

微循环与骨质疏松的关系

陈琼¹ 王亮^{2*}

1. 山西医科大学, 山西 太原 030001

2. 解放军第 309 医院综合骨科骨内科, 北京 100091

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 08-1086-05

摘要: 骨质疏松主要与绝经、老龄以及某些影响骨代谢的疾病或药物有关, 在骨代谢上主要表现为破骨细胞与成骨细胞功能的失衡。而骨骼主要由支配它的血管来完成新陈代谢, 如果支配它的微循环出现障碍, 是否会影响骨代谢以及是否会导致骨质疏松? 国内相关方面研究较少。国外研究认为, 从细胞分子方面而言, 骨细胞能够产生血管生成因子, 而血管内皮可以产生成骨因子, 血管网的生长由软骨细胞和骨细胞产生的信号因子调控, 同时, 血管也具有影响新骨的成骨作用, 血管生成和成骨通过 CD31 及 Emcn 抗体强阳性的 H 型血管内皮细胞相耦合。动物实验发现, 骨质疏松的大鼠其微血管数量和 VEGF 较正常对照组明显减少, 运动组的大鼠骨和骨髓血流量与股骨骨小梁体积分数 (BV/TV) 增加相关; 临床实验中通过对腰椎的 CT 动态增强扫描灌注成像及 BMD 检查发现微循环与骨密度的变化规律一致, 由此推测微循环灌注障碍是骨密度流失和加速 IDD (椎间盘退变) 的潜在原因。本文将从分子生物、动物实验到临床观察方面将国外有关研究进展做一介绍。

关键词: 微循环; 骨质疏松症

The relationship between microcirculation and osteoporosis

CHEN Qiong¹, WANG Liang^{2*}

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. Department of Orthopedics, The 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China

Corresponding author: WANG Liang, Email: wangl309@sina.com

Abstract: Osteoporosis is mainly related to menopause, aging and some diseases or drugs that affect bone metabolism, and is characterized by the imbalance of osteoblasts and osteoblasts function. Since bones rely on its blood vessels to complete the metabolism, the question is, if the microcirculation is impaired, whether it will affect bone metabolism and lead to osteoporosis? There are limited related reports in China in this area. International studies suggest that, from the cell molecular aspects, bone cells can produce angiogenic factors, and vascular endothelium can produce osteogenic factors; the growth of vascular network is regulated by signal factors produced by chondrocytes and bone cells; at the same time the blood vessels also affect the osteogenesis of new bone, and angiogenesis and bone formation are coupled by CD31 and Emcn antibody strongly positive H-type vascular endothelial cell. Animal experiments showed that the number of micro vessels and VEGF in osteoporotic rats was significantly decreased compared with the normal control group. Exercise-induced elevations in bone and marrow blood flow were associated with greater BV/TV. In clinical experiments, CT perfusion imaging and BMD examination of lumbar spine showed that microcirculation was positively correlated with bone mineral density, which indicated that microcirculation perfusion disorder was a potential cause of bone mineral density loss and acceleration of IDD (intervertebral disc degeneration). This article reviewed international research progress from molecular biology, animal experiments to clinical observation studies.

Key words: Microcirculation; Osteoporosis

骨质疏松症是以骨量减少, 骨质量受损及骨强度降低, 导致骨折脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病^[1], 其发生主要与绝经、老龄有关。骨骼由

支配它的血管来完成营养的输送及废物的代谢, 如果支配它的微循环出现障碍, 是否会影响骨代谢而导致骨质疏松? 我国部分中医认为骨的微损伤导致骨内压升高、骨内血液动力学和血液流变学发生异常、骨组织缺血缺氧加重、引起微循环障碍、导致

基金项目: 全军十二五课题 (CWS11J169)

* 通讯作者: 王亮, Email: wangl309@sina.com

骨重建障碍,形成恶性循环^[2]。国内学者韩英、睦承志、王绍萍等对骨质疏松患者的甲襞微循环观察研究发现其微循环较正常对照组有显著改变^[3-5]。但是国内关于微循环与骨密度具体关系及作用机制研究报道较少。

国外研究报道认为,血管生成在骨骼的生理生长和重塑过程中起着重要作用,血管化对于骨小梁骨内膜表面的骨重建或皮质骨内的哈佛氏管以及对软骨下骨界面的平衡都很重要,血管同时还可以调节循环细胞的运输及提供所谓内分泌信号调节控制体内器官组织的生长和平衡。在哺乳动物的骨骼系统,血管网的生长由软骨细胞和骨细胞产生的信号因子调控。而同时,血管也具有影响新骨的成骨作用。最近的研究发现小鼠骨骼系统一些特定位置的毛细血管,调节骨骼血管的生长,直接影响骨的新陈代谢和微环境,营养血管周的骨祖细胞及耦合骨的血管生成和骨的生长。研究报道,血管生成可能比成骨先发生。并且,减少或血流量不足与受损的骨折愈合障碍和骨质疏松症相关^[6,7]。

1 分子生物学研究

1.1 血管与骨的形成

血管与骨骼联系紧密,血管为骨骼提供氧、营养、激素、细胞因子,以及破骨细胞前体细胞和成骨细胞,而骨骼中的破骨细胞,成骨细胞和骨细胞又反过来调节骨重塑中微血管的生成及维持。既往研究表明骨细胞能够产生血管生成因子,而血管内皮可以产生成骨因子,这也说明骨细胞和内皮细胞之间存在密切的信息传递^[8]。微血管周细胞也被证明具有向软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞、成纤维细胞分化的潜能^[9]。调节局部血管内皮细胞和血管周细胞的骨血管生成因子,由来自骨重塑(BRC)中的基础多细胞单位(BMU)细胞产生,这些血管生成因子包括 VEGF(血管内皮生长因子),bFGF(碱性成纤维细胞生长因子),BMP7(骨形成蛋白7),NF- κ B(核转录因子 kappa B)配体 RANKL(核因子 κ B 受体活化因子配体)的受体激活剂和 EGF(表皮生长因子)样家族成员^[8]。其中,PDGF B/ PDGFRB(血小板源性生长因子 B/血小板源性生长因子受体 B)信号通路在微血管周细胞的增殖和粘附中起着至关重要的作用^[10]。EGF 样的家庭成员,HB-EGF(肝素结合性表皮生长因子)也具有调节血管周细胞的增殖和募集的作用^[11]。而且,骨局部环境中已发现由破骨细胞及成骨细胞表达的表皮生长因子 EGFL 2,

EGFL 3, EGFL 5, EGFL6, EGFL7, EGFL8 和 EGFL9^[12],其可能在血管生成中也起着重要作用^[13]。

1.2 骨与血管的耦合

既往就有研究表明,骨血管的生长及骨的生长是耦合在一起的,但相对很少有人知道潜在的细胞和分子机制。Kusumbe 等^[14]对小鼠的股骨及胫骨分子显微结构研究发现大量的分支动脉分布于干骺端,一些远端小动脉的末端为骨内膜的毛细血管。在干骺端和骨内膜,内皮细胞呈管柱状和拱形排列,CD31 及 Emcn 抗体呈强阳性,称为 H 型内皮,在 CD31 标记阳性的干骺端和骨内膜血管, I a 型胶原蛋白成骨细胞、Runx2 早期骨祖细胞均较丰富,表达 PDGFR β (血小板源性生长因子受体)的间充质细胞也与干骺端和骨内膜具有 H 型内皮的血管有很好的关联性。且 H 型内皮细胞分泌 Pdgfa(血小板源性生长因子 a), Pdgfb(血小板源性生长因子 b), Tgfb1 (β 转化生长因子 1), Tgfb3 (β 转化生长因子 3) 和 Fgf1(成纤维细胞生长因子 1),促进骨祖细胞的存活和增殖。而衰老过程中 H 型内皮细胞也会随之丢失。H 型血管内皮下降和骨祖细胞的减少可能为老龄化过程中骨量丢失的重要原因,这也可能使老年人成骨治疗有新的改进^[18]。Xie 等^[15]也指出骨形成和重建过程中的成骨过程与血管生成相耦合。内皮细胞抗体 CD31 和 endomucin 强阳性(简称 CD31(hi)Emcn(hi))的特殊类型的血管,与血管生成和成骨相偶联。骨形成和重建过程中,破骨细胞前体细胞分泌的 PDGF-BB(血小板源性生长因子二聚体)促进 CD31(hi)Emcn(hi)血管形成,从而增加骨小梁数量及皮质骨骨量。通过促进破骨细胞前体细胞分泌 PDGF-BB,从而促进血管生成和骨形成是治疗骨质疏松症的治疗新靶点。Kusumbe 及 Ramasamy 等^[14,16]指出,用来定义骨骼系统的局部微环境的血管,在骨形成过程中起着至关重要的作用,为造血干细胞提供微环境。内皮细胞中的 Notch 信号导致骨中造血干细胞微环境的扩增,包括 CD31 抗体阳性毛细血管和 PDGFR β (血小板源性生长因子受体)阳性的血管周细胞的增加,以及小动脉形成和细胞因子水平升高。

Ramasamy 等^[17]指出小鼠中 Notch 信号诱导的特异性血管内皮细胞和基因的破坏,不仅损害骨血管的形态和生长,也导致成骨减少,长骨缩短,软骨细胞缺乏,骨小梁减少以及骨量减少。在一系列的遗传实验的基础上,得出结论,突变体的骨缺损导致有缺陷的 angiocrine(内分泌血管)上的内皮细胞上

释放 Noggin 蛋白(头蛋白),这些都由 Notch 信号来调控。重组 Noggin 蛋白,一种内分泌拮抗骨形态发生的蛋白,能修复骨骼的生长和矿化,软骨细胞的成熟,骨小梁的构架及内皮细胞特异性的 Notch 信号通路突变体中的骨祖细胞的数量。这些发现建立了一个耦合血管生成、angiocrine 信号和成骨的分子框架,这可能为未来治疗应用的发展带来重大意义。

另外,研究发现,使用血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂通过对 RAS 的阻断能减轻骨质疏松,能降低骨折发生率,Shimizu 等^[18]的动物实验也证实了这一点:卵巢去势引起骨密度下降的大鼠使用 ACE 抑制剂治疗后,抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)活性及尿脱氧吡啶啉水平均有降低。这也说明扩血管、改善骨骼局部血液循环能使破骨细胞活性降低。

2 动物实验

Liu 等^[19]对骨质疏松的动物模型进行了微循环的研究,结果发现术后第 12 个月时,两组卵巢切除手术组出现了明显的骨质疏松,且去卵巢-饮食干预组比去卵巢-类固醇组骨质疏松更为严重。与健康对照比较(假手术组)、骨质疏松的小鼠在术后第 12 个月出现了:血管通透性降低,血管成熟度增加,血管数量减少,血管腔缩窄,而血管直径无明显变化、血管外空间不变,扩散度不变。Ding 等^[20]对 60 只小鼠进行了实验,结果发现:在卵巢切除小鼠的胫骨干骺端,骨密度、骨生物力学参数,微血管数量和 VEGF 较正常对照组明显减少,其骨微结构也被打乱了。因此得出胫骨干骺端局部血液供应减少可能与绝经后骨质疏松症相关的结论。Faltel'son 等^[21]发现在白色 Wistar 雌性大鼠去卵巢后,骨性组织微循环血管内皮功能障碍发育,导致骨质疏松的发生。Wang 等^[22]曾报道说,在去势雄性大鼠造模的骨质疏松动物模型上,其椎体灌注有降低。

Rajkumar 等^[23]对 222 只白色 Wistar 雌性大鼠进行了实验,结果发现在大鼠去卵巢后,骨组织微循环血管的内皮功能障碍,导致骨质疏松症的发生以及实验性骨折愈合延迟。使用依那普利和氯沙坦改善骨的微循环障碍后,能减缓骨小梁变薄和防止裂缝的发生,提高了骨折的愈合质量。Szabó 等^[24]对卵巢切除后大鼠补充雌激素治疗实验,发现慢性雌激素补充,通过减少肿瘤坏死因子- α 的释放和骨髓中中性粒细胞的数目,显著改善短暂性缺血对微循环的影响,从而逆转骨质疏松症。

Dominguez 等^[25]将 344 只雄性 Fischer 大鼠分为两组,其中一组进行耐力运动训练,结果发现实验组股骨远端的骨小梁体积较久坐不动组增加,同时骨和骨髓血流量增加及 NOS(一氧化氮合酶)信号通路的上调与股骨骨小梁体积分数(BV/TV)增加相关。实验组恢复了因年龄下降导致的血管床血管舒张功能的减弱,从而改善骨特性。并因此得出结论:与年龄相关的骨质疏松症是与骨血流减少及一氧化氮(NO)介导血管舒张的能力下降有关。

3 临床实验

既往研究表明,脊椎骨髓微循环灌注的下降与 BMD 流失高度相关^[26,27]。Ouyang 等^[28]对 186 名普通人群进行分层随机抽样及按年龄分组研究。对受试者的第三和第四腰椎椎体进行 CTP 和 BMD 检查,采用 CT 动态增强扫描灌注成像了解腰椎微循环的血流动力学状态。研究结果表明,脊椎骨髓微循环改变在很大程度上与年龄有关;当年龄超过 35 岁时,其灌注压降低,BF(血流量)速度减慢,BV(血容量)下降,以及组织的血液扩散能力降低。其研究表明,椎体骨髓的微循环系统到 25 岁才发展成熟,并从 26 至 35 岁保持一个稳定的阶段,却在 35 岁以后随着年龄的增长而减少。骨密度与微循环灌注有着类似的成熟过程,在 25 岁时达到平台期,从 26 至 45 岁维持在一稳定水平,然后随着年龄而下降。该研究揭示了与年龄相关的腰椎骨髓的微循环功能和骨密度、IDD(椎间盘退变)、和时空分布格局的变化规律,以及微循环功能下降先于骨密度的减少和椎间盘退变的增加。并推论微循环灌注障碍是骨密度流失和加速度 IDD(椎间盘退变)的潜在原因。Ma 等^[29]发现在骨质疏松患者灌注参数额外减少,振幅 A 也有减少,渗透性常数($A * k(ep)$)和清除率($k(el)$)也有减少。同时发现骨质疏松骨髓脂肪含量增加。

Reeve 等^[30]对 20 例未经治疗的特发性或绝经后骨质疏松症患者,在 6 周内进行骨骼血流(使用¹⁸F)和骨转换(使用⁸⁵Sr)的动力学研究,并与经髂骨活检的动态计量研究相结合。发现¹⁸F测得的骨骼肌血流量与吸收到骨交换池中⁸⁵Sr 的指数相关。此外,骨骼的血流量与骨的每一多细胞单位的成骨细胞的工作率指数独立相关。

Stewart 等^[31]对 18 名 46~63 岁的妇女进行足底刺激与直立倾斜试验,以增强受试者下半身的血液循环,采用应变容积描记法测量小腿血流量、静脉

容量,和微过滤的关系,以及阻抗容积描记法检测在保持 35 度直立倾斜仰卧姿势时腿、内脏及胸部血流的变化。结果表明,足底振动可以显著提高外周血和全身血液循环,外周淋巴管循环,和静脉回流,从而影响骨量。因此足底的振动可能对预防和治疗骨质疏松症是一种有效的方法。

4 小结

骨的微循环及骨的生长是耦合在一起的,为造血干细胞提供微环境,分子生物实验研究表明:H 型内皮细胞与成骨相关联,破骨细胞前体细胞分泌 PDGF-BB,从而促进血管生成和骨形成。而 Notch 信号诱导的 angiocrine(内分泌血管)释放 Noggin 蛋白,导致骨小梁减少以及骨量减少;动物实验研究表明:骨质疏松的小鼠较对照组血管通透性降低、血管成熟度增加、血管数量减少、血管腔缩窄、长骨干骺端及椎体的血供减少,而血管直径无明显变化、血管外空间不变,扩散度不变;临床实验研究则表明:脊椎骨髓微循环灌注的下降与 BMD 流失高度相关,改善骨的微循环能促进骨折愈合及改善骨质量。因此,防止 H 型内皮细胞的丢失、以及生产一种内分泌拮抗骨形态发生的重组 Noggin 蛋白、改善骨微循环,将成为骨质疏松的预防和治疗的新方向。

【 参 考 文 献 】

- [1] 张智海,刘忠厚,李娜. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版). 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.
Zhang ZH, Liu ZH, Li N. Expert consensus on diagnostic criteria for osteoporosis in Chinese people (Third Edition, the 2014 Edition). Chin J Osteoporos, 2014, 20(9): 1007-1010. (in Chinese)
- [2] 庄洪,梁祖建. 从瘀论治原发性骨质疏松症研究态势评析. 中医正骨, 2006, 18(2): 69-71.
Zhuang H, Liang ZJ. On the treatment of primary osteoporosis from the blood stasis. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2006, 18(2): 69-71. (in Chinese)
- [3] 王绍萍,刘玉芳,青雪梅,等. 3 种骨疾病患者甲襞微循环的临床研究. 黑龙江医学, 2002, 26(10): 749-750.
Wang SP, Liu YF, Qing XM, et al. Clinical study of 3 patients with bone disease nailfold microcirculation [J]. Heilongjiang Medical Journal, 2002, 26(10): 749-750. (in Chinese)
- [4] 睦承志,崔尊建,甘卫冬,等. 围绝经期女性雌激素水平与“血瘀”相关性的研究. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(7): 859-863.
Gui CZ, Cui ZJ, Gan W D, et al. Study on the correlation between estrogen level and blood stasis in perimenopausal women. Chin J Osteoporosis, 2016, 22(7): 859-863. (in Chinese)
- [5] 韩英,聂英坤,姜礼红,等. 128 例老年骨质疏松症患者的红细胞流变学分析. 中国微循环, 2002, 6(1): 43-44.
Han Y, Nie YK, Jiang LH, et al. Analysis of erythrocyte rheology in 128 elderly patients with osteoporosis. Microcirculation of China, 2002, 6(1): 43-44. (in Chinese)
- [6] Saran U, Gemini Piperni S, Chatterjee S, et al. Role of angiogenesis in bone repair. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2003, 58(4): 362-366.
- [7] Alagiakrishnan K, Juby A, Hanley D, et al. Role of vascular factors in osteoporosis. The Journals of Gerontology: Series A, 2003, 58(4): 362-6.
- [8] Chim SM, Tickner J, Chow ST, et al. Angiogenic factors in bone local environment. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2013, 24(3): 297-310.
- [9] Tintut Y, Alfonso Z, Saini T, et al. Multilineage potential of cells from the artery wall. Circulation, 2003, 108(20): 2505-2510.
- [10] Bergers G, Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. Neuro-Oncology, 2005, 7(4): 452-64.
- [11] Stratman AN, Schwindt AE, Malotte KM, et al. Endothelial-derived PDGF-BB and HB-EGF coordinately regulate pericyte recruitment during vasculogenic tube assembly and stabilization. Blood, 2010, 116(22): 4720-4730.
- [12] Chim SM, Qin A, Tickner J, et al. EGFL6 promotes endothelial cell migration and angiogenesis through the activation of extracellular signal-regulated kinase. Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(25): 22035-22046.
- [13] Gospodarowicz D, Bialecki H, Thakral TK. The angiogenic activity of the fibroblast and epidermal growth factor. Experimental Eye Research, 1979, 28(5): 501-14.
- [14] Kusumbe AP, Ramasamy SK, Itkin T, et al. Age-dependent modulation of vascular niches for haematopoietic stem cells. Nature, 2016, 532(7599): 380-384.
- [15] Xie H, Cui Z, Wang L, et al. PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis. Nat Med, 2014, 20(11): 1270-1278.
- [16] Ramasamy SK, Kusumbe AP, Adams RH, et al. Regulation of tissue morphogenesis by endothelial cell-derived signals. Trends Cell Biol, 2015, 25(3): 148-157.
- [17] Ramasamy SK, Kusumbe AP, Wang L, et al. Endothelial Notch activity promotes angiogenesis and osteogenesis in bone. Nature, 2014, 507(7492): 376-380.
- [18] Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Prevention of Osteoporosis by angiotensin-converting enzyme inhibitor in spontaneous hypertensive rats. Hypertens Res, 2009, 32(9): 786-790.

(下转第 1099 页)

- [24] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws; a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2003, 61 (9) : 1115-1117.
- [25] 黄如冰, 吴晓林, 俞娟. 双磷酸盐相关性颌骨坏死 12 例临床分析. *中华口腔医学研究杂志: 电子版*, 2012, 6 (4) : 31-34. Huang RB, Wu XL, Yu J. Clinical analysis of 12 patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Chinese Journal of Stomatology Research (online)*, 2012, 6 (4) : 31-34. (in Chinese)
- [26] Manzon L, Ettore E, Viscoqliosi G, et al. Bisphosphonate therapy and osteonecrosis of the jaw complicated with a temporal abscess in an elderly woman with rheumatoid arthritis; a case report. *Clin Interv Aging*, 2014 (9) : 1409-1413.
- [27] 沈娇乡, 苏宇雄, 廖贵清. 双磷酸盐性颌骨坏死: 病例报告及文献复习. *中国口腔颌面外科杂志*, 2009, 7 (3) : 286-288. Shen JX, Shu YX, Liao GQ. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: case report and literature review. *Chinese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2009, 7 (3) : 286-288. (in Chinese)
- [28] Zhao Y, Wang L, Liu Y, et al. Technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate ameliorates ovariectomy-induced osteoporotic phenotype without causing osteonecrosis in the jaw. *Calcif Tissue Int*, 2012, 91 (6) : 400-409.
- [29] 张萌萌, 刘忠厚, 吴乃宝, 等. 云克对绝经后骨质疏松骨代谢调节的作用. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14 (9) : 659-660. Zhang MM, Liu ZH, Wu NB, et al. The regulation of YunKe in bone metabolism of postmenopausal osteoporosis. *Chin J Osteoporos*, 2008, 14 (9) : 659-660. (in Chinese)

(收稿日期: 2017-01-14; 修回日期: 2017-02-28)

(上接第 1089 页)

- [19] Liu YF, Cao LJ, Jens H, et al. Quantitative assessment of microcirculation and diffusion in the bone marrow of osteoporotic rats using VCT, DCE-MRI, DW-MRI, and histology. *Acta Radiologica*, 2013, 54 : 205-213.
- [20] Ding WG, Wei ZX, Liu JB, et al. Reduced local blood supply to the tibial metaphysis is associated with ovariectomy-induced osteoporosis in mice. *Connect Tissue Res*, 2011, 52 (1) : 25-29.
- [21] Faïtel'son AV, Koklina Nlu, Gudyrev OS, et al. Comparative evaluation of the osteoprotective effects of resveratrol and resveratrol/enalapril combination in the treatment of experimental osteoporosis. *Eksp Klin Farmakol*, 2012, 75 (5) : 35-38.
- [22] Wang YXJ, Zhang YF, Griffith JF, et al. Vertebral blood perfusion reduction associated with vertebral bone mineral density reduction: A dynamic contrast-enhanced MRI study in a rat orchietomy model. *J Mag Res Ima*, 2008, 28 : 1515-1518.
- [23] Rajkumar DS, Faitelson AV, Gudyrev OS, et al. Comparative evaluation of enalapril and losartan in pharmacological correction of experimental osteoporosis and fractures of its background. *Journal of Osteoporosis*, 2013, 2013 (4) : 325693-325693.
- [24] Szab 6 A, Hartmann P, Varga R, et al. Periosteal microcirculatory action of chronic estrogen supplementation in osteoporotic rats challenged with tourniquet ischemia. *Life Sci*, 2011, 88 (3-4) : 156-162.
- [25] Dominguez JM 2nd, Prishby RD, Muller-Delp JM, et al. Increased nitric oxide-mediated vasodilation of bone resistance arteries is associated with increased trabecular bone volume after endurance training in rats. *Bone*, 2010, 46 (3) : 813-819.
- [26] Griffith JF, Wang YX, Zhou H, et al. Reduced bone perfusion in osteoporosis: likely causes in an ovariectomy rat model. *Radiology*, 2010, 254 (3) : 739-746.
- [27] Ma HT, Griffith JF, Zhao X, et al. Relationship between marrow perfusion and bone mineral density: a pharmacokinetic study of DCE-MRI. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 2012 : 377-379.
- [28] Ouyang L, Lu GM. Dysfunctional Microcirculation of the Lumbar Vertebral Marrow Prior to the Bone Loss and Intervertebral Discal Degeneration. *Spine*, 2015, 40 (10) : E593 - E600.
- [29] Ma HT, Griffith JF, Yeung DK, et al. Modified brix model analysis of bone perfusion in subjects of varying bone mineral density. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31 (5) : 1169-1175.
- [30] Reeve J, Arlot M, Wootton R, et al. Skeletal blood flow, iliac histomorphometry, and strontium kinetics in osteoporosis: a relationship between blood flow and corrected apposition rate. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1988, 66 (6) : 1124-1131.
- [31] Stewart JM, Karman C, Montgomery LD, et al. Plantar vibration improves leg fluid flow in perimenopausal women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288 (3) : R623-629.

(收稿日期: 2016-11-18; 修回日期: 2017-01-05)