

脂代谢对骨代谢影响的研究进展

陈海波, 周 平*

重庆医科大学附属第一医院, 老年医学科, 老年疾病研究与转化实验室, 重庆

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月27日

摘 要

随着生活方式的改变, 高脂血症和骨质疏松症的患者不断增加, 同时合并两种疾病的人群不在少数, 部分研究表明, 高脂血症的脂代谢异常能够影响破骨细胞与成骨细胞的代谢, 增加骨质疏松症的发病风险。故此, 本文就脂代谢对骨代谢的影响作一综述, 旨在为同时治疗高脂血症和骨质疏松症提供依据。

关键词

脂代谢, 骨代谢, 研究进展

Research Progress on the Effects of Lipid Metabolism on Bone Metabolism

Haibo Chen, Ping Zhou*

Department of Geriatrics, Laboratory of Research and Translation for Geriatric Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 27, 2026

Abstract

With changes in lifestyle, the number of patients with hyperlipidemia and osteoporosis is continuously increasing, and many individuals suffer from both conditions. Some studies suggest that abnormal lipid metabolism in hyperlipidemia can affect the metabolism of osteoclasts and osteoblasts, thereby increasing the risk of osteoporosis. Therefore, this paper reviews the impact of lipid metabolism on bone metabolism, aiming to provide a basis for the simultaneous treatment of hyperlipidemia and osteoporosis.

*通讯作者。

文章引用: 陈海波, 周平. 脂代谢对骨代谢影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2678-2685.
DOI: 10.12677/acm.2026.161329

Keywords

Fat Metabolism, Bone Metabolism, Research Progress

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

骨量减少、骨密度降低、骨脆性增加是骨质疏松症的发病特点,和正常人群相比较,骨质疏松症患者由于骨的改变更容易发生骨折[1],骨折疏松症发生骨折的人群有着更高的致残率和致死率,加重个人和社会的负担[2]。脂代谢异常的人群大多会出现肥胖、高脂血症、动脉粥样硬化等疾病。研究表明,对正常小鼠进行高脂饮食,诱导其出现高胆固醇血症,会导致小鼠体内的破骨细胞活性提高,增加对骨组织的破坏[3],同时骨质疏松症也受到胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白的负性调控[4]。3-羟基-3-甲基戊二酰辅因子 A 还原酶(HMGCR)抑制剂通常指他汀类降脂药物,一项包含了 33 项临床数据的荟萃分析,纳入他汀药物组的 314,473 名患者和对照组的 1,349,192 名患者,指出他汀类药物可能降低整体骨折和髌部骨折风险,同时增加全髌和腰椎骨密度[5]。PCSK9 被报道可诱导促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 或 IL-6 的表达,PCSK9 抑制剂改善高脂血症和炎症反应的机制可能是其骨保护作用的基础[6]。药物靶向孟德尔随机化(MR)分析是一种新的研究设计,其中通过将药物遗传靶标的药理学抑制作用的遗传变异建模为工具变量进行回归分析[7]。1,263,102 名受试者的荟萃分析显示,PCSK9 抑制剂可增加骨质疏松症的风险($P < 0.05$, I², 39%) [8]。针对贝特类降脂药物,目前还没有较为全面的研究分析其对于骨密度的影响,但其通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α)调控脂代谢,可能对骨密度呈潜在的破坏作用。主流的三类降脂药物通过不同的方式来调控脂质代谢,对于骨质疏松症患者,他汀类药物有可能是保护因素,贝特类可能是危险因素,而 PCSK9 抑制剂的作用机制呈保护作用,MR 分析却得到了相反的结果,因此,血脂代谢与骨代谢的探索尚且不足。目前,脂代谢和骨代谢的关系越来越受到重视,脂代谢紊乱会引起骨质流失,而骨代谢异常的患者也会出现血管钙化和脂质沉积[9]。因此,本文针对近年来对于血脂代谢和骨代谢相关的研究进行总结和分析作一综述,以便为同时治疗高脂血症和骨质疏松症提供依据。

2. 脂代谢和骨代谢的关联

2.1. 脂肪细胞与成骨细胞的起源

骨髓间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)双向分化为脂肪细胞和成骨细胞,长时间的高胆固醇饮食会使得 MSCs 向脂肪细胞的分化作用增强,向成骨细胞的分化作用减弱,使得骨质疏松症的发病风险增加,这个过程受到协同调控网络的影响,涉及 Wnt/TGF β /BMPs、Notch 以及 Hhs/Ptch1/Smo-Gli1 等信号通路[10]。这些信号在特定的环境下协同作用,受到脂代谢中间产物的影响[11],能够减弱 MSCs 的成骨分化。在骨质疏松症患者中,脂肪组织替代了正常细胞并大量占据骨髓空间,在骨髓腔内,可显著观察到脂肪含量增加。由于 MSCs 的双向分化[12],抑制 MSCs 成脂分化、增强其成骨分化成为同时治疗高脂血症及骨质疏松症的关键所在。

2.2. 氧化应激

机体产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加,超过了自身的代谢功能,从而导致细胞氧化受

到损伤的状态称为氧化应激。血液中的脂质水平过高会促使体内产生大量的 ROS, 进而减弱多种抗氧化酶的功能, 导致机体清除氧自由基的能力下降, 在氧化应激的状态下, 氧自由基进一步刺激脂质氧化物的生成, 过多的脂质氧化物会抑制抗氧化酶的表达, 加剧氧化应激反应[13]。随着年龄增长和机体老化, ROS 的过量产生以及抗氧化机制的功能减退, 会加速细胞受损, 例如成骨细胞, 进一步导致骨质疏松症等疾病的发展[14]。即高脂血症患者中的脂质代谢产物可以增强 ROS 的氧化应激, 从而抑制成骨细胞的活性, 导致骨质疏松症的发生。

2.3. 炎性细胞因子

在人体的大部分疾病发生、发展的过程中, 炎症因子和炎症反应起着不可替代的作用, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IF-6)同时调控着骨代谢和脂代谢的发生[15]。RANK/RANKL/OPG、Wnt 等信号通路受到 TNF- α 和 IF-6 调控, 从而促进 MSCs 向破骨细胞分化, 抑制 MSCs 的成骨分化, 使得骨质的破坏速度大于骨质的形成速度, 从而导致骨质疏松症的风险增加[16]。Hu 的研究表明[17], 脂代谢产物可以通过激活核因子 κ B(NF- κ B)信号通路, 刺激 IL-6 等炎性细胞因子在 ARPE-19 细胞中的表达。综上, 脂代谢可以通过炎症反应释放炎症因子, 调控中间信号通路使得骨代谢异常, 促进骨质疏松症的发生。

2.4. 肠道菌群

肠道菌群是肠道的正常微生物, 其基因数是人类的 150 倍[18], 肠道菌群失调与多种疾病有关, 包括心血管疾病、溃疡性结肠炎、免疫系统疾病等, 炎症性肠病的发生往往与肠道菌群失调有关, 一旦炎症性肠病患者炎症反应爆发, 骨质疏松和脆性骨折的发生风险将会增加[19]。其潜在的机制尚不得知。

3. 机体内血脂成分对于骨质疏松症的影响

3.1. ApoE 对骨质疏松症的影响

3.1.1. ApoE 对成骨细胞的影响

胆固醇和甘油三酯的代谢是人体内脂质运输的重要过程, 受到人体内常见的载脂蛋白 ApoE 的影响[20]。ApoE 主要有 3 种等位基因(ApoE2, ApoE3, ApoE4), 其中 ApoE4 等位基因人群比之非 ApoE4 等位基因人群, 其腰椎骨折风险提高 2 倍[21]。当体内微环境改变, ApoE 功能受到影响时, 多余的低密度脂蛋白(LDL)无法转运代谢, 会通过氧化修饰成为氧化性 LDL (oxLDL-C) [22], 引起体内 TNF- α 以及 IL-6 的表达。同时 wnt/ β -catenin 通路功能也会因此减弱, 导致成骨基因水平降低[23]。

3.1.2. ApoE 对破骨细胞的影响

破骨细胞的形成和代谢受到 RANK/RANKL/OPG 通路的调控[24], RANK 与 RANK 受体结合, 释放代谢产物促使破骨细胞的形成和增生。OPG 作为 RANK 受体的拮抗因子, 与 RANKL 一起竞争性地结合 RANK, 使得破骨细胞的形成减弱。因此 RANKL 与 OPG 的比值可以看作是破骨细胞增生的参考因素, 当 RANKL/OPG 比值增加时, 破骨细胞增生变强, 反之亦然。LDL 的堆积有时会因为异常的 ApoE 导致, 从而形成高脂血症。高脂血症一方面能够提升 NF- κ B 水平, 激活 RANKL/RANK/OPG 通路, 促使 RANKL 表达上升, 促进破骨细胞的产生[25]。另一方面能够上调 TRAP 与 c-FOS 水平, 在高脂血症小鼠模型中, 这两个基因的表达能够与破骨细胞的形成有关。

3.1.3. ApoE 通过影响巨噬细胞影响骨的形成和转化

巨噬细胞在不同环境下会形成两种[26], 一种是经典活化炎症表型(M1 型)巨噬细胞, 主要参与早期的炎症反应, 分泌 TNF α 和 IL-6 等多种炎症因子, 另一种是替代激活抗炎表型(M2 型)巨噬细胞, 参与后

期的骨修复, IL-10 和 TGF- β 的分泌受到 M2 型巨噬细胞的影响[27]。IL-10 和 TGF- β 这两种细胞因子能够减少炎症因子的产生[28]。通常情况下 ApoE 能够促进巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转变, 加强分泌 IL-10 和 TGF- β , 减轻机体内的炎症反应。而在体内微环境改变, ApoE 受到影响的时候, 异常的 ApoE 导致的 oxLDL 产生能够与巨噬细胞表面的受体结合, 促进巨噬细胞转化为泡沫细胞, 加速炎症反应。综上所述, 生理状态下 ApoE 能够通过转运脂质、影响通路信号促进成骨细胞活性, 减弱破骨细胞活性, 而当体内环境改变, ApoE 功能异常时, 异常的 ApoE 能够通过多种途径导致骨质疏松症的风险增加。

3.2. ApoA1 对骨质疏松症的影响

HDL 的主要成分是 ApoA1, ApoA1 的功能是反向转运胆固醇, 具有一定的抗炎和抗氧化的作用。部分研究发现 ApoA1 缺陷的小鼠存在成骨细胞相关因子表达减弱、骨量减低的情况[29]。SmoakKA 等人的研究发现[30], ApoA1 也能促进炎症反应, 导致骨质疏松症的形成。其可能的机制如下: apoA-I 能激活核因子 κ B 促进炎症激活。髓样分化因子 88 (MyD88)能够诱导细胞因子的激活, 尽管不同细胞因子对 MyD88 的依赖程度有所不同。微阵列分析证实, 血清分离的 ApoA1 能诱导一系列依赖于 MyD88 程度不同的促炎基因。多聚体 B 能消除脂多糖诱导的 TNF- α , 但不影响 ApoA1 诱导的 TNF- α 。此外, 对 ApoA1 进行酶蛋白处理会消除其诱导 TNF- α 的能力。细菌表达的野生型 ApoA1 蛋白能以 PB 抵抗、MyD88 依赖的方式诱导 TNF- α 。通过向小鼠腹腔注射从血清中分离出的 ApoA1 来探究 ApoA1 能否在体内诱导炎症反应, 与注射牛血清白蛋白或生理盐水的小鼠不同, ApoA1 注射的小鼠体内中性粒细胞被募集, 注射了 ApoA1 的小鼠腹膜显示出急性炎症迹象。在 MyD88 缺乏的小鼠中, ApoA1 引发的中性粒细胞向腹膜的募集几乎被完全抑制, 这表明 ApoA1 能通过诱导 MyD88 依赖的炎症因子产生炎症反应。

3.3. HDL 对骨质疏松症的影响

3.3.1. HDL 对骨质疏松症的保护作用

HDL 逆向转运胆固醇。对于骨质疏松症的保护主要有两个方面[31], 一方面能够通过减少 oxLDL, 进而减少成骨细胞的破坏, 其潜在机制可能是 HDL 上调了 ABCG1 的表达, 使得胆固醇平衡被打破, 导致破骨细胞的凋亡[32]。另一方面能够抑制淋巴细胞与巨噬细胞的作用, 减低炎症反应, 减少破骨细胞的激活, 从而减少骨质疏松症的风险[33]。

3.3.2. HDL 对骨质疏松症的促进作用

氧固醇是胆固醇的氧化衍生物的大类化合物, 存在于血液循环中以及人类和动物的组织中。氧固醇在生理和病理过程中具有强大的作用, 包括胆固醇代谢、炎症、细胞凋亡、类固醇生成和动脉粥样硬化[34]。有研究表明, 在小鼠间充质干细胞中, 有一部分特殊的氧化胆固醇, 例如 22(R)-羟基胆固醇、22(S)羟基胆固醇和 20(S)-羟基胆固醇, 这些氧固醇可以使得间充质干细胞中的碱性磷酸酶活性增加, 这标志着骨细胞分化的开始[35]。通过 COX/PLA2 机制介导。成骨细胞中包含 COX-1 和 COX-2, COX-1 参与骨的稳态调节[36], COX-2 参与骨的修复过程[37]。花生四烯酸经过 COXs 转变为前列腺素, 包括前列腺素 E2, 这些酶的代谢作用可产生成骨效应。而 HDL-C 可逆向转运胆固醇导致氧固醇生成减少从而削弱这种成骨效应[38]。HDL 在不同细胞中的作用效果不同, 在内皮细胞中, 主要发挥着抗炎、抗动脉粥样硬化的作用[39], 当 HDL 在巨噬细胞中发挥作用时, 抗炎过程主要存在于早期阶段, 而在晚期阶段, 主要以促炎作用为主[40]。其可能的机制是 HDL 从细胞膜中提取胆固醇, 这一过程不依赖于已知的胆固醇转运蛋白或清道夫受体, 从而破坏脂筏结构。这反过来又会激活多种蛋白激酶 C 亚型, 导致促炎性介质(如 IL-12 和 TNF- α)的生成增加, 并减少 IL-10 的产生。这些总体的促炎效应需要 NF- κ B/p65, 并且至少部分依赖于蛋白激酶 C 介导高密度脂蛋白在巨噬细胞中的促炎作用[41], 促进骨质疏松症的形成。

3.4. LDL 对骨质疏松症的影响

LDL 主要是通过转变为 oxLDL, 介导促炎症反应的信号通路激活, 刺激 RANKL 和 CD36 受体表达, 使得破骨细胞的产生增加, 增加对骨质的破坏, 导致骨质疏松症的风险增加。碱性磷酸酶活性和细胞矿化也受到 oxLDL 的抑制, 减少骨的形成。但还有一些研究表明, LDL 可能会抑制破骨细胞的分化, 这可能和遗传、种族、饮食有关。

3.5. 瘦素对骨骼的调节作用

体内的一种脂肪因子叫做瘦素, 关于瘦素替代疗法的研究表明, 瘦素在中枢和外周作用方式对骨代谢的影响并无差异, 因为外周施用的瘦素能够穿过血脑屏障。涉及瘦素的外周和中枢途径对骨代谢具有积极影响[42]。根据这些结果, 科尼什等人进行的一项研究显示, 缺乏瘦素的小鼠的总骨矿物质含量和骨密度明显低于野生型(WT)小鼠。此外, 与野生型小鼠相比, 缺乏瘦素的小鼠的股骨骨量和 BMD 也有所降低。这是由于骨皮质厚度和骨小梁密度的减少所致[43]。通过向下丘脑施用瘦素基因治疗, 小鼠的骨量和骨长度有所增加[44]。此外, 接受下丘脑瘦素基因疗法或直接向下丘脑注射瘦素的小鼠的血清骨钙素水平也显著升高[45]。

4. 脂代谢疾病对于骨代谢的影响

4.1. 高脂血症对骨代谢的影响

甘油三酯是人体重要的脂肪, 有研究表明甘油三酯水平与骨质疏松症风险正相关[46]。根据骨密度水平将受试人群划分为正常组、骨量减低组、骨质疏松症组, 三个组之间的甘油三酯水平存在明显的差异。另一个由雌激素和维生素 D 合成的胆固醇, 也参与骨代谢[47], 高胆固醇饮食人群, 其成骨细胞受到抑制, 破骨细胞的活性相对增加, 这与胆固醇参与破骨细胞合成有关。对于高脂血症患者, 予以他汀类药物降血脂的同时, 也可以观察到骨密度水平的改善。这可能与他汀类药物能够抑制 HMG-CoA 还原酶活性, 使得骨破坏减少有关。综上所述, 高脂血症, 包括高水平胆固醇、高水平甘油三酯、高水平 LDL 都能够通过一系列途径刺激骨质疏松症的形成, 炎症反应导致的异常 HDL 也可以引起骨质疏松症的风险增加。这可能与炎症引起细胞膜表面磷脂氧化[48], 进一步加重炎症反应, 释放的炎症因子加速骨质疏松症有关, 这也不失为一种新的思路去治疗骨质疏松症。

4.2. 肥胖对骨代谢的影响

既往研究表明在一定范围内, 随着人体 BMI 水平的增加, 骨质疏松症的风险会相对降低。但是肥胖会导致多种脂质增加, 通过分泌炎症细胞因子、调节骨代谢通路影响骨代谢, 增加骨质疏松症的风险, 脂肪沉积对于骨的保护这一观点需要重新考虑。骨质疏松症患者通常伴随骨髓脂肪组织扩张, 随着机体脂肪含量的增加, 骨折的风险增加 6 倍[49]。对体重进行调整之后, 骨折的发生风险与腰围水平正相关[50]。对于肥胖患者形成的骨质疏松主要是因为骨髓脂肪组织沉积、钙缺乏以及钙异常堆积。86.2%的肥胖女性存在钙吸收不良[51], 同时减肥人群也存在钙缺乏。因此对于肥胖患者, 适度地补充钙和维生素 D 能改善脂质对骨造成的不良影响。

4.3. 动脉粥样硬化对骨代谢的影响

在老年人群, 骨质疏松症患者常常同时合并动脉粥样硬化的发生。两种疾病的发展都有着共同的特点, 一方面是血脂水平的升高, 以甘油三酯、LDL 升高为主, 血脂代谢释放的炎性因子对骨组织、血管组织产生破坏, 另一方面是骨分布异常, 受到炎症因子破坏的骨组织沉积在受损的血管内皮下, 二者共

同作用, 促进了骨质疏松症和动脉粥样硬化的发生、发展。因此两种疾病相互影响, 共同进展。

5. 争议与未解决问题

我们可以看到, 脂代谢对于骨代谢的作用是多方面的、不相同的, 不同脂质对于成骨细胞和破骨细胞的作用不同, 同一种脂质在不同的状态下对于成骨细胞和破骨细胞的作用也不一致。例如 ApoA1 与 HDL, 这两者在生理状态下通常是作为机体内的“好物质”, 也就是我们所说的起到保护作用的物质, 通过逆向转运脂质, 从而降低血脂水平, 对于心脑血管起到保护作用。但是在病理状态, 尤其是体内高炎症因子的情况下, ApoA1 与 HDL 能够通过一系列途径加速炎症因子的聚集, 使得机体内的炎症水平升高, 导致脂质水平升高、细胞氧化, 增加破骨细胞活动同时减弱成骨细胞活性, 导致骨质疏松症的发生。在后续的临床研究中, 我们通过研究西南地区某医院住院人群 ApoA1 与骨密度的相关性发现, 针对 50 岁至 75 岁老年男性以及绝经后女性, 不管外部条件如何变化, ApoA1 始终发挥着负面作用, 其水平与骨密度水平负相关, 而 HDL 与骨密度水平的负性相关在调整了年龄、性别、BMI 等混杂因素后转变为正相关, 这一原因可能与老年人群生理代谢变化导致机体炎症水平升高或者西南地区的饮食结构有关系。因此, ApoA1 和 HDL 与骨的双向作用可能是机体炎症因子水平的波动相关, 在未来的研究中, 我们在控制炎症因子变量例如 IL-1、IL-6、TNF- α 的水平上进一步探索 ApoA1 和 HDL 对于骨的影响, 从而保证结果的可靠性。

6. 总结展望

随着年龄的增加、机体的衰老和代谢的改变, 脂肪组织浸润和骨组织减少是人不可避免的一个问题。目前的研究发现多种血脂能够直接或间接地影响骨组织代谢, 包括我们通常认为是好物质的 HDL 在异常的炎症刺激下也能够促使骨质疏松症的发生。但是目前的临床药物, 包括促进成骨细胞生成、减少破骨细胞活性、竞争性抑制 RANKL 结合、雌激素受体拮抗剂等药物的效果都不是特别理想。本文总结了目前有关脂代谢与骨代谢相关的研究, 以及常见脂代谢异常疾病对于骨代谢的影响。明确脂代谢在骨质疏松症发展过程中的作用, 在治疗骨质疏松症的同时兼顾维持脂代谢的正常, 这或许是日后治疗骨质疏松症的潜在方法。

参考文献

- [1] 中国老年保健医学研究会老年疼痛疾病分会. 老年骨质疏松性疼痛诊疗与管理中国专家共识(2024 版) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(4): 241-250.
- [2] Li, P., Tsai, I.-J., Hsu, C.Y., Wang, J., Lin, S., Ding, D., *et al.* (2018) Risk of Hyperlipidemia in Women with Hysterectomy—A Retrospective Cohort Study in Taiwan Area. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 12956. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31347-z>
- [3] 尤婷婷, 吴铁, 张志平, 等. 高脂血症致大鼠骨质疏松作用研究初探[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007(3): 299-303.
- [4] Zhou, Y., Deng, T., Zhang, H., Guan, Q., Zhao, H., Yu, C., *et al.* (2019) Hypercholesterolaemia Increases the Risk of High-turnover Osteoporosis in Men. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 4603-4612. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10131>
- [5] An, T., Hao, J., Sun, S., Li, R., Yang, M., Cheng, G., *et al.* (2017) Efficacy of Statins for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoporosis International*, **28**, 47-57. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3844-8>
- [6] Ruscica, M., Tokgözoğlu, L., Corsini, A. and Sirtori, C.R. (2019) PCSK9 Inhibition and Inflammation: A Narrative Review. *Atherosclerosis*, **288**, 146-155. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.015>
- [7] Chen, M., Chen, Q., Xiao, X., Feng, S., Wang, X., Tang, T., *et al.* (2022) Genetically Proxied Inhibition of Tumor Necrosis Factor and the Risk of Colorectal Cancer: A Drug-Target Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1079953. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1079953>

- [8] Chen, D., Xu, W., Xiao, K., Que, Z., Feng, J., Sun, N., *et al.* (2024) PCSK9 Inhibitors and Osteoporosis: Mendelian Randomization and Meta-Analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **25**, Article No. 548. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07674-w>
- [9] Hu, X., Ma, S., Yang, C., Wang, W. and Chen, L. (2019) Relationship between Senile Osteoporosis and Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 4417-4420. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7518>
- [10] 王龙梅, 刘康佳, 刘子欣, 等. 脂代谢及相关疾病与骨质疏松症关系研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(5): 767-770+775.
- [11] Paspaliaris, V. and Kolios, G. (2019) Stem Cells in Osteoporosis: From Biology to New Therapeutic Approaches. *Stem Cells International*, **2019**, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2019/1730978>
- [12] Hu, L., Yin, C., Zhao, F., Ali, A., Ma, J. and Qian, A. (2018) Mesenchymal Stem Cells: Cell Fate Decision to Osteoblast or Adipocyte and Application in Osteoporosis Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 360. <https://doi.org/10.3390/ijms19020360>
- [13] Ma, H., Zhang, B., Hu, Y., Wang, J., Liu, J., Qin, R., *et al.* (2019) Correlation Analysis of Intestinal Redox State with the Gut Microbiota Reveals the Positive Intervention of Tea Polyphenols on Hyperlipidemia in High Fat Diet Fed Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**, 7325-7335. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02211>
- [14] Rohowetz, L.J., Kraus, J.G. and Koulen, P. (2018) Reactive Oxygen Species-Mediated Damage of Retinal Neurons: Drug Development Targets for Therapies of Chronic Neurodegeneration of the Retina. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3362. <https://doi.org/10.3390/ijms19113362>
- [15] 李艳, 孙珂焕, 白芳, 等. 高脂血症相关疾病发病机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(4): 84-87.
- [16] Hu, Y., Lin, H., Dib, B., *et al.* (2014) Cholesterol Crystals Induce Inflammatory Cytokines Expression in nARPE-19 Cells by Activating the NF- κ B Pathway. *Discovery Medicine*, **18**, 7-14.
- [17] 孟强, 张雪海, 张新卫. 中国人群载脂蛋白 E 基因多态性与高脂血症关系的 Meta 分析[J]. 中国预防医学杂志, 2015, 16(4): 304-307.
- [18] Methé, B.A., Nelson, K.E., Pop, M., *et al.* (2012) A Framework for Human Microbiome Research. *Nature*, **486**, 215-221. <https://doi.org/10.1038/nature11209>
- [19] Jo, Y.J., Tagele, S.B., Pham, H.Q., Jung, Y., Ibal, J.C., Choi, S., *et al.* (2020) *In Situ* Profiling of the Three Dominant Phyla within the Human Gut Using Taqman PCR for Pre-Hospital Diagnosis of Gut Dysbiosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1916. <https://doi.org/10.3390/ijms21061916>
- [20] 张蕊, 赵福梅, 丛洪良. 载脂蛋白 E 的合成、结构及功能[J]. 吉林医学, 2019, 40(6): 1369-1372.
- [21] 孙金磊. APOE 基因多态性与骨质疏松性骨折易感性关系的研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2019.
- [22] 贾志强. 血清 LDL/HDL 比值与冠状动脉病变的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2025.
- [23] 赵付琳, 罗祥, 白明茹. ApoE 与骨质疏松症相关性的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(10): 1544-1549.
- [24] 陈瀚宇, 徐颖鹏, 李鼎鹏, 等. RANK/RANKL/OPG 系统在骨性关节炎与骨质疏松相关性中的作用机制[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(1): 86-88.
- [25] 贾艾玲, 张宇航, 刁元元, 等. 刺五加乙酸乙酯部位对 ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 108-115.
- [26] Zhu, X., Lee, C., Xu, H., Wang, Y., Yung, P.S.H., Jiang, Y., *et al.* (2021) Phenotypic Alteration of Macrophages during Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthritis Research & Therapy*, **23**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02457-3>
- [27] 黎富尧, 武敬文, 江千舟, 等. 巨噬细胞维持骨稳态及促进骨修复的作用机制概述[J]. 现代免疫学, 2020, 40(3): 245-247, 251.
- [28] 张智鑫. 转化生长因子 β 1 在 APOE^{-/-}小鼠中通过调节巨噬细胞极化稳定颈动脉易损斑块的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 晋中: 山西医科大学, 2020.
- [29] Blair, H.C., Kalyvoti, E., Papachristou, N.I., Tourkova, I.L., Syggelos, S.A., Deligianni, D., *et al.* (2016) Apolipoprotein A-1 Regulates Osteoblast and Lipoblast Precursor Cells in Mice. *Laboratory Investigation*, **96**, 763-772. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.51>
- [30] Smoak, K.A., Aloor, J.J., Madenspacher, J., Merrick, B.A., Collins, J.B., Zhu, X., *et al.* (2010) Myeloid Differentiation Primary Response Protein 88 Couples Reverse Cholesterol Transport to Inflammation. *Cell Metabolism*, **11**, 493-502. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.04.006>
- [31] 乔铭薪, 朱舟, 万乾炳. 高胆固醇对骨代谢影响的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(11): 1632-1636, 1645.

- [32] Huang, X., Lv, Y., He, P., Wang, Z., Xiong, F., He, L., *et al.* (2018) HDL Impairs Osteoclastogenesis and Induces Osteoclast Apoptosis via Upregulation of ABCG1 Expression. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **50**, 853-861. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy081>
- [33] Papachristou, N.I., Blair, H.C., Kypreos, K.E. and Papachristou, D.J. (2017) High-Density Lipoprotein (HDL) Metabolism and Bone Mass. *Journal of Endocrinology*, **233**, R95-R107. <https://doi.org/10.1530/joe-16-0657>
- [34] Jackson, S.M., Ericsson, J. and Edwards, P.A. (1997) Signaling Molecules Derived from the Cholesterol Biosynthetic Pathway. In: Bittman, R., Ed., *Subcellular Biochemistry*, Springer US, 1-21. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5901-6_1
- [35] Huang, Y., Lin, Y., Rong, M., Liu, W., He, J. and Zhou, L. (2019) 20(s)-Hydroxycholesterol and Simvastatin Synergistically Enhance Osteogenic Differentiation of Marrow Stromal Cells and Bone Regeneration by Initiation of RAF/MEK/ERK Signaling. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **30**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6284-0>
- [36] Zhang, X., Schwarz, E.M., Young, D.A., Puzas, J.E., Rosier, R.N. and O'Keefe, R.J. (2002) Cyclooxygenase-2 Regulates Mesenchymal Cell Differentiation into the Osteoblast Lineage and Is Critically Involved in Bone Repair. *Journal of Clinical Investigation*, **109**, 1405-1415. <https://doi.org/10.1172/jci0215681>
- [37] Raisz, L.G., Pilbeam, C.C. and Fall, P.M. (1993) Prostaglandins: Mechanisms of Action and Regulation of Production in Bone. *Osteoporosis International*, **3**, 136-140. <https://doi.org/10.1007/bf01621888>
- [38] Kha, H.T., Basseri, B., Shouhed, D., Richardson, J., Tetradis, S., Hahn, T.J., *et al.* (2004) Oxysterols Regulate Differentiation of Mesenchymal Stem Cells: Pro-Bone and Anti-Fat. *Journal of Bone and Mineral Research*, **19**, 830-840. <https://doi.org/10.1359/jbmr.040115>
- [39] Bursill, C.A., Castro, M.L., Beattie, D.T., Nakhla, S., van der Vorst, E., Heather, A.K., *et al.* (2010) High-Density Lipoproteins Suppress Chemokines and Chemokine Receptors *in Vitro* and *in Vivo*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **30**, 1773-1778. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.110.211342>
- [40] Suzuki, M., Pritchard, D.K., Becker, L., Hoofnagle, A.N., Tanimura, N., Bammler, T.K., *et al.* (2010) High-Density Lipoprotein Suppresses the Type I Interferon Response, a Family of Potent Antiviral Immunoregulators, in Macrophages Challenged with Lipopolysaccharide. *Circulation*, **122**, 1919-1927. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.961193>
- [41] van der Vorst, E.P.C., Theodorou, K., Wu, Y., Hoeksema, M.A., Goossens, P., Bursill, C.A., *et al.* (2017) High-Density Lipoproteins Exert Pro-Inflammatory Effects on Macrophages via Passive Cholesterol Depletion and PKC-NF- κ B/STAT1-IRF1 Signaling. *Cell Metabolism*, **25**, 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.10.013>
- [42] Turner, R.T., Kalra, S.P., Wong, C.P., Philbrick, K.A., Lindenmaier, L.B., Boghossian, S., *et al.* (2012) Peripheral Leptin Regulates Bone Formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, **28**, 22-34. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1734>
- [43] Hamrick, M.W., Pennington, C., Newton, D., Xie, D. and Isales, C. (2004) Leptin Deficiency Produces Contrasting Phenotypes in Bones of the Limb and Spine. *Bone*, **34**, 376-383. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2003.11.020>
- [44] Iwaniec, U.T., Boghossian, S., Lapke, P.D., Turner, R.T. and Kalra, S.P. (2007) Central Leptin Gene Therapy Corrects Skeletal Abnormalities in Leptin-Deficient Ob/Ob Mice. *Peptides*, **28**, 1012-1019. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.02.001>
- [45] Kalra, S.P., Dube, M.G. and Iwaniec, U.T. (2009) Leptin Increases Osteoblast-Specific Osteocalcin Release through a Hypothalamic Relay. *Peptides*, **30**, 967-973. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2009.01.020>
- [46] Kan, B., Zhao, Q., Wang, L., Xue, S., Cai, H. and Yang, S. (2021) Association between Lipid Biomarkers and Osteoporosis: A Cross-Sectional Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **22**, Article No. 759. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04643-5>
- [47] Song, Y., Liu, J., Zhao, K., Gao, L. and Zhao, J. (2021) Cholesterol-Induced Toxicity: An Integrated View of the Role of Cholesterol in Multiple Diseases. *Cell Metabolism*, **33**, 1911-1925. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.001>
- [48] Graham, L.S., Parhami, F., Tintut, Y., Kitchen, C.M.R., Demer, L.L. and Effros, R.B. (2009) Oxidized Lipids Enhance RANKL Production by T Lymphocytes: Implications for Lipid-Induced Bone Loss. *Clinical Immunology*, **133**, 265-275. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.07.011>
- [49] 汤迟, 路梦新, 周丹, 等. 椎体骨折病人术后运动康复的证据总结[J]. 护理研究, 2024, 38(21): 3839-3845.
- [50] Wang, X., Xie, L. and Yang, S. (2023) Association between Weight-Adjusted-Waist Index and the Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis: A Population-Based Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **24**, Article No. 595. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06717-y>
- [51] Di Filippo, L., De Lorenzo, R., Giustina, A., Rovere-Querini, P. and Conte, C. (2022) Vitamin D in Osteosarcopenic Obesity. *Nutrients*, **14**, Article 1816. <https://doi.org/10.3390/nu14091816>