

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.09.1206

• 短篇论著 •

## 骨硬化蛋白与绝经后妇女脆性骨折的相关性

章 晔<sup>1,2</sup>, 邹 剑<sup>2</sup>, 张长青<sup>2\*</sup>

1. 苏州大学医学部, 苏州 215123
2. 上海交通大学附属第六人民医院骨科, 上海 200233

**[摘要]** **目的** 了解绝经后跌倒骨折妇女及跌倒无骨折妇女人群血液循环中骨硬化蛋白与血清骨代谢标志物、骨密度之间的关系,探讨骨硬化蛋白是否可作为一种新的预测脆性骨折的生化标志物。**方法** 采用横向前瞻性研究,对 50 例健康的未绝经女性(A 组)、50 例绝经后跌倒股骨颈骨折妇女(B 组)及 50 例绝经后跌倒无骨折妇女(C 组)进行评估,评估内容包括血清骨硬化蛋白水平、骨代谢标志物及骨密度。**结果** 骨代谢标志物如 I 型胶原交联 C-端肽(CTX)、CTX II、骨特异性碱性磷酸酶(b-ALP)、前胶原 1 型 N 端前肽(P1NP)、核因子  $\kappa$ B 受体激活因子(RANK)和核因子  $\kappa$ B 受体激活因子配体(RANKL)在 3 组间差异均有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );相较于 A 组,B 组及 C 组的骨硬化蛋白水平升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )、骨钙素水平降低( $P<0.01$ ),但 B、C 两组间骨硬化蛋白水平和骨钙素水平差异无统计学意义。股骨颈、全髋、转子间及  $L_1\sim L_4$  部位的骨密度在 3 组之间差异有统计学意义( $P<0.01$ ),B 组中骨密度较 A、C 两组降低( $P<0.01$ )。在所有研究对象中,骨硬化蛋白水平与股骨颈骨密度( $r=-0.228$ ,  $P=0.004$ )、转子间骨密度( $r=-0.199$ ,  $P=0.002$ )和全髋骨密度( $r=-0.273$ ,  $P<0.001$ )均呈负相关。**结论** 绝经后妇女中骨折人群与未骨折人群血清骨硬化蛋白水平差异无统计学意义,提示血清骨硬化蛋白水平无法预测脆性骨折风险。

**[关键词]** 骨质疏松;骨硬化蛋白;绝经后期;骨脆性;骨密度

**[中图分类号]** R 683.421 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)09-1206-05

### Association of sclerostin with fragility fractures in postmenopausal women

ZHANG Wei<sup>1,2</sup>, ZOU Jian<sup>2</sup>, ZHANG Chang-qing<sup>2\*</sup>

1. Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu, China
2. Department of Orthopedics, The sixth People's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**[Abstract]** **Objective** To determine the relationship between circulating sclerostin levels and serum bone metabolism markers, bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with or without fracture after falling, and to explore whether sclerostin can serve as a new biomarker to predict fragility fracture. **Methods** In this cross sectional and prospective study, 50 premenopausal women (group A), 50 postmenopausal women with femoral neck fracture after falling (group B) and 50 postmenopausal women without femoral neck fracture after falling (group C) were included. Observation items included serum sclerostin, bone metabolism markers and BMD. **Results** There were significant differences in bone metabolism markers (including C-terminal telopeptides of type I collagen [CTX I], C-terminal telopeptides of type II collagen [CTX II], bone alkaline phosphatase [b-ALP], procollagen type 1 N-propeptide [P1NP], receptor activator of NF- $\kappa$ B [RANK] and receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand [RANKL]) among three groups ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). The protein levels of sclerostin ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) and osteocalcin ( $P<0.01$ ) in the group B and C were significantly higher than that in the group A, but there was no statistical difference between the group B and C. There were significant differences in BMD at the site of lumbar spine (from  $L_1$  to  $L_4$ ), total hip, trochanter or femoral neck among three groups ( $P<0.01$ ), and the BMD in the group B was significantly lower than those in the group A and C ( $P<0.01$ ). There were significant negative correlations between serum sclerostin level and mean femoral neck BMD ( $r=-0.228$ ,  $P=0.004$ ), mean trochanter BMD ( $r=-0.199$ ,  $P=0.002$ ) and mean total hip BMD ( $r=-0.273$ ,  $P<0.001$ ). **Conclusion** There is no statistical difference in serum sclerostin between postmenopausal women with and without femoral neck fracture after falling, suggesting that serum sclerostin levels may not be used to predict the potential risks of fragility fracture in postmenopausal women.

[Key words] osteoporosis; sclerostin; postmenopause; fragility; bone density

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(9): 1206-1210]

骨质疏松症是骨科的常见疾病,尤其好发于绝经后妇女,以骨密度减少、骨微结构改变和骨折风险增加为主要特点。骨折是骨质疏松症的早期并发症,其可以发生在任何位置,但在髋关节、脊椎和腕部最常见<sup>[1-2]</sup>。尽管目前对骨质疏松症及其相关的脆性骨折研究已相当普遍,且认为是引起老年人和绝经后妇女患病和死亡的主要病因,但由骨质疏松引起的骨缺损和骨质脆性改变的发病机制并没有得到充分阐明。近期,在许多与骨量控制有关的人和动物实验中均发现 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的存在<sup>[3-5]</sup>。骨硬化蛋白通过与低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)5或LRP6结合和抑制经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来调节骨量<sup>[6-8]</sup>。体外研究表明骨硬化蛋白能促进成骨细胞凋亡、抑制成骨细胞增殖、抑制成骨细胞矿化<sup>[9]</sup>。

尽管随着年龄增加,血清骨硬化蛋白水平也随之升高,高血清骨硬化蛋白预示高骨质疏松骨折风险<sup>[10-14]</sup>,也有研究表明存在高血清硬化蛋白的患者会有更高的骨密度<sup>[15-17]</sup>,但目前尚未见有关脆性骨折中骨硬化蛋白与骨密度关系的报道。有些绝经后妇女在意外平地跌倒后会发脆性骨折,而有些则不会,在这些人群中骨硬化蛋白与骨密度究竟有何关系也未见报道。本研究旨在阐明绝经后跌倒骨折及跌倒未骨折妇女的血清骨硬化蛋白水平、循环血清骨代谢标志物与骨密度的关系,探讨骨硬化蛋白是否可作为一种新的生化标志物来预测脆性骨折。

1 对象和方法

1.1 研究对象 采用横向前瞻性研究,纳入50名健康的未绝经女性(A组)、50例绝经后跌倒股骨颈骨折妇女(B组)及50例绝经后跌倒无骨折妇女(C组)作为研究对象。健康的未绝经女性通过医院体检中心公开招募栏进行招募,要求年龄20~40岁,体质量指数(BMI) $\leq 28\text{ kg/m}^2$ 。绝经后骨折妇女来自于急诊收治的急性股骨颈骨折患者,其骨折机制是由低能量损伤导致,如意外平地跌倒等;若患者跌倒后没有任何骨折,则入选C组。在研究的初始阶段,获得所有受试者的基本情况。排除标准:吸烟者;存在慢性心脏、肾脏、胃肠道或肝脏疾病史;癌前诊断;Paget病;原发性甲状旁腺功能亢进;多发性骨髓瘤;近6个月接受过干扰骨代谢的药物治疗,如慢性糖皮质激素、抗癫痫药、选择性雌激素受体调节

剂、降钙素或任何治疗前使用双膦酸盐类药物(阿仑膦酸钠、伊班膦酸盐、唑来膦酸)。本研究由上海交通大学附属第六人民医院伦理委员会批准。对所有受试者需要进行的试验以及所有的额外测量均获取了知情同意书。

1.2 评估内容 在清晨6点空腹采集血清样品并保存在-78℃冰箱内待测。检测的生化标志物包括血清骨硬化蛋白和骨代谢标志物,检测试剂来源:骨硬化蛋白(上海吉泰依科赛生物科技有限公司),胶原1型交联C端肽(CTX1)、胶原II型交联C端肽(CTX2)、核因子 $\kappa$ B受体激活因子(RANK)、核因子 $\kappa$ B受体激活因子配体(RANKL)(R&D公司,美国),骨特异性碱性磷酸酶(b-ALP)、前胶原1型N端前肽(P1NP)(Quidel公司,美国),骨钙素(上海Gene Tech公司)。

骨密度通过双能X线吸收法测定(GE Lunar Prodigy,美国)。检测部位包括股骨颈、全髋、转子间及L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub>。A组和C组检测双侧髋关节并取两者平均值,B组检测健侧髋关节。根据重复扫描测定骨密度的变异系数,股骨颈为1.5%,全髋和转子间为1%,L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub>为2%。

1.3 统计学处理 采用SPSS 15.0软件分析数据,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。各组指标的差异比较采用方差分析。采用Pearson检验计算骨硬化蛋白、年龄、骨代谢标志物及骨密度之间的相关系数。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

2 结果

2.1 各组年龄、骨硬化蛋白、骨代谢标志物和骨密度的比较 由表1可见,B组和C组平均年龄大于A组( $P<0.01$ ),但B组和C组间差异无统计学意义;B组和C组的骨硬化蛋白水平高于A组( $P<0.05$ , $P<0.01$ ),但B组和C组之间差异无统计学意义;B组和C组的骨钙素水平低于A组( $P<0.01$ ),但B组和C组之间差异无统计学意义;B组和C组的b-ALP、CTX1、CTX2水平均高于A组( $P<0.01$ ),且B组高于C组( $P<0.05$ , $P<0.01$ );B组和C组的P1NP、RANK水平低于A组( $P<0.01$ ),且B组低于C组( $P<0.01$ );B组和C组的RANKL水平高于A组( $P<0.01$ ),且B组高于C组( $P<0.01$ )。B组和C组股骨颈、全髋、转子间及L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub>部位的骨密度均低于A组( $P<0.01$ ),且B组低于C组( $P<0.01$ )。

表 1 各组骨硬化蛋白、骨代谢标志物和骨密度的比较

n=50,  $\bar{x}\pm s$

| 指标                                     | A 组             | B 组                                  | C 组               |
|----------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-------------------|
| 年龄 (岁)                                 | 29.86±5.47      | 67.50±9.57**                         | 65.16±8.94**      |
| 骨硬化蛋白 $\rho_B/(pg\cdot mL^{-1})$       | 412.13±107.12   | 488.52±164.53**                      | 454.65±111.46*    |
| 骨钙素 $\rho_B/(pg\cdot mL^{-1})$         | 1 442.61±370.48 | 1 151.65±313.99**                    | 1 261.58±406.53** |
| b-ALP $\rho_B/(\mu g\cdot L^{-1})$     | 25.03±10.21     | 82.59±34.39** $\triangle\triangle$   | 69.99±27.20**     |
| CTX1 $\rho_B/(\mu g\cdot L^{-1})$      | 749.16±68.43    | 851.41±109.72** $\triangle\triangle$ | 806.72±110.73**   |
| CTX2 $\rho_B/(\mu g\cdot L^{-1})$      | 713.78±59.44    | 913.67±248.67** $\triangle$          | 818.09±249.65**   |
| P1NP $\rho_B/(\mu g\cdot mL^{-1})$     | 156.35±37.99    | 38.72±13.54** $\triangle\triangle$   | 73.98±37.95**     |
| RANK $\rho_B/(pg\cdot mL^{-1})$        | 0.49±0.13       | 0.39±0.11** $\triangle\triangle$     | 0.44±0.11**       |
| RANKL $\rho_B/(pg\cdot mL^{-1})$       | 491.34±127.56   | 769.24±221.70** $\triangle\triangle$ | 652.99±221.48**   |
| 股骨颈骨密度 ( $g\cdot cm^{-2}$ )            | 1.10±0.01       | 0.88±0.01** $\triangle\triangle$     | 1.01±0.01**       |
| 转子间骨密度 ( $g\cdot cm^{-2}$ )            | 1.06±0.01       | 0.84±0.01** $\triangle\triangle$     | 0.96±0.02**       |
| 全髌骨密度 ( $g\cdot cm^{-2}$ )             | 1.07±0.01       | 0.85±0.01** $\triangle\triangle$     | 0.97±0.01**       |
| $L_1\sim L_4$ 骨密度 ( $g\cdot cm^{-2}$ ) | 1.25±0.02       | 1.03±0.02** $\triangle\triangle$     | 0.17±0.02**       |

A 组: 健康未绝经女性; B 组: 绝经后骨折妇女; C 组: 绝经后未骨折妇女。b-ALP: 骨特异性碱性磷酸酶; CTX1: I 型胶原交联 C 端肽; CTX2: II 型胶原交联 C 端肽; P1NP: 前胶原 I 型 N 端前肽; RANK: 核因子  $\kappa$ B 受体激活因子; RANKL: 核因子  $\kappa$ B 受体激活因子配体。  
\*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$  与 A 组比较;  $\triangle P<0.05$ ,  $\triangle\triangle P<0.01$  与 C 组比较

2.2 骨硬化蛋白与其他指标的关系 结果如表 2 所示,在所有研究对象中,骨硬化蛋白与股骨颈骨密度( $r=-0.228, P=0.004$ )、转子骨密度( $r=-0.199, P=0.002$ )和全髌骨密度( $r=-0.273, P<0.001$ )呈负相关,而与  $L_1\sim L_4$  骨密度没有相关性( $r=-0.051$ ,  $P=0.430$ )。年龄、骨硬化蛋白及骨代谢标志物之间存在各自的正相关或负相关关系(表 3)。尽管将 3 组数据整合在一起时,骨硬化蛋白和年龄呈正相关( $r=0.223, P=0.001$ ),但将任意一组单独统计则没有相关性(表 4)。

表 2 各组骨硬化蛋白与骨密度之间的相关性

|                   | A 组 $n=50$ |       | B 组 $n=50$ |       | C 组 $n=50$ |       | B 组+C 组 $n=100$ |       | A 组+B 组+C 组 $n=150$ |        |
|-------------------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|-----------------|-------|---------------------|--------|
|                   | $r$ 值      | $P$ 值 | $r$ 值      | $P$ 值 | $r$ 值      | $P$ 值 | $r$ 值           | $P$ 值 | $r$ 值               | $P$ 值  |
| 股骨颈骨密度            | -0.270     | 0.015 | 0.102      | 0.370 | -0.205     | 0.068 | -0.002          | 0.983 | -0.228              | 0.004  |
| 转子间骨密度            | -0.099     | 0.383 | -0.167     | 0.138 | 0.022      | 0.844 | -0.035          | 0.658 | -0.199              | 0.002  |
| 全髌骨密度             | -0.349     | 0.002 | -0.121     | 0.285 | -0.038     | 0.737 | -0.078          | 0.330 | -0.273              | <0.001 |
| $L_1\sim L_4$ 骨密度 | -0.152     | 0.179 | 0.273      | 0.014 | 0.049      | 0.659 | -0.165          | 0.038 | -0.051              | 0.430  |

A 组: 健康未绝经女性; B 组: 绝经后骨折妇女; C 组: 绝经后未骨折妇女

表 3 所有研究对象年龄、骨硬化蛋白及骨代谢标志物之间的相关性

n=150

|       | 年龄        | 骨硬化蛋白     | bALP      | 骨钙素       | RANKL     | RANK      | CTX1      | CTX2      | P1NP |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|
| 年龄    |           | +         | -         | +         | -         | +         | -         | -         | +    |
| 骨硬化蛋白 | $P<0.001$ |           | -         | NC        | NC        | NC        | NC        | NC        | +    |
| b-ALP | $P<0.001$ | $P=0.006$ |           | NC        | -         | NC        | -         | -         | +    |
| 骨钙素   | $P<0.001$ | $P=0.297$ | $P=0.355$ |           | -         | -         | -         | +         | -    |
| RANKL | $P<0.001$ | $P=0.217$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ |           | -         | -         | -         | +    |
| RANK  | $P<0.001$ | $P=0.648$ | $P=0.681$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ |           | -         | -         | -    |
| CTX1  | $P<0.001$ | $P=0.165$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ |           | -         | +    |
| CTX2  | $P<0.001$ | $P=0.339$ | $P<0.001$ | $P=0.001$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ |           | +    |
| P1NP  | $P<0.001$ | $P=0.004$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ | $P<0.001$ |      |

b-ALP: 骨特异性碱性磷酸酶; CTX1: 胶原 I 型交联 C 端肽; CTX2: 胶原 II 型交联 C 端肽; P1NP: 前胶原 I 型 N 端前肽; RANK: 核因子  $\kappa$ B 受体激活因子; RANKL: 核因子  $\kappa$ B 受体激活因子配体。-, 负相关; +, 正相关; NC: 无相关性

| 表 4 各组骨硬化蛋白与年龄之间的相关性 |        |       |       |             |
|----------------------|--------|-------|-------|-------------|
|                      | A 组    | B 组   | C 组   | A 组+B 组+C 组 |
|                      | n=50   | n=50  | n=50  | n=100       |
| r 值                  | -0.126 | 0.116 | 0.105 | 0.223       |
| P 值                  | 0.265  | 0.306 | 0.355 | <0.001      |

A 组：健康未绝经女性；B 组：绝经后骨折妇女；C 组：绝经后未骨折妇女

3 讨 论

本研究验证了健康的未绝经女性、绝经后跌倒股骨颈骨折妇女及绝经后跌倒无骨折妇女 3 组人群中血清骨硬化蛋白、骨代谢标志物与骨密度之间的关系。我们发现，绝经后妇女血清骨硬化蛋白水平较健康未绝经女性高，但绝经后骨折妇女与未骨折妇女之间差异无统计学意义。因此，血清骨硬化蛋白水平无法预测绝经后妇女脆性骨折风险。此外，在绝经后骨折妇女中，骨代谢标志物（CTX1、CTX2、b-ALP、P1NP、RANK、RANKL）水平与未绝经女性及绝经后未骨折妇女相比均发生了明显变化，说明这些指标和脆性骨折之间存在一定的关系。

女性人群中，骨硬化蛋白水平受年龄影响。本次研究发现在绝经后妇女中，血清骨硬化蛋白水平相较未绝经女性更高，且骨硬化蛋白水平和年龄之间存在正相关关系。Ardawi 等<sup>[3]</sup>发现骨硬化蛋白水平和年龄之间存在正相关关系；其他研究也表明随着年龄的增加，骨硬化蛋白水平升高<sup>[15,18]</sup>。这表明，随着年龄的增加，骨细胞分泌的硬化蛋白随之升高；此外，骨硬化蛋白清除减少、年龄相关的激素内环境改变也会引起骨硬化蛋白水平升高<sup>[15,18]</sup>。本研究分别计算了未绝经女性、绝经后跌倒股骨颈骨折妇女及绝经后跌倒无骨折妇女骨硬化蛋白和年龄之间的关系，均未发现两者之间存在相关性。其原因并不明确，可能与各组的受试者过少有关，需要扩大样本量加以证实。

骨硬化蛋白是骨生成的有效抑制因子，因此更高水平的骨硬化蛋白会减少骨生成并且降低骨密度。本研究发现，妇女骨硬化蛋白水平与股骨颈、转子间及全髋的骨密度呈负相关。这一结果与 Ardawi 等<sup>[3]</sup>的报道结果一致，但与 Mödder 等<sup>[15]</sup>和 Cejka 等<sup>[17]</sup>的研究结果有所不同。Mödder 等<sup>[15]</sup>研究表明在老年男性和女性中，所有骨密度和微小结构参数包括全身骨矿物含量和全身骨密度均与骨硬化蛋白水平呈正性相关。Cejka 等<sup>[17]</sup>通过骨密度扫描发现血清骨硬化蛋白水平较高的人群有较高的骨密度；此外，骨小梁容积及骨小梁密度与骨硬化蛋白

之间存在正性相关。其原因尚不明确，可能是由骨细胞产生的骨硬化蛋白的水平反映了骨细胞的数量，更高的骨量会导致更多的骨细胞，因此导致更高的骨硬化蛋白水平。在关于骨硬化蛋白和骨密度之间关系的研究中，Morse 等<sup>[4]</sup>在慢性脊椎损伤长期卧床患者中发现极低的四肢骨矿物含量与极低的循环骨硬化蛋白之间存在显著关联，骨硬化蛋白的水平降低而不是升高。他们认为，在严重骨质疏松症中，存活骨细胞更少，因而由骨细胞分泌的骨硬化蛋白的水平也更低。这些发现表明，循环骨硬化蛋白的水平是骨质疏松严重程度的生物标志物，而不是持续性骨缺失的中间产物。

本研究还发现，3 组中骨钙素、b-ALP、P1NP、CTX1、CTX2、RANK 及 RANKL 之间差异均存在统计学意义。骨钙素、b-ALP、P1NP 是反映骨生成速度最具有特异性和敏感性的标志物<sup>[19]</sup>。我们发现未绝经女性 P1NP 水平约为绝经后骨折妇女的 4 倍；骨钙素水平在未绝经女性中也比绝经后妇女（无论骨折）高，但绝经后妇女骨折组与未骨折组间差异无统计学意义；b-ALP 在绝经后妇女中相比未绝经女性明显升高。这些结果证明绝经后妇女骨生成速度低于未绝经女性。CTX1、CTX2、RANK 和 RANKL 是反映骨吸收速度的重要标志物<sup>[19]</sup>。本研究中绝经后骨折妇女的 CTX1、CTX2 和 RANKL 水平均比未绝经女性及绝经后未骨折妇女高。这项结果也同样证明，绝经后骨折妇女具有更高的骨吸收速度。Mirza 等<sup>[8]</sup>也报道了同样的结果，绝经后妇女具有更高的血清 CTX 水平。同时我们也发现在全部研究对象中，血清骨硬化蛋白和骨代谢标志物骨钙素、CTX1、CTX2、P1NP、RANK、RANKL 之间无正相关或负相关关系。

本次研究的也存在一定的局限性。首先本研究样本量不够大，尚需要更大的样本量同时采纳绝经后未骨折妇女进行纵向研究；其次，入选患者的骨折部位仅仅是股骨颈骨折，可能需要纳入其他部位如股骨转子间和腰椎的骨折患者，进行更全面的研究；最后，如果样本量足够大，受试者可以根据年龄分为不同的亚组，这样数据也更加可信。

总之，本研究表明，绝经后妇女（无论是否骨折）血清骨硬化蛋白水平高于未绝经女性，3 组的血清骨代谢标志物如 CTX1、CTX2、b-ALP、P1NP、RANK 及 RANKL 等差异均具有统计学意义，血清骨硬化蛋白与年龄呈正相关而与骨密度呈负相关。但本研究并不支持血清骨硬化蛋白水平可以预测绝经后妇女脆性骨折风险。

## [参考文献]

- [1] MARSHALL L M, LANG T F, LAMBERT L C, ZMUDA J M, ENSRUD K E, ORWOLL E S; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Dimensions and volumetric BMD of the proximal femur and their relation to age among older U.S. men[J]. J Bone Miner Res, 2006, 21: 1197-1206.
- [2] O'NEILL T W, FELSENBURG D, VARLOW J, COOPER C, KANIS J A, SILMAN A J. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study [J]. J Bone Miner Res, 1996, 11: 1010-1018.
- [3] ARDAWI M S, ROUZI A A, AL-SIBIANI S A, AL-SENANI N S, QARI M H, MOUSA S A. High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27: 2592-2602.
- [4] MORSE L R, SUDHAKAR S, DANILACK V, TUN C, LAZZARI A, GAGNON D R, et al. Association between sclerostin and bone density in chronic spinal cord injury [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27: 352-359.
- [5] ROBLING A G, BELLIDO T, TURNER C H. Mechanical stimulation *in vivo* reduces osteocyte expression of sclerostin[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2006, 6: 354.
- [6] MOESTER M J, PAPAPOULOS S E, LÖWIK C W, VAN BEZOOIJEN R L. Sclerostin: current knowledge and future perspectives[J]. Calcif Tissue Int, 2010, 87: 99-107.
- [7] LI X, ZHANG Y, KANG H, LIU W, LIU P, ZHANG J, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling[J]. J Biol Chem, 2005, 280: 19883-19887.
- [8] MIRZA F S, PADHI I D, RAISZ L G, LORENZO J A. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95: 1991-1997.
- [9] SUTHERLAND M K, GEOGHEGAN J C, YU C, TURCOTT E, SKONIER J E, WINKLER D G, et al. Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation[J]. Bone, 2004, 35: 828-835.
- [10] BALEMANS W, EBELING M, PATEL N, VAN HUL E, OLSON P, DIOSZEGI M, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST)[J]. Hum Mol Genet, 2001, 10: 537-543.
- [11] BALEMANS W, PATEL N, EBELING M, VAN HUL E, WUYTS W, LACZA C, et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease[J]. J Med Genet, 2002, 39: 91-97.
- [12] LI X, OMINSKY M S, NIU Q T, SUN N, DAUGHERTY B, D'AGOSTIN D, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength[J]. J Bone Miner Res, 2008, 23: 860-869.
- [13] VAN BEZOOIJEN R L, ROELEN B A, VISSER A, VAN DER WEE-PALS L, DE WILT E, KARPERIEN M, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist[J]. J Exp Med, 2004, 199: 805-814.
- [14] AMREIN K, AMREIN S, DREXLER C, DIMAI H P, DOBNIG H, PFEIFER K, et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 148-154.
- [15] MÖDDER U I, HOEY K A, AMIN S, MCCREADY L K, ACHENBACH S J, RIGGS B L, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26: 373-379.
- [16] SZULC P, BERTHOLON C, BOREL O, MARCHAND F, CHAPURLAT R. Lower fracture risk in older men with higher sclerostin concentration: a prospective analysis from the MINOS study[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28: 855-864.
- [17] CEJKA D, JÄGER-LANSKY A, KIEWEG H, WEBER M, BIEGLMAYER C, HAIDER D G, et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27: 226-230.
- [18] ARDAWI M S, AL-KADI H A, ROUZI A A, QARI M H. Determinants of serum sclerostin in healthy pre- and postmenopausal women[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26: 2812-2822.
- [19] GARNERO P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis[J]. Bone, 2014, 66: 46-55.

[本文编辑] 孙 岩