

# 骨质疏松症及相关危险因素的研究进展

刘云霞<sup>1</sup>, 牛 瑜<sup>2</sup>, 时天鹭<sup>1</sup>, 王述进<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安市第九医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年10月18日; 录用日期: 2022年11月12日; 发布日期: 2022年11月22日

## 摘 要

骨质疏松症是临床上常见的内分泌代谢疾病, 具有发病率较高、致残率高、病死率高的特点, 多数患者在骨折发生之前不显示任何疾病迹象。早期识别骨质疏松症发病的危险因素, 积极干预处理, 是提高骨质疏松症早期诊断、早期治疗的关键。国内外相关研究表明, 骨质疏松症的发生与诸多危险因素密切相关, 该文回顾了骨质疏松症危险因素的相关最新研究, 为预防骨质疏松症性骨折提供临床依据。

## 关键词

骨质疏松症, 危险因素, 综述

# Research Progress on Osteoporosis and Its Related Risk Factors

Yunxia Liu<sup>1</sup>, Yu Niu<sup>2</sup>, Tianlu Shi<sup>1</sup>, Shujin Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Xi'an Ninth Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 18<sup>th</sup>, 2022; accepted: Nov. 12<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

Osteoporosis is a common endocrine and metabolic disease in clinic. It has a high incidence rate, high disability rate and high mortality. Most patients do not show any signs of disease before fracture. Early identification of risk factors of osteoporosis and active intervention are the key to improve the early diagnosis and treatment of osteoporosis. Relevant studies at home and abroad show that the occurrence of osteoporosis is closely related to many risk factors. This article reviews the latest research on the risk factors of osteoporosis, providing clinical basis for the pre-

\*通讯作者。

vention of osteoporosis fractures.

## Keywords

Osteoporosis, Risk Factors, Overview

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身代谢性骨病, 主要特征为骨密度下降、骨组织微结构破坏、骨脆性增加, 易引发骨折, 是全球发病率、致残致死率最高且医疗费用耗费巨大的疾病之一[1]。调查研究显示, 我国骨质疏松症患者达 8400 万, 随着我国逐渐进入老龄化社会, 骨质疏松症的患者会越来越多, 至 2025 年预计骨质疏松症患者达 21200 万[2]。预计到 2050 年, 我国骨质疏松症患者将达到 2.02 亿人, 约占总人口的 13.2% [3], 将成为我国重要的公共卫生问题。骨质疏松症被称为“无声疾病”, 因为它在早期不会出现明显的症状, 直到骨折发生, 患者对骨折风险的感知往往被低估, 仅在 X 线射片或骨密度(BMD)测量时被发现[4]。多数患者常因轻微活动、创伤、负重、弯腰或摔倒后发生骨折就诊, 若患者得不到及时的诊治, 最终引起一系列并发症, 极大地影响患者的生命健康和日常生活。因此, 进一步探讨骨质疏松症发生的危险因素对其预防和治疗具有极其重要的临床意义, 同时可减轻骨质疏松症对患者及社会造成的负担。本研究系统分析了骨质疏松症发生的相关危险因素, 为避免进一步发生骨折提供了科学依据。

## 2. 骨质疏松症的相关危险因素

### 2.1. 年龄及性别

年龄是导致骨质疏松症及骨折的一个重要危险因素。随着年龄的增长, 钙调节激素的分泌失调致使骨代谢紊乱, 骨形成和骨吸收之间的平衡发生改变, 有利于骨吸收, 从而导致骨质流失。骨质疏松主要发生于老年人群, 即绝经后的妇女及 50 岁以上的男性[5]。骨质疏松症在绝经前妇女和 50 岁以下的男性中并不常见[6]。国外文献报道, 在 50 岁及以上的人群中, 女性骨质疏松症患病率为 21.8%, 男性为 6.8% [7]。且女性患者发生骨折的机会远远大于男性。文献显示, 男性在 75 岁左右骨密度才会快速下降, 骨折机会增加[8]。从这些流行病学数据可知, 骨质疏松症在高龄女性患者中表现尤为突出, 其与自身内分泌因素有关, 雌激素可增强骨细胞、抑制骨钙溶出等作用。此外, 雌激素抑制破骨细胞的形成, 并诱导破骨细胞凋亡, 从而限制骨吸收。当体内雌激素不足时[9], 破骨细胞功能增强, 骨丢失加速, 进而导致骨质疏松, 甚至骨折。而随着年龄增大, 男性雄激素缺乏抑制成骨细胞的增殖和分化, 并增加了破骨细胞的活性, 从而引发骨量流失。因此雄激素在老年男性骨质疏松症的发病中起了重要作用。虽然女性骨质疏松症的发生率较高, 但男性骨质疏松也并非罕见。此外, 男性髌部骨折发生致命并发症的风险高于女性[7]。但临床医生往往低估男性骨质疏松症, 因此, 男性骨质疏松症也应引起重视。

### 2.2. 遗传因素

研究表明[10], 骨质疏松症与遗传因素关系密切。骨质疏松症以白人尤其是北欧人种多见, 其次为亚

洲人，而黑人少见[11]。Bow 等人的流行病学数据表明，与白种人相比，亚洲人的发生骨折的风险约为白种人的一半[12]。骨密度是临床诊断为骨质疏松症的常用指标，骨密度值主要与遗传因素有关，包括骨的几何形态、矿化程度、微损伤累积、骨矿物质与骨基质的理化和生物学特性等，骨质量下降导致骨脆性和骨折风险增高。

### 2.3. 废用状态

据文献报道[13]，废用状态是骨质疏松症的主要危险因素之一，其特点是高骨吸收和低骨形成[14]的不利组合，导致骨迅速丢失，最终导致骨质疏松，并增加骨折风险。研究显示人体在废用状态下骨质疏松发生率高达 81%，骨折的发生率高达 1%~39% [15]。废用性骨质疏松症包括与骨丢失相关的机械卸载或病理性固定的各种临床情况，包括脊髓损伤[16]、神经肌肉疾病[17]、卧床休息[18]、航天[19]等。由于缺乏运动、应力刺激减少，破骨细胞重吸收的活性增强，成骨细胞介导的骨形成受到抑制，以致重建的动态调节失衡，最终导致骨量丢失以及骨的微结构破坏和力学强度降低，使得骨质疏松症及脆性骨折的发生率极大增加。同时患者的尿钙排泄量增加，在大多数情况下，还伴随着维生素 D 缺乏，废用期间会发生骨量流失，进而引发骨质疏松症。提示科学合理的运动是预防和治疗骨质疏松症有效和积极的方法，且废用性骨质疏松症的防治应给予重视并进行深入研究。

### 2.4. 营养因素

钙和磷共同参与到骨骼的代谢中，如果钙磷代谢异常将会影响骨骼的矿化速度，不利于骨骼形成，因此骨钙元素为骨基质的重要组成成分。钙缺乏是导致骨质疏松症的关键。骨质疏松症患者血清 25(OH)D3、血磷水平均会降低[20] [21]，甲状旁腺激素(PTH)呈代偿性分泌增多，导致骨转换率加速和骨量丢失，引起 OP。研究显示[22]，维生素 D 能有效促进人体对钙磷的吸收，使血浆钙、磷水平增高，从而促进骨基质合成，促进骨矿化，因此补充维生素 D 可以有效改善骨质疏松症患者的骨形成状况。营养缺乏和营养过剩均会影响骨代谢，若机体摄入蛋白质不足，机体内的 IGF-1 含量会下降，影响骨骼完整[9]；同样蛋白质的摄入过多会增加尿钙的排出，造成骨量流失，进而引起 OP。研究结果分析显示[23]，类胡萝卜素中较高的  $\beta$ -胡萝卜素和  $\beta$ -隐黄质摄入量可降低骨质疏松症风险，且叶黄素、玉米黄素摄入量极高也与骨质疏松风险较低有关。若  $\beta$ -胡萝卜素、 $\beta$ -隐黄质、叶黄素和玉米黄素摄入不足，会影响骨骼健康，进而增加骨质疏松症的风险。类胡萝卜素是一类疏水性分子，储存于膜脂中，主要分布于绿色蔬菜和水果之中。因此，多吃绿色蔬菜和水果可预防 OP 的发生。

### 2.5. 细胞因子表达

#### 2.5.1. 脂肪细胞因子

网膜素-1 (Omentin-1)是一种脂肪细胞因子，在人网膜脂肪组织中特异表达，与机体胰岛素抵抗、炎症反应、糖脂代谢、氧化应激和免疫激活密切相关[24]，其中氧化应激和炎症反应是影响骨代谢，诱发骨质疏松症的重要因素[25]。研究发现 Omentin-1 可通过调节成骨细胞中核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配基 (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL)和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)水平参与 OP 的发生，影响骨代谢指标[26] [27]。研究显示[28]，网膜素-1 与骨密度和骨代谢密切相关，是影响 OP 患者预后的独立危险因素，在维持骨吸收和骨生成的平衡上担当重要角色，可作为疾病评估的生物标志物。在控制其他危险因素和常规治疗的同时，对 OP 患者加强网膜素-1 水平的监测，对延缓其发生发展有重要意义。

### 2.5.2. 炎症因子

国外文献显示[29],当身体暴露于外部刺激时,如细菌感染、雌激素缺乏或衰老信号,多种炎症因子参与骨重塑过程,如 IL-1 $\beta$  和 IL-18 可直接或间接促进造血干细胞和干细胞前体向成熟破骨细胞分化,致使破骨细胞过度形成,从而使过量的骨吸收和骨重塑发生不平衡,最终导致骨质疏松症。IL-7、IL-12、IL-23 和 IL-17,以及 INF- $\gamma$ ,具有破骨细胞生成和抗破骨细胞生成的双重特性。其中,INF- $\gamma$  在雌激素缺乏、感染和炎症的情况下,才出现破骨细胞活性增强和骨吸收增加的作用;IL17 的作用依赖于浓度的高低,即低浓度的 IL-17 可以促进骨吸收,而高浓度的 IL-17 可以抑制破骨细胞的分化。也有研究显示,IL-4、IL-10、IL-33 抑制破骨细胞功能、增强成骨细胞功能;而 IL-6、IL-31 增强破骨细胞功能、抑制成骨细胞功能[30] [31] [32] [33]。骨质疏松还与细胞焦亡、DNA 损害等密切相关[29] [34]。因此,进一步研究细胞焦亡中存在的其他成分对破骨细胞和成骨细胞的激活和增殖的作用,对于骨质疏松症的发病机制以及治疗策略的制定具有重要意义。

### 2.6. 铅暴露

铅暴露正日益成为骨质疏松症的重要危险因素。铅是三大重金属污染物(铅、汞、镉)之一。铅可以通过影响骨代谢指标的水平影响骨骼的生长和发育,即铅暴露对骨代谢的影响是多因素综合作用的结果[35]。在成年人,大约 80%~90%的吸收铅储存在骨骼中,直接影响酶活力从而影响骨代谢、通过肾脏毒性间接造成骨代谢障碍等,并有多种毒作用表现如骨密度降低、骨折风险增高以及在儿童中影响骨骼发育等。若骨铅沉积在骨吸收增强期间释放到血液中,形成铅暴露的潜在内源性来源。铅暴露后,I型胶原交联 C-末端肽(CTX)浓度显著增加,表明此时破骨细胞高度活跃,加速骨吸收,进而影响骨代谢的平衡以及损伤修复。因此,早期检测骨代谢生化指标,将对预防铅中毒有重大意义,也可有效避免骨质疏松症的发生。

### 2.7. 不良生活习惯

研究表明[36],吸烟是骨质疏松症的重要独立危险因素。因为烟草烟雾含有 7000 多种化合物(如生物碱、多环芳烃和醛等),其作用于成骨细胞和破骨细胞,会导致骨组织微结构水平发生一些变化,从而导致骨对机械应力和摩擦的抵抗力降低。无论性别,吸烟者患骨质疏松性骨折的风险更高[37]。吸烟的女性患骨质疏松症的可能性几乎是不吸烟女性的两倍。我国吸烟人群众多,而且出现低龄化的特点。青少年时期是机体峰值骨量(Peak bone mass, PBM)和骨密度变化的关键时期,目前,随着年轻吸烟者不断增加,势必会影响青少年骨密度峰值的形成,从而增加老年时期患骨质疏松症的风险。另外,吸烟会促进雌激素分解,雌激素水平降低,诱导雌二醇代谢性增加,加速机体分泌 2-羟基雌酮,致使女性绝经期提前[38] [39]。关于酒精对骨密度的影响科学发现显示了不同的结果,根据某些研究,适量饮酒对骨密度有轻微的积极影响,因为酒精中含有某些可能对骨骼产生雌激素样刺激作用的物质[40]。另一方面,过量饮酒对骨重塑、成骨细胞增殖和活性的机制有负面影响,因此对骨稳态有直接负面影响[41]。据调查,我国饮酒人群对预防 OP 的意识仍不高,还需进一步提高大众健康意识。此外,当前世界各国的饮酒标准不一,饮酒量划分对骨骼产生的潜在影响仍然是公共卫生研究的一个重要问题。

因此,培养戒烟戒酒等良好的生活习惯,是预防骨质疏松症的有效方法。

### 2.8. 某些药物

糖皮质激素、长期使用抗凝剂、抗惊厥剂、癌症化疗药物和促性腺激素释放激素激动剂等影响骨代谢,从而引发骨质疏松症[10]。全球近 2%的人长期服用糖皮质激素,其中 30%~40%有脆性骨折病史[42]。

长期使用糖皮质激素加速骨丢失、引发糖皮质激素诱导型骨质疏松症，其骨折发生率是短期使用糖皮质激素患者的2倍[43]。糖皮质激素诱导的骨质疏松症的糖皮质激素对骨形成的直接作用主要通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 受体2 (PPAR $\gamma$ 2)和对Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路的影响来介导，最终导致成骨细胞数量减少和强度降低[44]。此外，在糖皮质激素诱导的骨质疏松症小鼠模型中，用硬化蛋白抗体治疗可防止骨量和强度的降低[45]。

## 2.9. 疾病因素

### 2.9.1. 慢性肾脏疾病

慢性肾脏病是骨质疏松症的独立危险因素[46]。流行病学研究结果显示，与正常肾功能者比，肾功能低下者骨质疏松或骨密度降低的比例明显增高，其因慢性肾脏病患者体内毒性物质堆积可激活外周血单核细胞并诱导产生炎症因子，且机体氧化应激和炎症因子变化在骨质疏松症的发生、发展中具有重要影响[47]。另外，胱抑素C (CysC)作为一种较为稳定和敏感的反映肾小球滤过率的内源性标志物[48]，不仅用于评估肾功能，而且对于预测骨质疏松具有一定价值[49]，但其机制尚不明确，仍需进一步研究探讨。

### 2.9.2. 糖尿病

近年来，糖尿病威胁着全球近十分之一人口的健康[50]，其中约90%为2型糖尿病(T2DM)。并且越来越多的研究表明2型糖尿病是骨质疏松性骨折的独立危险因素[51]。2型糖尿病(T2D)在老年人中占主导地位，并因肥胖流行而在全球范围内增加，与正常或甚至增加的双能x射线吸收测定(DXA)衍生的骨密度(BMD)有关。目前，我国糖尿病患病率约为10.9% (20~79岁)，位于世界首位[52]。2019年我国因糖尿病及其并发症死亡的人数高达83万，是我国人群严峻的公共卫生问题。糖尿病患者因高血糖毒性、胰岛素不足、钙磷代谢紊乱及微血管病变等影响骨代谢，发生不同程度的骨量减少，引发OP，甚至往往在较低的骨密度下发生骨折。2型糖尿病与OP均为常见的代谢性疾病，虽然是两个独立的疾病，但关系密切，具有类似的病理生理机制[53]，二者均为严重影响老年人健康的常见病、多发病，给社会和家庭带来沉重的负担。研究指出，糖尿病患者骨质疏松症的发病率为40%~66% [54]，常因长期卧床发生褥疮和肺炎等严重并发症，重者可致死亡，引起临床研究者的重视。

### 2.9.3. 抑郁症

抑郁症是一种以显著而持久的心境低落为主要临床特征的常见心身性疾病，其发生与生物、心理和社会因素有关。近年来，抑郁症和骨质疏松症患者人数不断增多，使得两者的关系已经成为新的研究热点。有研究发现，抑郁症是骨质疏松症的重要危险因素之一，其与抑郁症患者意识活动减少和运动迟缓导致骨负荷减少，导致信号通路的有效机械刺激减少有关。抑郁症发病机制中最基本的就是下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA)轴失调，使肾上腺皮质激素刺激肾上腺皮质分泌过多皮质醇，而过量的皮质醇是诱发骨质疏松症的原因[55]。王凯等[56]指出抑郁情绪患者的低活动量使得生成和5-羟色胺(5-HT)不足，而5-HT是一种重要的单胺类神经递质，对维持骨形成和骨吸收之间的平衡起着重要调控作用，抑郁患者体内5-HT减少，使得骨形成小于骨吸收，造成骨代谢紊乱，加速OP的发生。因此，临床中常用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)药物治疗抑郁症。其作用机制是通过抑制5-HT转运蛋白的功能选择性阻止5-HT的再次获取，使5-HT在细胞外大量积累，增强其活性，延长其作用时间，以此达到较好的治疗效果。

此外，还有许多疾病，如甲状腺疾病、高尿酸血症、多发性骨髓瘤、系统性硬化症、类风湿关节炎、肥大细胞增生症、原发性胆汁性肝硬化、重型地中海贫血和经典型半乳糖血症等均可发生骨质疏松症。

## 2.10. 其他因素

一些研究还发现职业、教育、生活方式、光照时间、饮食习惯、饮用咖啡和茶、长期饮用碳酸饮料、低 BMI、骨折史也是影响骨质疏松发生的危险因素。有效预防骨质疏松的发生,应保持健康的生活方式,如日晒、合理饮食等;还应加强健康教育,积极提高自身健康素养水平。

## 3. 小结

综上所述,OP 目前已经成为全球健康问题。OP 的发生与多种危险因素有关,应通过教育和某些预防措施,从早期开始就强调这些因素对骨骼健康的重要性。还应加强对 OP 的早期筛查,如监测骨密度、骨代谢生化标志物等,有助于 OP 的诊断。在评估有可能骨量减少的情况下应积极预防,避免进一步引发骨质疏松症性骨折的风险。OP 的危险因素非常多,后续还需要更多的大样本、多中心、前瞻性的研究对尚存争议的相关危险因素进行深入探讨,并进一步优化对其高危人群进行筛查并采取积极有效的管理,加强对 OP 危险因素的早期识别和干预,为这种疾病的预防和早诊断、早治疗提供机会,并最终在一定程度上降低 OP 所造成的危害及改善患者的生存质量。

## 参考文献

- [1] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松诊疗指南(2018) [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2557-2575.
- [2] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 我国近 5 年来骨质疏松症流行病学研究现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 253-258.
- [3] 张银萍, 韦欢欢, 夏茹意, 等. 女性骨质疏松症生活质量简易评价问卷的本土化研究[J]. 护理研究, 2015, 29(34): 4245-4249.
- [4] Wang, B., Zhan, Y., Yan, L., et al. (2022) How Zoledronic Acid Improves Osteoporosis by Acting on Osteoclasts. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 961941. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.961941>
- [5] LeBoff, M.S., et al. (2022) The Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*, **33**, 2049-2102.
- [6] Compston, J., et al. (2017) UK Clinical Guideline for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*, **12**, Article No. 43.
- [7] Fredrik, B., Linda, K., Gustav, O., et al. (2020) Fragility Fractures in Europe: Burden, Management and Opportunities. *Archives of Osteoporosis*, **15**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-0706-y>
- [8] Giuseppe, R., Carmelinda, R., Luigi, M., et al. (2021) Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2105. <https://doi.org/10.3390/ijms22042105>
- [9] 余晓波. 骨质疏松症的临床研究进展[J]. 中国医学创新, 2022, 19(21): 175-178.
- [10] 杨芳芳, 马慧萍, 蕙慧荣, 等. 骨质疏松症的病因病机研究概况[J]. 医学综述, 2017, 23(18): 3599-3603.
- [11] 胡方元. 骨质疏松症须早预防早发现早治疗[N]. 大众健康报, 2022-07-26(012).
- [12] Bow, C.H., et al. (2012) Ethnic Difference of Clinical Vertebral Fracture Risk. *Osteoporosis International*, **23**, 879-885.
- [13] Rolvien, T. and Amling, M. (2021) Disuse Osteoporosis: Clinical and Mechanistic Insights. *Calcified Tissue International*, **110**, 592-604. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00836-1>
- [14] Agostino, G., Pietra, P., Cornelia, B., et al. (2010) Increased Sclerostin Serum Levels Associated with Bone Formation and Resorption Markers in Patients with Immobilization-Induced Bone Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **95**, 2248-2253. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0067>
- [15] Hammond, E.R., Metcalf, H.M., McDonald, J.W., et al. (2014) Bone Mass in Individuals with Chronic Spinal Cord Injury: Associations with Activity-Based Therapy, Neurologic and Functional Status, a Retrospective Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **95**, 2342-2349. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.07.395>
- [16] Lora, G. and Neil, M. (2006) Bone Loss and Muscle Atrophy in Spinal Cord Injury: Epidemiology, Fracture Prediction, and Rehabilitation Strategies. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, **29**, 489-500. <https://doi.org/10.1080/10790268.2006.11753898>
- [17] Giovanni, I., Marco, P., Sara, L., et al. (2019) Neuromuscular Diseases and Bone. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Ar-

- title No. 794. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00794>
- [18] Zerwekh, J.E., Ruml, L.A., Gottschalk, F. and Pak, C.Y. (1998) The Effects of Twelve Weeks of Bed Rest on Bone Histology, Biochemical Markers of Bone Turnover, and Calcium Homeostasis in Eleven Normal Subjects. *Journal of Bone and Mineral Research*, **13**, 1594-1601.
- [19] Mariya, S., Nicholas, M., Tatsuya, C., *et al.* (2020) A Systematic Review and Meta-Analysis of Bone Loss in Space Travelers. *NPJ Microgravity*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1038/s41526-020-0103-2>
- [20] 吴涵, 周文斌, 章雨帆, 等. 骨质疏松症治疗中维生素 D 的最佳水平及补充剂量的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(5): 731-736.
- [21] 张宇, 李新, 张红梅, 等. 老年骨质疏松及伴有低钠血症骨质疏松患者的临床研究[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(8): 872-876.
- [22] 李晓玲, 汪靖娟, 付留俊. 维生素 D 滴剂辅助治疗骨质疏松症患者的效果及对骨代谢的影响[J]. 内科, 2021, 16(4): 446-449.
- [23] Bo, K., Dingjie, G, Baoming Y, *et al.* (2021) Dietary Carotenoid Intake and Osteoporosis: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2018. *Archives of Osteoporosis*, **17**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-01047-9>
- [24] 惠媛, 闫永鑫, 尹冬, 等. 2 型糖尿病周围神经病变患者血清网膜素 1 水平与胰岛素抵抗相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(6): 453-456.
- [25] Nur-Vaizura, M., Nirwana, S.I. and Kok-Yong, C. (2020) Are Oxidative Stress and Inflammation Mediators of Bone Loss Due to Estrogen Deficiency? A Review of Current Evidence. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, **20**, 1478-1487.
- [26] 应大文, 刘芳. 血清 Omentin-1 水平与 2 型糖尿病并发骨质疏松症的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 141-144.
- [27] Xie, H., *et al.* (2012) Omentin-1 Exerts Bone-Sparing Effect in Ovariectomized Mice. *Osteoporosis International*, **23**, 1425-1436. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1697-8>
- [28] 廖春梅, 颜玮茹. 高尿酸血症合并骨质疏松患者网膜素-1 与骨密度及骨代谢指标的相关性[J]. 医药导报, 2022, 41(8): 1152-1156.
- [29] Tao, Z.B., *et al.* (2021) Pyroptosis in Osteoblasts: A Novel Hypothesis Underlying the Pathogenesis of Osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article ID: 548812. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.548812>
- [30] Srivastava, R.K., Dar, H.Y. and Mishra, P.K. (2018) Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis—Role of T Cells. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 657. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00657>
- [31] Kamiya, Y., Kikuchi, T., Goto, H., Okabe, I., *et al.* (2020) IL-35 and RANKL Synergistically Induce Osteoclastogenesis in RAW264 Mouse Monocytic Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 2069. <https://doi.org/10.3390/ijms21062069>
- [32] Martinis, M.D., Sirufo, M.M., Suppa, M., *et al.* (2020) IL-33/IL-31 Axis in Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1239. <https://doi.org/10.3390/ijms21041239>
- [33] Lia, G. and Massimo, D.M. (2016) Osteoimmunology and Beyond. *Current Medicinal Chemistry*, **23**, 3754-3774. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160907162546>
- [34] Pignolo, R.J., Law, S.F. and Chandra, A. (2021) Bone Aging, Cellular Senescence, and Osteoporosis. *JBMR Plus*, **5**, e10488. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10488>
- [35] 林露茜, 徐婷婷, 曹芹芹, 等. 铅对骨代谢生化指标影响的研究进展[J]. 畜牧与饲料科学, 2021, 42(5): 45-50.
- [36] Radojka, B., Snjezana, M. and Jagoda, B. (2017) Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, **71**, 25-28.
- [37] Korkor, A.B., Eastwood, D. and Bretzmann, C. (2009) Effects of Gender, Alcohol, Smoking, and Dairy Consumption on Bone Mass in Wisconsin Adolescents. *WMJ: Official Publication of the State Medical Society of Wisconsin*, **108**, 181-188.
- [38] So, R. and Matsuo, T. (2020) The Effect of Domain-Specific Sitting Time and Exercise Habits on Metabolic Syndrome in Japanese Workers: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article No. 3883. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113883>
- [39] 华诚峰, 潘佩娟, 利结芳, 等. 老年骨质疏松症合并 2 型糖尿病患者中医体质类型与生活习惯的相关性分析[J]. 齐鲁护理杂志, 2020, 26(3): 40-43.
- [40] Maurel, D.B., *et al.* (2012) Alcohol and Bone: Review of Dose Effects and Mechanisms. *Osteoporosis International*, **23**, 1-16.

- [41] Zhang, X., Yu, Z., Yu, M. and Qu, X. (2015) Alcohol Consumption and Hip Fracture Risk. *Osteoporosis International*, **26**, 531-542.
- [42] Iacopo, C., Alberto, F., Daniela, M., *et al.* (2020) Updates in Epidemiology, Pathophysiology and Management Strategies of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, **15**, 283-298. <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1772051>
- [43] Amiche, M.A., *et al.* (2016) Fracture Risk in Oral Glucocorticoid Users: A Bayesian Meta-Regression Leveraging Control Arms of Osteoporosis Clinical Trials. *Osteoporosis International*, **27**, 1709-1718. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3455-9>
- [44] Juliet, C. (2018) Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: An Update. *Endocrine*, **61**, 7-16. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
- [45] Yao, W., *et al.* (2016) Sclerostin-Antibody Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Maintained Bone Mass and Strength. *Osteoporosis International*, **27**, 283-294. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3308-6>
- [46] Liu, C.W. and Li, H. (2019) Correlation of the Severity of Chronic Kidney Disease with Serum Inflammation, Osteoporosis and Vitamin D Deficiency. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 368-372.
- [47] 刘军, 李娜, 王艳. 慢性肾衰竭血液透析患者 FGF23 水平与骨质疏松的关系[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(8): 716-717.
- [48] Teaford, H.R., Barreto, J.N., Vollmer, K.J., *et al.* (2019) Cystatin C: A Primer for Pharmacists. *Pharmacy*, **8**, Article No. 35. <https://doi.org/10.3390/pharmacy8010035>
- [49] Satoshi, T., Kei, A., Kazuyoshi, K., *et al.* (2019) Utility of the Serum Cystatin C Level for Diagnosis of Osteoporosis among Middle-Aged and Elderly People. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 5046852. <https://doi.org/10.1155/2019/5046852>
- [50] Franks, P.W. and McCarthy, M.I. (2016) Exposing the Exposures Responsible for Type 2 Diabetes and Obesity. *Science*, **354**, 69-73. <https://doi.org/10.1126/science.aaf5094>
- [51] Leslie, W.D., Rubin, M.R., Schwartz, A.V., *et al.* (2012) Type 2 Diabetes and Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, **27**, 2231-2237. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1759>
- [52] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [53] Nicola, N., Manju, C., *et al.* (2017) Mechanisms of Diabetes Mellitus-Induced Bone Fragility. *Nature Reviews Endocrinology*, **13**, 208-219. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
- [54] 雷嫚嫚, 李卓, 郭蔚莹. 继发性骨质疏松发病机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1514-1520.
- [55] 穆卡达斯·艾尔肯, 徐迎胜. 抑郁症与骨质疏松关系的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(4): 91-94.
- [56] 王凯, 宋敏, 宋志靖, 等. 抑郁症与老年性骨质疏松之间的相关性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(5): 751-754+76.