

本文引用: 何玉虎, 邹普, 陈昊, 等. 骨保护素与冠心病合并糖尿病患者冠状动脉支架内再狭窄的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 100-104.

· 血管损伤与血管衰老专栏 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-02-0100-05

骨保护素与冠心病合并糖尿病患者冠状动脉支架内再狭窄的关系

何玉虎, 邹普, 陈昊, 周胜华

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 骨保护素; 冠心病; 糖尿病; 支架内再狭窄

[摘要] **目的** 探讨血清骨保护素(OPG)与冠心病合并糖尿病患者冠状动脉介入术后支架内再狭窄(ISR)的关系。**方法** 在行经皮冠状动脉介入治疗并于约1年后行冠状动脉造影复查的1 652例糖尿病患者中,135例为ISR患者(ISR组),从其余患者中随机选取85例无ISR的冠心病合并糖尿病患者作为对照(无ISR组)。检测血清OPG水平及生物化学指标,并收集患者的临床资料。通过多变量Logistic回归分析发生ISR的独立危险因素。**结果** ISR组血清OPG水平显著高于无ISR组($P<0.001$)。与无ISR组相比,ISR组患者的吸烟发生率更高,血清肌酐、总胆固醇、高敏C反应蛋白、低密度脂蛋白胆固醇水平更高,冠状动脉病变更严重,累及的血管更多,肾小球滤过率更低,使用降糖药物治疗患者更少,支架直径更小(P 均 <0.05)。将血清OPG水平按三分位数分组,在校正了可能的混杂因素后,多变量Logistic回归分析显示血清OPG高水平组发生ISR的风险是低水平组的5.349倍($OR=5.349, 95\% CI$ 为2.049~13.967, $P=0.001$),中水平组发生ISR的风险是低水平组的2.711倍($OR=2.711, 95\% CI$ 为1.095~6.710, $P=0.031$)。**结论** 冠心病合并糖尿病患者的血清OPG水平与ISR的发生相关,是ISR的独立危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship between osteoprotegerin and in-stent restenosis in patients with coronary heart disease complicated with diabetes after percutaneous coronary intervention

HE Yuhu, ZOU Pu, CHEN Hao, ZHOU Shenghua

(Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] osteoprotegerin; coronary heart disease; diabetes; in-stent restenosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum osteoprotegerin (OPG) and in-stent restenosis (ISR) in patients with coronary heart disease complicated with diabetes after percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods From 1 652 diabetes patients undergoing PCI and follow-up angiography at approximately one year, 135 patients were diagnosed with ISR, while 85 patients without ISR were randomly included as controls. Serum OPG levels and biochemical indexes were examined. General clinical data of the study subjects were collected. Multivariable Logistic regression was used to analyze the independent risk factors of ISR. **Results** Serum OPG levels were significantly higher in patients with ISR than those without ISR ($P<0.001$). Patients with ISR had higher rates of smoking, higher values of serum creatinine, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDLC) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lower values of glomerular filtration rate (GFR), more involved vessels, more severe lesions in coronary arteries, less treatment of dual antiplatelet therapy, diabetes control drugs and statins, and smaller stent diameter as compared with patients without ISR (all $P<0.05$). The patients were further divided based upon the tertile distribution of OPG.

Multivariable Logistic regression analysis showed that OPG level was an independent determinant of ISR with an odds ratio of 5.349 (95% CI: 2.049~13.967, $P=0.001$) and 2.711 (95% CI: 1.095~6.710, $P=0.031$) for tertile 3 and 2 com-

[收稿日期] 2021-05-27

[修回日期] 2021-07-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81870258, 81800059)

[作者简介] 何玉虎, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为血管重塑, E-mail 为 heyuhu1986@126.com。通信作者周胜华, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病和血管重构, E-mail 为 zhoushenghua@csu.edu.cn。

pared with tertile 1 after correction of possible confounding factors. **Conclusion** Serum OPG level is associated with the presence of ISR, and it is an independent risk factor of ISR in diabetes patients.

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)开创了治疗冠状动脉疾病的新时代。但是,PCI 术后可发生支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)^[1-2]。尽管与裸金属支架相比,药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)植入显著降低了 ISR 的临床发生率,但 ISR 仍占病例的 3%~20%,主要取决于患者的病变特征、危险因素(特别是合并糖尿病)和植入 DES 的类型^[3-4]。

骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是一种可溶性分泌蛋白,为核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)受体激活剂的诱饵受体,从而干扰 RANKL 及其细胞表面受体核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator for nuclear factor- κ B, RANK)的相互作用^[5]。OPG/RANKL/RANK 系统最初被确定为骨代谢的调节因子。最近,OPG 还与多种心血管疾病有关,包括动脉粥样硬化和斑块不稳定、心力衰竭、肺动脉高压以及血管钙化^[6-8]。重组 OPG 可改善主动动脉平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的存活率以及增强其增殖能力^[9-10],并增强肺动脉平滑肌细胞的迁移和增殖能力^[11]。临床研究表明,循环中的 OPG 水平升高与动脉粥样硬化的患病率和严重性增加以及梗死后心力衰竭的发展有关^[12-13]。然而,目前冠心病患者特别是合并糖尿病人群血清 OPG 与 PCI 后 ISR 的关系仍不清楚,本研究通过检测糖尿病 ISR 患者血清 OPG 水平,评估血清 OPG 水平与糖尿病患者 ISR 发生的相关性。

1 资料和方法

1.1 研究对象

于 2010 年 1 月—2015 年 7 月在上海交通大学医学院附属瑞金医院行 PCI 并在约 1 年后行冠状动脉造影复查的 1 652 例糖尿病患者中,排除肿瘤、慢性心力衰竭(射血分数 $<45\%$)、先天性心脏病、急性心力衰竭、合并瓣膜疾病或心肌病患者,其中 135 例患者诊断为 ISR,设为 ISR 组,从剩余患者中随机入选 85 例性别和年龄相匹配的冠心病合并糖尿病患者作为无 ISR 组。ISR 的诊断标准为冠状动脉造影复查时,支架节段、支架近端及远端 5 mm 内血管内径再次狭窄 $>50\%$ 。

1.2 方法

经过夜禁食后,在冠状动脉造影之前收集所有患者的血标本。在 Hitachi 912 分析仪上检测血糖、血尿素氮、肌酐、尿酸、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、脂蛋白(a)、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 和甘油三酯(罗氏诊断公司, Mannheim, 德国)。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)浓度通过使用离子交换高效液相色谱仪和 Bio-Rad 变异血红蛋白检测系统(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)进行检测。为了检测血清 OPG,收集血标本,以 1 500 g 离心 15 min,然后取上清并等分置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冻存。使用 ELISA 试剂盒(目录号 DY805, R&D Systems, 明尼苏达州, 美国)测定血清 OPG 水平。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,并以 Bonferroni 校正进行评估。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用卡方检验。拟合正态分布使用 t 检验进行评估,双向 P 值 <0.05 被认为差异具有统计学意义,并使用 95% 置信区间。多因素 Logistic 回归分析 ISR 的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料比较

与无 ISR 组相比,ISR 组患者的吸烟发生率更高,血清肌酐、总胆固醇、高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、LDLC 及 OPG 水平更高,使用降糖药物治疗者更少,冠状动脉病变更严重,累及血管更多,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、血清 HDLC 水平更低,支架直径更小(P 均 <0.05)。两组在性别、年龄、体质指数、血压、高脂血症、心肌梗死、高血压发生率、HbA1c、空腹血糖、甘油三酯、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、使用双重抗血小板治疗及他汀类药物治疗、使用 β 受体阻滞剂治疗、使用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)治疗、PCI 术

前冠状动脉狭窄程度、支架置入数和支架长度方面差异均无统计学意义(P 均 >0.05 ;表1)。

表1. 两组患者的基线特征

Table 1. Baseline characteristics in patients with and without ISR

项目	无 ISR ($n=85$)	ISR ($n=135$)	P 值
男性/[例(%)]	57(67.1)	97(71.8)	0.272
年龄/岁	66.13±8.89	66.15±9.51	0.984
体质指数/(kg/m^2)	25.97±3.25	25.90±3.25	0.890
吸烟/[例(%)]	25(29.4)	62(45.9)	0.016
高血压/[例(%)]	71(83.5)	102(75.6)	0.179
收缩压/ mmHg	137.34±19.24	139.08±20.97	0.537
舒张压/ mmHg	75.90±10.28	75.87±12.36	0.984
高脂血症/[例(%)]	23(12)	40(19.9)	0.760
心肌梗死史/[例(%)]	27(27.1)	40(29.6)	0.765
血清肌酐/(mol/L)	78.78±18.28	90.73±20.87	<0.001
GFR/[$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	94.65±20.20	79.86±18.06	<0.001
HbA1c/%	7.34±1.30	7.44±1.46	0.604
空腹血糖/(mmol/L)	7.02±2.27	7.08±2.75	0.870
甘油三酯/(mmol/L)	1.64±1.06	1.68±1.39	0.800
总胆固醇/(mmol/L)	3.43±0.98	3.90±1.49	0.011
HDLc/(mmol/L)	1.06±0.33	1.00±0.24	0.111
LDLC/(mmol/L)	1.98±0.73	2.22±0.90	0.033
hs-CRP/(mg/L)	1.4 (0.52 ~ 5.48)	3.87 (1.48 ~ 8.20)	<0.001
OPG/($\mu\text{g}/\text{L}$)	2.64 (1.92 ~ 3.52)	3.91 (2.51 ~ 6.96)	<0.001
LVEF/%	62.92±7.52	61.72±8.80	0.298
药物治疗/[例(%)]			
双重抗血小板治疗	83(97.6)	124(91.9)	0.086
ACEI/ARB	55(64.7)	94(69.6)	0.462
β 受体阻滞剂	73(85.9)	116(85.9)	0.993
他汀类药物	82(96.5)	121(89.6)	0.073
降血糖药物	71(83.5)	96(71.1)	0.037
冠状动脉病变/[例(%)]			
左主干	2(2.4)	9(6.7)	0.210
左前降支	67(78.8)	106(78.5)	0.957
左回旋支	41(48.2)	79(58.5)	0.165
右冠状动脉	44(51.8)	79(58.5)	0.333
冠心病严重程度/[例(%)]			
1支病变	36(42.4)	48(35.6)	0.264
2支病变	31(36.5)	45(33.3)	0.664
3支病变	18(21.2)	42(31.1)	0.122
多支病变	49(57.6)	87(64.4)	0.322
冠状动脉病变特征/[例(%)]			
B2/C型病变	47(55.3)	101(74.8)	<0.003

续表

项目	无 ISR ($n=85$)	ISR ($n=135$)	P 值
分叉病变	20(23.5)	44(32.6)	0.171
慢性完全闭塞病变	8(9.4)	25(18.5)	0.081
PCI术前冠状动脉狭窄/[例(%)]	88.30±7.78	89.98±7.20	0.104
支架置入数	1.93±0.81	1.82±0.72	0.308
支架直径/ mm	3.05±0.51	2.87±0.45	0.008
支架长度/ mm	41.16±7.40	42.71±7.25	0.660

2.2 Logistic 回归分析

OPG水平按三分位数分组,在校正了性别、年龄、体质指数、冠心病危险因素、生物化学指标、GFR、LVEF、药物治疗、冠状动脉病变严重程度、冠状动脉病变特点、支架直径、支架长度等可能的混杂因素后,血清OPG高水平组发生ISR的风险是低水平组的5.349倍(95%CI为2.049~13.967, $P=0.001$),中水平组发生ISR的风险是低水平组的2.711倍(95%CI为1.095~6.710, $P=0.031$),说明OPG是ISR的独立危险因素,血清OPG水平与ISR的发生相关。低GFR、hs-CRP、未使用糖尿病类药物、B2/C型病变、慢性完全闭塞病变和较小的支架直径也是ISR的独立危险因素(表2)。

3 讨论

OPG作为可溶性蛋白肿瘤坏死因子受体家族的一员,其最早在骨代谢领域进行研究,发现其可以阻止破骨细胞分化进而促进骨骼形成来预防骨质疏松。近年来的研究发现,OPG在内分泌代谢、肿瘤、心血管、免疫炎症领域均发挥重要的作用^[14-16]。特别是在心血管以及免疫炎症领域,血清OPG水平升高被发现与冠状动脉钙化、血管硬化及冠状动脉粥样斑块的不稳定有关^[17-19]。研究表明,冠状动脉病变患者的血清OPG水平明显升高,揭示OPG在冠状动脉粥样硬化的发生发展中发挥重要作用,同时也发现OPG水平升高与冠心病的严重程度独立相关^[20-21]。在心血管疾病的病理状态下,血管处于炎症浸润状态,OPG表达水平在心血管疾病中升高,提示OPG在血管重塑性疾病中发挥重要作用。PCI术过程中导丝对血管造成损伤,引起血管中膜层平滑肌细胞向血管内膜迁移是PCI术后发生ISR的主要原因。研究表明,血管组织特别是中膜层平滑肌细胞OPG表达异常丰富^[22-23]。研究表明糖尿病患者容易发生动脉粥样硬化,从而引起主要不良心血管事件^[24]。糖尿病作为PCI术后发生ISR

表 2. ISR 的多因素 Logistic 回归分析
Table 2. Multivariable Logistic regression analysis for in-stent restenosis

项目	模型 1(不包含 OPG)		模型 2(包含 OPG)	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
血清 OPG 水平				<0.001
低水平组	—	—	1(ref.)	—
中水平组	—	—	2.711(1.095~6.710)	0.031
高水平组	—	—	5.349(2.049~13.967)	0.001
性别	1.056(0.441~2.529)	0.902	1.019(0.976~1.064)	0.390
年龄	1.014(0.973~1.057)	0.500	1.149(0.454~2.905)	0.770
体质指数	1.020(0.912~1.142)	0.725	1.009(0.896~1.136)	0.880
高血压	0.663(0.260~1.694)	0.391	0.662(0.253~1.735)	0.401
高脂血症	0.882(0.375~2.076)	0.774	0.869(0.362~2.085)	0.753
吸烟	1.384(0.557~3.438)	0.484	0.984(0.369~2.624)	0.974
心肌梗死史	1.253(0.556~2.826)	0.586	1.218(0.519~2.861)	0.650
HbA1c	1.097(0.844~1.426)	0.488	1.069(0.814~1.403)	0.632
总胆固醇/HDLC	1.187(0.885~1.592)	0.252	1.190(0.860~1.645)	0.293
GFR	0.956(0.937~0.977)	<0.001	0.954(0.933~0.975)	<0.001
hs-CRP	1.120(1.032~1.215)	0.006	1.139(1.041~1.247)	0.005
LVEF	0.983(0.939~1.029)	0.463	0.989(0.944~1.037)	0.646
抗血小板治疗	0.303(0.044~2.079)	0.224	0.368(0.051~2.667)	0.323
他汀类药物治疗	0.580(0.116~2.895)	0.506	0.405(0.069~2.390)	0.319
糖尿病药物治疗	0.439(0.185~1.042)	0.062	0.357(0.143~0.889)	0.027
多支血管病变	1.277(0.613~2.663)	0.513	1.265(0.587~2.730)	0.548
B2/C 型病变	3.796(1.715~8.401)	0.001	3.658(1.605~8.335)	0.002
慢性完全闭塞病变	2.647(0.897~7.816)	0.078	3.224(1.063~9.775)	0.039
分叉病变	1.333(0.616~2.886)	0.466	1.305(0.580~2.935)	0.520
支架直径	0.343(0.162~0.728)	0.005	0.454(0.209~0.985)	0.046
支架长度	0.982(0.934~1.031)	0.461	0.988(0.939~1.040)	0.648

注:“—”为数据未获得。

最重要的危险因素之一,有研究表明 2 型糖尿病患者血浆 OPG 表达水平升高,并且与动脉僵硬度、炎症反应等有关,从而参与血管重塑的病理生理过程^[25]。也有研究发现血清 OPG 水平升高可以显著增加糖尿病患者心血管死亡率^[19]。本研究纳入的冠心病合并糖尿病患者中,ISR 组血清 OPG 水平显著高于无 ISR 组,即 OPG 水平与 ISR 的发生相关。因此推断 OPG 是 ISR 的独立危险因素。然而,血浆 OPG 水平高低与血糖以及 HbA1c 是否有相关性以及什么样的的相关性尚不明确,需要进一步深化分析与研究,为临床提供更多依据。

OPG 与 ISR 是否有直接因果关系,其对 ISR 发生的作用途径和机制尚不清楚。在经典的骨代谢研究中,OPG 主要通过 OPG/RANKL/RANK 系统发挥作用。研究发现 OPG 以不依赖 TRAIL 的方式促进各种癌细胞和内皮细胞增殖^[22-23]。这些研究结果扩展了 OPG 的功能意义,使其超出了作为核因子

κ B 配体和 TRAIL 诱饵受体的受体激活因子的作用,并暗示它可能与整合素或脂肪酰合酶相互作用。支架置入对血管造成损伤,数小时内细胞因子及中性粒细胞聚集产生炎症反应,促进 VSMC 表型由收缩表型向分泌表型转化,从而使 VSMC 增殖迁移^[26]。OPG 作为可溶性蛋白肿瘤坏死因子受体家族的一员,在免疫炎症领域中发挥比较重要的作用,在血管损伤后产生炎症反应,参与血管重塑过程。研究表明,OPG 可促进肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移导致肺动脉高压的发生,也可以通过促进微血管内皮细胞的迁移和增殖来调控血管新生^[6,27]。上述 OPG 诱导的生物学效应由整合素受体 α v β 3 和 α v β 5 诱导的下游 ERK 激酶激活介导^[23]。因此,推测 OPG 可能通过整合素受体 α v β 3 激活平滑肌细胞迁移和增殖来促进 ISR 的发生,但是,需要进一步的研究来探讨 OPG 是通过何种途径发挥作用,以及 OPG 对 ISR 的作用途径是否与经典

通路不同。

本研究尚存在一些不足之处,首先,本研究受到相对较小的样本量及其采用横截面设计的限制,从而只能表明冠心病合并糖尿病患者 OPG 与 ISR 的相关性,但不能据此进行风险预测;其次,仅在 85 例年龄和性别匹配的非 ISR 患者中检测了血清 OPG 水平,而并非在该队列中对所有非 ISR 患者进行血清 OPG 检测,因此无法排除在非 ISR 患者血清 OPG 检测过程中存在选择偏倚的可能性;再次,本研究未进行基础实验探讨 OPG 对疾病发生的确切机制。后续还需要进一步采取大规模前瞻性研究来证实 OPG 与疾病的相关性及对疾病风险的预测价值。

[参考文献]

- [1] SIONTIS G C, STEFANINI G G, MAVRIDIS D, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis; a network Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2015, 386(9994): 655-664.
- [2] DANGAS G D, CLAESSEN B E, CAIXETA A A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(23): 1897-1907.
- [3] KAUL U, BANGALORE S, SETH A, et al. Paclitaxel-eluting versus everolimus-eluting coronary stents in diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 398.
- [4] RACHNER T D, KASIMIR-BAUER S, GÖBEL A, et al. Prognostic value of RANKL/OPG serum levels and disseminated tumor cells in nonmetastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(4): 1369-1378.
- [5] TAMTAJI O R, BORZABADI S, GHAYOUR-MOBARHAN M, et al. The effects of fatty acids consumption on OPG/RANKL/RANK system in cardiovascular diseases; current status and future perspectives for the impact of diet-gene interaction[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2774-2781.
- [6] JIA D, ZHU Q, LIU H, et al. Osteoprotegerin disruption attenuates HySu-induced pulmonary hypertension through integrin $\alpha\beta 3$ /FAK/Akt pathway suppression[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10(1): e001591.
- [7] OMLAND T, UELAND T, JANSSON A M, et al. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(6): 627-633.
- [8] TOFFOLI B, PICKERING R J, TSOROTES D, et al. Osteoprotegerin promotes vascular fibrosis via a TGF-beta1 autocrine loop[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(1): 61-68.
- [9] BENNETT B J, SCATENA M, KIRK E A, et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(9): 2117-2124.
- [10] LAWRIE A, WATERMAN E, SOUTHWOOD M, et al. Evidence of a role for osteoprotegerin in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(1): 256-264.
- [11] LIEB W, GONA P, LARSON M G, et al. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(9): 1849-1854.
- [12] KONDEGOWDA N G, FENUTRIA R, POLLACK I R, et al. Osteoprotegerin and denosumab stimulate human beta cell proliferation through inhibition of the receptor activator of NF- κ B ligand pathway[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(1): 77-85.
- [13] ROCHETTE L, MELOUX A, RIGAL E, et al. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone: its potential utility as a marker of cardiometabolic diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 182: 115-132.
- [14] KIMURA S, NAKAMURA Y, KOBAYASHI N, et al. Osteoprotegerin-dependent M cell self-regulation balances gut infection and immunity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 234.
- [15] MASER R E, LENHARD M J, SNEIDER M B, et al. Osteoprotegerin is a better serum biomarker of coronary artery calcification than osteocalcin in type 2 diabetes[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(1): 14-22.
- [16] SCIALLA J J, LEONARD M B, TOWNSEND R R, et al. Correlates of osteoprotegerin and association with aortic pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(11): 2612-2619.
- [17] CRISAFULLI A, MICARI A, ALTAVILLA D, et al. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with ST elevation acute myocardial infarction[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 109(4): 389-395.
- [18] CALLEGARI A, COONS M L, RICKS J L, 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): 2491-2500.
- [19] GORDIN D, SORO-PAAVONEN A, THOMAS M C, et al. Osteoprotegerin is an independent predictor of vascular events in Finnish adults with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(7): 1827-1833.
- [20] 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): 1924-1928.
- [21] ESTEGHAMATI A, SHEIKHBAHAEI 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.
- [22] 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(1): 82.
- [23] KOBAYASHI-SAKAMOTO M, ISOGAI E, HIROSE K, et al. Role of α 5 integrin in osteoprotegerin-induced endothelial cell migration and proliferation[J]. *Microvasc Res*, 2008, 76(3): 139-144.
- [24] 谭艳, 夏萃, 李祯, 等. 病程1年内2型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化的患病特征及影响因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(8): 668-672.
- [25] 贺文达, 陈志维, 谢友良, 等. 牛蒡子总木脂素和淫羊藿总黄酮配伍对2型糖尿病大鼠骨质疏松的保护作用[J]. *广东药科大学学报*, 2018, 34(6): 77-81.
- [26] 张承圣, 谢锐, 文飞. 下肢动脉粥样硬化闭塞支架术后再狭窄研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(5): 525-530.
- [27] MCGONIGLE J S, GIACHELLI C M, SCATENA M. Osteoprotegerin and RANKL differentially regulate angiogenesis and endothelial cell function[J]. *Angiogenesis*, 2009, 12(1): 35-46.

(此文编辑 文玉珊)