

骨代谢相关疾病专题

· 综述 ·

代谢手术影响骨代谢的机制研究

马骥 都健

【摘要】 代谢手术是目前治疗肥胖症的有效方法,但其引起的骨密度降低,甚至骨质疏松已受到广泛关注,是亟待解决的问题。代谢手术的作用包括改变胃肠道结构,影响钙、维生素 D 的吸收,导致骨骼中钙盐沉积减少,直接降低骨密度,同时可引起甲状旁腺激素升高,导致继发性甲状旁腺功能亢进症,以及术后骨质疏松发病率的升高;升高肽 YY 水平,降低 ghrelin 水平,从而抑制成骨细胞增殖,促进破骨细胞活动及骨吸收,抑制骨形成,降低骨密度;减少脂肪组织,降低瘦素水平,使骨吸收增加,骨形成减少,骨密度降低,增加骨质疏松甚至骨折风险;升高胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 与脂联素水平,促进成骨活动;降低雌二醇水平,升高性激素结合球蛋白、游离睾酮、促性腺激素水平,作用于成骨细胞,影响骨代谢;改变相关骨代谢标志物。外源性补充维生素 D、钙剂甚至 GLP-1 受体激动剂可保护骨密度,从而预防骨质疏松。

【关键词】 代谢手术;骨密度;骨代谢;肥胖症

基金项目: 辽宁省科技厅公益基金项目(2014001016);辽宁省教育厅项目(L2015567)

Mechanism study of effects of metabolic surgery on bone metabolism Ma Ji, Du Jian. Department of Endocrinology, The Forth Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110032, China

Corresponding author: Du Jian, Email: dujianbox@126.com

【Abstract】 Metabolic surgery is an effective method for the treatment of obesity. The reduction of bone mineral density caused by metabolic surgery has received extensive attention and become an urgent problem need to be tackled. The effects of metabolic surgery include altering gastrointestinal structure and decreasing absorption of calcium and vitamin D, leading to reduced bone calcium salt deposition, decreasing bone mineral density, resulting in secondary hyperparathyroidism and more postoperative incidence of osteoporosis. The increased level of peptide YY, and the decreased level of ghrelin, which could inhibit the proliferation of osteoblasts, promote osteoclast activity and bone resorption, resulting in inhibition of bone formation and reduction of bone density. The decrease of the adipose tissue and the leptin level could increase bone resorption, decrease bone formation and bone density, which may increase the risk of osteoporosis even fracture. After the operation, the levels of adiponectin and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) were increased, which could promote the osteogenic activity. After metabolic surgery, estradiol levels decreased, sex hormone-binding globulin, free testosterone and gonadotropin levels increased, which could directly affect osteoblasts and bone metabolism. Metabolic surgery can also lead to changes in bone turnover markers. Bone mineral density can be protected by exogenous vitamin D, calcium and even GLP-1 agonists, therefore osteoporosis could be prevented.

【Key words】 Metabolic surgery; Bone mineral density; Bone metabolism; Obesity

Fund program: Science and Technology Department Public Welfare Foundation of Liaoning Province (2014001016); Education Department Foundation of Liaoning Province of China (L2015567)

随着生活水平的提高和生活方式的改变,肥胖症的发病率逐年提高,WHO 的数据表明,2014 年全

球超重总人口数已超过 19 亿,其中有 6 亿人属于肥胖,是 1980 年的 2 倍^[1]。肥胖症与高血压、高血脂症、糖尿病、心血管疾病等密切相关^[2]。而除了饮食控制、运动、药物治疗以外,外科手术已成为目前最行之有效的减重方法。尤其是对于重度肥胖并伴

有代谢综合征的患者,代谢手术是治疗肥胖症的长期有效的手段。

1 代谢手术的发展与获益

目前普遍应用的术式主要有胃旁路术、腹腔镜袖状胃切除术、可调节胃束带术、胆胰绕道术、十二指肠转位术、胃间隔术。2013 年以来,在亚太地区,腹腔镜袖状胃切除术已取代胃旁路术成为目前应用最广的术式,可调节胃束带术次之,而胆胰绕道术、十二指肠转位术、胃间隔术等已逐渐弃之不用,并且经由腹腔镜完成代谢手术已成为目前主要手段,并取得了显著效果^[3]。

目前已有大量临床数据证明,肥胖症患者在代谢手术后,其体重、腰围、臀围、体重指数均明显下降。Schauer等^[4]对 150 例血糖控制不佳的肥胖糖尿病患者分别接受药物强化、药物联合胃旁路术、药物联合胃袖带术治疗,并进行了 3 年随访,结果证实,接受代谢手术的患者在得到减重效果的同时,血糖控制情况明显优于药物强化治疗的患者,且术后患者更容易达到并维持糖化血红蛋白 6.0% 的水平。

而 Skubleny 等^[5]的荟萃分析证明,代谢手术对多囊卵巢综合征有一定的治疗效果,特别是重度肥胖或者减重困难的多囊卵巢综合征。另外,Ikramuddin等^[6]将 120 例患有肥胖的糖尿病患者分为手术组与非手术组,同时进行生活方式干预及药物强化治疗,经手术治疗的患者相较于非手术组,其糖化血红蛋白、低密度脂蛋白-胆固醇及血压均得到更好的控制。

因此,代谢手术的治疗效果是可以肯定的。然而,在随访中发现代谢手术的患者骨质疏松的发病率明显升高,因此,代谢手术是否会影响骨代谢,如何引起骨代谢异常,在肯定代谢手术治疗效果的同时如何避免骨质疏松的发生是目前需要解决的问题。

2 影响骨代谢的可能机制

2.1 钙、维生素 D 钙与维生素 D 主要在小肠吸收,代谢手术是通过改变胃肠道的生理结构以限制胃容积、减少摄入与吸收来减轻体重的,而在减少脂肪及碳水化合物吸收的同时,也导致钙与维生素 D 的吸收减少。Canales等^[7]发现,胃旁路术后大鼠血清中的钙离子、碳酸氢盐、25(OH)D₃ 水平明显降低,造成低钙血症、酸中毒以及维生素 D 缺乏;同时,实验组尿钙排泄在术后 5 周内明显升高;胃旁路术后大鼠的骨小梁数量、表面积、厚度都比对照组明显下降。究其原因,低钙一方面直接导致骨骼中钙盐沉积减少,导致骨流失;另一方面,低钙血症将负

反馈调节甲状旁腺,引起甲状旁腺激素(PTH)升高,导致继发性甲状旁腺功能亢进症,使骨吸收增加,骨钙入血,引起骨质疏松。Karefylakis等^[8]对 293 例胃旁路术后患者进行 10 年随访,其中,65% 的患者在术后出现维生素 D 缺乏,69% 的患者出现 PTH 升高,可以证明代谢手术将引起低钙血症、维生素 D 水平降低,PTH 升高,继发性甲状旁腺功能亢进症。因此,代谢手术可减少钙与维生素 D 的吸收,通过 PTH 通路影响骨代谢。

2.2 脑肠肽

2.2.1 胰高血糖素样肽-1(GLP-1) GLP-1 是由回肠末端及结肠 L 细胞分泌的一种多肽,受饮食、神经、内分泌因子等多方面影响,能促进胰岛素 β 细胞增殖及胰岛素分泌,改善胰岛功能。Myint等^[9]研究表明,代谢手术 3 个月后,患者的血清胰岛素及 GLP-1 水平分泌增加。Verhaeghe 等^[10]对非肥胖小型猪行胃旁路术,测定术后当天、10 d、30 d 的餐后血清胰岛素及 GLP-1 水平。结果发现,术后 10 d,小型猪的血清胰岛素及 GLP-1 水平明显升高。Lindgaard等^[11]研究证明,经代谢手术的患者其餐后 GLP-1 水平较术前明显升高,并且与白细胞介素等的变化有关。Iepsen等^[12]将已进行 8 周低热量饮食的肥胖女性分为两组,一组应用 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽,一组为未用药对照组。1 年后发现,两组体重均有下降,而对照组骨密度降低程度明显低于利拉鲁肽组,但是没有统计学意义;他们同样检测了碱性磷酸酶及 I 型胶原交联羧基端肽(CTX-I)的水平,发现两组没有明显差别,而对照组的 25(OH)D₃ 的水平却明显降低。说明 GLP-1 可以维持骨密度,对骨骼有保护作用。因此,代谢术后患者餐后 GLP-1 水平升高,是维持骨密度,预防骨质疏松的保护因素。

2.2.2 生长激素释放肽——肽 YY 肽 YY 与 GLP-1 相似,由胃肠道 L 细胞分泌,可以抑制啮齿类动物及人类的食欲,是能量代谢过程中重要的影响因素。Major等^[13]发现,腹腔镜袖状胃切除术与胃旁路术后患者血清中肽 YY 水平均有明显上升,这可能是由于术后改变胃排空机制,使食物更快到达十二指肠刺激 L 细胞,导致肽 YY 水平升高。Wong 等^[14]研究发现,肽 YY 基因敲除小鼠较野生型小鼠骨密度和骨矿物质含量明显增加,在肽 YY 缺失的雌性小鼠中,腰椎体的骨松质体积明显增加;而肽 YY 过表达小鼠股骨破骨细胞的数量和表面积明显增加,伴有明显的骨量减少。肽 YY 可以影响破骨细胞活动,代谢手术后,肽 YY 水平上升可促进破骨

细胞增殖及骨吸收,影响骨密度。但Amini等^[15]的临床研究表明,肽 YY 水平与骨密度没有显著联系。代谢手术可能通过上调肽 YY 水平而引起骨质疏松,但术后肽 YY 水平与骨密度的关系及机制仍需进一步研究。

2.2.3 Ghrelin Ghrelin是生长激素促分泌剂受体的内源性配体,Amini等^[15]的临床研究表明,ghrelin与绝经前女性髌骨、股骨颈骨密度呈正相关,与绝经后期女L₂~L₄椎骨呈明显正相关。Ghrelin水平越低,骨质疏松的风险越大。Major等^[13]临床研究证明,腹腔镜袖状胃切除术和胃旁路术的患者术后ghrelin水平明显下降,但二者之间差异没有统计学意义。Delhanty等^[16]发现,ghrelin缺陷小鼠骨皮质的体积与厚度较野生型小鼠明显下降,但骨小梁并没有明显变化;而生长激素促分泌剂受体缺陷小鼠则表现出骨内皮质体积增加,骨小梁的数量和骨含量相较于ghrelin缺陷小鼠和野生型小鼠明显下降;ghrelin缺陷小鼠较生长激素促分泌剂受体缺陷小鼠的骨矿物质沉积率和骨形成率增加,但是二者均表现出破骨细胞生成增加。Ma等^[17]给予小鼠成骨细胞ghrelin后,骨标志物基因(如碱性磷酸酶)表达活跃,促进成骨细胞的增殖和分化。因此,代谢手术可使ghrelin水平明显下降,促进破骨细胞增殖,抑制成骨细胞活动,增强骨吸收,导致骨密度下降,影响骨代谢。

2.3 脂肪因子 脂肪因子是由脂肪组织分泌,参与多种代谢活动的活性因子。瘦素是首个被发现的脂肪因子,具有调节食欲、影响摄食的作用。瘦素受肥胖基因调控,在脂肪细胞中表达,且与骨密度有关。Aleidi等^[18]研究发现,糖尿病患者脂联素水平与体重指数呈负相关,将糖尿病患者分为肥胖组与非肥胖组,发现肥胖组脂联素水平较非肥胖组更低。

Zhang等^[19]发现,给予成骨细胞瘦素受体siRNA干扰后,可以降低瘦素受体基因的表达,骨形成和骨矿物质化降低,骨代谢相关基因多数受瘦素受体siRNA的调控。但Chen等^[20]在培养的脂肪干细胞中加入脂联素,其中成骨相关基因的表达增加,脂联素可上调AMP活化蛋白激酶的磷酸化水平,促进脂肪干细胞向成骨细胞分化。说明脂联素可正向调控骨密度。Alosco等^[21]发现,术后患者血清瘦素水平明显下降。Auguet等^[22]发现,代谢手术后患者脂联素水平增加。因此,代谢手术可引起瘦素水平下降,使骨形成减少,骨密度降低,增加骨质疏松甚至骨折的风险。但术后脂联素水平升高,可促进成骨活动,脂联素与瘦素对骨代谢方面的作用可能是相反的,但

具体机制尚不清楚。

2.4 性激素 目前已有大量动物实验证实,性激素与骨代谢有关,雌激素缺乏是引起骨质疏松的危险因素之一。El Maataoui等^[23]研究证明,女性雌二醇水平与体重指数及甾酮水平呈正相关,与骨钙素水平呈负相关;且游离雌二醇比例越高,体重指数和腰椎及髌骨骨密度越高;而性激素结合球蛋白表达增加,可使PTH及CTX-I水平升高,腰椎及髌骨骨密度降低,增加骨质疏松风险;而在低游离雌二醇水平时,骨钙素与CTX-I明显升高。Samavat等^[24]对55例男性患者术后进行了6~12个月的随访研究,患者体重指数、体重、腰围下降,雌二醇水平下降,性激素结合球蛋白、游离睾酮、促性腺激素水平升高。因此,雌激素可能直接作用于成骨细胞,增加性激素结合球蛋白水平,增强骨转化,降低骨密度,代谢手术可打破机体性激素平衡使骨代谢紊乱,影响骨密度。

2.5 骨代谢标志物 骨代谢标志物是目前诊断骨质疏松不可或缺的重要指标,主要包括骨形成标志物,如骨特异性碱性磷酸酶、I型原胶原羧基端前肽、I型原胶原氨基端前肽和骨钙素等;骨吸收标志物CTX-I等。Costa等^[25]研究证明,分别有26.5%和14.2%的胃旁路术后患者的碱性磷酸酶和骨钙素水平高于参考值;15例(占37.5%)女性患者的CTX-I水平高于正常值,并且7例患有继发性甲状腺功能亢进症。Valderas等^[26]的研究也证实,代谢手术后患者CTX-I水平明显升高,而I型原胶原氨基端前肽的变化不明显。以上研究表明,代谢手术后,患者骨代谢标志物水平变化,证明术后患者骨代谢活跃,发生骨质疏松的可能性更大。但其具体变化规律尚不清楚,仍需进一步研究。监测术后患者的骨代谢标志物水平可以反映患者机体骨代谢的活跃程度,评估术后患者的骨质疏松风险。

3 术后骨质疏松的防治措施

代谢手术给肥胖患者,尤其是患有代谢综合征的肥胖患者带来满意的治疗效果的同时,其引起骨质疏松等骨代谢异常也是目前亟待解决的问题。

Moore和Sherman^[27]对完成胃旁路术及胃袖带术的女性患者的随访发现,绝大多数患者出现了维生素D缺乏,给予维生素D及钙剂补充后,维生素D水平较前升高,而PTH水平降低,因此,术后补充维生素D及钙剂可以预防维生素D缺乏,进而降低骨质疏松的发生率。而Meng等^[28]给予老龄去卵巢雌性大鼠注射GLP-1受体激动剂4周后,发现GLP-1受体激动剂可以增加成骨细胞相关基因和蛋白的表达,抑制间充质干细胞向脂肪细胞的分化,增加成骨

细胞数量,促进骨形成,抑制骨吸收,增加骨密度与骨含量。代谢手术可以增加胰岛素分泌,升高 GLP-1、降钙素水平,进而引起骨吸收增加,降低骨密度,增加骨质疏松风险。所以在术后给予 GLP-1 受体激动剂治疗对骨骼具有一定的保护作用。

代谢手术是治疗重度肥胖症的有效手段。术后出现骨量减少,甚至骨质疏松是目前代谢手术需要解决的术后并发症。代谢手术可改变胃肠道结构,影响钙、维生素 D 的吸收,导致骨骼中钙盐沉积减少,直接降低骨密度;同时可引起 PTH 升高,导致继发性甲状旁腺功能亢进症,使骨吸收增加,骨钙入血,导致术后骨质疏松发病率的升高。术后给予适量的钙与维生素 D,可明显减少骨质疏松的发病率,但具体应用剂量仍需进一步临床研究。由于术后肠道环境改变,肠道内分泌稳态受影响,肽 YY 水平上升,ghrelin 水平下降,进而抑制成骨细胞增殖,促进破骨细胞活动和骨吸收,抑制骨形成,降低骨密度,并增加骨质疏松风险。虽然肽 YY 与 ghrelin 对骨密度的影响机制仍需进一步研究,但为治疗术后骨质疏松提供了新的靶点和方向。术后患者体重指数下降,脂肪组织减少,瘦素水平下降,而多种成骨基因受瘦素调控,使骨吸收增加,骨形成减少,增加骨质疏松甚至骨折风险。患者术后 GLP-1 与脂联素水平升高,可促进成骨活动,对骨骼具有保护作用,术后给予利拉鲁肽治疗可以有效改善骨密度。另外,术后出现的性激素水平变化,也是影响骨密度的因素,因此代谢手术后如何维持正常的性激素稳态也是需要解决的问题。骨代谢标志物可反映术后患者骨代谢情况,目前可以确定术后 CTX-I 水平升高,提示骨质疏松风险可能增加,是目前可以选择的监测术后骨代谢问题的指标。随着研究的深入,其他术后骨代谢的可能影响因素会被发现,对代谢手术对骨代谢的影响也会有更加深入的认识,从而为临床工作提供依据。

参 考 文 献

- [1] WHO. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
- [2] Kearns K, Dee A, Fitzgerald AP, et al. Chronic disease burden associated with overweight and obesity in Ireland: the effects of a small BMI reduction at population level[J]. BMC Public Health, 2014, 14: 143. DOI: 10.1186/1471-2458-14-143.
- [3] Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO worldwide survey 2014[J]. Obes Surg, 2017, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11695-017-2666-x.
- [4] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (21): 2002-2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1401329.
- [5] Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, et al. The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Obes Surg, 2016, 26 (1): 169-176. DOI: 10.1007/s11695-015-1902-5.
- [6] Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the diabetes surgery study randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 309 (21): 2240-2249. DOI: 10.1001/jama.2013.5835.
- [7] Canales BK, Schafer AL, Shoback DM, et al. Gastric bypass in obese rats causes bone loss, vitamin D deficiency, metabolic acidosis, and elevated peptide YY[J]. Surg Obes Relat Dis, 2014, 10 (5): 878-884. DOI: 10.1016/j.soard.2014.01.021.
- [8] Karefylakis C, Näslund I, Edholm D, et al. Vitamin D status 10 years after primary gastric bypass: gravely high prevalence of hypovitaminosis D and raised PTH levels[J]. Obes Surg, 2014, 24 (3): 343-348. DOI: 10.1007/s11695-013-1104-y.
- [9] Myint KS, Greenfield JR, Farooqi IS, et al. Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP1 and its response to a somatostatin analogue[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166 (5): 951-955. DOI: 10.1530/EJE-11-1065.
- [10] Verhaeghe R, Zerrweck C, Hubert T, et al. Gastric bypass increases postprandial insulin and GLP-1 in nonobese minipigs [J]. Eur Surg Res, 2014, 52 (1-2): 41-49. DOI: 10.1159/000355678.
- [11] Lindegaard KK, Jorgensen NB, Just R, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on fasting and postprandial inflammation-related parameters in obese subjects with normal glucose tolerance and in obese subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetol Metab Syndr, 2015, 7: 12. DOI: 10.1186/s13098-015-0012-9.
- [12] Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, et al. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in weight-reduced obese women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (8): 2909-2917. DOI: 10.1210/jc.2015-1176.
- [13] Major P, Matłok M, Pędziwiatr M, et al. Changes in levels of selected incretins and appetite-controlling hormones following surgical treatment for morbid obesity [J]. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2015, 10 (3): 458-465. DOI: 10.5114/wiitm.2015.54003.
- [14] Wong IP, Driessler F, Khor EC, et al. Peptide YY regulates bone remodeling in mice: a link between gut and skeletal biology [J]. PLoS One, 2012, 7 (7): e40038. DOI: 10.1371/journal.pone.0040038.
- [15] Amini P, Cahill F, Wadden D, et al. Beneficial association of serum ghrelin and peptide YY with bone mineral density in the Newfoundland population[J]. BMC Endocr Disord, 2013, 13: 35. DOI: 10.1186/1472-6823-13-35.

(下转第 344 页)

- [3] Kühnen P, Turan S, Fröhler S, et al. Identification of PENDRIN (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism and "apparent" thyroid dysgenesis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1):E169-E176. DOI: 10.1210/jc.2013-2619.
- [4] Bai X, Moraes TF, Reithmeier RA. Effect of SLC26 anion transporter disease-causing mutations on the stability of the homologous STAS domain of *E. coli* DauA (YchM) [J]. *Biochem J*, 2016, 473(5):615-626. DOI:10.1042/BJ20151025.
- [5] Lee HJ, Jung J, Shin JW, et al. Correlation between genotype and phenotype in patients with bi-allelic SLC26A4 mutations[J]. *Clin Genet*, 2014, 86(3):270-275. DOI:10.1111/cge.12273.
- [6] Silveira JC, Kopp PA. Pendrin and anoctamin as mediators of apical iodide efflux in thyroid cells[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22(5):374-380. DOI: 10.1097/MED.000000000000188.
- [7] Kopp P. Mutations in the Pendred syndrome (PDS/SLC26A) gene: an increasingly complex phenotypic spectrum from goiter to thyroid hypoplasia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1):67-69. DOI:10.1210/jc.2013-4319.
- [8] Soh LM, Druce M, Grossman AB, et al. Evaluation of genotype-phenotype relationships in patients referred for endocrine assessment in suspected Pendred syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(2):217-226. DOI:10.1530/EJE-14-0679.
- [9] Fu C, Zheng H, Zhang S, et al. Mutation screening of the SLC26A4 gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(4):323-327. DOI: 10.1590/2359-3997000000108.
- [10] Kim BG, Kim JY, Kim HN, et al. Developmental changes of ENaC expression and function in the inner ear of pendrin knockout mice as a perspective on the development of endolymphatic hydrops[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e95730. DOI: 10.1371/journal.pone.0095730.
- [11] Pique LM, Brennan ML, Davidson CJ, et al. Mutation analysis of the SLC26A4, FOXI1 and KCNJ10 genes in individuals with congenital hearing loss[J]. *Peer J*, 2014, 2:e384. DOI:10.7717/peerj.384.
- [12] Soleimani M. The multiple roles of pendrin in the kidney[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(8):1257-1266. DOI: 10.1093/ndt/gfu307.
- [13] Jacques T, Picard N, Miller RL, et al. Overexpression of pendrin in intercalated cells produces chloride-sensitive hypertension[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(7):1104-1113. DOI: 10.1681/ASN.2012080787.
- [14] Pech V, Wall SM, Nanami M, et al. Pendrin gene ablation alters ENaC subcellular distribution and open probability [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(2):F154-F163. DOI: 10.1152/ajprenal.00564.2014.

(收稿日期:2016-09-19)

(上接第 315 页)

- [16] Delhanty PJ, van der Velde M, van der Eerden BC, et al. Genetic manipulation of the ghrelin signaling system in male mice reveals bone compartment specificity of acylated and unacylated ghrelin in the regulation of bone remodeling[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(11):4287-4295. DOI:10.1210/en.2013-2055.
- [17] Ma C, Fukuda T, Ochi H, et al. Genetic determination of the cellular basis of the ghrelin-dependent bone remodeling[J]. *Mol Metab*, 2015, 4(3):175-185. DOI:10.1016/j.molmet.2015.01.002.
- [18] Aleidi S, Issa A, Bustanji H, et al. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients[J]. *Saudi Pharm J*, 2015, 23(3):250-256. DOI:10.1016/j.jsps.2014.11.011.
- [19] Zhang J, Li T, Xu L, et al. Leptin promotes ossification through multiple ways of bone metabolism in osteoblast: a pilot study[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(8):758-762. DOI: 10.3109/09513590.2013.798278.
- [20] Chen T, Wu YW, Lu H, et al. Adiponectin enhances osteogenic differentiation in human adipose-derived stem cells by activating the APPL1-AMPK signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(2):237-242. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.03.168.
- [21] Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, et al. Improved serum leptin and ghrelin following bariatric surgery predict better postoperative cognitive function[J]. *J Clin Neurol*, 2015, 11(1):48-56. DOI:10.3988/jcn.2015.11.1.48.
- [22] Auguet T, Terra X, Hernández M, et al. Clinical and adipocytokine changes after bariatric surgery in morbidly obese women[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(1):188-194. DOI:10.1002/oby.20470.
- [23] El Maataoui A, El Maghraoui A, Biaz A, et al. Relationships between vertebral fractures, sex hormones and vitamin D in Moroccan postmenopausal women: a cross sectional study[J]. *BMC Womens Health*, 2015, 15:41. DOI:10.1186/s12905-015-0199-9.
- [24] Samavat J, Facchiano E, Lucchese M, et al. Hypogonadism as an additional indication for bariatric surgery in male morbid obesity[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(5):555-560. DOI:10.1530/EJE-14-0596.
- [25] Costa TL, Paganotto M, Radominski RB, et al. Calcium metabolism, vitamin D and bone mineral density after bariatric surgery[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(2):757-764. DOI: 10.1007/s00198-014-2962-4.
- [26] Valderas JP, Padilla O, Solari S, et al. Feeding and bone turnover in gastric bypass [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2):491-497. DOI:10.1210/jc.2013-1308.
- [27] Moore CE, Sherman V. Vitamin D supplementation efficacy: sleeve gastrectomy versus gastric bypass surgery[J]. *Obes Surg*, 2014, 24(12):2055-2060. DOI:10.1007/s11695-014-1261-7.
- [28] Meng J, Ma X, Wang N, et al. Activation of GLP-1 receptor promotes bone marrow stromal cell osteogenic differentiation through β -catenin[J]. *Stem Cell Reports*, 2016, 6(4):579-591. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.02.002.

(收稿日期:2016-11-15)