

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.23.005

胰岛素对 2 型糖尿病骨质疏松大鼠血清与骨 OPG、RANKL 表达的影响 *

陈建鸿¹ 余云华¹ 詹开宇¹ 陈建清² 张冬梅^{1Δ}

(1 福州总医院干部病房二科 福建 福州 350025; 2 福建省军区福州第四干休所 福建 福州 350025)

摘要 目的:探讨胰岛素对 2 型糖尿病骨质疏松大鼠血清及骨 OPG(osteoprotegerin)、RANKL(OPG receptor activator nuclear factor-kB) 表达水平的影响。**方法:**以高脂高糖饲料喂养 4 周同时饮用 3%果糖水导致胰岛素抵抗小鼠,再以小剂量链脲佐菌素(30 mg/kg)腹腔注射 1 次,2 周后诱导建立 2 型糖尿病小鼠模型。对照组动物则给予正常饲料及饮用水进行喂养。模型建立成功后,对模型 2 组大鼠进行胰岛素治疗,分别采用 OPG 和 RANKL 试剂盒对正常动物模型和糖尿病动物模型血清和骨组织中 OPG、RANKL 含量进行比较分析,采用血糖分析仪对不同组动物的血糖进行比较分析,采用骨密度分析仪对动物的骨密度进行分析,了解高血糖对于骨密度及血清、骨组织中 OPG、RANKL 含量的影响以及胰岛素对高血糖骨质疏松造成的结果的影响。**结果:**相较于正常组大鼠,模型组大鼠血清及髌骨中 OPG、血糖、糖化血红蛋白、髌骨密度表达显著下调($P<0.05$),而 RANKL 表达显著上调($P<0.05$),胰岛素处理的模型大鼠血清及骨中 OPG 含量较模型组大鼠显著升高,血清及骨组织中 RANKL 表达显著下调($P<0.05$)。**结论:**胰岛素能够显著降低 2 型糖尿病骨质疏松大鼠血清及骨组织中 RANKL 的表达,显著上调 OPG 的表达。

关键词:2 型糖尿病骨质疏松;胰岛素;OPG;RANKL

中图分类号:R-33;R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)23-4421-04

Effect of Insulin on the Serum and Bone OPG and RANKL Expressions in Type 2 Diabetic Rats with Osteoporosis*

CHEN Jian-hong¹, YU Yun-hua¹, ZHAN Kai-yu¹, CHEN Jian-qing², ZHANG Dong-mei^{1Δ}

(1 Department of the cadre ward two families, Fuzhou general hospital, Fujian, Fuzhou, 350025, China;

2 Military region of fujian province fuzhou fourth give up, Fujian, Fuzhou, 350025, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of insulin on the serum and bone OPG (osteoprotegerin) and RANKL (OPG receptor activator nuclear factor-kB) expressions in the type 2 diabetic rats with osteoporosis. **Methods:** A rat model of type 2 diabetes with osteoporosis was established by high-fat diet and 4% fructose water for 4 weeks, and then the rats were treated with streptozocin. The expression of serum and bone OPG and RANKL between control and model group were analyzed with ELISA, bone density was detected by bone mineral density analyzer and the level of blood glucose were analyzed by blood glucose meter. **Results:** The expression of OPG, blood glucose, glycosylated hemoglobin, bone density of serum and bone in model group were significantly lower than those control group($P<0.05$), while the expression of RANKL was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$), and insulin can increase the expression of OPG in serum and bone of model group, and decrease the expression of RANKL in serum and bone in model group ($P<0.05$). **Conclusions:** Insulin can decrease the expression of RANKL and increase the expression of OPG in serum and bone in type 2 diabetic rats with osteoporosis.

Keywords: Type 2 diabetic rats with osteoporosis; Insulin; OPG; RANKL

Chinese library classification(CLC): R-33; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)23-4421-04

前言

骨质疏松是糖尿病慢性并发症之一^[1],可导致长期严重疼痛和功能障碍的,在临床上足致残率极高的疾病^[2]。目前,国内外的文献报道对糖尿病性骨质疏松的发病机制的研究存在着一定的矛盾性。起初认为糖尿病并发微血管病变时会使骨骼的血管出现异常,影响骨营养的摄取,致使骨量丢失风险增加^[3]。随着研究的深入,k β 受体活化因子(RANK)及其配体(RANKL)

的结合是巨噬/单核细胞系分化成破骨细胞及破骨细胞激活的必须条件之一^[4]。骨保护素(OPG)能阻止 RANK 与 RANKL 结合,因此能够抑制破骨细胞引起的骨吸收^[5]。但目前糖尿病患者血清及骨组织中 OPG、RANKL 的含量情况存在不同的意见^[3,4],糖尿病和 OPG、RANKL 的关系并不明确^[6],因此,本研究主要分析了糖尿病动物血清及骨组织中 OPG、RANKL 的含量,以明确糖尿病和 OPG、RANKL 含量的相关性,再进一步探讨胰岛素强化治疗对骨质疏松大鼠血清与骨 OPG、RANKL 含量

* 基金项目:福建省科技厅科研项目(2014Y5007)

作者简介:陈建鸿(1968-),男,副主任医师,博士,研究方向:老年疾病的诊断及治疗,电话:13375980818,E-mail:chenjianhon68@163.com

Δ 通讯作者:张冬梅,女,学士,主任医师,研究方向:长期从事老年医学及干部医疗保健工作

(收稿日期:2018-04-25 接受日期:2018-05-21)

的影响,以期为临床治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 试剂及仪器

试剂:大鼠 OPG ELISA 试剂盒(BAT0612281)、大鼠 RANKL ELISA 试剂盒(BAT0612282)均购自 R&D system 公司,检测试剂盒(杭州诚维生物科技有限公司),糖化血红蛋白测定试剂盒(南京建成生物工程研究所),链脲佐菌素(STZ,美国 Sigma 公司)。

仪器:骨密度测定采用 Hologic QDR24500 型(Hologic, Bedford, MA, USA)扇形束双能 X 线骨密度仪测定,血糖测定采用罗氏活力型血糖仪(罗氏诊断产品有限公司)进行测定。

1.2 研究方法

建立动物模型:选择 80 只 SD 大鼠随机分为 2 组(正常组和模型组),分别为 20 只和 60 只,模型组大鼠先以高脂高糖饲料进行喂养 4 周,同时饮用 3%果糖水,导致胰岛素抵抗,再以小剂量链脲佐菌素(30 mg/kg)腹腔注射 1 次,2 周后诱导建立 2 型糖尿病模型。模型组大鼠按照随机数字表的顺序随机分为模型 1 组和模型 2 组,模型建立成功后,对模型 2 组大鼠进行胰岛素治疗,对照组动物则给予正常饲料及饮用水进行喂养。

血清样品收集:a.正常组样品收集:清晨采取尾静脉血 2 mL 用于指标检测;b.模型 1 组样品收集:清晨采取尾静脉血 2 mL 用于指标检测;c.模型 1 组样品收集:2 型糖尿病模型建立以后,于次日清晨采取尾静脉血 2 mL,用于指标检测 d.模型 2 组样品收集:2 型糖尿病模型建立以后,对模型 2 组给予中短效混合胰岛素注射 2 个月后,于次日清晨采取尾静脉血 2 mL 用于指标检测。

骨样品收集:a.正常组样品收集:处死正常组大鼠,取腰椎椎体行骨密度(BMD)测定,取髂骨进行破骨细胞培养以检测破骨细胞 OPG、RANKL 的表达;b.模型 1 组样品收集:2 型糖尿病模型建立后,于次日清晨采取尾静脉血后,处死模型 1 组大鼠,取腰椎椎体行骨密度(BMD)测定,取髂骨进行破骨细胞培

养以检测破骨细胞 OPG、RANKL 的表达;c.模型 2 组样品收集:2 型糖尿病模型建立以后,对模型 2 组给予中短效混合胰岛素注射 2 个月后,于次日清晨采取尾静脉血,处死模型 2 组大鼠,取腰椎椎体行骨密度(BMD)测定,取髂骨进行破骨细胞培养以检测破骨细胞 OPG、RANKL 的表达。

1.3 评价指标

测定血糖、血清糖化血红蛋白、OPG、RANKL;处死大鼠后,测定腰椎椎体骨密度(BMD),检测破骨细胞 OPG、RANKL 表达。

1.4 指标测定方法

1.4.1 骨密度(BMD)测定 采用双能 X 线骨密度仪测定大鼠腰椎椎体部位骨密度,扫描结果采用附带的小动物软件分析仪进行分析。

1.4.2 血糖、血清糖化血红蛋白、OPG、RANKL 采用 ELISA 试剂盒测定血清 OPG、RANKL 含量,采用血糖测定仪测定各组血糖水平,采用糖化血红蛋白检测试剂盒(Biolinks)根据说明书提供的方法测定大鼠血清中糖化血红蛋白的含量。

1.4.3 破骨细胞中 OPG、RANKL 表达 采用大鼠 OPGELISA 试剂盒和 RANKL ELISA 试剂盒在说明书的指导下进行破骨细胞 OPG、RANKL 含量的测定。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 对所得数据进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以(n,%)表示,采用卡方检验, $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血糖、血清糖化血红蛋白、OPG、RANKL 含量及各组大鼠骨密度的比较

如表 1 所示,正常组与模型 1 组相比,胰岛素治疗后的模型 2 组血清 OPG 含量显著升高,而血糖、血清糖化血红蛋白、血清 RANKL 含量显著降低($P < 0.05$)。

表 1 各大鼠血清血糖、血清糖化血红蛋白、血清与骨 OPG、RANKL 含量及骨密度的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the blood glucose, serum glycosylated hemoglobin, serum and bone OPG, RANKL levels and bone mineral density among different groups($\bar{x} \pm s$)

Group	OPG(ng/mL)	RANKL(pg/mL)	Blood sugar (mmol/L)	Bone density (g/cm ³)	Glycosylated hemoglobin (mmol/L)
Normal group	0.4 $\pm$ 0.3	12.1 $\pm$ 7.9	6.3 $\pm$ 1.3	0.1 $\pm$ 0.01	4.6 $\pm$ 1.2
Model 1 groups	0.3 $\pm$ 0.4	15.4 $\pm$ 6.8	22.1 $\pm$ 1.9	0.09 $\pm$ 0.003	15.4 $\pm$ 2.5
Model 2 groups	0.6 $\pm$ 0.1*	13.1 $\pm$ 4.9*	9.8 $\pm$ 3.5*	0.1 $\pm$ 0.02	8.4 $\pm$ 2.5*

注:*代表 $P < 0.05$,模型 2 组 vs 模型 1 组。

Note:* means $P < 0.05$, model group 2 vs model group 1.

2.2 各组大鼠破骨细胞中 OPG、RANKL 表达的影响

如表 2 所示,模型 2 组大鼠破骨细胞中 OPG 水平显著高于模型 1 组,而 RANKL 水平显著低于模型 1 组,且模型 2 组大鼠与正常组鼠破骨细胞中 OPG、RANKL 的表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

糖尿病是一种全身紊乱性疾病,糖尿病患者血糖、血脂、蛋白质三大营养物质的代谢及其水、电解质等的代谢发生严重紊乱^[8],导致患者本身由于高渗性利尿造成镁钙磷等微量元素的大量丢失,患者出现骨质疏松^[9]。同时,由于胰岛素不足或者胰岛素抵抗,蛋白质合成障碍,可能导致患者骨密度下降^[10]。2 型糖尿病患者并发骨质疏松症是由于机体胰岛素水平相对或者绝对缺乏导致其对成骨细胞的直接刺激作用减弱,影响成骨细

表 2 各组大鼠破骨细胞中 OPG、RANKL 表达的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the expression of OPG, RANKL among different groups

Group	OPG(ng/mL)	RANKL(ng/mL)
Normal group	1.5 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.3
Model 1 groups	1.1 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.2
Model 2 groups	1.3 $\pm$ 0.2*	1.4 $\pm$ 0.1*

注:* 代表 $P < 0.05$, 模型 2 组 vs 模型 1 组。

Note:* means $P < 0.05$, model group 2 vs model group 1.

胞对胶原的合成^[12,13],而患者的高血糖渗透性利尿作用会导致患者体内尿钙排出增多,引发患者骨质疏松^[14]。高血糖、胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的病理生理基础^[15]。胰岛素是由胰岛 β 细胞分泌的一种蛋白质类激素,是体内唯一能够降低血糖的激素^[16],其也参与到蛋白质、脂质、糖类的代谢过程中以及微量元素的代谢吸收过程,因此在糖尿病性骨质疏松病人的预防及治疗过程中发挥非常重要且不可替代的作用。当胰岛素分泌减少但是血糖很高时,由于缺少了胰岛素的抑制导致高血糖的毒性作用变得尤为明显,从而进一步加重了糖尿病性骨质疏松的严重性^[17]。

本研究通过给予大鼠高脂高糖饮食进行饲养诱导大鼠的胰岛素抵抗,然后使用小剂量的链脲佐菌素损害大鼠的部分胰岛 β 细胞,建立 2 型糖尿病大鼠模型,结果显示模型组大鼠血糖水平显著升高,并且血糖升高的现象持续存在。高血糖引起渗透性利尿,导致钙磷镁等微量元素排泄增加,而患者的胃肠功能紊乱又会导致患者对这些微量元素的摄入减少,导致患者骨密度降低,导致患者出现骨质疏松。同时有研究证明高血糖会阻碍成骨细胞的生长等导致骨形成减少^[20]。OPG 是一种对骨组织有特异性作用,能够影响破骨细胞分化,成熟等的决定性分子^[18,19]。RANK 主要在活化的 T 细胞, B 细胞等细胞中表达,是破骨细胞膜上 RANKL 的受体, RANKL 是破骨细胞前体细胞分化为成熟的破骨细胞的关键分子,能够有效促进破骨细胞分化,增强成熟破骨细胞的活力,并有效阻止破骨细胞的凋亡^[21]。本研究结果显示模型组大鼠血清及髌骨中 OPG 显著降低, RANKL 显著升高。RANK 与 RANKL 的结合能够促进破骨细胞的分化,是调节骨质重建的调节因子^[22]。OPG-RANKL 系统在破骨细胞的分化,活化过程中发挥非常核心的环节^[23], OPG 是 RANKL 的可溶性诱导受体,是可溶性分泌性的糖蛋白,主要由成骨细胞分泌,抑制破骨细胞前体细胞的分化,属于破骨细胞的负性调节因子, OPG-RANKL 结合可以阻断关节炎导致的钙质流失和骨质的破坏,可以作为评估破骨细胞活性以及骨损害的有效指标^[24,25]。

胰岛素治疗后的鼠骨密度显著升高,这一研究结果也与 Hamann 等人的研究结果相一致。这种骨密度下降可能与高血糖引起骨吸收增加导致的,机体内不断会进行着骨重建,一旦打破骨吸收和骨形成的平衡就会导致骨代谢异常。而目前的研究一致认为 2 型糖尿病大鼠骨代谢的提点就是成骨细胞活性降低,骨形成不足,但是对骨吸收的变化则没有统一的定论。

综上所述,2 型糖尿病模型大鼠骨密度,血清及骨组织 OPG 表达下降, RANKL 表达上调,而胰岛素给药治疗后能够有效提高 2 型糖尿病骨质疏松大鼠血清及骨组织中 OPG 表达水平,显著降低 RANKL 的表达。

参考文献(References)

- [1] 方向明,王玉容,叶文春,等.唑来膦酸注射液治疗 62 例绝经后糖尿病骨质疏松患者的临床观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(8): 949-951
Fang Xiang-ming, Wang Yu-rong, Ye Wen-chun, et al. Clinical efficacy of zoledronic acid on the treatment of postmenopausal osteoporosis in 62 patients type 2 diabetes[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21(8): 949-951
- [2] 易莉娟,田旭,宋国敏.氧化应激与糖尿病骨质疏松症相关性研究进展[J].中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 99-103
Yi Li-juan, Tian Xu, Song Guo-min. The study progress of the relationship between the oxidative stress and diabetic osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21(1): 99-103
- [3] 刘康,吴凤晴,吴连国,等.骨碎补总黄酮对骨质疏松模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 轴系统的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 652-656
Liu Kang, Wu Feng-qing, Wu Lian-guo, et al. Effect on OPG/RANKL/RANK Axial System in Osteoporotic Rats by Total Flavones of Drynariae Rhizoma [J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2015, 32(6): 652-656
- [4] 袁芳,侯秀娟,刘小平,等.芍甘附子汤加味对 II 型胶原诱导性关节炎大鼠 OPG-RANKL 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1661-1665
Yu Fang, Hou Xiu-juan, Liu Xiao-ping, et al. Influence of modified ShaoganFuZi Decoction on expressions of OPG-RANKL of rats with type II collagen-induced arthritis[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2015, 30(5): 1661-1665
- [5] 段文燕,王桂侠.糖尿病微血管病变与骨质疏松的相关性[J].中国老年学杂志, 2015, 35(6): 1713-1715
Duan Wen-yan, Wang Gui-xia. Correlation between diabetic microangiopathy and osteoporosis [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 35(6): 1713-1715
- [6] 黄斌,秦汉兴,吕波,等.骨质疏松性骨折与 OPG/RANK/RANKL 的相关性研究[J].实用临床医药杂志, 2016, 20(19): 51-54
Huang Bin, Qin Han-xing, Lu Bo, et al. Study on the correlation between osteoporotic fracture and OPG/RANK/RANKL [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2016, 20(19): 51-54
- [7] 刘康,吴凤晴,吴连国,等.强骨胶囊对骨质疏松大鼠 OPG/RANKL/RANK 系统的影响[J].中华中医药杂志, 2016, 31(3): 1071-1073
Liu Kang, Wu Feng-qing, Wu Lian-guo, et al. Effect of QiangGu Capsule on OPG/RANKL/RANK system in rats with osteoporosis [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2016, 31(3): 1071-1073

- [8] 元宇,郭健民,邹军. OPG/RANKL/RANK 信号通路在运动与骨免疫学中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(8): 1005-1010
Yuan Yu, Guo Jian-min, Zhou Jun. Research progress of OPG/RANKL/RANK signal pathway in exercise and osteoimmunology [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21(8): 1005-1010
- [9] 关和宇,李旭. II 型糖尿病与非糖尿病大鼠骨质疏松中 TGF- β 1 基因表达及骨密度变化研究 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(12): 1727-1729
Guan He-yu, Li Xu. Expression of TGF- β 1 gene and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus and non diabetic rats [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2012, 30(12): 1727-1729
- [10] 皇甫建,李彩萍,王娟,等. 2 型糖尿病患者骨质疏松发生率及骨代谢生化指标测定分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(4): 300-303
Huang Pu-jian, Li Cai-ping, Wang Juan, et al. Incidence of osteoporosis and biochemical markers of bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17(4): 300-303
- [11] 王燕,李宝新,刘岩,等. 2 型糖尿病骨质疏松大鼠骨重建研究[J]. 基础医学与临床, 2011, 31(7): 777-782
Wang Yan, Li Bao-xin, Liu Yan, et al. Bone remodeling in type 2 diabetic rats with osteoporosis [J]. Basic & Clinical Medicine, 2011, 31(7): 777-782
- [12] 张丽萍,荣海钦,季虹,等. 2 型糖尿病大鼠骨代谢和骨生物力学的观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(5): 318-323
Zhang Li-ping, Rong Hai, Ji Hong, et al. Bone metabolism in type 2 diabetic rat model induced by high fat diet and low dose streptozotocin [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008, 14(5): 318-323
- [13] 张燕,杨秋萍,赵燕,等. 2 型糖尿病大鼠骨质疏松模型的建立[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(40): 6041-6047
Zhang Yan, Yang Qiu-ping, Zhao Yan, et al. Establishing a rat model of type 2 diabetes: its bone metabolism level [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2016, 20(40): 6041-6047
- [14] 麟麟,陈文辉,李双蕾,等. 2 型糖尿病性骨质疏松发病机制研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(6): 499-501
Li Lin, Chen Wen-hui, Li Shuang-lei, et al. Progress in pathogenesis of type 2 diabetic osteoporosis [J]. Journal of Practical Traditional Chinese Medicine, 2013, 29(6): 499-501
- [15] 许冬明,李显国. 高脂饮食及运动对 2 型糖尿病大鼠脂联素、瘦素及血糖水平的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2016, 32(4): 298-300
Xu Dong-ming, Li Xian-guo. Effects of high fat diet and exercise on adiponectin, leptin and blood glucose levels in type 2 diabetic rats[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2016, 32(4): 298-300
- [16] 戴毓丽,李续博,黄敬文. 加味白术散对早期糖尿病肾病大鼠空腹血糖、糖化血红蛋白、尿微量白蛋白及 β 2 微球蛋白的影响[J]. 中医药信息, 2014, 31(2): 55-56
Dai Yu-li, Li Xu-bo, Huang Jing-wen. Effect of Jiawei powder on early diabetic nephropathy rats fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, urinary albumin and beta 2 microglobulin [J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2014, 31(2): 55-56
- [17] 张斌,郭刚,汪蓓蕾,等. 老年 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与血糖及胰岛素敏感性的关系 [J]. 中国老年学, 2017, 37(6): 1378-1380
Zhang Bin, Guo Gang, Wang Pei-lei, et al. Relationship between glycosylated hemoglobin levels and blood glucose and insulin sensitivity in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(6): 1378-1380
- [18] 袁芳,侯秀娟,刘小平,等. 芍甘附子汤加味对 II 型胶原诱导性关节炎大鼠 OPG-RANKL 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1661-1665
Yuan Fang, Hou Xiu-juan, Liu Xiao-ping, et al. Effect of Modified Decoction of peony and Aconite on the expression of OPG-RANKL in rats with type II collagen induced arthritis[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2015, 30(5): 1661-1665
- [19] Natsag J, Kendall M, Sellmeyer D, et al. Vitamin D, osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (OPG/RANKL) and inflammation with alendronate treatment in HIV infected patients with reduced bone mineral density [J]. HIV Medicine, 2016, 17(3): 196-205
- [20] 李丽辉,杨杰,董洁琼,等. 运动对去卵巢骨质疏松大鼠 OPG、RANKL 表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2013, 32(11): 991-996
Li Li-hui, Yang Jie, Dong Jie-qiong, et al. Effect of exercise on the expression of OPG and RANKL in ovariectomized osteoporotic rats [J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2013, 32(11): 991-996
- [21] Pietschmann P, Kudlacek S, Grisar J, et al. Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis [J]. European Journal of Clinical Investigation, 2015, 31(5): 444-451
- [22] 张彦秋,王春生,王坤正,等. 长期应用糖皮质激素对大鼠骨组织中 HMGB1、RAGE、OPG 和 RANKL 表达的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2015, 41(5): 907-913
Zhang Yan-qiu, Wang Chun-sheng, Wang Kun-zheng, et al. Effects of long-term application of glucocorticoids on the expression of HMGB1, RAGE, OPG and RANKL in bone tissue of rats [J]. Journal of Jilin University(Medicine Edition), 2015, 41(5): 907-913
- [23] Kamiński A, Dziekan K, Wolski H, et al. The importance of gene polymorphisms in RANKL/RANK/OPG pathway in etiology of postmenopausal osteoporosis[J]. Pharmacological Reports, 2015, 67: 24
- [24] Wolski H, Drews K, Bogacz A, et al. The RANKL/RANK/OPG signal trail: significance of genetic polymorphisms in the etiology of postmenopausal osteoporosis[J]. Ginekologia Polska, 2016, 87(5): 347
- [25] 王键,魏劲松,龚颜,等. 鲑鱼降钙素对去卵巢大鼠骨髓细胞 OPG、RANKL 基因和蛋白表达的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21(7): 701-707
Wang Jian, Wei Jin-song, Gong Yan, et al. Effects of salmon calcitonin on the expression of OPG and RANKL genes and proteins in bone marrow cells of ovariectomized rats [J]. Orthopedic Journal of China, 2013, 21(7): 701-707