

氧化应激与糖尿病骨质疏松症相关性研究进展

易莉娟¹ 田旭¹ 宋国敏²

1. 天津中医药大学研究生院,天津 300193

2. 天津医院护理部,天津 300211

中图分类号: R587. 1 R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 01-0099-05

摘要: 糖尿病性骨质疏松是糖尿病并发单位体积内骨量减少、骨组织微结构改变、骨强度降低、脆性增加等易发生骨折的一种全身性、代谢性骨病,严重影响患者的健康和生活质量。近年,有关糖尿病骨矿代谢紊乱、骨量丢失、并发骨折等一系列问题的研究虽取得一定进展,但其发病机制仍未完全阐明。现有研究显示,糖尿病性骨质疏松除了与性别、年龄、糖尿病病程、营养状况、种族及遗传等因素有关之外,与氧化应激亦密切相关。本文就氧化应激与糖尿病性骨质疏松症的关系及其机制加以综述,为其预防和治疗提供理论依据。

关键词: 氧化应激;骨质疏松症;糖尿病;糖尿病骨质疏松症

The study progress of the relationship between the oxidative stress and diabetic osteoporosis

YI Lijuan¹, TIAN Xu¹, SONG Guomin²

1. The Graduate College of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193

2. Nursing Department of Tianjin Hospital, Tianjin 400020, China

Corresponding author: SONG Guomin, Email: songguomin134@163.com

Abstract: Diabetic osteoporosis (DOP) is a systematic and metabolic skeleton disease accompanied with diabetes, which is characterized by the decrease of bone strength and bone mass, the increase of the bone fragility and fracture risk, and the change of bone microstructure. DOP seriously affects the health and quality of life of the patients. In recent years, a series of research concerning bone metabolism disturbance, bone mass loss, and fracture has made progress. However, the pathological mechanism remains uncertain. At present, some studies indicate that DOP is not only related to gender, age, disease course of diabetes, nutritional condition, race, and genetic factors, but also related to oxidative stress (OS). This paper reviews the relationship between OS and DOP and the possible mechanism to provide the theory evidence for prevention and treatment of DOP.

Key words: Oxidative stress; Osteoporosis; Diabetes mellitus; Diabetic osteoporosis

随着老龄化程度的增加及医疗诊断水平的提高,糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病率及检出率呈现逐年上升趋势,DM已成为继肿瘤和心脑血管病疾病之后的第三大慢性非传染性疾病,严重影响患者健康,在病情控制不佳时极大降低其生活质量。DM为终身性疾病,其急性和慢性并发症亦严重影响患者健康和生活质量。关于DM慢性并发症,糖尿病足部溃疡(diabetic foot ulcers, DFUs)、视网膜病变和糖尿病肾病研究颇多,关于糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)的研究相对较少。DOP是DM在骨骼系统中出现的严重并发症,指DM并发骨量减少或骨组织显微结构受损,致使骨

脆性增加,易发生骨折的一种全身性代谢性骨病。氧化应激(oxidative stress, OS)作为DOP的重要发病机制之一,是机体在遭受各种有害刺激时,自由基的产生和抗氧化防御之间严重失衡的一种状态^[1]。近年来,OS作为DOP的一个危险因子,越来越受到人们重视,研究OS与DOP的关联性势在必行。现就两者关系的最新研究进展予以综述,为早期预防和治疗DOP提供理论依据。

1 DM与DOP

随着老龄化程度的加剧、饮食结构及生活习惯的改变,DM发病率及检出率日趋增高,预计2025年全球DM发病人数将超过3亿,我国将达3800万^[2]。DOP作为DM的慢性并发症之一,是一种以

*通讯作者: 宋国敏, songguomin134@163.com

骨量减少、骨质微观结构退化为特征、骨脆性增加、易于发生骨折的全身性骨骼疾病。甘丽萍等^[3]研究发现,DM 患者骨质疏松症的发病率为 50% 左右,并且随着年龄增加、胰岛功能衰竭,合并 DOP 的危险性也随之增加。现如今,DOP 因其高发病率、致残率和致死率日益受到医学界的重视。

2 OS

正常生理条件下,机体内活性氧的产生和清除处于动态平衡状态,所以对机体并无有害影响。相反,由功能正常的破骨细胞(osteoclast, OC)产生的受控制的自由基产物还能够加速对钙化组织的破坏而有助于骨的改建^[4]。当这种平衡被吸烟、衰老、胰岛素缺乏等因素所打破时,机体内 RNS、ROS 产生过多或(和)机体抗氧化能力下降,机体就会形成影响细胞活力的 OS 状态。OS 可以在细胞水平上引起一系列氧化损伤,使大部分细胞的分化、生长和增殖都受到抑制;同时,通过激活 OPG/RANKL/RANK 通路、活化核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)并诱导其表达、激活 caspases 等途径诱导细胞凋亡^[5],最终对机体造成不可逆损害。

3 OS 在 DOP 中的作用机制

2004 年, Brownlee 等^[6,7]提出的 DM 慢性并发症发病的统一机制学说(即 OS)认为,在持续高糖状态下,线粒体活性氧基生成增加可能是 DM 各种并发症发生的中心环节。目前关于 DM 并发症的共同病理生理学机制—葡萄糖诱导的线粒体过氧化物(即 ROS)生成过多的理论不断被验证。DOP 作为 DM 的并发症之一,与 OS 密切相关。有研究发现,OS 状态能够通过多种途径抑制骨髓中成骨细胞(osteoblast, OB)的分化,同时刺激 OC 分化,促进 DOP 的发生和发展^[8]。

3.1 DM 引起 OS 的原因

DM 会导致细胞内自由基生成过多,清除不足,从而引起 OS,其可能原因包括:①葡萄糖的自身氧化作用增强,生成烯二醇和二羧基化合物,同时产生大量的 ROS^[9];②血糖升高使血液循环及组织中糖基化终末产物(Advanced glycation end products, AGEs)水平显著升高,AGEs 与其受体(RAGE)结合使胰岛 B 细胞生成 ROS 增加,引起 OS^[10-12];③高血糖可以使二酯酰甘油生成增加,激活磷酸激酶 C(Phostate Kinase C, PKC),进而活化 NAD(P)H 氧化酶,诱导 ROS 的合成,而 ROS 也活化 PKC,使

ROS 生成进一步增加^[9,13];④高糖状态下诱导性 NO 合酶(inducible Nitric oxide synthase, iNOS)基因表达上调,导致 NO 过量生成,高浓度的 NO 可以与 O_2^- 迅速反应,生成的 ONOO⁻ 及 ONOO⁻ 的中间衍生物都具有明显的氧化或硝基化作用,发挥 OS 的作用^[14];⑤高血糖可以导致抗氧化酶糖基化,抗氧化酶活性降低,同时血糖代谢紊乱使抗氧化剂水平下降,削弱了机体清除自由基的能力,引起 OS^[15];⑥高血糖激活山梨醇代谢途径,过多的葡萄糖转化为山梨醇,在这一过程中会减少 NADPH/NADP⁺,增加 NADH/NAD⁺ 比例,机体抗氧化能力降低,从而诱导 OS 的形成^[16,17]。

3.2 OS 对 DOP 的作用

3.2.1 OS 与 AGEs: AGEs 是葡萄糖等碳水化合物和含氨基生物分子(主要为蛋白质,也包括核酸和脂类)通过非酶糖化缓慢作用而形成的一类结构复杂的化合物。AGEs 和 OS 之间存在着协同作用。在高血糖状态下,AGEs 水平显著升高,AGEs 与其受体结合,使胰岛 B 细胞生成 ROS 增加,引起 OS^[10-12]。反之,OS 过程中产生的抗坏血酸、高度活性羰基化合物(如 32DG)、葡萄糖自动氧化产物(如阿拉伯糖、乙二醛)、脂质过氧化产物(如丙二醛)可与蛋白质的自由氨基结合生成 AGEs,使 AGEs 在机体内水平更高。

AGEs 对 DOP 的作用机制可能包括:①AGEs 与单核巨噬细胞与血管平滑肌细胞上的 RAGE 结合,刺激 OC 骨吸收因子 IL-1、IL-6、TNF- α 等形成,这些细胞因子通过直接或间接途径促进 OC 前体转化为成熟的 OC,刺激 OC 聚集,抑制 OC 凋亡,并提高 OC 的活性,加速骨的吸收^[18,19];②AGEs 与骨骼中的主要有机成分 I 型胶原结合并使之糖化,诱导 OB 上的 RAGE 及 TNF- α 表达增加,激活 OB 的细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 信号转导,从而抑制 OB 增殖分化,诱导其凋亡。由于 OB 的数量减少,活性降低,最终导致成骨作用减弱,骨吸收大于骨形成,促进 DOP 的形成^[20,21];③DM 长期高血糖将导致 AGEs 在骨胶原的浓度增高,沉积于骨胶原纤维的速度加快^[22]。AGEs 衍生的胶原具有不可溶性,导致生长因子粘附到骨细胞的过程障碍以及骨的原始细胞分化受损,骨生长降低^[23],骨形成相对不足,骨吸收大于骨形成;④AGEs 修饰的白蛋白通过与 RAGE 相互作用,诱导 ROS 形成,刺激趋化因子和细胞因子的表达和分泌,使 p38 活化,而 p38 可以抑制骨髓间充质干细胞(BMSCs)的增殖、迁移及向

OB 分化,从而在 DM 时损害骨修复^[24,25];⑤AGEs 在肾脏的过度积累,可以使肾小球基底膜增厚、通透性增加,使肾小球对钙镁等离子的滤过增加,肾小管重吸收减少,尿钙磷丢失加重,呈现血钙磷偏低,如果血钙磷长期偏低,会影响其在骨的沉积,骨形成减少,骨密度降低^[26];⑥AGEs 在小肠上积累,会引起小肠小肠粘膜上皮细胞与钙、镁等离子吸收密切相关的三个 ATP 酶活性下降,从而使小肠对其吸收减少,最终影响骨形成,引发 DOP^[27-30]。

3.2.2 OS 与 NO:NO 广泛存在于机体的各种组织中,是骨形成和骨吸收过程中极为重要的调节因子,它能够诱导 OC 的凋亡,抑制成熟 OB 的活性,减少骨吸收^[31]。NO 由一氧化氮合酶 (Nitric Oxide Synthase, NOS) 催化 L-精氨酸产生的, NOS 分为三类,其中诱导型一氧化氮合酶 (Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS) 在正常生理情况下一般不表达,但在炎症等病理条件下,如 LPS、IFN 及 TNF、IL-1 等细胞因子和细菌产物都可以诱导 iNOS 的 mRNA 高表达,从而诱导产生持续时间长而大量的 NO^[32]。DM 患者体内 AGEs 持续累积,与 RAGE 结合,可诱导 IL-1、IGF-1、TNF 等基因水平的表达增多,引起这些细胞因子含量增加^[33],进而激活 iNOS mRNA 表达上调,翻译成的 iNOS 催化 L-精氨酸生成大量 NO。当局部 NO 浓度升高可与 ROS 反应而生成 RNS,如和 OO^- 快速发生反应,生成 $ONOO^-$,此反应速度极快,只要两者相遇即可反应,且此反应不可逆。 $ONOO^-$ 具有较强的氧化损伤作用,大量 $ONOO^-$ 造成 OB 结构破坏、细胞死亡或功能障碍,可能是导致 DOP 的重要原因之一。

OS 通过加速 AGEs 的积累,间接促进 NO 的产生。高浓度的 NO 与 DOP 病理生理过程有密切关系。其关联机制可能包括:①一方面,高浓度 NO 可造成 OC 前体细胞大量凋亡,抑制 OC 的成熟及与骨基质粘附和质子泵分泌 H^+ 的功能,引起 OC 收缩,脱离骨吸收表面^[34-36];另一方面,可抑制骨基质中钙的释放,强烈抑制 OC 的骨吸收活动,拮抗 IL-1 β 、TNF- α 引起的 OC 性骨吸收^[34,37];②高浓度的 NO 对 OB 具有毒性作用,可抑制成骨细胞成熟、分化及功能发挥^[38],并可通过 iNOS 途径诱导 OB 的凋亡^[39];③NO 能够通过环氧酶 (COX) 旁路抑制 OB 碱性磷酸酶 (ALP) 活性,阻断前列腺素 (PG) 对 OB 的作用,并抑制反映 OB 活性的标记物骨钙素 (BGP) 的生成,从而抑制骨质矿化^[40]。

3.2.3 OS 与晚期氧化蛋白产物 (AOPP):晚期氧化

蛋白产物 (AOPP) 这一概念是由 Witko Sarsat 等于 1996 年首先提出,它是氯化氧化反应在 OS 过程由吞噬细胞激活生成的次氯酸或氯胺对血清白蛋白氧化作用生成的含双酪氨酸的蛋白交连物,是一种新型的 OS 标志物。AOPP 能够明显抑制 OB 增殖,并能降低 OB 内 ALP 活性,抑制 OB 分化成熟的标志 ALP 及 I 型胶原蛋白 mRNA 表达^[41]。有研究认为, AOPP 对 OB 的作用机制可能是因为 AOPP 的生物学特性与 AGEs 相似,能与 RAGE 结合^[42]。AOPP 通过增加 OB 中 RAGE 表达,与 RAGE 结合后进一步刺激 OB 中 ROS 生成,引起氧化损伤,从而抑制 OB 增殖及分化^[41];也有研究发现, AOPP 可通过激活活性氧依赖的 NF- κ B 途径抑制成骨样细胞体外增殖和分化^[43],提示 OS 的产物 AOPP 在 DOP 的病程中起到了一定的促进作用。

3.2.4 OS 与 NF- κ B:NF- κ B 是一种具有基因转录多项调控作用的转录因子,能与多种基因启动子或增强子序列特定位点发生特异性结合而促进转录和表达,在机体的免疫应答、炎症反应和细胞凋亡等方面发挥着重要作用^[44]。OS 通过上调细胞内氧自由基水平,加强 AGEs、TNF、IL-1 等多种细胞因子的表达等途径,从而活化对自由基敏感的 NF- κ B^[45-47]。激活的 NF- κ B 转位到细胞核内,抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 的激活,及骨形成蛋白 (BMP) 的生成,并通过增加炎症细胞因子的表达,抑制 OB 的分化及矿化作用。OC 膜上的 RANK 受体与 RANKL 结合,使 NF- κ B 释放出来并转移到细胞核上调转录因子如 IL-6 的转录,使其表达增加,从而促进 OC 的分化、存活及生长,加速骨吸收^[48-51]。与此同时,体内 OC 的活性增强也会产生大量的 ROS,而后者又可以通过各种途径进一步活化 NF- κ B,从而形成恶性循环,加剧了 DOP 的发展^[52-54]。

3.2.5 OS 与 OPG/RANKL/RANK 通路:OPG/RANKL/RANK 通路是近年来发现的在 OC 分化过程中的一个重要信号传导通路,包括 RANKL、RANK 和 OPG。OPG 和 RANKL 均为 RANK 配体,共同调节 OC 的活性;RANKL 与 OC 表面的 RANK 结合后,通过一系列环节最终可以促进 OC 的活化;而 OPG 可以与 RANKL 竞争性地与 RANK 结合,抑制 OC 的分化和成熟。黄海涛等^[55]认为 ROS 可以诱导 OB 和骨髓基质细胞表达 RANKL,并与其配体的结合调节 OC 的分化。当 ROS 水平增高时,会引起 RANKL 表达水平增高,OPG 表达水平降低,OPG/RANKL 比值下调,使得 RANKL 与 RANK 结合增

多,OPG 与 RANK 结合减少,促进 OC 的形成、分化、成熟,增加骨吸收,最终导致骨组织损伤,出现 DOP。

目前,糖尿病促进骨质疏松发生、发展的分子机制仍未完全明确,相关研究提示糖尿病所引起的氧化应激可能加重骨组织破坏,但这一推测尚需进一步证实。此外,DOP 组织破坏过程中,氧化应激对于成骨细胞、破骨细胞以及骨细胞的作用机制尚不清楚。还有,我们发现当 DM 患者血糖水平升高时,会使 OS 水平增高,从而促进 DOP 的发生与发展,这点提示控制血糖可能是防治 DOP 的一个重要途径,但是血糖要控制在什么范围最适宜呢?所有这些问题有待于进一步深入研究,探讨 DOP 与氧化应激的关系,为研究 DM 加重骨质疏松的机理提供了新的思路,从氧化应激入手控制 DOP 将可能成为治疗它的一个重要方向。

【 参 考 文 献 】

- [1] Okazaki R. Management of osteoporosis in diabetes mellitus[J]. Nippon Rinsho,2009,67(5):1003-10.
- [2] Yan Pang. The establishment of the experimental diabetes animal model in rats[J]. Sichuan Journal of Anatomy,2009,17(2):23-25.
- [3] Liping Gan,Zhiqing Chen,Chuangeng Jiang. The study of insulin antibodies、bone gla protein and PTH of elderly patients with diabetic osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis,2008,14(10):700-703.
- [4] Miyamoto H, Doita M, Nishida K, et al. Effects of cyclic mechanical stress on the production of inflammatory agents by nucleus pulposus and annulus fibrosus derived cells in vitro[J]. Spine, 2006, 31(1): 4-9.
- [5] Yonghui Liao, Yu Tang, Niansone Qian, et al. Oxidative Stress and Apoptosis[J]. Journal of Xinxiang Medical College,2011,28(1):110-112.
- [6] Dandona P, Aljada A, Chauhun A, et al. Endothelial dysfunction, inflammation and diabetes[J]. Rev Endocr Metab Disord,2004,5(3):189-197.
- [7] Li JM, Shah AM. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology[J]. Ann J Physiol Regul Integr Comp Physiol,2004,287(5):R1014-1030.
- [8] Wu Qian, Chen Jianting. The effects of oxidative stress on the development of osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2010, 16(3):222-224.
- [9] Guangda Xiang. Oxidative stress and diabetic vascular complications and its countermeasure [J]. Journal of Practical Diabetology,2007,3(3):7-8.
- [10] Sato T, Iwaki M, Shimogaito N, et al. TAGE(toxic AGEs) theory in diabetic complications[J]. Curr Mol Med,2006,6(3):351-358.
- [11] Ge Qm, Dongng Y, Su Q. Effects of glucose and advanced glycation end products on oxidative stress in MIN6 cell[J]. Cell Mol Biol(Noisy-le-grand), 2010,56(Suppl):OL1231-OL1238.
- [12] Lin N, Zhang H, Su Q. Advanced glycation end-products induce injury to pancreatic beta cells through oxidative stress [J]. Diabetes Metab,2012,38(3):250-257.
- [13] Lee NK, Choi YG, Baik JY, et al. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation[J]. Blood,2005,106(3):852-859.
- [14] Yang Chen,Ting Fu,Aihua Jiang,et al. The relationship between oxidative stress and diabetic nephropathy[J]. Journal of Military Surgeon in Southwest China,2012,14(2):278-280.
- [15] Wanghui. The mechanism of peroxynitrite mediating kidney lesion of diabetes[D]. Hebei: Hebei Medical University,2011.
- [16] Yan Wu, Hongbin Lv, Ling Jiang, et al. Advances of polyol pathway and diabetic retinopathy [J]. International Journal of Ophthalmology,2009,9(2):335-337.
- [17] Hui Wang, Puning Lou. The progress of study on Microvessel Diseases of Diabetes[J]. Journal of Medical Research,2010,39(8):101-104.
- [18] Xiuling Wang, Yin Zhang, Wenhao Yu. Effect of Tanggukang on the level of calcitonin、Tumor necrosisfactor-alpha and interleukin-6 in Patients of Type 2 Diabetes with Osteoporos[J]. Clinical Focus,2007,22(4):286.
- [19] Tao Li, Hongmin Guo, Zhikui Nie, et al. The study on ASPs intervention to BMD and bone biomechanics of AGEs-related osteoporosis in diabetic rats [J]. Journal of Jining Medical College,2010,33(2):82-88.
- [20] Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, et al. Pentoxide effects on human osteoblasts tn vitro[J]. Ann N Y Acad Sci,2008,1126:166-172.
- [21] Sahin G, Polat G, Bagis S, et al. Study of axial bone mineral density in postmenopausal women with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis related to type 2 diabetes mellitus [J]. Womens Health(Larchmt),2002,11(9):801.
- [22] Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging[J]. Recent Prog Horm Res,2001,56:1-21.
- [23] Shengchang Zhang, Xiufeng Huang, Shuang Zhao. Research Advancement of Diabetic Osteoporosis [J]. Journal of Youjiang Medical College for Nationalities,2007,29(3):464-465.
- [24] Stulzing A, Sellers D, Llewelyn U, et al. Diabetes induced changes in rat mesenchymal stem cells[J]. Cells Tissues Organs,2010,191:453-465.
- [25] Yang K, Wang XQ, He Ys, et al. Advanced glycatnm end products induce chemokine/cytokine production via activation of p38 pathway and inhibit proliferation and migration of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Cardiovasc Diabetol,2010,9:66.
- [26] Yundong Jiang. A summary of the research progress of Puerarin therapy for Diabetic Nephropathy induced by glycation end products [J]. Guide of China Medicine,2010,8(21):42-44.
- [27] Schacfer W, Priessen J, Mannhold R, et al. (Ca^{2+} - Mg^{2+})-

- ATPase activating of human red blood cells in healthy and diabetic volunteers [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 1987, 565: 17-21.
- [28] Schacfer W, Priessen J, Gties FA. Influence of hyperglycemia on Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase of red blood cells from diabetic patients [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 1988, 16: 443-446.
- [29] Reddi AS, Dasmahapatra A, Jyothirmayi GN, et al. Erythrocyte Ca , Na/K -ATPase in long-term streptozotocin diabetic rats. Effect of good glycemic control and a Ca antagonist [J]. *Am J Hypertens*, 1992, 5: 863-868.
- [30] Davis FB, Davis PJ, Nat G, et al. The effect of in vivo glucose administration on human erythrocyte Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase cti-vity and on enzyme responsiveness in vitro to thyroid horm-one and calmodulin [J]. *Diabetes*, 1985, 34: 639-646.
- [31] Lin Su, Wenhui Chen, Shuangli Li, et al. Advance in research on pathogenesis of type 2 diabetic osteoporosis [J]. *Journal of Practical Traditional Chinese Medicine*, 2013, 29 (6): 449-501.
- [32] Chunmei Gao. Advance in research on iNOS expression in human cancers [J]. *Hebei Medical Journal*, 2009, 31 (15): 1975-1978.
- [33] Hong Chen, Hongde Cai, Advanced glycation end-products and osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2002, 8 (2): 186-188.
- [34] Robert J, de Marco G, Gangula P, et al. Cytokine induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity [J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 1797-1801.
- [35] Van't Hof RJ, Ralston SH, Johnnton PW, et al. Nitric oxide's function in bone cel [J]. *Curr Opin Orthop*, 1997, 8: 19-24.
- [36] Van't Hof RJ, Ralston SH, Cytokine induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity [J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 2: 1797.
- [37] Kikkawa I, Saito S, Tominaga K, et al. Lipopolysaccharide (LPS) stimulates the production of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by osteoclasts in murine bone marrow cell culture [J]. *Microbiol Immuno*, 1998, 42: 591-598.
- [38] Aguirre J, Buttery L, O'Shaughnessy M, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene-deficient mice demonstrate marked retardation in postnatal bone formation, reduced bone volume, and defects in osteoblasts maturation and activity [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(1): 247-257.
- [39] Armour KE, Van ' T Hof RL, Grabowski PS, Reid DM, Ralston SH. Evidence for a pathogenic role of nitric oxide in the inflammation-induced osteoporosis [J]. *Bone Miner Res*, 1999 Dec, 14 (12): 2137-42. V [40] Damoulis PD, Hauschka PV. Nitric oxide acts in conjunction with proinflammatory cytokines to promote cell death in osteoblasts [J]. *J Bone Miner Res*, 1997 Mar; 12 (3): 412-22.
- [41] Nan Sun, Li Yang, Yingbin Li, et al. Advanced oxidation protein products inhibit proliferation and differentiation of the rat osteoblast in vitro via oxidative stress [J]. *J south Med Univ*, 2013, 33 (3): 356-359.
- [42] Piwowar A. Advanced oxidation protein products. Part I. Mechanism of the formation, characteristics and property [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2010; 28 (164): 166-169.
- [43] Zhong Z M, Bai L, Chen J T. Advanced oxidation protein products inhibit proliferation and differentiation of rat osteoblast-like ceils via NF-kappaB pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009, 24 (1-2): 105-114.
- [44] Li Tong, Ying Tian, Shiyin Long. Role of NF-κB signal pathways in process of atherosclerosis and drug interference [J]. *Studies of Trace Elements and Health*, 2011, 28 (2): 49-51.
- [45] Melloul D. Role of NF-kappaB in Beta-cell death [J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36 (Pt 3): 334-9.
- [46] Alves M, Calegari VC, Cunha DA, el al. Increased expression of advanced glycation end-products and their receptor, and activation of nuclear factor kappa-B in lacrimal glands of diabetic rats [J]. *Diabetologia*, 2005, 48: 2675-2681.
- [47] Alves M, Cunha DA, Calegari VC, et al. Nuclear factor-κB and advanced glycation end-products expression in lacrimal glands of aging rats [J]. *Journal of Endocrinology*. 2005, 187 (1): 159-166.
- [48] Chang J, Wang Z, Tang E, et al. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor kappa B [J]. *Nat Med*, 2009, 15 (6): 682-689.
- [49] Krum SA, Chang J, Miranda-Carboni G, et al. Novel functions for NF-κB: inhibition of bone formation [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6 (10): 607-611.
- [50] Alles N, Soysa NS, Hayashi J, et al. Suppression of NF kappa B increases bone formation and ameliorates osteopenia in ovariectomized mice [J]. *Endocrinology*, 2010, 151 (10): 4626-4634.
- [51] Wang Y, Liao E, Xiang G, et al. Effects of 17 beta-estradiol on the expression of IL-6, IL-11 and NF kappa B in human MG-63 osteoblast-like Cell line [J]. *J Huazhong UniV Sci Technol Med Sci*, 2006, 26 (1): 53-58.
- [52] Kim HJ, Chang EJ, Kim HM, et al. Antioxidant alpha-lipoic acid inhibits osteoclast differentiation by reducing nuclear factor kappa B DNA binding and prevents in vivo bone resorption induced by receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and tumor necrosis factor alpha [J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40 (9): 1483-1493.
- [53] Boyce BF, Yamashita T, Yao Z. Roles for NF kappa B and c-Fos in osteoclasts [J]. *J Bone Miner Metab*, 2005, 23 Suppl: 11-15.
- [54] Shimizu H, Nakagami H, Tsukamoto I, et al. NF kappa B decoy oligode Oxynucleotides ameliorates osteoporosis through inhibition of activation and differentiation of osteoclasts [J]. *Gene Ther*, 2006, 13 (12): 933-941.
- [55] Haitao Huang, Yi Jin. The research progress of the effects of oxidative stress on osteoporosis [J]. *Editorial Board of Journal of Medical Science Yanbian University*, 2012, 35 (1): 68-70.

氧化应激与糖尿病骨质疏松症相关性研究进展

作者:

[易莉娟](#), [田旭](#), [宋国敏](#), [YI Lijuan](#), [TIAN Xu](#), [SONG Guomin](#)

作者单位:

[易莉娟, 田旭, YI Lijuan, TIAN Xu\(天津中医药大学研究生院, 天津, 300193\)](#), [宋国敏, SONG Guomin\(天津医院护理部, 天津, 300211\)](#)

刊名:

[中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名:

[Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期):

2015(1)

引用本文格式: [易莉娟](#). [田旭](#). [宋国敏](#). [YI Lijuan](#). [TIAN Xu](#). [SONG Guomin](#) [氧化应激与糖尿病骨质疏松症相关性研究进展](#)[期刊论文]-[中国骨质疏松杂志](#) 2015(1)