

· 综 述 ·

糖尿病对骨代谢影响的基础研究进展

王圣淳, 郑小飞, 王华军

[摘要] 近年来,一系列临床研究及动物实验结果表明,糖尿病与骨质疏松症的发生及发展进程密切相关,糖尿病可通过不同的分子机制对骨代谢产生不良影响。相关的机制研究表明糖尿病通过脂肪因子、晚期糖基化终末产物、骨硬化蛋白、胰岛素、胰岛素生长因子-1、促炎因子、骨髓脂肪组织及胰高血糖素样肽1等因素直接或间接地参与和诱导了骨质疏松症的形成和发展。本研究就糖尿病对骨代谢影响的基础研究,糖尿病性骨质疏松症的分子机制进行综述。

[关键词] 糖尿病;骨代谢;骨质疏松症;机制

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 2095-3097(2022)05-0323-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2022.05.014

Basic Research Progress In The Effect of Diabetes Mellitus on Bone Metabolism

WANG Shengchun, ZHENG Xiaofei, WANG Huajun

(1.Department of Orthopedics, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha Hunan 410000, China; 2.Department of Bone and Joint surgery and Sports Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong 510630, China)

[Abstract] In recent years, a large number of clinical studies and animal experiment studies have shown that diabetes mellitus (DM) is closely related to the occurrence and development of osteoporosis, and have adverse effects on bone metabolism through different molecular mechanisms. Related mechanism studies have shown that DM directly or indirectly participates in and induces the formation and development of osteoporosis through adipose factors, advanced glycation end products (AGES), osteosclerotic proteins, insulin, Insulin-like growth factor 1, Proinflammatory cytokine, Bone Marrow Adipose Tissue, Glucagon-Like Peptide 1 and other factors. This study reviews the basic research on the effect of DM on bone metabolism and the molecular mechanism of diabetic osteoporosis.

[Keywords] Diabetes mellitus; Bone metabolism; Osteoporosis; Mechanism

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是中老年人群中的一种常见的慢性病。该病是由于骨代谢过程异常,引起骨微结构破坏、骨密度和骨质量下降及脆性增加,从而容易导致骨折并发的全身性疾病。在我国,OP在老年人群中的患病率高达13%,随着我国人均预期寿命的增长及人口老龄化进程的进一步推进,这一比例将会继续增长^[1]。据估计,到2035年,我国OP相关的骨折将高达483万例,每年将耗费约199.2亿美元^[1]。糖尿病(diabetes mellitus, DM)通过干扰骨代谢过程,对OP的产生及预后有着显著的影响。1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)中OP的患病率高达20%,2型糖尿病(T2DM)并发OP的概率高达26.2%^[1]。与之相应,DM通常伴随着较高的骨折发生率。Goldshtein

等^[2]学者回顾性研究了87 224位OP患者的临床数据,其中有15 700名(18%)患有T2DM,通过Cox比例风险回归分析发现,与非糖尿病人群相比,T2DM患者发生所有类型OP骨折(髌部、脊柱、肱骨和前臂)风险明显较高(44% vs 32%, $P < 0.01$)。而一项纳入了21项原始研究的荟萃分析发现,在T1DM患病人群中发生OP骨折风险是非DM的5.79倍^[3]。由此可见,DM对OP的产生及愈后影响显著,在骨代谢中的作用也越来越受到人们的重视。因此,本文通过回顾文献对DM对骨代谢的基础研究综述如下。

1 脂肪因子

T2DM引起的脂肪因子(如脂联素、瘦素及抵

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81601219);广东省医学科学技术研究基金项目(A2019100);广州市基础与应用基础研究项目(202102010079)

[作者单位] 410000 湖南 长沙,湖南省人民医院骨科(王圣淳);510630 广东 广州,暨南大学附属第一医院骨关节与运动医学中心(郑小飞,王华军)

[通讯作者] 王华军, Email: whj323@126.com; 郑小飞, Email: doctorzhengxiaofei@hotmail.com

抗素等)水平的失调往往会导致骨代谢紊乱。T2DM继发的脂联素水平下降可导致肾1 α -羟化酶的活性降低,从而引起肾性钙磷水平失调和继发性甲状旁腺素分泌紊乱,最终干扰骨代谢的过程;此外,脂联素水平下降还可引起葡萄糖的利用率降低、蛋白质分解,从而导致骨架形成障碍,阻碍钙磷在骨骼中沉积,导致OP^[4]。反之,脂联素水平适度增加可降低交感神经张力,导致骨量增加,从而预防与年龄相关的骨量丢失^[4]。另一项动物研究也得出了类似结论,增加适度的外源性脂联素可减少晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的产生,使氧化应激产物——晚期氧化蛋白产物(advanced oxidized protein products, AOPP)的表达降低,从而使破骨细胞的分化成熟受到抑制,骨吸收减少,起到保护骨组织的作用^[5]。综上,T2DM继发的脂联素水平下降,促成了OP的发生及发展。但目前关于脂联素对骨代谢影响的了解有限。多种旁分泌和内分泌机制似乎介导了脂联素在骨骼和能量代谢中的作用,需要进一步研究明确。

在T2DM患病人群中,血清瘦素水平较正常人明显增高^[6]。但过高的瘦素水平并不能像正常状态下一样导致能量消耗、食欲降低及体重减轻的现象,而是出现了瘦素抵抗^[6]。瘦素活化因子配体(receptor activator of NF- κ B Ligand, RANKL)信号通路完成。在素抵抗将削弱其对胰岛素分泌的抑制作用,进一步加重T2DM患者的高胰岛素血症和胰岛素抵抗状态,长时间的这一微环境状态可导致胰岛细胞分泌功能障碍,从而引起胰岛素生成不足^[6]。胰岛素的缺乏导致成骨细胞胰岛素受体不能发挥其正常功能,阻碍成骨细胞核酸的合成,骨形成障碍、骨吸收相对增加,从而导致了OP的发生。此外,瘦素对骨代谢的调节作用可以通过核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nf- κ B, RANK)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子 κ B受体瘦素水平升高之初,OPG mRNA的表达随之增加,而会抑制RANKL mRNA的表达,从而使破骨细胞的活性受到抑制;然而,随着瘦素水平的进一步升高,其对破骨细胞的抑制作用会逐渐减弱。而高糖水平不仅会导致RANKL mRNA的表达增加,还会抑制OPG mRNA的表达,从而导致破骨细胞的活性增加。因此,在T2DM患病人群当中,由于瘦素的分泌过量,机体中瘦素浓度增加,从而引起了瘦素抵抗,削弱了瘦素对破骨细胞活性的抑制,而高糖水平会进一步促进破骨细胞的分化成熟,这两种机制同时作用时最终会导致破骨细胞作用增强,骨质受损,从而造成了OP的发生^[6]。

2 晚期糖基化终末产物

DM最显著的临床特征是血糖升高。高血糖通过非酶途径发挥作用,诱导AGEs的形成,导致

AGEs在骨组织中积聚^[7]。通过皮肤自发荧光骨强度测量仪对T2DM的绝经后妇女的骨强度评估显示,骨强度指数降低与AGEs的积累相关^[7]。一方面,AGEs通过炎症和氧化作用直接损伤成骨细胞和骨组织,导致骨脆性增加^[8];另一方面,AGEs与细胞膜上AGEs受体(AGEs receptor, AGER)结合相互作用,增加转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达和分泌,从而抑制骨基质细胞矿化^[8];此外,AGEs抑制了I型胶原中mRNA的表达,使细胞内活性氧生成增多,从而使骨胶原蛋白的生成和分布受到抑制,导致骨强度减低,骨脆性增加^[8]。AGEs通过多条信号通路参与了骨代谢的过程。Li等^[9]研究结果表明,AGEs抑制了OPN和Runx2成骨基因的表达,而且通过激活DNA甲基化和Wnt/ β -catenin途径抑制间充质干细胞(adipose tissue-derived stem cells, ASCs)的分化成骨能力,影响骨代谢过程,从而导致骨量减少。AGEs通过上调NF- κ B配体受体激动因子(receptor activator of NF-kappa B ligand, RANKL)mRNA来诱导破骨细胞生成,还能通过抑制细胞生长、促进凋亡和下调分化来影响成骨细胞的正常功能,从而影响骨代谢^[10]。一般来说,AGEs对成骨细胞有双相影响,短期内低浓度的AGEs通过增加成骨和降低破骨保护正常骨组织,但随着AGEs浓度增加及成骨细胞受AGEs影响时间延长,会产生相反的结果^[11]。AGEs可以增加人成骨细胞中Osterix基因的表达,最初促进成骨细胞和细胞碱性磷酸酶活性,但随后通过与晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)相互作用,激活caspase-3信号通路,增加细胞内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生,降低碱性磷酸酶和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)的活性,从而诱导成骨细胞凋亡^[12]。在小鼠骨髓基质细胞系(分化为成骨样细胞)中,AGEs通过干扰Runx2和Osterix基因的表达,导致骨髓间质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)中碱性磷酸酶和I型胶原mRNA的表达的降低,从而影响了骨质矿化过程,导致骨脆性增加^[13]。

3 骨硬化蛋白

DM继发的骨硬化蛋白(sclerostin, SOST)浓度升高可以通过结合低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptorelated protein, LRP)5/6受体的BP1域来抑制Wnt信号通路,从而抑制骨形成^[14]。临床前研究表明,靶向SOST抗体治疗会导致骨量增加,这一观察已经转化为临床研究,绝经后OP妇女接受SOST抗体治疗显示出对骨密度有积极的影响^[15]。然而,SOST可能通过多种途径对骨密度产生影响,需要我们进一步研究确定,SOST与骨密度之间联系尚存在争议。Kalem等^[16]

对比研究了135例绝经后土耳其人的骨密度与SOST水平之间的关系,研究发现SOST水平与脊柱和股骨颈骨密度呈显著负相关。有研究得出了相反的结论,与没有OP的绝经后妇女相比,患有OP症的绝经后妇女的SOST水平较低。Coulson等^[17]对272例年龄较大的受试者(69~81岁,女性占52%)和171例年龄较小的受试者(18~30岁)的骨密度及骨硬化蛋白进行了相关性研究发现,在年龄较大的受试者中,SOST水平和骨密度之间呈显著的正相关,但在年轻受试者中未观察到类似关联。另外一项研究显示,与没有OP的绝经后妇女相比,患有OP症的绝经后妇女的SOST水平较低;而在绝经后妇女中,SOST水平与腰椎、股骨颈、粗隆、全髌和全身骨密度呈正相关^[18]。在男性人群中,一项研究报告显示,在20~87岁的受试者中,血清SOST水平与脊柱、髌部和全身的骨密度呈正相关^[19]。综上所述可以看出,我们目前对SOST对OP影响的分子机制了解有限。多种通路及机制介导了SOST在骨骼和能量代谢中的作用,需要我们进行更为深入的研究。

4 胰岛素

DM的另一重要临床表现是胰岛素缺乏,其中T1DM表现为胰岛素的绝对缺乏,而T2DM为胰岛素的相对缺乏。临床研究证明T1DM患者的峰值骨量明显减少,尽管尚不清楚骨密度的减少是由于血糖控制不佳还是其他糖尿病并发症造成的,研究人员推测胰岛素具有骨合成的作用^[18]。Thrakill等^[19]认为,胰岛素通过受体介导的机制在成骨细胞上发挥强大的骨合成作用。胰岛素缺乏对骨骼稳态的不利影响已经在T2DM动物模型的研究中得到证实。与非糖尿病对照组相比,T2DM啮齿动物在骨损伤后骨再生能力受损。而将胰岛素注入牵引间隙后,可以发现骨骼形成随之正常化^[20]。在人体中也得到了类似的结论,Campos等^[21]对57例平均年龄为35岁的T1DM患者进行的非对照研究,在对这些患者强化胰岛素治疗前和7年后评估发现,胰岛素治疗与骨量和骨转换生物标志物的改善明显相关。随后Ivaska等^[22]的研究结果也证明了这一点,T1DM患者注射胰岛素治疗后的几个小时内就可以观察到循环中的骨标志物水平的变化,表明胰岛素对人体的骨代谢有直接的影响。而在T2DM患者中,高胰岛素血症可能是导致骨密度增高的原因之一,但也可能存在骨细胞胰岛素抵抗。因此,“胰岛素缺乏”假说并不能完全解释T1DM患者和T2DM患者之间骨骼效应的差异。除了胰岛素,胰岛β细胞还会产生其他的促骨因子,如胰岛淀粉样多肽(islet amyloid polypeptide,IAPP)和预备素,这两种物质都是降钙素基因相关肽家族的成员。在T1DM患者中,这些物质因胰岛素的绝对缺乏而不能生成。然而也有学者持相反的观点。张平等^[23]

认为胰岛素是T2DM中阻碍BMSCs成骨分化的关键因子,与健康人的BMSCs相比,T2DM病患者的BMSCs的成骨分化和自噬水平降低,衰老表型升高。研究数据显示,胰岛素通过抑制自噬和促进早衰来阻碍BMSCs的成骨分化,这在一定程度上证明了胰岛素是T2DM诱导的骨丢失的原因。此外,在胰岛素治疗可能会导致患者骨折风险的增加,在对243例T2DM患者的研究发现,女性T2DM患者在饮食、口服降糖药物或胰岛素治疗后骨密度无明显差异,但男性T2DM患者胰岛素治疗后骨密度明显低于其他治疗组^[24]。另外,一些其他研究表明,胰岛素治疗与脊柱骨折的高风险相关^[25],这可能是由于接受胰岛素治疗的T2DM患者往往有更长的病程和/或并发症,或者发生低血糖事件的风险更高。根据对OP性骨折的研究,与非糖尿病患者和非胰岛素糖尿病使用者相比,接受胰岛素治疗的老年糖尿病女性因跌倒和糖尿病并发症(如神经病变)而患足部骨折的风险增加了一倍以上^[26]。胰岛素治疗会增加严重低血糖事件的发生频率,因此会增加跌倒的风险,这可能会增加骨折的风险。患有T2DM的老年人跌倒风险更高,但对这一人群跌倒的危险因素知之甚少。口服降糖药物达到较低的糖化血红蛋白(hemoglobin A1C, HbA1C)水平与跌倒风险无关,但在使用胰岛素的患者中,HbA1C≤6%增加了跌倒风险^[27]。而另一项研究结果显示T2DM患者血糖控制不佳(HbA1C>7%)也会导致跌倒风险增加^[28]。因此,DM通过胰岛素对骨代谢的影响机制仍需进一步研究。

5 其他机制

随着对糖尿病性OP研究的不断深入,糖尿病对骨代谢的影响的其他分子机制逐渐被发现。胰岛素生长因子-1(Insulin-like growth factor 1, IGF-1)是人体当中促进成骨、抑制破骨的重要活性物质^[29]。在DM患者中,IGF-1对成骨细胞的刺激作用被高浓度的AGEs所钝化,AGEs诱导成骨细胞对IGF-1的作用产生抵抗,导致骨代谢紊乱^[30]。

促炎因子在DM骨病产生过程中亦发挥着重要作用。在DM中,促炎因子浓度升高激活破骨细胞生成,抑制成骨细胞的分化;在高糖状态下,IL-1、IL-6和TNF等炎症因子释放增加,导致机体ROS的产生,将会直接影响成骨细胞、破骨细胞及骨组织的分化和存活^[31]。但糖尿病相伴的骨质丢失和骨折风险增加是否有坚实的炎症基础,需要通过进一步的研究来确定。

在DM人群中,骨髓脂肪组织(bone marrow adipose tissue, MAT)的含量明显高于非糖尿病患者,并发现其与骨密度之间存在负相关^[32]。骨髓中脂肪细胞释放的游离脂肪酸产生ROS,可抑制成骨细胞的增殖并诱导其凋亡^[32]。在T2DM患病人群

中,具有产热活性的棕色脂肪组织含量明显减低,而棕色脂肪组织能够分泌胰岛素生长因子结合蛋白2和Wnt10b等因子,这些因子可促进骨合成,增强成骨细胞功能^[33]。

动物研究发现,胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP1)可以通过激活Wnt通路,同时抑制SOST表达,从而激活骨髓间充质干细胞的增殖,并抑制其向脂肪细胞的分化,从而达到成骨分化的作用。但在糖尿病患者中, GLP1生成途径受损,进而导致OP的发生^[34]。

综上所述,越来越多的研究揭示了糖尿病与OP的发生及发展有着极为密切的关联,相关的机制研究已经发现糖尿病引起的高糖环境及部分代谢产物对骨代谢的影响。但由于糖尿病性OP的发病的分子机制十分复杂,目前对其研究也十分有限,具体发病机制还进一步深入研究。目前糖尿病对骨质疏松的影响研究仍停留在基础研究阶段,未能实现进一步良好地临床转化,临床上关于DM性OP和非DM性OP的治疗手段并无显著性差异。随着精准医学的不断发展,我们需进行进一步临床转化研究,相信随着相关研究的深入,我们将更好地认识这两种疾病之间的相互关系,并逐渐理解糖尿病性OP的发病机制,从而更为有效地指导预防,减少中老年人的病残率,并改善糖尿病性OP患者治疗效果和生活质量。

【参考文献】

- [1] Zeng Q, Li N, Wang Q, Feng J, et al. The prevalence of osteoporosis in China, a nationwide, multicenter DXA survey[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(10): 1789-1797.
- [2] Goldshtein I, Nguyen AM, dePapp AE, et al. Epidemiology and correlates of osteoporotic fractures among type 2 diabetic patients[J]. *Arch Osteoporos*, 2018, 13(1): 15.
- [3] Fan Y, Wei F, Lang Y, et al. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: A meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(1): 219-228.
- [4] Fang P, She Y, Han L, et al. A promising biomarker of elevated galanin level in hypothalamus for osteoporosis risk in type 2 diabetes mellitus[J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 194(3): 111427.
- [5] 郭耀文, 渠鹏霞, 胡希鉴, 等. 脂联素对2型糖尿病大鼠骨髓微环境氧化应激水平及骨吸收的影响[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(4): 369-376.
- [6] Morrison CD, Huypens P, Stewart LK, et al. Implications of crosstalk between leptin and insulin signaling during the development of diet-induced obesity[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(5): 409-416.
- [7] 高啸, 沈莹. HMGB1-RAGE/TLRs-NF- κ B信号通路中关键蛋白的表达与糖尿病肾病的关系[J]. *转化医学杂志*, 2020, 9(6): 331-334+339.
- [8] Asadipooya K, Uy EM. Advanced glycation end products (ages), receptor for ages, diabetes, and bone: Review of the literature[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(10): 1799-1818.
- [9] Li Y, Wang L, Zhang M, et al. Advanced glycation end products inhibit the osteogenic differentiation potential of adipose-derived stem cells by modulating wnt/ β -catenin signalling pathway via DNA methylation[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(6): e12834.
- [10] Plotkin LI, Essex AL, Davis HM. RAGE signaling in skeletal biology[J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2019, 17(1): 16-25.
- [11] Meng HZ, Zhang WL, Liu F, et al. Advanced glycation end products affect osteoblast proliferation and function by modulating autophagy via the receptor of advanced glycation end products/raf protein/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase (rage/raf/mek/erk) pathway[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(47): 28189-28199.
- [12] Stolzing A, Sellers D, Llewelyn O, et al. Diabetes induced changes in rat mesenchymal stem cells[J]. *Cells Tissues Organs*, 2010, 191(6): 453-465.
- [13] Okazaki K, Yamaguchi T, Tanaka K, et al. Advanced glycation end products (ages), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stromal st2 cells through the suppression of osterix expression, and inhibit cell growth and increasing cell apoptosis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 91(4): 286-296.
- [14] Riquelme MA, Cardenas ER, Xu H, et al. The role of connexin channels in the response of mechanical loading and unloading of bone[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1146.
- [15] Recker RR, Benson CT, Matsumoto T, et al. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of bloszomab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(2): 216-224.
- [16] Kalem MN, Kalem Z, Akgun N, et al. The relationship between postmenopausal women's sclerostin levels and their bone density, age, body mass index, hormonal status, and smoking and consumption of coffee and dairy products[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(3): 785-793.
- [17] Coulson J, Bagley L, Barnouin Y, et al. Circulating levels of dickkopf-1, osteoprotegerin and sclerostin are higher in old compared with young men and women and positively associated with whole-body bone mineral density in older adults[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(9): 2683-2689.
- [18] Zhang H, He JW, Wang C, et al. Associations of polymorphisms in the SOST gene and bone mineral density in postmenopausal Chinese Women[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(12): 2797-2803.
- [19] Szulc P, Boutroy S, Vilayphiou N, et al. Correlates of bone micro-architectural parameters and serum sclerostin levels in men: The strambo study[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(8): 1760-1770.
- [20] Paglia DN, Wey A, Breitbart EA, et al. Effects of local insulin delivery on subperiosteal angiogenesis and mineralized tissue formation during fracture healing[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(5): 783-791.
- [21] Puspitasari M, Purnamasari D, Setyohadi B, et al. Bone Metabolism and Fracture Risk in Diabetes Mellitus[J]. *ASEAN Fed Endocr Soc*, 2017, 32(2): 90-99.
- [22] Ivaska KK, Heliövaara MK, Ebeling P, et al. The effects of acute hyperinsulinemia on bone metabolism[J]. *Endocr Connect*, 2015, 4(3): 155-162.
- [23] Zhang P, Zhang H, Lin J, et al. Insulin impedes osteogenesis of bmscs by inhibiting autophagy and promoting premature senescence via the tgf- β 1 pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(3): 2084-2100.
- [24] Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, et al. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *BMC Endocr Disord*, 2014, 14: 33.
- [25] Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(2): 265-273.
- [26] Gravesande J, Richardson J. Identifying non-pharmacological risk factors for falling in older adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Disabil Rehabil*, 2017, 39(15): 1459-1465.
- [27] Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults[J]. *Dia-*

- betes Care, 2008, 31(3): 391-396.
- [28] Yang Y, Hu X, Zhang Q, et al. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. [J]. Age Ageing, 2016, 45(6): 761 - 767.
- [29] 张克菲, 张丽金, 杨文爽, 等. 体育锻炼干预对久坐老年糖尿病患者生理和认知功能影响的研究[J]. 转化医学杂志, 2021, 10(3): 163-169.
- [30] Palui R, Pramanik S, Mondal S, et al. Critical review of bone health, fracture risk and management of bone fragility in diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2021, 12(6): 706-729.
- [31] Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(4): 208-219.
- [32] Hawkes CP, Mostoufi-Moab S. Fat-bone interaction within the bone marrow milieu: Impact on hematopoiesis and systemic energy metabolism[J]. Bone, 2019, 119: 57-64.
- [33] Kara, L, Marlatt, et al. Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings[J]. Curr Obes Rep, 2017, 6(4): 389-396.
- [34] Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, A Novel Dual GIP And GLP-1 Receptor Agonist For The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus: From Discovery To Clinical Proof Of Concept[J]. Mol Metab, 2018, 18: 3-14.

(收稿日期: 2021-12-17 本文编辑: 李记文)

(上接封三)

- pounds (VOCs) from colorectal cancer cell line LS174T[J]. Anal Biochem, 2019, 581: 113340.
- [21] Zhang J, Zhu Z, Liu Y, et al. Diagnostic value of multiple tumor markers for patients with esophageal carcinoma[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0116951.
- [22] Amann A, Corradi M, Mazzone P, et al. Lung cancer biomarkers in exhaled breath[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2011, 11(2): 207-217.
- [23] Markar SR, Wiggins T, Kumar S, et al. Exhaled breath analysis for the diagnosis and assessment of endoluminal gastrointestinal diseases[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(1): 1-8.
- [24] Kumar S, Huang J, Abbassi-Ghadi N, et al. Mass Spectrometric Analysis of Exhaled Breath for the Identification of Volatile Organic Compound Biomarkers in Esophageal and Gastric Adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2015, 262(6): 981-990.
- [25] Zou X, Zhou W, Lu Y, et al. Exhaled gases online measurements for esophageal cancer patients and healthy people by proton transfer reaction mass spectrometry[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(11): 1837-1843.
- [26] Zhou B, Zhou Z, Chen Y, et al. Plasma proteomics based identification of novel biomarkers in early gastric cancer[J]. Clin Biochem, 2019, 76: 5-10.
- [27] Lin J, Cai D, Li W, et al. Plasma circular RNA panel acts as a novel diagnostic biomarker for colorectal cancer[J]. Clin Biochem, 2019, 74: 60-68.
- [28] Das S, Pal S, Mitra M. Significance of exhaled breath test in clinical diagnosis: a special focus on the detection of diabetes mellitus[J]. J Med Biol Eng, 2016, 36: 605-624.
- [29] Rudnicka J, Kowalkowski T, Buszewski B. Searching for selected VOCs in human breath samples as potential markers of lung cancer[J]. Lung Canc, 2019, 135: 123-129.
- [30] Buszewski B, Ulanowska A, Ligor T, et al. Identification of volatile organic compounds secreted from cancer tissues and bacterial cultures[J]. J Chromatogr B, 2008, 868: 88-94.
- [31] Bel'skaya LV, Sarf EA, Shalygin SP, et al. Identification of salivary volatile organic compounds as potential markers of stomach and colorectal cancer: A pilot study[J]. J Oral Biosci, 2020, 62(2): 212-221.
- [32] Ligor T, Szeliga J, Jackowski M, et al. Preliminary study of volatile organic compounds from breath and stomach tissue by means of solid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry[J]. J Breath Res, 2007, 1(1): 016001.
- [33] Kumar S, Huang J, Cushnir JR, et al. Selected ion flow tube-MS analysis of headspace vapor from gastric content for the diagnosis of gastro-esophageal cancer[J]. Analytical Chemistry, 2012, 84(21): 9550-9557.
- [34] Das V, Kalita J, Pal M. Predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer: a systematic review of recent advances and challenges[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 87: 8-19.
- [35] Amann A, Costello Bde L, Miekisch W, et al. The human volatile: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva[J]. J Breath Res, 2014, 8(3): 034001.
- [36] Markar SR, Wiggins T, Kumar S, et al. Exhaled breath analysis for the diagnosis and assessment of endoluminal gastrointestinal diseases[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(1): 1-8.
- [37] Vogel P, Lazarou C, Gazeli O, et al. Study of controlled atmosphere flexible microtube plasma soft ionization mass spectrometry for detection of volatile organic compounds as potential biomarkers in saliva for cancer[J]. Anal Chem, 2020, 92(14): 9722-9729.
- [38] Altomare DF, Di Lena M, Porcelli F, et al. Exhaled volatile organic compounds identify patients with colorectal cancer[J]. Br J Surg, 2013, 100: 144 - 150.
- [39] C. Wang, P. Li, A. Lian, et al. Blood volatile compounds as biomarkers for colorectal cancer[J]. Cancer Biology & Aerapy, 2014, 15(2): 200-206.

(收稿日期: 2021-12-27 本文编辑: 李记文)