

· 论 著 ·

基于生物信息学探讨骨质疏松症与 2 型糖尿病的关系

冯 蓬 陈德强*

山东中医药大学, 山东 济南 250355

中图分类号: R681; R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0469-05

摘要: **目的** 基于生物信息学探讨骨质疏松症与 2 型糖尿病的关系。**方法** 通过五大疾病数据库 (Disgenet、TTD、OMIM、Drugbank、KEGG 数据库) 和分析平台 (DAVID 数据库) 对骨质疏松症和 2 型糖尿病的相关基因进行分析筛选, 并对筛选结果进行基因富集分析以及 KEGG 通路分析。**结果** 通过五大疾病数据库及相关文献筛选分别选出与骨质疏松症和 2 型糖尿病相关基因 336 个和 316 个, 并将数据导入 DAVID 数据库进行基因富集分析以及 KEGG 通路分析, 结果 骨质疏松症与 2 型糖尿病相关通路集中在 PI3K-Akt 信号通路、FoxO 信号通路、HIF-1 信号通路、AMPK 信号通路、Rap1 信号通路、Jak-STAT 信号通路、Ras 信号通路、NF-kappa B 信号通路、T 细胞信号通路、TNF 信号通路、VEGF 信号通路、脂肪细胞因子信号通路、fc-eri 信号通路。**结论** 骨质疏松症与 2 型糖尿病均是涵盖众多差异表达基因的复杂代谢性疾病, 两种疾病均存在庞大的基因表达网络, 涉及众多信号通路。从通路分析结果中可以看出, 两种疾病复杂基因网络背景下依然存在一些高度重合的差异基因表达, 所涉及的信号通路能够同时对两种疾病产生调控作用, 这提示两种疾病分子机制存在密切关联, 并可能是药物同时干预两种疾病的靶点所在。

关键词: 生物信息学; 骨质疏松症; 2 型糖尿病; 分子机制; 疾病相互关系

Investigating the relationship between osteoporosis and type 2 diabetes mellitus based on bioinformatics

FENG Peng, CHEN Deqiang*

Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China

* Corresponding author; CHEN Deqiang, Email: jadcdq@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between osteoporosis and type 2 diabetes mellitus based on bioinformatics. **Methods** Five major disease databases (Disgenet, TTD, OMIM, Drugbank, and KEGG database) and analysis platform (DAVID database) were used to analyze and screen related genes of osteoporosis and type 2 diabetes. **Results** 336 and 316 genes related to osteoporosis and type 2 diabetes, respectively, were selected by screening the five major disease databases and related literatures. The data were imported into DAVID database for gene enrichment analysis and KEGG pathway analysis. Analysis result showed that osteoporosis and type 2 diabetes related pathways include PI3K-Akt signaling pathways, FoxO signal pathway, HIF-1 signaling pathways, AMPK pathway, HIF-1 Rap1 signaling pathways, Jak - STAT signal pathway, Ras signaling pathways, NF kappa B signaling pathways, T cell signaling pathways, TNF signaling pathways, VEGF signaling pathways, fat cytokine signaling pathways and fc - epsilon ri signaling pathways. **Conclusion** Both osteoporosis and type 2 diabetes are complex metabolic diseases that involve many differentially expressed genes. Both diseases have large gene expression networks involving many signaling pathways. It can be seen from the pathway analysis result that there are still some highly overlapping differential gene expression under the background of the complex gene network of the two diseases. The signaling pathways involved can regulate both diseases at the same time, which indicates that the molecular mechanisms of the two diseases are closely related and may be the target of drug intervention in both diseases.

Key words: bioinformatics; osteoporosis; type 2 diabetes; molecular mechanism; disease Interrelationship

骨质疏松症(OP)是一种以骨量低下、骨微结构

破坏,导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性疾病。2 型糖尿病的主要病理生理学特征为胰岛素调控葡萄糖代谢能力的下降(胰岛素抵抗)伴随胰

* 通信作者: 陈德强, Email: jadcdq@163.com

岛 β 细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少(或相对减少)。近年来国内外多项研究发现,2 型糖尿病不仅仅可以导致全身多系统血管损害,也同样会对骨代谢产生影响,并表现在骨折风险增加^[1]。随人口老龄化,人们生活方式的改变,骨质疏松症合并 2 型糖尿病的发病率居高不下,王玉楠等^[2]研究发现 2 型糖尿病合并骨质疏松症高达 69.6%。骨质疏松症与 2 型糖尿病均是严重影响人们生活质量,给个人和国家带来沉重经济负担的疾病。

骨质疏松症与 2 型糖尿病原本是两种相互独立的疾病,但随着临床资料的积累,两种疾病间的相互作用关系被逐渐发现,越来越多的基础与临床研究投入其中。但 2 型糖尿病与骨质疏松症的关系始终不明确,两种疾病同时存在骨折风险增加的事实不能够被骨密度检测结果所解释^[3]。这需要更加深入的剖析两者的发病机制,骨质疏松症与 2 型糖尿病同属于代谢性疾病,两者的基因易感性存在相互联系,如含卷曲结构域的蛋白 170(CCDC170)/雌激素受体基因 1(ESR1)基因在骨质疏松症与 2 型糖尿病中均存在密切联系^[4],试图从分子生物学角度构建两者相互关系。

随着生物信息学与计算机技术的飞速发展,诸多疾病数据库的建立与完善,为我们提供一条在分子水平系统认识复杂疾病相互关系的途径。骨质疏松症与 2 型糖尿病关系极为复杂,二者是涉及多器官、多系统、多靶点的全身代谢性疾病,并且涉及多基因、多通路调控。因此,将多组基因数据整合分析,探讨骨质疏松症与 2 型糖尿病分子机制相互关系具有重要意义,并为药物同时干预两种疾病提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 方法

检索五大国际公认的疾病数据库以及挖掘 Pubmed 文献数据库获得骨质疏松症与 2 型糖尿病相关靶点,其中包括 Disgenet 数据库^[5]、TTD 数据库^[6]、OMIM 数据库^[7]、Drugbank 数据库^[8]、KEGG 数据库^[9],分别以“osteoporosis”、“type 2 Diabetes”为关键词进行检索与筛选。在 Disgenet 数据库(<http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu/home>)中以关键词进行检索获得相关疾病基因;在 TTD 数据库中(<https://db.idrblab.org/ttd/>)剔除已

中断研究的药物作用于疾病的靶点,仅保留药物处于临床试验或已经成功的基因靶点;在 OMIM 数据库(<http://www.omim.org/>)中仅选用以 * 号作为标识的基因作为候选靶点;在 Drugbank 数据库(<https://www.drugbank.ca/>),为了提高准确性,仅选用经食品药品监督管理局(FDA)批准且为人类基因/蛋白的药物所对应的靶点;在 KEGG 数据库(<http://www.kegg.jp/>)中以疾病名称进行检索,分别获得其药物作用于疾病的靶点。随后,将获得两组疾病的基因/蛋白数据相互映射交集。最后,通过查阅相关文献以确认所获得靶点的准确性,最后将所获得靶点筛选、去重。

1.2 DAVID 数据库

DAVID 数据库^[10-11](<https://david.ncifcrf.gov/>)可用于基因富集分析及信息的可视化,利用 DAVID 数据库,将上述两组疾病靶点分别进行基因富集分析以及 KEGG 通路分析。将两组疾病相关靶点相互映射并将所获得的交集靶点导入 DAVID 数据库进行基因富集分析以及 KEGG 通路分析。最后,利用 Cytoscape^[12]软件构建两种疾病相互交互的通路。

2 结果

2.1 以“osteoporosis”为关键词对五大国际公认的数据库进行检索,获得与骨质疏松症相关的疾病基因/蛋白,其中 DISGENET 数据库 10 个、TTD 数据库 12 个、OMIM 数据库 55 个、DRUGBANK 数据库 35 个、KEGG 数据库 6 个,以及通过 PUBMED 文献数据库获得的基因/蛋白 218 个,共计 336 个。“type 2 Diabetes”为检索关键词对五大常用数据库进行检索,以获得与 2 型糖尿病相关靶点,其中 DISGENET 数据库 33 个、TTD 数据库 38 个、OMIM 数据库 198 个、DRUGBANK 数据库 45 个,共计 314 个。随后,将两组疾病相关基因/蛋白相互映射,获得相交的基因/蛋白 46 个(表 1)。最后,将所获得靶点导入 PUBMED 数据库以验证其准确性。

2.2 将基因/蛋白信息分别导入 DAVID 数据库,物种仅选用“Homo sapiens”,分别分析获得疾病基因/蛋白信息所富集的通路,并将基因信息可视化。将所获得基因/蛋白富集通路整理成表格,利用 Cytoscape 构建两种疾病交互通路图,获得图 1 及图 2。

表 1 骨质疏松症与 2 型糖尿病数据库中重叠的差异基因 46 个**Table 1** There were 46 overlapping differentially expressed genes in the osteoporosis and type 2 diabetes databases

TNF	HSD11B1	IL1RN	FTO
VEGFA	BTK	SERPINA12	SIRT1
SOD2	FGF21	RHOA	NOS3
LEPR	ATF6	IL10	PON1
IGF1	MTNR1B	EIF2AK3	CCL2
IRS2	NPY	HP	VDR
TGFB1	DPP4	P2RX7	IL4
IL6	CALCR	IL17 A	HLA-A
LEP	APOE	IGF1R	PTGS2
HLA-DQA1	ACE	LMNA	IL1B
HLA-DQB1	ALB	IL1A	CNR1
ADIPOQ	SERPINE1		

3 讨论

基于生物信息学以及计算机技术,通过检索疾病相关数据库,将获得的基因通过文献加以验证,分别将获得基因导入 DAVID 数据库,实现基因富集分析以及 KEGG 通路分析,使基因信息可视化。从表中可以看出,骨质疏松症主要涉及 PI3K-AKT 信号通路、Rap1 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号

通路、甲状腺素信号通路、Ras 信号通路、FoxO 信号通路、NF- κ B 信号通路、Wnt 信号通路等。在这些通路中,一些通路被广泛研究。如 NF- κ B 信号通路中,在 I κ B 激酶(IKK)复合体激活后, I κ B 泛素磷酸化降解, NF- κ B 游离并转移至细胞核内,作为转录因子调节破骨细胞分化、活性及凋亡^[13]。如 Wnt 信号通路中,下游蛋白复合物因存在 Wnt 信号刺激而不发生磷酸泛素化降解而积聚在细胞核内,进而启动靶基因如 c-myc、cyclinD1 的转录,促进细胞增殖^[14]。2 型糖尿病涉及的通路包括 PI3K-Akt 信号通路、AMPK 信号通路、胰岛素信号转导通路、脂肪细胞因子信号通路、FoxO 信号通路、cAMP 信号通路、HIF-1 信号通路、胰高血糖素信号通路、Ras 信号通路等。许多研究亦建立在这些通路中,如徐寒松等^[15]认为,黄芪多糖能够通过激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路促进 2 型糖尿病患者内皮祖细胞增值和向内皮细胞的分化。刘雪芹等^[16]在研究中发现,虫草多糖可增强胰岛素信号通路敏感性,改善葡萄糖代谢,从而缓解糖尿病小鼠胰岛素抵抗及高血糖症状。

在骨质疏松症与 2 型糖尿病相关联的通路表中,我们看到大量通路是重叠的,这表明骨质疏松症与 2 型糖尿病关系密切,存在着广泛的相互作用关

骨质疏松相关通路 (op)	基因数 (Number of genes)	2型糖尿病相关通路 (Type 2 Diabetes)	基因数 (Number of genes)
PI3K-Akt signaling pathway	36	PI3K-Akt signaling pathway	28
Rap1 signaling pathway	23	AMPK signaling pathway	27
TNF signaling pathway	21	Insulin signaling pathway	24
MAPK signaling pathway	21	Adipocytokine signaling pathway	22
Thyroid hormone signaling pathway	19	FoxO signaling pathway	21
Ras signaling pathway	17	cAMP signaling pathway	19
FoxO signaling pathway	16	HIF-1 signaling pathway	18
Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells	16	Glucagon signaling pathway	17
NF-kappa B signaling pathway	15	Ras signaling pathway	15
Wnt signaling pathway	15	cGMP-PKG signaling pathway	14
Toll-like receptor signaling pathway	14	Calcium signaling pathway	13
Jak-STAT signaling pathway	14	Rap1 signaling pathway	13
TGF-beta signaling pathway	13	Jak-STAT signaling pathway	13
cAMP signaling pathway	13	Chemokine signaling pathway	12
Colorectal cancer	12	TNF signaling pathway	12
Prolactin signaling pathway	12	T cell receptor signaling pathway	11
HIF-1 signaling pathway	12	PPAR signaling pathway	10
T cell receptor signaling pathway	12	Oxytocin signaling pathway	9
Hippo signaling pathway	12	Prolactin signaling pathway	9
Adipocytokine signaling pathway	11	Neurotrophin signaling pathway	9
AMPK signaling pathway	11	Toll-like receptor signaling pathway	8
NOD-like receptor signaling pathway	10	Sphingolipid signaling pathway	8
VEGF signaling pathway	10	NOD-like receptor signaling pathway	8
Neurotrophin signaling pathway	10	NF-kappa B signaling pathway	7
Sphingolipid signaling pathway	10	mTOR signaling pathway	7
Fc epsilon RI signaling pathway	9	Fc epsilon RI signaling pathway	7
ErbB signaling pathway	9	Colorectal cancer	6
Estrogen signaling pathway	9	B cell receptor signaling pathway	6
B cell receptor signaling pathway	8		
GnRH signaling pathway	8		
mTOR signaling pathway	7		
p53 signaling pathway	6		
Notch signaling pathway	5		

图 1 骨质疏松症与 2 型糖尿病通过 DAVID 数据库基因富集结果

Fig.1 The gene enrichment results of osteoporosis and type 2 diabetes were obtained from the DAVID database

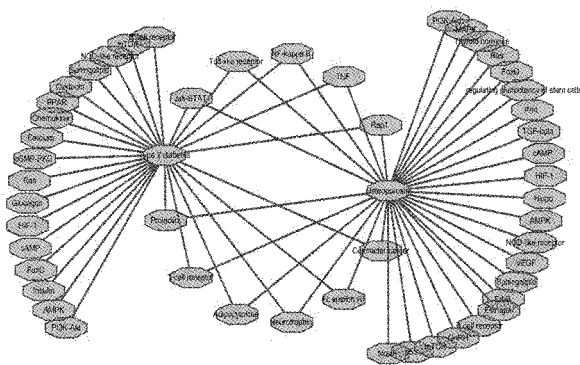


图2 利用 Cytoscape 构建骨质疏松症与 2 型糖尿病存在相互交互的通路(图中 Signaling pathway 已被省略)

Fig.2 Cytoscape was used to construct the interactive pathways between osteoporosis and type 2 diabetes

系,这些通路包括 PI3K-Akt 信号通路、FoxO 信号通路、HIF-1 信号通路、AMPK 信号通路、Rap1 信号通路、Jak-STAT 信号通路、Ras 信号通路、NF-kappa B 信号通路、T 细胞信号通路、TNF 信号通路、VEGF 信号通路、脂肪细胞因子信号通路、 $\text{fc-}\epsilon\text{ri}$ 信号通路。在 PI3K/Akt 通路中,王秉义等^[17]研究发现 PI3K/Akt 通路在丹参素拮抗成骨细胞的凋亡过程中起到关键作用,能够上调 pAkt 表达,且 BAX、AIF、cyto-C 等与细胞凋亡相关蛋白表达降低。在刘美晓等^[18]的研究中发现,丝胶能够上调 PI3K 以及 Akt 表达,改善糖尿病状态下 PI3K/Akt 通路的异常,发挥降血糖作用;在 NF- κ B 信号通路中,吴昆鹏等^[19]通过研究发现,经典的和旁路的 NF- κ B 信号通路影响细胞、破骨细胞增殖、分化,NF- κ B 的高表达使破骨细胞增多、骨吸收增强、骨形成减少。研究^[20]表明,NF- κ B 的激活也许是导致 β 细胞功能异常的关键媒介,同时亦可能是糖尿病血管病变发生发展的始动因素之一;在 Jak-STAT 信号通路中,谢丽华等^[21]研究发现,六味地黄丸在治疗肾阴虚证骨质疏松症中差异表达基因有 25 条,上调 11 条,下调 14 条,其中 JUN、JUNB 治疗后明显上调。苏静等^[22]研究发现,在白芍总苷治疗糖尿病大鼠过程中,肾组织 Jak-STAT 信号通路中 TGF- β 1 蛋白表达明显增高;杨亚军等^[23-24]研究发现,某些药物能够通过 FOX 通路保护氧化损伤的成骨细胞来调节骨质疏松症;黄荷等^[25]通过研究发现,FOX 是胰岛素信号通路的下游关键分子,受上游 PI3K/AKT 信号磷酸化调节,与胰岛 β 细胞的细胞周期、细胞凋亡、衰老及代谢有着密切关系。因此,在诸多信号通路中,骨质疏松症与 2 型糖尿病相互影响、相互作用,有着密不可分的

关系。

2 型糖尿病与骨质疏松症的相互影响是多途径的、综合的,高糖环境、胰岛素、糖基化产物、降糖药物等都可以对骨代谢产生影响,是一个复杂的全身性过程^[26]。研究^[27]表明,高糖环境可以改变成骨细胞的生物矿化过程,可以增加 RANKL、骨钙素、BSP 和 Cbfa,并降低 OPG 表达,高葡萄糖可增加 IL-1 β 、IL-6、IL-8、MCP-1 和 IL10mRNA 的表达,增加矿物质的数量,降低矿物质的质量。不同浓度的葡萄糖对成骨细胞作用存在差异,有研究^[28]发现,当葡萄糖浓度逐渐升高时,其诱导成骨细胞凋亡作用更加明显,提示高糖对成骨细胞有毒性作用。高糖环境不仅仅对成骨细胞存在影响,对破骨细胞亦存在影响,Williams 等^[29]发现,破骨细胞存在葡萄糖浓度依赖性,在 7~25 mmol/L 的葡萄糖浓度能够维持最大化的骨吸收活动。因此,调控血糖与抗骨质疏松治疗是治疗 2 型糖尿病骨质疏松症的基础环节,但血糖的控制并不能因此改变糖尿病对骨代谢的影响,内在的分子机制仍然对骨代谢产生重要影响。反观目前治疗 2 型糖尿病的药物,有些药物如噻唑烷二酮类药物、磺脲类药物等甚至可以增加骨量丢失与骨折风险^[30-32],这有可能会对高血糖并发症的控制和抗骨质疏松症的治疗带来不利影响。在能够同时调控 2 型糖尿病与骨质疏松症的通路中寻找共同的作用靶点,使得药物能够从基因水平调控糖代谢、骨代谢,是较为理想的治疗 2 型糖尿病骨质疏松症的药物。而根据基因富集结果的对比,2 型糖尿病骨质疏松症的疾病机制以 PI3K-Akt 信号通路、FoxO 信号通路、HIF-1 信号通路、AMPK 信号通路、Rap1 信号通路、Jak-STAT 信号通路、Ras 信号通路、NF-kappa B 信号通路、T 细胞信号通路、TNF 信号通路、VEGF 信号通路、脂肪细胞因子信号通路、 $\text{fc-}\epsilon\text{ri}$ 信号通路等信号通路为主,同时针对以上这些通路的药物亦有可能同时对骨代谢与糖代谢同时产生双向调控作用,但这需要进一步实验的验证。

骨质疏松症与 2 型糖尿病均存在庞大的疾病基因网络,但这些网络并不是孤立存在的,而是存在密不可分的联系。通过相关平台获得的两种疾病网络相交叉的部分正是两种疾病相关联的部分,也是研究骨质疏松症与 2 型糖尿病相互关系的突破点,同时可以为药物同时干预两种相互关联的疾病提供可能的靶点。当然,对差异表达的基因信息进行整合处理依赖于生物信息学与计算机技术的发展,疾病数据库的完整性、准确性直接决定着整合后信息的

可靠性。本研究在运用生物信息相关数据进行分析时并未将基因的表达量和对相关靶点的激活程度一并考虑在内,这需要对生物信息学以及疾病数据库更进一步的完善与发展,研究结果仍需要后续进一步实验验证与支持,使理论更加可靠。

【参 考 文 献】

- [1] 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.
- [2] 王玉楠,许琳,吴瑶强,等. 2型糖尿病患者合并骨量减少及骨质疏松症相关影响因素分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017,23(8): 1045-1048.
- [3] 何文涛,余学锋. 糖尿病性骨质疏松发病情况及机制新认识[J]. *诊断学理论与实践*, 2018,17(1): 5-10.
- [4] Coyoy A, Guerra-araiza C, Camacho-arroyo I. Metabolism regulation by estrogens and their receptors in the central nervous system before and after menopause [J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(8): 489-496.
- [5] Piñero Janet, Bravo Àlex, Queralt-roinach Núria, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017,45(D1): D833-D839.
- [6] Li YH, Yu CY, Li XX, et al. Therapeutic target database update 2018; enriched resource for facilitating bench-to-clinic research of targeted therapeutics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018,46(D1): D1121-D1127.
- [7] Amberger JS, Hamosh A. Searching online mendelian inheritance in man (OMIM): A knowledgebase of human genes and genetic phenotypes [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2017, 58: 1.2.1-1.2.12.
- [8] Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0; a major update to the DrugBank database for 2018 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018,46(D1): D1074-D1082.
- [9] Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000,28(1): 27-30.
- [10] Huang DW, Sherman BT, Tan Q, et al. DAVID Bioinformatics Resources: expanded annotation database and novel algorithms to better extract biology from large gene lists. [J]. *Nucleic Acids Res*, 2007(Web Server issue): W169-W175.
- [11] Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(1): 1-13.
- [12] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003,13(11): 2498-2504.
- [13] 潘正论,许菁,李凤,等. 骨质疏松症的相关信号转导通路研究[J]. *世界临床药物*, 2012,33(2): 112-115.
- [14] 招文华,沈耿杨,任辉,等. 骨碎补活性单体成分调控骨质疏松症相关信号通路的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017,23(1): 122-129,140.
- [15] 徐寒松,吴青,谢晓云,等. 黄芪多糖对2型糖尿病患者外周血内皮祖细胞 PI3K/Akt/eNOS 信号通路的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011,15(23): 4272-4276.
- [16] 刘雪芹,于涓,张燕,等. 虫草多糖对2型糖尿病小鼠 InsR/IRS-1 通路及糖代谢的影响[J]. *中国药师*, 2011,14(2): 163-166.
- [17] 王秉义,潘剑. 丹参素拮抗氧化应激所致骨质疏松并通过 PI3k/Akt 通路减少成骨细胞的凋亡[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017,23(1): 1-5, 11.
- [18] 刘美晓,孙一婵,侯丽娜,等. 丝胶对2型糖尿病大鼠胰岛胰岛素 PI3K-Akt 信号通路的调节作用[J]. *解剖学报*, 2016, 47(6): 807-811.
- [19] 吴昆鹏,戴永武,杨巧珠,等. NF-κB 信号通路骨质疏松[J]. *中国老年学杂志*, 2011,31(19): 3852-3855.
- [20] 邹伏英,王友莲,吴小和. NF-κB 的研究进展及其在糖尿病中的作用[J]. *中国医药导报*, 2007,4(18): 6-7.
- [21] 谢丽华,陈娟,李生强,等. 六味地黄丸对绝经后骨质疏松症肾阴虚证 JAK/STAT 信号通路基因的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014,20(7): 741-746.
- [22] 苏静,吴永贵,张晶晶,等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的调节作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2009,19(3): 362-366.
- [23] 杨亚军,崔燎. FoxO/Wnt 通路在氧化应激介导的骨质疏松中的调控机制[J]. *中国药理学通报*, 2013,29(1): 27-30.
- [24] 何勇静. 仙茅苷通过 FoxO1 保护氧化损伤成骨细胞的作用机制及体内代谢研究[D]. 第二军医大学, 2015.
- [25] 黄荷,夏宁. FoxO1 对糖尿病胰腺 β 细胞的作用[J]. *内科*, 2009,4(3): 404-407.
- [26] Tell-Lebanon O, Rotman-Pikielny P. Osteoporosis and diabetes - in which way are they related? [J]. *Harefuah*, 2016,155(11): 697-701.
- [27] García-Hernández A, Arzate H, Gil-Chavarría I, et al. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells [J]. *Bone*, 2012,50(1): 276-288.
- [28] Wang Q, Zhang Bi, Xu Y, et al. The relationship between serum osteocalcin concentration and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 842598.
- [29] Williams JP, Blair HC, McDonald JM, et al. Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997,235(3): 646-651.
- [30] Lecka-Czernik B. Bone as a target of type 2 diabetes treatment [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009,10(10): 1085-1090.
- [31] Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(8): 820-825.
- [32] Lin HF, Liao KF, Chang CM, et al. Use of thiazolidinediones and risk of hip fracture in old people in a case-control study in Taiwan [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017,96(36): e7712.

(收稿日期: 2019-03-12; 修回日期: 2019-06-07)