

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.20.047

骨钙素对糖代谢影响的研究进展

蒋小婉 曲 伸[△]

(上海市同济大学附属第十人民医院内分泌科 上海 200072)

摘要: 骨钙素, 亦称 γ -羧基骨蛋白、骨谷氨酸蛋白和骨依赖维生素 K 蛋白, 是一种由非增殖期成骨细胞合成的分泌蛋白, 经过翻译后加工生成羧化骨钙素而参与骨骼发育。既往研究认为它是骨形成和骨转化的标志。然而最新研究发现, 未发生羧化修饰的骨钙素对糖代谢有一定的影响作用, 可促进胰腺 β 细胞增殖和胰岛素分泌, 减弱胰岛素抵抗。多项研究证实高血糖可影响骨钙素合成, 骨钙素在糖尿病患者中降低, 糖尿病患者因胰岛素分泌和作用缺陷对胰岛素受体作用减弱, 影响成骨细胞摄取核酸、氨基酸、胶原纤维合成, 使其合成分泌骨钙素减少。这些研究确立了骨钙素为一种可以影响糖代谢的重要激素, 拓展了对骨骼功能影响的同时也为新型降血糖药物的开发提供了新靶点。本文针对骨钙素对糖代谢的影响做一综述。

关键词: 骨钙素; 糖尿病; 糖代谢; 胰岛素抵抗

中图分类号: R587.1, Q591.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)20-3977-02

Osteocalcin in the Effects of Glucose Metabolism

JIANG Xiao-wan, QU Shen[△]

(Department of Endocrinology, Shanghai Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai, 200072, China)

ABSTRACT: Osteocalcin, also called reported carboxyl bone protein, bone glutamic acid protein and bone rely on vitamin K protein, is a kind of synthetic secretory protein that a composed by non breeding period osteoblast. It generates carboxylation osteocalcin through translation post processing and participates in skeletal development. Previous studies suggest that it is mark of bone formation and bone transformation. But new research found that non-carboxylation modified osteocalcin has certain effect on glucose metabolism, can promote pancreatic beta cells proliferation and insulin secretion, and weaken the insulin resistance. A number of studies confirm hyperglycemia can affect osteocalcin synthesis. Osteocalcin in diabetic patients is low, because reduced insulin secretion make insulin receptor dysfunction, affect osteoblast to intake nucleic acid, amino acid, collagen synthesis, making its synthetic secretion osteocalcin reduced. These studies established osteocalcin as a kind of important hormone that can affect glucose metabolism, expand the influence on bone function at the same time for the development of new hypoglycemic drugs provides new targets.

Key words: Osteocalcin; Diabetes mellitus; Glucose metabolism; Insulin resistance

Chinese Library Classification(CLC): R587.1, Q591.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)20-3977-02

骨钙素是由 49 个氨基酸残基组成的直链多肽, 比较稳定, 不受骨吸收因素的影响。其表达受性别、年龄及绝经状态的影响。骨钙素大部分沉积于骨组织细胞外基质中, 部分弥散入血循环, 从细胞内新的骨钙素合成至从骨释放入血的时间约为 3 小时。血清中骨钙素大部分经肾脏过滤并分解排泄, 因此, 肾功能的状况可影响骨钙素的水平^[1]。

有研究表明, 骨钙素的羧化末端对破骨细胞的前体有化学诱导作用, 可能具有调节骨吸收的作用^[2]。通过血清骨钙素可以了解成骨细胞, 特别是新形成的成骨细胞的活动。同碱性磷酸酶相比, 骨钙素更具特异性, 因为碱性磷酸酶同时可由肝脏、胃肠道、胎盘及某些肿瘤组织等产生^[3]。骨钙素值随年龄的变化以及骨更新率的变化而不同。骨更新率越快, 骨钙素值越高。所以说, 它是骨形成和骨转化的标志。目前临床上已将血清骨钙素作为骨代谢以及骨转化的一项生化指标^[4]。有研究表明骨钙

素不仅参与骨的代谢, 而且还参与糖、脂肪的代谢, 血清骨钙素水平与糖尿病患者的血糖水平、总脂联素水平、脂肪量明显相关^[5]。

1 骨钙素对血糖的影响机制

骨钙素在维生素 K 和二氧化碳依赖性羧化酶的作用下, 其 17, 21, 24 位上的谷氨酸残基羧化为羧化谷氨酸, 含有未羧化谷氨酸残基的骨钙素称为羧化不全骨钙素。在细胞层面的研究显示, 只有羧化不全的骨钙素可以诱导脂肪细胞中脂联素和胰岛中胰岛素以及细胞周期蛋白 D1 的表达。通过上述途径, 骨钙素可以提高胰岛素的产量, 促进组织对胰岛素的敏感性以及组织脂肪的累积^[6]。

成骨细胞表达的一种功能性胰岛素受体 IR, 其信号转导可以抑制 Fox1 基因的表达, 而 Fox1 基因是成骨细胞对胰岛素通路负性调控因子, 他可以使肝脏、脂肪细胞以及胰岛 β 细胞对胰岛素的敏感性下降^[7,9]。

与此同时, 国外研究还发现成骨细胞中胰岛素信号转导有助于提高破骨细胞酸化细胞外骨基质的能力。而酸性的环境有助于谷氨酸的羧化以及羧化完全的骨钙素的形成。这一途径是

作者简介: 蒋小婉(1988-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 内分泌代谢, E-mail: 2006jxwp@163.com

[△] 通讯作者: 曲伸, 男, 主任医师, 教授

主要研究方向: 内分泌代谢, E-mail: qushencn@hotmail.com

(收稿日期: 2013-10-27 接受日期: 2013-11-25)

通过降低 OPG 的表达来实现的^[10]。OPG 是成骨细胞膜表面蛋白 RANKL 的假受体,OPG/RANKL 比率的下降可导致破骨细胞形成增加,使骨细胞外基质的 pH 达到 4,有利于完成骨钙素的羧化。

多项研究证实高血糖可影响骨钙素合成,骨钙素在糖尿病患者中降低^[11-13],有研究发现成骨细胞表达胰岛素受体,糖尿病患者因胰岛素分泌和(或)作用缺陷对胰岛素受体作用减弱,影响成骨细胞摄取核酸、氨基酸、胶原纤维合成,使其合成分泌骨钙素减少^[14],胰岛素可促进 1,25(OH)2D3 合成,1,25(OH)2D3 减少可使成骨细胞合成和分泌骨钙素减少。糖尿病骨质疏松组血清骨钙素水平低于糖尿病非骨质疏松组,而且两组均低于正常对照组^[15]。有研究表明糖尿病微血管病患者骨钙素水平明显低于无合并微血管病患者,微血管病变可能影响成骨细胞功能,降低骨形成,加重骨质疏松^[16]。

2 骨钙素调控血糖的动物实验证据

早在 2007 年, Lee 的团队就在 CELL 上发表了一篇名为“Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton”的文章。阐明了骨骼作为一个内分泌器官可以影响糖代谢。Lee 的最初理念来源于观察到一些经过基因敲除成骨细胞分泌的 OC 的小鼠略微有一些肥胖。进一步的实验揭示这些小鼠与野生型小鼠对比有某些代谢异常的表现:例如血糖偏高,血清中胰岛素水平下降,分子胰岛素分泌受损以及糖耐量减退。这些基因敲除 OC 小鼠胰岛 β 细胞的数量以及总胰岛素量有近 50% 的下降,同时血清中脂联素的水平也有所降低。这些都证明了骨钙素可以促进胰岛素的分泌以及增加胰岛素的敏感性^[17]。

在对 OC 作用于胰岛素分泌以及胰岛素敏感性的机制的研究上, Lee 生产出了杂合子 OC^{+/+}/adiponectin^{-/-}。在这些杂合子小鼠中血清中脂联素水平显著减少而胰岛素分泌及血糖水平保持正常,同时胰岛素敏感性显著下降。这个实验证明,骨钙素对胰岛素敏感性的影响在很大一部分程度上是通过作用于脂联素的分泌来完成的。正如作者所说:“骨钙素是由成骨细胞分泌的可以促进胰岛素和脂联素表达的分子^[17]。”

更多的研究证明骨钙素对血糖影响这种作用是通过羧化不全的骨钙素来完成的。骨钙素的羧化程度受成骨细胞特异表达基因 Esp 编码的名为 OST-PTP 的受体样蛋白酪氨酸磷酸酶调控。同时缺乏 OC 等位基因的 Esp 缺陷小鼠代谢显著逆转,表明 Esp 与骨钙素位于同一调控通路。但当小鼠体内缺乏 Esp 基因时, OST-PTP 通过调节骨钙素的羧化程度影响它的功能,体内的羧化不完全骨钙素就会增加,实验结果显示这种小鼠脂联素的分泌增加,血清中胰岛素分泌也相应增加^[18]。

3 骨钙素调控血糖带来的转化医学思考

近期的研究显示骨钙素在小鼠的实验中已经成为了一种抗糖尿病的激素。给予 2 型糖尿病小鼠模型羧化不全的骨钙素治疗,这些小鼠模型的肥胖得到了改善和血糖也有所下降。与此同时,一些临床研究也证明,维生素 K 可以通过对骨钙素的 γ -羧化作用而影响 2 型糖尿病患者对胰岛素的敏感性。这些发现都为我们的临床研究开辟了新思路,我们可以从中发掘出很多问题,例如:(1)骨钙素能否开辟为降血糖药物^[19](2)华法林,

维生素 K 的拮抗剂,是否能提高胰岛素的敏感性以及降低血糖水平;(3)临床上以影响破骨细胞功能的抗骨吸收药物,例如双磷酸盐,是否会影响糖代谢^[20],这些问题都有待进一步解决。

4 小结及展望

骨钙素调控血糖架起了骨代谢与能量代谢的桥梁。骨钙素可以提高胰岛素的产量,促进组织对胰岛素的敏感性以及组织脂肪的累积。通过对骨钙素的研究可以为我们开辟新型降糖、降脂药物提供新思路。

参考文献(References)

- [1] Zheng Y, Ji SR, Zhou HJ, et al. Osteocalcin and crush injury[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2007, 13(1): 56-58
- [2] Liu H, Liao EY, Wu XP. Osteocalcin and metabolic bone disease[J]. Section of Endocrinology foreign medical sciences, 2004, 24(4): 239-240, 249
- [3] Zheng XH, Fang XB. Osteocalcin basic and applied research progress [J]. Progress of Anatomical Sciences, 1999, 5(4): 327-329, 332
- [4] Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring[J]. Mol Diagn Ther, 2008, 12(3): 157-170
- [5] Duan YM, Wang B, Wang SN, et al. In patients with type 2 diabetes blood sugar, atherosclerosis index and serum osteocalcin level of relevance[J]. Shandong Medical Journal, 2010, 50(25): 68-69
- [6] Shi Y, Yadav VK, Suda N et al. Dissociation of the neuronal regulation of bone mass and energy metabolism by leptin in vivo[J]. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 2008, 105(51): 20529-20533
- [7] Kream B. E, Smith M.D., Canalis, E., et al. Characterization of the effect of insulin on collagen synthesis in fetal rat bone[J]. Endocrinology, 1985, 116(1): 296-302
- [8] Pun, K. K. Lau, P. & Ho, P. W. The characterization, regulation, and function of insulin receptors on osteoblast-like clonal osteosarcoma cell line[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 1989, 4(6): 853-862
- [9] Ituarte, E.A., Halstead, L.R., Iida-Klein, A. et al. Glucose transport system in UMR-106-01 osteoblastic osteosarcoma cells: regulation by insulin[J]. Calcified Tissue International, 1989, 45(1): 27-33
- [10] 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
- [11] Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus[J]. Calcif Tissue Int, 1998, 63(2): 107-111
- [12] Ding HF, Rong HX, Ji H, et al. Change of serum osteocalcin level in type 2 diabetes mellitus patients and its influencing factors [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008, 14(7): 471-473
- [13] Achemlal L, Tellal S, Rkiouak F, et al. Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes[J]. Clin Rheumatol, 2005, 24(5): 493-496
- [14] Rossini M, Gatti D, Zamberlan N, et al. Long-term effects of a treatment course with oral alendronate of post menopausal osteoporosis [J]. Journal of Bone and Mineral Research, 1994, 9(11): 1833-1837

278-288

- [56] Michael MZ, SM OC, James RJ, et al. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia[J]. Mol Cancer Res, 2003, 1: 882-891
- [57] Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs [J]. Genes Dev, 2003, 17: 3011-3016
- [58] Zeng Y, Cullen BR. Structural requirements for pre-microRNA binding and nuclear export by Exportin 5[J]. Nucleic Acids Res, 2004, 32(16): 4776-4785
- [59] Bohnsack MT, Czaplinski K, Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs[J]. RNA, 2004, 10: 185-191
- [60] Yi R, Doehle BP, Qin Y, et al. Overexpression of exportin-5 enhances RNA interference mediated by short hairpin RNAs and microRNAs[J]. RNA, 2005, 11: 220-226
- [61] Duan R, Pak C, Jin P. Single nucleotide polymorphism associated with mature miR-125a alters the processing of pri-miRNA [J]. Hum Mol Genet, 2007, 16(9): 1124-1131
- [62] Hu Z, Chen J, Tian T, et al. Genetic variants of miRNA sequences and nonsmall cell lung cancer survival[J]. J Clin Invest, 2008, 118(7): 2600-2608
- [63] Bass BL. RNA editing by adenosine deaminases that act on RNA[J]. Annu Rev Biochem, 2002, 71: 817-846
- [64] Maas S, Rich A, Nishikura K. A-to-I RNA editing: Recent news and residual mysteries[J]. J Biol Chem, 2003, 278: 1391-1394
- [65] Amariglio N, Rechavi G. A-to-I RNA editing: A new regulatory mechanism of global gene expression [J]. Blood Cells Mol, 2007, 39(2): 151-155
- [66] Luciano DJ, Mirsky H, Vendetti NJ, et al. RNA editing of a miRNA precursor[J]. RNA, 2004, 10: 1174-1177
- [67] Yang W, Chendrimada TP, Wang Q, et al. Modulation of microRNA processing and expression through RNA editing by ADAR deaminases[J]. Nat Struct Mol Biol, 2006, 13: 13-21
- [68] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. Micro-RNA expression profiles classify human cancers[J]. Nature, 2005, 435: 834-838
- [69] Chen Y, Stallings RL. Differential patterns of microRNA expression in neuroblastoma are correlated with prognosis, differentiation, and apoptosis[J]. Cancer Res, 2007, 67: 976-983
- [70] Ozen M, Creighton CJ, Ozdemir M, et al. Widespread deregulation of microRNA expression in human prostate cancer [J]. Oncogene, 2008, 27: 1788-1793
- [71] Kumar MS, Lu J, Mercer KL, et al. Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis[J]. Nature Genet, 2007, 39: 673-677

(上接第 3978 页)

- [15] Chen J, Li YH, Zhang LP, et al. Changes of vitamin D receptor gene and serum BGP in diabetic patients with osteoporosis in old women [J]. Chongqing Medicine, 2004, 33(3): 406-407
- [16] Kong XH, Mou JQ, Lv K. Change of serum osteocalcin level in type 2 diabetes mellitus patients and its influencing factors [J]. Journal of Radioimmunology, 2003, 16(2): 65-66
- [17] Lee, N. K. Sowa, H., Hinoi, E., et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. Cell, 2007, 130(3): 456-469
- [18] Kong Wah Ng. Regulation of glucose metabolism and the skeleton [J]. Clinical Endocrinology, 2011, 75(2): 147-155
- [19] Na Kyung Lee, Gerard Karsenty. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism [J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2008, 19(5): 161-166
- [20] Kaneki M. Is ucOC a novel bone-derived anti-diabetogenic hormone in humans[J]. Clin Calcium, 2009, 19(9): 1304-1310