

绝经后 2 型糖尿病患者 LDL/HDL 比值与骨强度以及骨折风险的相关性研究

黄斌 宁珂 陈超* 叶山东

中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院内分泌科,安徽 合肥 230001

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 02-0181-05

摘要: **目的** 探讨 LDL/HDL 比值与绝经后女性 2 型糖尿病患者骨强度以及骨折风险的相关性。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2018 年 1 月在我院内分泌科就诊的女性 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者 226 例,其中 113 例已绝经,将患者分为未绝经组与已绝经组。运用超声骨密度仪(QUS)分别测量受试者的骨强度指数(stiffness index, SI),同时收集患者一般资料如年龄、体质量指数(bone mass index, BMI)、糖尿病病程等,测定血脂、糖化血红蛋白、骨钙素(BGP)、血清 I 型原胶原 N-端前肽(PINP)、血清 I 型胶原交联 β -C-末端肽(β -CTX),并计算 TC/HDL 比值(THR)、LDL/HDL 比值(LHR)。采用骨折风险预测工具模型(FRAX)计算患者 10 年任何重要部位骨质疏松性骨折(PMOF)、髋部骨折(PHF)概率。采用线性回归分析不同血脂指标与 SI 相关性,进一步评估 LHR 与骨代谢、PMOF 和 PHF 等的相关关系。**结果** (1)与未绝经组相比,已绝经组 SI [(79.96 $\pm$ 11.35) VS (92.50 $\pm$ 15.95), $P < 0.001$]、BGP [(13.47 $\pm$ 4.11) VS (21.00 $\pm$ 10.90), $P = 0.039$]、PINP [(34.59 $\pm$ 16.16) VS (56.70 $\pm$ 37.33), $P = 0.016$]降低, β -CTX [(590.71 $\pm$ 263.24) VS (423.07 $\pm$ 198.04), $P = 0.021$]、LHR [(2.16 $\pm$ 0.76) VS (1.89 $\pm$ 0.81), $P = 0.040$]、PMOF [(3.67 $\pm$ 1.28) VS (1.50 $\pm$ 0.14), $P = 0.009$]、PHF [(1.44 $\pm$ 0.61) VS (0.65 $\pm$ 0.12), $P = 0.005$]升高,差异有统计学意义;(2) Pearson 相关性分析结果提示 SI 与 PMOF、PHF 呈负相关($\beta = -0.749$; $\beta = -0.681$, P 均 < 0.001);(3)分别校正年龄与 BMI($\beta = -0.245$, $P = 0.006$),HbA1c 与病程($\beta = -0.240$, $P = 0.009$),年龄、BMI、HbA1c、病程和肌酐($\beta = -0.248$, $P = 0.005$),绝经后 2 型糖尿病患者 LHR 与 SI 均有显著负相关;(4)LHR 与 PMOF、PHF、 β -CTX 呈正相关($\beta = 0.336$; $\beta = 0.319$; $\beta = 0.277$, P 均 < 0.05),与 BGP、PINP 呈负相关($\beta = -0.310$; $\beta = -0.298$, P 均 < 0.05)。**结论** 绝经后 2 型糖尿病患者 LHR 与 SI、FRAX 骨折风险评分以及骨代谢指标相关,高 LHR 可能引起 SI 下降、骨折风险增高,其机制可能与成骨减少、破骨增加有关。

关键词: 2 型糖尿病;绝经后;LDL/HDL 值;骨强度指数;骨折风险;骨代谢标志物

Relationship between LDL/HDL ratio and stiffness index and fracture risk in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus

HUANG Bin, NING Ke, CHEN Chao*, YE Shandong

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China

* Corresponding author: CHEN Chao, Email: chenchao9007@sohu.com

Abstract: Objective To study the relationship between LDL/HDL ratio (LHR) and stiffness index and fracture risk in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** From 2014 to 2017, in the Endocrinology Department of Anhui Provincial Hospital a total of 113 postmenopausal women with T2DM were selected as the postmenopausal group, and 113 premenopausal women with T2DM were selected as the premenopausal group. Bone strength index (SI) based on QUS were measured. General information such as age and body mass index (BMI), T2DM history, blood lipids, glycosylated hemoglobin (HbA1c), osteocalcin (BGP), serum type I procollagen N-terminal propeptide (PINP), serum type I collagen cross-linking β -C-terminal peptide (β -CTX), and calculation of TC/HDL ratio (THR) and LDL/HDL ratio (LHR) of the two groups were record and compared. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) was utilized to estimate the 10-year probability of a major osteoporotic

fracture (PMOF) and the probability of hip fracture (PHF). Linear regression analysis was used to analyze the correlation between different blood lipids and SI, and evaluate the relationship between LHR and bone metabolism, PMOF and PHF. **Results** (1) Compared with the premenopausal group, the postmenopausal group had significantly lower SI [(79.96 ± 11.35) VS (92.50 ± 15.95) , $P < 0.001$], BGP [(13.47 ± 4.11) VS (21.00 ± 10.90) , $P = 0.039$], PINP [(34.59 ± 16.16) VS (56.70 ± 37.33) , $P = 0.016$], and significantly higher β -CTX [(590.71 ± 263.24) VS (423.07 ± 198.04) , $P = 0.021$], LHR [(2.16 ± 0.76) VS (1.89 ± 0.81) , $P = 0.040$], PMOF [(3.67 ± 1.28) VS (1.50 ± 0.14) , $P = 0.009$] and PHF [(1.44 ± 0.61) VS (0.65 ± 0.12) , $P = 0.005$]. (2) Pearson correlation analysis showed that SI was negatively correlated with PMOF and PHF ($\beta = -0.749$; $\beta = -0.681$, both $P < 0.001$). (3) In models adjusted age, BMI, HbA1c, duration of diabetes and Cr, a negative association was found between LHR and SI ($\beta = -0.248$, $P = 0.005$). (4) Regression analyses showed that LHR was positively associated with PMOF, PHF and β -CTX ($\beta = 0.336$; $\beta = 0.319$; $\beta = 277$, $P < 0.05$), and negatively associated with BGP and PINP ($\beta = -0.310$; $\beta = -0.298$, $P < 0.05$). **Conclusion** Our study showed that LHR has a close relationship with SI, risk of osteoporotic fracture and bone turnover markers. High LHR may cause the decrease of SI and the increase of osteoporotic fracture risk by promoting bone turnover.

Key words: type 2 diabetes mellitus; postmenopausal women; LDL/HDL ratio; SI; fracture risk; bone turnover markers

随着人口老龄化进程的逐渐加快,骨质疏松症(osteoporosis, OP)发病率显著增加,OP以及骨质疏松性骨折已成为世界性的公共卫生问题^[1]。绝经后2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者,具备了年龄、绝经、糖尿病等骨质疏松症的多重危险因素,应成为防治骨质疏松症的重点人群^[2]。T2DM患者常伴有脂代谢紊乱,研究血脂指标在OP中的作用对OP防治具有重要意义。目前国内外大量临床研究和动物实验将关注点集中于单个血脂代谢指标与骨质疏松的相关性研究,二者的关系尚无统一结论^[3-5]。高密度脂蛋白(HDL)血症与高总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)血症往往互相伴随,割裂其中潜在的交互作用可能会导致结果的偏移。本研究拟探讨包括TC/HDL、LDL/HDL等不同血脂指标与绝经后2型糖尿病患者骨密度以及骨折风险的相关性,进一步找寻血脂代谢对其潜在的作用机制,为今后的临床预防与治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月至2018年1月我院内分泌科收治的T2DM女性患者226例(绝经女性113例),平均年龄(50.03 ± 8.56)岁、病程(9.05 ± 6.99)年、HbA1c(9.06 ± 2.08)%、体质指数(25.52 ± 3.77) kg/m^2 ,将患者分为未绝经组与已绝经组。排除标准:患有1型糖尿病、其他代谢性骨病、甲状腺或甲状旁腺疾病、严重肝肾功能不全、慢性胃肠道疾病,近半年内应用影响骨代谢和血脂的药物。

1.2 方法

1.2.1 一般资料及检查:入院后当日采集病史并记录年龄、体质指数(body mass index, BMI)、糖尿病

病程。入院后第二日晨起空腹静脉采血实验室送检糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Cr)、血钙(Ca)、血磷(P)、25羟维生素D(25-OHD)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、I型胶原N端前肽(PINP)、I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)和骨钙素(BGP),计算LDL/HDL、TC/HDL比值。

1.2.2 骨强度测定:定量超声(QUS)技术无放射损伤、经济,并能从骨组织的量与质两个方面来反映骨组织的密度、结构与弹性,研究表明其与DXA所获得的BMD高度相关^[6]。故本研究采用定量超声获得所有患者跟骨SI(stiffness index, SI)作为研究的参数,SI是宽波段超声衰减(BUA)和超声声速(SOS)的结合参数,反应骨强度。

1.2.3 骨折风险预测工具(fracture risk assessment tool, FRAX)评分问卷调查:记录调查对象的性别、年龄、BMI、既往是否有脆性骨折史、父母是否有髋部骨折史、有无抽烟饮酒行为、有无长期应用糖皮质激素、是否患类风湿关节炎等风湿结缔组织疾病。FRAX评分计算:登陆<http://shef.ac.uk/FRAX>,由计算机自动生成10年主要骨质疏松性骨折发生概率(临床性脊椎、前臂和肱骨骨折)和10年髋部骨折发生概率。FRAX计算的10年骨折发生概率主要包括10年发生髋部骨折概率(PHF)和10年发生主要骨质疏松性骨折概率(PMOF)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件分析数据,数据进行正态分布性检验,数据以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,采用Pearson分析各指标间的相关性;不同血脂指标与超声骨强度进行多元线性回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

与未绝经组相比,绝经组具有更高的年龄、LHR、PMOF、PHF 以及更低的骨钙素、胶原氨基端延长肽、 β -胶原特殊序列、SI 值,差异具有统计学意义(P 均 <0.05)。其余包括 BMI、HbA1c、病程、目前吸烟情况、 Ca^{2+} 、P、Cr、TC、TG、LDL、HDL 和 THR 在两组间比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),详见表 1。

表 1 一般资料

Table 1 Basic characteristics of study participants

参数	已绝经组 (<i>n</i> =113)	未绝经组 (<i>n</i> =113)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄/年	63.13±9.18	43.56±8.31	-10.65	0.000
BMI/(kg/m ²)	25.04±3.54	25.97±4.09	1.202	0.231
HbA1c/%	8.67±2.28	9.60±1.80	1.815	0.071
T2DM 病程/年	11.05±8.39	7.81±6.57	-1.570	0.119
BGP/(ng/mL)	13.47±4.11	21.00±10.90	2.454	0.016
PINP/(pg/mL)	34.59±16.16	56.70±37.33	2.095	0.039
β -CTX/(pg/mL)	590.71±263.24	423.07±198.04	-2.331	0.021
25-OHD/(ng/mL)	16.20±7.31	15.69±5.59	-0.237	0.813
SI	79.96±11.35	92.50±15.95	5.473	0.000
Ca^{2+}	2.23±0.14	2.19±0.10	-1.335	0.184
P	1.26±0.21	1.21±0.19	-1.214	0.227
Cr	78.82±26.40	58.31±12.59	-0.170	0.092
TC	4.46±1.02	4.02±0.84	-1.933	0.055
TG	1.89±1.54	1.67±0.85	-0.654	0.514
LDL	2.56±0.81	2.28±0.71	-1.478	0.253
HDL	1.19±0.31	1.28±0.34	1.147	0.253
TC/HDL	3.66±1.09	3.53±0.99	-0.490	0.625
LDL/HDL	2.16±0.76	1.89±0.81	-2.084	0.040
PMOF/%	3.67±1.28	1.50±0.14	-3.471	0.009
PHF/%	1.44±0.61	0.65±0.12	-4.032	0.005

2.2 SI 与绝经后 2 型糖尿病患者骨质疏松风险的相关性研究

目前 FRAX 模型普遍用于 T2DM 患者骨折风险预测,本研究发现采用定量超声骨密度检测出的 SI 与 PMOF、PHF 呈负相关(P 均 <0.05),详见表 2。

表 2 SI 与骨质疏松风险的相关性研究

Table 2 Correlations between SI and fracture risk

项目	β	<i>P</i> 值
PMOF	-0.749	0.000
PHF	-0.681	0.000

2.3 绝经后 2 型糖尿病患者血脂与 SI 回归分析研究

模型 1 为所有血脂指标与 SI 的 Pearson 相关分析,结果提示 THR、LHR 呈负相关;模型 2 采用线性

回归(逐步法),在校正年龄、BMI 后 THR、LHR 与 SI 的相关性依然存在;模型 3 为校正糖化血红蛋白、糖尿病病程相关混杂因素后 THR 与 SI 的相关性消失,而 LHR 仍显著相关;模型 4 为校正年龄、BMI、HbA1c、病程以及血 Cr 后,LHR 与 SI 相关性依然存在(P 均 <0.05),见表 3。

表 3 不同血脂指标与 SI 的回归分析研究

Table 3 Regression analyses of blood lipid index and SI

模型	TC	TG	LDL	HDL	THR	LHR
模型 1	-0.137	0.097	-0.158	0.053	-0.219*	-0.235*
模型 2	-0.131	0.060	-0.171	0.102	-0.212*	-0.245*
模型 3	-0.188	0.049	-0.203	0.005	-0.201	-0.240*
模型 4	-0.228	0.047	-0.206	0.030	-0.181	-0.248*

注:表内数值为标准化系数 β , * $P<0.05$ 。

2.4 绝经后 2 型糖尿病患者 LHR 与骨折风险以及骨代谢标志物的相关性研究

Pearson 相关分析结果显示,LHR 与 PMOF、PHF、 β -CTX 呈正相关($\beta=0.336$; $\beta=0.319$; $\beta=0.277$, P 均 <0.05);与 BGP、PINP 呈负相关($\beta=-0.310$; $\beta=-0.298$, P 均 <0.05),详见表 4。

表 4 LHR 与骨质疏松风险、骨代谢标志物的相关性研究

Table 4 Correlations between LHR and fracture risk and bone turnover markers

项目	β	<i>P</i> 值
PMOF	0.336	0.028
PHF	0.319	0.037
BGP	-0.310	0.038
PINP	-0.298	0.041
β -CTX	0.277	0.048

3 讨论

骨质疏松是由于骨微结构破坏、骨密度下降导致骨骼脆性改变,最严重的并发症是骨折^[7]。绝经后的 2 型糖尿病女性,具备了年龄、绝经、糖尿病等骨质疏松症的多重易患因素,应成为防治骨质疏松症的重点人群。本次研究发现相较于未绝经组,绝经后的 2 型糖尿病患者 SI 明显下降,其 10 年发生主要骨质疏松性骨折概率和 10 年发生髌部骨折概率显著上升。一项纳入 11 项随机对照试验涵盖 21 028 名绝经后骨质疏松症妇女的 Meta 分析显示,使用雷洛昔芬患者较未使用者的腰椎 BMD 升高 2.39%,此外,使用雷洛昔芬还可降低 41% 的椎体骨折发生率^[8]。林雪完等^[9]的研究提示内源性雌激素水平的改变,导致破骨细胞和成骨细胞平衡被打破进而发生 OP。此次研究同样发现已绝经组骨合

成下降、骨分解增加,这可能是导致骨密度以及骨折风险改变的内部机制。长期雌激素治疗肿瘤患病风险以及依从性不足的问题导致替代治疗无法广泛开展,故临床中识别增加绝经后女性 OP 患病风险的可控危险因素异常关键。

在骨质疏松的病理生理方面,体内营养物质代谢与骨密度的相关性研究已成为近年来研究的重点,国内外大量动物和临床试验将关注点集中于血脂与骨质疏松的相关性研究。2 型糖尿病患者的血脂谱以混合型血脂紊乱多见,其特征性的血脂谱包括 HDL-C 水平降低,血清 LDL-C 正常或轻度升高,且 LDL-C 发生质变,小而致密的 LDL-C 水平升高^[10]。在既往的研究^[11-12]中,不同学者因纳入的人群性别、人种及基础疾病等存在差异,尚未得出统一且有效的结论。有研究^[13]发现低密度胆固醇水平对于绝经前以及绝经后女性的腰椎骨密度无明显影响,对绝经前女性的髋部骨密度亦没有影响,但与绝经后女性的髋部骨密度呈显著负相关。低 HDL 血症与高 LDL 血症往往互相伴随,同样关于低 HDL 血症与骨质疏松的研究结果也存在差异。Tatsuno 等^[14]的研究发现在日本老年女性中,前臂和脊椎的骨密度和 HDL 存在正相关。Oka 等^[15]研究发现 HDL 水平与绝经前和绝经后女性任何部位的骨密度无相关。本次研究在校正潜在的混杂因素后发现包括 LDL、HDL 在内的血脂指标与 SI 无明显相关性,但是 LHR 与 SI 的相关性一直存在,进一步发现 LHR 与骨折风险亦明显相关,提示高 LDL、低 HDL 对骨质疏松的发生以及骨折风险具有协同作用。然而既往的研究中几乎无 LHR 相关报道,割裂其中潜在的交互作用可能会导致结果的偏移。目前研究倾向于认为随着年龄的增长导致体内抗氧化系统的防御能力下降,LDL 特别是氧化型 LDL 可抑制成骨细胞的分化及骨形成,诱导破骨细胞的分化及骨吸收,进而导致骨质疏松^[16]。研究^[17]发现氧化型 LDL 可导致成骨细胞的凋亡,而 HDL 可抑制这一过程。在破骨细胞中,HDL 逆向转运其中的胆固醇,可引起细胞凋亡,而 LDL 对其输送胆固醇导致破骨细胞存活。以上进一步提示 LDL 与 HDL 在骨代谢方面有明确的协同关系,割裂 LDL、HDL 内部的交互作用,不符合骨质疏松深层次的病理生理过程。对于绝经后的 2 型糖尿病人群,本次研究发现绝经后 2 型糖尿病患者 LHR 与骨合成指标骨钙素、胶原氨基端延长肽呈负相关,而与骨分解指标 β -胶原特殊序列呈正相关。

综上,绝经后 2 型糖尿病患者 LHR 与 SI、骨折风险以及骨代谢相关,高 LHR 可能引起 SI 下降、骨折风险增高,其机制可能与成骨减少、破骨增加有关。本研究系回顾性研究,结果仅仅只能得出 LHR 与 SI、骨折风险以及骨代谢指标的相关性,并无因果关系,其中潜在的交互关系需体外实验进一步验证。另外,本研究纳入的人群数量较少,定量超声骨密度仪虽已证明其与 DXA 的高度相关性,但仍不能完全替代,因此结果可能会出现一定的偏差,后期需进一步展开大样本的前瞻性研究。

【 参 考 文 献 】

[1] Hosking SM, Brennan-Olsen SL, Beauchamp A, et al. Health literacy in a population-based sample of Australian women: a cross-sectional profile of the Geelong Osteoporosis Study [J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 876.

[2] Crandall CJ, Larson J, Lacroix A, et al. Predicting fracture risk in younger postmenopausal women: comparison of the garvan and frax risk calculators in the women's health initiative study [J]. J Gen Intern Med, 2019, 34(2): 235-242.

[3] Bijelic R, Balaban J, Milicevic S. Correlation of the lipid profile, BMI and bone mineral density in postmenopausal women [J]. Mater Sociomed, 2016, 28(6): 412-415.

[4] Martin-Gonzalez C, Gonzalez-Reimers E, Quintero-Platt G, et al. Lipid profile and bone mineral density in heavy alcoholics [J]. Clin Nutr, 2018, 37(6 Pt A): 2137-2143.

[5] 谢俊杰, 吴文华, 苏瑞龙, 等. 老年骨质疏松女性髋部骨密度、骨转换指标与血脂、血清尿酸相关性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(6): 738-744.

[6] Cesme F, Esmailzadeh S, Oral A. Discriminative ability of calcaneal quantitative ultrasound compared with dual-energy X-ray absorptiometry in men with hip or distal forearm fractures [J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2016, 50(5): 548-553.

[7] Hu Z, Man GCW, Kwok AKL, et al. Global sagittal alignment in elderly patients with osteoporosis and its relationship with severity of vertebral fracture and quality of life [J]. Arch Osteoporosis, 2018, 13(1): 95.

[8] 黄涛, 刘世清, 张弩, 等. 雷洛昔芬治疗绝经后妇女骨质疏松症的系统评价 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(4): 391-397.

[9] 林雪完, 王娟. 雌激素和骨标志物与绝经后妇女骨质疏松的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 2: 378-379.

[10] 中华医学会内分泌学分会脂代谢学组. 中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识(2017 年修订版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 11: 925-936.

[11] Wu Y, Xing X, Ye S, et al. Lipid level related with osteoporosis in type 2 diabetes patients [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019, 127(7): 468-472.

[12] Ersoy GS, Simsek EE, Vatansever D, et al. Lipid profile and plasma atherogenic index in postmenopausal osteoporosis [J].

- North Clin Istanbul, 2017, 4(3): 237-241.
- [13] Abbasi M, Farzam SA, Mamaghani Z, et al. Relationship between metabolic syndrome and its components with bone densitometry in postmenopausal women [J]. Diabetes Metab Syndr, 2017, 11 (Suppl 1): S73-S76.
- [14] Tatsuno I, Terano T, Nakamura M, et al. Lifestyle and osteoporosis in middle-aged and elderly women: Chiba bone survey[J]. Endocr J, 2013, 60(5): 643-650.
- [15] Oka R, Ohira M, Suzuki S, et al. Fracture risk assessment tool (FRAX) and for the diagnosis of osteoporosis in Japanese middle-aged and elderly women: Chiba bone survey[J]. Endocr J, 2018, 65(2): 193-202.
- [16] 孙振双, 耿元卿, 张丽君, 等. 氧化应激介导绝经后骨质疏松发病机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(8): 1063-1067.
- [17] Rueda CM, Rodriguez-Perea AL, Moreno-fernandez M, et al. High density lipoproteins selectively promote the survival of human regulatory T cells [J]. J Lipid Res, 2017, 58(8): 1514-1523.

(收稿日期: 2018-11-02;修回日期: 2019-03-04)

(上接第174页)

【参考文献】

- [1] Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis[J]. Am J Med, 2000, 108(2): 153-164.
- [2] Cui Q, Xing J, Yu M, et al. Mmu-miR-185 depletion promotes osteogenic differentiation and suppresses bone loss in osteoporosis through the Bgn-mediated BMP/Smad pathway[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(3): 172.
- [3] Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(7): 1103-1104.
- [4] Roux C, Briot K. Imminent fracture risk[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(6): 1765-1769.
- [5] Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(3): 254-262.
- [6] Banhidly NF, MacKinnon TS, Banhidly FP. Romosozumab treatment in postmenopausal osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2017, 376(4): 395.
- [7] Shi L, Ning Y, Xu L, et al. Technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate ameliorates glucocorticoid induced osteoporosis by inhibiting osteoclastogenesis[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 7902760.
- [8] Zhao Y, Wang L, Liu Y, et al. Technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate ameliorates ovariectomy-induced osteoporotic phenotype without causing osteonecrosis in the jaw [J]. Calcif Tissue Int, 2012, 91(6): 400-408.
- [9] Liu H, Sun Q, Wan C, et al. MicroRNA-338-3p regulates osteogenic differentiation of mouse bone marrow stromal stem cells by targeting Runx2 and Fgfr2 [J]. J Cell Physiol, 2014, 229(10): 1494-1502.
- [10] Zhang XH, Geng GL, Su B, et al. MicroRNA-338-3p inhibits glucocorticoid-induced osteoclast formation through RANKL targeting[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(3).
- [11] Zha L, He L, Liang Y, et al. TNF-alpha contributes to postmenopausal osteoporosis by synergistically promoting RANKL-induced osteoclast formation[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 369-374.
- [12] Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis[J]. Endocr Rev, 2000, 21(2): 115-137.
- [13] Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the ageing skeleton [J]. Subcell Biochem, 2019, 91: 453-476.
- [14] Feng Z, Liu C, Guan X, et al. China's rapidly aging population creates policy challenges in shaping a viable long-term care system[J]. Health Aff (Millwood), 2012, 31(12): 2764-2773.
- [15] Lai K, Xu L, Jin C, et al. Technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate (99Tc-MDP) inhibits experimental choroidal neovascularization in vivo and VEGF-induced cell migration and tube formation in vitro[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(8): 5702-5712.
- [16] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
- [17] Cao Z, Moore BT, Wang Y, et al. MiR-422a as a potential cellular microRNA biomarker for postmenopausal osteoporosis [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97098.
- [18] Li Z, Zhang W, Huang Y. MiRNA-133a is involved in the regulation of postmenopausal osteoporosis through promoting osteoclast differentiation [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2018, 50(3): 273-280.
- [19] Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis[J]. Nature, 1999, 397(6717): 315-323.
- [20] Akbar MA, Nardo D, Chen MJ, et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits RANKL-induced osteoclast formation and functions[J]. Mol Med, 2017, 23: 57-69.
- [21] Gori F, Hofbauer LC, Dunstan CR, et al. The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated[J]. Endocrinology, 2000, 141(12): 4768-4776.
- [22] Irwandi RA, Khonsuphap P, Limlawan P, et al. miR-302a-3p regulates RANKL expression in human mandibular osteoblast-like cells[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(6): 4372-4381.
- [23] Zhang L, Lv Y, Xian G, et al. 25-hydroxycholesterol promotes RANKL-induced osteoclastogenesis through coordinating NFATc1 and Sp1 complex in the transcription of miR-139-5p [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 485(4): 736-741.

(收稿日期: 2019-02-18;修回日期: 2019-03-27)