

## 综 述

PM<sub>2.5</sub> 通过 ER/RANK 通路调节骨代谢的研究进展

林妹珠,倪清丽综述,黄惠娟审校

**【摘要】** OPG-RANKL-RANK 系统是影响骨重建平衡的关键信号通路,雌激素水平改变,可通过 ER/RANK 途径影响破骨细胞的形成和骨吸收活性,进而影响骨代谢平衡。PM<sub>2.5</sub> 是大气污染中的关键细颗粒物,表面积大,可捕获许多不同化合物来活化多环芳烃受体,直接或者间接影响骨细胞雌激素受体的促转录活性、干扰类固醇激素信号,使雌激素受体(ER)与雌二醇结合降低,进而引起一系列的骨代谢相关疾病。文章主要就 PM<sub>2.5</sub> 影响骨代谢与 ER/RANK 通路的相关性进行综述。

**【关键词】** ER/RANK 通路;PM<sub>2.5</sub>;骨代谢

**【中图分类号】** R681 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-8199(2020)02-0178-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.02.014

Study on the regulation of bone metabolism by PM<sub>2.5</sub> through ER/RANK pathway

LIN Mei-zhu, NI Qing-li reviewing, HUANG Hui-juan checking

(Department Obstetrics and Gynecology, Fuzhou Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian, China)

**【Abstract】** OPG-RANKL-RANK system is the key signal pathway that affects the balance of bone remodeling. The change of estrogen level can affect osteoclast formation and bone resorption activity through ER/RANK pathway, and then affect the balance of bone metabolism. PM<sub>2.5</sub> is a key fine particle in air pollution with large surface area, which can capture many different compounds to activate polycyclic aromatic hydrocarbon receptors, directly or indirectly affect the transcriptional activity of estrogen receptors in osteocytes, interfere with steroid signals, reduce the binding of estrogen receptor (ER) to estradiol, and then cause a series of bone metabolism-related diseases. This article mainly reviews the relationship between the effect of PM<sub>2.5</sub> on bone metabolism and ER/RANK pathway.

**【Key words】** ER/RANK pathway; PM<sub>2.5</sub>; bone metabolism

## 0 引 言

大多数代谢性骨病是由于骨吸收过度,超过骨形成的速度,导致骨量损失。成骨细胞主要负责骨形成过程,破骨细胞主要负责骨吸收过程,两者共同调节骨重建过程。当破骨细胞完成骨吸收后,成骨细胞的骨形成机制随之启动,补充骨吸收的消耗,以保证骨骼的完整性以及强度<sup>[1]</sup>。护骨素(osteoprote-

gerin, OPG)/核因子  $\kappa$ B 受体活化因子(receptor activator of NF- $\kappa$ B, RANK)/核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)信号系统对破骨细胞和生物学至关重要,研究表明许多临床相关的人类代谢性骨病,包括炎症性骨病(如类风湿关节炎)、炎性骨肿瘤(如骨髓瘤或溶骨性转移)和不同形式的骨质疏松症与 OPG/RANKL/RANK 系统的改变有关<sup>[2]</sup>。环境颗粒物(particulate matter 2.5, PM<sub>2.5</sub>)是大气污染物的主要组成部分之一,可吸收多种污染物多环芳烃和金属,损害呼吸系统、心血管系统以及骨骼系统<sup>[3]</sup>等。本文就 PM<sub>2.5</sub> 对骨代谢的影响与雌激素受体途径以及 OPG/RANKL/RANK 途径的相关性作一综述。

基金项目:国家自然科学基金(81771547)

作者单位:350025 福州,福建医科大学福总临床医学院妇产科(林妹珠、倪清丽、黄惠娟)

通信作者:黄惠娟, E-mail: hhj352@163.com

## 1 ER/RANK 通路和 PM2.5 概述

**1.1 OPG-RANKL-RANK 信号通路的组成** 骨处于不断的重塑状态,这对于维持正常的骨骼结构和功能十分重要,破骨细胞对骨吸收有再生作用,成骨细胞则主要负责新骨的形成<sup>[4]</sup>。在生理条件下,破骨细胞的形成和吸收是保持平稳的。然而,当两者平衡受到干扰时,骨骼功能或结构就会发生异常。OPG-RANKL-RANK 信号通路是成骨细胞与破骨细胞之间通讯的重要信号通路<sup>[5]</sup>,许多研究均支持 RANKL/OPG 比值是骨质量的主要决定因素的观点。RANKL/RANK 信号调控多核破骨细胞的形成及其在正常骨重塑和多种病理条件下的活化和存活,OPG 通过与 RANKL 结合并阻止其与受体 RANK 结合,保护骨骼免受过度骨吸收<sup>[6]</sup>。RANK/RANKL 信号由 OPG 的诱骗受体控制,该受体与 RANKL 相互作用。已有研究表明,在 RANK 或 RANKL 缺陷小鼠中,破骨细胞完全缺失,导致骨质疏松,而 OPG 缺陷小鼠表现出过度的骨吸收和严重的骨质疏松症<sup>[7]</sup>。RANK/RANKL 信号通路对骨吸收破骨细胞的分化至关重要,绝经后骨质疏松症或癌症引起的骨破坏等病理过程中,其信号通路被解除<sup>[8]</sup>。随着 OPG/RANKL/RANK 系统在正常骨骼生理中作用不断积累的证据增加,不难发现,人类中许多临床相关的代谢性骨病,包括炎症性骨病(如类风湿性关节炎),恶性肿瘤(如骨髓瘤或溶骨性转移瘤)和不同形式的骨质疏松症均与 OPG/RANKL/RANK 系统的改变有关<sup>[9]</sup>。

**1.2 雌激素和雌激素受体** 雌激素是一种由芳香化酶催化雄激素合成的 18 个碳类固醇类激素,主要存在形式为雌酮(E1)、雌二醇(E2)、雌三醇(E3)等<sup>[10]</sup>,卵巢是女性循环雌激素的主要来源。雌激素受体(ER)主要包括雌激素 $\alpha$ 受体(ER $\alpha$ )和雌激素 $\beta$ 受体(ER $\beta$ ),两者皆属于甾体/甲状腺激素核受体超家族,其成员具有共同的结构<sup>[11]</sup>。骨是雌激素发挥作用的重要靶组织,雌激素受体 $\alpha$ 和 $\beta$ 在骨和骨髓细胞中广泛表达,雌激素是男性和女性骨骼代谢的主要激素调节因子<sup>[12]</sup>。雌激素可通过成骨细胞增加 OPG 的 mRNA 和蛋白表达,从而中和细胞结合或可溶性 RANKL 的作用<sup>[13]</sup>,可能通过抑制 IL-1 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的产生而降低 RANKL 和 M-CSF 的表达,最终使

骨吸收减少<sup>[14]</sup>。雌激素损失的主要后果是骨吸收的增加,其在细胞水平上对维持骨形成也很重要。由于雌激素的减少,女性在绝经后的前 4~8 年经历了快速的减少期,除在月经停止后的早期骨质流失更快外,女性在生长过程中积累的骨骼质量也较男性少<sup>[15]</sup>。因此,女性发生骨质疏松、骨折等骨代谢相关疾病的概率较男性高。骨质疏松症相关疾病严重影响老年人的生活质量,增加医疗费用负担<sup>[16]</sup>。

**1.3 PM2.5 的概述** 近年来,雾霾问题广受关注,大气污染主要成分之一 PM 2.5 也成为了研究热点。PM2.5 指的是空气动力学直径 $\leq 2.5\mu\text{m}$ 的颗粒物,其表面积大,可吸附空气中多种有毒有害物质,已有大量临床流行病学调查以及动物或细胞实验证明 PM 2.5 对健康有害<sup>[17]</sup>。Liu 等<sup>[18]</sup>收集 24 个国家或地区的 652 个城市空气污染与死亡率每日数据,评估了 PM10 和 PM2.5 与多个国家或地区的心血管和呼吸系统死亡率的关系,指出短期暴露于 PM10 和 PM2.5 与心血管和呼吸系统死亡率之间存在独立关系并且可能存在剂量效应关系。Cui 等<sup>[19]</sup>研究表明,PM2.5 可增加活性氧簇的形成、降低磷酸化-Akt 的水平,从而抑制骨髓间充质干细胞的增殖。PM 2.5 已被国际癌症协会认定为一级致癌物。Duan 等<sup>[20]</sup>检测 3053 名研究对象的(来自 2005-2014 年全国健康和营养检查调查数据)8 种多环芳烃代谢物以估计多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)与骨质疏松的相关性,得出 2-羟基茚与骨质疏松的几率增加有关而 3-羟基茚与骨质疏松症的发病率降低有关的结论。关于儿童和老年人的研究报告指示,空气污染物的浓度,特别是 PM (PM 2.5 和 PM 10)的浓度与骨密度呈负相关<sup>[21-22]</sup>。长期暴露于高水平的空气污染物,在世界许多地区是一个日益严重的问题。

## 2 PM2.5 通过 ER/RANK 通路调节骨代谢作用

**2.1 PM2.5 进入体内代谢过程与 ER/RANK 通路的相关性** 长期的 PM2.5 暴露可诱发多种炎症因子高表达,如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等<sup>[23]</sup>,这些炎症因子可促进骨髓细胞分化、淋巴细胞生长,从而引起一系列的骨代谢紊乱。PM2.5 的组成较为复杂,包括有机和无机成分。其不仅含有大量的有机物质,如苯并芘、多环芳烃、硝基和含氧多环芳烃,而且还富含无机化学物质,如硫酸盐、硝酸盐和金属<sup>[24]</sup>。PM

的生物效应与 PAHs 以及硝基和氧化型 PAHs 直接相关,虽然 PAHs 对 PM 质量的贡献最小(<0.1%),却是 PM 的主要毒性成分<sup>[25]</sup>。芳香烃受体(aromatic hydrocarbon receptor, AhR)是一种最早被发现的多环芳烃类环境污染物的配体,存在于大多数细胞胞质内<sup>[26]</sup>。骨质的完整性依赖于成骨细胞和破骨细胞分别调节骨形成与骨吸收的动态平衡,而细胞因子、激素、AhR 等其他蛋白因素共同参与成骨细胞和破骨细胞的调节,最终精细调控骨代谢的过程<sup>[27]</sup>。PAHs 进入体内可激活 AhR<sup>[28]</sup>,在有雌激素存在的情况下,通过活化 AhR 影响 ER 的促转录活性、干扰类固醇激素信号,使 ER 与 E2 结合降低,从而干扰骨代谢调节过程;在无雌激素存在的情况下,结合配体的 AHR 则表现出了抗雌激素作用,其主要是通过抑制与雌激素结合 ESR 介导的 DNA 的结合来实现的<sup>[29]</sup>。Rogers 等<sup>[30]</sup>针对绝经后妇女的研究发现循环中的 OPG 水平与血清雌二醇之间存在显著的弱正相关,血清 OPG 水平与骨转换标志物之间存在弱的负相关,而 OPG 血清水平与全身、全髌和股骨颈的 BMD 之间存在显著的正相关。而且前期的动物模型和临床研究也表明 OPG 给药可防止与雌激素缺乏相关的骨丢失。可见 OPG/RANKL/RANK 通路在雌二醇缺乏引起的骨丢失疾病中发挥重要作用,而 PM2.5 可干扰此途径,进一步引起骨代谢紊乱。

**2.2 PAHs 通过干扰 ER 途径调节骨代谢** 雌激素是绝经后发生骨质疏松的主要原因,雌激素在调节骨吸收、通过刺激破骨细胞的形成(破骨细胞发生),增强破骨细胞的活性、抑制其凋亡等方面发挥重要作用<sup>[31]</sup>。我们的前期实验研究证明,切除双侧卵巢去势后的 SD 大鼠血清 IL-1、IL-6 值显著升高,给予类雌激素可降低炎症因子并升高骨密度,有逆转骨质疏松的效果<sup>[32]</sup>。Shevde 等<sup>[33]</sup>通过大鼠实验证明,雌激素可通过受体结合途径直接抑制去势大鼠的破骨细胞前体形成细胞的募集与分化,进而抑制破骨细胞活性。过去十年中,已有多项研究表明 PM2.5 暴露可影响雌激素的生成,同时干扰雌激素受体的蛋白及 mRNA 表达,Dang 等<sup>[34]</sup>通过动物实验表明孕期暴露于空气中 PM2.5 污染后,可诱发高水平的甲基化,ER $\alpha$  水平明显下降,暴露于 PM2.5 可使子宫收缩宫内胎鼠发育过程中的血流量导致新生儿体重下降。有研究表明,AhR 基因敲除的小鼠

骨量增加、骨吸收减少,逆转由雌激素缺乏导致的骨丢失<sup>[35]</sup>。AhR 通过 2 种途径调控雌激素的作用:①通过诱导外源化学物代谢酶的表达进而增加雌二醇的氧化代谢;②通过配体激活蛋白酶体并下调 ER $\alpha$  的表达<sup>[36]</sup>。骨组织中富含 ER, AhR 与 ER 之间存在交互作用;AhR 激活可降低 ER 的表达,ER $\alpha$  可促进 AhR 下游靶基因转录而与自身靶基因的結合减弱<sup>[37]</sup>。PAHs 进入体内即通过 AhR 途径干扰 ER 与雌激素的结合,引起雌激素缺乏而导致的骨丢失。

### 2.3 PM2.5 通过 ER/RANK 信号通路影响骨代谢

PM2.5 中的许多物质,包括 PAHs、重金属、多氯化联苯同源物等可诱发癌变,肿瘤细胞通过刺激破骨细胞增殖,导致骨形成和骨吸收动态失衡,引发骨质疏松<sup>[38]</sup>。RANKL 和 OPG 代表成骨细胞来源的旁分泌细胞因子,这些细胞因子对破骨细胞功能至关重要,RANKL/OPG 比值升高时,这两个因子的失衡有利于破骨细胞的分化和活化,促进骨丢失<sup>[39]</sup>。雌激素缺乏可增加 RANKL/OPG 的比率,从而促进破骨细胞生成,加速骨吸收,诱导骨丢失<sup>[40]</sup>。辅助 T (Th) 细胞分泌的 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等可诱导破骨细胞增殖,引发骨质疏松。Abplanalp 等<sup>[41]</sup>通过动物细胞实验证明骨髓是 PM2.5 远端毒性靶点之一,暴露于 PM2.5 会影响人类和小鼠骨髓中的内皮祖细胞,限制其固有功能,并使其进入外周循环,吸入 PM2.5 会降低骨髓中造血干细胞的水平。Saha 等<sup>[42]</sup>对暴露于室内空气污染的 139 名绝经后妇女检测其血清可溶性 RANKL 和 OPG 的水平并实时监测室内空气中 PM2.5 和 PM10 的水平,发现 PM10 和 PM2.5 水平与血清 RANKL 水平呈正相关,与血清 OPG 呈负相关;从而证明长期暴露于空气污染会增加膜结合性和可溶性 RANKL 循环破骨细胞前体,但 OPG 降低,提示骨吸收风险增加,并随之增加骨质疏松症的风险。

## 3 结 语

综上所述,空气中污染物中的细颗粒 PM2.5 可通过 ER/RANK 通路影响骨代谢过程,导致骨重塑平衡破坏,引起骨代谢相关疾病。PM2.5 对于骨骼系统的危害及机制有待通过进一步的流行病学调查和动物实验及细胞实验加以验证,进而有效防治其危害。



# 【参考文献】

- [1] Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton[J]. *TEM*, 2012, 23(11): 576-581.
- [2] Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts[J]. *Science*, 2000, 289(5484): 1504-1508.
- [3] 曾小娟, 杨帆, 黄惠娟. PM2.5 对绝经后骨质疏松症的影响研究进展[J]. *东南国防医药*, 2018, 20(5): 523-526.
- [4] Matsuoka K, Park KA, Ito M, et al. Osteoclast-derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation[J]. *Bone Miner Res*, 2014; 29(7): 1522-1530.
- [5] Chen X, Wang Z, Duan N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions[J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59(2): 99-107.
- [6] Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 473(2): 139-146.
- [7] Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymphnode organogenesis[J]. *Nature*, 1999, 397(6717): 315-323.
- [8] van Dam PA, Verhoeven Y, Trinh XB, et al. RANK/RANKL signaling inhibition may improve the effectiveness of checkpoint blockade in cancer treatment[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 133: 85-91.
- [9] Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts [J]. *Science*, 2000, 289: 1504-1508.
- [10] 李微, 张博, 张雨薇, 等. 雌激素调节骨代谢作用的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2): 262-266.
- [11] Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, et al. Mechanisms of estrogen action[J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(4): 1535-1565.
- [12] 原春玲, 欧阳玲莉. 雌激素  $\alpha$  受体、 $\beta$  受体与骨代谢研究进展[J]. *中国医学文摘: 内科学*, 2005, 26(6): 751-754.
- [13] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells[J]. *Endocrinology*, 1999, 140(9): 4367-4370.
- [14] Shevde NK, Bendixen AC, Dienger KM, Pike JW. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(14): 7829-7834.
- [15] Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton[J]. *Endocr Rev*, 2002; 23(3): 279-302.
- [16] 皱效波, 许竞斌. 骨质疏松症的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2003, 16(8): 614-620.
- [17] Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution[J]. *Chest*, 2019, 155(2): 409-416.
- [18] Liu C, Chen R, Sera F. Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities[J]. *N Engl J*, 2019, 381(8): 705-715.
- [19] Cui Y, Jia F, He J, et al. Ambient Fine Particulate Matter Suppresses In Vivo Proliferation of Bone Marrow Stem Cells Through Reactive Oxygen Species Formation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e127309.
- [20] Duan W, Meng X, Sun Y, et al. Association between polycyclic aromatic hydrocarbons and osteoporosis: data from NHANES, 2005-2014[J]. *Arch Osteoporos*, 2018, 13(1): 112.
- [21] Calderon-Garciduenas L, Mora-Tiscareno A, Francolira M, et al. Exposure to urban air pollution and bone health in clinically healthy six-year-old children[J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2013, 64(1): 23-34.
- [22] Alvaer K, Meyer HE, Falch JA, et al. Outdoor air pollution and bone mineral density in elderly men—the Oslo Health Study[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(2): 1669-1674.
- [23] Zhao Q, Chen H, Yang T, et al. Direct effects of airborne PM2.5 exposure on macrophage polarization [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(12): 2835-2843.
- [24] Yue H, Yun Y, Gao R, et al. Winter polycyclic aromatic hydrocarbon-bound particulate matter from peri-urban North China promotes lung cancer cell metastasis [J]. *Environ Sci Technol*, 2015, 49(24): 14484-14493.
- [25] Pozzoli L, Gilardoni S, Perrone MG, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the atmosphere: monitoring, sources, sinks and fate. I: Monitoring and sources[J]. *Ann Chim*, 2004, 94(1-2): 17-32.
- [26] Bock KW, Köhle C. Ah receptor: dioxin-mediated toxic responses as hints to deregulated physiologic functions[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(4): 393-404.
- [27] 于海涛, 姜丽丽, 张益恒, 等. 芳香烃受体与类风湿关节炎的关系研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(10): 1373-1375.
- [28] Bandowe BA, Meusel H, Huang RJ, et al. PM2.5-bound oxygenated PAHs, nitro-PAHs and parent-PAHs from the atmosphere of a Chinese megacity: seasonal variation, sources and cancer risk assessment[J]. *Sci Total Environ*, 2014, 473-474: 77-87.
- [29] Matthews J, Gustafsson JA. Estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways[J]. *Nucl Recept Signal*, 2006, 4: e016.
- [30] Rogers A, Saleh G, Hannon RA, et al. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(10): 4470-4475.
- [31] 张萌萌. 雌激素与雌激素受体骨代谢调节作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(5): 704-708.
- [32] 刘慧兰, 黄惠娟. 橄榄油治疗 SD 大鼠去势后骨质疏松的效果研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(8): 627-630.
- [33] Shevde NK, Pike JW. Estrogen modulates the recruitment of my-

- elopoietic cell progenitors in rat through a stromal cell-independent mechanism involving apoptosis [J]. *Blood*, 1996, 87 ( 7 ) : 2683-2692.
- [ 34 ] Dang S, Ding D, Lu Y. *et al.* PM exposure during pregnancy induces hypermethylation of estrogen receptor promoter region in rat uterus and declines offspring birth weights [J]. *Environ Pollut*, 2018, 243 : 851-861.
- [ 35 ] Yu TY, Kondo T, Matsumoto T, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor catabolic activity in bone metabolism is osteoclast dependent in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450 ( 1 ) : 416-422.
- [ 36 ] Wonnke M, Stoner M, Saville B, *et al.* The aryl hydrocarbon receptor mediates degradation of estrogen receptor  $\alpha$  through activation of proteasomes [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23 ( 6 ) : 1843-1855.
- [ 37 ] Khan S, Barhoumi R, Burghardt R, *et al.* Molecular mechanism of inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor/Spl cross talk in breast cancer cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20 ( 9 ) : 2199-2214.
- [ 38 ] Terpos E, Dimopoulos MA. Interaction between the skeletal and immune systems in cancer: mechanisms and clinical implications [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60 ( 3 ) : 305-317.
- [ 39 ] Hofbauer LC, Kühne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2004, 4 ( 3 ) : 268-275.
- [ 40 ] Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases [J]. *JAMA*, 2004, 292 ( 4 ) : 490-495.
- [ 41 ] Abplanalp W, Haberzettl P, Bhatnagar A, *et al.* Carnosine Supplementation Mitigates the Deleterious Effects of Particulate Matter Exposure in Mice [J]. *JAHA*, 2019, 8 ( 13 ) : e013041.
- [ 42 ] Saha H, Mukherjee B, Bindhani B, *et al.* Changes in RANKL and osteoprotegerin expression after chronic exposure to indoor air pollution as a result of cooking with biomass fuel [J]. *J Appl Toxicol*, 2016, 36 ( 7 ) : 969-976.

( 收稿日期:2019-11-12; 修回日期:2019-12-11 )

( 责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镗烽 )