



杨秋萍, 1986年毕业于昆明医科大学, 医学硕士、硕士研究生导师。从事内分泌糖尿病临床、教学及科研工作20余年。曾在巴黎十三大学附属医院内分泌科、斯特拉斯堡大学附属医院内分泌科、欧洲糖尿病研究中心及国内知名大学医院进行糖尿病专业的定向研修。主要研究方向为糖尿病及其慢性并发症、糖尿病心血管并发症、糖尿病肾病。

现任昆明医科大学第一附属医院干部医疗科主任、教授、硕士研究生导师; 云南省医学会糖尿病学分会第三届委员会副主任委员、云南省老年学会医学分会及云南省预防医学会微生态分会第一届委员。曾任中华医学会糖尿病学分会第五届委员会青年委员会委员。云南省医学会糖尿病学分会第一届委员会副主任委员、第二届委员会委员、昆明医科大学第一附属医院糖尿病科副主任。

近5a来, 主持课题获云南省科技进步奖三等奖2项, 云南卫生科技成果3等奖1项; 参与课题获云南卫生科技成果二等奖1项。主持云南省自然科学基金项目2项, 参与国家自然科学基金项目1项。在国家正式医学刊物发表论文30多篇, 核心期刊发表论文10余篇, 参与编写专著3部。开设选修课1门, 培养硕士研究生16人, 毕业11人。

胰高血糖素样肽-1与糖尿病性骨质疏松症

随人口老龄化和生活方式的改变, 2型糖尿病及骨质疏松发病率逐年增高, 成为目前危害人类健康的主要非感染性疾病。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 系肠促胰岛素, 进食后由肠道内分泌细胞分泌及释放, 具有葡萄糖依赖性胰岛素分泌作用, 能够通过多机制保护胰岛B细胞。新近研发的GLP-1类似物、GLP-1受体激动剂和DPP-4抑制剂目前已广泛应用于糖尿病的降糖治疗。糖尿病性骨质疏松症 (diabetic osteoporosis, DOP) 是指糖尿病并发骨量减少、骨组织显微结构受损、骨脆性增加、易发骨折的一种全身性代谢性骨病^[1]。近年来研究发现GLP-1不仅具有降糖作用, 而且对骨质疏松具有保护性作用, 在DOP治疗领域有良好的应用前景。

1 糖尿病与骨质疏松

糖尿病患者骨质疏松的患病率高于非糖尿病患者, 其机制尚未完全阐明。综合近年来的研究, 糖尿病诱发和加重骨质疏松的机制大致如下: (1) 高血糖: 高血糖所致的渗透性利尿作用使钙、磷排泄增加, 呈负平衡导致骨量减少。长期的高血糖状态使糖尿病患者体内各种组织蛋白都极易发生非酶糖基化反应, 使晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 不断产生和积聚。

AGEs是葡萄糖分子游离醛或酮基与蛋白质氨基在非酶促反应下, 通过亲核加成反应形成稳定的糖基化蛋白。骨胶原上AGEs的蓄积, 可刺激破骨细胞的骨吸收因子, 增加骨脆性, 还可使成骨细胞对骨胶原蛋白的黏附能力下降, 影响成骨细胞的增生和骨形成^[2]。此外, 长期的血糖控制欠佳导致的糖尿病性视网膜病变、周围神经病变、肾脏病变及外周血管病变也是引起骨丢失和骨脆性增加的原因^[3]。

(2) 胰岛素水平: 胰岛素能刺激成骨细胞核酸合成, 促进骨细胞中氨基酸蓄积; 能刺激骨胶原合成; 与成骨细胞表面的胰岛素受体结合后可通过一系列的信号转导途径促进骨细胞增殖; 可兴奋25-羟化酶, 协同甲状旁腺激素调节 1α -羟化酶活性, 刺激肾脏近曲小管合成 $1, 25-(OH)_2D_3$, 促进肠道对钙、磷的吸收; 可抑制腺苷酸环化酶和环磷酸腺苷合成; 可抑制高血糖对骨髓源基质细胞衍生的成骨细胞分化和增殖的毒性作用。糖尿病患者胰岛素不足可通过上述途径影响骨代谢, 并可通过抑制成骨细胞合成骨钙素^[4], 最终导致DOP的发生。(3) 雌、雄激素水平: 雌激素通过对生长激素 (GH) /胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 轴的刺激作用间接促进骨生长, 并通过结合骨表面雌激素受体 (ER) 直接影响骨代谢^[5]。雄激素能抑制破骨细胞的IL-6合成, 阻断IL-6受体; 延缓甲状旁腺激素的骨吸收效应, 降低骨转换而增加骨密度。糖尿病患者尤其是绝经后女性患者的雌、雄激素水平

下降, 易致 DOP. (4) 骨硬化蛋白: 是由骨细胞特异分泌, 通过影响 Wnt 信号通路, 抑制成骨细胞介导的骨形成作用^[6]. 2 型糖尿病患者骨硬化蛋白水平增加, 抑制了 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而减少骨形成, 导致骨质疏松的易感性^[7]. (5) 骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) / 核转录因子- κ B 受体活化因子配体 (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) / RANK 系统: 是破骨细胞分化过程中的一个重要信号传导通路, OPG 的主要功能是抑制破骨细胞的分化, 抑制成熟破骨细胞的骨吸收活性并诱导其凋亡, RANKL 则促进破骨细胞分化, 增强成熟破骨细胞的活力, 阻止破骨细胞凋亡^[8]. 研究发现糖尿病大鼠 OPG/RANKL 失衡, 可能是其骨折愈合延迟的原因^[9].

2 GLP-1 与骨质疏松

正常骨代谢主要以骨重建方式进行, 是骨组织不断吸收旧骨, 生成新骨的过程. 机体内不断进行着骨代谢转换, 能导致骨吸收增加、骨生成减少的因素均能使骨密度下降, 从而发生骨质疏松症. 在啮齿类动物模型中, 与一天一次的适量营养给予相比, 少量多次的正常饮食, 能明显减少骨吸收, 并增加骨密度, 其潜在的原因可能和 GLP-1 的餐后释放有关^[10]. Clowes 等^[11]比较了健康人群口服或静脉输注葡萄糖后, 体内 I 型胶原、骨钙素、甲状旁腺激素等骨代谢指标的变化, 结果发现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, 其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 (包括 GIP、GLP-1、GLP-2 等), 从而对骨代谢转换过程产生了抑制作用, 这就是早期人们对肠促胰岛素与骨代谢关系的模糊认识.

近年来研究发现, GLP-1 可通过促进骨形成、抑制骨吸收等方式对骨质疏松具有保护性作用. Nuche-Berenguer 等^[12]以 2 型糖尿病大鼠为模型, 皮下泵连续 3 d 注射 GLP-1 或其受体激动剂艾塞那肽 (exendin-4) 后, 用 qCT 检测骨小梁数量、骨小梁分离度、骨小梁模式因子和结构模型指数, 发现上述指标均较对照组升高, 骨形成明显增加, 损伤的骨结构趋于正常化, 同时骨形成因子骨钙素、OPG 的 mRNA 表达上调, 且胰岛素和甲状旁腺激素水平无明显变化, 说明 GLP-1 表现出独立于胰岛素和甲状旁腺激素的促进骨形成作用. 他们^[13]还证实了体外成骨样细胞株 MC3T3-E1 存在

GLP-1 受体, 认为 GLP-1 能直接作用于成骨细胞, 其作用的具体信号通路为糖基磷脂酰肌醇 / 肌醇磷酸多糖 (GPI/IPG) 信号通路. 并且发现 GLP-1 可适度上调骨形成指标骨钙素, 下调骨吸收指标 Runx2, 提示 GLP-1 优先作用于成骨细胞分化的早期. 动物实验研究亦表明 2 型糖尿病和胰岛素抵抗大鼠 Wnt 通路受损, 而 GLP-1 受体激动剂 exendin-4 可以改变 Wnt 通路中某些成分, 进而增加 OPG 的转录, 最终促进骨形成^[14].

骨吸收主要由破骨细胞介导, 破骨细胞在接触骨基质时被激活, 分泌某些酶和细胞因子以溶解骨基质, 使矿物质被游离, 导致骨吸收. Yama-da 等^[15]报道, GLP-1 受体基因敲除小鼠骨量减少, 骨脆性增加, 破骨细胞数量增加, 骨吸收活性增加, 提示 GLP-1 对骨吸收有抑制作用. 由于在破骨细胞上未发现 GLP-1 受体的存在, 故认为 GLP-1 调控骨吸收的作用是间接的. Lamari 等^[16]研究发现, 甲状腺 C 细胞中也表达 GLP-1 受体, GLP-1 受体激动剂 exendin-4 可通过 GLP-1 受体增加 C 细胞降钙素 mRNA 的表达, 刺激降钙素的分泌, 从而抑制骨吸收. 其他证据也表明在 GLP-1 受体基因敲除小鼠中, 甲状腺中降钙素 mRNA 水平降低, 尿中骨吸收标志物增加, 但给予降钙素治疗后能降低骨吸收指标水平^[15]. 由于降钙素是破骨细胞骨吸收的强抑制因子, 故认为 GLP-1 对骨吸收的抑制作用是通过降钙素间接介导的.

3 GLP-1 调节骨代谢的作用靶点—OPG/RANKL/RANK 系统

OPG、RANK 和 RANKL 是近年来发现的一组调控破骨细胞分化激活的细胞因子, 三者均属肿瘤坏死因子受体超家族 (TNFRSF)^[17]. OPG/RANKL/RANK 信号通路是细胞调节骨重建过程的重要通路, 特别是 OPG/RANKL 比率的变化可以直接影响破骨细胞的发育, 从而影响骨代谢^[18]. 目前大量研究表明 OPG 与 RANKL 在破骨细胞发育的终末阶段发挥重要作用. 成骨细胞及骨髓基质细胞表达 RANKL, 与破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面上的 RANK 结合后, 促进破骨细胞的分化及骨吸收活性. 成骨细胞及骨髓基质细胞分泌表达 OPG 与 RANKL 竞争性结合, 阻止 RANKL 与 RANK 之间的结合^[19]. 因此, OPG/RANKL 比率的升高可以抑制破骨细胞的分化, 抑制骨吸收.

研究发现 GLP-1 通过直接或间接调节 OPG、RANKL 的表达来影响骨代谢. Nuche-Berenguer 等^[12]

分别建立2型糖尿病、胰岛素抵抗、正常对照组大鼠模型,予持续皮下泵入GLP-1治疗3d后结果显示各组骨钙素(OC)、骨保护素(OPG)mRNA水平都有了不同程度的提高,在2型糖尿病组OPG/RANKL的比值由0.18上升到了1.25.他们的后续研究亦发现,高脂饲养的Wistar大鼠,其OPG表达下降,骨组织总体积、骨小梁厚度降低,骨小梁分离度增加,GLP-1及其受体激动剂exendin-4能够促进OPG表达,使OPG/RANKL的比值升高,并逆转Wistar大鼠的这种骨改变.另有动物实验亦证实GLP-1受体激动剂exendin-4可使OPG/RANKL的比值升高,从而抑制骨吸收^[21].以上均提示OPG/RANKL/RANK系统在GLP-1调节骨代谢的过程中发挥重要作用.

4 展望

肠促胰素对糖代谢及骨代谢的作用不可忽视,许多的研究显示,肠促胰素GIP、GLP-1、GLP-2对骨代谢具有正性作用,这种作用与胰岛素无关,而是通过调节钙平衡、影响破骨细胞和成骨细胞的增生与凋亡等方式调控体内骨代谢. GLP-1作为一种新型双向调节作用于胰岛 β 及 α 细胞的有效降糖药物,通过直接或间接调节OPG、RANKL的表达,对骨代谢兼具抑制骨吸收、增加骨形成的双向调节作用.因此,以OPG/RANKL/RANK信号通路为靶点,从mRNA、蛋白质分子水平进一步探讨GLP-1影响骨代谢的作用机制,对DOP的临床治疗具有重要意义.通过对肠促胰素与糖及骨代谢的深入研究,可能为糖尿病相关骨质疏松的治疗开辟一个新的领域.

【参考文献】

[1] DE PAULA F J A, HOROWITZ M C, AND ROSEN C J. Novel insights into the relationship between diabetes and osteoporosis [J]. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*, 2010, 26(8):622 - 630.

[2] SCHWARTZ A. Diabetes mellitus: does it affect bone[J]. *Calcified Tissue International*, 2003, 73(6):515 - 519.

[3] VOGT M T, CAULEY J A, KULLER L H, et al. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities; the study of osteoporotic fractures [J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(2):283 - 289.

[4] 甘利萍, 陈治卿, 蒋广恩, 等. 老年糖尿病并骨质疏松血胰岛素与骨钙素及PTH研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(10):700 - 703.

[5] 付静. 雌激素和长骨的生长 [J]. *国际儿科学杂志*, 2011, 38(3):291 - 293.

[6] MOESTER M J, PAPAPOULOS S E, LOWIK C W, et al. Sclerostin: current knowledge and future perspectives [J].

Calcif Tissue Int, 2010, 87(2):99 - 107.

[7] GENNARI L, MERLOTTI D, VALENTI R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (5): 1737 - 1744.

[8] WAGNER D, FAHRLEITNER-PAMMER A. Levels of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator for nuclear factor kappa B ligand (RANKL) in serum: are they of any help [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2010, 160 (17-18):452 - 457.

[9] DEAMORIM F P, ORNELAS S S, DINIZ S F, et al. Imbalance of RANK, RANKL and OPG expression during tibial fracture repair in diabetic rats [J]. *J Mol Histol*, 2008, 39(4):401 - 408.

[10] CLOWES J, HANNON R, YAP T. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements [J]. *Bone*, 2002, 30(6):886 - 890.

[11] CLOWES J A, ALLEN H C, PRENTIS D M. Octreotide abolishes the acute decrease in bone turnover in response to oral glucose [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 88(10):4867 - 4873.

[12] NUCHE-BERENGUER B, MORENO P, ESBRIT P. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states [J]. *Calcified Tissue International*, 2009, 84(6):453 - 461.

[13] NUCHE-BERENGUER B, PORTAL-NUNEZ S, MORENO P, et al. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 225 (2):585 - 592.

[14] MILAT F, NG K W. Is Wnt signalling the final common pathway leading to bone formation [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 310(1-2):52 - 62.

[15] YAMADA C, YAMADA Y, TSUKIYAMA K, et al. The murine glucagon-like Peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(2): 574 - 579.

[16] LAMARI Y, BOISSARD C, MOUKHTAR M S, et al. Expression of glucagon-like peptide 1 receptor in a murine C cell line: regulation of calcitonin gene by glucagon-like peptide [J]. *FEBS Lett*, 1996, 393(2-3):248 - 252.

[17] TA HM, NGUYEN G T T, JIN H M. Structure-based development of a receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) inhibitor peptide and molecular basis for osteopetrosis [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(47):20281 - 20286.

[18] MARIE P, HALBOUT P. OPG/RANKL: role and therapeutic target in osteoporosis [J]. *Med Sci (Paris)*, 2008, 24 (1):105 - 110.

[19] WAGNER D, FAHRLEITNER-PAMMER A. Levels of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator for nuclear factor kappa B ligand (RANKL) in serum: are they of any help [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2010, 160 (17-18):452 - 457.

[20] NUCHE-BERENGUER B, LOZANO D, GUTIERREZ-ROJAS I, et al. GLP-1 and exendin-4 can reverse hyperlipidic-related osteopenia [J]. *J Endocrinol*, 2011, 209(2): 203 - 210.

[21] 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.

(2014-06-03 收稿)