

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180744

胰高血糖素样肽在骨质疏松症中的研究进展

徐冰儿, 胡 予*

复旦大学附属中山医院老年病科, 上海 200032

[摘要] 近年来,胰高血糖素样肽(GLP)在骨质疏松中的作用逐渐被发现。GLP-1除可引起胰岛素分泌增加外,还可促进骨形成、抑制骨吸收。GLP-2除可改善肠道屏障功能,促进营养物质吸收外,还对骨吸收有抑制作用,但对骨形成的影响仍不明确。本文回顾了近年来GLP-1和GLP-2对骨代谢调控作用的相关研究,并重点探讨了GLP-1和GLP-2及其相关药物对骨质疏松症的潜在治疗作用,以期探索骨质疏松的诊疗新思路。

[关键词] 骨质疏松;胰高血糖素样肽1;胰高血糖素样肽2

[中图分类号] R 681 **[文献标志码]** A

Research progress of glucagon-like peptide in osteoporosis

XU Bing-er, HU Yu*

Department of Geriatrics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032

[Abstract] In recent years, the role of glucagon-like peptide (GLP) in osteoporosis has been discovered. GLP-1 can not only increase insulin secretion, but also promote bone formation and inhibit bone resorption. GLP-2 can not only improve the intestinal barrier and promote the absorption of nutrients, but also inhibit bone resorption. This article reviews the recent studies on the regulation of GLP-1 and GLP-2 on bone metabolism, and focuses on the potential therapeutic effects of GLP-1 and GLP-2 and their related drugs on osteoporosis, with a view to exploring new ideas for the diagnosis and treatment of osteoporosis.

[Key Words] osteoporosis; glucagon-like peptide 1; glucagon-like peptide 2

骨质疏松是一种全身代谢性骨骼疾病。其本质是骨重建中成骨细胞(OB)和破骨细胞(OC)功能失衡而导致的骨量减少,骨组织微观结构破坏,病理表现为骨显微结构完整性受损、连接性降低,导致骨强度降低,骨脆性增加,进而使骨折风险增加。目前,骨质疏松的治疗措施主要是调节骨吸收和骨形成平衡,但以往治疗骨质疏松的药物以骨吸收抑制为主,促进骨形成的药物仅有甲状旁腺激素类似物^[1]。因此,促进骨形成的药物在骨质疏松中具有广阔的应用前景。

近年来,胃肠激素在骨质疏松症中作用的研究日益增多。胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide, GLP)作为胃肠道激素的重要组成部分近年来被证明对骨质疏松患者具有保护作用。GLP分为GLP-1与GLP-2,两者主要由回肠和结肠的L细胞分泌,进食后分泌增加,但作用时间短暂,很快就被二肽基酶-4(DPP-4)降解。GLP-1与GLP-2在

体内对代谢的调控机制不同,但均对骨代谢的调控起着直接或间接的作用。本文回顾了近年来GLP-1和GLP-2对骨代谢的调控作用研究,重点探讨了GLP-1和GLP-2对老年骨质疏松、绝经后骨质疏松,及继发于糖尿病、短肠综合征(SBS)、炎症性肠病(IBD)的继发性骨质疏松症的潜在治疗作用,以期寻找骨质疏松的诊疗新思路。

1 GLP-1对骨代谢的调控

GLP-1对骨代谢的调节是双向的,既可以促进骨形成,又能抑制骨吸收。其可能通过促进胰岛素分泌,改善血糖、血脂,改善微循环,降低降钙素的分泌以及直接激活骨髓间充质干细胞(BMMSCs)上的GLP-1R实现对骨代谢的调节作用。

1.1 GLP-1通过促进胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗改善骨质疏松 研究^[2-3]发现,OB、OC表面均存在胰岛素受体;胰岛素通过其受体促进骨形成,抑

[收稿日期] 2018-07-06 **[接受日期]** 2018-08-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81570795)。Supported by National Natural Science Foundation of China(81570795)。

[作者简介] 徐冰儿,硕士生。E-mail: xber6666@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-65642662; E-mail: hu.yu@zs-hospital.sh.cn

制骨吸收促进骨髓间充质干细胞(BMMSCs)向OB转化。实验证据^[2]表明,OB中的胰岛素受体是OB增殖、存活和分化所必需的。生理浓度的胰岛素可促进OB增殖,增加碱性磷酸酶(ALP)的表达量,并促进OB分泌胶原,吸收和利用葡萄糖,同时还可通过促进骨保护素(OPG)分泌来抑制OC的增殖分化。在胰岛素缺乏小鼠模型中发现,胰岛素缺乏可造成骨矿化减少,骨修复不良,骨微裂隙增多,进而导致骨脆性增加^[4]。虽然胰岛素抵抗可引起胰岛素水平增高,但过高的血清胰岛素水平伴胰岛素抵抗状态却对骨转换起抑制作用^[5]。而骨转换水平的降低虽可使骨密度增加,但也可能通过增加骨微结构中的皮质孔隙率或其他缺陷而导致骨脆性增加。这也是糖尿病骨质疏松的发病原因。Nuche-Berenguer等^[6]发现,在2型糖尿病或胰岛素抵抗模型大鼠中,GLP-1可增加骨保护素(OPG)和核因子 κ B受体活化体配体(RANKL)的比值,进而抑制OC增殖、活化,抑制骨吸收。因此,GLP-1可通过促进胰岛素分泌及改善胰岛素抵抗抑制骨吸收,促进骨形成。

1.2 GLP-1可通过改善血糖、血脂、微循环改善骨质疏松 胰岛素抵抗所导致的高血糖可加重组织内氧化应激,增加晚期糖基化产物(AGEs)产生。而因高血糖引起的AGEs积累、胶原交联改变和骨转换抑制是糖尿病骨质疏松发病的重要原因,且AGEs的增加可加重骨组织内炎症反应。体外研究发现,AGEs还可通过上调晚期糖基化终产物受体(RAGE)的表达及抑制wnt、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)等信号通路来抑制OB增殖分化^[7-8],或通过激活半胱天冬酶3(caspase-3)信号通路诱导OB凋亡^[9]。Tanaka等^[10]发现,2型糖尿病模型NSY小鼠血糖水平与骨密度负相关。GLP-1能降低2型糖尿病患者血糖、糖化血红蛋白的作用已被证明。

GLP-1还可调节体内脂代谢,如降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG),提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。既往研究发现,LDL-C、TG与骨密度负相关^[11],HDL-C则与骨密度正相关^[12]。高脂血症引起的体内脂肪的堆积可导致脂肪细胞过度膨胀、裂解、内容物释放,激活巨噬细胞,启动免疫反应,促进炎症细胞聚集和炎症因子的生成^[13]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素1 β (IL-1 β)等促炎因子的增加均可促进巨噬细胞集

落刺激因子(M-CSF)和RANKL的表达,进而引起OC过度增殖^[14]。此外,高血糖、高血脂状态也是心脑血管疾病及微血管病变发生发展的重要因素。近年来研究^[15]表明,骨髓微循环灌注在35岁后逐渐下降,且骨髓微循环灌注减少与腰椎骨密度降低有关。因此,GLP-1可通过改善糖脂代谢、改善微循环改善骨质疏松。

1.3 GLP-1R的胰腺外表达与骨代谢相关 既往研究^[16]表明,人类GLP-1R在OB、OC上均不存在,但在BMMSCs及脂肪源性干细胞(ADSCs)上有表达。Meng等^[16]在体外研究中发现,GLP-1可通过与BMMSCs表面的GLP-1R结合,激活蛋白激酶K(PKA)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,进而促进OB分化相关基因runt相关转录因子2(Runx2)、锌指结构转录因子、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)mRNA的表达;Lee等^[17]发现,GLP-1可通过激活ADSCs表面的GLP-1R而激活ERK信号通路,进而抑制脂肪细胞分化相关基因过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)mRNA的表达。以上结果说明,GLP-1可直接调节BMMSCs和ADSCs促其进成骨向分化,并抑制成脂向分化。此外,GLP-1R在甲状腺细胞中也有表达。Rosol等^[18]发现,GLP-1可促进大鼠甲状腺分泌降钙素,间接促进骨形成、抑制骨吸收,改善骨密度,但其对人类甲状腺C细胞的作用仍不明确。

2 GLP-2对骨代谢的调控

目前研究显示,GLP-2可抑制骨吸收,但对骨形成影响的仍不明确。与GLP-1不同,GLP-2并不能促进胰岛素分泌,但也有调节糖、脂代谢的功能。其抑制骨吸收的作用可能是通过增加营养物质的吸收、减弱循环炎症反应实现的。

2.1 GLP-2促进营养物质的吸收 SBS和IBD均被认为与骨质疏松发病风险增加有关^[19-20]。SBS和IBD患者均存在营养物质吸收减少及肠道屏障损伤、炎症反应增加的情况。GLP-2可增加液体、电解质及营养物质的吸收,减少或消除肠外营养支持,改善SBS患者的营养状况^[21]。Braga等^[22]发现,SBS患者骨密度与血清维生素C、E、K水平正相关,提示这些维生素可能影响骨健康。SBS、IBD以及老年人和绝经后妇女往往伴随着维生素D3的不足。GLP-2可促进VD3的吸收,进而改善钙磷代谢^[23],但对其他维生素水平的影响鲜见报道。SBS

患者经 GLP-2 治疗 52 周后,体质量基线增加,而较高水平的体质指数(BMI)可能增加骨密度,降低骨折风险^[1]。

2.2 GLP-2 调节糖、脂代谢 Khan 等^[24]的体外研究发现,GLP-2R 在鼠和人 β -细胞、鼠 α 细胞和离体小鼠胰岛上均有表达;GLP-2R 能抑制链佐霉素引起的人 1.14 β 细胞的 DNA 损伤,但对促进其增殖的能力较弱。但其体内研究^[24]发现,GLP-2 对小鼠胰岛 β 细胞及离体小鼠胰岛的胰岛素分泌无影响。而 Baldassano 等^[25-26]发现,GLP-2 可促进高脂饮食小鼠胰岛素分泌,减轻高脂肪饮食小鼠的糖、脂代谢紊乱。因此,GLP-2 可能对糖、脂代谢平衡起保护作用,进而调节骨质疏松;故 GLP-2 可能适用于骨质疏松伴高脂血症或糖代谢紊乱的患者。

2.3 GLP-2 减弱循环炎症反应 GLP-2 在治疗 IBD 的过程中,可诱导损伤黏膜的愈合,增加血流灌注量,改善肠道屏障功能,降低炎症反应^[27]。本课题组前期实验^[28]发现,老年大鼠紧密连接蛋白表达下降、循环炎症反应增强;而研究^[29]发现,GLP-2 可促进老龄大鼠肠道紧密连接蛋白的表达,降低肠道通透性,并降低循环 TNF- α 、IL-1 β 水平。Wu 等^[30]研究发现,GLP-2 还可降低溃疡性结肠炎小鼠模型循环内白介素 6(IL-6)水平。绝经后骨质疏松患者也常伴随体内炎症水平的升高和紧密连接蛋白表达量的下降^[31-32]。但目前未发现 GLP-2 对绝经后骨质疏松患者炎症水平的改善情况。既往研究^[14, 33-34]发现,慢性炎症导致的炎症水平升高引起的 RANKL/OPG 比例失衡是骨质疏松的重要促进因素。上述研究表明,GLP-2 对骨质疏松的改善可能是同过改善患者体内长期慢性炎症反应进行的。

2.4 GLP-2 影响骨质疏松的实验研究 Askov-Hansen 等^[35]发现,GLP-2 可降低绝经后骨质疏松患者的血清 I 型胶原 C 端肽(CTX-1)水平,且呈剂量依赖性。Henriksen 等^[36]对绝经后骨质疏松患者长期应用 GLP-2 治疗 4 个月后发现,GLP-2 可提高绝经后患者骨密度,并降低 CTX-1 水平,但对骨钙素(OCN)水平无影响,因此认为,GLP-2 可抑制骨吸收,但对骨形成无影响。然而,GLP-2R 的 mRNA 在骨髓细胞中并无表达^[21]。Gottschalck 等^[37]观察了 GLP-2 对空肠造口术或回肠造口术患者的作用,发现血清 CTX-1 水平仅在肠道完整的对照组中降低,而在空肠或回肠造口术患者中未见明显变化。因此,其推测 GLP-2 对骨代谢并无直接作

用,而可能通过肠道神经元的神经传导实现对骨代谢的调节作用。此外,Lu 等^[38]的体外实验中,GLP-2 可通过转化生长因子- β -smad2/3 (TGF- β -Smad 2/3)信号途径诱导细胞凋亡,抑制 OC 增殖。故其推测 GLP-2 可直接作用于 OC,而不通过 GLP-2R。目前,GLP-2 影响骨代谢的研究仍较少,故其具体作用机制仍有待进一步发现。

3 GLP 相关药物在骨质疏松中的应用

3.1 GLP-1 受体激动剂 GLP-1 受体激动剂主要包括短效制剂艾塞那肽、利司那肽,长效制剂利拉鲁肽、阿必鲁肽等。其中,艾塞那肽已在老龄去卵巢骨质疏松大鼠中被证明可促进骨形成并抑制骨吸收^[39]。近年来艾塞那肽也被发现可直接促进 BMMSCs 成骨向分化^[16]。利拉鲁肽也可以增加去卵巢小鼠骨密度,但不能促进其骨形成^[40];但 Iepsen 等^[41]报道,利拉鲁肽可增加肥胖骨质疏松妇女骨密度,也可促进骨形成、抑制骨吸收。虽然近期有临床试验发现,利拉鲁肽和艾塞那肽并不能降低骨折风险^[42],但这些临床实验均存在样本量不足、骨折病例少或实验周期短且仅纳入糖尿病患者,而缺乏绝经后患者及老年患者等问题。而其他 GLP-1 受体激动剂对骨代谢影响的报道较少,故对 GLP-1 改善骨质疏松的作用方面仍需进一步研究。

相较于其他治疗骨质疏松的药物,GLP-1 受体激动剂可同时促进骨形成、抑制骨吸收,调节糖、脂代谢,改善骨组织胰岛素抵抗,改善微循环,降血压,延缓胃排空、减小体质量等。虽然较高的 BMI 对骨质疏松患者有保护作用,但也增加了心血管疾病的风险;而长效 GLP-1 受体激动剂可预防低热量饮食减肥后的骨丢失,并使骨形成增加^[41]。GLP-1 受体激动剂还可改善肾血流及肾功能^[43],保护心血管^[44],并具有神经保护功能(如改善阿尔茨海默症)^[45],且患者长期依从性良好^[46]。目前应用的各种 GLP-1 受体激动剂均易引起腹泻、恶心、呕吐等不良反应,但这些症状具有自愈性^[46]。因此,GLP-1 受体激动剂在骨质疏松合并糖、脂代谢紊乱及老年骨质疏松的治疗中具有潜在的应用前景。

3.2 GLP-2 受体激动剂 目前,上市 GLP-2 受体激动剂的仅有替度鲁肽,其已被批准用于治疗 SBS。替度鲁肽可促进肠上皮黏膜增殖,改善肠黏膜屏障功能,降低肠道炎症反应等,同时可促进肠内营养物质吸收。一项持续 2 年试验显示,SBS 患者长期

使用 GLP-2 后,自理能力改善,水和电解质的流失减少,VD₃ 水平升高,钙吸收、骨密度增加;虽患者出现腹痛和肠腔狭窄等不良反应,但总体仍获益^[23]。因此,GLP-2 受体激动剂可能通过改善肠道屏障、循环炎症反应、营养物质的吸收来改善 SBS、IBD、老年性及绝经后骨质疏松,但目前仅在保留回肠的 SBS 患者中发现 GLP-2 具有引起骨吸收减少、骨密度增加的作用^[37]。Henriksen 等对 GLP-2 应用于绝经后骨质疏松症患者的研究中纳入样本量少,且仅检测了骨密度、OCN、CTX-1,而未研究骨微观结构、生物力学及其他骨代谢指标的变化。因此仍需对 GLP-2 进行更深入的研究。

3.3 GLP-1 与 GLP-2 的协同作用 近年来,GLP-1 与 GLP-2 被发现具有协同效应,且两者联合应用对 2 型糖尿病、SBS 患者的治疗效果优于单药治疗^[47]。Madsen 等^[48]发现,GLP-1 与 GLP-2 联合应用时在肠道中的吸收更好,且减轻了 GLP-1 导致的胃肠道反应。Wismann 等^[49]发现,新型 GLP-1 受体激动剂(GUB09-123)与 GLP-2 受体激动剂(GUB09-145)的联合应用改善了 SBS 患者的葡萄糖耐量,增加了肠道黏膜的有效吸收表面积,且疗效优于单药治疗。但由于这些实验周期较短,且未观察两者联合应用对骨密度的影响,因此须进一步研究。

3.4 DPP-4 抑制剂(DPP-4i) GLP-1 与 GLP-2 体内半衰期极其短暂,其降解主要是通过 DPP-4。绝经后骨质疏松患者及糖尿病患者血清 DPP4 水平平均升高^[50-52]。在糖尿病患者中,DPP4i 与二甲双胍联合应用较二甲双胍单药能降低发生骨折的风险^[53]。研究^[54]发现,DPP-4i 西格列汀可改善糖尿病大鼠及非糖尿病去卵巢大鼠骨质疏松,且存在剂量依赖性^[54]。因此,DPP4i 在骨质疏松中具有广阔的应用前景。

4 小结与展望

传统的骨质疏松治疗方法主要是抑制骨吸收,但骨质疏松患者常伴骨形成受抑制,且常伴有心脑血管疾病、糖尿病、高脂血症等疾病,存在肠道屏障功能障碍、肠道吸收功能减退、维生素 D 和钙摄入不足、肝肾功能减退等状态,因此限制了传统骨质疏松药物的应用^[1]。

GLP-1 及其受体激动剂可改善胰岛细胞功能,改善胰岛素抵抗,调节血糖、血脂,改善肾功能,在

体质量减小时增加骨密度,并可通过直接作用于 BMMSCs 表面的 GLP-1R 等促进骨形成,且长期使用 GLP-1 受体激动剂可改善微循环、保护神经。GLP-2 及其受体激动剂可改善肠道屏障功能,降低炎症反应,促进营养物质的吸收,调节糖、脂代谢,并可能直接作用于 OC 诱导其凋亡,但对 OB 的作用还有待研究。两者的抑制剂 DPP-4i 也被证明可改善骨质疏松。而且,相较于传统的抗骨质疏松药物,在原发性骨质疏松及糖尿病、SBS、IBD 引起的骨质疏松中,两者具有更广阔的应用前景。然而,GLP-1 和 GLP-2 相关药物对骨质疏松作用的机制及临床试验研究依然不足,且目前对 GLP-1、GLP-2 及其相关药物在老年性骨质疏松患者中的作用仍未见研究报道。因此,GLP-1 和 GLP-2 在骨质疏松中的应用方案、作用机制等仍须深入研究。

参考文献

- [1] 苏佳灿,侯志勇,刘国辉,等. 中国骨质疏松性骨折围手术期处理专家共识(2018)[J]. 中国临床医学,2018,25(5):860-866,封三.
- [2] FULZELE K, RIDDLE R C, DIGIROLAMO D J, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition[J]. Cell, 2010,142(2):309-319.
- [3] LEE J Y, LEE N K. Up-regulation of cyclinD1 and Bcl2A1 by insulin is involved in osteoclast proliferation[J]. Life Sci, 2014,114(2):57-61.
- [4] CONTE C, EPSTEIN S, NAPOLI N. Insulin resistance and bone: a biological partnership[J]. Acta Diabetol, 2018, 55(4):305-314.
- [5] HUANG S, KAW M, HARRIS M T, et al. Decreased osteoclastogenesis and high bone mass in mice with impaired insulin clearance due to liver-specific inactivation to CEACAM1[J]. Bone, 2010, 46(4):1138-1145.
- [6] NUCHE-BERENGUER B, MORENO P, ESBRIT P, et al. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states[J]. Calcif Tissue Int, 2009, 84(6):453-461.
- [7] MERCER N, AHMED H, ETCHEVERRY S B, et al. Regulation of advanced glycation end product (AGE) receptors and apoptosis by AGEs in osteoblast-like cells[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 306(1-2):87-94.
- [8] LI G, XU J, LI Z. Receptor for advanced glycation end products inhibits proliferation in osteoblast through suppression of Wnt, PI3K and ERK signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012,423(4):684-689.
- [9] 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.
- [10] TANAKA H, MIURA T, YAMASHITA T, et al. Characteristics of bone strength and metabolism in type 2 diabetic model nagoya shibata yasuda mice[J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(10):1567-1573.
- [11] TINTUT Y, DEMER L L. Effects of bioactive lipids and lipoproteins on bone[J]. Trends Endocrinol Metab, 2014, 25(2):53-59.
- [12] PAPACHRISTOU N I, BLAIR H C, KYPREOS K E, et al. High-density lipoprotein (HDL) metabolism and bone mass [J]. J Endocrinol, 2017, 233(2):R95-R107.
- [13] HARFORD K A, REYNOLDS C M, MCGILLICUDDY F C, et al. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue[J]. Proc Nutr Soc, 2011,70(4):408-417.
- [14] WEITZMANN M N. The role of inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in physiological bone turnover and osteoporosis[J]. Scientifica (Cairo), 2013, 2013:125705.
- [15] OU-YANG L, LU G M. Dysfunctional microcirculation of the lumbar vertebral marrow prior to the bone loss and intervertebral disc degeneration[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2015, 40(10):E593-E600.
- [16] MENG J, MA X, WANG N, et al. Activation of GLP-1 receptor promotes bone marrow stromal cell osteogenic differentiation through β -catenin [J]. Stem Cell Reports, 2016, 6(4):633.
- [17] LEE H M, JOO B S, LEE C H, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 on the differentiation of adipose-derived stem cells into osteoblasts and adipocytes [J]. J Menopausal Med, 2015,21(2):93-103.
- [18] ROSOL T J. On-target effects of GLP-1 receptor agonists on thyroid C-cells in rats and mice[J]. Toxicol Pathol, 2013, 41(2):303-309.
- [19] PEPE J, ZAWADYNSKI S, HERRMANN F R, et al. Structural basis of bone fragility in young subjects with inflammatory bowel disease: a High-resolution pQCT Study of the SWISS IBD Cohort (SIBDC)[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(8):1410-1417.
- [20] JOHNSON E, VU L, MATARESE L E. Bacteria, bones, and stones: managing complications of short bowel syndrome [J]. Nutr Clin Pract, 2018, 33(4):454-466.
- [21] BRUBAKER P L. Glucagon-like peptide-2 and the regulation of intestinal growth and function[J]. Compr Physiol, 2018, 8(3):1185-1210.
- [22] BRAGA C B, BIZARI L, SUEN V M, et al. Bone mineral density in short bowel syndrome: correlation with BMI and serum vitamins C, E and K[J]. Arch Endocrinol Metab, 2015, 59(3):252-258.
- [23] JEPPESEN P B, LUND P, GOTTSCHALCK I B, et al. Short bowel patients treated for two years with glucagon-like peptide 2 (GLP-2): compliance, safety, and effects on quality of life [J]. Gastroenterol Res Pract, 2009, 2009:425759.
- [24] KHAN D, VASU S, MOFFETT R C, et al. Differential expression of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) is involved in pancreatic islet cell adaptations to stress and beta-cell survival [J]. Peptides, 2017, 95:68-75.
- [25] BALDASSANO S, AMATO A, RAPPA F, et al. Influence of endogenous glucagon-like peptide-2 on lipid disorders in mice fed a high-fat diet [J]. Endocr Res, 2016, 41(4):317-324.
- [26] BALDASSANO S, RAPPA F, AMATO A, et al. GLP-2 as beneficial factor in the glucose homeostasis in mice fed a high fat diet[J]. J Cell Physiol, 2015, 230(12):3029-3036.
- [27] GU J, LIU J, HUANG T, et al. The protective and anti-inflammatory effects of a modified glucagon-like peptide-2 dimer in inflammatory bowel disease [J]. Biochem Pharmacol, 2018,155:425-433.
- [28] REN W Y, WU K F, LI X, et al. Age-related changes in small intestinal mucosa epithelium architecture and epithelial tight junction in rat models[J]. Aging Clin Exp Res, 2014, 26(2):183-191.
- [29] WU J, QI K, XU Z, et al. Glucagon-like peptide-2-loaded microspheres as treatment for ulcerative colitis in the murine model[J]. J Microencapsul, 2015, 32(6):598-607.
- [30] AL-DAGHRI N M, AZIZ I, YAKOUT S, et al. Inflammation as a contributing factor among postmenopausal Saudi women with osteoporosis[J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(4):e5780.
- [31] 李 铿. 胰高血糖素样肽-2对肠道上皮屏障功能影响的研究 [D]. 复旦大学内科学, 2015.
- [32] COLLINS F L, RIOS-ARCE N D, ATKINSON S, et al. Temporal and regional intestinal changes in permeability, tight junction, and cytokine gene expression following ovariectomy-induced estrogen deficiency [J]. Physiol Rep, 2017,5(9). pii: e13263.
- [33] MOSCHEN A R, KASER A, ENRICH B, et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss[J]. Gut, 2005, 54(4):479-487.
- [34] BRINCAT S D, BORG M, CAMILLERI G, et al. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis [J]. Minerva Ginecol, 2014, 66(4):391-407.
- [35] ASKOV-HANSEN C, JEPPESEN P B, 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.
- [36] HENRIKSEN D B, 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.
- [37] GOTTSCHALCK I B, JEPPESEN P B, HOLST J J, et al. Reduction in bone resorption by exogenous glucagon-like peptide-2 administration requires an intact gastrointestinal tract[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(8):929-937.
- [38] LU Y, LU D, HU Y. Glucagon-like peptide 2 decreases osteoclasts by stimulating apoptosis dependent on nitric oxide synthase[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(4):e12443.
- [39] 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.
- [40] PEREIRA M, JEYABALAN J, JORGENSEN C S, et al. Chronic administration of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improves trabecular bone mass and architecture in ovariectomised mice[J]. *Bone*, 2015, 81:459-467.
- [41] IEPSEN E W, LUNDGREN J R, HARTMANN B, et al. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in Weight-Reduced obese women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8):2909-2917.
- [42] HANSEN M S S, TENCEROVA M, FRÖLICH J, et al. Effects of gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on bone cell metabolism [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(1):25-37.
- [43] ZHOU X, HUANG C H, LAO J, et al. Acute hemodynamic and renal effects of glucagon-like peptide 1 analog and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in rats [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14:29.
- [44] DRUCKER D J. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1):15-30.
- [45] GARCÍA A-CASARES N, GARCÍA-ARNÉS J A, GÓMEZ-HUELGA R, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mimetics; a new treatment for Alzheimer's disease? [J]. *Rev Neurol*, 2014, 59(11):517-524.
- [46] PRASAD-REDDY L, ISAACS D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond [J]. *Drugs Context*, 2015, 4:212283.
- [47] TSCHOP M H, FINAN B, CLEMMENSEN C, et al. Unimolecular polypharmacy for treatment of diabetes and obesity[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1):51-62.
- [48] MADSEN K B, ASKOV-HANSEN C, NAIMI R M, et al. Acute effects of continuous infusions of glucagon-like peptide (GLP)-1, GLP-2 and the combination (GLP-1+GLP-2) on intestinal absorption in short bowel syndrome (SBS) patients. A placebo-controlled study[J]. *Regul Pept*, 2013, 184:30-39.
- [49] WISMANN P, PEDERSEN S L, HANSEN G, et al. Novel GLP-1/GLP-2 co-agonists display marked effects on gut volume and improves glycemic control in mice[J]. *Physiol Behav*, 2018, 192:72-81.
- [50] NOTSU M, KANAZAWA I, TANAKA S, et al. Serum dipeptidyl peptidase-4 is associated with multiple vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84(3):332-337.
- [51] KIM H, BAEK K H, LEE S Y, et al. Association of circulating dipeptidyl-peptidase 4 levels with osteoporotic fracture in postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(3):1099-1108.
- [52] ZHENG T, YANG L, LIU Y, et al. Plasma DPP4 activities are associated with osteoporosis in postmenopausal women with normal glucose tolerance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(10):3862-3870.
- [53] DOMBROWSKI S, KOSTEV K, JACOB L. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany-A retrospective analysis of real-world data[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(8):2421-2428.
- [54] WANG C, XIAO F, QU X, et al. Sitagliptin, an anti-diabetic drug, suppresses estrogen deficiency-induced osteoporosis in vivo and inhibits rankl-induced osteoclast formation and bone resorption in vitro[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:407.

[本文编辑] 姬静芳