

· 论 著 ·

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

应大文¹ 刘芳^{2*}

1. 南华大学医学院, 湖南 衡阳 421000

2. 岳阳市第二人民医院, 湖南 岳阳 414000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 02-0141-04

摘要: 目的 探讨血清网膜素-1 (Omentin-1) 与 2 型糖尿病 (T2DM) 并发骨质疏松症的关系。方法 选取 30 例 T2DM 伴骨质疏松患者 (T2DM + OP 组), 30 例 T2DM 不伴骨质疏松患者 (T2DM 组), 30 例正常健康体检者 (正常组)。酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定血清 Omentin-1、RANKL、OPG、OCN、TRAP-5b 水平, 并测定空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (FINS) 等指标; BMD 采用双能 X 线吸收骨密度仪扫描腰椎 (L₁-L₄) 检测。结果 ①血清 Omentin-1 水平在 T2DM + OP 组 (31.90 ± 2.95) μg/L、T2DM 组 (37.85 ± 4.52) μg/L 均明显低于正常人组 (39.91 ± 4.24) μg/L, T2DM + OP 组较 T2DM 组明显降低 ($P < 0.05$)。②血清 Omentin-1 与 OCN、OPG 呈正相关 ($P < 0.01$), 与 FPG、HbA1c、FINS、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、RANKL 及 RANKL/OPG 比值呈负相关 ($P < 0.01$)。③Omentin-1 是 2 型糖尿病骨质疏松的保护因素, 而 HOMA-IR 及 TRAP-5b 为危险因素。结论 血清网膜素-1 在 2 型糖尿病并发骨质疏松的过程中逐渐降低, 且伴有 RANKL/OPG、TRAP-5b 的增高。

关键词: 网膜素-1; 2 型糖尿病; 骨质疏松症

The correlation between serum Omentin-1 and osteoporosis in patients with type 2 diabetes

YING Dawen¹, LIU Fang^{2*}

1. Faculty of Medicine, South China University, Hengyang 42100, China

2. Second Yueyang People's Hospital, Yueyang 414000, China

Corresponding author: LIU Fang, Email: 361384485@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum Omentin-1 and osteoporosis (OP) in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** 30 T2DM patients with osteoporosis were enrolled as the T2DM + OP group, 30 T2DM patients without osteoporosis as the T2DM group, and 30 healthy subjects were included in the control group. Enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) was used to determine the levels of serum Omentin-1, osteocalcin (OCN), RANKL, OPG and tartrate resistant acid phosphatase-5b (TRAP-5b). The serum levels of FBG, HbA1c, and FINS were also measured. Bone mineral density (BMD) was measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) at the lumbar spine (L₁-L₄). **Results** ①The serum Omentin-1 levels in T2DM with OP group [(31.90 ± 2.95) μg/L] and T2DM group [(37.85 ± 4.52) μg/L] were significantly lower than that in the control group [(39.91 ± 4.24) μg/L], and the serum Omentin-1 levels were significantly lower in the T2DM + OP group when compared with the T2DM group ($P < 0.05$). ②The Pearson's correlation analysis demonstrated that serum Omentin-1 levels were negatively correlated with FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, RANKL and RANKL/OPG ratio ($P < 0.01$), but positively correlated with OPG and OCN ($P < 0.01$). ③Logistic Regression indicated that Omentin-1 was an protective factor for DOP, while HOMA-IR and TRAP-5b were risk factors for DOP. **Conclusion** With the progression of osteoporosis in T2DM patients, serum Omentin-1 levels decrease gradually, while TRAP-5b and RANKL/OPG ratio increase.

Key words: Omentin-1; Type 2 Diabetes Mellitus; Osteoporosis

糖尿病并发骨质疏松症在临床上十分常见, 但发病机制目前尚不完全清楚, 由此而引起的骨折因

其治疗更为复杂、效果不甚理想, 时常困扰着临床医师。近年来不少研究表明, 产生于内脏脂肪组织的 Omentin-1 不仅具有胰岛素增敏作用, 而且与骨的代谢密切相关, 它被视为一种保护性细胞因子^[1,2]。

基金项目: 湖南省 (南华大学) 研究生科研创新项目 (2016XCX54)

* 通讯作者: 刘芳, Email: 361384485@qq.com

然而,Omentin-1 水平变化与 2 型糖尿病并发骨质疏松症的相互关系却鲜有报道。本研究通过分析正常组、T2DM 组、T2DM + OP 组人群 Omentin-1、RANKL/RANK/OPG 信号系统、TRAP-5b、OCN 等的关系,探讨 Omentin-1 在 T2DM 患者骨质疏松发生发展中的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

为了尽可能避免年龄及绝经因素的影响,于 2014 年 12 月至 2016 年 6 月,在我院骨密度检测室共收集男性年龄 ≤ 65 岁,女性年龄 ≤ 50 岁且未绝经的 2 型糖尿病伴骨质疏松患者 30 例(T2DM + OP 组)。其中,男性 19 例,平均年龄(61.78 ± 1.96) 岁;女性 11 例,平均年龄(48.09 ± 1.13) 岁。另选取我院 2 型糖尿病不伴有骨质疏松症患者 30 例(T2DM 组),平均年龄(56.63 ± 7.02) 岁;健康体检者 30 例(正常组),平均年龄(56.70 ± 6.90) 岁,进行对照研究。三组性别、年龄均相匹配,女性均未绝经,且均排除了甲状腺、甲状旁腺疾病、风湿性疾病、各种急慢性感染性疾病、肿瘤、肝肾功能不全、半年内使用影响骨代谢药物者。

1.2 方法

1.2.1 基本资料:研究对象基本资料收集包括姓名、性别、年龄、身高、体重、女性患者末次月经时间、糖尿病病程等。

1.2.2 标本采集与检测:受试者均空腹 8 h 以上,于次日清晨空腹抽取静脉血,离心后提取血清,采用新健康成公司试剂测定空腹血糖(FPG)、雅培原装试剂测定糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清网膜素-1(Omentin-1),核因子- κ B 受体活化因子配基(RANKL),骨保护素(OPG),骨钙素(OCN),抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRAP-5b)(采购自嘉美诺生物科技有限公司)。采用法国 MEDILINK 公司

生产的双能 X 线骨密度检测仪,使用高清低速扫描模式测定腰椎(L_1-L_4)骨密度。

1.2.3 数据计算与定义:体重指数(BMI) = 体重(kg)/身高²(m²)(kg/m²);胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = [FBG $\times$ FINS]/22.5;T2DM 诊断符合 1999 年 WHO 诊断标准。骨质疏松按照《中国人骨质疏松诊断标准专家共识(第三稿 2014 版)》定义为腰椎 T 值 ≤ -2.0 SD,绝经前女性 Z ≤ -2.0 SD^[3]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22 统计软件进行统计分析,正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,数据间的相关性分析应用 Pearson 相关分析,2 型糖尿病并骨质疏松症的危险因素分析选用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料的比较

3 组患者一般资料比较见表 1。3 组患者性别、年龄、BMI 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 3 组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general characteristics between the three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
正常组(n=30)	19/11	56.70 $\pm$ 7.00	26.63 $\pm$ 1.39
T2DM 组(n=30)	19/11	56.63 $\pm$ 7.02	24.32 $\pm$ 1.77
T2DM + OP 组(n=30)	19/11	56.70 $\pm$ 6.90	24.95 $\pm$ 1.25

2.2 实验室不同数据在 3 组中的比较

3 组患者实验室数据比较见表 2。T2DM + OP 组 FINS、HbA1C、HOMA-IR、RANKL、RANK/OPG、TRAP-5b 较正常明显升高($P < 0.05$);T2DM 组 Omentin-1、OPG、OCN 较正常组明显降低($P < 0.05$)。T2DM + OP 组 FINS、HbA1C、HOMA-IR、RANKL、RANKL/OPG、TRAP-5b 较 T2DM 显著升高($P < 0.05$),Omentin-1、OPG、OCN 较 T2DM 组显著降低($P < 0.05$)。

表 2 3 组实验室不同数据比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the laboratory parameters between the three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)	FINS (mμ/L)	HbA1C (%)	HomA-IR	Omentin-1 (μg/L)
正常组(n=30)	5.80 $\pm$ 0.29	6.91 $\pm$ 0.66	5.60 $\pm$ 0.17	1.78 $\pm$ 0.18	39.91 $\pm$ 4.24
T2DM 组(n=30)	7.20 $\pm$ 1.09 ^a	8.80 $\pm$ 1.07 ^a	7.46 $\pm$ 0.65 ^a	2.81 $\pm$ 0.54 ^a	37.85 $\pm$ 4.52 ^a
T2DM + OP 组(n=30)	7.60 $\pm$ 0.96 ^a	9.47 $\pm$ 0.73 ^{ab}	7.67 $\pm$ 1.06 ^{ab}	3.19 $\pm$ 0.43 ^{ab}	31.90 $\pm$ 2.95 ^{ab}
组别	RANKL (pmol/L)	OPG (pg/mL)	RANKL/OPG	TRAP-5b (U/L)	OCN (μg/L)
正常组(n=30)	277.09 $\pm$ 29.77	289.47 $\pm$ 25.18	0.78 $\pm$ 0.10	3.96 $\pm$ 0.64	8.19 $\pm$ 0.97
T2DM 组(n=30)	264.05 $\pm$ 37.67 ^a	257.05 $\pm$ 22.06 ^a	1.03 $\pm$ 0.16 ^a	4.20 $\pm$ 0.74	7.65 $\pm$ 1.09
T2DM + OP 组(n=30)	288.86 $\pm$ 28.64 ^{ab}	242.19 $\pm$ 21.86 ^{ab}	1.20 $\pm$ 0.17 ^{ab}	5.07 $\pm$ 0.79 ^{ab}	7.24 $\pm$ 0.91 ^a

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P < 0.05$ 。

a: $P < 0.05$ vs control group, b: $P < 0.05$ vs T2DM group.

2.3 Omentin-1 与各指标的相关性分析

Omentin-1 与各指标的相关性分析见表3。相关性分析提示: Omentin-1 与 FPG、FINS、HbA1C、HOMA-IR、RANKL、RANKL/OPG、TRAP-5b 呈负相关($r = -0.373, r = -0.393, r = -0.398, r = -0.443, r = -0.371, r = -0.434, r = -0.336, P < 0.01$), Omentin-1 与 OPG、OCN 呈正相关($r = 0.337, r = 0.342, P < 0.01$), Omentin-1 与年龄、BMI 无明显相关性($r = 0.061, r = -0.039, P > 0.05$)。

表3 Omentin-1 与各指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of Omentin-1 and other data

指标	相关系数(r)	P 值
年龄	0.061	0.566
BMI	-0.039	0.717
FPG	-0.373	$P < 0.01$
FINS	-0.393	$P < 0.01$
HbA1C	-0.398	$P < 0.01$
HOMA-IR	-0.443	$P < 0.01$
RANKL	-0.371	$P < 0.01$
OPG	0.337	0.001
RANKL/OPG	-0.434	$P < 0.01$
TRAP-5b	-0.336	0.001
OCN	0.342	0.001

2.4 T2DM 并发 OP 危险因素的 Logistic 回归分析

T2DM 并发 OP 危险因素的 Logistic 回归分析见表4。在 T2DM 患者中以是否发生 OP 为因变量,以年龄、BMI、FPG、FINS、HbA1C、HOMA-IR、RANKL、OPG、RANKL/OPG、TRAP-5b、OCN 为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果提示: Omentin-1 是 2 型糖尿病骨质疏松的保护因素($P = 0.001, OR = 0.693$)。而 HOMA-IR($P = 0.041, OR = 5.632$)、TRAP-5b($P = 0.03, OR = 3.490$)为危险因素。

表4 T2DM 并发 OP 危险因素的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of risk factors in T2DM patients with osteoporosis

变量	β	S_x	P	OR	95% CI
Omentin-1	-0.366	0.113	0.001	0.693	0.556 ~ 0.865
HOMA-IR	1.729	0.848	0.041	5.632	1.069 ~ 29.668
TRAP-5b	1.250	0.575	0.03	3.49	1.130 ~ 10.780

3 讨论

越来越多的临床研究认为,脂肪组织是一个具有内分泌功能的器官,其分泌的网膜素、脂联素、瘦素等脂肪因子是一类能完成重要复杂系统交换任务并可影响大量不同器官及系统的蛋白因子^[4]。在过去的数十年间,临床观察和科学实验揭示:脂肪因

子在骨代谢和能量代谢中发挥着重要作用^[5]。目前,Omentin-1 作为一种新型的脂肪因子正成为学界研究的一个热门课题。本研究对 T2DM 患者外周血 Omentin-1 进行了定量检测,分析了 Omentin-1 与 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、RANKL/OPG、OCN、TRAP-5b 的关系。

3.1 Omentin-1 与 FPG、HbA1c、FINS 及 HOMA-IR 的相关性

相关研究提示,在糖耐量受损及 T2DM 患者中,血清 Omentin-1 水平^[6,9]及网膜组织中 Omentin-1 mRNA 的表达^[10,11]较正常对照组明显下降,Omentin-1 与 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 呈负相关^[9]。HOMA-IR 是血清 Omentin-1 水平的独立预测指标^[6,12]。本研究发现,从正常人群组到 T2DM 组,再到 T2DM + OP 组,血清 Omentin-1 水平呈显著下降趋势,且与 FPG、FINS、HbA1C、HOMA-IR 呈负相关。

Yang 等^[13]发现,Omentin-1 通过促进丝/苏氨酸蛋白激酶磷酸化来提高胰岛素的敏感性,增加葡萄糖的转运,进而降低血糖。T2DM 患者血清 Omentin-1 水平下降,可能导致内脏及皮下组织或者其他胰岛素敏感的组织对葡萄糖转运受限^[14]。

3.2 Omentin-1 与 OPG、RANKL 及 RANKL/OPG 相关性

研究表明 RANKL/OPG/RANK 系统能通过相关分子与细胞之间的信号传导来调控骨的稳态^[15]。当 RANKL 与破骨前体细胞表面 RANK 结合后,使核因子- κ B(NF- κ B)活化并进入细胞核内,与靶基因启动子结合,最终诱导成熟的破骨细胞形成,由成骨细胞合成的 OPG,可阻断 RANKL/RANK 介导的破骨细胞生成^[16]。近期研究认为:T2DM 患者高糖环境会使 RANKL/OPG 比值升高,促进破骨细胞所致的骨吸收作用增强^[17,18]。Xie 等^[19]发现,Omentin-1 能通过下调 RANKL/OPG 比值,抑制破骨作用,改善由雌激素缺乏引起的骨丢失,Omentin-1 是一个具有骨保护作用的脂肪因子。我们观察到,T2DM + OP 组 RANKL/OPG 比值较正常组升高($P < 0.05$),Omentin-1 与 RANKL/OPG 呈负相关。提示 T2DM 患者并发骨质疏松可能与血清 Omentin-1 水平持续下降及 RANKL/OPG 比值升高有关。

3.3 Omentin-1 与 OCN 相关性

OCN 是成骨细胞特异性代谢标志物,最近的研究认为它还与胰岛素抵抗密切相关^[20],Brothy 等人发现^[21],T2DM 组较健康对照组 OCN 水平明显下降,Assadi^[22]等对多发性硬化症患者研究发现

Omentin-1 与 OCN、BMD 呈正相关关系。本研究结果显示:正常人组、T2DM 组、T2DM + OP 组、其 OCN 水平依次降低,可能是由于 T2DM 患者 Omentin-1 水平下降,PI3k/Akt 信号通路受到抑制,使成骨细胞数量及活性下降,OCN 水平也随之降低^[23]。

3.4 Omentin-1 与 TRAP-5b 相关性

TRAP 是由引起骨吸收的破骨细胞和有活力的巨噬细胞所释放的。在血液循环中存在两种亚型分别是 TRAP-5a 和 TRAP-5b。TRAP-5a 来源于巨噬细胞,TRAP-5b 来源于破骨细胞。TRAP-5b 可以反映破骨细胞的数量及活性^[24]。Zhang 等^[25]对 T2DM 绝经后女性患者的调查显示,T2DM + OP 组血清 TRAP-5b 水平明显低于对照组。Xie^[19]等研究认为 Omentin-1 可以下调骨吸收标志物 TRAP-5b 水平。我们观察发现:血清 Omentin-1 与 TRAP-5b 呈负相关,且 T2DM + OP 组较 T2DM 组 TRAP-5b 升高。

综上所述,在 2 型糖尿病并发骨质疏松的过程中,随着 Omentin-1 水平的降低,成骨细胞的活性及骨转换率逐步下降,破骨较成骨活跃,可能通过 RANKL/OPG/RANK 系统影响了骨的稳态^[26,27],导致了骨质疏松的发生。

此外,本次研究通过回归分析发现 HOMA-IR、TRAP-5b 是 2 型糖尿病并发骨质疏松的危险因素,Omentin-1 为保护因素。加强对外周血中 Omentin-1、TRAP-5b 的检测与监控,有助于及时了解骨吸收的状态,有利于该疾病的早期发现、早期治疗。

【参 考 文 献】

- [1] Wittenbecher C, Menzel J, Carstensen-Kirberg M, et al. Omentin-1, Adiponectin, and the Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2016, 39 (6):e79-80.
- [2] Yang L, Zhao XL, Liao B, Qin AP. Relationships between serum Omentin-1 levels and bone mineral density in older men with osteoporosis. *Chronic Diseases & Translational Medicine*. 2016 2(1):48-54.
- [3] 张智海, 刘忠厚, 李娜. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识 (第三稿·2014 版). *中国骨质疏松杂志*, 2014(9):1007-1010. ZHANG ZH, LIU ZH, LI N. Expert consensus on the diagnosis of osteoporosis in Chinese Population. *Chin J Osteoporos*, 2014 (9):1007-1010.
- [4] Trujillo ME, Scherer PE. Adipose Tissue-Derived Factors: Impact on Health and Disease. *Endocr Rev*. 2006. 27(7): 762-778.
- [5] Confavreux CB, Levine RL, Karsenty G. A paradigm of integrative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolisms. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 2009, 310 (1-2):21-29.
- [6] Yan P, Liu D, Long M, et al. Changes of serum Omentin levels and relationship between Omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2011, 119 (4):257-263.
- [7] Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*, 2010, 20 (5):143-148.
- [8] El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum Omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabetic Medicine*, 2011, 28 (10):1194-1200.
- [9] Gürsoy G, Kırmaz, Ebah O, et al. The relationship between plasma Omentin-1 levels and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetic women. *Clinical Reviews & Opinions*, 2010, (4):49-54.
- [10] Pan HY, Lin G, Qiang L. Changes of serum Omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 2010, 88 (1):29-33.
- [11] Cai RC, Wei L, Di JZ, et al. Expression of Omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89 (6):381-384.
- [12] Yan P, Li L, Yang M, et al. Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on plasma Omentin-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 2011, 92 (3):368-374.
- [13] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of Omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290 (6):E1253-1261.
- [14] Zhang Q, Zhu L, Zheng M, et al. Changes of serum Omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults. *Annales Dendocrinologie*, 2014, 75 (3):171-175.
- [15] Xu XJ, Shen L, Yang YP, et al. Serum β -Catenin Levels Associated with the Ratio of RANKL/OPG in Patients with Postmenopausal Osteoporosis. *Int J Endocrinol*, 2013 (8):534352-534352.
- [16] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The Roles of Osteoprotegerin and Osteoprotegerin Ligand in the Paracrine Regulation of Bone Resorption. *Journal of Bone & Mineral Research*, 2000, 15 (1):2-12.
- [17] Montagnani A, Gonnelli S. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2013, 15 (9):784-791.
- [18] Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World J Diabetes*, 2011, 2 (3):41-48.
- [19] Xie H, Xie PL, Luo XH, et al. Omentin-1 exerts bone-sparing effect in ovariectomized mice. *Osteoporos Int*, 2012, 23 (4):1425-1436.
- [20] Wei J, Karsenty G. An Overview of the Metabolic Functions of Osteocalcin. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16 (2):93-98.
- [21] Bothy A, Hermans M, Gruson D. Osteocalcin testing in type 2 diabetes: comparison of two fully automated immunoassays and relevance for risk stratification. *Clin Lab*, 2016, 62 (3):395-399.
- [22] Aggour M, Dittich T, Belaidi A, et al. Correlation of circulating omentin-1 with bone mineral density in multiple sclerosis: the crosstalk between bone and adipose tissue. *PLoS One*, 2010, 6 (9):e24240.
- [23] Wu SS, Liang QH, Liu Y, et al. Omentin-1 stimulates human osteoblast proliferation through PI3K/Akt Signal Pathway. *Int J Endocrinol*, 2013 (1):121-130.
- [24] Rosen, Clifford J. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Wiley-Blackwell, 2013, 4(4):157.
- [25] Zhang X, Ding X. Evaluation of biochemical bone turnover markers in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus. *Bone*, 2012, 43 (4):S102-102.
- [26] Tang X, Han J, Meng H, et al. Downregulation of RANKL and RANKL/osteoprotegerin ratio in human periodontal ligament cells during their osteogenic differentiation. *J Periodontal Res*, 2016, 51 (1):125-132.
- [27] Xie H, Xie PL, Wu XP, et al. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression. *Cardiovasc Res*, 2011, 92 (2):296-306.

(收稿日期: 2016-10-08)