

降钙素基因相关肽对骨质疏松症骨组织及胃肠作用的研究进展

郭纪涛* 谭雄进
解放军第一六九医院(湖南师范大学附属湘南医院)骨二科,湖南 衡阳 421002

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 01-0121-04

摘要: 现代研究发现,腰椎椎体含有丰富的降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)阳性神经纤维,CGRP可作用于破骨细胞,抑制骨质吸收;还能作用于成骨细胞,促进骨质形成。CGRP在胃肠道内广泛分布,CGRP与受体结合对胃肠运动起抑制作用,CGRP含量过高可能是骨质疏松症患者便秘并发症的一个病因。对骨质疏松症患者早期进行便秘防治干预,可减轻骨质疏松症患者的痛苦,促进骨质疏松症的康复有重要作用。骨质疏松症患者腰椎骨密度的变化、血浆CGRP的含量与便秘程度的关系还有待于进一步研究。

关键词: 降钙素基因相关肽;骨质疏松症;骨组织;胃肠

The research progress of calcitonin gene-related peptide in the bone and gastrointestine in osteoporosis

GUO Jitao, TAN Xiongjin

The Second Department of Orthopedics, The 169th Hospital of PLA Affiliated to Hunan Normal University, Hengyang 421002, Hunan, China

Corresponding author;GUO Jitao, Email: drgjt2006@126.com

Abstract: Current research has found that lumbar vertebral body contains abundant calcitonin gene related peptide (CGRP) positive nerve fibers. CGRP acts on osteoclasts and inhibits bone resorption. It also acts on osteoblasts and promotes bone formation. CGRP is widely distributed in the gastrointestinal tract. CGRP inhibits gastrointestinal motility when binds to its receptor. Excessive CGRP may be a cause of constipation in patients with osteoporosis. Prevention and treatment of constipation as early intervention in patients with osteoporosis can relieve the pain and promote the rehabilitation of osteoporosis. The relationship between CGRP and constipation and lumbar bone mineral density in patients with osteoporosis needs further study.

Key words: Calcitonin gene-related peptide; Osteoporosis; Bone; Gastrointestine

骨质疏松症是以骨量减少,骨的微观结构退化为特征,致使骨的脆性增加以致易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病,是中老年人的常见病、多发病。一直认为骨质疏松症是一种病因尚不明确的骨代谢疾病,但与雌激素、降钙素、甲状旁腺素、活性维生素D的关系最为密切^[1]。近年来的研究发现某些血管活性肽,如降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)在结构和功能上与降钙素具有一定的相似^[2],骨质疏松症患者血浆中CGRP含量显著高于正常骨密度者,在腰椎和髌部,随骨密度降低,血浆CGRP含量显著增高^[3]。而且CGRP在

胃肠道分布广泛,具有调节胃肠分泌、胃肠运动等功能^[4]。便秘是骨质疏松症的常见并发症之一,其机理尚不清楚。本文对CGRP在骨组织及胃肠作用的进展做一综述。

1 CGRP的分子生物学特征

降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)是1983年Rosenfeld等^[5]应用DNA重组和分子生物学技术研究发现的一种生物活性多肽。CGRP与降钙素、肾上腺髓质素、胰岛淀粉样肽等均属于降钙素基因相关肽超家族。降钙素基因肽由37个氨基酸组成,分子量2800道尔顿,其N端有-1,7二硫键,C端有一苯丙氨酸残基。CGRP肽

*通讯作者: 郭纪涛,Email: drgjt2006@126.com

链 C 端与受体识别有关,肽链链 N 端双硫键与生物活性有关。CGRP 有 I 型和 II 型,二者相差 3 个氨基酸。CGRP 在不同组织中进行基因重组而表达不同产物,如在甲状腺,降钙素基因转录表达为 CT;而在神经组织则表达为 CGRP。CGRP-I 与降钙素基因起源于同一个基因片段 CALA-I 基因,而 CGRP-II 起源于 CALA-II 基因。CGRP 基因编码的 mRNA 最先翻译成一个分子量为 160kD、由 128 个氨基酸组成的 CGRP 前体,储存于细胞分泌颗粒内,释放时酶解成 CGRP 发挥其生物学作用。CGRP 高度多样的生物活性和调节功能是通过 CGRP 受体与细胞膜上的 G 蛋白耦联,进而激活腺苷环化酶,导致细胞内 cAMP 水平升高,再通过 PKA 途径产生生物学效应^[6]。CGRP 不仅存在于神经系统,在心血管系统、呼吸系统、消化系统、骨组织等均有分布。

2 CGRP 在骨组织、胃肠内的分布

骨组织中含有丰富的神经纤维,骨是神经系统的靶器官,了解神经肽(CGRP)对骨代谢的作用,有助于推动骨骼发育与骨质疏松等的研究进程^[7]。CGRP 的合成来源于脊髓后根神经节内的感觉神经元,并通过轴突逆向传递到达感觉神经末梢,以分泌颗粒的形式储存在胞浆中。骨组织内 CGRP 阳性神经纤维呈现两种不同的形态,一种神经纤维呈串珠状,蜿蜒走行;另外一种神经纤维表面光滑,笔直分布^[8]。CGRP 以不同密度广泛分布于骨组织中,在骨代谢活跃的区域,CGRP 分布密度较高。皮质骨内 CGRP 密度最低,骨膜、骨髓和骨髓内 CGRP 分布均明显较骨干丰富^[9]。另外,成骨细胞自身也可产生少量 CGRP。CGRP 的释放机制目前尚不完全清楚,由于 CGRP 主要存在于感觉神经末梢,其释放机制可能与局部刺激及由此引起的轴突反射有关,并受到高级中枢的调控。因而,骨组织中的 CGRP 阳性神经纤维可能从外界感受刺激,然后通过神经末梢去极化释放机制对其作出相应的反应,并据需要调整局部 CGRP 的浓度^[10]。

胃肠道的 CGRP 主要分布在迷走神经和内脏神经的传入纤维,以及胃肠道的壁内神经丛,大多数为 CGRP 免疫阳性神经纤维。这些阳性纤维分布在粘膜固有层、粘膜下层和肌间神经丛内。胃内只有不到 10% 的迷走神经传入纤维含有 CGRP,与此相反,近 80% 的胃脊髓传入神经元含 CGRP,且肌层明显高于粘膜层。肠道中来自脊髓传入神经和壁内神经的 CGRP 各占 50%,源于脊髓传入神经的 CGRP 主

要分布在粘膜下血管壁,而源于壁内神经的则在肠壁其他各层占优势,尤其是肌层。此外在下食管括约肌、肛门内括约肌等组织也有 CGRP 阳性神经纤维^[4]。CGRP 及其受体的分布部位不同,决定了其功能上的特异性,来自壁内神经的 CGRP 可能主要是调节胃肠道的运动。这些纤维在受内外环境理化因素的刺激时与胃肠适应性反应的调节有关^[11]。

3 骨组织内 CGRP 的作用机制

骨细胞中包括促进骨形成的成骨细胞和刺激骨吸收的破骨细胞。成骨细胞、破骨细胞保持平衡,支持骨形成和骨重建,一旦平衡破坏,骨吸收明显大于骨形成,骨量减少,将发生骨质疏松。有研究证实降钙素基因相关肽(CGRP)作为一种具有多种生物活性的神经肽,具有刺激骨形成的作用。成骨细胞和破骨细胞都具有 CGRP 受体^[12],CGRP 通过与受体结合调节成骨细胞和破骨细胞功能,从而参与调节骨的生长、修复及改建^[13]。

3.1 CGRP 对成骨细胞的作用

成骨细胞表达 CGRP 受体是调控功能存在的有力证据。Kawase 等^[14]证实每个成骨细胞有 3000 ~ 3500 个 CGRP 受体。组织化学实验也证实,CGRP 与成骨细胞结合,促进成骨细胞分裂^[15]。廉凯等^[16]研究发现外源性 CGRP 可以刺激 IGF-1mRNA 表达,从而促进成骨细胞自分泌 IGF-1,间接地影响成骨细胞的活性,发挥成骨效应。韩娜等^[17]利用酶消化法培养原代大鼠成骨细胞,用半定量 RT-PCR 和 Western blotting 方法检测大鼠成骨细胞转录因子 RUNX2 在 mRNA 和蛋白水平的表达。结果发现:CGRP 对成骨细胞增殖有明显促进作用,转录因子 RUNX2 在 mRNA 水平的表达量明显上调,转录因子 RUNX2 的蛋白表达变化趋势与其 mRNA 的表达变化趋势基本一致。RUNX2 可能参与了 CGRP 刺激成骨细胞增殖反应的机制。

3.2 CGRP 对破骨细胞的作用

降钙素基因相关肽作为骨组织中分布最为广泛的一种感觉神经肽,能够直接或间接地调节破骨细胞分化及活性。Lian 等^[18]利用施加 CGRP 和白细胞介素-1B(IL-1B)的培养基,对破骨细胞和成骨细胞进行体外培养。结果表明,IL-1B 可以明显刺激破骨细胞骨吸收,而 CGRP 可剂量依赖性抑制 IL-1B 介导的骨吸收作用。Cornish 等^[19]通过体外培养破骨细胞,也进一步证明 CGRP 可直接与破骨细胞 CT 受体结合,抑制破骨细胞骨吸收活性。Valentijn

等^[20]给去势大鼠 CGRP 后发现骨量丢失受抑制,这是由于破骨细胞有丰富的 CT 受体,CGRP 与 CT 受体有较高的亲和力,可与该受体结合,从而直接抑制破骨细胞活性,抑制骨吸收。孙应明等^[21]研究发现 CGRP 可减少破骨细胞前体细胞的数量,成熟的破骨细胞数量也相应减少,并具有浓度依赖性。可见 CGRP 不仅能抑制成熟的破骨细胞活性,而且还可能通过影响破骨细胞的形成,减少破骨细胞的数量而在局部骨改建中发挥调节作用。李志宏等^[22]研究发现失神经后 CGRP 水平减少, CGRP 作用于破骨细胞、抑制骨吸收的能力也降低,破骨增加,骨量下降。杨亚东等^[23]通过建立选择性切断大鼠感觉/动神经联合胫骨骨折的动物模型,检测骨折愈合过程中降钙素基因相关肽对骨保护素(OPG)/破骨细胞分化因子(RANKL)体系的影响。结果表明,骨折愈合过程中 CGRP 能够调节 OPG/RANKL 表达量的相对比值,其机制是通过调节破骨细胞分化、活性,间接地参与骨折愈合过程的调节。

4 CGRP 对胃肠的作用

CGRP 是生长激素的促分泌剂,可减少胃酸的分泌,引起胃底纵行肌、胃窦部环行肌松弛,胃内压下降,进而引起胃排空延迟。实验研究证实,外周及中枢应用 CGRP 均可引起胃排空延迟,十二指肠纵行肌、预收缩的空肠及回肠的纵、环形肌的收缩受到抑制,使小肠转运时间延长。CGRP 还能抑制结肠纵、环行肌、直肠纵行肌及肛门内括约肌的收缩,使结肠转运时间延长,大便次数减少。CGRP 是作为一种神经递质或调质起作用,也可作为神经激素起作用^[24-25]。CGRP 对胃肠道平滑肌的作用是复杂的,但主要是抑制作用。其可能机制有^[24]:(1) CGRP 释放到局部或进入血液循环,直接作用于胃肠平滑肌表面上的 CGRP 受体(与 cAMP 相耦联),抑制胃肠运动;(2) CGRP 在伤害性刺激下释放到局部,作为脊髓抑制反射通路的一部分,进而激活脊髓传入神经纤维,抑制胃肠运动;(3) CGRP 还可通过作用于 D 细胞表面的 CGRP 受体,引起生长抑制(SS),抑制胃肠运动;(4) CGRP 能引起肠神经系统(ENS)中胆碱能神经传递减弱,而抑制胃肠运动;(5)中枢 CGRP 通过迷走神抑制胃肠运动;(6)此外,CGRP 对静息状态下回肠肌的收缩作用,可能是使肌间肌神经丛释放乙酰胆碱所致。

5 小结

骨质疏松症是多种原因引起的骨骼的系统性、

代谢性骨病之一,无论是原发性的还是继发性的,其共同的病理特征是骨基质和骨矿物质含量减少。骨质疏松症的病因和发病机制比较复杂,概括起来有激素调控、营养因素、物理因素、遗传因素等的异常,以及与某些药物因素的影响有关。这些因素引起骨质疏松的机制主要是血钙水平下降,造成破骨细胞数量增多及其活性增强,融骨过程加快,或是引起成骨细胞的活性减弱,骨形成减少。现代研究发现,腰椎椎体含有丰富的 CGRP 阳性神经纤维^[26],CGRP 可作用于破骨细胞,抑制骨质吸收;还能作用于成骨细胞,促进骨质形成。CGRP 在胃肠道内广泛分布,CGRP 与受体结合对胃肠运动起抑制作用,CGRP 含量过高可能是骨质疏松症患者便秘并发症的一个病因。对骨质疏松症患者早期进行便秘防治干预,可减轻骨质疏松症患者的痛苦,促进骨质疏松症的康复有重要作用。骨质疏松症患者腰椎骨密度的变化、血浆 CGRP 的含量与便秘程度的关系还有待于进一步研究。

【参考文献】

- [1] 何伟,张俐,王维佳,等. 临床骨病研究[M]. 北京:北京科学技术出版社,2006:322-330.
HE Wei,ZHANG Li,WANG Weijia,et al. Clinical study of bone [M]. Beijing:Beijing science and Technology Press,2006:322-330. (in Chinese)
- [2] Bernard GW, Shih C. The osteogenic stimulating effect of neuroactive calcitonin gene related peptide[J]. Peptides,1990, 11(4):625-632.
- [3] 林景荣,吕传勇,高连如,等. 原发性骨质疏松患者血浆降钙素基因相关肽及肾上腺髓质素含量变化的意义[J]. 中华医学杂志,2001,81(14):841-843.
LIN Jingrong, LV Chuanyong, GAO Lianru, et al. Change of primary plasma of patients with osteoporosis calcitonin gene related peptide and adrenomedullin in the significance [J]. National Medical Journal of China,2001,81(14):841-843. (in Chinese)
- [4] 章鹏宇,朱琳,王景杰. 小肠缺血性改变引起 HCN-1、SP 及 CGRP 表达变化的研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2013,22(2):144-146.
ZHANG Pengyu, ZHU Lin, WANG Jingjie. Study on the expression of HCN-1, SP induced and CGRP small intestineischemic change [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013,22(2):144-146. (in Chinese)
- [5] Rosenfeld MC, M eunod J, Amara SG, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-pecific RNA processing[J]. Nature,1983, 304(5922):129-135.
- [6] 廖二元,谭利华. 代谢性骨病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:153-157.

- LIAO Eryuan, TAN Lihua. Metabolic bone disease Science [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 153-157. (in Chinese)
- [7] Garcia-Castellano JM, Diaz-Herrera P, Morcuende JA. Is bone a target-tissue for the nervous system? New advances on the understanding of their interaction [J]. *Lowa Orthop J*, 2000, 20 (1): 49-58.
- [8] Bjurholm A, Kreicbergs A, Brodin E, et al. Substance P- and CGRP-immunoreactive nerves in bone [J]. *Peptides*, 1988, 9 (1): 165-171.
- [9] Imai S, Tokunaga Y, Maeda T, et al. Calcitonin gene-related peptide, substance P, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive innervation of rat bone marrow: an immunohistochemical and ultrastructural investigation on possible efferent and afferent mechanisms [J]. *J Orthop Res*, 1997, 15 (1): 133-140.
- [10] 王晓云, 郭霞, 钱忠明. 骨组织中降钙素基因相关肽阳性神经的分布及生理作用 [J]. *中华骨科杂志*, 2005, 25 (3): 185-188.
- WANG Xiaoyun, GUO Xia, QIAN Zhongming. Drop distribution and physiological action of calcitonin gene related peptide immunoreactive nerve in bone tissue [J]. *Chinese Journal of Orthopaedics*, 2005, 25 (3): 185-188. (in Chinese)
- [11] 卞旭鹏, 王子强, 张兵, 等. 消化性溃疡患者血浆内皮素、降钙素基因相关肽、一氧化氮变化及其意义 [J]. *中华消化内镜杂志*, 1999, 16 (1): 34-36.
- BIAN Xupeng, WANG Ziqiang, ZHANG Bing, et al. Plasma endothelin in patients with peptic ulcer, nitric oxide reduced changes of calcitonin gene related peptide, and its significance [J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 1999, 16 (1): 34-36. (in Chinese)
- [12] Poyner D, Marshall I, Brain SD. The CGRP Family. 1st eds [M]. Landes Bioscience. USA: Texas, 1999: 173-252.
- [13] Goto T. Introduction to the innervation of bone [J]. *Microsc Res Tech*, 2002, 58 (2): 59-60.
- [14] Kawase T, Burns DM. Calcitonin gene-related peptide stimulates potassium efflux through adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and produces membrane hyperpolarization in osteoblastic UMR 106 cells [J]. *Endocrinology*, 1998, 139 (8): 3492-3502.
- [15] Villa I, Dal Fiume C, Maestroni A, et al. Human osteoblast like cell proliferation induced by calcitonin related peptides involves PKC activity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284 (3): 627-633.
- [16] 廉凯, 杜靖远. 降钙素基因相关肽对鼠成骨细胞 IGF-I 及 IGF-IRmRNA 表达的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2001, 8 (11): 1084-1088.
- LIAN Kai, DU Jingyuan. Calcitonin gene related peptide into the impact of IGF-I and IGF-IRmRNA expression of bone cells of rats [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2001, 8 (11): 1084-1088. (in Chinese)
- [17] 韩娜, 姜保国, 王天兵, 等. 降钙素基因相关肽对大鼠成骨细胞表达转录因子 RUNX2 的影响 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2011, 43 (5): 652-656.
- HAN Na, JIANG Baoguo, WANG Tianbing, et al. Effect of calcitonin gene related peptide on rat osteoblasts in vitro expression of transcription factor RUNX2 [J]. *Journal of Peking University (Health Sciences)*, 2011, 43 (5): 652-656. (in Chinese)
- [18] Lian K, Du JY, Rao ZHY, et al. The experimental study on the effect calcitonin gene-related peptide on bone resorption mediated by neterleukin-1 [J]. *J Tongji Med Univ*, 2001, 21 (4): 304-307.
- [19] Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Effects of calcitonin, amylin and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development [J]. *Bone*, 2001, 29 (2): 162-168.
- [20] Valentijn K, Gutow AP, Troiano N, et al. Effects of calcitonin gene related peptide on bone turn over in ovariectomized rats [J]. *Bone*, 1997, 21 (3): 269-274.
- [21] 孙应明, 罗颂椒, 赵显辉. 降钙素基因相关肽对体外大鼠破骨细胞形成的影响 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2005, 21 (1): 3-5.
- SUN Yingming, LUO Songshu, ZHAO Yuhui. Effect of calcitonin gene related peptide on in vitro rat osteoclast formation [J]. *Journal of Clinical Stomatology*, 2005, 21 (1): 3-5. (in Chinese)
- [22] 李志宏, 周振华, 谢菊英. 失神经固定制动不同时间大鼠降钙素基因相关肽水平变化对骨密度的影响 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13 (20): 3933-3937.
- LI Zhihong, ZHOU Zhenhua, XIE Juying. The denervated immobilization in rats at different time changes of calcitonin gene related peptide level effects on bone mineral density [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2009, 13 (20): 3933-3937. (in Chinese)
- [23] 杨亚东, 周娟, 高辉, 等. 失神经支配在大鼠骨折愈合过程中降钙素基因相关肽对骨保护素/破骨细胞分化因子影响的实验研究 [J]. *中华外科杂志*, 2012, 28 (4): 233-237.
- YANG Yadong, ZHOU Juan, GAO Hui, et al. The denervated fracture on osteoprotegerin / osteoclast differentiation factor experimental study of the effect of calcitonin gene related peptide in the healing process in rats [J]. *Chinese Journal of Hand Surgery*, 2012, 28 (4): 233-237. (in Chinese)
- [24] 李启详, 侯晓华. 降钙素基因相关肽与胃肠运动的调节 [J]. *国外医学: 消化系统疾病分册*, 2000, 20 (1): 20-23.
- LI Qixiang, HOU Xiaohua. Regulation of calcitonin gene related peptide and gastrointestinal movement [J]. *Foreign Medical Sciences: digestive system diseases*, 2000, 20 (1): 20-23. (in Chinese)
- [25] 张亚楠, 王世军, 王晓燕. 电针对便秘型肠易激综合征模型大鼠血浆降钙素基因相关肽和 P 物质表达的影响 [J]. *国际中医中药杂志*, 2013, 35 (5): 413-415.
- ZHANG Yanan, WANG Shijun, WANG Xiaoyan. The rat model of plasma calcitonin gene related peptide and substance P expression of Electroacupuncture on constipation type of irritable bowel syndrome [J]. *International Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2013, 35 (5): 413-415. (in Chinese)
- [26] Ohtori, Inoue S, Koshi T, et al. Characteristics of sensory dorsal root ganglia neurons innervating the lumbar vertebral body in rats [J]. *J Pain*, 2007, 8 (6): 483-488.

降钙素基因相关肽对骨质疏松症骨组织及胃肠作用的研究进展



作者：[郭纪涛](#)，[谭雄进](#)，[GUO Jitao](#)，[TAN Xiongjin](#)
作者单位：[解放军第一六九医院 湖南师范大学附属湘南医院 骨二科, 湖南衡阳, 421002](#)
刊名：[中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年，卷(期)：2015(1)

引用本文格式：[郭纪涛](#).[谭雄进](#).[GUO Jitao](#).[TAN Xiongjin](#) [降钙素基因相关肽对骨质疏松症骨组织及胃肠作用的研究进展](#)[期刊论文]-[中国骨质疏松杂志](#) 2015(1)