乌鲁木齐市 1160 例维、汉族社区居民骨转换标志物 P1NP 和 β－CTX 参考范围分析

张凯迪 孙 楠 王新玲 邢淑清 李素丽 努荣古丽·买买提 张 洁 罗蕴之
陈 园 赵红丽 袁 欣 郭艳英

摘 要 目的 根据社区健康维、汉居民血清Ⅰ型原胶原氨基端肽(procollagen type 1 N－terminal propeptied,P1NP)和Ⅰ型原胶原羧基端肽交联(β corss－linked C－terminal telopeptide of type Ⅰ collagen,β－CTX)浓度,按照不同民族、性别、年龄分层分析,建立骨转换指标的参考范围。**方法** 选取 2013 年在乌鲁木齐市社区流行病学调查资料中 1160 例社区居民为研究对象,采用化学发光法检测血清 P1NP 和 β－CTX 的浓度,并同时检测骨代谢调节激素甲状旁腺激素及 25 羟维生素 D 水平。采用自动分析仪检测钙,磷,肝、肾功能,测量身体、体重并计算体量指数(BMI)。**结果** 本项研究共纳入 1160 例维汉居民,平均年龄45.34 ± 14.15(18～84)岁,其中维吾尔族 449 例(男性:女性为 130:319,平均年龄 41.58 ± 12.07 岁),汉族 711 例(男性:女性为223:488,平均年龄 47.71 ± 14.85 岁);总人群血清 P1NP 及 β－CTX 的浓度中位数及 95% CI 分别为 48.88ng/ml(95% CI:22.85～124.20ng/ml)及 0.24ng/ml(95% CI:0.08～0.70ng/ml),按民族分层后,维汉血清 P1NP 及 β－CTX 均存在差异,进一步年龄及性别分层,分别以 30～50 岁(30～绝经前)作为男(女)性别参照标准,女性 30 岁～绝经前 P1NP 及 β－CTX 参考范围(维/汉:22.67～92.70ng/ml,0.08～0.63ng/ml 及 20.55～92.26ng/ml,0.06～0.44ng/ml),男性 30～49 岁血清 P1NP 及 β－CTX 参考范围(维/汉:28.66～107.00ng/ml,0.12～0.81ng/ml 及 29.35～96.01ng/ml,0.10～0.56ng/ml),维、汉两个骨转换指标的中位数浓度差异均有统计学意义($P<0.05$);P1NP 与 β－CTX 密切相关($r=0.709$,$P<0.01$)。P1NP 及 β－CTX 均与 PTH 呈正相关($r=0.166$,0.228),与 25(OH)D 呈负相关($r=-0.108$,-0.144,$P<0.01$),PTH 与 25(OH)D 呈负相关($r=-0.342$,$P<0.01$)。**结论** 初步按年龄分组建立乌鲁木齐社区居民不同年龄段维、汉男女骨转换标志物的参考范围,维、汉血清 P1NP 及 β－CTX 水平存在民族差异。

关键词 骨转换标志物 Ⅰ型原胶原氨基端肽 Ⅰ型原胶原羧基端肽交联 维吾尔族 汉族
中图分类号 R589.9 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.026

Analysis of Reference Range of P1NP and β－CTX in 1160 Uygur and Han residents in Urumqi community. *Zhang Kaidi, Sun Nan, Wang Xinling, et al. Department of Endocrinology, People's Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China*

Abstract Objective To investigate the serum Procollagen type 1 N－terminal propeptiede(P1NP) and βcorss－linked C－terminal telopeptide of type Ⅰ collagen(β－CTX) reference range in healthy community residents according to different ethnic, gender and age. **Methods** In May 2013, a total of 1160 subjects who received epidemilolgical survey of thyroid disorders with complete clinical data in a community of Urumqi were chosen as research subjects. Serum levels of P1NP, β－CTX, parathyroid hormone (PTH) and 25－hydroxyvitamin D [25(OH)D)] were measured by chemiluminescence assay. Serum levels of calcium, phosphorus, hepatic and renal function by automatic analyzer. Body and weight were meatured, body mass index (BMI) were calculated. **Results** A total of 1160 subjects of Han and Uygur with average age of 45.34 ± 14.15 years were enrolled, including 449 Uygur (male/female:130:319, 41.58 ± 12.07years), 711 Han (male/female: 223:488, 47.71 ± 14.85 years). The median of P1NP and β－CTX leves were 48.88ng/ml(95% CI:22.85－124.20) and 0.24ng/ml(95% CI:0.08－0.70). The age range 30 to 50 (30 to menopause) was used when establishing BTM reference ranges in man or women. In women, 95% confidence interval of serum P1NP and β－CTX levels (Uygur/Han:22.67－92.70ng/ml, 0.08－0.63ng/ml and 20.55－92.26ng/ml, 0.06－0.44ng/ml), In men, 95% confidence interval of serum P1NP and β－CTX levels (Uygur/Han:28.66－107.00ng/ml, 0.12－0.81ng/ml and 29.35－96.01ng/ml, 0.10－0.56ng/ml). The median concentrations of two bone turnover indexes in Uygur and Han were different ($P<0.01$). P1NP and β－CTX were positively linearly correlated($r=0.709$,

基金项目:新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市科学技术局基金资助项目(G161310003)
作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科
通讯作者:郭艳英,电子信箱:guozeyang@126.com

$P<0.01$). P1NP and β-CTX correlated positively ($r=0.166$ and 0.228, $P<0.01$) with PTH, and negatively ($r=-0.108$, -0.144, $P<0.01$) with 25(OH)D. PTH correlated positively ($r=0.054$, $P<0.01$) with 25(OH)D. **Conclusion** Based on the age, gender and nationality, the reference ranges for P1NP and β-CTX were established in Urumqi. There are ethnic differences in bone turnover markers between Uygur and Han nationality.

Key words Bone turnover markers; P1NP; β-CTX; Uygur; Han

随着人类寿命延长和老龄化社会，骨质疏松症（osteoporosis，OP）已成为人类的重要健康问题。骨质疏松症及骨质疏松性骨折的治疗和护理，需要投入巨大的人力和物力，费用高昂，造成沉重的家庭、社会和经济负担。尽早诊断、及时预测骨折风险可以避免骨质疏松及其骨折发生[1]。骨密度（bone mineral density，BMD）是目前诊断 OP 的最常用的方法。双能 X 线骨密度测定仪（DXA）准确度高、辐射少、速度快等特点，世界卫生组织（WHO）将其作为临床上诊断骨质疏松的有效手段及金标准[2]。虽然骨密度可以诊断骨质疏松症，但不能反映短期内骨改变，不能及时、早期的反映骨代谢情况。

骨转换标志物（bone turnover markers，BTMs）在血液循环或尿液中的水平会在不同年龄段及各种代谢性骨病时发生变化，可以动态反映骨代谢情况，在骨质疏松症及相关代谢性骨病及其他原因导致的骨骼疾病中，准确的评估骨转换状态对于揭示骨骼疾病的发病机制，疾病诊断及鉴别诊断、治疗效果评估及预测骨折风险均有十分重要的临床意义[3,4]。BTMs 分为骨形成标准物及骨吸收标志物，目前已知的骨转换标志物有很多种，国际骨质疏松基金会（IOF）推荐 P1NP 和 β-CTX 分别为反映骨形成及骨吸收的敏感性相对较高的指标[5]。血清 P1NP 是由成骨细胞合成并释放出前胶原纤维的细胞外分解产物，是新骨形成特异和敏感的生化指标。β-CTX 是成熟Ⅰ型胶原部分降解产物，是评价破骨细胞特异及敏感的生化指标。

中国已于 2014 年建立大样本的健康汉族人群 P1NP 和 β-CTX 血清浓度参考值，该研究未纳入少数民族，而新疆地处中国西部地区，是少数民族聚居地，不同民族间 P1NP 和 β-CTX 参考范围是否存在差异未见大样本报道，本研究旨在初步探讨乌鲁木齐社区健康维汉居民血清 P1NP 和 β-CTX 浓度参考值，为预防及抗骨质疏松症治疗效果的评估提供参考，并分析骨转换指标是否存在民族差异[6]。

对象与方法

1. 研究对象：2013 年 5 月采用随机整群抽样方法，从新疆乌鲁木齐市天山区抽取两个维汉混住社区，纳入本地维汉及其他民族居民共计 2251 例[7]。纳入标准：年龄：≥18 岁的居民；民族：维吾尔族和汉族；居住时间：≥3 年；体重指数为 18～30kg/m^2；精神正常，交流无障碍。排除标准：近 1 年服用影响骨代谢及抗骨质疏松症药物，如双磷酸盐、雌激素受体调节剂、降钙素、甲状旁腺激素；甲状旁腺功能亢进症、甲状腺功能减退、糖尿病、肿瘤；近 2 年内有骨折病史；孕妇；严重肝肾功能不全。经筛查共 1160 例入组。本研究方案得到自治区人民医院伦理委员会批准，受试者了解研究内容，并签署知情同意书。

2. 方法：（1）一般资料：设计统一的调查问卷，由统一培训的医务人员对所有研究对象进行病史询问，记录其姓名、性别、族别、年龄、健康状况、家族史、骨折史、女性月经史，测量身高、体重、腰围、血压、计算身体质量指数（BMI）= 体重（kg）/身高^2（cm^2）。（2）实验室指标：全部血样均为晨间（8:00～10:00 时），空腹静脉采血，当日检测或 -80℃保存待检。采用化学发光法测定 P1NP、β-CTX、25(OH)D（上海罗氏诊断公司）及 PTH1-84 采用化学发光免疫法（西门子 IMMULTE 2000）。P1NP 最低检测值为 5.0ng/ml，检测范围 5.0～1200.0ng/ml，批内及批间差异为 1.2%～4.9% 及批间差异为 4.3%～6.5%。β-CTX：最低检测值为 0.01ng/ml，检测范围 0.01～6.00ng/ml，批内及批间差异为 1.6%～3.0% 及 1.3%～4.3%。血清 25(OH)D 最低检测值为 3.0ng/ml，检测范围 3.0～70.0ng/ml。批内及批间差异为 4.1%～5.7% 及 6.9%～9.9%。PTH 最低检测值为 3.0pg/ml，检测范围 3～2500pg/ml，批内及批间差异为 4.2%～5.7% 及 6.3%～8.8%。采用全自动分析仪测定钙、磷、镁、肌酐等指标。

3. 统计学方法：所有数据分析均采用 SPSS 24.0 统计学软件进行统计分析，采用 *K-S* 检验分析 P1NP、β-CTX、PTH、25OH D 均不服从正态分布，P1NP 及 β-CTX 的 95% CI 用（2.5%～97.5%）表示，两组间比较采有 *Mann-Whitney U* 检验，服从正态分布的计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组

间比较采用 t 检验。分类资料采用例数或百分数表示。不服从正态分布资料采用自然对数转换后服从正态分布,采用 *Pearson* 相关分析及偏相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究人群基本特征:此次共纳入 1160 例维、汉族居民,年龄 18 ~ 84 岁,其中维吾尔族 449 例(男性:女性为 130:319,平均年龄 41.58 ± 12.07 岁),汉族 711 例(男性:女性为 223:488,平均年龄 47.71 ± 14.85 岁)。维吾尔族与汉族人群年龄、BMI、身高、体重、肌酐比较差异有统计学意义($P<0.05$),血清钙及磷水平比较差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 研究对象的一般特征 [$\bar{x} \pm s$,n(%)]

项目	总人群	维吾尔族	汉族
例数(n)	1160	449	711
年龄(岁)	45.34 ± 14.15	41.58 ± 12.07	47.71 ± 14.85 *
男性:女性	353(30.43):807(69.57)	130(28.95):319(71.05)	223(31.36):488(68.64)
年龄分段(男性/女性,岁)			
18 ~ 29	75/98	20/56	55/42
30 ~ 50(30 岁 ~ 绝经前)	148/423	65/197	83/226
> 50(绝经后)	130/286	45/66	85/220
身高(cm)	160.82 ± 8.00	159.73 ± 7.83	161.51 ± 8.03 *
体重(kg)	64.61 ± 10.27	65.43 ± 10.29	64.10 ± 10.24 #
体重指数(kg/m^2)	24.93 ± 3.14	25.59 ± 3.18	24.52 ± 3.04 *
血钙(mmol/L)	2.28 ± 0.18	2.27 ± 0.20	2.28 ± 0.17
血磷(mmol/L)	1.27 ± 0.18	1.26 ± 0.19	1.28 ± 0.18
肌酐(mmol/L)	69.35 ± 14.73	66.10 ± 14.31	71.40 ± 17.64 *

与维吾尔族比较,* $P=0.000$,# $P<0.05$

2. 总人群血清 P1NP、β - CTX、PTH、25(OH)D 浓度:乌鲁木齐社区居民血清 P1NP、β - CTX、PTH 及 25(OH)D 呈非正态分布,P1NP 的中位数浓度是 48.88ng/ml(95% CI:22.85 ~ 124.20ng/ml),β - CTX 的中位数浓度是 0.24ng/ml(95% CI:0.08 ~ 0.70ng/ml),PTH 的中位数浓度是 35.6pg/ml(95% CI:10.40 ~ 107.00pg/ml),25OHD 的中位数浓度是 15.45ng/ml(95% CI:4.81 ~ 38.68ng/ml),按民族分组后,维、汉族间血清 P1NP、β - CTX、PTH、25(OH)D 浓度比较差异有统计学意义(P 均 =0.000,表 2)。

表 2 总人群血清 P1NP、β - CTX、PTH、25(OH)浓度

项目		中位数	95% CI(2.5% ~ 97.5%)	范围
P1NP(ng/ml)	总人群	48.88	22.85 ~ 124.20	15.40 ~ 422.40
	维吾尔族	54.59	25.24 ~ 115.20	18.82 ~ 292.30
	汉族	45.96	22.45 ~ 130.65 *	15.40 ~ 422.40
β - CTX (ng/ml)	总人群	0.24	0.08 ~ 0.70	0.04 ~ 1.46
	维吾尔族	0.27	0.09 ~ 0.75	0.05 ~ 1.16
	汉族	0.23	0.08 ~ 0.65 *	0.04 ~ 1.46
PTH (pg/ml)	总人群	35.60	10.40 ~ 107.00	3.00 ~ 185.00
	维吾尔族	40.60	11.58 ~ 122.00	3.00 ~ 185.00
	汉族	33.50	9.97 ~ 92.86 *	3.00 ~ 168.00
25(OH)D (ng/ml)	总人群	15.45	4.81 ~ 38.68	3.00 ~ 70.00
	维吾尔族	11.31	3.91 ~ 30.76	3.00 ~ 47.83
	汉族	17.77	7.90 ~ 41.20 *	4.93 ~ 124.20

与维吾尔族组比较,* $P<0.000$;P1NP. Ⅰ型原胶原氨基端肽;β - CTX. Ⅰ型原胶原羧基端肽交联;PTH. 甲状旁腺激素;25(OH)D. 25 羟维生素 D

3. 年龄分组后维、汉族男女血清 P1NP 及 β - CTX 浓度范围:按性别分组后,分别以 30 ~ 50 岁(30 岁 ~ 绝经前)作为男女性参照标准。女性中,18 ~ 29 岁维汉族 P1NP 及 β - CTX 均处于高水平,且维吾尔族高于汉族,随着年龄增长,P1NP 及 β - CTX 逐渐下降,但在绝经后又再次升高;30 岁 ~ 绝经前维汉族女

性 P1NP 及 β－CTX 的中位数浓度差异有统计学意义($P<0.01$),但 P1NP 及 β－CTX 浓度的置信区间差异无统计学意义。在男性中,18～29 岁组维汉族 P1NP 及 β－CTX 均处于高水平,差异无统计学意义,随着年龄增长,P1NP 及 β－CTX 逐渐下降,在大于 50 岁后再次升高。18～29 岁组男性 P1NP 及 β－CTX 浓度明显高于女性($P<0.01$,图 1)。

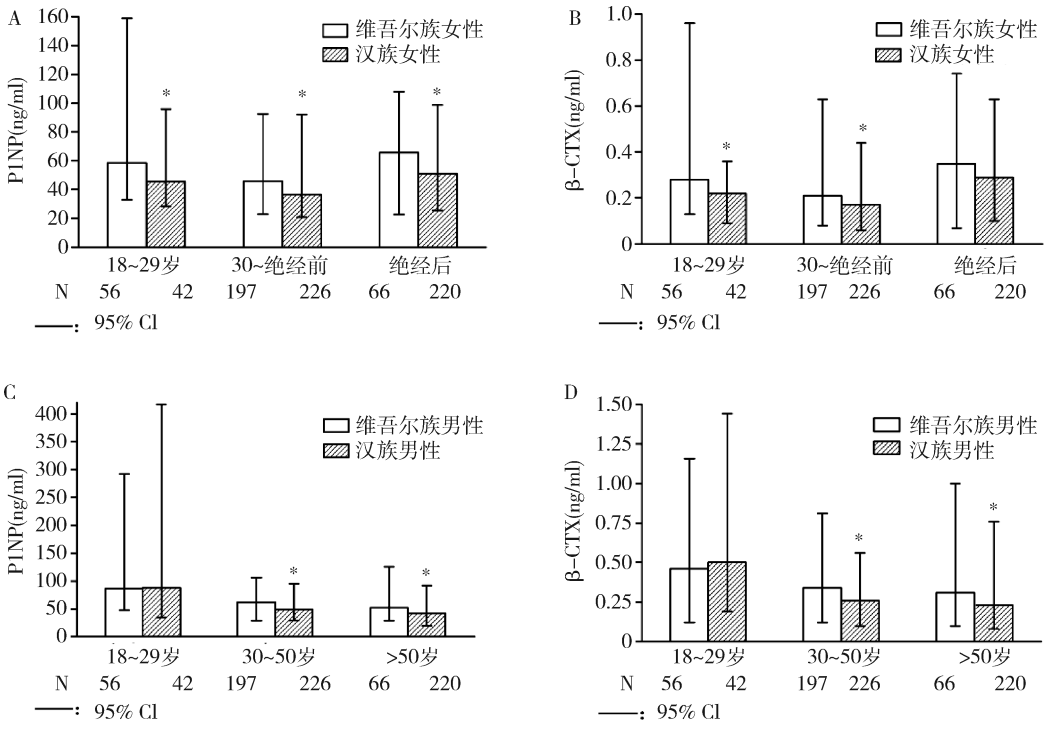


图 1　P1NP 和 β－CTX 在不同年龄组的参考范围

A. 女性 P1NP;B. 女性 β－CTX;C. 男性 P1NP;D. 男性 β－CTX

4. P1NP、β－CTX、PTH、25(OH)D 及民族相关性分析:经过对数转换后 P1NP、β－CTX、PTH 及 25(OH)D 均呈正态分布,采用 *Pearson* 相关分析 P1NP 与 β－CTX 密切相关($r=0.709$,$P<0.01$)。P1NP 及 β－CTX 均与 PTH 呈正相关,与 25(OH)D 呈负相关(P 均 <0.01),PTH 与 25(OH)D 呈负相关($r=-0.342$,$P<0.01$,表 3)。

表 3　P1NP、β－CTX、PTH、25(OH)D 及民族相关性分析(r)

指标		民族	P1NP	β－CTX	PTH	25(OH)D
P1NP	未校正	－0.148	－	0.709	0.135	－0.079
	校正	－0.145	－	0.696	0.166	－0.107
β－CTX	未矫正	－0.111	0.709	－	0.194	－0.082
	校正	－0.150	0.696	－	0.233	－0.155

未矫正. 未矫正的相关系数;校正. 矫正年龄、性别、BMI、肌酐后的偏相关系数;P 均 <0.01

讨　论

BTMs 的检测已在大型医院开展,只需取被检者的血液或尿液检验即可,样本采集相对无创,而且较骨密度更早预测骨质丢失[8]。本课题组旨在探讨 P1NP 及 β－CTX 两个骨转换指标在不同民族、性别、年龄段的浓度及参考范围。

有研究建议选 35～45 岁绝经期健康女性来建立 BTMs 的参考范围,也有研究选取 30～45 岁骨量正常的女性及男性[9～11]。本研究选取 30 岁～绝经前女性、30～50 岁男性作为参考标准。结果显示汉族女性 30 岁～绝经前血清 P1NP 及 β－CTX 参考范围分别 20.55～92.26ng/ml 及 0.06～0.44ng/ml,维吾尔族女性分别为 22.67～92.70ng/ml 及 0.08～0.63ng/ml,维吾尔族男性骨转换分别 28.66～107.00ng/ml 及 0.12～0.81ng/ml,汉族男性 29.35～96.01ng/ml 及 0.10～0.56ng/ml,维汉族两个骨转换指标的中位数浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。2016 年李梅等[12]对 1360 例汉族人群调查显示 30 岁到绝经期女性血清 P1NP 及 β－CTX 的参考范围分别是 17.10～102.15ng/ml 及 0.08～0.7ng/ml,30～50 岁

男性分别是 20.29 ~ 110.53ng/ml 及 0.11 ~ 0.38ng/ml,与本研究结果相近,与 2013 年 Hu 等[13]对上海市 2799 例人群按 35 ~ 45 岁为标准,男、女性的骨转换标志物的参考范围(女性 13.72 ~ 32.90ng/ml 及 0.112 ~ 0.201ng/ml,男性 16.89 ~ 42.43ng/ml 及 0.100 ~ 0.378ng/ml)相比明显增宽,而较范翩翩等[14]结果范围窄,Michelsen 等[15]对德国东北部的 1939 例女性调查显示,30 ~ 54 岁绝经前女性 P1NP 及 β - CTX 范围分别为是 19.30 ~ 76.30ng/ml 及 0.05 ~ 0.67ng/ml,45 ~ 49 岁男性血清 P1NP 及 β - CTX 范围分别为是 29.0 ~ 44.3ng/ml 及 0.16 ~ 0.34ng/ml。研究结果存在差异的原因可能与研究所用的试剂盒种类、年龄分层、身高、体重、所在地区、运动情况、生活方式有关。

本研究显示乌鲁木齐社区维汉族居民在青壮年期间骨转换呈较高水平,并随着年龄的增长呈下降趋势,而女性则在绝经后骨转换再次升高,与国内外研究结果一致[6, 14, 16~18]。目前大多数有关 BTMs 参考范围研究对象是女性,并将绝经前女性 BTMs 参考范围广泛用于绝经后女性治疗的目标[17, 19]。女性在更年期后的第 1 个 10 年骨量损失加快,骨转换呈高水平,绝经后女性体内雌激素水平下降使其对破骨细胞的抑制作用减弱,破骨细胞的数量增加,凋亡减少,导致其骨吸收功能增强,同时成骨细胞介导的骨形成不足以代偿过度骨吸收,骨重建活跃和失衡导致小梁骨变细或断裂,皮质骨空隙度增加,导致骨强度下降[1]。此外其他内分泌激素的参与,如 PTH 也随者年龄的增大呈增加趋势,高 PTH 水平促进骨钙入血,加快骨量丢失,骨折风险增加[20]。随着年龄增长胃肠吸收功能下降功能,维生素 D 的摄取减少导致维生素 D 缺乏都会直接或间接影响骨密度[21]。

本研究显示 P1NP 及 β - CTX 呈显著的正相关,而 PTH 与 25(OH)D 是重要的钙磷调节激素,都直接或间接的影响骨代谢[22]。目前关于 25(OH)D 与骨转换标志物的关系仍存在争议,有研究显示 25(OH)D 对骨转换无调节作用[23, 24],本研究显示骨转换标志物与 PTH 及 25(OH)D 呈弱的相关,提示骨转换指标还受其他多种因素的影响,本课题组之前研究显示该研究人群血清 25(OH)D 水平存在明显差异,维吾尔族维生素 D 缺乏的发生率较高,尤其见于维吾尔族女性,导致维生素 D 缺乏的原因主要有遗传和人种;宗教信仰和文化差异;饮食习惯与服饰,女性多次妊娠有关[25]。血清 P1NP 及 β - CTX 浓度与民族存在弱相关性,可能与维生素 D 水平有差异有关。

本研究共纳入 1160 例乌鲁木齐市社区常住维汉族居民,首次较大样本的研究维吾尔族及汉族血清 P1NP 及 β - CTX 浓度及参考范围,研究的时间集中在 5 月,避免了季节造成的偏倚。本研究不足之处:本研究是横断面调查,不能动态观察人群随着增龄 BTMs 的演变过程;纳入的男性居民较少,尤其维吾尔族男性;且≥70 岁以上人群较少;调查未涉及饮酒、吸烟、牛奶的摄入量等对骨转换的影响;未行双能 X 线测量骨密度,不能结合 BTMs 进一步分析,本研究入选病例仅限乌鲁木齐社区,不能完全代表新疆地区 P1NP 及 β - CTX 水平,还应扩大范围,纳入新疆其他地区,进一步探讨新疆地区 P1NP 及 β - CTX 水平及特点。

总之,本研究初步建立乌鲁木齐社区居民不同年龄段维、汉族男女骨转换标志物的参考范围,进一步研究提示维、汉血清 P1NP 及 β - CTX 水平存在民族差异,建立骨转换指标正常参考范围能较早的预测骨量丢失,对预防骨质疏松、降低骨折的发生率起到十分重要的作用。

参考文献

1 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,5:413 - 443

2 Kanis JA, Mccloskey EV, Johansson H, *et al*. A reference standard for the description of osteoporosis[J]. Bone,2008,42(3):467

3 Wheater G, Elshahaly M, Tuck SP, *et al*. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis[J]. J Translat Med,2013,11(1):201

4 Johansson H, Odén A, Kanis J A, *et al*. A meta - analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture[J]. Calcif Tissue Int,2014,94(5):560

5 Glendenning P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards[J]. Osteoporos Int,2011,22(2):45 - 47

6 Mei L, Yan L, Deng W, *et al*. Chinese bone turnover marker study: reference ranges for C - terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N - terminal peptide by age and gender[J]. PLoS One,2014,9(8):e103841

7 王新玲,热孜万古丽·乌斯曼,马福慧,等. 新疆乌鲁木齐市常住居民甲状腺功能、甲状腺自身抗体与尿碘变化的分析[J]. 中华流行病学杂志,2015,36(8):811 - 814

8 Gao C, Qiao J, Li SS, *et al*. The levels of bone turnover markers 25(OH)D and PTH and their relationship with bone mineral density in postmenopausal women in a suburban district in China[J]. Osteoporos Int,2016,28(1):211

9 Glover SJ, Garnero P, Naylor K, *et al*. Establishing a reference range

for bone turnover markers in young, healthy women [J]. Bone, 2008, 42(4): 623

10 Adami S, Bianchi G, Brandi ML, *et al*. Determinants of bone turnover markers in healthy premenopausal women[J]. Calcif Tissue Int, 2008, 82(5): 341 – 347

11 Wu XP, Liao EY, Huang G, *et al*. A comparison study of the reference curves of bone mineral density at different skeletal sites in native Chinese, Japanese, and American Caucasian women[J]. Calcif Tissue Int, 2003, 73(2): 122 – 132

12 李梅,章振林,李艳,等. 健康汉族男女性血清骨转换生化指标P1NP和β – CTX浓度范围再分析[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(1): 7 – 13

13 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, 8: 513925

14 范翩翩,王覃,卢春燕,等. 中国西部地区健康绝经前女性骨转换标志物参考范围研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(8): 896 – 902

15 Michelsen J, Wallaschofski H, Friedrich N, *et al*. Reference intervals for serum concentrations of three bone turnover markers for men and women[J]. Bone, 2013, 57(2): 399 – 404

16 Bayer M. Reference values of osteocalcin and procollagen type I N – propeptide plasma levels in a healthy Central European population aged 0 – 18years[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(2): 729 – 736

17 Zhao J, Xia W, Nie M, *et al*. The levels of bone turnover markers in Chinese postmenopausal women: Peking vertebral fracture study[J]. Menopause, 2011, 18(11): 1237

18 Jenkins N, Black M, Paul E, *et al*. Age – related reference intervals for bone turnover markers from an Australian reference population. [J]. Bone, 2013, 55(2): 271 – 276

19 Martínez J, Olmos JM, Hernández JL, *et al*. Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women: the Camargo cohort study[J]. Clin Chim Acta, 2009, 409(1 – 2): 70 – 74

20 Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, *et al*. Effects of age and serum 25 – OH – vitamin D on serum parathyroid hormone levels[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(11): 3989 – 3995

21 杜艳萍,朱汉民,李慧林,等. 绝经后妇女维生素D缺乏伴不同PTH水平对骨转换和骨量影响的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(4): 302 – 306

22 Sai AJ, Walters RW, Fang X, *et al*. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): 436 – 446

23 Garnero P, Munoz F, Sornay – Rendu E, *et al*. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study [J]. Bone, 2007, 40(3): 716

24 Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, *et al*. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double – blind trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(4): 1052

25 郭艳英,努荣古丽·买买提,马福慧,等. 乌鲁木齐城区健康成年人维生素D营养状况调查分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(10): 989 – 993

(收稿日期:2018 – 02 – 07)
(修回日期:2018 – 03 – 05)

(上接第110页)

9 Loebinger MR, Kyrtatos PG, Turmaine M, *et al*. Magnetic resonance imaging of mesenchymal stem cells homing to pulmonary metastases using biocompatible magnetic nanoparticles[J]. Cancer Res, 2009, 69(23): 8862 – 8867

10 Yan C, Song X, Yu W, *et al*. Human umbilical cord mesenchymal stem cells delivering sTRAIL home to lung cancer mediated by MCP – 1/CCR2 axis and exhibit antitumor effects[J]. Tumour Biol, 2016, 37(6): 8425 – 8435

11 Tian LL, Yue W, Zhu F, *et al*. Human mesenchymal stem cells play a dual role on tumor cell growth in vitro and in vivo[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(7): 1860 – 1867

12 Wang H, Li X, Xi X, *et al*. Effects of magnetic induction hyperthermia and radiotherapy alone or combined on a murine 4T1 metastatic breast cancer model[J]. Int J Hyperthermia, 2011, 27(6): 563 – 572

13 Mostafavinia SE, Khorashadizadeh M, Hoshyar R. Antiproliferative and proapoptotic effects of crocin combined with hyperthermia on human breast cancer cells[J]. DNA Cell Biol, 2016, 35(7): 340 – 347

14 Zhao P, Jiang H, Su D, *et al*. Inhibition of cell proliferation by mild hyperthermia at 43? C with Paris Saponin I in the lung adenocarcinoma cell line PC – 9[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(1): 327 – 332

15 Xu XM, Zhang ML, Zhang Y, *et al*. Osthole induces lung cancer cell apoptosis through inhibition of inhibitor of apoptosis family proteins [J]. Oncol Lett, 2016, 12(5): 3779 – 3784

16 Shroff EH, Snyder C, Chandel NS. Bcl – 2 family members regulate anoxia – induced cell death[J]. Antioxid Redox Signal, 2007, 9(9): 1405 – 1409

(收稿日期:2018 – 02 – 26)
(修回日期:2018 – 03 – 11)