、Irisin 水平比较 与对照组比较,研究组血清 FOXO3 水平升高,Irisin 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 对照组与研究组血清 FOXO3、Irisin 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	FOXO3	Irisin
对照组	169	0.93±0.18	432.18±68.51
研究组	153	1.36±0.22	317.46±52.63
<i>t</i>		-19.266	16.721
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 激素性骨质疏松患者骨折发生情况及血清 FOXO3、Irisin 水平比较 根据骨折情况,激素性骨质疏松患者分为骨折组 81 例,非骨折组 72 例。与非骨折组比较,骨折组血清 FOXO3 水平升高,Irisin 水

平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 骨折组、非骨折组血清 FOXO3、Irisin 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	FOXO3	Irisin(ng/mL)
非骨折组	72	1.23±0.17	340.28±51.29
骨折组	81	1.47±0.20	297.17±50.38
<i>t</i>		-7.945	5.238
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 骨折组与非骨折组临床资料比较 与非骨折组比较,骨折组髌关节骨密度、股骨颈骨密度、大转子骨密度及血钙、维生素 D、碱性磷酸酶水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。骨折组与非骨折组腰椎骨密度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 骨折组与非骨折组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	髌关节骨密度 (g/cm ²)	腰椎骨密度 (g/cm ²)	股骨颈骨密度 (g/cm ²)	大转子骨密度 (g/cm ²)	血钙 (mmol/L)	维生素 D (ng/mL)	碱性磷酸酶 (IU/L)
非骨折组	72	0.78±0.18	0.85±0.20	0.82±0.19	0.97±0.21	1.84±0.42	28.59±3.46	40.56±3.78
骨折组	81	0.71±0.15	0.79±0.18	0.73±0.17	0.89±0.18	1.67±0.38	26.53±3.13	36.91±3.69
<i>t</i>		2.623	1.953	3.092	2.537	2.628	3.867	6.037
<i>P</i>		0.010	0.053	0.002	0.012	0.009	<0.001	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析激素性骨质疏松患者骨折的影响因素 以激素性骨质疏松患者是否发生骨折(是=1,否=0)为因变量,以髌关节骨密度、股骨颈骨密度、大转子骨密度及血钙、维生素 D、碱性磷酸酶、血清 FOXO3、Irisin 水平为自变量(均为连续变量,原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示髌关节骨密度、股骨颈骨密度、大转子骨密度及血钙、维生素 D、碱性磷酸酶、血清 Irisin 水平升高均为激素性骨质疏松患者骨折的保护因素($P < 0.05$),FOXO3 水平升高为激素性骨质疏松患者骨折的危险

因素($P < 0.05$)。见表 6。

2.6 血清 FOXO3、Irisin 对激素性骨质疏松患者骨折的预测效能 以激素性骨质疏松症患者是否发生骨折为状态变量(骨折=1,非骨折=0),以血清 FOXO3、Irisin 为检验变量,进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 FOXO3、Irisin 联合预测激素性骨质疏松患者骨折的曲线下面积(AUC)为 0.904,明显大于 FOXO3、Irisin 单独预测的 AUC($Z = 2.215, P = 0.027; Z = 2.191, P = 0.028$)。见表 7、图 1。

表 6 多因素 Logistic 回归分析影响激素性骨质疏松患者骨折的因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	<i>P</i>
髌关节骨密度	-1.165	0.514	5.135	0.312	0.114~0.854	0.023
股骨颈骨密度	-0.856	0.329	6.764	0.425	0.223~0.810	0.009
大转子骨密度	-1.024	0.396	6.692	0.359	0.165~0.780	0.010
血钙	-1.002	0.452	4.918	0.367	0.151~0.890	0.027

续表 6 多因素 Logistic 回归分析影响激素性骨质疏松患者骨折的因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
维生素 D	-0.730	0.235	9.645	0.482	0.304~0.764	0.002
碱性磷酸酶	-0.600	0.186	10.394	0.549	0.381~0.790	0.001
FOXO3	1.450	0.324	20.015	4.261	2.258~8.041	<0.001
Irisin	-0.457	0.128	12.763	0.633	0.493~0.814	<0.001

表 7 血清 FOXO3、Irisin 对激素性骨质疏松患者骨折的预测效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
FOXO3	0.810	0.742~0.877	1.403 ng/mL	59.30	93.10	0.524	0.000
HNP1-3	0.811	0.742~0.881	323.698 ng/mL	75.30	87.50	0.628	0.000
FOXO3+Irisin	0.904	0.857~0.950	—	84.00	84.70	0.687	0.000

注：—为无数据。

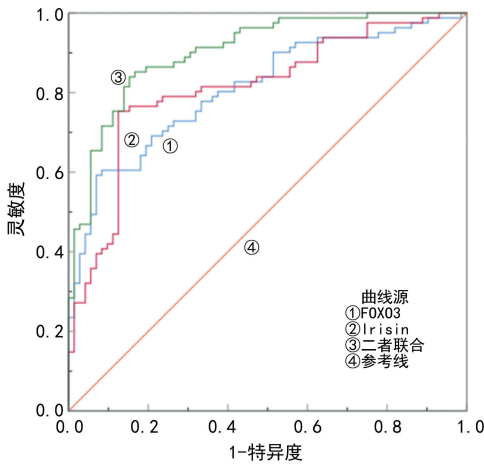


图 1 血清 FOXO3、Irisin 水平预测激素性骨质疏松患者骨折的 ROC 曲线

3 讨论

骨质疏松症会导致骨骼结构和强度受损,逐渐增加脆性骨折的风险^[10]。骨质疏松症和骨质疏松相关骨折是老年人发病和死亡的常见原因,即使是健康的成年人也应该及早采取措施预防骨质疏松症,避免影响生活质量^[11-12]。骨质疏松症患者首次骨折将增加发生再次骨折和并发症的风险,提高治疗难度和经济成本^[13]。因此,寻找应用于骨质疏松患者骨折预测的有效血清学指标对于患者的治疗是十分必要的。

包括 FOXO3 在内的叉头框 O 类家族蛋白能够将环境信号转化为基因水平,参与调节骨细胞功能及其细胞间信号传导^[14]。张方洁等^[15]的研究结果显示,血清 FOXO3 水平与股骨颈骨密度、全髋骨密度呈负相关,FOXO3 增加了绝经后非酒精性脂肪肝女性患者发生骨质疏松的风险。SHI 等^[16]的研究结果显示,与正常组织比较,股骨头坏死组织中 FOXO3 水平上调,FOXO3 与较高水平的氧化应激反应相关。骨髓间充质干细胞是能够分化为骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞的多能干细胞,在骨质疏松症中,这种干细胞倾向分化为脂肪细胞。FENG 等^[17]的研究结果显示,FOXO3 通过激活 PI3K-AKT 通路,进一步促进

小鼠骨髓间充质干细胞的成脂分化,减少成骨细胞产生。ZHU 等^[18]的研究结果显示,在骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞及随后的成骨细胞分化为骨细胞的过程中,FOXO3 能够诱导细胞增加自噬通量,减少骨形成。LIAN 等^[19]的研究结果显示,抑制 FOXO3 水平能够在多传代细胞中保持矿化基质生成,并抑制成骨细胞的衰老。本研究中,激素性骨质疏松患者髋关节骨密度、腰椎骨密度、股骨颈骨密度、大转子骨密度及血钙、维生素 D、碱性磷酸酶水平均明显低于健康对照者,提示激素性骨质疏松患者骨密度及骨代谢下降,容易发生骨折。激素性骨质疏松患者血清 FOXO3 水平升高,且骨折患者血清 FOXO3 水平高于非骨折患者,提示 FOXO3 与激素性骨质疏松、骨折发生相关。血清 FOXO3 水平升高为激素性骨质疏松患者骨折的危险因素,推测 FOXO3 通过相关通路诱导自噬、抑制成骨细胞分化、矿化基质生成,进而影响骨骼稳态,降低骨密度,最终引发骨折^[17-19]。

越来越多的证据表明,Irisin 在治疗各种疾病,如代谢、心血管和神经系统疾病,特别是骨相关疾病方面具有较好疗效^[20]。ROOMI 等^[21]的研究结果显示,骨质疏松患者血清 Irisin 呈低水平,与较差的骨密度、t-评分、维生素 D 水平相关。CHEN 等^[22]的研究结果显示,与健康小鼠比较,后肢卸载模拟微重力小鼠胫骨中 Irisin 水平更低,小鼠骨矿化沉积速率降低,股骨骨质流失加重,外源性补充 Irisin 通过活化 β -catenin 逆转小鼠骨形成和成骨细胞分化的减少。SUN 等^[23]的研究结果显示,成骨发育不全小鼠血清、肌肉和骨骼中 Irisin 水平降低,补充 Irisin 使骨量和骨强度增加,明显降低了小鼠的骨折发生率。该研究从机制上分析,发现 Irisin 通过激活 ERK/p38 信号通路、干扰 TGF- β_1 与其受体结合,降低 TGF- β /Smad 信号通路诱导的成骨分化抑制^[23]。本研究发现:激素性骨质疏松患者血清 Irisin 水平降低,提示 Irisin 与激素性骨质疏松相关;与非骨折患者比较,骨折患者血清 Irisin 水平降低,提示 Irisin 低水平参与骨折发生。激素性

骨质疏松患者血清 Irisin 水平升高为患者骨折的保护因素,提示 Irisin 与骨折发生相关,推测 Irisin 可能通过调节下游信号通路促进成骨分化、提高骨密度和强度,抑制骨折进程^[21-23]。

血清 FOXO3、Irisin 联合预测激素性骨质疏松患者骨折的 AUC 为 0.904,明显大于 FOXO3、Irisin 单独预测的 AUC,这提示血清 FOXO3、Irisin 联合具有较高的激素性骨质疏松患者骨折预测价值,但仍需在临床上验证。本研究虽然对 FOXO3、Irisin 在激素性骨质疏松的发生及骨折发展中的作用机制进行了推测,但尚未形成有效的实验证据,未来将进一步研究 FOXO3、Irisin 的作用机制。

综上所述,本研究显示激素性骨质疏松患者血清 FOXO3 水平升高, Irisin 水平降低, FOXO3、Irisin 水平与骨折风险有关,二者联合具有较高的激素性骨质疏松患者骨折预测价值。这些结果提供了血清 FOXO3、Irisin 水平与激素性骨质疏松患者骨折相关的临床证据,有利于开发评估骨折风险的血清学指标,及早预防和治疗,提高骨折高风险患者的生存质量。

参考文献

- [1] WANG L T, CHEN L R, CHEN K H. Hormone-related and drug-induced osteoporosis: a cellular and molecular overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5814-5837.
- [2] ZHANG W, GAO R, RONG X, et al. Immunoporosis: role of immune system in the pathophysiology of different types of osteoporosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(1): 965258-965271.
- [3] CHENG C H, CHEN L R, CHEN K H. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1376-1392.
- [4] BERNARDO V S, TORRES F F, DA SILVA D G H. FoxO3 and oxidative stress: a multifaceted role in cellular adaptation[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2023, 101(1/2): 83-99.
- [5] 莫亮, 王章正, 马超, 等. 基于生信分析构建骨质疏松氧化应激相关 miRNA-mRNA 调控网络[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2023, 52(5): 641-648.
- [6] 张富财, 郑峰, 王福荣, 等. 丹皮酚对去卵巢骨质疏松大鼠叉头框蛋白 O3a/Wnt 信号通路及椎骨密度的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(32): 5091-5096.
- [7] LIU S, CUI F, NING K, et al. Role of irisin in physiology and pathology[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(1): 962968-962979.
- [8] LIU K, JING P, LIU Z, et al. Serum levels of irisin in postmenopausal women with osteoporotic hip fractures[J]. *Cytokine*, 2021, 148(1): 155708.
- [9] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 糖皮质激素性骨质疏松症诊疗指南(讨论稿)[J]. *中华全科医师杂志*, 2006, 5(8): 460-461.
- [10] FOESSL I, DIMAI H P, OBERMAYER-PIETSCH B. Long-term and sequential treatment for osteoporosis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(9): 520-533.
- [11] JOHNSTON C B, DAGAR M. Osteoporosis in older adults[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(5): 873-884.
- [12] EBELING P R, NGUYEN H H, ALEKSOVA J, et al. Secondary osteoporosis[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(2): 240-313.
- [13] OH Y K, MOON N H, SHIN W C. Management of osteoporosis medication after osteoporotic fracture[J]. *Hip Pelvis*, 2022, 34(4): 191-202.
- [14] MA X, SU P, YIN C, et al. The roles of FoxO transcription factors in regulation of bone cells function[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 692-712.
- [15] 张方洁, 王松, 张国民, 等. 绝经后女性非酒精性脂肪肝患者 miR-122-5p 及 FOXO3 水平与骨质疏松的相关性研究[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2023, 17(6): 748-752.
- [16] SHI W, ZHANG X, XU C, et al. Identification of hub genes and pathways associated with oxidative stress of cartilage in osteonecrosis of femoral head using bioinformatics analysis[J]. *Cartilage*, 2022, 13(1): 19476035221074000-19476035221074012.
- [17] FENG P, PANG P, SUN Z, et al. Enhancer-mediated FOXO3 expression promotes MSC adipogenic differentiation by activating autophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(2): 166975-166983.
- [18] ZHU C, SHEN S, ZHANG S, et al. Autophagy in bone remodeling: a regulator of oxidative stress[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(1): 898634-898643.
- [19] LIAN W S, WU R W, CHEN Y S, et al. microRNA-29a mitigates osteoblast senescence and counteracts bone loss through oxidation resistance-1 control of FoxO3 methylation[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(8): 1248-1264.
- [20] ZHAO R, CHEN Y, WANG D, et al. Role of irisin in bone diseases[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14(1): 1212892-1212903.
- [21] ROOMI A B, NORI W, HAMED R M. Lower serum Irisin levels are associated with increased osteoporosis and oxidative stress in postmenopausal[J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2021, 10(1): 13-19.
- [22] CHEN Z, ZHANG Y, ZHAO F, et al. Recombinant Irisin prevents the reduction of osteoblast differentiation induced by stimulated microgravity through Increasing β -catenin expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1259-1275.
- [23] SUN B, WU H, LU J, et al. Irisin reduces bone fracture by facilitating osteogenesis and antagonizing TGF- β /Smad signaling in a growing mouse model of osteogenesis imperfecta[J]. *J Orthop Translat*, 2022, 38(1): 175-189.