

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.12.008

· 综述 ·

# 活性氧对糖尿病患者种植体骨结合的影响机制研究进展

姜雪, 杨骐源, 廖文

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院, 四川 成都(610041)

**【摘要】** 糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,常伴有骨代谢紊乱、微血管病变等。目前关于糖尿病是否会降低口腔种植体的存活率存在争议,有研究表明糖尿病患者可通过产生过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)而损伤种植体周围骨组织,干扰骨结合过程。本文结合近年来国内外的研究文献,从ROS对糖尿病条件下的种植体骨结合的影响机制以及改善糖尿病患者骨结合的措施两个方面作一综述。文献复习结果表明,糖尿病诱导产生的过量ROS可通过AMP活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、Wnt/ $\beta$ 连环蛋白、磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路以及血管损伤等损伤种植体骨结合。在糖尿病动物模型中,一些药物如胰岛素、姜黄素、1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>、二甲双胍等已被证实可通过降低ROS水平而在一定程度上改善种植体骨结合。这些结果表明ROS可能是提高糖尿病种植体成功率的关键治疗靶点。

**【关键词】** 糖尿病; 种植体; 活性氧; 骨结合; 氧化应激; AMPK信号通路; Wnt/ $\beta$ 信号通路; PI3K/Akt信号通路; MAPK信号通路; 胰岛素; 姜黄素

**【中图分类号】** R782 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)12-0788-06

**【引用著录格式】** 姜雪,杨骐源,廖文.活性氧对糖尿病患者种植体骨结合的影响机制研究进展[J].口腔疾病防治,2019,27(12):788-793.



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

**Research progress of influence mechanism of reactive oxygen species on implant osseointegration in diabetic patients** JIANG Xue, YANG Qiyuan, LIAO Wen. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Stomatological Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: LIAO Wen, Email: liaowenssw@126.com, Tel: 86-13881999843

**【Abstract】** Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia, often accompanied by bone metabolic disorders, microvascular diseases, etc. At present, it is still controversial whether diabetes will reduce the survival rate of implants, but studies have shown that diabetes can damage the bone tissue around the implants and interfere with the process of osseointegration by producing excessive reactive oxygen species(ROS). In this paper, combined with the literature published worldwide in recent years, the effect and mechanism of ROS on the osteointegration of implants of diabetic patients and the measures to improve the osteointegration under the condition of diabetes are reviewed. The results of literature review showed that excessive ROS induced by diabetes can damage osseointegration through adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, Wnt/catenin, phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, mitogen activated protein kinase and other signaling pathways, as well as vascular injury. In animal models of diabetes, some drugs, such as insulin, curcumin, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and metformin, have been shown to improve the osseointegration of implants to some extent by reducing ROS levels. These results suggest that ROS may be a key therapeutic target for improving success rate of dental implant treatment in diabetic patients.

**【Key words】** diabetes mellitus; implant; active oxygen species; osseointegration; oxidative stress; AMPK

**【收稿日期】** 2019-03-19; **【修回日期】** 2019-05-21

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(31600752);四川大学-泸州市人民政府战略合作项目(2018CDLZ-14)

**【作者简介】** 姜雪, 学士, Email: jiangxue9710@163.com

**【通信作者】** 廖文, 讲师, 博士, Email: liaowenssw@126.com, Tel: 86-13881999843

signaling pathway; Wnt/ $\beta$  signaling pathway; PI3K/Akt signaling pathway; MAPK signaling pathway; insulin; curcumin

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(12): 788-793.**

糖尿病是由于胰岛素分泌降低或者胰岛素作用障碍所导致的一种以高血糖为特征的慢性代谢性疾病。根据2017年国际糖尿病联盟公布的全球糖尿病数据来看,中国有1.14亿成年人糖尿病患者,居全球第一。糖尿病患者中,中老年人占据较大比例,且由于糖尿病引起骨代谢紊乱可致骨质疏松和牙槽骨吸收等,因而其失牙率也随之升高。口腔种植义齿修复是目前缺牙患者的首选方案。Branemark等<sup>[1]</sup>引入的“骨结合”是判断种植体植入成功与否的关键指标。骨结合依赖于种植体与周围骨组织的紧密结合,同时与创面愈合早期的骨生成、血管生成、神经生成过程以及炎症反应有关。研究表明糖尿病会显著干扰钛种植体的骨结合过程,引起骨再生延迟、骨-种植体界面(bone-implant interface, BII)骨愈合受损<sup>[2]</sup>。其中,糖尿病诱导的过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)是干扰钛种植体骨结合的原因之一<sup>[3]</sup>。

本文主要总结了近年来有关糖尿病诱导的ROS对种植体的骨组织和骨结合影响的分子机制,同时综述了改善骨结合的实验研究,以期促进糖尿病患者种植义齿修复成功。

## 1 ROS

ROS是生物有氧代谢过程中产生的副产物,包括过氧化氢( $H_2O_2$ )、超氧阴离子( $O_2^-$ )和羟基自由基( $OH\cdot$ )等。低浓度的ROS可调节细胞的增殖、分化、迁移和细胞凋亡等生理过程;高浓度的ROS可引起氧化应激从而损伤细胞内的DNA、蛋白质和线粒体。

研究表明,晚期糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGEs)的增加<sup>[4]</sup>、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶信号通路的激活<sup>[5]</sup>以及功能障碍的线粒体中超氧化物生成的增加<sup>[6]</sup>都与高血糖诱导的ROS过度产生有关。此外,大量ROS可对线粒体造成不可逆的损伤,从而放大初始氧化应激反应。

糖尿病诱导的过量ROS可导致骨代谢紊乱,包括抑制成骨细胞的粘附和分化、增强细胞凋亡,

促进破骨细胞分化<sup>[7]</sup>,导致骨吸收和骨丢失的增加、新骨形成减少;还可损伤定植在钛合金表面的内皮细胞活力。过量ROS还可以破坏 $TiO_2$ 保护层,加速腐蚀过程,导致植入物骨结合不良<sup>[8]</sup>。

## 2 ROS引起种植体骨结合不良的机制

ROS引起种植体骨损伤的机制尚未完全阐明,但如AMP活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、Wnt/ $\beta$ 连环保蛋白、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路以及血管损伤被认为在ROS过量产生诱导的BII骨结合不良中具有重要意义。

### 2.1 AMPK信号通路

AMPK是一种系统发育保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,在细胞中起调节能量供应的作用。其可促进线粒体增殖,加速线粒体分裂以应对应激反应。

Antonio等<sup>[9]</sup>报道活化的AMPK通过增强成骨细胞转录因子2(runt-related transcription factor 2, Runx2)和小异源二聚体伴侣的表达促进成骨细胞分化和矿化,同时通过降低破骨细胞核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值来抑制破骨细胞的募集。Kanazawa等<sup>[10]</sup>在小鼠8周龄时观察到敲除AMPK基因的小鼠股骨骨发育的延迟以及骨小梁和皮质骨体积的减少,RANKL受体活化剂的表达增强,同时成骨细胞分化受到抑制,成骨细胞中骨钙蛋白的表达降低。

糖尿病可抑制AMPK的表达和磷酸化,导致线粒体功能障碍和线粒体数量减少,BII的ROS生成过剩、成骨细胞功能障碍和数量减少,最终引起种植体骨结合不良<sup>[11]</sup>。而AMPK的活化可以抑制成骨细胞的凋亡,改善成骨细胞功能,增强胶原蛋白分泌,并可通过抑制NADPH氧化酶的过度活性从而降低NADPH氧化酶介导的高糖诱导的ROS生成<sup>[12]</sup>,提示AMPK是促进糖尿病患者成骨细胞功

能恢复和BII骨质再生的关键分子靶点。

## 2.2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

Wnt/ $\beta$ -catenin通路为Wnt经典通路,可促进成骨细胞的增殖和分化,同时加速破骨细胞的凋亡。该途径由Wnt蛋白与Frizzled和Lrp5/6共同受体结合,使糖原合酶激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )磷酸化失活,阻止GSK-3 $\beta$ 、结肠腺瘤样息肉蛋白、轴蛋白以及酪蛋白激酶I $\alpha$ 组成的复合物对 $\beta$ -catenin降解作用,从而促进 $\beta$ -catenin在细胞质中的积累, $\beta$ -catenin易位到细胞核并与T细胞转录因子(T cell factor, TCF)/淋巴促进因子(lymphoid enhancing factor, LEF)结合,进一步调节Wnt靶基因如Runx2的表达<sup>[13]</sup>。

用糖尿病血清培养兔成骨细胞,与正常血清培养组相比,可观察到成骨相关基因Runx2、锌指结构转录因子、I型胶原和骨桥蛋白的表达水平以及碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性显著降低,提示成骨细胞分化能力降低,此外 $\beta$ -catenin表达也显著降低,而ROS水平明显升高。给予ROS抑制剂后, $\beta$ -catenin水平较前增加1.5倍,同时改善了成骨细胞分化;在动物实验中,糖尿病兔的种植体周围新生骨明显低于正常组,提示糖尿病诱导的氧化应激,可通过失活Wnt/ $\beta$ -catenin损害成骨细胞生物学功能最终干扰种植体骨结合<sup>[14]</sup>。研究表明,在氧化应激条件下,GSK-3 $\beta$ 和p-GSK-3 $\beta$ 的表达上调,从而降低 $\beta$ -catenin水平<sup>[15]</sup>,有限的 $\beta$ -catenin从TCF/LEF转移到叉头转录因子(forkhead box O, FOXO)介导的转录,导致锰超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和Gadd45的表达增加<sup>[16]</sup>。受ROS干扰的Wnt/ $\beta$ -catenin通路增强了促凋亡转录因子的表达,抑制Runx2、ALP和OPG等成骨细胞分化基因的转录,增加成骨细胞凋亡并减少其细胞生成<sup>[17]</sup>。

## 2.3 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt通路在调节成骨细胞分化和骨生成中起到重要作用。活化的PI3K/Akt可磷酸化FOXO3a阻止其转移到细胞核中,从而削弱靶基因Bim的反式激活,改善成骨细胞的存活。

在非肥胖糖尿病小鼠模型中发现其可通过抑制PI3K/Akt途径而减少骨髓间充质干细胞的粘附和迁移<sup>[18]</sup>。Li等<sup>[19]</sup>用糖尿病血清与钛植入物以及成骨细胞混合培养,孵育8 d后发现其ROS产生量为正常血清培养组的2倍,而其AKT磷酸化仅为正常血清组的60%,降低成骨细胞的增殖和

粘附;用ROS抑制剂和糖尿病血清共同培养组中成骨细胞的Akt磷酸化水平显著提高,细胞粘附得到改善,细胞增殖和ALP活性增加;而给予PI3K抑制剂LY294002,则下调糖尿病血清培养的成骨细胞中的Akt磷酸化。研究提示,糖尿病介导的氧化应激引起的PI3K/Akt途径的抑制与糖尿病条件下受损的成骨细胞生物学行为呈现因果关系。然而,Zhang等<sup>[20]</sup>研究表明高葡萄糖诱导的ROS刺激原代成骨细胞中的PI3K/Akt途径抑制了孵育2 d后的成骨细胞分化。Li等<sup>[19]</sup>认为得出不同结论的原因可能是因为糖尿病不仅包含了高糖这一条件同时还应有其他的病理刺激因素参与,而且Zhang等<sup>[20]</sup>研究中使用的孵育时间对于产生过量的ROS发挥对PI3K/Akt的抑制作用的时间相对较短。

## 2.4 MAPK 信号通路

MAPK是一类属于Ser/Thr激酶家族的蛋白质,可将胞外刺激转化为细胞内生物学反应。P38 MAPK、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)是传统MAPK的成员,它们被认为是骨稳态和骨形成的关键调节因子,尤其是在调节成骨细胞分化方面。

有学者认为氧化应激可激活MAPK通路<sup>[21]</sup>。尽管一些研究报道p38 MAPK对细胞应对一些刺激时的存活率有贡献<sup>[22]</sup>,但大多数研究认为p38 MAPK信号的激活与氧化应激诱导的细胞凋亡有关<sup>[23-24]</sup>。Lee等<sup>[25]</sup>证明ROS可降低ERK1/2活性,增加成骨细胞中JNK、诱导型一氧化氮合酶的表达水平。Bai等<sup>[26]</sup>也报道ROS通过激活ERK和核因子 $\kappa$ B信号通路抑制成骨细胞分化,但在此过程中抑制了p38 MAPK通路。然而,Wang等<sup>[27]</sup>证明糖尿病诱导产生的过量ROS只增加了p38 MAPK的磷酸化而对ERK或JNK没有激活作用,从而导致成骨细胞功能障碍和细胞凋亡。就目前的研究而言,ROS对MAPK途径的确切影响尚无定论,但ROS确实会干扰MAPK信号传导并损害糖尿病中的骨形成。

## 2.5 血管生成受损

血管为组织再生提供必需的原料,对BII的骨愈合和骨结合具有重要意义,糖尿病在伤口愈合过程中可抑制血管生成。研究表明,在糖尿病条件下,AGEs及其受体RAGEs在钛植入物表面和周围骨组织的血管内皮细胞中增加<sup>[28]</sup>。而AGE-



RAGE的相互作用可促进NADPH氧化酶活性,从而产生更多的ROS,进一步促进AGEs的产生<sup>[29]</sup>。

Peng等<sup>[30]</sup>发现链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的股骨中血管数量和血小板内皮细胞粘附分子、神经生长因子、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子的表达减少,其BII的血管形成受到显著抑制。Caliaperoumal等<sup>[31]</sup>发现具有缺陷的Zucker糖尿病性肥胖大鼠在颅骨骨折手术8周后表现出较低的愈合动力学,表现为血管生成以及新形成的骨体积和表面积都显著减少。Hu等<sup>[28]</sup>进一步研究发现,BII的血管内皮细胞功能障碍和血管生成抑制与线粒体功能障碍导致NADPH氧化酶表达增加从而产生过量ROS有关,过量ROS抑制了与骨生成相关的人头蛋白(noggin, NOG)和骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)的基因表达,导致植入物周围的成骨不良。

### 3 改善种植体骨结合的方法

对于糖尿病患者来说,良好的血糖控制是加快骨结合和提高植入物存活率的关键。在植入手术前,患者的糖化血红蛋白HbA<sub>1c</sub>的指数(代表前2~3个月的平均血糖水平)应该控制在7%以下。此外,术前1 h服用阿莫西林2 g,同时手术后两周内使用0.12%氯己定漱口水可显著降低感染风险和预防并发症。除了临床常用方法外,研究者提出了各种尝试性的想法并在体外体内的糖尿病模型研究中取得了一定的效果。

#### 3.1 胰岛素

胰岛素具有维持葡萄糖稳态的能力,同时可通过IR/PI3K/AKT信号通路激活核转录因子相关因子2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)调节抗氧化酶,抑制ROS产生同时增强其清除作用,改善成骨分化。Wang等<sup>[32]</sup>体外研究发现,与糖尿病血清组相比,胰岛素治疗组可使成骨细胞的PI3K表达增加2倍,Akt磷酸化水平增加3.2倍,降低糖尿病诱导的ROS产生进而改善成骨细胞的功能。Wang等<sup>[33]</sup>将含胰岛素的PLGA微胶囊中的胰岛素直接输送到糖尿病大鼠的植入部位,术后6周可观察到经胰岛素治疗的大鼠新生骨和BIC百分比显著高于未经治疗的糖尿病大鼠组。伍颖颖等<sup>[34]</sup>研究胰岛素对糖尿病大鼠种植体骨结合的影响,结果表明胰岛素治疗改善了种植体周围骨质结构,骨小梁密度增加,骨结合得到提高,但与正常组相比仍存在差异。

#### 3.2 姜黄素

姜黄素是一种从姜黄的根茎中提取的多酚植物化学物质。Li等<sup>[35]</sup>研究表明,姜黄素负载的PLGA微球可通过改善线粒体功能和调节Keap1/Nrf2/HO-1信号通路来抑制链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的ROS产生,改善骨髓间充质干细胞的增殖、迁移和成骨分化。手术8周后,与糖尿病组相比,姜黄素治疗的糖尿病大鼠中观察到颅骨缺损内新骨形成显著增加,其BV/TV显著升高且与正常组无统计学差异。另一项研究表明姜黄素可通过保护线粒体功能并激活Akt-GSK3 $\beta$ 信号通路来抑制氧化应激下成骨细胞的凋亡<sup>[36]</sup>。Cirano等<sup>[37]</sup>报道,与糖尿病大鼠组相比,姜黄素的系统性给药可增强糖尿病大鼠种植体周围骨组织中BMP-2的表达,降低Dkk1的表达和RANKL/OPG比值,Micro-CT结果显示显著升高的骨体积和骨-种植体结合(bone-implant contact, BIC)百分比,从而改善种植体骨结合。

#### 3.3 1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>

1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>[1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]是维生素D<sub>3</sub>的生物活性形式以及维生素受体的配体,也是成骨细胞骨形成的刺激因子。研究表明,用1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>处理可增加胰岛素分泌,维持葡萄糖稳态并促进糖尿病大鼠骨小梁微观结构以及骨重建过程<sup>[38]</sup>,这归因于1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>抑制了高糖诱导的ROS生成。进一步的研究显示,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可通过PI3K/Akt信号通路抑制FOXO1的表达并促进其核排斥<sup>[39]</sup>,它还可以抑制AGEs/RAGE信号传导并削弱AGEs对成骨细胞功能的负作用,改善糖尿病大鼠的种植体骨结合<sup>[40]</sup>。

#### 3.4 二甲双胍

二甲双胍是治疗2型糖尿病的常用药物,其抗糖尿病作用的主要机制是阻断线粒体呼吸链导致氧化和磷酸化分离,激活AMPK信号通路。二甲双胍可以通过激活AMPK促进成骨细胞增殖和分化,增加骨基质的合成,并能降低多种细胞中的氧化应激因子水平,发挥其抗氧化作用<sup>[41]</sup>。其可阻断高葡萄糖和AGEs对成骨细胞的损伤作用,显著增加成骨细胞增殖、ALP活性、钙沉积,降低细胞内ROS以及细胞凋亡水平,同时可上调Runx2和IGF-1的表达水平<sup>[42-43]</sup>。Inouye等<sup>[44]</sup>研究口服二甲双胍对2型糖尿病大鼠种植体骨结合的作用,术后第4周结果显示,二甲双胍治疗组大鼠和正常大鼠具有类似的BIC、骨体积分数、骨小梁数和矿物质密

度。而 Serrão 等<sup>[45]</sup>研究表明二甲双胍在组织学水平上未逆转高血糖对种植体周围骨愈合的负作用,但增加了 OPG 的表达,降低了髓质区的 RANKL/OPG 比值。但目前关于二甲双胍对糖尿病种植体骨结合过程中 ROS 的作用研究较少,其具体机制尚不清楚,且需要进一步研究其局部应用是否也可有效改善种植体骨结合。

#### 4 总 结

综上所述,目前关于糖尿病对种植体骨结合影响机制的研究越来越多,ROS 可通过多种机制影响糖尿病条件下的种植体周围骨组织和干扰骨结合进程。研究表明胰岛素、姜黄素、1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub>、二甲双胍等药物可在一定程度上改善糖尿病模型中的种植体骨结合过程,但尚未在人类中得到充分的验证。结合文献研究,提示 ROS 可能是改善糖尿病患者种植体骨结合的治疗靶点。但仍需要进一步的研究来揭示糖尿病如何确切影响种植体骨结合和存活的机制,进而提出有益于临床改善糖尿病患者种植体骨结合的措施。

#### 参考文献

- [1] Branemark PI, Adell R, Hansson BO. Reconstruction of jaws and intraosseous anchorage of dental prosthesis[J]. *Tandlaktidninggen*, 1971, 63(13): 486-497.
- [2] Camargo WA, De Vries R, Van Luijk JA, et al. Diabetes mellitus and bone regeneration: a systematic review and meta-analysis of animal studies[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2017, 23(5): 471-479.
- [3] Bacevic M, Brkovic B, Albert A, et al. Does oxidative stress play a role in altered characteristics of diabetic bone? a systematic review [J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 101(6): 553-563.
- [4] Yan XF, Wu HX, Wu ZY, et al. The new synthetic H<sub>2</sub>S-Releasing SDSS protects MC3T3-E1 osteoblasts against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced apoptosis by suppressing oxidative stress, inhibiting MAPKs, and activating the PI3K/Akt pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2017: 07.
- [5] Kovac S, Angelova PR, Holmström KM, et al. Nrf2 regulates ROS production by mitochondria and NADPH oxidase[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(4): 794-801.
- [6] Roy Chowdhury S, Djordjevic J, Thomson E, et al. Depressed mitochondrial function and electron transport complex II-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production in the cortex of type 1 diabetic rodents[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 90: 49-59.
- [7] Kim H, Lee YD, Kim HJ, et al. SOD2 and Sirt3 control osteoclastogenesis by regulating mitochondrial ROS[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(2): 397-406.
- [8] Borys J, Maciejczyk M, Antonowicz B, et al. Exposure to Ti4Al4V Titanium alloy leads to redox abnormalities, oxidative stress, and oxidative damage in patients treated for mandible fractures[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018: 1-10.
- [9] McCarthy AD, Cortizo AM, Sedlinsky C, et al. Metformin revisited: does this regulator of AMP-activated protein kinase secondarily affect bone metabolism and prevent diabetic osteopathy?[J]. *World J Diabetes*, 2016, 7(6): 122-133.
- [10] Kanazawa I, Takeno A, Tanaka KI, et al. Osteoblast AMP-Activated protein kinase regulates postnatal skeletal development in male mice[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(2): 597-608.
- [11] Hu XF, Wang L, Lu YZ, et al. Adiponectin improves the osteointegration of Titanium implant under diabetic conditions by reversing mitochondrial dysfunction via the AMPK pathway in vivo and in vitro[J]. *Acta Biomater*, 2017, 61: 233-248.
- [12] Fan JB, Ruan JW, Liu W, et al. miR-135b expression downregulates pml1e to activate AMPK signaling and protect osteoblastic cells from dexamethasone[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 70613-70622.
- [13] Rudnicki MA, Williams BO. Wnt signaling in bone and muscle[J]. *Bone*, 2015, 80(S1): 60-66.
- [14] Ma XY, Wen XX, Yang XJ, et al. Ophiopogonin D improves osteointegration of Titanium alloy implants under diabetic conditions by inhibition of ROS overproduction via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Biochimie*, 2018, 152: 31-42.
- [15] Wang N, Wang F, Gao Y, et al. Curcumin protects human adipose-derived mesenchymal stem cells against oxidative stress-induced inhibition of osteogenesis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 132(3): 192-200.
- [16] Wang R, Zhang S, Previn R, et al. Role of forkhead box O transcription factors in oxidative stress-induced chondrocyte dysfunction: possible therapeutic target for osteoarthritis?[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12). doi: 10.3390/ijms19123794.
- [17] Giner M, Miranda C, Jose MM, et al. Association among oxidative stress, Wnt signaling and trabecular bone microstructure in osteoporosis and osteoarthritis[C]//43rd Annual European Calcified Tissue Society Congress. *BioScientifica*, 2016, 5.
- [18] Li L, Xia Y, Wang Z, et al. Suppression of the PI3K-Akt pathway is involved in the decreased adhesion and migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from non-obese diabetic mice [J]. *Cell Biol Int*, 2011, 35(9): 961-966.
- [19] Li X, Ma XY, Feng YF, et al. Osseointegration of chitosan coated porous titanium alloy implant by reactive oxygen species-mediated activation of the PI3K/AKT pathway under diabetic conditions[J]. *Biomaterials*, 2015, 36: 44-54.
- [20] Zhang Y, Yang JH. Activation of the PI3K/Akt pathway by oxidative stress mediates high glucose-induced increase of adipogenic differentiation in primary rat osteoblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(11): 2595-2602.
- [21] Oh HJ, Magar TBT, Pun NT, et al. YJI-7 suppresses ROS production and expression of inflammatory mediators via modulation of p38MAPK and JNK signaling in RAW 264.7 macrophages[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2018, 26(2): 191-200.
- [22] Naci D, Aoudjit F. Alpha2beta1 integrin promotes T cell survival and migration through the concomitant activation of ERK/Mcl-1

- and p38 MAPK pathways[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(9): 2008-2015.
- [23] Liu J, Chang F, Li F, et al. Palmitate promotes autophagy and apoptosis through ROS-dependent JNK and p38 MAPK[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(3): 262-267.
- [24] Huang Y, Cai GQ, Peng JP, et al. Glucocorticoids induce apoptosis and matrix metalloproteinase-13 expression in chondrocytes through the NOX4/ROS/p38 MAPK pathway[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 181: 52-62.
- [25] Lee YH, Lee NH, Bhattarai G, et al. Enhancement of osteoblast biocompatibility on titanium surface with terrein treatment[J]. *Cell Biochem Funct*, 2010, 28(8): 678-685.
- [26] Bai XC, Lu D, Bai J, et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(1): 197-207.
- [27] Wang L, Hu X, Ma X, et al. Promotion of osteointegration under diabetic conditions by Tantalum coating-based surface modification on 3-dimensional printed porous titanium implants[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 148: 440-452.
- [28] Hu XF, Wang L, Xiang G, et al. Angiogenesis impairment by the NADPH oxidase-triggered oxidative stress at the bone-implant interface: critical mechanisms and therapeutic targets for implant failure under hyperglycemic conditions in diabetes[J]. *Acta Biomater*, 2018, 73: 470-487.
- [29] Chen J, Jing J, Yu S, et al. Advanced glycation endproducts induce apoptosis of endothelial progenitor cells by activating receptor RAGE and NADPH oxidase/JNK signaling axis[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(5): 2169-2178.
- [30] Peng J, Hui K, Hao C, et al. Low bone turnover and reduced angiogenesis in streptozotocin-induced osteoporotic mice[J]. *Connect Tissue Res*, 2016, 57(4): 277-289.
- [31] Caliaperoumal G, Souyet M, Bensidhoum M, et al. Type 2 diabetes impairs angiogenesis and osteogenesis in calvarial defects: MicroCT study in ZDF rats[J]. *Bone*, 2018, 112: 161-172.
- [32] Wang L, Zhao X, Wei BY, et al. Insulin improves osteogenesis of Titanium implants under diabetic conditions by inhibiting reactive oxygen species overproduction via the PI3K-Akt pathway[J]. *Biochimie*, 2015, 108: 85-93.
- [33] Wang B, Song Y, Wang F, et al. Effects of local infiltration of insulin around Titanium implants in diabetic rats[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 49(3): 225-229.
- [34] 伍颖颖, 宫萃. 胰岛素对糖尿病大鼠种植体周骨组织代谢影响的研究[J]. *国际口腔医学杂志*, 2017, 44(2): 183-188.
- [35] Li Y, Zhang ZZ. Sustained curcumin release from PLGA microspheres improves bone formation under diabetic conditions by inhibiting the reactive oxygen species production[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1453-1466.
- [36] Dai P, Mao Y, Sun X, et al. Attenuation of oxidative stress-induced osteoblast apoptosis by curcumin is associated with preservation of mitochondrial functions and increased Akt-GSK3 beta signaling[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(2): 661-677.
- [37] Cirano FR, Pimentel SP, Casati MZ, et al. Effect of curcumin on bone tissue in the diabetic rat: repair of peri-implant and critical-sized defects[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 47(11): 1495-1503.
- [38] Wu YY, Yu T, Yang XY, et al. Vitamin D-3 and insulin combined treatment promotes Titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats[J]. *Bone*, 2013, 52(1): 1-8.
- [39] Xiong Y, Zhang Y, Xin N, et al. 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 promotes bone formation by promoting nuclear exclusion of the FoxO1 transcription factor in diabetic mice e[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(49): 20270-20280.
- [40] Jia TT, Wang YN, Zhang DJ, et al. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D-3 promotes osseointegration of Titanium implant via downregulating AGEs/RAGE pathway in T2DM[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(11): 1186-1195.
- [41] Dehkordi AH, Abbaszadeh A, Mir S, et al. Metformin and its anti-inflammatory and anti-oxidative effects; new concepts[J]. *J Renal Inj Prev*, 2018, 8(1): 54-61.
- [42] Zhen DH, Chen YR, Tang XL. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function[J]. *J Diabetes Complications*, 2010, 24(5): 334-344.
- [43] Zheng L, Shen X, Ye J, et al. Metformin alleviates hyperglycemia-induced apoptosis and differentiation suppression in osteoblasts through inhibiting the TLR4 signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 216: 29-38.
- [44] Inouye KA, Bisch FC, Elsalanty ME, et al. Effect of metformin on periimplant wound healing in a rat model of type 2 diabetes[J]. *Implant Dent*, 2014, 23(3): 319-327.
- [45] Serrão CR, Bastos MF, Cruz DF, et al. Role of metformin in reversing the negative impact of hyperglycemia on bone healing around implants inserted in type 2 diabetic rats[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2017, 32(3): 547-554.

(编辑 罗燕鸿)



官网



公众号