

文章编号:1004-0374(2011)01-0102-04

骨钙素：一种重要的能量代谢调节激素

郭晓强

(解放军白求恩军医学院生物化学教研室, 石家庄 050081)

摘要: 骨钙素是一种由成骨细胞合成的结构蛋白, 经过翻译后加工生成羧化骨钙素而参与骨骼发育。然而, 最新研究发现, 未发生羧化修饰的骨钙素可促进胰腺 β 细胞增殖和胰岛素分泌, 增加脂联素基因表达和减弱胰岛素抵抗, 对糖尿病和肥胖的发生具有抑制作用。临床检测也发现骨钙素含量与空腹血糖和胰岛素浓度呈负相关, 糖尿病患者体内含量明显较低。这些研究确立了骨钙素是一种能量代谢调节的重要激素, 拓展了对骨骼功能理解的同时也为治疗代谢性紊乱疾病提供了新靶点。

关键词: 骨钙素; 成骨细胞; 胰岛素; 糖代谢; 肥胖

中图分类号: Q57; Q493.5 **文献标识码:** A

Osteocalcin: an important hormone that regulates energy metabolism

Guo Xiao-Qiang

(Department of Biochemistry, Bethune Military Medical College, Shijiazhuang 050081, China)

Abstract: Osteocalcin is a structure protein synthesized by osteoblasts. This protein becomes carboxylated through post-translation processing and plays roles in skeleton development. But the latest researches have indicated that uncarboxylated osteocalcin can promote the proliferation of pancreas β cell, increase the secretion of insulin, upregulate the expression of adiponectin, weaken insulin resistance and play inhibitory roles in the development of diabetes and obesity. Clinical examinations have indicated the content of osteocalcin is negatively correlated to fasting blood glucose level and insulin concentration. The content of osteocalcin is significantly lower in diabetic patients. These findings suggested that osteocalcin is a hormone that regulates energy metabolism, which deepens the understanding of function of bone and provides a novel target for the treatment of metabolism-related diseases.

Key words: osteocalcin; osteoblast; insulin; glucose metabolism; obesity

传统观念认为骨骼是一类钙化且无生理活性的支持结构, 主要发挥骨架的作用。然而, 最近的研究却发现骨骼本身还具有内分泌器官的功能, 可合成一些具有调节作用的分泌蛋白, 如成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)^[1], 其可作用于肾脏细胞膜特定受体而调节血磷内稳态^[2]。已知能量代谢对骨骼形成有重要影响, 如瘦素缺陷可导致成骨细胞活性和骨重增加^[3], 而细胞外葡萄糖可影响骨骼发育^[4]。此外, 糖尿病患者常伴发骨质疏松^[5]。根据机体反馈原理, 骨骼也可能对能量代谢有重要的调节作用^[6], 对骨钙素(osteocalcin, OC)的研究证实了这个结论^[7]。

1 骨钙素的基本特征

骨钙素又名骨 γ -羧基谷氨酸包含蛋白(bone gamma-carboxyglutamic-acid-containing proteins, BGLAP 或 BGP), 是一种由造骨细胞合成的结构蛋白, 通过促进造骨细胞钙化为成骨细胞而参与骨骼发育。骨钙素相对分子质量较小, 前体蛋白(包含信号肽)只有100个氨基酸, 但一级结构在物种间却非常保守。翻译生成的骨钙素需要进行特殊的加工

收稿日期: 2010-07-22; 修回日期: 2010-08-20

通讯作者: E-mail: xiaoqiangguo123@163.com

过程——谷氨酸的羧基化修饰(故得名)，该过程至少需要两种酶的催化，它们是受体样跨膜蛋白酪氨酸磷酸酶(osteoblast protein tyrosine phosphatase, OST-PTP)和维生素 K 依赖的 γ -谷氨酸羧化酶(γ glutamyl carboxylase, GGCX)^[8]。生成的羧化骨钙素与钙离子亲和力增加，有利于羟磷灰石结合，从而促进骨骼发育。骨钙素除了存在羧化形式外，未羧化的骨钙素还可以分泌到血液，而正是这种类型的骨钙素参与了能量代谢调节作用^[9]。

2 骨钙素在能量代谢调节中的作用

小鼠 OST-PTP 由胚胎干细胞磷酸酶(embryonic stem cell phosphatase, *Esp*)基因(又名 *Ptprv* 基因)编码^[10]。*Esp* 基因主要在胚胎干细胞、Sertoli 细胞和成骨细胞中表达，它的缺失将导致骨钙素羧基化修饰失效而积累大量未羧化形式的骨钙素。对 *Esp* 基因敲除小鼠观察发现，体内的胰腺 β -细胞增殖增加，同时胰岛素分泌和敏感性增强，小鼠还避免出现饮食过多或高脂饮食引起的肥胖和糖尿病，相反 *Esp* 过表达则造成小鼠胰腺 β -细胞增殖减少、高血糖和胰岛素抵抗的发生^[11]，这说明 OST-PTP 在能量代谢过程中发挥了重要作用。*Esp* 基因敲除小鼠表型可在进一步将骨钙素基因敲除后恢复正常，这意味着 OST-PTP 通过影响骨钙素活性而参与能量代谢。单独敲除骨钙素基因也可使小鼠出现葡萄糖耐受、高血糖和肥胖(与 *Esp* 过表达小鼠表型类似)，进一步证明了这个推断。体外细胞试验发现，骨钙素一方面可促进胰腺 β -细胞增殖、胰岛素表达和分泌；另一方面还可增加白色脂肪细胞中脂联素(adiponectin)的基因表达。脂联素是一种主要由脂肪组织合成并分泌的激素，其含量与胰岛素抗性呈负相关^[12]，破坏脂联素可引起胰岛素抗性增加^[13]，这说明骨钙素促进脂联素表达是减少小鼠胰岛素抗性的重要方式。

骨钙素在发挥两种不同功能时还存在浓度依赖性的差异。体外试验表明，pmol 的骨钙素就可有效调节胰腺 β -细胞中胰岛素和细胞增殖相关基因的表达，然而只有达到 nmol 级才能增加脂肪细胞中脂联素的表达，体内试验也得到同样结论^[14]，这可能意味着不同类型细胞表面受体敏感性不同(也可能是不同受体)。本项研究还显示长期使用骨钙素处理正常小鼠可显著减弱金硫葡萄糖诱导的饮食过多或高脂饮食对体重和糖代谢造成的伤害效应。

3 骨钙素的活性调节

未羧化的骨钙素是调节能量代谢的主要形式，因此增加其含量才可有效减少糖尿病及并发症的发生，而体内骨钙素的活性形式受到多种因素的影响，如瘦素(leptin)和激活转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)等。

瘦素也是由脂肪细胞合成的激素，可抑制胰岛素分泌，它一方面可直接作用于胰腺 β -细胞，而另一方面还具有间接效应，调节骨钙素表达可能是其中之一。瘦素敲除小鼠血液中胰岛素浓度显著增多，而进一步成骨细胞 *Esp* 基因失活使胰岛素升高效应加倍。相反，骨钙素失活则使胰岛素增多效应减半，这说明 OST-PTP 加重了瘦素效应而骨钙素则拮抗。研究还发现瘦素可促进 *Esp* 基因表达，这意味着瘦素通过影响骨钙素的羧基化修饰发挥了间接胰岛素抑制作用^[15]。

ATF4 主要在成骨细胞中表达，属于 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-responsive element-binding protein, CREB)家族成员，拥有碱性拉链结构，前期研究证明其主要调节了成骨细胞的分化和骨骼形成^[16]，最近对 *ATF4* 基因敲除小鼠观察意外发现其也参与了能量代谢调节。相对于正常小鼠，*ATF4* 敲除小鼠在 2 周、1 个月和 2 个月时的血糖浓度与正常小鼠相比显著下降，而胰岛素的含量却明显增加。体外试验证明 *ATF4* 失活不影响分离肝细胞的胰岛素敏感性，但成骨细胞 *ATF4* 失活增加胰岛素的分泌和胰岛素敏感性。相反，*ATF4* 过表达则抑制胰岛素合成和削弱胰岛素敏感性。这一系列结果表明成骨细胞中 *ATF4* 对能量代谢具有重要的调节作用。研究还发现 *ATF4* 直接促进了成骨细胞中 *Esp* 基因的表达，而 *Esp* 基因表达增加可使未羧化骨钙素含量明显降低^[17]。另一项研究也获得类似结果，*ATF4* 基因突变的果蝇和小鼠脂肪含量都显著降低，*ATF4* 突变小鼠出现低血糖，同时对饮食诱导的肥胖表现出抵抗效应^[18]。

Eleftheriou 等^[19]研究表明，瘦素作用于成骨细胞发挥生理活性时需要 *ATF4* 的激活。Hinoi 等^[20]研究表明，瘦素确实可通过激活 *ATF4* 诱导 *Esp* 基因表达而影响活性骨钙素的含量。结合一系列研究结果可初步得出骨钙素调节能量代谢作用机制的模式图：瘦素作用于成骨细胞，激活 *ATF4*，造成 *Esp* 基因表达增加，细胞中 OST-PTP 含量升高，大量骨钙素转化为羧化骨钙素，促进骨骼发育；相反，

当上面任何调节环节被抑制引起 OST-PTP 含量降低, 则引起未羧化的 OC 浓度增加, 分泌到血液中, 通过促进 β - 细胞增殖、胰岛素分泌和脂联素表达而预防糖尿病和肥胖的发生(图 1)。

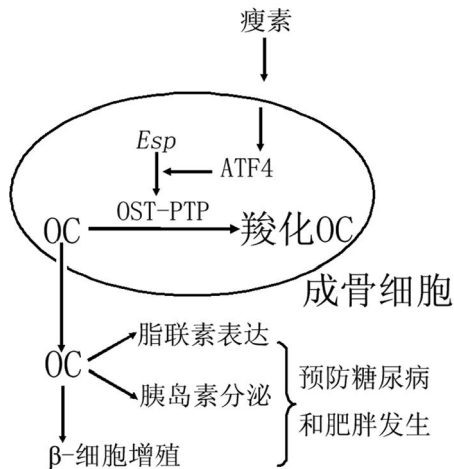


图1 骨钙素调节能量代谢作用机制模式图

4 临床意义

在小鼠方面的一系列研究确定了骨钙素在能量代谢和预防糖尿病中的作用, 临床观察发现人的骨钙素也具有类似功能。在瑞典老年人(75.3±3.2岁)中, 血浆骨钙素含量与脂肪质量以及血糖浓度呈显著负相关, 而糖尿病患者比非糖尿病患者的血浆骨钙素浓度明显降低^[21], 其他多项研究也获得类似结论。研究发现血清骨钙素与空腹血糖、空腹胰岛素和身体脂肪含量成负相关^[22]; 体态偏瘦测试人群中, 血液中游离骨钙素(未羧化形式的骨钙素)与胰岛素含量和敏感性成正相关^[23]; 相对于正常组, II型糖尿病患者骨钙素含量比正常人显著减少, 高骨钙素含量的人群空腹血糖明显偏低^[24]; 绝经期后的女性体内血清骨钙素与空腹血糖呈负相关, 而和脂联素含量正相关^[25]; 在中国人群中, 糖尿病患者体内血清骨钙素浓度显著低于正常人, 绝经期后妇女骨钙素浓度显著高于绝经期前^[26]。这一系列结果说明人的骨钙素也具有重要的能量代谢调节作用。

5 小结和展望

随着生活水平的提高, 糖尿病和肥胖日益成为威胁我国中老年人健康的重大因素之一, 因此骨钙素在调节能量代谢及预防糖尿病和肥胖发生中的生

理作用的发现无疑具有巨大价值。通过影响骨钙素含量或许会是将来治疗代谢紊乱相关疾病的重要方案, 一方面直接应用骨钙素(可联合胰岛素治疗糖尿病以增加胰岛素敏感性), 而另一方面还可应用特定小分子药物来增加体内未羧化骨钙素的分泌量。

当然, 骨钙素能否应用于临床还需深入研究, 因为人的骨钙素调节机制尚不清晰, 而小鼠和人在进化上存在一定的差异^[27], 如对应于小鼠 *Esp* 基因的人 *PTPRVP* 是一个不具有生理功能的假基因^[28], 因此人体内骨钙素羧基化修饰机制尚待阐明。体育运动可增加骨钙素的表达, 这一方面可促进骨骼健壮^[29], 另一方面是否与体重减轻有关也需阐明, 这将为运动减肥提供一个重要的科学解释。此外, 人的骨钙素调节能量代谢的作用机制也待阐明, 如特定细胞膜上由何种受体介导, 细胞内哪些分子参与等, 以开发出更为有效的药物和实现更为理想的治疗效果。

总之, 骨钙素作为一种能量代谢调节激素作用的发现大大拓展了人们对骨骼生理功能的认识(还是一种内分泌器官), 揭示了骨骼与能量代谢的紧密联系, 更为重要的是这些研究可能为代谢紊乱性疾病的治疗提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20(5): 230-6
- [2] Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of *Fgf23* demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*, 2004, 113(4): 561-8
- [3] Wolf G. Energy regulation by the skeleton. *Nutr Rev*, 2008, 66(4): 229-33
- [4] Zayzafoon M, Stell C, Irwin R, et al. Extracellular glucose influences osteoblast differentiation and c-Jun expression. *J Cell Biochem*, 2000, 79(2): 301-10
- [5] Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001, 109 (Suppl 2): S493-514
- [6] Confavreux CB, Levine RL, Karsenty G. A paradigm of integrative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolisms. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 310(1-2): 21-9
- [7] Raska O, Bernaskova K, Raska I Jr. Bone metabolism: a note on the significance of mouse models. *Physiol Res*, 2009, 58 (4): 459-71
- [8] Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19(5): 161-6
- [9] Semenkovich CF, Teitelbaum SL. Bone weighs in on obesity.

- Cell, 2007, 130(3): 409-11
- [10] Wheeler MA, Townsend MK, Yunker LA, et al. Transcriptional activation of the tyrosine phosphatase gene, OST-PTP, during osteoblast differentiation. *J Cell Biochem*, 2002, 87(4): 363-76
- [11] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, 2007, 130(3): 456-69
- [12] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*, 2001, 7(8): 941-6
- [13] Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*, 2002, 277(29): 25863-6
- [14] Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, et al. Osteocalcin differentially regulates β cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(13): 5266-70
- [15] Hinoi E, Gao N, Jung DY, et al. The sympathetic tone mediates leptin's inhibition of insulin secretion by modulating osteocalcin bioactivity. *J Cell Biol*, 2008, 183(7): 1235-42
- [16] Xiao G, Jiang D, Ge C, et al. Cooperative interactions between activating transcription factor 4 and Runx2/Cbfa1 stimulate osteoblast-specific osteocalcin gene expression. *J Biol Chem*, 2005, 280(35): 30689-96
- [17] Yoshizawa T, Hinoi E, Jung DY, et al. The transcription factor ATF4 regulates glucose metabolism in mice through its expression in osteoblasts. *J Clin Invest*, 2009, 119(9): 2807-17
- [18] Seo J, Fortuno ES 3rd, Suh JM, et al. Atf4 regulates obesity, glucose homeostasis, and energy expenditure. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2565-73
- [19] Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*, 2005, 434(7032): 514-20
- [20] Hinoi E, Gao N, Jung DY, et al. An Osteoblast-dependent mechanism contributes to the leptin regulation of insulin secretion. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1173 (Suppl 1): E20-30
- [21] Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(5): 785-91
- [22] Pittas AG, Harris SS, Eliades M, et al. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3): 827-32
- [23] Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, et al. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(1): 237-45
- [24] Im JA, Yu BP, Jeon JY, et al. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta*, 2008, 396(1-2): 66-9
- [25] Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(1): 45-9
- [26] Zhou M, Ma X, Li H, et al. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(5): 723-9
- [27] Kassi E, Papavassiliou AG. A possible role of osteocalcin in the regulation of insulin secretion: human *in vivo* evidence? *J Endocrinol*, 2008, 199(2): 151-3
- [28] Cousin W, Courseaux A, Ladoux A, et al. Cloning of hOST-PTP: the only example of a protein-tyrosine-phosphatase the function of which has been lost between rodent and human. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 321(1): 259-65
- [29] Rath B, Nam J, Knobloch TJ, et al. Compressive forces induce osteogenic gene expression in calvarial osteoblasts. *J Biomech*, 2008, 41(5): 1095-103