

胰岛素样生长因子 1 对 2 型糖尿病合并骨质疏松中骨钙素表达的影响

马子阳¹ 吴献毅² 张彦军^{3*} 邓强³ 李中锋³ 彭冉东²

1. 甘肃省兰州市榆中县中医院, 甘肃 榆中 730100
2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000
3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

中图分类号: R587 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 05-0686-04

摘要: 随着流行病学的调查研究发现, 2 型糖尿病患者与健康人群相比, 其罹患骨折事件的发生率明显增高, 所以骨质疏松及骨折等并发症需引起 2 型糖尿病患者的足够重视。在分子机制层面的研究显示, 2 型糖尿病合并骨质疏松的发生可能与胰岛素样生长因子 1、葡萄糖毒性、硬骨素、骨钙素及氧化应激等多种代谢途径的改变有关。胰岛素样生长因子 1 是骨形成的调节因子, 在调节成骨细胞和破骨细胞介导的骨骼重建过程中起着重要的作用。骨钙素是由成骨细胞产生的一种非胶原蛋白, 能够反映成骨细胞的活性, 常作为骨形成和骨转换的特异性指标。有研究显示, 胰岛素样生长因子 1 以浓度依赖方式刺激骨钙素的合成增加, 本文试就胰岛素样生长因子 1 对 2 型糖尿病合并骨质疏松中骨钙素表达的影响做一综述, 探讨在 2 型糖尿病合并骨质疏松患者中胰岛素样生长因子 1 与骨钙素之间的相关性, 以期对 2 型糖尿病合并骨质疏松患者能够进行早期诊断及治疗, 预防骨折事件的发生, 提高患者生活质量。

关键词: 胰岛素样生长因子 1; 2 型糖尿病; 骨质疏松; 骨钙素

Effect of insulin-like growth factor 1 on osteocalcin expression in type 2 diabetic patients with osteoporosis

MA Ziyang¹, WU Xianyi², ZHANG Yanjun^{3*}, DENG Qiang³, LI Zhongfeng³, PENG Randong²

1. Yuzhong Hospital of traditional Chinese Medicine, Yuzhong 730100, China
2. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
3. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China

* Corresponding author: ZHANG Yanjun, Email: 1198177095@qq. com

Abstract: Epidemiological study shows that the risk of fracture occurrence in patients with type 2 diabetes is higher than that in the healthy population. Therefore, enough attention to osteoporosis and fracture complication should be paid by patients with type 2 diabetes. Studies at the molecular mechanism level shows that the occurrence of type 2 diabetes with osteoporosis may be associated with changes of insulin-like growth factor 1, glucose toxicity, sclerostin, osteocalcin, oxidative stress, and other metabolic pathways. Insulin-like growth factor 1 is a regulator of bone formation. It plays an important role in the regulation of bone remodeling process mediated by osteoblasts and osteoclasts. Osteocalcin is a non-collagen protein produced by osteoblasts. It reflects the activity of osteoblasts, and it is often used as a specific marker of bone formation and bone turnover. Studies have shown that insulin-like growth factor 1 stimulates osteocalcin synthesis in a dose-dependent manner. This paper reviews the effect of insulin-like growth factor 1 on the expression of osteocalcin in type 2 diabetic patients with osteoporosis, the correlation between osteocalcin and insulin like growth factor 1 in type 2 diabetic patients, the early diagnosis and treatment of osteoporosis, prevention of fractures, and the quality of life of the patients.

Key words: Insulin-like growth factor 1; Type 2 diabetes mellitus; Osteoporosis; Osteocalcin

基金项目: 国家中医药管理局项目(JDZX2015039); 甘肃省中医药管理局项目(GZK-2016-49)

* 通讯作者: 张彦军, Email: 1198177095@qq. com

糖尿病是当前威胁全球人类健康的最重要的非
传染性疾病之一^[1], 近年来在全球范围内呈现出逐
年上升的趋势。特别是与代谢障碍和肥胖密切相关

的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM), 给社会造成了极大的经济负担。自 Albright 于 1948 年首次提出糖尿病可致骨改变后, 糖尿病继发引起的骨质疏松(osteoporosis, OP) 越来越受到人们的重视^[2]。OP 作为糖尿病在骨骼系统中出现的较为严重的慢性并发症, 极大地影响着患者的生活质量和生命健康^[3-4]。近年来细胞因子在 T2DM 合并 OP (type 2 diabetes with osteoporosis, DOP) 中的作用受到越来越多的关注, 胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 在刺激骨细胞分化增殖、骨量维持及骨骼的生长发育等方面起到了非常重要的作用^[5]。骨钙素(osteocalcin, OC) 是成骨细胞功能和骨质矿化的特殊标志物, 对 OP 的诊断具有重要意义。本文从 IGF-1 对 OC 表达的影响方面进行分析, 以探讨在 DOP 中 IGF-1 和 OC 的相关性。

1 2 型糖尿病合并骨质疏松

T2DM 是由多种病因引起的一组以糖代谢紊乱为主要临床表现、以慢性高血糖为特征的一种影响全身的代谢性疾病^[6]。OP 是以骨吸收增多, 骨形成减少为特征, 骨组织微结构破坏从而导致骨的脆性增加和骨折风险增加的代谢性骨病。T2DM 患者由于长期高血糖引起的高渗状态易导致渗透性利尿, 此过程可以促进钙磷的排出并抑制钙磷的重吸收, 内环境中的低钙状态会刺激甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH) 的分泌, 而高血糖可致 PTH 的敏感性降低, 最终引起 PTH 升高从而动员骨钙入血, 使骨密度降低; T2DM 的病程越长, 高渗状态的毒性就越大, 从而引起 OP 的风险也就越高^[2]。有报道显示^[7], 长期高血糖形成的糖基化终末产物, 会促进 IL-1、IL-6 及转化生长因子- α (TGF- α) 等细胞因子的释放, 从而导致 OP。DOP 是糖尿病在骨骼系统的慢性并发症。

2 胰岛素样生长因子 1 与 2 型糖尿病合并骨质疏松

DOP 的发生有很多因素, 其中 IGF-1 在近年来受到较多的关注, IGF-1 是一类含 70 个氨基酸的单链多肽, 大约 80% 的 IGF-1 由肝脏合成, 但大量其他的细胞和组织在不同的发育阶段均有 IGF-1 的表达, IGF-1 是调节骨细胞功能和代谢的重要因子, 多项研究表明^[8-9] IGF-1 能够促进成骨细胞分化增殖、骨骼生长发育, 同时也能介导 PTH 等其他内分泌因

子调节骨骼生长^[10], 并且能以自分泌的方式刺激骨基质的合成和成骨细胞的复制, 刘润萍等^[11]的实验研究证实, IGF-1 作为骨生长的刺激因子, 可使成骨细胞的活性增强, 刺激骨细胞进行有丝分裂, 抑制骨胶原的降解, 在骨形成过程中和维持骨量方面有重要作用。

近年来人们对 DOP 进行了深入的研究发现^[12], IGF-1 在成骨细胞和破骨细胞上均存在受体, 其通过与受体结合激活酪氨酸蛋白酶, 促进胰岛素受体底物磷酸化, 从而调节成骨细胞和破骨细胞的增殖和分化。它既能促进成骨细胞的形成, 也可促进破骨细胞的吸收, 从而促进骨转换, 所以它是维持成骨细胞与破骨细胞之间动态平衡最重要的生长因子^[13]。多项研究证实低水平的血清 IGF-1 是骨折发生的重要危险因素, 在老年人群中, 骨折风险随着 IGF-1 水平的降低而增高^[14], 尤其是脊柱骨折和髌部骨折。高血糖状态能够抑制 IGF 的释放, 使血中 IGF 含量减少, 研究发现在糖尿病患者中 IGF-1 水平均有不同程度的降低^[15]。Fini 等的研究表明, 正常情况下 IGF-1 可促进成骨细胞的增殖、分化和成熟; 但当 IGF-1 不足时, 则骨形成减少, 骨密度降低伴骨折风险增加。所以糖尿病患者若长期处于高血糖状态, 则 IGF-1 合成和分泌减少, 影响骨形成减少, 导致骨质疏松的发生。

3 2 型糖尿病合并骨质疏松与骨钙素

OC 是由成骨细胞产生和分泌的一种非胶原蛋白, 能够反映成骨细胞的活性, 在骨组织含量丰富, 大部分沉积在骨基质。OC 的主要功能是维持骨正常的矿化速率, 抑制生长软骨矿化速率, 抑制异常的羟基磷灰石晶体的形成, 并增加破骨细胞的募集和分化, 从而刺激骨的吸收, 是骨形成和骨转换的特异性标志物。

T2DM 患者长期的高血糖可以引起一系列的后果, 其中对骨的合成和吸收也有一定的影响。Lee 及 Ferron 的研究结果显示^[16-17], 在 T2DM 患者中血糖越高, 则 OC 越低。血糖高的 T2DM 患者因胰岛素不足对成骨细胞上胰岛素受体的作用减弱, 从而使成骨细胞摄取核酸、氨基酸及胶原纤维不足, 使其合成和分泌 OC 的量减少^[18]。胰岛素不足同时也可使 1, 25-(OH)₂ D₃ 合成减少, 进而减弱 1, 25-(OH)₂ D₃ 对成骨细胞合成及分泌 OC 的促进作用, 导致 OC 的降低。由此可知, OC 在 T2DM 的发生发展中有一定的作用, 又由于长期高血糖可致 OP 的

发生,所以 OC 与 DOP 之间存在一定相关性。王双等^[6]在研究 OC 在 DOP 中的意义时发现,与骨量正常组相比骨量减少组及 OP 组患者的 OC 水平均增高,并且 OC 与骨密度呈负相关,这说明在 DOP 中随着骨密度的减少,OC 水平在增高,这与以往的研究结果可能不尽一致,赵俊杰等^[19]通过对 T2DM 患者血清骨代谢生化指标进行观察发现原因可能是在 DOP 早期,刚合成的 OC 不能正常沉积入骨,直接进入血液的量增加所致;但在 DOP 后期,由于成骨细胞的功能衰退,因此合成 OC 的量减少。所以可以根据 OC 来判断 DOP 的发生发展。

4 胰岛素样生长因子 1 与骨钙素

有研究表明^[20],DOP 患者在骨折愈合过程中,局部骨痂组织中 IGF-1 含量明显降低,成骨细胞增殖能力也明显下降。成骨细胞是骨形成和重建过程中重要的功能细胞,它的增殖、分化受多种因子的调节,由于成骨细胞具有胰岛素和 IGF-1 受体,胰岛素和 IGF-1 与之结合后能促进成骨细胞增殖、分化,而在糖尿病患者中由于缺乏胰岛素和 IGF-1,使骨形成的可能性降低、骨密度下降同时增加骨折的风险^[21-22]。并且一旦发生骨折,由于糖尿病患者缺乏胰岛素和 IGF-1 从而影响了成骨细胞的生成,高血糖状态引起的钙重吸收减少以及高皮质醇抑制胶原合成等诸多因素从而影响骨折的愈合。OC 是成骨细胞产生和分泌的骨非胶原蛋白,是能够反映成骨细胞活性的特异而敏感的标志物,在 DOP 患者中,由于受 IGF-1 的影响成骨细胞的含量降低,所以 OC 含量也相应减少。

俞文华等^[23]用 IGF-1 对大鼠成骨细胞 ROS 17/2.8 进行干预,得出了与增殖有关的原癌基因及 OCmRNA 表达明显增强的结果。马艳芬等^[24]在一定条件下对人成骨样细胞 MG63 进行体外培养,用胰岛素、IGF-1 进行干预,并用 17-β 雌二醇做阳性对照,观察药物干预对 MG63 细胞 OC 基因表达的影响时发现,胰岛素、IGF-1 和 17-β 雌二醇一样,均具有显著促进 MG63 细胞分化的作用,且在一定浓度范围内,OCmRNA 数量随药物浓度的增加而呈逐渐升高的趋势,其量效呈线性关系。李溪等^[20]在研究糖尿病骨折大鼠骨痂组织中 IGF-1 对成骨细胞增殖和骨钙素表达的影响时,经过 6 周的观察研究发现,用 X 射线检测不同时期各组骨折愈合情况,结果 X 线片显示胰岛素组和 IGF-1 组骨痂生成量多,骨折愈合情况明显优于模型对照组。在光镜下观察各组骨痂内成骨细

胞数量发现,胰岛素组和 IGF-1 组骨痂内成骨细胞数量明显多于模型对照组。用免疫组化测定血清骨钙素表达时发现,各组间血清骨钙素均成上升趋势,在第 2 周达峰值,第 4 周下降,至第 6 周进一步下降,但模型对照组血清骨钙素升高幅度明显低于正常对照组、胰岛素组和 IGF-1 组,正常对照组、胰岛素组和 IGF-1 组骨钙素差异无显著意义。得出 IGF-1 有与胰岛素相当的作用,可以提高血清骨钙素水平,促进成骨细胞增殖,利于骨折愈合。

5 小结

T2DM 是一组由多种病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,随着对 T2DM 研究的不断深入,人们发现 T2DM 与患者骨量丢失、骨密度降低继发引起的骨质疏松密切相关,并且提出了 DOP 的概念。DOP 可引发患者长期的躯体疼痛、变形甚至骨折,不仅给患者生活带来极大不便,影响其生活质量,而且给患者及其家庭造成了沉重的经济负担。IGF-1 缺乏使骨形成的可能性降低,骨折风险增加,目前关于 IGF-1 与 OC 的诸多研究均表明,IGF-1 能以浓度依赖方式增加 OC 水平,促进成骨细胞增殖,这一研究的提出,将为 DOP 的预防和治疗,甚至 DOP 患者骨折的加速愈合,提供新的思路和治疗靶点。但关于 IGF-1 治疗 DOP 患者后的疗效评价尚有待于大样本、多中心进一步的深入研究来证实。

【 参 考 文 献 】

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版). 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10):26-89. Chinese Medical Association Diabetes Branch. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2013 Edition). Chinese Journal of Endocrinology and metabolism, 2014, 30(10): 26-89. (In Chinese)

[2] 王志全, 戴芳芳. 2 型糖尿病合并骨质疏松相关因素的分析. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(11):1455-1458. Wang Zhiquan, Dai Fangfang. Analysis of related factors of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. Chin J osteoporos, 2016, 22(11): 1455-1458. (In Chinese)

[3] Nolan C J, Ruderman N B, Kahn S E, et al. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes. Diabetes, 2015, 64(3):673-686.

[4] Unni S, Yao Y, Milne N, et al. An evaluation of clinical risk factors for estimating fracture risk in postmenopausal osteoporosis using an electronic medical record database. Osteoporos Int, 2014, 26(2):1-7.

[5] Zhang W, Zhang L C, Chen H, et al. Association between polymorphisms in insulin-like growth factor-1 and risk of

- osteoporosis. *Genetics & Molecular Research* Gmr, 2015, 14 (3):7655-60.
- [6] 王双, 李军, 李思源, 等. 骨钙素在 2 型糖尿病合并骨质疏松中意义的研究. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(4):469-472. Wang Shuang, Li Jun, Li Siyuan, et al. The significance of osteocalcin in type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis. *Chinese Journal of osteoporosis*, 2017, 23 (4): 469-472. (In Chinese)
- [7] Schwartz A V. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcified Tissue International*, 2003, 73(6):515-9.
- [8] Zhang W, Shen X, Wan C, et al. Effects of insulin and insulin-like growth factor 1 on osteoblast proliferation and differentiation; differential signalling via Akt and ERK. *Cell Biochemistry & Function*, 2012, 30(4):297-302.
- [9] 徐萍, 张克勤, 刘超, 等. 重组人胰岛素样生长因子 I 对大鼠成骨细胞增殖、凋亡及 I 型胶原蛋白合成的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2006, 12(1):17-21. Xu Ping, Zhang Keqin, Liu Chao, et al. Effects of recombinant human insulin-like growth factor I on proliferation, apoptosis and collagen synthesis of type I collagen in rat osteoblasts. *Chin J osteoporos*, 2006, 12 (1): 17-21. (In Chinese)
- [10] 刘冰, 卢蕾阳, 高飞, 等. 胰岛素样生长因子-1 对甲状旁腺激素介导成骨细胞增殖及成骨活性的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(11):1298-1301. Liu Bing, Lu Fei, et al. Leiyang, Effect of insulin-like growth factor-1 on the osteoblast proliferation and activity mediated by parathyroid hormone. *China osteoporosis journal*, 2014, 20(11): 1298-1301. (In Chinese)
- [11] 刘润萍, 孙丽莎, 陈秋. 胰岛素样生长因子-1 与糖尿病合并骨质疏松的关系研究进展. *中国全科医学*, 2013, 16(3): 237-239. Liu Runping, Sun Lisha, Chen Chen. Research progress of the relationship between insulin-like growth factor -1 and diabetes mellitus combined with osteoporosis. *Chinese general medical science*, 2013, 16 (3): 237-239. (In Chinese)
- [12] 冯正平, 邓华聪. 糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 18(5):580-583. Feng Zhengping, Deng Huacong. Progress in the study of the pathogenesis of diabetic osteoporosis. *Chin J Osteoporos*, 2014, 18 (5): 580-583. (In Chinese)
- [13] Jiang J, Lichtler A C, Gronowicz G A, et al. Transgenic mice with osteoblast-targeted insulin-like growth factor-I show increased bone remodeling. *Bone*, 2006, 39(3):494-504.
- [14] Ohlsson C, Mellström D, Carlzon D, et al. Older men with low serum IGF-I have an increased risk of incident fractures; the MrOS Sweden study. *Journal of Bone & Mineral Research the Official Journal of the American Society for Bone & Mineral Research*, 2011, 26(4):865-72.
- [15] Moyer-Mileur L J, Slater H, Jordan K C, et al. IGF-I and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes. *Journal of Bone & Mineral Research the Official Journal of the American Society for Bone & Mineral Research*, 2008, 23(12): 1884-91.
- [16] Na K L, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell*, 2007, 130(3):456.
- [17] Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, et al. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(13):5266-5270.
- [18] Fulzele K, Riddle R C, Digirolamo D J, et al. Insulin Receptor Signaling in Osteoblasts Regulates Postnatal Bone Acquisition and Body Composition. *Cell*, 2010, 142(2):309-19.
- [19] 赵俊杰, 魏志超, 雷艳霞, 等. 2 型糖尿病患者血清骨代谢生化指标观察. *西安交通大学学报(医学版)*, 2004, 25(2): 207-208. Zhao Junjie, Wei Zhichao, Lei Yanxia, et al. Observation of biochemical indexes of serum bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Xi'an Jiao Tong University (Medical Edition)*, 2004, 25 (2): 207-208. (In Chinese)
- [20] 李溪, 向盈盈, 龚跃昆, 等. 胰岛素样生长因子 1 在糖尿病骨折大鼠骨痂组织中对成骨细胞增殖和骨钙素表达的影响. *中国组织工程研究*, 2009, 13(15):2865-2868. Li Xi, Gong Yuekun, et al. Effect of insulin-like growth factor 1 on osteoblast proliferation and osteocalcin expression in osteotylus of diabetic rats after fracture. *Chinese tissue engineering research*, 2009, 13 (15): 2865-2868. (In Chinese)
- [21] Fowlkes J L, Bunn R C, Coleman H N, et al. Severe deficiencies of IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, ALS and paradoxically high-normal bone mass in a child with insulin-resistance syndrome (Rabson-Mendenhall type). *Growth Hormone & Igf Research Official Journal of the Growth Hormone Research Society & the International Igf Research Society*, 2007, 17(5): 399-407.
- [22] Yao W, Zhong J, Yu J, et al. IGF-I improved bone mineral density and body composition of weaver mutant mice. *Growth Hormone & Igf Research Official Journal of the Growth Hormone Research Society & the International Igf Research Society*, 2008, 18(6):517.
- [23] 俞文华, 白秀英, 李平风, 等. 甲状旁腺素和胰岛素样生长因子促成骨样细胞 ROS 17/2.8 增殖分化中的协同作用. *中国生物化学与分子生物学报*, 2000, 16(3):377-381. Yu Wenhua, Bai Xiuying, Li Pingfeng, et al. The Synergetic Effect of Parathyroid Hormone and Insulin-like Growth Factor-I on Proliferation and Differentiation in Rat Osteoblast-like ROS 17/2.8 Cells. *journal, Chinese biochemistry and molecular biology*, 2000, 16 (3): 377-381. (In Chinese)
- [24] 马艳芬, 李万根, 陈澍. 胰岛素和胰岛素样生长因子对人成骨样细胞 MG63 骨钙素基因表达的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2007, 13(6):398-401. Ma Yanfen, Li Wangen, Chen Shu. Insulin and insulin-like growth factor into osteoblast like cells MG63 expression of osteocalcin gene. *Chin J teoporos*, 2007, 13 (6): 398-401. (In Chinese)

(收稿日期: 2017-08-02;修回日期: 2017-10-31)