

GLP-1 对 2 型糖尿病胰岛细胞及脂肪细胞的作用研究

刘 芳 余江毅

摘 要 胰岛 α 、 β 细胞及脂肪细胞在 2 型糖尿病 (T2DM) 发病过程中扮演了重要的作用,参与了 T2DM 的发生、发展全过程。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是一种肠促胰岛素,由肠道末端内分泌 L 细胞分泌,可促进胰岛素的释放。目前研究证明, GLP-1 具有较好的控制 T2DM 患者血糖的作用。本文从 T2DM 发病机制着手,探讨 T2DM 基本发病机制,阐述近年来国内外对 GLP-1 与 T2DM 之间关系的研究,旨在为开发用于治疗糖尿病及胰岛移植的新药提供了理论依据。

关键词 GLP-1 T2DM 胰岛细胞 脂肪细胞

[中图分类号] R587 [文献标识码] A

随着生活水平的不断提高,目前,糖尿病已经成为继心脑血管疾病和肿瘤之后对现代社会人类健康与生命具有严重威胁的非传染性疾病之一。糖尿病是由遗传因素和环境因素相互作用引起的,以慢性高血糖为特征的代谢紊乱综合征。其病因和发病机制至今尚未完全明确,没有一种治疗方法能完全彻底的治愈此病,因此,需要一种比胰岛素和口服降糖药更有效的降糖药物来改善血糖。众多研究人员多年研究表明,胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 能通过调节肠促胰岛素系统来控制血糖,对改善血糖具有良好效果。本文主要根据 T2DM 基本发病机制,研究 GLP-1 对胰岛细胞及脂肪细胞的作用。

一、胰岛细胞及脂肪细胞与 2 型糖尿病的关系

1. 胰岛细胞与 2 型糖尿病:胰岛细胞根据其分泌激素的功能分为以下 3 种:① β 细胞 (B 细胞),约占胰岛细胞的 60% ~ 80%,分泌胰岛素,可降低血糖,缺乏胰岛 B 细胞或胰岛 B 细胞受损将导致糖尿病的发生;② α 细胞 (A 细胞),约占胰岛细胞的 24% ~ 40%,分泌胰高血糖素,胰高血糖素作用同胰岛素相反,可增高血糖;③D 细胞,约占胰岛细胞总数的 6% ~ 15%,分泌生长激素抑制激素;④PP 细胞,PP 细胞数量很少,主要分泌胰多肽,糖尿病患者胰岛素的缺乏和相对缺乏时会使 PP 基础值均增高。对于调控血糖,胰岛 β 、 α 细胞起着直接作用,在此仅分析胰岛 β 、 α 细胞与 2 型糖尿病的关系。

(1) 胰岛 β 细胞与 2 型糖尿病:胰岛 β 细胞功能

障碍与 2 型糖尿病 (T2DM) 进展密切相关,在 T2DM 的发展过程中胰岛 β 细胞功能呈进行性恶化。 β 细胞功能受损的表现主要包括胰岛素分泌的时相缺陷。早期表现为胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感度降低,第一时相和第二时相胰岛素分泌模式异常。此时高血糖暂时抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素,并且也抑制外周组织对胰岛素的敏感度,使胰岛素抵抗加重,第一时相胰岛素分泌减少,甚至消失,常低于 50mU/L,曲线表现为高峰降低或消失。由于第一时相导致的异常血糖升高,胰岛素抵抗加重,胰岛 β 细胞需要分泌更多的胰岛素,使第二时相分泌峰值时间向后推移。随着胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能呈进行性衰竭,第二时相可无峰值出现,最后基础分泌也逐渐消失。其受损还受胰岛素分泌量及重量的缺陷的影响,尸检资料发现葡萄糖耐量受损 (IGT) 患者,胰岛 β 细胞量较正常对照减少 40%,2 型糖尿病患者则减少 60%^[1]。Quddusi 等^[2] 通过临床研究,表明肥胖 IGT 组相对 β 细胞重量减少 40%,肥胖 2 型糖尿病组 β 细胞重量减少 63%,可见 β 细胞数量及重量减少的机制可能是 β 细胞凋亡的加速。近年来,大量研究从基因学方面也证明胰岛 β 细胞功能障碍与 2 型糖尿病的发病密切相关^[3]。

(2) 胰岛 α 细胞与 2 型糖尿病的关系:胰岛 α 细胞主要分泌胰高血糖素,胰高血糖素是一种促进分解代谢的激素,主要作用于肝细胞促进肝糖原分解和糖异生 (由简单的非糖前体,比如乳酸、甘油、生糖氨基酸等,转变为葡萄糖或糖原的过程),并抑制糖酵解和糖原合成^[4],使血糖明显升高,其机制是通过环磷酸腺苷磷酸激酶 (cAMP-PK) 系统,激活肝细胞的磷酸化酶,加速糖原分解。糖异生增强是因为激素加速

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目 (SBK201122365)

作者单位:210029 南京中医药大学

通讯作者:余江毅,电子信箱:120349562@qq.com

氨基酸进入肝细胞,并激活糖异生过程有关的酶系。胰高血糖素还可激活脂肪酶,促进脂肪分解,同时又能加强脂肪酸氧化,使酮体生成增多,且胰高血糖素还可促进胰岛素和胰岛生长抑素的分泌。胰岛素和胰高血糖素的比值是决定血糖浓度的一个重要因素,打破胰岛素与胰高血糖素之间的平衡则会导致 2 型糖尿病的发生。正常情况下,餐后血糖升高会刺激 β 细胞分泌胰岛素,而 α 细胞会减少胰高血糖素的分泌。随着血糖及胰岛素水平的降低, α 细胞通过增加胰高血糖素的分泌,增加肝糖的输出,防止低血糖的发生。大量证据表明,对胰高血糖素分泌抑制不足是 2 型糖尿病及 IGT 患者的餐后血糖明显升高的一个重要原因^[5]。

目前大量研究结果都证实了 2 型糖尿病患者的餐后血糖升高主要由内源性葡萄糖生成的增多所导致,内源性葡萄糖生成抑制作用的减弱主要与胰岛 α 细胞对葡萄糖敏感度及反应性的降低有关^[6]。此外,对人体胰岛细胞的病理学观察显示,2 型糖尿病患者胰岛中的 α 细胞含量不呈比例的增多,由此可以推测, α 细胞数量增多也是导致 2 型糖尿病患者胰高糖素不适当分泌增多的一个机制^[7]。

2. 脂肪细胞与 2 型糖尿病:在 T2DM 的发生和发展过程中,机体能量代谢紊乱(包括糖类、蛋白质和脂类代谢异常)起着重要作用。脂肪细胞可通过能量储存并分泌多种细胞因子而影响机体的能量代谢^[8,9]。其中代表脂肪细胞分泌功能的脂联素、瘦素、抵抗素与胰岛素抵抗密切相关。脂联素是多肽类激素,研究表明脂联素可抗糖尿病,改善餐后胰岛素对肝糖原输出的抑制^[10]。瘦素是最早发现的脂肪细胞因子,主要通过抑制食欲、增加能量消耗和抑制脂肪合成 3 种途径调节脂质和葡萄糖代谢以及胰岛素行为^[11,12]。抵抗素是富含半胱氨酸的多肽类激素,研究发现抵抗素抗体能够改善食物诱导的肥胖小鼠的血糖和胰岛素功能,还影响脂肪细胞分化、胰岛素的敏感度^[13,14]。除此之外,还有 RBP-4、TNF- α 和 IL-6 等脂肪细胞因子与胰岛素也抵抗密切相关。

二、GLP-1 的认识

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是机体在响应营养摄入时释放的一类肠促胰岛素,通过血糖诱导促进胰岛素的释放,主要由肠道末端(回肠和结肠)黏膜的肠内分泌 L 细胞合成并分泌,可作用于体内多个部位,包括胰腺 α 细胞和 β 细胞、脂肪组织、胃肠道、中枢神经系统及心脏等。

(1) GLP-1 对胰岛 β 细胞的作用:GLP-1 作为胰腺细胞生长因子和胰岛细胞量调节因子可刺激 β 细胞增殖并诱导 β 细胞再生,研究表明 GLP-1 可促进胰腺导管内皮细胞转化为胰岛素细胞,给予 GLP-1 和腺病毒介导的 PDX-1 基因转导后,致胰腺上皮细胞(MPE)的胰岛素分泌增加^[15],而且代谢环境和胰岛细胞本身的量决定着 β 细胞量增加的程度^[16]。GLP-1 还能通过诱导干细胞分化为胰岛素分泌细胞从而使胰岛 β 细胞再生^[17]。但 GLP-1 促进 β 细胞增殖和再生的机制还未完全清楚,需进一步研究探索。同时动物实验研究表明,GLP-1 还能抑制 β 细胞凋亡,可能是通过激活 PI_3K 、PKA 等信号分子所致^[18]。除此之外,GLP-1 可以抑制胰升糖素分泌,主要是通过促进 2 型糖尿病患者葡萄糖依赖的胰岛素分泌,还可以提高胰岛素的生物合成,使葡萄糖激酶的 mRNA 的表达提高^[2]。

(2) GLP-1 对胰岛 α 细胞的作用:研究表明,GLP-1 能通过与胰岛 α 细胞结合能抑制胰高糖素释放。但目前对 GLP-1 抑制胰高血糖素分泌的机制尚未完全研究清楚。可能是 GLP-1 与胰岛 α 细胞和 D 细胞表面受体结合后,直接作用于 α 细胞实现的,也可能是通过增加生长抑素分泌及胰岛素分泌的间接机制等多种效应降低胰高血糖素的水平,或是延迟了胃排空,使氨基酸的吸收减少,从而下调胰高血糖素分泌的信号来调控血糖。目前大量实验都已证明 GLP-1 确实能抑制胰高糖素的释放。

(3) GLP-1 对脂肪细胞的作用:通过 Hiroyuki 等研究表明 GLP-1 在有胰岛素存在的情况下,可显著提高离体大鼠脂肪细胞对葡萄糖的摄取率,可以推测 GLP-1 可促进正常脂肪细胞的胰岛素依赖性葡萄糖摄取,而单用 GLP-1 则无此作用。在发生胰岛素抵抗时,GLP-1 还可以促进脂肪细胞的葡萄糖摄取和脂肪分解,从而增强其对胰岛素的敏感度。相关研究已证实 GLP-1 可促进肥胖人群脂肪细胞的脂肪分解,当其作用削弱时脂肪合成则增加。故 GLP-1 还可以治疗肥胖,在治疗肥胖型 2 型糖尿病时有明显疗效。

综上所述,GLP-1 在治疗糖尿病方面具有显著效果,可刺激 β 细胞增殖并诱导 β 细胞再生,与胰岛 α 细胞结合能抑制胰高糖素释放,在有胰岛素存在的情况下,可显著提高脂肪细胞对葡萄糖的摄取率,从而降低血糖。通过研究 GLP-1 对胰岛细胞及脂肪细胞的作用机制,将为开发治疗糖尿病及胰岛移植方

面的新药提供理论依据。但是, GLP-1 仍有部分功能机制还尚未完全明确, 因此, 对 GLP-1 及其类似物的药物应用的普遍性还需要进行持续深入的研究。

参考文献

- Bulter AE, Janson J, Bonner-Weir S. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2003, 52: 102-110
- Quddusi S, Vahl TP, Hanson K, *et al.* Differential effects of acute and extended infusions of glucagons-like peptide-1 on first- and second-phase insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26: 791-798
- Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1160-1171
- Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(4): E671-678
- Hare K J, Vilsboll T, Asmar M, *et al.* The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose lowering action [J]. *Diabetes*, 2010, 59(7): 1765-1770
- Werner U, Haschke G, Herling A W, *et al.* Pharmacological profile of lixisenatide: a new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Regul Pept*, 2010, 164(2-3): 58-64
- Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, *et al.* Structural and functional abnormalities in the islets from type 2 diabetic subjects [J]. *Diabetes*, 2004, 53(3): 624-632
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(2): 129-139
- DeFronzo RA, resistance I. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(7): 1270-1287
- Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(2): 84-89
- Baskin DG, Blevins JE, Schwartz MW. How the brain regulates food intake and body weight: the role of leptin [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, 14(12): 1417-1419
- Reinehr T, Kleber M, Sousa G, *et al.* Leptin concentrations are a predictor of overweight reduction in a lifestyle intervention [J]. *Int J Pediatr Obes*, 2009, 4(4): 215-223
- Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, *et al.* High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(4): 258-263
- 赵海燕, 王彦芳, 马爱瑛. 脂肪细胞因子与胰岛素抵抗 [J]. *广东医学*, 2012, 33(4): 557-560
- Bulotta A, Hui H, Anastasi E, *et al.* Cultured pancreatic ductal cells undergo cell cycle re-distribution and beta-cell-like differentiation in response to glucagon-like peptide-1 [J]. *Mol endocrinol*, 2002, 29(3): 347-360
- Stuhs J, Gotfredsen CF, Romer J, *et al.* GLP-1 derivative liraglutide in rats with β -cell deficiencies: influence of metabolic state on β -cell mass dynamics [J]. *Br Pharmacol*, 2003, 140(1): 123
- Koizumi M, Doi R, Fujimoto K, *et al.* Pancreatic epithelial cells can be converted into insulin-producing cells by GLP-1 in conjunction with virus-mediated gene transfer of pdx-1 [J]. *Surgery*, 2005, 138(2): 125
- Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 113(3): 546-593

(收稿日期: 2013-11-18)

(修回日期: 2013-12-02)

多囊卵巢综合征脂代谢、氧化应激与动脉粥样硬化的关系

崔馨月 侯丽辉 郝松莉 赵红梅

摘要 多囊卵巢综合征(PCOS)导致的代谢异常以脂代谢异常最为常见, 其进一步发展会导致动脉粥样硬化。有研究表明, PCOS 与氧化应激相关, 而氧化应激亦会导致动脉粥样硬化的发生发展。本文就 PCOS 脂代谢与动脉粥样硬化、PCOS 相关的氧化应激与动脉粥样硬化的关系做如下综述, 旨在为治疗 PCOS 提供新的思路。

关键词 多囊卵巢综合征 脂代谢 氧化应激 基质金属蛋白酶 动脉粥样硬化

[中图分类号] R588

[文献标识码] A

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期女性常见的内分泌紊乱疾病, 发生率为 5%~10%, 临床表现为月

经失调、多毛、不孕, 部分患者还伴有肥胖、血脂异常、高胰岛素血症等代谢异常的表现, 远期可因代谢异常增加罹患心血管疾病、2 型糖尿病、子宫内膜癌的风险^[1,2]。在 PCOS 患者的代谢异常表现中, 以血脂异常最为常见, 其长期作用易导致动脉粥样硬化(AS)^[3]。此外, 有报道指出 PCOS 患者体内氧化应

基金项目: 黑龙江省中医药管理局课题(ZHY12-W013)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科