

# Study of Osteogenesis and Adipogenesis of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells by Diabetic Rats

Jia Chen, Wenlan Yu, Xiaoli Ma, Shumin Xie, Yonglun Liu

Laboratory Animal Center, South China Agricultural University, Guangzhou Guangdong  
Email: chenjia75@163.com

Received: Oct. 2<sup>nd</sup>, 2018; accepted: Oct. 17<sup>th</sup>, 2018; published: Oct. 24<sup>th</sup>, 2018

## Abstract

**Objective:** To study osteogenesis and adipogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) by diabetic rats during different time periods, and discuss the correlation of diabetic osteoporosis model formation and BMSCs osteogenesis and adipogenesis. **Method:** Using Streptozotocin (STZ) with higher sugar high fat feedstuff induced diabetic rats model, normal rats as control group. BMSCs were amplified and purified by whole bone marrow adherent method at 4, 8 and 12 weeks after STZ injection, and the well-grown third-generation cells were selected as the research object of this experiment. Osteogenic induction was used to induce cell differentiation, detecting Alkaline phosphatase (ALP) activity after 7 d; detecting alizarin red staining and ALP and Osteocalcin (Osteocalcin, OC) mRNA levels after 14 d. Adipogenic induction was used to induce cell differentiation, and after 14 d detecting quantitative analysis of oil red O staining and Lipoprotein lipase (LPL) and peroxisome proliferator activated receptor (PPAR $\gamma$ 2) mRNA levels. **Results:** The ALP activity of diabetes group significantly decreased, compared with control group,  $P < 0.05$ . Calcified nodules of normal control group are significantly higher than the diabetes groups. The OD relative value of ALP ( $0.26 \pm 0.05$ ) and OC mRNA ( $0.31 \pm 0.09$ ) is lower than the control group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). After STZ injection fluid 4, 8, 12 weeks, the adipocyte transformation rate and Oil red O dyeing value of control group is lower than the diabetes group. The OD relative value of LPL ( $0.89 \pm 0.05$ ) and PPAR $\gamma$ 2 mRNA ( $0.38 \pm 0.03$ ) is lower than the diabetes group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Injection of STZ liquid after 4 weeks, the adipogenesis of diabetic rat BMSCs differentiation capacity increased obviously; after 8 weeks, the ossification of diabetic rat BMSCs differentiation capacity decreased obviously, which may have a certain relationship with the formation of osteoporosis.

## Keywords

Diabetes, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, Osteogenesis, Adipogenesis, Osteoporosis, The Rat

## 糖尿病大鼠骨髓间充质干细胞成骨和成脂分化

# 的研究

陈嘉, 余文兰, 马晓莉, 谢淑敏, 刘永伦

华南农业大学, 实验动物中心, 广东 广州  
Email: chenjie75@163.com

收稿日期: 2018年10月2日; 录用日期: 2018年10月17日; 发布日期: 2018年10月24日

## 摘要

目的: 研究糖尿病模型大鼠造模后不同时间段骨髓间充质干细胞(Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BMSCs)的成骨及成脂分化能力的改变, 探讨糖尿病模型骨质疏松形成与BMSCs成骨及成脂分化能力的相关性。方法: 利用链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)加高糖高脂饲料诱导制作大鼠糖尿病模型, 正常大鼠作为对照组。分别于注射STZ液4、8、12周后, 利用全骨髓贴壁法来扩增和纯化BMSCs, 取生长良好的第3代细胞作为本实验的研究对象。用成骨诱导液诱导细胞分化, 培养7 d后, 检测碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)活力, 14 d后, 进行茜素红染色及检测ALP和骨钙素(Osteocalcin, OC) mRNA含量。用成脂诱导液诱导细胞分化, 诱导14 d后, 进行油红O染色, 计算脂肪细胞转化率; 进行油红O染色定量分析; 检测脂蛋白脂酶(Lipoprotein Lipase, LPL)和过氧化物酶增殖活化受体(Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR $\gamma$ 2) mRNA含量。结果: 注射STZ液8、12周后, 糖尿病组ALP活力明显下降, 与对照组比较,  $P < 0.01$ 。对照组钙化结节数量明显多于糖尿病组。ALP基因相对OD值, 糖尿病组( $0.26 \pm 0.05$ )低于对照组( $0.42 \pm 0.09$ ),  $P < 0.01$ 。OC基因相对OD值, 糖尿病组( $0.31 \pm 0.09$ )低于对照组( $0.41 \pm 0.06$ ),  $P < 0.05$ 。注射STZ液4、8、12周后, 油红O染色, 对照组、糖尿病组镜下观察可见有红色脂滴, 对照组脂肪细胞转化率( $25.16 \pm 5.03$ )明显低于糖尿病组( $66.85 \pm 10.01$ ),  $P < 0.01$ 。油红O染色定量分析结果(OD值), 对照组( $0.016 \pm 0.015$ )油红含量明显低于糖尿病组( $0.058 \pm 0.016$ ),  $P < 0.01$ 。LPL基因相对OD值, 糖尿病组( $0.89 \pm 0.05$ )高于对照组( $0.22 \pm 0.05$ ),  $P < 0.01$ 。PPAR $\gamma$ 2基因相对OD值, 糖尿病组( $0.38 \pm 0.03$ )高于对照组( $0.18 \pm 0.01$ ),  $P < 0.01$ 。结论: 注射STZ液4周以后, 糖尿病大鼠BMSCs成脂分化能力增强; 8周以后, 成骨分化能力明显下降, 可能与骨质疏松的形成有一定的关系。

## 关键词

糖尿病, 骨髓间充质干细胞, 成骨分化, 成脂分化, 骨质疏松, 大鼠

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

许多研究表明糖尿病患者发生骨质疏松的风险明显高于非糖尿病患者, 流行病学调查资料显示糖尿病患者骨质疏松的发病率为40%~60% [1], 其发病机制尚未完全阐明, 且存在许多争议。

骨髓间充质干细胞(Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BMSCs)是目前研究较多的成体干细胞之一, 在适宜的诱导下具有向骨、软骨、脂肪、神经等多向分化潜能[2] [3]。BMSCs是成骨细胞和脂肪细

胞的前体干细胞,其分化去向在骨平衡中扮演了重要角色,其中成骨与成脂分化的调控是当前研究的热点[4]。研究发现 BMSCs 向成骨分化减少、成脂分化增多是骨质疏松症发病的重要机制[5] [6]。抑制 BMSCs 成脂分化、促进成骨分化从而纠正骨代谢失衡是治疗骨质疏松症的方向之一[7] [8] [9]。

本实验通过采用高糖高脂饮食加小剂量链脲佐菌素的方法建立 2 型糖尿病模型,观察不同时间段糖尿病模型大鼠 BMSCs 成骨和成脂分化情况,旨在研究糖尿病模型大鼠骨质疏松的形成与 BMSCs 成骨及成脂分化能力的相关性。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 实验材料

#### 2.1.1. 实验动物

SPF 级健康雄性 SD 大鼠,体质量(180~220) g, 20 只。由广东省医学实验动物中心提供,许可证号: SCXK(粤)2013-0002。实验过程中对动物的处置符合动物伦理学标准。

#### 2.1.2. 主要药品与试剂

DMEM 培养基(GIBCO)、胎牛血清(GIBCO)、成骨诱导液、成脂诱导液、油红 O (MBCHEM)、碱性磷酸酶(ALP)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所)、茜素红 S (MBCHEM)、cDNA 试剂盒(Fermentas 公司)、Trizol Reagent (Invitrogen 公司)、TaqDNA 聚合酶(上海申能博彩生物科技有限公司)、引物(上海生工生物工程技术有限公司),等。

#### 2.1.3. 仪器

核酸蛋白测定仪(Eppendorf)、多功能 PCR 扩增仪(Thermo Hybaid, PXII)、电泳系统(BIO-RAD, Mini-Sub Cell)、凝胶成像及分析系统(BIO-RAD, GelDoc)、UV-7504 型单光束紫外可见分光光度计(上海欣茂仪器有限公司)。

## 2.2. 实验方法

### 2.2.1. 糖尿病大鼠模型的制备

高糖高脂饲料喂养大鼠四周,35 mg/kg 腹腔注射链 STZ, 3 d 后剪尾静脉测血糖,以 $>16.67$  mmol/L 视为糖尿病模型成功,腹腔注射后 3 周复测 1 次尾静脉血糖和体重,以确保血糖浓度 $>16.67$  mmol/L。

### 2.2.2. BMSCs 分离培养

分别于注射 STZ 液 4、8、12 周后,取糖尿病组大鼠及对照组大鼠,10%水合氯醛 0.3 mL/100g 体质量腹腔注射麻醉,摘除双侧后肢,浸泡在 75%乙醇中 5 min,再用无菌生理盐水冲洗至无乙醇,置于无菌培养皿上,剥除股骨、胫骨表面附着的肌肉等组织,无菌 PBS 反复冲洗。剪断胫、股骨的骨髓端,5 mL 一次性注射器吸取 DMEM 完全培养液(含 10%胎牛血清、青霉素 100 U/mL 及链霉素 100  $\mu$ g/mL)充分冲洗骨髓腔,至骨髓腔变白为止。原代 BMSCs 培养 24 h 后进行首次换液, PBS 清洗 3 次,以去除未贴壁的细胞。以后每 3 d 换液 1 次。当细胞接近 80%铺满瓶底后,以  $2.0 \times 10^5$  个/mL 细胞的密度接种于培养瓶中进行扩增培养。

### 2.2.3. BMSCs 的成骨分化

取对数生长期的 P3-P6 细胞以  $2 \times 10^5$  个/mL 接种于 6 孔板内,每孔接种 1 mL, 72 h 后,用成骨细胞诱导液(含  $10^{-7}$  mol/L 地塞米松、10 mmol/L  $\beta$ -甘油磷酸钠、0.05 mmol/L 左旋抗坏血酸)添加 5%空白血清培养。每周换液 2 次,培养 7 d 后,检测 ALP 活力。14 d 后,进行茜素红染色及 RT-PCR 法检测 ALP 和

OC mRNA 含量。

#### 2.2.4. ALP 活力检测[10]

培养 7 d 后, 用 PBS 将细胞洗涤 3 遍, 加入细胞裂解液 4°C 放置, 细胞超声破碎仪处理 1 min 后转至 1.5 mL 离心管中, 于 10,000 rpm 离心 5 min (4°C)。收集上清液, 取 5  $\mu$ L 加于测定管内, 按照 ALP 试剂盒说明, 标准管加入 5  $\mu$ L 酚标准应用液, 空白管加入双蒸水 5  $\mu$ L, 各管加入缓冲液 50  $\mu$ L 和基质液 50  $\mu$ L, 充分混匀, 37°C 水浴 15 min, 加入显色剂 150  $\mu$ L, 立即混匀, 选择 520 nm 波长, 空白管调零, 以紫外分光光度计比色, 测各管吸光度值(OD 值)。根据下列公式计算 ALP 活力, 计算公式:

$$\text{ALP 活力} = (\text{OD 测定管} \div \text{OD 标准管}) \times 0.003\text{mg} \div \text{取样量中蛋白克数}$$

单位定义: 每克组织蛋白在 37°C 与基质作用 15 min 产生 1 mg 酚为 1 单位(U); 0.003 mg 为标准管含酚的量。根据分光光度计检测得到样品的 OD 值(检测波长为 520 nm), 利用上述公式计算得出待检样品中 ALP 的活力(U/gprot)。

#### 2.2.5. 茜素红染色

吸弃培养液, PBS 洗 3 遍。95%酒精固定 5 min。加 2%茜素红溶液染色 5 min, PBS 冲洗 3 遍。倒置相差显微镜下观察, 拍照。

#### 2.2.6. RT-PCR 法检测 ALP 和 OC mRNA 含量

引物序列和反应条件见表 1。PCR 产物 10  $\mu$ L, 在 1.5%琼脂糖凝胶上电泳 1 h, 电压 80 V, BIO-RAD 凝胶成像及分析系统观察并拍照。分别以  $\beta$ -actin 为参考基因, 行半定量分析。引物设计用 primer 6.0 软件设计, 由上海生工生物工程技术有限公司合成。

实验重复 3 次。

#### 2.2.7. BMSCs 的成脂分化

取对数生长期的 P3-P6 细胞以  $2 \times 10^5$  个/mL 接种于 6 孔板内, 每孔接种 1 mL, 72 h 后, 用成脂细胞诱导液(含 1  $\mu$ mol/L 地塞米松、0.01 mg/mL 胰岛素、200  $\mu$ mol/L 吡啶美辛、0.5 mmol/L 异丁基甲基黄嘌呤)添加 5%空白血清培养。每周换液 2 次。14 d 后, 进行油红 O 染色及 RT-PCR 法检测 LPL 和 PPAR $\gamma$ 2 mRNA 含量。

#### 2.2.8. 油红 O 染色

称取 0.5 g 油红, 加异丙醇至 100 mL, 作为储存液。吸弃诱导液, PBS 洗 3 遍。95%酒精固定 5 min。稀释油红储存液, 按油红液/去离子水以 3:2 稀释, 针孔滤器过滤, 室温放置 10 min。每孔加入 1 mL 染液, 染色 10 min。用 PBS 洗 3 遍, 去除残留的染色液和残渣。

1) 脂肪细胞转化率

**Table 1.** Primer sequences of  $\beta$ -actin, ALP and OC  
**表 1.**  $\beta$ -actin, ALP, OC 引物序列

基因	引物序列	长度	退火温度/°C	循环
$\beta$ -actin	5'GTAAAGACCTCTATGCCAACA3' 5'GGACTCATCGTACTCTGCT3'	227 bp	54	30
ALP	5'GACGGTGAACGGGAGAAC3' 5'CTCAGAACAGGGTGCCTAG3'	441 bp	56	30
OC	5'TAAGGTGGTGAATAGACTCCG3' 5'GTGCCGTCCATACTTTTCG3'	150 bp	49	30

倒置相差显微镜下随机取 8 个非重叠视野, 高倍镜下计数阳性细胞和总细胞数, 计算每个视野中脂肪细胞阳性率数值即脂肪细胞转化率。

## 2) 油红 O 染色定量分析

彻底移去油红 O, 用清水洗 4 次。去除剩余的水, 风干。用 100%异丙醇冲洗油红 O, 作用 10 min。用移液枪吹打几次, 使油红 O 充分溶解于异丙醇中。将其移到 1.5 mL EP 管中, 用 100%异丙醇作为空白对照。根据分光光度计检测得到样品的 OD 值(检测波长为 450 nm), 采用 5 mm 的比色杯, 以空白管调零。

### 2.2.9. RT-PCR 检测 LPL 和 PPAR $\gamma$ 2 mRNA 含量

引物序列和反应条件见表 2。PCR 产物 10  $\mu$ L, 在 1.5%琼脂糖凝胶上电泳 1 h, 电压 80 V, BIO-RAD 凝胶成像及分析系统观察并拍照。分别以  $\beta$ -actin 为参考基因, 行半定量分析。

实验重复 3 次。

## 2.3. 数据处理

实验数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 用 SPSS 19.0 统计软件进行处理。比较使用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 成骨诱导细胞形态的变化

对照组细胞随着诱导时间的增加, 细胞聚集成多个散在的细胞结节, 逐渐形成多层结构, 并产生大量分泌颗粒, 将结节包埋, 结节中心部逐渐变浓, 直至形成不透光致密团状结构, 糖尿病组细胞形态变化与对照组相似, 但细胞结节明显少。

图 1(a): 对照组细胞经诱导后聚集生长, 并逐渐形成多个散在的细胞结节, 排列紧密, 逐渐形成多层结构。

图 1(b): 糖尿病组细胞经诱导后, 形态变化与对照组相似, 但结节明显少于对照组。

### 3.2. ALP 活力检测

成骨诱导后, ALP 活力明显增加, 对照组 ALP 活力明显高于糖尿病组, 差异有统计学意义(P < 0.01)。见表 3。

### 3.3. 茜素红染色

成骨诱导第 14 d, 茜素红染色结果表明, 对照组钙化结节数量明显高于糖尿病组, 见图 2(a)、图 2(b)。

图 2(a): 对照组成骨诱导液培养 14 d 后, 茜素红染色可见多个散在的红色致密结节。

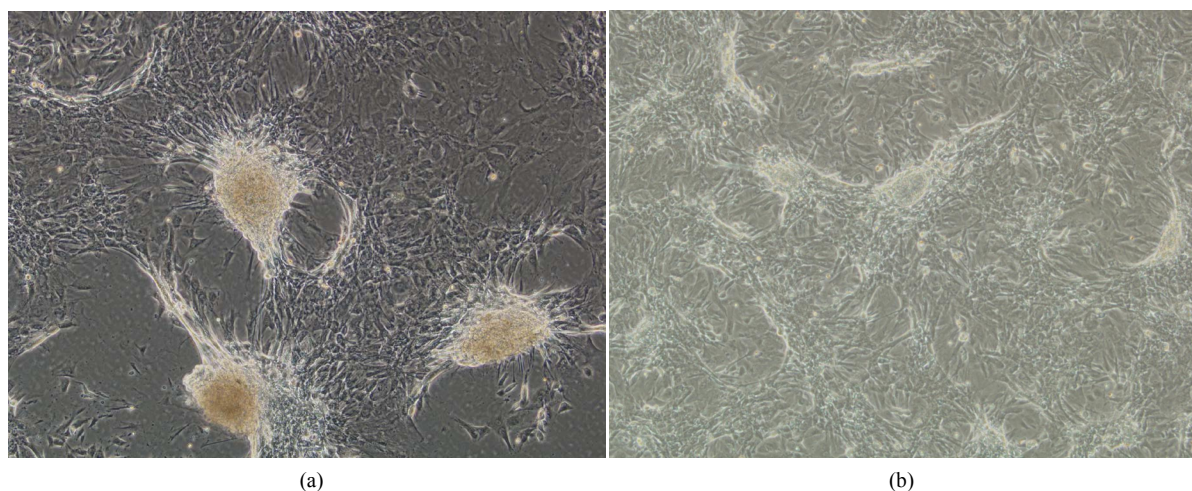
图 2(b): 糖尿病组, 茜素红染色阳性, 钙化结节数明显少于对照组。

Table 2. Primer sequences of LPL, PPAR $\gamma$ 2 and  $\beta$ -actin

表 2. LPL, PPAR $\gamma$ 2,  $\beta$ -actin 引物序列

基因	引物序列	长度	退火温度 $^{\circ}$ C	循环
$\beta$ -actin	5'GTAAAGACCTCTATGCCAACA3' 5'GGACTCATCGTACTCCTGCT3'	227 bp	54	30
LPL	5'CGCTCCATCCATCTCTTC3' 5'TTGCTTGTCATTCTCAGTTC3'	264 bp	52	30
PPAR $\gamma$ 2	5'TTGAATGACCAAGTGACTCT3' 5'CGTGCTCTGTGACAATCT3'	418 bp	54	30





**Figure 1.** (a) Cells of control group ( $\times 100$ ); (b) Cells of diabetes group ( $\times 100$ )

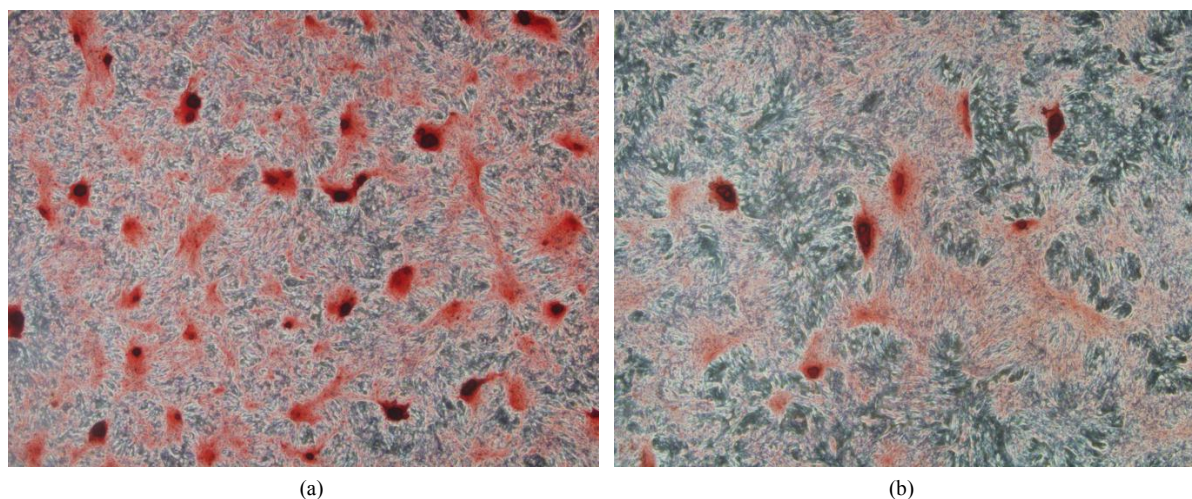
**图 1.** (a) 对照组细胞( $\times 100$ ); (b) 糖尿病组细胞( $\times 100$ )

**Table 3.** ALP activity detection (unit: U/gprot,  $n = 3$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

**表 3.** 各组 ALP 活力检测(单位: U/gprot,  $n = 3$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALP活力(U/gprot)
对照组	$235.76 \pm 20.04$
糖尿病组	$163.48 \pm 18.05^{**}$

与对照组比较,  $^{**}P < 0.01$ 。

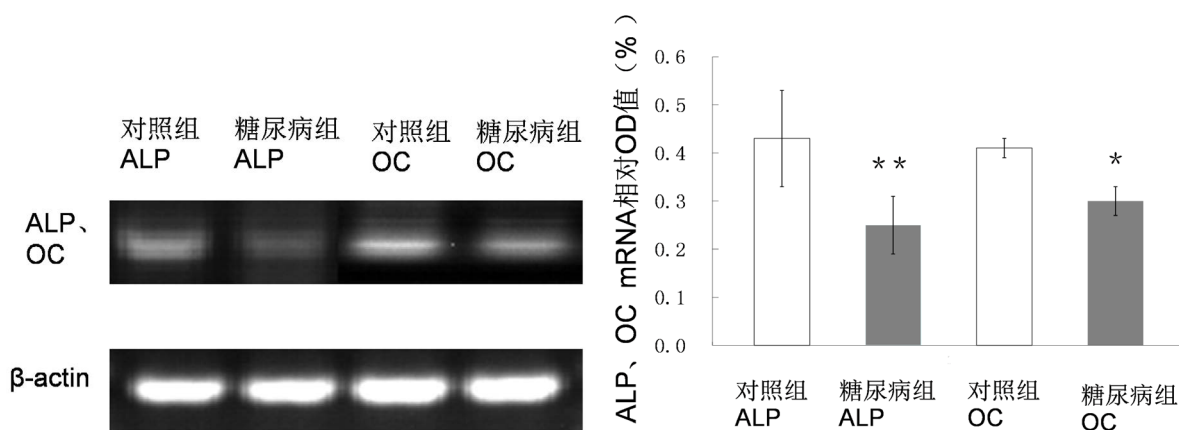


**Figure 2.** (a) Control group ( $\times 40$ ); (b) Diabetes group ( $\times 40$ )

**图 2.** (a) 对照组( $\times 40$ ); (b) 糖尿病组( $\times 40$ )

### 3.4. RT-PCR 法检测 ALP 和 OC mRNA 含量

对照组、糖尿病组均有表达 ALP、OC 基因。 $\beta$ -actin 的表达则较为一致。以  $\beta$ -actin 为内参, 进行 OD 值的比较半定量分析, 对照组 ALP、OC 基因的表达明显增强, 与糖尿病组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。见图 3。



与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

**Figure 3.** Expression of ALP and OC genes

**图 3.** 成骨分化标志物 ALP、OC 基因的表达

### 3.5. 成脂诱导细胞形态的变化

成脂诱导 2 d 后, 即有小脂滴出现, 脂滴主要集中于细胞核周围, 随诱导时间的延长, 小脂滴逐渐聚集成大的脂泡, 细胞逐渐增大, 由原来的梭形变为圆形、椭圆形或多角形, 细胞增殖不明显。糖尿病组含脂滴的细胞明显多于对照组, 见图 4(a)、图 4(b)。

图 4(a): 诱导 7d 后, 对照出现大量的脂肪细胞。

图 4(b): 糖尿病组脂肪细胞明显多于对照组。

### 3.6. 脂肪细胞转化率

培养第 14 d 后, 进行油红 O 染色, 对照组、糖尿病组镜下观察可见脂滴为红色, 脂肪细胞中含大小不等的脂肪滴, 细胞核被脂滴挤于细胞一侧(见图 5(a)、图 5(b))。随机取 8 个非重叠视野计算细胞总数及脂肪细胞数, 脂肪细胞数占细胞总数的百分比即脂肪细胞转化率。对照组脂肪细胞转化率明显低于糖尿病组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 4。

图 5(a): 对组成脂诱导 14 d 后油红 O 染色, 可见大量的红色脂滴。

图 5(b): 糖尿病组 14 d 后油红 O 染色, 可见有红色脂滴形成, 数量明显多于对照组。

### 3.7. 油红 O 染色定量分析

油红 O 染色定量分析结果见表 5, 对照组与糖尿病组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

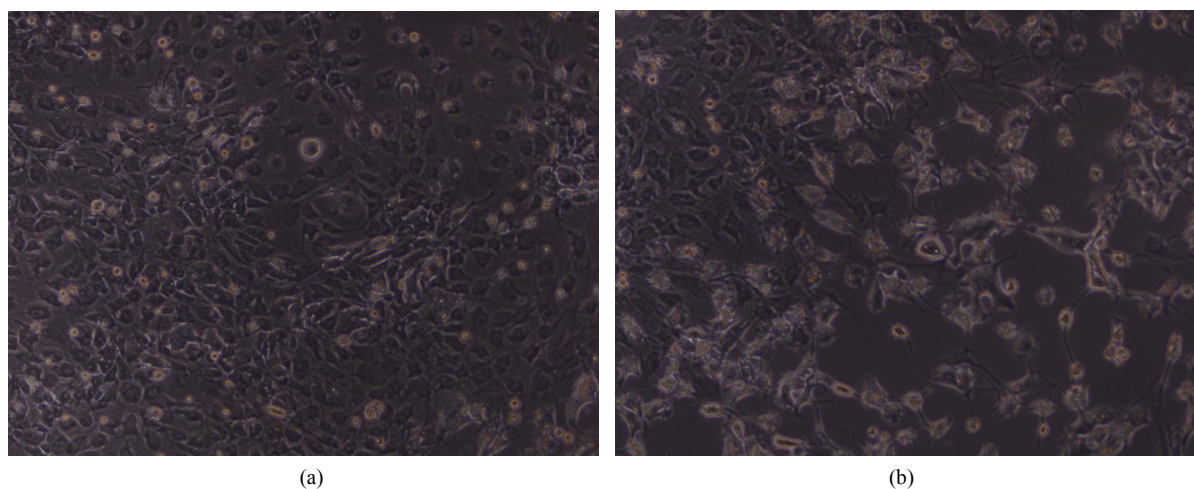
### 3.8. RT-PCR 检测 LPL 和 PPAR $\gamma$ 2 mRNA 含量

对照组、糖尿病组均有表达 LPL、PPAR $\gamma$ 2 基因。 $\beta$ -actin 的表达则较为一致。以  $\beta$ -actin 为内参, 进行 OD 值的比较半定量分析, 糖尿病组 LPL、PPAR $\gamma$ 2 基因的表达明显增强, 与对照组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ )。见图 6。

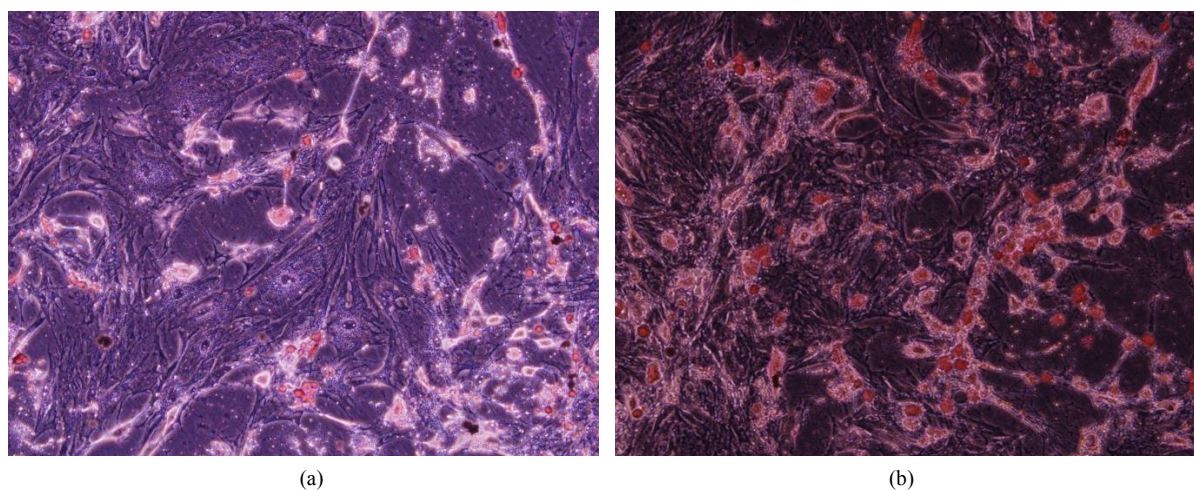
## 4. 讨论

虽然骨质疏松症和糖尿病通常被认为是 2 个独立的疾病, 但目前有许多研究表明糖尿病患者发生骨质疏松的风险明显高于非糖尿病患者[11], 糖尿病合并骨质疏松症的发病机制尚不清楚, 这给临床治疗带来了极大难题[12]。本实验通过建立糖尿病骨质疏松大鼠模型[13] [14], 观察不同时间段糖尿病模型大鼠





**Figure 4.** (a) Control group ( $\times 100$ ); (b) Diabetes group ( $\times 100$ )  
**图 4.** (a) 对照组( $\times 100$ ); (b) 糖尿病组( $\times 100$ )



**Figure 5.** (a) Control group ( $\times 100$ ); (b) Diabetes group ( $\times 100$ )  
**图 5.** (a) 对照组( $\times 100$ ); (b) 糖尿病组( $\times 100$ )

**Table 4.** Conversion rate of adipocytes (% , n = 8,  $\bar{x} \pm s$ )

**表 4.** 脂肪细胞转化率(% , n = 8,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	脂肪细胞转化率
对照组	25.16 $\pm$ 5.03
糖尿病组	66.85 $\pm$ 10.01**

与对照组比较, \*\*P < 0.01。

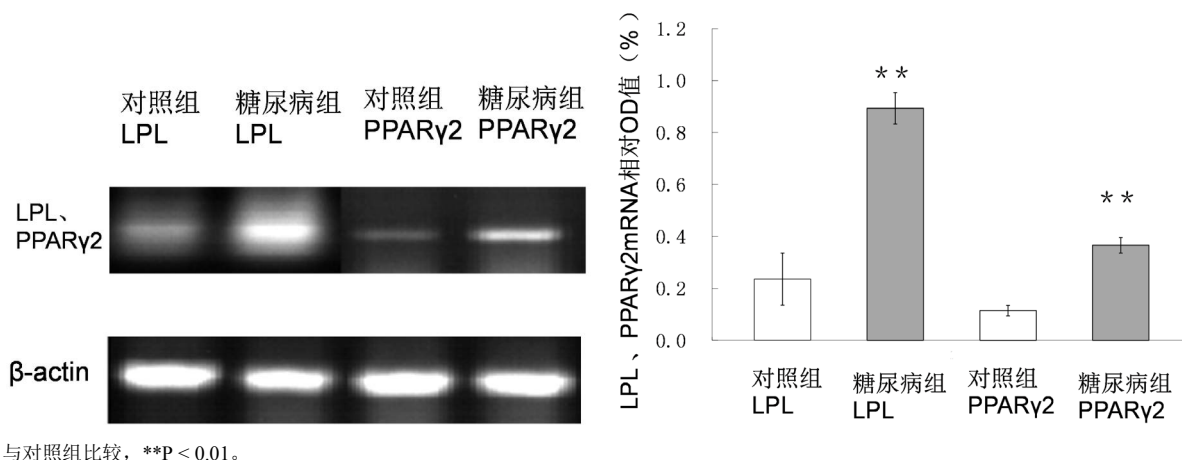
**Table 5.** Quantitative analysis of oil red O staining (OD value, n = 8,  $\bar{x} \pm s$ )

**表 5.** 油红 O 染色定量分析(OD 值, n = 8,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	OD值
对照组	0.016 $\pm$ 0.015
糖尿病组	0.058 $\pm$ 0.016**

与对照组比较, \*\*P < 0.01。





与对照组比较, \*\* $P < 0.01$ 。

**Figure 6.** Expression of LPL and PPAR $\gamma$ 2 genes

**图 6.** 成脂分化标志物 LPL、PPAR $\gamma$ 2 基因的表达

BMSCs 成骨和成脂分化情况,旨在研究糖尿病模型大鼠骨质疏松的形成与 BMSCs 成骨及成脂分化能力的相关性,为糖尿病骨质疏松发病机制提供依据。

实验结果显示,注射 STZ 液 4 周以后,糖尿病组大鼠 BMSCs 成脂分化能力增强,体现为脂肪细胞转化率、油红 O 染色定量明显高于对照组。成脂分化标志物 LPL、PPAR $\gamma$ 2 基因相对 OD 值明显高于对照组。8 周以后,糖尿病大鼠 BMSCs 的成骨分化能力明显下降,体现为糖尿病组大鼠 BMSCs ALP 活力明显下降,钙化结节数量明显少于对照组。成骨分化标志物 ALP、OC 基因明显相对低于对照组。

在骨质疏松症患者中,骨髓间充质干细胞向脂肪方向分化增多,向成骨方向分化减少,其分化命运受多条信号通路调控,并涉及转录调控、转录后调控和表观遗传等多种调控机制,是目前研究的热点与焦点。糖尿病性骨质疏松的发生源于糖尿病状态下骨代谢的改变。间充质干细胞作为成骨细胞、脂肪细胞等的来源细胞,其数量、功能活性以及成骨成脂之间的平衡是成骨质量的关键。近年来多项研究表明,糖尿病相关的细胞因子、生长因子、信号通路在间充质干细胞的分化过程中发挥着重要的调控作用,共同导致糖尿病性骨质疏松的发生。多种糖尿病相关因素通过调控间充质干细胞的成骨成脂分化,从而对糖尿病的骨代谢过程产生影响[15]。

然而,目前对糖尿病患者骨髓间充质干细胞的变化及其在骨质疏松发生中的作用研究较少,其具体分子机制尚不清楚,需进一步的研究与探讨。本实验结果显示糖尿病大鼠 BMSCs 成脂分化能力增强,成骨分化能力明显下降,可能与糖尿病骨质疏松的形成有一定的关系[16]。

## 基金项目

广东省科技计划项目(2015A030302068):链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠骨质疏松发生机制的研究。

## 参考文献

- [1] 高照华. 内分泌代谢疾病相关性骨质疏松的研究进展[J]. 中国实验诊断, 2013, 17(3): 590-593.
- [2] Hildebolt, C.F., Pilgram, T.K., Dotson, M., et al. (2004) Estrogen and/or Calcium Plus Vitamin D Increase Mandibular Bone Mass. *Journal of Periodontology*, **75**, 811-816. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.6.811>
- [3] Mudda, J.A. and Bajaj, M. (2011) Stem Cell Therapy: A Challenge Toperiodontist. *Indian Journal of Dental Research*, **22**, 132-139. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.79978>
- [4] Chen, Q., Shou, P., Zheng, C., et al. (2016) Fate Decision of Mesenchymal Stem Cells: Adipocytes or Osteoblasts? *Cell Death and Differentiation*, **23**, 1128-1139. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.168>

- [5] Kim, J. and Ko, J. (2014) A Novel PPAR $\gamma$ 2 Modulator SLZIP Controls the Balance between Adipogenesis and Osteogenesis during Mesenchymal Stem Cell Differentiation. *Cell Death and Differentiation*, **21**, 1642-1655. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.80>
- [6] Liao, L., Yang, X., Su, X., et al. (2013) Redundant miR-3077-5p and miR-705 Mediate the Shift of Mesenchymal Stem Cell Lineage Commitment to Adipocyte in Osteoporosis Bone Marrow. *Cell Death & Disease*, **4**, Article ID: e600. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.130>
- [7] Kim, M., Lee, Y.J., Jee, S.C., et al. (2016) Anti-Adipogenic Effects of Sesamol on Human Mesenchymal Stem Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **469**, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.11.070>
- [8] An, Q., Wu, D., Ma, Y., et al. (2015) Suppression of Evi1 Promotes the Osteogenic Differentiation and Inhibits the Adipogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells *In Vitro*. *International Journal of Molecular Medicine*, **36**, 1615-1622. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2385>
- [9] Wang, C., Meng, H., Wang, X., et al. (2016) Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Osteoblasts and Adipocytes and Its Role in Treatment of Osteoporosis. *Medical Science Monitor*, **22**, 226-233. <https://doi.org/10.12659/MSM.897044>
- [10] 万雷, 黄宏兴, 黄红, 等. 补肾健脾活血方含药血清提高过表达 Sost 转染成骨细胞增殖和碱性磷酸酶活性[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(16): 2461-2466.
- [11] 吴怨. 2 型糖尿病患者合并骨质疏松的发生率及骨代谢生化指标变化分析[J]. 糖尿病新世界, 2018(6): 38-39.
- [12] 何文涛, 余学锋. 糖尿病性骨质疏松发病情况及机制新认识[J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(1): 5-10.
- [13] 张燕, 杨秋萍, 赵燕, 等. 2 型糖尿病大鼠骨质疏松模型的建立[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(40): 6041-6047.
- [14] 王菲, 娄静. 补肾强骨汤治疗糖尿病性骨质疏松大鼠模型疗效研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(5): 557-560.
- [15] 邹璇, 王兴, 刘洪臣. 间充质干细胞成骨成脂分化在糖尿病骨质疏松中的作用[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2016, 17(3): 180-183.
- [16] 周宇宁, 马吴迪, 桂志鹏, 等. 糖尿病兔骨髓间充质干细胞成骨分化能力探讨[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2017, 15(2): 103-108.

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)