

• 综述 •

妊娠期糖尿病对子代骨骼发育影响的证据整合及机制研究进展

朱孟飞^{1,2,3}, 石中华^{1,3,4}, 刘志伟^{1,2,3*}¹南京医科大学常州医学中心, 江苏 常州 213000; ²常州市妇幼保健院骨科, 江苏 常州 213000; ³常州市妇幼医学重点实验室, 江苏 常州 213000; ⁴常州市妇幼保健院产科, 江苏 常州 213000

[摘要] 妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期常见代谢性并发症,可通过宫内代谢编程影响子代骨骼发育。现有证据显示,GDM暴露与子代早期线性生长改变、骨量积累或骨质量形成异常、远期骨折风险升高及部分骨骼相关先天性异常有关,但不同研究结果并不一致,尚不能简单推断GDM与上述骨骼结局之间存在直接因果关系。围绕“代谢负荷启动—胎盘界面重塑—胎儿骨微环境改变—骨发育程序偏移”这一链条,宫内高糖的强度、持续时间和发生窗口可能经线粒体功能障碍、氧化应激、低度炎症、胰岛素/胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)轴异常、Wnt/ β -catenin和骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号失衡、胎盘钙磷转运受限及表观遗传重塑,影响间充质干细胞成骨/成脂分化、生长板软骨细胞成熟、成骨细胞矿化和骨重塑稳态。GDM相关骨骼效应更可能呈现“早期扰动—部分代偿—风险遗留”的动态特征。未来需整合母体血糖时程、胎盘多组学、脐带血骨代谢标志物、子代骨微结构和骨折结局,建立骨骼结局导向的风险分层与干预体系。

[关键词] 妊娠期糖尿病;子代;骨骼发育;宫内环境**[中图分类号]** R714.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2026)08-1246-12**doi:** 10.7655/NYDXBNSN260539

Gestational diabetes mellitus and skeletal development in offspring: evidence synthesis and mechanistic perspectives

ZHU Mengfei^{1,2,3}, SHI Zhonghua^{1,3,4}, LIU Zhiwei^{1,2,3*}¹Changzhou Medical Center, Nanjing Medical University, Changzhou 213000; ²Department of Orthopedics, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Changzhou 213000; ³Changzhou Key Laboratory of Maternal and Child Health Medicine, Changzhou 213000; ⁴Department of Obstetrics, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Changzhou 213000, China

[Abstract] Gestational diabetes mellitus (GDM) is a common metabolic complication of pregnancy and may influence offspring skeletal development through intrauterine metabolic programming. Available evidence links GDM exposure to altered early linear growth, abnormal bone mass accrual or bone quality, increased fracture risk in later life, and a higher probability of selected skeletal congenital anomalies. However, results from different studies are inconsistent, and it is not yet possible to simply infer a direct causal relationship between GDM and the above skeletal outcomes. A mechanistic sequence can be proposed in which maternal metabolic load initiates placental-interface remodeling, modifies the fetal bone microenvironment, and shifts skeletal developmental programs. The intensity, duration, and timing of intrauterine hyperglycemia may affect mesenchymal stem cell osteogenic-adipogenic balance, growth-plate chondrocyte maturation, osteoblast mineralization, and bone remodeling through mitochondrial dysfunction, oxidative stress, low-grade inflammation, insulin/insulin like growth factor (IGF)-axis disturbance, Wnt/ β -catenin and bone morphogenetic protein (BMP) signaling imbalance, impaired placental calcium-phosphate transport, and epigenetic remodeling. Thus, the skeletal impact of GDM is more likely to follow a dynamic pattern characterized by early disruption, partial compensation, and residual risk rather than by a fixed reduction in bone density. Future studies should integrate maternal glycemic trajectories, placental multi-omics,

[基金项目] 国家科技重大专项(2024ZD0532103);国家自然科学基金(82371697);常州医学中心临床科研项目(CMCC202313)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lzwliuzw@126.com (ORCID: 0009-0009-5815-6888)

cord-blood bone metabolic markers, offspring bone microarchitecture, and fracture outcomes to develop bone-oriented risk stratification and intervention strategies.

[Key words] gestational diabetes mellitus; offspring; skeletal development; intrauterine environment

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(08): 1246-1257]

胎儿期及生命早期是骨量积累、骨结构塑形和峰值骨量储备建立的敏感窗口^[1-5]。子代骨骼发育受到间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)定向分化、生长板软骨细胞有序成熟、成骨/破骨偶联、血管化骨微环境建立以及胎盘矿物质供应等因素影响^[5-11]。因此,母体代谢状态、胎盘转运功能和宫内炎症氧化应激均可能改变子代骨发育轨迹。

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期最常见的代谢性并发症之一,其本质是在妊娠期发生或首次识别的糖代谢异常^[12]。与巨大儿、肩难产和新生儿代谢异常等围产期结局相比,GDM对子代骨骼发育的影响证据更分散。有研究提示线性生长、骨量或骨折风险发生改变^[13-16],也有研究显示在血糖控制良好或随访至学龄前后差异减弱。这种不一致提示,问题的关键不在于“是否存在影响”的简单判断,而在于影响发生的时间窗口、暴露强度、可逆性以及是否存在骨质量层面的隐匿风险。

从健康与疾病发育起源理论看,骨骼系统对宫内环境变化具有较高敏感性^[14-15]。胎儿骨骼在妊娠中晚期进入快速矿化阶段^[17-18],出生后又经历骨塑建、骨重塑和峰值骨量储备形成^[4]。若宫内暴露改变骨祖细胞储备^[19]、软骨内成骨时序^[8]或胎盘矿物质供应^[20],即使出生时未表现出明显骨量不足,也可能在儿童期生长速度、骨微结构或骨折易感性方面逐渐显现^[21-22]。

结合现有研究,GDM暴露对子代骨骼发育的影响可能具有阶段性特征:部分改变可在出生早期或婴幼儿期出现,随后可能因血糖控制、营养改善和生长追赶而减弱;但骨微结构、骨材料性质或骨重塑平衡方面的潜在改变仍可能影响远期骨健康。该假设需要通过长期队列和骨质量指标进一步验证。文章拟从临床影响、可能机制和临床干预策略三个方面进行综述,重点分析GDM暴露与子代骨骼结局之间的证据现状、潜在生物学基础及未来研究方向,以期GDM子代骨健康的早期识别和管理提供参考。

1 GDM对子代骨骼发育的临床影响

GDM对子代骨骼发育的临床影响可从四类结

局理解:骨骼相关先天性异常、线性生长、骨量及骨质量、骨折风险。这些结局发生的时间不同、评价方法不同,所反映的生物学过程也不同。先天性异常更接近胚胎发育和致畸学问题;线性生长主要反映生长板功能和内分泌调控;骨矿含量和骨密度反映骨量积累;骨折风险则是骨量、骨质量、行为因素和外伤暴露共同作用的终末结局。因此,有必要分层讨论GDM对子代骨骼发育的临床影响。

1.1 骨骼相关先天性异常

流行病学研究提示,GDM与总体先天畸形风险升高存在一定关联,其中可涉及肢体减少畸形等骨骼系统异常;但其风险强度通常低于孕前糖尿病(pregestational diabetes mellitus, PGDM)^[23-24]。这一差异可能与高糖暴露发生时间和持续强度有关。PGDM患者在受孕前及胚胎器官发生早期即可能存在高糖环境,而典型GDM多在孕中晚期被诊断,二者对应的发育窗口并不相同。

2022年系统评价和Meta分析纳入59项人群研究、总样本量超过8 000万例,显示GDM与总体先天性畸形风险增加相关,而PGDM的关联更强且涉及畸形类型更广^[24]。这提示GDM与PGDM可能共享高糖致畸和代谢应激机制,但由于暴露发生时间不同,其对子代的影响程度存在差异。

关于GDM确诊时机的研究显示,孕早期、孕中期或孕晚期诊断的GDM后代畸形发生率未必存在显著差异^[25]。这一结果提示,单纯以确诊时间判断畸形风险并不充分。部分孕妇在确诊GDM前可能已存在未识别的糖代谢异常,更应关注受孕前后和器官发生早期的真实血糖水平、肥胖、胰岛素抵抗及代谢炎症状态。

因此,在解释该类结局时,应避免将妊娠中晚期诊断的GDM直接等同于胚胎期致畸暴露。更合理的分析方式是区分孕前糖尿病、早孕期高血糖和典型GDM,并结合血糖异常出现时间判断其潜在影响。

1.2 线性生长改变

线性生长是儿童骨骼发育最直观的表型,其主要受生长板软骨细胞增殖、肥大、凋亡以及软骨-骨转换过程调控^[7]。GDM暴露对子代线性生长的影

响目前尚无一致结论。Chen等^[21]发现,GDM患者的后代在生后6周、6个月、1岁、2岁及4岁时年龄别身长/身高Z评分较低,提示宫内高糖暴露可能影响生长板功能或长骨生长时程。

但并非所有研究均观察到类似结果。Guo等^[26]报道,GDM组后代1岁时体重指数(body mass index, BMI)较高,但1~5岁期间身高、体重及BMI与对照组差异无统计学意义。Martine-Edith等^[27]的研究也显示,GDM暴露后代出生时身高Z评分较低,但随访至60个月时平均BMI、身高Z评分与未暴露组接近。这些研究说明,GDM对子代体格和线性生长的影响可能随年龄增长而发生变化。

造成上述差异的原因可能包括母体血糖控制、营养治疗、药物使用和出生后喂养环境。Feghali等^[28]比较不同GDM管理方式后发现,药物治疗组出生体重较高,但6个月~3岁期间身高和体重差异不明显;国内指南亦提示二甲双胍和胰岛素治疗后代的部分体格指标存在差异,但BMI等终点并非持续显著不同^[29]。

需要注意的是,体格追赶并不等同于骨骼发育完全恢复。身高或体重改善可能来自营养摄入增加、脂肪量增加或内分泌适应,而骨龄进展、生长板储备和骨微结构是否同步恢复仍缺乏直接证据。

目前尚缺乏同时纳入身高速度、骨龄、体成分和青春期发育时序的研究,GDM暴露对线性骨生长的真实影响仍有待更全面的评价。因此,“早期扰动—后期部分代偿”应被理解为一个可检验的动态模型:宫内暴露可造成出生早期线性生长或体成分差异;若孕期血糖控制和出生后营养环境较好,部分体格差异可能随年龄增长减弱;但体格追赶并不必然代表骨微结构和骨质量完全恢复。

1.3 骨量和骨密度与骨质量

骨矿含量(bone mineral content, BMC)和骨密度(bone mineral density, BMD)是评价儿童骨骼健康的重要指标。胎儿骨矿化主要发生于妊娠中晚期,因此GDM相关高糖、高胰岛素、胎盘功能异常和矿物质转运改变理论上可能影响子代早期骨量积累。一项前瞻性研究纳入GDM或2型糖尿病孕妇及其后代并设置糖代谢正常对照,结果显示在孕期血糖管理较理想时,GDM子代生后1个月和6个月BMC及BMD未见明显下降^[30]。这提示良好的血糖控制可能减轻早期骨量层面的不良影响。

儿童骨密度评价还需注意体型校正问题。体型较大的儿童通常具有较高的表观骨矿含量,但这

并不代表单位骨组织强度更高。GDM子代若同时存在较高体重或脂肪量,可能出现“骨量随体型增加”的现象;但在校正身高、体重和体成分后,其骨质量、皮质骨几何结构、骨小梁连接性或材料性质未必同步改善。因此,研究GDM与子代骨量的关系时,应采用年龄、性别、身高、体重和体成分校正方法^[2,4]。

此外,BMD不能完全代表骨强度。骨强度取决于骨量、骨微结构、皮质骨厚度、骨小梁结构、骨转换状态和骨材料特性等多方面因素。若仅以婴幼儿期或儿童期BMD作为结局,可能无法发现骨微结构或骨材料性质方面的潜在异常。由于现有研究多仅采用BMD,较少同步评估骨微结构、骨代谢标志物和骨折结局,当前证据尚不足以全面反映GDM暴露对子代骨量和骨质量的影响。

1.4 骨折风险

骨折是评价骨骼健康最直接的临床终点,但也是最复杂的终点之一。儿童和青少年期骨折不仅受骨量和骨质量影响,还与活动水平、运动类型、跌倒风险、肥胖、神经运动发育和外伤暴露等因素有关。Shah等^[22]基于加拿大曼尼托巴省585 176例分娩资料开展队列研究,经过中位15.8年随访后发现,糖尿病母亲所生后代各类骨折风险高于非糖尿病母亲后代,该研究提示母体糖代谢异常可能与子代骨折风险有关。昆士兰卫生组织指南也将骨折列为GDM相关胎儿/新生儿不良结局之一,尤其见于高血糖控制不佳或病情较重者^[31]。

母体自身骨代谢研究也提供了间接线索。有GDM病史女性骨质疏松或腰椎BMD下降风险升高的报道^[32-33]提示,GDM所代表的代谢紊乱可能具有持续性骨代谢效应。虽然这不能直接证明母体骨代谢异常导致子代骨发育受损,但提示母体代谢—胎盘矿物质转运—胎儿矿化之间可能存在连续影响链。

需要谨慎的是,骨折风险升高并不一定由BMD下降直接导致。GDM暴露可能通过影响骨小梁连接度、皮质骨几何结构、胶原交联、矿化均一性或骨重塑平衡,使部分子代在常规BMD正常的情况下仍存在骨脆性风险。当出生后出现快速体重增长、肥胖、运动不足或维生素D缺乏时,这种潜在风险可能被进一步放大。

要明确GDM对子代骨折风险的独立贡献,仍有赖于建立能够同时采集骨密度、骨微结构、体成分、运动行为和外伤类型等信息的长期随访队列,以充分控制混杂因素。

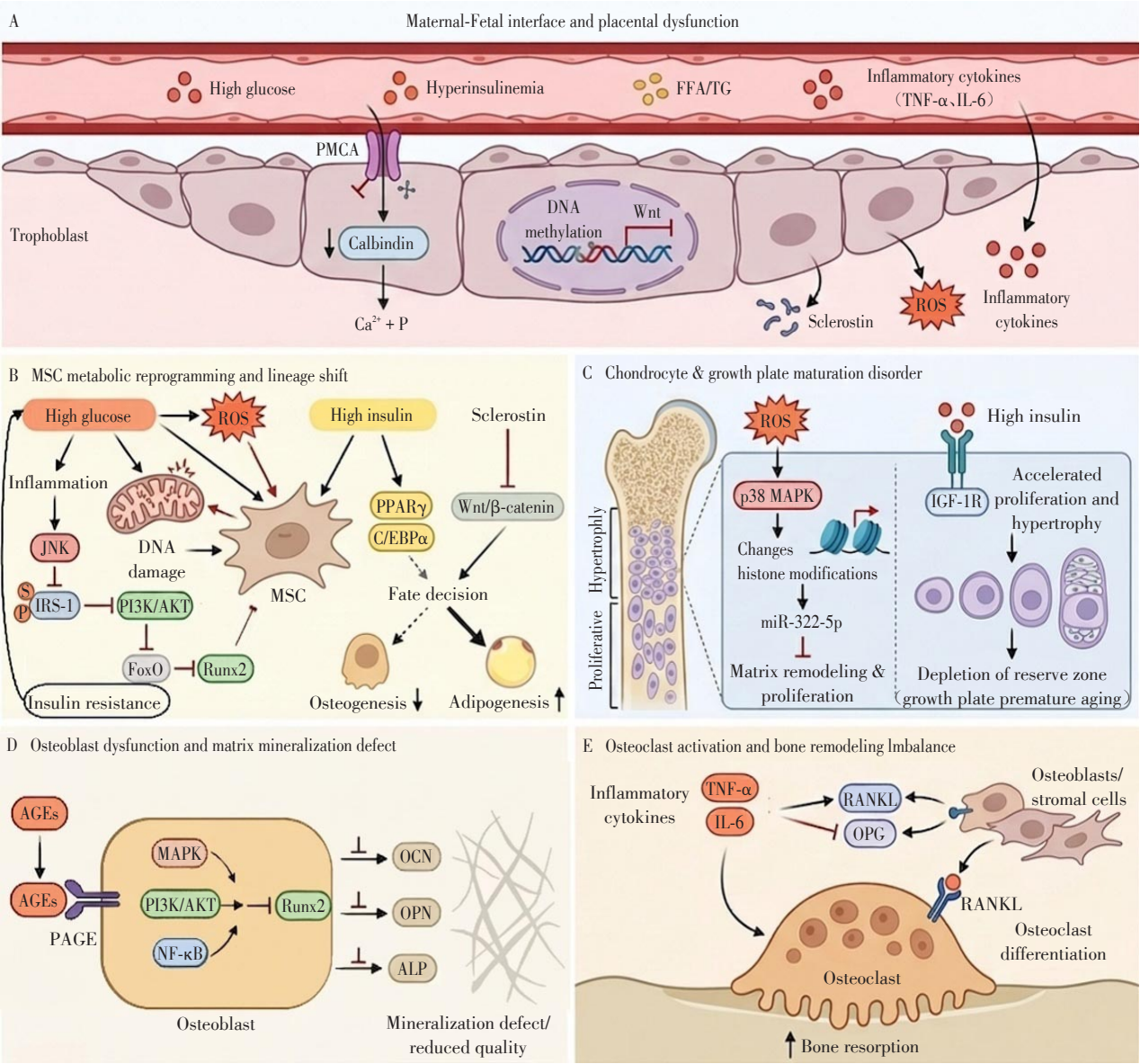
2 GDM影响子代骨骼发育的机制

GDM对子代骨骼发育的影响可能涉及母体代谢异常、胎盘功能改变、胎儿内分泌环境变化和骨组织局部调控等多个层面。较为合理的理解路径是：母体高糖、胰岛素抵抗、脂代谢异常和低度炎症首先形成不利的宫内代谢环境；胎盘在这一环境下出现转运、血管、炎症和内分泌功能改变；胎儿骨组织随后受到营养底物、矿物质供应、氧化应激和激素信号变化的影响；最终可能表现为MSC分化方向改变、生长板成熟异常、成骨矿化受损和骨重塑失衡

(图1)。需要强调的是，目前多数机制证据来自动物实验、细胞实验或横断面临床研究，尚不能完全证明因果关系。因此，以下机制应理解为可能参与GDM相关子代骨骼改变的候选路径。

2.1 母体高糖和代谢异常：宫内暴露的起点

GDM的主要代谢特征包括妊娠期胰岛素抵抗加重和血糖升高。除高糖外，GDM孕妇还常伴有脂代谢异常、慢性低度炎症和氧化应激增强^[34–35]。这些代谢异常可共同构成胎儿所处的宫内暴露环境。与单次GDM诊断相比，血糖升高持续时间、口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)异常程



GDM-related metabolic load first affects the placental interface, leading to oxidative stress, inflammation, epigenetic changes, and impaired calcium-phosphate transport. These alterations may then influence MSC fate, growth-plate maturation, osteoblast mineralization, and bone remodeling through skeletal pathways including Wnt/ β -catenin, BMP, IGF, AGE/RAGE, and RANKL/OPG signaling.

图1 GDM相关子代骨骼发育异常的机制框架

Figure 1 Mechanistic framework for GDM-associated skeletal developmental abnormalities in offspring

度、餐后血糖波动和治疗后达标情况可能更能反映胎儿真实暴露负荷。

母体高糖可通过胎盘进入胎儿循环,诱导胎儿高胰岛素状态,并改变胎儿能量代谢和内分泌环境^[36]。高糖及脂毒性还可增加活性氧生成,影响胎盘和胎儿组织的氧化还原平衡^[37]。对于骨骼发育而言,这些改变可能影响骨祖细胞增殖和分化、成骨细胞矿化能力以及破骨细胞活性。这说明仅以GDM诊断作为暴露指标可能不足以反映真实的宫内代谢负荷,不同研究中血糖控制水平和暴露时程的差异可能是导致子代骨骼结局不一致的重要原因。

2.2 胎盘功能异常:母体代谢向胎儿骨骼影响的中介

胎盘是连接母体代谢状态和胎儿骨骼发育的重要界面^[38-39]。GDM可影响滋养细胞功能、胎盘血管生成、氧化应激、炎症因子释放和营养转运蛋白表达。胎儿骨矿化所需的钙、磷主要依赖胎盘主动转运^[18],其效率受维生素D代谢、钙结合蛋白、质膜钙ATP酶(plasma membrane Ca^{2+} ATPase, PMCA)以及胎盘血管化状态影响^[15,20]。

高糖和炎症因子可能下调钙转运相关蛋白表达或抑制其功能,导致胎儿循环钙磷供应相对不足^[20,38]。即使母体血钙处于正常范围,若胎盘转运能力受损,胎儿骨矿化仍可能受到影响。轻度或短期代谢异常可能通过胎盘代偿维持胎儿矿物质供应,而持续高糖、脂代谢异常和炎症刺激则可能超过胎盘代偿能力,进而影响胎儿矿化和出生后早期骨量积累。这说明,胎盘钙磷转运功能改变可能是连接母体代谢异常与子代骨矿化异常的重要中介环节。

2.3 线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)-晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)轴:抑制成骨并损害骨基质质量

高糖环境可增加线粒体氧化磷酸化负荷,导致电子传递链紊乱和ROS过量生成^[35,40-41]。在骨组织中,ROS并非仅造成一般性细胞损伤,还可通过干扰成骨相关信号通路影响MSC和成骨细胞功能。

在MSC和成骨细胞中,过量ROS可激活叉头框O(forkhead box O, FOXO)转录因子,使 β -catenin更多参与FOXO介导的抗氧化应答,而减少进入细胞核参与Wnt/ β -catenin促成骨转录,从而降低Runt相关转录因子2(runt-related transcription factor 2, RUNX2)、Osterix、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、I型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)和骨钙素(osteocalcin, OCN)等成骨

相关基因表达^[42-44]。与此同时,高糖和氧化应激还可能抑制BMP/Sma和Mad相关蛋白(sma- and mad-related protein, Smad)1/5/8信号,削弱成骨细胞成熟、基质合成和矿化能力^[45-46]。因此,高糖诱导的线粒体ROS不仅是一般性细胞损伤因素,更可直接抑制骨组织特异性的促成骨程序。

高糖状态还可促进AGE形成。AGE与晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合后可激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)等通路,进一步放大炎症和氧化应激反应,并抑制成骨细胞成熟和矿化相关基因表达^[47-49]。此外,AGE可改变I型胶原非酶促交联,影响胶原纤维排列和骨基质韧性,使骨组织在BMD尚未明显下降时即可能出现骨质量受损。

因此,高糖-线粒体ROS-AGE轴可能从两个层面影响子代骨骼健康:一是通过Wnt/ β -catenin和BMP/Smad信号抑制成骨细胞分化与矿化;二是通过AGE/RAGE和胶原交联异常损害骨基质质量。

2.4 炎症-核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/骨保护素(osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG)轴:促进破骨活化和骨重塑失衡

GDM常伴有白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症因子升高^[50]。这些炎症信号可通过胎盘、脐带血和胎儿循环影响骨组织局部微环境。与氧化应激主要抑制成骨不同,炎症反应对子代骨骼的一个重要影响是通过RANKL/核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/OPG系统促进破骨细胞生成和骨吸收。

TNF- α 、IL-6等炎症因子可上调成骨细胞、骨髓基质细胞或免疫细胞中的RANKL表达,并降低OPG水平,使RANKL/OPG比值升高。RANKL与破骨前体细胞表面的RANK结合后,可通过肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)激活NF- κ B、MAPK、原癌基因c-Fos和活化T细胞核因子1(nuclear factor of activated T cells 1, NFATc1)等通路,促进破骨细胞分化、融合和骨吸收功能增强^[51-52]。在胎儿和儿童早期,骨形成本应占优势,以支持骨量快速积累。若炎症反应导致

破骨活性相对增强,可能造成骨形成和骨吸收之间的平衡发生偏移。

炎症还可与高糖和AGE/RAGE通路相互放大,这种相互作用可能使子代在常规BMC或BMD尚未明显降低时,已经存在骨小梁连接性、皮质骨孔隙度或骨材料性质方面的潜在异常。

2.5 胰岛素/胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)轴异常:影响胎儿生长和生长板成熟

胰岛素/IGF轴是胎儿生长和骨骼发育的重要调节系统。GDM可导致胎儿高胰岛素状态,而胰岛素和IGF信号均可影响软骨细胞增殖、肥大分化、成骨细胞功能和骨基质合成^[53-54]。

在高胰岛素环境中,c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等丝氨酸/苏氨酸激酶过度激活可促使胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate1, IRS1)发生抑制性丝氨酸磷酸化,从而削弱胰岛素依赖的PI3K/Akt促合成信号^[55-57]。对于MSC和成骨细胞,PI3K/Akt信号下降会影响Runx2活性维持和FoxO介导的抗氧化防御^[58-59],使细胞更易在高糖应激下发生分化停滞或凋亡。

在生长板中,IGF-1主要通过IGF-1R激活PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)和MAPK信号,促进软骨细胞增殖、基质合成和肥大分化。适度的胰岛素和IGF信号有利于胎儿骨骼生长;但持续高糖和高胰岛素状态可能造成生长调控失衡^[60]。一方面,胎儿高胰岛素状态可能促进早期体格增长;另一方面,长期代谢应激可能诱导软骨细胞氧化损伤、细胞周期停滞、端粒缩短或衰老相关分泌表型,从而影响生长板储备区和增殖区功能^[61-62]。

GDM相关高糖、ROS和炎症状态可能干扰软骨细胞增殖、肥大、基质降解和骨化中心形成的时序。这可解释部分研究中GDM暴露子代早期身长/身高Z评分下降,而后续又可能出现体格追赶的现象。因此,GDM对子代线性生长的影响不能简单概括为促进或抑制生长,而应结合暴露窗口、血糖控制水平、胎盘功能和出生后营养环境综合判断。

2.6 MSC成骨/成脂分化偏移:骨形成细胞来源改变

MSC是成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞的重要共同前体^[63]。其向成骨谱系分化依赖Runx2、Osterix、ALP、COL1A1、OCN和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)等分子网络,并受Wnt/ β -catenin、BMP/Smad、PI3K/Akt和MAPK等信号共同调控^[64-65]。GDM相关高糖、脂代谢异常、氧化应激和炎症因子可能改变

MSC谱系决定,使其成骨潜能下降而成脂倾向增强。

从分子层面看,Wnt/ β -catenin和BMP/Smad信号是维持MSC成骨分化的关键通路。高糖和ROS可削弱 β -catenin核转位,降低Runx2和Osterix表达;炎症因子和AGE/RAGE信号可通过NF- κ B、JNK和p38 MAPK通路抑制成骨基因表达。与此同时,胰岛素抵抗、脂质负荷和炎症状态可上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer-binding protein alpha, C/EBP α)等成脂转录因子,使MSC向脂肪谱系偏移^[66-67]。

这种成骨—成脂分化偏移可能带来两方面后果,成骨细胞来源减少,导致骨基质形成和矿化能力下降;骨髓脂肪增加,改变局部骨微环境,并通过脂肪因子、游离脂肪酸和炎症介质进一步抑制成骨。对于GDM暴露子代而言,即使早期BMC或BMD未明显降低,骨祖细胞储备和成骨反应能力仍可能受到影响。

2.7 骨微环境改变:血管、免疫细胞与骨细胞的交互作用

骨发育和骨重塑不仅取决于成骨细胞和破骨细胞本身,也依赖局部骨微环境,包括骨血管、免疫细胞、骨髓脂肪和骨细胞网络^[68-70]。GDM相关高糖、脂代谢异常、炎症和氧化应激可能通过改变骨微环境,进一步影响子代骨质量。

骨血管生成是软骨内成骨和骨重塑的重要基础。H型血管与成骨祖细胞在空间上高度相关,可促进骨祖细胞募集、成骨分化和矿化前沿形成^[71]。但目前关于GDM直接影响子代骨内H型血管的证据仍有限,因此该机制更适合作为需要验证的假说,而非已确定结论。

免疫细胞也参与骨重塑调控。胎盘和胎儿循环中的炎症因子可能影响骨髓巨噬细胞极化,使其偏向M1型表型^[50,72]。M1型巨噬细胞可分泌TNF- α 、IL-1 β 和IL-6,抑制MSC成骨分化,并通过促进RANKL表达增强破骨细胞生成。相反,M2型巨噬细胞通常有助于组织修复和成骨微环境维持。因此,GDM相关炎症可能通过“免疫-骨耦联”改变骨形成和骨吸收平衡。

骨细胞是骨机械感受和骨重塑反馈调控的核心细胞。高糖、AGE和氧化应激可诱导骨细胞应激或凋亡,并可能增加骨硬化蛋白(sclerostin)表达^[73]。Sclerostin通过抑制Wnt/ β -catenin信号降低成骨反应,同时可能削弱骨组织对机械负荷的适应性。若

GDM暴露影响骨细胞网络完整性,则可能造成BMD尚无明显异常时,骨对运动和负重刺激的成骨应答下降。

骨髓脂肪是连接代谢异常与骨质量变化的重要环节^[74]。GDM暴露若促进MSC向脂肪谱系偏移,可能增加骨髓脂肪细胞比例。骨髓脂肪细胞可通过分泌脂肪因子、游离脂肪酸和炎症介质影响局部骨代谢,形成骨形成减少与骨髓脂肪增加相互促进的不利微环境。

2.8 表观遗传改变与长期骨健康风险

表观遗传调控可能是连接宫内GDM暴露与子代长期骨健康风险的重要机制。胎盘组学研究提示,GDM胎盘存在特异性DNA甲基化改变,相关基因可富集于Wnt信号、细胞黏附和发育调控等通路^[75]。GDM胎盘及配对脐带血样本还显示与生长激素合成、分泌和作用相关的差异表达^[76]。这些结果提示,GDM可能通过胎盘和胎儿循环改变与骨形成、生长板发育和内分泌调控相关的基因表达环境。

从骨组织角度看,Runx2、Osterix、骨硬化蛋白编码基因sost、RANKL/OPG以及IGF轴相关基因可能是值得关注的候选靶点。若GDM暴露改变这些基因启动子区DNA甲基化、组蛋白修饰或非编码RNA调控,可能影响MSC成骨分化能力、骨细胞Sclerostin分泌、破骨细胞生成倾向和生长板成熟时序。这种改变不一定立即表现为出生时骨量下降,但可能影响子代在儿童期、青春期或代谢应激状态下的骨重塑反应。

因此,表观遗传改变的意义并不在于简单证明GDM造成不可逆损伤,而在于提示宫内暴露可能形成一种暴露相关的生物学记忆。该记忆可能改变骨相关细胞对营养过剩、肥胖、缺乏运动或炎症刺激的反应,使子代在后续生命阶段更容易出现骨代谢不利变化。

3 骨骼结局导向的临床干预策略

骨骼结局导向的干预策略需要从一般GDM管理进一步延伸至风险分层、营养支持和随访终点设置。干预目标不应局限于降低围产期并发症^[29,31],还应尽量减少胎儿骨骼在关键发育窗口受到持续高糖^[35,40]、炎症^[50]、矿物质供给不足^[20,38]和内分泌异常^[53-54]的影响。

风险分层可分为母体、胎盘和子代3个层面。母体层面关注孕前BMI、既往GDM、OGTT曲线、血糖波动以及维生素D和钙摄入^[5,10];胎盘层面关

注胎盘功能^[39,75-76]、胎儿生长曲线和钙磷转运相关指标^[20,38];子代层面关注出生体重分类、早产、低钙血症、骨折史和生长速度^[21-22,30-31]。多层级分层比单独使用GDM诊断更能识别骨骼高风险人群。

3.1 孕前及孕早期:识别骨骼发育高风险暴露

对肥胖、既往GDM、糖耐量异常、维生素D不足、膳食钙摄入不足或有骨代谢异常风险的女性,应在孕前或孕早期进行代谢和骨营养状态评估^[5,10]。除空腹血糖和OGTT外,可结合孕前BMI、孕期体重增长趋势、25羟维生素D[25(OH)D]、钙磷摄入、甲状旁腺激素及炎症代谢背景进行分层^[20,29]。该策略针对的是胚胎器官发生和早期骨骼模式建立窗口,可减少孕早期未识别高糖暴露^[23-24]。

孕前干预的重点在于改善代谢环境,而非单纯追求短期体重下降。规律运动可提高胰岛素敏感性并改善骨肌相互作用^[4];合理蛋白和钙摄入有助于维持母体骨矿物质储备^[5];纠正维生素D不足可改善钙磷稳态^[10,20]。对于既往GDM或糖耐量受损者,孕前即完成风险评估有助于避免妊娠早期未识别高糖暴露^[25,29]。

3.2 妊娠中晚期:兼顾控糖、胎盘转运和骨矿化原料供给

孕期管理应在血糖达标基础上关注血糖波动、孕期体重增长、脂代谢和炎症状态^[29,77],并避免因过度控糖造成蛋白质、钙、维生素D和微量营养素摄入不足。对胎儿骨矿化而言,优质蛋白、钙、维生素D、镁、磷、锌和维生素K等构成骨基质与矿化的营养基础^[5,10,17-18];低血糖生成指数(glycemic index,GI)碳水、膳食纤维和适量运动则有助于改善胰岛素敏感性和炎症状态^[29]。

营养方案需兼顾控糖和骨骼发育。过度限制碳水或总能量可能降低胎儿生长和骨矿化底物供应;过量能量摄入又可能加重胰岛素抵抗和胎儿脂肪沉积^[77]。较合理的策略是在监测血糖的前提下优化碳水质量^[29],保证优质蛋白和乳制品或等效钙来源^[5],结合25(OH)D水平决定是否补充维生素D^[10,20],并通过适量抗阻或有氧运动改善骨肌代谢^[4]。

3.3 出生后随访:从体格追踪扩展到骨质量风险识别

GDM暴露子代的随访不宜只记录身高、体重和BMI^[21,26-28]。对于母体血糖控制不佳、巨大儿或小于胎龄儿、早产、出生后低钙血症、骨折史、反复维生素D不足或生长速度异常者,可考虑纳入高风险随访队列^[22,30-31]。随访终点可包括身高速度、体成分、骨龄、血清钙磷、25(OH)D、ALP、I型前胶原氨基端

前肽 (procollagen type I N - terminal propeptide, P1NP)、I 型胶原羧基端肽 (C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX) 及必要时行双能 X 线骨密度测定或外周定量计算机断层扫描等骨质量指标^[2,4]。

随访频率可依据风险分层确定。低风险儿童可在常规儿童保健中记录身高速度和维生素 D 状态^[2,5]；高风险儿童则可在婴儿期、学龄前和青春期前后增加骨代谢指标或骨量评估^[22,30]。青春期是峰值骨量形成的重要阶段^[4]，若早期暴露儿童在此阶段出现体脂增加、运动不足或反复维生素 D 缺乏，应及时进行生活方式和营养干预^[10]。

3.4 干预研究设计：将骨骼终点纳入 GDM 管理效果评价

未来临床研究可比较不同血糖管理策略^[27–29]、营养补充^[5,10]和运动干预对子代骨骼终点的影响。理想设计应记录母体血糖时程和达标率，检测胎盘钙磷转运^[20,38]及炎症氧化应激指标^[16,50]，采集脐带血骨代谢标志物，并随访儿童期骨量、骨微结构和骨折事件^[22,30]。只有将母体管理、胎盘机制和子代骨骼终点连接起来，才能形成针对“骨骼发育”而非一般代谢结局的差异化干预证据。

干预研究还应避免把所有药物或营养措施直接归因于骨骼获益。不同治疗策略对子代骨骼的影响可能通过血糖控制、母体体重、胎盘功能和出

生后体成分间接实现^[27–29]。因而研究设计宜预设中介分析和敏感性分析，区分药物本身效应与血糖改善效应，并在长期随访中记录运动、饮食和青春期发育等关键协变量^[4–5]。

4 总结与展望

GDM 对子代骨骼发育的影响并非简单表现为某一时间点 BMD 下降，而是由宫内代谢负荷^[35,40–41]、胎盘界面重塑^[38–39,75–76]和骨微环境改变^[68–70]共同驱动的动态过程。现有研究提示其可能与早期线性生长改变^[21,26–28]、骨量或骨质量异常^[22,30]、远期骨折风险^[22,31]及骨骼相关先天性异常有关^[23–25,78]，但证据仍受研究设计、暴露评估和终点选择差异的限制。

从机制上看，高糖-线粒体 ROS 轴^[35,40–41]、炎症/RANKL-OPG 轴^[48,50]、胰岛素/IGF 轴^[53–54]、Wnt/ β -catenin 与 BMP 信号失衡^[64,73]、骨脂分化转向^[66]、胎盘钙磷转运障碍^[20,38]及表观遗传重塑^[75–76,79]共同构成 GDM 影响子代骨骼发育的候选网络。表 1 进一步归纳了相关机制假说、关键节点和可操作验证路径。

目前研究主要存在四个方面不足：第一，GDM 诊断标准、血糖控制水平、药物干预和营养背景差异较大^[26–29]，难以判断真实剂量反应关系；第二，多数临床研究仍以体格指标、BMC 或 BMD 为主要终点^[21,30]，

表1 GDM影响子代骨骼发育的机制假说与验证路径
Table 1 Mechanistic hypotheses and validation strategies for GDM-related offspring skeletal development

Hypothesis	Key nodes/exposures	Validation endpoints	Implications
Glycemic - exposure threshold	Hyperglycemia duration, HbA1c/OGTT and glycemic variability ^[26–30] ; high - glucose - induced mitochondrial stress and ROS in MSCs ^[35,40–41]	MSC mitochondrial function; Runx2/Osx, ALP/OCN; LAZ/HAZ and BMC/BMD	Analyze exposure duration and target attainment rather than GDM status alone
Placental transport - mineralization constraint	Calbindin, PMCA, vitamin D metabolism, calcium - phosphorus transport and placental vascularization ^[20,38–39,75–76]	Cord - blood Ca/P, 25(OH)D, PTH, osteocalcin, P1NP/CTX and early - life BMC	Link placental multi - omics with mineralization endpoints
Osteogenic - adipogenic lineage shift	Wnt/BMP osteogenic transcription and MSC bone - fat balance ^[64–66] ; Sclerostin and PPAR γ /C/EBP α activation ^[67,73]	MSC lineage induction, mineralized nodules, marrow adiposity and trabecular microarchitecture	Extend interventions to insulin resistance and the bone - fat microenvironment
Growth - plate timing disruption	Growth - plate architecture and cartilage - bone crosstalk ^[7–8] ; miR - 322 - 5p and IGF/insulin - related senescence changes ^[53,60–62]	Growth velocity, bone age, growth - plate histology and chondrocyte proliferation/hypertrophy markers	Explain early length restriction, catch - up growth and growth - plate senescence
Bone - remodeling microenvironment imbalance	IL - 6/TNF - α inflammation ^[50] , RANKL/OPG osteoclastogenesis ^[51–52] , bone vascularization ^[68–70] and Sclerostin - Wnt inhibition ^[48,73]	P1NP/CTX, trabecular connectivity, cortical geometry and fracture risk	Follow bone quality and fractures, not BMD alone

缺乏骨微结构、骨材料性质、骨转换和骨折结局^[22]；第三，机制研究对 Wnt/ β -catenin、BMP、IGF、RANKL/OPG 及胎盘-骨微环境轴的因果验证不足^[38, 51, 53, 64]；第四，尚缺乏将孕期管理与子代长期骨骼结局直接连接的干预研究。

为提高证据质量，后续队列宜统一 GDM 诊断和分层标准，记录连续血糖监测或多时间点 OGTT 信息，并将“治疗后达标”与“持续暴露负荷”区分开来。骨骼终点也应采用年龄和体型校正方法，避免将体型较大导致的表观骨量增加误解为骨质量改善。

未来研究应围绕“暴露窗口—胎盘转化—骨细胞响应—长期结局”建立连续证据链。首先，开展大样本、多中心、长期前瞻性队列，记录母体血糖时程、达标率和波动幅度，明确不同生长阶段的敏感窗口；其次，整合胎盘、脐带血和子代样本的多组学数据与骨代谢标志物，识别高危表型；再次，利用动物和细胞模型验证 Wnt/BMP/IGF、AGE/RAGE、RANKL/OPG 和 Sclerostin 等关键节点；最后，将孕前代谢优化、孕期精细化控糖、骨营养支持、运动干预和子代骨健康随访纳入一体化防控体系。

机制研究方面，可建立母体高糖暴露动物模型与胎盘、骨组织同步取样策略，分别观察孕早期、孕中期和孕晚期暴露对骨骼模式、矿化和生长板的影响。细胞模型则可采用高糖、胰岛素、脂肪酸和炎症因子联合刺激，更接近 GDM 真实宫内环境，并通过阻断 Wnt、BMP、IGF 或 RANKL/OPG 通路验证关键节点的可逆性。

综上，GDM 可通过宫内途径影响子代骨骼发育，但其效应具有异质性、窗口依赖性和一定可干预性。将研究重点从“是否影响骨量”拓展为“何时、通过何种机制、影响哪些骨质量终点以及如何干预”，有助于为 GDM 子代骨健康的早期识别和精准管理提供更清晰的理论依据。

利益冲突声明：

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明：

朱孟飞负责论文撰写和修改，刘志伟和石中华负责研究的整体构思和设计，对全文进行审阅和修改。

Author's Contributions:

ZHU Mengfei was responsible for writing and revising the manuscript, LIU Zhiwei and SHI Zhonghua were responsible for the overall conception and design of the study, and critically revised the manuscript.

[参考文献]

- [1] VASANWALA R F, GANI L, ANG S B. It starts from the womb: maximizing bone health[J]. *Climacteric*, 2022, 25(1): 11–21
- [2] DONOHUE P, KUJATH A S. Influences on skeletal health and bone mineralization in children[J]. *Orthop Nurs*, 2022, 41(4): 252–257
- [3] ALLEN D B, MERCHANT N, MILLER B S, et al. Evolution and future of growth plate therapeutics[J]. *Horm Res Paediatr*, 2021, 94(9–10): 319–332
- [4] HEREFORD T, KELLISH A, SAMORA J B, et al. Understanding the importance of peak bone mass[J]. *J Pediatr Soc North Am*, 2024, 7: 100031
- [5] MASZTALERZ-KOZUBEK D, ZIELINSKA-PUKOS M A, HAMULKA J. Maternal diet, nutritional status, and birth-related factors influencing offspring's bone mineral density: a narrative review of observational, cohort, and randomized controlled trials[J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2302
- [6] YUROVA K A, MELASHCHENKO E S, KHAZIAK -HMATOVA O G, et al. Osteogenic differentiation factors of multipotent mesenchymal stromal cells in the current understanding[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(35): 3741–3751
- [7] OSTRIA C B, YAKAR S. The growth plate: zonal architecture, plasticity, and endocrine control of linear growth[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2026, 83: 101679
- [8] HERNÁNDEZ-GARCÍA F, FERNÁNDEZ-IGLESIAS Á, RODRÍGUEZ SUÁREZ J, et al. The crosstalk between cartilage and bone in skeletal growth[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(12): 2662
- [9] KOVACS C S. Calcitriol's role in fetal bone and mineral metabolism: Evidence from human and animal studies[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2026, 256: 106896
- [10] CHANDRAN M, TSE TAN S Y. Disorders of bone and mineral metabolism in pregnancy and lactation: a case based clinical review[J]. *Osteoporos Sarcopenia*, 2025, 11(1): 1–8
- [11] PARISI F, MILAZZO R, SAVASI V M, et al. Maternal low-grade chronic inflammation and intrauterine programming of health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1732
- [12] TORRES-TORRES J, MONROY-MUÑOZ I E, PEREZ-DURAN J, et al. Cellular and molecular pathophysiology of gestational diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(21): 11641
- [13] AL BEKAI E, BEAINI C E, KALOUT K, et al. The hidden impact of gestational diabetes: unveiling offspring complications and long-term effects[J]. *Life (Basel)*,

- 2025, 15(3):440
- [14] HOFFMAN D J, POWELL T L, BARRETT E S, et al. Developmental origins of metabolic diseases [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 739-795
- [15] YAN Y S, FENG C, YU D Q, et al. Long-term outcomes and potential mechanisms of offspring exposed to intra-uterine hyperglycemia[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1067282
- [16] ZHOU X, ZHANG H, WEI L, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and ferroptosis in the placenta of gestational diabetes mellitus[J]. *J Mol Med(Berl)*, 2025, 104(1): 8
- [17] ARNOLD A, DENNISON E, KOVACS C S, et al. Hormonal regulation of biomineralization [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(5): 261-275
- [18] KOVÁCS C S, WARD L M. Chapter 33 - Physiology of calcium, phosphorus, and bone metabolism during fetal and neonatal development[M]. *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology*. 2nd ed. Cambridge: Academic Press, 2026: 645-658
- [19] TROMPET D, MELIS S, CHAGIN A S, et al. Skeletal stem and progenitor cells in bone development and repair[J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(6): 633-654
- [20] VARSHNEY S, ADELA R, KACHHAWA G, et al. Disrupted placental vitamin D metabolism and calcium signaling in gestational diabetes and pre-eclampsia patients[J]. *Endocrine*, 2023, 80(1): 191-200
- [21] CHEN Z L, LIU X, TAO M Y, et al. Gestational diabetes mellitus and linear growth in early childhood [J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2024, 15: 1470678
- [22] SHAH V N, LESLIE W D, LAUTATZIS M E, et al. Maternal diabetes and fracture risk in offspring: a population-based analysis[J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(6): 683-687
- [23] ORNOY A, BECKER M, WEINSTEIN-FUDIM L, et al. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. a clinical review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2965
- [24] ZHANG T N, HUANG X M, ZHAO X Y, et al. Risks of specific congenital anomalies in offspring of women with diabetes: a systematic review and meta-analysis of population-based studies including over 80 million births [J]. *PLoS Med*, 2022, 19(2): e1003900
- [25] YEFET E, JEDA E, YOSSEF A, et al. Risk for fetal malformations and unfavorable neonatal outcomes in early-onset gestational diabetes mellitus[J]. *J Endocrinol Invest*, 2024, 47(5): 1181-1190
- [26] GUO B, PEI J, XU Y, et al. Effects of early standardized management on the growth trajectory of offspring with gestational diabetes mellitus at 0-5 years old: a preliminary longitudinal study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13939
- [27] MARTINE-EDITH G, JOHNSON W, PETHERICK E S. Associations between maternal gestational diabetes metformin or insulin treatment and offspring growth trajectories from birth to 60 months of age: findings from the Born in Bradford (BiB) study[J]. *Diabet Med*, 2023, 40(11): e15204
- [28] FEGHALI M, ATCLASS J, ABEBE K Z, et al. Treatment of gestational diabetes mellitus and offspring early childhood growth[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(4): e1849-e1858
- [29] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会, 中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第一部分][J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(1): 3-12
- Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association, Committee of Pregnancy with Diabetes Mellitus, China Maternal and Child Health Association. Guideline of diagnosis and treatment of hyperglycemia in pregnancy (2022) [Part one][J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2022, 57(1): 3-12
- [30] KRISHNAN S, ASTON C E, FIELDS D A, et al. Bone mass accrual in first six months of life: impact of maternal diabetes, infant adiposity, and cord blood adipokines[J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 111(3): 248-255
- [31] Queensland Health. Queensland clinical guideline: gestational diabetes mellitus(GDM)[Z]. 2025
- [32] LU B, ZHANG L. Association of a history of gestational diabetes mellitus with osteoporosis, bone mineral density, and trabecular bone score in postmenopausal women[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 215
- [33] ZENG Y, YIN L, YIN X, et al. Total cholesterol mediates the association between history of gestational diabetes mellitus and bone mineral density in US women aged 20-49 years[J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 81
- [34] ZHANG M, MA M, WANG J, et al. Effect of gestational diabetes mellitus on the growth, development, and stem cells of offspring[J]. *Matern Fetal Med*, 2021, 5(1): 31-35
- [35] PANDRICH M J, SHAH N M, GARCIA PEREZ I, et al. Gestational diabetes exposed mesenchymal stem cells: phenotypic differences link to long-term health of offspring[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(21): 10768
- [36] Hapo Study Cooperative Research Group, METZGER B E, LOWE L P, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 1991-2002
- [37] LAPPAS M, HIDDEN U, DESOYE G, et al. The role of oxi-

- dative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(12): 3061–100
- [38] WALKER V. The molecular biology of placental transport of calcium to the human fetus[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(1): 383
- [39] CALVO M J, PARRA H, SANTELIZ R, et al. The placental role in gestational diabetes mellitus: a molecular perspective[J]. *touchREV Endocrinol*, 2024, 20(1): 10–18
- [40] YEN B L, WANG L T, WANG H H, et al. Excess glucose alone depress young mesenchymal stromal/stem cell osteogenesis and mitochondria activity within hours/days *via* NAD⁺/SIRT1 axis[J]. *J Biomed Sci*, 2024, 31(1): 49
- [41] CHEN X J, YANG Y Y, PAN Z C, et al. The inhibition of PINK1/Drp1-mediated mitophagy by hyperglycemia leads to impaired osteoblastogenesis in diabetes [J]. *iScience*, 2024, 28(1): 111519
- [42] MATEEN M A, ALAAGIB N, HAIDER K H. High glucose microenvironment and human mesenchymal stem cell behavior[J]. *World J Stem Cells*, 2024, 16(3): 237–244
- [43] WEFFORT D, ADOLPHO L F, SOUZA A T P, et al. Normoglycemia partially recovers the disrupted osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells induced by type 1 but not type 2 diabetes mellitus [J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(7): 1050–1063
- [44] DONSANTE S, PALMISANO B, SERAFINI M, et al. From stem cells to bone-forming cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3989
- [45] LIU B, GAN X, ZHAO Y, et al. Inhibition of HMGB1 promotes osseointegration under hyperglycemic condition through improvement of BMSC dysfunction[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1703709
- [46] SALAZAR V S, GAMER L W, ROSEN V. BMP signalling in skeletal development, disease and repair[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(4): 203–221
- [47] LI M, WANG Y, WU X, et al. KIAA0753 enhances osteoblast differentiation suppressed by diabetes [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(17): e70035
- [48] WANG Y B, LI Z P, WANG P, et al. Iron dysregulation, ferroptosis, and oxidative stress in diabetic osteoporosis: mechanisms, bone metabolism disruption, and therapeutic strategies[J]. *World J Diabetes*, 2025, 16(6): 106720
- [49] JIA T, WANG Y N, FENG Y, et al. Pharmic activation of PKG2 alleviates diabetes-induced osteoblast dysfunction by suppressing PLCβ1-Ca²⁺-Mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5552530
- [50] VARTHALITI A, LYGIZOS V, FANAKI M, et al. The role of IL-6 and TNF-α as early biomarkers in the prediction and diagnosis of gestational diabetes mellitus[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(7): 1627
- [51] ZHANG S, GAO M, SONG S, et al. Unraveling the mechanisms that regulate osteoclast differentiation: a review of current advances[J]. *Genesis*, 2025, 63(1): e70012
- [52] YIN L, SUN C, ZHANG J, et al. Critical signaling pathways in osteoclast differentiation and bone resorption: mechanisms and therapeutic implications for periprosthetic osteolysis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1639430
- [53] RUAN X, JIN X, SUN F, et al. IGF signaling pathway in bone and cartilage development, homeostasis, and disease[J]. *FASEB J*, 2024, 38(17): e70031
- [54] ALEKSEENKOVA E N, SELKOV S A, KAPUSTIN R V. Fetal growth regulation via insulin-like growth factor axis in normal and diabetic pregnancy [J]. *J Perinat Med*, 2022, 50(7): 947–960
- [55] ZHANG X, JIN Y. DUSP9-mediated inhibition of IRS1/PI3K/AKT pathway contributes to insulin resistance and metabolic dysfunction in gestational diabetes mellitus[J]. *Hum Immunol*, 2025, 86(3): 111263
- [56] WOO J R, BAE S H, WALES T E, et al. The serine phosphorylations in the IRS-1 PIR domain abrogate IRS-1 and IR interaction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(17): e2401716121
- [57] MARTÍNEZ BÁEZ A, AYALA G, PEDROZA -SAAVEDRA A, et al. Phosphorylation codes in IRS-1 and IRS-2 are associated with the activation/inhibition of insulin canonical signaling pathways [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(1): 634–649
- [58] FUJITA T, AZUMA Y, FUKUYAMA R, et al. Runx2 induces osteoblast and chondrocyte differentiation and enhances their migration by coupling with PI3K-Akt signaling[J]. *J Cell Biol*, 2004, 166(1): 85–95
- [59] CHEN Z, CHAO S, FU Y, et al. Mangiferin reverses high glucose-induced osteoblast damage and ameliorates osteoporosis by targeting SOX9[J]. *Phytomedicine*, 2025, 148: 157295
- [60] QIAN F, CHEN X, WANG S, et al. MiR-322-5p is involved in regulating chondrocyte proliferation and differentiation in offspring's growth plate of maternal gestational diabetes[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 20136
- [61] ZHANG F, HE Q, TSANG W P, et al. Insulin exerts direct, IGF-1 independent actions in growth plate chondrocytes[J]. *Bone Res*, 2014, 2: 14012
- [62] SPINELLI R, BABOOTA R K, GOGG S, et al. Increased cell senescence in human metabolic disorders[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(12): e169922
- [63] ÁLVAREZ-IGLESIAS I, COLOMBO A, GIL-DE-GÓMEZ

- L, et al. Bridging osteoimmunology and regenerative therapy: the role of MSCs and extracellular vesicles [J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27(3): 1155
- [64] ZHU S, CHEN W, MASSON A, et al. Cell signaling and transcriptional regulation of osteoblast lineage commitment, differentiation, bone formation, and homeostasis [J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1): 71
- [65] JIA Y, ZHANG C, ZHENG X, et al. Co-cultivation of progenitor cells enhanced osteogenic gene expression and angiogenesis potential *in vitro* [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(4): 3000605211004024
- [66] XIONG Z, SONG Y, WU J, et al. Bidirectional regulation factor of bone marrow mesenchymal stromal cells differentiation: a focus on bone-fat balance in osteoporosis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 17(1): 14
- [67] KAWAI M, SOUSA K M, MACDOUGALD O A, et al. The many facets of PPAR gamma: novel insights for the skeleton [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(1): E3-9
- [68] WATANABE H, MAISHI N, HOSHI-NUMAHATA M, et al. Skeletal-vascular interactions in bone development, homeostasis, and pathological destruction [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10912
- [69] AL-BAADANI M A, XU L, CAI K, et al. Preparation of co-electrospinning membrane loaded with simvastatin and substance P to accelerate bone regeneration by promoting cell homing, angiogenesis and osteogenesis [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 21: 100692
- [70] IGA T. Endothelial diversity in bone vasculature coordinates osteogenesis and hematopoiesis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2026, 44(2): 221–227
- [71] KUSUMBE A P, RAMASAMY S K, ADAMS R H. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone [J]. *Nature*, 2014, 507(7492): 323–328
- [72] MURRAY P J, ALLEN J E, BISWAS S K, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14–20
- [73] KANG J, BOONANANTANASARN K, BAEK K, et al. Hyperglycemia increases the expression levels of sclerostin in a reactive oxygen species- and tumor necrosis factor- α -dependent manner [J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2015, 45(3): 101–110
- [74] RHARASS T, LUCAS S. High glucose level impairs human mature bone marrow adipocyte function through increased ROS production [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 607
- [75] MEYRUEIX L P, GHARAIBEH R, XUE J, et al. Gestational diabetes mellitus placentas exhibit epimutations at placental development genes [J]. *Epigenetics*, 2022, 17(13): 2157–2177
- [76] LU S, WANG J, KAKONGOMA N, et al. DNA methylation and expression profiles of placenta and umbilical cord blood reveal the characteristics of gestational diabetes mellitus patients and offspring [J]. *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 69
- [77] DU H, LI D, MOLIVE L M, et al. Advances in free fatty acid profiles in gestational diabetes mellitus [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 180
- [78] AHMED M A, BAILEY H D, PEREIRA G, et al. The impact of diabetes during pregnancy on neonatal outcomes among the Aboriginal population in Western Australia: a whole-population study [J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(5): 1400–1413
- [79] CANOUIL M, KHAMIS A, KEIKKALA E, et al. Epigenome-wide association study reveals methylation loci associated with offspring gestational diabetes mellitus exposure and maternal methylome [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(9): 1992–1999
- (收稿: 2026-04-29; 修回: 2026-06-23; 录用: 2026-06-24)
(本文编辑: 唐 震)