

骨保护素与动脉粥样硬化的研究进展

许赫¹, 刘长山², 窦建新²

(1. 潍坊医学院临床医学院, 2. 潍坊市人民医院内分泌科, 山东省潍坊市 261000)

[关键词] 骨保护素; 动脉粥样硬化; 糖脂代谢

[摘要] 骨保护素是属于肿瘤坏死因子超家族成员之一的一种可溶性糖蛋白, 近来研究表明骨保护素不仅参与骨代谢, 同时与体内能量和糖脂代谢关系密切, 且其与动脉粥样硬化及糖脂代谢异常相关的心血管病变、微血管病变联系紧密。骨保护素可能通过调节糖脂代谢和内皮功能、抑制血管钙化、抑制炎症、抑制凋亡等机制参与动脉粥样硬化发生发展过程。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research progress of osteoprotegerin and atherosclerosis

XU He¹, LIU Chang-Shan², DOU Jian-Xin²

(1. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261000, China; 2. Department of Endocrinology, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261000, China)

[KEY WORDS] Osteoprotegerin; Atherosclerosis; Glycolipid metabolism

[ABSTRACT] A soluble glycoprotein, termed osteoprotegerin, is a novel member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. Recent studies have shown that osteoprotegerin is not only involved in bone metabolism, but also closely related to energy metabolism in vivo, glycolipid metabolism. And it is closely related to atherosclerosis and glycolipid metabolism disorders, cardiovascular and microvascular diseases. It is not clear that the mechanism is involved in the occurrence and progression of atherosclerosis by regulating glucose and lipid metabolism, endothelial function, inhibiting vascular calcification, inhibiting inflammation, inhibiting apoptosis and so on.

骨保护素(osteoprotegerin, OPG)一直被视为是调节骨代谢的标志物之一, 与骨质疏松关系密切。但近年来多项研究显示 OPG 与糖脂代谢及其并发症密切相关, 其不仅参与骨代谢, 而且是重要的血管调节因子, 在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发生进展中发挥重要作用。本文就 OPG 与 As 关系的研究新进展进行综述。

1 骨保护素

OPG 是一种无跨膜结构的可溶性糖蛋白, 属于肿瘤坏死因子受体超家族成员之一, 由 401 个氨基酸组成, N 端 21 个氨基酸为信号肽, 经糖基化后成为含 380 个氨基酸的成熟血清 OPG, 其在胞内先形成 60 kDa 的单体, 随后两条肽链间通过二硫键形成

110 kDa 的同型二聚体形式, 分泌至胞外^[1]。OPG 表达广泛, 在心脏、肺、肝、肾、胃肠、脑、脊髓、甲状腺、胸腺、皮肤及骨均有表达。OPG 由血管内皮细胞、平滑肌细胞产生并分泌入血, 并主要通过核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis inducing ligand, TRAIL)结合后, 作为 RANKL、TRAIL 的诱导型受体, 抑制核因子 κ B 受体活化因子的调节作用, 在炎症反应、骨骼、血管及 TRAIL 诱导的细胞凋亡中发挥作用^[2-5]。

2 骨保护素与动脉粥样硬化相关危险因素

As 是动脉硬化性血管疾病中最常见的一种, 其特点是受累动脉病变从内膜开始, 进而出现血管脂

[收稿日期] 2017-04-10

[修回日期] 2017-07-27

[基金项目] 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金项目(2014BSA07014)

[作者简介] 许赫, 硕士研究生, 研究方向为内分泌与代谢病学, E-mail 为 642539598@qq.com。通讯作者窦建新, 博士, 主治医师, 研究方向为糖尿病大血管病变, E-mail 为 doujianxin@126.com。

质沉积、纤维组织增生和炎性细胞浸润,常导致血栓形成、供血障碍等。目前研究显示血脂代谢异常、糖尿病、高血压、肥胖、炎症等在其发生发展过程中发挥重要作用。高血糖可促使体内氧自由基、糖基化终末产物的生成及释放、增强胶原纤维强度,肥胖(尤其是中心性肥胖)患者脂肪组织内有过度表达的促炎性和炎性介质如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血管黏附分子、白细胞介素 6(interleukin, IL-6)等产生,脂质代谢紊乱可诱导单核细胞黏附于内皮细胞上,这些因素均可损伤血管内皮细胞,加速 As 斑块的形成。

2.1 骨保护素与糖代谢

近来有研究显示 OPG 不仅参与骨代谢,在糖脂代谢调节中也发挥重要作用。越来越多的研究证实,糖尿病患者血清 OPG 水平较正常对照人群明显升高,且其水平与胰岛素敏感性、血糖控制及 HbA1c 显著相关^[6-7]。最近国外有研究表明 1 型糖尿病患儿的血浆 OPG 水平显著高于对照组,且与血糖、HbA1c 呈正相关^[8]。国内有研究 1 型糖尿病肾病患者血清 OPG 水平与糖代谢的关系,结果显示血清 OPG 水平与空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白呈显著正相关^[9], Xiang 等^[10]研究得到相似结果。但也有研究显示不同结果,国外报道纳入 1939 例 1 型糖尿病患者开展为期 10.2 年的随访研究,结果显示,与正常对照组比较,1 型糖尿病患者血清 OPG 水平没有明显差异^[11]。相关动物研究以链脲霉素诱导发生糖尿病的模式鼠为研究对象,给予胰岛素治疗后检测 OPG 水平的表达情况,结果显示,与对照组比较,给予胰岛素治疗后小鼠的 OPG 水平明显升高,提示高糖状态下,OPG 水平的升高可能与胰岛素分泌不足有关^[12]。目前有关 OPG 与糖代谢调节的相关机制尚不明确,高糖状态下炎症因子、骨质疏松相关因子分泌及释放增加,OPG 可能是机体保护作用的反应性升高。

2.2 骨保护素与脂代谢

脂代谢异常与代谢综合征、炎症因子释放关系密切,是心血管疾病尤其是冠心病的独立危险因素,大量临床研究表明脂代谢紊乱可作为独立的危险因素参与 As 的发生发展。多器官系统之间存在交互作用,近来多项研究显示作为骨代谢标志之一的 OPG 与脂代谢有一定联系。研究证实代谢综合征人群脂肪组织中 OPG mRNA 的表达较正常对照人群明显升高^[13]。Ayina 等^[14]研究撒哈拉沙漠以南妇女(肥胖和健康)的血脂与 OPG 水平的关系,发现肥胖妇女的高密度脂蛋白、低密度脂蛋白浓度

与 OPG 有相关性,且高密度脂蛋白水平与 OPG 水平呈正相关,低密度脂蛋白水平与 OPG 水平呈负相关。Fekih 等^[8]研究也发现 OPG 水平与低密度脂蛋白和血脂有显著相关性。而另有研究显示高密度脂蛋白浓度与 OPG 水平无相关性^[15],研究者分析这可能是由研究人群较小导致的结果差异,同时也说明高密度脂蛋白与 OPG 水平之间的关系还存在争议,仍然需要进一步的研究证实。

2.3 骨保护素与代谢综合征

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是指多种代谢异常簇集发生在同一个体的临床状态,包括糖尿病、中心性肥胖、脂代谢紊乱、高血压等。国外动物研究证实,与对照组小鼠比较,给予高脂饲料喂养致 MS 模型鼠的血清 OPG 及组织 OPG 水平均显著升高^[16]。Ayina 等^[14]研究撒哈拉沙漠以南妇女的胰岛素抵抗指数、血脂与 OPG 水平的关系,发现肥胖妇女的胰岛素抵抗指数与 OPG 水平呈负相关,推测 OPG 水平升高可能提示胰岛素敏感性升高。Bernardi 等^[16]进行的人群研究结果显示,MS 患者 OPG 水平明显高于正常对照组;以高脂饮食喂养的 MS 的小鼠模型为研究对象,探讨 OPG 水平与 MS 及脂肪相关促炎因子的关系,结果表明,与对照组比较,高脂饮食喂养小鼠的 OPG 水平表达明显升高,且与脂肪组织促炎性改变有关。此外 Tavintharan 等^[17]研究发现高 OPG 水平与 MS 有关,在排除了年龄、性别、种族、血糖和微血管并发症的影响下,OPG 可以作为 MS 的独立预测因子,Pérez de Ciriza 等^[13]的研究也得到相似结果。

3 骨保护素与动脉粥样硬化

尽早发现 As 及预防 As 斑块破裂是延缓冠状动脉粥样硬化性心脏病发生发展最主要的手段。但是目前冠状动脉粥样硬化性心脏病具体发病机制尚未完全明确,在临床早发冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中,探讨具有早期诊断意义的血清学标记物具有重要的临床意义。越来越多的研究显示 OPG 与 As 密切相关,其可在内皮细胞、平滑肌细胞产生,并且在血管钙化、动脉硬化过程中对内皮细胞和平滑肌细胞发挥复杂的自分泌和旁分泌作用,从而对血管起调节作用。

国内外多项人群研究探讨 OPG 与冠状动脉病变严重程度的关系,结果显示冠状动脉有病变患者的血清 OPG 水平较对照组明显增加,且随冠状动脉病变支数的增加 OPG 水平明显升高,提示其对冠状

动脉粥样硬化的发生发展发挥作用^[18-19]。另有研究人员对 155 名伴有连续冠心病症状的患者进行了一个横向研究,发现升高的 OPG 水平与冠心病的严重程度独立相关^[20]。此外,在 OPG 与外周血管病变的研究中探讨 OPG 与颈动脉血管病变严重程度的关系,结果显示 OPG 与颈动脉血管病变程度明显相关,且与 10 年后病变进展程度独立相关^[21]。国外有学者对 6516 名健康人群开展横断面研究,发现 OPG 水平和颈动脉内膜中膜厚度呈正相关^[13]。近来,国外研究人员应用颈动脉超声将 145 个患者分成颈动脉钙化斑块组、非颈动脉钙化斑块组和无斑块组,测得三者血清 OPG 水平发现,颈动脉钙化斑块组 OPG 水平显著高于其他两组,推测 OPG 在与 As 相关的钙化病变里起重要作用^[22]。另有研究人员测量了 114 名患有冠状动脉疾病患者的颈动脉内膜中膜厚度和血浆 OPG 水平,并通过多元 Logistic 回归分析得出,OPG 水平与早期颈动脉粥样硬化病变独立相关^[23]。关于 OPG 与微血管病变的研究显示,与正常对照组比较,有蛋白尿患者的血清 OPG 水平明显升高,且大量蛋白尿患者血清 OPG 水平明显高于微量蛋白尿组,推测骨保护可作为血管疾病的一个重要调控分子,参与微血管病变的发生发展^[24-25]。最近国外研究发现,相对于健康对照组,患有 1 型糖尿病的青少年血清 OPG 水平和微量白蛋白尿有明显相关性,提示 OPG 水平升高和糖尿病肾病有一定联系^[8]。

3.1 血管内皮细胞

As 斑块的起始主要涉及血管内皮细胞损伤,而粥样硬化病变的形成是动脉对内皮、内膜损伤产生的炎症-纤维增生性反应的结果,有研究发现内皮功能紊乱可能是心血管疾病的一个发病机制^[23],而 OPG 又可作为心血管功能紊乱的标记物^[26]。国内研究发现,新诊断 1 型糖尿病患者 OPG 水平较健康对照组显著升高,给予胰岛素治疗 6 个月后,1 型糖尿病患者内皮依赖性血管舒张功能显著提高,且治疗前后 OPG 水平变化值与内皮依赖性血管舒张功能变化值独立相关,说明 OPG 水平与血管内皮功能关系密切^[10]。研究表明高尿酸血症可增加罹患心血管疾病的风险,国内研究人员发现给予痛风患者降尿酸治疗后,血浆 OPG 水平明显下降,且 OPG 水平的变化与内皮依赖性血管舒张功能有关,推测血管内皮功能紊乱与高尿酸血症人群治疗前后 OPG 变化存在相互作用^[27]。为研究 OPG 对人脐静脉内皮细胞的增殖数量和功能影响,用不同浓度的 OPG 作用于培养的人脐静脉内皮细胞 48 h 后,检测细胞

数量,结果发现在人体的浓度波动范围内 OPG 具有促进内皮细胞增殖效应,因此其在抗 As 过程中可能使损伤的内皮细胞得到修复,且这一作用与 OPG 的浓度梯度具有明显的正相关性^[28]。

3.2 动脉钙化

动脉钙化是 As、血管损伤的共同的病理表现,主要表现为血管壁僵硬性增加,顺应性降低,引发血栓形成、斑块破裂,是心脑血管疾病高发率和高死亡率的重要因素之一,亦是 As 心血管事件和外周血管病发生的重要标志。近来有动物研究表明 OPG 可以通过抑制受损的血管发生钙化起到保护血管的作用^[29]。OPG 缺陷小鼠在早期即发生动脉钙化,为了验证 OPG 是否诱导和阻止血管疾病,Callegari 等^[30]研究证实,给予 OPG 缺乏的 ApoE^{-/-}小鼠一定剂量的重组 OPG 后,其不仅减少了 As 斑块的大小,而且抑制了血管钙化的进一步进展。人群研究得到相反结果,研究发现患有冠状动脉钙化的患者 OPG 水平明显升高^[13],有学者分析人体发生动脉钙化后,OPG 可能是机体保护性的反应性升高。机制研究表明 OPG/RANKL/TRAIL 系统诱导的骨重构可作为导致血管钙化的一个信号旁路^[31-32],OPG 可作为 RANKL 诱导钙化的竞争性抑制物而抑制钙化,该通路在调节血管钙化方面发挥重要作用。

3.3 骨保护素在动脉粥样硬化中的作用机制

OPG 对 As 的作用是多方面的,目前大多数研究者认为 OPG 对 As 有一定的保护作用,血管病变时血清升高的 OPG 水平是机体防止血管病变进展的一种应答机制,并非 As 的原因。OPG 参与 As 所涉及的作用机制主要包括钙化、凋亡反应和炎症三方面。

3.3.1 OPG/RANK/RANKL 通路 OPG/RANK/RANKL 通路的三联体均是 TNF- α 受体超家族成员,OPG 可在血管壁表达,RANKL 和 RANK 在正常血管壁并无表达,而在粥样硬化的血管壁中却能检测出 RANKL 和 RANK 的表达,这提示 OPG/RANK/RANKL 调节通路的激活是 As 的关键环节。有研究显示 RANKL 结合 RANK 可增加骨形态发生蛋白 4 的表达,并通过骨形态发生蛋白 4 介导途径启动成骨信号转导来上调碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性,直接促进粥样硬化斑块区域血管平滑肌细胞的软骨样应变^[33]。此外,RANKL 可以通过 IL-6 和 TNF- α 的旁分泌释放巨噬细胞,增强促钙活性,促进血管平滑肌细胞钙化,RANK/RANKL 促进 As 区域钙化活性,而 OPG 通过竞争性与 RANKL 结合,可以

阻断 RANK 与 RANKL 的相互作用,抑制动脉粥样硬化钙化的发生^[34]。Kang 等^[35]进一步研究表明,降低 OPG 与 RANKL 的结合可能增加骨感应血管平滑肌细胞分化,尤其是在血管矿化期间能反射性增加 ALP 活性,促进血管粥样病变,OPG 可能通过下调 ALP 活性抑制血管钙化的发生。

3.3.2 细胞凋亡 动脉血管壁主要由内层内皮细胞、中层平滑肌细胞、外层结缔组织构成,内皮细胞凋亡导致内膜完整性破坏,血管通透性增加,利于单核细胞侵入血管内膜,启动 As 的发生,而平滑肌细胞凋亡则发生于 As 晚期,不利于斑块稳定性,使斑块易于破裂。TRAIL 是肿瘤坏死因子超家族成员之一,其受体有 R1、R2、R3、R4 和 OPG 5 种,其中 R1、R2 为死亡受体,胞内具有死亡功能区,与 TRAIL 特异性结合可通过死亡结构域变构激发和传导死亡信号,诱导细胞死亡。近来多项研究结果提示 OPG 是血管内皮细胞和平滑肌细胞的凋亡抑制因子,OPG 缺乏死亡结构域,可通过与 TRAIL 结合,阻止 TRAIL 与内皮细胞 TRAIL 受体结合,抑制死亡信号传导,抑制其特异性诱导细胞凋亡^[36]。

3.3.3 炎症 众多基础研究和临床实验都证实炎症在 As 中发挥重要作用,其可作为心血管疾病的预测因子。目前多项研究表明 OPG 与炎症反应相关因子关系密切,与 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-6、TNF- α 等有显著相关性,存在相互作用。近来有研究显示 TNF- α 可刺激血管内皮细胞、血管平滑肌细胞分泌 OPG 增加, TNF- α 、IL-1、血小板源性生长因子可促进 OPG 的表达与释放,提示 OPG 可能通过血管炎症反应间接参与血管损伤调节^[37-38]。有关 OPG 与 As 相关炎症介质的机制研究则提示炎性介质在刺激 OPG 增加的同时,可激发 ALP 活性而参与 As 的进展,考虑 OPG 的升高可能为血管损伤反应的应答机制^[39]。但也有研究得出不同结果,CRP 和 OPG 之间并没有联系,两者可能通过其他旁路影响腹主动脉钙化^[40]。此外还有研究持不同观点,认为 OPG 的释放会增加 IL-6、单核细胞趋化蛋白 1 和 TNF- α 的循环水平,OPG 可以通过刺激全身性炎症反应促进 As 发生^[41]。

4 结 语

虽然 OPG 与 As 的关系尚存争议,但 OPG 已不能仅仅被认为是骨代谢调节因子,它与糖脂代谢、能量代谢、代谢综合征关系密切,是重要的血管调节因子,动物及离体细胞研究证实,它可通过抑制

细胞凋亡保护血管内皮细胞、抑制受损血管钙化、参与炎症反应调节,在 As 发生发展过程中发挥重要的作用,以及在心血管疾病方面的预测、治疗及预后判断具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density[J]. Cell, 1997, 89(2): 309-319.
- [2] Montagnana M, Lippi G, Danese E, et al. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease[J]. Ann Med, 2013, 45(3): 254-264.
- [3] Baudhuin M, Duplomb L, Teletchea S, et al. Osteoprotegerin: multiple partners for multiple functions[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2013, 24(5): 401-409.
- [4] Bjerre M. Osteoprotegerin (OPG) as a biomarker for diabetic cardiovascular complications[J]. Springerplus, 2013, 2: 658.
- [5] Bernardi S, Bossi F, Toffoli B, et al. Roles and clinical applications of OPG and TRAIL as biomarkers in cardiovascular disease[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 1752854.
- [6] Ahmed MB, Ismail MI. Relation of osteoprotegerin, visfatin and ghrelin to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients[J]. Int J Health Sci (Qassim), 2015, 9(2): 127-139.
- [7] Yu G, Ji X, Jin J, et al. Association of serum and vitreous concentrations of osteoprotegerin with diabetic retinopathy[J]. Ann Clin Biochem, 2015, 52(2): 232-236.
- [8] Fekih O, Triki H, Triki S, et al. Osteoprotegerin as a marker of cardiovascular risk in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. Pediatr Diabetes, 2016, 18(3): 230-236.
- [9] Wang ST, Xu JM, Wang M, et al. Increased plasma osteoprotegerin concentrations in type 1 diabetes with albuminuria[J]. Clin Nephrol, 2013, 79(3): 192-198.
- [10] Xiang GD, Sun HL, Zhao LS. Changes of osteoprotegerin before and after insulin therapy in type 1 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 76(2): 199-206.
- [11] Gordin D, Soro-Paavonen A, Thomas MC, et al. Osteoprotegerin is an independent predictor of vascular events in Finnish adults with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2013, 36(7): 1 827-833.
- [12] Bortolin RH, Freire Neto FP, Arcaro CA, et al. Anabolic effect of insulin therapy on the bone: osteoprotegerin and osteocalcin up-regulation in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2017, 120(3): 227-234.
- [13] Pérez de Ciriza C, Moreno M, Restituto P, et al. Circulating osteoprotegerin is increased in the metabolic syndrome and associates with subclinical atherosclerosis and coronary arterial calcification[J]. Clin Biochem, 2014, 47(18): 272-278.
- [14] Ayina Ayina CN, Sobngwi E, Essouma M, et al. Osteoprotegerin in relation to insulin resistance and blood lipids in sub-Saharan African women with and without abdominal obesity[J]. Diabetol Metab syndr, 2015, 7: 47.
- [15] Ayina Ayina CN, Boudou P, Fidaa I, et al. Osteoprotegerin is not a determinant of metabolic syndrome in sub-Saharan Africans after age adjustment[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2014, 75(3):

- 165-170.
- [16] Bernardi S, Fabris B, Thomas M, et al. Osteoprotegerin increases in metabolic syndrome and promotes adipose tissue proinflammatory changes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 394(1-2): 13-20.
- [17] Tavintharan S, Pek LT, Liu JJ, et al. Osteoprotegerin is independently associated with metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2014, 11(5): 359-362.
- [18] 徐美林, 张晓艳, 张超, 等. 血清骨保护素与冠状动脉病变程度的关系研究[J]. *中华临床医师杂志*, 2012, 13: 3 522-525.
- [19] Tousoulis D, Siasos G, Maniatis K, et al. Serum osteoprotegerin and osteopontin levels are associated with arterial stiffness and the presence and severity of coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 1 924-928.
- [20] Esteghamati A, Sheikhhahaei S, Hafezi-Nejad N, et al. Serum osteoprotegerin in relation to metabolic status, severity, and estimated risk of subsequent coronary heart disease[J]. *Arch Iran Med*, 2014, 17(9): 596-601.
- [21] Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2004, 109(18): 2 175-180.
- [22] Kwon A, Choi YS, Choi YW, et al. Serum osteoprotegerin is associated with calcified carotid plaque: A strobe-compliant observational study[J]. *Medicine*, 2016, 95(15): e3381.
- [23] Morisawa T, Nakagomi A, Kohashi K, et al. Osteoprotegerin is associated with endothelial function and predicts early carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease[J]. *Int Heart J*, 2015, 56(6): 605-612.
- [24] Wang ST, Zhang CY, Zhang CM. The plasma osteoprotegerin level and osteoprotegerin expression in renal biopsy tissue are increased in type 2 diabetes with nephropathy[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123(2): 106-111.
- [25] Elsamahy MH, Elhenawy YI. Plasma osteoprotegerin concentrations in type 1 diabetic patients with albuminuria[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(4): 563-567.
- [26] Kuźniewski M, Fedak D, Dumnicka P, et al. Osteoprotegerin and osteoprotegerin/TRAIL ratio are associated with cardiovascular dysfunction and mortality among patients with renal failure[J]. *Adv Med Sci*, 2016, 61(2): 269-275.
- [27] Wang HH. Changes of plasma concentration of osteoprotegerin and its association with endothelial dysfunction before and after hypouricemic therapy in patients with hyperuricemia[J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(1): 123-127.
- [28] 杨伟, 李裕舒, 段卡丹, 等. 骨保护素对脐静脉内皮细胞生长的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 26(4): 307-310.
- [29] Davenport C, Mahmood WA, Forde H, et al. The effects of insulin and liraglutide on osteoprotegerin and vascular calcification in vitro and in patients with type 2 diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(1): 53-61.
- [30] Callegari A, Coons ML, Ricks JL, et al. Bone marrow- or vessel wall-derived osteoprotegerin is sufficient to reduce atherosclerotic lesion size and vascular calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(11): 2 491-500.
- [31] Harper E, Forde H, Davenport C, et al. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: Integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL[J]. *Vasc Pharmacol*, 2016, 82(7): 30-40.
- [32] Makarović S, Makarović Z, Steiner R, et al. Osteoprotegerin and vascular calcification: clinical and prognostic relevance[J]. *Coll Antropol*, 2015, 39(2): 461-468.
- [33] Panizo S, Cardus A, Encinas M, et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway[J]. *Circ Res*, 2009, 104(9): 1 041-048.
- [34] Deuell KA, Callegari A, Giachelli CM, et al. RANKL enhances macrophage paracrine pro-calcific activity in high phosphate-treated smooth muscle cells: dependence on IL-6 and TNF- α [J]. *J Vasc Res*, 2012, 49(6): 510-521.
- [35] Kang YH, Jin JS. Long term effect of high glucose and phosphate levels on the OPG/RANK/RANKL/TRAIL system in the progression of vascular calcification in rat aortic smooth muscle cells[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2015, 19(2): 111-118.
- [36] Lane D, Matte I, Laplante C, et al. Osteoprotegerin (OPG) activates integrin, focal adhesion kinase (FAK), and Akt signaling in ovarian cancer cells to attenuate TRAIL-induced apoptosis[J]. *J Ovarian Res*, 2013, 6: 82.
- [37] 徐刚, 高钰琪. 骨保护素在心血管疾病发生中的作用及机制研究进展[J]. *西南国防医药*, 2015, 25(9): 1 030-032.
- [38] Demir P, Erdenen F, Aral H, et al. Serum osteoprotegerin levels related with cardiovascular risk factors in chronic kidney disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 811-817.
- [39] Tintut Y, Patel J, Territo M, et al. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro[J]. *Circulation*, 2002, 105(5): 650-655.
- [40] Huang JW, Lien YC, Yang CY, et al. Osteoprotegerin, inflammation and dyslipidemia are associated with abdominal aortic calcification in non-diabetic patients on peritoneal dialysis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(3): 236-242.
- [41] Montagnana M, Lippi G, Danese E. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease[J]. *Ann Med*, 2013, 45(3): 254-264.
- (此文编辑 文玉珊)