

# 骨源性分泌蛋白对骨骼外器官调控作用的研究进展

汪青<sup>1</sup> 黄昊强<sup>1</sup> 徐锋<sup>1△</sup>

[关键词] 骨骼;骨源性分泌蛋白;骨骼外器官;调控作用;研究进展

[中图分类号] R68 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2023)09-0084-05

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.230918

既往认为骨骼主要的生物学作用是支持和保护内脏器官以及调节钙磷代谢,但越来越多的研究表明,骨骼还是一个内分泌器官,其通过分泌细胞因子、蛋白质、活性肽及激素等物质,调控骨骼以及骨骼外器官<sup>[1-2]</sup>。近年来,骨源性分泌蛋白在中枢神经系统、能量代谢及运动系统中的调控作用逐渐被重视。最新的研究发现,骨源性分泌蛋白与糖尿病、阿尔茨海默病、肌少症等多种临床常见病的发病有关<sup>[3-4]</sup>。因此,研究骨源性分泌蛋白对骨骼外器官的调控作用,具有重要的临床意义。本文综述了骨源性分泌蛋白对中枢神经系统、糖代谢及骨骼肌的调控作用,希望为临床相关疾病的治疗提供参考。

## 1 骨源性分泌蛋白的种类及来源

骨源性蛋白由骨骼分泌,在组织局部发挥自分泌或旁分泌作用,并通过血液循环调节远端器官。骨源性分泌蛋白主要有骨钙素(Osteocalcin, OCN)、骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)、硬化蛋白(Sclerostin, SOST)、成纤维细胞生长因子23(Fibroblast Growth Factor23, FGF23)、脂质运载蛋白2(Lipocalin 2, LCN2)及Dickkopf相关蛋白1(DKK1)等。硬化蛋白是一种糖蛋白,由成熟的骨细胞分泌,它通过抑制Wnt信号通道活性发挥作用<sup>[5]</sup>。成纤维细胞生长因子23是一种由成骨细胞和骨细胞分泌的激素样蛋白,参与细胞外基质矿化,并能与1,25羟维生素D双向调控<sup>[6]</sup>。骨钙素是由成骨细胞合成及分泌的非胶原酸性糖蛋白,是一种依赖于维生素K的钙结合蛋白,是

骨基质的主要成分<sup>[7]</sup>。骨桥蛋白是由骨细胞、成骨细胞、破骨细胞和其他细胞分泌的非胶原蛋白,对于调节细胞外基质矿化具有重要作用,同时也是一种促炎细胞因子,可以调节免疫细胞的迁移和信号传递<sup>[8]</sup>。Dickkopf相关蛋白1是一种分泌蛋白,主要由骨细胞、成骨细胞及其他细胞合成,通过影响Wnt信号通道的活性,参与机体的病理生理过程<sup>[9]</sup>。既往认为脂质运载蛋白2是一种由脂肪组织分泌的蛋白,最近发现其在成骨细胞中高表达,其表达量是脂肪组织及其他组织的10倍以上<sup>[10]</sup>,与能量代谢密切相关<sup>[11]</sup>。

## 2 骨源性分泌蛋白对骨骼外器官的调控作用

### 2.1 骨源性分泌蛋白对中枢神经系统的调控作用

中枢神经系统失调是许多神经系统退行性疾病及神经精神类疾病发展的主要病理生理基础。中枢神经系统受多个系统的调控,如下丘脑-垂体-肾上腺轴、下丘脑-垂体-性腺轴、脑-肠轴、脑-肝轴等。研究发现骨代谢性疾病(如骨质疏松症)与帕金森病、阿尔茨海默症、抑郁症等神经系统疾病具有显著的临床相关性<sup>[12-14]</sup>,这暗示骨骼与大脑具有密切的关联。研究表明骨源性分泌蛋白对于大脑的发育至关重要,并且能够通过血脑屏障对大脑进行调节。

骨钙素对大脑的发育具有重要影响,Oury等<sup>[15]</sup>的一项研究发现,母体的骨钙素能够通过胎盘影响胎儿大脑的发育。敲除母体骨钙素基因,会导致胎儿神经细胞凋亡,进一步将骨钙素输入母体,则能够改善胎儿大脑发育。骨钙素除了影响大脑发育,还影响大脑功能。羧化不全的骨钙素(Undercarboxylated OCN, ucOCN)通过血脑屏障,并与脑干、丘脑和下丘脑的神经元特异性结合,增强单胺类神经递质(Monoamine Neurotransmitter)及脑神经营养因子(BDNF)的合成<sup>[16]</sup>,抑制g-氨基丁酸(GABA)的合成及炎症反应。缺乏骨钙素的成年小鼠表现出焦虑样行为的显著增加,并且在记忆和学习方面存在严重缺陷。另外,血浆

基金项目:苏州市临床重点病种诊疗技术专项项目

(LCZX202127)

昆山市人才团队引进项目(01201801)

昆山市中医医院金杏优才项目(03RCZC-25)

<sup>1</sup> 昆山市中医医院(江苏 昆山,215300)

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:xf701228@163.com

骨钙素水平与认知功能及脑微结构变化具有相关性,并且这种现象只在女性中出现,说明骨钙素对大脑的影响可能存在性别差异。

脂质运载蛋白 2 通过多种途径调控神经元细胞凋亡。脂质运载蛋白 2 一方面增加神经元对氧化应激反应、一氧化氮和肿瘤坏死因子引起的细胞死亡的敏感性,并且抑制肿瘤坏死因子受体 2(TNFR2)信号通道介导的神经保护作用,造成神经细胞死亡,参与神经毒性作用;另一方面,通过激活蛋白酪氨酸激酶 2(JAK2)、信号传导转录激活因子 3(STAT3)和核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路来上调 C-X-C 基序趋化因子 10 的表达,从而增强神经元炎症反应<sup>[17]</sup>。Kim 等<sup>[18]</sup>的一项动物研究发现,注射重组脂质运载蛋白 2 蛋白可导致小鼠海马 CA1 区神经元死亡和认知功能障碍。Bi 等<sup>[19]</sup>的一项研究证实,脂质运载蛋白 2 可以通过 BCL2 介导的细胞死亡信号通路,以时间和剂量依赖的方式直接诱导神经元凋亡。

骨桥蛋白对大脑的调控作用仍有争议,有研究发现骨桥蛋白具有抑制炎症反应、抗凋亡、维持血脑屏障、刺激神经细胞增殖分化的作用,能够保护神经元并促进修复<sup>[20]</sup>。另外的研究则发现,骨桥蛋白具有促炎细胞因子的特性,能够诱导炎症反应,并导致神经系统疾病<sup>[21]</sup>。这种矛盾的结果可能是因为骨桥蛋白经蛋白酶裂解可产生两个片段 OPN-N 和 OPN-C。OPN-N 与整合素结合以激活磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)和 P42/44 裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,发挥神经保护作用,而 OPN-C 与 CD44 结合以激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路,导致神经损害<sup>[22]</sup>。

Wnt 信号已被证明具有强大的神经保护作用,甚至可以调节大脑中新神经元的生成<sup>[23]</sup>。Dickkopf 相关蛋白 1 能够与低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LRP5/6)结合,进而抑制 Wnt 信号通道,参与神经调节。另外,Dickkopf 相关蛋白 1 还可以通过阻断 Wnt 信号通路来加重 A $\beta$  诱导的神经元凋亡和突触丢失。Menet 等<sup>[24]</sup>一项研究发现,高浓度的 Dickkopf 相关蛋白 1 能够穿过血脑屏障,从而加速阿尔茨海默症的进展。Arias 等<sup>[25]</sup>的一项动物实验发现,Dickkopf 相关蛋白 1 抑制剂能够改善大脑功能。

## 2.2 骨源性分泌蛋白对糖代谢的调控机制

人体血糖调节机制较为复杂,主要包括体液调节和神经调节。体液调节是血糖调节的主要途径,主要依赖激素。胰岛素由胰岛  $\beta$  细胞分泌,进而促进糖原合成,加速血糖的氧化分解,并促进血糖转变成脂肪等非糖物质。胰高血糖素由胰岛  $\alpha$  细胞分泌,可促进肝糖原分解及脂肪酸等非糖物质转化成葡萄糖进入血

液,从而升高血糖。此外,肾上腺素、肾上腺糖皮质激素、甲状腺激素、生长激素等激素均有提高血糖的功能。神经调节是血糖调节的辅助途径,当人体血糖升高时,下丘脑外侧核兴奋,通过副交感神经直接刺激胰岛  $\beta$  细胞释放胰岛素,同时抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素,促进肝糖原合成,抑制非糖物质糖异生,从而降低血糖。而随着血糖降低,下丘脑腹内侧核兴奋,通过交感神经刺激胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素,同时促进肝糖原分解和非糖物质糖异生,血糖又随之升高。另外,近些年的研究发现骨骼与糖尿病关系密切<sup>[26]</sup>,骨源性分泌蛋白对糖代谢具有调控作用<sup>[27-28]</sup>。

羧化不全的骨钙素通过多种机制调控胰岛素及血糖稳态:1)羧化不全的骨钙素通过与 GPRC6A 受体结合,刺激胰腺  $\beta$  细胞分泌胰岛素。2)羧化不全的骨钙素通过与脂肪细胞的 GPRC6A 受体结合,增加脂联素的表达,脂联素能够提高胰岛素敏感性。3)羧化不全的骨钙素作用于肠上皮细胞,促进胰高血糖素样肽-1 的释放,间接刺激胰岛素分泌。4)羧化不全的骨钙素与肌肉细胞的 GPRC6A 受体结合,增强肌肉在运动中摄取和利用葡萄糖和脂肪酸。Lee 等<sup>[29]</sup>的一项研究发现,敲除骨钙素基因的小鼠表现出胰岛  $\beta$  细胞增殖减少,葡萄糖耐量下降和胰岛素抵抗。Julie 等<sup>[30]</sup>发现,羧化不全的骨钙素与人类的胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能障碍负相关。类似的,Takashi 等<sup>[31]</sup>通过胰高血糖素负荷试验和膳食耐受性试验评估羧化不全的骨钙素与胰岛素分泌的相关性,结果发现羧化不全的骨钙素与 C 肽反应的变化正相关,说明羧化不全的骨钙素反映了 II 型糖尿病患者  $\beta$  细胞功能的储备能力。此外,流行病学研究表明,血羧化不全的骨钙素水平与糖尿病发生风险有关<sup>[32]</sup>。

研究发现脂质运载蛋白 2 能够在中枢及外周两端调控糖代谢。在中枢,脂质运载蛋白 2 可以穿过血脑屏障,与脑室旁核和下丘脑腹内侧神经元中的麦拉可的黑素皮质素受体 4(MC4R)结合,通过 MC4R 依赖的厌食途径抑制食欲,从而减轻体重和脂肪质量,提高胰岛素敏感性<sup>[10]</sup>。在外周,脂质运载蛋白 2 可直接作用于胰岛细胞,促进胰岛素分泌。Mosialou 等<sup>[10]</sup>的一项研究发现,敲除脂质运载蛋白 2 基因将导致小鼠食欲增强,体重增加,并发生胰岛素抵抗及血糖升高。类似的,Mosialou 的一项研究发现,血清脂质运载蛋白 2 水平与胰岛  $\beta$  细胞功能、胰岛素水平及血糖有关,上调脂质运载蛋白 2 可以通过抑制食欲、促进胰岛素分泌来改善糖代谢。

成纤维细胞生长因子 23 通过介导炎症、血磷代谢调控糖代谢。成纤维细胞生长因子 23 能够与其受体 Klotho 结合形成复合物,抑制胰岛素受体底物(IRS)

的磷酸化及其细胞内信号。成纤维细胞生长因子 23 与慢性炎症有关,而慢性炎症是导致胰岛素抵抗的一个因素。此外,血磷与胰岛素敏感性及血糖水平具有相关性<sup>[33]</sup>,成纤维细胞生长因子 23 通过调控血磷水平,进而调控糖代谢。在动物实验中敲除成纤维细胞生长因子 23 基因,将导致小鼠外周胰岛素敏感性增加及低血糖。在临床研究发现成纤维细胞生长因子 23 水平与胰岛素抵抗正相关<sup>[34-35]</sup>。值得注意的是,成纤维细胞生长因子 23 与糖尿病的关系仍不明确,有研究发现血清高水平的成纤维细胞生长因子 23 与糖尿病有关,也有研究则没有发现这种相关性。

硬化蛋白与糖代谢的关系仍有争议,有研究发现硬化蛋白通过抑制 Wnt 信号通道促进脂肪形成,进而影响糖代谢。Kim 等<sup>[36]</sup>的一项研究发现,糖尿病患者的骨骼肌、肝脏和脂肪组织中,硬化蛋白水平升高与胰岛素抵抗显著相关。另一项动物实验中,敲除硬化蛋白基因能够增加小鼠的骨密度,减少脂肪质量并改善糖代谢<sup>[36]</sup>。但也有研究发现,循环硬化蛋白能够抑制 Wnt 信号通道,诱导白色脂肪变成棕色脂肪,有利于糖代谢稳态。Fulzele 的一项研究显示,硬化蛋白能够增加棕色脂肪特异性基因,解偶联蛋白 1(Ucp-1)的表达,促进棕色脂肪生成。Yu 等<sup>[37]</sup>则发现血清硬化蛋白水平与空腹血糖及糖尿病发生率无相关性,可见硬化蛋白与糖代谢的关系仍不明确,需要进一步研究。

### 2.3 骨源性分泌蛋白对骨骼肌的调控作用

骨骼与肌肉同属于运动系统,两者位置上互相毗邻,功能上相辅相成,在解剖、病理、生理等方面有着密切的联系。中医学对骨骼与肌肉的关系早有论述,《灵枢经·经脉》:“少阴者,冬脉也,伏行而濡骨髓者也,故骨不濡,则肉不能著也;骨肉不相亲,则肉软却;肉软却……骨先死。”“骨肉不相亲”是中医学对肌骨关系的高度概括<sup>[38]</sup>。最初的研究用机械刺激解释了两者的联系,近年来逐渐发现两者能够通过一些内分泌作用进行相互调控<sup>[39]</sup>。

肌肉纤维中的骨钙素信号是肌肉营养吸收和分解代谢所必需的。骨钙素信号传导有助于糖原的分解,促进葡萄糖转运蛋白 GLUT4 向质膜的转运,从而增强葡萄糖摄取和糖酵解,并且增加脂肪酸的摄取和分解,这些都为肌肉收缩提供能量<sup>[40]</sup>。此外,骨钙素能够促进蛋白质的合成代谢,有利于保持肌量。一项动物实验表明,注射羧化不全的骨钙素可以改善特异性间隙连接蛋白 Cx43 敲除小鼠的肌肉质量和握力下降<sup>[41]</sup>。另一项动物实验证实,补充羧化不全的骨钙素能够增加小鼠趾长伸肌横截面积和抓握力,并促进 C2C12 细胞培养过程中肌管形成<sup>[42]</sup>。此外,羧化不全的骨钙素可增加老年小鼠肌管中蛋白质合成,与健康

对照小鼠相比,敲除骨钙素基因的小鼠表现出肌肉质量低和力量弱的特点<sup>[40]</sup>。

成纤维细胞生长因子 23 对肌肉的调控作用仍有争议。Sato 等<sup>[43]</sup>的一项动物实验表明,成纤维细胞生长因子 23 能够以 Klotho 非依赖性方式促进 p53/p21 信号通路诱导人骨骼肌间充质干细胞衰老,进而影响骨骼肌再生。而又有研究发现,成纤维细胞生长因子 23 能够通过增强骨骼肌线粒体功能,减少活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)及 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的产生,增强运动能力<sup>[44]</sup>。Fukasawa 等的一项临床研究发现,血液透析患者的成纤维细胞生长因子 23 浓度与肌肉质量指数具有相关性<sup>[45]</sup>,可见成纤维细胞生长因子 23 对肌肉的调控作用仍不明确,需要进一步研究。

值得注意的是肌腱组织作为肌肉的延伸,在运动系统中同样起着重要的作用。骨骼对于肌肉调控作用相对明确,而骨骼对于肌腱是否有影响仍不清楚,最新的一些研究表明骨质疏松与肌腱损伤存在一定的关联。研究发现骨质疏松症是肩袖损伤的风险因素, Lee 等<sup>[46]</sup>研究表明骨质疏松影响肩袖损伤术后腱骨愈合,是再撕裂的风险因素。因此,笔者认为骨骼对肌腱可能也具有一定的调控作用,骨源性分泌蛋白是否对肌腱的损伤及修复有调控作用,值得进一步探索。

### 3 小结与展望

综上所述,骨源性分泌蛋白在中枢神经系统、能量代谢及运动系统中的调控作用受到越来越多的关注,但仍存在诸多问题。首先,骨源性分泌蛋白对一些组织器官的调控作用仍存在争议,其具体机制仍不清楚;其次,骨源性分泌蛋白在一些疾病中的作用机制仍不确定,临床应用前景仍不明确,需要大量的动物及临床研究提供证据。此外,目前的一些研究表明骨骼对肌腱组织具有一定的调控作用,而骨源性分泌蛋白在其中是否发挥着重要作用,这是一个值得研究和探索的方向。总之,随着研究的进一步深入,骨源性分泌蛋白有望成为疾病治疗的新靶点和新方向。

### 参考文献

- [1] VERGARA N, DE MIER M, RODELO-HAAD C, et al. The direct effect of fibroblast growth factor 23 on vascular smooth muscle cell phenotype and function[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(2): 322-343.
- [2] QIAN Z J, LI H C, YANG H Y, et al. Osteocalcin attenuates oligodendrocyte differentiation and myelination via GPR37 signaling in the mouse brain[J]. Sci Adv, 2021, 7(43): abi5811.
- [3] LARA S, SUMER A A, COURTNEY L, et al. Serum osteocalcin is an important predictor of central and total adiposity and insulin resistance[J]. Current Developments in Nutrition, 2022, 6(1): 49.

- [4] KANG H, SHIN H J, AN H S, et al. Role of lipocalin-2 in amyloid- $\beta$  oligomer-induced mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11):1657.
- [5] ZHENG S, WEI J, CHEN P, et al. Sclerostin aggravates cardiac remodeling after myocardial infarction by inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(5):1563-1577.
- [6] NAKATANI S, NAKATANI A, MORI K, et al. Fibroblast growth factor 23 as regulator of vitamin D metabolism[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1362:47-54.
- [7] KOMORI T. What is the function of osteocalcin? [J]. *J Oral Biosci*, 2020, 62(3):223-227.
- [8] XU C, WU Y, LIU N. Osteopontin in autoimmune disorders: current knowledge and future perspective[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(2):385-396.
- [9] KIKUCHI A, MATSUMOTO S, SADA R. Dickkopf signaling beyond Wnt-mediated biology[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 125:55-65.
- [10] MOSIALOU I, SHIKHEL S, LIU J M, et al. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2[J]. *Nature*, 2017, 543(7645):385-390.
- [11] PARKER L, ANG T, MORRISON D J, et al. Prior aerobic exercise mitigates the decrease in serum osteoglycin and lipocalin-2 following high-glucose mixed-nutrient meal ingestion in young men[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2022, 323(3):E319-E332.
- [12] MA C, YU R, LI J, et al. Cross-sectional study and bioinformatics analysis to reveal the correlations of osteoporosis in patients with Parkinson's disease[J]. *Exp Gerontol*, 2023, 173:112111.
- [13] KWON M J, KIM J H, KIM J H, et al. The occurrence of Alzheimer's disease and Parkinson's disease in individuals with osteoporosis: a longitudinal follow-up study using a national health screening database in Korea [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:786337.
- [14] HE B, LYU Q, YIN L, et al. Depression and osteoporosis: a mendelian randomization study[J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 109(6):675-684.
- [15] OURY F, KHRIMIAN L, DENNY C A, et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions[J]. *Cell*, 2013, 155(1):228-241.
- [16] KHRIMIAN L, OBRI A, RAMOS-BROSSIER M, et al. Gpr158 mediates osteocalcin's regulation of cognition[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(10):2859-2873.
- [17] LEE S, KIM J H, KIM J H, et al. Lipocalin-2 is a chemokine inducer in the central nervous system: role of chemokine ligand 10 (CXCL10) in lipocalin-2-induced cell migration[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(51):43855-43870.
- [18] KIM J H, KO P W, LEE H W, et al. Astrocyte-derived lipocalin-2 mediates hippocampal damage and cognitive deficits in experimental models of vascular dementia[J]. *Glia*, 2017, 65(9):1471-1490.
- [19] BI F, HUANG C, TONG J, et al. Reactive astrocytes secrete lcn2 to promote neuron death[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(10):4069-4074.
- [20] VAY S U, OLSCHESKI D N, PETEREIT H, et al. Osteopontin regulates proliferation, migration, and survival of astrocytes depending on their activation phenotype[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(11):2822-2843.
- [21] RENTSENDORJ A, SHEYN J, FUCHS D T, et al. A novel role for osteopontin in macrophage-mediated amyloid-beta clearance in Alzheimer's models[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 67:163-180.
- [22] CHEN H, SHANG D, WEN Y, et al. Bone-derived modulators that regulate brain function: emerging therapeutic targets for neurological disorders[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:683457.
- [23] XU D, LI F, XUE G, et al. Effect of Wnt signaling pathway on neurogenesis after cerebral ischemia and its therapeutic potential[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 164:1-13.
- [24] MENET R, BOURASSA P, CALON F, et al. Dickkopf-related protein-1 inhibition attenuates amyloid- $\beta$  pathology associated to Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int*, 2020, 141:104881.
- [25] ORTIZ-MATAMOROS A, ARIAS C. Chronic infusion of Wnt7a, Wnt5a and Dkk-1 in the adult hippocampus induces structural synaptic changes and modifies anxiety and memory performance[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 139:243-255.
- [26] HYGUM K, STARUP-LINDE J, LANGDAHL B L. Diabetes and bone[J]. *Osteoporos Sarcopenia*, 2019, 5(2):29-37.
- [27] LEI H, LIU J, WANG W, et al. Association between osteocalcin, a pivotal marker of bone metabolism, and secretory function of islet  $\beta$  cells and  $\alpha$  cells in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: an observational study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1):160.
- [28] ZHANG Y, LIU M, CHEN H, et al. Associations between circulating bone-derived hormones lipocalin 2, osteocalcin, and glucose metabolism in acromegaly[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(9):1309-1316.
- [29] LEE N K, SOWA H, HINOI E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. *Cell*, 2007, 130(3):456-469.
- [30] LACOMBE J, AL R O, LOTER L, et al. Measurement of bioactive osteocalcin in humans using a novel immunoassay reveals association with glucose metabolism and beta-cell function[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(3):E381-E391.
- [31] TAKASHI Y, KOGA M, MATSUZAWA Y, et al. Undercarboxylated osteocalcin can predict insulin secretion ability in type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8

- (4):471-474.
- [32] YE X, YU R, JIANG F, et al. Osteocalcin and risks of incident diabetes and diabetic kidney disease: a 4.6-year prospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(4): 830-836.
- [33] VAN DER VAART A, YEUNG S, VAN DIJK P R, et al. Phosphate and fibroblast growth factor 23 in diabetes[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(14):1669-1687.
- [34] NAKASHIMA A, YOKOYAMA K, KAWANAMI D, et al. Association between resistin and fibroblast growth factor 23 in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):13999.
- [35] DANIELE G, WINNIER D, MARI A, et al. Sclerostin and insulin resistance in prediabetes: evidence of a cross talk between bone and glucose metabolism[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(8):1509-1517.
- [36] KIM S P, FREY J L, LI Z, et al. Sclerostin influences body composition by regulating catabolic and anabolic metabolism in adipocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(52):E11238-E11247.
- [37] YU O H, RICHARDS B, BERGER C, et al. The association between sclerostin and incident type 2 diabetes risk: a cohort study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86(4):520-525.
- [38] 戚晓楠, 姚啸生, 郑洪新, 等. 基于“骨肉不相亲”理论骨与骨骼肌关系的探讨[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(10):1487-1492.
- [39] 宗博艺, 李世昌, 孙朋, 等. 骨骼源性因子对肌骨“Crosstalk”作用机制的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1):118-123.
- [40] MERA P, LAUE K, FERRON M, et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1): 218.
- [41] SHEN H, GRIMSTON S, CIVITELLI R, et al. Deletion of connexin43 in osteoblasts/osteocytes leads to impaired muscle formation in mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(4):596-605.
- [42] TSUKA S, AONUMA F, HIGASHI S, et al. Promotion of insulin-induced glucose uptake in C2C12 myotubes by osteocalcin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459(3):437-442.
- [43] SATO C, ISO Y, MIZUKAMI T, et al. Fibroblast growth factor-23 induces cellular senescence in human mesenchymal stem cells from skeletal muscle[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3):657-662.
- [44] LI D J, FU H, ZHAO T, et al. Exercise-stimulated FGF23 promotes exercise performance via controlling the excess reactive oxygen species production and enhancing mitochondrial function in skeletal muscle[J]. *Metabolism*, 2016, 65(5):747-756.
- [45] FUKASAWA H, ISHIGAKI S, KINOSHITA-KATAHASHI N, et al. Plasma levels of fibroblast growth factor-23 are associated with muscle mass in haemodialysis patients[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2014, 19(12):784-790.
- [46] LEE J H, YOON J Y, LEE Y B. The use of intravenous zoledronate may reduce retear rate after rotator cuff repair in older female patients with osteoporosis: a first in-human prospective study[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3):836.

(收稿日期:2023-02-13)