

• 实验研究 •

DCE-MRI K^{trans} 图纹理分析与代谢组学评价糖尿病兔早期骨髓微血管病变

王焰, 胡磊, 闫玉辰, 张甜, 陈俊, 查云飞

【摘要】 目的:基于 DCE-MRI K^{trans} 图纹理分析与代谢组学评价糖尿病兔早期骨髓微血管病变。
方法:28 只 3 月龄左右雄性日本大耳白兔随机分为糖尿病组(14 只)和对照组(14 只)。造模成功后各时间点(0、4、8、12、16 周)对所有兔腰椎行矢状面 FSE- T_1 WI、FSE- T_2 WI、动态对比增强 MRI(DCE-MRI)检查。通过拟合药代动力学模型获得腰椎骨髓 DCE-MRI K^{trans} 图,基于第 16 周 DCE-MRI K^{trans} 图筛选纹理参数特征值。第 16 周取兔腰 5、6 椎体行 CD34 免疫组化染色,计算微血管密度(MVD)值;取腰 7 椎体压碎取出骨髓进行代谢组学研究。
结果:基于第 16 周 DCE-MRI K^{trans} 图筛选出纹理参数特征值有 Median Intensity、Mean Deviation、Quantile50、Quantile75、Quantile95、RMS、sum Average、difference Entropy、Mean Value。糖尿病早期骨髓微血管病变与脂质代谢紊乱有关,主要与亚油酸代谢有关。CD34 免疫组化检查显示第 16 周糖尿病组腰椎骨髓 MVD 较对照组明显减少($Z = -3.785$, $P < 0.01$)。Spearman 相关分析结果显示 Median Intensity、Quantile50、Quantile75 与 MVD 呈负相关($r = -0.504$, $P = 0.023$; $r = -0.490$, $P = 0.028$; $r = -0.541$, $P = 0.014$)。差异代谢物与纹理参数特征值无显著相关关系($P > 0.05$)。
结论:基于 DCE-MRI K^{trans} 图的纹理参数可识别糖尿病早期骨髓细微结构变化,糖尿病早期骨髓微血管病变与脂质代谢有关,主要与亚油酸代谢通路异常有关。基于 DCE-MRI K^{trans} 图纹理分析和代谢组学整合研究评价糖尿病早期骨髓微血管病变是可行的。

【关键词】 糖尿病; 骨髓; 微血管; 磁共振成像; 纹理分析; 代谢组学

【中图分类号】 R445.2; R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)11-1337-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.11.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Integration of metabolomics with texture analysis based on DCE-MRI K^{trans} map of early bone marrow microvascular changes in alloxan-induced diabetic rabbits WANG Yan, HU Lei, YAN Yu-cheng, et al. Department of Radiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Objective: To evaluate early bone marrow microangiopathy with texture analysis based on DCE-MRI transfer constant (K^{trans}) map and metabolomics in diabetic rabbits. **Methods:** Twenty eight male Japanese rabbits of about 3 months old were randomly divided into diabetic group ($n=14$) and control group ($n=14$). After the rabbits were successfully modeled, all rabbits underwent lumbar sagittal MRI imaging (FSE- T_1 WI, FSE- T_2 WI, DCE-MRI) at 0th, 4th, 8th, 12th, 16th week, respectively. K^{trans} map of lumbar bone marrow was obtained by fitting the pharmacokinetic model. Texture parameters were extracted from DCE-MRI K^{trans} map of the 16th week. At 16th week, lumbar vertebrae 5 and 6 were used for CD34 immunohistochemical staining to calculate microvessel density. Lumbar vertebra 7 was crushed to obtaining bone marrow for metabonomics. **Results:** The texture feature parameters based on K^{trans} map at 16th week were screened as Median Intensity, Mean Deviation, Quantile50, Quantile75, Quantile95, RMS, sum Average, difference Entropy, Mean Value. Diabetic bone marrow microangiopathy were related to lipid metabolism disorder, mainly related to linoleic acid metabolism. CD34 immunohistochemical staining showed that MVD of lumbar bone marrow in diabetic group was significantly lower than that in control group at 16th week ($Z = -3.785$, $P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that Median Intensity, Quantile50, Quantile75 were negatively

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院放射科(王焰、胡磊、闫玉辰、张甜、查云飞); 100176 北京, GE 医疗(陈俊)

作者简介: 王焰(1993—), 女, 湖北荆州人, 硕士研究生, 主要从事血管及肌骨病变影像学研究。

通讯作者: 查云飞, E-mail: zhayunfei999@126.com

基金项目: 国家自然科学基金(81871332, 82171895)

correlated with MVD ($r = -0.504, P = 0.023; r = -0.490, P = 0.028; r = -0.541, P = 0.014; 95\% \text{CI}$). There was no significant correlation between differential metabolites and texture parameter feature values ($P > 0.05$). **Conclusion:** The texture parameters based on DCE-MRI K^{trans} map can identify microarchitectural modifications in diabetic bone marrow at early stage. Diabetic bone marrow microangiopathy are related to lipid metabolism, mainly related to the abnormal linoleic acid metabolism pathway. Integration of metabolomics with texture analysis based on DCE-MRI K^{trans} map is feasible to evaluate diabetic bone marrow microangiopathy at early stage.

【Key words】 Diabetes mellitus; Bone marrow; Microvascular; Magnetic resonance imaging; Texture analysis; Metabolomics

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以高血糖为主要特点的慢性代谢性疾病。长期患有 1 型和 2 型糖尿病的患者可能会出现骨质疏松、骨质减少、骨关节病变和低应力骨折的风险增加^[1-2]。研究表明糖尿病骨病可能是一种慢性骨髓微血管并发症^[3]。Hu 等^[4]研究结果显示基于药代动力学模型的动态对比增强 MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)和非对称回波的最小二乘估算法迭代水脂分离方法(iterative decomposition of water and fat with echo asymmetrical and least-squares estimation quantitation sequence, IDEAL-IQ)序列可用于定量评估四氧嘧啶诱导的糖尿病兔椎体微血管通透性和椎体脂肪沉积的变化。

纹理分析是影像组学的重要组成部分,是图像中局部不规则而宏观有规律的灰度特性,对区域内部灰度级变化的特征进行量化。近年来纹理分析在骨病变以及肿瘤的预测、诊断和鉴别诊断、疗效评估及预后等方面均显示出较大应用价值^[5]。

代谢组学作为一种研究生物系统内小分子代谢物的新兴技术,揭示了常规研究方法无法发现的疾病发生发展的差异代谢通路及潜在的生物标志物,为早期有效控制疾病发生提供了新的靶点^[6]。目前尚未见基于 DCE-MRI 容量转移常数(volume transfer constant, K^{trans})图纹理分析和代谢组学联合评价糖尿病骨髓微血管病变的研究报道,本研究旨在探索基于 DCE-MRI K^{trans} 图纹理分析和代谢组学的整合生物标志物评价糖尿病早期骨髓微血管病变的可行性。

材料与方法

1. 兔糖尿病模型的制备

本研究经武汉大学人民医院伦理委员会审查通过。28 只 3 月龄健康日本雄性大耳白兔由武汉大学动物实验中心提供,平均(3.2 ± 0.2) kg。所有兔经过 1 周适应性饲养,测量空腹血糖均在正常水平。28 只兔随机分为糖尿病组 14 只,对照组 14 只。糖尿病组兔的造模方法同 Hu 等^[4]研究一致。单次血糖值大于

14 mmol/L 或 2 次血糖值大于 11 mmol/L,认定造模成功^[7]。48 h 后血糖值仍处于正常范围的糖尿病组兔补加 50 mg/kg 四氧嘧啶,直到血糖值达到上述标准。4 周以后两组兔血糖水平趋于稳定,每次行 MRI 检查前测量其血糖值。

2. MRI 成像及后处理

实验兔在第 0、4、8、12、16 周从耳缘静脉注射戊巴比妥钠溶液(3%, 2 mL/kg)麻醉,摆放体位呈仰卧位、足先进,在 3.0T MRI 设备(Discovery MR750 Plus, GE Healthcare, Milwaukee)上固定 8 通道膝关节专用相控阵线圈,扫描序列及参数:常规腰椎矢状面 FSE- T_1 WI: TR 300 ms, TE 12 ms, 翻转角 142° , 层厚 3 mm, 视野 $16 \text{ cm} \times 16 \text{ cm}$, 矩阵 320×288 ; FSE- T_2 WI: TR 2500 ms, TE 120 ms, 翻转角 142° , 层厚 3 mm, 视野 $16 \text{ cm} \times 16 \text{ cm}$, 矩阵 320×320 ; DCE-MRI: 采用肝脏快速容积采集(liver acquisition volume acceleration, LAVA)及阵列空间敏感编码技术(array spatial sensitivity encoding technique, ASSET), TR 3.5 ms, TE 1.6 ms, 翻转角 $6^\circ, 9^\circ, 12^\circ$, 层厚 3 mm, 视野 $20 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$, 矩阵 192×192 , 首先行多翻转角($6^\circ, 9^\circ, 12^\circ$)LAVA 序列扫描,扫描 3 个时相,随后行动态增强 LAVA 序列扫描(翻转角为 12°)。在基线扫描 3 个动态时相之后采用双筒高压注射器经兔耳缘静脉注射钆双胺,剂量 0.2 mmol/kg,流率为 1.0 mL/s,随后以相同流率注射 5 mL 0.9% 生理盐水冲管。

将 DCE-MRI 原始数据导入 Omni-Kinetics(GE Healthcare)软件进行分析。选取最亮一期腰椎中心层面图像,在腰 5-7 椎体手动勾画感兴趣区(region of interest, ROI),避开椎间盘、终板、椎基静脉丛、脑脊液,采用药代动力学 Extended Tofts Linear 双室模型得到 K^{trans} 图,自动提取 76 个纹理特征,包括灰度直方图特征、灰度共生矩阵特征以及灰度游程矩特征。由两名有 3 年(医师 A)和 5 年(医师 B)以上骨肌 MR 诊断经验、对分组不知情的影像诊断医师进行上述所有测量,获得的数据取平均值进行分析(图 1)。采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评

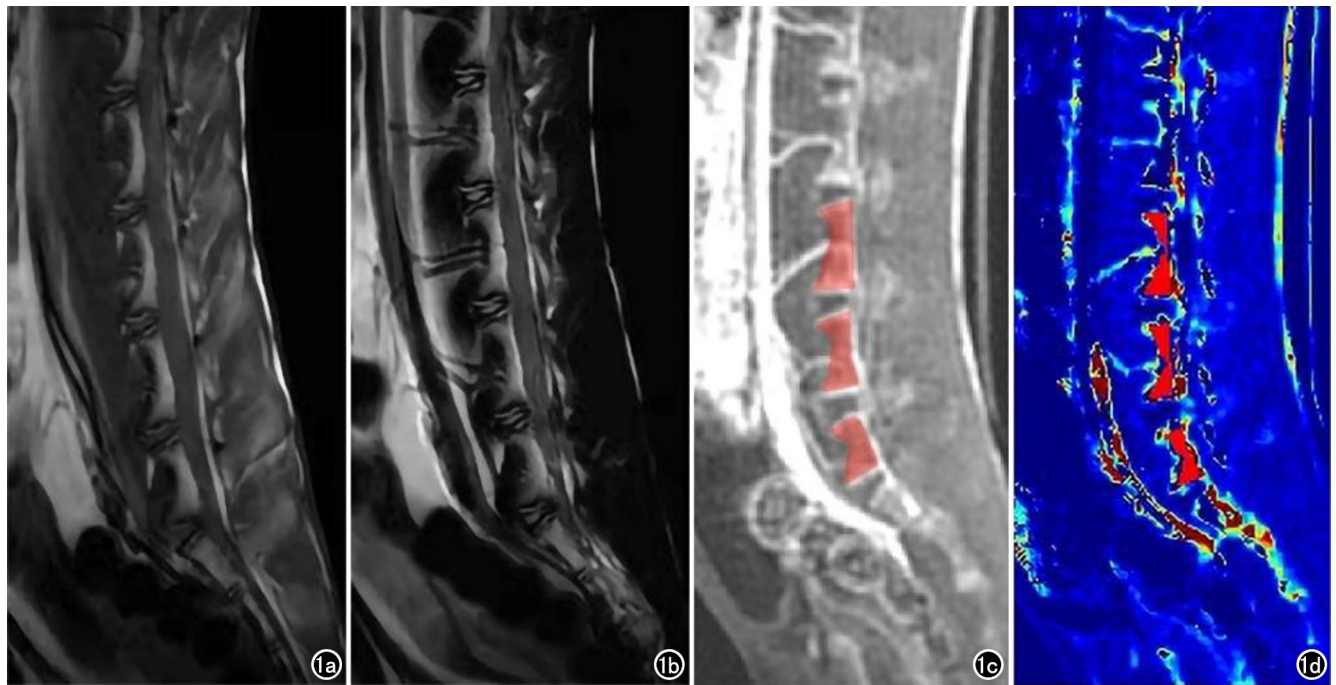


图 1 a)第 16 周糖尿病组 FSE-T₁WI 图;b)FSE-T₂WI 图;c)DCE-MRI 图,红色区域为手动勾画出的腰椎 ROI;d)K^{trans} 图。

估医师 A 和医师 B 之间的一致性,1 个月后医师 A 对全部病变再次勾画 ROI,计算观察者内 ICC。

3.兔腰椎骨髓样品采集

在第 16 周完成检查后,经耳缘静脉注入 100 mg/kg 戊巴比妥钠对所有实验兔实施安乐死。取腰 5、6 椎体做病理学检查;取腰 7 椎体压碎取出骨髓液氮速冻,−80℃ 保存做液相色谱-质谱联用(Liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)代谢组学。

4.兔腰椎骨髓代谢组学 LC-MS 检测

本次实验的分析仪器为 Ultimate 3000 超高效液相串联 Q Exactive(Thermo Fisher Scientific, USA)高分辨质谱仪组成的液质联用系统。将 2 μL 经过前处理的样本上样至保持在 35℃ 的 AQ C18 色谱柱(150×2.1 mm 1.8 μm, Ultimate)。然后在含 0.1% 甲酸、10 mmol/L 乙酸胺的乙腈/水(3:2)溶液(A 液)和含 0.1% 甲酸、10 mmol/L 乙酸胺的异丙醇/乙腈(9:1)溶液(B 液)的正离子模式流动相中以 0.3 mL/min 的恒定流速洗涤色谱柱。质谱条件:扫描模式负离子扫描模式;检测方式 Full mass/dd-MS2;分辨率 70000(Full mass);17500(dd-MS2);电喷雾电压 2.8 kV;毛细管温度 320℃;鞘气流速 40 Arb;雾化器温度 350℃。

5.兔腰椎骨髓病理学检查

采用 10% 多聚甲醛固定腰 5、6 椎体,脱钙两周后,石蜡包埋,沿椎体短轴位作 4 μm 切片,行 CD34 免疫组化染色。免疫组化染色测量组织内微血管密度

(microvessel density, MVD)的方法:CD34 表达于血管内皮细胞,以血管内皮细胞的胞质内出现棕黄色颗粒为阳性。在光学显微镜下拍片,同一研究者随机选取 3 个相互不连续区域,然后在 200 倍光镜下计数染色呈阳性的血管数,测量结果的平均值作为 MVD 值。

6.统计学分析

第 16 周基于 K^{trans} 图的纹理分析数据首先通过 ANOVA 或 Mann-Whitney U 检验评估两组纹理参数的差异,对剩余的纹理特征进行单因素 Logistic 回归分析筛选出有统计学意义的纹理参数特征值。

采用 Analysis Base File Converter 将 LC-MS 原始数据转换成通用(adf)格式。在 MSDIAL 软件平台下,进行峰的识别、保留时间校正等预处理,得到一个负离子模式下代谢物名称、质荷比等的可视化矩阵。通过主成分分析(principal component analysis, PCA)、偏最小二乘判别分析(partial least square-discriminant analysis, PLS-DA)识别和分析糖尿病组和对照组骨髓代谢轮廓的整体差异。对 PLS-DA 结果进行交叉验证,以 R² 和 Q² 值作为验证模型质量的标准。分别计算每个代谢物的变量重要性投影(variable importance in projection, VIP)值和变化倍数(fold change, FC)值。选择 VIP>1 和 FC>2 或 FC<0.5 的代谢物进一步进行功能分析。采用 R studio 软件(版本 4.0.3),通过富集分析和拓扑分析进行通路分析,识别糖尿病组显著差异的代谢通路及差异代谢物。

采用 Spearman 相关性系数评估 MVD、差异代谢

物水平与基于 K^{trans} 图纹理分析特征值的相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

在实验期间 3 只糖尿病兔因麻醉意外、健康状况差死亡,1 只血糖恢复正常;对照组因健康状况差死亡 2 只,2 只实施安乐死。

1.基于 DCE-MRI K^{trans} 图的纹理分析
各序列纹理特征测量值的观察者间及观察者自身 ICC 为 $0.80\sim0.92(P<0.01)$,表明一致性良好。第 16 周基于 K^{trans} 图的纹理参数共有 76 个,通过 ANOVA 和 Mann-Whitney U 检验筛选出 25 个特征;对剩

下的 25 个特征进行单因素 Logistic 回归分析进一步筛选,筛选出 9 个特征(表 1)。

2.腰椎骨髓代谢组学分析

对所有实验兔腰 7 椎体骨髓进行 LC-MS 分析,PCA 图、PLSDA 图显示糖尿病组和对照组具有分开趋势(图 2)。结果显示 PLS-DA 模型的 R^2 值为 80% , Q^2 值为 10% 。本研究基于 $VIP>1$ 和 $FC>2$ 或 $FC<0.5$ 筛选出 36 种差异代谢物。通过富集分析和拓扑分析进行通路分析,识别糖尿病组显著差异的代谢通路。相关代谢通路有 11 条(表 2),其中具有显著差异的代谢通路为亚油酸代谢通路,主要包括 5 个差异代谢物,4 个磷脂酰胆碱(phosphatidyl cholines,PC) 和 1 个脂

表 1 第 16 周基于 DCE-MRI K^{trans} 图纹理参数特征值的单因素 Logistic 回归结果

纹理参数	糖尿病组	对照组	$\beta(95\%CI)$	P
MedianIntensity	0.509 ± 0.302	0.109 ± 0.137	$9.206(0.598,17.814)$	0.036
MeanDeviation	254.309 ± 0.407	254.785 ± 0.157	$-7.296(-14.325,-0.267)$	0.041
Quantile50	0.502 ± 0.298	0.110 ± 0.135	$9.294(0.667,17.920)$	0.034
Quantile75	1.004 ± 0.639	0.247 ± 0.204	$6.519(0.236,12.802)$	0.041
Quantile95	1.887 ± 1.123	0.675 ± 0.469	$2.444(0.097,4.791)$	0.041
RMS	0.957 ± 0.578	0.406 ± 0.298	$3.169(0.004,6.335)$	0.049
sumAverage	0.147 ± 0.055	0.074 ± 0.065	$20.425(1.136,39.713)$	0.037
differenceEntropy	0.601 ± 0.076	0.434 ± 0.185	$12.810(0.007,25.613)$	0.049
MeanValue	0.690 ± 0.408	0.215 ± 0.157	$7.267(0.262,14.271)$	0.042

注: β 代表非标准化回归系数

表 2 差异代谢物确定的富集代谢通路

Name	Total	Hits	Raw P	Impact
Linoleic acid metabolism	5	2	0.25148	0.96774
Arachidonic acid metabolism	36	2	0.33321	0.28076
Fatty acid biosynthesis	46	1	0.36874	0
Fatty acid elongation	38	1	0.36874	0
Fatty acid degradation	39	1	0.36874	0
Histidine metabolism	15	1	0.37446	0
beta-Alanine metabolism	19	1	0.37446	0
alpha-Linolenic acid metabolism	13	2	0.39292	0.32258
Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchor biosynthesis	15	1	0.40829	0
Purine metabolism	66	1	0.436	0.0011005
Glycerophospholipid metabolism	36	3	0.49024	0.26382

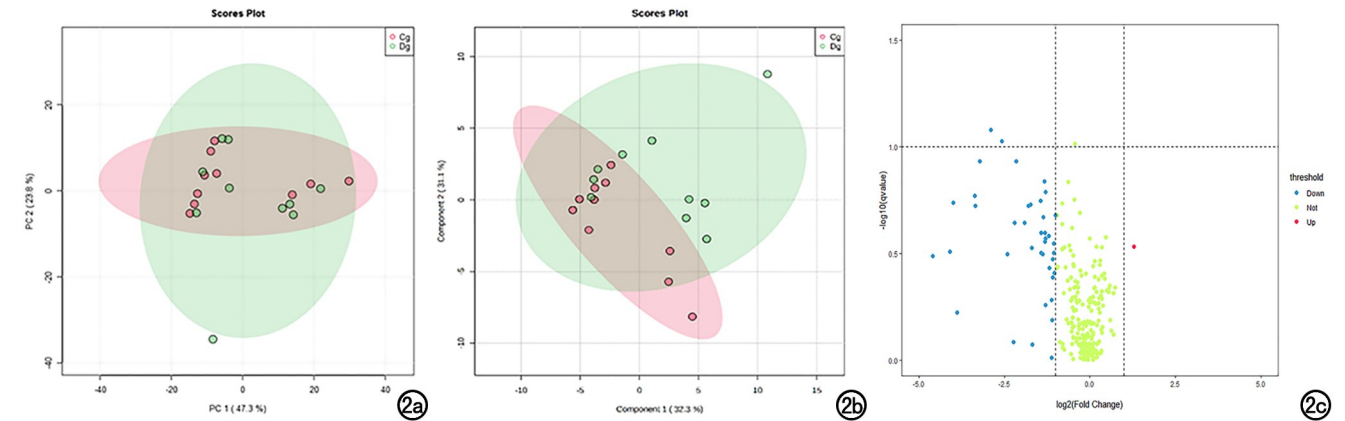


图 2 a、b)分别为 PCA 图和 PLS-DA 图,表明糖尿病组(Dg;绿色小圆形和绿色椭圆)和对照组(Cg;红色小圆形和红色椭圆)代谢谱具有分开趋势;c)火山图显示所有代谢物和差异代谢物的分布,横轴是 $\log_2(FC)$,纵轴是 $-\log_{10}(P)$,每一个点代表一个代谢物。

肪酸(fatty acid, FA), 分别是 PC 14:0~16:0、PC 15:0~18:1、PC 18:0~20:2、PC 18:1~20:1、FA 18:2。

3. 组织病理学

CD34 免疫组化检查显示第 16 周糖尿病组腰椎骨髓的 MVD 较对照组明显减少(图 3), 差异有统计学意义($Z = -3.785, P < 0.01$)。

4. 相关性分析

相关性分析结果显示 Median Intensity、Quantile50、Quantile75 与 MVD 呈负相关($r = -0.504, P = 0.023; r = -0.490, P = 0.028; r = -0.541, P = 0.014$), 其余纹理参数特征值与 MVD 均无相关性(P 均 > 0.05)。差异代谢物与纹理参数特征值无相关性(P 均 > 0.05)。

讨 论

本研究首次基于 DCE-MRI K^{trans} 图纹理分析与代谢组学整合评价糖尿病兔早期骨髓微血管病变。基于第 16 周 DCE-MRI K^{trans} 图筛选出纹理参数特征值有 9 个。糖尿病早期骨髓微血管病变与脂质代谢紊乱有关, 主要与亚油酸代谢有关。Median Intensity、Quantile50、Quantile75 与 MVD 呈负相关, 差异代谢物与纹理参数特征值无显著相关关系。

第 16 周基于 DCE-MRI K^{trans} 图的纹理分析结果显示糖尿病组和对照组有统计学差异的纹理参数有 Median Intensity、Mean Deviation、Quantile50、Quantile75、Quantile95、RMS、sum Average、difference Entropy、Mean Value, 说明基于 DCE-MRI K^{trans} 图的纹理参数反映了糖尿病骨早期骨髓细微结构变化。Median Intensity、Quantile50、Quantile75 与 MVD 呈负相关, 表明骨髓微血管病变影响到骨髓细微结构, 导致了骨髓纹理参数值出现变化, 与杨柳等^[8]研究结论一致。此外有研究证明基于 DCE-MRI K^{trans} 图的纹理分析可识别糖尿病早期骨骼肌微结构变化^[9-10], 说明基于 DCE-MRI K^{trans} 图的纹理分析是识别糖尿病骨肌病变的有力工具。

已有研究发现亚油酸代谢异常与糖尿病视网膜病

变、糖尿病肾病有关^[11-12], 糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病属于糖尿病微血管病变。Hu 等^[4]采用 IDEAL-IQ 技术研究显示糖尿病兔椎体骨髓脂肪含量在第 16 周显著增加, 目前尚未见糖尿病骨髓微血管病变脂肪酸改变的研究报道。本研究首次揭示了糖尿病早期骨髓微血管病变与脂质代谢紊乱有关, 主要与亚油酸通路改变有关。亚油酸属于多不饱和脂肪酸。早前已有研究证实糖尿病脂质代谢紊乱导致的高胆固醇、高甘油三酯血症以及多不饱和脂肪酸成分变化可通过损害内皮祖细胞的数量和功能引发内皮功能障碍^[13-14]。内皮功能失调是糖尿病多个靶器官微血管病变并发症发生和进展的中心环节^[15-16]。此外 Bellissimo 等^[17]通过血浆 LC-MS 研究发现与脂肪酸代谢相关的通路, 尤其是亚油酸相关代谢通路与骨密度显著相关。花生四烯酸是亚油酸的代谢产物, 是促炎类花生酸的的主要前体^[18-20], 通过前列腺素 E2 诱导人骨髓破骨细胞形成和骨吸收^[21]。亚油酸衍生的氧化脂类包括 9-羟基十八碳二烯酸和 13-羟基十八碳二烯酸, 是过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂, 可促进间充质干细胞向脂肪细胞分化, 但不利于成骨细胞分化^[22-23]。亚油酸通路相关代谢物可能是糖尿病早期骨髓微血管病变的潜在生物标志物。监测亚油酸通路相关代谢物水平可能进一步实现糖尿病早期微血管病变预测和早期诊断。本研究结果显示糖尿病兔腰椎骨髓差异代谢物与纹理参数特征值无相关性, 可能是不同组学数据存在差异性, 导致了评估模型的方法不一样, 如何采用高效、有效的整合方法或算法模型对不同组学数据进行整合, 挖掘多组学数据中隐含的信息及规律是一个亟待解决的问题。

本次研究的局限性: 首先, 研究样本量有限, 可能会影响纹理分析结果的准确性。其次, 本次实验对象是动物, 研究时长为 16 周, 与临床糖尿病患者慢性代谢性疾病自然病程存在差异。第三, 本研究没有揭示糖尿病早期骨髓微血管病变差异代谢物、基于 DCE-MRI K^{trans} 图纹理参数特征值改变的时序性。第四, 胰岛素对血管的作用也可能导致骨髓微血管的改变, 本研究未考虑胰岛素对骨髓微血管的影响。

综上所述, 基于 DCE-MRI K^{trans} 图的纹理参数可识别糖尿病早期骨髓细微结构变化, 糖尿病早期骨髓微血管病变与脂质代谢有关, 主要与亚油酸代谢通路异常有关。基于 DCE-MRI K^{trans} 图纹理分析和代谢组学整合研究评价糖尿病早期骨髓微血管病变是可行的。

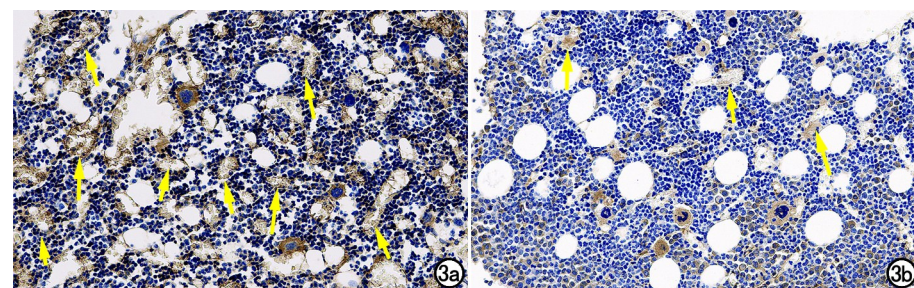


图 3 a) 对照组兔腰椎骨髓 CD34 染色($\times 200$); b) 糖尿病组兔腰椎骨髓 CD34 染色示微血管(箭)减少($\times 200$)。

参考文献:

- [1] Dumitru N, Carsote M, Cocolos, et al. The link between bone osteocalcin and energy metabolism in a group of postmenopausal women[J]. *Curr Health Sci J*, 2019, 45(1): 47-51.
- [2] Ebrahimpur M, Sharifi F, Nezhad FA, et al. Effect of diabetes on BMD and TBS values as determinants of bone health in the elderly: Bushehr Elderly Health program[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2019, 18(1): 99-106.
- [3] Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Bone disease in diabetes: another manifestation of microvascular disease? [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(10): 827-838.
- [4] Hu L, Zha YF, Wang L, et al. Quantitative evaluation of vertebral microvascular permeability and fat fraction in alloxan-induced diabetic rabbits[J]. *Radiology*, 2018, 287(1): 128-136.
- [5] 陈翩翩, 查云飞. 骨骼肌肉病变影像组学研究进展[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(9): 794-796.
- [6] Jin Q, Ma RCW. Metabolomics in diabetes and diabetic complications: insights from epidemiological studies [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2832.
- [7] Liu T, Zhao H, Li J, et al. Rosiglitazone attenuates atrial structural remodeling and atrial fibrillation promotion in alloxan-induced diabetic rabbits[J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(4): 178-183.
- [8] 杨柳, 查云飞, 陈翩翩, 等. 糖尿病合并严重肢体缺血动物模型的骨髓微血管改变: DCE-MRI 及基于 K^{trans} 图的纹理分析[J]. *放射学实践*, 2020, 35(8): 978-984.
- [9] Liu B, Hu L, Wang L, et al. Evaluation of microvascular permeability of skeletal muscle and texture analysis based on DCE-MRI in alloxan-induced diabetic rabbits[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(8): 5669-5679.
- [10] 杨琪, 闫玉辰, 刘欢, 等. 基于 DCE-MRI 的兔糖尿病合并严重肢体缺血骨骼肌微血管渗透性和纹理分析研究[J]. *磁共振成像*, 2020, 11(6): 427-432.
- [11] Zuo J, Lan Y, Hu H, et al. Metabolomics-based multidimensional network biomarkers for diabetic retinopathy identification in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1): e001443.
- [12] Zhang H, Zuo JJ, Dong SS, et al. Identification of potential serum metabolic biomarkers of diabetic kidney disease: a widely targeted metabolomics study[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3049098.
- [13] Rodríguez C, Slevin M, Rodríguez R, et al. Modulation of endothelium and endothelial progenitor cell function by low-density lipoproteins: implication for vascular repair, angiogenesis and vasculogenesis[J]. *Pathobiology*, 2009, 76(1): 11-22.
- [14] Ghosh A, Gao L, Thakur A, et al. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 50.
- [15] Yiu K, Tse H. Specific role of impaired glucose metabolism and diabetes mellitus in endothelial progenitor cell characteristics and function [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(6): 1136-1143.
- [16] Tsukada S, Masuda H, Jung SY, et al. Impaired development and dysfunction of endothelial progenitor cells in type 2 diabetic mice [J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(2): 154-162.
- [17] Bellissimo MP, Ziegler TR, Jones DP, et al. Plasma high-resolution metabolomics identifies linoleic acid and linked metabolic pathways associated with bone mineral density[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(2): 467-475.
- [18] Gabbs M, Leng S, Devassy JG, et al. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs[J]. *Adv Nutr*, 2015, 6(5): 513-540.
- [19] Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2018, 132: 41-48.
- [20] Wang W, Zhu J, Lyu F, et al. ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2014, 113-115: 13-20.
- [21] Longo AB, Ward WE. PUFAs, bone mineral density, and fragility fracture: findings from human studies[J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(2): 299-312.
- [21] Lecka-Czernik B, Moerman EJ, Grant DF F, et al. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation [J]. *Endocrinology*, 2002, 143(6): 2376-2384.
- [23] Lin SJ, Yang DR, Yang G, et al. TR2 and TR4 orphan nuclear receptors: an overview[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2017, 125: 357-373.

(收稿日期: 2022-03-03 修回日期: 2022-04-27)