[9] 瞿全. 脾切除后凶险性感染的预防和处理[J]. 外科理论与实践,2007,12(2):116-118.
[10] 吴伟兵,张敏剑,陈刚,等. 创伤性脾破裂非手术治疗体会[J]. 实用临床医药杂志,2011,15(5):107-108.
[11] 卢华东,檀胜华. 非手术治疗创伤性脾破裂 112 例分析[J]. 局解手术学杂志,2012,21(4):414-415.
[12] 栾响,杨维萍,王德坤. 手术治疗外伤性脾破裂 83 例体会[J]. 中国实用医药,2011,6(20):60.
[13] 陈孝平. 外科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:503.
[14] BRUGÈRE C, ARVIEUX C, DUBUISSON V, et al. Early embolization in the non-operative management of blunt splenic injuries: a retrospective multicenter study[J]. J Chir (Paris),2008,145(2):126-132.
[15] 陶洪,马继民,石哲,等. 部分脾动脉栓塞在外伤性脾破裂的临床应用[J]. 中华全科医学,2011,9(9):1380-1381.
[16] HSIAO M, SATHYA C, DE MESTRAL C, et al. Population-based analysis of blunt splenic injury management in children: operative rate is an informative quality of care indicator[J]. Injury,2014,45(5):859-863.
[17] 王学新,宋晓平,廖泉森,等. 外伤性脾破裂保脾手术治疗体会[J]. 肝胆胰外科杂志,2011,23(6):512-513.
[18] 王立军. 外伤性脾破裂 31 例手术治疗体会[J]. 中国现代药物应用,2010,4(1):57.
[19] 徐平. 外伤性脾破裂行保脾手术的临床疗效观察[J]. 当代医学,2013,19(3):78-79.
[20] 马文滨,庞宏欣. 创伤性脾破裂的临床诊断与手术治疗分析[J]. 吉林医学,2010,31(3):339-340.
[21] 胡其峰. 外伤性脾破裂的保脾手术治疗[J]. 河南外科学杂志,2012,18(4):97.
[22] 戴荣国. 保脾手术治疗脾破裂的临床效果观察[J]. 中国医药指南,2013,11(17):523-524.
[23] 徐斌勇,蒋扬,方兴保. 腹腔镜手术治疗脾破裂的临床分析[J]. 腹腔镜外科杂志,2015,20(2):119-121.
[24] LI Y, CUI L, ZHANG Y, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation for traumatic splenic rupture[J]. J Surg Res,2013,185(2):711-716.
[25] 张越巍,袁辉生,宋茂民,等. 创伤性脾破裂的临床特点及外科治疗[J]. 中国临床保健杂志,2006,9(4):314-316.
[26] 龚兵,田兴梦,龚双庆,等. 经腹腔镜手术治疗外伤性脾破裂[J]. 中国普通外科杂志,2011,20(12):1400-1402.
[27] 何信众,周海军,周君. 选择性保脾治疗创伤性脾破裂 69 例报告[J]. 腹腔镜外科杂志,2013,18(6):412-414.

(收稿日期:2017-01-05)

· 综述 ·

骨钙素与腹型肥胖关系的研究进展

苏静,顾朋颖
(安徽医科大学附属省立医院南区老年医学科,合肥 230036)

[**摘要**] 骨钙素(OC)是一种由成骨细胞合成和分泌的非胶原蛋白。研究发现骨钙素不仅参与骨代谢过程,而且作为一种内分泌激素,参与机体的能量代谢,具有促进胰岛素分泌、增加胰岛素敏感性、改善胰岛 B 细胞功能及调节脂肪含量等作用,并与内脏脂肪含量相关,深入研究骨钙素的生物学作用将为肥胖以及心血管疾病的防治提供新思路。

[**关键词**] 肥胖,腹部;骨钙素;危险因素
中图分类号:R589.25 **文献标识码**:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.06.040

The research progress of the relationship between osteoealcin and abdominal obesity *Su Jing, Gu Pengying (Department of Geriatrics, Anhui Provincial Hospital South District, Anhui Medical University, Hefei* 230036, *China)*
*Correspongding author: Gu Pengying, Email: hellengpy@*163.*com*

[**Abstract**] Osteocalcin (OC) is a non-collagen protein synthesized and secreted by osteoblasts. Now researches show that OC is involved in not only bone metabolism, but also plays a key role in the regulation of body energy metabo-

基金项目:安徽省卫生厅课题(13zc010)
作者简介:苏静,硕士在读,医师,Email:1345358614@qq.com
通信作者:顾朋颖,副主任医师,硕士生导师,Email:hellengpy@163.com

lism as an endocrinal hormone. It could stimulate insulin secretion, enhance insulin sensitivity, improve islet β cell function, and regulates fat content, etc. An in-depth investigation on the biological functions of OC would inspire new strategies for prevention and treatment of obesity and cardiovascular diseases.

[**Key words**] Obesity, abdominal; Osteocalcin; Risk factors

肥胖按照脂肪在体内的分布,分为外周型肥胖和腹型肥胖。腹型肥胖的脂肪是由腹壁脂肪(皮下脂肪)和腹内脂肪(内脏脂肪)组成,又称为中心性肥胖、内脏型肥胖。内脏脂肪的代谢活性高于皮下脂肪,与高血压的发生和糖脂代谢紊乱密切相关,并加速动脉硬化的形成及促进心血管疾病的发生[1]。骨钙素既往认为是骨形成和骨转换的标志,现已有研究证明骨钙素与胰岛素分泌、脂联素的分泌、腹型肥胖密切相关[2-7]。本文就骨钙素与腹型肥胖的关系作一综述。

1 骨钙素的结构及功能

骨钙素是由分化期成骨细胞生成并特异性分泌的一种由 46 ~ 50 个氨基酸残基组成的非胶原蛋白,占非胶原性基质蛋白质的 25%。促进破骨细胞钙化为成骨细胞而参与骨骼发育。成骨细胞最初合成的骨钙素为 10KD 的前体,翻译后在两种酶的催化下,即胚胎干细胞磷酸酶(ESP)和维生素 K 依赖的 γ-谷氨酰羧化酶(GGCX)羧化形成成熟骨钙素。生成的羧化骨钙素,分子量为 5800 D,其氨基酸残基在有钙离子存在的情况下发生特异性的构象变化,促进骨钙素结合于羟磷灰石及在骨基质中的聚集,从而促进骨骼发育,它是成骨细胞分化、成熟的标志,也是骨形成或骨转换的重要标志。骨钙素除了存在羧化形式外,未羧化的骨钙素还可以分泌到血液,并参与能量代谢调节作用[8]。

近来基础实验和临床实验研究均发现骨钙素能够促进胰岛素分泌、增加胰岛素敏感性,并阻止脂肪累积。Lee 等[9]通过对骨钙素基因敲除小鼠、过表达骨钙素的基因突变小鼠的研究并通过给小鼠输注外源性重组骨钙素,以及观察骨钙素在体外对组织细胞的作用等方法,发现骨钙素具有刺激 B 细胞表达及分泌胰岛素、促进胰岛 B 细胞增殖、增加能量释放、上调脂肪组织脂联素的表达等功能,从而增加胰岛素的敏感性以及调节脂肪含量。

2 骨钙素与腹型肥胖的危险因素

2.1 骨钙素与胰岛素分泌 动物实验显示成骨细胞特异性高表达 ESP 的转基因小鼠表现为胰岛 B 细胞增生减少、质量降低以及低胰岛素血症和糖耐量受损,同样表现出较低的血清脂联素水平;结果就是,正常喂养的小鼠发展为胰岛素抵抗、糖耐量受损和高血糖。在成骨细胞高表达 ESP 基因的小鼠可以发现跨膜受体样蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)调节由成骨细胞分泌的调节葡萄糖稳定的蛋白质分子的生物活性。这些只有在表达 ESP 的转基因小鼠才能发现的现象说明了 PTP 的活性是调节葡糖糖体内平衡所必须的[9]。

骨钙素基因敲除的小鼠表现为高血糖,低胰岛素血症以及胰岛素抵抗等代谢紊乱。通过对细胞分子水平的研究,骨钙素作用于胰岛 B 细胞促进细胞周期蛋白(cyclin D1)和胰岛素基因的表达,并与胰岛素 B 细胞 G 蛋白耦联受体 C 家族 6 组 A(GPRC6A)受体结合,通过依赖 cyclin D1 途径,促进 B 细胞增殖[10]。Mizokami 等[11]发现骨钙素还可通过间接途径作用于胰腺:通过作用于小肠内分泌细胞 GPRC6A 受体,从而促进胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的表达及分泌,GLP-1 作用于胰岛素 B 细胞,促进胰岛素分泌。

顾朋颖等[12]研究显示,2 型糖尿病及糖耐量受损组的空腹 OC 水平显著低于糖耐量正常组,且 2 型糖尿病组较糖耐量受损组 OC 水平更低。相关性分析显示,OC 与胰岛素抵抗指数、空腹血糖、餐后 2 h 血糖呈负相关,提示 OC 可能参与胰岛素抵抗,并进一步参与调节糖代谢。在梁园芳等[13]研究中,2 型糖尿病组的骨钙素水平低于对照组,表明 2 型糖尿病患者成骨细胞活性可能受到抑制,骨转换减低。这可能是由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷,影响成骨细胞摄取核酸、氨基酸、胶原纤维、1,25-二羟基维生素 D_3[1,25$(OH)_2D_3$]合成,使合成分泌骨钙素减少;胰岛素样生长因子 1(IGF-1)能刺激成骨细胞的骨基质合成,而糖尿病患者 IGF-1 合成减少,故而分泌骨钙素减少;可见骨钙素与胰岛素分泌之间的关系具有双向性。有研究报道[14],成骨细胞上的胰岛素信号可通过抑制转录因子 Twist 的表达,从而抑制骨钙素合成转录因子 Runx2 的表达;以及抑制转录因子 FoxO1 的活性,从而达到形成估计值酸性环境,形成具有代谢活性的骨钙素。

2.2 骨钙素与脂质代谢 研究[9]显示在 Esp 基因敲除小鼠具有脂质合成、脂肪合成及脂肪摄取作用的脂肪酸合成酶(Fas)、固醇调节元件结合蛋白-1c、CCAAT/增强子结合蛋白 α 基因(C/EBPα)及脂蛋白脂酶(LPL)基因的表达与野生型小鼠比较,差异无统计学意义,而三酰甘油(TG)和脂滴包被蛋白两种有脂解作用的基因表达在 Esp 敲除小鼠明显降低,说明脂肪分解是被抑制的。有研究[2-3,15]则发现男性血清骨钙素水平与高密度脂蛋白胆固醇水平呈独立正相关($\beta = -0.250$, $P = 0.016$),而在绝经前女性与三酰甘油水平呈独立正相关($\beta = 0.104$, $P = 0.001$),未发现绝经后女性与血脂的相关性。人类骨钙素与血脂的关系及相互调节机制仍不明确,尚待进一步研究。

2.3 骨钙素与肥胖

2.3.1 骨钙素与睾酮 睾酮主要是由睾丸或卵巢分泌的具有维持肌肉强度、维持骨密度及提升体能作用的一种激素,研究表明睾酮可促进多能干细胞向肌细胞分化,抑制其向脂肪细胞分化,在低睾酮水平人群中,多能干细胞向脂肪细胞分化更加容易。另外低睾酮可增加脂蛋白酯酶活性,促进三酰甘油摄取增加,从而促进肥胖的发生[4]。Oury 等[15]研究发现骨钙素通过与睾丸间质细胞上表达的 G 蛋白耦连受体结合,调节睾酮合成所需的 cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)依赖的酶表达,从而诱导睾丸间质细胞合成睾酮。

临床研究发现[16],在对 2400 名 20 至 69 岁男性按代谢综合征组(包含 5 个亚组成分:高血糖、血脂异常、高血脂、腹型肥胖、高血压)和非代谢综合征组进行分组,发现骨钙素与总睾酮正相关;在每一个代谢综合征亚组组分中均保持在稳定的强度;特别是腰围≥90 cm 的腹型肥胖组的骨钙素与睾酮相关强度是腰围 <90 cm 非肥胖组的两倍。有研究发现[17],睾酮与代谢综合征的关系,低睾酮水平预示代谢综合征的发生,而代谢综合征患者的总体睾酮水平较低。在所有代谢指标中,腰围与骨钙素相关性最强,同样与睾酮的相关性最强[18]。这可能是由于,骨钙素促进睾酮分泌,低骨钙素水平导致低睾酮水平,而低睾酮水平又促进肥胖的发生,产生低骨钙素促进肥胖发生的效应。

2.3.2 骨钙素与腹型肥胖相关性的流行病学研究 有研究[19]检测了 57 例男性肥胖患者和 26 名年龄配对的男性健康对照者的血清骨钙素水平,结果显示,体质量指数(BMI)与 OC 呈负相关;无论是体外或体内研究,OC 基因在受试者脂肪组织中都有表达,并且在前脂肪细胞的表达量最高,而在脂肪细胞的分化过程中表达逐渐降低,这也证实脂肪含量高的肥胖患者中,OC 含量则下降。Kanazawa 等[20]对 180 例男性 2 型糖尿病患者和 109 例绝经后女性 2 型糖尿病患者也进行了类似研究,结果提示,血清 OC 浓度和腹部脂肪面积呈负相关,与血清脂联素水平呈正相关。在一项对韩国 214 名绝经后妇女的研究中发现[21],血清骨钙素水平与内脏脂肪面积(VFA)呈负相关。上述的几项研究都是采用精确的方法来评价腹部脂肪面积,但由于小样本量及糖尿病患者状态的影响,使最终的结论有所限制。

一项以 1768 例男性人群作为研究对象,采用磁共振(MRI)精确测量腹部内脏脂肪面积,分析骨钙素与内脏脂肪面积的关系[3]。结果显示,随着血清 OC 水平的升高,BMI、收缩压、血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、三酰甘油(TG)、游离脂肪酸和 C 反应蛋白均呈下降趋势。多因素分析显示,血清 OC 水平与内脏脂肪面积呈独立负相关。在正常糖耐量且 BMI 正常的亚组人群中也见到类似结果,进一步提示骨钙素对内脏脂肪面积的负性影响独立于高血糖和总体脂。

2.3.3 骨钙素与腹型肥胖的发病机制 脂联素是与肥胖主要代谢指标呈负相关的细胞因子,并具有增强胰岛素敏感性、调节糖脂代谢的作用[22-23]。脂联素是由脂联素基因(ADIPOQ)编码,是一种脂肪细胞特异性分泌的蛋白,研究显示,肥胖人群的脂联素水平低于正常人群,而腹型肥胖人群血清脂联素水平下降更为明显,说明脂联素下降与腹型肥胖关系密切[24]。有研究发现腰围是影响血清脂联素水平的独立危险因素,说明脂联素水平与腹部脂肪的堆积密切相关,提示脂联素可能是抑制腹部脂肪增加的因素。骨钙素可以通过诱导脂联素在脂肪细胞的表达来提高胰岛素的敏感性,与骨骼肌、脂肪组织和肝脏等的脂联素受体结合,通过促进肌肉组织和肝脏对脂肪的消耗和燃烧,进而降低游离脂肪酸和三酰甘油水平,达到降低体质量的作用[25-26],确切机制尚需进一步探讨。

综上所述,骨钙素不仅参与骨代谢过程,而且作为一种内分泌激素,参与机体的能量代谢,具有增加胰岛素分泌、调节脂肪代谢及影响睾酮合成等作用,流行病学表明骨钙素与腹型脂肪关系密切,其机制

部分可能与调节体内脂联素表达增加有关。

参考文献

[1] PARK HR, SHIN SR, HAN AL, et al. The correlation between the triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio and computed tomography-measured visceral fat and cardiovascular disease risk factors in local adult male subjects[J]. Korean J Fam Med, 2015, 36(6): 335-340.

[2] LUO Y, MA X, HAO Y, et al. Association between serum osteocalcin level and visceral obesity in Chinese postmenopausal women[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(3): 429-434.

[3] 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.

[4] 康冬梅,叶山东. 中老年男性血清睾酮水平与代谢综合征的相关性[J]. 医学综述, 2011, 17(17): 2669-2671.

[5] ZOCH ML, CLEMENS TL, RIDDLE RC. New insights into the biology of osteocalcin[J]. Bone, 2016, 82(5): 42-49.

[6] SUKUMAR D, SHAPSES SA, SCHNEIDER SH. Vitamin D supplementation during short-term caloric restriction in healthy overweight/obese older women: Effect on glycemic indices and serum osteocalcin levels[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 410(15): 73-77.

[7] KIM GS, JEKAL Y, KIM HS, et al. Reduced serum total osteocalcin is associated with central obesity in Korean children[J]. Obes Res Clin Pract, 2014, 8(3): e201-e298.

[8] WINHOFER Y, HANDISURYA A, TURA A, et al. Osteocalcin is related to enhanced insulin secretion in gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): 139-143.

[9] LEE NK, SOWA H, HINOI E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. Cell, 2007, 130(3): 456-469.

[10] WEI J, HANNA T, SUDA N, et al. Osteocalcin promotes beta-cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a[J]. Diabetes, 2014, 63(3): 1021-1031.

[11] MIZOKAMI A, YASUTAKE Y, GAO J, et al. Osteocalcin induces release of glucagon-like peptide-1 and thereby stimulates insulin secretion in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57375.

[12] 顾朋颖,叶山东,康冬梅,等. 中老年男性不同糖耐量状态下骨钙素水平变化及与糖脂代谢的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(12): 1519-1521.

[13] 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.

[14] FULZELE K, RIDDLE RC, DIGIROLAMO DJ, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition[J]. Cell, 2010, 142(2): 309-319.

[15] OURY F, SUMARA G, SUMARA O, et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton[J]. Cell, 2011, 144(5): 796-809.

[16] LIAO M, HUANG L, MAO Y, et al. Serum osteocalcin is associated with inflammatory factors in metabolic syndrome: a population-based study in chinese males[J]. Mediators Inflamm, 2015: 1-8.

[17] BLAYA R, THOMAZ LD, GUILHERMANO F, et al. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components[J]. Aging Male, 2016, 19(2): 85-89.

[18] MONDRAGON-CEBALLOS R, GARCIA GRANADOS MD, CERDA-MOLINA AL, et al. Waist-to-hip ratio, but not body mass index, is associated with testosterone and estradiol concentrations in young women[J]. Int J Endocrinol, 2015: 30-40.

[19] STRAPAZZON G, DE TONI L, FORESTA C. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(5): 1643-1644.

[20] KANAZAWA I, YAMAGUCHI T, YAMAUCHI M, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(1): 187-194.

[21] LEE SW, JO HH, KIM MR, et al. Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women[J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(6): 472-477.

[22] 张玉英,韩增雷,王津文,等. 高血压患者高敏 C-反应蛋白及脂联素与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2011, 14(1): 34-37.

[23] 雷晓妮. 脂联素与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国临床保健杂志, 2007, 10(4): 442-444.

[24] PAYAB M, AMOLI MM, QORBANI M, et al. Adiponectin gene variants and abdominal obesity in an Iranian population[J]. Eat Weight Disord, 2017, 22(1): 85-90.

[25] 马云,罗贵有,王明飞,等. 深圳地区 2333 名健康人骨钙素水平分析[J]. 中国临床保健杂志, 2006, 9(2): 152-153.

[26] PEREIRA RI, LOW WANG CC, WOLFE P, et al. Associations of adiponectin with adiposity, insulin sensitivity, and diet in young, healthy, mexican americans and non-latino white adults[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 13(1): 54.

（收稿日期：2016-10-26）