

RANKL 基因 rs9594738 位点与贵州燃煤污染型地氟病的相关性*

田薇^{1,2**}, 李鸣^{1,2}, 喻艳琴³, 张秀秀^{1,2}, 王婵娟^{1,2}, 张婷^{1,2}, 单可人^{1,2},
官志忠^{1,2}, 何燕^{1,2***}

(1. 贵州医科大学 地方病与少数民族疾病教育部重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学 贵州省医学分子生物学重点实验室, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 基因单核苷酸多态性 (SNP) 与贵州燃煤污染型地氟病的关系。方法: 选取燃煤污染型地氟病病区样本 365 例为病例组, 其中地氟重症组 (氟斑牙明显且有氟骨症症状者) 130 例、地氟轻症组 (有氟斑牙且无氟骨症症状者) 235 例, 另选贵州省黔南布依族苗族自治州长顺县样本 235 例为对照组 (无氟斑牙及氟骨症症状); 采用 TaqMan-MGB 探针基因分型方法对上述样本 RANKL 基因的 SNP 位点 rs9594738 进行基因分型, 分析 rs9594738 等位基因和基因型在各组间的分布差异。结果: rs9594738 位点在地氟重症组与对照组的等位基因分布频率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 地氟重症组男女之间基因型频率和等位基因频率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 遗传模式分析结果显示, 在最优遗传模式显性遗传模式下, 地氟重症组 rs9594738 基因型 C/T-T/T 可能是地氟重症人群的风险因素 ($P = 0.014$, $OR = 2.08$, $95\% CI = 1.16 \sim 3.72$)。结论: RANKL 基因 rs9594738 位点多态性与贵州省毕节市燃煤污染型地氟病氟骨症的发生可能有关联。

[关键词] 等位基因; 基因型; 燃煤污染型地氟病; 基因多态性; RANKL 基因; rs9594738 位点

[中图分类号] R599.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)01-0001-06

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.01.001

Correlation between RANKL Gene rs9594738 and Endemic Fluorosis Caused by Coal Burning Pollution in Guizhou

TIAN Wei^{1,2}, LI Ming^{1,2}, YU Yanqing³, ZHANG Xiuxiu^{1,2}, WANG Chanjuan^{1,2},
ZHANG Ting^{1,2}, SHAN Keren^{1,2}, GUAN Zhizhong^{1,2}, HE Yan^{1,2}

(1. Key Laboratory of Endemic and Ethnic Diseases, Ministry of Education, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Key Laboratory of Molecular Biology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between Single nucleotide polymorphisms (SNP) in the receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) and coal burning induced fluorosis in Guizhou province. **Methods:** 365 cases were selected from coal burning contaminated areas in Bijie of Guizhou China, including 130 cases of the severe fluorine group (with obvious dental fluorosis and skeletal fluorosis symptoms), 235 cases of the mild fluorine group (with dental fluorosis and no skeletal fluorosis symptoms). And 235 cases from Shangshun County of Southern Guizhou China were selected as the control group (without dental fluorosis and skeletal fluorosis symptoms). Then the Taq-Man-MGB probe genotypic method was applied to detect RANKL gene SNP loci rs9594738 genotypic of the samples. The distribution of allele and genotype of rs9594738 in each group was analyzed. **Results:** There was statistically significant difference in allele frequency of rs9594738 between the severe fluorine group and the control group ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in

*[基金项目] 国家自然科学基金项目 (31560306, U1812403); 贵州省科技支撑计划项目 [黔科合支撑 (2019) 2807]

** 贵州医科大学 2018 级硕士研究生

*** 通信作者 E-mail: annieheyan@gmc.edu.cn

网络出版时间: 2020-01-09 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20200109.2011.001.html>

genotype frequency and allele frequency between the male and female subjects in the severe fluorine group ($P < 0.05$). Further genetic model analysis results showed that rs9594738 genotype C/T-T/T may be a risk factor for severe endemic fluorosis in the optimal dominant genetic model ($P = 0.014$, $OR = 2.08$, 95% CI between 1.16 and 3.72). **Conclusion:** The polymorphism of rs9594738 of *RANKL* gene may be related to the occurrence of skeletal fluorosis and dental fluorosis caused by coal burning pollution in Bijie city, Guizhou Province, China.

[**Key words**] alleles; genotype; coal-burning endemic fluorosis; gene polymorphism; *RANKL* gene; rs9594738 site

燃煤污染型地方性氟中毒(简称燃煤污染型地氟病)是由于氟污染地区居民使用高氟煤而污染环境介质或食物,从而引起以氟斑牙和(或)氟骨症为主要特征的一种慢性全身性疾病^[1-2]。氟骨症是地氟病最严重的临床症状之一,主要表现为骨硬化、骨软化及骨质疏松等症状^[3-4]。有研究表明,氟骨症的发病机制与骨的形成有极大的关系^[5],而核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, *RANKL*)具有调节骨代谢的作用,其在巨噬细胞克隆刺激因子(macrophage-colony stimulating factor, M-CSF)存在的前提下与破骨细胞膜上特异性受体 *RANK* 结合,启动对破骨细胞的分化、成熟、活化的调节过程,抑制破骨细胞的凋亡,从而加速并增强骨吸收的过程^[6-8]。多年来,陆续有研究报道了 *RANKL* 基因多态性与骨的形成相关疾病有关^[9-10],如王希丹等^[11]研究发现 *RANKL* 基因的 rs9594738 位点与髌骨强度相关,Hsu 等^[12]研究发现 *RANKL* 基因的 rs9594738 位点与骨质疏松有相关性,但目前 *RANKL* 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与地氟病关系的研究尚未见报道。本研究旨在通过分析 *RANKL* 基因 rs9594738 位点在贵州燃煤污染型地氟病病区地氟病患者及对照县人群中的多态性分布,探讨该位点的多态性与燃煤污染型地氟病的关联性,为燃煤污染型地氟病的发病机制、预防和治疗提供一定的依据和线索。

1 对象与方法

1.1 对象

参照《地方性氟中毒病区划分标准》(GB17018-1997)划分贵州省地氟病病区。在知情同意原则下,按照简单随机抽样原则,在贵州省毕节市典型燃煤污染型地方性氟中毒病区采样(统称为疾病组)。疾病组根据地氟病的严重程度分为地氟

重症组(地氟病病区有氟骨症且氟斑牙明显患者)130例,男35例、女95例,平均年龄(59.49 ± 11.61)岁;地氟轻症组(地氟病病区仅有氟斑牙患者)235例,男80例、女155例,平均年龄(52.38 ± 14.48)岁。以黔南布依族苗族自治州长顺县的样本235例为对照组(无氟污染地区无地氟病症状人群),男94例、女141例,平均年龄(48.75 ± 16.97)岁。

1.2 方法

1.2.1 模板标化 从实验室 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中取出样本全血基因组 DNA,使用 Thermo ScientificTM NanoDrop Lite 对全血基因组 DNA 定量后,标化至 3 mg/L 。

1.2.2 基因分型 采用 TaqMan-MGB 实时荧光定量 PCR 法对 *RANKL* 基因 rs9594738 位点进行基因分型。PCR 反应总体系为 $10\text{ }\mu\text{L}$,其中 3 mg/L DNA 溶液 $1.0\text{ }\mu\text{L}$,TaqMan genotyping Master Mix II $3\text{ }\mu\text{L}$,rs9594738 探针 $0.15\text{ }\mu\text{L}$,加无菌 ddH_2O 补足至 $10\text{ }\mu\text{L}$;PCR 反应条件为 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 s , $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性 10 min , $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 s , $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 min ,循环 40 次, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 s 结束反应。采用 Step One Software v2.3 软件对扩增结果进行分析。完成检测后各种基因型随机抽取 5% 的样本进行测序验证,测序结果与分型结果 100% 相符。

1.2.3 测序验证 从分型结果中将不同基因型随机各抽取 5% 样本送生工生物工程(上海)股份有限公司测序验证。测序引物为上游 5'-GCCTGTG-GCTTGTGGGTAT-3',下游 5'-TCTCTGATGTTTGT-GGGGA-3'。

1.3 统计学方法

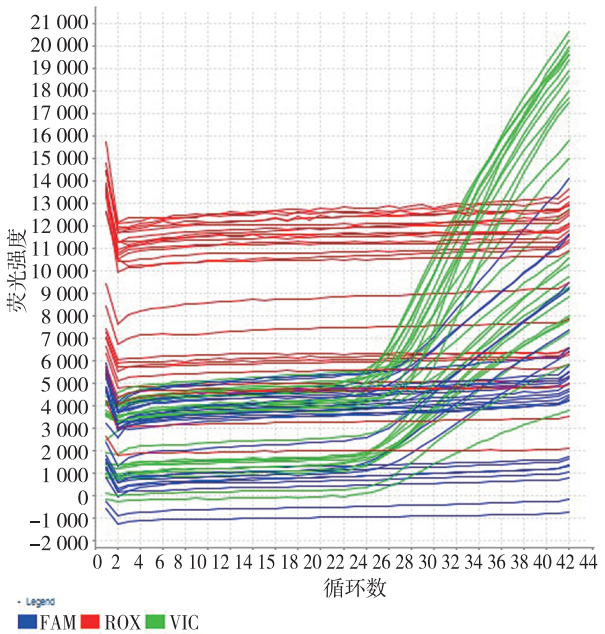
采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析,采用 χ^2 检验检测研究对象 rs9594738 位点的基因型频率分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡以及 SNP 的等位基因、基因型频率在各组间的分布差异、性别分布差异;利用 SNPSats 在线软件对 *RANKL* 基因 rs9594738 位点进行遗传模式分析,包括共显性遗

传模式(Codominant model)、显性遗传模式(Dominant model)、隐性遗传模式(Recessive model)、超显性遗传模式(Overdominant model)和加性遗传模式模(Log-Additive model),并根据赤池信息量准则(akaike information criterion, *AIC*)和贝叶斯信息准则(bayesian information criterions, *BIC*)数值的大小来确定 SNP 位点的最优遗传模式,即 *AIC* 和 *BIC* 数值同时取最小值时的遗传模式。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RANKL 基因分型

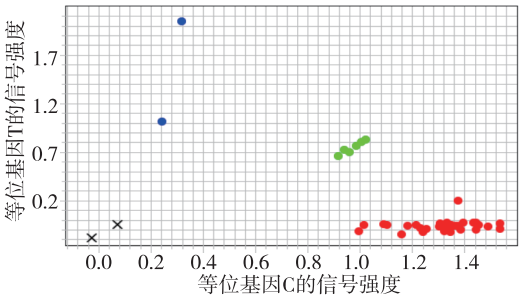
人基因组 *RANKL* rs9594738 位点的荧光定量 PCR 扩增曲线结果显示,*RANKL* 基因 rs9594738 位点均有 CC、CT 及 TT 基因型,见图 1;采用 Step One Software v2.3 软件对 Real-time PCR 扩增分析,结果显示 *RANKL* 基因 rs9594738 位点在地氟病人群和对照组人群中均存在 C 和 T 等位基因以及 CC、CT、TT 3 种基因型,见图 2。



注:红线为 CC 野生纯合型,绿线为 CT 杂合型,蓝线为 TT 突变纯合型。

图 1 *RANKL* 基因 rs9594738 位点 TaqMan-MGB 探针介导的实时荧光定量 PCR 扩增曲线

Fig. 1 *RANKL* rs9594738 TaqMan-MGB probe mediated real-time fluorescence quantitative PCR amplification curve



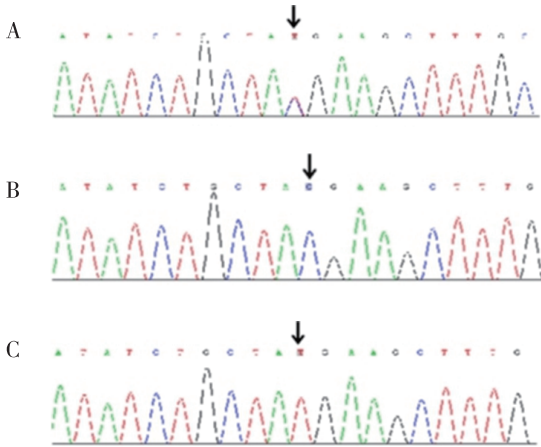
注:红点为 CC 野生型,绿点为 CT 杂合型,蓝点为 TT 突变纯合型,“X”为未确定。

图 2 *RANKL* 基因 rs9594738 位点基因分型

Fig. 2 *RANKL* gene rs9594738 locus genotypic results

2.2 测序验证

按照基因分型结果,随机从 *RANKL* 基因 rs9594738 位点各基因型样本中选取 5% 的样本进行测序验证(不足 5 例的基因型全部样本测序),测序结果与 TaqMan-MGB 探针介导的实时荧光定量 PCR 基因分型的结果完全符合。见图 3。



注:箭头所示 A 为 TC 杂合型,B 为 CC 野生型,C 为 TT 突变纯合型;红色为碱基 T,绿色为碱基 A,蓝色为碱基 C,黑色为碱基 G。

图 3 *RANKL* 基因 rs9594738 位点测序

Fig. 3 Sequencing of *RANKL* gene rs9594738 locus

2.3 RANKL 基因 rs9594738 位点的基因型频率和等位基因频率分布

各组人群 *RANKL* 基因 rs9594738 位点的基因型频率和等位基因频率分布情况显示,地氟重症组、地氟轻症组人群分别与对照组人群的基因型频率分布构成比较差异无统计学意义($P > 0.05$),地氟轻症组人群与对照人群的等位基因频率分布比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但地氟重症组人群与对照人群的等位基因频率分布比较差异

有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组人群 *RANKL* 基因 rs9594738 位点基因型分布频率和等位基因频率分布
Tab.1 Genotype and allele frequency distribution of *RANKL* rs9594738 locus in each group

组别	<i>n</i>	基因型频率/[<i>n</i> (%)]			$\chi^{2(1)}$	<i>P</i>	等位基因频率/[<i>n</i> (%)]		$\chi^{2(1)}$	<i>P</i>
		CC	CT	TT			C	T		
对照组	235	204(86.8)	29(12.3)	2(0.9)			437(93.0)	33(7.0)		
地氟重症组	130	102(78.5)	26(20.0)	2(1.5)	4.315	0.116	230(88.5)	30(11.5)	4.332	0.037
地氟轻症组	235	199(84.7)	36(15.3)	0(0.0)	2.816	0.245	434(92.3)	36(7.7)	0.141	0.708

注：⁽¹⁾与对照组比较的 χ^2 值。

2.4 *RANKL* 基因 rs9594738 位点基因型频率及等位基因频率分布的性别差异

基因频率及等位基因频率结果显示,各组人群 *RANKL* 基因 rs9594738 位点基因型分布频率和等位基因频率分布的性别差异结果显示,地氟轻症组

和对照组的基因型频率分布构成和等位基因频率的性别比较,差异无统计学差异($P > 0.05$);但地氟重症组和对照组男女之间基因型频率分布构成和等位基因频率的性别比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组人群 *RANKL* 基因 rs9594738 位点多态性分布的性别差异
Tab.2 Gender differences in the polymorphism distribution of *RANKL* rs9594738 in each group

组别	性别	<i>n</i>	基因型频率/[<i>n</i> (%)]			χ^2	<i>P</i>	等位基因频率/[<i>n</i> (%)]		χ^2	<i>P</i>
			CC	CT	TT			C	T		
对照组	男	94	79(84.0)	14(14.9)	1(1.1)	1.049	0.592	172(91.5)	16(8.5)	1.065	0.302
	女	141	125(88.7)	15(10.6)	1(0.7)			265(94.0)	17(6.0)		
地氟重症组	男	35	23(65.7)	10(28.6)	2(5.7)	8.18	0.017	56(80.0)	14(20.0)	6.719	0.01
	女	95	79(83.1)	16(16.8)	0(0.0)			174(91.6)	16(8.4)		
地氟轻症组	男	80	70(87.5)	10(12.5)	0(0.0)	0.743	0.389	150(93.8)	10(6.2)	0.681	0.409
	女	155	129(83.2)	26(16.8)	0(0.0)			284(91.6)	26(8.4)		

2.5 疾病组人群 *RANKL* 基因 rs9594738 位点的遗传模式

利用 SNPSstats 在线软件对疾病组和对照组的 *RANKL* 基因 rs9594738 位点的等位基因进行遗传

模式分析,结果显示 *RANKL* 基因 rs9594738 位点的最优遗传模式是超显性遗传模式,在该模式下 C/T 基因型与地氟病的发病风险无关($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 疾病组和对照组人群 *RANKL* 基因 rs9594738 位点的遗传模式
Tab.3 Allele and genotype distribution of *RANKL* rs9594738 in disease group and control group

遗传模式	基因型	对照组/[<i>n</i> (%)]	疾病组/[<i>n</i> (%)]	OR 95% CI	<i>P</i>	AIC	BIC
共显性	C/C	205(87.2)	301(82.7)	1			
	C/T	28(11.9)	61(16.8)	1.44(0.80~2.48)	0.41	612.8	634.8
	T/T	2(0.8)	2(0.6)	1.01(0.14~7.36)			
显性	C/C	205(87.2)	301(82.7)	1			
	C/T-T/T	30(12.8)	63(17.3)	1.41(0.83~2.40)	0.20	610.9	628.5
隐形	C/C-C/T	233(99.2)	362(99.5)	1			
	T/T	2(0.8)	2(0.6)	0.95(0.13~6.96)	0.96	612.6	630.1
超显性	C/C-T/T	207(88.1)	303(83.2)	1			
	C/T	28(11.9)	61(16.8)	1.44(0.84~2.48)	0.18	610.8	628.4

2.6 地氟重症组人群 *RANKL* 基因 rs9594738 位点的遗传模式

利用 SNPSstats 在线软件对地氟重症组和对照组的 *RANKL* 基因 rs9594738 位点的等位基因进行

遗传模式分析,结果显示 *RANKL* 基因 rs9594738 位点的最优遗传模式是显性遗传模式,在该模式下 C/T 和 T/T 基因型增加了地氟病的发病风险($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 地氟重症组人群和对照组人群 RANKL 基因 rs9594738 位点的遗传模式

Tab. 4 Genetic pattern analysis of RANKL rs9594738 in severe fluorine group and control group

遗传模式	基因型	对照组/[n(%)]	地氟重症组/[n(%)]	OR 95% CI	P	AIC	BIC
共显性	C/C	205(87.2)	102(78.5)	1	0.046	470.8	486.4
	C/T	28(11.9)	26(20.0)	2.04(1.12 ~ 3.71)			
	T/T	2(0.8)	2(1.5)	2.71(0.36 ~ 20.22)			
显性	C/C	205(87.2)	102(78.5)	1	0.014	468.9	480.6
	C/T - T/T	30(12.8)	28(21.5)	2.08(1.16 ~ 3.72)			
隐性	C/C - C/T	233(99.2)	128(98.5)	1	0.410	474.3	486.0
	T/T	2(0.8)	2(1.5)	2.36(0.32 ~ 17.46)			
超显性	C/C - T/T	207(88.1)	104(80.0)	1	0.022	469.7	481.4
	C/T	28(11.9)	26(20.0)	2.01(1.11 ~ 3.64)			

2.7 地氟轻症组人群 RANKL 基因 rs9594738 位点的遗传模式

利用 SNPSstats 在线软件对地氟轻症组和对照组的 RANKL 基因 rs9594738 位点的等位基因进行

遗传模式分析,结果显示 RANKL 基因 rs9594738 位点的最优遗传模式是隐性遗传模式,在该模式下 T/T 基因型与地氟病的发病风险无关($P>0.05$)。见表 5。

表 5 地氟轻症组人群 RANKL 基因 rs9 594738 位点的遗传模式分析

Tab. 5 Genetic pattern analysis of RANKL gene rs9594738 in mild fluorine group

遗传模式	基因型	对照组/[n(%)]	地氟轻症组/[n(%)]	OR 95% CI	P	AIC	BIC
共显性	C/C	205(87.2)	199(84.7)	1	0.48	248.6	269.4
	C/T	28(11.9)	36(15.3)	0.81(0.34 ~ 1.93)			
	T/T	2(0.8)	0(0.0)	0.00(0.00 ~ NA)			
显性	C/C	205(87.2)	199(84.7)	1	0.52	247.7	264.3
	C/T - T/T	30(12.8)	36(15.3)	0.75(0.32 ~ 1.78)			
隐性	C/C - C/T	233(99.2)	235(100)	1	0.27	246.9	263.5
	T/T	2(0.8)	0(0.0)	0.00(0.00 ~ NA)			
超显性	C/C - T/T	207(88.1)	199(84.7)	1	0.65	247.9	264.5
	C/T	28(11.9)	36(15.0)	0.82(0.34 ~ 1.95)			

3 讨论

地氟病是一种严重危害身体健康的全身性疾病,分为饮水、饮茶和燃煤型氟中毒,临床主要表征为氟斑牙和氟骨症^[13-14]。贵州是全国最严重的燃煤污染型地方性氟中毒病区^[15],官志忠等^[16]研究发现贵州省燃煤型地氟病区主要分在贵州省的西部、西北部和北部,包括毕节市、六盘水市各县区。其中炉灶使用及其燃煤方式是贵州省燃煤污染型地氟病流行的主要因素,由于农村居民长期使用无排烟设施的炉灶,燃煤过程排放的含氟烟尘严重污染室内空气和食物,使生活在这一环境的人群因过量摄氟而引起慢性蓄积性氟中毒^[17-18]。RANKL 基因位于染色体 13q14,RANKL 蛋白包括 317 个氨基酸残基,成骨细胞、骨髓基质细胞和成纤维细胞等是其主要来源^[19]。RANKL 是破骨细胞增殖、分

化和存活的关键^[20]。有研究报道 RANKL 基因 rs2277438 位点多态性可能在骨重建过程中起着重要的作用^[21];Wang 等^[22]研究发现 RANKL 基因 rs784870 位点的 CC 型基因与 OPG 基因 rs2073618 位点的 CC 型基因是汉族乳腺癌患者使用芳香化酶抑制剂,导致骨密度降低的风险基因型;亦有研究表明 RANKL 基因的 rs9594738 位点的单核苷多态性与骨质疏松等骨骼疾病有关^[23]。地氟病的主要症状之一是氟骨症,主要表现为骨硬化、骨软化及骨质疏松等症状,是在特定地理环境中过量氟暴露而引起的全身慢性蓄积性氟中毒^[24-25]。已有研究表明 RANKL 基因的表达强度与氟骨之间存在正相关关系^[26],但目前对于 RANKL 基因在地氟病中的多态性研究报道较少。本研究结果显示地氟重症组人群等位基因频率分布与对照组人群相比差异有统计学意义($P<0.05$),从地氟重症组人群等位基因频率与对照组人群相比的结果来看,RANKL

基因 rs9594738 位点多态性可能与氟骨症的发病有相关性,这与 *RANKL* 基因的表达和 II 型骨质疏松具有相关性一致^[27]。

地氟重症组和地氟轻症组人群 *RANKL* 基因 rs9594738 位点多态性分布的性别差异比较结果显示,地氟轻症组和对照组的基因型频率分布构成和等位基因频率的性别差异均无统计学意义($P > 0.05$),但地氟重症组男女之间基因型频率分布构成和等位基因频率的性别差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这一结果提示 *RANKL* 基因 rs9594738 位点在地氟重症组人群中男女之间的分布可能存在差异。对疾病组和对照组进行遗传模式分析,结果显示在最优遗传模式超显性遗传模式下,*RANKL* 基因 rs9594738 位点的 C/T 基因型与地氟病的发生无关($P > 0.05$),对地氟重症组和对照组进行遗传模式分析,结果显示在最优遗传模式显性遗传模式下,*RANKL* 基因 rs9594738 位点 C/T 基因型与 T/T 基因型可能与氟骨症的发生有关($P < 0.05$)。对地氟轻症组与对照组进行遗传模式分析,结果显示在最优遗传模式隐性遗传模式下 T/T 基因型与地氟病的发生无关($P > 0.05$)。

综上所述,本研究显示 *RANKL* 基因 rs9594738 位点多态性与贵州省毕节市地氟病区患氟骨症的可能有关,且其发病情况在男女之间可能存在差异;但是由于本研究样本量相对较少,容易产生统计偏差,因此还需要大样本量的研究进一步证实上述结果,从而进一步阐述 *RANKL* 基因 rs9594738 位点与地氟病的相关性。

4 参考文献

- [1] 黄燕子,秦祥慧,喻茂娟,等. 地方性燃煤型氟中毒病区儿童尿氟与氟骨症的相关性[J]. 中国学校卫生, 2017,38(10):1582-1583.
- [2] 张碧云,祝淑珍,周素华,等. 鄂西山区燃煤污染型氟中毒重点病区防治效果[J]. 公共卫生与预防医学, 2018,29(3):62-64.
- [3] 王婵娟,何燕,张婷,等. 贵州毕节地区燃煤污染型氟中毒病区人群身高与血浆氟含量的相关性研究[J]. 环保科技, 2018,24(5):30-32.
- [4] 汪希兰,明娟,邱冰,等. 燃煤污染型氟中毒患者氟暴露、骨相损伤程度与骨形成标志物的关系[J]. 应用生态学报, 2019,30(1):43-48.
- [5] 陈玗,余波. 地方性氟骨症分子生物学机制的研究进展[J]. 中华地方病学杂志, 2013,32(4):470-472.
- [6] 郭帮富,罗江,邵敏,等. 骨康对体外培养人成骨细胞

OPG 及 *RANKL* 基因表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2012,29(4):329-393.

- [7] 熊琦,张里程,张立海,等. 重组人骨保护素与重组核因子 κ B 活化因子受体蛋白对破骨细胞前体分化的影响[J]. 中国骨伤, 2013, 26(4): 324-327.
- [8] 李喆,曹寅生. *OPG*/*RANK*/*RANKL* 系统与骨质疏松症关系的研究发展[J]. 湖南中医学杂志, 2018, 34(8): 229-231.
- [9] KODRIC K, ZUPAN J, KRANJC T, et al. Sex-determining region Y (SRY) attributes to gender differences in *RANKL* expression and incidence of osteoporosis[J]. Medicine, 2019, 51(8): 97.
- [10] IBRAHIM T, RICCI M, SCARPI E, et al. *RANKL*: A promising circulating marker for bone metastasis response[J]. Oncology Letters, 2016, 12(4): 2970-2975.
- [11] 王希丹,肖苏妹,陈裕明,等. 广州地区中老年男性 *RANK*/*RANKL*/*OPG* 和 *WNT* 信号通路基因多态性与髋部骨强度的关联分析[J]. 生命科学研究, 2018,22(2):144-148.
- [12] HSU Y H, ZILLIKENS M C, WILSON S G, et al. An integration of genome-wide association study and gene expression profiling to prioritize the discovery of novel susceptibility loci for osteoporosis-related traits[J]. PLoS Genet, 2010, 6(6): e1000977.
- [13] 党丽琴,宋刊芳,程永莲,等. 会宁县 2015 年地方性氟中毒控制评价调查结果分析[J]. 中国初级卫生保健, 2017,31(6):39-40.
- [14] 谭红辉,王世平,李林英,等. 2014 年贵州省遵义市燃煤污染型地方性氟中毒防治效果分析[J]. 中华地方病学杂志, 2017,36(11):816-818.
- [15] 官志忠,刘艳洁. 继续开展地方性氟中毒的研究和防治[J]. 中国地方病学杂志, 2012,31(2): 119-120.
- [16] 官志忠,吴昌学,齐晓岚,等. 综合治理后贵州省燃煤型地氟病区人群健康状况评价[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(10):1124-1127.
- [17] 张念恒,安冬,姚丹成,等. 贵州燃煤污染型地方性氟中毒病区综合治理对改善农村环境卫生的影响[J]. 中华地方病学杂志, 2018,37(10):840-842.
- [18] 高静,叶红兵,安冬,等. 贵州省燃煤污染型氟中毒重点病区居民主食防氟行为调查[J]. 中国地方病防治杂志, 2019, 34(2): 141-143.
- [19] 陶可,蔡月明,熊养,等. *OPG*/*RANK*/*RANKL* 系统基因多态性与类风湿关节炎[J]. 国际遗传学杂志, 2011,34(1):17-18.
- [20] CHIU Y G, RITCHLIN C T. Denosumab: targeting the *RANKL* pathway to treat rheumatoid arthritis[J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2017, 17(1):119.

(下转第 12 页)