

# 生物学标志物 CTX-II 对骨关节炎的诊断价值

李正南, 卫小春

(山西医科大学第二附属医院骨科, 山西 太原 030001)

**【摘要】** 骨性关节炎早期诊断是医学中的难题, 由于疾病发展缓慢, 早期往往不引起临床症状, 也无 X 线表现, 故传统的诊断方法难以早期诊断, 丧失了早期治疗的机会, 导致后期治疗效果不佳, 甚至有部分患者发展为关节畸形、活动受限, 最后采取手术方法治疗, 给患者带来极大的痛苦和沉重的经济负担。如何早期诊断关节软骨损伤成为目前 OA 研究的重点和难点。有学者曾提出对可疑的 OA 患者可以用关节镜检查诊断, 此是最理想的诊断方法, 虽然其创伤小、恢复快, 但也属于手术方法之一, 具有一定的创伤性, 这不仅人为增加了患者的痛苦, 而且治疗费用昂贵, 使绝大多数患者望而却步。国内外学者进行了大量研究, 欲在 OA 患者的体液中寻找理想的生物学标志物(BM)来及时反映关节软骨代谢状态, 并揭示病情活动或预后, 而 CTX-II 是可反映软骨降解的 BM 之一。

**【关键词】** 骨关节炎; CTX-II; 软骨, 关节; 诊断

**Diagnosis value of biological markers CTX-II in osteoarthritis** LI Zheng-nan, WEI Xiao-chun. Department of Orthopaedics, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

**ABSTRACT** It is very difficult to diagnosis osteoarthritis in the early stage, due to the slow development of the disease, no symptoms occurs, and no X-ray findings in the early stage, it is difficult to early diagnosis with the traditional diagnostic methods, resulting in the poor treatment outcome, and even some patients develop joint deformity, activity limitation, and must take an operation, it brought great pain and heavy financial burden to patients. How to early diagnosis of articular cartilage injury become difficult now. Some scholars suggest that to those suspected patients, the arthroscopic diagnosis must be taken. Although the small trauma and quick recover, the method of operation has trauma, not only increase the suffering of the patients, but the treatment is very expensive, make the patients finch. A large number of domestic and foreign scholars to study patients with OA to find the ideal fluid biological markers(BM) to reflect articular cartilage metabolism, and revealed disease activity or prognosis. The CTX-II can reflect degradation of the articular cartilage.

**Key words** Osteoarthritis(OA); CTX-II; Cartilage, articular; Diagnosis

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(9): 719-722 www.zggszz.com

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是临床常见病和多发病, 由于 OA 影像学改变比 OA 组织生物学的改变要晚, 传统依据影像学改变加临床症状来诊断 OA 的方法不能及时早期诊断 OA, OA 的早期诊断仍是骨科领域疑难问题之一。随着分子生物学发展, 体液中的部分生物标志物(biomarker, BM)在 OA 诊断方面的作用日益受到国内外学者的重视, 如透明质酸、人软骨糖蛋白-39 (human cartilage glycoprotein 39, HC gp-39/GP-39, YKL-40)、血清软骨寡聚基质蛋白(COMP)、蛋白多糖、II 型胶原羧基端端肽(C-telopeptide of type II collagen, CTX-II)等<sup>[1-5]</sup>。CTX-II 是体液中可反映 OA 病情的 BM 之一, 本文就 CTX-II 在 OA 诊断方面的研究做一综述。

## 1 CTX-II 的来源、特点和检测方法

Eyre 等<sup>[6]</sup>于 1987 年首次发现 CTX-II, 且认为其主要是

由软骨中的 II 型胶原在蛋白酶的作用下产生的小分子多肽, 其结构是胶原的三螺旋结构<sup>[7]</sup>。后来发现肝硬化患者肝细胞、人骨肉瘤细胞(MG-63)也可产生少量 CTX-II<sup>[8-9]</sup>。因为其一条肽链的末端氨基酸是 C 末端, 又来源于 II 型胶原, 故称 II 型胶原羧基端端肽(C-telopeptide of type II collagen, CTX-II)。

CTX-II 完全来自成熟的结构性胶原(非新合成的), 它以小肽形式经过血液全部进入尿液<sup>[10]</sup>, 与其他软骨代谢的生物标志物相比, 其样品具有较长时间的稳定性(常温>24 h)及良好的可靠性(可经历几次冻融过程仍保持性状), 并且是惟一可同时在血、尿和滑液中测到的标记物<sup>[11]</sup>。Andersson 等<sup>[12]</sup>发现 CTX-II 和软骨寡聚基质蛋白(COMP)的浓度只显示很小的昼夜变化。另外, 尿液中 CTX-II 可在室温下长时间保持稳定, 尿液来源丰富且尿常规检查属于无创检查, 这为开展临床试验检测和监测软骨保护药物的疗效提供了很大便利, 因此具有作为候选 OA 系统标记物的优势。

CTX-II 的中间区域有 EKGPDP 小肽(II 型胶原羧基末端肽 α1 链片断), 它是蛋白溶解产生的有 6 个氨基酸序列的线

基金项目: 山西省科技攻关项目(编号 2006031089-3)

通讯作者: 卫小春 Tel: 0351-3365760 E-mail: weixiaochun06@yahoo.com.cn

性表位,只存在于Ⅱ型胶原,其他胶原(包括Ⅰ型胶原)或其他结构蛋白中不存在<sup>[13]</sup>。Lohmander 等<sup>[10]</sup>和 Christgau 等<sup>[11]</sup>均认为体液中的 EKGDPD 小肽水平可以反映胶原降解情况,通过测量体液中 EKGDPD 小肽的浓度可了解 CTX-Ⅱ水平,从而间接反映软骨代谢状况。目前,通常采用竞争性酶联免疫吸附法(ELISA)测定 CTX-Ⅱ。①生物素化多肽法:Christgau 等<sup>[11]</sup>提出的生物素化多肽法是将生物素化的多肽用包被液稀释移入链菌亲和素包被的微量滴定板,分别加入 EKGDPD 标准品、对照品和未知样品一式 2 份,用过氧化物酶标记的兔抗鼠 Ab 在二抗缓冲液中稀释,加入 TMB 单成分底物,最后加入终止液 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,测 450 nm 光密度。通过测量标准液建立标准曲线,从中获取未知样品的浓度。由于此方法简便,目前大多数实验都采用这种方法。②合成肽戊二醛与牛血清白蛋白(BSA)偶联法(BSA-戊二醛-EKGDPD 法):Lohmander 等提出的 BSA-戊二醛-EKGDPD 法是在合成肽 EKGDPD 的鼠源性单克隆抗体(mAb)2B4 上,通过合成肽戊二醛与钥孔碱血蓝素(KLH)偶联,然后抗体 2B4 与 C 末端 PDP 氨基酸残基序列结合进行测定,这个观点也得到 Christgau 等实验数据的支持。由于此方法在包板、封板、加样后均需在 37℃ 下过夜,操作时间较长,故现在较少采用。

## 2 CTX-Ⅱ对 OA 的诊断意义

大量研究表明,CTX-Ⅱ可反映关节软骨降解破坏程度。Jordan 等<sup>[14]</sup>在研究 176 名男性 OA 患者的尿液中 CTX-Ⅱ与其膝关节影像学改变关系中发现,在胫骨平台和髌股骨面严重退变过程中,CTX-Ⅱ明显升高。Reijman 等<sup>[15]</sup>在实验中发现尿中 CTX-Ⅱ水平高的个体更容易患有具影像学特征的膝或髌关节 OA(95%CI 分别为 2.5~7.0 和 2.2~7.8),在有或无髌关节疼痛的个体中均观察到 CTX-Ⅱ水平与影像学上的 OA 表现存在相当大的相关性(分别为 OR 20.4,95%CI 2.3~185.2;OR 3.0,95%CI 1.5~6.0),所有这些相关性均与已知 OA 的危险因素(如年龄、性别、BMI)无关,故认为滑液中高水平的 CTX-Ⅱ提示局部或邻近关节软骨受累。

Christgau 等<sup>[11]</sup>研究表明 RA 和 OA 患者尿中 CTX-Ⅱ水平比健康成人对照组尿中 CTX-Ⅱ水平显著高;变形性骨关节炎患者尿中 CTX-Ⅱ水平未见显著增高;OA 患者尿中 CTX-Ⅱ水平与疾病症状(如疼痛)无明显相关性,与 X 线评价的最小关节宽度也无明显相关性。Mazucca 等<sup>[16]</sup>研究也表明 CTX-Ⅱ与关节间隙变化没有相关性,但 OA 患者尿中 CTX-Ⅱ水平比健康成人对照组尿中 CTX-Ⅱ水平显著高,故认为在关节发生影像学改变之前体液中 CTX-Ⅱ水平已升高,可反映软骨破坏的严重程度。

Bruyere 等<sup>[17]</sup>在利用磁共振、X 线片和一些生物标记物如 YKL-40、COMP、CTX-I 和 CTX-Ⅱ进行 OA 早期诊断中发现随访患者在 3 个月后尿液中 CTX-Ⅱ比其他标记物明显高。Matyas 等<sup>[18]</sup>在切断马膝前交叉韧带建立 OA 的模型研究中发现,在术后 3~12 周关节液及血清中均测到 CTX-Ⅱ,且均比术前要高。Garnero 等<sup>[19]</sup>发现在快速进展型 OA 中,尿 CTX-Ⅱ显著升高,而反映骨吸收的脱氧吡啶(DPD)无明显改变,且尿 CTX-Ⅱ、尿 Glc-Gal-PyD(葡萄糖-半乳糖-吡啶酚)和血清 PIIINP(Ⅲ型前胶原氨基端前肽)的浓度与关节面降解高度相

关,能预测 WOMAC 指数(关节疼痛和功能评分)及关节损害程度,故认为 CTX-Ⅱ是可反映软骨破坏程度敏感的指标<sup>[5]</sup>。

Lohmander 等<sup>[10]</sup>采用 BSA-戊二醛-EKGDPD 法获得的实验数据显示,原发性 OA 患者滑液中 CTX-Ⅱ水平比健康对照组高;关节损伤后滑液中 CTX-Ⅱ水平在整个测试期间均高于健康对照组,且在创伤后数小时达到最高值。Mazières 等<sup>[20]</sup>在创伤性 OA 实验中发现,血清中 CTX-Ⅱ浓度在关节损伤后早期升高,随着病情进展而逐渐下降,故认为在急性创伤过程中可暂时引起 CTX-Ⅱ的升高。

## 3 影响 CTX-Ⅱ对 OA 诊断价值的因素

**3.1 关节液** 自从 1961 年 Hollander 最早提出关节滑液分析以来,该项技术已成为诊断关节炎最有价值的辅助检查,与其他体液标本相比,关节液能最早、最直接地反映关节有关组织的代谢变化。它的检测可明确反映某个关节的病变,而且影响关节液 CTX-Ⅱ混杂因素很少。但关节液的采集须行关节腔穿刺,是一种有创伤性检查,且有引起关节感染的危险,这是不足之处。

**3.2 血清** 血清中的 CTX-Ⅱ来源广泛,除受 OA 的影响外,还易受到其他因素的影响。由于血清 CTX-Ⅱ易受到多种因素影响,故血清分析比关节液分析的敏感性和特异性均降低。但由于血液标本采集方便、创伤小、感染机会少、标准易统一等优点,仍广泛应用于动物实验和临床研究。血清 CTX-Ⅱ水平易受到以下因素的影响。

**3.2.1 药物** Nevitt 等<sup>[21]</sup>对白种妇女进行了一项研究,发现服用雌激素的老年妇女(>65 岁)比未服用雌激素的妇女尿中 CTX-Ⅱ明显减低,说明雌激素对于髌关节有保护作用。Gineyts 等<sup>[22]</sup>对 201 例患者进行一项随机、安慰剂对照研究中发现具有明显关节炎证据膝 OA 患者在接受大剂量布洛芬治疗 4~6 周后 Glc-Gal-PyD 和 CTX-Ⅱ浓度比安慰剂组要低,而 CTX-Ⅱ降低的最明显。

**3.2.2 离心前存放的时间和温度** 大多数 BM 的含量与存放时间和温度有关。发现室温下存放>3 h 的血清比存放 3 h 或<3 h 的血清中 BM 明显高;在室温下存放>8 h 的去除血细胞的血浆中 BM 含量明显高于存放 8 h 或<8 h 的血浆中的 BM 含量;在 4℃ 存放 24 h 的血清和 72 h 的血浆没有发现 BM 水平增高,如 YKL-40<sup>[23]</sup>,故血液标本在室温下应在 3 h 内制成血清或在 8 h 内制成血浆,否则离心前应在 4℃ 保存。而血清中 CTX-Ⅱ在室温下 24 h 内没有明显变化<sup>[11]</sup>,在低温下可长时间保存。

**3.2.3 其他有关疾病** 有研究表明许多疾病均可导致血清中 CTX-Ⅱ水平的增高,如自身免疫性疾病、骨肉瘤疾病和肝硬化疾病等<sup>[8-9]</sup>。此外,由于 BM 的清除主要发生在肝脏和(或)肾脏,所以肝脏和肾脏的任何疾病都会影响到血液和尿液中 BM 含量。

**3.2.4 年龄和性别** 大多数标志物如新近发现的血清硫酸软骨素<sup>[24]</sup>、YKL-40<sup>[23]</sup>、COMP<sup>[12]</sup>等表达水平仍然受到性别、年龄、体重指数和荷尔蒙替代治疗等的影响。Mouritzen 等<sup>[25]</sup>研究分析 615 例非 OA 患者中发现年龄高的患者和绝经妇女尿液中 CTX-Ⅱ明显高于低龄者和绝经前妇女。

**3.2.5 生物节律、体育活动** 生物节律、体育活动对 CTX-Ⅱ

浓度的影响较大, 体液中的部分生物标记物在起床 1 h 内明显增高, 在 3 h 后逐渐恢复正常, 且健康人早起锻炼会使血清生物标记物暂时性增加。Kong 等<sup>[26]</sup>报道 HA, COMP, KS-5D4 和 TGF-在起床后 1 h 浓度明显增高, 而 CTX-II 在起床后 2 h 浓度明显减少。

**3.2.6 创伤** 创伤时巨噬细胞在炎症因子的刺激下而激活, 激活的巨噬细胞可使蛋白酶进一步分解胶原而使 CTX-II 水平升高<sup>[20]</sup>。

**3.3 尿液** 尿液中 CTX-II 可在室温下长时间保持稳定, 尿液来源丰富且尿常规检查属于无创检查, 这为开展临床检测检测和监测软骨保护药物的疗效提供了很大便利, 但易受肝脏、肾脏等功能的影响。

#### 4 CTX-II 诊断 OA 的不足之处

血清和关节液中 CTX-II 可作为关节破坏的一个局部诊断性标记物, 有利于 OA 的早期诊断, 但 CTX-II 含量的变化还存在于其他系统疾病, 如 RA、自身免疫性疾病、骨肉瘤疾病和肝硬化疾病等<sup>[8-9]</sup>, 对 OA 的诊断缺乏特异性, 尚存在鉴别诊断的问题, 故 CTX-II 与其他辅助检查一样, 作为辅助检查用于早期诊断 OA 时需紧密结合临床及其他检查, 并排除其他疾病, 才能做出正确的诊断。

#### 5 展望

**5.1 预测预后** 生物学标记物对于预测关节破坏的进展是非常重要的。Garnero 等<sup>[13,27]</sup>在一项确诊的膝 OA 患者的前瞻性研究中发现, 血清低水平的 P II ANP( II A 型前胶原氨基端前肽)和尿液高水平的 CTX-II 分泌与关节破坏的速度密切相关, 将这两种生物学标记物综合起来形成一种非配对的 II 型胶原合成与分解的指数比检测单个标记物能更好地预测软骨的破坏。Garnero 等<sup>[28]</sup>研究发现早期类风湿关节炎(RA)患者的基线期 CTX-I、CTX-II 和 Glc-Gal-PYD 的水平对 RA 患者关节在 1~5 年内的放射线进展情况具有很强的预测作用, 且这些因素的预测作用是独立于疾病的活动性、血清 CRP 水平和基线期放射线的损伤。

**5.2 监测治疗 OA 药物的作用** 生物学标记物在监测 OA 治疗的潜在作用方面主要是缺少软骨保护活性的药物。Garnero 等<sup>[29]</sup>在 Paget 疾病的研究中和 Lehmann 等<sup>[30]</sup>在绝经后妇女的研究中发现, 双能磷酸盐能够快速和剂量依赖性地诱导尿 CTX-II 的减少, 对骨吸收具有明显抑制作用, 提示这些双能磷酸盐有可能具有软骨保护作用。Gineyts 等<sup>[22]</sup>研究发现具有明显关节炎证据的膝 OA 患者在接受大剂量布洛芬治疗 4~6 周后 Glc-Gal-PYD 和 CTX-II 浓度比安慰剂组要低, 而 CTX-II 降低的最明显, 说明布洛芬可延缓软骨的破坏。

总之, CTX-II 作为一种反映关节组织代谢和病理变化的生物标记物, 对于 OA 的早期诊断、判断患者的病情、预测预后有一定意义, 但要达到早期诊断或辅助早期诊断的目标, 还有很多工作要做。

#### 参考文献

- 郝一勇, 卫小春, 杨自权, 等. 膝关节液透明质酸含量与滑膜炎程度的关系. 中国药物与临床, 2004, 4(5): 333-337.
- 王国金, 卫小春, 郝一勇, 等. YKL-40 在骨关节炎发病中的作用. 中华风湿病学杂志, 2006, 5(10): 52-55.

- Vilím V, Olejárová M, Macháček S, et al. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002, 10(9): 707-713.
- 尹昆, 卫小春. 关节液中糖胺多糖的含量与关节软骨损伤程度的关系. *实用骨科杂志*, 2006, 6(12): 216-219.
- Garnero P, Piperno M, Gineyts E, et al. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilages and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(6): 545-548.
- Eyre DR, Apon S, Wu JJ, et al. Collagen type IX: evidence for covalent linkages to type II collagen in cartilage. *FEBS Lett*, 1987, 220(2): 337-341.
- Eyre DR, Wu JJ. Collagen structure and cartilage matrix integrity. *J Rheumatol Suppl*, 1995, 43: 82-85.
- Kusafuka K, Yamaguchi A, Kayano T, et al. Expression of bone morphogenetic proteins in salivary pleomorphic adenomas. *Virchows Arch*, 1998, 432(3): 247-253.
- 聂青和, 高魏. 转化生长因子- $\beta_1$  在肝纤维化研究及应用中的意义. *肝脏*, 2004, 9: 202-204.
- Lohmander LS, Atley LM, Pietka TA, et al. The release of crosslinked peptides from type II collagen into human synovial fluid is increased soon after joint injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(11): 3130-3139.
- Christgau S, Garnero P, Fledelius C, et al. Collagen type II C-telopeptide fragments as an index of cartilage degradation. *Bone*, 2001, 29(3): 209-215.
- Andersson M, Jonsson N, Petersson IF, et al. Diurnal variation of serum COMP in individuals with knee pain and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61: 47.
- Garnero P, Gineyts E, Christgau S, et al. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(1): 21-30.
- Jordan KM, Syddall HE, Garnero P, et al. Urinary CTX-II and glucosyl-galactosyl-pyridinoline are associated with the presence and severity of radiographic knee osteoarthritis in men. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(7): 871-877.
- Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, et al. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(8): 2471-2478.
- Mazucca SA, Brandt KD, Eyre DR, et al. Urinary levels of type II collagen C-telopeptide crosslink are unrelated to joint space narrowing in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(8): 1055-1059.
- Bruyere O, Collette J, Kothari M, et al. Osteoarthritis, magnetic resonance imaging, and biochemical markers: a one year prospective study. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(8): 1050-1054.
- Matyas TR, Atley L, Jonescu M, et al. Analysis of cartilage biomarkers in the early phases of canine experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(2): 543-552.
- Garnero P, Conrozier T, Christgau S, et al. Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(10): 939-943.

- 20 Mazières B, Garnero P, Guéguen A, et al. Molecular markers of cartilage breakdown and synovitis at baseline as predictors of structural progression of hip osteoarthritis. The ECHODIAH Cohort Ann Rheum Dis, 2006, 65(3):354-359.
- 21 Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, et al. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med, 1996, 156(18):2073-2080.
- 22 Gineyts E, Mo JA, Ko A, et al. Effects of ibuprofen on molecular markers of cartilage and synovium turnover in patients with knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis, 2004, 63(7):857-861.
- 23 Høgdall EV, Johansen JS, Kjaer SK, et al. Stability of YKL-40 concentration in blood samples. Scand J Clin Lab Invest, 2000, 60(4):247-251.
- 24 Nakayama Y, Narita T, Mori A, et al. The effects of age and sex on chondroitin sulfates in normal synovial fluid. Arthritis Rheum, 2002, 46(8):2105-2108.
- 25 Mouritzen U, Christgau S, Lehmann HJ, et al. Cartilage turnover assessed with a newly developed assay measuring collagen type II degradation products; influence of age, sex, menopause, hormone replacement therapy, and body mass index. Ann Rheum Dis, 2003, 62(4):332-336.
- 26 Kong SY, Stabler TV, Criscione LG, et al. Diurnal variation of serum and urine biomarkers in patients with radiographic knee osteoarthritis. Arthritis Rheum, 2006, 54(8):2496-2504.
- 27 Garnero P, Ayrat X, Rousseau JC, et al. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. Arthritis Rheum, 2002, 46(10):2613-2624.
- 28 Garnero P, Landewé R, Boers M, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. Arthritis Rheum, 2002, 46:2847-2856.
- 29 Garnero P, Christgau S, Delmas PD. The bisphosphonate zoledronate decreases type II collagen breakdown in patients with Paget's disease of bone. Bone, 2001, 28(5):461-464.
- 30 Lehmann HJ, Mouritzen U, Christgau S, et al. Effect of bisphosphonates on cartilage turnover assessed with a newly developed assay for collagen type II degradation products. Ann Rheum Dis, 2002, 61(6):530-533.

(收稿日期:2008-04-22 本文编辑:王玉曼)

## 征订启事

《中国骨质疏松杂志》是由民政部主管,中国老年学学会主办的全国唯一一家专门报道骨质疏松防治的国家级科技核心期刊,国内外公开发刊,创刊时为季刊,逢季中月 20 日出版。2006 年为双月刊,2007 年为月刊。《中国骨质疏松杂志》从 2002 年已被选为中国科技核心期刊(CSTPC),2006 又被选为中国科技核心期刊(每四年评选一次),并被中文生物学期刊文献数据库(CMCC)、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中国期刊网(CJFD)、中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)、中国学术期刊(光盘版)、美国化学文摘(CA)等国内知名数据库收录。

作者可以以英文形式发表原著,图表以中英文双语形式出现。有关骨性关节炎方面的内容也收入本刊。本刊栏目涉及到骨质疏松和骨矿代谢各个领域,如诊断、治疗、预防、教育、研究及中医药等方面。每年 12 期,每期 15 元,全年 180 元。刊号:CN11-3701/R,ISSN1006-7108。由全国各地邮局统一征订发行(邮发代号为 82-198),可直接到当地邮局订阅。如错过邮局订阅,也可直接通过编辑部订阅。汇款地址:北京市朝阳区望京南湖西园 124 楼 1205 室,中国骨质疏松杂志编辑部收。邮编:100102。电话:010-64705247。传真:010-64743744。E-mail:2001@china-osteofound.org。Http://www.china-osteofound.org。

《中华创伤骨科杂志》的办刊宗旨是及时报道我国创伤骨科领域临床与科研工作的重大进展与国际最新动态,促进国内外同行间的学术交流与合作。本刊以骨科、创伤外科及相关学科的临床、教学和科研人员为读者对象,着重报道创伤骨科的临床研究,介绍新理论、新业务、新技术、新进展,同时兼顾创伤骨科基础研究与研究生培养,报道最新的研究成果,关注临床热点、难点和疑点问题,开展学术讨论。

本刊为月刊,A4 开本,100 页,每月 15 日出版,每期订价 16 元,全年 192 元。全国各地邮局均可订阅,邮发代码 46-248。本刊编辑部常年接受邮购征订(免邮费)。邮购地址:广州市广州大道北 1838 号南方医院内《中华创伤骨科杂志》编辑部。邮编:510515。电话:020-61641748。传真:020-61360066。E-mail: chinjot@yahoo.com.cn。网址:http://www.cjot.org。

《颈腰痛杂志》办刊宗旨:坚持现代医学与传统医学相结合;基础理论与临床实践相结合;技术普及与技术创新相结合。刊录范围:颈肩腰腿痛领域的基础研究(含博士、硕士研究生论文)和临床实践(含中西医结合论文)、诊治新技术、康复治疗、流行病学研究、最新进展介绍、经验总结。欢迎全国同仁积极投稿。

《颈腰痛杂志》为双月刊,每逢单月 25 日出版,每期 80-96 页,铜版纸印刷。邮发代号:26-117,每期订价 8.8 元,全年价 52.8 元,国外总发行:中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱),代号 BM4547。欢迎新老订户到当地邮局订阅,脱订者可直接向编辑部办理邮购。广告经营许可证:3401004000063。地址:安徽省合肥市长江西路 424 号(解放军第 105 医院内)。邮编:230031。电话传真:0551-5136335。http://www.Chinajournal.net.cn。E-mail: Jiashou@hf.ah.cn; wucheng-ru@163.com。