

· 论 著 ·

GLP-1 对 2 型糖尿病大鼠血清 OPG、RANKL 及骨密度的影响研究

赵燕 王艳 张燕 宋滇平 杨秋萍*

昆明医科大学第一附属医院糖尿病科, 云南 昆明 650032

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 06-0700-06

摘要: 目的 探讨 GLP-1 类似物利拉鲁肽对糖尿病大鼠血清 OPG、RANKL 及骨密度的影响。方法 健康雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组(NC 组)、糖尿病组(DM)、利拉鲁肽低剂量组(LR-L)、利拉鲁肽高剂量组(LR-H)。高脂高糖饮食联合小剂量链脲佐菌素(STZ)诱导建立 2 型糖尿病大鼠模型,低剂量组予利拉鲁肽 400 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 皮下注射,高剂量组予利拉鲁肽 800 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 皮下注射,给药 4w 后处死大鼠,测血糖、血钙、血磷、碱性磷酸酶、胆固醇、甘油三酯,ELISA 法检测 OPG、RANKL,DXA 法检测大鼠骨密度。结果 与 NC 组比较,①DM 组、LR-L 组、LR-H 组体重均减轻,LR-L 组、LR-H 组较 DM 组更轻,但 LR-L 组与 LR-H 组间比较无差异;②DM 组、LR-L 组、LR-H 组血糖均升高,LR-L 组、LR-H 组血糖较 DM 组低,但 LR-L 组与 LR-H 组间比较无差异;③DM、LR-H、LR-L 组血清 OPG、RANKL 明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),LR-L 组 OPG 较 DM 组更高差异有统计学意义($P < 0.05$),LR-H 组 OPG 高于 DM 组但差异无统计学意义;LR-H 与 LR-L 组 RANKL 明显低于 DM 组;④DM 组血清 OPG/RANKL 比值低于 NC 组,LR-L、LR-H 组血清 OPG/RANKL 较 DM 升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);⑤DM 组、LR-L、LR-H 组大鼠全身及各部位骨密度均降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但 DM 组、LR-L 组、LR-H 组 3 组间差异无统计学意义。结论 利拉鲁肽具有降低 2 型糖尿病大鼠体重、减低血清 RANKL、升高血清 OPG 的作用,但利拉鲁肽治疗后未见骨密度的提高。

关键词: 2 型糖尿病;骨密度;骨保护素;细胞核因子 κB 受体活化因子配基

The effect of GLP-1 on serum concentrations of OPG and RANKL and bone mineral density in type 2 diabetic rats

ZHAO Yan, WANG Yan, ZHANG Yan, SONG Dianping, YANG Qiuping

Department of Diabetes Mellitus, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, China

Corresponding author: YANG Qiuping, Email: YQP22@sohu.com

Abstract: **Objective** To investigate the effect of GLP-1 analogue liraglutide on the serum levels of osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor- κB ligand (RANKL), and bone mineral density in diabetic rats. **Methods** Healthy male SD rats were randomly divided into normal control group (NC), diabetes mellitus (DM) group, low dose liraglutide group (LR-L), and high dose liraglutide group (LR-H). Type 2 diabetic rat model was induced with high fat and sugar diet combined with low-dose streptozotocin (STZ). Rats in LR-L group received 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ of liraglutide with subcutaneous injection. Rats in LR-H group received 800 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ of liraglutide subcutaneously. After 4 weeks, rats were sacrificed. The concentrations of blood glucose, serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, total cholesterol, and triglyceride were measured. OPG and RANKL were detected using ELISA method. Bone mineral density was detected with DEXA. **Results** Comparing with those in NC group, 1) The body weight reduced in DM, LR-L, and LR-H group. The body weight in LR-L and LR-H group was lighter than that in the DM group. It was not different between LR-L group and LR-H group. 2) Blood glucose increased in DM, LR-L, and LR-H group. Blood glucose in LR-L and LR-H group was lower than that in DM group. It was not different between LR-L and LR-H group. 3) The serum concentrations of OPG and RANKL increased significantly in DM, LR-H, and LR-L group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum concentration of OPG in LR-L group is higher than that in DM group, and the

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(2013FZ270)

* 通讯作者: 杨秋萍, Email: yqp22@aliyun.com

difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum concentration of OPG in LR-H group was higher than that in DM group, but the difference was not statistically significant. The serum concentration of RANK in LR-H and LR-L group was significantly lower than that in DM group. 4) The serum OPG/RANKL ratio in DM group was lower than that in NC group. It was higher in LR-L and LR-H group than that in DM group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). 5) The whole body BMD was lower in DM, LR-L, and LR-H group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference among the 3 groups. **Conclusion** Liraglutide plays a role in reducing the body weight in type 2 diabetic rats, reducing the serum RANKL, and elevating serum OPG. However, bone mineral density does not increase after liraglutide treatment.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Bone mineral density; OPG; RANKL

骨质疏松性骨折和糖尿病均是 21 世纪重要的慢性病,糖尿病患者发生骨质疏松的风险明显高于非糖尿病患者。骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)、细胞核因子 κ B 受体活化因子配基 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、细胞核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK) 信号通路是调控破骨细胞的重要信号转导通路。OPG/RANKL 比率可以决定破骨细胞分化,其比率的改变可直接影响破骨细胞的功能,影响骨代谢。胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1 GLP-1) 是由人体肠道分泌的激素,它能促进胰岛素的释放,调节血糖,目前越来越多的研究认为 GLP-1 还对骨代谢有着调节作用。利拉鲁肽是近年来人工合成的 GLP-1 类似物,本文拟探讨 GLP-1 类似物 (利拉鲁肽) 对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 大鼠血清 OPG、RANKL 及骨密度 (bone mineral density, BMD) 的影响。

1 材料和方法

1.1 2 型糖尿病模型的建立及分组

昆明种健康雄性 SD 大鼠 90 只 200 ~ 224 g (昆明医科大学实验动物中心),适应性喂养 1 w。随机数字表法分为正常对照组 (20 只 普通饲料) 及实验组 (70 只 高脂高糖饲料)。高脂高糖饲料: 参照 Guo^[1] 配方: 10% 猪油、20% 蔗糖、2% 胆固醇、1% 胆酸钠、67% 基础饲料,由昆明医科大学实验动物中心专人加工。喂养 5 w 末禁食 12 h,试验组一次性左下腹腔注射 STZ (calbiochem 公司) 35 mg/kg,诱导 2 型糖尿病大鼠模型。正常对照组 (NC) 予相同剂量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液一次性左下腹腔注射。72 h 后测随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L 为造模成功。成模大鼠 55 只,按血糖进行区组随机化分配分为利拉鲁肽低剂量 [400 μ g/(kg·d)] 干预组 (LR-L) 18 只、利拉鲁肽高剂量 [800 μ g/(kg·d)] 干预组 (LR-H) 18 只、糖尿病对照组 (DM) 19 只。利拉鲁肽 (诺和

诺德中国制药有限公司) 组按其剂量每日皮下注射 1 次, NC、DM 组以等量生理盐水皮下注射。实验过程中所有大鼠自由饮水,普通饲料喂养。每周监测各组大鼠的血糖、体重、饮食情况以及精神状态并记录。利拉鲁肽干预 4w 后 3% 戊巴比妥钠麻醉并处死大鼠: NC 组 13 只, DM 组 7 只, LR-L 组 8 只, LR-H 组 11 只。心房内取血离心取血清 -20℃ 冰箱保存。

1.2 检测方法

采用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪测血清钙 (calcium, Ca)、磷 (phosphonium, P)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triacylglyceride, TG)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT), 酶联免疫吸附剂测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测 OPG、RANKL、空腹胰岛素 (fasting insulin, FIS)。骨密度测定: 造模成功 4w 末, 用乙醚吸入式全麻大鼠, 待大鼠处于昏睡状态, 四肢肌肉松弛, 仰卧位置于双能 X 线骨密度仪 (美国 GE 公司 Prodigy Advance 型骨密度仪) 探头下, 固定四肢, 使椎体保持竖直, 双侧股骨保持水平状态, 测定全身、腰椎、股骨、骨盆的骨密度 (BMD)。

1.3 统计学处理

用 SPSS11.5 统计软件进行分析, 所有数据进行正态性检验, 实验数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用采用方差分析, 两两比较用最小有差异 (LSD) 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠体重及血糖变化

药物干预前 (6w) DM、LR-H、LR-L 组大鼠体重无明显差异, 随着利拉鲁肽的干预, 至实验结束时, DM 组大鼠体重较 NC 组低 ($P < 0.05$), LR-H 及 LR-L 组的体重较 DM 组更低 ($P < 0.05$), 但 LR-H 组与

LR-L 组体重无明显差异(表 1)。

表 1 药物干预期间大鼠体重变化(g)
Table 1 The weight change of rats during drug intervention (g)

分组	NC	DM	LR-L	LR-H	P 值
例数	13	7	8	11	
6w	287 ± 25.3	230 ± 8.3 *	244.4 ± 18.2 *	239.7 ± 30.1 *	0.000
7w	306 ± 28.7	244.4 ± 10.5 *	224.6 ± 17.5 *	221.7 ± 6.6 **	0.000
8w	317.5 ± 26.7	243.5 ± 12.9 *	230.5 ± 22.4 *	217.5 ± 27.7 **	0.000
9w	329.15 ± 26.9	252.14 ± 19.1 *	222.5 ± 19.8 **	208.45 ± 30.3 **	0.000
10w	337.8 ± 28.6	250.3 ± 19 *	220.3 ± 22.5 **	206.7 ± 26.5 **	0.000

注:与 NC 组比较, * $P < 0.05$, 与 DM 组比较, # $P < 0.05$

2.2 大鼠空腹血糖变化
药物干预前(6 w)DM、LR-H、LR-L 组大鼠空腹血糖无明显差异($P > 0.05$),随着药物的干预,至实验结束时,LR-H、LR-L 组大鼠血糖较 DM 组有所下降($P < 0.05$),但 LR-H 组与 LR-L 组空腹血糖无明显差异(表 2)。

表 2 大鼠空腹血糖变化(mmol/L)
Table 2 The change of fasting glucose in rats (mmol/L)

分组	NC	DM	LR-L	LR-H	P 值
例数	13	7	8	11	
6w	5.2 ± 0.6	24.8 ± 3.3 *	23.2 ± 3.6 *	24.5 ± 3.4 *	0.000
7w	5.4 ± 0.7	22.4 ± 3.3 *	25.0 ± 3.9 *	23.9 ± 4.0 *	0.000
8w	5.2 ± 0.6	21.5 ± 2.4 *	21.8 ± 3.9 *	19.6 ± 3.0 *	0.000
9w	4.8 ± 0.6	21.5 ± 5.1 *	21.8 ± 3.9 *	22.5 ± 4.5 *	0.000
10w	5.5 ± 1.2	24.1 ± 4.1 *	19.0 ± 3.7 **	19.4 ± 3.9 **	0.000

注:与 NC 组比较, * $P < 0.05$, 与 DM 组比较, # $P < 0.05$

2.3 大鼠血生化指标及肝指数的变化
四组间组血清 P、Ca 均无明显差异($P > 0.05$);与 NC 组比较 DM 组 ALP 升高,与 DM 组比较 LR-L 组 ALP 下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 NC 组比较 DM、LR-L、LR-H 组 TG、TC 均升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$),经利拉鲁肽干预后 LR-L、LR-H 组 TG、TC 较 DM 组均下降,但 LR-L、LR-H 组间无差异。与 NC 组比较 DM、LR-L、LR-H 组 FIS 均升高,但三组间无差异。DM 组大鼠肝指数较 NC 组重($P < 0.01$),与 DM 组比较 LR-H 与 LR-L 组肝指数均下降,且 LR-H 组较 LR-L 组下降更明显($P < 0.01$)(表 3)。

表 3 4 组间血生化指标、肝指数比较
Table 3 Comparison of biochemical parameters and liver index among rats in 4 groups

分组	NC	DM	LR-L	LR-H	P 值
例数	13	7	8	11	
P(mmol/L)	3.29 ± 0.9	2.95 ± 0.5	2.99 ± 0.6	3.6 ± 0.8	0.215
Ca(mmol/L)	2.68 ± 0.8	2.77 ± 0.1	2.59 ± 0.2	2.7 ± 0.2	0.066
ALP(IU/L)	205.7(57.3)	354.7(187.8) *	200.5(300.25) #	214.4(165.1)	0.025
TG(mmol/L)	0.24 ± 0.8	0.63 ± 0.1 *	0.51 ± 0.2 *	0.44 ± 0.2 **	0.000
TC(mmol/L)	0.85 ± 0.2	1.74 ± 0.9 *	1.2 ± 0.13 **	1.16 ± 0.2 **	0.000
FIS(μIU/mL)	24.82 ± 3.78	31.45 ± 3.1 *	30.36 ± 1.78 *	30.68 ± 1.8 *	0.000
肝指数(%)	3.37 ± 0.4	4.2 ± 0.2 *	3.6 ± 0.4 #	3.14 ± 0.3 # [○]	0.000

注:与 NC 组比较, * $P < 0.05$;与 DM 组比较, # $P < 0.05$;与 LR-L 相比, [○] $P < 0.05$

2.4 大鼠血清 RANKL、OPG、OPG/RANKL 的变化
与 NC 组比较 DM、LR-H、LR-L 组血清 OPG、RANKL 明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与 DM 组比较 LR-L 组、LR-H 组血清 OPG 均升高,且 LR-L 组升高明显差异有统计学意义($P < 0.05$);与 DM 组比较 LR-L 组、LR-H 组血清 RANKL 均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。DM 组血清 OPG/RANKL 比值明显低于 NC 组,差异有统计学意义

义($P < 0.05$), LR-L、LR-H 组血清 OPG/RANKL 与 NC 组比较无明显差异,但较 DM 组明显升高,差异具有统计学意义;LR-L、LR-H 两组间 OPG、RANKL、OPG/RANKL 均无明显差异(表 4)。

表 4 4 组大鼠血清 OPG、RANKL 的比较

Table 4 Comparison of serum OPG and RANKL among rats in 4 groups

分组	NC	DM	LR-L	LR-H	P 值
例数	13	7	8	11	
OPG (pg/mL)	1562.82 ± 72.68	1695.23 ± 96.0 *	1781.75 ± 82.78 **	1756.62 ± 75.58 *	0.00
RANKL (pg/mL)	23.32 ± 1.79	28.93 ± 1.8 *	25.87 ± 1.2 **	24.77 ± 1.76 **	0.00
OPG/RANKL	67.36 ± 6.15	58.79 ± 5.15 *	69.0 ± 4.8 #	71.37 ± 7.6 #	0.02

注:与 NC 组比较, * $P < 0.05$;与 DM 组比较, # $P < 0.05$

2.5 大鼠骨密度的变化 及各部位骨密度均降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),DM、LR-L、LR-H 组间无差异(表 5)

表 5 4 组大鼠骨密度的比较(g/cm^2)Table 5 Comparison of bone mineral density among rats in 4 groups(g/cm^2)

分组	NC	DM	LR-L	LR-H	P 值
例数	13	7	8	11	
全身 BMD	0.13 ± 0.007	0.11 ± 0.004 *	0.12 ± 0.007 *	0.12 ± 0.008 *	0.000
腰椎 ± 双股骨 ± 盆骨 BMD	0.15 ± 0.1	0.13 ± 0.004 *	0.133 ± 0.008 *	0.131 ± 0.009 *	0.000
胸腰椎 BMD	0.14 ± 0.01	0.119 ± 0.03 *	0.122 ± 0.008 *	0.123 ± 0.009 *	0.000
左侧股骨 ± 左侧盆骨 BMD	0.155 ± 0.01	0.127 ± 0.005 *	0.12 ± 0.01 *	0.13 ± 0.01 *	0.000
右侧股骨 ± 右侧盆骨 BMD	0.157 ± 0.01	0.133 ± 0.004 *	0.135 ± 0.007 *	0.132 ± 0.013 *	0.000
左右(股骨 ± 盆骨)BMD	0.157 ± 0.01	0.13 ± 0.004 *	0.133 ± 0.009 *	0.131 ± 0.01 *	0.000
腰椎 BMD	0.153 ± 0.01	0.131 ± 0.006 *	0.133 ± 0.0085 *	0.133 ± 0.01 *	0.000

注:与 NC 组比较, * $P < 0.05$,与 DM 组比较, # $P < 0.05$

3 讨论

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下,骨微结构破坏,导致骨脆性增加,易于发生骨折的全身性代谢性疾病。虽然骨质疏松症和糖尿病通常被认为是两个独立的疾病,但目前有许多研究表明糖尿病患者发生骨质疏松的风险明显高于非糖尿病患者,流行病学研究表明,与同年龄、同性别的人群比较,糖尿病患者骨质减少和骨质疏松的发生率高,糖尿病患者骨质疏松的发病率为 40% ~ 60%^[2],其发病机制尚未完全阐明,目前认为长期高血糖、胰岛素相对不足或缺乏、糖尿病多脏器病变、血管和神经病变并发症的发生^[3]、降糖药物的使用、饮食控制、雌激素、胰岛素样生长因子、瘦素、体重、性别、年龄等因素可能在糖尿病发生骨质疏松的病理生理过程中起着重要作用^[4]。

骨质疏松的严重后果是发生骨质疏松骨折(脆性骨折),即在受到微创伤或日常活动中即可发生骨折,使用双能 X 线检测骨密度为诊断骨质疏松的金标准。目前 2 型糖尿病对骨密度及骨代谢的特点存在着许多争议。有研究表明 2 型糖尿病患者的骨

密度与正常对照组比较下降^[5],也有研究表明 2 型糖尿病患者与正常对照组骨密度无明显差异或高于正常对照组^[6]。这可能与研究方法、骨密度测量差异、2 型糖尿病病程、血糖控制情况、胰岛素水平、雌激素水平及糖尿病慢性并发症等影响因素有关。但无论是 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病患者骨折风险增加是肯定的。本研究对 2 型糖尿病大鼠进行 BMD 测定,发现 2 型糖尿病大鼠无论全身还是局部骨密度低于正常对照组,且差异具有统计学意义,提示 2 型糖尿病引起了骨量的减少,与王亮等^[7]研究一致。

OPG/RANKL/RANK 信号通路是调控破骨细胞的重要信号转导通路。OPG^[8]是由成骨细胞合成分泌的一种非胶原蛋白,为肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族成员,主要功能是维持骨的正常矿化,主要通过抑制细胞核因子 κB 受体活化因子配基(RANKL)竞争性结合细胞核因子 κB 受体活化因子(RANK),阻止 RANKL 与 RANK 之间的结合,抑制破骨细胞的分化,抑制成熟破骨细胞的骨吸收活性并诱导其凋亡,从而减少骨吸收,OPG 是机体成骨与破骨的重要偶联因子。RANKL 表达于成骨细胞

及骨髓基质细胞表面,与破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面上的 RANK 结合后,促进破骨细胞的分化及骨吸收活性。正常的骨重建的稳态依赖于 OPG 和 RANKL 的平衡,OPG/RANKL 比率的变化直接影响破骨细胞的功能,影响骨代谢,其比值的升高可以抑制破骨细胞的分化,抑制骨吸收。国外研究发现糖尿病大鼠胫骨组织 RANKL/OPG 的表达比率明显高于正常对照组,这可能是糖尿病大鼠骨折愈合延迟的原因^[9]。临床也有研究^[10]发现 2 型糖尿病患者血清 OPG 明显高于正常人。本研究检测 2 型糖尿病大鼠血清 OPG、RANKL 含量,发现 2 型糖尿病大鼠血清 OPG、RANKL 明显高于正常对照组,血清 OPG/RANKL 比值低于正常对照组,与刘国霞等^[11]研究一致。提示糖尿病大鼠骨破坏、骨吸收可能比正常对照组增强。

GLP-1^[12]是一种肠促胰岛素,由胰高血糖素原前体翻译加工而来,主要由小肠 L 细胞分泌,由 30 个氨基酸残基构成。既能促进胰岛 β 细胞分泌的胰岛素,又能抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素。利拉鲁肽是近年来人工合成的 GLP-1 类似物,丹麦学者^[13]对比了常规降糖药和 GLP-1 类似物对治疗 2 型糖尿病的疗效,发现 GLP-1 类似物降低血糖不仅很少会诱发低血糖,而且能减轻患者体重,成为一种有效治疗糖尿病的新型药物。许多动物实验发现^[14]GLP-1 对骨代谢有正性调节作用,其机制可能是直接或间接作用于骨细胞、激活 Wnt / β -catenin 途径、增加 OPG / RANKL 比率,降低骨硬化蛋白的水平发挥作用的。本实验中,利拉鲁肽干预组(LR-H、LR-L)体重、血糖、血脂(TG、TC)明显低于糖尿病对照组;还发现利拉鲁肽还可降低糖尿病大鼠的肝指数,推测利拉鲁肽可能有改善肝脏脂肪变的作用。

最近有研究人员^[15]通过 meta 分析发现利拉鲁肽能显著减少人发生骨折的风险,而艾塞那肽却不明显,这可能说明利拉鲁肽对骨代谢也有很好的调节作用。GLP-1 对糖尿病骨密度的影响目前尚无定论。本研究使用 GLP-1 类似物利拉鲁肽对糖尿病大鼠干预治疗 4w,糖尿病对照组与利拉鲁肽干预组骨密度无明显差异。这可能是由于利拉鲁肽有明显的减轻体重的作用,从而抵消了药物对骨密度的正性调节作用,并且可能和实验观察时间短有关。本研究检测血清 OPG、RANKL 的含量,发现 LR-L、LR-L 组血清 OPG、RANKL 介于 NC 与 DM 之间,且 LR-H 组 OPG 明显高于 DM 组,LR-H 与 LR-L 组 RANKL 明显低于 DM 组,LR-L、LR-H 组血清 OPG/

RANKL 与 NC 组比较无明显差异,但较 DM 组明显升高,差异具有统计学意义。

综合上述研究我们发现 2 型糖尿病大鼠骨密度下降,利拉鲁肽治疗 4w 后骨密度没有明显增高,但血清 OPG/RANKL 比值增高,因此我们认为利拉鲁肽可能通过调控 OPG、RANKL 的表达,影响了循环的 OPG 与 RANKL 的水平,推测利拉鲁肽可能通过 OPG/RANKL/RANK 信号通路,减少骨吸收,促进骨形成,但本实验只进行了血清 OPG、RANKL 测定,需进一步行 OPG、RANKL 蛋白表达及基因检测。

【参 考 文 献】

- [1] Guo Z, Zhang R, Li J, Xu G. Effect of telmisartan on the expression of adiponectin receptors and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in the heart and aorta in type 2 diabetic rats[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012,11:94.
- [2] 高照华.内分泌代谢疾病相关性骨质疏松的研究进展[J].中国实验诊断,2013,17(3):590-593.
Gao ZH. Research progress of osteoporosis related to endocrine metabolic diseases. Chinese experimental diagnosis, 2013, 17 (3):590-593.
- [3] Abdulameer SA, Sulaiman SA, Hassali MA, et al. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do? [J]. Patient Prefer Adherence, 2012,6:435-448.
- [4] Montagnani A, Gonnelli S. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk[J]. Diabetes Obes Metab, 2013,15 (9):784-791.
- [5] Prisy RD, Swift JM, Franke S, et al. altered bone mass, geometry and mechanical properties during the development and progression of type 2 diabetes in the Zucker diabetic fatty rat [J]. Endocr inol, 2008,199(3):379-388
- [6] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis [J]. Osteoporos Int. 2007,18(4):427-444.
- [7] 王亮,马远征,曾晓,等. 2 型糖尿病大鼠模型建立及骨密度特点研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2010,16(5):331-333.
Wang L, Ma YZ, Zeng X, et al. Establishment of model and bone mineral density characteristics of type 2 diabetic rats. Chin J Osteoporos, 2010,16(5):331-333.
- [8] Wagner D, Fahrleitner-Pammer A. Levels of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator for nuclear factor kappa B ligand (RANKL) in serum: are they of any help? [J]. Wien Med Wochenschr, 2010,160(17-18):452-457.
- [9] de Amorim FP, Ornelas SS, Diniz SF, et al. Imbalance of RANK, RANKL and OPG expression during tibial fracture repair in diabetic rats [J] J Mol Histol, 2008,39(4):401-8. [10] Secchiero P, Corallini F, Pandolfi A, et al. an increased osteoprotegerin serum release characterizes the early onset of diabetes mellitus and may contribute to endothelial cell dysfunction [J]. Am J Pathol. 2006,169(6):2236-2244.

- [11] 刘国霞, 武岐山, 钱毅. OPG RANKL 在 2 型糖尿病大鼠血清龈沟液中的表达[J]. 长治医学院学报, 2012, 26(1): 6-9.
Liu GX, Wu QS, Qian Y. Expression of OPG RANKL in serum gingiva groove liquid of Type 2 diabetic rats. Journal of Changzhi Medical College, 2012, 26(1): 6-9.
- [12] Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment [J]. Pharmacological reviews. 2008, 60(4): 470-512.
- [13] Beck-Nielsen H. Glucagon-like peptide 1 analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Ugeskr Laeger. 2012, 174(23): 1606-1608.
- [14] Ceccarelli E, Guarino EG, Merlotti D, et al. Beyond glycemic control in diabetes mellitus: effects of incretin-based therapies on bone metabolism [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2013, 4: 73.
- [15] Su B, Sheng H, Zhang M, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Endocrine. 2015, 48(1): 107-115.

(收稿日期: 2015-12-14, 修回日期: 2016-01-11)

(上接第 666 页)

- [15] 徐逊欢. 城市儿童青少年骨密度发育特征及影响因素研究 [D]. 首都体育学院, 2015.
Xu XH. A survey of bone mass density and its correlates of Chinese youth [D]. Capital University of Physical Education and Sports. 2015.
- [16] 崔霞, 秦林林, 颜珏. 运动对骨密度峰值形成的影响 [J]. 实用放射学杂志, 2006, (09): 1094-1096.
Cui X, Qing LL, Yan J. The Effect of Physical Exercise on the Formation of Peak Bone Density [J]. Journal of Practical Radiology, 2006, (09): 1094-1096.
- [17] Cheng Q, Zhu Y X, Zhang M X, et al. Age and sex effects on the association between body composition and bone mineral density in healthy Chinese men and women [J]. Menopause, 2012, 19(4): 448-455.
- [18] Kling J M, Clarke B L, Sandhu N P. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review [J]. J Womens Health (Larchmt), 2014, 23(7): 563-572.
- [19] Recker R R, Davies K M, Hinders S M, et al. Bone gain in young adult women [J]. JAMA, 1992, 268(17): 2403-2408.
- [20] Bassey E J, Ramsdale S J. Increase in femoral bone density in young women following high-impact exercise [J]. Osteoporos Int, 1994, 4(2): 72-75.
- [21] Martyn-St J M, Carroll S. Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis [J]. J Bone Miner Metab, 2010, 28(3): 251-267.
- [22] Howe T E, Shea B, Dawson L J, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (7): D333.
- [23] Frost H M. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem [J]. Anat Rec, 1990, 226(4): 403-413.
- [24] Anitha D, Kim K J, Lim S K, et al. Comparison of Buckling Ratio and Finite Element Analysis of Femoral Necks in Postmenopausal Women [J]. J Menopausal Med, 2014, 20(2): 52-56.
- [25] Fricke O, Schoenau E. The 'Functional Muscle-Bone Unit': probing the relevance of mechanical signals for bone development in children and adolescents [J]. Growth Horm IGF Res, 2007, 17(1): 1-9.
- [26] Gnudi S, Sitta E, Fiumi N. Bone density and geometry in assessing hip fracture risk in post-menopausal women [J]. Br J Radiol, 2007, 80(959): 893-897.
- [27] LaCroix A Z, Beck T J, Cauley J A, et al. Hip structural geometry and incidence of hip fracture in postmenopausal women: what does it add to conventional bone mineral density? [J]. Osteoporos Int, 2010, 21(6): 919-929.
- [28] LaCroix A Z, Beck T J, Cauley J A, et al. Hip structural geometry and incidence of hip fracture in postmenopausal women: what does it add to conventional bone mineral density? [J]. Osteoporos Int, 2010, 21(6): 919-929.
- [29] 吴家昌, 杨华, 韦葛堇, 等. 西南地区全训部队应力性骨折患者骨密度分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, (05): 535-537.
Wu JC, Yang H, Wei GJ, et al. Analysis of the bone mineral density in patients with stress fractures after training in southwestern area [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, (05): 535-537.

(收稿日期: 2015-09-24, 修回日期: 2015-11-12)