

济南地区成人血清 25(OH)D 水平与空腹血糖的相关性

张艳玲¹, 张栩¹, 张雯雯¹, 王芙蓉², 于春晓¹, 管庆波¹, 于桂娜¹,
高聆³, 赵家军¹, 徐进¹

(1. 山东大学附属省立医院内分泌科 山东省内分泌代谢病临床医学中心
山东省临床医学研究院内分泌代谢研究所, 山东 济南 250021;
2. 山东中医药大学基础医学院药理学教研室, 山东 济南 250355;
3. 山东大学附属省立医院中心实验室, 山东 济南 250021)

摘要:目的 探讨济南地区健康汉族成年人血清 25(OH)D 水平与空腹血糖(FBG)及胰岛素敏感性的关系。方法 采用随机抽样的方法,将 1 244 例调查对象(20~82 岁,在济南市居住 5 年以上)纳入横断面研究。根据血清 25(OH)D 水平将研究对象分为 A 组(≤ 32.1 nmol/L)、B 组(32.2~37.7 nmol/L)、C 组(37.8~47.4 nmol/L)和 D 组(≥ 47.5 nmol/L) 4 个组,应用协方差分析比较组间 FBG 水平,应用简单相关、偏相关、二元 Logistic 回归方法探讨 25(OH)D 与 FBG 及胰岛素敏感性的关系。结果 9.24% 的调查者存在 FBG 异常。校正年龄、性别后,FBG 水平随着 25(OH)D 水平的升高而降低。偏相关分析显示,校正年龄、性别、饮酒状态、体质指数、收缩压、高密度脂蛋白胆固醇、尿酸后,25(OH)D 与 FBG 呈显著负相关($r = -0.086, P = 0.002$),与 log HOMA- β 呈显著正相关($r = 0.079, P = 0.005$),而与 log HOMA-IR 无显著相关性。二元 Logistic 回归分析发现,血清 25(OH)D 水平与 FBG 异常的发生密切相关,维生素 D 可能是 FBG 的保护因素($OR = 0.974, 95\% CI: 0.955 \sim 0.992, P = 0.006$)。结论 血清 25(OH)D 与 FBG 水平密切相关,25(OH)D 水平的降低可能是 FBG 异常的危险因素。

关键词: 25(OH)D; 空腹血糖; 糖尿病; 胰岛素抵抗

中图分类号: R587.1 **文献标志码:** A

Relationship between serum level of 25-hydroxyvitamin D and fasting blood glucose in healthy adults of Jinan

ZHANG Yanling¹, ZHANG Xu¹, ZHANG Wenwen¹, WANG Furong², YU Chunxiao¹,
GUAN Qingbo¹, YU Guina¹, GAO Ling³, ZHAO Jiajun¹, XU Jin¹

(1. Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Shandong Clinical Medical Center of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology and Metabolism, Shandong Academy of Clinical Medicine, Jinan 250021, Shandong, China;
2. Department of Pharmacology, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China;
3. Department of Central Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong, China)

Abstract: Objective To analyze the relationships among serum 25-hydroxy Vitamin D [25(OH)D] level, fasting blood glucose(FBG) and insulin sensitivity in the adults of Chinese Han population from Jinan. **Methods** A total of 1 244 subjects who lived in Jinan more than five years and aged between 20 to 82 years were included with random sampling method in this cross-sectional study. All individuals were divided into four groups based on the serum level of 25(OH)D:

收稿日期: 2013-11-26; 网络出版时间: 2014-02-14 14:43

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.6040/j.issn.16717554.0.2013.710.html>

基金项目: 2009 年度省卫生厅医药卫生发展计划(2009HD016); 山东省科技发展计划(2012GSF11823)

通讯作者: 徐进. E-mail: xujin@medmail.com.cn

group A (≤ 32.1 nmol/L), group B (32.2~37.7 nmol/L), group C (37.8~47.4 nmol/L) and group D (≥ 47.5 nmol/L). Analysis of covariance was performed to compare serum FBG levels in the four groups. Simple and partial correlations and bivariate logistic regression analysis were used to explore the associations among FBG, insulin sensitivity and serum level of 25(OH)D. **Results** The estimated prevalence of impaired fasting glucose was nearly 9.24%. After adjustments for age and gender, FBG showed a decrease with the increase of serum 25(OH)D level. After adjustments for the confounding factors such as age, gender, drinking status, body mass index, systolic blood pressure, high-density lipoprotein cholesterol and uric acid, serum 25(OH)D level showed significant inverse correlation to FBG ($r = -0.086, P = 0.002$) and significant positive correlation to log HOMA- β ($r = 0.079, P = 0.005$), whereas no significant correlation was found between log HOMA-IR and 25(OH)D. Bivariate Logistic regression analysis showed that serum 25(OH)D level was associated with impaired fasting glucose and Vitamine D may be a protective factor for FBG ($OR = 0.974, 95\% CI: 0.955-0.992, P = 0.006$). **Conclusion** Serum 25(OH)D level is closely related to FBG and the low 25(OH)D level may be a risk factor for impaired fasting glucose.

Key words: 25-hydroxy Vitamin D; Fasting blood glucose; Diabetes mellitus; Insulin resistance

维生素D是一种类固醇类激素,通过与维生素D受体结合而发挥生物调节作用。现已发现肾脏、骨骼、泌尿生殖系统、血液系统、胰腺等组织的细胞中均有维生素D受体的表达^[1]。除调节钙、磷代谢维持骨的矿化外,维生素D与自身免疫性疾病、肿瘤、心血管疾病等的发生也密切相关^[2]。目前,维生素D缺乏已成为公众健康问题。研究表明1型或2型糖尿病人群血清维生素D水平低于正常人群^[3-4],且维生素D水平与糖尿病发生的关系具有种族差异性^[5]。本研究通过调查居住于济南市的健康成年汉族人群,评估该人群维生素D[25(OH)D]的水平并探讨其与空腹血糖异常的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009年10月至11月,采用随机抽样的方法,调查了1865例居住于济南市阳光舜城社区5年以上的汉族居民(20~82岁)。排除标准:①患有慢性肝、肾疾病;②既往行胃大部切除术、肠切除术、胃肠造瘘术、恶性肿瘤、甲状腺功能亢进或减退、甲状腺功能亢进等疾病;③既往已明确诊断1型或2型糖尿病、高血压、血脂异常或服用降糖、降压、降脂药物;④服用糖皮质激素、降钙素等药物;⑤生活不能自理者;⑥数据不全者;⑦血谷丙转氨酶 >40 U/L、肌酐 >105 $\mu\text{mol/L}$ 。最终共1244例纳入研究,其中男397例,平均(45.37 \pm 0.77)岁;女847例,平均(46.03 \pm 0.48)岁。

1.2 方法

1.2.1 一般情况调查 所有研究对象均进行了详细的问卷调查,其中包括既往疾病史、服药史、吸烟、饮酒、婚育史等信息。由经过专业培训的调查员测量身高、体质量、腰围、臀围。所有调查者均静坐

5 min后,用欧姆龙电子血压计测量收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)。

1.2.2 生化指标检测及分组 所有调查对象均禁饮食(空腹) ≥ 8 h,次晨取静脉血,检测血清钙、磷、肌酐、谷丙转氨酶、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、尿酸(UA)等生化指标;用酶联免疫法测定血清25(OH)D水平(试剂盒购自英国IDS公司)批内差异5.3%~6.7%,批间差异4.6%~8.7%。根据25(OH)D水平,将1244例研究对象按四等分法分为4组:A组(≤ 32.1 nmol/L)、B组(32.2~37.7 nmol/L)、C组(37.8~47.4 nmol/L)和D组(≥ 47.5 nmol/L)。应用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素分泌指数(HOMA- β)分别评估胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞分泌功能,HOMA-IR=FBG \times FINS/22.5;HOMA- β =20 \times FINS/(FBG-3.5)^[6]。根据FBG水平,将研究对象分为FBG正常人群和FBG异常人群。FBG <6.1 mmol/L为正常,6.1~6.9 mmol/L为FBG调节受损^[7]。由于本研究只检测了1次FBG,未行糖耐量试验,因而将FBG ≥ 7.0 mmol/L的人群与FBG调节受损的人群一并归为FBG异常人群。

1.3 统计学处理 采用SPSS 18.0统计学软件分析数据。连续性正态分布变量以 $\bar{x} \pm s_x$ 表示,偏态分布资料以中位数表示,分类变量以例数或百分比表示。由于TG、HOMA-IR、HOMA- β 均为非正态分布资料,故在统计分析中对上述指标进行对数转换。组间分析应用单因素方差分析或 χ^2 检验。25(OH)D与FBG、HOMA-IR及HOMA- β 的关系,采用以下两种方法进行统计分析:①协方差分析;②

Pearson 相关和偏相关。应用二元 Logistic 回归分析探讨空腹血糖异常与 25(OH)D 的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析 所有研究对象 25(OH)D 的

表 1 4 组间一般资料的比较

基本资料	A 组	B 组	C 组	D 组	P
年龄($\bar{x} \pm sx$)	44.62 ± 0.77	44.28 ± 0.78	46.75 ± 0.86	47.64 ± 0.85	0.007
性别					
男(例)	64	112	103	118	<0.001
女(例)	247	200	208	192	
饮酒状态					
从不(例)	275	260	255	250	0.122
偶尔(例)	8	11	9	16	
经常(例)	28	41	47	44	
BMI	24.65 ± 0.21	25.03 ± 0.20	24.93 ± 0.21	24.99 ± 0.20	0.573
FBG($\bar{x} \pm sx$, mmol/L)	5.31 ± 0.05	5.22 ± 0.04	5.23 ± 0.04	5.21 ± 0.04	0.269
TC($\bar{x} \pm sx$, μmol/L)	5.37 ± 0.06	5.21 ± 0.06	5.39 ± 0.06	5.26 ± 0.06	0.097
LDL-C($\bar{x} \pm sx$, μmol/L)	3.26 ± 0.05	3.22 ± 0.05	3.35 ± 0.05	3.23 ± 0.05	0.227
TG(mmol/L)	1.17(0.33, 4.78)	1.21(0.43, 5.53)	1.14(0.35, 4.67)	1.19(0.16, 5.86)	0.387
HDL-C($\bar{x} \pm sx$, μmol/L)	1.59 ± 0.02	1.51 ± 0.02	1.55 ± 0.02	1.53 ± 0.02	0.048
SBP($\bar{x} \pm sx$, mmHg [*])	118.60 ± 0.97	118.29 ± 0.93	121.91 ± 0.97	120.85 ± 0.97	0.019
DBP($\bar{x} \pm sx$, mmHg [*])	77.62 ± 0.59	77.84 ± 0.57	79.43 ± 0.57	79.06 ± 0.65	0.077
UA($\bar{x} \pm sx$, μmol/L)	268.37 ± 3.94	284.13 ± 4.27	290.50 ± 4.30	294.43 ± 4.69	<0.001
HOMA-IR	1.63(0.36, 8.37)	1.90(0.26, 14.04)	1.82(0.38, 13.95)	1.88(0.31, 9.12)	0.070
HOMA-B	87.76(12.11, 545.53)	101.97(18.27, 551.67)	99.13(13.73, 598.82)	100.28(16.46, 485.97)	0.001

* 1 mmHg = 0.133 kPa。

采用协方差分析校正年龄、性别后发现,随着 25(OH)D 水平升高,FBG 水平呈下降趋势($P = 0.012$);各组 log HOMA-β 水平均高于 25(OH)D 水平最低组,组间差异有统计学意义($P < 0.001$),log HOMA-IR 的组间差异无统计学意义(表 2)。

表 2 4 组间 FBG、log HOMA-IR 及 log HOMA-β 的比较($\bar{x} \pm sx$)

组别	FBG(mmol/L)	log HOMA-IR	log HOMA-β
A 组	5.349 ± 0.038	0.232 ± 0.014	1.930 ± 0.014
B 组	5.237 ± 0.038	0.272 ± 0.014	2.001 ± 0.014
C 组	5.216 ± 0.038	0.265 ± 0.014	1.996 ± 0.014
D 组	5.176 ± 0.038	0.254 ± 0.014	1.999 ± 0.014
P	0.012	0.204	<0.001

2.2 血清 25(OH)D 水平与 FBG、HOMA-IR 及 HOMA-β 系数间的关系 见表 3。如表 3 所示,偏相关分析结果表明,校正年龄、性别后,25(OH)D 与 FBG 呈显著负相关($r = -0.087$, $P = 0.002$),与 log HOMA-β 呈显著正相关($r = 0.060$, $P =$

平均水平为(40.88 ± 0.35) nmol/L,FBG 异常人群所占比例为 9.24%。4 组间基本资料的比较见表 1。如表 1 所示,年龄、性别、HDL-C、SBP、HOMA-β、UA 在各组间的差异有统计学意义($P < 0.05$);饮酒状态、BMI、FBG、TC、LDL-C、TG、DBP、HOMA-IR 在各组间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

0.034),与 log HOMA-IR 虽呈负相关($r = -0.006$, $P = 0.843$),但无统计学意义。进一步校正饮酒状态、BMI、SBP、HDL-C、UA 后,25(OH)D 依然与 FBG 呈显著负相关,与 log HOMA-β 呈显著正相关,而与 log HOMA-IR 的相关性仍无统计学意义。

表 3 血清 25(OH)D 水平与空腹血糖、log HOMA-IR 及 log HOMA-β 的相关分析

参数	校正与否	相关系数	P
FBG	未校正	-0.034	0.238
	校正 ^A	-0.087	0.002
	校正 ^B	-0.086	0.002
log HOMA-B	未校正	0.034	0.233
	校正 ^A	0.060	0.034
	校正 ^B	0.079	0.005
log HOMA-IR	未校正	0.016	0.567
	校正 ^A	-0.006	0.843
	校正 ^B	0.011	0.692

^A 校正年龄、性别; ^B 校正年龄、性别、饮酒状态、BMI、SBP、HDL-C、UA。

2.3 血清 25(OH)D 水平与 FBG 异常的关系 以 FBG 异常作为因变量,其他指标如年龄、性别、饮酒状态、BMI、SBP、HDL-C、UA、HOMA-IR、25(OH)D 作为自变量,进行二元 Logistic 回归分析的结果(表4)显示,血清 25(OH)D 水平的降低是 FBG 异常的独立危险因素($OR = 0.974$, $95\% CI: 0.955 \sim 0.992$, $P = 0.006$)。其他有统计学意义的危险因素包括年龄($OR = 1.046$, $95\% CI: 1.027 \sim 1.065$, $P < 0.001$)、饮酒($OR = 1.468$, $95\% CI: 1.034 \sim 2.083$, $P = 0.032$)、收缩压($OR = 1.023$, $95\% CI: 1.010 \sim 1.036$, $P = 0.001$)、HOMA-IR($OR = 1.668$, $95\% CI: 1.439 \sim 1.933$, $P < 0.001$),而性别、BMI、HDL-C、UA 无统计学意义。

表4 以 FBG 异常为因变量的二元 Logistic 回归分析结果

自变量	B	SE	OR	95% CI	P
年龄(岁)	0.045	0.009	1.046	1.027~1.065	<0.001
性别	0.145	0.314	1.157	0.625~2.142	0.644
饮酒状态	0.384	0.179	1.468	1.034~2.083	0.032
BMI	0.022	0.036	1.022	0.954~1.096	0.532
SBP(mmHg)	0.023	0.007	1.023	1.010~1.036	0.001
HDL-C(mmol/L)	-0.184	0.377	0.832	0.398~1.742	0.626
UA($\mu\text{mol/L}$)	-0.001	0.002	0.999	0.996~1.003	0.650
HOMA-IR	0.511	0.075	1.668	1.439~1.933	<0.001
25(OH)D(nmol/L)	-0.027	0.010	0.974	0.955~0.992	0.006

3 讨论

本研究发现,济南市成年汉族人群血清 25(OH)D 的平均水平为 40.88 nmol/L,而据朱汉民等^[8]报道,上海地区的人群该指标为 44.9 nmol/L,二者的差异可能是由于地理位置、饮食习惯及采血时间等因素不同造成的。

随着国内生活水平的提高,2型糖尿病的发病率逐年升高,Xu等^[9]针对中国成年人的糖尿病流行病学调查发现,糖尿病的总体发病率估计为 11.6%,近 50.1%的人群处于前驱糖尿病期。随着研究的深入,人们逐渐认识到维生素 D 在机体糖代谢中有着重要作用。Thorand等^[10]指出维生素 D 水平与 2 型糖尿病的发生风险呈负相关。针对 70~74 岁的老年人群所做的研究也有类似发现,即血清维生素 D 水平与糖化血红蛋白呈负相关;在校正 BMI、甘油三酯等混杂因素后还发现,血清维生素 D 水平越高 2 型糖尿病的发生风险越低^[11]。Nartivaumnuay等^[12]报道,妊娠期糖尿病的妇女血清 25(OH)D 水平低于正常妊娠妇女。在本研究中,校正年龄、性别、饮酒状态等混杂因素后,也发现血清

25(OH)D 水平与 FBG 水平呈负相关,与胰岛细胞分泌指数 HOMA- β 呈正相关,但是未发现胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 与血清 25(OH)D 水平存在显著的相关性。

糖尿病的病因及发病机制较为复杂,遗传易感性、体力活动不足、腹型肥胖、胰岛素抵抗等因素在糖尿病的发生过程中均起着重要的作用,但其发病机制尚未完全阐明。本研究提示,年龄越大、饮酒、高 SBP、胰岛素抵抗和 25(OH)D 水平降低是 FBG 升高的危险因素。研究发现,维生素 D 受体的基因多态性与糖尿病的发生密切相关,维生素 D 受体 BsmI 基因可能是 1 型糖尿病的易感基因,而 FokI 是 2 型糖尿病的易感基因^[13]。动物研究表明,1 α 羟化酶基因敲除的小鼠,在机体无法正常合成活性维生素 D 的情况下 8 周时出现糖耐量异常,糖负荷后胰岛素分泌相对不足,提示维生素 D 的缺乏损害了小鼠的糖代谢^[14]。Mitri等^[15]指出,每日摄入维生素 D > 500 IU 与 < 200 IU 相比,可以使 2 型糖尿病的风险降低 13%。美国的一项双因素、双盲、安慰剂对照临床实验发现,服用钙剂和维生素 D 可以改善 2 型糖尿病高危风险人群的胰岛 β 细胞功能^[16]。

综上所述,本研究结果表明,济南市成年汉族人群血清 25(OH)D 水平普遍偏低,血清 25(OH)D 与 FBG 呈显著负相关,与胰岛 β 细胞分泌功能呈显著正相关,25(OH)D 水平的下降是 FBG 异常的独立危险因素。但 FBG 异常人群或糖尿病人群是否可以通过补充维生素 D,从而延缓糖尿病的进程或改善血糖水平的作用机制,尚需大量的临床、动物、分子等方面的研究来证实。

参考文献:

- [1] Wang Y, Zhu J, DeLuca H F. Where is the vitamin D receptor? [J]. Arch Biochem Biophys, 2012, 523(1): 123-133.
- [2] Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, et al. Extraskelletal effects of vitamin D [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012, 41(3): 571-594.
- [3] Franchi B, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D at the onset of type 1 diabetes in Italian children [J]. Eur J Pediatr, 2013, [Epub ahead of print].
- [4] Lim S, Kim M J, Choi S H, et al. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects [J]. Am J Clin Nutr, 2013, 97(3): 524-530.
- [5] Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardio-

- vascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(11): 1159-1165.
- [6] Levy J C, Matthews D R, Hermans M P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program [J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(12): 2191-2192.
- [7] Alberti K G M M, Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553.
- [8] 朱汉民,程群,甘洁民,等. 上海地区人群维生素 D 状态研究[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2010, 3(3): 157-163.
- [9] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
- [10] Thorand B, Zierer A, Huth C, et al. Effect of serum 25-hydroxyvitamin D on risk for type 2 diabetes may be partially mediated by subclinical inflammation: results from the MONICA/KORA Augsburg study [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2320-2322.
- [11] Dalgrd C, Petersen M S, Weihe P, et al. Vitamin D status in relation to glucose metabolism and type 2 diabetes in Septuagenarians [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): 1284-1288.
- [12] Napartivaumnuay N, Niramitmahapanya S, Deerochanawong C, et al. Maternal 25 hydroxyvitamin D level and its correlation in Thai gestational diabetes patients [J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96: S69-76.
- [13] Wang Q, Xi B, Reilly K H, et al. Quantitative assessment of the associations between four polymorphisms (FokI, ApaI, BsmI, TaqI) of vitamin D receptor gene and risk of diabetes mellitus [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(10): 9405-9414.
- [14] 张增利,李冰燕,王小慧,等. 维生素 D 缺乏导致小鼠糖代谢异常[J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15(12): 753-755.
- [15] Mitri J, Muraru M D, Pittas A G. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65(9): 1005-1015.
- [16] Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu F B, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(2): 486-494.

(编辑: 顾黎)

(上接第 58 页)

- [7] Diano S. New aspects of melanocortin signaling: a role for PRCP in α -MSH degradation [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2011, 32(1): 70-83.
- [8] Eves P C, Haycock J W. Melanocortin signalling mechanisms [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 681: 19-28.
- [9] Cornish J, Callon K E, Mountjoy K G, et al. α -melanocyte-stimulating hormone is a novel regulator of bone [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(6): E1181-1190.
- [10] Dores R M, Baron A J. Evolution of POMC: origin, phylogeny, posttranslational processing, and the melanocortins [J]. *Ann N Acad Sci*, 2011, 1220: 34-48.
- [11] Yang Y. Structure, function and regulation of the melanocortin receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 660(1): 125-130.
- [12] Coetzee M, Haag M, Kruger M C. Effects of arachidonic acid, docosahexaenoic acid, prostaglandin E2 and parathyroid hormone on osteoprotegerin and RANKL secretion by MC3T3-E1 osteoblast-like cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2007, 18(1): 54-63.
- [13] Wagner D, Fahrleitner-Pammer A. Levels of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator for nuclear factor kappa B ligand (RANKL) in serum: are they of any help? [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2010, 160(17-18): 452-457.
- [14] Hofbauer L C, Khosla S, Dunstan C R. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(1): 2-12.
- [15] Udagawa N, Takahashi N, Yasuda H, et al. Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(9): 3478-3484.
- [16] Thomas G P, Baker S U, Eisman J A, et al. Changing RANKL/OPG mRNA expression in differentiating murine primary osteoblasts [J]. *J Endocrinol*, 2001, 170(2): 451-460.
- [17] Tanaka H, Mine T, Ogasa H, et al. Expression of RANKL/OPG during bone remodeling in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(4): 690-694.

(编辑: 相峰)