

## 肠促胰素与骨质疏松

田甜 沈山梅

**【摘要】** 正常人体骨量的维持依赖于成骨细胞新骨生成与破骨细胞骨吸收的骨重建过程。凡是能增加骨吸收、减少骨生成的因素均能使骨密度降低,进而发生骨质疏松。肠促胰素主要由胰高血糖素样肽(GLP)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)组成。最新研究发现,GIP及GLP-1均能抑制骨吸收过程,同时促进骨的生成,而目前的研究显示,GLP-2仅对骨吸收有抑制作用。

**【关键词】** 骨质疏松;胰高血糖素样肽-1;胰高血糖素样肽-2;葡萄糖依赖性促胰岛素多肽

**Incretin and osteoporosis** Tian Tian, Shen Shanmei. Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210009, China

Corresponding author: Shen Shanmei, Email: shanmeishen@126.com

**【Abstract】** Normal human bone mass is maintained by the process of bone remodeling, including bone formation and bone resorption. Factors which increase bone resorption and reduce bone formation could reduce bone mineral density, and thus resulting in osteoporosis. Incretin is secreted by the intestinal cells, which can stimulate insulin secretion and regulate glycometabolism. Incretin includes glucagon-like peptide (GLP), and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). GIP and GLP-1 can inhibit bone resorption, while promoting bone formation, and the current study shows that GLP-2 only inhibits bone resorption.

**【Key words】** Osteoporosis; Glucagon-like peptide-1; Glucagon-like peptide-2; Glucose-dependent insulinotropic peptide

正常骨代谢主要以骨重建方式进行,包括破骨细胞吸收旧骨,成骨细胞生成新骨的过程。凡是使骨吸收增加和(或)骨生成下降的因素都会导致骨密度的降低,最终将会导致骨质疏松的发生。

肠促胰素是经食物刺激后由肠道细胞分泌入血、能够刺激胰岛素分泌、发挥葡萄糖浓度依赖性降糖作用的一类激素,主要由胰高血糖素样肽(GLP)-1、GLP-2和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)组成。GLP-1和GLP-2主要由分布于回肠、结肠的L细胞合成和分泌,GIP则主要由十二指肠K细胞分泌,它们的半衰期短,在体内迅速被二肽基肽酶-4(DPP-4)降解而失去生物活性。

早在2002年就有研究发现,少量多次的正常进食,能明显减少骨吸收,并增加骨密度,其原因与食物刺激肠道的GLP-1释放有关;口服葡萄糖比静脉输入葡萄糖对骨吸收的抑制作用更为明显,原因是口服葡萄糖后肠道受葡萄糖刺激产生了肠促胰岛素,这就是早期人们对肠促胰素与骨代谢关系的初

步认识<sup>[1]</sup>。本文将分别介绍GLP-1、GLP-2和GIP对于骨代谢及骨质疏松的影响。

### 1 GLP-1与骨质疏松

**1.1 GLP-1的分子生物学结构和功能** GLP-1含有30个氨基酸残基,胰高血糖素原经过加工,N端成为胰高血糖素,C端成为GLP-1和GLP-2。GLP-1通过与GLP-1受体结合而发挥作用,GLP-1受体属于7次跨膜G蛋白耦联受体B家族中的胰高血糖素受体亚家族,GLP-1受体广泛表达于各种类型的细胞和组织上,包括胰腺 $\alpha$ 和 $\beta$ 细胞、胃、小肠黏膜、心、肺及中枢神经系统等,故GLP-1的生理功能具有广泛性和多样性。目前已成骨细胞和破骨细胞表面均存在GLP-1受体。

**1.2 GLP-1类似物的临床应用** 目前GLP-1类似物的临床应用对骨质疏松的影响尚无统一的定论。GLP-1受体激动剂被批准用于治疗2型糖尿病已有10余年,近年来研究认为其对肥胖、多囊卵巢综合征等也有一定的治疗作用。艾塞那肽(exenatide)和利拉鲁肽(liraglutide)是目前使用较广泛的两种人GLP-1类似物。最近的两项荟萃分析研究了GLP-1受体激动剂和骨折发生率的关系。Mabilleau等<sup>[2]</sup>纳入了7项GLP-1受体激动剂降糖作用的随机临床试验,在这些试验中骨折的发生为严重不良事件。

结果显示,使用GLP-1受体激动剂(艾塞那肽、利拉鲁肽)与安慰剂或使用其他抗糖尿病的药物(格列美脲、西格列汀和胰岛素)相比并没有改变2型糖尿病患者的骨折风险。Su等<sup>[3]</sup>的荟萃分析包括16个已发表或未经发表的比较艾塞那肽或利拉鲁肽与对照药物对骨折风险影响的随机临床试验,并对艾塞那肽和利拉鲁肽的效果进行单独分析。这一荟萃分析表明,不同GLP-1受体激动剂对骨折风险的影响不同,艾塞那肽增加骨折的风险( $OR = 2.09$ ,  $95\% CI: 1.03 \sim 4.21$ ),而利拉鲁肽可降低非椎骨骨折风险( $OR = 0.38$ ,  $95\% CI: 0.17 \sim 0.87$ )。

由于荟萃分析中包括的部分临床随机试验并没有评估骨折风险,也缺乏足够长的时间来研究骨折的治疗效果,还需要进一步的临床研究来阐明GLP-1受体激动剂对骨折风险潜在的影响。

**1.3 GLP-1 影响骨代谢的机制** GLP-1对骨代谢的间接影响是由于其对胰岛素及血糖的调控,GLP-1可刺激胰岛 $\beta$ 细胞增殖和分化,抑制 $\beta$ 细胞凋亡,增加 $\beta$ 细胞数量;促使胰岛素的合成及分泌,抑制胰高血糖素分泌,减少高糖毒性对骨质的损害<sup>[4]</sup>。

GLP-1可通过以下几点直接影响骨代谢:(1)GLP-1通过与甲状腺滤泡旁细胞上的GLP-1受体结合,致甲状腺滤泡旁细胞增殖,促进降钙素分泌,而降钙素可抑制破骨细胞的骨吸收<sup>[5]</sup>。(2)可促进骨形成。Wnt- $\beta$ -catenin通路在成骨细胞分化、增殖中起重要作用,低密度脂蛋白受体相关蛋白5(LRP5)作为Wnt蛋白的共同受体,在刺激成骨细胞发挥骨重建中的作用必不可少、分泌性蛋白Dickkopf1(DKK1)和硬骨素(sclerostin)可通过竞争性结合Wnt蛋白受体抑制LRP5发挥作用。Nuche-Berenguer等<sup>[6]</sup>研究发现,艾塞那肽对2型糖尿病和胰岛素抵抗小鼠模型有促进成骨作用,可能与增加LRP5/DKK1和LRP5/硬骨素的比值从而增强Wnt信号通路相关。(3)抑制骨吸收。Yamada等<sup>[7]</sup>研究发现,GLP-1受体缺如的大鼠模型同正常对照组相比,骨组织内破骨细胞数量增多,同时骨吸收活动明显增强。核因子- $\kappa$ B受体活化因子(RANK)与RANK配体(RANKL)结合可促进破骨细胞生成,增加骨吸收。骨保护素可与RANK竞争结合RANKL,研究提示,使用GLP-1或DPP-4抑制剂,可增加骨保护素/RANKL的表达,抑制破骨细胞的分化、增殖,从而抑制骨吸收<sup>[8]</sup>。(4)GLP-1具有促进骨形成和抑制骨吸收双重作用。Ma等<sup>[9]</sup>用艾塞那肽治疗骨质疏松模型大鼠16周后,检测到大鼠体内骨钙素基因表达水平上调、骨保护素/RANKL比值增加,通过抑制RANKL信号通路从而抑制骨吸收作用,同时骨吸收相关指标血清I型胶原交联C端肽(CTX-1)水平降低,骨形成相关指标骨钙素、碱性磷酸酶

(ALP)、I型胶原N端前肽(PINP)、I型胶原蛋白(Col1)、runt相关转录因子2(Runx2)均升高,提示GLP-1具有促进骨形成和抑制骨吸收的双重作用。(5)脂肪间充质干细胞上存在GLP-1受体,GLP-1与其结合可诱导脂肪间充质干细胞向成骨细胞分化,从而促进骨的形成<sup>[10]</sup>。

## 2 GLP-2 与骨质疏松

**2.1 GLP-2 的分子结构和功能** GLP-2属于胰高血糖素原衍生肽,由33个氨基酸残基组成的单链多肽,是一种肠上皮特异性生长因子。GLP-2具有抑制胃酸分泌和胃的运动、促进肠道生长发育、增加肠道血流量、促进肠道营养物质转运与吸收、维持肠道屏障功能等生理作用。肠道L细胞分泌的GLP-2受摄食、神经和内分泌等多因素调控,以饮食刺激特别是葡萄糖和脂肪的刺激最为重要。作为一种新发现的营养因子,GLP-2及其替代物在治疗各种胃肠道疾病和代谢性疾病中都有广泛的应用前景<sup>[11]</sup>。

**2.2 GLP-2 对骨代谢的影响** GLP-2在人体骨代谢中也有一定的作用。(1)减少营养依赖的骨吸收。GLP-2与绝经后2型糖尿病妇女餐后血清骨吸收标记物CTX水平的下降相关,提示GLP-2可能降低餐后骨的再吸收<sup>[12]</sup>。Henriksen等<sup>[13]</sup>进行的双盲安慰剂对照研究中使用外源性GLP-2连续治疗绝经妇女4个月,可减少骨吸收,显著提高髌部骨密度,但对骨形成无明显作用。正常血清CTX水平遵循昼夜节律,白天升高,夜间降低,提示夜间破骨细胞的活性更强,因此在夜间给予外源性GLP-2,更有利于减轻骨吸收,使骨代谢平衡向骨生成倾斜,促进骨密度的增加<sup>[14]</sup>。(2)完整的胃肠道是GLP-2降低骨吸收的必要条件。Holst等<sup>[15]</sup>研究显示,结肠切除的短肠综合征患者骨吸收量显著减少,而未切除结肠的短肠综合征患者骨吸收量没有减少,且后者的GLP-2水平显著高于前者,此种变化可能与GLP-2对骨吸收的抑制作用导致骨量增加有关。(3)GLP-2作用发挥具有浓度和时间依赖性。在健康受试者,皮下注射GLP-2能够减少血清CTX。Askov-Hansen等<sup>[16]</sup>研究发现,GLP-2的作用不仅依赖于浓度,且与暴露时间关系更密切。高浓度的皮下注射组与低浓度持续静脉泵注组相比,后者对CTX的抑制作用更强。GLP-2用于骨质疏松的治疗尚待进一步的临床研究。

## 3 GIP 与骨质疏松

**3.1 GIP 的分子结构和功能** GIP是由42个氨基酸组成的多肽,由十二指肠K细胞分泌并释放入血,在靶器官中通过与GIP受体(GIPR)结合,通过cAMP旁路和磷酸肌醇/ $Ca^{2+}$ 介导的两种信号通路来发挥作用。GIPR除分布在胰腺细胞外,还分布于胃、小肠、脂肪组织、肾上腺皮质、垂体以及脑组织的

一些区域等。此外正常骨细胞和成骨细胞样细胞中也可检测到 GIPR。

GIP 在骨组织外的主要作用是促进营养物质的摄取及胰岛素分泌。GIP 还能促进脂质贮存,调节肝脏血流,抑制胃酸分泌,减轻神经元损伤等。

**3.2 GIP 对骨代谢的影响** Mieczkowska 等<sup>[17]</sup>研究发现,GIPR 基因敲除小鼠皮质骨量减少,骨质量降低。丹麦进行了一项为期 10 年涉及 1 686 名围绝经期妇女关于 GIPR 354Gln 的前瞻性队列研究,GIPR 354Gln 是一种 GIP 的变体,可减弱 GIP 的作用,结果表明,354Gln 基因携带组与未携带组相比,股骨颈和髌部骨密度降低,骨折风险增加。进一步证明了 GIP 和骨密度的联系<sup>[18]</sup>。由于 GIP 在体内会被 DPP-4 迅速降解从而限制了其在治疗上的使用,而 N 端修改 GIP 受体激动剂可有效的解决这一问题。研究发现,使用 N 端修改 GIP 受体激动剂进行 4 周注射后的哥本哈根大鼠与对照组相比,骨的硬度、承重量等得到明显改善<sup>[19]</sup>。

GIP 影响骨代谢的机制包括:(1)直接影响成骨细胞和破骨细胞,导致骨量增加,促进骨形成和抑制骨吸收<sup>[20]</sup>。Mieczkowska 等<sup>[21]</sup>实验证明,GIP 通过激活 cAMP 途径,直接作用于成骨细胞并促进成骨细胞的增殖和增加成熟胶原蛋白和纤维直径。(2)增加骨矿化胶原蛋白、骨基质的成熟度和改善骨力学性能<sup>[22]</sup>。

综上所述,越来越多的研究显示,肠促胰岛素 GLP-1、GLP-2、GIP 对骨代谢具有正性作用,且这种作用可以与胰岛素的直接作用无关。其中 GIP 及 GLP-1 均能抑制骨吸收,同时促进骨的生成,对整个骨代谢过程具有双相调节的作用,而目前的研究显示,GLP-2 仅对骨吸收有抑制作用,对骨的生成无明显影响。肠促胰岛素的这些作用将为骨质疏松的治疗提供一个新的研究方向。

## 参 考 文 献

- [1] Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, et al. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements [J]. *Bone*, 2002, 30 (6): 886-890. DOI: 10.1016/S8756-3282(02)00728-7.
- [2] Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Diabetes*, 2014, 6 (3): 260-266. DOI: 10.1111/1753-0407.12102.
- [3] Su B, Sheng H, Zhang M, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Endocrine*, 2015, 48 (1): 107-115. DOI: 10.1007/s12020-014-0361-4.
- [4] Irwin N, Flatt PR. New perspectives on exploitation of incretin peptides for the treatment of diabetes and related disorders [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6 (15): 1285-1295. DOI: 10.4239/wjcd.v6.i15.1285.
- [5] Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-

- like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation [J]. *Endocrinology*, 2010, 151 (4): 1473-1486. DOI: 10.1210/en.2009-1272.
- [6] Nuche-Berenguer B, Moreno P, Portal-Núñez S, et al. Exendin-4 exerts osteogenic action in insulin-resistant and type 2 diabetic states [J]. *Regul Pept*, 2010, 159 (1-3): 61-66. DOI: 10.1016/j.regpep.2009.06.010.
- [7] Yamada C, Yamada Y, Tsukiyamak K, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption [J]. *Endocrinology*, 2008, 149 (2): 574-579. DOI: 10.1210/en.2007-1292.
- [8] Nuche-Berenguer B, Lozano D, Gutiérrez-Rojas I, et al. GLP-1 and exendin-4 can reverse hyperlipidic-related osteopenia [J]. *J Endocrinol*, 2011, 209 (2): 203-210. DOI: 10.1530/JOE-11-0015.
- [9] Ma X, Meng J, Jia M, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, prevents osteopenia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged ovariectomized rats [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28 (7): 1641-1652. DOI: 10.1002/jbmr.1898.
- [10] Jeon YK, Bae MJ, Kim JJ, et al. Expression of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor during Osteogenic Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2014, 29 (4): 567-573. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.4.567.
- [11] Drucker DJ, Yusta B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2 [J]. *Annu Rev Physiol*, 2014, 76: 561-583. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021113-170317.
- [12] Lopes LS, Schwartz RP, Ferraz-de-Souza B. et al. The role of enteric hormone GLP-2 in the response of bone markers to a mixed meal in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7: 13. DOI: 10.1186/s13098-015-0006-7.
- [13] Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, et al. Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD [J]. *Bone*, 2009, 45 (5): 833-842. DOI: 10.1016/j.bone.2009.07.008.
- [14] Walsh JS, Henriksen DB. Feeding and bone [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 503 (1): 11-19. DOI: 10.1016/j.abb.2010.06.020.
- [15] Holst JJ, Hartmann B, Gottschalk IB, et al. Bone resorption is decreased postprandially by intestinal factors and glucagon-like peptide-2 is a possible candidate [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42 (7): 814-820. DOI: 10.1080/00365520601137272.
- [16] Askov-Hansen C, Jeppesen PB, Lund P. et al. Effect of glucagon-like peptide-2 exposure on bone resorption: effectiveness of high concentration versus prolonged exposure [J]. *Regul Pept*, 2013, 181: 4-8. DOI: 10.1016/j.regpep.2012.11.002.
- [17] Mieczkowska A, Irwin N, Flatt PR, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor deletion leads to reduced bone strength and quality [J]. *Bone*, 2013, 56 (2): 337-342. DOI: 10.1016/j.bone.2013.07.003.
- [18] Torekov SS, Harsløf T, Rejnmark L, et al. A functional amino acid substitution in the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) gene is associated with lower bone mineral density and increased fracture risk [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (4): E729-E733. DOI: 10.1210/jc.2013-3766.
- [19] Mabileau G, Mieczkowska A, Irwin N, et al. Beneficial effects of a N-terminally modified GIP agonist on tissue-level bone material properties [J]. *Bone*, 2014, 63: 61-68. DOI: 10.1016/j.bone.2014.02.013.
- [20] Kanazawa I. Updates on Lifestyle-Related Diseases and Bone Metabolism. The relationship between incretin and bone metabolism [J]. *Clin Calcium*, 2014, 24 (11): 1671-1677. DOI: 10.1016/j.ccc.2014.11.1677.
- [21] Mieczkowska A, Bouvard B, Chappard D, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) directly affects collagen fibril diameter and collagen cross-linking in osteoblast cultures [J]. *Bone*, 2015, 74: 29-36. DOI: 10.1016/j.bone.2015.01.003.
- [22] Mabileau G, Mieczkowska A, Irwin N, et al. Beneficial effects of a N-terminally modified GIP agonist on tissue-level bone material properties [J]. *Bone*, 2014, 63: 61-68. DOI: 10.1016/j.bone.2014.02.013.

(收稿日期:2015-09-21)