

· 综述 ·

骨骼内分泌激素与糖尿病代谢相关性研究进展

杨倩¹ 顾朋颖^{2*} 白婷婷³

1.安徽医科大学附属省立医院老年医学科,安徽 合肥 230032

2.安徽医科大学附属省立医院南区干部病房,安徽 合肥 230036

3.安徽医科大学附属省立医院老年医学科,安徽 合肥 230032

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 11-1627-04

摘要: 骨骼是一种内分泌器官,其分泌的多种激素与糖尿病的关系成为最新研究热点,如成骨细胞分泌的骨钙素(osteocalcin, OC)具有刺激胰岛 β 细胞增殖、促进胰岛素的生成、上调脂肪组织中脂联素(adiponectin, APN)的表达等功能,从而增加能量释放、改善糖脂代谢以及调节脂肪含量。最新发现脂质运载蛋白-2(lipocalin 2, LCN2)可在成骨细胞中分泌,其与肥胖、高血糖、胰岛素抵抗等代谢紊乱密切相关,并通过作用于大脑神经元来影响食欲。以上发现揭示了新的能量平衡调节机制,此类内分泌激素有可能成为糖尿病发生风险的预测因子,并可能为其治疗提供新靶点。

关键词: 骨骼;骨钙素;脂质运载蛋白-2;摄食中枢;糖尿病

Research progress on the relationship between bone hormones and diabetes

YANG Qian¹, GU Pengying^{2*}, BAI Tingting³

1.Department of Geriatrics, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230032

2.Cadre's Ward, Anhui Provincial Hospital South District, Anhui Medical University, Hefei 230036

3.Department of Geriatrics, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

* Corresponding author: GU Pengying, Email: hellengpy@163.com

Abstract: Bone has recently been found to be an endocrine organ, which has led to many investigations on the relationship between bone hormones and diabetes. For example, osteocalcin (OC) secreted by osteoblast could not only stimulate beta cells' expression and promote their proliferation, but also increase the expression of adiponectin (APN) in the adipose tissues. Moreover, OC can increase energy release, improve glycolipid metabolism, as well as regulate fat content. It was newly found that lipocalin2 (LCN2), highly expressed in adipose tissues, can be secreted by osteoblasts and is closely related to obesity, high blood glucose, insulin resistance and other metabolic disorders. In addition, researchers have found that LCN2 can act on brain neurons and affect one's appetite. These discoveries reveal a new mechanism of energy-balance regulation, which may be a predictor of diabetes risk and provide a new target for treatment.

Key words: bone; osteocalcin; lipocalin 2; feeding center; diabetes

近来研究发现,骨骼分泌的激素与糖尿病关系密切。2007年Lee等^[1]发现小鼠成骨细胞分泌的骨钙素(osteocalcin, OC)参与能量代谢的调节,骨钙素基因敲除(OC^{-/-})小鼠可出现胰岛素抵抗、胰岛素分泌下降、内脏脂肪增加,而输注外源性骨钙素后以上代谢异常均得到改善,这提示OC对糖尿病的发生具有一定预测作用。2017年3月,哥伦比亚大学医学中心(Columbia University Medical Center, CUMC)研究员发现脂质运载蛋白-2(lipocalin 2,

LCN2)可在骨骼中分泌,并通过抑制食欲来调节能量代谢^[2],该发现揭示了LCN2有可能成为糖尿病发生风险的预测因子及治疗新靶点。本文探讨骨骼内分泌激素在糖尿病发病机制中的作用。

1 骨骼分泌激素

既往至今,骨骼一直被认为是具有动态平衡的结缔组织,发挥支持机体基本结构及重塑的功能,并参与维持钙磷代谢稳态,如骨骼自身分泌的骨唾液酸蛋白(bone sialo protein, BSP)、成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)、1, 25-

* 通信作者: 顾朋颖, Email: hellengpy@163.com

(OH)₂-VD 及成骨样细胞系中检测的甲状旁腺素相关肽(parathyroid hormone-related peptide, PTHrP)等活性物质具有调节机体钙磷稳态作用^[3]。近年来研究发现,骨骼还表现出内分泌器官的特点,其本身分泌多种激素参与全身内分泌循环,如成骨细胞分泌的骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、C 型钠利尿肽(C-type natriuretic peptide, CNP)等具有抗动脉粥样硬化、抑制慢性心力衰竭等广泛的心血管保护作用^[3]。另外,骨骼还分泌雌激素、雄激素、卵泡抑素等性激素来参与生殖过程、细胞衰老及骨质疏松,而成骨细胞分泌的 OC 与 LCN2 是最新发现对能量代谢产生重要调节功能的激素。由骨髓基质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)分化而来的成骨细胞,其表面含有胰岛素受体,成骨细胞通过受体与胰岛素结合后可产生 OC。动物研究显示 OC 能够增加脂肪细胞对胰岛素的敏感性,从而起到降糖的作用^[4];另外,CUMC 研究员发现成骨细胞还分泌 LCN2,其能够通过血脑屏障,激活下丘脑的黑皮素 4 受体(melanocortin 4 receptor, MC4R)神经元,继而抑制食欲来影响糖脂代谢^[3]。以上研究结果提示骨骼与糖尿病、肥胖症等代谢性疾病密切相关。因此,深入研究骨骼的内分泌功能,对于揭示骨骼参与糖尿病发病机制意义重大。

2 骨骼内分泌激素与能量代谢

既往认为,骨骼肌在人体能量代谢平衡和胰岛素抵抗过程中扮演重要角色,葡萄糖的摄取和消耗 80% 以上通过骨骼肌。但近期研究发现,股骨、腓骨、胫骨甚至是颅骨的糖吸收量都高于传统认为的肌肉脂肪组织,且随着肥胖的产生及年龄的增加,骨骼对于糖类的吸收也有所下降^[5]。另外,动物实验显示小鼠的成骨细胞中 β -连环蛋白(β -catenin)基因被敲除后,小鼠胰岛素分泌减少、血糖升高及糖耐量受损^[6]。由此推断,成骨细胞受损后,机体的糖代谢受到很大影响,而 OC 与 LCN2 均由成骨细胞分泌,并发现其与能量代谢关系密切,二者在骨骼与能量平衡之间起着不可替代的作用。

2.1 OC、LCN2 的功能

OC 是由成骨细胞特异性分泌的一种非胶原蛋白,是成骨细胞分化和成熟的标志,也是骨形成以及骨转换的重要标志。OC 合成后,在体内有两种去处,一是沉积于骨基质以维持骨的正常矿化,二是直接分泌入血循环发挥激素样作用。进入人体循环的

OC 多数以羧化不全 OC(uncarboxylated osteocalcin, uc OC)形式发挥内分泌功能,并通过作用于胰腺、骨骼肌、脂肪组织等来调节全身代谢功能^[7]。而 LCN2 是由 Kjeldsen 等^[8]于 1993 年在研究中性粒细胞基质金属蛋白酶 9(MMP-9)时首次发现并分离的一种分泌型糖蛋白,又称为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGA)。最初发现 LCN2 在脂肪组织中的巨噬细胞和脂肪细胞表达丰富,并且 LCN2 在炎症损伤的情况下可由上皮细胞、肾小管细胞和肝细胞等合成、释放,从而参与体内炎症反应。然而,随着研究的深入,CUMC 研究员发现 LCN2 在成骨细胞含量更丰富,且在其设计的动物实验中发现,小鼠成骨细胞分泌的 LCN2 通过诱导胰岛素分泌和改善糖耐量、胰岛素敏感性来维持血糖稳态^[2]。这些研究提示,OC、LCN2 和肥胖、血糖调节异常等代谢综合征关系密切,因此建立了骨骼与能量代谢之间的联系,或许能够成为预测糖尿病发生风险的因子。

2.2 OC、LCN2 与糖代谢

成骨细胞表面有胰岛素受体,体内胰岛素增加时,可直接刺激成骨细胞,促进骨胶原及骨基质的合成与分泌,而胰岛素缺乏可使成骨细胞数日减少,活性降低,影响骨的形成与转换,据此,有学者提出骨骼-胰腺内分泌反馈循环学说^[9-10],在骨骼与胰腺之间的反馈路径中,OC 通过正反馈胰腺促进胰岛 β 细胞的增殖,刺激胰岛素的分泌,进而增加胰岛素的敏感性;反过来,胰岛素的分泌也正反馈骨骼,胰岛素可以促进成骨细胞分化,刺激 OC 合成及分泌。CUMC 研究^[2]表明成骨细胞可高表达 LCN2,对实验小鼠进行 LCN2 基因敲除,发现其胰岛数量、 β 细胞功能和 β 细胞增殖均下降,最终引起糖耐量和胰岛素敏感性降低,导致糖尿病的发生,LCN2 改善葡萄糖耐受能力可能反映了它对胰岛细胞的直接作用。这些基础研究表明 OC、LCN2 均由成骨细胞分泌,在糖尿病发病过程中可能通过胰岛素抵抗机制参与糖代谢调节过程,但彼此之间的相互作用,日前暂无研究发现。

临床研究发现 OC 水平与胰岛素分泌呈正相关,在 2 型糖尿病及糖耐量受损患者中,空腹 OC 水平显著低于正常对照组($P < 0.01$)^[11],且 OC 与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖呈负相关,与脂联素(adiponectin, APN)呈正相关^[12]。同时,临床报道胰岛素增敏剂罗格列酮可以降低糖尿病患者中血浆

LCN2 的浓度^[13],而 CUMC 与我国学者临床研究中发现血清 LCN2 水平与 2 型糖尿病患者 FPG、糖化血红蛋白(HbA1c)和体重呈负相关^[2,14],这表明 LCN2 可能为糖尿病的保护因素。这些临床研究结果提示 OC、LCN2 与胰岛素抵抗及糖代谢关系密切,因此,成骨细胞分泌的 OC 和 LCN2 或许能够成为糖尿病患者治疗新靶点。

2.3 OC、LCN2 与脂代谢

基础实验表明,OC 可通过抑制胰岛素抵抗、降低血糖、增加胰岛素分泌来调节体内脂肪含量^[15],且在动物实验中发现,皮下注射 OC 可使肥胖小鼠体重明显降低^[16]。有研究发现 OC 可通过诱导 APN 在脂肪细胞的表达来提高胰岛素的敏感性,与骨骼肌、脂肪组织和肝脏等的 APN 受体结合,通过促进肌肉组织和肝脏对脂肪的消耗和燃烧,进而降低游离脂肪酸和甘油三酯水平,达到降低体重的作用^[17]。最新研究表明,LCN2 与肥胖、高血糖、胰岛素抵抗等代谢紊乱密切相关,Wang 等^[18]研究发现,无论是高脂饮食诱导的肥胖小鼠还是遗传性的肥胖小鼠,与正常野生小鼠相比较,血清 LCN2 水平均明显上升。但 CUMC 研究结果与其相反,在其设计的动物实验中,发现 LCN2 通过抑制食欲的功能来影响胰岛素的敏感性,进而控制脂肪量和体重^[2]。以上基础研究表明 OC 和 LCN2 与肥胖等代谢综合征密切相关,且可能通过胰岛素抵抗参与肥胖形成机制。

在人群中研究发现血清 OC 水平与肥胖相关^[19],且 OC 在不同脂肪分布的状态下,差异显著,OC 与腹型肥胖的危险因素如空腹胰岛素、FBG、HOMA-IR 呈负相关,与 APN 呈正相关^[12,20]。另外,随着肥胖程度的增加,血清中 LCN2 水平明显增加^[21]。我国学者研究发现,血清 LCN2 水平与体质指数、腰围、腰臀比、体脂含量显著正相关,与 HDL-C 水平负相关^[22],这表明 LCN2 水平的升高与脂肪量的增加密切相关。上述临床研究提示血清 OC、LCN2 可能是胰岛素抵抗和人类肥胖的一个新标志物。

3 OC、LCN2 与摄食中枢

下丘脑是人体的摄食中枢,主要包括下丘脑外侧区(lateral hypothalamic area, LHA)和下丘脑腹内侧核(ventromedial hypothalamic nucleus, VMN),其中 LHA 为摄食中枢,起发动摄食作用,而 VMN 为饱中枢,具有抑制摄食作用。研究显示,神经递质 5-

羟色胺还可与下丘脑弓状核(Arc)中的受体结合来调控食欲^[23]。近期研究表明骨骼分泌的激素能够控制食欲,成骨细胞分泌的 OC 作用于脂肪组织,促进脂肪细胞分泌 APN 和瘦素,而瘦素能够与脑干神经元表达的受体相结合,抑制中缝核合成和释放 5-羟色胺,一方面正调控或者负调控 OC 的活性,另一方面 OC 通过瘦素与 5-羟色胺相互作用对摄食中枢发出饱和信号,从而抑制食欲^[23-24],这表明骨骼分泌的 OC 对摄食产生重要影响。

MC4R 主要是由下丘脑室旁核(paraventricular hypothalamus, PVH)表达,能够调节食物摄入量,以此来控制体重。MC4R 抑制食欲信号传导通路是通过 MC4R 结合下丘脑弓状核神经元释放的 α -促黑素细胞激素(α -MSH,具有抑制食欲作用)和重组刺豚鼠相关蛋白(AGRP,有促进食欲作用)来调节的。最新动物实验表明,成骨细胞 LCN2 基因敲除后小鼠的性腺脂肪含量、总脂肪量和体重较正常对照组分别增加了 16.5%、19.6%、5%,且 3 周龄实验小鼠的食物摄入量增加了 23.7%,而给予野生型小鼠腹腔内注射 LCN2 后,小鼠的食物摄入量减少了 18%,该团队为解释此现象,进一步研究发现成骨细胞分泌的 LCN2 可穿过血脑屏障,与下丘脑 MC4R 结合并激活 MC4R 食欲抑制通路,从而抑制食欲^[2]。这一结果拓宽了人们对骨骼通过内分泌功能来控制食欲的认识,也证实了成骨细胞来源的 LCN2 作为一种激素通过 MC4R 激活抑制旁路。

以上研究提示 OC、LCN2 均通过作用于中枢神经元来抑制摄食中枢,OC 主要通过抑制 5 羟色胺的分泌来间接调节糖代谢,LCN2 则通过作用于大脑神经元 MC4R 来影响食欲。以上揭示了骨骼与糖尿病之间新的能量平衡调节机制,这些对糖尿病、肥胖等的预防和治疗开辟了全新的探索领域。

4 总结

从内分泌功能视角探究骨骼系统的生理功能,其功能不再局限于造血、保护器官及维持钙磷稳态,还作为内分泌器官分泌 OC 和 LCN2,这两者与肥胖、糖尿病等代谢疾病密切相关。OC 与 LCN2 均具有调节糖代谢作用,能够促进胰岛素分泌,改善胰岛素敏感性,参与肥胖机制的形成。未来深入研究骨骼的内分泌功能,尤其是 OC、LCN2 在糖尿病发病过程的具体机制,可为糖尿病防治提供新的作用靶点。

【参 考 文 献】

- [1] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. *Cell*, 2007, 130(3):456-469.
- [2] Mosialou I, Shikhe S, Liu JM, et al. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2[J]. *Nature*, 2017, 543(7645):385-390.
- [3] Marino F, Tozzi M, Schembri L, et al. Production of IL-8, VEGF and elastase by circulating and intraplaque neutrophils in patients with carotid atherosclerosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124565.
- [4] 李小成, 史丽, 任卫东, 等. 骨钙素通过抑制脂肪组织炎症改善肥胖小鼠胰岛素敏感性[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(2): 302-307.
- [5] Aquirre L, Napoli N, Waters D, et al. Increasing adiposity is associated with higher adipokine levels and lower bone mineral density in obese older adults [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): 3290-3297.
- [6] Elghazi L, Gould AP, Weiss AJ, et al. Importance of β -Catenin in glucose and energy homeostasis[J]. *Sci Rep*, 2012, 693:1-12.
- [7] 杨倩, 顾朋颖. 骨钙素与认知功能障碍关系的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(7):969-973.
- [8] Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, et al. Isolation and primary structure of LCN2, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(14): 10425-10432.
- [9] Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism[J]. *Cell*, 2010, 142(2): 296-308.
- [10] Sood V, Bhansali A, Mittal BR, et al. Autologous bone marrow derived stem cell therapy in patients with type 2 diabetes mellitus-defining adequate administration methods[J]. *World J Diabetes*, 2017, 8(7): 381-389.
- [11] Gu PY, Liu Y, Ding Q, et al. Correlation between osteocalcin and visceral fat area in overweight and obese male population[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(4): 6980-6986.
- [12] 梁园芳, 孔令芳, 刘瑞瑞, 等. 老年男性 2 型糖尿病患者骨钙素水平与糖脂代谢的相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(16):41-44.
- [13] Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 β , but not by TNF- α [J]. *J Immunol*, 2003, 171(12):6630-6639.
- [14] 王炜, 叶山东, 钱立庭, 等. 脂质运载蛋白 2 和老年 2 型糖尿病患者骨密度和骨转换标志物的相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(6):718-722.
- [15] Sanchez-Enriquez S, Ballesteros-Gonzalez IT, Villafan-Bernal JR, et al. Serum levels of undercarboxylated osteocalcin are related to cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and healthy subjects[J]. *World J Diabetes*, 2017, 8(1): 11-17.
- [16] De Perqola G, Triqqiani V, Bartolomeo N, et al. Independent relationship of osteocalcin circulating levels with obesity, type 2 diabetes, hypertension, and HDL cholesterol[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2016, 16(4): 270-275.
- [17] Schlecht I, Fischer B, Behrens G, et al. Relations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue, body mass index, and waist circumference to serum concentrations of parameters of chronic inflammation[J]. *Obes Facts*, 2016, 9(3): 144-157.
- [18] Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(1):34-41.
- [19] 刘桂莉, 李双蕾, 梁媛, 等. 代谢综合征患者骨钙素水平及其相关因素研究[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(1): 92-95.
- [20] 顾朋颖, 叶山东, 康冬梅, 等. 中老年男性不同糖耐量状态下骨钙素水平变化及与糖脂代谢的关系[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(12):1519-1521.
- [21] De la Chesnaye E, Manuel-Apolinar L, Zarate A, et al. Lipocalin-2 plasmatic levels are reduced in patients with long-term type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 2853-2859.
- [22] 顾娟, 王学东, 潘兆麟, 等. 肥胖与代谢综合征患者血清 lipocalin-2、hsCRP 变化[J]. *贵阳医学院学报*, 2012, 37(4): 364-368.
- [23] Garfield AS, Davies JR, Burke LK, et al. Increased alternate splicing of Htr2c in a mouse model for Prader-Willi syndrome leads disruption of 5HT2C receptor mediated appetite [J]. *Mol Brain*, 2016, 9(1): 95-103.
- [24] EI-Rifai, Chow J, Lacombe J, et al. Proprotein convertase furin regulates osteocalcin and bone endocrine function[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(11):4104-4117.

(收稿日期: 2018-09-23; 修回日期: 2018-11-22)