

· 综述 ·

心肌葡萄糖摄取功能与糖尿病心肌病

吴亚纳 郝光霞

山西医科大学第三临床医院内分泌科, 山西白求恩医院(山西医学科学院), 同济山西医院, 华中科技大学同济医学院, 太原 030032

通信作者: 郝光霞, Email: bettyxgx2006@hotmail.com

【摘要】 糖尿病心肌病是糖尿病严重并发症之一。心肌糖代谢异常是其发生、发展的重要环节, 主要表现在心肌对葡萄糖的摄取能力减弱。大量研究表明, 在发生糖尿病前可能已存在不同程度的与糖代谢异常相关的心脏病变的早期表现。葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 是心肌摄取葡萄糖的重要载体, 3-磷酸肌醇激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 信号通路及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路可以调节下游分子 GLUT 的表达, 在糖耐量受损以及糖尿病状态下, 心肌组织中 PI3K/Akt、MAPK、AMPK 等信号通路受损, GLUT 表达下降, 心肌摄取葡萄糖的能力下降。研究表明, 在不同糖耐量状态下, 心肌对缺氧的抵抗能力及摄取葡萄糖的能力不同。本文就不同糖耐量状态下缺氧与非缺氧心肌摄取葡萄糖的能力作一综述, 为早期干预糖尿病心肌病提供临床思路。

【关键词】 糖尿病心肌病; 能量代谢; 葡萄糖转运蛋白-4; 葡萄糖摄取

基金项目: 山西省科学技术厅项目 (201901D111415)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121383-20210613-06028

Myocardial glucose uptake function and diabetic heart disease Wu Yana, Xi Guangxia. Department of Endocrinology, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Taiyuan 030032, China

Corresponding author: Xi Guangxia, Email: bettyxgx2006@hotmail.com

【Abstract】 Diabetic cardiomyopathy is one of the serious complications of diabetes mellitus. Abnormal myocardial glucose metabolism is an important link to its occurrence and development, which is mainly manifested in the decreased ability of the myocardium to take up glucose. A large number of studies have shown that there may be different degrees of abnormal glucose metabolism related to the early manifestation of cardiac disease before the onset of diabetes. Glucose transporter (GLUT) is an important carrier of glucose uptake in myocardium. Signal pathways such as PI3K/Akt, AMPK, and MAPK can regulate the expression of downstream molecules GLUT. In the condition of impaired glucose tolerance and diabetes, the PI3K/Akt, MAPK, and AMPK signal pathways in myocardium are damaged. If the GLUT expression is decreased, the heart muscle's ability to take up glucose will also decrease. Studies have shown that under different glucose tolerance states, the heart muscle's resistance to hypoxia is different, and the ability of the heart muscle to take up glucose is different. In this paper, the ability of hypoxic and non-hypoxic myocardium to take up glucose under different glucose tolerance conditions was reviewed to provide clinical ideas for early intervention of diabetic cardiomyopathy.

【Keywords】 Diabetic heart disease; Energy metabolism; Glucose transporter-4; Glucose uptake

Fund program: Project of Shanxi Provincial Department of Science and Technology (201901D111415)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121383-20210613-06028

糖尿病心肌病是糖尿病的慢性并发症之一, 糖代谢异常是糖尿病心肌病发生、发展的重要环节。正常糖耐量情况下, 心脏至少 60% 的能量来自游离脂肪酸的氧化, 其余来自葡萄糖的氧化, 而缺氧会影

响心肌葡萄糖摄取。糖耐量受损及糖尿病造成的心肌葡萄糖摄取相关通路障碍, 导致心肌耗氧量增加, 加重心肌功能受损^[1]。糖尿病患者心肌葡萄糖摄取功能障碍是导致糖尿病心肌病的重要原因, Thapa

等^[2]指出,增加心脏葡萄糖的利用可以逆转糖尿病心肌病。因此,本文综述不同糖耐量状态下缺氧及非缺氧心肌葡萄糖摄取的变化,为早期干预糖尿病心肌病提供临床思路。

1 心肌葡萄糖摄取的分子机制

心肌葡萄糖摄取过程中葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 是重要载体,循环的胰岛素刺激和收缩活动的增加均可调控 GLUT 的表达及转运过程。胰岛素相关信号通路主要包括以下 3 种:3-磷酸肌醇激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路以及 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 信号通路。

1.1 PI3K/Akt 信号通路 Akt 调节 GLUT4 介导的心肌细胞在胰岛素作用下的葡萄糖摄取。胰岛素与胰岛素受体的结合激活胰岛素受体酪氨酸激酶,磷酸化胰岛素受体底物 (IRS),使 IRS 与 PI3K 结合,PI3K 在 Akt 信号通路中起主要作用,随后刺激 GLUT4 转运的下游靶点。

1.2 AMPK 信号通路 AMPK 信号通路是调节葡萄糖摄取的主要机制。AMPK 是一种非常敏感的蛋白激酶,缺氧条件下心肌细胞中 AMP 和 ATP 比值升高,AMPK 活性升高,肝激酶 B1 磷酸化 AMPK 亚基上的 Thr172 位点,其中的底物有小 G 蛋白 (Rab) GTP 酶激活蛋白 (GAP):包括 TBC1D1 和 TBC1D4 (AS160),这些调控因子是 GLUT4 转移到质膜的必要步骤。

1.3 MAPK 信号通路 MAPK 信号通路是生物体内介导刺激从细胞膜传递到细胞核内进而产生一系列反应的重要信号转导系统。MAPK 通路激活途径为三级酶促级联反应,主要包括 3 个亚族:细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、应激活化蛋白激酶 (JNK) 和 p38 MAPK,其中 p38 MAPK 的作用是防止胰岛素介导的葡萄糖摄取。人们普遍认为 p38 MAPK 参与胰岛素非依赖性葡萄糖摄取,但它也参与胰岛素依赖性葡萄糖摄取。Lakshmanan 等^[3]研究指出,肥胖和 2 型糖尿病中的心脏代谢作用减弱机制可能涉及受损的 p38 MAPK 信号通路。

2 不同糖耐量状态下的心肌葡萄糖摄取能力

2.1 糖耐量正常阶段心肌葡萄糖摄取能力

2.1.1 PI3K/Akt 信号通路 在糖耐量正常条件下,机体在糖负荷后,胰岛素分泌增加,胰岛素结合细胞表面上的跨膜胰岛素受体并激活胰岛素受体酪氨酸激酶,促使 IRS 酪氨酸磷酸化,激活 PI3K,PI3K 使二磷酸肌醇 (PIP2) 转化为 PIP3。PIP3 的水平升高激活磷脂酰肌醇依赖性激酶 (PDKs)、磷酸化 Akt

及其多个下游信号分子,刺激 GLUT4 转运到细胞膜上,随后摄取葡萄糖。其中,Akt 底物 AS160 作为 GLUT4 转运的负调控因子,是使 GLUT4 在胰岛素作用下转位到质膜的关键步骤。通过激活 PI3K/PDK1/Akt 途径,抑制 AS160 磷酸化,促进 GLUT4 的转运率,从而增强葡萄糖的摄取。

PI3K/Akt/缺氧诱导因子 (HIF-1 α) 信号通路可保护心肌缺氧损伤,增加心肌葡萄糖摄取。在体外低氧处理细胞的研究提示缺氧可能抑制胰岛素相关的 PI3K/Akt 信号转导通路^[4]。心肌缺氧状态下 HIF-1 α 依靠 PI3K/Akt 通路调控 HIF-1 α 蛋白质水平的表达,同时通过调节 GLUT1 和 GLUT4 mRNA 的表达,增加组织对胰岛素的敏感性,使分布于细胞器膜的 GLUT 明显移向细胞质膜,加速心肌组织细胞摄取更多的外源性葡萄糖^[5]。

2.1.2 AMPK 信号通路 在心肌细胞中,AMPK 是一种重要的能量传感器,Ruze 等^[6]指出,激活 AMPK 可以增强 GLUT4 的移位,增加葡萄糖摄取以适应缺氧状态。在 AMPK 上游,肝激酶 B1 是参与 AMPK 介导的心肌摄取葡萄糖的上游激酶。在 AMPK 下游,AMPK 激活,磷酸化 TBC1D1 蛋白,TBC1D1 对 Rab 具有 Rab 激活蛋白 (GAP) 活性,可抑制鸟嘌呤三核苷酸磷酸 (GTP) 酶激活域,并使鸟嘌呤二核苷酸磷酸 (GDP) 与 Rab 的 GTP 结合状态交换,使 Rab 介导的囊状 GLUT4 向质膜转运,促进葡萄糖摄取;AMPK 磷酸化也可促进 TBC1D4 (AS160) 依赖的心肌膜 GLUT-4 易位,改善心肌葡萄糖摄取^[7]。AMPK 也可通过使糖原合成酶激酶 3 (GSK3) 和 p38 MAPK 失活,有利于缺氧心肌对葡萄糖的摄取^[8];此外,在缺氧状态下,AMPK 可与 HIF-1 α 相互协同促进葡萄糖摄取来改善糖酵解水平,共同调节心肌细胞应对缺氧状态^[9]。

2.1.3 MAPK 信号通路 心肌收缩运动中参与 GLUT4 表达的肌细胞增强因子 2 (Mef2) 是 p38MAPK 的底物,通过结合 Mef2 在 GLUT4 启动子上的同源位点增加 GLUT4 基因的表达,增强 Mef2 的转录活性,使心肌葡萄糖摄取增加。AMPK 和 MAPK 两条通路交叉反应并协同增加心肌葡萄糖摄取和氧化代谢。研究发现,MAPK 调节 AMPK 的下游促进葡萄糖转运,在缺氧状态下 AMPK 激活,诱导 MAPK 自磷酸化,增加缺氧心肌的葡萄糖摄取和 GLUT4 易位^[9]。

2.2 糖耐量异常阶段心肌葡萄糖摄取功能

2.2.1 PI3K/Akt 信号通路 糖尿病前期心肌存在胰岛素抵抗,同时心肌对脂肪酸氧化的依赖增加,心

肌摄取葡萄糖的能力降低,容易出现缺氧损伤。Akt 是胰岛素代谢作用的主要调节因子,胰岛素信号的改变发生在糖耐量的改变之前,在糖尿病前期, Akt 磷酸化水平下降。所以, Akt 的活化是抑制糖尿病前期向糖尿病发展的有效途径。可通过 PI3K 信号通路调控 IRS、GLUT4、PI3K 和 Akt 的表达和激活, 增加胰岛素刺激的葡萄糖转运。有研究证明,通过靶向 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号级联通路,来改善糖尿病前期乳腺癌的高胰岛素血症,同时抑制肿瘤生长^[10]。缺氧可直接作用于心肌 Akt 通路使心肌葡萄糖摄取能力下降,导致心肌发生胰岛素抵抗。在糖尿病前期心肌缺氧状态下, HIF-1 α 调节 IRS/PI3K/Akt 通路,增强 GLUT 相关的葡萄糖摄取,可逐渐使糖耐量正常化^[11]。

2.2.2 MAPK 信号通路 Syafil 等^[12]的研究指出,糖耐量减低阶段,代谢应激激活 p38 MAPK,促进 IRS 降解,导致 Akt 失活, GLUT 表达下降,心肌组织葡萄糖摄取障碍。因此, p38 MAPK 活性的抑制可能是一种潜在的治疗方法。

2.2.3 AMPK 信号通路 AMPK 信号通路对处于糖尿病前期的心肌细胞是一种适应机制。持续的代谢应激,激活 AMPK,从而上调心肌细胞中的葡萄糖转运体;在高胰岛素应激下,导致 Akt 介导的磷酸化,使 AMPK 失活。

2.3 糖尿病状态下心肌葡萄糖摄取功能

2.3.1 PI3K/Akt 信号通路 IRS 是胰岛素信号中最重要的信号分子,在糖尿病心肌细胞中 IRS 下调,心肌葡萄糖摄取功能降低,氧化应激增加,导致心脏功能障碍。成人心脏的生理或病理适应是由 mTOR 丝氨酸/苏氨酸激酶靶点调控的,其中 mTORC2 可能调节葡萄糖的摄取^[13]。在 PI3K/Akt 介导的 mTOR-核糖体蛋白 S6 激酶 1(S6K1)信号通路中,活化的 mTOR 激活底物 S6K1, S6K1 具有激酶活性,可增加 IRS 丝氨酸磷酸化,削弱胰岛素介导的 IRS 的激活,使心肌发生胰岛素抵抗,心肌葡萄糖摄取功能受损^[14]。在糖尿病低氧条件下, mTOR 通过促进 HIF-1 α 转录,抑制 GSK3 的能力,调节葡萄糖的摄取^[15]。此外,有报道指出在胰岛素抵抗和糖尿病患者中发现了 Akt2 突变导致胰岛素依赖性 Akt 激活下游信号通路缺失^[16]。心肌中第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)是 PI3K 的一个主要负调控因子,它使 PIP3 去磷酸化生成 PIP2。高血糖状态下, PTEN 表达增多负性调节 PI3K/Akt 信号通路, HIF-1 α 的激活受阻,造成机体对低氧反应的迟钝以及加快 HIF-1 α 的降解, PI3K/Akt 介导

的胰岛素信号通路障碍,心肌葡萄糖摄取能力降低^[17]。

2.3.2 AMPK 信号通路 在糖尿病状态下心肌细胞发生能量代谢异常, ATP 水平下降, AMP 减少,从而限制了 AMPK 的激活, AMPK 通路受损,使 GLUT4 转位至细胞膜减少,葡萄糖摄取减少。在脂质诱导的糖尿病心脏病的研究中指出,脂质作为一种营养应激,触发炎症并通过抑制 AMPK 和 IRS-1,使心肌葡萄糖摄取减少,抑制心肌葡萄糖代谢^[18]。Qi 等^[19]在转基因糖尿病大鼠中证明了 AMPK 激活可调节血管紧张素受体/MAPK 通路来刺激葡萄糖摄取。

2.3.3 MAPK 信号通路 p38 MAPK 通路的激活与糖尿病心肌胰岛素抵抗有关。糖尿病状态,活性氧自由基的产生增多,氧化应激通过激活丝氨酸/苏氨酸激酶抑制胰岛素作用,在缺乏胰岛素的情况下,激活的 p38 MAPK 可抑制磷酸化的 IRS,它还通过抑制 GLUT4 基因的转录,激活 GLUT1 基因的转录,使基础葡萄糖转运活性增强,胰岛素信号通路阻断。此外,高水平的游离脂肪酸上调 PTEN 活性,可通过 p38 MAPK 信号抑制胰岛素信号通路^[20]。

3 结语

糖尿病心肌病变是糖尿病主要的心血管并发症,糖脂代谢异常在其发病机制中发挥重要作用,通过增强葡萄糖摄取,促进代谢的变化,改善心肌结构和功能对于糖尿病患者尤其有益。早期发现并干预心肌葡萄糖摄取通路,对延缓糖尿病心肌病的发生发展有重要意义,为糖尿病心肌病的预防及治疗提供新思路。目前,通过调节心脏葡萄糖摄取能力改善糖尿病心肌病是当前很多研究的热点,但具体的研究机制仍需进一步探究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] Thapa D, Xie B, Zhang M, et al. Adropin treatment restores cardiac glucose oxidation in pre-diabetic obese mice [J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 129: 174-178. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.02.012.
- [3] Lakshmanan AP, Harima M, Sukumaran V, et al. Modulation of AT-1R/AMPK-MAPK cascade plays crucial role for the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy in transgenic type 2 diabetic (Spontaneous Diabetic Torii) rats [J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(5): 653-660. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.11.018.
- [4] Zhang Z, Zhang L, Zhou Y, et al. Increase in HDAC9 suppresses myoblast differentiation via epigenetic regulation of autophagy in hypoxia [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(8): 552. DOI: 10.1038/

- s41419-019-1763-2.
- [5] Zhang J, Zhang Y, Mo F, et al. The roles of HIF-1 α in radiosensitivity and radiation-induced bystander effects under hypoxia[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 637454. DOI: 10.3389/fcell. 2021. 637454.
 - [6] Ruze A, Chen BD, Liu F, et al. Macrophage migration inhibitory factor plays an essential role in ischemic preconditioning-mediated cardioprotection[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(5): 665-680. DOI: 10.1042/CS20181013.
 - [7] Karwi QG, Wagg CS, Altamimi TR, et al. Insulin directly stimulates mitochondrial glucose oxidation in the heart[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 207. DOI: 10.1186/s12933-020-01177-3.
 - [8] Al-Damry NT, Attia HA, Al-Rasheed NM, et al. Sitagliptin attenuates myocardial apoptosis via activating LKB-1/AMPK/Akt pathway and suppressing the activity of GSK-3 β and p38 α /MAPK in a rat model of diabetic cardiomyopathy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 347-358. DOI: 10.1016/j.biopha. 2018. 07. 126.
 - [9] De Nicola GF, Bassi R, Nichols C, et al. The TAB1-p38 α complex aggravates myocardial injury and can be targeted by small molecules[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(16): e121144. DOI: 10.1172/jci.insight. 121144.
 - [10] Shlomai G, Zelenko Z, Antoniou IM, et al. OP449 inhibits breast cancer growth without adverse metabolic effects[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(10): 519-529. DOI: 10.1530/ERC-17-0077.
 - [11] Serebrovska TV, Portnychenko AG, Portnichenko VI, et al. Effects of intermittent hypoxia training on leukocyte pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK-1) mRNA expression and blood insulin level in prediabetes patients[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2019, 119(3): 813-823. DOI: 10.1007/s00421-019-04072-2.
 - [12] Syafril S, Lindarto D, Lelo A, et al. The effect of puguntano leaf extract (curanga fel-terrae merr.) on P38 mapk levels and glut-4 expression in type 2 diabetic rat muscle[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(4): 521-525. DOI: 10.3889/oamjms. 2019. 165.
 - [13] Pentassuglia L, Heim P, Lebboukh S, et al. Neuregulin1 β promotes glucose uptake via PI3K/Akt in neonatal rat cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(9): E782-E794. DOI: 10.1152/ajpendo. 00259. 2015.
 - [14] Wang C, Zhu L, Yuan W, et al. Diabetes aggravates myocardial ischaemia reperfusion injury via activating Nox2-related programmed cell death in an AMPK-dependent manner[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12): 6670-6679. DOI: 10.1111/jcmm. 15318.
 - [15] He L, Gomes AP, Xin W, et al. mTORC1 promotes metabolic reprogramming by the suppression of GSK3-dependent Foxk1 phosphorylation[J]. *Mol Cell*, 2018, 70(5): 949-960. e4. DOI: 10.1016/j.molcel. 2018. 04. 024.
 - [16] Kushi R, Hirota Y, Ogawa W. Insulin resistance and exaggerated insulin sensitivity triggered by single-gene mutations in the insulin signaling pathway[J]. *Diabetol Int*, 2021, 12(1): 62-67. DOI: 10.1007/s13340-020-00455-5.
 - [17] Cheng Y, Sun F, Wang L, et al. Virus-induced p38 MAPK activation facilitates viral infection[J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 12223-12240. DOI: 10.7150/thno. 50992.
 - [18] Chen F, Chen D, Zhao X, et al. Interleukin-6 deficiency facilitates myocardial dysfunction during high fat diet-induced obesity by promoting lipotoxicity and inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(12): 3128-3141. DOI: 10.1016/j.bbdis. 2017. 08. 022.
 - [19] Qi Y, Xu Z, Zhu Q, et al. Myocardial loss of IRS1 and IRS2 causes heart failure and is controlled by p38 α MAPK during insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3887-3900. DOI: 10.2337/db13-0095.
 - [20] Świdarska E, Strycharz J, Wróblewski A, et al. Chronic and intermittent hyperglycemia modulates expression of key molecules of PI3K/Akt pathway in differentiating human visceral adipocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7712. DOI: 10.3390/ijms22147712.

(收稿日期: 2021-06-13)

(上接第 308 页)

- [10] 余丽金, 许艳, 崔红旺, 等. FSHR 基因多态性与绝经后骨质疏松症的关联性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(11): 1567-1571. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2020. 11. 002.
- [11] Limmer A, Wirtz DC. Osteoimmunology: influence of the immune system on bone regeneration and consumption[J]. *Z Orthop Unfall*, 2017, 155(3): 273-280. DOI: 10.1055/s-0043-100100.
- [12] Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, et al. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling[J]. *Nature*, 2018, 561(7722): 195-200. DOI: 10.1038/s41586-018-0482-7.
- [13] Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5169. DOI: 10.3390/ijms21145169.
- [14] Su XY, Zou X, Chen QZ, et al. Follicle-stimulating hormone β -subunit potentiates bone morphogenetic protein 9-induced osteogenic differentiation in mouse embryonic fibroblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(7): 1792-1802. DOI: 10.1002/jcb. 25849.
- [15] Zhu LL, Tourkova I, Yuen T, et al. Blocking FSH action attenuates osteoclastogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(1): 54-58. DOI: 10.1016/j.bbrc. 2012. 04. 104.
- [16] Ji Y, Liu P, Yuen T, et al. Epitope-specific monoclonal antibodies to FSH β increase bone mass[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(9): 2192-2197. DOI: 10.1073/pnas. 1718144115.
- [17] Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, et al. TNF- α directly enhances osteocyte RANKL expression and promotes osteoclast formation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2925. DOI: 10.3389/fimmu. 2019. 02925.
- [18] Iqbal J, Sun L, Kumar TR, et al. Follicle-stimulating hormone stimulates TNF production from immune cells to enhance osteoblast and osteoclast formation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(40): 14925-14930. DOI: 10.1073/pnas. 0606805103.
- [19] Qian H, Jia J, Yang Y, et al. A follicle-stimulating hormone exacerbates the progression of periapical inflammation through modulating the cytokine release in periodontal tissue[J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1572-1585. DOI: 10.1007/s10753-020-01234-9.
- [20] Tourkova IL, Witt MR, Li L, et al. Follicle stimulating hormone receptor in mesenchymal stem cells integrates effects of glycoprotein reproductive hormones[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1335(1): 100-109. DOI: 10.1111/nyas. 12502.
- [21] Qian H, Guan X, Bian Z. FSH aggravates bone loss in ovariectomized rats with experimental periodontitis[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 2997-3006. DOI: 10.3892/mmr. 2016. 5613.
- [22] Kovács B, Vajda E, Nagy EE. Regulatory effects and interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK signaling at the bone-cartilage interface in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4653. DOI: 10.3390/ijms20184653.
- [23] Williams C, Sapra A. Osteoporosis markers[J]. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing, 2021.
- [24] Desai Meena P, Khatkhatay MI, Bhanu Prakash KV, et al. Hormonal profiles and biochemical indices of bone turnover in Indian women[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(7): 923-929. DOI: 10.1007/s00198-006-0318-4.
- [25] 李红利, 伍西羽, 伍贤平, 等. 女性血清 FSH 和 LH 与骨转换生化指标的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(2): 91-95, 101. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2011. 02. 001.
- [26] Liu Y, Zhang M, Kong D, et al. High follicle-stimulating hormone levels accelerate cartilage damage of knee osteoarthritis in postmenopausal women through the PI3K/AKT/NF- κ B pathway[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(10): 2235-2245. DOI: 10.1002/2211-5463. 12975.
- [27] Kong D, Guan Q, Li G, et al. Expression of FSHR in chondrocytes and the effect of FSH on chondrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 587-593. DOI: 10.1016/j.bbrc. 2017. 11. 053.
- [28] Wang Y, Zhang M, Huan Z, et al. FSH directly regulates chondrocyte dedifferentiation and cartilage development[J]. *J Endocrinol*, 2021, 248(2): 193-206. DOI: 10.1530/JOE-20-0390.

(收稿日期: 2022-03-07)