

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.009

血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测对绝经后骨质疏松患者发生骨折的预测价值

王强珍

复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200090

摘要:目的 探讨血清巨噬细胞炎症蛋白-1 β (MIP-1 β)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP-5b)和成纤维细胞生长因子 23(FGF-23)检测对绝经后骨质疏松患者发生骨折的预测价值。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月该院收治的绝经后骨质疏松患者 121 例纳入骨质疏松组,根据患者是否发生骨折分为骨折组(54 例)和非骨折组(67 例)。选择同期在该院诊断为骨量下降和骨量正常的绝经后女性分别纳入骨量下降组(82 例)和对照组(65 例)。比较各组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平,对骨质疏松患者发生骨折的影响因素进行单因素和多因素分析,评价血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测对绝经后骨质疏松患者发生骨折的预测价值,以及分析血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平与骨折严重程度的关系。**结果** 骨质疏松组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平明显高于骨量下降组和对照组($P<0.01$),骨量下降组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平明显高于对照组($P<0.01$)。骨折组的血清 MIP-1 β 、TRACP-5b、FGF-23 水平明显高于非骨折组($P<0.01$)。多因素分析发现,血清 MIP-1 $\beta>719.72$ pg/mL、TRACP-5b >6.97 U/L 和 FGF-23 >247.32 pg/mL 是绝经后骨质疏松患者发生骨折的危险因素($P<0.01$)。血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平在预测骨质疏松患者发生骨折方面具有较高的效能($P<0.01$),3 项指标联合检测灵敏度为 90.7%,特异度为 89.4%,曲线下面积(AUC)为 0.946,AUC 明显高于 MIP-1 β ($Z=3.412$, $P<0.01$)、TRACP-5b($Z=3.811$, $P<0.01$)和 FGF-23($Z=3.983$, $P<0.01$)单项指标检测,而单项指标之间的 AUC 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 参与了绝经后骨质疏松的发生、发展过程,其水平检测对预测绝经后骨质疏松患者发生骨折具有较高的价值。

关键词:巨噬细胞炎症蛋白-1 β ; 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b; 成纤维细胞生长因子 23; 骨质疏松; 骨折

中图分类号:R683

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0036-05

Predictive value of serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 detection to fracture occurrence in patients with postmenopausal osteoporosis

WANG Qiangzhen

Department of Gynecology, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b) and fibroblast growth factor 23 (FGF-23) detection to fracture occurrence in the patients with postmenopausal osteoporosis. **Methods** A total of 121 patients with postmenopausal osteoporosis treated in this hospital from January 2019 to December 2021 were selected as the osteoporosis group and divided into the fracture group (54 cases) and non-fracture group (67 cases) according to whether developing fracture. The postmenopausal women diagnosed as the bone mass decrease and bone mass normal were selected and included into the bone mass decrease group (82 cases) and control group (65 cases) during the same period. The levels of serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 were compared among the various groups. The univariate and multivariate analysis were performed on the influencing factors of fracture occurrence in the patients with postmenopausal osteoporosis. The predictive value of detecting serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 levels on fracture occurrence for the patients with postmenopausal osteoporosis was evaluated. The relationship between serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 levels with the fracture severity was analyzed. **Results** The levels of serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 in the osteoporosis group were significantly higher than those in the bone mass decrease group and control group ($P<0.01$), and those in the bone mass decrease group were also significantly higher than those in the control

作者简介:王强珍,女,护师,主要从事绝经后骨质疏松的诊断和干预研究。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.r.20221201.1034.001.html> (2022-12-02)

group ($P < 0.01$). The levels of serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 in the fracture group were significantly higher than those in the non-fracture group ($P < 0.01$). The multivariate analysis found that serum MIP-1 β > 719.72 pg/mL, TRACP-5b > 6.97 U/L and FGF-23 > 247.32 pg/mL were the risk factors for fracture occurrence in the patients with postmenopausal osteoporosis ($P < 0.01$). The serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 levels had high efficiency in predicting the fracture occurrence in the patients with osteoporosis ($P < 0.01$). The sensitivity of 3-indicator combined detection was 90.7%, the specificity was 89.4%, and the area under the curve (AUC) was 0.946, which was significantly higher than that of MIP-1 β ($Z = 3.412, P < 0.01$), TRACP-5b ($Z = 3.811, P < 0.01$) and FGF-23 ($Z = 3.983, P < 0.01$) single indicator detection, while AUC had no statistical difference among the single indicators ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 are involved in the occurrence and development process of postmenopausal osteoporosis, and detecting their levels has high value in predicting the fractures occurrence in the patients with postmenopausal osteoporosis.

Key words: macrophage inflammatory protein-1 β ; tartrate-resistant acid phosphatase 5b; fibroblast growth factor 23; osteoporosis; fracture

骨质疏松多发生于老年人,绝经是发生骨质疏松的重要因素。女性绝经后出现雌激素水平的下降,导致绝经后骨质疏松,该病发生率为 34.25% ~ 39.20%^[1]。绝经后骨质疏松导致骨折脆性增加,极易发生骨折,会导致腰背部疼痛和驼背等不良事件发生,严重威胁绝经后女性的生命健康^[2]。早期预测发生骨折的风险对于改善绝经后骨质疏松患者的预后具有重要临床意义。巨噬细胞炎症蛋白-1 β (MIP-1 β)与破骨细胞的活性和骨代谢具有密切关系^[3]。抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP-5b) 主要来源于破骨细胞,其水平反映破骨细胞的功能,是骨质疏松的常见评价指标^[4]。成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23) 由骨细胞分泌,在血钙水平的调节和维持骨质平衡中具有重要作用^[5]。本研究观察血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测对绝经后骨质疏松患者发生骨折的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月本院收治的绝经后骨质疏松患者 121 例纳入骨质疏松组。诊断标准:对患者椎体骨质进行测定,采用双能 X 线吸收法测定髌部和腰部骨密度 (BMD),使用双能 X 线骨密度仪 (Discovery Wi 型,美国 Hologic 公司),系统自动得到 T 值。T 值 ≥ -1 为骨量正常;T 值 > -2.5 且 < -1 为骨量下降;T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松。根据患者是否发生骨折分为骨折组 (54 例) 和非骨折组 (67 例)。骨折组患者均为胸腰椎压缩性骨折,年龄 55 ~ 80 岁、平均 (65.20 $\pm$ 5.91) 岁,绝经年龄 47 ~ 59 岁、平均 (52.04 $\pm$ 2.92) 岁。根据骨折的严重程度进行分组:椎体压缩 $> 40\%$ 为 III 级;椎体压缩 25% ~ 40% 为 II 级;椎体压缩 $< 25\%$ 为 I 级。骨折组中 I 级 12 例,II 级 24 例,III 级 18 例。非骨折组患者年龄 53 ~ 80 岁、平均 (65.15 $\pm$ 5.09) 岁,绝经年龄 44 ~ 60 岁、平均 (51.61 $\pm$ 4.16) 岁。选择同期在本院就诊且诊断为骨量下降女性 82 例纳入骨量下降组,

年龄 51 ~ 75 岁、平均 (63.82 $\pm$ 4.86) 岁,绝经年龄 44 ~ 60 岁、平均 (51.76 $\pm$ 4.05) 岁。选择同期在本院体检且骨量正常的绝经女性 65 例纳入对照组,年龄 53 ~ 74 岁、平均 (64.68 $\pm$ 4.25) 岁,绝经年龄 41 ~ 63 岁、平均 (50.75 $\pm$ 4.14) 岁。纳入标准:骨质疏松组和骨量下降组均符合相应诊断标准^[6];绝经时间不少于 1 年;研究对象能够配合随访,精神状态良好。排除标准:其他疾病引起的骨质疏松,如内分泌性疾病等;病理性骨折;免疫性或血液性疾病;先天性骨代谢异常;既往创伤性骨折史;智力下降和精神性疾病。各组研究对象基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法 各组研究对象入组后抽取空腹肘静脉血标本 5 mL,放置在抗凝管中,采用 3 000 r/min 的速度进行离心,时间约为 10 min,将上清液放置在一 70 $^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中,用于检测血清学指标水平。采用化学发光法测定雌二醇 (E_2) 水平;采用酶联免疫吸附试验测定血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平。试剂盒购自上海联迈生物工程有限公司。

1.3 观察指标 观察各组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平,对骨质疏松患者发生骨折的影响因素进行单因素和多因素分析,评价血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 预测骨质疏松患者发生骨折的效能,以及骨折组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平与骨折严重程度的关系。

1.4 统计学处理 采用 Excel2006 收集数据,采用 SPSS21.0 统计软件处理和分析数据。对于正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 法。计数资料采用率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。根据骨质疏松患者是否发生骨折行二元 Logistic 回归,采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测在预测骨折

中的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平比较 骨质疏松组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平明显高于骨量下降组 and 对照组 ($P<0.01$), 骨量下降组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平明显高于对照组 ($P<0.01$)。见表 1。

表 1 各组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MIP-1 β (pg/mL)	TRACP-5b (U/L)	FGF-23 (pg/mL)
对照组	65	120.09 $\pm$ 34.43	3.28 $\pm$ 0.78	137.89 $\pm$ 39.96
骨量下降组	82	240.58 $\pm$ 91.46 ^a	4.77 $\pm$ 1.59 ^a	161.12 $\pm$ 44.16 ^a
骨质疏松组	121	704.44 $\pm$ 116.32 ^{ab}	5.77 $\pm$ 2.28 ^{ab}	225.09 $\pm$ 60.21 ^{ab}
<i>F</i>		1 018.680	44.044	75.051
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与骨量下降组比较,^b $P<0.01$ 。

2.2 绝经后骨质疏松患者发生骨折的单因素分析 骨折组血清 E₂、MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平明显高于非骨折组 ($P<0.01$), 而年龄、绝经年龄、身高、体质量、髌部 BMD 和腰部 BMD 在两组间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测预测骨质疏松患者发生骨折的效能 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 单项检测预测骨质疏松患者发生骨折的效能明显高于 E₂ ($P<0.01$)。根据骨质疏松患者是否发生骨折进行 Logistic 回归分析,得方程 $Y = 0.02 \times X_{\text{MIP-1}\beta} + 0.74 \times X_{\text{TRACP-5b}} + 0.02 \times X_{\text{FGF-23}} - 25.77$,联合检测的灵敏度为 90.7%,特异度为 89.4%,曲线下面积 (AUC) 为 0.946,明显高于 MIP-1 β ($Z = 3.412, P < 0.01$)、TRACP-5b ($Z =$

3.811, $P < 0.01$) 和 FGF-23 ($Z = 3.983, P < 0.01$) 单项检测,而 3 个指标之间的 AUC 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1、表 3。

表 2 绝经后骨质疏松患者发生骨折的单因素分析 ($\bar{x}\pm s$)

项目	骨折组 (<i>n</i> =54)	非骨折组 (<i>n</i> =67)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	65.20 $\pm$ 5.91	65.15 $\pm$ 5.09	0.054	0.957
绝经年龄(岁)	52.04 $\pm$ 2.92	51.61 $\pm$ 4.16	0.636	0.526
身高(cm)	159.94 $\pm$ 6.43	156.40 $\pm$ 7.05	0.370	0.712
体质量(kg)	60.19 $\pm$ 6.53	59.89 $\pm$ 6.17	0.250	0.803
髌部 BMD(g/cm ²)	0.61 $\pm$ 0.10	0.58 $\pm$ 0.10	1.426	0.157
腰部 BMD(g/cm ²)	0.68 $\pm$ 0.07	0.68 $\pm$ 0.09	0.052	0.959
E ₂ (pg/mL)	18.43 $\pm$ 2.95	17.38 $\pm$ 2.79	2.006	0.047
MIP-1 β (pg/mL)	780.94 $\pm$ 101.00	642.78 $\pm$ 88.09	8.031	<0.001
TRACP-5b(U/L)	7.13 $\pm$ 2.48	4.67 $\pm$ 1.32	6.548	<0.001
FGF-23(pg/mL)	257.21 $\pm$ 55.67	199.21 $\pm$ 50.79	5.981	<0.001

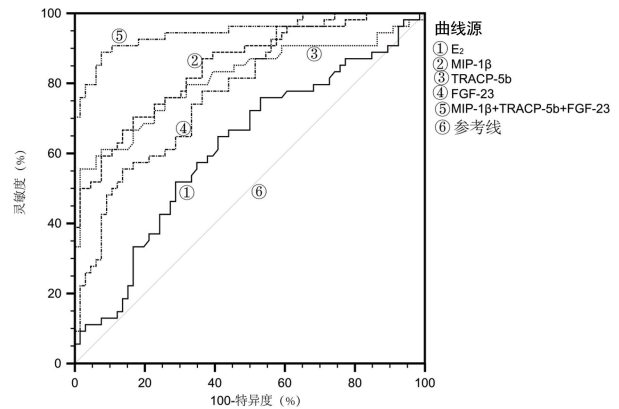


图 1 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b、FGF-23 等检测预测骨质疏松患者发生骨折的 ROC 曲线

表 3 血清 E₂、MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测预测骨质疏松患者发生骨折的效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
E ₂	17.80 pg/mL	64.8	59.1	0.616	0.523~0.704
MIP-1 β	719.72 pg/mL	70.4	83.6	0.847	0.770~0.906
TRACP-5b	6.97 U/L	55.6	98.5	0.812	0.731~0.878
FGF-23	247.32 pg/mL	55.6	86.6	0.780	0.695~0.850
MIP-1 β +TRACP-5b+FGF-23	—	90.7	89.4	0.946	0.889~0.979

注:—表示无数据。

2.4 绝经后骨质疏松患者发生骨折的多因素分析 将单因素分析差异有统计学意义的因素纳入多因素分析,采用 ROC 曲线分析中的截断值进行赋值: E₂:>17.80 pg/mL 为 2,≤17.80 pg/mL 为 1; MIP-1 β :>719.72 pg/mL 为 2,≤719.72 pg/mL 为 1; TRACP-5b:>6.97 U/L 为 2,≤6.97 U/L 为 1; FGF-23:>247.32 pg/mL 为 2,≤247.32 pg/mL 为 1。再进行二元 Logistic 回归分析,结果显示 MIP-1 β >719.72 pg/mL、TRACP-5b>6.97 U/L 和

FGF-23>247.32 pg/mL 是绝经后骨质疏松患者发生骨折的危险因素 ($P<0.01$)。见表 4。

表 4 影响绝经后骨质疏松患者发生骨折的多因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
E ₂	0.168	0.120	1.982	0.159	1.183	0.936~1.496
MIP-1 β	0.023	0.006	15.044	<0.001	1.023	1.011~1.035
TRACP-5b	0.747	0.228	10.711	0.001	2.110	1.349~3.299
FGF-23	0.024	0.007	10.471	0.001	1.024	1.009~1.039

2.5 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平与骨质疏松患者骨折严重程度的关系 骨折严重程度Ⅲ级患者血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平高于Ⅱ级和Ⅰ级患者($P<0.01$),而Ⅱ级患者明显高于Ⅰ级患者($P<0.01$)。见表 5。

表 5 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平与骨质疏松患者骨折严重程度的关系($\bar{x}\pm s$)

骨折严重程度	<i>n</i>	MIP-1 β (pg/mL)	TRACP-5b (U/L)	FGF-23 (pg/mL)
Ⅰ级	12	654.42 $\pm$ 40.56	5.91 $\pm$ 0.08	190.32 $\pm$ 10.25
Ⅱ级	24	756.40 $\pm$ 37.50 ^a	7.01 $\pm$ 0.63 ^a	243.17 $\pm$ 21.90 ^a
Ⅲ级	18	898.00 $\pm$ 46.68 ^{ab}	9.86 $\pm$ 1.23 ^{ab}	320.51 $\pm$ 35.78 ^{ab}
<i>F</i>		132.089	98.689	98.759
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与Ⅰ级比较,^a $P<0.01$;与Ⅱ级比较,^b $P<0.01$ 。

3 讨 论

骨质疏松患者骨的脆性增加,导致骨折风险明显增高,该病常见于中老年绝经期的女性。女性绝经后,由于卵巢功能的衰退,导致雌激素水平下降,骨的代谢平衡受到破坏,钙磷代谢失调,出现骨质疏松。临床研究显示,骨质疏松是引起腰椎骨折的独立危险因素,其病程较为缓慢,发病较为突然,危害程度较严重,大部分患者发病后不能行走,给日常生活带来不便,严重影响绝经后女性的生命健康^[7]。腰椎骨折的诊断主要靠 X 线片和 CT 检查,而影像学发现骨折时已经不可逆转^[8]。因此,学者们在寻找骨质疏松患者发生骨折的预警指标,为这些患者采取进一步干预措施提供依据。

MIP-1 β 与骨代谢具有一定的联系,其对多种细胞均有明显的趋化作用。破骨细胞迁移是导致骨质疏松发生的关键,骨质疏松患者 MIP-1 β 水平升高表示破骨细胞活性明显增加。本研究显示,骨质疏松组血清 MIP-1 β 水平明显高于骨量下降组和对照组,与文献[9]报道的结果一致。骨折组血清 MIP-1 β 水平明显高于非骨折组,并且多因素分析发现血清 MIP-1 $\beta>719.72$ pg/mL 是绝经后骨质疏松患者发生骨折的危险因素,均说明血清 MIP-1 β 水平越高,发生骨折的风险越高。同时本研究发现,血清 MIP-1 β 水平随着骨折严重程度的升高而升高,说明血清 MIP-1 β 水平是反映骨质疏松患者骨折严重程度的指标。骨质破坏、吸收是一个动态的过程,需要破骨细胞分化和激活后,迁移到吸收部位。一项体外实验研究发现,在培养基中加入 MIP-1 β 抗体后,破骨细胞的迁移数量明显减少^[10]。同样在一项关于骨髓瘤的研究中发现,MIP-1 β 是破骨细胞的激活因子,说明血清 MIP-1 β 在破骨细胞激活中具有重要作用^[11]。本研究显示,当血清 MIP-1 β 为 719.72 pg/mL 时,其预测骨质疏松

患者发生骨折的灵敏度为 70.4%,特异度为 83.6%,AUC 为 0.847,说明血清 MIP-1 β 在预测骨质疏松患者发生骨折方面具有一定的价值。

TRACP-5b 是由破骨细胞分泌的细胞因子,可反映机体的骨质代谢状态,以及早期反映破骨细胞的生物学活性^[12]。本研究显示,骨质疏松组患者血清 TRACP-5b 水平明显高于骨量下降组和对照组,并且发现骨折组血清 TRACP-5b 水平明显高于非骨折组。多因素分析发现 TRACP-5b >6.97 U/L 是绝经后骨质疏松患者发生骨折的危险因素。以上结果说明血清 TRACP-5b 水平升高可反映机体破骨细胞被激活。现有研究显示,在骨质吸收期间,破骨细胞被激活,分泌大量的 TRACP-5b,参与骨质的代谢和钙的降解过程,同时 TRACP-5b 可以进入血液循环,引起血清 TRACP-5b 水平升高^[13]。因此,通过检测血清 TRACP-5b 水平可反映骨吸收水平和破骨细胞的功能。本研究显示,血清 TRACP-5b 水平随着骨折分级的升高而升高,说明血清 TRACP-5b 还可以作为反映骨折严重程度的指标。本研究显示血清 TRACP-5b 为 6.97 U/L 时,其预测骨质疏松患者发生骨折的灵敏度为 55.6%,特异度为 98.5%,AUC 为 0.812,说明血清 TRACP-5b 在预测骨质疏松患者发生骨折方面具有较高的效能。

FGF-23 是由骨细胞和成骨细胞分泌的细胞因子,主要通过抑制钠-磷协同转运蛋白,抑制肾小管对磷盐的重吸收,调节机体磷盐的水平^[14]。FGF-23 可以通过抑制 1 α 羟化酶,并激活 24-羟化酶,导致血液中的 1,25(OH)₂D₃ 水平降低,从而减少肠道对磷的吸收^[15]。此外,FGF-23 可以通过影响甲状旁腺激素的合成和分泌,间接影响钙磷协同转运蛋白的活性,从而调节肾对磷的重吸收^[16]。本研究显示,骨质疏松组血清 FGF-23 水平明显高于骨量下降组和对照组,并且骨折组血清 FGF-23 水平高于非骨折组。多因素分析发现,血清 FGF-23 >247.32 pg/mL 是绝经后骨质疏松患者发生骨折的危险因素。本研究还显示,血清 FGF-23 水平随着骨折分级的升高而升高,说明血清 FGF-23 可以作为反映骨折严重程度的指标。本研究显示,血清 FGF-23 为 247.32 pg/mL 时,其在预测骨质疏松患者发生骨折方面具有较高效能,灵敏度为 55.6%,特异度为 86.6%,AUC 为 0.780。同时本研究发现血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 联合检测在预测骨质疏松患者发生骨折方面具有更高的价值,灵敏度为 90.7%,特异度为 89.4%,AUC 为 0.946,明显高于单项指标检测,说明这 3 项指标之间具有某种互补性,其确切机制需要进一步研究。

综上所述,血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 参与了骨质疏松的发生、发展过程,3 项指标检测对预

测骨质疏松患者发生骨折具有较高的价值。

参考文献

[1] SHIN Y H, SHIN W C, KIM J W. Effect of osteoporosis medication on fracture healing: an evidence based review [J]. J Bone Metab, 2020, 27(1): 15-26.

[2] RATERMAN H G, BULTINK I E, LEMS W F. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(14): 1725-1737.

[3] FATEHI F, MOLLAHOSSEINI M, HASSANSHAHI G, et al. CC chemokines CCL2, CCL3, CCL4 and CCL5 are elevated in osteoporosis patients [J]. J Biomed Res, 2017, 31(5): 468-470.

[4] TOMINAGA A, WADA K, OKAZAKI K, et al. Early clinical effects, safety, and predictors of the effects of romosozumab treatment in osteoporosis patients: one-year study [J]. Osteoporos Int, 2021, 32(10): 1999-2009.

[5] WEI X, HUANG X, LIU N, et al. Understanding the stony bridge between osteoporosis and vascular calcification: impact of the FGF23/Klotho axis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 7536614.

[6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 原发性骨质疏松症基层诊疗指南(2019 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(4): 304-315.

[7] KIM K T, LEE Y S, HAN I. The role of epigenomics in osteoporosis and osteoporotic vertebral fracture [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9455.

[8] FUGGLE N R, CURTIS E M, WARD K A, et al. Fracture prediction, imaging and screening in osteoporosis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(9): 535-547.

[9] YANG X W, WANG F, QIN R Z, et al. Elevated serum CCL4/MIP-1beta levels in postmenopausal osteoporosis patients are linked with disease severity [J]. Biomark

Med, 2019, 13(1): 17-25.

[10] YANG X W, WANG F, QIN R Z, et al. Elevated serum CCL4/MIP-1beta levels in postmenopausal osteoporosis patients are linked with disease severity [J]. Biomark Med, 2019, 13(1): 17-25.

[11] WATANABE T, MITSUHASHI M, SAGAWA M, et al. Lipopolysaccharide-induced CXCL10 mRNA level and six stimulant-mRNA combinations in whole blood: novel biomarkers for bortezomib responses obtained from a prospective multicenter trial for patients with multiple myeloma [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e128662.

[12] GOSSIEL F, UGUR A, PEEL N, et al. The clinical utility of TRACP-5b to monitor anti-resorptive treatments of osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2022, 33(6): 1357-1363.

[13] KASAI H, MORI Y, OSE A, et al. Prediction of fracture risk from early-stage bone markers in patients with osteoporosis treated with once-yearly administered zoledronic acid [J]. J Clin Pharmacol, 2021, 61(5): 606-613.

[14] CHAU H, EL-MAADAWY S, MCKEE M D, et al. Renal calcification in mice homozygous for the disrupted type IIa Na/Pi cotransporter gene Npt2 [J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(4): 644-657.

[15] SHIMADA T, HASEGAWA H, YAMAZAKI Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis [J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(3): 429-435.

[16] TEERAPORN PUNTAKIT J, WONGDEE K, KRISHN AMRA N, et al. Expression of osteoclastogenic factor transcripts in osteoblast-like UMR-106 cells after exposure to FGF-23 or FGF-23 combined with parathyroid hormone [J]. Cell Biol Int, 2016, 40(3): 329-340.

(收稿日期: 2022-02-21 修回日期: 2022-08-02)

(上接第 35 页)

多症的异常淋巴细胞检测时机及早期抗病毒治疗价值探讨 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(7): 85-88.

[13] 石秋萍, 杨阳, 谷培云, 等. 成人传染性单核细胞增多症异型淋巴细胞比例与 EB 病毒数量的关系 [J]. 中国医师杂志, 2021, 23(2): 263-265.

[14] 钟田花, 罗有文, 柴慧颖, 等. 异型淋巴细胞与 EBV-DNA 检测在儿童传染性单核细胞增多症中的相关分析 [J]. 热带医学杂志, 2021, 21(7): 853-856.

[15] 林应标, 李琦, 陈虹亮, 等. 患儿呼吸道感染 EB 病毒外周血淋巴细胞及异型淋巴细胞比值变化的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(3): 667-670.

[16] 黄璐. EBV-DNA 载量在传染性单核细胞增多症患者中的变化情况与诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(24): 3574-3577.

[17] 肖波, 毛金娥, 陈万新. 外周血细胞形态学检查与 EBV-

DNA 定量分析在小儿传染性单核细胞增多症早期诊断中的价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(3): 114-116.

[18] 林盛静. EB 病毒致传染性单核细胞增多症患者血清 DNA 峰值载量与肝损害分析 [J]. 浙江医学, 2018, 40(20): 2271-2272.

[19] 薛今俊, 史晓霞. 儿童支原体肺炎患者外周血单核细胞中 TLRs 的表达及其对 NF-kB/IkBa 信号通路的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(20): 2433-2436.

[20] 祁正红, 陈雪夏, 林先耀, 等. 传染性单核细胞增多症患者外周血淋巴细胞亚群、细胞因子、TLRs 的表达变化及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(12): 51-56.

[21] 吴菲, 刘森. EBV-CA IgM、EBV DNA 和异型淋巴细胞在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(8): 1341-1343.

(收稿日期: 2022-06-28 修回日期: 2022-09-11)