· 论著 ·

成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者骨密度变化及影响因素分析

陈长松[1*] 邬春虎[1] 吴志林[1] 白舸[1] 尹华东[1] 黄旭[2]
1. 武警浙江总队杭州医院医务处,浙江 杭州 310000
2. 浙江大学医学院附属第一医院,浙江 杭州 310000

中图分类号: R392. 6;R587. 1 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-7108(2018) 07-0869-05

摘要: **目的** 探讨成人隐匿性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)患者骨密度(bone mineral density, BMD)变化及其影响因素。**方法** 选取 2013 年 4 月至 2016 年 6 月于武警浙江总队杭州医院内分泌科确诊的 LADA 患者 43 例,作为 LADA 组,另选同期健康体检人员 40 名作为对照组。检测两组受试者代谢指标空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h postprandial blood glucose, 2 h PBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、血钙、血磷、24 h 尿钙、24 h 尿磷、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、尿微量蛋白(microalbuminuria, MAU)水平,并检测腰椎 2 ~ 4 BMD 及股骨颈 BMD 进行比较。同时研究 $L_{2\sim4}$ BMD 及股骨颈 BMD 与代谢指标水平之间的关系,并分析 $L_{2\sim4}$ BMD 及股骨颈 BMD 的影响因素。**结果** 两组受检者血磷、24 h 尿磷、ALP 水平均无明显差异($P>0.05$),LADA 组 FPG、2 h PBG、HbA1c、24 h 尿钙及 MAU 均明显高于对照组($P<0.05$),LADA 组血钙明显低于对照组($P<0.05$);LADA 组 $L_{2\sim4}$、股骨颈 BMD 均明显低于对照组($P<0.05$);$L_{2\sim4}$ BMD 与 HbA1c、MAU 呈负相关($r=-0.351$、-0.242, $P<0.05$),与血钙呈正相关($r=0.396$, $P<0.05$);股骨颈 BMD 与 HbA1c、MAU 呈负相关($r=-0.462$、-0.118, $P<0.05$),与血钙呈正相关($r=0.411$, $P<0.05$)。**结论** LADA 患者的骨密度明显低于健康受试者,性别、血钙、MAU 为 $L_{2\sim4}$ BMD 的影响因素,年龄、性别、血钙、MAU 为股骨颈 BMD 的影响因素。

关键词: 成人隐匿性自身免疫性糖尿病;骨密度;骨质疏松

Changes of and influencing factors of bone mineral density in patients with latent autoimmune diabetes in adults

CHEN Changsong[1*], WU Chunhu[1], WU Zhilin[1], BAI Ge[1], YIN Huadong[1], HUANG Xu[2]
1. Department of Medical Service, Hangzhou Armed Police Hospital, Hangzhou 310000
2. Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310000, China
* Corresponding author: CHEN Changsong, Email: 1130258421@qq. com

Abstract: **Objective** To investigate the changes in bone mineral density (BMD) in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA), and to explore the related influencing factors. **Methods** 43 adults with LADA were selected as LADA group, and 40 healthy subjects were selected as control group. Metabolic indexes including fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum Ca, serum P, 24 h urinary calcium, 24 h urinary P, alkaline phosphatase (ALP) and microalbuminuria (MAU), and BMD of lumbar spine (L2 – 4) and femoral neck were tested and compared between the two groups. Partial correlation analysis was used to evaluate the relationship between L2 – 4 BMD, femoral neck BMD and metabolic indexes, and linear regression analysis was used to investigate the influencing factors of BMD of L2-4 and femoral neck in patients with LADA. **Results** There were no significant differences in P, 24 h urinary phosphorus and ALP between the two groups ($P>0.05$). FPG, 2 h PBG, HbA1c, 24 h urinary calcium and MAU of LADA group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), and serum Ca of LADA group were significantly lower than that in the control

基金项目: 2014 年浙江省医药卫生科技项目编号(2014KYA065)
* 通讯作者: 陈长松,Email:1130258421@qq. com

group ($P < 0.05$). BMD of L2-4 and femoral neck of LADA group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). BMD of L2-4 negatively correlated with HbA1c and MAU in patients with LADA ($r = -0.351$, -0.242; $P < 0.05$), BMD of L2 – 4 positively correlated with serum Ca in patients with LADA ($r = 0.396$, $P < 0.05$). BMD of femoral neck negatively correlated with HbA1c and MAU in patients with LADA ($r = -0.462$, -0.118; $P < 0.05$). BMD of femoral neck positively correlated with serum Ca in patients with LADA ($r = 0.411$, $P < 0.05$). **Conclusion** The BMD of LADA patients was lower than that of healthy people. Sex, serum calcium and MAU are the influencing factors of L2 – 4 BMD, and age, sex, serum calcium and MAU are the influence factors of femoral neck BMD in patients with LADA.

Key words: Latent autoimmune diabetes in adults; Bone mineral density; Osteoporosis

成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)是 T 细胞介导 1 型糖尿病的亚型,其病因较复杂,受多因素影响,以胰岛 β 细胞破坏为主,但这种破坏较经典 1 型糖尿病相对缓慢,因此其疾病恶化速度相对较慢,临床特征介于 1 型糖尿病与 2 型糖尿病之间,患者自我管理能力差,各种急慢性并发症发生率高[1-3]。早期研究发现长期血糖控制不佳的糖尿病患者可能促进骨质疏松的发生[4-6]。但目前的临床研究多集中于 1、2 型糖尿病患者的骨密度(bone mineral density, BMD)变化,而 LADA 患者的 BMD 变化研究甚少。因此本研究通过检测代谢指标等水平以及腰椎(lumbar, L)2 ~ 4 节 BMD 及股骨颈 BMD,探讨其相关性,并分析骨密度的影响因素。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 4 月 – 2016 年 6 月于武警浙江总队杭州医院内分泌科确诊的 LADA 患者 43 例,作为 LADA 组,其中男性 19 例,女性 24 例,年龄 31 ~ 70 岁,平均年龄(55.25 ± 10.63)岁,体质量指数(body mass index, BMI)为 19 ~ 27 kg/m^2,平均 BMI 为(24.46 ± 4.29) kg/m^2;另选同期健康体检人员 40 名作为对照组,其中男性 20 名,女性 20 名,年龄 30 ~ 72 岁,平均年龄(54.62 ± 11.27)岁,BMI 为 18.5 ~ 27 kg/m^2,平均 BMI 为(23.78 ± 4.17) kg/m^2。两组受检者性别、年龄、BMI 均具有可比性,所有受检者均签订知情同意书。

1.2 纳入标准及排除标准

1.2.1 LADA 组纳入标准:LADA 患者均符合 LADA 的诊断标准:①成年发病;②血清谷氨酸脱羧酶抗体等胰岛自身抗体呈阳性;③确诊后至少 6 个月时间内不需要或依赖胰岛素治疗;④胰岛 β 细胞功能衰竭;⑤CD4$^+$ T 细胞 DNA 甲基化作用异常,患者甲状腺功能正常,3 个月内无酮酸中毒、感染性疾病,患者对试验检测均耐受。

1.2.2 LADA 组排除标准:受检人员无骨折及骨折遗传史;其他内分泌系统疾病;感染性疾病;患者 1 年内接受过相关激素治疗;1 年内有服用维生素 D 或相关钙制剂史;心功能、肝功能严重损伤者。

1.2.3 对照组纳入标准:对照组受试者体检结果均正常;对照组受试者对试验检测耐受。

1.2.4 对照组排除标准:有内分泌系统疾病病史者;有相关骨科疾病病史者;1 年内接受过相关激素治疗者;1 年内有服用维生素 D 或相关钙制剂史者。

1.3 方法

记录 LADA 组患者性别、年龄、BMI、病程、既往病史等一般资料,以及对照组受检者性别、年龄、既往病史等一般资料;通过葡萄糖氧化酶法测定患者空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h postprandial blood glucose, 2 h PBG);通过高压液相色谱法测定患者糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c);采用美国雅培 BN-100 全自动生化分析仪检测血钙、血磷、24 h 尿钙、24 h 尿磷、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、尿微量蛋白(microalbuminuria, MAU);采用美国 Lunar 公司 DPX-L 型双能 BMD 仪检测 $L_{2\sim4}$ 节、股骨颈 BMD。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验,采用 Pearson 相关性分析 $L_{2\sim4}$、股骨颈 BMD 与代谢指标 FPG、2 h PBG、HbA1c、血钙、血磷、24 h 尿钙、24 h 尿磷及 MAU 的关系。并采用多元回归分析逐步分析 $L_{2\sim4}$、股骨颈 BMD 的影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检者代谢指标水平比较

两组受检者血磷、24 h 尿磷、ALP 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),LADA 组 FPG、2 h PBG、HbA1c、24 h 尿钙及 MAU 均明显高于对照组

($P<0.05$)，LADA 组血钙明显低于对照组($P<0.05$)，见表 1。

表 1 两组受检者代谢指标水平比较

Table 1 Comparison of metabolic index between the two groups

组别	FPG (mmol/L)	2 h PBG (mmol/L)	HbA1c (%)	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	24 h 尿钙 (mg)	24 h 尿磷 (mg)	ALP (U/L)	MAU (mg/24 h)
LADA 组 ($n=43$)	11.51 ± 3.21	14.32 ± 3.46	10.17 ± 0.61	2.13 ± 0.08	1.27 ± 0.10	232.01 ± 103.46	754.47 ± 196.37	76.68 ± 22.52	228.36 ± 68.34
对照组 ($n=40$)	4.23 ± 1.22	6.24 ± 1.03	5.57 ± 0.79	2.27 ± 0.15	1.31 ± 0.15	189.35 ± 79.32	679.21 ± 159.35	70.15 ± 16.25	23.66 ± 7.69
t 值	13.463	14.191	29.810	-5.357	-1.439	2.097	1.908	1.498	18.826
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.154	0.039	0.060	0.138	0.000

2.2 两组受检者的 BMD 比较

LADA 组 $L_{2\sim4}$、股骨颈 BMD 均明显低于对照组($P<0.05$)，见表 2。

表 2 两组受检者的 BMD 比较(g/m^2)

Table 2 Comparison of BMD between the two groups (g/m^2)

分组	例数(n)	$L_{2\sim4}$ BMD	股骨颈 BMD
LADA 组	43	1.05 ± 0.22	0.85 ± 0.17
对照组	40	1.23 ± 0.20	1.13 ± 0.14
t 值	-3.891	-8.156	
P 值	0.000	0.000	

2.3 Pearson 相关性分析

分别以 $L_{2\sim4}$、股骨颈 BMD 作为因变量，代谢指标 FPG、2 h PBG、HbA1c、血钙、血磷、24 h 尿钙、24 h 尿磷及 MAU 水平作为自变量，结果显示，$L_{2\sim4}$BMD 与 HbA1c、MAU 呈负相关($r=-0.351$、-0.242，$P<0.05$)，与血钙呈正相关($r=0.396$，$P<0.05$)；股骨颈 BMD 与 HbA1c、MAU 呈负相关($r=-0.462$、-0.118，$P<0.05$)，与血钙呈正相关($r=0.411$，$P<0.05$)。

2.4 多元线性回归分析

分别以 $L_{2\sim4}$、股骨颈 BMD 作为因变量，以性别、年龄、BMI、病程、FPG、2 h PBG、HbA1c、血钙、血磷、24 h 尿钙、24 h 尿磷及 MAU 水平作为自变量，结果显示，性别、血钙、MAU 为 $L_{2\sim4}$BMD 的影响因素，年龄、性别、血钙、MAU 为股骨颈 BMD 的影响因素，见表 3、4。

表 3 $L_{2\sim4}$ BMD 影响因素分析

Table 3 Influencing factors analysis of $L_{2\sim4}$ BMD

因素	β	SE	t 值	P 值	95% CI
性别	-0.012	0.005	-2.006	0.039	-0.019 ~ 0.002
血钙	0.048	0.020	2.722	0.015	0.027 ~ 0.058
MAU	-0.028	0.012	-2.862	0.008	-0.044 ~ 0.001

表 4 股骨颈 BMD 影响因素分析

Table 4 Influencing factors analysis of femoral neck BMD

因素	β	SE	t 值	P 值	95% CI
年龄	-0.017	0.006	-2.770	0.031	-0.021 ~ 0.010
性别	-0.051	0.023	-2.205	0.035	-0.098 ~ 0.004
血钙	0.201	0.104	1.974	0.041	-0.054 ~ 0.337
MAU	-0.026	0.010	-3.011	0.027	-0.028 ~ 0.001

3 讨论

LADA 患者呈现出胰岛素严重缺乏，且 LADA 患者还存在胰高血糖素的过度分泌，而胰岛素对此并无改善[7-8]。中国 LADA 多中心研究统计，LADA 在我国 18 岁以上新诊断 2 型糖尿病患者中的比例约为 6%，但由于人口基数较大，成人隐匿性自身免疫糖尿病患者的绝对人数仍是一个庞大的人群[9-10]。糖尿病是引起患者继发骨质疏松的重要原因，1 型糖尿病基本伴有骨盐丢失和骨密度下降，骨量降低及骨质疏松发生概率较高，而 LADA 是从初诊为 2 型糖尿病患者中筛选出来的 1 型糖尿病，理论上具有较高的骨量降低及骨质疏松发生概率[11-13]。但是 LADA 患者 BMD 的研究较少，因此本研究通过检测代谢指标等水平以及腰椎(L)2 ~ 4 节 BMD 及股骨颈 BMD，探讨 LADA 患者 BMD 变化及其影响因素。

本研究结果显示，两组受检者血磷、24 h 尿磷、ALP 水平差异均无统计学意义($P>0.05$)，LADA 组 FPG、2 h PBG、HbA1c、24 h 尿钙及 MAU 均明显高于对照组($P<0.05$)，LADA 组血钙明显低于对照组($P<0.05$)；LADA 组 $L_{2\sim4}$、股骨颈 BMD 均明显低于对照组($P<0.05$)。这表明 LADA 患者均存在糖代谢、部分骨代谢指标以及肾代谢异常，而且 LADA $L_{2\sim4}$、股骨颈 BMD 明显低于正常体检者。这可能是因为 LADA 糖代谢异常影响骨的血管分布，使毛细血管通透性增加，毛细血管周围基底膜增厚，影响了骨代谢，使微血管并发症患者骨量进一步丢失，同时导致肾脏 1-α 羟化酶缺乏，1-25 羟化维生素 D_3 生成减少，钙吸收下降，破骨细胞活性增强，

骨密度降低[14-15]。

同时，采用 *Pearson* 相关性分析 $L_{2\sim4}$、股骨颈 BMD 与代谢指标的关系，结果显示，$L_{2\sim4}$ BMD 与 HbA1c、MAU 呈负相关（$r=-0.351$、-0.242，$P<0.05$），与血钙呈正相关（$r=0.396$，$P<0.05$）；股骨颈 BMD 与 HbA1c、MAU 呈负相关（$r=-0.462$、-0.118，$P<0.05$），与血钙呈正相关（$r=0.411$，$P<0.05$），这表明 HbA1c、MAU、血钙可较敏感地反映 LADA 患者 BMD 情况，这与谷优优等[7]研究结果基本相似。另外，分别以 $L_{2\sim4}$、股骨颈 BMD 作为因变量，通过多元线性回归结果显示，性别、血钙、MAU 为 $L_{2\sim4}$ BMD 的影响因素，年龄、性别、血钙、MAU 为股骨颈 BMD 的影响因素。目前，针对 2 型糖尿病患者骨密度情况的研究有许多，包括绝经后 2 型糖尿病患者[16]、不同年龄段男性 2 型糖尿病患者[4]以及 2 型糖尿病肾病患者[17]骨密度的研究，但是针对 LADA 患者骨密度情况的研究少之又少，且研究并不深入，蒋兰兰等[16]只单纯进行了相关性分析，缺乏针对性，而本研究在其基础上进一步增加了回归分析，以期为临床提供依据。

综上所述，LADA 患者的骨密度低于健康受试者，伴随糖代谢、骨代谢、肾代谢异常，HbA1c、MAU、血钙可较敏感地反映 LADA 患者的 BMD 情况，性别、血钙、MAU 为 $L_{2\sim4}$ BMD 的影响因素，年龄、性别、血钙、MAU 为股骨颈 BMD 的影响因素，临床可针对其独立危险因素做主要检测，同时依据相关性分析结果配合参考。另外，本研究样本量较少，研究方向具有一定的局限性，后续应扩大样本量、拓展研究方向，作进一步分析。

【参考文献】

[1] 秦雯，梁瑜祯，夏宁，等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病血浆糖蛋白磷脂酶 D 检测及其临床意义研究. 中国全科医学，2014，17(14)：1591-1594，1595.
Qin W, Liang YZ, Xia N, et al. Plasma glycoprotein phospholipase D level and its Clinical significance in adults latent autoimmune diabetes. Chinese General Practice, 2014, 17(14): 1591-1594, 1595. (in Chinese)

[2] Sato H, Kondo N, Wada Y, et al. The cumulative incidence of and risk factors for latent beaking in patients with autoimmune diseases taking long-term glucocorticoids and bisphosphonates. Osteoporos Int, 2016, 27(3): 1217-1225.

[3] Chen M, Li T, Zhang R, et al. Clinical features of non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with serum C-peptide levels in patients with latent autoimmune diabetes in adults. Natl Med J China, 2015, 95(44): 3575-3578.

[4] 赵镇，薄亚文，叶新华，等. 2 型糖尿病男性不同年龄阶段骨密度变化特点及分析. 中国骨质疏松杂志，2016，22(5)：574-579.
Zhao Z, Bo YW, Ye XH, et al. The characteristics of bone mineral density in men of different ages with type 2 diabetes. Chin J Osteopor, 2016, 22(5): 574-579. (in Chinese)

[5] Corrado A, Colia R, Mele A, et al. Correction: relationship between body mass composition, bone mineral density, skin fibrosis and 25 (OH) Vitamin D serum levels in systemic sclerosis. PLoS One, 2015, 10(9): e0137912.

[6] 孔冬梅，王新宴，许波，等. 老年妇女不同体成分对其骨密度的影响研究. 中华全科医学，2013，11(3)：421-422.
Kong DM, Wang XY, Xu B, et al. Effect of different body composition on bone mineral density in elderly women. Chinese Journal of General Practice, 2013, 11(3): 421-422. (in Chinese)

[7] 谷优优，张丽，王肃，等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者骨密度变化的临床观察. 中国糖尿病杂志，2016，24(2)：153-155.
Gu YY, Zhang L, Wang S, et al. Bone mineral density changes in patients with latent autoimmune diabetes in adults. Chinese Journal of Diabetes, 2016, 24(2): 153-155. (in Chinese)

[8] Huang G, Sun G, Yang L, et al. Effects of rare islet autoantibodies on islet function in patients with latent autoimmune diabetes in adults. Natl Med J China, 2015, 95(20): 1563-1567.

[9] Cardoso-Sanchez LI, Gomez-Diaz RA, Wacher NH. Vitamin D intake associates with insulin resistance in type 2 diabetes, but not in latent autoimmune diabetes in adults. Nutr Res, 2015, 35(8): 689-699.

[10] Reghina AD, Florea S, Constantin M, et al. The impact of thyroid autoimmunity on the clinical and diabetes parameters of patients with latent autoimmune diabetes in adults. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015, 123(9): 543-547.

[11] Baum T, Yap SP, Karampinos DC, et al. Does vertebral bone marrow fat content correlate with abdominal adipose tissue, lumbar spine bone mineral density, and blood biomarkers in women with type 2 diabetes mellitus?. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI, 2012, 35(1): 117-124.

[12] Gray N, Picone G, Sloan F, et al. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. South Med J, 2015, 108(1): 29-36.

[13] Takagi M, Babazono T, Uchigata Y. Differences in risk factors for the onset of albuminuria and decrease in glomerular filtration rate in people with type 2 diabetes mellitus: implications for the pathogenesis of diabetic kidney disease. Diabet Med, 2015, 32(10): 1354-1360.

[14] 阚全娥，杨慧慧. 绝经后 2 型糖尿病患者骨密度与骨代谢标志物的相关分析. 中华老年医学杂志，2013，32(11)：1206-1208.
Kan QE, Yang HH. Correlation analysis between bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal women

with type 2 diabetes. Chinese Journal of Geriatrics, 2013, 32 (11): 1206-1208.

[15] 李会会,姜涛. 老年 2 型糖尿病肾病患者骨密度及其相关因素. 中国老年学杂志,2012,32(13):2711-2713.
Li HH, Jiang T. Bone mineral density and related factors in elderly patients with type 2 diabetic nephropathy. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32(13): 2711-2713. (in Chinese)

[16] 蒋兰兰,朱剑,吴锦丹,等. 绝经后 2 型糖尿病患者不同部位骨密度的变化情况及影响因素. 中国骨质疏松杂志,2012,18(3):229-233.
Jiang LL, Zhu J, Wu JD, et al. The variation of bone mineral density of various skeletal sites in postmenopausal women with type 2 diabetes and the influential factors. Chin J Osteopor, 2012, 18(3): 229-233. (in Chinese)

[17] 高明,王涤非,林奕辰,等. 糖尿病肾病患者骨密度及骨代谢标志物的临床研究. 中国骨质疏松杂志,2014,20(2):166-170.
Gao M, Wang DF, Lin YC, et al. Clinical study of bone mineral density and bone metabolism markers in patients with diabetic nephropathy. Chin J Osteopor, 2014, 20(2): 166-170. (in Chinese)

(收稿日期: 2017-12-08;修回日期: 2018-01-11)

(上接第 846 页)

[5] 笪巍伟,赵永见,兰儒贤,等. 健脾补肾方增加 β-catenin、Runx2 表达而促进骨质疏松性骨折愈合的疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017,23(6): 719-726.
Da WW, Zhao YJ, Lan RX, et al. The efficacy of the invigorating spleen and nourishing kidney formula on promoting osteoporotic fracture healing by increase of the expression of β-catenin and Runx2[J]. Chin J Osteoporos, 2017, 23(6): 719-726. (in Chinese)

[6] 曲崇正,刘庆思. 刘庆思教授防治原发性骨质疏松症经验概述[J]. 中医临床研究, 2015(27): 3-5.
Qu CZ, Liu QS. Experience of prevention and treatment of osteoporosis from Professor LIU Qing-si[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2015(27): 3-5. (in Chinese)

[7] Kawakami A, Nakashima T, Tsuboi M, et al. Insulin-like growth factor I stimulates proliferation and Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 247(1): 46-51.

[8] 曾国勇. Bcl-2、Bak 与骨质疏松症及其中医证型的相关性研究[D]. 广州中医药大学, 2016.
Zeng GY. The study of correlation between Bcl-2, Bak and osteoporosis and CM Syndromes[D]. Guangzhou University of Chinese Medicine, 2016. (in Chinese)

[9] 肖本浩. 绝经后骨质疏松症中医证型与血清中 Bcl-2、Bak 的相关性研究[D]. 广州中医药大学, 2017.
Xiao BH. The sudy of the correlation between syndrome Traditional Chinese Medicine of postmenopausal types of osteoporosis and serum protein Bcl-2 and Bak[D]. Guangzhou University of Chinese Medicine, 2017. (in Chinese)

[10] Chami M, Prandini A, Campanella M, et al. Bcl-2 and Bax exert opposing effects on Ca2 + signaling, which do not depend on their putative pore-forming region[J]. J Biol Chem, 2004, 279(52): 54581-54589.

[11] Luanpitpong S, Chanvorachote P, Stehlik C, et al. Regulation of apoptosis by Bcl-2 cysteine oxidation in human lung epithelial cells[J]. Mol Biol Cell, 2013, 24(6): 858-869.

[12] Brooks C, Dong Z. Regulation of mitochondrial morphological dynamics during apoptosis by Bcl-2 family proteins: a key in Bak[J]? Cell Cycle, 2007, 6(24): 3043-3047.

[13] Luanpitpong S, Chanvorachote P, Stehlik C, et al. Regulation of apoptosis by Bcl-2 cysteine oxidation in human lung epithelial cells[J]. Mol Biol Cell, 2013, 24(6): 858-869.

[14] Moriishi T, Fukuyama R, Miyazaki T, et al. Overexpression of BCLXL in Osteoblasts Inhibits Osteoblast Apoptosis and Increases Bone Volume and Strength[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(7): 1366-1380.

[15] Yamashita J, Datta NS, Chun YH, et al. Role of Bcl2 in osteoclastogenesis and PTH anabolic actions in bone[J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(5): 621-632.

[16] 李军,宋光明,孙明林,等. 淫羊藿苷对高重力下成骨细胞 MC3T3-E1 增殖与凋亡的影响[J]. 中国医药导报, 2017,14(6): 19-23.
Li J, Song GM, Sun ML, et al. Effects of icariin on proliferation and apoptosis of osteoblasts MC3T3-E1 cells under hypergravity, China Medical Herald, 2017, 14(6): 19-23. (in Chinese)

[17] Cheng Q, Tang W, Sheu T J, et al. Circulating TGF-beta1 levels are negatively correlated with sclerostin levels in early postmenopausal women [J]. Clin Chim Acta, 2016, 455: 87-92.

[18] Itasaki N, Hoppler S. Crosstalk between Wnt and bone morphogenic protein signaling: a turbulent relationship[J]. Dev Dyn, 2010, 239(1): 16-33.

[19] Bai Y D, Yang F S, Xuan K, et al. Inhibition of RANK/RANKL signal transduction pathway: a promising approach for osteoporosis treatment[J]. Med Hypotheses, 2008, 71(2): 256-258.

[20] Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, et al. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2011, 16: 21-30.

(收稿日期: 2018-01-30;修回日期: 2018-02-25)