

## ·基础研究·

葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体基因敲除小鼠  
不同部位骨密度的动态改变谢 锭<sup>1</sup>, 程 桦<sup>1</sup>, Carlos M. Isales<sup>2</sup>

(1. 中山大学附属第二医院内科内分泌科, 广东 广州 510120;

2. 乔治亚医学院分子医学和遗传学研究所, 美国乔治亚州奥古斯塔市)

**摘要:**【目的】观察葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)受体基因敲除小鼠(*GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠)不同部位骨密度的动态改变。【方法】用双能X线吸收仪(DEXA)测定不同月龄(1月龄、3月龄和5月龄)的雌性*GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠和野生型对照C57BL/6小鼠不同部位(全身、股骨和腰椎)的骨密度(BMD)、骨矿含量(BMC)和骨骼面积。【结果】1月龄、3月龄和5月龄*GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的全身BMD、BMC和骨骼面积以及1月龄和3月龄*GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的股骨BMD均低于对照小鼠相应值,而1月龄*GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的腰椎BMD则高于对照小鼠相应值( $P$ 均 $< 0.05$ )。5月龄与3月龄相比,*GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠上述部位的BMD、BMC和骨骼面积无显著变化,而在对照小鼠仍有明显增加( $P$ 均 $< 0.05$ )。【结论】与对照小鼠相比,*GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的BMD、BMC和骨骼面积均有明显改变,并与部位和月龄相关,提示GIP对小鼠骨转换有一定的作用。进一步提示在营养物的获得和骨代谢之间,除甲状旁腺激素-维生素D轴外,还存在着“肠-骨轴”,即肠道与营养代谢相关激素对骨代谢也有一定的调节作用。

关键词:葡萄糖依赖性促胰岛素多肽;受体;基因敲除小鼠;骨密度;双能X线吸收测定法

中图分类号:R361

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2005)04-0361-05

## Dynamic Changes of Bone Mineral Density at Different Bone Sites in Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Knockout Mice

XIE Ding<sup>1</sup>, CHENG Hua<sup>1</sup>, Carlos M. Isales<sup>2</sup>

(1. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University,

Guangzhou 510120, China; 2. Institute of Molecular Medicine and Genetics, Medical College of

Georgia, Augusta GA, USA)

**Abstract:** 【Objective】 To observe the dynamic changes of bone mineral density at different bone sites of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor knockout mice (*GIPR*<sup>-/-</sup> mice) and to explore the possible effects of GIP on bone turnover in mice. 【Method】 The bone mineral density (BMD), bone mineral content (BMC), and bone area were measured with dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) at different bone sites (whole body, femur, and lumbar spine) of female *GIPR*<sup>-/-</sup> mice and wide type mice (WT mice), which were C57BL/6 mice, at 1, 3, and 5 months of age. 【Result】 The total BMD, BMC, and bone area of *GIPR*<sup>-/-</sup> mice were lower than those of WT mice at 1, 3, and 5 months of age (all  $P < 0.05$ ). The femoral BMD of *GIPR*<sup>-/-</sup> mice were lower than that of WT mice at 1 and 3 months of age (both  $P < 0.05$ ). In contrast, the lumbar BMD of *GIPR*<sup>-/-</sup> mice was higher than that of WT mice at 1 month of age ( $P < 0.05$ ). There were no significant changes of BMD, BMC, and bone area at all three sites in *GIPR*<sup>-/-</sup> mice from 3 to 5 months of age, while those of WT mice increased

收稿日期:2005-03-25

基金项目:美国国立卫生研究所基金项目(R01DK058680, CMI);美国退伍军人价值回顾基金项目(CMI)

作者简介:谢 锭(1972-),女,浙江临安人,博士生,于2002年1月至2005年2月参加中山大学附属第二医院和乔治亚医学院博士联合

培养项目,本工作在乔治亚医学院完成;程 桦,教授,博士生导师,通讯作者;Carlos M. Isales,教授,博士生导师. E-mail: bear3151@yahoo.com

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

significantly (all  $P < 0.05$ ). 【Conclusion】 Compared with WT mice, *GIPR*<sup>-/-</sup> mice have significantly different BMD, BMC, and bone area, which are site-specific and time-related, suggesting GIP has effects on bone turnover in mice. Further, our results indicate that except the “parathyroid hormone-vitamine D axis”, there is an “entero-osseous axis” by which intestine and nutrient metabolism-related hormones can modulate bone metabolism to some extent.

**Key words:** glucose-dependent insulinotropic polypeptide; receptor; knockout mice; bone mineral density; dual energy X-ray absorptiometry

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2005,26(4):361-365]

葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP) 是餐后由小肠 K 细胞分泌的肠降血糖素之一, 其主要的生理作用是在血糖水平升高时刺激胰岛素的合成和分泌。GIP 受体是 G 蛋白偶联受体, 广泛分布于周围器官, 包括胰腺、胃、肠、肾上腺皮质、心、肺、脑、大血管内皮、脂肪组织和骨组织, 提示 GIP 还具有其他的功能<sup>[1]</sup>。GIP 受体基因敲除小鼠 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice, *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠) 主要被用来研究 GIP 对体内血糖平衡的调节作用<sup>[2]</sup>, 未见研究报道其体内骨代谢的变化。本研究通过观察 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠不同骨骼部位骨密度 (bone mineral density, BMD)、骨矿含量 (bone mineral content, BMC) 和骨骼面积在不同月龄时的变化, 了解 GIP 在小鼠骨代谢中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物和仪器

从日本东京大学医学院代谢和临床营养系 Yuichiro Yamada 教授的实验室购得生育龄的两雄两雌 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠, 遗传背景为 C57BL/6 小鼠, 在美国乔治亚州奥古斯塔市荣军医院动物实验中心建立 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠系<sup>[2]</sup>。选取健康雌性小鼠为实验小鼠。从杰克逊实验动物公司购得与 23 d 的雌性 C57BL/6 小鼠作为野生型小鼠 (wide type mice, WT mice), 在乔治亚州奥古斯塔市荣军医院动物实验中心适应 1 周后用于实验。两组小鼠的进食饲料和饲养环境完全相同。用双能 X 线吸收测定仪 (dual energy X-ray absorptiometer, DEXA) PIXImus 系统, (美国通用电器公司) 测定 1 月龄、3 月龄和 5 月龄小鼠的全身、股骨和腰椎的 BMD、BMC 和骨骼面积。

### 1.2 实验方法

小鼠腹腔注射盐酸氯胺酮和甲苯噻嗪混合溶液 (盐酸氯胺酮浓度为 30 mg/mL, 甲苯噻嗪浓度为 4 mg/mL 剂量为 0.1 mL/25 g) 麻醉后, 先用天平称得小鼠体质量, 再用直尺测得小鼠的身长 (从鼻端到身体末端, 不包括尾长), 最后小鼠取俯卧位, 用 DEXA 全身扫描, 利用仪器所附软件进行自动分析, 得出全身、股骨和腰椎 BMD、BMC、骨骼面积。每日测量之前用仪器所附小动物模型进行质量监控, CV 小于 1%。

### 1.3 统计学处理

所有数据运用 SPSS 10.0 进行统计分析。各项指标以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组动物之间的指标比较用独立样本 *t* 检验, 同组动物不同月龄之间的指标多组间比较用单因素方差分析 (one way ANOVA), 两组间的比较用最小显著差异 *t* 检验 (LSD-*t* 检验)。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 体质量和身长

1 月龄、3 月龄和 5 月龄 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的全体质量比相应月龄的野生型小鼠略轻, 但差异无显著意义。1 月龄, *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠与野生型小鼠的身长无明显差别, 但 3 月龄和 5 月龄, *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠明显短于相应月龄的野生型小鼠, 差异有显著意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。两组小鼠的体质量和身长在 1 至 3 月龄间和 3 至 5 月龄间均有显著增长 ( $P$  均  $< 0.05$ , 见表 1)。

### 2.2 BMD

1 月龄、3 月龄和 5 月龄 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的全体 BMD 均低于野生型小鼠, 差异有显著意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。1 月龄和 3 月龄 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的股骨 BMD 低于野生型小鼠 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 5 月龄时虽略低于野生型小鼠, 但无显著意义, 随着月龄增大, 两组小鼠股骨 BMD 的差异缩小。相反, *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的

表1 野生型小鼠和 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的体质量和身长

Indices	Group	1 month	3 months	5 months	F	P
Body mass (g)	WT mice	11.24±0.44	20.37±0.57 <sup>2)</sup>	22.07±0.85 <sup>3)</sup>	580.90	0.000
	<i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice	10.92±0.72	19.63±1.44 <sup>2)</sup>	21.04±1.68 <sup>3)</sup>	104.77	0.000
	t	1.01	1.67	1.91		
	P	0.337	0.108	0.072		
Body length (cm)	WT mice	7.36±0.21	9.08±0.15 <sup>2)</sup>	9.43±0.12 <sup>3)</sup>	401.84	0.000
	<i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice	7.37±0.08	8.78±0.18 <sup>2)</sup>	9.08±0.15 <sup>3)</sup>	236.63	0.000
	t	0.11	4.60	6.06		
	P	0.918	0.000 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>		

1) *GIPR*<sup>-/-</sup> mice compared with WT mice,  $P < 0.05$ ; 2) 3 months compared with 1 month,  $P < 0.05$ ; 3) 5 months compared with 3 months,  $P < 0.05$ ; The numbers of WT mice at 1, 3, and 5 months are 7, 12, and 12, respectively, and the numbers of *GIPR*<sup>-/-</sup> mice are 6, 16, and 8, respectively

腰椎 BMD 于 1 月龄时高于野生型小鼠 ( $P < 0.05$ ), 3 月龄时仍高于野生型小鼠, 5 月龄时则低于野生型小鼠, 但两者均无显著意义。另外, 3 月龄与 1 月龄相比, 两组小鼠的全身、股骨和腰椎 BMD 均有显著增长 ( $P$  均  $< 0.01$ ); 5 月龄与 3 月龄相比两组小鼠的全身、股骨 BMD 虽有增长, 但无显著意义, 野生型小鼠的腰椎 BMD 无明显变化, 而 *GIPR*<sup>-/-</sup> 小鼠的腰椎 BMD 变化虽无显著意义, 但出现减少

的趋势。详见表 2。

### 2.3 BMC

1 月龄、3 月龄和 5 月龄 *GIPR*<sup>-/-</sup> 小鼠的全身 BMC 均低于相应月龄野生型小鼠, 差异非常显著 ( $P$  均  $< 0.01$ )。3 月龄和 5 月龄 *GIPR*<sup>-/-</sup> 小鼠的股骨 BMC 低于相应月龄野生型小鼠, 差异非常显著 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 1 月龄时与野生型小鼠相比无显著差异, 随着月龄增大, 两组小鼠股骨 BMC 的差异

表2 野生型小鼠和 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠全身、股骨和腰椎 BMD

Sites	Group	1 month	3 months	5 months	F	P
Total	WT mice	0.0306±0.0006	0.0484±0.0013 <sup>2)</sup>	0.0492±0.0011	716.59	0.000
	<i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice	0.0296±0.0009	0.0461±0.0019 <sup>2)</sup>	0.0474±0.0018	222.00	0.000
	t	2.34	3.50	2.93		
	P	0.040 <sup>1)</sup>	0.002 <sup>1)</sup>	0.009 <sup>1)</sup>		
Femoral	WT mice	0.0382±0.0016	0.0654±0.0021 <sup>2)</sup>	0.0657±0.0027	381.91	0.000
	<i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice	0.0362±0.0012	0.0630±0.0034 <sup>2)</sup>	0.0641±0.0031	192.81	0.000
	t	2.45	2.16	1.21		
	P	0.032 <sup>1)</sup>	0.040 <sup>1)</sup>	0.239		
Lumbar	WT mice	0.0346±0.0019	0.0623±0.0049 <sup>2)</sup>	0.0623±0.0042	117.03	0.000
	<i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice	0.0379±0.0025	0.0635±0.0053 <sup>2)</sup>	0.0607±0.0051	63.33	0.000
	t	2.72	0.62	0.73		
	P	0.020 <sup>1)</sup>	0.539	0.473		

1) *GIPR*<sup>-/-</sup> mice compared with WT mice,  $P < 0.05$ ; 2) 3 months compared with 1 month,  $P < 0.05$ ; At 1, 3 and 5 months of age, the numbers of WT mice are 7, 12 and 12, respectively, and those of *GIPR*<sup>-/-</sup> mice are 6, 16, and 8, respectively

增大。相反, *GIPR*<sup>-/-</sup> 小鼠的腰椎 BMC 于 1 月龄时略高于野生型小鼠, 3 月龄时则略低于野生型小鼠, 但两者均无显著意义, 5 月龄时则明显低于野生型小鼠, 差异非常显著 ( $P < 0.01$ )。另外, 3 月龄与 1 月龄相比, 两组小鼠的全身、股骨和腰椎 BMC 均有显著增长 ( $P$  均  $< 0.01$ ); 5 月龄与 3 月龄相比,

野生型小鼠全身、股骨和腰椎 BMC 仍均有显著增长 ( $P$  均  $< 0.01$ ), *GIPR*<sup>-/-</sup> 小鼠的全身、股骨 BMC 有增长趋势, 腰椎 BMC 则有减少趋势, 但差异均无显著意义。详见表 3。

### 2.4 骨骼面积

除 1 月龄时的腰椎骨骼面积无显著差异外,

表 3 野生型小鼠和 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠全身、股骨和腰椎 BMC

Table 3 The total, femoral and lumbar BMC of wide type mice and <i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice		$(\bar{x} \pm s, g)$				
Sites	Group	1 month	3 months	5 months	<i>F</i>	<i>P</i>
Total	WT mice	0.160±0.006	0.423±0.022 <sup>2)</sup>	0.459±0.02 <sup>3)</sup>	596.80	0.000
	<i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice	0.138±0.009	0.382±0.034 <sup>2)</sup>	0.407±0.038	149.34	0.000
	<i>t</i>	4.96	3.65	4.21		
	<i>P</i>	0.000 <sup>1)</sup>	0.001 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>		
Femoral	WT mice	0.007±0.001	0.024±0.001 <sup>2)</sup>	0.026±0.002 <sup>3)</sup>	404.39	0.000
	<i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice	0.007±0.001	0.021±0.002 <sup>2)</sup>	0.022±0.003	136.30	0.000
	<i>t</i>	2.06	5.45	3.71		
	<i>P</i>	0.064	0.000 <sup>1)</sup>	0.002 <sup>1)</sup>		
Lumbar	WT mice	0.008±0.001	0.027±0.003 <sup>2)</sup>	0.031±0.003 <sup>3)</sup>	178.85	0.000
	<i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice	0.009±0.001	0.026±0.003 <sup>2)</sup>	0.025±0.004	72.02	0.000
	<i>t</i>	1.51	1.23	4.06		
	<i>P</i>	0.161	0.231	0.001 <sup>1)</sup>		

1) *GIPR*<sup>-/-</sup> mice compared with WT mice,  $P < 0.05$ ; 2) 3 months compared with 1 month,  $P < 0.05$ . 3) 5 months compared with 3 months,  $P < 0.05$ ; The numbers of WT mice at 1, 3, and 5 months are 7, 12, and 12, respectively, and the numbers of *GIPR*<sup>-/-</sup> mice are 6, 16, and 8, respectively

其余各时间点各部位的骨骼面积, *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠均低于野生型小鼠, 差异有显著意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。另外, 3 月龄与 1 月龄相比, 两组小鼠的全身、股骨和腰椎骨骼面积均有增长, 差异非常显著 ( $P$  均  $< 0.01$ ); 5 月龄与 3 月龄相比, 野生型小鼠全身、股

骨和腰椎骨骼面积仍均有增长, 差异非常显著 ( $P$  均  $< 0.01$ ), *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的全身骨骼面积有增长趋势, 但无显著意义, 股骨和腰椎骨骼面积则均无显著变化。详见表 4。

表 4 野生型小鼠和 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠全身、股骨和腰椎骨骼面积

Table 4 The total, femoral and lumbar bone area of wide type mice and <i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice		$(\bar{x} \pm s, \text{cm}^2)$				
Sites	Group	1 month	3 months	5 months	<i>F</i>	<i>P</i>
Total	WT mice	5.22±0.12	8.74±0.28 <sup>2)</sup>	9.29±0.23 <sup>3)</sup>	695.99	0.000
	<i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice	4.67±0.21	8.29±0.48 <sup>2)</sup>	8.62±0.50	165.81	0.000
	<i>t</i>	6.09	2.86	4.28		
	<i>P</i>	0.000 <sup>1)</sup>	0.008 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>		
Femoral	WT mice	0.20±0.01	0.37±0.01 <sup>2)</sup>	0.40±0.02 <sup>3)</sup>	406.58	0.000
	<i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice	0.19±0.01	0.33±0.02 <sup>2)</sup>	0.35±0.03	110.47	0.000
	<i>t</i>	2.30	5.58	4.30		
	<i>P</i>	0.042 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>		
Lumbar	WT mice	0.24±0.01	0.43±0.02 <sup>2)</sup>	0.50±0.03 <sup>3)</sup>	300.83	0.000
	<i>GIPR</i> <sup>-/-</sup> mice	0.24±0.02	0.40±0.02 <sup>2)</sup>	0.40±0.04	81.16	0.000
	<i>t</i>	0.18	4.00	6.38		
	<i>P</i>	0.861	0.000 <sup>1)</sup>	0.000 <sup>1)</sup>		

1) *GIPR*<sup>-/-</sup> mice compared with WT mice,  $P < 0.05$ ; 2) 3 months compared with 1 month,  $P < 0.05$ . 3) 5 months compared with 3 months,  $P < 0.05$ ; The numbers of WT mice at 1, 3, and 5 months are 7, 12, and 12, respectively, and the numbers of *GIPR*<sup>-/-</sup> mice are 6, 16, and 8, respectively

### 3 讨论

本研究显示 GIP 在调节骨的生长和骨代谢中发挥有重要作用。*GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的骨代谢与野生型

小鼠相比, 有以下几个特点: ①全身 BMD、BMC 和骨骼面积均显著低于野生型小鼠; ②股骨 BMD 在 1 和 3 月龄时均显著低于野生型小鼠。③腰椎 BMD 在 1 月龄时显著高于野生型小鼠。④*GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠骨骼生长停止于 3 月龄或更早。这些现象提

示 GIP 在调节骨生长和骨代谢中的作用随骨骼部位的不同而不同,且与月龄有关。

GIP 可能通过以下几条途径发挥调节机制:① GIP 可能通过位于成骨细胞、骨细胞表面的受体直接作用于上述细胞。体外研究表明,GIP 可以促进成骨细胞的增殖,增加 I 型胶原酶的合成及增高碱性磷酸酶活性,后两者均与骨形成有关,提示 GIP 有促进骨形成的作用<sup>[3]</sup>。② GIP 还可能通过改变骨细胞周围的微环境间接调节骨代谢。GIP 对血管内皮细胞生成内皮素-1 和一氧化氮有调节作用,已知这两者可影响骨转化过程<sup>[4]</sup>。另外,GIP 还可促进成骨细胞来源的 MG63 细胞株分泌转化生长因子- $\beta$ , 已知转化生长因子- $\beta$  有促进成骨细胞分化的作用<sup>[5]</sup>。③ 近来,越来越多的研究表明营养物吸收后刺激分泌的激素有调节骨转化的作用,其中包括胰岛素、胰岛淀粉样多肽和瘦素。餐后快速升高的胰岛素刺激骨基质和软骨的形成,对骨的矿化也有调节作用<sup>[6]</sup>。胰岛淀粉样多肽是餐后由胰岛  $\beta$  细胞与胰岛素一起分泌的多肽激素,有降低血清钙浓度、抑制骨吸收和增加小鼠骨量的作用<sup>[7]</sup>。GIP 可增强葡萄糖诱导的胰岛素和胰岛淀粉样多肽的分泌,从而间接调节骨转换<sup>[8]</sup>。另外,瘦素在骨代谢中发挥重要作用,是近年来骨代谢研究领域的重大发现。瘦素缺乏可增加椎骨 BMD 和减少股骨 BMD<sup>[9]</sup>, 这与本研究中观察到的 1 月龄 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的表现相似,令人推测在骨转换调节中,瘦素和 GIP 之间可能存在某种联系。这些结果表明血钙浓度和甲状旁腺激素-维生素 D 轴的变化不能完全解释营养物摄入和骨代谢之间的关系,与肠道营养物的吸收状态相关的激素对骨代谢也有调节作用。

综合分析 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠不同部位不同月龄 BMD、BMC 和骨骼面积的变化,推测不仅有由于缺乏 GIP 作用缺乏所致的影响,还可能由其他代偿机制的影响,其中可能包括瘦素的代偿作用(将于另文讨论)。

目前,骨质疏松症的治疗药物主要是骨吸收抑制剂,甲状旁腺激素是唯一批准上市的骨形成促进剂。骨吸收抑制剂可以降低骨吸收,从而增高 BMD,降低患者的骨折危险,但不能完全恢复骨量,也不能治愈骨质疏松症。甲状旁腺激素虽然可以刺激骨形成,形成新骨和恢复骨的强度,但其价格昂贵、使用不方便,并且在一项使用大鼠进行的安全试验中发现有增加骨新生物的危险,使其在

部分患者中的使用受到限制。开发新的骨形成促进剂,成为研究的热点。本研究提示 GIP 有调节骨代谢的作用,但其作用及机制复杂,有待进一步深入研究,并探索是否有可能为骨质疏松症的药物开发提供新的药物靶点。

综上所述,本研究显示 *GIPR*<sup>-/-</sup>小鼠的骨量变化明显异于野生型小鼠,且在不同的骨骼部位和不同的月龄有不同的表现,反映了 GIP 对小鼠骨代谢有调节作用,进一步提示在营养代谢和骨代谢之间除甲状旁腺激素-维生素 D 轴外,在肠道营养物的吸收状态和骨代谢之间也存在着调节机制,不妨命名为“肠-骨轴”。

参考文献:

- [1] Yip RG, Wolfe MM. GIP biology and fat metabolism [J]. *Life Sci*, 2000, 66(2): 91-103.
- [2] Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, *et al*. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(26):14843-7.
- [3] Bollag RJ, Zhong Q, Phillips P, *et al*. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(3):1228-35.
- [4] Ding KH, Zhong Q, Xu J, *et al*. Glucose-dependent insulinotropic peptide: differential effects on hepatic artery vs. portal vein endothelial cells [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 286(5):E773-9.
- [5] Zhong Q, Ding KH, Mulloy AL, *et al*. Glucose-dependent insulinotropic peptide stimulates proliferation and TGF-beta release from MG-63 cells [J]. *Peptides*, 2003, 24(4):611-6.
- [6] Canalis E. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism [M]. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. 29-34.
- [7] Zaidi M, Datta HK, Bevis PJ, *et al*. Amylin-amide: a new bone-conserving peptide from the pancreas [J]. *Exp Physiol*, 1990, 75(4):529-36.
- [8] Zaidi M, Shankar VS, Huang CL-H, *et al*. Amylin in bone conservation: current evidence and hypothetical considerations [J]. *TEM*, 1993, 4(8):255-9.
- [9] Hamrick MW, Pennington C, Newton D, *et al*. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine [J]. *Bone*, 2004, 34(3):376-83.

(编辑 张恩健)