

· 综述 ·

骨钙素对糖、脂代谢的影响及分子机制的研究进展

廖婧 冯正平*

重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016

中图分类号: R589.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 03-0426-05

摘要: 血清骨钙素(osteocalcin, OC)是一种维生素 K 依赖性蛋白,由非增殖期的成骨细胞合成和分泌。骨钙素是骨代谢的特异性标志物之一,反映骨活性、骨转化。近年来,越来越多的研究表明骨钙素不仅参与骨代谢,还以非羧化形式调节糖代谢、脂代谢。骨钙素可作为一种内分泌激素,通过调节胰岛 β 细胞功能、胰岛素敏感性、基因多态性等方式参与糖代谢;也可调控脂联素、瘦素的表达参与脂代谢,通过 Nrf2 通路、JNK 途径改善 NAFLD 的发生发展。同时,血糖浓度也可调控骨钙素的表达。骨钙素受体 G 蛋白偶联受体 6 A (G protein coupled receptor 6 A, GPRC6A)在胰腺、肝脏、骨骼肌、脂肪等器官均有表达,在糖、脂代谢调控机制中扮演着重要的角色。骨骼、胰腺、脂肪等器官在能量代谢之间有着密切的联系。本文就血清骨钙素对糖、脂代谢的影响及其相关分子机制做一综述。

关键词: 骨钙素;糖代谢;脂代谢;胰岛素;脂联素

Research progress in the effect of osteocalcin on glucose and lipid metabolism and its molecular mechanism

LIAO Jing, FENG Zhengping*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

* Corresponding author; FENG Zhengping, Email: fengzhengping@sina.com

Abstract: Serum osteocalcin (OC) is a vitamin K-dependent protein. It is synthesized and secreted by non-proliferative osteoblasts. OC is one of the specific markers of bone metabolism, reflecting bone activity and bone transformation. In recent years, more and more studies have shown that OC is not only involved in bone metabolism, but also regulates glucose metabolism and lipid metabolism in the non-carboxylated form. OC, as an endocrine hormone, participates in glucose metabolism by regulating islet β -cell function, insulin sensitivity, and gene polymorphism, regulates the expression of adiponectin and leptin to participate in lipid metabolism, and improves the occurrence and development of NAFLD through Nrf2 pathway and JNK pathway. At the same time, glucose can also regulate the expression of OC. OC receptor, G protein coupled receptor 6 A (GPRC6A), is expressed in pancreas, liver, skeletal muscle, fat, and other organs, which plays an important role in the regulation of glucose and lipid metabolism. Bones, pancreas, fat, and other organs are closely related to energy metabolism. This article reviews the effect of serum OC on glucose and lipid metabolism and its related molecular mechanism.

Key words: osteocalcin; glucose metabolism; lipid metabolism; insulin; adiponectin

骨作为支持身体运动和保护内部器官的结构,近年来,研究表明骨骼还可作为一个内分泌器官,参与全身能量的代谢调节。骨钙素(osteocalcin, OC)主要反映骨活性、骨转化,在骨组织中是含量比较丰富的非胶原蛋白,主要由非增殖期的成骨细胞生成。研究发现骨钙素可作为一种内分泌激素,参与骨骼系统外胰腺、肌肉、脂肪、肝脏等多器官的生物学功

能调节^[1],发挥着重要的作用。目前,越来越多的动物模型及临床研究证实血清骨钙素水平与糖代谢、脂代谢等指标密切相关,并通过多种途径进行调控。本文就骨钙素对糖、脂代谢的相互影响及其相关分子机制进行阐述。

1 骨钙素的概述

骨钙素是由 46~50 个氨基酸构成的多肽,在部分动物中高度保守,根据其种属分类,氨基酸数目则不一样。人类的编码基因位于 1 号染色体。骨钙

* 通信作者: 冯正平, Email: fengzhengping@sina.com

素又称为 γ -羧基谷氨酸蛋白 (bone glaprotein, BGP), 此类蛋白具有维生素 K 依赖性, 谷氨酸基的 γ -羧基化后才具有生物学效应, 而这个过程需维生素 K 的羧基化酶参与, 形成成熟 BGP。骨钙素是骨代谢的特异性标志物之一, 临床上检测血清骨钙素, 能反映骨转换、骨更新及成骨细胞的功能。由于其羧化程度的不同, 循环中骨钙素存在的形式也不同, 即羧化骨钙素 (fully carboxylated osteocalcin, cOC) 和低羧化骨钙素 (under carboxylated osteocalcin, ucOC)。cOC 主要和羟基磷灰石结合, 它可通过从 0~2 个羧基的脱羧转变为 ucOC。实验研究表明, 低羧化骨钙素 (ucOC) 被认为是循环 OC 的活性形式, 发挥内分泌功能^[2]。其内分泌作用在于通过促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素和增加脂肪细胞分泌的抗炎症蛋白脂联素的表达来调节葡萄糖稳态。而这些行为最终会导致更强的胰岛素敏感性^[3]。所以, 近年来, 骨钙素对糖、脂代谢的调节作用逐渐引起人们的注意。

2 骨钙素与糖代谢

2.1 骨钙素对糖代谢的影响

流行病学资料^[4]显示, 在 2 型糖尿病患者中, 测定的血清骨钙素水平下降, 当其水平增加可使患者的血糖水平得到改善。在一项包括 47 000 名患者的临床观察试验 Meta 分析中, 发现空腹血糖水平下降、胰岛素抵抗改善与血清 OC 水平显著相关^[5]。同样在动物模型中, 研究者们在小鼠敲除骨钙素后发现血糖升高, 补充骨钙素后血糖正常化^[1]。在最近的一项 68 例新诊断的儿童糖尿病患者研究中, 研究者们发现其 C 肽水平与高水平的 ucOC 有关^[6]。由此可见, 血清骨钙素水平对维持血糖稳态十分重要, 并对预测糖尿病发病风险有一定的临床意义。研究者在老年人群中发现较高的血清 ucOC 水平与较低的糖尿病发病风险相关^[7]。同样, 一些亚洲的研究^[8]结果显示, 2 型糖尿病的危险因素也包含体内较低的血清 OC 水平。而欧洲的一项结果^[9]认为, OC 水平与 2 型糖尿病人群的患病风险没有关联。这是否与研究人群、检测方式、地域差异、样本大小等相关, 未来还需更多的研究进一步明确。

2.2 骨钙素影响糖代谢的分子机制

目前发现骨钙素影响糖代谢的机制有多种。大多数研究者认为血清骨钙素主要是通过改变胰岛素分泌和组织对胰岛素的敏感性来维持机体血糖稳态的^[10]。

2.2.1 胰岛 β 细胞: 研究发现, 骨钙素是通过其特定的受体发挥作用的^[11], 即 G 蛋白偶联受体 6 A (G protein coupled receptor 6 A, GPRC6A)。GPRC6A 广泛存在于器官中, 如胰腺细胞、肝细胞、骨骼肌细胞、某些脂肪细胞中均有表达, OC 与之结合可促进胰岛 β 细胞增殖, 参与葡萄糖、脂肪的代谢^[12]。目前研究表明, OC 可通过以下途径进行调控血糖: 1) 直接途径: ①ucOC 可作用于胰岛 β 细胞膜上的受体 GPRC6A, 通过 Cyclin D1 途径刺激胰岛 β 细胞活性^[13]; ②OC 与受体 GPRC6A 结合后, 通过磷脂酶 C (PLC) 激活的三磷酸肌醇-钙 (IP_3 - Ca^{+2}) 通路, 促进胰岛细胞产生胰岛素; ③另外, OC 和受体 GPRC6A 作用通过腺苷酸环化酶 (cAMP-PKA) 通路, 导致 MeK-Erk 级联激活, 从而促进细胞增殖、分化和调节胰岛素敏感性^[14]。2) 间接途径: ucOC 作用于小肠 STC-1 细胞膜上的 GPRC6A, 增加其胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 的水平, 从而促进胰岛素的分泌^[15]。3) 另外, ucOC 还可以作用于胰岛 β 细胞膜上的电压门控钾通道, 抑制其通道活性, 进而调节胰岛素分泌而影响血糖^[16]。由此可见, 细胞膜上的 GPRC6A 受体是骨钙素发挥内分泌作用的关键点。

2.2.2 胰岛素敏感性: OC 可上调葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter 4, GluT4) 的 mRNA (Slc2a4) 的转录表达, 血清能量平衡相关蛋白 (adropin) 可通过增加 AS160 的磷酸化来调节胰岛素信号转导从而调控葡萄糖代谢^[17]。ucOC 可通过增加胰岛素诱导的 Akt 磷酸化及减少 IR 基因的表达, 改善胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 进而增加胰岛素的分泌^[18]。

2.2.3 骨钙素的基因多态性: 现有研究表明 OC 的基因多态性和血糖调控也有关。国外的 Specjalski 等^[19]在研究中发现, OC 基因 RS1800247 位点有 T/C 多态性的特点, 其 TT 频率为 60 %、TC 为 31 %、CC 为 9 %。我国刘阳等^[20]发现, 糖尿病患者体内的胰岛 β 功能、胰岛素敏感性与 OC 基因启动子区 RS1800247 和 RS1543297 位点的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 有关联。由于胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性是维持血糖稳态的关键要素, 所以, 骨钙素基因多态性的特点有望作为调节能量代谢的研究新方向。但是, 目前国内关于 OC 基因多态性的研究较少, 其调控能量的具体机制以及能否将骨钙素的基因多态性运用到临床中, 未来还需要更多的相关研究进一步探讨。

2.3 血糖对骨钙素的影响

骨钙素对血糖稳态的调节至关重要,同样,研究表明血糖亦可调节骨钙素水平的表达。有研究发现,血糖水平紊乱人群其血清骨钙素水平异常,在一项血糖正常的健康女性与糖尿病前期人群的临床研究发现,随着 HbA1c 水平的增高,其骨吸收程度增强,结果血清骨钙素水平均升高^[21]。在一项中国男性 4 年的糖尿病临床随访试验中发现:糖耐量正常组有比较高的骨钙素(≥ 23.33 ng/mL),而糖尿病、糖耐量异常组的骨钙素水平(<23.33 ng/mL)则较低($P<0.001$)。另有横断面研究^[22]发现,在糖尿病人群中,血糖水平较高患者比较骨钙素水平较低,这表明血清低骨钙素水平与血糖水平之间有着密切的联系。

2.4 血糖影响骨钙素的分子机制

研究发现血糖可通过多种分子机制调控骨钙素的表达:①在糖尿病高血糖的内环境下,成骨细胞凋亡率升高,导致细胞功能下降,从而使骨钙素的合成及分泌受阻^[22];②2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能受损、胰岛素水平下降,使得调节成骨细胞分化的转录因子 Twist 的表达相对增强,同时也增加了 Twist 对骨特异性转录因子 Runx2 (runt related transcription factor 2, Runx2) 的功能阻碍,使成骨细胞分化受阻,从而骨钙素的合成、分泌下降^[23];③糖尿病患者体内的低胰岛素水平影响成骨细胞的功能,导致胰岛素与成骨细胞膜上的胰岛素受体作用受阻,从而影响骨钙素的表达;④胰岛素的表达受到 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 的影响,当糖尿病患者的胰岛素水平较低时,体内 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 的产生下降,从而阻碍成骨细胞合成和分泌骨钙素^[24];⑤此外,胰岛素可通过阻碍转录因子 Fox O1 的功能,促进破骨细胞的表达,从而上调非羧化骨钙素的分泌参与能量调控。由此可见,骨钙素、胰岛素之间不仅相互调节、相互作用,机制复杂,未来还需更多的研究进一步完善。另外,在血糖波动情况下,它们之间的如何相关调节、反馈,也需要进一步探讨。

3 骨钙素与脂代谢

骨钙素不仅参与糖代谢,而且也调节血脂、动脉粥样硬化、改善脂代谢等。研究发现,人体体脂的分布与成骨细胞分泌的骨钙素有关,使 OC 被认为是胰岛素抵抗、腹型肥胖的重要预测因子之一^[25]。在最近的一项日本研究中,从 73 名 1 型糖尿病患者中得出,1 型糖尿病患者血清 ucOC 或 OC 水平与体脂

呈负相关^[26]。此外,在肥胖患者的研究中,研究者还发现^[27]此类人群进行规律有氧运动时,可能通过骨-脂肪-能量这条能量代谢轴,增加体内血清 OC 水平、瘦素水平,进而提高胰岛素的敏感性、减轻体重。另有研究发现,在非糖尿病的中国女性人群中,血清骨钙素水平与脂肪肝的患病率负相关^[28]。可见,骨钙素与非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 也有重要的关联,研究表明 OC 可通过降低脂滴包被蛋白 (perilipin) 及三酰甘油脂肪酶 (triglyceride lipase, TGL) 的活性,使体内三酰甘油及游离脂肪酸水平下降,肝脏内三酰甘油的堆积受阻,进而阻碍非酒精性脂肪性肝病的进展变化^[29]。之前有两项研究评估了患有或不患有肥胖的儿童和青少年中其血清骨钙素和非酒精性脂肪肝的相关性。发现 NAFLD 患者血清骨钙素水平低于对照组,且骨钙素水平与肝酶活性、NAFLD 严重程度呈负相关。此外,血清骨钙素水平低于 44.5 ng/mL 是预测肝脏脂肪变性严重程度的良好指标,其敏感性和特异性为 80 %^[30-31]。

3.1 Nrf2 通路调控 NAFLD

骨钙素受体 GPRC6A 在肝细胞中也有表达, Du 等^[32]研究发现骨钙素可通过肝细胞表面的 GPRC6A 激活 Nrf2 通路,进而调控 NAFLD。Du 等通过给诱导的 NAFLD 小鼠模型,补充重组脱羧骨钙素,发现 Nrf2 的核蛋白水平升高,同时增加了肝脏过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶-1 (glutathione peroxidase-1, Gpx-1) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD1) 的表达、活性,使肝脏丙二醛和 8-异前列腺素 F $_{2\alpha}$ 的水平以及氧化型谷胱甘肽/还原型谷胱甘肽的比值下降,进而降低肝脏的氧化应激,改善非酒精性脂肪性肝病。同时在注射骨钙素过程中, Du 等发现小鼠肝脏中 JNK 磷酸化途径被抑制。表明骨钙素可上调抗氧化基因的表达,通过 Nrf2 通路、JNK 途径保护 NAFLD, 逆转组织学损伤。

3.2 脂联素及瘦素

许多研究表明骨钙素能通过对脂肪因子——脂连素的调控进而参与脂代谢。未完全羧化的 OC 可作用于脂肪组织,促进瘦素及脂联素的表达,使体内肝糖原的合成受阻,通过增加部分组织脂肪酸氧化活性,提高葡萄糖的摄入量,从而改善胰岛素抵抗^[33]。同样,在一项大鼠实验中,研究者发现给予补充骨钙素可以使大鼠体内所分泌的脂联素过度表达,从而增加了胰岛素的敏感性。由此得出,即使给予大鼠高热量、高脂饮食进行喂养,当体内脂联素过

度表达时,由于外周组织对胰岛素的敏感性增加,经过体内的一系列脂肪动员反应,大鼠仍然不会产生脂肪堆积的现象^[34]。综上表明,骨钙素可通过脂联素、瘦素影响脂代谢。

ucOC 可促进脂肪细胞表达脂联素,有研究者认为其可能机制为,当 3T3-L1 脂肪细胞内受体 GPRC6A 被激活分化时,ucOC 与之结合,可增加细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)与蛋白激酶 A(protein kinase, PKA)的活性。细胞外信号介导活化的 PKA 促进激酶磷酸化,进而活化 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB),CREB 通过诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR γ)^[35], Ppar γ 基因通过将 Ppar γ -Rxx 异二聚体连接到 Adipoq 基因的启动子区域而导致脂联素基因(Adipoq)的反式激活,从而导致脂联素^[36]的合成。目前,关于骨钙素调节脂代谢的分子机制研究较少,未来还需更多的研究完善。

如今,有大量的回顾性研究认为血清骨钙素在人体内调节葡萄糖代谢、脂肪代谢,和糖尿病风险密切相关。但是,这些研究都存在同样的局限性,一方面不能从横断面分析推断两者之间的因果关系,另外缺少纵向分析显示骨钙素与 2 型糖尿病发病率之间的关联,以及是否能通过外源性给予骨钙素来改善患者的血糖、非酒精性脂肪性肝病的发展这些都是未来研究的挑战。

4 展望

综上所述,成骨细胞分泌的 OC 是调节葡萄糖和脂肪代谢的关键调节因子^[37],不完全羧化骨钙素是其参与能量代谢的活化形式。ucOC 通过与 GPRC6A 受体结合促进胰岛细胞增殖和胰岛素的分泌,刺激脂联素的表达,进而提高胰岛素敏感性,另外通过 Nrf2、JNK 等途径改善 NAFID 来调控能量代谢。非羧化骨钙素作为一种新的激素活性分子,活跃在糖、脂代谢的调节中,它在调节磷酸盐、1,25(OH)₂D₃ 维生素和一些骨骼外系统的代谢中同样有着重要的作用。另一方面,血糖水平、脂联素也能调控成骨细胞表达 OC,这表明骨钙素这一特殊蛋白分子是连接着骨骼与胰腺、脂肪、肝脏等器官之间的能量代谢纽带。但具体反馈机制如何,未来还需要进一步的研究。此外,我们可以发现不管是糖代谢还是脂代谢的调节机制中,骨钙素受体 GPRC6A 均

发挥着重要的作用,这提示未来是否可将 GPRC6A 受体作为突破口,运用到更多的研究中。

【参考文献】

- [1] Mizokami Akiko, Kawakubo-Yasukochi Tomoyo, Hirata Masato. Osteocalcin and its endocrine functions[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 132: 1-8.
- [2] Liu Dong-mei, Ioanna Mosialou, Liu Jian-min. Bone: Another potential target to treat, prevent and predict diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(8): 1817-1828.
- [3] Maria Fusaro, Maurizio Gallieni, Andrea Aghi, et al. Osteocalcin (bone GLA protein) levels, vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in hemodialysis patients with diabetes mellitus[J]. J Nephrol, 2019, 32(4): 635-643.
- [4] Entenmann L, Pietzner M, Artati A, et al. Comprehensive metabolic characterization of serum osteocalcin action in a large non-diabetic sample[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184721.
- [5] Kunutsor SK, Apekey TA, Laukkanen JA. Association of serum total osteocalcin with type 2 diabetes and intermediate metabolic phenotypes: systematic review and meta-analysis of observational evidence[J]. Eur J Epidemiol, 2015, 30(8): 599-614.
- [6] Omama M Sabek, Maria J Redondo, Duc T Nguyen, et al. Serum C-peptide and osteocalcin levels in children with recently diagnosed diabetes [J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 3(1): e00104.
- [7] Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, et al. Higher serum undercarboxylated osteocalcin and other bone turnover markers are associated with reduced diabetes risk and lower estradiol concentrations in older men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(1): 63-71.
- [8] Shu H, Chen K, Lu J. Significant inverse association between serum osteocalcin and incident type2 diabetes in a middle aged cohort[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(8): 867-874.
- [9] Zwaenbergh SR, Gundberg CM, Spijkerman AM, et al. Osteocalcin Is Not Associated with the Risk of Type 2 Diabetes: Findings from the EPIC-NL Study [J]. PLoS one, 2015, 10(9): e0138693.
- [10] Tangseefa Pawanrat, Martin Sally K, Fitter Stephen, et al. Osteocalcin-dependent regulation of glucose metabolism and fertility: Skeletal implications for the development of insulin resistance[J]. J Cell Phys, 2018, 233(5): 3769-3783.
- [11] Zofkova I. Involvement of bone in systemic endocrine regulation [J]. Phys Res, 2018, 67(5): 669-677.
- [12] Fernandes Tânia AP, Gonçalves Lúisa ML, Brito José AA. Relationships between bone turnover and energy metabolism[J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 9021314.
- [13] Takahito Otani, Akiko Mizokami, Yoshikazu Hayashi, et al. Signaling pathway for adiponectin expression in adipocytes by osteocalcin[J]. Cell Signal, 2015, 27(3): 532-544.
- [14] Ozaki KI, Awazu M, Tamiya M, et al. Targeting the ERK signaling pathway as a potential treatment for insulin resistance

- and type 2 diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(8):E643-E651.
- [15] Akiko Mizokami, Yu Yasutake, Sen Higashi, et al. Oral administration of osteocalcin improves glucose utilization by stimulating glucagon-like peptide-1 secretion[J]. *Bone*, 2014, 69:68-79.
- [16] Gao J, Zhong X, Ding Y, et al. Inhibition of voltage-gated potassium channels mediates uncarboxylated osteocalcin-regulated insulin secretion in rat pancreatic β cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 777:41-48.
- [17] Su Gao, Ryan P McMillan, Qingzhang Zhu, et al. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance[J]. *Mol Metab*, 2015, 4(4):310-324.
- [18] Guedes JAC, Esteves JV, Morais MR, et al. Osteocalcin improves insulin resistance and inflammation in obese mice: Participation of white adipose tissue and bone[J]. *Bone*, 2018, 115:68-82.
- [19] Krzysztof Specjalski, Maria Porzezińska, Alicja Siemińska, et al. The osteocalcin gene rs1800247 polymorphism in Kashubian population[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(12):3043-3044.
- [20] 刘阳,王红,袁彬彬,等.骨钙素基因多态性与2型糖尿病糖、脂及骨代谢指标的相关性[J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 40(2):54-59.
- [21] Xuan Y, Sun LH, Liu DM, et al. Positive association between serum levels of bone resorption marker CTX and HbA1c in women with normal glucose tolerance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1):274-281.
- [22] Chen Y, Zhao Q, Du G, et al. Association between serum osteocalcin and glucose/lipid metabolism in Chinese Han and Uygur populations with type2 diabetes mellitus in Xinjiang: two cross-sectional studies[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):139.
- [23] Kyoko Okazaki, Toru Yamaguchi, Ken-ichiro Tanaka, et al. Advanced glycation end products (AGEs), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stromal ST2 cells through the suppression of osterix expression, and inhibit cell growth and increasing cell apoptosis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 91(4):286-296.
- [24] 邹远妮,王建利,王卓,等.血清骨钙素和骨密度检测在中老年健康体检中的应用价值[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(5):662-664, 677.
- [25] Bao Y, Ma X, Yang R, et al. Inverse relationship between serum osteocalcin levels and visceral fat area in Chinese men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1):345-351.
- [26] Takashi Y, Ishizu M, Mori H, et al. Circulating osteocalcin as a bone-derived hormone is inversely correlated with body fat in patients with type 1 diabetes [J]. *PLoS One*, 2019, 14(5):e0216416.
- [27] Kim Yu-Sik, Nam Ji Sun, Yeo Dong-Wook, et al. The effects of aerobic exercise training on serum osteocalcin, adipocytokines and insulin resistance on obese young males[J]. *Clin Endocrinol*, 2015, 82(5):686-694.
- [28] Luo Yu-Qi, Ma Xiao-Jing, Hao Ya-Ping, et al. Inverse relationship between serum osteocalcin levels and nonalcoholic fatty liver disease in postmenopausal Chinese women with normal blood glucose levels[J]. *Acta Pharmacol Sinica*, 2015, 36(12):1497-1502.
- [29] Raluca Pais, Philippe Giral, Jean-François Khan, et al. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1):95-102.
- [30] Amin S, El Amrousy D, Elrifayy S, et al. Serum Osteocalcin Levels in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(1):117-121.
- [31] Abd-Allah Ebrahim HT, El-Beheri EG. Osteocalcin: A new biomarker for non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children and adolescents[J]. *Clin Med Biochem*, 2017, 3:133.
- [32] Du Jing, Zhang Mingliang, Lu Junxi, et al. Osteocalcin improves nonalcoholic fatty liver disease in mice through activation of Nrf2 and inhibition of JNK[J]. *Endocrine*, 2016, 53(3):701-709.
- [33] Na Kyung Lee, Hideaki Sowa, Eiichi Hinoi, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. *Cell*, 2007, 130(3):456-469.
- [34] 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.
- [35] Otani T, Mizokami A, Hayashi Y, et al. Signalling pathway for adiponectin expression in adipocytes by osteocalcin [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(3):532-544.
- [36] Paula Mera, Kathrin Laue, Jianwen Wei, et al. Osteocalcin is necessary and sufficient to maintain muscle mass in older mice [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(10):1042-1047.
- [37] Lin X, Brennan-Speranza TC, Levinger I, et al. Undercarboxylated osteocalcin: experimental and human evidence for a role in glucose homeostasis and muscle regulation of insulin sensitivity[J]. *Nutrients*, 2018, 10(7):847.

(收稿日期: 2020-03-01;修回日期: 2020-06-19)