

· 临床研究 ·

补体 C3 在成人 Still 病和脓毒症中的鉴别诊断价值

李 洁,周 军,王雅曼,江家红

南京医科大学第一附属医院检验学部,江苏 南京 210029

[摘 要] 目的:评价血清补体 C3 在成人 Still 病(adult-onset Still's disease, AOSD)和脓毒症中的鉴别诊断价值。方法:收集南京医科大学第一附属医院 2016 年 1 月—2019 年 12 月 AOSD 患者 58 例、脓毒症患者 50 例,并选取 50 例健康体检者作为健康对照。检测 3 组血清中补体 C3 水平,并比较 AOSD 患者和脓毒症患者各项实验室指标的差异,分析各变量与 AOSD 的关系,并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线探讨补体 C3 与血清铁蛋白水平对 AOSD 和脓毒症的诊断效能。结果:AOSD 组补体 C3 水平 (1.49 ± 0.24) g/L 显著高于脓毒症组 (1.00 ± 0.37) g/L,两组高密度脂蛋白胆固醇、铁蛋白、补体 C3 差异具有统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示铁蛋白 ≥ 472.20 ng/mL(OR=56.97, 95%CI: 2.22~1 463.44, $P < 0.05$)、补体 C3 ≥ 1.20 g/L(OR=27.80, 95%CI: 3.22~240.28, $P < 0.01$)、高密度脂蛋白胆固醇 ≥ 0.82 mmol/L(OR=13.34, 95%CI: 1.01~176.29, $P < 0.05$)与 AOSD 的发生独立相关。血清 C3 鉴别诊断 AOSD 和脓毒症患者的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.81(95%CI: 0.63~1.00),当 C3 临界值为 1.21 时,诊断灵敏度为 0.90,特异度为 0.73,此时可达最大的诊断效能,然而当 C3 联合铁蛋白鉴别诊断时, AUC 则为 0.86(95%CI: 0.75~0.96)。结论:血清 C3 可作为 AOSD 和脓毒症的鉴别诊断指标,对 AOSD 的诊断具有临床价值。

[关键词] 成人 Still 病;脓毒症;补体 C3

[中图分类号] R631

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)01-041-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20220107

The differential diagnosis value of complement C3 in adult-onset Still's disease and sepsis

LI Jie, ZHOU Jun, WANG Yaman, JIANG Jiahong

Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the differential diagnosis value of serum complement C3 in adult-onset Still's disease (AOSD) and sepsis. **Methods:** A total of 58 patients with AOSD and 50 patients with sepsis were collected from the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from 2016 to 2019, and 50 physical examinees were selected as health control. Serum complement C3 levels in the three groups were detected, and differences in other laboratory indicators were compared between AOSD patients and sepsis patients. Univariate and multivariate factors were used to analyze the relationship between each variable and the occurrence of AOSD. ROC curve was used to explore the diagnostic efficacy of complement C3 and serum ferritin levels in AOSD and sepsis. **Results:** C3 level in AOSD group (1.49 ± 0.24) g/L is significantly higher than that in sepsis group (1.00 ± 0.37) g/L, there were statistical significance in the high density lipoprotein cholesterol, ferritin, C3 between two groups. In multivariate analysis, ferritin ≥ 472.20 ng/mL (OR=56.97, 95% CI: 2.22~1 463.44, $P < 0.05$), C3 ≥ 1.20 g/L (OR=27.80, 95% CI: 3.22~240.28, $P < 0.01$) and high density lipoprotein cholesterol ≥ 0.82 mmol/L (OR=13.34, 95% CI: 1.01~176.29, $P < 0.05$) were independently related with AOSD. The area under the curve(AUC) of serum C3 in the differential diagnosis of AOSD and sepsis was 0.81(95% CI: 0.63~1.00), and the diagnostic sensitivity and specificity were 0.90 and 0.73 when C3 critical value was 1.21, which reached the maximum diagnostic efficacy. However, when C3 combined with ferritin was used for differential diagnosis, the AUC was 0.86(95% CI: 0.75~0.96). **Conclusion:** Serum C3 can be used as a differential diagnostic index of AOSD and sepsis, and has clinical value in the diagnosis of AOSD.

[Key words] adult-onset Still's disease; sepsis; C3

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(01): 041-046]

成人 Still 病 (adult-onset Still's disease, AOSD) 是一种全身性炎症性疾病,其特征为持续性高热,关节痛、关节炎,皮疹,以及其他不同症状和体征,由于没有建立 AOSD 的诊断标志物,目前推荐的 Yamaguchi 诊断标准是基于临床表现和实验室特征,并排除其他病症如感染性疾病和恶性肿瘤来实现诊断的。在实际临床诊断中,将出现全身炎症反应综合征症状的患者作为初始表现来区分 AOSD 和传染病特别是脓毒症是相当困难的。到目前为止,已经提出了几种血清学标志物用于区分脓毒症和 AOSD,然而,由于这些标志物可能在各种条件下增加,因此仍需要具有高灵敏度和高特异度的标志物将两种疾病区分开^[1-2]。

补体系统是固有免疫系统的重要组成部分,处于机体免疫调控的重要环节,对维持机体免疫自稳方面有重要作用。补体 C3 是补体经典激活途径和替代激活途径都必须经过的枢纽成分。化学成分为糖蛋白,由二硫键连接的 α 、 β 两条肽链组成。是血清中补体诸成分含量最高者。C3 转化酶作用于 C3 使其裂解为 C3a 和 C3b。C3a 释放到液相,有过敏毒素和趋化活性。C3b 与 C4b2a 结合成为 C4b2a3b,即经典激活途径中的 C5 转化酶,C5 是此酶的底物。C3b 还具有免疫黏附和调理吞噬作用^[3]。C3 缺陷的机体易发生化脓性感染,与多种疾病密切相关,本研究旨在探索补体 C3 在 AOSD 诊断中的价值。

1 对象和方法

1.1 对象

收集南京医科大学第一附属医院 2016 年 1 月—2019 年 12 月符合 Yamaguchi 诊断标准的 AOSD 初诊患者 58 例,男 41.38%,年龄(37.00 ± 14.77)岁。收集脓毒症患者 50 例,男 46.00%,年龄(41.85 ± 17.30)岁。同时收集 50 例健康体检者作为对照,男 44.00%,年龄(38.20 ± 11.26)岁。所收集患者排除恶性肿瘤、严重肝肾疾病、结缔组织病以及其他感染性疾病。收集患者的临床表现和红细胞、血红蛋白、高密度脂蛋白胆固醇、红细胞变异系数、D-二聚体等实验室数据。本研究获得南京医科大学第一附属医院伦理委员会的批准和所有受试者的知情同意。

1.2 方法

采用散射比浊法对血清中的补体成份 C3 进行定量分析。抗人 C3 抗体和样品中 C3 相结合,形成免疫复合物,悬浮在缓冲液中使散射光信号发生变

化,通过测定信号的变化计算出 C3 的浓度。静脉抽取患者空腹血标本 2 mL,置于含分离胶的促凝管内,采血后应立即送到检验学部免疫室,样品收到后以 3 000 r/min 离心 5 min,分离血清上机检测。

1.3 统计学方法

使用 SPSS17.0 进行统计学分析。用 Shapiro-Wilk 法检验数据是否符合正态分布,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 Student's *t* 检验,非正态分布资料用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验分析组间差异。计数资料用百分比表示,组间比较采用卡方检验。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线获取变量的 cut-off 值,进行单因素回归分析, $P < 0.05$ 时纳入多因素 Logistic 回归分析,并分析血清中补体 C3 对 AOSD 的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征分析

本研究根据 1991 年 Pouchot 等^[4]提出的判断 AOSD 活性的方法分析患者的临床表现,发热(100.00%)、肝大或肝功能异常(75.86%)、咽痛(67.24%)是 AOSD 患者中最常见的症状,其次是皮疹(65.52%)、白细胞 $>15 \times 10^9$ 个/L(53.45%)和肌痛(50.00%),而这些症状在脓毒症患者中发生率较低,差异具有统计学意义。在 50 例脓毒症患者中,30 例(60.00%)微生物培养结果阳性(表 1)。

2.2 患者实验室检测结果的比较

AOSD 患者的血清中补体 C3 平均值为(1.49 ± 0.24)g/L,脓毒症组为(1.00 ± 0.37)g/L,健康对照组 C3 为(1.12 ± 0.25)g/L。AOSD 组 C3 显著高于脓毒症组,差异有统计学意义($P < 0.01$),AOSD 组和脓毒症组其他实验室特征中,高密度脂蛋白胆固醇、铁蛋白差异具有统计学意义,而红细胞、血红蛋白、红细胞变异系数、D-二聚体、超敏 C 反应蛋白、补体 C4 没有显著差异(表 2)。

2.3 相关性分析

通过回顾性数据进行 AOSD 组 C3 水平与其他实验室指标的相关性分析,如图 1 所示,AOSD 患者补体 C3 与铁蛋白及高密度脂蛋白胆固醇水平无明显相关性。

2.4 多因素分析

从表 2 选取差异有统计学意义的参数进行 ROC 曲线分析,得到三者最佳 cut-off 值:铁蛋白

表1 两组患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical features between the two groups [n(%)]

临床特征	AOSD组(n=58)	脓毒症组(n=50)	P值
发热	58(100.00)	39(78.00)	< 0.01
肝大或肝功能异常	44(75.86)	26(52.00)	0.01
脾大	10(17.24)	—	—
咽痛	39(67.24)	2(4.00)	< 0.01
关节疼痛或关节炎	23(39.66)	1(2.00)	< 0.01
皮疹	38(65.52)	1(2.00)	< 0.01
淋巴结肿大	14(24.14)	2(4.00)	< 0.01
肌痛	29(50.00)	2(4.00)	< 0.01
胸膜炎	6(10.34)	2(4.00)	0.28
肺炎	14(24.14)	29(58.00)	< 0.01
心包炎	2(3.45)	2(4.00)	1.00
白细胞>15×10 ⁹ 个/L	31(53.45)	14(28.00)	< 0.01
血培养阳性	2(3.45)	15(30.00)	< 0.01
尿培养阳性	2(3.45)	6(12.00)	0.14
痰培养阳性	4(6.90)	16(32.00)	< 0.01
其他微生物培养阳性	—	2(4.00)	—

表2 两组患者实验室参数比较

Table 2 Comparison of laboratory parameters between the two groups

参数	AOSD组(n=58)	脓毒症组(n=50)	P值
红细胞(×10 ¹² 个/L, $\bar{x} \pm s$)	4.18 ± 0.57	4.02 ± 0.78	0.36
血红蛋白[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	115.00(101.75, 129.25)	116.00(101.00, 133.25)	0.93
D-二聚体[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.03(1.08, 3.74)	2.24(1.15, 4.16)	0.39
超敏C反应蛋白[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	99.00(46.90, 138.50)	71.85(48.78, 109.75)	0.18
红细胞分布宽度(%, $\bar{x} \pm s$)	13.88 ± 1.16	13.75 ± 1.56	0.27
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.80 ± 0.21	0.66 ± 0.23	< 0.01
铁蛋白[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	1 679.00(1 237.70, 4 606.85)	2 422.30(883.28, 5 748.25)	< 0.01
补体C3(g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.49 ± 0.24	1.00 ± 0.37	< 0.01
补体C4(g/L, $\bar{x} \pm s$)	0.30 ± 0.06	0.27 ± 1.12	0.18

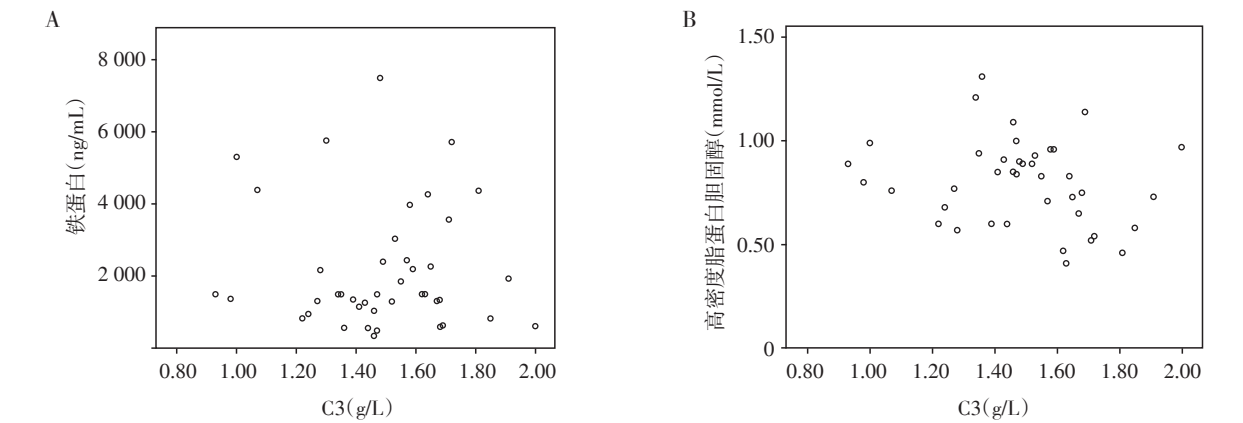


图1 AOSSD患者血清补体C3水平与其他实验室指标的相关性分析

Figure 1 Correlation analysis between serum complement C3 level and other laboratory indicators in AOSSD patients

472.20 ng/mL,补体 C3 1.21 g/L,高密度脂蛋白胆固醇 0.82 mmol/L,选取 cut-off 值作为临界点,在单因素分析中,两组有明显差异,多因素回归分析提示,铁

蛋白 \geq 472.20 ng/mL、补体 C3 \geq 1.21 g/L、高密度脂蛋白胆固醇 \geq 0.82 mmol/L是鉴别 AOSD 和脓毒症的独立相关因素(表3)。

表3 鉴别诊断 AOSD 和脓毒症的独立提示变量

Table 3 Independent suggestive variables for differential diagnosis of AOSD and sepsis

指标	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
铁蛋白(\geq 472.20 ng/mL vs. < 472.20 ng/mL)	49.00	5.22~460.25	0.001	56.97	2.22~1 463.44	0.015
C3(\geq 1.21 g/L vs. < 1.21 g/L)	25.33	6.29~102.06	< 0.001	27.80	3.22~240.28	0.003
HDL-C(\geq 0.82 mmol/L vs. < 0.82 mmol/L)	3.76	1.53~9.29	0.004	13.34	1.01~176.30	0.049

HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇。

2.5 血清中补体 C3 对 AOSD 的诊断价值分析

通过参考脓毒症组血清 C3 水平,C3 鉴别诊断 AOSD 的 AUC 为 0.81(95%CI:0.63~1.00),当 C3 为临界值 1.21 时,诊断灵敏度为 0.90,特异度为 0.73,此时可达最大的诊断效能,铁蛋白的 AUC 为 0.67(95% CI:0.45~0.90),当铁蛋白为临界值 472.20 ng/mL 时,诊断灵敏度为 0.97,特异度为 0.46,此时可达最大的诊断效能。然而当 C3 联合铁蛋白鉴别诊断时,AUC 则为 0.86(95%CI:0.75~0.96)(图 2),此时诊断灵敏度为 0.90,特异度为 0.73(表 4)。

3 讨论

AOSD 是一种罕见但临床上众所周知的多基因全身性自身炎症性疾病。据估计,在欧洲,每百万人中有 1 人患病,而在日本,每百万人中有 10 人患

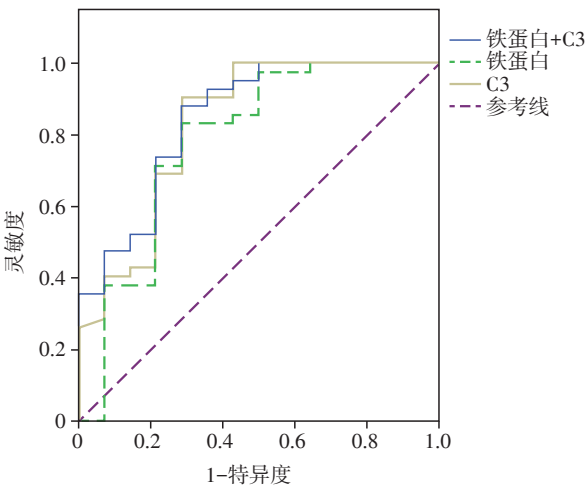


图2 ROC 曲线分析血清中补体 C3 对 AOSD 的诊断价值

Figure 2 The diagnostic value of serum complement C3 in AOSD analyzed by ROC curve

表4 补体 C3 与铁蛋白鉴别诊断 AOSD 与脓毒症的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of complement C3 and ferritin in the differential diagnosis of AOSD and sepsis

参数	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	约登指数(%)
C3	0.81	0.63~1.00	0.90	0.73	69.30
铁蛋白	0.67	0.45~0.90	0.97	0.46	42.00
C3+铁蛋白	0.86	0.72~0.97	0.91	0.73	63.20

病。最初,该病的特征是只影响青年人(即 16~35 岁),然而,现已在 35 岁的成年人甚至 60 岁的老年人中发现了病例。性别比例基本平衡,女性只占微弱优势^[2]。AOSD 通常表现为一系列症状,包括高烧、典型皮疹、关节炎或关节痛。发烧一般超过 39℃,是短暂的,通常持续 4 h 以下,最常见的是每日 1 次或每日 2 次,最高温度出现在下午早些时候或傍晚早些时候。50%~75% 的患者存在肝脏异常,主要是肝肿大和肝脏生物化学异常,但有研究表明,非甾体类抗炎药(NSAID)使用引起的肝功能异

常可能是一个重要因素。AOSD 的诊断仍是一个临床问题,已经为 AOSD 发布了几套分类标准,它们都是根据回顾性数据开发的,并将标准分为主要或次要。一项研究试图验证这些分类标准:Yamaguchi 标准是最敏感的(93.5%),其次是 Cush(80.6%)和 Calabro(80.6%)^[5]。

脓毒症的定义是指血液中存在细菌或其他有毒产物,并出现相应的临床表现。微生物进入血流可导致败血症,并伴有发热、白细胞增多和循环衰竭,需要及时识别和治疗。脓毒症的发生是由于机

体对全身感染反应的宿主防御机制的过度激活,而不是微生物的直接作用^[6]。2016年,新修订的脓毒症与感染性休克定义共识第3版将脓毒症定义为“由于宿主对感染反应的解除控制而导致危及生命的器官功能障碍”^[7]。脓毒症代表免疫系统对损伤的反应模式,在高炎症反应之后是免疫抑制期,在此期间患者存在多器官功能障碍并且易患医院感染。用于诊断败血症的生物标志物可以允许早期干预,降低死亡风险^[8]。如表1所示,AOSD与脓毒症症状具有差异性,但是在发病早期,AOSD的临床表现往往与脓毒症等感染性疾病具有相似之处。在这两种疾病的共同临床特征中,发热是一个关键征兆,通常与广泛的临床表现相关,例如关节痛、肌痛、肝脾肿大、淋巴结肿大和皮疹。AOSD和败血症之间的相似性还包括几个实验室指标方面,如显著的白细胞增多肝酶升高或高铁蛋白血症^[9]。本研究中,40%的脓症患者微生物培养结果为阴性,这也加大了区分两种疾病的难度,为了在早期区分这两种疾病,目前已经做了一些努力,但是还没有建立一个具体的生物标志物。因此,需要一种血清学标志物来有效区分AOSD和脓毒症。

补体C3是先天免疫系统的核心成分,与其他补体蛋白结合,形成检测和清除潜在病原体的主要机制^[10]。这种大分子量蛋白(185 kDa)与至少25种不同的可溶性和膜结合蛋白相互作用,参与补体激活的3种途径:经典途径、替代途径和凝集素途径^[11]。虽然C3主要是在肝脏中合成的,但许多其他类型的细胞能够产生功能活跃的C3:单核-巨噬细胞、中性粒细胞、T细胞、抗原提呈细胞、树突状细胞和各种间充质来源的其他细胞类型。由于C3是一种急性期反应物,因此在急性炎症期间可以看到合成物的增加。C3在约人1月龄时达到其在成人血液中的平均浓度。这种浓度在青春期下降,然后随着年龄的增长继续稳步上升,直到55岁左右。经典通路成分的缺乏可导致自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮和血管炎),并使个体易于发生呼吸道感染。过度补体的激活可导致血管性水肿、哮喘、脑栓塞、克罗恩病、抑郁症、青光眼、亨廷顿病、心肌梗死、各种类型的肾脏疾病(如免疫复合物肾小球肾炎、溶血性尿毒综合征、红斑狼疮肾炎、膜性肾炎、IgA肾病)、营养不良、败血症和血清病。作为慢性炎症的一种特殊标志物,血清中C3浓度升高也可能提示动脉粥样硬化的进展^[3,12-13]。

本研究发现AOSD患者的C3平均值显著高于

脓症患者(1.49 g/L *vs.* 1.00 g/L, $P < 0.01$),此外,高密度脂蛋白胆固醇、铁蛋白差异具有统计学意义。AOSD患者补体C3水平与铁蛋白、高密度脂蛋白胆固醇均无显著相关性,当铁蛋白 ≥ 472.20 ng/mL (OR=56.97, 95% CI: 2.22~1 463.44, $P < 0.05$),补体C3 ≥ 1.20 g/L (OR=27.80, 95% CI: 3.22~240.28, $P < 0.01$),高密度脂蛋白胆固醇 ≥ 0.82 mmol/L (OR=13.34, 95% CI: 1.01~176.30, $P < 0.05$)时,可把成人Still病从临床症状相似的脓毒症中鉴别出来。血清C3在鉴别诊断两组的AUC为0.81(95% CI: 0.63~1.00),当C3临界值为1.21时,诊断灵敏度为0.90,特异度为0.73,此时可达最大的诊断效能,然而当C3联合铁蛋白鉴别诊断时,AUC则为0.86(95% CI: 0.75~0.96),该组合的诊断效能优于IL-18相关研究结果的诊断价值^[14]。因此,考虑到统计学意义,我们可将C3作为鉴别诊断AOSD和脓毒症的补充标志物。

本研究有两个局限性:一是由于AOSD发生率较低,纳入的AOSD患者数量较少;二是未分析降钙素原、钙卫蛋白等其他生物标志物。如果未来的研究包括更多的AOSD患者,并同时测量这些生物标志物,可能会揭示这些指标在AOSD早期与脓毒症鉴别诊断中的动态作用。综上所述,我们认为补体C3是早期鉴别诊断AOSD与脓毒症这两种疾病的一个有用标志物。但对于感染如何影响血浆补体蛋白水平,我们知之甚少,有待进一步研究^[15]。

[参考文献]

- [1] PARK H J, SONG J, PARK Y B, et al. Red blood cell distribution width is useful in discriminating adult onset Still's disease and sepsis within 24 hours after hospitalization [J]. Korean J Intern Med, 2018, 33 (6) : 1234-1240
- [2] FEIST E, MITROVIC S, FAUTREL B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease [J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14 (10) : 603-618
- [3] DELANGHE J R, SPEECKAERT R, SPEECKAERT M M. Complement C3 and its polymorphism: biological and clinical consequences [J]. Pathology, 2014, 46 (1) : 1-10
- [4] POUCHOT J, SAMPALIS J S, BEAUDET F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients [J]. Medicine, 1991, 70 (2) : 118-136
- [5] EFTHIMIOU P, PAIK P K, BIELORY L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65 (5) : 564-572
- [6] NAHM C H, CHOI J W, LEE J. Delta neutrophil index in

- automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2008, 38(3): 241-246
- [7] RELLO J, VALENZUELA-SÁNCHEZ F, RUIZ-RODRIGUEZ M, et al. Sepsis: a review of advances in management [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(11): 2393-2411
- [8] FAIX J D. Biomarkers of *Sepsis* [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2013, 50(1): 23-36
- [9] PRIORI R, COLAFRANCESCO S, ALESSANDRI C, et al. Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and Sepsis [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(6): 1118-1123
- [10] PENG M, NIU D, WANG F, et al. Complement C3 gene: Expression characterization and innate immune response in razor clam *Sinonovacula constricta* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 55: 223-232
- [11] CARRON P L, CARTIER J C, TRUCHE A S, et al. Complement alternative pathway activation in the course of thrombotic microangiopathy associated with adult-onset Still's disease [J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 49(3): 533-534
- [12] 郭 珍. 自身免疫性疾病患者血清补体C3检测的临床意义 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(6): 762-763, 768
- [13] 甘 慧, 杨 军, 孙 萍, 等. 人类补体C3研究进展 [J]. *国外医学(临床生物化学与检验学分册)*, 2004(6): 519-521
- [14] COLAFRANCESCO S, PRIORI R, ALESSANDRI C, et al. IL-18 serum level in adult onset Still's disease: a marker of disease activity [J]. *Int J Inflam*, 2012, 2012: 156890
- [15] WILLEMS E, ALKEMA W, KEIZER-GARRITSEN J, et al. Biosynthetic homeostasis and resilience of the complement system in health and infectious disease [J]. *EBio-Medicine*, 2019, 45: 303-313
- [收稿日期] 2020-08-10
(本文编辑: 蒋 莉)

(上接第34页)

- by targeting BMP4 transcription [J]. *Stem Cells*, 2015, 33(6): 1985-1997
- [7] 张 悦, 李运峰. 骨质疏松症动物模型研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1): 152-156
- [8] 李晓峰, 赵劲民, 苏 伟, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞的培养与鉴定 [J]. *中国组织工程研究*, 2011, 15(10): 1721-1725
- [9] 王维东, 万博文, 周灵杰, 等. PTH通过Notch信号通路促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(11): 1517-1521
- [10] 杨显红, 齐新文, 李松军. 遵义医科大学第五附属医院骨二科. 骨髓间充质干细胞治疗骨质疏松性骨折的机制 [J]. *医学综述*, 2020, 26(7): 1288-1292
- [11] 刘莉菲, 周绪昌, 邹 军, 等. 长链非编码RNA对骨质疏松症调控作用的研究进展 [J]. *生命科学*, 2019, 31(11): 1158-1163
- [收稿日期] 2020-11-23
(本文编辑: 蒋 莉)