

· 综述 ·

维生素 D 与糖尿病骨病影像学研究进展

闫玉辰 查云飞*

武汉大学人民医院放射科,湖北 武汉 430060

中图分类号: R445.2;R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 03-0450-05

摘要: 维生素 D 对于糖尿病骨髓微环境及骨质结构改变的影响受到了广泛的关注,多模态影像学可以评价糖尿病骨密度、骨微结构、骨髓脂肪、骨髓微血管病变,为糖尿病骨病的病理生理机制改变提供多种直观可视化和定量研究证据。本文就维生素 D 与糖尿病相关骨病发病机制及影像学研究进展进行综述。

关键词: 维生素 D;糖尿病;骨髓微环境;骨密度;影像学

Research advances in radiography of vitamin D-related and diabetic bone diseases

YAN Yuchen, ZHA Yunfei *

Department of Radiology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

* Corresponding author: ZHA Yunfei, Email: zhayunfei999@126.com

Abstract: The effect of vitamin D on bone marrow micro-environment and bone structure changes in diabetic patients has attracted extensive attention. Multi-model radiography can be used to evaluate diabetic bone mineral density, bone microstructure, bone marrow fat, and bone marrow microvascular diseases, providing many visual and quantitative research evidences for the pathophysiological mechanism of diabetic bone diseases. In this paper, the pathogenesis and research advances in radiography of vitamin D and diabetes-related bone diseases are reviewed.

Key words: vitamin D; diabetes; bone marrow micro-environment; bone mineral density; radiography

糖尿病引起成骨细胞生成及成熟受损,胶原产物增多,骨脆性增加,同时抑制成骨,骨转换率降低,骨的材料性质和显微结构改变,增加骨质疏松症和脆性骨折的风险^[1]。维生素 D 与调节脂肪分化和控制脂肪细胞凋亡有密切的关系,可改善糖尿病对于骨髓脂肪组织堆积的损害^[2]。近年来,糖尿病骨病可能是一种慢性骨髓微血管的并发症也受到越来越多的关注^[3],体内维生素 D 缺乏可使机体对外界的抵御力有所下降,易于让血管内皮受到外界刺激而损伤,适当补充维生素 D 可对机体和血管内皮功能有一定的保护作用^[4]。影像学作为生物标志物在糖尿病骨密度、骨微结构、骨髓微血管及骨髓脂肪的定性定量研究中越来越受到关注。本文就维生素 D 与糖尿病相关骨病发病机制及影像学研究进展进行综述。

1 维生素 D 与糖尿病骨密度和骨微结构改变

在骨的生长发育过程中,由骨化后的骨膜向内四周扩展形成的不规则立体网状结构,称为骨小梁,其有着支持和保护骨髓腔内骨髓微环境的作用。骨矿物质含量(即皮质和小梁)与评估骨强度和稳定骨髓内环境关系密切;用于评价骨骼强度的数值称骨矿物质密度(bone mineral density, BMD),简称骨密度,是骨质疏松症的诊断和疗效观察的主要依据,也是预测骨折风险的重要指标;临床上最常用双能 X 线骨密度仪(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)及定量 CT(quantitative computed tomography, QCT)技术来测量骨密度(BMD);高分辨率 Micro-CT 能更清楚地显示骨小梁和骨皮质的显微结构。

一般来说,T1DM 患者 BMD 值通常低于 T2DM 患者,而 T2DM 患者的 BMD 值通常较同龄人相似或较高^[5]。高分辨率 Micro-CT 显示高血糖状态下骨皮质腔隙增大,滋养血管体积减小,骨基质受损,骨

基金项目:国家自然科学基金(81871332)

* 通信作者:查云飞,Email:zhayunfei999@126.com

脆性增加^[6],此外,高血糖引起的晚期糖基化产物蓄积和氧化应激增强也是导致骨量减少和骨质脆性增加的原因之一。维生素 D 可刺激脂肪细胞对葡萄糖的摄取,改善高糖状态对机体的损害,在骨生长代谢过程中有促进作用^[12];另外,维生素 D 还可通过细胞核受体或细胞膜受体参与多种细胞及基因代谢,包括抑制部分机体炎症细胞发生及相应自身免疫反应,在促进胰岛素合成及分泌、抗氧化应激等多种反应途径上改善糖尿病病程及其并发症的发生、发展^[7];在活性维生素 D 促进核排斥 FoxO1 转录因子表达上也可表现出对糖尿病小鼠的骨形成作用^[8]。

早期观点认为,摄入充足的维生素 D 对骨骼肌肉有益,能够促进肠道对钙磷离子吸收,促进钙盐沉积,增加骨质强度,从而预防骨折。早期糖尿病动物模型中证实了短期摄入维生素 D 对糖尿病骨病的正性作用,链脲霉素诱导后的早期糖尿病大鼠,摄入不同剂量的维生素 D 在 12 周后进行 DXA 及 QCT 检查,结合腰椎骨骼 HE 染色切片均证实了,与单纯糖尿病组相比,维生素 D 可以减少早期糖尿病骨量的丢失,维持小梁骨微结构的相对完整性,防止其恶化,且浓度越大效果越明显^[9-10];除了在减轻骨质流失,改善骨微结构和生物力学性能外,维生素 D 还降低糖尿病相关血清葡萄糖和糖化血清蛋白水平,同时使骨形成的生物标志物显著增加^[11]。

然而,在对糖尿病病人骨质研究中表明,长时间、高水平维生素 D 状态下并没有表现出明显的积极作用,反而有所减低。60 至 70 岁的非吸烟女性在一年内补充维生素 D 400 IU/d 或维生素 D 1 000 IU/d 后的治疗试验显示,对实验组骨密度无明显改善作用^[12],但是对于 25-(OH)₂D₃ 浓度 ≤ 30 nmol/L 的成年人来说,其骨密度得到提高^[13]。在健康成年人中,每天服用 10 000 IU 的维生素 D 治疗 3 年后,发现大剂量维生素 D 使得 HR-pQCT 测量胫骨的骨密度较之前反而有所减低^[14];Larsen 等^[15]对 5 年时间内每周服用大剂量维生素 D 的 T2DM 患者的股骨颈骨密度进行测量,与空白组相比,DXA 显示给予维生素 D 的糖尿病男性患者在股骨颈测量部位的 BMD 降低明显减少,但在整个髌关节测量部位,男性和女性不同干预组之间 BMD 差异没有统计学意义。高浓度维生素 D 会使骨质局部磷酸盐水平增加,抑制骨矿化,加重骨质疏松,故补充不同剂量维生素 D 对不同年龄、不同性别糖尿病病人骨骼健康的益处需要进一步研究,体内 25-(OH)₂D₃

浓度也是补充维生素 D 的重要指标之一。

2 维生素 D 与糖尿病骨髓脂肪组织代谢

骨髓内间充质干细胞即可分化为脂肪细胞,也可分化为成骨细胞,其中正常髓内脂肪组织为稳定骨髓微环境和造血功能提供了所需能量,若骨髓脂肪含量明显增加,会抑制成骨细胞形成,骨强度越低;1, 25-(OH)₂D₃ 能促进人骨髓基质细胞(HMSCs)向成骨细胞分化,减少脂肪组织生成^[16];同时,作为一种脂溶性物质,它可以直接调节脂肪形成以及脂肪细胞凋亡的基因表达,促进脂肪组织对体内多余葡萄糖的摄取及脂肪酸和其代谢物的氧化,来限制由脂质紊乱引起的皮下脂肪的再增加^[2]。定量非对称回波的最小二乘估算法迭代水脂分离序列(IDEAL-IQ)是改进后的 DIXON 技术,可得到较好对比度的脂肪相位图像,Hu 等^[17]使用 IDEAL-IQ 技术,选取兔糖尿病模型腰 5 腰 6 作为测量目标,计算出椎体内脂肪含量百分比,表明 IDEAL-IQ 技术定量评价活体骨髓脂肪含量的可行性,且病理切片染色证实了在第 16 周时糖尿病兔椎体终板下骨髓脂肪含量明显增多,而骨髓细胞数量明显减少。另一方面,糖尿病患者会加速晚期糖基化终产物(AGEs)生成,损伤组织细胞功能,胶原纤维增生并相互交联,使得骨小梁柔韧性降低,骨质脆性增加^[18]。

Patsch 等^[19]使用质子磁共振波谱(¹H magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)测量患有脆性骨折的绝经后糖尿病和非糖尿病患者髌部和腰椎中不同物质的含量,将这些物质的磁共振信号转化为直观可视化的频谱,通过后处理技术和水脂分离算法直接计算出感兴趣区脂肪含量百分比,数据表明在有糖尿病的骨折患者中骨髓的总脂肪酸含量相差不大,但饱和脂肪酸含量较高;同时用 DXA 和 QCT 测量糖尿病脆性骨折患者的髌部和腰椎的骨密度,分析发现骨髓脂肪成分的改变与脆性骨折和糖尿病有关。同样使用¹H-MRS 和测量 BMD 值的方法,Baum 等^[20]发现无论有无 2 型糖尿病绝经后的妇女,椎体骨髓脂肪含量与腹部皮下脂肪、内脏脂肪和腰椎骨密度具有一定的相关性。

维生素 D 作为一种脂溶性维生素,多储存在糖尿病肥胖患者的脂肪内,可导致测得的血清维生素 D 浓度降低,反之也可调节脂肪分化,改善骨髓脂肪组织堆积的损害^[2]。Bhatt 等^[21]通过对 2 型糖尿病患者进行 12 周维生素 D 强化酸奶饮料摄入,评估

肥胖指标干预前后的改变,包括腰围、体脂量、躯干脂肪、内脏脂肪以及 BMI 值,研究发现,较空白组相比,平均腰围、体脂量、躯干脂肪和内脏脂肪组织及 BMI 值显著降低,表明血清维生素 D 水平可与内脏脂肪含量呈负相关。但维生素 D 状况与肥胖之间的关系一直受到种族、饮食和地域差异的影响,白人比黑人更强。对于 20~60 岁超重的糖尿病早期印度妇女,每周口服维生素 D 以保持血清维生素 D 的正常水平,在 78 周后,Bhatt 等^[21]研究发现,实验者的空腹血糖、2 h 血糖(OGTT 后)、糖化血红蛋白和躯干皮下脂肪的数值显著降低。

3 维生素 D 与糖尿病骨髓微血管病变

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)主要存在于骨髓中,当血管新生和修复时,可动员髓内内皮祖细胞到外周血中,是血管形成的重要前体细胞,骨内新生血管是骨的生长发育的重要环节,内皮细胞损伤是糖尿病骨病及多个靶器官中大血管、微血管病变并发症发生和进展的中心环节^[22]。维生素 D 是机体内生长发育中重要的营养物质,能作为免疫调节剂调节细胞因子的表达,包括直接作用于细胞转录起始和过程调节,促进内皮细胞增殖^[41];或间接通过其他细胞内信号通路的干扰,舒张血管,降低血管炎症中黏附因子的生成,从而保护血管内皮细胞基本功能^[23]。

糖尿病会使机体对糖利用产生障碍,高糖状态及 AGEs 对内皮细胞有直接毒性作用,糖尿病小鼠骨髓培养的内皮细胞表现出高水平的氧化应激反应,损害了 EPCs 的数量和功能^[24],提示糖尿病骨髓脂肪生成功能的增强是骨髓及其他靶器官微血管并发症的可能机制之一。T1DM 小鼠在 27~30 周的骨髓染色证实骨髓微环境结构的改变,包括骨量减少和脂肪蓄积、血流量和微血管密度显著减低^[25]。谭强等^[26]研究表明四氧嘧啶诱导的兔糖尿病模型损害了兔的循环 EPCs 的基本功能,抑制了骨髓 EPCs 的动员能力及促进血管生成能力,而外周移植自体骨髓内皮祖细胞可促进血管新生,从而改善器官循环能力。

动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)的灌注参数可以反映早期骨髓微血管的通透性,Hu 等^[17]以钆为小分子对比剂,使用 DCE-MRI 技术评价兔糖尿病模型的腰椎骨髓微血管病变,通过后处理软件的多参数曲线拟和计算,其中代表着糖尿病

组椎体血管通透性的 K_{trans} 、 K_{ep} 值随着时间增长呈上升趋势,而在 16 周后代表血管外细胞外间隙比例参数 V_e 值的趋势与之相反,提示早期糖尿病首先损伤了骨髓微血管内皮细胞,局部微血管渗透性增大,且随着时间延长骨髓脂肪分数呈上升趋势。陈翩翩等^[27]用 DCE-MRI 评估早期兔糖尿病模型腰椎骨髓微血管渗透性参数与 QCT 测得骨密度数值改变进行相关性对比研究,结果表明在 16 周后,糖尿病组兔腰椎骨小梁面积及骨小梁数减低,但腰椎骨髓微血管早期渗透性参数变化与骨密度改变尚无统计学意义。

Yu 等^[28]发现具有生物活性的 $1,25-(OH)_2D_3$ 通过竞争性抑制内生性 RNAs 网络调节,可改善高糖环境下内皮祖细胞的基因表达,从而促进 EPCs 的活性。用维生素 D 体外培养离体内皮祖细胞,与对照组相比,补充维生素 D 可提高 T2DM 患者 EPCs 的生存能力和形成菌落的能力^[29]。健康人每日补充维生素 D 在 6 周后,血液中内皮祖细胞数量逐渐增加,停止补充后,循环内皮祖细胞数量会恢复到原先水平,另外 Wong 等^[30]还发现补充维生素 D 可保护糖尿病小鼠内皮细胞再生,通过激光多普勒成像及毛细血管密度测定,糖尿病会导致基础血管生成能力基本消失,而用 $1,25-(OH)_2D_3$ 治疗后可恢复高度血管功能障碍实验组的正常血管生成反应。Sturza 等^[23]发现糖尿病小鼠补充活性维生素 D 后,取其胸主动脉内皮细胞体外培养,活性维生素 D 改善了实验组小鼠的内皮细胞功能障碍,加强血管舒张功能。此外,维生素 D 还可调节体内 KLF-10 水平,进而刺激 EPCs 的活性,这一作用能刺激促血管细胞生成^[31]。

4 总结与展望

目前,越来越多的研究表明维生素 D 具有调节骨髓脂肪形成及脂肪细胞凋亡,保护内皮细胞,改善血流灌注等多种作用,对于诱导成骨细胞分化成熟也有相应的改善作用,但不同剂量的维生素 D 对于糖尿病骨密度及骨小梁的宏观改善效果存在不同结论。

DXA、QCT 和 Micro-CT 测量骨密度值并评估骨微结构的变化,多模态多参数 MRI 如 MRS、DCE-MRI 及 IDEAL-IQ 等评估骨髓血流灌注、微血管渗透性及骨髓脂肪含量等。但维生素 D 影响糖尿病骨髓脂肪细胞堆积、脂肪酸成分的变化以及是直接改善 EPCs 功能还是通过改善骨髓微环境内再动员

EPCs 进而导致骨髓微血管通透性和血流灌注等时间变化顺序上仍尚不清楚。

可以预见,影像组学(radiomics)、基于机器学习和深度学习的医学图像人工智能技术将在维生素 D 和糖尿病骨结构、骨髓脂肪及微血管病变的机制研究中将发挥独特作用。影像组学与代谢组学或免疫组学的交叉融通研究,也将从新的视角为维生素 D 与糖尿病相关骨病发病机制及诊疗策略提供新思路,在临床上为糖尿病患者缓解骨髓靶器官功能及改善生存质量有着深远的影响。

【 参 考 文 献 】

- [1] Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017,13(4):208-219.
- [2] Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017,165(Pt B):369-381.
- [3] Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Bone disease in diabetes: another manifestation of microvascular disease? [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017,5(10):827-838.
- [4] Vila CM, Ferrantelli E, Meinster E, et al. Vitamin D attenuates endothelial dysfunction in uremic rats and maintains human endothelial stability[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018,7(17):e8776.
- [5] Ghodsi M, Larijani B, Keshkar AA, et al. Mechanisms involved in altered bone metabolism in diabetes: a narrative review[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2016,15:52.
- [6] Ay B, Parolia K, Liddell RS, et al. Hyperglycemia compromises rat cortical bone by increasing osteocyte lacunar density and decreasing vascular canal volume [J]. *Commun Biol*, 2020,3(1):20.
- [7] Garbossa SG, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017,18(2):243-258.
- [8] Xiong Y, Zhang Y, Xin N, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes bone formation by promoting nuclear exclusion of the FoxO1 transcription factor in diabetic mice[J]. *J Biol Chem*, 2017,292(49):20270-20280.
- [9] Ge J, Sun D, Teng L, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D on bone microstructure in T2MD rats [J]. *J Musculoskel Neuron Interact*, 2018,18(4):525-529.
- [10] Takeda S, Saito M, Sakai S, et al. Eldecalcitol, an active vitamin D3 derivative, prevents trabecular bone loss and bone fragility in type I diabetic model rats[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017,101(4):433-444.
- [11] Liang Y, Liu Y, Lai W, et al. 1, 25-Dihydroxy vitamin D3 treatment attenuates osteopenia, and improves bone muscle quality in Goto-Kakizaki type 2 diabetes model rats [J]. *Endocrine*, 2019,64(1):184-195.
- [12] Macdonald HM, Wood AD, Aucott LS, et al. Hip bone loss is attenuated with 1000 IU but not 400 IU daily vitamin D3: a 1-year double-blind RCT in postmenopausal women [J]. *J Bone Miner Res*, 2013,28(10):2202-2213.
- [13] Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, et al. 25-hydroxyvitamin D threshold for the effects of vitamin D supplements on bone density: secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *J Bone Miner Res*, 2018,33(8):1464-1469.
- [14] Burt LA, Billington EO, Rose MS, et al. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019,322(8):736-745.
- [15] Larsen AU, Grimnes G, Jorde R. The effect of high-dose vitamin D3 supplementation on bone mineral density in subjects with prediabetes[J]. *Osteoporos Int*, 2018,29(1):171-180.
- [16] Geng S, Zhou S, Glowacki J. Effects of 25-hydroxyvitamin D(3) on proliferation and osteoblast differentiation of human marrow stromal cells require CYP27B1/1 α -hydroxylase[J]. *J Bone Miner Res*, 2011,26(5):1145-1153.
- [17] Hu L, Zha YF, Wang L, et al. Quantitative evaluation of vertebral microvascular permeability and fat fraction in alloxan-induced diabetic rabbits[J]. *Radiology*, 2018,287(1):128-136.
- [18] Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes mellitus-induced bone fragility [J]. *Intern Med*, 2018,57(19):2773-2785.
- [19] Patsch JM, Li X, Baum T, et al. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures[J]. *J Bone Miner Res*, 2013,28(8):1721-1728.
- [20] Baum T, Yap SP, Karampinos DC, et al. Does vertebral bone marrow fat content correlate with abdominal adipose tissue, lumbar spine bone mineral density, and blood biomarkers in women with type 2 diabetes mellitus? [J]. *J Magnet Resonan Imaging*, 2012,35(1):117-124.
- [21] Bhatt SP, Misra A, Pandey RM, et al. Vitamin D supplementation in overweight/obese Asian Indian women with prediabetes reduces glycemic measures and truncal subcutaneous fat: A 78 weeks randomized placebo-controlled trial (PREVENT-WIN Trial) [J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):220.
- [22] Yiu KH, Tse HF. Specific role of impaired glucose metabolism and diabetes mellitus in endothelial progenitor cell characteristics and function[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014,34(6):1136-1143.
- [23] Sturza A, Vaduva A, Utu D, et al. Vitamin D improves vascular function and decreases monoamine oxidase A expression in experimental diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019,453(1-2):33-40.
- [24] Ghosh A, Gao L, Thakur A, et al. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction[J]. *J Biomed Sci*, 2017,24(1):50.
- [25] Oikawa A, Siragusa M, Quaini F, et al. Diabetes mellitus induces bone marrow microangiopathy[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010,30(3):498-508.

(下转第 458 页)

- 进展[J].中外医学研究,2020,18(10):186-188.
- [15] Abdel-Wanis ME, Solyman MT, Hasan NM. Sensitivity, specificity and accuracy of magnetic resonance imaging for differentiating vertebral compression fractures caused by malignancy, osteoporosis, and infections [J]. J Orthop Surg, 2015, 19(2):145-150.
- [16] 褚赞波,邹荣鑫,黄海燕,等.破骨细胞功能调控与骨吸收抑制剂[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(5):509-514.
- [17] 马赫,张建群,梁思敏,等.肿瘤坏死因子- α 与破骨细胞形成的关系初探[J].宁夏医科大学学报,2018,40(1):17-20,41.
- [18] 梁磊,海向军.骨质疏松相关细胞因子的研究进展[J].甘肃科技,2020,36(9):132-135.
- [19] 王潇,陈健,张鑫,等.TNF- α 及TNF- α 抗体对破骨细胞V-ATP酶的影响[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(9):1132-1135.
- [20] 张萌萌,张秀珍,邓伟民,等.骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(6):781-796.
- [21] 侯君艺,闫建设.肿瘤坏死因子TNF- α 双向调节骨稳态[J].现代免疫学,2015,35(3):233-236.
- [22] 陈林,薛纯纯,舒冰,等.TNF- α 与干细胞成骨分化[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(5):619-623,627.
- [23] Deng L, Hu G, Jin L, et al. Involvement of micro RNA-23b in TNF- α -reduced BMSC osteogenic differentiation via targeting runx2[J]. J Bone Miner Metabol, 2017, 36(6):1-13.
- [24] Li Liao, Xiaoxia Su, Xiaohong Yang, et al. TNF- α inhibits FoxO1 by upregulating miR-705 to aggravate oxidative damage in bone marrow-derived mesenchymal stem cells during osteoporosis [J]. Stem Cells, 2016, 34(4):1054-1067.
- [25] 桑成林.TNF- α 调控 Semaphorin III家族蛋白参与绝经后骨质疏松发生的机制研究[D].上海:中国人民解放军海军军医大学,2018.
- [26] Sapir-Koren R, Livshits G. Postmenopausal osteoporosis in rheumatoid arthritis: The estrogen deficiency-immune mechanisms link [J]. Bone, 2017, 103:102-115.
- [27] Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, et al. TNF- α directly enhances osteocyte RANKL expression and promotes osteoclast formation [J]. Front Immunol, 2019, 10:2925.
- [28] Eric M Bugera, Todd A Duhamel, Jason D Peeler, et al. The systemic myokine response of decorin, interleukin-6 (IL-6) and interleukin-15 (IL-15) to an acute bout of blood flow restricted exercise [J]. Eur J Appl Physiol, 2018, 118(12):2679-2686.
- [29] Weitzmann MN. Bone and the immune system [J]. Toxicol Pathol, 2017, 45(7):911-924.
- [30] 赖爱云,徐健,陶丽.肿瘤坏死因子- α 在痛风性关节炎患者炎症反应中的作用[J].中国临床研究,2018,31(9):1165-1169.
- [31] Huang JV, Schooling CM. Inflammation and bone mineral density: A Mendelian randomization study [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):8666.
- [32] Vega-Letter AM, Kurte M, Fernández-O'Ryan C, et al. Differential TLR activation of murine mesenchymal stem cells generates distinct immunomodulatory effects in EAE [J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1):150.
- [33] Gazdic M, Volarevic V, Arsenijevic N, et al. Mesenchymal stem cells: a friend or foe in immune-mediated diseases [J]. Stem Cell Rev Rep, 2015, 11(2):280-287.
- [34] 许环顺,侯平,邢忠,等.鲑鱼降钙素对骨质疏松症患者血清胰岛索样生长因子-1、白介素-6和肿瘤坏死因子- α 的影响[J].疑难病杂志,2018,17(9):914-917,921.
- [35] 张佳音.TNF- α 与激素性股骨头坏死的关系研究进展[J].内蒙古医学杂志,2018,50(3):283-286.
- [36] Abdel-Wahab BA, Metwally ME. Clozapine-induced cardiotoxicity: role of oxidative stress, tumour necrosis factor alpha and NF- κ B [J]. Cardiovasc Toxicol, 2015, 15(4):355-365.
- [37] Sang C, Zhang Y, Chen F, et al. Tumor necrosis factor alpha suppresses osteogenic differentiation of MSCs by inhibiting semaphorin 3B via Wnt/ β -catenin signaling in estrogen-deficiency induced osteoporosis [J]. Bone, 2016(84):78-87.
- [38] 程韶,舒冰,赵永见,等.氧化应激对骨重建的影响[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(10):1478-1482.
- (收稿日期:2020-06-13;修回日期:2020-10-23)

(上接第453页)

- [26] 谭强,李广平,王庆胜,等.四氧嘧啶诱导的糖尿病对兔骨髓内皮祖细胞及循环内皮祖细胞功能的影响[J].中华医学杂志,2017,97(28):2186-2193.
- [27] 陈翩翩,查云飞.定量DCE-MRI和QCT评价兔糖尿病模型骨髓微血管渗透性和骨小梁改变的相关性[J].磁共振成像,2019,10(7):540-545.
- [28] Yu P, Song H, Gao J, et al. Vitamin D (1,25-(OH) $_2$ D $_3$) regulates the gene expression through competing endogenous RNAs networks in high glucose-treated endothelial progenitor cells [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 193:105425.
- [29] Hammer Y, Soudry A, Levi A, et al. Effect of vitamin D on endothelial progenitor cells function [J]. PLoS One, 2017, 12(5):e178057.
- [30] Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, et al. Vitamin D promotes vascular regeneration [J]. Circulation, 2014, 130(12):976-986.
- [31] Wara AK, Foo S, Croce K, et al. TGF- β 1 signaling and Kruppel-like factor 10 regulate bone marrow-derived proangiogenic cell differentiation, function, and neovascularization [J]. Blood, 2011, 118(24):6450-6460.
- (收稿日期:2020-06-05;修回日期:2020-06-29)