

· 综述 ·

血管生成在骨代谢及骨质疏松症中的作用研究进展

齐保玉^{1,2} 魏戌^{1,2} 朱立国^{1,2} 戴建业³ 孙凯^{1,2} 银河^{1,2} 章轶立⁴¹中国中医科学院望京医院脊柱二科,北京 100102; ²中医正骨技术北京市重点实验室 100007; ³兰州大学药学院 730020; ⁴北京中医药大学中医学院 100029

通信作者:魏戌, Email: weixu.007@163.com

【摘要】 目前,骨质疏松症(OP)的防治主要集中于抑制骨吸收,但其局限性已显现。近年文献报道,血管生成与OP关系密切,而且发现血管生成与骨代谢间存在特定的“耦合”关系。血管生成,尤其是H型血管,可能通过影响骨形成、骨吸收及骨重塑进程的方式,在OP发生、发展及防治过程中发挥着重要的调节作用。本文重点梳理血管生成与骨代谢和OP之间的关系,可更全面、系统地认识OP,为其防治研究提供新的思路 and 理论支撑。

【关键词】 骨质疏松症;骨代谢;成骨细胞;破骨细胞

基金项目:国家自然科学基金(81704102);中国博士后科学基金(2019M662284);国家中医药领军人才支持计划——“岐黄学者”计划;中华中医药学会(2017—2019年度)青年人才托举工程项目(CACM-2017-QNRC2-A03);中国中医科学院“十三五”重点领域科研项目(ZZ10-022);江西省博士后研究人员择优资助科研项目(2019KY18)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200326-03066

Research progress on the role of angiogenesis in bone metabolism and osteoporosis Qi Baoyu^{1,2}, Wei Xu^{1,2}, Zhu Liguang^{1,2}, Dai Jianye³, Sun Kai^{1,2}, Yin He^{1,2}, Zhang Yili⁴. ¹Orthopedics Department of Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; ²Beijing Key Laboratory of Orthopedics of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100007, China; ³School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730020, China; ⁴Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: Wei Xu, Email: weixu.007@163.com

【Abstract】 At present, the prevention and treatment of osteoporosis (OP) is mainly focus on the inhibition of bone resorption, and the limitations have now emerged. In recent years, it has been reported that angiogenesis is closely related to OP, and there is a specific coupling relationship between angiogenesis and bone metabolism. Angiogenesis, especially H-type blood vessels, may play an important regulatory role in the occurrence, development, and prevention of OP by influencing bone formation, resorption and remodeling. This article focuses on sorting out the relationship between angiogenesis and bone metabolism as well as OP, in order to understand OP disease more comprehensively and systematically, and provide new ideas and theoretical supports for studies of the prevention and treatment of OP.

【Key words】 Angiogenesis; Osteoporosis; Bone metabolism; Osteoblast; Osteoclast

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81704102); China Postdoctoral Science Foundation (2019M662284); Foundation for Leading Talents of National Administration of Traditional Chinese Medicine-Qihuang Scholar; Foundation for Young Talents Training of China Association of Chinese Medicine (2017-2019) (CACM-2017-QNRC2-A03); Scientific Research Project in the "Thirteenth Five-Year Plan" of China Academy of Chinese Medical Sciences (ZZ10-022); Research Project of Jiangxi Province Postdoctoral Researchers (2019KY18)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200326-03066

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 患者常伴有其他病理/生理活动的改变, 其中血管生成 (angiogenesis) 与骨代谢过程关系密切^[1]。血管生成是由血管网介导的, 通过系列生化反应刺激内皮细胞增殖、迁移、分化和聚集, 成为新生成血管 (网) 的过程^[2]。越来越多的证据表明, 血管生成与骨代谢之间存在密切联系, 但其中分子调节机制仍未阐明。因此, 明晰血管生成与骨代谢之间的关系具有重要的理论意义, 同时能够有效指导临床治疗 OP。现从以下几方面阐述其关系。

1 骨与血管

骨骼是人体内高度分化的组织, 其内分布着密集的血管丛。既往研究表明, 血管丛除了为骨组织提供充足的氧气和营养物质^[3], 还通过细胞因子、信号通路参与调节骨代谢活动, 尤其在骨形成过程中, 血管生成发挥着重要的调控作用。动物实验发现, OP 模型大鼠骨密度降低的同时伴随血管生成减少与动脉血管内皮细胞功能障碍, 药物干预后可阻断此进程并提升骨血管生成与骨形成能力^[4]。近年来更多的研究表明, 骨骼系统中骨形成与血管生成之间具有这种“耦合”关系, 提示其中可能存在某种“分子串扰”机制^[5]。

2 血管生成与骨代谢

骨代谢活动包含两部分: 骨形成与骨吸收过程。骨骼发育过程中以骨形成为主, 骨量达到峰值后, 骨形成与骨吸收处于动态平衡阶段, 病理状态下, 骨吸收速率高于骨形成速率。研究发现, 血管生成在骨形成和骨吸收进程中发挥着重要作用, 并与骨及周边组织形成网络^[3], 从而发挥调节骨代谢的作用。

2.1 血管生成与骨形成 成骨细胞 (osteoblast, OB) 是骨形成阶段主要的功能细胞, 骨骼形成依赖成熟的 OB 合成、分泌 I 型胶原蛋白, 构成钙盐与磷盐堆积、包埋的支架, 即骨化中心 (ossification center)。Kronenberg^[6] 研究发现, 在骨形成初期血管生成已经在原发性骨化中心 (POC) 发生, 并形成初始血管网伴随整个骨化过程。成熟的软骨细胞能够释放“信号”, 进一步促进血管生成及骨化过程, 发育后期, 血管生成刺激软骨细胞形成继发性骨化中心 (SOC), 促进骨形成过程^[2]。

Kusumbe 等^[7] 实验发现, 在小鼠骨骼系统中存在一种维持骨形成阶梯系统的特殊类型血管——H

型血管, 体内骨祖细胞 (分化为成骨细胞及骨细胞) 可被大量募集到 H 型血管周围, 随着年龄增加, H 型血管与骨祖细胞数量减少, 小鼠出现骨量下降与骨折愈合能力降低现象。

为进一步阐释血管生成与骨形成之间“耦合”分子机制, Rumney 等^[8] 发现, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可上调 MG-63 细胞增殖, 并使血管生成活跃。研究显示, 由软骨细胞及 OB 分泌的成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 家族成员, 可通过调节 VEGF-A 及 VEGFR2 的表达, 进而调控骨形成与血管生成活动^[9]。组织内低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 可被脯氨酸羟化酶 (PHD) 修饰, 且在正常氧含量条件下容易降解, 导致骨骼干骺端 H 型血管与募集的骨祖细胞减少, 而 HIF-1 α 稳定剂或 PHDs 拮抗剂可逆转此现象。Kusumbe 等^[7] 研究发现, Notch 受体及其配体 Dll4 可促进长骨内皮细胞增殖和血管生成, 同时, Notch 信号可阻止衰老大鼠中血管生成减少现象。Slits-Robos 信号通路促血管生成效应已有报道, Xu 等^[10] 随后的实验证实, 衔接蛋白 Shn3 可抑制 OB 活性, 且能够负调节 Slit3 信号, 降低 Robo1 受体的表达, 减少血管生成活动; 敲低 Shn3 基因后, Slit3 及 Robo1 抑制现象被逆转, 表现出促成骨和促血管生成作用。

上述研究表明, VEGF、FGF、HIF、Notch、Shn3-Slit3 等信号通路可能单独或协同作用于骨形成与血管生成活动, 参与其“分子串扰”机制, 最终影响骨骼发育。

2.2 血管生成与骨吸收 骨吸收是由破骨细胞 (osteoclast, OC) 主要介导的骨代谢过程, 在不同生理/病理条件下, 血管生成与 OC 之间的关系具有不同表现。

Hendrijantini 等^[11] 发现, 螺旋藻和壳聚糖可显著增加大鼠骨缺损处毛细血管与 OB 数量, 并减少多核 OC 形成, 以促进骨缺损愈合。Song 等^[12] 实验表明, 通过抑制促分裂素原活化蛋白激酶 (MAPK) 和核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路可以阻止多核 OC 的形成, 并刺激血小板衍生生长因子-BB (platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB) 分泌增加, 促进 H 型血管生成活动, 阻止骨量流失。Huang 等^[13] 发现, 盐酸去氢骆驼蓬碱 (Harmine) 能提高 RAW264.7

细胞促血管生成能力;并证实盐酸去氢骆驼蓬碱可抑制NF- κ B受体激活蛋白配体(RANKL)诱导的多核 OC 的形成,减缓骨吸收速率。

然而学者发现,在骨折修复过程中,VEGF 有助于炎症期膜内骨化修复区单核/巨噬细胞募集和血管生成,并能刺激骨化期的软骨吸收和骨替代;在骨重塑后期,VEGF 能够促进 OC 形成,下调 VEGF 将使 OC 功能减弱,导致软骨骨痂向骨痂转化过程受损而延缓骨愈合^[14]。另一实验表明,高表达 *lncRNA-AK131850* 与 *VEGF-A* 基因的新生 OC 与成熟 OC 能促进内皮祖细胞的增殖、分化、迁移和血管生成,而基因抑制后此促进作用被逆转;同时,证明 *lncRNA-AK131850* 在新生和成熟 OC 中通过海绵状 miR-93-5p 促进 VEGF-A 的合成、分泌,从而促进内皮祖细胞的血管生成^[15]。

上述研究结果提示,在骨重塑过程中,OC 与血管生成之间存在负向关联;但在某种生理或病理条件下,OC 和血管生成之间可能表现出类似骨形成与血管生成的“耦合”关系。

3 血管生成与 OP

OP 传统治疗方法以抑制 OC 分化及其功能为主,如临床中常用双磷酸盐类药物防止骨量流失。但长期使用双磷酸盐类药物治疗可能出现颌骨坏死、不典型股骨骨折等并发症^[16],而且相关实验研究证实,唑来膦酸盐能够通过抑制 OC 释放 PDGF-BB 因子,从而抑制骨血管生成及骨形成活动,不利于骨骼修复与重塑过程^[17]。同样,在研究促成骨作用新型治疗药物过程中发现,甲状旁腺激素(PTH)肽段 PTH1-34 具有良好的促进 OB 前体细胞成熟及促 OB 分化的作用,可刺激骨形成^[18]。但有研究表明,长期使用重组 PTH1-34 会增加骨肉瘤发生风险^[19]。这些使临床 OP 治疗的安全性问题未能得到有效解决。

近年来,随着对血管生成与骨代谢的深入研究,发现血流受阻后,骨缺损修复能力下降,骨愈合延迟,而药物抑制血管生成,也会导致成骨前体细胞向骨化中心募集减少,使骨形成过程被破坏^[5,14]。而越来越多的证据表明,促血管生成/保护微血管类药物对骨代谢具有良好的调控作用,能够有效促进骨形成/抑制骨吸收,以防治骨量流失。

动物实验发现,胚胎期血管即开始进入软骨板

内进行生长,青春期或成年期血管生长基本完成,形成成熟骨血管系统。王亮等^[20]通过观察 OP 小鼠模型中 H 型血管变化发现,在切除卵巢的小鼠中,骨密度、骨小梁微结构改变的同时 H 型血管随之改变,进一步证实微血管生成活动在 OP 发生过程发挥重要作用。实验发现核苷能够通过调节 MAPK 和 NF- κ B 通路抑制 OC 形成,增强血管生成活性,达到骨保护的效果^[12];盐酸去氢骆驼蓬碱可通过抑制 OC 形成和促进抗酒石酸酸性磷酸酶高表达(Trap⁺)破骨细胞 PDGF-BB 分泌,从而诱导血管生成来发挥保骨作用^[13];去铁胺具有较强的螯合能力,常用于离子沉积类疾病的临床治疗中,而改良后的 SF-去铁胺不仅能够激活 HIF,促进血管生成,还能够起到 OB 促增殖及保护作用^[21],达到防治 OP 的功效。Xu 等^[10]的实验证实,他莫昔芬可提高小鼠体内 H 型血管内皮细胞含量,促进血管生成并增加小梁骨量及皮质骨量。另外,研究显示 PTH 修饰肽功能有别于 PTH,PTH 修饰肽表现出较强的促成骨、矿化活性,同时具有较强的促血管生成能力,而其促 OC 功能减弱,因此能够逆转局部骨吸收与骨形成失衡现象,达到骨保护的效果^[22]。

国内学者在前瞻性临床试验研究中首次发现,随着年龄增长和(或)骨密度减低,H 型血管数量相应减少,同时,血管走行和形态也发生明显变化,证实人体内微血管与年龄及骨密度关联密切^[23]。临床中随着年龄增长,股骨颈内骨微血管发生严重变形(狭窄、萎缩甚至断裂),并伴随骨小梁稀疏、排列紊乱等现象。研究发现,VEGF 能够同其受体 VEGFR1 和 VEGFR2 相互作用,调节内皮细胞活动,刺激微血管生成,进而可降低负荷卸载过程中骨量流失,达到预防骨质疏松的效果^[24]。同时,临床试验中发现,FGF 可通过增强 OB 能力和血管芽再生能力,促进 OP 骨折愈合进程。另外临床中,糖尿病合并微血管病变患者中常伴随骨代谢异常,微血管损伤亦可加重其骨质疏松症状,这可能与胰岛素水平、糖基化终末产物(AGEs)和性激素等因素存在密切联系^[25],且在其治疗过程中发现,胰岛素联合唑来膦酸有利于减少微血管病变,维持骨代谢平衡;他汀类药物辛伐他汀可抗氧化应激,保护微血管,调节骨代谢^[26];DPP-4 抑制剂维格列汀具有促胰岛素分泌功能,可保护内皮功能,减少微血管病变及 OP 的

发生率^[27];另外,二甲双胍不仅具有降糖功效,还可调节 AGEs 与胰岛素样生长因子- I (insulin-like growth factors- I, IGF- I) 水平,保护微血管功能,从而调节骨代谢以防治 OP^[25]。

以上研究表明,促血管生成/保护微血管类药物能够调节骨代谢过程,防止骨量流失。虽然目前血管生成与 OP 临床研究相对较少,仍待深入研究,但从血管生成角度探寻防治 OP 的有效措施有良好的应用前景,对解决 OP 临床治疗中的有效性及安全性问题具有重要意义。

4 总结与展望

血管生成与骨代谢之间这种特殊“耦合”关系的发现,是对骨质疏松症研究中 OB、OC“二元调控理论”传统理念的突破和发展,对于防治 OP 具有重要的指导意义。基于目前研究中 OB、OC 及血管生成在骨代谢过程中发挥的重要作用,中外学者将这三因素的调节作用称为骨代谢中的“三元控制理论”^[28],这为骨质疏松症及骨代谢相关疾病的防治研究提供了新的思路和理论支撑,同时为更加深入了解 OP 及骨代谢疾病的病理生理过程提供了新的切入点。

目前血管生成与骨代谢之间“耦合”关系在众多实验中有所体现,并提示 VEGF、FGF、HIF、Notch、Shn3-Slit3、MAPK、NF- κ B 等多条信号通路可能参与中间的调节过程。尤其近年,CD31^{hi} EMCN^{hi} 内皮细胞与 H 型血管在骨形成过程中正调节作用的发现拓宽了 OP 及骨代谢疾病的研究领域,使相关研究人员越来越重视局部特殊生理环境与信号传导对骨代谢的影响。然而血管生成与骨代谢之间的“分子串扰”机制至今尚未完全明确,且在骨代谢过程中,OB、OC 与血管生成三者是否发挥同等作用,其间是否存在其他调节过程等相关问题也困扰着广大学者,这些仍有待进一步科学、规范的研究予以解答。对血管生成与骨代谢间分子机制的补充和完善,以及其在骨代谢疾病临床应用价值的挖掘,是今后骨代谢相关研究的重要任务,也将是 OP 疾病相关研究领域的热点和难点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Watson EC, Adams RH. Biology of bone; the vasculature of the skeletal system [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8 (7): a31559. DOI: 10. 1101/cshperspect. a031559.
- [2] Sivaraj KK, Adams RH. Blood vessel formation and function in bone [J]. Development, 2016, 143 (15): 2706-2715. DOI: 10. 1242/dev. 136861.
- [3] Stegen S, Carmeliet G. The skeletal vascular system-breathing life into bone tissue [J]. Bone, 2018, 115: 50-58. DOI: 10. 1016/j. bone. 2017. 08. 022.
- [4] Jia P, Zuo GL, Zhang LF, et al. Dimethylxalylglycine prevents bone loss in ovariectomized C57BL/6J mice through enhanced angiogenesis and osteogenesis [J]. PLoS One, 2014, 9 (11): e112744. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0112744.
- [5] Maes C. Role and regulation of vascularization processes in endochondral bones [J]. Calcif Tissue Int, 2013, 92 (4): 307-323. DOI: 10. 1007/s00223-012-9689-z.
- [6] Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate [J]. Nature, 2003, 423 (6937): 332-336. DOI: 10. 1038/nature01657.
- [7] Kusumbe AP, Ramasamy SK, Itkin T, et al. Age-dependent modulation of vascular niches for haematopoietic stem cells [J]. Nature, 2016, 532 (7599): 380-384. DOI: 10. 1038/nature17638.
- [8] Rumney RMH, Lanham SA, Kanczler JM, et al. In vivo delivery of VEGF RNA and protein to increase osteogenesis and intraosseous angiogenesis [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 17745. DOI: 10. 1038/s41598-019-53249-4.
- [9] Behr B, Leucht P, Longaker MT, et al. Fgf-9 is required for angiogenesis and osteogenesis in long bone repair [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107 (26): 11853-11858. DOI: 10. 1073/pnas. 1003317107.
- [10] Xu R, Yallowitz A, Qin A, et al. Targeting skeletal endothelium to ameliorate bone loss [J]. Nat Med, 2018, 24 (6): 823-833. DOI: 10. 1038/s41591-018-0020-z.
- [11] Hendrijantini N, Rostiny R, Kuntjoro M, et al. The effect of combination spirulina-chitosan on angiogenesis, osteoclast, and osteoblast cells in socket models of hyperglycemic rattus norvegicus [J]. Contemp Clin Dent, 2018, 9 (4): 582-586. DOI: 10. 4103/ccd. ccd_617_18.
- [12] Song C, Cao J, Lei Y, et al. Nuciferine prevents bone loss by disrupting multinucleated osteoclast formation and promoting type H vessel formation [J]. FASEB J, 2020, 34 (3): 4798-4811. DOI: 10. 1096/fj. 201902551R.
- [13] Huang J, Yin H, Rao SS, et al. Harmine enhances type H vessel formation and prevents bone loss in ovariectomized mice [J]. Theranostics, 2018, 8 (9): 2435-2446. DOI: 10. 7150/thno. 22144.
- [14] Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair [J]. J Clin Invest, 2016, 126 (2): 509-526. DOI: 10. 1172/JCI82585.
- [1] Watson EC, Adams RH. Biology of bone; the vasculature of the

- [15] Quan H, Liang M, Li N, et al. LncRNA-AK131850 sponges MiR-93-5p in newborn and mature osteoclasts to enhance the secretion of vascular endothelial growth factor a promoting vasculogenesis of endothelial progenitor cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46 (1): 401-417. DOI: 10.1159/000488474.
- [16] McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday [J]. *Am J Med*, 2013, 126 (1): 13-20. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023.
- [17] Gao SY, Zheng GS, Wang L, et al. Zoledronate suppressed angiogenesis and osteogenesis by inhibiting osteoclasts formation and secretion of PDGF-BB [J]. *PLoS one*, 2017, 12 (6): e179248. DOI: 10.1371/journal.pone.0179248.
- [18] Zhou S, Bueno EM, Kim SW, et al. Effects of age on parathyroid hormone signaling in human marrow stromal cells [J]. *Aging Cell*, 2011, 10 (5): 780-788. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00717.x.
- [19] Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30 (3): 312-321. DOI: 10.1080/01926230252929882.
- [20] 王亮, 盛茂, 袁晔, 等. 骨内 H 型血管在去势骨质疏松症模型中的变化 [J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40 (13): 873-879. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20200305-00132.
- [21] Guo C, Yang K, Yan Y, et al. SF-deferoxamine, a bone-seeking angiogenic drug, prevents bone loss in estrogen-deficient mice [J]. *Bone*, 2019, 120: 156-165. DOI: 10.1016/j.bone.2018.10.025.
- [22] Huang J, Lin D, Wei Z, et al. Parathyroid hormone derivative with reduced osteoclastic activity promoted bone regeneration via synergistic bone remodeling and angiogenesis [J]. *Small*, 2020, 16 (6): e1905876. DOI: 10.1002/sml.201905876.
- [23] 王亮, 张鹏, 姚喆, 等. 骨组织 H 型血管在骨质疏松与非骨质疏松骨折患者中的表现 [J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36 (20): 1327-1334. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2016.20.007.
- [24] Veeriah V, Paone R, Chatterjee S, et al. Osteoblasts regulate angiogenesis in response to mechanical unloading [J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 104 (3): 344-354. DOI: 10.1007/s00223-018-0496-z.
- [25] Lin J, Ji B, Zhang Y. Role of metformin on osteoblast differentiation in type 2 diabetes [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9203934. DOI: 10.1155/2019/9203934.
- [26] 王翔, 谢屹. 辛伐他汀对糖尿病并微血管病变骨代谢应激氧化及肾功能的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2016, 45 (21): 2537-2539. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2016.21.029.
- [27] 黄妙玲, 杜钢. 探讨维格列汀对糖尿病患者骨质疏松及微血管病变的影响 [J]. *河北医学*, 2019, 25 (10): 1721-1724. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.10.035.
- [28] Xie H, Cui Z, Wang L, et al. PDGF-BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (11): 1270-1278. DOI: 10.1038/nm.3668.

(收稿日期: 2020-03-26)

(本文编辑: 王连弟)

(上接第 109 页)

- [9] Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, et al. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose [J]. *Diabetes care*, 1987, 10 (5): 622-628. DOI: 10.2337/diacare.10.5.622.
- [10] Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, et al. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (6): 1160-1164. DOI: 10.2337/dc07-2401.
- [11] Clarke WL, Anderson S, Farhy L, et al. Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (10): 2412-2417. DOI: 10.2337/diacare.28.10.2412.
- [12] Hoss U, Jeddi I, Schulz M, et al. Continuous glucose monitoring in subcutaneous tissue using factory-calibrated sensors: a pilot study [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2010, 12 (8): 591-597. DOI: 10.1089/dia.2010.0051.
- [13] Zhou J, Zhang S, Li L, et al. Performance of a new real-time continuous glucose monitoring system: a multicenter pilot study [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9 (2): 286-293. DOI: 10.1111/jdi.12699.
- [14] 方芳, 赵咏桔. 动态血糖仪的工作原理和误差评估 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2007, 27 (3): 169-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2007.03.009.
- [15] Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, et al. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor [J]. *Diabetes*, 2003, 52 (11): 2790-2794. DOI: 10.2337/diabetes.52.11.2790.
- [16] 洛佩, 程千鹏, 武晋晓, 等. 实时动态血糖监测的准确性评估及相关因素分析 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29 (11): 954-958. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.11.009.
- [17] Wackernagel D, Dube M, Blennow M, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring is accurate in term and near-term infants at risk of hypoglycaemia [J]. *Acta Paediatr*, 2016, 105 (8): 917-923. DOI: 10.1111/apa.13479.

(收稿日期: 2020-06-11)

(本文编辑: 王连弟)