

OPG/RANKL 系统在类风湿关节炎中的变化及其对骨质疏松的影响

陆竞秋 王玉 徐胜前

中图分类号: R593.22 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)09-0652-05

摘要:目的 探讨类风湿关节炎(RA)患者外周血核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)和护骨素(OPG)水平的变化及其对RA患者骨质疏松的影响。方法 采用ELISA测定64例RA患者和60例正常人外周血中RANKL和OPG水平,采用双能X线骨密度吸收仪测定骨密度,分析RA患者中RANKL和OPG水平的变化与RA患者骨密度、骨质疏松发生之间的相关性。结果 ①和正常组相比,RA组外周血OPG水平明显降低,RANKL水平明显升高,OPG/RANKL比值明显降低($P < 0.0001$)。②RA患者各测定部位的骨密度均明显低于正常组($P < 0.0001$),其骨质疏松症发生率为35.9%,明显高于正常组中的15.0%($P < 0.0001$)。③RA患者外周血OPG水平与年龄呈负直线相关($P < 0.0001$),与各测定部位骨密度呈正直线相关($P < 0.05 \sim 0.0001$)。RA患者外周血RANKL水平与年龄呈正直线相关($P < 0.0001$),与各测定部位骨密度呈负直线相关($P < 0.05 \sim 0.0001$)。RA患者外周血OPG/RANKL水平与关节肿胀指数、关节压痛指数、HAQ积分呈正直线相关($P < 0.05 \sim 0.001$),与骨密度无相关($P > 0.05$)。④Logistic Regression多元回归法分析显示:外周血RANKL水平为RA患者中骨质疏松发生的独立的、强烈的危险因素, $OR = 126.42$, $CI 95\% 37.87 \sim 185.36$ 。结论 RA患者外周血OPG水平明显降低,RANKL水平明显升高,它们的变化与骨密度密切相关。外周血RANKL水平升高为RA患者中骨质疏松发生的独立危险因素。

关键词: 护骨素;核因子 κ B受体活化因子配体;类风湿关节炎;骨质疏松;骨密度

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.09.007

Change of OPG/RANKL system in patients with rheumatoid arthritis and its influence on osteoporosis LU Jingqiu, WANG Yu, XU Shengqian. Department of Rheumatism, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Abstract: Objective To determine the level of OPG and RANKL in peripheral blood of rheumatoid arthritis(RA) and normal controls. Studying the change of OPG/RANKL system and its influence on osteoporosis in RA.

Methods A total of 64 patients with RA and 60 normal controls were involved. The level of OPG and RANKL were measured by ELISA. Bone mineral density(BMD) of non-dominant forearm, lumbar vertebra(L_{4-5}) and hip were measured by dual energy X-ray absorptiometry. **Results** (1) Compared with normal controls, the level of OPG and OPG/RANKL in RA decreased obviously, the level of RANKL in RA increased significantly($P < 0.0001$). (2) BMD of all detected region in RA reduced more significantly than that in normal controls($P < 0.0001$). There was a higher incidence of osteoporosis in patients with RA(35.9%) than that in normal controls(15.0%) ($P < 0.0001$). (3) There was a negative line correlation between age and the level of OPG in RA($P < 0.0001$). There were positive line correlations between BMD and the level of OPG in RA($P < 0.05 \sim 0.001$). The level of RANKL in RA correlated with age which represented as a positive line relationship($P < 0.0001$) and correlated with BMD which represented as negative line relationships($P < 0.05 \sim 0.001$). It showed positive line

基金项目:安徽省高校省级自然科学基金项目(KJ2007B137)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科(第一作者现在安徽省合肥市公安局安康医院工作)

通讯作者:徐胜前,Email: xsqian-1112@163.com

correlations between index of joint swollen and tenderness, HAQ and the level of OPG/RANKL in RA ($P < 0.05-0.001$). It showed no line correlation between BMD and the level of OPG/RANKL in RA ($P < 0.026$). (4) Analysis of Logistic Regression showed the level of RANKL in peripheral blood in RA was an independent, intensive risk factor in occurrence of osteoporosis of RA ($OR = 126.42, CI 95\% : 37.87-185.36$). **Conclusion** The level of OPG in RA decrease obviously, while the level of RANKL increase significantly. There is a close relationship between BMD and the level of OPG or RANKL in RA. Increasing of RANKL in peripheral blood in RA is an independent, intensive risk factor in occurrence of osteoporosis of RA.

Key words: OPG; RANKL; Rheumatoid arthritis; Osteoporosis; Bone mineral density

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种累及周围关节为主的炎症性自身免疫病,影响全球约0.5%~1.0%人口,我国的患病率为0.32%~0.36%,是造成我国人群丧失劳动力和致残的主要病因之一。骨的破坏是最终导致RA患者生活质量下降和残疾的主要原因。骨质疏松(Osteoporosis, OP)是RA常见的临床合并症,也是RA患者影像学上最早期的改变之一。破骨细胞及其功能增强是导致OP主要的原因,研究表明破骨细胞大量形成和激活尚与RA关节软骨及骨破坏密切相关^[1],核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)是肿瘤坏死因子受体超家族成员,源于滑膜组织^[2],主要表达于成骨细胞表面,其主要生物活性为促进破骨细胞及前体细胞的分化、成熟和活化,阻止破骨细胞凋亡^[3]。其活性的高低决定破骨细胞介导的骨质破坏程度,是炎性关节疾病骨质破坏过程中最重要的因素^[4]。护骨素(osteoprotegerin, OPG)是一种细胞因子,属于TNF-受体超家族,抑制骨吸收是其最显著的作用。OPG竞争性结合RANKL,封闭RANKL与RANK的结合,抑制破骨细胞分化、成熟。OPG/RANKL比值是破骨细胞分化诱导的决定性因素。由此可见,破骨细胞及调节破骨细胞功能的OPG/RANKL系统与骨质疏松、RA的骨破坏有着密切的联系,从对OPG/RANKL系统的研究入手,将有利于对RA患者的骨质疏松和骨破坏的机制进行深入的探讨。

1 材料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例选择 选择住院RA患者64例,其中男性9例,女性55例,年龄18~81岁,均符合美国风湿病学会1987年诊断标准。无长期服用雌激素、雄激素、抗凝剂及影响骨代谢的药物史,无严重肾功能损害、甲状腺、甲状旁腺等疾病。选择60例年龄和性别相匹配的正常人作为对照组,年龄25~68岁,其中男性7例,女性53例。

1.1.2 临床资料记录 详细记录RA患者和正常人的一般资料:年龄、身高和体重,RA患者的各临床指标:晨僵时间、关节压痛数、关节压痛指数、关节肿胀数、关节肿胀指数、关节功能等;实验室指标:外周血白细胞、血红蛋白、血小板、血沉、C反应蛋白、类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体、关节X线分期。详细填写健康状况问卷(health assessment questionnaire, HAQ),计算HAQ积分。

1.1.3 骨质疏松症判断标准 参照中国人骨质疏松症推荐诊断标准^[5],如有1个或1个以上部位BMD值低于正常同性别峰值1个标准差则诊断为骨量减少,低于正常同性别峰值2.5个标准差则诊断为骨质疏松症。

1.2 主要仪器与方法

1.2.1 外周血OPG和RANKL水平测定 采用酶联免疫吸附法检测,严格按照说明书操作。

1.2.2 骨密度测定 采用法国DMS公司的双能X线骨密度仪,测量非优势臂:前臂(Forearm)中远1/3处,腰椎1~4(Lumbar 1~4, L₁₋₄)前后位以及股骨颈(Neck) Ward区和大转子(Greater Trochanter, G.T.)的骨矿含量,以g/cm²表示。

1.3 统计学处理

采用SPSS 11.0软件包做统计分析, P 值小于0.05认为有统计学意义。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间率的比较采用 χ^2 检验,等级资料率的比较采用Ridit分析。直线相关分析采用 r 表示,多元回归分析采用Logistic Regression分析。

2 结果

2.1 RA组和正常组间基本情况比较

RA患者64例,年龄18~81岁,平均(51.20 \pm 13.59)岁,其中男性9例,女性55例,55例女性RA患者中未绝经者28例,绝经者27例。正常人60例,年龄25~68岁,平均(50.90 \pm 10.77)岁,其中男性7例,女性53例,53例女性RA患者中未绝经者

30例 绝经者 23例。两间基本情况如年龄、体重指数、性别组成比较具有可比性,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 RA组外周血中 OPG 和 RANKL 水平变化及与正常组间比较

t 检验结果显示:正常人和 RA 患者外周血中 OPG、RANKL 和 OPG/RANKL 水平比较,差异均有显著统计学意义 ($P < 0.0001$),见表 1。

表 1 RA 组外周血中 OPG、RANKL 和 OPG/RANKL 与正常组间比较

| 指标 | 正常组 (n=60) | RA 组 (n=64) | t 值 | P 值 |
|----------------|----------------|----------------|--------|---------|
| OPG (pg/mL) | 231.61 ± 65.58 | 106.23 ± 40.64 | 12.699 | <0.0001 |
| RANKL (pmol/L) | 23.03 ± 11.24 | 48.35 ± 12.53 | 11.812 | <0.0001 |
| OPG/RANKL | 7.02 ± 1.08 | 2.48 ± 0.67 | 28.544 | <0.0001 |

2.3 RA 组和正常组间骨密度和骨质疏松发生情况比较

RA 组和正常组间骨密度比较显示,RA 患者各测定部位的骨密度均明显低于正常组,差异有显著统计学意义 ($P < 0.002 \sim 0.0001$),见表 2。RA 组和正常组间骨质疏松发生情况比较显示:RA 组中骨质疏松症发生率为 35.9%;正常组中骨质疏松症发生率为 15.0%;Ridit 分析两组间骨质疏松症发生情况的差异有显著统计学意义 ($P < 0.0001$),见表 3。

2.4 RA 患者外周血 OPG、RANKL 水平、OPG/RANKL 比值与骨密度及各临床指标间相关性研究

如表 4 所示:RA 患者外周血 OPG 水平与年龄呈负直线相关 ($P < 0.0001$),与各测定部位骨密度呈正直线相关 ($P < 0.05 \sim 0.0001$);RA 患者外周血 RANKL 水平与年龄呈正直线相关 ($P < 0.0001$),与各测定部位骨密度呈负直线相关 ($P < 0.05 \sim 0.0001$);RA 患者外周血 OPG/RANKL 水平与各部位的骨密度无相关性 ($P > 0.05$)。RA 患者外周血 OPG 和 RANKL 水平与各临床指标间无相关性,但外周血 OPG/RANKL 水平与关节肿胀指数、关节压痛指数、HAQ 积分呈正直线相关 ($P < 0.05 \sim 0.001$)。

表 2 RA 组和正常组间各测定部位骨密度的比较 (g/cm²)

| 部位 | 骨密度 | | t 值 | P 值 |
|------------------|-------------|-------------|--------|---------|
| | 正常组 (n=60) | RA 组 (n=64) | | |
| Forearm | 0.63 ± 0.07 | 0.51 ± 0.10 | 7.386 | <0.0001 |
| Neck | 0.89 ± 0.11 | 0.81 ± 0.17 | 3.234 | 0.002 |
| Ward | 0.97 ± 0.15 | 0.77 ± 0.12 | 7.889 | <0.0001 |
| G.T. | 0.99 ± 0.15 | 0.68 ± 0.12 | 12.976 | <0.0001 |
| L ₁₋₄ | 1.08 ± 0.06 | 0.94 ± 0.09 | 10.413 | <0.0001 |

表 3 RA 组和正常组间骨质疏松症发生情况的比较 (Ridit 分析)

| 组别 | 骨代谢状况 | | | z 值 | P 值 |
|-------------|------------|------------|------------|-------|---------|
| | 骨量正常 | 骨量减少 | 骨质疏松 | | |
| 正常组 (n=60) | 4 (68.3%) | 1 (16.7%) | 1 (15.0%) | 4.445 | <0.0001 |
| RA 组 (n=64) | 14 (21.9%) | 27 (42.2%) | 23 (35.9%) | | |

表 4 RA 患者外周血 OPG、RANKL、OPG/RANKL 与骨密度及各临床指标间相关性

| 指标 | OPG | | RANKL | | OPG/RANKL | |
|------------------------------------|--------|---------|--------|---------|-----------|-------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| 年龄 (岁) | -0.424 | <0.0001 | 0.480 | <0.0001 | -0.198 | 0.117 |
| 关节肿胀指数 | 0.192 | 0.129 | -0.186 | 0.141 | 0.360 | 0.004 |
| 关节压痛指数 | 0.134 | 0.290 | -0.154 | 0.223 | 0.329 | 0.008 |
| HAQ 积分 | -0.031 | 0.808 | 0.02 | 0.876 | 0.272 | 0.031 |
| BMD-前臂 (g/cm ²) | 0.517 | <0.0001 | -0.453 | <0.0001 | 0.077 | 0.543 |
| BMD-股骨颈 (g/cm ²) | 0.541 | <0.0001 | -0.589 | <0.0001 | 0.063 | 0.622 |
| BMD-股骨 Ward 区 (g/cm ²) | 0.614 | <0.0001 | -0.647 | <0.0001 | 0.168 | 0.184 |
| BMD-股骨大转子 (g/cm ²) | 0.617 | <0.0001 | -0.643 | <0.0001 | 0.047 | 0.713 |
| BMD-腰椎 1~4 (g/cm ²) | 0.615 | <0.0001 | -0.614 | <0.0001 | 0.237 | 0.060 |

2.5 RA 患者中发生 OP 危险因素分析

采用二项分类的 Logistic Regression 多元回归法分析 RA 患者中发生 OP 的危险因素。以是否发生

骨质疏松为自变量 (0 = 无骨质疏松, 1 = 骨质疏松), 以性别、年龄、病程、关节肿胀指数、关节压痛数、关节压痛指数、是否使用激素、HAQ 积

分、ESR、RF、CRP、CCP、BMI、OPG、RANKL 和 OPG/RANKL 为应变量,采用 backward LR 引入上述变量,结果显示外周血 RANKL 水平为 RA 患者中骨质疏松发生的独立的、强烈的危险因素, $OR = 126.42$, CI 95% 37.87 ~ 185.36。

3 讨论

RA 是一种累及周围关节为主的炎症性自身免疫性疾病,OP 在大部分 RA 患者中都会出现、发展,并与骨折风险的增加有关。除了关节部位局灶性骨侵蚀,系统性骨量丢失在 RA 患者中也是一个严重的健康问题。许多因素可以加速 RA 患者的系统性骨量丢失,这些因素包括女性、高龄、使用糖皮质激素和 RA 患者由于功能损伤而活动减少,当然,关节炎本身的活动状态也是 RA 患者 OP 的主要影响因素,它们不依赖于其他加速因素,这提示炎症过程不仅影响局部骨,也可导致系统性骨量丢失,这可能是由于细胞因子平衡被打破、对骨呈净负效应的原由。

OPG 是由 Simonet 等^[6]于 1997 年在对大鼠小肠 cDNA 分析测序时首次发现的,是一种含 401 个氨基酸残基组成的蛋白质,OPG 一经被发现就被证明具有抑制破骨细胞的分化和活性,增加小梁骨量,提高骨密度的作用。OPG 有 2 个 TNF 家族配体:RANKL 和 TNF 相关诱导凋亡配体,OPG 是两者的诱饵受体,它可以竞争性地结合 RANKL,从而阻断后者与 RANK 的结合,抑制破骨细胞分化成熟,诱导破骨细胞凋亡。RANKL 的生物学效应是结合且活化其特异性受体 RANK,从而刺激破骨细胞前体分化、存活与融合,活化成熟破骨细胞,阻止破骨细胞凋亡。这些作用出现于 RANKL 与它的受体 RANK 结合时,并最终表现为对骨的吸收。在此过程中 OPG 与 RANKL 的浓度起决定性作用。大量的文献已经报道了 OPG/RANKL 系统在骨代谢和 OPG/RANKL 系统在免疫系统中的作用,但目前尚缺少 OPG/RANKL 系统在 RA 患者中骨代谢机制中的研究报道。

基础研究证据显示 OPG/RANKL 系统和免疫应答之间存在有相互作用。RANKL、RANK 和 OPG 可能参与了由 T 细胞和树突状细胞介导的免疫应答。IL-1、IL-11、IL-17、TNF- α 、PTHrp 和 PGE₂ 可以提高 T 细胞 RANKL m-RNA 的表达;PTHrp 和 PGE₂ 降低 OPG mRNA 的表达^[7]。IL-6 是一种强大的提高骨吸收作用的细胞因子,它可以诱导 RANKL mRNA 的产生。RA 作为一种具有 TNF- α 、IL-1、IL-6 等细胞因子

异常升高的自身免疫性疾病,这种免疫异常的特征必然决定了 OPG/RANKL 的变化。Romas 等^[8]在大鼠胶原诱导关节炎模型中观察到 RANKL 的 mRNA 表达增高。RA 关节滑膜炎浸润细胞中有大量 CD4⁺ T 淋巴细胞,增多的活化 T 细胞可合成 RANKL,使其表达上调。从某种意义上讲,RANKL 表达量的多少不仅决定 RA 关节是否出现骨和软骨的破坏,也决定破骨细胞造成骨质破坏的程度。

本研究结果显示 RA 组外周血 OPG 水平明显降低,RANKL 水平明显升高,OPG/RANKL 比值明显降低,此与国内樊秋贵等^[9]研究一致;国外 Feuerherm 等^[10]通过对照研究认为 RA 患者滑液和血清中 OPG 水平明显升高,但其升高程度较 RANKL 低,故 RA 滑膜中 OPG/RANKL 比值明显降低。虽然 OPG 的研究结果不同,但 RANKL 升高和 OPG/RANKL 比值降低的结果是一致的,究其原因可能提示 OPG/RANKL 的比值才是 RA 患者中 OPG/RANKL 系统变化的主要体现,RANKL 可能是较 OPG 更为重要的调节破骨细胞功能的因子。

OP 在 RA 患者中普遍存在,而且是 RA 患者骨和关节侵犯的一种早期表现,国外的研究早已证实 RA 患者中存在较高的 OP 的发生率,2000 年 Haugeberg 等^[11]首次进行大样本的研究,报道 RA 患者中 OP 的发生率是正常人的 2 倍。本研究结果与上述研究相近,64 例 RA 组中骨量正常 14 例,骨量减少 27 例,骨质疏松 23 例,其骨质疏松症发生率为 35.9%,明显高于正常组中骨质疏松发生率 15.0%,其发生率是正常组的 2.39 倍。RA 患者各测定部位如桡骨远端、腰椎(L₁ ~ L₄)和股骨颈、大转子和 Ward 三角的骨密度均明显低于正常组。此总体骨量变化的结果与许多国外的研究结果相近^[11,12]。

诸多研究发现 OPG/RANKL 系统在阐明骨质疏松症发生机制方面具有重要意义,特别是 OPG/RANKL 比率的改变可以直接影响破骨细胞的发育,从而影响骨代谢^[13]。RANK 受体和 RANKL 配体结合后,骨髓中破骨细胞的前体细胞迅速分化成成熟的破骨细胞,OPG/RANKL 的比率减少,结合的受体和配体较多,可以促进破骨细胞的活化和减少成熟的破骨细胞凋亡;OPG/RANKL 的比率增加,则破骨细胞的分化和活化减少。国内孙文利等^[14]研究发现,OPG 水平与年龄有关,与腰椎、股骨颈的 BMD 变化相关;Ueland 等^[15]也报道,OPG 和年龄呈正相关,与腰椎、股骨颈的 BMD 呈负相关;Pedro 等^[16]研究亦

得出同样的结果。提示血清 OPG 的升高是继发于年龄增长后骨吸收增强的一种代偿反应机制。本研究中, RA 患者外周血 OPG 水平与年龄呈负直线相关, 与骨密度呈正直线相关; RANKL 水平与年龄呈正直线相关, 与骨密度呈负直线相关; 证实了 OPG/RANKL 系统对 RA 患者骨代谢的影响。RA 患者外周血 OPG/RANKL 水平与关节肿胀指数、关节压痛指数、HAQ 积分间的相关性则进一步说明了 OPG/RANKL 在 RA 患者中与关节炎症之间的联系。Logistic Regression 多元回归法分析结果: 外周血 RANKL 水平为 RA 患者中骨质疏松发生的独立的、强烈的危险因素, 说明 RANKL 在 RA 患者的骨代谢中具有比 OPG 更重要的作用。

由此可见, RA 患者外周血 OPG/RANKL 系统的变化与骨密度降低密切相关, 也与反映关节炎的指标具有一定的相关性, 证实了 OPG/RANKL 系统在 RA 患者骨代谢和免疫之间的纽带作用。外周血 RANKL 水平升高为 RA 患者中骨质疏松发生的独立危险因素, 但影响 RA 患者骨代谢的因素很多, 诸如绝经、糖皮质激素等药物因素等的影响尚有待于进一步深入研究。

【参 考 文 献】

- [1] Abu-Amer Y, Abbas S, Hirayama T. TNF receptor type I regulates RANK ligand expression by stromal cells and modulates osteoclastogenesis. *J Cell Biochem* 2004, 93(5):980-989.
- [2] Gravallesse EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000, 43(2):250-258.
- [3] Saitenberg KN, Con'ado A, Lemeiter D. TNF- α antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanisms in collagen-induced arthritis. *Bone* 2004, 35(5):1200-1207.
- [4] Page G, Miossec P. RANK and RANKL expression as markers of dendritic cell-T cell interactions in paired samples of rheumatoid synovium and lymph nodes. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(8):2307-2312.
- [5] 刘忠厚. 中国人骨质疏松症建议诊断标准. 见: 第七届全国骨质疏松症年会论文集. 2000年9月, 杭州. 2000 30-36.
- [6] Jimi E, Akiyama S, Tsurukai T, et al. Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. *J Immunol*, 1999, 163(1):434-442.
- [7] Goldring SR, Gravallesse EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12(3):195-199.
- [8] Smeets TJ, Barg EC, Kraan MC, et al. Analysis of the cell infiltrate and expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in arthroscopic synovial biopsies: comparison with synovial samples from patients with end stage, destructive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62(7):635-638.
- [9] 樊秋贵, 郭钧, 杨民. OPG RANKL RANK 等因子在类风湿关节炎患者血清及滑膜液中的变化及意义. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11(1):38-40.
- [10] Feuerherm AJ, Borset M, Seidel C, et al. Elevated levels of osteoprotegerin and hepatocyte growth factor in rheumatoid arthritis. *Stand J Rheumatol* 2001, 30(4):229-234.
- [11] Haugeberg G, Uhlig T, Filch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patient with rheumatoid arthritis: result from 394 patients in the oslo county rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(3):522-530.
- [12] Urbanek R, Tlustochowicz W, Patola J, et al. Incidence of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Przed Lek*, 2000, 57(2):103-107.
- [13] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000, 15(1):2-12.
- [14] 孙文利, 周迪军, 谢辉, 等. 护骨素与女性年龄和骨密度的关系. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(7):467-470.
- [15] Ueland T, Blixen K, Mosekilde L, et al. Age-related changes in cortical bone content of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3, IGFBP-5, osteoprotegerin, and calcium in postmenopausal osteoporosis: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(3):1014-1018.
- [16] Pedro M, Magdalena H, Diego F, et al. The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 2005, 16(11):1368-1374.

(收稿日期: 2009-05-12)