

糖尿病大鼠血管钙含量和骨密度变化的实验研究

陈慧敏 左风云 杨英*

内蒙古医科大学基础医学院生理学教研室, 呼和浩特 010110

中图分类号: R335 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 11-1323-05

摘要: 目的 观察糖尿病(diabetes mellitus, DM)大鼠模型血管钙含量和骨密度的变化。方法 用大剂量链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)一次性腹腔注射和高脂高糖饲料喂养加小剂量 STZ 注射制备 1 型和 2 型糖尿病大鼠模型, 观察对血管钙含量和骨密度(bone mineral density, BMD)的影响。雄性 Wistar 大鼠共 32 只随机分为 4 组(每组 8 只), 即对照组、高脂组、1 型糖尿病组和 2 型糖尿病组。12 周后, 进行主动脉钙含量、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性和骨钙素(osteocalcin, OC)含量测定; 用骨密度仪测定大鼠股骨和腰椎骨密度。结果 1 型糖尿病组大鼠血管钙含量($71.67 \pm 10.61 \mu\text{mol/mg} \cdot \text{dw}$)高于对照组和高脂组(44 ± 15.87 和 $44.8 \pm 9.44 \mu\text{mol/mg} \cdot \text{dw}$) ($P < 0.05$); 2 型糖尿病组大鼠血管钙含量($63.67 \pm 14.32 \mu\text{mol/mg} \cdot \text{dw}$)亦高于对照组和高脂组, 但无统计学差异; 反映血管钙化程度的指标 ALP 活性在 1 型和 2 型糖尿病组(89.46 ± 17.8 和 $63.68 \pm 17.83 \text{ U/mg} \cdot \text{pr}$)亦明显高于对照组和高脂组(31.22 ± 19.42 和 $31.62 \pm 15.96 \text{ U/mg} \cdot \text{pr}$) ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 1 型糖尿病组大鼠的股骨骨密度较其他 3 组均降低(0.1898 ± 0.0263 vs 0.224 ± 0.005 、 0.2374 ± 0.0113 、 $0.2431 \pm 0.0115 \text{ g/cm}^2$) ($P < 0.01$)。结论 糖尿病大鼠主动脉钙含量和骨密度均有变化, 提示糖尿病可引起体内钙磷代谢异常, 其机制有待进一步探讨。

关键词: 糖尿病; 血管钙含量; 骨密度

Experimental study of the changes of serum calcium content and bone mineral density in diabetic rats

CHEN Huimin, ZUO Fengyun, YANG Ying

Department of Physiology of Basic Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China

Corresponding author: YANG Ying, Email: yangying1103@sohu.com

Abstract: **Objective** To observe the changes of serum calcium content and bone mineral density (BMD) in the diabetic rat model. **Methods** One-time intraperitoneal injection of high-dose streptozotocin (STZ) or high fat and sugar feed and low-dose STZ injection was performed to establish type 1 or type 2 diabetic rat model. Thirty-two male Wistar rats were divided into 4 groups (8 in each group), the control group, high-fat group, type 1 diabetes group, and type 2 diabetes group. After 12 weeks, the aortic calcium content, alkaline phosphatase (ALP) activity, and osteocalcin (OC) content were determined. BMD of the femur and lumbar vertebra was detected. **Results** The blood calcium content in type 1 diabetes group ($71.67 \pm 10.61 \mu\text{mol/mg} \cdot \text{dw}$) was higher than that in the control group ($44 \pm 15.87 \mu\text{mol/mg} \cdot \text{dw}$) and high-fat group ($44.8 \pm 9.44 \mu\text{mol/mg} \cdot \text{dw}$, $P < 0.05$). The blood calcium content in type 2 diabetes group was higher than that in the control group and high-fat group, with no statistical difference. ALP activity in type 1 and type 2 diabetes groups (89.46 ± 17.8 and $63.68 \pm 17.83 \text{ U/mg} \cdot \text{pr}$) was also higher than that in the control group and high-fat group (31.22 ± 19.42 and $31.62 \pm 15.96 \text{ U/mg} \cdot \text{pr}$, $P < 0.01$, $P < 0.05$). BMD of the femur in type 1 diabetes group was lower than that in the other groups (0.1898 ± 0.0263 vs 0.224 ± 0.005 and 0.2374 ± 0.0113 and $0.2431 \pm 0.0115 \text{ g/cm}^2$, $P < 0.01$). **Conclusion** The aortic calcium content and BMD change in diabetic rat models, indicating that diabetes can cause calcium phosphorus metabolism disorder in rats. The mechanism remains to be further discussed.

Key words: Diabetes; Serum calcium content; Bone mineral density

血管钙化常发生于动脉粥样硬化性血管病变, 也存在于糖尿病、肾病血管病变、高血压等疾病的病理过程中, 可导致血栓形成、动脉粥样硬化斑块破裂

基金项目: 内蒙古自然科学基金资助项目(2014MS0345)

* 通讯作者: 杨英, Email: yangying1103@sohu.com

等严重后果,是心血管疾病的重要危险因素^[1]。以往认为血管钙化是钙盐在血管壁的被动沉积,然而近年来许多研究结果显示,血管钙化是一个主动的、可调节的过程,与骨形成过程有许多相似之处^[2]。骨质疏松是一种以骨量减少、骨组织微细结构退化为特征,致使骨的脆性增加以及易发生骨折的全身性疾病。临床上血管钙化和骨质疏松是糖尿病患者易于发生的两种病理表现。本研究在糖尿病大鼠模型上,观察糖尿病大鼠血管钙含量及骨密度的变化,旨在对临床预防及治疗提供实验研究资料。

1 材料与方法

1.1 动物分组及造模方法

三月龄健康雄性 Wistar 大鼠 32 只,清洁级,体重 180~220 g,由内蒙古大学实验动物中心提供(许可证号:SCXK(蒙)2002-0001)。所有大鼠适应性饲养 1 周后,随机分为 1 型糖尿病组(1 型 DM 组)、2 型糖尿病组(2 型 DM 组)、高脂组 and 对照组(每组 8 只)。造模前先测定各组大鼠空腹血糖(用拜安康血糖仪经大鼠尾静脉采血测血糖),然后按以下方法进行各组造模:1 型 DM 组:按 60 mg/kg 一次性腹腔注射 STZ(溶于柠檬酸钠缓冲液中,浓度 1%),72 h 后测定血糖,血糖值 ≥ 16.67 mmol/L 为模型成功,随后普通饲料喂养,自由饮水;2 型 DM 组:高脂高糖饲料喂养 4 周后,按 30 mg/kg 一次性腹腔注射 STZ,1 周后再重复操作一次,72 h 后测定血糖,血糖值 ≥ 16.67 mmol/L 为模型成功,随后继续高脂高糖饲料喂养,自由饮水;高脂组:腹腔注射等量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液,高脂高糖饲料喂养,自由饮水;对照组:腹腔注射等量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液,普通饲料喂养,自由饮水。

注:① STZ 液和柠檬酸缓冲溶液必须新鲜配制,低温(4℃)避光保存;大鼠禁食 12 h 后注射 STZ,注射后给予充足饮水及食物,每日换垫料 1~2 次,以保持清洁干燥。② 高脂饲料配方:1% 胆固醇,10% 猪油,10% 蔗糖,5% 蛋黄粉,0.2% 胆盐,73.8% 基础饲料。由北京科奥协力饲料有限公司加工,北京市实验动物质量合格证明,许可证编号:SCXK(京)2009-0012。

1.2 试剂与药品

链脲佐菌素(Sigma 公司);骨钙素放免试剂盒、胰岛素放免试剂盒(北京北方生物技术研究所);羟脯氨酸试剂盒、胆碱酯酶试剂盒、碱性磷酸酶试剂盒(南京建成生物制品有限公司)。其余试剂均为市

售分析纯。

1.3 主要仪器

原子吸收分光光度计(JenavovAA300);双能 X 线骨密度仪(NORLAND, XR-36);全自动生化分析仪(BECKMAN);XH-6080 型 γ 放射免疫计数器;TU-1810 紫外可见分光光度计。

1.4 取材及标本制备

大鼠共同喂养 12 周后,注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉动物,断头取血 5 ml,分离血清(-40℃ 保存待测各项生化指标),收集 24 小时尿液(-20℃ 保存待测)。迅速剖开动物取胸腹主动脉全长用冰 PBS 冲洗后,去除外膜后将主动脉分成三段存放于 -80℃ 冰箱冻存待测相关指标。取腰椎 2~4 节段及右股骨全长,清除肌肉及结缔组织后于 -40℃ 保存待测。

1.5 血管总钙含量测定

取胸主动脉 1 cm(约 10 mg)80℃ 烤干,组织称重,加入 2 mol/L 硝酸 2 ml 消化,180℃ 烤干,冷却后加入去离子水(含 27 nmol/L 的氯化钾和 27 μ mol/L 的氯化镧)10 ml 复溶,取 2 ml 加入 1% 氯化锶 100 μ l,用原子吸收分光光度计在 422.7 nm 波长处读取吸光度,测定组织的钙含量,并换算成 μ mol/mg. dw。

1.6 血管碱性磷酸酶(ALP)活性测定

取腹主动脉约 1 cm 制备组织匀浆,离心吸取上清液,按药盒说明书操作测定血管组织 ALP 活性。结果用考马斯亮蓝法测定的总蛋白含量进行标准化,单位为 U/mg. pr。

1.7 血管骨钙素(OC)放免测定

取腹主动脉约 1 cm 制备组织匀浆,离心后吸取上清液,骨钙素浓度用 125 I 放免法进行测定,结果用考马斯亮蓝法测定的总蛋白含量进行标准化,单位为 ng/mg. pr。

1.8 骨密度测定

采用双能 X 线骨密度仪,应用小动物软件测定大鼠右侧股骨及腰椎骨密度。

1.9 血液和尿液生化指标测定

血清钙、碱性磷酸酶活性、血脂、尿钙磷、尿肌酐送生化实验室采用全自动生化分析仪测定,各项指标均为集中检测。血清胰岛素、骨钙素、尿羟脯氨酸(HOP)测定参照试剂盒说明书进行。

1.10 统计学处理

各组实验结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。使用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。数据采用单因素方差分析、组间比较用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况

1 型 DM 大鼠造模成功后,逐渐出现明显多尿,体重减轻,后期有 3 只大鼠出现失明现象;高脂组大鼠体重有所增加,但与对照组和 2 型 DM 组比较体重无明显差异。

2.2 血管总钙含量、ALP 活性和 OC 含量变化

1 型 DM 组主动脉总钙含量较对照组和高脂组分别升高 62.9% 和 60% ($P < 0.05$);2 型 DM 组主动脉总钙含量较对照组和高脂组分别升高 44.7% 和 42.1% ($P > 0.05$)。

1 型 DM 组 ALP 活性较对照组和高脂组分别升高 1.86 倍和 1.83 倍 ($P < 0.01$);2 型 DM 组 ALP 活性较对照组和高脂组分别升高 1.04 倍和 1.01 倍 ($P < 0.05$);1 型 DM 组 ALP 活性较 2 型 DM 组升高 40.5% ($P < 0.05$)。各组 OC 含量比较无统计学差异;见表 1。

表 1 主动脉总钙含量、ALP 活性和 OC 含量变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Contents of total calcium, ALP activity, and contents of OC

组别	钙含量 μmol/mg. dw	ALP 活性 U/mg. pr	OC 含量 ng/mg. pr
对照组	44 ± 15.87	31.22 ± 19.42	0.41 ± 0.09
高脂组	44.8 ± 9.44	31.62 ± 15.96	0.32 ± 0.09
1 型 DM 组	71.67 ± 10.61 ^{△*}	89.46 ± 17.8 ^{△△**}	0.53 ± 0.20
2 型 DM 组	63.67 ± 14.32	63.68 ± 17.83 ^{△*▲}	0.43 ± 0.12

注:与对照组比较[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与高脂组比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与 1 型 DM 组比较,[▲] $P < 0.05$

2.3 骨密度测定结果

1 型 DM 组股骨骨密度较其他 3 组均降低 ($P < 0.01$),1 型 DM 组腰椎骨密度较其他 3 组均降低,但无统计学差异 ($P > 0.05$);高脂组和 2 型 DM 组股骨和腰椎骨密度均较对照组有所升高,但无统计学差异 ($P > 0.05$);见表 2。

表 2 腰椎和股骨骨密度比较 (g/cm^2) ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of BMD between the femur and lumbar vertebra

组别	股骨骨密度	腰椎骨密度
对照组	0.224 ± 0.005	0.1102 ± 0.0063
高脂组	0.2374 ± 0.0113	0.1324 ± 0.0092
1 型 DM 组	0.1898 ± 0.0263 ^{△△**▲}	0.1058 ± 0.0119
2 型 DM 组	0.2431 ± 0.0115	0.1379 ± 0.0105

注:与对照组比较^{△△} $P < 0.01$;与高脂组比较^{**} $P < 0.01$;与 1 型 DM 组比较[▲] $P < 0.01$

2.4 血清生化检测结果

1 型 DM 组和 2 型 DM 组血糖水平明显高于对照组和高脂组 ($P < 0.01$);1 型 DM 组血清胰岛素明显低于高脂组 ($P < 0.01$);1 型 DM 组、2 型 DM 组和高脂组血清胆碱酯酶含量均高于对照组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$);见表 3。

表 3 血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of plasma biochemical indicators

组别	血糖 mmol/L	胰岛素 μIU/ml	胆碱酯酶 U/ml
对照组	4.85 ± 0.39	51.83 ± 10.3	20.68 ± 3.39
高脂组	5.58 ± 0.35	80.71 ± 21.6	37.24 ± 6.05 ^{△△}
1 型 DM 组	32.02 ± 1.82 ^{△△**}	32.41 ± 14.4 ^{**}	39.39 ± 11.2 ^{△△}
2 型 DM 组	29.65 ± 4.65 ^{△△**}	56.7 ± 17.5	32.9 ± 7.4 [△]

注:与对照组比较[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与高脂组比较^{**} $P < 0.01$

血清钙各组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$);1 型和 2 型 DM 组 ALP 均高于对照组和高脂组 ($P < 0.01$),1 型 DM 组亦高于 2 型 DM 组 ($P < 0.01$);1 型 DM 组骨钙素明显高于对照组 ($P < 0.01$),也高于高脂组和 2 型 DM 组 ($P < 0.05$);见表 4。

表 4 血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of plasma biochemical indicators.

组别	血钙 mmol/L	骨钙素 μg/L	血 ALP IU/L
对照组	2.36 ± 0.63	0.61 ± 0.27	28.61 ± 10.46
高脂组	1.85 ± 0.63	0.86 ± 0.29	31.03 ± 11.87
1 型 DM 组	2.53 ± 0.78	1.37 ± 0.29 ^{△△*}	130.57 ± 21.48 ^{△△**}
2 型 DM 组	1.88 ± 0.63	0.97 ± 0.28 [△]	87.29 ± 22.79 ^{△△**▲}

注:与对照组比较^{△△} $P < 0.01$;与高脂组比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与 1 型 DM 组比较,[▲] $P < 0.05$,^{▲▲} $P < 0.01$

2.5 血脂检测结果

2 型 DM 组血清甘油三酯高于对照组 ($P < 0.05$),也明显高于 1 型 DM 组 ($P < 0.01$);2 型 DM 组和高脂组总胆固醇均高于对照组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$),2 型 DM 组亦明显高于 1 型 DM 组 ($P < 0.01$);2 型 DM 组血清高密度脂蛋白高于其他三组 ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$);2 型 DM 组血清低密度脂蛋白高于其他三组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$),高脂组亦高于对照组和 1 型 DM 组 ($P < 0.05$);见表 5。

2.6 24 小时尿生化检测结果

1 型和 2 型 DM 组尿钙/肌酐均高于对照组和高脂组 ($P < 0.01$);1 型 DM 组尿磷/肌酐高于对照组和高脂组 ($P < 0.05$),也高于 2 型 DM 组 ($P < 0.05$);1 型 DM 组尿 HOP/肌酐高于对照组和高脂组 ($P <$

0.01),也高于 2 型 DM 组($P < 0.05$),见表 6。

表 5 血脂含量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of blood lipid levels

组别	甘油三酯 mmol/L	总胆固醇 mmol/L	高密度脂蛋白 mmol/L	低密度脂蛋白 mmol/L
对照组	1.28 ± 0.16	1.69 ± 0.11	0.66 ± 0.07	0.28 ± 0.01
高脂组	1.53 ± 0.29	2.38 ± 0.46 ^Δ	0.64 ± 0.08	0.51 ± 0.13 ^Δ
1 型 DM 组	1.14 ± 0.31	1.56 ± 0.18 [*]	0.74 ± 0.16	0.31 ± 0.02 [*]
2 型 DM 组	1.89 ± 0.38 ^{ΔΔΔ}	3.39 ± 0.69 ^{ΔΔΔ***}	0.90 ± 0.21 ^{ΔΔΔ***}	0.67 ± 0.15 ^{ΔΔΔ***}

注:与对照组比较^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$;与高脂组比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与 1 型 DM 组比较,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$

表 6 24 h 尿生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of 24h uric biochemical indicators

组别	尿钙/肌酐	尿磷/肌酐	尿 HOP/肌酐(g/mol)
对照组	0.48 ± 0.17	1.84 ± 0.15	1.17 ± 0.36
高脂组	0.54 ± 0.15	1.88 ± 0.20	1.15 ± 0.43
1 型 DM 组	1.44 ± 0.19 ^{ΔΔ***}	4.09 ± 1.52 ^{Δ*}	2.32 ± 0.42 ^{ΔΔ***}
2 型 DM 组	1.42 ± 0.15 ^{ΔΔ***}	2.27 ± 0.74 ^Δ	1.67 ± 0.27 ^Δ

注:与对照组比较^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$;与高脂组比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与 1 型 DM 组比较,^Δ $P < 0.05$

3 讨论

随着人们生活水平的提高,糖尿病的发生率显著上升,其与冠心病、肿瘤并称为影响人类健康的三大非传染性疾病,已成为全球性的健康卫生问题。据国际糖尿病联盟(IDF)2011 年发布的统计数据显示,全球糖尿病患病人数为 3.66 亿;而 2010 年的统计数据表明,我国成人糖尿病的患病率为 9.7%,患者总数已超过 9000 万,成为世界第一糖尿病大国^[3]。因此研究糖尿病及其发病机制具有重要意义。临床上,血管钙化和骨质疏松是糖尿病患者易于发生的两种病理表现,但是在动物实验中未见同时观察两种病理表现在 1 型和 2 型糖尿病模型中的变化。本研究通过一次性大剂量注射 STZ 和高脂高糖喂养基础上多次小剂量注射 STZ 诱导大鼠 1 型和 2 型糖尿病模型,观察这两种糖尿病模型中血管钙含量和骨密度的变化。

3.1 大鼠糖尿病模型制备及其特点

人工诱发糖尿病动物模型最简便、最价廉的方法是通过给大鼠注射化学药物如 STZ 等,选择性破坏胰岛 B 细胞,引起细胞坏死,导致血胰岛素不同程度下降和血糖升高,形成 1 型糖尿病动物模型^[4]。给大鼠喂饲足够时间的高脂高糖饮食,虽不至于引起血糖水平明显上升,却可造成广泛的胰岛素抵抗,再结合小剂量 STZ,可成功复制 2 型糖尿病模型^[5]。

本研究结果显示两型 DM 大鼠模型血糖均明显

升高,说明模型成功。此外 2 型 DM 组还有明显的血脂异常,其中高脂组、1 型和 2 型 DM 组血清胆碱酯酶均有升高,说明三种动物模型均有不同程度的肝脏代谢功能异常。

3.2 糖尿病大鼠血管钙含量及钙化标志物的变化

血管钙化是钙磷在血管壁上的异常沉积,是一种类似于骨或软骨发育的主动的、可调控的过程。它是动脉粥样硬化、高血压、糖尿病和慢性肾病等疾病中普遍存在的病理现象,是导致心血管事件发生的重要危险因素之一^[6]。其中中膜钙化最常见于糖尿病和终末期肾功能衰竭患者,可能会导致中风和下肢截肢等严重后果^[7]。在血管钙化动物模型中发现,其血管壁钙含量增加,同时组织学检测发现血管壁钙沉积增加。

ALP 是成骨细胞早期分化的标志物,对细胞的骨化作用是不可或缺的,与血管钙化密切相关。OC 则是成骨细胞晚期分化标志物,属于 γ -羧基谷氨酸蛋白家族,在调节骨矿物质代谢及血管钙化中起重要作用,且与糖尿病血管钙化密切相关^[8]。明静等的研究进一步显示,发生血管钙化者 OC 水平较无血管钙化者显著升高,中重度血管钙化者 OC 水平明显高于轻度血管钙化者,OC 水平与血管钙化的程度密切相关^[9]。因此,这两个重要的骨基质蛋白不仅在骨组织的骨化中发挥其功能,而且在糖尿病血管钙化的进程中也具有重要的作用。

本研究结果观察到大鼠造模 12 周后,1 型 DM 组大鼠主动脉钙含量高于对照组($P < 0.05$),ALP 活性明显高于对照组($P < 0.01$),表明大鼠血管出现钙化。2 型 DM 组主动脉钙含量亦升高,但与对照组比较无统计学差异,其 ALP 活性也高于对照组($P < 0.05$)。但两组模型中 OC 含量没有明显变化。该研究结果表明,两型 DM 模型均可以增加血管钙含量,但以 1 型 DM 模型的变化更为明显。由于研究时间有限,显示早期钙化的标志物 ALP 活性均有

升高,但晚期钙化标志物 OC 含量没有出现明显变化。

3.3 糖尿病大鼠骨密度的变化

本研究显示,1 型 DM 组股骨骨密度较对照组降低($P < 0.01$),腰椎骨密度较对照组也降低,但无统计学差异($P > 0.05$);2 型 DM 组和高脂组腰椎和股骨骨密度较对照组均有一定程度的升高,但无统计学差异($P > 0.05$)。

3.4 大鼠血清和尿生化指标的变化及其意义

动物骨代谢生化指标的改变要比骨密度改变早而且明显,可以将二者联合,作为判断骨质丢失与否的指标。在本研究中反映骨形成的指标主要有血清 ALP 和骨钙素;反映骨吸收的指标则是尿羟脯氨酸^[10]。

本实验中 4 组动物的血清钙含量无显著性差异($P > 0.05$);反映骨形成的指标血清 ALP 和骨钙素在 1 型 DM 组和 2 型 DM 组均高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);而骨吸收的指标尿 HOP/肌酐在两组亦高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。该结果说明在两种糖尿病模型中骨代谢更新明显活跃,由于钙磷代谢的紊乱,继而导致血管钙含量和骨密度发生改变,其作用机制需要进一步深入的研究加以阐明。

本研究为两型糖尿病在临床上的预防和治疗提供了一定的实验研究资料。

【参 考 文 献】

- [1] Jorge B. Cannata-Andi'a, Minerva Rodn'guez-Garc'a, Natalia Carrillo-Lo'pez, et al. Vascular Calcifications: Pathogenesis, Management, and Impact on Clinical Outcomes[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17: 267-273
- [2] Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: Prevalence, mechanism, detection, and clinical implications [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 83(6): 212-220
- [3] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China[J]. The New England Journal of Medicine, 2010, 362(12): 1090-1101
- [4] 张巨彪,苏秀兰,欧阳晓晖. 1 型糖尿病大鼠模型的建立及观察[J]. 医学综述, 2013, 19(2): 335-337.
ZHANG Jubiao, SU Xiulan, OUYANG Xiaohui. Establishment and Observation of Type 1 Diabetic Rat Models[J]. MEDICAL RECAPITULATE, 2013, 19(2): 335-337.
- [5] 张玉领,孙长颢. 2 型糖尿病动物模型的研究进展[J]. 实用糖尿病杂志, 2011, 7(4): 7-9.
ZHANG Yuling, SUN Changhao. Research Progress about the Construction of Type 2 Diabetic Animal Model[J]. Journal of Practical Diabetology, 2011, 7(4): 7-9.
- [6] Linda L. Demer, Yin Tintut. Vascular Calcification Pathobiology of a Multifaceted Disease [J]. Circulation, 2008, 117: 2938-2948
- [7] Atsushi Aoki, Miho Murata, Tomoko Asano, et al. Association of serum osteoprotegerin with vascular calcification in patients with type 2 diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 11
- [8] Sallam T, Cheng H, Demer LL, et al. Regulatory circuits controlling vascular cell calcification [J]. Cell Mol Life Sci. 2013, 70(17): 3187-3197
- [9] 明静,胡凤琪,秦永芳,等. 血液透析患者血清骨钙素水平及其与血管钙化的关系[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(9): 67-69.
MING Jing, HU Fengqi, QIN Yongfang, et al. Relationship between Osteocalcin and Vascular Calcification in Hemodialysis Patients[J]. Journal of Medical Research, 2013, 42(9): 67-69.
- [10] 洗华,曹文富. 血中骨代谢生化指标在骨质疏松症诊治中的意义. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(1): 69-71

(收稿日期: 2015-04-01)