

糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展

冯正平 邓华聪

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)03-0281-05

摘要: 糖尿病性骨质疏松(Diabetic osteoporosis, DO)是指糖尿病(Diabetes mellitus, DM)并发的单位体积内骨量减少、骨组织微细结构改变、骨强度减低、骨脆性增加等易发生骨折的一全身性、代谢性骨病,是糖尿病在骨骼系统的重要并发症之一。其主要发病机制为高血糖、钙磷代谢障碍、胰岛素的不足、糖尿病慢性微血管并发症、细胞因子及遗传因素等。目前对DO发病机制研究已成为国内外研究热点,本文对近年来的研究进展作一综述。

关键词: 糖尿病; 骨质疏松; 发病机制

The research progress in the mechanism of the development of diabetic osteoporosis FENG Zhengping, DENG Huacong. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Diabetic osteoporosis (DO) is a general metabolic bone disease caused by diabetes mellitus (DM) with the characteristics of bone mass decreasing, microstructural changes of bone tissue, bone strength decreasing, and bone friability increasing. It is one of the most important complications of DM in skeletal system. The main mechanisms include hyperglycemia, metabolic block of calcium and phosphorus, the shortage of insulin, diabetic chronic microvascular complications, the abnormal of cytokine, and genetic factors. Recently, the research of DO pathogenesis has become the worldwide research highlight. This paper reviews the current research progress.

Key words: Diabetes; Osteoporosis; Mechanism

糖尿病性骨质疏松(Diabetic osteoporosis, DO)是糖尿病在骨骼系统的重要并发症之一。随着世界人口老龄化趋势,糖尿病发病率逐年增加,糖尿病性骨质疏松的患病率也有明显增多的趋势,越来越多的学者开始研究糖尿病骨代谢及其机制,以防治糖尿病性骨质疏松与骨折。近年来对DO的发病机制研究取得较大进展,本文就此作一简要的综述。

1 高血糖对骨代谢的影响及机制

1.1 高血糖对破骨细胞功能的影响及机制

破骨细胞属单核/巨噬细胞谱系细胞,主要源于造血干细胞分化而来,受多种细胞因子的直接或间

接刺激作用,经增殖、分化、融合发育成成熟的破骨细胞,最后被活化。调节破骨细胞增殖、分化的重要信号途径是骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)/NF- κ B受体活化因子配体(Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/NF- κ B受体活化因子(Receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)系统。Kayal等^[1]对链脲霉素诱导的糖尿病小鼠的骨组织形态进行分析,发现糖尿病小鼠破骨细胞的数量以及调节破骨细胞增殖、分化的相关介质,如TNF- α 、M-CSF、RANKL、以及VEGF-A等的表达显著增加。体外研究也证实,葡萄糖呈剂量依赖性地增加破骨细胞活性。长期高糖对破骨细胞的影响主要是通过糖基化终末产物(Advanced glycation end products, AGEs)实现的,Santana等^[2]研究显示,DM小鼠颅骨愈合程度仅为非DM小鼠的40%,如果用AGEs预处理非DM小鼠,与未处理者相比,颅骨愈合程度明显降低,说明AGEs参与骨重建过程,其可导致骨吸收增加,骨形成减少。AGEs可刺激骨吸

基金项目: 重庆市卫生局科研项目基金(09-02-053)

作者单位: 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院内分泌科, Email: fengzhengping@sina.com 电话: 13618329135

通讯作者: 邓华聪, Tel: 023-68700611, Email: deng-huacong@yahoo.com.cn

收因子 IL-6、TNF- α 等的合成分泌,从而促进破骨细胞前体转化为成熟的破骨细胞,致骨吸收增加^[3]。这一过程可能是通过 AGEs 或细胞因子与 AGEs 受体 (Receptor for advanced glycation end products, RAGE) 结合,从而诱导破骨细胞的 NF- κ B 活化而实现。

1.2 高血糖对成骨细胞功能的影响及机制

动物研究表明,糖尿病骨病的基本特征是骨形成缺陷,表现为成骨细胞数目减少、类骨质形成不足、骨矿化速度减慢、骨吸收相对大了骨形成。Huafei 等^[4]对 DM 和非 DM 小鼠的研究发现,高糖环境下骨钙素、I 型胶原及转录因子 Dlx5C-bfal/Runx-2 表达降低;成骨细胞分化、增殖及其分泌骨钙素和碱性磷酸酶的功能下降;形态学上表现为骨形成减少。高糖导致成骨细胞功能下降的具体机制未完全明确,体外及在体实验研究表明^[5,6],高糖可通过氧化应激、AGEs 形成、蛋白激酶 C 活化等途径诱导成骨细胞凋亡,抑制成骨细胞的分化,最终致成骨细胞功能下降。近年研究证实^[7,8]高糖通过激活细胞内的 cAMP/PKA/ERK 信号途径,刺激骨髓间充质干细胞的生脂标记物如 PPAR- γ (过氧化物酶体增值激活受体)、P2、抵抗素等的表达,从而抑制成骨细胞的增殖、分化,导致成骨细胞功能下降。此外,高糖状态下成骨细胞功能下降还与胰岛素、TGF-1 缺乏有关。

1.3 高血糖与钙、磷、维生素 D 代谢

高血糖对钙、磷、维生素 D 代谢的影响已被大量的动物实验及临床研究所证实^[9,10],DO 与骨基质及骨矿物质代谢紊乱密切相关,其主要机制为:高血糖所致渗透性利尿,使钙、磷、镁等物质自尿中排泄增加,而高尿糖及肾血流动力学改变也可影响肾小管对钙、磷、镁的重吸收;此外,小肠对钙的主动转运也受到抑制,最终导致血钙、镁浓度降低。低血钙、低血镁刺激甲状旁腺,使甲状旁腺素 (PTH) 分泌增加,破骨细胞活性增加,出现骨吸收增加,骨量减少。

2 胰岛素及胰岛素样生长因子 (Insulin growing factor, IGF)

2.1 胰岛素与骨代谢

1 型糖尿病和 2 型糖尿病均存在胰岛素绝对或相对缺乏,胰岛素分泌不足可通过多种途径影响骨代谢,导致 DO 发生发展。①胰岛素可协同 PTH 调节 1- α 羟化酶活性,刺激肠钙吸收等。胰岛素缺乏可影响肾脏 1- α 羟化酶的活性,使 1,25-(OH) $_2$ D $_3$

合成减少,钙、镁吸收减少,低血钙、低血镁可刺激 PTH 分泌,致破骨细胞活性增加,骨吸收增加^[11],造成骨代谢障碍。此外,胰岛素分泌不足而致 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 生物学效应下降。②成骨细胞表面有胰岛素受体,胰岛素可直接刺激成骨细胞,促进其细胞内氨基酸蓄积、骨胶原及骨基质的合成分泌。胰岛素缺乏可使成骨细胞数目减少,活性降低,骨矿化障碍,从而影响骨的形成和转换。③胰岛素具有抑制腺苷酸环化酶活性,减少环磷酸腺苷 (cAMP) 合成的作用^[12]。胰岛素缺乏,腺苷酸环化酶活性增高,使具有促进骨吸收作用的 cAMP 升高,从而导致骨吸收增强,骨量丢失。④胰岛素缺乏时,成骨细胞合成分泌骨钙素减少,而骨钙素是骨的非胶原蛋白,主要与骨的转换、骨更新相关。骨钙素减少可使骨的矿化速率降低,骨吸收大多骨形成^[13]。⑤胰岛素缺乏可影响蛋白质、脂肪、糖的代谢,导致骨胶原合成减少,分解增多,骨基质形成不足,骨矿化障碍。⑥胰岛素可抑制高糖对骨髓间充质干细胞的毒性作用^[14],当胰岛素分泌减少时,此毒性作用尤为明显,从而影响髓间充质干细胞向成骨细胞的分化。

2.2 IGF 与骨代谢

IGF 是一类结构与胰岛素相似的多肽物质,具有促进细胞增殖、分化功能。IGF-1 作为长骨生长的必需因子,作用于骨原细胞,刺激 DNA 合成,促进成骨细胞的分化,增加成骨细胞的数目;同时 IGF-1 也可通过抑制骨胶原降解而调节骨吸收,维持骨量的平衡^[15]。此外,IGF-1 可刺激成骨细胞摄取氨基酸、增加胶原合成分泌。在体外研究中发现 IGF-1 可下调葡萄糖转运蛋白-1 从而促进骨的矿化。IGF-2 的生理作用尚不明确,有研究显示在骨质疏松患者中,随着 BMD 的降低,IGF-2 逐渐下降,说明 IGF-2 与骨质疏松有一定关系^[16]。

3 糖尿病慢性微血管并发症对骨质疏松的影响

糖尿病并发微血管病变时可影响骨的血流分布和神经营养,造成骨组织相对供血不足和缺氧,引起骨代谢异常,促进糖尿病性骨质疏松的发展。大量研究已证实,糖尿病肾病会造成肾脏 1- α 羟化酶活性降低,1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 合成减少,骨矿化减弱。临床研究也发现^[17],男性 2 型 DM 患者正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组、临床蛋白尿组的骨质疏松症发生率有显著差异且与肾脏受损程度呈正相关。此外,肾功能受损并慢性代谢性酸中毒,可影响骨钙的

沉积,从而影响骨的矿化。

糖尿病视网膜病变和神经病变也是骨折发生的危险因素,其原因可能有骨组织局部的神经营养障碍、骨丢失和骨脆性增加、神经肌肉协调性异常等。Brown等^[18]观察了19例1型DM患者10年,发现出现视网膜病变和蛋白尿的患者BMD显著降低。绝大部分研究证实,无论1型或2型DM患者,并发性微血管并发症患者发生骨量减少和骨质疏松的比例明显高于无并发症者,骨折与视网膜病变密切相关,甚至有研究提出糖尿病微血管并发症的出现是DO的一个危险因素。

4 细胞因子与骨质疏松症

4.1 白细胞介素-1(IL-1)

IL-1主要由单核-巨噬细胞合成,在体内、体外均具有明显促进骨吸收的作用。目前的研究表明^[19],IL-1促进骨吸收的机理一方面是直接促进破骨细胞前体细胞的分化成熟,增强破骨细胞活性;另一方面是间接通过其他细胞因子和激素介导,如M-CSF、IL-1等,从而促进破骨细胞分化成熟,增强其吸收功能,发挥其对骨的快速分解作用。Schwartz等^[20]研究发现糖尿病时AGEs增加能诱导IL-1表达,骨吸收增加。

4.2 白细胞介素-6(IL-6)

IL-6也是单核巨噬细胞合成的一种多能性细胞因子,体内、外实验均证实IL-6与骨吸收有关。陈等^[21]研究发现,2型糖尿病患者血清IL-6水平显著升高,治疗后IL-6水平虽有下降,但仍明显高于对照组。

最近有研究者用Northern杂交技术证实,成骨细胞、破骨细胞有IL-6及其受体mRNA表达,在有成骨细胞或基质细胞存在的骨环境中,IL-6能诱导破骨细胞基因表达,促进破骨细胞分化、成熟,活性增强,骨吸收增加。IL-6不仅刺激骨吸收,还可加强其它骨吸收因子的作用。

4.3 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

TNF- α 主要由单核巨噬细胞产生,具有强烈的促进骨吸收的作用。其机制是TNF- α 可促进破骨细胞分化、成熟,增加破骨细胞数量并减少骨矿化;此外,TNF- α 还可抑制成骨细胞功能,降低碱性磷酸酶活性,减少骨组织内钙的沉积。来自动物和临床研究均已证实,长期高血糖致AGEs增加,促进TNF- α 合成分泌,从而增强破骨细胞活性,加速骨量的丢失,成为DO的又一重要发病机制^[22]。

4.4 转化生长因子- β (TGF- β)

TGF- β 是一具有多种功能的多肽物,对成骨细胞和破骨细胞均有调节作用。Karst等^[23]研究发现在支持细胞、小鼠脾细胞和骨髓破骨细胞前体的共培养中,低浓度TGF- β 刺激破骨细胞分化,而高浓度抑制其分化。TGF- β 的这种作用可能与其改变了细胞上RANKL/OPG比例有关,即低浓度的TGF- β 升高RANKL/OPG比例;而高浓度则降低RANKL/OPG比例。另外,一些研究^[24]观察到随着作用时间的延长,TGF- β 对破骨细胞分化作用由刺激转变为抑制,其机制可能与TGF- β 诱导破骨细胞表达NFATc1有关。TGF- β 可被破骨细胞内金属蛋白酶-9(MMP-9)活化,而活化的MMP-9反过来下调TGF- β 的表达,因此,TGF- β 促破骨细胞分化作用是一负反馈调节方式^[25]。目前研究表明,高糖状态下,TGF- β 在骨组织中沉积减少是DO骨量减少、骨脆性增加的重要因素。

4.5 瘦素(Lptin)

瘦素是成骨细胞基因编码产物,主要由脂肪细胞分泌,具有多种生物学效应。近年来研究^[26,27]发现原代培养的人骨髓间充质干细胞上有高水平的瘦素表达,瘦素可促进人骨髓基质细胞向成骨细胞分化,抑制其向破骨细胞、脂肪细胞分化,从而促进骨形成,维持骨量和骨质量。Lacava等^[28]研究发现瘦素受体不仅在中枢神经系统表达,也表达于多种外周组织,可能是一协调性腺功能、体重与骨量间关系的细胞因子。成骨细胞上有瘦素及其受体表达,表明瘦素可直接作用于成骨细胞,其水平高低与成骨细胞功能及骨量密切相关。大部分临床观察显示,肥胖的、早期的2型糖尿病患者血清瘦素浓度较高,表现为瘦素抵抗,与肥胖有密切关系,其较高的骨量可能与瘦素抵抗有关。目前相关的研究未提示瘦素对破骨细胞分化及功能有明显的调节作用。

4.6 骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)

OPG是肿瘤坏死因子受体超家族成员,OPG主要由成骨细胞谱系的细胞合成分泌。近年研究^[29]发现在破骨细胞及其前体细胞的细胞膜上存在OPG分子,并且可与RANK竞争性结合RANKL,阻滞破骨细胞分化的信号转导途径,从而抑制破骨细胞分化。此外,OPG还能抑制成熟破骨细胞的活性,促进破骨细胞调亡。一些临床研究^[30]发现,女性2型糖尿病患者血清OPG水平比非糖尿病患者低30%左右,其原因可能是糖尿病患者体内的钙、磷代谢紊乱,以及AGEs增多,抑制成骨细胞活性,

OPG 合成分泌减少。OPG 既有抗骨吸收作用又可调节破骨细胞分化和破骨细胞活性,是机体成骨-破骨的重要偶联因子。

5 其它因素

5.1 性激素

雌激素对骨代谢的作用主要是抑制骨吸收,破骨细胞、成骨细胞上均有雌激素受体表达,女性 DM 患者的年龄及绝经年限与 BMD 呈显著负相关,大量临床研究^[31,32]已证实随着绝经年限、年龄的增加,雌激素水平明显下降,BMD 下降,骨量丢失加速。男性 2 型 DM 患者血清睾酮水平与髋部 BMD 也有一定的相关性,其原因是睾酮直接或经转化为雌激素,调节骨代谢。

5.2 遗传因素

DO 的发生发展可能与遗传有一定的关系,目前的研究主要集中在相关基因的核苷酸多态性与骨量的关系,如维生素 D、PTH、雌激素等调节体内钙、磷代谢的激素及其相应受体基因,性激素结合蛋白基因、细胞因子等。在切除骨髓的 DM 小鼠,骨基质较对照明显减少,核心结合因子 $\alpha 1$ (cbfa1) mRNA 表达下降,可能与高糖抑制成骨细胞分化,抑制 cbfa1 表达导致骨胶原合成障碍有关^[33]。在对 2 型 DM 患者的研究中,已发现 I 胶原受体 (COLIA)、维生素 D 受体 (VDR) 和雌激素受体 (ESR) 基因多态性与骨量相关,COLIA“S”型的女性 2 型 DM 患者股骨颈 BMD 较低。Ma 等^[34]在研究 VDR 基因多态性与 2 型 DM 患者 BMD 关系时,发现基因型为 Bb 的糖尿病患者 BMD 高于基因型为 BB 型患者,低于基因型为 bb 型的患者,提示 VDR 基因多态性可影响 2 型 DM 患者 BMD。

总之,DO 是一多因素的代谢性骨病,对 DO 患者要给予重视,严格控制血糖,积极治疗基础疾病,筛查并及时控制骨质疏松相关危险因素,最大限度减少 DO 的发生,提高患者的生活质量。

【参 考 文 献】

- [1] Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, et al. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(4):560-568.
- [2] Santana RB, Chase HB. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2003, 52(6):1502-1506.
- [3] Bu R, Borysenko CW, Li Y, et al. Expression of TNF-family proteins and receptors in human osteoblasts. *Bone*, 2003, 33(6):760-770.
- [4] Huafei L, Douglas K, Louis C, et al. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblasts differentiation. *Endocrinology*, 2003, 144(1):346-352.
- [5] Mccracken MS, Aponte-Wesson R, Chavali R, et al. Bone associated with implants in diabetic and insulin-treated rats. *Clin Oral Implants Res*, 2006, 17(5):495-500.
- [6] 苏友新,陈智能,杨连祥,等. 梯度糖溶液对体外培养成骨细胞影响的实验研究. *中国骨伤*, 2005, 18(7):407-409.
- [7] Wang W, Zhang X, Zheng J, et al. High glucose stimulates adipogenic and inhibits osteogenic differentiation in MG-63 cells through cAMP/protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase pathway. *Mol Cell Biochem*, 2010, 338:115-122.
- [8] Botolin S, Faugere MC, Malluche H, et al. Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor- $\gamma 2$ expression in type 1 diabetic mice. *Endocrinology*, 2005, 146:3622-3631.
- [9] 朱翔,章秋. 糖尿病性骨质疏松及其影响因素. *实用糖尿病杂志*, 2006, 2(4):628-631.
- [10] Vestergaard P. Bone metabolism in type 2 diabetes and role of thiazolidinediones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2009, 16(2):125-131.
- [11] Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and Calcium in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6):3017-3026.
- [12] Siddappa R, mudder N, Steegh I, et al. cAmp/PKA Signaling inhibits osteogenic differentiation and bone formation in rodent models. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15(8):2135-2143.
- [13] Irwin R, Lin Hv, Motyl KJ, et al. Normal bone density obtained in the absence of insulin receptor expression in bone. *Endocrinology*, 2006, 147(12):5760-5767.
- [14] Copala V, Vignesh RC, Arunakaan J, et al. Effect of glucose and its modulation by insulin and estradiol on BMSC differentiation into osteoblastic lineages. *Biochem Cell Biol*, 2006, 84(1):93-101.
- [15] Dominguez LJ, Muratore M, Quarta E, et al. Osteoporosis and diabetes. *Reumatismo*, 2004, 56(4):628-639.
- [16] 李子玲,石福彦,杜群等. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者 IGF-II 水平的变化. *中国骨质疏松杂志*, 2007, 13(1):37-38.
- [17] 冯正平,孟萍,陈兵等. 男性 2 型糖尿病患者肾脏损害与骨质疏松症关系的研究. *中国骨质疏松杂志*, 2003, 9(4):338-341.
- [18] Brown SA, Sharpless JL. Osteoporosis: an under appreciated complication of diabetes. *clinical Diabetes*, 2004, 22(1):10-19.
- [19] 梁继兴. 白介素 I 受体拮抗剂与骨质疏松. *国外医学内分泌分册*, 2000, 20(2):200-203.
- [20] Schwartz AV. Diabetes mellitus; does it affect bone? *Calcif Tissue Int*, 2003, 73(6):515-519.

- [21] 陈雨, 郑少雄, 郝杰等. 白介素 6 在 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗中的作用. 中国临床医学, 2011, 18(1): 32-34.
- [22] Miyazaki T, Sanjay A, Neff L, et al. SRC kinase activity is essential for osteoclast function. J Biol Chem, 2004, 279(17): 1760-1766.
- [23] Karst M, Gorny G, Galvin RJ, et al. Roles of stromal cell RANKL, OPG, and M-CSF expression in biphasic TGF-2 beta regulation of osteoclast differentiation. J Cell Physiol, 2004, 200: 99-106.
- [24] Fox SW, Evans KE, Lovibond AC. Transforming growth factor-beta enables NFATc1 expression during osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 366(1): 123-128.
- [25] Karsdal MA, Hjorth P, Henriksen K, et al. Transforming growth factor-beta controls human osteoclastogenesis through the p38MAPK and regulation of RANK expression. J Biol Chem, 2003, 278(45): 4975-4987.
- [26] Kanabrocki EL, Hermida RC, Wright M, et al. Circadian variation of serum leptin in healthy and diabetic men. Chronobiol Int, 2001, 18(2): 273-283.
- [27] Goxdeladze JO, Reseland JE. A unified model for the action of leptin on bone turnover. J Cell Biochem, 2003, 88(1): 706-712.
- [28] Lacava A, Alviggi C, Matarese G. Unravelling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. J Mol, 2004, 82(1): 4-11.
- [29] Khosla S, Minirevi EW. The OPG/RANKL/RANK system. Endocrinology, 2001, 142(12): 5050-5055.
- [30] Browner WS, Lui LY, Cummings SR, et al. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(2): 631-637.
- [31] Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194(2 suppl): S12-23.
- [32] 范源, 罗尧生, 薛元明, 等. 男性糖尿病患者血清睾酮变化与糖尿病微血管病变关系. 云南医药, 2000, 21(2): 84-86.
- [33] La H, Kraut D, Gerster LC, et al. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation [J]. Endocrinology, 2003, 144(1): 346-352.
- [34] Ma X, Jing Y, Qin W, et al. Vitamin D receptor gene Polymorphism and bone mineral density in Patients with type 2 diabetes mellitus. Chin Med J (Engl), 2001, 114(11): 1213-1215.

(收稿日期: 2011-10-08)

糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展

作者: 冯正平, 邓华聪, FENG Zhengping, DENG Huacong
作者单位: 重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆, 400016
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2012, 18(3)

本文读者也读过(10条)

1. 余玲玲, 吴鸿, YU Lingling, WU Hong 老年男性2型糖尿病患者胰岛素抵抗与骨质疏松关系的研究[期刊论文]-中国骨质疏松杂志2012, 18(5)
2. 赵雷 2型糖尿病合并骨质疏松症发病机制的研究进展[期刊论文]-医药前沿2012, 02(13)
3. 韩巧君, 邹大进 糖尿病友:小心骨质疏松![期刊论文]-糖尿病新世界2010(3)
4. 董健 糖尿病性骨质疏松症的发病机制[期刊论文]-中国社区医师(医学专业)2012, 14(2)
5. 窦清惠, 吴卫东, 刘俊明, DOU Qinghui, WU Weidong, LIU Junming 血管钙化与骨质疏松发病的共同危险因素[期刊论文]-中国骨质疏松杂志2011, 17(11)
6. 单光宇, 薛昊罡 糖尿病骨质疏松大鼠AGEs的表达及其与TGF- β 1的相关性[期刊论文]-中国老年学杂志2012, 32(11)
7. 刘宝军, 李小廷 2型糖尿病合并骨质疏松症发病机制的研究进展[期刊论文]-中国综合临床2011, 27(12)
8. 王君, 舒仪琼 2型糖尿病骨质疏松症发病机制研究进展[期刊论文]-中医药临床杂志2012, 24(2)
9. 吕祥, 杜娟, 程彬彬, 李柏, 李勇, 凌昌全 人参皂苷抗糖皮质激素诱发骨质疏松的效应及机制研究[期刊论文]-世界中医药2012, 07(2)
10. 蔡若男, 金晖, 张丽娟, CAI Ruonan, JIN Hui, ZHANG Lijuan 糖基化终产物对成骨细胞I型胶原积聚的影响[期刊论文]-中国骨质疏松杂志2011, 17(12)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201203022.aspx