

文章编号: 1004-7220(2025)02-0485-07

晚期糖基化终末产物及其受体对2型糖尿病骨质疏松的影响

史佩佩^{1,2}, 宫赫^{1,2}

(1. 北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 生物力学与力生物学教育部重点实验室, 北京市生物医学工程高精尖创新中心, 北京 100191; 2. 杭州市北京航空航天大学国际创新研究院(北京航空航天大学国际创新学院) 医工交叉科创中心, 杭州 311115)

摘要: 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)引发的骨质疏松增加了患者的骨折风险及骨折后死亡率。然而, 其具体发病机制尚未明确, 目前缺乏有效的预防和治疗手段。本综述首先总结非酶糖基化反应所产生的晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)对T2DM骨基质成分、骨结构和力学性能的影响; 然后阐述AGEs及其受体(receptor for AGEs, RAGE)导致骨退变的生物学机制; 最后探讨有益于骨合成代谢的降糖药物及其他药物通过抑制AGE/RAGE信号通路对骨质量的改善, 为T2DM相关骨质疏松的预防和治疗提供潜在的干预靶点和思路。

关键词: 2型糖尿病; 骨质疏松; 晚期糖基化终末产物; 骨转换; 药物干预

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2025.03.032

Effects of Advanced Glycation End Products and Their Receptor on Osteoporosis in Type 2 Diabetes Mellitus

SHI Peipei^{1,2}, GONG He^{1,2}

(1. Key Laboratory of Biomechanics and Mechanobiology (Beihang University), Ministry of Education, Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China; 2. Innovation Center for Medical Engineering & Engineering Medicine, Hangzhou International Innovation Institute, Beihang University, Hangzhou 311115, China)

Abstract: Osteoporosis caused by type 2 diabetes mellitus (T2DM) increases the risk of fracture and post-fracture mortality. However, the pathogenesis of the disease remains unclear, resulting in a lack of effective strategies for its prevention and treatment. In this review, firstly, the effects of advanced glycation end products (AGEs) produced by non-enzymatic glycation on bone matrix composition, bone structure, and mechanical properties of T2DM are summarized. Then, the biological mechanism of AGEs and receptor for AGEs (RAGE) affecting bone degeneration in T2DM is clarified. Finally, antidiabetic and other drugs that are beneficial to bone anabolism are discussed. These drugs positively affect bone quality through inhibiting AGE/RAGE signaling pathway. Accordingly, it is expected to provide potential intervention targets and ideas for the prevention and treatment of T2DM-related osteoporosis.

Key words: type 2 diabetes mellitus; osteoporosis; advanced glycation end products; bone turnover; drug intervention

收稿日期: 2024-10-19; 修回日期: 2024-11-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(12272029), 杭州市北京航空航天大学国际创新研究院资助项目(2024KQ093)

通信作者: 宫赫, 教授, 博士生导师, Email: bmegonghe@buaa.edu.cn

糖尿病是世界上最常见的疾病之一,其发病率增长速度很快。2021年20~79岁人群的糖尿病患病率估计为10.5%(5.366亿人),预计到2045年将上升至12.2%(7.832亿人),且75~79岁人群的患病率最高。由此造成的全球医疗负担随之加重,2021年全球糖尿病相关卫生支出约为9660亿美元,预计到2045年将达到10540亿美元^[1]。糖尿病会诱导多种并发症,微血管并发症(如糖尿病肾病、视网膜病变和神经病变)引发患者肾衰竭、失明和认知功能障碍,降低总体生活质量;严重的大血管并发症(心血管疾病)导致患者死亡率增加,预期寿命降低^[2]。糖尿病护理条件的改善虽延长了患者寿命,但也导致老年患者面临更多与年龄相关的并发症,如骨质疏松症和骨折等^[3]。糖尿病总病例中,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占90%~95%,与非糖尿病个体相比,T2DM患者发生骨质疏松性骨折的风险升高,造成更高的骨折后死亡率^[4-5]。因此,T2DM引起的骨骼并发症应受到更多重视,积极探索新的预防和治疗靶点。

T2DM是一种多因素代谢紊乱型疾病,发病机制非常复杂。在持续高血糖状态下,还原糖与蛋白质、脂质和核酸之间容易发生非酶糖基化反应,进而产生一组异质化学基团,称为晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)^[6]。它能够与质膜定位AGEs受体(receptor for AGEs, RAGE)相互作用,改变细胞内的信号传导和基因表达,诱导促炎因子和自由基的释放,在糖尿病及其并发症的发病机制中起着关键作用^[6-7]。T2DM患者的骨密度(bone mineral density, BMD)通常是正常甚至升高,但骨折风险仍然增加,这与骨成分、结构和力学性能受损造成的骨质量下降有关^[8-9]。目前,已有很多研究发现T2DM患者骨中有大量AGEs累积,会改变骨成分和骨组织材料特性,降低力学性能^[8,10-11]。然而,AGEs对T2DM皮质骨和松质骨的影响是否具有差异,AGEs通过何种生物学途径导致患者骨退变,以及抑制AGEs信号能否改善骨质量尚未阐明。

本文首先总结T2DM患者不同类型骨组织中AGEs的累积对骨基质成分、骨结构和力学性能的影响;然后阐述AGEs导致T2DM骨退变的生物学机制;最后探讨抑制AGE/RAGE信号通路的药物

对骨质量的改善,为T2DM相关骨质疏松的预防和治疗提供潜在的干预靶点和思路。

1 AGEs对T2DM骨基质成分、骨结构和力学性能的影响

AGEs是一系列非酶糖基化反应形成的各种产物的总称,一般包含两种类型:一类是荧光交联型,如在赖氨酸和精氨酸之间形成的戊糖素(pentosidine, PEN)^[12];另一类是非荧光、非交联型,如羧甲基赖氨酸(N ϵ -carboxymethyl lysine, CML)、羧乙基赖氨酸(N ϵ -carboxyethyl lysine, CEL)、羧甲基精氨酸和吡咯啉,它们由氨基酸残基侧链修饰形成^[13-14]。从骨组织中鉴定、分离和测定出的常见AGEs标志物包括PEN和CML,CML含量比PEN高40~100倍^[12]。一些AGEs通过引起非酶交联干扰蛋白质功能,尤其是半衰期长的蛋白质(如胶原蛋白),其侧链更容易发生糖基化^[11]。I型胶原蛋白是骨基质的主要有机成分,占骨重量的20%~25%,其余部分由矿物质(约65%)和水组成^[15]。胶原分子通过酶交联和非酶交联两种机制形成胶原交联,在组织分化、材料特性和力学性能中起重要作用^[15-16]。胶原分子的成熟酶交联(如吡啶啉和脱氧吡啶啉)可以稳定骨胶原排列,通过增加胶原蛋白的刚度提高骨组织强度^[11,17],而非酶交联和非酶AGE修饰会改变胶原分子的电荷分布和排布,干扰胶原纤维的正常结构和细胞-基质间的相互作用,从而损坏能量耗散机制,降低骨韧性和强度^[16,18-20]。更重要的是,非酶交联会抑制酶交联的形成,因为AGEs在赖氨酸残基之间形成,而赖氨酸残基是胶原分子中酶交联的重要位点^[17]。由此可见,骨基质中胶原蛋白的酶交联维持骨骼稳态,而非酶交联降低骨力学性能。

T2DM骨基质成分的变化与胶原的非酶修饰有关。T2DM患者股骨头松质骨的非酶交联比例增加,酶交联比例下降,总荧光AGEs(fluorescent AGEs, fAGEs)含量显著升高,矿物质含量、矿物基质比降低,平均矿物晶体宽度变大,矿物结晶度有降低趋势,且非酶交联比例和fAGEs含量与骨力学性能(如韧性、屈服后应力)呈显著负相关^[8]。男性T2DM患者股骨颈松质骨中,酶交联指标吡啶啉的含量显著降低,非酶交联与成熟酶交联的比值显著

高于对照组,且非酶交联的累积促使胶原基质硬化,骨脆性增加^[10]。T2DM 患者皮质骨中有更高水平的 CML,且皮质孔隙率高的 T2DM 亚组区域矿物基质比和矿化异质性较高,矿物成熟度和结晶度较低^[21]。男性 T2DM 患者股骨干皮质骨中也观察到非酶交联 AGEs 的累积,如 CML 和 MG-H1 含量趋于升高,同时皮质骨弹性模量显著降低,胶原纤维抵抗变形能力变差^[22]。绝经后女性 T2DM 患者松质骨和皮质骨的矿物质含量和矿化程度虽然高于对照组,但矿物基质比和酸性磷酸盐(一种新矿物的指标)的分布变窄,矿物结晶度分布变宽^[23]。该结果表明,AGEs 累积对 T2DM 松质和皮质骨基质成分有不同程度的改变,导致骨力学性能下降。

T2DM 骨中 AGEs 的累积会对皮质骨的微观结构和力学性能产生影响。与非糖尿病受试者相比,T2DM 患者股骨颈皮质骨中 fAGEs 含量趋于增加,皮质压痕特性变差,如蠕变压痕距离和压痕距离增量显著升高^[24]。T2DM 患者股骨中段皮质骨中 fAGEs 含量有升高趋势,CML 含量显著增加,伴随着皮质孔隙率的升高和骨单位密度的降低,可能促进裂纹扩展,从而降低皮质骨的抗骨折能力^[21]。在一项病例对照研究中,男性 T2DM 患者股骨中段皮质骨中观察到 fAGEs、CEL 和 PEN 水平有升高趋势,皮质骨微观结构虽无明显变化,但胶原纤维变形和弹性模量均较低^[22],表明非酶糖基化可能通过对胶原蛋白的糖氧化损伤破坏其力学性能。与男性相比,女性 T2DM 患者皮质骨中 AGEs 累积更显著。尤其是绝经后 T2DM 女性,其髌骨皮质中 fAGEs 交联密度和 PEN 含量比正常受试者分别显著增加了 71% 和 40%,尽管皮质骨纳米力学特性(如压痕模量和硬度)高于正常组,但过量的 AGEs 也可能导致骨脆性增加^[25]。该结果表明,AGEs 在皮质骨中的累积促使骨结构退化,骨脆性增加。

AGEs 对 T2DM 松质骨结构和力学性能的影响程度小于皮质骨。与非糖尿病受试者相比,T2DM 患者股骨头松质骨的 fAGEs 含量显著升高,骨体积分数(bone volume fraction, BV/TV)、骨小梁厚度(trabecular thickness, Tb. Th)和数量(trabecular number, Tb. N)显著下降^[8]。也有研究表明,fAGEs 含量、微观结构参数和力学性能未见明显差异^[24]。与正常志愿者相比,男性 T2DM 患者股骨颈松质骨

样本的 fAGEs 含量虽无显著变化,但 PEN 含量显著升高;反常的是,BV/TV 有升高趋势,矿物质含量和力学性能(弹性模量、屈服应力和极限应力)显著升高^[10]。绝经后女性 T2DM 患者的股骨头和髌骨松质骨中可见明显的 AGEs 累积,总 AGEs 含量、fAGEs 交联密度和 PEN 含量均显著高于正常受试者,但松质骨 BMD、微观结构、压痕模量和硬度,以及骨强度在两组之间无显著差异^[25-26]。该结果表明,AGEs 在 T2DM 松质骨中的累积对骨结构和力学性能的损伤有限。综上所述,诱导胶原蛋白的酶交联并抑制非酶交联可能会改善骨微结构,增加骨强度。

2 AGEs 导致 T2DM 骨退变的生物学机制

骨中 AGEs 的累积可能通过影响骨转换水平扰乱骨稳态。与正常受试者相比,T2DM 患者骨中 AGEs 含量显著增加,而骨形成明显减少,表现为 Runt 相关转录因子 2(Runt related transcription factor 2, RUNX2)的 mRNA 水平下降,硬化蛋白(sclerostin, SOST)的 mRNA 水平升高^[26],SOST 可通过抑制 Wnt 通路减少骨形成^[27]。T2DM 患者血清中的骨转换标志物水平随骨中 AGEs 含量的增加而变化^[25,28],骨形成标志物 I 型胶原 N 端前肽(amino-terminal propeptide of type I collagen, PINP)的水平显著降低,而骨吸收标志物 I 型胶原 C 端交联末端肽(carboxy-terminal telopeptide of type I collagen, CTX)的水平显著降低或升高^[25,28]。T2DM 动物模型的骨组织中也观察到了 AGEs 的累积。高脂饮食和链脲霉素(streptozotocin, STZ)诱导的 T2DM 小鼠骨中 CML 水平显著高于对照组,它可以激活 RAGE 信号通路及其下游靶点核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的表达,伴随着骨转换调节因子骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的 mRNA 水平降低,NF- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)的 mRNA 水平升高^[29]。另一种 ApoE 基因缺陷小鼠模型(ApoE^{-/-})出现胰岛素敏感性降低和胰岛素抵抗等典型 T2DM 特征,该小鼠腹腔注射 AGEs 造成血清中骨转换标志物水平的变化,尤其是骨钙素(osteocalcin, OCN)水平降低,CTX 水平升高,同时骨中 RAGE 的 mRNA 和蛋白表达水平有升高趋

势^[30]。由此可见,骨组织中 AGEs 的累积可能通过与 RAGE 的相互作用调控骨转换。

AGEs 可诱导成骨细胞和骨细胞凋亡,减少骨形成。体外高葡萄糖通过增加大鼠原代成骨细胞中 AGEs 的水平激活凋亡信号通路(caspase-3),诱导细胞凋亡^[31]。AGEs 的前体(乙醇醛)诱导小鼠成骨细胞系(MC3T3-E1)内 AGEs 的积累,通过激活内质网应激相关蛋白诱导细胞凋亡^[32]。AGEs、caspase-3 和内质网应激的抑制剂可逆转细胞凋亡^[31-32]。AGEs 也通过增强 caspase-3 信号诱导小鼠骨样细胞(MLO-Y4)的凋亡^[33]。AGEs 通过影响骨形成/骨吸收关键因子的表达调控骨转换。AGEs 的前体物质(甲基乙二醛)在成骨细胞分化后期下调骨形成相关基因碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和 RUNX2 的表达,抑制成骨细胞分化和增殖^[34-35]。但不同时间的 AGEs 处理对人胎成骨细胞系(hFOB 1.19)的影响不同,尽管短时间的 AGEs 处理上调了成骨基因和蛋白(ALP、OCN 和 OPG)的表达,下调了 RANKL 的表达,但长时间的 AGEs 处理会下调成骨基因和蛋白的表达并上调 RANKL 的表达^[36],表明 AGEs 的长期累积不利于骨形成。随着 AGEs 浓度的升高,破骨细胞的分化和功能受到抑制,表现为破骨细胞分化相关激酶(JNK 和 p38)和 MAPK 通路关键激酶(ERK 和 AKT)的蛋白表达下降,骨吸收相关基因,如 NF- κ B 受体激活因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)、抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)和组织蛋白酶 K 表达下降^[37]。骨样细胞(MLO-Y4-A2)用 AGEs 处理后,RAGE 的 mRNA 和蛋白表达水平显著增加,AGEs 通过激活 ERK、JNK 和 NF- κ B 的磷酸化显著提高 SOST 的表达水平,造成细胞功能障碍^[33,38];同时 SOST 可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路减少成骨细胞的骨形成^[27],敲除 RAGE 显著降低了 AGEs 诱导的 SOST 表达^[38]。综上,AGEs 通过与 RAGE 的相互作用抑制了骨形成和骨吸收,降低了骨转换水平,可能是造成骨成分、结构和力学性能变化的潜在机制。

3 抑制 AGE/RAGE 对骨质量的改善

合理的饮食和运动是预防和治疗 T2DM 的干预措施。研究表明,地中海饮食和高纤维饮食可以

改善 T2DM 患者的血糖控制,降低胰岛素抵抗^[39]。坚持地中海饮食可有效预防 T2DM 患者骨质疏松,高纤维饮食被证明与男性 T2DM 患者较高的 BMD 和较低的骨折风险有关^[39]。最新的一项研究显示,高纤维饮食减少了 T2DM 患者的骨形成,但不影响骨微观结构^[40]。运动对 T2DM 患者骨骼健康的影响取决于运动类型、力学载荷和强度。有氧运动和抗阻运动可提高 T2DM 患者的胰岛素敏感性,改善血糖控制^[41]。有氧和负重运动的结合(如足球)增加了 T2DM 患者的 BMD,有利于负重部位的骨骼健康^[42]。然而,确诊为 T2DM 的患者多为老年人,对有益于骨骼健康的运动类型认知有限,且运动意愿和精力不够,加上自身可能存在的健康问题,使得运动带来的益处有限^[43]。因此,需要在饮食和运动干预的基础上,开发预防和治疗 T2DM 骨质疏松的药物。

T2DM 患者常用的降糖药中,二甲双胍和胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂对骨骼健康有益^[30,44-45]。二甲双胍可以降低自发性 T2DM 大鼠(goto-kakizaki, GK)的血糖,恢复骨转换标志物(ALP 和 TRAP)水平,增加皮质骨和松质骨的骨形成率和矿化沉积率,改善骨微结构和生物力学性能^[46]。GLP-1 受体激动剂(利拉鲁肽)可降低 Zucker 糖尿病肥胖(Zucker diabetic fatty, ZDF)大鼠股骨中 RAGE 的 mRNA 水平,恢复骨桥蛋白和锌指转录因子(Osterix)的 mRNA 水平,同时改善骨小梁微观结构,增加骨强度^[47]。该结果表明,二甲双胍和 GLP-1 受体激动剂抑制了 T2DM 造成的骨质减少,在一定程度上改善了骨微结构和力学性能。血管紧张素 II 受体阻断剂依贝沙坦(Irbesartan)治疗可显著降低 RAGE 的基因和蛋白表达水平,改善 T2DM 小鼠的骨小梁微结构,显著提高生物力学性能^[48]。中国传统药剂四君子汤可抑制 T2DM 小鼠股骨和胫骨的 AGE/RAGE/NF- κ B 信号通路,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,改善骨重建、骨微观结构和股骨最大载荷^[49]。离体实验中,AGE 交联抑制剂通过去除骨基质中的 AGEs,使 T2DM 小鼠股骨中总 fAGEs 水平显著下降,股骨最大韧性增加^[50]。

体外抑制 AGEs 可恢复骨骼细胞功能,改善骨转换水平。对骨合成代谢有益的降糖药或其他药

物通过阻断 AGE/RAGE 介导的氧化应激, 维持成骨细胞功能^[47-48,51]。GLP-1 改善了 AGEs 处理的小鼠原代成骨细胞增殖, 通过下调 RAGE 的基因和蛋白表达减弱 AGEs 介导的细胞氧化应激, 通过增加骨形成相关因子的 mRNA 表达减轻 AGEs 介导的细胞分化损伤^[47]。Irbesartan 能阻断 AGEs 诱导的大鼠原代成骨细胞内氧化应激和 RAGE 表达, 抑制 AGEs 对成骨细胞增殖和分化的损伤, 以及对细胞凋亡的激活^[48]。高糖条件下 MC3T3-E1 细胞中添加香豆素可增加 ALP 活性和钙沉积, 同时诱导 OPG 和 I 型胶原蛋白的产生, 促进成骨细胞分化和骨矿化^[51]。这些药物也能通过抑制高糖介导的 AGE-RAGE 相互作用调控破骨细胞和间充质干细胞活性。香豆素能降低体外高葡萄糖下破骨细胞的 AGEs 分泌和 RAGE 诱导, 改善 AGEs 抑制的破骨细胞分化, 激活骨吸收活性^[51]。二甲双胍用于体外高糖环境下的间充质干细胞 (C3H10) 可降低 RAGE、p-JAK2 和 p-STAT1 的表达, 提高细胞活力, 同时增加 RUNX2、I 型胶原 $\alpha 1$ 、OCN 和 ALP 的成骨基因表达以及 Osterix 的蛋白表达, 促进成骨分化^[46]。莫

诺甾通过触发乙二醛酶 (glyoxalase-1, Glo1) 抑制骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC) 中 AGEs 的形成和 RAGE 的表达, 增加成骨基因和蛋白表达水平、ALP 活性和矿化结节的形成。Glo1 还能降解 AGEs 前体 (如甲基乙二醛), 并进一步抑制 AGE-RAGE 信号传导^[52]。

4 总结与展望

T2DM 造成的骨质疏松表现为皮质骨和松质骨的结构和力学性能退化, 与骨中非酶糖基化反应累积的 AGEs 有关。AGEs 可以激活 RAGE 信号通路及其下游靶点, 破坏骨骼细胞的功能, 造成异常骨转换。AGEs 也能直接加速骨基质中胶原蛋白的非酶交联, 改变骨基质成分和骨结构, 使骨韧性降低、脆性增加 (见图 1)。对骨骼有益的降糖药和其他药物可通过阻断 AGEs 交联或抑制 AGE/RAGE 信号恢复骨骼细胞的功能, 改善骨转换水平、骨结构和力学性能。综上, 抑制非酶交联或 AGE/RAGE 信号可能是解决 T2DM 相关骨病的靶点之一。

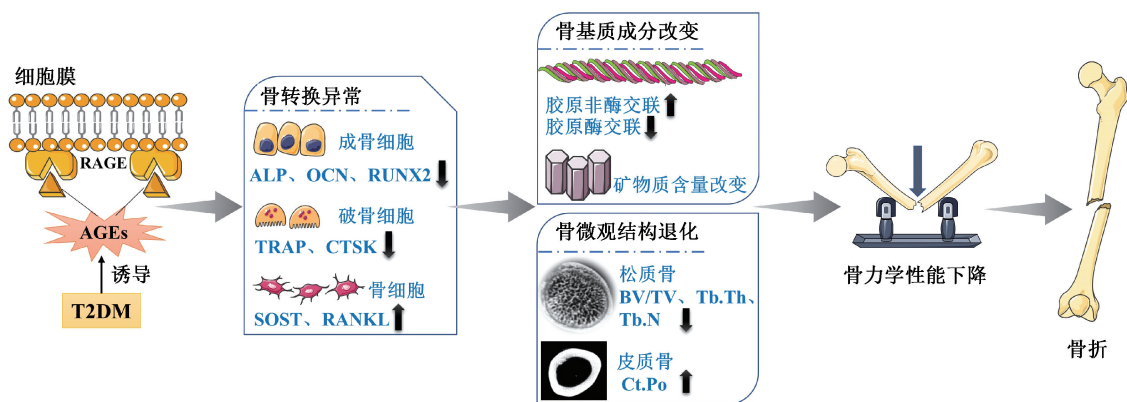


图 1 T2DM 造成骨质疏松性骨折的生物力学机制

Fig. 1 Biomechanical mechanism of osteoporotic fractures caused by T2DM

利益冲突声明: 无。

作者贡献声明: 史佩佩负责文献收集、整理和论文初稿撰写; 宫赫负责论文选题和修订。

参考文献:

[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022(183): 109119.

[2] COLE JB, FLOREZ JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16 (7): 377-390.

[3] SHAH VN, DIMEGLIO LA. Sweet bones: Diabetes effects on bone [M]// Burr DB, Allen MR. Basic and applied bone biology. 2nd ed. New York: Academic Press, 2019: 425-441.

[4] EMANUELSSON F, AFZAL S, JØRGENSEN NR, et al. Hyperglycaemia, diabetes and risk of fragility fractures: Observational and Mendelian randomisation studies [J].

- Diabetologia, 2024, 67(2): 301-311.
- [5] VIGGERS R, STARUP-LINDE J, VESTERGAARD P. Discrepancies in type of first major osteoporotic fracture and anti-osteoporotic therapy in elderly people with type 2 diabetes mellitus: A retrospective Danish cohort study [J]. Bone, 2023(171): 116745.
- [6] KHALID M, PETROIANU G, ADEM A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: Mechanisms and perspectives [J]. Biomolecules, 2022, 12(4): 542.
- [7] SINGH VP, BALI A, SINGH N, *et al.* Advanced glycation end products and diabetic complications [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2014, 18(1): 1-14.
- [8] SIHOTA P, YADAV RN, DHALIWAL R, *et al.* Investigation of mechanical, material, and compositional determinants of human trabecular bone quality in type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(5): e2271-e2289.
- [9] 胡小容, 宫赫. 2型糖尿病性骨质疏松对骨折风险影响的研究进展[J]. 医用生物力学, 2023, 38(4): 831-836.
HU XR, GONG H. Research progress on the effect of type 2 diabetic osteoporosis on bone fracture risk [J]. J Med Biomech, 2023, 38(4): 831-836.
- [10] HUNT HB, TORRES AM, PALOMINO PM, *et al.* Altered tissue composition, microarchitecture, and mechanical performance in cancellous bone from men with type 2 diabetes mellitus [J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(7): 1191-1206.
- [11] YAMAMOTO M, SUGIMOTO T. Advanced glycation end products, diabetes, and bone strength [J]. Curr Osteoporos Rep, 2016, 14(6): 320-326.
- [12] THOMAS CJ, CLELAND TP, SROGA GE, *et al.* Accumulation of carboxymethyl-lysine (CML) in human cortical bone [J]. Bone, 2018(110): 128-133.
- [13] DONG L, LI Y, CHEN Q, *et al.* Cereal polyphenols inhibition mechanisms on advanced glycation end products and regulation on type 2 diabetes [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2023, 64(26): 9495-9513.
- [14] 毛岩, 杨肖, 孙联文. 晚期糖基化终末产物对骨组织生物力学影响的研究进展[J]. 医用生物力学, 2021, 36(5): 811-817.
MAO Y, YANG X, SUN LW. Progress in advanced glycation end-products effects on biomechanics of bone tissues [J]. J Med Biomech, 2021, 36(5): 811-817.
- [15] BURR DB. Bone morphology and organization [M]// Burr DB, Allen MR. Basic and applied bone biology [M]. 2nd ed. New York: Academic Press, 2019: 3-26.
- [16] SAITO M, MARUMO K. Effects of collagen crosslinking on bone material properties in health and disease [J]. Calcif Tissue Int, 2015, 97(3): 242-261.
- [17] SAITO M, KIDA Y, KATO S, *et al.* Diabetes, collagen, and bone quality [J]. Curr Osteoporos Rep, 2014, 12(2): 181-188.
- [18] KHOSRAVI R, SODEK KL, FAIBISH M, *et al.* Collagen advanced glycation inhibits its discoidin domain receptor 2 (DDR2)-mediated induction of lysyl oxidase in osteoblasts [J]. Bone, 2014(58): 33-41.
- [19] WANG B, VASHISHTH D. Advanced glycation and glycoxidation end products in bone [J]. Bone, 2023(176): 116880.
- [20] SROGA GE, VASHISHTH D. Controlled formation of carboxymethyllysine in bone matrix through designed glycation reaction [J]. JBMR Plus, 2021, 5(11): e10548.
- [21] WÖLFEL EM, JÄHN-RICKERT K, SCHMIDT FN, *et al.* Individuals with type 2 diabetes mellitus show dimorphic and heterogeneous patterns of loss in femoral bone quality [J]. Bone, 2020(140): 115556.
- [22] WÖLFEL EM, SCHMIDT FN, VOM SCHEIDT A, *et al.* Dimorphic mechanisms of fragility in diabetes mellitus: The role of reduced collagen fibril deformation [J]. J Bone Miner Res, 2022, 37(11): 2259-2276.
- [23] HUNT HB, MILLER NA, HEMMERLING KJ, *et al.* Bone tissue composition in postmenopausal women varies with glycemic control from normal glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus [J]. J Bone Miner Res, 2021, 36(2): 334-346.
- [24] KARIM L, MOULTON J, VAN VLIET M, *et al.* Bone microarchitecture, biomechanical properties, and advanced glycation end-products in the proximal femur of adults with type 2 diabetes [J]. Bone, 2018(114): 32-39.
- [25] LEKKALA S, SACHER SE, TAYLOR EA, *et al.* Increased advanced glycation endproducts, stiffness, and hardness in iliac crest bone from postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus on insulin [J]. J Bone Miner Res, 2023, 38(2): 261-277.
- [26] PICCOLI A, CANNATA F, STROLLO R, *et al.* Sclerostin regulation, microarchitecture, and advanced glycation end-products in the bone of elderly women with type 2 diabetes [J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(12): 2415-2422.
- [27] HYGUM K, STARUP-LINDE J, HARSLØF T, *et al.* Diabetes mellitus, a state of low bone turnover—A systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(3): R137-R157.
- [28] GAO L, LIU C, HU P, *et al.* The role of advanced glycation end products in fracture risk assessment in postmenopausal type 2 diabetic patients [J]. Front Endocrinol, 2022(13): 1013397.
- [29] ECKHARDT BA, ROWSEY JL, THICKE BS, *et al.* Accelerated osteocyte senescence and skeletal fragility in

- mice with type 2 diabetes [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(9): e135236.
- [30] ZHANG L, LI P, TANG Z, *et al.* Effects of GLP-1 receptor analogue liraglutide and DPP-4 inhibitor vildagliptin on the bone metabolism in ApoE^{-/-} mice [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(16): 369.
- [31] LIU J, MAO J, JIANG Y, *et al.* AGEs induce apoptosis in rat osteoblast cells by activating the caspase-3 signaling pathway under a high-glucose environment *in vitro* [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2016, 178(5): 1015-1027.
- [32] SUZUKI R, FUJIWARA Y, SAITO M, *et al.* Intracellular accumulation of advanced glycation end products induces osteoblast apoptosis via endoplasmic reticulum stress [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(10): 1992-2003.
- [33] ZHANG C, WEI W, CHI M, *et al.* FOXO1 mediates advanced glycation end products induced mouse osteocyte-like MLO-Y4 cell apoptosis and dysfunctions [J]. *J Diabetes Res*, 2019(2019): 6757428.
- [34] WAQAS K, MULLER M, KOEDAM M, *et al.* Methylglyoxal-an advanced glycation end products (AGEs) precursor-Inhibits differentiation of human MSC-derived osteoblasts *in vitro* independently of receptor for AGEs (RAGE) [J]. *Bone*, 2022(164): 116526.
- [35] FRANKE S, RÜSTER C, PESTER J, *et al.* Advanced glycation end products affect growth and function of osteoblasts [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(4): 650-660.
- [36] MENG HZ, ZHANG WL, LIU F, *et al.* Advanced glycation end products affect osteoblast proliferation and function by modulating autophagy via the receptor of advanced glycation end products/Raf protein/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase/extracellular signal-regulated kinase (RAGE/Raf/MEK/ERK) pathway [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(47): 28189-28199.
- [37] PARK SY, CHOI KH, JUN JE, *et al.* Effects of advanced glycation end products on differentiation and function of osteoblasts and osteoclasts [J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(37): e239.
- [38] SAKAMOTO E, KIDO J, TAKAGI R, *et al.* Advanced glycation end-product 2 and Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide increase sclerostin expression in mouse osteocyte-like cells [J]. *Bone*, 2019(122): 22-30.
- [39] FARAJ M, NAPOLI N. The impact of diet on bone and fracture risk in diabetes [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2022, 20(1): 26-42.
- [40] FARAJ M, LEANZA G, KRUG J, *et al.* High-fiber diet reduces bone formation but does not affect bone microarchitecture in type 2 diabetes individuals [J]. *JBMR Plus*, 2024, 8(10): ziae1111.
- [41] VIGGERS R, AL-MASHHADI Z, FUGLSANG-NIELSEN R, *et al.* The impact of exercise on bone health in type 2 diabetes mellitus—A systematic review [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(4): 357-370.
- [42] SKORADAL M-B, HELGE EW, JØRGENSEN NR, *et al.* Osteogenic impact of football training in 55- to 70-year-old women and men with prediabetes [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2018, 28(Suppl. 1): 52-60.
- [43] DRUMMOND K, BENNETT R, GIBBS J, *et al.* Perceptions of fracture and fall risk and of the benefits and barriers to exercise in adults with diabetes [J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(12): 2563-2573.
- [44] WU B, FU Z, WANG X, *et al.* A narrative review of diabetic bone disease: Characteristics, pathogenesis, and treatment [J]. *Front Endocrinol*, 2022(13): 1052592.
- [45] LEE HS, HWANG JS. Impact of type 2 diabetes mellitus and antidiabetic medications on bone metabolism [J]. *Curr Diabetes Rep*, 2020, 20(12): 78.
- [46] LIN R, XU B, YE Z, *et al.* Metformin attenuates diabetes-induced osteopenia in rats is associated with down-regulation of the RAGE-JAK2-STAT1 signal axis [J]. *J Orthop Transl*, 2023(40): 37-48.
- [47] CHENG Y, LIU P, XIANG Q, *et al.* Glucagon-like peptide-1 attenuates diabetes-associated osteoporosis in ZDF rat, possibly through the RAGE pathway [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 465.
- [48] CHENG YZ, YANG SL, WANG JY, *et al.* Irbesartan attenuates advanced glycation end products-mediated damage in diabetes-associated osteoporosis through the AGEs/RAGE pathway [J]. *Life Sci*, 2018(205): 184-192.
- [49] DAI X, LIU Y, LIU T, *et al.* SiJunZi decoction ameliorates bone quality and redox homeostasis and regulates advanced glycation end products/receptor for advanced glycation end products and WNT/ β -catenin signaling pathways in diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024(319): 117167.
- [50] LLABRE JE, SROGA GE, TICE MJL, *et al.* Induction and rescue of skeletal fragility in a high-fat diet mouse model of type 2 diabetes; An *in vivo* and *in vitro* approach [J]. *Bone*, 2022(156): 116302.
- [51] LEE EJ, KANG MK, KIM YH, *et al.* Coumarin ameliorates impaired bone turnover by inhibiting the formation of advanced glycation end products in diabetic osteoblasts and osteoclasts [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7): 1052.
- [52] SUN Y, ZHU Y, LIU X, *et al.* Morroniside attenuates high glucose-induced BMSC dysfunction by regulating the Glo1/AGE/RAGE axis [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(8): e12866.