

运动与骨内分泌系统研究进展

徐帅^{1,2}, 李世昌^{1,2}, 方幸^{1,2}

(1.华东师范大学 体育与健康学院, 上海 200241; 2.华东师范大学 青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室, 上海 200241)

摘 要: 对运动与骨内分泌系统研究进行综合评述。骨作为新型的内分泌器官, 具有内分泌功能。目前研究的重点主要是: 骨钙素(OCN)和成纤维细胞生长因子 23(FGF23)。其中 OCN 经过羧化后形成 uOCN, 再作用于脂肪细胞和胰岛, 以此调节瘦素、脂联素、胰岛素的分泌, 最终作用于骨, 形成反馈性回路, 进而调控能量代谢。而运动可能通过调节骨内分泌系统进而影响骨代谢, 且不同方式运动对骨内分泌的调节不同, 尤其是内分泌本质上是寻求内环境的稳定性, 短时间或一次性运动对机体意义不大; 当进行长期运动时, 在调节骨结构的同时可显著影响相应因子, 进而稳定骨内分泌系统。这为运动改善骨及其机体代谢的分子生物学机制提供了新的思路。

关键词: 运动生物化学; 骨钙素; 成纤维细胞生长因子 23; 综述

中图分类号: G804.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-7116(2017)03-0139-06

Exercise and bone endocrine system research developments

XU Shuai^{1,2}, LI Shi-chang^{1,2}, FANG Xing^{1,2}

(1.School of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China;

2. Key Lab of "Evaluating and Sports Intervening to Adolescent's Health" of Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

Abstract: The authors carried out a comprehensive review of exercise and bone endocrine system researches. As a new endocrine organ, bone has endocrine functions. Currently, research priorities are mainly osteocalcin (OCN) and fibroblast growth factor 23(FGF23), in which OCN is carboxylated into uncarboxylated osteocalcin (uOCN), then works on fat cells and islet, thus regulates the secretion of leptin, adiponectin and insulin, and ultimately, works on the bone, forms a feedback circuit, and then regulates energy metabolism. While exercise may affect bone metabolism by regulating the bone endocrine system, and different ways of exercise has a different effect on bone endocrine regulation, especially, the essence of endocrine is to seek for internal environment stability, short-time or one-time exercise is insignificant for the body; long-term exercise can significantly affect corresponding factors while regulating the bone structure, thus stabilize the bone endocrine system. This provides a new idea for exercise improving the molecular biological mechanism of bone and body metabolism.

Key words: exercise biochemistry; osteocalcin; FGF23; review

传统观念认为, 骨骼是一种惰性静态器官, 具有维持钙稳态、造血以及支持和保护肢体的功能, 是甲状旁腺激素(PTH)、降钙素(CT)和固醇类激素等的靶目标^[1]。最新骨生物学发现, 骨骼能够独立管理代谢活动, 调节糖耐受力, 并作为一个新型内分泌器官分泌特异

性骨蛋白——骨钙素(osteocalcin, OCN)和成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23), 其中 OCN 可通过瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、胰腺(pancreas)等多种反馈调节信号作用于骨; FGF23 通过对肾脏细胞膜特定受体的调节作用, 以此维持血磷内

收稿日期: 2016-10-01

基金项目: 华东师范大学研究生科研创新实践资助项目(40600-511232-16203/013/086)。

作者简介: 徐帅(1990-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 运动与适应。E-mail: xus1992@126.com 通讯作者: 李世昌教授

稳态^[2]。同时运动作为一种可调控骨代谢的方式逐渐受到重视，但是运动是否会通过内分泌系统进行调节？什么样的调节方式最为有效？这方面的相关研究较少，有关运动、内分泌、骨代谢三者之间关系尚不清楚。本文通过对现有研究进行综合述评，从运动介导内分泌着手，探讨运动对骨代谢的影响，为运动改善骨健康提供新的思路。

1 OCN 的基本特征及对组织细胞功能的影响

OCN 由成熟的骨细胞和成骨细胞(osteoblast, OB)合成与分泌，占非胶原蛋白的 10%~20%，分子质量为 6 ku(kDa)，由 4 个外显子和 3 个内含子组成，人与小鼠在 OCN 外显子序列上有 70%的相似度，包括 98 个氨基酸残基，即由 23 个残基信号蛋白、26 个残基肽和 49 个残基成熟蛋白 3 部分构成^[3]；在 21、24、27 位有 3 个 γ -羧基谷氨酸残基，又被称为骨 γ -羧基谷氨酸蛋白(bone γ -carboxyglutamic acid protein, BGP)。OCN 由维生素 K 依赖性 γ -谷酰基羧酶(vitamin K-dependent γ -glutamyl carboxylase, GGCX)催化而发生羧化反应，在骨和血液中，均可发现羧化完全骨钙素(carboxylated osteocalcin, cOCN)和羧化不全骨钙素(uncarboxylated osteocalcin, uOCN)。它们可以通过血液循环调控胰腺和脂肪细胞，维持着骨和这些器官的信号交流。维生素 K 羧化系统功能发生紊乱时，会引起 OCN 合成障碍，从而引起骨代谢等相关性疾病的发生。其中 cOCN 不具备活性能力，主要结合羟磷灰石(hydroxyapatite, HA)，储存在骨基质中；uOCN 包含 1~

2 个 γ -羧基谷氨酸残基，与骨的结合能力低并具有活性，主要存在于血液循环中^[4]，可促进小鼠胰岛 β 细胞增殖、胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗、增加能量的消耗。

1.1 OCN 与胰腺和脂肪细胞的反馈回路

1994 年, Ducy 报道 OCN^{-/-}小鼠会出现多尿和肥胖症，直到最近才发现与骨调控能量代谢以及糖尿病有关。Lee 等^[5]研究发现，骨与胰岛之间存在明显的交互作用，并发现 OCN 具有三重功效：提高胰岛素分泌量、促进胰岛素作用及阻止脂肪堆积。胰岛素信号通路能够影响骨发育，胰岛素受体(Insulin Receptor, IR)是成骨细胞存活、增殖和分化的必要调节物，而 OCN^{-/-}小鼠会出现血清胰岛素水平下降、葡萄糖刺激的胰岛素分泌(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)受损、葡萄糖耐受力降低的现象；与此同时，血清脂联素水平也有所下降，也就是说胰岛素敏感性与脂联素有关联。其中 uOCN 可上调 Insulin1、Insulin2、CyclinD1、CyclinD2 和 Cdk4 水平，也就不难理解 uOCN 对 β 细胞存在增强效应^[6]。在小鼠研究中，胰岛素直接作用于成骨细胞促进 OCN 合成，抑制 OPG 的合成，引起破骨细胞(osteoclast, OC)中 RANKL 的活性提高，破骨细胞内的骨吸收能力增强，质子(H⁺)和氯离子(Cl⁻)从破骨细胞中分泌进入再吸收腔，形成 pH=4.5 的酸性环境，引起骨矿物质的脱钙作用，结合在羟磷灰石的 cOCN 发生脱羧产生 uOCN，进入血液循环^[7]，刺激胰腺反应，引起 β 细胞增殖、胰岛素分泌以及胰岛素敏感性升高，由此胰岛素与 OCN 形成反馈回路，使得 cOCN 羧化形成活性的 uOCN，进入内分泌循环^[8](图 1)。

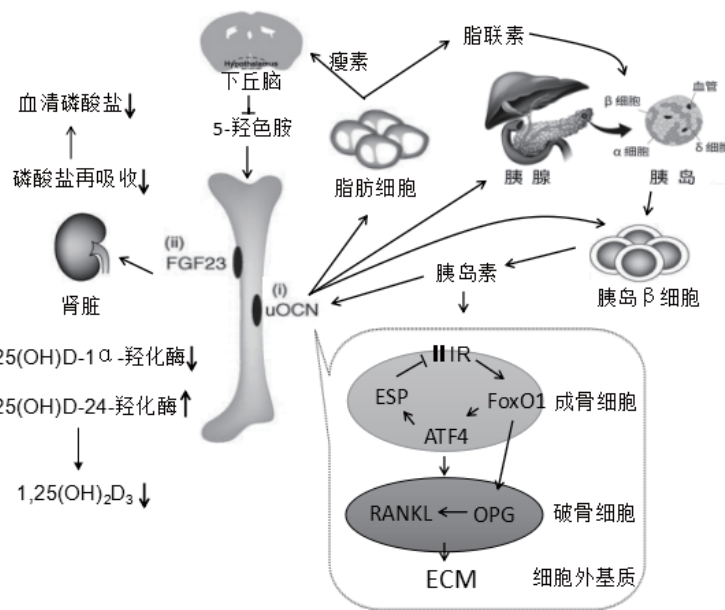


图 1 骨内分泌系统^[1, 4]

瘦素主要是通过减少进食,增加活动量而消耗脂肪。脂肪组织分泌瘦素:一方面作用于 β 细胞,抑制胰岛素的分泌,直接调节 OCN;另一方面作用于下丘脑(hypothalamus),通过血脑屏障进入中枢神经系统,与脑干神经元表面受体结合,降低下丘脑中 5-羟色胺的合成并抑制,且增强交感神经活性,刺激儿茶酚胺类神经递质的释放,作用在成骨细胞中 β 2 肾上腺素受体,活化激活转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4),提高成骨细胞的活性,阻碍破骨细胞合成和分化,抑制骨代谢并降低骨吸收能力,引起 OCN 脱羧减弱。Ducy 等^[9]也证实了骨与脂肪细胞的回路关系,在瘦素全身性敲除小鼠(ob/ob)和瘦素受体敲除小鼠(db/db)研究中发现,缺乏瘦素或瘦素受体都会出现骨量升高的现象,向 ob/ob 小鼠第 3 脑室内注入瘦素后,小鼠骨量增加的表型得到了纠正,说明瘦素对骨代谢及骨质量具有显著影响。脂肪细胞分泌的脂联素也可直接作用于胰岛,进而提高胰岛素的敏感性。至此脂肪细胞通过瘦素、脂联素与 OCN 形成反馈回路。

1.2 OCN 对能量代谢的调控

胚胎干细胞磷酸酶(embryonic stem cell phosphatase, Esp)基因(又名 Ptp^{rv})通过编码受体样蛋白酪氨酸磷酸酶(osteotesticular protein tyrosine phosphatase, OST-PTP)影响成骨细胞分泌因子的活性,间接发挥调节能量代谢的作用,其主要针对 OCN 的调节,以此对下游通路产生影响,调节糖和能量代谢。在对 OCN^{-/-}小鼠、Esp^{-/-}小鼠、Espob^{-/-}小鼠研究中发现, Esp^{-/-}、Espob^{-/-}小鼠出现低血糖症、围产期致死率升高,说明 Esp 在糖代谢、骨分泌以及骨代谢中扮演着重要角色。成骨细胞中 Esp 的表达已经被证明可以抑制 β 细胞中胰岛素的表达与分泌,降低胰岛素的敏感性,最终降低能量代谢^[10]。小鼠中 OST-PTP 由 Esp 的缺失将导致 OCN 羧基化修饰失效而积累大量 uOCN, Esp^{-/-}小鼠表现出血糖下降、胰岛素分泌增加、血糖耐受力及 β 细胞增殖现象, uOCN 的含量下降;与 OCN^{-/-}小鼠表型相反, OCN^{-/-}小鼠表现出血糖增加、胰岛素分泌下降、血糖耐受力和 β 细胞增殖减弱、uOCN 缺失现象^[8]。即 Esp 和 OCN 在相同的通路下进行相反的调节,而 Esp^{-/-} OCN^{-/-}小鼠的能量代谢情况得到转变,因此 Esp^{-/-}小鼠也可以被视为一个 OCN 减弱性模型。通过胰岛素耐量实验以及高胰岛素的血糖钳技术,又一次证明 Esp^{-/-}小鼠较野生型小鼠的胰岛素敏感性升高 50%左右,且静脉注射 cOCN 也可改善 OCN^{-/-}小鼠的能量代谢水平^[10]。

ATF4 在能量代谢中具有重要的调节作用,属于 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-responsive element-binding protein, CREB)家族成员,主要在成骨细

胞中表达并调控多个基因, ATF4^{-/-}小鼠出现血糖水平下降,胰岛素含量显著升高。体外实验证明 ATF4 失活并不影响肝细胞中胰岛素敏感性,而在成骨细胞中 ATF4 失活会增加胰岛素分泌及其敏感度,但是 ATF4 过表达又会起到抑制胰岛素的效果。ATF4 通过促进 Esp 表达引起 IR 去磷酸化,骨吸收能力增强,使得细胞外基质(extracellular matrix, ECM)活性升高,最终促进 OCN 活化, IR^{-/-}小鼠表现出葡萄糖耐受力下降、胰岛素敏感性降低现象,尤其是血液 uOCN 含量下降,也说明了成骨细胞中 IR 正向调控脱羧反应;此外, IR 磷酸化降低了 FoxO1 激活,抑制 OPG 的分泌, FoxO1^{-/-}小鼠会引起低血糖症和高胰岛素水平,与高 uOCN 水平小鼠表型相似^[11],这表明 FoxO1 可能是 OCN 转录或修饰的调节控制器。分子实验研究发现, FoxO1 可以与 Esp 启动子上的同源位点结合,从而激活下游 Esp 表达、OST-PTP 活化,使得 OCN 或 uOCN 羧化,新的 cOCN 将与羟磷灰石结合,沉积在骨基质中, uOCN 将下调^[11]。FoxO1 和 ATF4 共同上调 Esp 水平,而 ATF4^{-/-}小鼠出现血糖水平下降,从而说明这是一个增加 OCN 活化的形式,而在 IR^{-/-}小鼠中敲除 FoxO1 会纠正这种表型,说明成骨细胞中 IR 通过 FoxO1 通路调节糖代谢。

2 FGF23 的基本特征及对机体器官功能的影响

自 2000 年后, FGF23 被认为是骨内分泌系统中重要因子,从常染色体显性低磷血症佝偻病患者体内基因克隆而来,最初发现在间脑的腹外侧丘脑核内,最后被确定多位于骨组织细胞中,由骨细胞与成骨细胞合成并分泌。FGF23 是由 251 个氨基酸构成的蛋白质,属于 FGF13 亚基,相对分子质量为 32 ku。FGF23 主要作用于肾脏特定的受体,影响肾脏和抑制维生素 D 合成,在成骨细胞中 FGF23 mRNA 的表达以依赖性方式应对细胞外磷酸盐的升高,降低尿原和小肠对磷的吸收,从而调控血磷水平。血清磷主要受消化道吸收和肾小管重吸收。一方面, FGF23 作用于 Klotho-FGF 受体(Klotho-FGF receptor, FGFR),通过降低 NPT2a 和 NPT2c 磷酸盐转运蛋白的表达抑制磷的重吸收, NPT2a 和 NPT2c 磷酸盐转运蛋白负责近端肾小管重吸收,也可以通过 PTH 间接影响 NPT 活性,链脲霉素诱导的糖尿病小鼠肾脏中发现,在高糖膳食情况下, FGFR 表达量下降, FGF23 减弱维生素 D₃[1, 25-(OH)₂D₃]表达水平^[12];另一方面,在 FGF23 的调控下, 25(OH)-1 α -羟化酶(Cyp27b1)表达下降,使 1, 25-(OH)₂D₃合成受阻,同时促进 25(OH)-24-羟化酶(Cyp24)的表达升高,又使 1, 25-(OH)₂D₃分解能力增强, FGF23 最终降低 1, 25-(OH)₂D₃代谢活动,减弱了

小肠和肾小管对磷酸盐的重吸收作用^[13]。不难发现, FGF23 主要通过抑制肾小管磷酸盐重吸收和 1, 25-(OH)₂D₃ 的生物合成, 维持磷酸盐的稳定(图 1)。

这里 FGF23 与 1, 25-(OH)₂D₃ 还形成了一种负反馈机制。在动物实验中, 体内注射 FGF23 会抑制 1, 25-(OH)₂D₃ 的合成, 而注射 1, 25-(OH)₂D₃ 反而促进骨细胞中 FGF23 mRNA 的表达。同时还发现, FGF23 与 PTH 也存在负反馈调节过程, 其中 PTH 同样受到 FGF23 的调控。FGF23^{-/-}小鼠会出现寿命短、生长慢、皮肤萎缩以及磷酸盐代谢紊乱现象, 而 FGF23 过表达又会引起尿磷增加、PTH 亢进, 引发低血磷症、1, 25-(OH)₂D₃ 水平减少以及骨形态异化, 矿物质含量减少、软骨病、佝偻病等^[14]。对成年大鼠连续注射 3 天的 PTH, 会显著提高脑颅骨中 FGF23 mRNA 的表达和血液中 FGF23 的分泌^[15]。最新研究还发现, FGF23 水平与心脏病有显著关联, 可引起左心室肥大症; FGF23 会诱发培养基中大鼠心肌细胞的过度肥大, 如将 FGF23 注射到野生型小鼠体内会引起左心室肥大, 血清 FGF23 升高会影响血管功能, 血管钙化, 增加脂肪含量, 这些发现均反映出机体是通过骨细胞分泌 FGF23 以此调控骨骼及其他器官的功能^[15]。

3 运动调控骨内分泌系统

现有研究发现: 运动作为负荷刺激, 可以引起骨结构、骨转换、成骨细胞和破骨细胞活性及分泌量的改变, 运动对骨的影响主要是对骨形成和骨吸收的影响, 通过促进或抑制成骨细胞和破骨细胞的发育, 提高或抑制成骨细胞和破骨细胞的活性, 对骨重建起加速或延迟的作用。而不同方式运动对骨内分泌系统的调节必然会产生不同效果, 尤其是对于反馈回路中各个环节的不同调节。

3.1 运动对 OCN 回路的调控机制

J ü rimäe 等^[16]曾以健将级男性划船运动员为研究对象, 发现一次性短时间训练下, 运动后即刻血清脂联素浓度没有显著性变化; 一次性运动(包括慢跑、快步走、功率自行车等, 30~90 min, 50%VO_{2max})后即刻血清 OCN 无显著变化; 一次性运动中, 运动时间小于 1 h, 瘦素水平趋于不变或降低; 若运动时间大于 1 h, 会出现显著性下降^[17], 估计是由于大量运动后, 能量消耗引起的瘦素水平变化, 同样的会引起体内血糖减少, 胰岛素浓度下降、敏感性减弱, 但从内分泌系统维持机体稳态的观念, 一次运动并不会对骨内分泌产生实质上的变化, 只是对于机体内指标的临时性调节, 对内稳定的研究意义不大。

长期运动会产生相对稳定的调节, 对骨内分泌的

改善有一定的指导作用。对肥胖型大鼠进行 4 周的游泳运动, 与肥胖不运动组比较, 血脂水平显著下降, 血清脂联素增加 51.81%^[18]; 对肥胖患者进行 6 周运动, 出现脂联素的显著升高^[17]; 对男性肥胖青少年进行 4 周的有氧运动和饮食干预后, 单位体脂脂联素明显升高^[19]; 进而发现: 运动影响胰岛素再反馈于脂联素, 最后影响体脂或体成分的变化。瘦素的研究结果却各有千秋, 6 周的跑台训练, 大鼠血清瘦素有所下降; 对肥胖妇女进行 9 周的有氧运动, 血清瘦素浓度并未出现显著变化^[20]。经文献查阅发现, 减肥后引起血清瘦素下降所持续的时间在 4~10 个月^[17], 也就是说受试者并未达到能量消耗的阈值, 不足以刺激瘦素降低的能力; 男性马拉松选手与久坐的受试者相比, 瘦素水平减少与身体脂肪总量降低并行, 瘦素水平降低很有可能是由于体脂下降, 又或能量消耗强来调节人的血清瘦素水平^[21]; 表明运动的强度、时间与瘦素水平变化有密切的关系, 一般来说 12 周以上运动对瘦素才会产生显著变化。12 周有氧运动能够显著改善糖尿病前期人群的血糖、低胰岛素敏感性、胰岛素抵抗等代谢异常, 改善 β 细胞分泌功能^[22]; 在对肥胖儿童青少年的 4 周训练后, 空腹胰岛素、血脂和血糖水平下降, 改善脂代谢紊乱和胰岛素抵抗。

短时间或一次性运动对脂联素、瘦素、胰岛素与骨代谢影响较小; 长时间运动调节成骨细胞、破骨细胞功能和骨内分泌, 提高骨密度和骨小梁数目, 同时可明显改善 OCN 含量, 进而调节脂肪细胞分泌脂联素和瘦素, 同样运动本身也会引起脂肪细胞的改变^[17]。研究指出 OCN 和运动之间存在正相关, 中度到高强度运动更容易提高 OCN 水平。自由玩耍、日常身体活动均可影响 OCN 含量, 与正常体重儿童相比, 肥胖儿童的胰岛素抵抗强、瘦素浓度低、血清 OCN 和脂联素水平弱, 高肥胖与 OCN 成反比关系; 瘦体型与肥胖型相比, OCN 和胰岛素之间表现出更强的关联性和灵敏度, 而空闲时间下的日常活动可积极改善 OCN, 无拘无束的玩乐是调节 OCN 最实用的运动方式, 不仅促进健康还可能延迟或防止儿童肥胖相关并发症的发生^[23], 最新的研究也指出 OCN 在最佳的运动形式下, 会明显改善细胞的新陈代谢。运动在调节 OCN 回路中, 对骨内分泌的改善本身就不是一个孤立性问题, 运动在对骨产生作用时, 同样也会对脂肪细胞、胰腺、下丘脑等作出调节。不同方式运动对骨内分泌中的一系列组织和器官是起到叠加的效果? 还是产生互相抑制反应? 仍需要进一步的探究, 而不是简单的对一个或几个指标进行分析。尤其是长期运动对骨内分泌的改善, 涉及到每条通路中的每个环节, 这些过程更加的复杂, 需

要从整体上以及全部因子水平上具体分析。

3.2 运动对 FGF23 的调控机制

FGF23 受食物摄入量和血磷水平的影响, 饮食磷增加则体内 FGF23 升高; 饮食磷受限, 体内 FGF23 和血磷均降低。当成年大鼠中磷的摄入增加, 会影响血清磷和 FGF23 水平; 同样, 在健康人体内, 增加或者降低磷的摄入, 也会相应增加或降低 FGF23 水平^[24]。在短时间或一次性运动中, 对机体内 FGF23 及血清磷没有产生实质性的变化; 相反, 大强度或长期的运动, 会对 FGF23 产生影响。

在长期运动后, FGF23 及磷的含量有显著变化。连续 2 年对从事太极拳运动老年男性进行骨钙磷测定: 钙磷平衡明显改善, 钙磷丢失减缓, 骨代谢及内稳态提高; 对 9 名优秀意大利自行车运动员分别在第 1、12、22 天进行检测, 并记录膳食钙、磷、人体测量参数(身高、体重、BMI)和代谢(净能量消耗、输出功率)等指标, 在保持比赛期间钙、磷摄入量不变的情况下, 研究结果显示 25(OH)D、PTH 和钙的浓度保持稳定, 血清磷含量降低, FGF23 增加 50%^[25]。FGF23 含量显著升高可能是维持钙、磷的平衡, 虽然长期运动可增加骨矿含量, 但磷的摄取可能改变锻炼效果。对 42 只 8 周龄 Wistar 雌性大鼠分别进行 2.0 P(Ca)或 1.0 P(Ca)的膳食摄入, 每组又分为跳跃组和安静组, 发现运动组 25(OH)D、钙、FGF23 含量均显著增加, 骨的矿物质含量、强度、横向厚度和纵向厚度都得到明显改善^[26]; 总之, 长期运动会改善提高血液中 FGF23 的含量, 从而调节体内磷的变化, 降低磷的含量, 维持机体的内稳态。

对于 OCN、FGF23 的研究发现, 骨作为一种内分泌器官, 可通过 OCN 调节糖代谢、改善靶器官对胰岛素的敏感性、促进胰岛素分泌; 并通过 FGF23 调节血磷平衡, 这些对糖尿病的预防和治疗开辟了全新的领域。就目前的研究思路, 可将糖尿病与骨内分泌系统进行相关联, 糖尿病会引起骨细胞和成骨细胞的功能减退, 结果引起 OCN 和 FGF23 分泌受到抑制, OCN 降低引起胰岛素分泌减少和胰岛素抵抗增加; FGF23 减弱导致高磷血症, 引起恶化动脉硬化。虽然在药物上改善糖尿病症状有一些研究, 以及运动改善糖尿病也有一些讨论, 但是对于运动如何通过骨内分泌系统改善糖尿病还没有深入的研究和完善的解释, 又由于运动本身对机体调节会产生多方面的影响, 运动-骨内分泌系统-多种疾病(尤其是 II 型糖尿病)三者的关系仍然处于一种模糊化的状态, 相关的研究还需要进一步探索。

参考文献:

- [1] FUKUMOTO S, MARTIN T J. Bone as an endocrine organ[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2009, 20(5): 230-236.
- [2] SHIMADA T, KAKITANI M, YAMAZAKI Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism[J]. Journal of Clinical Investigation, 2004, 113(4): 561-568.
- [3] LEE A J, HODGES S, EASTELL R. Measurement of osteocalcin[J]. Annals of Clinical Biochemistry, 2000, 37(4): 432-446.
- [4] CHEN X, TIAN H M, PEI F X, et al. Bone functions as a novel endocrine organ in energy metabolism[J]. 中华医学杂志(英文版), 2012, 125(22): 4117-4121.
- [5] NA K L, SOWA H, HINOI E, et al. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton[J]. Cell, 2007, 130(3): 456-69.
- [6] BOOTH S L, CENTI A, SMITH S R, et al. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator?[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2012, 9(1): 43-55.
- [7] INABA M. Musculoskeletal disease associated with diabetes mellitus[M]. Tokyo: Springer Japan, 2016: 113-121.
- [8] JIN S, ZHI W, YANG T, et al. Bone regulates glucose metabolism as an endocrine organ through osteocalcin[J]. International Journal of Endocrinology, 2015, 2015(4): 745-757.
- [9] DUCY P, AMLING M, TAKEDA S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass.[J]. Cell, 2000, 100(2): 197-207.
- [10] Cappariello A, Ponzetti M, Rucci N. The "soft" side of the bone: unveiling its endocrine functions[J]. Hormone Molecular Biology & Clinical Investigation, 2016: 1-16.
- [11] RACHED M T, KODE A, SILVA B C, et al. FoxO1 expression in osteoblasts regulates glucose homeostasis through regulation of osteocalcin in mice[J]. Journal of Clinical Investigation, 2010, 120(1): 357-368.
- [12] CHENG M F, CHEN L J, WANG M C, et al. Decrease of FGF receptor (FGFR) and interstitial fibrosis in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Hormone & Metabolic Research, 2013, 46(1): 1-7.

- [13] QUARLES L D. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease[J]. *Experimental Cell Research*, 2012, 318(9): 1040-1048.
- [14] 马春园, 郝丽荣. FGF23-Klotho 轴在慢性肾脏病骨矿物质代谢紊乱中的作用[J]. *医学综述*, 2015, 21(7): 1169-1172.
- [15] DALLAS S L, PRIDEAUX M, BONEWALD L F. The osteocyte: an endocrine cell. and more[J]. *Endocrine Reviews*, 2013, 34(5): 658-690.
- [16] JÜRIMÄE J, PURGE P, JÜRIMÄE T. Effect of prolonged training period on plasma adiponectin in elite male rowers[J]. *Hormone & Metabolic Research*, 2007, 39(7): 519-523.
- [17] 王峰, 郑陆. 脂联素、瘦素与运动及骨代谢的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(2): 221-227.
- [18] 李世成, 邵雄杰, 甄达文, 等. 运动对肥胖大鼠血清脂联素、血脂及体脂水平的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2009, 28(1): 41-44.
- [19] 叶莉, 封飞虎, 李春艳, 等. 运动减肥夏令营对男性肥胖青少年体成分及血清生化指标的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(2): 198-202.
- [20] KRAEMER R R, KRAEMER G R, ACEVEDO E O, et al. Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese women[J]. *European Journal of Applied Physiology*, 1999, 80(2): 154-158.
- [21] LEAL-CERRO A, GARCIA-LUNA P P, ASTORGA R, et al. Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998, 83(7): 2376-2379.
- [22] 王正珍, 王艳. 有氧运动对糖尿病前期人群胰岛素敏感性的影响[J]. *成都体育学院学报*, 2013, 39(9): 1-8.
- [23] CHAHLA S E, FROHNERT B I, THOMAS W, et al. Higher daily physical activity is associated with higher osteocalcin levels in adolescents[J]. *Preventive Medicine Reports*, 2015, 2: 568-571.
- [24] BURNETT S M, GUNAWARDENE S C, BRINGHURST F R, et al. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2006, 21(8): 1187-1196.
- [25] LOMBARDI G, CORSETTI R, LANTERI P, et al. Reciprocal regulation of calcium-/phosphate-regulating hormones in cyclists during the Giro d'Italia 3-week stage race[J]. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2014, 24(5): 779-787.
- [26] WANG G, HONDA A, MIZUNO T, et al. Effects of high phosphorous intake and jump training on the developing rat tibia[J]. *Tairyoku Kagaku Japanese Journal of Physical Fitness & Sports Medicine*, 2015, 64(3): 295-303.

