GLP-1 受体激动剂在糖尿病合并骨质疏松症患者骨代谢调控中的作用研究

杨婧
合肥职业技术学院，安徽 合肥 238000

摘要：GLP-1 受体激动剂作为新型抗糖药物，近年来在糖尿病合并骨质疏松研究中受到关注。除有效降低血糖外，其对骨代谢亦呈积极效应。exenatide 与 dulaglutide 可显著提高骨密度，且不增加骨质脆弱风险。该类药物或经调控骨代谢相关信号通路改善骨质量，从而减轻糖尿病患者的骨质疏松负担。基于临床与基础研究的趋同结果，GLP-1 受体激动剂有望在综合管理策略中兼具控糖与骨保护双重价值，同时也提示开展更长期、机制导向研究的必要性。

关键词：GLP-1 受体激动剂；糖尿病；骨质疏松症；骨代谢；治疗效果

Study on the Role of GLP-1 Receptor Agonists in Bone Metabolism Regulation in Patients with Diabetes Complicated by Osteoporosis

Yang Jing

Hefei Technology College, Hefei, Anhui, 238000, China

Abstract: GLP-1 receptor agonists, as new anti-diabetic drugs, have attracted attention in recent years for their role in diabetes complicated by osteoporosis. In addition to effectively lowering blood glucose, they also have a positive effect on bone metabolism. Exenatide and dulaglutide can significantly increase bone mineral density without increasing the risk of bone fragility. This class of drugs may improve bone quality by regulating bone metabolism-related signaling pathways, thereby alleviating the burden of osteoporosis in diabetic patients. Based on converging results from clinical and basic research, GLP-1 receptor agonists are expected to have dual value in glycemic control and bone protection in comprehensive management strategies, while also highlighting the necessity for longer-term, mechanism-oriented studies.

Keywords: GLP-1 receptor agonists; Diabetes; Osteoporosis; Bone metabolism; Therapeutic effects

DOI: 10.62639/sspis04.20260301

引言

糖尿病为常见代谢性疾病，全球负担持续攀升。国际糖尿病联合会统计，2021 年全球约有 5.37 亿成年人患病，预计 2030 年增至 6.44 亿。骨质疏松症在糖尿病人群中发生率较高，骨折风险亦显著增加，2 型糖尿病尤为突出。代谢紊乱打破骨形成与骨吸收平衡，促使骨量流失并降低骨质量，进而加速骨质疏松进程，显著影响生活质量与医疗负担。临床实践中，单纯改善血糖未必同步修复骨微环境异常，提示亟需寻找兼顾代谢与骨健康的干预路径。

在此背景下，GLP-1 受体激动剂作为控糖手段之外的潜在骨保护策略受到重视。临床数据提示，exenatide 与 dulaglutide 可提高骨密度且未见骨质脆弱加重，为糖尿病合并骨质疏松的治疗提供新选项。同时，有研究认为其可能通过骨代谢相关通路改善骨质量，缓解骨丢失。动物实验亦显示 GLP-1 受体激动剂可改善骨质量，提示其在骨代谢调控中的应用前景。与传统抗骨质疏松药物相较，该类药物可在控制血糖、体重与食欲的同时兼顾骨代谢，契合多重共病管理需求，具有临床整合价值。

一、GLP-1 受体激动剂的基本特性

（一）描述 GLP-1 的生理功能及其受体机制

GLP-1 为肠源性多肽，进食后分泌增强，具有促胰岛素分泌、抑制胰高血糖素、减缓胃排空与增强饱腹感等作用。其通过与 GLP-1R 结合，激活胞内信号网络，参与多系统调控。GLP-1R 分布于胰腺、脑、心脏及骨组织等，反映其广泛生理意义。临床观察提示，exenatide 与 dulaglutide 可在控糖同时改善骨密度且不增加骨质脆弱，提示 GLP-1 通路可能兼具骨保护作用；此外，GLP-1 或经涉及 RAGE 的途径参与骨代谢调节，为缓解糖尿病相关骨质疏松提供分子线索。进一步而言，受体介导的信号常见于 cAMP 依赖通路及与细胞存活相关的级联反应，可能通过影响成骨细胞分化与基质矿化、调节破骨细胞

（稿件编号：IS-26-1-1G004）

作者简介：杨婧（1991-），女，汉族，籍贯：安徽省滁州市，硕士研究生，讲师，研究方向：内分泌与代谢病，糖尿病，骨质疏松。
基金项目：2023 年校级自然科学基金：“GLP-1 受体激动剂对糖尿病合并骨质疏松症骨代谢的影响研究”（基金号 2023KJB07）。

生成与活性，重塑骨重建的动态平衡。骨微环境中的细胞间通讯亦可能受到影响，从而改变骨梁结构的稳定性。

（二）GLP-1 受体激动剂的分类及临床应用

GLP-1 受体激动剂包括 exenatide、dulaglutide 等，通过模拟肠促胰素效应，增强胰岛素分泌并抑制胰高血糖素，从而降低血糖。相关系统评价与荟萃分析进一步支持其对骨代谢的正向影响。机制层面，该类药物可能通过调节成骨细胞与破骨细胞活性，实现促进骨形成并抑制骨吸收的综合效应。结合药动学特征，不同制剂在给药频率、暴露时程与胃肠道反应方面存在差异，这或影响体重变化、能量代谢与机械负荷，进而对骨密度产生间接效应。临床应用时，通常以血糖控制、体重管理与并发症风险作为综合考量指标，并辅以骨密度与骨代谢标志物的动态评估，以实现治疗目标的一致性。

（三）探讨其对骨代谢的潜在影响。

围绕骨代谢的证据逐步增多。与安慰剂相比，GLP-1 受体激动剂可带来骨密度的统计学提升且不增加脆性风险，显示出在控糖同步维护骨健康的潜力。动物实验亦表明其可改善骨质量，支持其对成骨相关环节的促进作用。综合而言，GLP-1 受体激动剂有望成为糖尿病相关骨质疏松的干预工具，其进一步机制探究与人群验证具有必要性。值得注意的是，骨质量涉及骨小梁形态、皮质厚度与胶原交联等多层面因素，药物影响可能表现为对骨基质组成、骨髓脂肪分化倾向与细胞应激反应的综合调节。此外，能量代谢与骨重塑密切相关，食欲抑制与体重变化可能通过机械负荷及内分泌因子间接作用于骨组织，提示评估疗效时应兼顾直接与间接通路的贡献。

二、糖尿病与骨质疏松症的关联

（一）讨论糖尿病对骨密度的影响

糖尿病与骨密度下降关联紧密。高糖环境导致晚期糖基化终末产物积聚，干扰骨细胞功能，抑制成骨细胞增殖分化并影响基质矿化。胰岛素抵抗亦削弱胰岛素对成骨的促进作用，骨形成不足。慢性低度炎症普遍存在，肿瘤坏死因子 α 与白介素 -6 水平升高可加速骨吸收，进一步削弱骨量与骨强度。基于上述病理生理背景，GLP-1 受体激动剂的骨代谢效应为改善骨密度提供了潜在路径。临床观察还提示，神经病变与肌肉力量下降可增加跌倒概率，间接提高骨折风险；微循环障碍与骨髓微环境供氧不足，则限制骨修复效率并延缓骨重建。多因素叠加使骨量与骨质量同时受损，形成难以逆转的负向循环。

（二）探讨糖尿病相关的代谢异常如何加剧骨质疏松

高血糖、胰岛素抵抗与慢性炎症在骨代谢紊乱中相互作用。高糖状态限制骨基质合成并阻滞成骨细胞成熟，胰岛素信号受损削弱骨形成，炎症介质则促进破骨活性。与此同时，糖尿病相关微血管病变影响骨组织灌注与营养供应，削弱修复与重塑能力，骨密度与骨质量因此同步受损。在此情境下，GLP-1 受体激动剂对骨代谢的调节效应具有潜在价值。进一步而言，氧化应激、线粒体功能异常与细胞凋亡通路可共同驱动骨细胞活力下降；胶原交联结构异常使骨材料特性劣化，即便骨密度变化有限，骨强度亦可能下降。上述机制强调了以骨质量为导向的评估框架，而不仅局限于骨密度单一指标，这为药物疗效判读提供了多维参照。

（三）总结现有研究对该问题的认识

糖尿病通过高糖毒性、炎症反应与信号通路受损等多途径影响骨代谢，导致骨密度下降与骨强度减弱。exenatide 与 dulaglutide 可显著提高骨密度且不加重骨质脆弱，动物研究亦显示 exenatide 改善骨质量，提示其在骨代谢调控方面具有积极作用。综合分析认为，该类药物或通过增强成骨细胞功能并抑制破骨细胞活性改善骨健康，为糖尿病伴骨质疏松的干预提供依据。在临床决策中，将其与生活方式干预、维生素与矿物质管理以及防跌倒策略协同整合，可在多层面降低骨丢失速度并改善结局。

三、GLP-1 受体激动剂在骨质疏松症治疗中的应用

（一）总结 GLP-1 受体激动剂对骨密度的影响研究

在糖尿病合并骨质疏松的患者中，GLP-1 受体激动剂的骨密度改善作用已有初步证实。多项临床研究表明，使用 Exenatide（艾塞那肽）和 Dulaglutide（度拉糖肽）等 GLP-1 受体激动剂，较安慰剂组在骨密度方面表现出显著的提高，并且未观察到骨折风险的增加。研究还发现，这些药物能够在改善血糖控制的同时，有效减缓骨质疏松的进程，表明 GLP-1 受体激动剂在糖尿病患者中不仅对血糖控制有益，还能在治疗骨质疏松方面发挥积极作用。部分研究指出，GLP-1 受体激动剂可能通过影响骨代谢的相关信号通路，促进骨形成并抑制骨吸收，进一步提高骨密度，减轻骨质疏松的负担。此外，骨密度通常通过 双能 X 线吸收法（DXA）进行随访评估，同时结合 骨转换标志物 与临床症状综合判定，以获得更准确的疗效评估。对合并 维生素 D 或 钙 摄入不足、肾功能受限或长期卧床等情况的患者，应动态调整治疗目标，减少这些混杂因素对疗效评估的干扰，以确保更好的治疗效果。

（二）分析其在改善骨质量方面的潜力

骨质量不仅仅由骨密度决定，还涉及到骨的小梁微结构、骨皮质厚度和材料特性等多维度指标。已有的临床研究和动物实验表明，GLP-1 受体激动剂如 Exenatide 和 Dulaglutide 在显著提高骨密度的同时，还可能通过改善骨梁结构和骨皮质的物理属性来增强骨质量。动物模型研究显示，Exenatide 能够改善 2 型糖尿病小鼠的骨质量，推测其通过调节骨代谢相关通路，特别是通过促进成骨细胞（骨生成细胞）的功能和抑制 破骨细胞

（骨吸收细胞）活性来增强骨强度。药物对骨质量的影响不仅仅局限于骨密度的提高，还涉及到能量代谢的改善。通过改善体重控制、减少脂肪毒性和氧化压力，GLP-1 受体激动剂间接恢复了成骨细胞的功能。此外，骨髓基质细胞的分化趋向成骨方向可能是药物的另一个关键作用机制，这种分化过程可能与 细胞内第二信使 和 转录因子 的适配性改变相关。因此，药物对骨质量的改善可能会在长期的随访中更加显现，提示治疗效果需要覆盖整个骨重建周期，并应根据患者的具体情况调整治疗策略。

（三）探讨临床应用中的挑战与机遇

尽管 GLP-1 受体激动剂在改善骨密度和骨质量方面展示了潜力，但在临床应用中依然面临一些挑战。首先，糖尿病患者群体存在显著的 人群异质性，患者的基础疾病、骨代谢状态以及对药物的反应存在差异，这使得统一的治疗方案难以广泛适用。其次，真实世界中患者的 依从性管理 也是影响治疗效果的关键因素之一。由于糖尿病患者常常需要长期服药，如果患者在治疗过程中未能坚持用药，可能会影响疗效的实现。另一方面，随着临床数据的积累和机制研究的深入，GLP-1 受体激动剂的治疗路径有望得到进一步优化。联合治疗是一个值得探索的方向，特别是将 GLP-1 受体激动剂与常规的 抗骨质疏松药物（如双膦酸盐或降钙素）联合使用，可能能够进一步提升骨密度和骨质量，同时改善骨折结局。随着证据体系的不断完善，GLP-1 受体激动剂的适应症可能会进一步扩展，更多的患者群体将从中受益。对于一些高 跌倒风险、骨转换异常 或 营养不良 的患者，个体化的分层用药和监测策略将有助于提高治疗的成本效益比。然而，在临床应用中，胃肠道不耐受、体重过度下降或合并多药治疗的患者，药物间的相互作用及不良反应可能会对骨代谢产生潜在影响，因此需要通过循证路径进行风险评估和控制，以确保患者在治疗中的安全性和有效性。

四、未来研究方向与临床应用前景

（一）讨论当前研究的局限性与不足

尽管现有结果积极，但仍存在样本量有限、人群覆盖不足与随访时间偏短等限制，长期骨安全性与有效性证据仍不充分。研究多集中于 exenatide 与 dulaglutide，对其他同类药物的系统评估相对缺乏。机制层面，对骨代谢关键通路的阐释仍显不足，GLP-1 可能涉及 RAGE 等环节的确切作用与上下游网络尚待明晰。与此同时，终点选择以骨密度为主，缺乏对骨微结构与材料属性的直接量化；干预对跌倒率、功能结局与生活质量的影响亦需要更系统的评价。方法学方面，混杂因素控制与依从性评估策略仍有提升空间。

（二）提出未来研究的重点领域

后续研究宜围绕两方面展开：一是开展更大样本、长期随访的多中心临床试验，比较不同 GLP-1 受体激动剂在提升骨密度与保障骨安全方面的差异与可复制性，验证其在广泛人群中的有效性与安全性。二是深化机制研究，聚焦糖尿病相关骨质疏松的关键信号通路，解析 GLP-1 在成骨、破骨与骨微环境中的作用网络，结合动物与细胞模型挖掘可监测的生物标志物，为个体化治疗与疗效评估提供工具。进一步而言，可在真实世界研究与随机对照试验之间建立互证框架，采用标准化影像评估与统一的骨转换标志物面板，提升结论外推性与临床可操作性。同时，纳入营养状态、体力活动、合并用药与肾功能等变量的亚组分析，有助于明确最可能获益的人群特征。

（三）展望 GLP-1 受体激动剂的临床应用前景

综合临床与循证证据，exenatide 与 dulaglutide 可显著提高骨密度且不增加骨质脆弱风险，为糖尿病患者的骨代谢管理提供新思路。系统评价与荟萃分析亦提示其改善骨代谢的潜力，为临床推广奠定基础。在实践层面，联合治疗策略与分层用药路径值得探索，通过与现有抗骨质疏松药物配伍，可能实现更优的骨密度、骨质量与结局改善。基于多学科协作的管理模式，结合生活方式干预与营养优化，可在强化控糖的同时稳定骨转换节律，减少不必要的药物更迭与资源消耗。随着证据链条的完善，临床路径有望从风险预防、早期干预到长期维护形成闭环。

五、结语

本文综述了 GLP-1 受体激动剂在糖尿病合并骨质疏松中的研究进展。现有证据表明，该类药物在有效控制血糖的同时可显著提高骨密度，且未见骨质脆弱风险上升，提示其在骨代谢调控中的临床价值。对高发且负担较重的糖尿病相关骨质疏松而言，这一双重效应具有实践意义。结合临床经验，其在体重管理、代谢炎症缓解与骨重塑平衡中的多维作用值得重视，可为复杂表型患者提供更为稳健的治疗选项。

后续应在更大样本与更长随访中验证疗效与安全边界，并细化机制研究以指导精准用药。通过优化方案设计与强化依从性管理，GLP-1 受体激动剂有望成为糖尿病骨健康管理的重要组成部分。随着高质量研究的推进与评估工具的完善，相关策略预计将在临床路径中得到规范化应用，进一步提升糖尿病患者的骨健康结局与综合获益。

参考文献：

[1] 谢保城，徐永祥，胡润凯等 .GLP-1 受体激动剂及其类似物减缓骨质疏松作用的研究进展 [J]. 中国老年学杂志 ,2022.
[2] 李玲玲，张洋洋，白佳等 . 不同胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂对骨代谢影响的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学 ,2022.
[3] 张条条，周心禾 .GLP-1RA 艾塞那肽调控骨骼代谢的作用研究 [J]. 中国骨质疏松杂志 ,2023.
[4] 丁海璇，李铁力，田园等 . 胰高血糖素样肽 -1 在骨质疏松症中的影响及作用机制的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志 ,2022.