

· 综述 ·

AMPK 介导运动改善 2 型糖尿病骨代谢紊乱的明星分子

陈祥和^{1*} 余慧琳¹ 徐帅² 杨康¹ 张宪亮³ 赵仁清¹ 孙开宏⁴

1. 扬州大学体育学院, 江苏 扬州 225127

2. 淮阴师范学院体育学院, 江苏 淮安 223001

3. 山东大学体育学院, 山东 济南 250000

4. 扬州职业大学体育学院, 江苏 扬州 225127

中图分类号: G804. 7 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 11-1650-06

摘要: 能量代谢介导 2 型糖尿病(T2DM)并发症骨代谢紊乱发生是近来生命医学领域的研究热点。T2DM 作为因能量代谢紊乱导致的继发性疾病,其成骨细胞(OB)分化及骨形成被抑制且破骨细胞(OC)分化及骨吸收异常升高,引发骨代谢紊乱。AMP 依赖蛋白激酶(AMPK)是能量代谢调节的关键分子,以 α 亚型研究最多,其 N-末端含有一保守丝氨酸(Ser)/苏氨酸(Thr)激酶区,该区域保守 Thr-172 位点开启后可激活多条途径。并且,腺苷三磷酸(ATP)/腺苷一磷酸(AMP)激活 AMPK 激酶活性/调节功能域可介导 OB 和/或 OC 分化及功能。作为能量代谢稳态关键调节器——AMPK,其表达下调是 T2DM 发生的病理生理学基础,亦导致其并发症骨代谢紊乱。运动促进 OB 分化及骨形成并抑制 OC 分化及骨吸收,且运动过程中 ATP/AMP 比值下降会激活 AMPK。然而,运动通过 AMPK 调控 T2DM 的 OB 或 OC 分化及功能发挥的相关研究较少,其调控作用机制有待揭示。为此,本研究拟对 AMPK 调控 T2DM 骨代谢紊乱及运动干预此过程的相关研究进行梳理,以期运动改善 T2DM 骨代谢提供一定理论基础。

关键词: AMPK;运动;2 型糖尿病;骨形成;骨吸收

AMPK as a star molecule mediates exercise to ameliorate bone metabolic disorder in type 2 diabetes

CHEN Xianghe^{1*}, YU Huilin¹, XU Shuai², YANG Kang¹, ZHANG Xianliang³, ZHAO Renqing¹, SUN Kaihong⁴

1.College of Sport, Yangzhou University, Yangzhou 225127, China

2.College of Sport, Huaiyin Normal College, Huaian 223001, China

3.College of Sport, Shandong University, Jinan 250000, China

4.College of Sport, Yangzhou Professional University, Yangzhou 225127, China

* Corresponding author: CHEN Xianghe, Email: huashixh@ 163.com

Abstract: Bone metabolism disorder mediated by energy metabolism in type 2 diabetes (T2DM) is a recent research hotspot. T2DM is a secondary disease caused by energy metabolism disorder, with inhibited osteoblast (OB) differentiation and bone formation and promoted osteoclast (OC) differentiation and bone resorption, **Results** ing in disorder of bone metabolism. AMP-dependent protein kinase (AMPK), a key molecule of energy metabolism regulation, contains a conserved domain of serine (Ser)/threonine (Thr) kinase at the N-terminus of the alpha subtype. When the conserved Thr-172 site in this region is turned on, multiple signal pathways may be activated. Moreover, ATP/AMP activates the activity or regulates domain in AMPK to mediate OB or OC differentiation and function. Down-regulation of AMPK α , a key regulator of energy metabolism homeostasis, is the pathological basis of T2DM, and leads to complications of bone metabolism disorder. Exercise promotes OB differentiation and bone formation and inhibits OC differentiation and bone resorption. A decrease of ATP/AMP ratio during exercise activates AMPK α . However, few studies exist in the regulation of OB or OC differentiation and function by AMPK α in T2DM. The mechanism remains to reveal.

* 基金项目: 江苏省高等学校科学研究面上项目(17KJB180017)

* 通信作者: 陈祥和, Email: huashixh@ 163.com

Based on the above, this study is to review the related research on AMPK α regulation of bone metabolism disorder in T2DM and exercise intervention, in order to provide a theoretical basis for the study of exercise to improve bone metabolism in T2DM.

Key words: AMPK; exercise; type 2 diabetes; bone formation; bone resorption

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)作为因能量代谢紊乱导致的继发性疾病,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和高血糖将引起组织器官结构及功能受损,导致骨质疏松等并发症发生^[1]。骨细胞分泌的非羧基化骨钙素(uncarboxylated osteocalcin, ucOCN)可调控葡萄糖及脂肪转化和利用,影响能量代谢;同时能量代谢亦通过反馈环路:瘦素-下丘脑-交感神经调节骨形成,影响骨代谢^[2]。AMP依赖蛋白激酶(AMP-dependent protein kinase, AMPK)是能量代谢关键调节器,其 α 亚基N-末端含有保守丝氨酸(serine, Ser)/苏氨酸(threonine, Thr)激酶区,该区域保守Thr-172位点被磷酸化后激活下游相应信号途径来调控骨代谢、能量代谢、心血管系统等。

T2DM骨代谢紊乱发生中,破骨细胞(osteoblast, OC)分化及骨吸收异常高于成骨细胞(osteoblast, OB)主导的骨形成。而OB或OC分化及功能发挥均是高耗能(即消耗ATP)过程,ATP/AMP比值下降激活OB和OC内AMPK α 表达^[3]。而敲除AMPK α 后会骨代谢紊乱,但敲除 β 和 γ 亚基对骨的影响不显著。运动是改善T2DM骨代谢紊乱的有效手段,可显著促进OB分化及骨形成并抑制OC分化及骨吸收。而不同方式运动因对骨产生的力学刺激方式不同(直接作用力和间接作用力),故对骨产生的作用效果存在较大差异。直接作用力促骨形成、抑制骨吸收的作用效果显著优于间接作用力,且可显著上调骨中AMPK表达^[4]。然而,有关不同方式运动通过调控AMPK介导T2DM OB或OC分化及功能的相关研究有待揭示。故本研究对AMPK在运动影响T2DM OB和/或OC分化及功能的相关研究进行梳理,以期阐明能量代谢在T2DM骨代谢中的作用机制,为AMPK介导运动改善T2DM骨代谢的分子机制提供一定的理论基础。

1 AMPK简介

AMPK由催化亚基 α 及调节亚基 β 和 γ 构成,可调控糖/脂代谢、线粒体功能、IR、细胞自噬、神经功能等生理过程^[5-6]。骨代谢中,各AMPK亚型所扮演的角色不同。研究发现,AMPK $\alpha1^{-/-}$ 小鼠松质骨和皮质骨骨体积分数(bone volume fraction, BV/

TV)、骨小梁数量(trabecular number, Tb.N)、骨面积和横截面积等骨组织形态计量学指标显著下降;AMPK $\alpha2^{-/-}$ 敲除小鼠胫骨骨量变化却不显著^[7]。AMPK $\beta1^{-/-}$ 小鼠松质骨BV/TV和Tb.Th显著下降,而皮质骨骨组织形态计量学参数变化不显著,AMPK $\beta2^{-/-}$ 小鼠骨组织形态相关指标变化无差异^[8]。有关AMPK γ 介导骨代谢的相关研究尚待揭示。上述研究发现,AMPK $\alpha1$ 亚基介导T2DM骨代谢紊乱发生,其他亚基作用不显著。

2 T2DM导致骨代谢紊乱发生

T2DM骨代谢紊乱发生与高血糖、IR等导致的OB分化及骨形成下降和OC分化及骨吸收能力异常升高密切相关。并且,该过程受关键分子、激素等调控。高血糖造成低血钙、镁导致甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)分泌增加,抑制核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL),激活核因子 κ B受体活化因子(nuclear factor kappa B receptor activator, RANK),促进OC分化及骨吸收^[9]。亦可通过骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMPs)/Smads信号途径、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)及激活白介素-6(interleukin, IL-6)来抑制OB分化及其凋亡^[10]。并且,高血糖导致糖基化终末产物(glycosylation end product, AGEs)增多,抑制OB增殖及骨形成的同时并作用于AGEs受体,产生IL-1等促进OC分化,导致骨吸收增强^[11]。研究发现,胰岛素分泌减少及IR导致OB分化和骨形成能力及OC骨吸收能力增强,骨重塑下降,骨中有机质I型胶原蛋白(type I collagen, Col1)等有机质减少,无机质流失,骨质疏松发生^[12]。磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)途径、核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)途径、microRNA等信号途径激活,上调组织蛋白酶K(cathepsin K, CTSK)、活化T细胞核因子c1(activated T cell nuclear factor c1, NFATc1)、激活子蛋白-1(activator protein 1, AP-1)等并下调Runx2、Col1、PHEX等表达进而调控OC分化和骨吸收能力及OB分化和骨形成能力,抑制骨重塑,导致T2DM

骨质疏松^[13-14]。T2DM 机体内性激素分泌减少及脂肪细胞分泌产生的瘦素增多,亦导致骨基质和骨量减少^[15]。近来发现,能量代谢紊乱介导 T2DM 骨质疏松。AMPK 作为调控能量代谢的关键酶,与沉默信息调节因子(silent information regulator 1, SIRT1)结合后调控下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、辅助激活因子-1 α (PPAR γ coactivator-1 α , PGC-1 α)等能量代谢调控因子,作用于 OB 和 OC 分化及功能,调控骨代谢^[16]。然而,有关 AMPK 介导 T2DM 骨代谢紊乱的研究却较少。

3 AMPK 介导 T2DM 骨代谢紊乱作用机制

3.1 AMPK 介导 T2DM OB 分化

OB 是主导骨形成细胞,由骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cells, BMSCs)分化产生。研究发现,转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)/BMPs、Wnt/ β -catenin、Notch、Hedgehog 等关键途径可直/间接作用于 Runx2、Osterix 等靶基因,调控 OB 分化^[17]。而生长分化因子-11(growth differentiation factor 11, GDF11)、Orai1、micro RNAs(如 miR-764-5p、miR-338-3p、等)等关键分子亦起重要作用^[18]。OB 分化及骨形成紊乱造成骨代谢失调。T2DM 大鼠 BMSCs 分化产生的 OB 数量和骨形成能力被抑制,使得骨形成下降^[19]。在研究 PPAR γ 抑制剂对 T2DM 小鼠脂肪细胞分化影响时,发现脂肪细胞分化增多的同时,OB 数量减少且成骨能力下降^[20]。对 T2DM 小鼠分化产生的 OB 进行碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)染色,发现 OB 数量和骨形成能力显著下降^[21]。综上表明,T2DM 骨质疏松发生与 OB 数量和骨形成能力下降密切相关。自发性 T2DM 小鼠(KK-Ay 小鼠)OB 合成 Col1 等有机质减少,造成钙、磷等沉积障碍,使得 BMD 下降及骨组织形态结构退化^[12]。并且,T2DM OB 自噬和凋亡增加,亦会负向调控 OB 分化及骨形成^[22]。

T2DM 抑制 OB 分化过程受众多信号途径或分子调控。AMPK 磷酸化后将开启一系列复杂信号途径,加快 ATP 合成并减少 ADP 消耗。并且,其作为应答代谢压力的传感器,当乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)等底物被抑制后,可抑制脂肪酸和胆固醇合成途径(即分解 ATP 的能量消耗途径)^[23]。研究发现,AMPK 通过胰岛素途径调控 T2DM 发生,当胰岛素信号途径被抑制(如 IR)

时,其可作为备途径参与糖脂代谢,改善 IR^[24]。另外,AMPK α 1 亚基敲除小鼠出现高血糖、高血脂且骨组织病理表征与 T2DM 小鼠表型相似。后续研究发现,AMPK α 1^{-/-}小鼠高糖高脂饲料喂养 8 周后,骨组织表征与 T2DM 的病理特征更一致。提示,AMPK α 1 基因缺失是 T2DM 发病及骨质疏松症发生的主因。

T2DM 骨质疏松症与 OB 分化减少及骨形成能力下降息息相关^[25],但其分子调控机制尚不清晰。AMPK 是一多底物 Ser/Thr 蛋白激酶,近来证实,其在 T2DM 发病过程中扮演关键调控作用。将其敲除后,eNOS-NO 途径下调 BMP-2 及下游 Runx2 表达,抑制 T2DM 大鼠 OB 分化及骨形成能力^[26]。Meier 等^[27]在综述 T2DM 对骨影响时,发现 T2DM 骨质疏松甚至骨折发生与 AMPK/USF-1/SHP 途径被抑制后下调 Runx2、Dlx5 和 Osterix 等表达,进而抑制 OB 分化及骨形成密切相关。当利用 DN-AMPK(AMPK 抑制剂)抑制 MC3T3-E1 中 AMPK 磷酸化后,通过孤儿核受体 SHP 调控 Runx2 反式激活,降低 OB 骨形成及标志基因:ALP、骨钙素(osteocalcin, OCN)等表达^[28]。T2DM 大鼠骨中 AMPK 失活后,骨形成特异性基因:ALP、OCN、Runx2/Cbfa1 等表达下调会抑制 OB 分化;体外研究发现,激活 AMPK 可上调骨形成基因 ALP、OCN、Runx2/Cbfa1 等表达,促进 OB 分化及活性^[29]。

3.2 AMPK 介导 T2DM OC 分化

作为主导骨吸收的 OC,其分化及骨吸收能力增强是 T2DM 骨质疏松发生另一主因,但有关 T2DM 促进 OC 分化的相关研究尚存争议。Kitamura 等^[30]研究发现,T2DM 金鱼骨量下降与骨基质中胶原纤维的非酶糖基化下降相关,而其 TRAP 活性变化不显著。但有研究却发现,T2DM 小鼠矿化染色呈骨质疏松表征,且骨中 OC 活性(即 TRAP 活性)增强^[31]。胫骨硬组织切片 TRAP 染色后多核 OC 数量增多,其松、皮质骨:BV/TV、Tb.N、Tb.Th 等指标显著下降^[32]。这与 T2DM 小鼠异位骨化障碍导致的 OC 数量增多及骨吸收功能增强密切相关^[33]。上述研究结果差异,可能与研究所用动物模型及所检测组织的形成机制及组分存在较大差异有关。但后续研究证实,T2DM OC 分化增加导致骨质疏松发生。

AMPK 是介导 T2DM 骨质疏松发生的能量代谢调节器,但有关其调控 OC 分化及骨吸收的研究较少。OC 分化及其骨吸收是高耗能过程,AMPK ser172 位点磷酸化后抑制去卵巢小鼠 OC 分化、融

核^[34]。并且,AMPK 作为 RANKL 负调节剂,激活后抑制其表达,进而激活 RANK 及下游 C-fos-NFATc1 途径,上调关键靶基因 *Oscar*、*CTSK*、*Atp6v0d2* 等表达促进 OC 分化及其骨吸收能力,导致骨质疏松发生。T2DM 抑制骨中 AMPK 表达,并且 AMPK $\alpha 1^{-/-}$ 小鼠表型与 T2DM 小鼠表型高度一致,说明其 $\alpha 1$ 亚基敲除是 T2DM 发病的关键因素。KK/UpjAy/J (KKAy) 小鼠分化产生 OC 及多核 OC 数量增多,TRAP 活性增强^[35]。表明,T2DM 骨代谢紊乱发生与 OC 分化增多且骨吸收增强有关。因此,AMPK 调控 T2DM 促 OC 分化及骨吸收能力,其分子机制与 RANKL 诱导的 C-fos-NFATc1 途径有关。

4 AMPK 在运动改善 T2DM 骨代谢紊乱中的作用机制

运动是改善骨代谢的重要手段,不同运动对骨产生的力学刺激在促 OB 分化和骨形成及抑制 OC 分化和骨吸收的作用效果不同(直接作用力优于间接作用力)^[36]。T2DM 抑制 OB 分化及骨形成,但有关运动影响此过程的相关研究较少。人体研究中,T2DM 患者肥胖导致的体重增加虽对骨产生力学刺激,但 OB 凋亡增加、骨形成能力下降,松质骨和皮质骨组织形态结构退化^[37]。而动物研究发现,下坡跑产生的直接力学刺激可通过激活 T2DM 小鼠骨中 TGF- β /BMPs 途径,使得 BMSCs 分化产生的 OB 数量增多、骨形成能力增强^[38]。体外研究中,流体剪切力促进 T2DM 小鼠体外培养的 OB 骨形成能力^[39]。分析以上结果,体重对机体产生的直接力学刺激强度较小,而下坡跑和流体剪切力对 T2DM 骨或 OB 产生的直接力学刺激较大(包含体重对骨的力学刺激),促 OB 分化及骨形成能力作用更大。运动调控 T2DM OB 分化及骨形成的分子机制尚不完善,仅证实了 TGF- β /BMPs 途径。AMPK $\alpha 1$ 调控 T2DM 发病,敲除该基因后小鼠表型与 T2DM 小鼠表型高度一致。并且,下调 AMPK 表达抑制 T2DM 的 OB 分化及骨形成^[40]。AMPK 表达下调,通过 eNOS-NO 途径抑制 BMP-2 及下游 Runx2,抑制 T2DM 大鼠 OB 分化及骨形成能力^[26]。体外研究亦证实,激活 AMPK 后上调骨形成标志基因 ALP、OC、Runx2/Cbfa1 等,促进 OB 分化及其活性^[41]。既然运动可显著改善骨中 AMPK 表达及 T2DM 的 OB 分化和骨形成,并且 AMPK 介导 T2DM 抑制 OB 分化及骨形成过程。那么要问,AMPK 是否介导运动改善 T2DM OB 分化及骨形成? Kanazawa^[42] 研究发现,

运动激活 T2DM 小鼠骨中 AMPK,并促进 OB 分化及骨形成,改善骨量和骨组织形态结构。因日前相关研究较少,其分子机制尚不清晰。敲除 AMPK 后,T2DM 小鼠骨中 eNOS 和 BMP-2 表达及 OB 分化被抑制^[43]。然而,运动可通过激活 eNOS 和 BMP-2 改善 T2DM 小鼠骨质疏松^[44]。eNOS 和 BMP-2 作为调控骨形成两关键分子,eNOS 可通过 PI3K/AKT/eNOS 途径调控 BMSCs 向 OB 分化;而 BMP-2 作为 BMPs 重要亚型,可通过 Smad 途径调控 OB 分化。综上,运动可通过激活 AMPK $\alpha 1$ 表达,促进 T2DM OB 分化及骨形成能力,改善骨形成代谢。其机制与 AMPK 介导的 Wnt/ β -catenin、Runx2 等密切相关。并且,骨形成代谢受 TGF- β /Smad、Hedgehog、Notch 等众多途径调控,那么,运动是否可通过以上信号途径来影响 T2DM OB 分化及骨形成?

T2DM 骨质疏松症发生与分化产生的 OC 和多核 OC 数量增多,骨吸收能力增强,导致骨组织微细结构退化密切相关。运动作为改善 T2DM 骨质疏松的重要手段,其不仅可上调 T2DM 小鼠骨中 AMPK 表达并可通过调控 C-fos/NFATc1、RANKL/RANK/OPG、PI3K/AKT、ERK 等途径抑制 T2DM OC 分化及骨吸收^[44]。敲除 AMPK 后,C-fos/NFATc1 途径被抑制,T2DM 的 OC 分化及骨吸收增强。AMPK 亦可通过 RANKL/RANK/OPG 分子轴、PGC-1 β 、PI3K/AKT 和 ERK 等进行调控^[45]。那么,既然 AMPK 介导 T2DM 发生,又介导其 OC 分化、融核及骨吸收。不禁要问,AMPK 是否介导运动抑制 T2DM OC 分化及骨吸收? 研究发现,游泳可显著提高 T2DM 大鼠骨骼肌 AMPK 表达。但是,运动介导 T2DM 骨中 AMPK 表达,调控 OC 分化及骨吸收能力的研究较少。综合国内外相关研究,发现:① T2DM 促进 OC 分化及骨吸收;② AMPK 敲除促进 T2DM OC 分化及骨吸收;③ 运动(尤其是直接作用力)抑制 T2DM OC 分化及骨吸收。因此,运动抑制 T2DM OC 分化及骨吸收的分子机制,与 AMPK 活化后,抑制 C-fos/NFATc1、RANKL/RANK/OPG、PI3K/AKT 等信号途径有关。

5 总结与展望

AMPK 是调控能量代谢关键分子,亦是 T2DM 发生基础,其激酶上的活性/调节功能域被 ATP/AMP 激活后,可调控 OB 和/或 OC 分化及功能发挥。通过对已有相关文献分析,发现运动激活 AMPK 后促进 T2DM OB 分化及骨形成,并抑制 OC

分化及骨吸收,改善骨质疏松。因目前研究较少,仍存在较多盲点:AMPK 有 7 种亚型,每种亚型的作用及机制尚待深入研究;AMPK 调控 T2DM 骨质疏松症的研究较多,但其分子调控网络尚不完善;不同方式运动是否均能激活 T2DM 骨中 AMPK 表达,进而调控骨代谢? 哪种方式运动效果更佳? 除 eNOS-NO、Wnt/ β -catenin 等途径,是否还存在其他途径在 AMPK α 介导 T2DM OB 分化及骨形成的运动适应中发挥作用? 运动激活 AMPK α 后,除作用于 RANKL/RANK/OPG 分子轴外,是否还存在其他途径发挥作用? 目前 AMPK 介导运动影响 T2DM 骨质疏松症的分子调控网络尚待描绘。等等。相信,随着以上问题的解决将有助于我们深入了解 T2DM 骨质疏松发生的分子调控网络。并且还可让我们熟知运动状态下,AMPK 调控 T2DM OB 分化及骨形成及 OC 分化及骨吸收的具体机制或网络,为以后运动改善 T2DM 骨质疏松症提供理论依据。

【参 考 文 献】

- [1] Looker AC, Sarafrizi Isfahani N, Fan B, et al. Trabecular bone scores and lumbar spine bone mineral density of US adults: comparison of relationships with demographic and body size variables[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(8):2467-2475.
- [2] Confavreux CB. Bone: from a reservoir of minerals to a regulator of energy metabolism [J]. Kidney Int, 2011, 79(12):14-19.
- [3] Tãnia AP, Luísa ML, José AA. Relationships between bone turnover and energy metabolism[J]. J Diabetes Res, 2017, 20(11): 90-101.
- [4] Yang C, Li Z, Lai P, et al. Chondrocyte-specific ablation of AMPK α 1 does not affect bone development or pathogenesis of osteoarthritis in mice [J]. DNA Cell Biol, 2016, 35(3): 156-162.
- [5] Zhang X, Lv Q, Jia S, et al. Effects of flavonoid-rich Chinese bayberry fruit extract on regulating glucose and lipid metabolism in diabetic KK-A(y) mice [J]. Food Funct, 2016, 7(7): 3130-3140.
- [6] Liang J, Xu ZX, Ding Z, et al. Myristoylation confers noncanonical AMPK functions in autophagy selectivity and mitochondrial surveillance [J]. Nat Commun, 2015, 14(6): 7926-7932.
- [7] Shaha B, Kolab A, Bataveljica TR, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) activation regulates in vitro bone formation and bone mass[J]. Bone, 2010, 47(2): 309-319.
- [8] Wherter CM, Choi YJ, Serrano RL, et al. Arhalofenate acid inhibits monosodium urate crystal-induced inflammatory responses through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(10): 204.
- [9] Hirai T, Kobayashi T, Nishimori S, et al. Bone is a major target of PTH/PTHrP receptor signaling in regulation of fetal blood calcium homeostasis [J]. Endocrinology, 2015, 156(8): 2774-2780.
- [10] Khan MP, Khan K, Yadav PS, et al. BMP signaling is required for adult skeletal homeostasis and mediates bone anabolic action of parathyroid hormone[J]. Bone, 2016, 24(9):132-144.
- [11] Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, et al. Advanced glycation end products stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells[J]. Bone Miner Res, 2003, 12(3): 439-446.
- [12] Fu C, Zhang X, Ye F, et al. High insulin levels in KK-Ay diabetic mice cause increased cortical bone mass and impaired trabecular micro-structure [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(4): 8213-8226.
- [13] You L, Gu W, Chen L, et al. MiR-378 overexpression attenuates high glucose-suppressed osteogenic differentiation through targeting CASP3 and activating PI3K/AKT signaling pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10):7249-7261.
- [14] Zhang WL, Meng HZ, Yang MW. Regulation of DMT1 on bone microstructure in type 2 diabetes[J]. Int J Med Sci, 2015, 12(5):441-449.
- [15] Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology[J]. Physiol Rev, 2017, 97(1): 135-187.
- [16] Heilmeyer U, Hackl M, Skaliczky S, et al. Serum microRNAs are indicative of skeletal fractures in postmenopausal women with and without type 2 diabetes and influence osteogenic and adipogenic differentiation of adipose-tissue derived mesenchymal stem cells in vitro[J]. J Bone Miner Res, 2016, 23(10):234-241.
- [17] Liu W, Zhou L, Zhou C, et al. GDF11 decreases bone mass by stimulating osteoclastogenesis and inhibiting osteoblast differentiation[J]. Nat Commun, 2016, 22(7):12794.
- [18] Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair[J]. J Clin Invest, 2016, 126(2):509-526.
- [19] Erjavec I, Borkulalo-Niksic T, Brkljacic J, et al. Constitutively elevated blood serotonin is associated with bone loss and type 2 diabetes in rats[J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0150102.
- [20] Patel JJ, Butters OR, Arnett TR. PPAR agonists stimulate adipogenesis at the expense of osteoblast differentiation while inhibiting osteoclast formation and activity [J]. Cell Biochem Funct, 2014, 32(4):368-377.
- [21] Gallagher EJ, Sun H, Kornhauser C, et al. The effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibition on bone in a mouse model of type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30(3): 191-200.
- [22] Wongdee K, Charoenphandhu N. Update on type 2 diabetes-related osteoporosis [J]. World J Diabetes, 2015, 6(5):673-678.
- [23] Russell RR, Li J, Coven DL, et al. AMP-activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents postischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury [J]. J Clin Invest, 2004, 114(4):495-503.

- periprosthetic fracture around total knee arthroplasty[J]. Injury, 2014, 45(3): 550-553.
- [35] Girgis E, McAllen C, Keenan J. Revision knee arthroplasty using a distal femoral replacement prosthesis for periprosthetic fractures in elderly patients[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2018, 28(1): 95-102.
- [36] Garcia-Rey E, Garcia-Cimbrelo E, Cruz-Pardos A, et al. Increase of cortical bone after a cementless long stem in periprosthetic fractures [J]. Clin Orthop Relat Res, 2013, 471(12): 3912-3921.
- (收稿日期: 2019-03-28; 修回日期: 2019-03-28)
-
- (上接第 1654 页)
- [24] Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance[J]. Dan Med J, 2014, 61(7): B4890.
- [25] Howie RN, Herberg S, Durham E, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor sertraline inhibits bone healing in a calvarial defect model[J]. Int J Oral Sci, 2018, 10(3): 25-34.
- [26] Bai XL, Yang XY, Li JY, et al. Cavin-1 regulates caveolae-mediated LDL transcytosis: crosstalk in an AMPK/eNOS/ NF- κ B/Sp1 loop[J]. Oncotarget, 2017, 8(61): 103985-103995.
- [27] Meier C, Schwartz AV, Egger A, et al. Effects of diabetes drugs on the skeleton[J]. Bone, 2016, 82(2): 93-100.
- [28] Jang WG, Kim EJ, Bae IH, et al. Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of Runx2[J]. Bone, 2011, 48(4): 885-993.
- [29] Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD, et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(2): 211-221.
- [30] Kitamura KI, Andoh T, Okesaku W, et al. Effects of hyperglycemia on bone metabolism and bone matrix in goldfish scales[J]. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2016, 20(3): 152-158.
- [31] Carnovali M, Luzi L, Banfi G, et al. Chronic hyperglycemia affects bone metabolism in adult zebrafish scale model [J]. Endocrine, 2017, 21(8): 134-146.
- [32] Mansur SA, Mieczkowska A, Flatt PR, et al. A new stable GIP-Oxyntomodulin hybrid peptide improved bone strength both at the organ and tissue levels in genetically-inherited type 2 diabetes mellitus[J]. Bone, 2016, 87(4): 102-113.
- [33] Agarwal S, Loder S, Li J, et al. Diminished chondrogenesis and enhanced osteoclastogenesis in leptin-deficient diabetic mice impair pathologic, trauma-induced heterotopic ossification [J]. Stem Cells Dev, 2017, 24(24): 2864-2872.
- [34] Ming W, Lu G, Xin S, et al. Mitochondria related peptide MOTS-c suppresses ovariectomy-induced bone loss via AMPK activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 476(4): 412-419.
- [35] Xu F, Dong Y, Huang X, et al. Decreased osteoclastogenesis, osteoblastogenesis and low bone mass in a mouse model of type 2 diabetes[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(4): 1935-1941.
- [36] 陈祥和, 李世昌, 严伟良, 等. 不同方式运动对生长期雄性小鼠骨形成和骨吸收代谢影响的研究[J]. 西安体育学院学报, 2015, 32(2): 205-211.
- [37] Wongdee K, Charoenphandhu N. Update on type 2 diabetes-related osteoporosis [J]. World J Diabetes, 2015, 6(5): 673-678.
- [38] Eliaz N, Metoki N. Calcium phosphate bioceramics: A review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications[J]. Materials (Basel), 2017, 10(4): 334-342.
- [39] Meier C, Schwartz AV, Egger A, et al. Effects of diabetes drugs on the skeleton[J]. Bone, 2016, 82(2): 93-100.
- [40] Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD, et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies [J]. J Bone Miner Res, 2017, 25(2): 211-221.
- [41] Quinn JM, Tam S, Sims NA, et al. Germline deletion of AMP-activated protein kinase beta subunits reduces bone mass without altering osteoclast differentiation or function [J]. FASEB J, 2017, 24(1): 275-285.
- [42] Kanazawa I. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 375(3): 414-419.
- [43] 陈祥和. 不同方式运动对Ⅱ型糖尿病小鼠骨代谢的影响及分子机制研究[D]. 华东师范大学博士学位论文, 2016.
- [44] Huh JE, Shin JH, Jang ES, et al. Sirtuin 3 (SIRT3) maintains bone homeostasis by regulating AMPK-PGC-1 β axis in mice[J]. Sci Rep, 2016, 13(8): 225-231.
- [45] Kainuma S, Tokuda H, Kuroyanagi G, et al. PGD2 stimulates osteoprotegerin synthesis via AMP-activated protein kinase in osteoblasts: Regulation of ERK and SAPK/JNK [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2015, 101(10): 23-29.
- (收稿日期: 2019-01-09; 修回日期: 2019-04-15)