



DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.016

http://www.lclblzz.com/articles/359

## 糖尿病与骨细胞代谢

张余玲 综述 马维青 审校

(安徽医科大学第三附属医院内分泌科, 合肥 230061)

**[摘要]** 糖尿病是由于胰岛素分泌异常引起的以慢性长期高血糖为特征的一种代谢性疾病。糖尿病性骨质疏松是骨量减少、骨组织显微结构改变、骨强度减低、骨脆性增加等易发生骨折的代谢性骨病, 是糖尿病在骨骼系统的重要并发症。糖尿病性骨质疏松发病机制研究已成为国内外研究热点。

**[关键词]** 糖尿病; 骨质疏松; 骨细胞; 发病机制

## Diabetes and bone cell metabolism

ZHANG Yuling, MA Weiqing

(Department of Endocrinology, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, China)

**Abstract** Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by high blood glucose levels that result from defects in the body's ability to produce and/or use insulin. Diabetic osteoporosis is a metabolic bone disease in patients with diabetes mellitus and characterized by low bone mass, changed bone tissue microstructure, decreased bone quality, increased fragility and fracture risk. It has been listed as an important complication of diabetes in the skeletal system. The research of diabetic osteoporosis is attracting attention globally.

**Key words** diabetes; osteoporosis; bone cells; pathogenesis

2012年9月WHO报道<sup>[1]</sup>, 全球大约有3.74亿人面临骨质疏松的威胁。糖尿病患者常常合并骨量减少、骨质疏松、夏科氏关节病及糖尿病足等骨骼异常性疾病<sup>[2]</sup>。骨质疏松症所引发的骨折以及骨折后并发症严重影响糖尿病患者的健康和生活质量<sup>[3]</sup>。

骨骼系统由骨组织和软骨组织构成, 是一种特殊的胶原组织, 其构成细胞有成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞、骨细胞和骨衬细胞等。骨代谢

主要包括骨形成、骨构塑及骨重建, 这一系列的过程与成骨细胞和破骨细胞间的偶合协调作用密不可分<sup>[4]</sup>。笔者将在下文中分别从成骨细胞代谢、破骨细胞代谢方面, 叙述糖尿病在其骨细胞代谢过程中产生的影响。

### 1 糖尿病与成骨细胞代谢

成骨细胞位于骨表面和骨髓, 起源于局部

收稿日期 (Date of reception): 2013-12-14

通信作者 (Corresponding author): 马维青, E-mail: maweiqingmm@126.com

间充质干细胞,在合适的刺激下,这些前体细胞增生分化为前成骨细胞,然后变为成熟的成骨细胞,功能是合成并分泌胶原,非胶原基质蛋白和调节因子进入基质中,使得基质得到最佳矿化。成骨细胞以成群柱状形式出现在骨表面,每个骨形成表面有100~400个成骨细胞<sup>[5-6]</sup>。成骨细胞的分化过程可分为增殖、细胞外基质沉积、基质成熟与矿化及凋亡四个阶段。很多因素可调节这几个阶段,从而最终调控骨形成。参与成骨细胞分化成熟的细胞因子包括hedgehogs,骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP),转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ),甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH),胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF),血小板衍化生长因子(plateler-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等<sup>[7-8]</sup>。

### 1.1 BMP

BMP在骨髓间充质细胞分化为成骨细胞,受多种信号通路及基因表达转录调节,BMP信号通路是最主要的信号通路之一。BMP属于TGF- $\beta$ 超家族,主要有BMP2, 3, 4, 5, 7,在骨骼发育和骨代谢平衡及骨折恢复中有重要作用,它对增殖软骨细胞数量及生长板增殖带长度有促进作用,主要是在骨组织中表达<sup>[9]</sup>。BMP受体1, 2(BMPR1/BMPR2)为BMPs的主要受体。BMPs可以刺激干细胞分化为成骨细胞。BMP2, 7能增加软骨细胞的生长,BMP2可延迟肥大软骨的终末分化,是促进骨形成和诱导成骨细胞分化的细胞外信号分子之一<sup>[10-11]</sup>。BMPs与I型和II型丝氨酸/苏氨酸受体激酶以二聚体的形式结合形成活化型受体,该受体与磷酸化BMP受体调节蛋白结合共同控制BMP诱导的成骨细胞特异性基因的表达和成骨分化。BMP2还可诱导重要的成骨细胞特异性转录因子Osterix的表达,该过程受成骨细胞特异性转录因子Runx2和P38丝裂原激活蛋白激酶信号通路介导<sup>[8,12]</sup>。王俊成等<sup>[13]</sup>发现,高糖环境使骨髓基质干细胞增殖能力增强而成骨分化能力减弱。在高糖环境下,过度表达基因miR-467f可引起RUNX2的mRNA表达降低,抑制BMP-2基因和蛋白的表达,抑制成骨细胞的分化。

### 1.2 TGF- $\beta$

TGF- $\beta$ 主要在前成骨细胞形成前期影响其代

谢,此时骨祖细胞广泛增殖,I型胶原、纤维连接蛋白和TGF- $\beta$ 开始表达。TGF- $\beta$ 的表达增强了骨基质蛋白水平、碱性磷酸酶活性和矿化作用。TGF- $\beta$ 信号与BMPs有相似的作用机制。多种不同类型细胞的增殖、迁移、分化和存活均有TGF- $\beta$ 的参与。TGF- $\beta$ 与它特异性受体结合后,诱导SMAD2和SMAD3的激活<sup>[14]</sup>。单光宇等<sup>[15]</sup>在研究糖尿病骨质疏松大鼠和TGF- $\beta$ 相关性时发现:高血糖的产物晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)与TGF- $\beta$ 有关,血清AGEs与TGF- $\beta$ 1负相关。AGEs可抑制间充质干细胞增殖,阻止其分化为脂肪组织、软骨和骨组织,诱导其凋亡,导致骨组织改变。

### 1.3 IGF

胰岛素信号通路在2型糖尿病发病中起重要作用,尤以IGF-1、胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)-1和-2的作用明显<sup>[16]</sup>。骨骼细胞也可分泌IGF-1,大部分由成骨细胞和成骨前体细胞产生。IGF-1与其在成骨细胞和破骨细胞上的受体结合后,激活酪氨酸蛋白酶,促进IRS-1磷酸化,从而调节骨细胞的生长、增殖与代谢,在骨骼生长发育、骨量和骨密度维持方面起作用<sup>[17]</sup>。研究<sup>[18-20]</sup>表明,低水平的血清IGF-1是骨折发生的危险因素。在老年人中,低水平的IGF-1可增加骨折的风险,尤其是脊柱和股骨的骨折。高血糖抑制IGF-1合成和释放,使糖尿病患者的血清IGF-1减低。用IGF-1治疗骨折的糖尿病大鼠,可提高骨钙素水平,促进成骨细胞增殖,与胰岛素治疗效果相当。

## 2 糖尿病与破骨细胞代谢

破骨细胞在机体内发挥溶解和吸收骨质的作用,参与骨组织的代谢和重建,是目前已知唯一的骨吸收细胞,来源于骨髓单核-巨噬细胞谱系细胞,尽管这种分化可能发生在原单核细胞阶段,但在合适的条件下,单核细胞和巨噬细胞还是能分化为破骨细胞。破骨细胞的形成受多种因子的直接或间接调控,经增殖、融合、分化发育为多核的成熟破骨细胞,其分化和成熟主要靠巨噬细胞集落刺激因子、护骨素(osteoprotegerin, OPG)及核因子 $\kappa$ B受体活化子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)<sup>[21-22]</sup>。RANKL是调节破骨细胞生成的关键因子,具有诱导破骨细

胞生成、抑制破骨细胞凋亡的作用, 通过RANKL/RANK/OPG系统参与骨重建<sup>[23]</sup>。

RANKL/RANK/OPG系统包含3个主要成分: RANKL, 核因子 $\kappa$ B受体活化子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)和OPG。

RANKL是TNF超家族的一员, 是破骨细胞形成的关键细胞因子; 而另一些细胞因子(如前列腺素E<sub>2</sub>、转移生长因子 $\beta$ 等)可以协同RANKL诱导破骨细胞的形成和激活<sup>[24]</sup>。研究<sup>[25]</sup>发现, 护骨素配体、破骨细胞分化因子和TNF受体配体超家族成员均为同一种物质, 被统一命名为RANKL, 扩充了原先RANKL的范畴。免疫反应和骨骼系统之间有很密切的关系, RANKL不仅可以由成骨细胞和骨髓基质细胞产生, 也可以由T淋巴细胞产生。各种骨骼细胞和骨骼外细胞都可以表达RANKL。

RANK是RANKL发挥促破骨细胞分化作用的唯一靶信号受体, 既是RANKL的功能性受体, 也是TNF受体家族成员, 在破骨细胞前体细胞和成熟的破骨细胞、软骨细胞、乳腺上皮细胞、T细胞和B细胞中均有表达<sup>[26]</sup>。

OPG是RANKL的生理性抑制剂, 两者具有高亲和力。OPG的发现早于RANKL, 属于肿瘤坏死因子受体超家族成员, 由前肽切除21个氨基酸的信号肽产生, 含有7个功能区(D1~D7), N端的D1~D4区参与配体结合, 与抑制破骨细胞的作用直接相关。其广泛分布于多种组织细胞内, 如骨髓基质细胞、成骨细胞、成纤维细胞、主动脉平滑肌细胞、单核细胞、树突状细胞和B淋巴细胞等, 可作为可溶性诱饵受体与RANK结合, 抑制RANKL与RANK的相互作用<sup>[27-30]</sup>。

OPG/RANKL/RANK系统在破骨细胞生物学和骨内环境稳定中起重要作用。成骨细胞、骨髓基质细胞、激活的T, B淋巴细胞表达RANKL, 与破骨细胞前体细胞或成熟破骨细胞、软骨细胞及乳腺上皮细胞表面上的RANK结合后, 启动破骨细胞生成基因的转录, 最终将破骨前体细胞诱导为成熟的破骨细胞, 促进破骨细胞的分化。成骨细胞分泌的OPG可与RANKL竞争性结合, 从而阻断RANKL与RANK的结合, 削弱了整个系统的效应<sup>[31]</sup>。

冯二玫等<sup>[32]</sup>发现糖尿病大鼠骨局部RANKL和OPG之间的平衡失调, 导致其破骨细胞形成增加。吴陈炫等<sup>[33]</sup>发现糖尿病大鼠破骨细胞数比非糖尿病大鼠或经胰岛素治疗的糖尿病大鼠更多。骨吸收和骨形成之间的平衡取决于RANKL与OPG之间的比值。OPG结合RANKL发挥效应后的剩余

RANKL启动了破骨细胞生成基因的转录。糖尿病大鼠比非糖尿病大鼠或经胰岛素治疗的糖尿病大鼠OPG mRNA表达更低、RANKL mRNA表达更高, 可能是糖尿病时本身血中异常的激素和细胞因子的变化改变了骨OPG mRNA和RANKL mRNA的表达。葡萄糖剂量依赖性地促进破骨细胞分化及增强其活性, 其机制可能是高糖通过上调骨髓微环境中RANKL/OPG比值而促进破骨细胞分化, 从而导致骨破坏<sup>[34]</sup>。

RANKL还负责活性氧和过氧化物生产, 这些均是破骨细胞生成的强力诱导物, 可使破骨作用加强。成骨细胞有一种新的抗氧化防御体系, 它能够保护成骨细胞免受骨改建过程中破骨细胞产生的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的损害, 但成骨细胞的这种抗氧化作用有限, 活性氧的产生会导致成骨细胞的死亡、减少成骨细胞的数量。活性氧对成骨细胞具有毒性作用<sup>[35-36]</sup>。在糖尿病情况下, 机体产生的自由基导致机体细胞处于一种乏氧状态<sup>[37]</sup>。田恬等<sup>[38]</sup>在乏氧环境下培养人牙周膜细胞, 发现其细胞中RANKL mRNA表达升高, 证实乏氧使牙周膜细胞RANKL表达增加, 诱导破骨细胞形成; OPG mRNA和蛋白的表达降低, 提示乏氧时牙周膜细胞分泌的OPG减少, 在细胞因子RANKL和OPG的作用下牙周膜细胞向破骨细胞分化。但Wittrant等<sup>[39]</sup>发现高糖可以通过活性氧途径间接或直接阻断核因子 $\kappa$ B从而抑制破骨细胞分化成熟。ROS和破骨细胞的关系仍有待进一步研究。

### 3 AGEs与破骨细胞代谢

在长期高糖的环境中, AGEs将增加。AGEs可降低骨重建过程中的骨质量而引发骨质疏松。糖尿病大鼠血清中AGEs明显增高而骨密度明显降低, 其下颌牙槽骨密度与股骨和腰椎骨密度变化相一致, 均低于正常大鼠<sup>[40]</sup>。AGEs可以增加活性氧自由基的产生, 引起氧化应激, 抑制成骨细胞的分化, 诱导成骨细胞损伤和凋亡<sup>[41]</sup>。Fujii等<sup>[42]</sup>研究发现, 糖尿病大鼠骨量减少, 这可能与氧化应激有关。研究<sup>[36]</sup>发现, 使用抗氧化剂可以抑制部分氧化应激作用, 促进成骨细胞的分化和增加。另外, AGEs本身在成骨细胞的增殖和分化上有重要作用, 能够改变胶原蛋白的某些特性, 最重要的是改变细胞对基质蛋白的黏附能力。AGEs修饰的胶原培养的成骨细胞分化和增殖受到限制。成骨样细胞中I型胶原和骨钙素含量明显

减少。在体外, AGEs诱导原代培养的人或新生鼠成骨细胞或MC3T3-E1的凋亡。AGEs诱导成骨细胞凋亡主要是与AGEs受体结合, 激活P-38, c-Jun氨基末端激酶等信号转导途径产生一系列生物学效应。而在去除AGEs受体的小鼠出现骨量减少及骨生物力学强度明显增加并伴有破骨细胞数量减少, 血清中IL-6水平下降, 推测AGEs能促进破骨细胞的活化。AGEs的蓄积可刺激单核细胞巨噬细胞产生过量的炎症细胞因子, 可使TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 等炎症因子表达上升, 这些细胞因子可以抑制骨髓干细胞向软骨细胞分化并促进破骨细胞分化和成熟<sup>[43-45]</sup>。研究<sup>[46]</sup>表明, 1型和2型糖尿病都可以引起骨质破坏, 但程度和机制不完全一致: 1型糖尿病因胰岛素的绝对缺乏引起严重的骨丢失, 骨密度和骨强度显著降低; 2型糖尿病骨密度增加但骨组织微结构和骨质量降低。以TNF- $\alpha$ 为代表的炎症因子对破骨细胞的促进作用大于高糖对破骨细胞的抑制作用可能是造成1型糖尿病骨密度降低的原因; 而TNF- $\alpha$ 的作用小于高糖可能是2型糖尿病骨密度增加的原因<sup>[47-48]</sup>。

## 4 结 语

骨细胞的新陈代谢在成骨细胞和破骨细胞偶联过程的相对平衡中完成。糖尿病时, 在成骨细胞、破骨细胞的分化、增殖和成熟过程中, 成骨细胞和破骨细胞的相对平衡状态被打破, 导致了糖尿病性骨质疏松的发生。

## 参 考 文 献

- Sealand R, Razavi C, Adler RA. Diabetes mellitus and osteoporosis[J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 411-418.
- Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2004, 5(3): 261-268.
- 廖二元. 代谢性骨病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1053-1058.  
LIAO Eryuan. *Metabolic osteology*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 1053-1058.
- Blair HC, Athanasou NA. Recent advances in osteoclast biology and pathological bone resorption[J]. *Histol Histopathol*, 2004, 19(1): 189-199.
- Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2009, 25: 629-648.
- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3 Suppl 3: S131-S139.
- Baek WY, Kim JE. Transcriptional regulation of bone formation[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011, 3: 126-135.
- Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(3): 234-250.
- Sieber C, Kopf J, Hiepen C, et al. Recent advances in BMP receptor signaling[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20(5/6): 343-355.
- Chen G, Deng C, Li YP. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation[J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(2): 272-288.
- 刘长庚, 凌天庸, 黄生高, 等. OPG/RANKL/RANK系统及其临床应用[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2007, 27(6): 534-538.  
LIU Changgeng, LING Tianyong, HUANG Shenggao, et al. OPG/RANKL/RANK system and its clinical application[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2007, 27(6): 534-538.
- Lee SJ, Kang SW, Do HJ, et al. Enhancement of bone regeneration by gene delivery of BMP2/Runx2 bicistronic vector into adipose-derived stromal cells[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(21): 5652-5659.
- 王俊成, 刘洪臣. miR-467f对高糖环境下小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的调节机制研究[J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2012, 1(10): 40-44.  
WANG Juncheng, LIU Hongchen. miR-467f modulates osteogenic differentiation of mice bone mesenchymal stem cells in high glucose environment[J]. *Chinese Journal of Geriatric Dentistry*, 2012, 1(10): 40-44.
- Shimamura T, Ito H, Shibahara J, et al. Overexpression of MUC13 is associated with intestinal-type gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2005, 96(5): 265-273.
- 单光宇, 薛昊罡. 糖尿病骨质疏松大鼠AGEs的表达及其与TGF- $\beta$ 1的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(11): 2344-2345.  
SHAN Guangyu, XUE Haogang. The relevance between expression of AGEs of diabetic osteoporosis rats and its TGF- $\beta$ 1[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2012, 32(11): 2344-2345.
- Teppala S, Shankar A. Association between serum IGF-1 and diabetes among U.S. adults[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2257-2259.
- Bu YH, He YL, Zhou HD, et al. Insulin receptor substrate 1 regulates the cellular differentiation and the matrix metalloproteinase expression of preosteoblastic cells[J]. *J Endocrinol*, 2010, 206(3): 271-277.
- Ohlsson C, Mellström D, Carlzon D, et al. Older men with low serum IGF-1 have an increased risk of incident fractures: the MrOS Sweden study[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(4): 865-872.
- Moyer-Mileur LJ, Slater H, Jordan KC, et al. IGF-1 and IGF binding proteins and bone mass, geometry and strength: relation to metabolic

- control in adolescent girls with type 1 diabetes[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(12): 1884-1981.
20. 李溪, 向盈, 龚跃昆, 等. 糖尿病大鼠骨折愈合早期局部骨组织中I型胶原纤维表达和骨密度的变化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(15): 2865-2868.
- LI Xi, XIANG Yingying, GONG Yuekun, et al. Effect of insulin-like growth factor 1 on osteoblast proliferation and osteocalcin expression in osteotylus of diabetic rats after fracture[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2009, 13(15): 2865-2868.
21. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation[J]. *Nature*, 2003, 423(6937): 337-342.
22. Biver E, Hardouin P, Caverzasio J. The "bone morphogenic proteins" pathways in bone and joint diseases: translational perspectives from physiopathology to therapeutic targets[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(1): 69-81.
23. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression[J]. *Nat Med*, 2011, 17(10): 1231-1234.
24. Kim MS, Yang YM, Son A, et al. RANKL-mediated reactive oxygen species pathway that induces long lasting  $Ca^{2+}$  oscillations essential for osteoclastogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(10): 6913-6921.
25. Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis—a risk factor for cardiovascular disease?[J]. *Nat Rev Rheumatol*. 2012, 8(10): 587-598.
26. 徐岩, 孙钦峰, 杨丕山. RANKL/RANK/OPG系统与牙周病[J]. *广州牙病防治*, 2008, 16(7): 334-335.
- XU Yan, SUN Qinfeng, YANG Pishan. RANKL/RANK/OPG system and and periodontal disease[J]. *Journal of Dental Prevention and Treatment*, 2008, 16(7): 334-335.
27. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function[J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(8): 638-649.
28. 孔祥鹤, 牛银波, 李宇华. OPG/RANK/RANKL系统与骨质疏松研究最新进展[J]. *生命科学研究*, 2011, 15(1): 80-85.
- KONG Xianghe, NIU Yinbo, LI Yuhua. Progress of research on the relationship Between OPG/RANK/RANKL system and osteoporosis[J]. *Life Science Research*, 2011, 15(1): 80-85.
29. 王键, 魏劲松, 龚颜, 等. 鲑鱼降钙素对去卵巢大鼠骨髓细胞OPG、RANKL基因和蛋白表达的影响[J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21(7): 701-707.
- WANG Jian, WEI Jingsong, GONG Yan, et al. Effects of salmon calcitonin on gene and protein expression of OPG and RANKL in bone marrow cells from ovariectomized rats[J]. *Orthopedic Journal of China*, 2013, 21(7): 701-707.
30. 刘继中, 纪宗玲, 陈苏平. OPG/RANKL/RANK系统与骨破坏性骨病[J]. *生物工程学报*, 2003, 19(6): 655-660.
- LIU Jizhong, JI Zongling, CHEN Suping. The OPG/RANKL/RANK system and bone resorptive disease[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2003, 19(6): 655-660.
31. 陈秋月, 商澎. RANKL与骨重建[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2013, 29(5): 425-429.
- CHEN Qiuyue, SHANG Peng. The role of RANKL in bone remodeling[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2013, 29(5): 425-429.
32. 冯二玫, 章锦才. 糖尿病大鼠牙周组织病理改变的机制研究[J]. *广东牙病防治*, 2010, 18(6): 308-312.
- FENG Ermei, ZHANG Jingcai. Research on pathologic changes of periodontal tissue in diabetic rats[J]. *Journal of Dental Prevention and Treatment*, 2010, 18(6): 308-312.
33. 吴陈炫. 糖尿病大鼠牙槽骨RANKL、OPG基因表达的实验研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2007.
- WU Chenxuan. Experimental study on the gene expression of RANKL, OPG of alveolar bone of diabetes mellitus rats[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2007.
34. 仲蕾蕾, 杨冰, 黄晓斌, 等. OPG/RANKL/RANK系统在成骨细胞和破骨细胞相互调节中的作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(11): 1010-1013.
- ZHONG Leilei, YANG Bing, HUANG Xiaobin, et al. Effects of OPG/RANKL/RANK system on modulation of osteoblasts and osteoclasts[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2011, 17(11): 1010-1013.
35. He X, Andersson G, Lindgren U, et al. Resveratrol prevents RANKL-induced osteoclast differentiation of murine osteoclast progenitor RAW 264.7 cells through inhibition of ROS production[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 401(3): 356-362.
36. Lean JM, Jagger CJ, Kirstein B, et al. Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclast formation[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(2): 728-735.
37. Savu O, Sunkari VG, Botusan IR, et al. Stability of mitochondrial DNA against reactive oxygen species (ROS) generated in diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(5): 470-479.
38. 田恬, 李纾. 乏氧对牙周膜细胞RANKL/OPG系统表达的影响[D]. 山东: 山东大学, 2012: 16-27.
- TIAN Tian, LI Shu. Effects of hypoxia on expression of periodontal ligament cells RANKL/OPG system[D]. Shandong: Shandong University, 2012: 16-27.
39. Wittrant Y, Gorin Y, Woodruff K, et al. High d(+)glucose concentration inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis[J]. *Bone*, 2008, 42(6): 1122-1130.
40. Hein GE. Glycation endproducts in osteoporosis—is there a pathophysiologic importance?[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 371(1/2):

- 32-36.
41. Dong XN, Qin A, Xu J, et al. In situ accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) in bone matrix and its correlation with osteoclastic bone resorption[J]. Bone, 2011, 49(2): 174-183.
42. Fujii H, Hamada Y, Fukagawa M. Bone formation in spontaneously diabetic Torii-newly established model of non-obese type 2 diabetes rats[J]. Bone, 2008, 42(2): 372-379.
43. Reddy MA, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications[J]. Cardiovasc Res, 2011, 90(3): 421-429.
44. Roszer T. Inflammation as death or life signal in diabetic fracture healing[J]. Inflamm Res, 2011, 60(1): 3-10.
45. Morimoto-Yamashita Y, Ito T, Kawahara K, et al. Periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: is the HMGB1-RAGE axis the missing link?[J]. Med Hypotheses, 2012, 79(4): 452-455.
46. Itoh F, Itoh S, Adachi T, et al. Smad2/Smad3 in endothelium is indispensable for vascular stability via S1PR1 and N-cadherin expressions[J]. Blood, 2012, 119(22): 5320-5328.
47. Quan Y, Jiang CT, Xue B, et al. High glucose stimulates TNF- $\alpha$  and MCP-1 expression in rat microglia via ROS and NF- $\kappa$ B pathways[J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(2): 188-193.
48. 侯念宗, 刘文宙, 陈炳豪, 等. 高糖及TNF- $\alpha$ 对RAW264.7细胞向破骨细胞分化的影响[J]. 岭南现代临床外科, 2013, 13(3): 172-177. HOU Nianzong, LIU Wenzhou, CHEN Binghao, et al. Effects of high glucose and TNF- $\alpha$  on the differentiation of RAW264.7 cells to osteoclast[J]. Lingnan Modern Clinics in Surgery, 2013, 13(3): 172-177.

(本文编辑 平静波)

本文引用: 张余玲, 马维青. 糖尿病与骨细胞代谢 [J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(3): 301-306. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.016

Cite this article as: ZHANG Yuling, MA Weiqing. Diabetes and bone cell metabolism[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2014, 34(3): 301-306. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.016