

· 综 述 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者骨代谢变化及机制研究进展

徐瑞雪, 黄高忠*

(上海交通大学附属第六人民医院特需医疗科, 上海 200233)

【摘 要】 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是临床上常见的睡眠障碍表现,同时也是患骨质疏松症的危险因素。OSAS患者的骨密度倾向于降低,但持不同观点的学者认为 OSAS 患者骨密度增加或不变。骨转换标志物包括骨吸收标志物和骨形成标志物,与骨密度相比,可快速反映骨代谢变化。OSAS 患者存在长期慢性间歇性缺氧的病理生理基础,该过程可诱导骨代谢相关基因的表达发生改变,通过核转录因子- κ B 信号通路等机制影响骨代谢,但在临床上并未得到确切证实,目前相关机制尚不明确。

【关键词】 睡眠呼吸暂停;阻塞性;骨质疏松;骨密度;骨转换标志物

【中图分类号】 R681 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.08.137

Research progress on bone metabolism and its mechanism in patients with obstructive sleep apnea syndrome

XU Rui-Xue, HUANG Gao-Zhong*

(Department of Priority, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Obstructive sleep apnea syndrome(OSAS) is a common sleep disorder and a risk factor for osteoporosis. Bone mineral density tends to decrease in OSAS patients, but studies by different scholars have shown that bone density increases or remains unchanged. Bone turnover markers, including bone resorption markers and bone formation markers, reflect quickly changes in bone metabolism as compared with bone density. Long-term chronic intermittent hypoxia in OSAS patients induces alterations in the genes related to bone metabolism, affecting bone metabolism through signaling pathways such as changes in nuclear factor- κ B. However, this has not been confirmed clinically and the related mechanism remains unknown.

【Key words】 sleep apnea, obstructive; osteoporosis; bone density; bone turnover markers

Corresponding author: HUANG Gao-Zhong, E-mail: huanggaozhong@126.com

社区人群中阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)整体患病率约为 5%,并且随年龄及肥胖率的增加而升高^[1,2],这给社会造成了沉重的经济负担。骨组织是在整个生命过程中不断被重塑并动态变化着的组织,睡眠呼吸暂停可通过间歇性缺氧、氧化应激、运动减少,以及褪黑素、瘦素和维生素 D 等内分泌改变相关机制影响其代谢过程^[3]。在此过程中,成骨细胞合成减少及破骨细胞活动增加会造成骨密度减低及骨质疏松,严重者可并发脆性骨折,甚至致残。2014 年我国台湾地区大样本($n=20\,655$)回顾性队列研究表明,OSAS 患者并发骨质疏松症的风险较非 OSAS 患者增加了 2.37 倍($RR=2.37$, 95%CI

2.69~4.21),亚组分析中,女性患者发生骨质疏松的风险较男性显著增加(校正 $RR=4.09$, 95%CI 3.72~4.29)^[4]。因此,作为高危人群,对 OSAS 患者进行及时骨质疏松症的筛查及干预是很有必要的。本文拟从 OSAS 与骨密度及骨转化标志物两方面的关系展开介绍。

1 骨密度

骨密度的测量方法包括双能 X 线骨密度测量和定量 CT,前者是目前诊断骨质疏松症的主要手段^[5]。近年来针对 OSAS 患者中骨密度的变化趋势主要存在 3 种观点。(1)大部分研究观点倾向于 OSAS 患者骨密度是降低的。2016 年 Hamada 等^[6]

对 718 名 20~80 岁成人进行回顾性队列研究显示, 男性 OSAS 患者腰椎 L1~L3 骨密度低于非 OSAS 患者 ($P=0.034$), 且其骨密度随年龄增加而显著降低 ($\beta=-0.52, P<0.001$); 经 logistic 回归分析显示, 女性 OSAS 患者与非 OSAS 患者的骨密度比较无明显差异, 仅其年龄与骨密度相关 ($\beta=-0.68, P<0.001$)。该研究纳入的样本量可观, 但存在女性明显多于男性 (23.1%) 的性别差异现象, 由此可能造成了结果的不同。另一项针对男性 OSAS 患者的病例对照研究显示, OSAS 组较非 OSAS 组患者腰椎 L1~L4 和股骨颈骨密度显著降低 ($P<0.001$)^[7], 这与上述文献是相似的。2016 年, 国外 Terzi 等^[8] 研究也提示 OSAS 组患者股骨颈骨密度较非 OSAS 组显著降低 ($P<0.05$)。这些研究均与流行病学趋势相符。(2) 有部分学者研究显示, OSAS 患者的骨密度可能比正常对照组高。来自法国一项关于 833 例 (68.6±0.8) 岁老年人群的队列研究发现, 呼吸暂停低通气指数 (apnea hyponea index, AHI) ≥ 15 的 OSAS 组患者股骨和脊椎骨密度与对照组 (AHI<15) 相比较较高 ($P<0.001$), 认为呼吸暂停相关的间歇性低氧可能刺激了老年人的骨重塑过程^[9]。但该研究排除了心血管疾病、服用骨质疏松症药物者, 而骨密度受肺部疾病、内分泌疾病、体质量指数等多种因素影响, 因此有待进一步分析。此外, 我国一项横断面研究也得出类似结论, 认为 OSAS 患者髌部总骨密度较对照组升高, 差异有统计学意义 ($P=0.027$)^[10]。(3) 除以上两种观点外, 也有研究表明 OSAS 患者的骨密度变化与正常对照组比较无显著差异。动物实验研究证实, 小鼠的 OSAS 间歇性低氧状态与其骨密度变化无关^[11]。同时, 国外有项在肥胖人群中的观察性研究发现, 腰椎、股骨颈和髌关节总骨密度与 OSAS 严重程度无关 ($P>0.05$), 但与体质量呈正相关, 与年龄呈负相关 ($P\leq 0.001$)^[12,13]。另有一项基于 1500 人的队列研究显示, 受试者睡眠参数与骨密度无关, 而与骨小梁评分相关, 尤其是在骨质疏松相关性骨折的女性中 ($P<0.03$)^[14]。由于目前研究主要是在肥胖人群中开展, 且样本量相对较小, 因此我们期待未来前瞻性研究的开展。

目前有关 OSAS 骨密度的变化机制尚不明确。研究表明, 继发于间歇性缺氧的 OSAS 大鼠腰椎骨密度显著降低, 经染料木黄酮 2.5 mg/(kg·d) 治疗后, 骨量减少情况改善, 但股骨骨密度保持不变。考虑这与染料木黄酮增加了骨特异碱性磷酸酶 (bone specific alkaline phosphatase, BALP) 等骨形成标志

物基因表达, 并同时抑制骨吸收标志物相关基因表达有关^[15], 现详述如下。

2 骨转化标志物

骨量的 X 线测量具有滞后性 (数月至一年), 导致骨密度在 OSAS 患者骨质疏松早期筛查及评估治疗反应方面应用受限, 而骨转换标志物可以快速反映骨代谢变化, 因此得到广泛关注。骨转化标志物 (bone turnover markers, BTMs) 大致可分为骨形成标志物和骨吸收标志物。骨形成标志物由成骨细胞活化产生或来源于前胶原代谢, 骨吸收标志物由破骨细胞产生或为胶原降解产物。国际骨质疏松基金会及国际临床化学和检验医学联合会成立联合工作组已标准化骨标志物, 推荐血清 I 型前胶原氨基端前肽 (procollagen N-terminal I propeptide, PINP) 为骨形成标志物, 血清 I 型胶原羧基末端肽 (C-telopeptide of type I collagen, CTX) 为骨吸收标志物^[16]。除此之外, 骨形成标志物还有 BALP、骨钙素 (osteocalcin, OC) 及骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 等; 骨吸收标志物还有吡啶啉 (pyridinoline, PYD) 及脱氧吡啶啉 (deoxypyridinoline, DPD) 等。

2.1 骨形成标志物

2.1.1 PINP 在正常骨重建期间, 骨稳态取决于成骨细胞介导的骨形成与骨吸收过程之间的平衡。骨形成期间成骨细胞的一个主要功能是分泌 I 型胶原, 然后在交联之前将其加工并沉积到骨基质中。骨基质主要由 I 型胶原形成的胶原蛋白组成。I 型胶原前体水解可产生 I 型胶原蛋白, 并释放出 PINP 和 I 型前胶原羧基端前肽 (procollagen carboxy-terminal I propeptide, PICP)。目前针对 PINP 的研究多集中在骨质疏松治疗疗效反应及恶性疾病骨转移方面, 而在 OSAS 人群中研究非常有限。其中一项针对 50 岁左右男性肥胖 ($BMI\geq 28\text{ kg/m}^2$) 患者的研究显示, 严重 OSAS 组患者血清总 PINP 水平显著高于非 OSAS 组 ($P\leq 0.001$)^[17]。该研究的排除标准虽明确排除了有骨折史的患者, 却未提及是否排除骨质疏松症患者, 因此可能对结果造成影响。类似地, 我国学者研究表明, 在男性 2 型糖尿病患者中, 合并 OSAS 组患者较非 OSAS 组总 PINP 是显著升高的 ($P<0.05$)^[18], 考虑原因为 OSAS 产生的慢性间歇性缺氧在“代偿期”诱导了骨形成。但也有研究发现 OSAS 患者总 PINP 水平低于单纯骨质疏松症患者 ($P<0.05$), 认为 OSAS 患者间歇性缺氧对骨形成代谢有负面影响^[19]。除此之外, OSAS 患者也存在昼夜节律紊乱。研究表明, 对于睡眠障碍导

致昼夜节律改变的小鼠模型,其骨骼中时钟基因表达被破坏,同时血清 P1NP 水平有所降低(-22.4% , $P=0.05$),提示睡眠障碍使得骨形成减少^[20]。国外学者对参与者进行模拟倒时差或轮班工作导致昼夜节律中断及累积的睡眠限制后(5.6 h 睡眠/24 h, 连续3周)发现,其 P1NP 水平显著低于基线值($P<0.001$);而与年长男性相比,青年 P1NP 水平下降更明显(28.0% vs 18.2% , $P<0.001$)^[21],提示昼夜节律紊乱对骨形成有负面影响。但目前缺乏 OSAS 患者相关的临床研究证实,我们期待未来进一步的研究。

2.1.2 BALP BALP 由成骨细胞产生,其产量与骨形成率呈正相关。OSAS 引起的缺氧可通过影响成骨细胞的增殖和分化以及破骨细胞的活性来加速骨的吸收。有研究表明,与非 OSAS 组相比,男性 OSAHS 患者的股骨颈和腰椎的骨密度降低($P<0.05$),同时血清 BALP 水平也降低[(15.62 ± 5.20) vs (18.83 ± 5.50) $\mu\text{g/L}$, $P<0.05$],总抗氧化能力下降($P<0.05$)。通过相关分析显示,OSAHS 组总抗氧化能力与 BALP 呈正相关($r=0.248$, $P=0.04$)^[22]。这表明 OSAS 患者可能因长期间歇性缺氧引起了体内氧化应激反应增加,抗氧化能力下降,从而影响骨形成。缺氧可诱导 BALP 等成骨相关基因表达下调,但通过促进核转录因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)的表达和转录活性上调可以逆转上述过程,这就表明 NF- κB 信号通路在其中发挥潜在作用^[23]。然而也有研究表明 OSAS 患者血清 BLAP 变化无明显差异^[8],至于机制目前尚不明确。

2.1.3 OC OC 是一种由成骨细胞合成的与钙结合的非胶原小蛋白,活性维生素 D 可刺激其合成。大部分 OC 可辅助骨基质矿化,因此被认为是骨形成标志物,且与类固醇诱发的骨质疏松相关^[24]。但 OC 在体外具有结构极度不稳定的特点,对检测及保存技术要求高,因此限制了其临床应用。临床研究表明其与 OSAS 患者骨代谢改变无明显相关性^[8,10,25]。其中 Terzi 等^[8]研究显示,OSAS 患者血浆 OC 与对照组相比差异无统计学意义,但 OC 与 AHI 呈显著负相关,与平均氧饱和水平呈显著正相关(P 均 <0.05),表明 OC 在反映 OSAS 严重程度上可能更敏感。目前更稳定的 OC N 端中分子片段(N-terminal midfragment of osteocalcin, N-MID-OC)已被国际骨质疏松基金会推荐作为抗骨质疏松的治疗标志物,但其与 OSAS 相关的研究有限。

2.1.4 OPG OPG 是肿瘤坏死因子 α 超家族的可溶性成员,作为核因子 κB 受体活化剂配体(receptor

activator of the nuclear factor- κB ligand, RANKL)的“诱饵”因子可抑制破骨细胞的分化和活性,对松质骨骨量有较好的保护作用。有研究表明新诊断的平均年龄为 50 岁的 OSAS 患者其血清 OPG 水平高于对照组[(31.38 ± 23.00) vs (45.26 ± 20.90) ng/ml], $P<0.05$),但 OPG/RANKL 比值较低,差异有统计学意义($t=2.329$, $P=0.023$)^[26],考虑这可能也是缺氧反应性刺激作用所致。也有研究表明慢性间歇性缺氧可使骨组织 OPG mRNA 表达减少, RANKL mRNA 表达增加,导致 OPG/RANKL 失衡,影响了骨代谢,降低了骨密度,从而增加了骨质疏松的发生风险^[27]。我们认为 OPG/RANKL 比值降低可能比单纯 OPG 变化更能反映 OSAS 患者骨代谢变化,因此期待关于 OSAS 人群的进一步研究。

2.2 骨吸收标志物

2.2.1 CTX I 型胶原蛋白分解过程中会释放 I 型胶原交联氨基末端肽(C-terminal cross linked peptide, NTX)和 CTX。CTX 存在 α 和 β 两种基本异构化形式,而通过异构体间构成比改变的现象可对体内骨结构的改变进行评估。来自法国的一项研究认为,尿中或血清 β -CTX 的检测比尿 NTX 能更特异地反映成熟骨基质的吸收,其中 CTX 水平增加的女性骨折风险较高,风险比为 4.5^[28]。Tomiya 等^[25]研究显示,AHI 与 CTX 尿排泄量间存在显著相关性($\beta=0.27$, $P<0.05$),并且经 3 个月的持续气道内正压通气治疗后,CTX 水平显著降低,表明骨吸收发生了动态变化。Terzi 等^[8]研究也得到了类似结论,即 OSAS 患者与对照组的钙、磷、甲状旁腺激素、促甲状腺激素、BALP、25-(OH) 维生素 D 及 OC 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但前者 β -CTX 水平显著升高[(334.53 ± 160.67) vs (228.00 ± 80.77) pg/ml , $P=0.015$]。另外, Tomiya 等^[25]研究同时显示尿 CTX 水平与部分炎症细胞因子或氧化应激标志物的血浆水平没有显著相关性,表明 OSAS 可能并不依赖炎症或氧化应激机制影响骨代谢。

2.2.2 PYD 与 DPD PYD 是在胶原蛋白细胞外修饰过程中形成的胶原蛋白交联分子,可使单个胶原肽之间形成交联来实现胶原分子机械稳定,普遍存在于软骨、骨骼、韧带和血管中。但目前关于 PYD 与 OSAS 关系的研究较少,且都来自小样本研究,尚不能作为典型文献进行归纳分析。与 PYD 相比,DPD 几乎只存在于骨骼和牙本质中,因此更具特异性,且与骨吸收程度呈正相关,常用来评价骨量减少相关疾病的严重程度。2013 年 Uzkeser 等^[7]的一项

研究发现,男性 OSAS 患者与对照组相比,血清钙、磷、碱性磷酸酶和尿 DPD 水平无显著差异,但具体机制尚不明确。目前关于上述两者与 OSAS 之间的研究尚少,因此有待对其进行更加深入的研究。

3 小结

尽管有强有力的证据表明 OSAS 是骨质疏松的危险因素,但关于 OSAS 患者骨密度变化的各类研究结果并不一致,需要进一步平衡年龄、性别及控制体质量指数等大样本前瞻性研究。目前关于骨代谢相关骨转化指标的研究多集中在评估药效方面,在 OSAS 患者中研究有限,但骨密度指标具有良好的应用前景,尤其是针对 OSAS 相关炎症指标与骨代谢关系方面。若其关系明确则可用于预测 OSAS 患者骨质疏松严重程度,为“打鼾”人群骨质疏松筛查提供更便利的指标。

【参考文献】

- [1] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the hypnolaus study[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(4): 310–318. DOI: 10.1016/s2213-2600(15)00043-0.
- [2] 何权瀛, 王莞尔. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)[J]. *中华全科医师杂志*, 2015, 14(7): 398–405. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2015.07.007.
He QY, Wang GE. Guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (basic edition)[J]. *Chin J Gen Pract*, 2015, 14(7): 398–405. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2015.07.007.
- [3] Ruchala M, Brominska B, Cyranska-Chyrek E, *et al.* Obstructive sleep apnea and hormones: a novel insight[J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(4): 875–884. DOI: 10.5114/aoms.2016.61499.
- [4] Yen CM, Kuo CL, Lin MC, *et al.* Sleep disorders increase the risk of osteoporosis: a nationwide population-based cohort study[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(11): 1339–1344. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.07.005.
- [5] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9): 1007–1010. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.09.001.
Zhang ZH, Liu ZH, Li N, *et al.* Expert consensus on the diagnosis of osteoporosis in Chinese population[J]. *Chin J Osteoporosis*, 2014, 20(9): 1007–1010. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.09.001.
- [6] Hamada S, Ikezoe K, Hirai T, *et al.* Evaluation of bone mineral density by computed tomography in patients with obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(1): 25–34. DOI: 10.5664/jcsm.5386.
- [7] Uzkeser H, Yildirim K, Aktan B, *et al.* Bone mineral density in

- patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep Breath*, 2013, 17(1): 339–342. DOI: 10.1007/s11325-012-0698-y.
- [8] Terzi R, Yilmaz Z. Bone mineral density and changes in bone metabolism in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Bone Miner Metab*, 2016, 34(4): 475–481. DOI: 10.1007/s00774-015-0691-1.
- [9] Sforza E, Thomas T, Barthelemy JC, *et al.* Obstructive sleep apnea is associated with preserved bone mineral density in healthy elderly subjects[J]. *Sleep*, 2013, 36(10): 1509–1515. DOI: 10.5665/sleep.3046.
- [10] Chen DD, Huang JF, Lin QC, *et al.* Relationship between serum adiponectin and bone mineral density in male patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep Breath*, 2017, 21(2): 557–564. DOI: 10.1007/s11325-017-1492-7.
- [11] Torres M, Montserrat JM, Pavia J, *et al.* Chronic intermittent hypoxia preserves bone density in a mouse model of sleep apnea[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 189(3): 646–648. DOI: 10.1016/j.resp.2013.08.016.
- [12] Mariani S, Fiore D, Varone L, *et al.* Obstructive sleep apnea and bone mineral density in obese patients[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012, 5: 395–401. DOI: 10.2147/dms.o.s37761.
- [13] Aslan SH, Yosunkaya S, Kiyici A, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome may be a risk factor for the development of osteoporosis in men at an early age? [J]. *Turk J Phys Med Rehab*, 2015, 61(3): 216–222. DOI: 10.5152/tftrd.2015.59913.
- [14] Lambert NA, Hans DH, Heinzer R, *et al.* Sleep disorders are associated with trabecular bone score and osteoporotic fracture, not with bone mineral density[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(Suppl 1): S372. DOI: 10.1007/s00198-017-3950-2.
- [15] Song LG, Liang X, Zhou Y. Estrogen-mimicking isoflavone genistein prevents bone loss in a rat model of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(4): 1687–1694.
- [16] Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, *et al.* Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(2): 391–420. DOI: 10.1007/s00198-010-1501-1.
- [17] Qiao Y, Wang B, Yang J, *et al.* Bone metabolic markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Chin Med J (Engl Ed)*, 2018, 131(16): 1898–1903. DOI: 10.4103/0366-6999.238149.
- [18] 王贇, 刘焕兵, 熊晶, 等. 男性 2 型糖尿病并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者骨密度的改变[J]. *江西医药*, 2017, 52(12): 1265–1267. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2017.12.002.
Wang S, Liu HB, Xiong J, *et al.* Changes of bone mineral density in male patients with type 2 diabetes mellitus complicated with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Jiangxi Med J*, 2017, 52(12): 1265–1267. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2017.12.002.

- [19] 董世荣. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 β -胶原特殊序列与总 I 型胶原氨基端延长肽的变化及其临床意义 [D]. 山西医科大学, 2013.
- Dong SR. The change and significance of β -crosslaps and tatal procollagen type I intact N-terminal propeptide in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients [D]. Shanxi Med Univ, 2013.
- [20] Schilperoort M, Bravenhoer N, Kroon J, *et al.* Weekly shifts in light-dark cycle disrupt circadian clock gene expression in bone and reduce bone turnover [J]. Calcif Tissue Int, 2019, 104(Suppl 1): S152-S167. DOI: 10.1007/s00223-019-00544-x.
- [21] Swanson CM, Shea SA, Wolfe P, *et al.* Bone turnover markers after sleep restriction and circadian disruption: a mechanism for sleep-related bone loss in humans [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(10): 3722-3730. DOI: 10.1210/jc.2017-01147.
- [22] Ma XR, Wang Y, Sun YC. Imbalance of osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(1): 25-29. DOI: 10.1097/cm9.0000000000000046.
- [23] Li Q, Liu R, Zhao J, *et al.* N-methyl pyrrolidone (NMP) ameliorates the hypoxia-reduced osteoblast differentiation *via* inhibiting the NF-kappa B signaling [J]. J Toxicol Sci, 2016, 41(5): 701-709. DOI: 10.2131/jts.41.701.
- [24] Clemens TL, Karsenty G. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(4): 677-680. DOI: 10.1002/jbmr.321.
- [25] Tomiyama H, Okazaki R, Inoue D, *et al.* Link between obstructive sleep apnea and increased bone resorption in men [J]. Osteoporos Int, 2008, 19(8): 1185-1192. DOI: 10.1007/s00198-007-0556-0.
- [26] Kosacka M, Piesiak P, Porebska I, *et al.* Correlations between osteoprotegerin serum levels and body composition parameters in patients with sleep apnea syndrome and the possible influence on cardiovascular risk [J]. Rev Port Pneumol, 2015, 21(5): 239-244. DOI: 10.1016/j.rppnen.2015.01.002.
- [27] 王赋, 张莉, 刘芬芬, 等. 慢性间歇性缺氧对大鼠骨代谢及 OPG/RANKL 基因表达的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(8): 1012-1015. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2018.08.007.
- Wang S, Zhang L, Liu FF, *et al.* The effect of chronic intermittent hypoxia on bone metabolism and mRNA expression of OPG and RANKL in rats [J]. Chin J Osteoporosis, 2018, 24(8): 1012-1015. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2018.08.007.
- [28] Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustat B, *et al.* Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study [J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(8): 1526-1536. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1526.

(编辑: 张美)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn