

肠促胰素研究的新视野

张露, 高凌, 毕会民

张露, 高凌, 毕会民, 武汉大学人民医院内分泌科 湖北省武汉市 430060

高凌, 副教授, 副主任医师, 主要从事肠道激素和2型糖尿病、肥胖发病机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81170767

中华医学会糖尿病研究基金资助项目, No. 13060906481

作者贡献分布: 本文由高凌构思设计; 张露撰写; 毕会民提出修改建议; 高凌审核。

通讯作者: 高凌, 副教授, 副主任医师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院内分泌科。

ling.gao@whu.edu.cn

电话: 027-88041911 传真: 027-88042292

收稿日期: 2015-04-27 修回日期: 2015-06-12

接受日期: 2015-06-19 在线出版日期: 2015-10-08

New perspectives of incretin research

Lu Zhang, Ling Gao, Hui-Min Bi

Lu Zhang, Ling Gao, Hui-Min Bi, Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170767; Diabetes Research Fund of Chinese Medical Society, No. 13060906481

Correspondence to: Ling Gao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. ling.gao@whu.edu.cn

Received: 2015-04-27 Revised: 2015-06-12

Accepted: 2015-06-19 Published online: 2015-10-08

Abstract

Incretins are a group of hormones released into the blood stream by gastrointestinal cells after food stimulation, including glucagon like peptide and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), which can promote insulin secretion and regulate blood sugar. GLP-1 is secreted by intestinal L cells, and fulfills its function through the specific GLP-1 receptor

(GLP-1R). GLP-1R is widely distributed in the pancreas and non-pancreatic tissues such as central nervous system, gastrointestinal tract, cardiovascular system, lungs, and kidneys. In recent years, GLP-1 drugs have been used for the treatment of diabetes, but it has attracted more interest because of its beneficiary effects on β cell function, weight reduction, endothelial function, and Alzheimer's disease. This article will review the recent progress in research of GLP-1 with regards to its synthesis and secretion, its effects on taste and Alzheimer's disease, and its relationship with other gastrointestinal hormones, with an aim to illuminate the future clinical use and research of GLP-1.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Incretin; Gustatory; Appetite; Adipose factor; Obesity; Alzheimer's disease

Zhang L, Gao L, Bi HM. New perspectives of incretin research. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(28): 4473-4481 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4473.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4473>

摘要

肠促胰素是肠道细胞受食物刺激分泌并释放入血, 包括胰高糖素样多肽1(glucagon like peptide-1, GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide)等, 能促进胰岛素分泌并调节血糖。GLP-1为小肠L细胞分泌, 并通过特异性的GLP-1受体(glucagon like peptide-1 receptor, GLP-1R)介导发挥生物学作用。而

背景资料

肠促胰素目前已应用于临床2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的治疗。近来大量研究证实胰高糖素样多肽1(glucagon like peptide-1, GLP-1)与心血管系统、中枢神经系统神经元的保护和再生、学习记忆和骨吸收等生理功能均相关, 尤其是其对体质量、味觉、中枢神经系统等影响将是未来研究新方向。

同行评议者

徐庆, 教授, 桂林医学院药理教研室

■ 研发前沿

在口腔及胃肠道都存在味觉受体, 味觉受体可介导GLP-1的分泌. 实验证明GLP-1可改变小鼠味觉敏感性, 从而影响了食物摄入. 这可能是解决肥胖及相关代谢疾病新的切入点. GLP-1在中枢神经系统作用及其与其他激素相关性, 都使其具有广泛的研究价值和临床应用前景.

GLP-1R广泛分布于胰腺及胰腺外组织中包括中枢神经系统、胃肠道系统、心血管系统、肺、肾等组织器官. 近年来, GLP-1类药物除了用于糖尿病患者的降糖治疗, 因其在保护 β 细胞, 降低体质量, 改善内皮细胞功能, 预防老年性痴呆均有一定的作用, 而备受关注. 本文将从GLP-1的合成分泌、对味觉、阿茨海默病的影响、与其他胃肠道激素关系对其进行阐述, 为GLP-1更广泛的用于临床和未来的研发提供参考.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠促胰岛素; 味觉; 食欲; 脂肪因子; 肥胖; 阿茨海默病

核心提示: 胰高糖素样多肽1(glucagon like peptide-1, GLP-1)是由肠道分泌的一种激素, 其受体广泛分布于胰腺及胰腺外组织. 近年来GLP-1类药物已应用于糖尿病的降糖治疗, 本文系统的阐述了GLP-1的合成分泌、对味觉、阿茨海默病的影响以及与其他胃肠道激素的关系.

张露, 高凌, 毕会民. 肠促胰岛素研究的新视野. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4473-4481 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4473.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i28.4473>

0 引言

20世纪初, 人们发现营养物质可以刺激肠道分泌一种促进胰岛素分泌降低血糖的激素, 后将其命名为“肠促胰岛素”. 1964年, Elrick等^[1]就发现, 在血糖变化水平相同的情况下, 口服葡萄糖比静脉葡萄糖可引起更多的胰岛素分泌, 这种现象即为“肠促胰岛素效应”. 人体内主要有两种肠促胰岛素: 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)和胰高糖素样多肽1(glucagon like peptide-1, GLP-1). GIP作为一个葡萄糖依赖性的胰岛素释放肽, 是最先被发现的肠促胰岛素, 由十二指肠和空肠近端的K细胞分泌. 因其在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者体内水平正常或者升高, 且对胰腺 α 、 β 细胞作用有限而限制了其临床运用. 而肠道L细胞分泌的GLP-1, 在T2DM患者中水平下降. 由于其对胰岛细胞有双重调节(促进 β 细胞胰岛素分泌和抑制 α 细胞分泌胰高血糖素分泌), 并具有保护 β 细胞功能、抑制食欲等独特作用, 目

前已应用于临床T2DM特别是肥胖的糖尿病患者的治疗. 另外, 由于GLP-1R分布广泛, GLP-1对胃肠道、心血管、肝脏、中枢等胰外的组织和器官也有靶向作用. 除了促进胰岛素分泌, 调节血糖水平以外, 还与调节食欲、减轻体质量、中枢神经系统神经元的保护和再生、学习记忆和骨吸收等多种生理功能相关^[2]. 近来, GLP-1的神经保护作用以及对味觉变化的影响等新的研究方向成为大家关注的热点. 国内外大量流行病学研究表明T2DM是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的危险因素之一, AD脑内存在胰岛素抵抗状态或者胰岛素信号传导异常, 故而有人认为AD是一种中枢性的糖尿病^[3]. 已有研究^[4]证实, 在中枢神经系统, GLP-1可通过增加中枢胰岛素敏感性而发挥神经保护作用改善学习记忆能力. 另外实验研究^[5,6]证明, GLP-1和GLP-1R可在口腔生产表达, 可能通过与G蛋白偶联受体120(G protein coupled receptor 120, GPR120)、CD36等一系列因子作用改变味觉敏感性从而影响食物偏好和体质量.

1 GLP-1及其受体特点

1.1 GLP-1及其受体 在营养物质的刺激下回肠和结肠的肠上皮L细胞分泌GLP-1, GLP-1由人的2号常染色体长臂胰高血糖素原基因编码再经修饰加工而成, 由30个氨基酸多肽组成. GLP-1半衰期极短, 从肠道分泌入血后在1-2 min内即可被二肽基肽酶IV降解. 早期研究已证实, GLP-1存在于肠道远端小肠和全结肠的L细胞中. 在小鼠的胃小凹和胃壁细胞都有GLP-1R的表达^[2]. GLP-1R是由463个氨基酸组成的G蛋白偶联受体, 广泛存在于各器官组织中, 除了胃肠道、胰腺组织外, 还包括大脑、心脏、血管、肾、肺、外周神经系统等. 另有实验证明GLP-1R也存在于小鼠和人类口腔中^[5,6]. GLP-1通过与广泛分布于全身各器官组织的GLP-1R作用来发挥各胰腺内或胰腺外作用.

1.2 GLP-1及其受体在中枢神经系统的分布 国内外大量文献报道, 在中枢神经系统也可以分泌GLP-1. GLP-1通过与中枢GLP-1R结合发挥一系列生理作用. GLP-1及其受体在大脑各部位浓度不同, GLP-1与GLP-1R结合后发挥的作用也不尽相同. 目前已知, 位于第四脑室边缘的孤束核尾部神经细胞是中枢神经系统内唯一

能产生GLP-1的细胞. 这些细胞纤维发射至前脑, 通过免疫组织化学技术显示GLP-1免疫阳性细胞主要分布在下丘脑室旁核和背侧核^[7,8]. 对啮齿类动物实验研究发现, GLP-1在脑干和下丘脑高度表达, 在额叶、颞叶等部位呈低表达. 另外在下丘脑孤束核、脑干以及一些小的神经核团上发现有表达GLP-1前体的细胞, 且其翻译后加工处理过程与肠道GLP-1类似^[9]. 研究^[7]表明, GLP-1 R主要表达于脑干、穹隆下器官、下丘脑、大脑脚间核、下橄榄体和孤束核等区域的神经细胞. 在下丘脑GLP-1R主要分布于孤束核、最后区、弓状核、室旁核、背内侧核和视上核等部位. 应用免疫组织化学技术标记发现, 下丘脑GLP-1受体免疫阳性的神经纤维束主要来源于孤束核神经细胞的胞体, 其传出神经主要受下丘脑室旁核和背侧核支配^[8]. GLP-1R在孤束核及弓状核表达, 说明GLP-1在中枢可能参与调节摄食行为^[10,11]. 尽管其具体机制尚未完全阐明, 但大量研究证实中枢GLP-1对血糖、食欲甚至心血管系统均可发挥调节作用.

2 GLP-1与味觉的关系

2.1 GLP-1与味觉受体通路 在营养物质的刺激下肠道内的肠上皮分泌GLP-1. 作为开放性内分泌细胞, 肠道L细胞分泌GLP-1的机制除了受肠道系统神经调节^[12]以外, 还涉及如SGLT1、GPRs、cAMP、Ca²⁺等多种信号通路^[13-17]. 除口腔外, 胃肠道、胰腺细胞也存在味觉受体系统, 胃肠道的味觉感受机制可能与葡萄糖依赖的GLP-1的分泌有关^[18-22]. 味觉是生物最基本的生理感觉之一. 人和动物利用味觉来识别食物性质、影响食物的摄入和偏好、控制食欲. 通常我们所说的味觉由酸、甜、苦、咸、鲜5种基本味觉组成. 各种味觉物质通过与味觉细胞受体作用, 再经细胞内信号转导、神经传递等将味觉信号传至大脑进行整合分析, 最终产生味觉. 在哺乳动物目前已知有两大味觉受体基因家族: 味觉受体第一家族(taste receptor family 1 member, T1Rs)和T2Rs^[23,24]. 其中T1Rs家族可分为T1R1、T1R2、T1R3三个基因子集, 都属于G蛋白偶联受体超家族, 且分别以异源二聚体的形式结合, T1R1和T1R3结合共表达成为鲜味受体, T1R2和T1R3结合形成甜味受体. T2Rs则

属于苦味受体. 味觉受体不仅仅存在于口腔, 也存在于肠道系统^[18-21]. Jang等^[19]从mRNA和蛋白质水平证明小鼠小肠黏膜上存在T1R2和T1R3的二聚体所表达的甜味受体. Wu等^[20]在实验中用苯甲地那铵和苯基硫脲(苦味剂)刺激STC-1细胞时, 胞内Ca²⁺浓度迅速上升, 证明苦味受体T2Rs在肠道内可选择性表达. Bezençon等^[21]还证实了T1R1/T1R3共表达的鲜味受体相关因子在肠道内的表达. 另外在肠道内还发现了与苦、甜、鲜味受体转导途径相关的信号分子如: α -味导素(α -gustducin)、磷脂酶C- β 2(phospholipase C- β 2, PLC- β 2)和瞬时受体势离子通道M5(transient receptor potential cation channel subfamily M member 5, TRPM5)等^[22]. 胃肠道内味觉受体及其下游信号分子的存在提示了进食后味觉物质对肠道内味觉受体的激活可能与肠道内激素分泌相关. 研究^[19]表明, 在T1R3和 α -gustducin缺陷的小鼠, 其葡萄糖依赖的GLP-1的释放也有缺陷. 甜味受体和苦味受体激动剂可刺激在体外培养的肠道内分泌细胞分泌GLP-1, 且甜味受体阻断剂可阻断这一作用. 尽管近来实验表明在人类和动物, 肠道内分泌细胞对GLP-2的释放依赖于甜味受体^[25,26], 但体内研究^[27,28]显示, 人工甜味剂并不增加小鼠或人体内GLP-1的分泌. 因此, 在胃肠道中葡萄糖刺激L细胞分泌GLP-1与味觉受体通道的具体关系尚不明确.

2.2 GLP-1在口腔味蕾的表达 GLP-1由胰升血糖素原在肠道L细胞加工而来. 胰升血糖素原经翻译后在由激素原转化酶1/3(prohormone convertase1/3, PC1/3)或PC2介导加工. 在肠道细胞中主要表达酶PC1/3, 胰升血糖素原在肠道经加工后产物是GLP-1、GLP-2和胃酸分泌调节肽; 而在胰腺 α 细胞中主要含酶PC2, 故胰升血糖素原在胰腺 α 细胞主要产物为胰升血糖素^[29]. 由于胃肠道与口腔中存在GLP-1与味觉受体T1R3、 α -gustducin等相似的分子结构基础, 因此有人推测GLP-1在口腔可能也有类似的分泌机制. Shin等^[5]、Feng等^[30]通过免疫组织化学、生化等方法检测到GLP-1存在于哺乳动物的味蕾上. 在小鼠轮廓乳头, 可观察到免疫阳性GLP-1存在两种类型的味觉受体细胞系: T1R3和 α -gustducin. 在肠道T1R3可介导甜味依赖的肠道L细胞GLP-1的释放, 而在小鼠味蕾细胞中免疫阳性GLP-1与T1R3的共表达

■ 相关报道

Shin等通过对比观察GLP-1R基因敲除小鼠与正常小鼠对不同浓度的各种促味剂的反应, 得出GLP-1可保持和增加小鼠对甜味的敏感性, 并可降低对鲜味的敏感性. 口腔GLP-1信号通路可能通过影响CD36等影响膳食脂质的摄入. GLP-1可以通过改善胰岛素抵抗、降低星形胶质细胞和小胶质细胞的数量以及减少 β 淀粉样蛋白斑块干预阿尔茨海默病的发展.

■ 创新盘点

本文将重点放在肠促胰岛素降糖以外的作用上, 有益于更全面系统的了解肠促胰岛素的作用. 详述GLP-1影响味觉食欲、改善中枢胰岛素抵抗等方面的作用.

提示GLP-1在甜味和鲜味的识别功能中发挥着一定的作用. 同样, 在GLP-1免疫阳性的细胞中可观察到生产GLP-1所需的酶PC1/3的存在. 另外, 在GLP-1阳性的口腔味蕾细胞紧邻的味蕾传入神经纤维中, 也发现了GLP-1R的存在^[5]. 这一系列发现说明了GLP-1通路在口腔对味觉的传导系统及味觉功能可能发挥着一定的作用. GLP-1在肠道分泌入血后半衰期极短, 立刻被二肽基肽酶IV降解, 在口腔味蕾细胞的实验观察中并未检测到二肽基肽酶IV的存在^[5]. 这些结果均提示了GLP-1在口腔通过与其受体作用而影响味觉的可能性.

2.3 GLP-1对味觉敏感性的作用 GLP-1作为一种抑食欲, 可通过作用于中枢, 经过各种信号分子通路抑制食欲. 另外抑制胃排空等作用也可间接影响食欲. 但是GLP-1有否通过影响味觉来改变食欲尚不清楚. Shin等^[5]通过对比观察GLP-1R基因敲除小鼠与正常小鼠对不同浓度的各种促味剂的反应, 得出GLP-1可保持和增加小鼠对甜味的敏感性, 并可降低对鲜味的敏感性. 并由此可推测, GLP-1通过不同的方式作用于甜味和鲜味的味觉传导. GLP-1对其他味觉是否存在影响仍然需要进一步研究证实. 不过, 最近已有研究^[31]证明, 口腔GLP-1信号通路可能通过影响CD36等影响膳食脂质的摄入, GLP-1R(-/-)小鼠较正常小鼠不能品尝出较低浓度的脂肪酸, 这说明了GLP-1对脂质敏感性的作用. 过度摄入膳食脂肪与肥胖等疾病息息相关. 而饮食中的脂肪往往容易上瘾, 动物对脂质的偏爱非常常见. Smith等^[32]通过对13株小鼠进行研究测试证明了大鼠和小鼠对脂质的偏好, 另外也证明了嗅觉和口腔的躯体感觉并非导致脂质偏好的主要因素. 研究^[33]表明, 舌感受脂类可能与GPR120、糖蛋白样受体CD36有关. GPR120属于GPR家族, 为多不饱和脂肪酸受体, 在小鼠和人类的小肠和结肠的内分泌细胞中大量表达, 其与脂肪酸诱导肠道GLP-1的释放有关. 长链脂肪酸(long chain fatty acids, LCFAs)可与GPR120结合使胞内Ca²⁺增加, 是GPR120可参与食物脂质识别的证据之一^[33]. 研究^[6,31]发现GPR120 mRNA及蛋白表达于大鼠和小鼠轮廓乳头和菌状乳头味蕾细胞中, 在非味觉感受区上皮无表达. Hirasawa等^[33]研究发现LCFAs可以增加野生小鼠的甜味敏感性, 而对GLP-1R基因敲除小鼠则没有影响,

且通过免疫标记发现GPR120和GLP-1共表达于大量味蕾细胞中. 这提示脂质可能通过与长链脂肪酸受体GPR120结合进而增加GLP-1的释放从而影响甜味敏感性.

Ozdener等^[6]发现在高脂饮食喂养的肥胖小鼠口腔, 灰叶酸(GPR120配体)可刺激口腔GLP-1释放增加, 而亚油酸(CD36配体)则不引起GLP-1水平变化. 这进一步证明了GPR120可影响口腔GLP-1的释放. CD36被认为是脂质味觉受体. CD36存在于味蕾的一些神经感受细胞的顶端; 在轮廓乳头中有特别高的表达^[34]. CD36基因完全失活的小鼠对长链脂肪酸的自发偏爱也消失^[34]. 已有研究^[35]报道, 在小鼠的口腔舌轮廓乳头上, CD36作为对脂质敏感的受体, 在进食过程中其水平会下降, 而这可能是导致小鼠在摄食过程中对脂含量丰富食物饱腹感增加食欲逐渐下降的原因. 为探讨口腔CD36与GLP-1在影响脂质摄入中的关联, 通过蛋白免疫印迹的方法检测小鼠禁食整夜后再进食时轮廓乳头CD36的水平, 发现GLP-1R(-/-)小鼠CD36水平并无变化, 而正常小鼠CD36水平下降^[31]. 这说明口腔GLP-1信号通路影响CD36水平的变化. 但实验对比研究CD36(-/-)小鼠与正常小鼠, 发现口腔GLP-1水平并不受CD36的影响^[31]. 通过以上阐述, 我们可以推测在口腔中, 脂肪物质可通过与GPR120结合进而影响GLP-1的释放, 而GLP-1信号通路又可以通过影响脂质传感器CD36的水平影响口腔脂质敏感性, 从而影响机体对甜食及脂含量高的食物的偏好和摄入.

3 GLP-1与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种以认知障碍、记忆受损、人格改变、情感障碍等为特征的慢性进行性中枢神经系统退行性疾病. AD的主要病理改变包括神经细胞间β淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)沉积构成的老年斑、过度磷酸化的Tau和神经丝蛋白形成的神经纤维缠结(neurofibril tangle, NET)、神经元丢失等^[36]. AD的具体发病机制并不明确, 但大量流行病学研究^[37]显示, T2DM作为危险因素可使AD和血管性痴呆病风险增加2-5倍. GLP-1作为糖尿病的治疗药物, 同样也被大量应用于神经退行性疾病的研究中. GLP-1可通过与中枢内GLP-1R结合, 发挥神经保护作用, 改善

认知功能. 胰岛素抵抗是T2DM发生的主要原因之一, 而AD患者脑内也有胰岛素抵抗的情况. 在中枢神经系统, 胰岛素受体广泛分布于脑组织神经元及神经胶质细胞, 最主要集中在主导学习记忆和认知功能的嗅球、下丘脑、海马、大脑皮层、小脑. 与外周胰岛素相比中枢胰岛素作用更为丰富, 包括调节神经细胞的能量代谢平衡、维持神经增殖发育、调节神经递质的释放等^[38]. AD患者脑内存在胰岛素和胰岛素样生长因子利用障碍, 导致胰岛素受体对胰岛素的敏感性降低以及胰岛素信号异常, 最终影响大脑对葡萄糖的利用, 往下发展则可能发展为神经退行性疾病. de la Monte等^[39]研究证实, AD患者A β 沉积和神经细胞骨架损伤与脑内胰岛素及胰岛素样生长因子调控基因异常密切相关. 另外, 因为葡萄糖利用障碍最终影响能量代谢, 可致使氧化应激的异常发生, 产生过量活性氧基团(reactive oxygen species, ROS)导致炎症、DNA损伤、线粒体功能障碍, 诱导细胞凋亡的发生^[40]. GLP-1可以通过改善胰岛素抵抗、降低星形胶质细胞和小胶质细胞的数量以及减少A β 斑块干预AD的发展^[41]. Tau蛋白过度磷酸化, 导致神经纤维缠结是AD的病理改变之一, GLP-1还可通过改善胰岛素信号通路中蛋白激酶Akt、糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)等激酶的活性影响Tau蛋白磷酸化. 研究^[42]证明GLP-1及其类似物可降低脑内Tau蛋白的过度磷酸化, 提高AD模型的学习记忆能力. 另有报道, GLP-1可通过PI3K-AKT途径调节GLUT的转位, GLUT作为胰岛素敏感分子对中枢内葡萄糖的转运至关重要^[43], GLP-1可通过调节GLUT影响脑内葡萄糖从神经细胞外转运入神经元内, 从而维持脑内血糖水平. 糖尿病与AD的相关性及GLP-1一系列直接或间接的神经保护作用使其成为治疗神经退行性疾病的研究热点.

4 GLP-1与胃肠道激素

4.1 GLP-1在胃肠道的分泌

肠道L细胞分泌GLP-1是一种电生理活动, 其释放有赖于营养物质的刺激, 还可能受肠道菌群的影响. 体外研究证实, 肠道葡萄糖转运可诱导动作电位产生及钙离子内流, 最终促进GLP-1的释放. 激活小肠上部刷状缘的钠-葡萄糖协同转运蛋白

1(sodium-glucose co-transporter 1, SGLT1)可引起钠离子内流、细胞膜去极化、钙离子通道开放, 最终导致钙离子在细胞内的聚集, 促使GLP-1和GIP的分泌^[13]. 体外实验中, 应用SGLT1抑制剂可抑制葡萄糖介导的GLP-1和GIP的分泌^[44]. Powell等^[45]研究发现, 给SGLT1基因敲除小鼠喂糖, 发现血浆GLP-1水平升高. 这可能是由于SGLT1缺乏, 小肠上部对葡萄糖吸收作用减弱, 葡萄糖来到小肠末端, 通过其他信号通路刺激小肠末端L细胞分泌GLP-1增多. 另外如前所诉, 葡萄糖介导GLP-1的释放也可能是通过味觉受体通路的介导. 脂类物质可通过多种机制促进肠促胰岛素的分泌, 大量研究表明, 小肠内分泌细胞上表达有多种脂肪酸受体, 如GPR家族, 包括GPR40、GPR41、GPR43、GPR120等. GPR120在人和小鼠肠道内分泌细胞及STC-1细胞系均表达, 激活GPR120可促进GLP-1的分泌. 缺乏GPR43的小鼠在短链脂肪酸的刺激下, 血浆GLP-1水平无明显变化^[46]. 此外已大量证实, 给予高脂饮食的小鼠其肠道脂肪酸受体表达水平会发生变化, 而相关肠促胰岛素水平也发生变化. 以上可说明, 肠道GLP-1的分泌释放与脂类物质有关. 相对于葡萄糖和脂类而言, 蛋白质促进肠促胰岛素分泌的作用较弱. 研究发现, L-谷氨酰胺能刺激GLP-1释放. 这可能是因为L-谷氨酰胺能利用介导氨基酸吸收过程中的产电效应, 使细胞膜去极化, 另外还可能通过GPR提高胞内cAMP浓度. 除营养物质外, 一些非营养物质也可以介导GLP-1的分泌.

4.2 GLP-1与各胃肠激素的关系

胃肠道激素种类繁多, 生理作用也互有交叉, 正因为他们散在分布于肠道各部位由不同细胞产生和分泌, 理清胃肠各激素之间的关系一直以来都是难以攻克的难题. 随着实验检测技术的不断成熟, 相关的研究和报告也越来越多. 同属肠促胰岛素的GIP, 他的发现早于GLP-1. GIP的主要生理功能是促进 β 细胞分泌胰岛素, 抑制胃排空. GIP在T2DM患者体内过度分泌, 但其促胰岛素分泌的作用却显著降低, 这也是T2DM发病机制的重要因素之一. GIP由哺乳动物十二指肠和空肠黏膜的K细胞分泌, 分泌入血后立即被二肽基肽酶IV降解. 已知GLP-1由肠道L细胞分泌, 在小肠中段L细胞和K细胞存在约30%的重叠^[47], 而研究^[48]发现, 在 β 细胞内GLP-1与

应用要点

本文详述GLP-1及其受体分布特点及相关作用功能, 对未来肠促胰岛素的研究提供了方向, 对攻克肥胖及相关代谢疾病、阿茨海默病等临床无法解决的难题提供了一定的思路及理论根据.

同行评价

文章总体描述了GLP-1及其受体的特点, 及其与味觉、疾病方面的关系, 大致描述了GLP-1的作用机制和特点, 较好的概括了目前GLP-1在这一类领域的研究前沿。

GIP共用相同的信号转导通路, 由此推测L细胞和K细胞之间存在类似旁分泌的作用。GIP可剂量依赖刺激GLP-1的分泌, 其作用机制可能与蛋白激酶A的介导有关^[49]。GLP-1的释放除了依赖于肠道营养物质的刺激外, 还受神经系统的影响。进食后, 在营养物质刺激下分泌的GIP通过迷走神经传入神经刺激中枢下丘脑, 再由迷走神经传出神经刺激肠神经元细胞释放胃泌素释放肽和乙酰胆碱, 最终引起GLP-1的释放增加。肠-脑轴在食欲调节中发挥着重要作用, 胃肠道激素可通过肠-脑轴产生厌食或促食作用。GLP-1作为一种厌食肽, 有抑制食欲的作用。在胃肠道激素中, 抑食欲肽还包括胃泌酸调节素(oxyntomodulin, OXM)和肽YY(peptide-YY, PYY)。同样由胃肠道L细胞分泌的PYY和OXM也具有减少摄食的作用。PYY在摄食后分泌, 其作用主要是调节下一餐进食的时间和分量。大量实验发现, 长期给予PYY可减少食欲降低体质量, 而缺乏PYY的小鼠则多有不同程度的肥胖。OXM与GLP-1起源相同, 为同种基因不同片段的翻译产物, 且具有同一受体, 但其对GLP-1受体亲和力远低于GLP-1。OXM在摄食过程中释放入血, 与摄入食物热卡成正比, 通过降低循环中Ghrelin来降低体质量^[50]。Ghrelin由胃底和胃体黏膜的X/A细胞合成的, 是目前所知唯一的促食欲肽。Ghrelin是人体生长激素促分泌素受体的配体, 可通过与受体结合促进生长激素的释放^[51]。啮齿类动物的研究^[52]发现Ghrelin在餐前升高餐后降低, 注射Ghrelin可刺激动物快速进食, 长期注射能导致肥胖。在神经系统的摄食中枢, Ghrelin能减弱瘦素(Leptin)对NPY、AgRP神经元的抑制效应, 促进促食欲神经肽NPY、AgRP的表达和产生, 从而促进摄食^[53]。近来一系列研究^[54,55]表明, Ghrelin可通过调节信号转导通路抑制胰岛素的分泌。GLP-1可能通过刺激胰岛素分泌抑制Ghrelin水平。经过胃旁路手术治疗后的肥胖患者, 其循环中各脑肠肽激素水平的变化与体质量的变化相关, 术后抑食欲肽PYY、GLP-1、OXM升高, 而促食欲肽Ghrelin降低, 这可能是减质量成功的机制之一^[56]。另外, nesfatin-1作为一种新发现的抑制食欲因子, 他与GLP-1的关系也是大家关注的焦点。在T2DM患者, nesfatin-1水平显著低于正常人及1型患者^[57]。在小鼠和大鼠的β细胞中, nesfatin-1前体与胰岛素共存。肥胖T2DM

患者应用艾塞那肽后, nesfatin-1水平会上升。GLP-1与nesfatin-1在抑制食欲及调节血糖作用中具体关系目前仍不明确。研究GLP-1与各脑肠肽在对食欲体质量的作用及机制上的关系对治疗肥胖等相关疾病意义重大。

5 结论

GLP-1作为肠促胰岛素治疗糖尿病的作用已被世界认可。其对于胃肠道、肝脏、心血管、中枢神经系统、学习记忆认知等方面的作用也是近年来大家研究的热点。除了应用于糖尿病的治疗外, 同样令人期待的就是将其用于肥胖症治疗的潜力。肥胖是临床诸多疾病的危险因素。GLP-1在口腔通过一系列机制和信号通路影响小鼠对甜味及脂质的偏好, 这可能是造成肥胖及其他食源性疾病的原因之一。因此, 探讨GLP-1对味觉和食物摄入的影响及机制至关重要, 这可能成为GLP-1治疗肥胖等代谢疾病的切入点。其次, AD作为一种机制并不明确的神经退行性疾病, 迫切的需要有效治疗药物的出现。鉴于T2DM与AD的相关性, GLP-1通过改善脑内胰岛素抵抗、胰岛素信号及糖代谢影响神经元及神经细胞的增殖、修复、再生、分化及凋亡发挥神经保护作用, 使其对AD同样具有一定的临床应用价值。

此外, 各种动物实验及体内体外研究仍在致力于挖掘GLP-1新的作用和价值, 比如GLP-1受体激动剂艾塞那肽通过调节葡萄糖转运蛋白改善肝脂肪变性及纤维化; 通过抑制酶的激活延缓前列腺癌细胞的生长; GLP-1可改善肺阻塞疾病的肺功能; GLP-1对成骨细胞及脂肪细胞的调节; GLP-1与肠道SGLT1的相互关系等。虽然目前GLP-1非糖尿病应用的诸多数据并不明确, 但大量的动物实验结果说明其潜力不容忽视。总之, GLP-1作为脑肠肽、胃肠肽以及一种神经递质, 在各个系统各器官组织均有研究价值, 关于这些方面的研究也将有力的推进GLP-1及其类似物和受体激动剂的临床应用进程。

6 参考文献

- 1 Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-1082 [PMID: 14228531 DOI: 10.1210/jcem-24-10-1076]
- 2 Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1

- and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-2157 [PMID: 17498508 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054]
- 3 de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 1101-1113 [PMID: 19885299]
 - 4 Porter DW, Kerr BD, Flatt PR, Holscher C, Gault VA. Four weeks administration of Liraglutide improves memory and learning as well as glycaemic control in mice with high fat dietary-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 891-899 [PMID: 20920042 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01259.x]
 - 5 Shin YK, Martin B, Golden E, Dotson CD, Maudsley S, Kim W, Jang HJ, Mattson MP, Drucker DJ, Egan JM, Munger SD. Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling. *J Neurochem* 2008; 106: 455-463 [PMID: 18397368 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05397.x]
 - 6 Ozdener MH, Subramaniam S, Sundaresan S, Sery O, Hashimoto T, Asakawa Y, Besnard P, Abumrad NA, Khan NA. CD36- and GPR120-mediated Ca²⁺ signaling in human taste bud cells mediates differential responses to fatty acids and is altered in obese mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 995-1005 [PMID: 24412488 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.006]
 - 7 Vrang N, Hansen M, Larsen PJ, Tang-Christensen M. Characterization of brainstem preproglucagon projections to the paraventricular and dorsomedial hypothalamic nuclei. *Brain Res* 2007; 1149: 118-126 [PMID: 17433266 DOI: 10.1016/j.brainres.2007.02.043]
 - 8 Tauchi M, Zhang R, D'Alessio DA, Stern JE, Herman JP. Distribution of glucagon-like peptide-1 immunoreactivity in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei. *J Chem Neuroanat* 2008; 36: 144-149 [PMID: 18773953 DOI: 10.1016/j.jchemneu.2008.07.009]
 - 9 Llewellyn-Smith IJ, Reimann F, Gribble FM, Trapp S. Preproglucagon neurons project widely to autonomic control areas in the mouse brain. *Neuroscience* 2011; 180: 111-121 [PMID: 21329743 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.023]
 - 10 Sandoval DA, Bagnol D, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Arcuate glucagon-like peptide 1 receptors regulate glucose homeostasis but not food intake. *Diabetes* 2008; 57: 2046-2054 [PMID: 18487451 DOI: 10.2337/db07-1824]
 - 11 Scott MM, Williams KW, Rossi J, Lee CE, Elmquist JK. Leptin receptor expression in hindbrain Glp-1 neurons regulates food intake and energy balance in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 2413-2421 [PMID: 21606595 DOI: 10.1172/JCI43703]
 - 12 Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-1439 [PMID: 17928588 DOI: 10.1152/physrev.00034.2006]
 - 13 Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Friedrich A, Scherneck S, Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepaj R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 2012; 61: 187-196 [PMID: 22124465 DOI: 10.2337/db11-1029]
 - 14 Lan H, Vassileva G, Corona A, Liu L, Baker H, Golovko A, Abbondanzo SJ, Hu W, Yang S, Ning Y, Del Vecchio RA, Poulet F, Lavery M, Gustafson EL, Hedrick JA, Kowalski TJ. GPR119 is required for physiological regulation of glucagon-like peptide-1 secretion but not for metabolic homeostasis. *J Endocrinol* 2009; 201: 219-230 [PMID: 19282326 DOI: 10.1677/JOE-08-0453]
 - 15 Tanaka T, Yano T, Adachi T, Koshimizu TA, Hirasawa A, Tsujimoto G. Cloning and characterization of the rat free fatty acid receptor GPR120: in vivo effect of the natural ligand on GLP-1 secretion and proliferation of pancreatic beta cells. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2008; 377: 515-522 [PMID: 18320172 DOI: 10.1007/s00210-007-0250-y]
 - 16 Edfalk S, Steneberg P, Edlund H. Gpr40 is expressed in enteroendocrine cells and mediates free fatty acid stimulation of incretin secretion. *Diabetes* 2008; 57: 2280-2287 [PMID: 18519800 DOI: 10.2337/db08-0307]
 - 17 Tolhurst G, Zheng Y, Parker HE, Habib AM, Reimann F, Gribble FM. Glutamine triggers and potentiates glucagon-like peptide-1 secretion by raising cytosolic Ca²⁺ and cAMP. *Endocrinology* 2011; 152: 405-413 [PMID: 21209017 DOI: 10.1210/en.2010-0956]
 - 18 Dyer J, Salmon KS, Zibrik L, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 302-305 [PMID: 15667333 DOI: 10.1042/BST0330302]
 - 19 Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolskee RF, Egan JM. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15069-15074 [PMID: 17724330 DOI: 10.1073/pnas.0706890104]
 - 20 Wu SV, Chen MC, Rozengurt E. Genomic organization, expression, and function of bitter taste receptors (T2R) in mouse and rat. *Physiol Genomics* 2005; 22: 139-149 [PMID: 15886333 DOI: 10.1152/physiolgenomics.00030.2005]
 - 21 Bezençon C, le Coutre J, Damak S. Taste-signaling proteins are coexpressed in solitary intestinal epithelial cells. *Chem Senses* 2007; 32: 41-49 [PMID: 17030556 DOI: 10.1093/chemse/bjl034]
 - 22 Young RL. Sensing via intestinal sweet taste pathways. *Front Neurosci* 2011; 5: 23 [PMID: 21519398 DOI: 10.3389/fnins.2011.00023]
 - 23 Bachmanov AA, Beauchamp GK. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr* 2007; 27: 389-414 [PMID: 17444812 DOI: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111329]
 - 24 Suzuki T. Cellular mechanisms in taste buds. *Bull Tokyo Dent Coll* 2007; 48: 151-161 [PMID: 18360101]
 - 25 Daly K, Al-Rammahi M, Arora DK, Moran AW, Proudman CJ, Ninomiya Y, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet receptor components in equine small intestine: relevance to intestinal glucose transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 303: R199-R208 [PMID: 22552794 DOI: 10.1152/ajpregu.00031.2012]
 - 26 Sato S, Hokari R, Kurihara C, Sato H, Narimatsu K, Hozumi H, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A,

- Nagao S, Miura S. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G708-G714 [PMID: 23370677 DOI: 10.1152/ajpgi.00282.2012]
- 27 Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, Haneda M, Kieffer TJ. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E473-E479 [PMID: 19106249 DOI: 10.1152/ajpendo.90636.2008]
- 28 Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G735-G739 [PMID: 19221011 DOI: 10.1152/ajpgi.90708.2008]
- 29 Vrang N, Larsen PJ. Preproglucagon derived peptides GLP-1, GLP-2 and oxyntomodulin in the CNS: role of peripherally secreted and centrally produced peptides. *Prog Neurobiol* 2010; 92: 442-462 [PMID: 20638440 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.07.003]
- 30 Feng XH, Liu XM, Zhou LH, Wang J, Liu GD. Expression of glucagon-like peptide-1 in the taste buds of rat circumvallate papillae. *Acta Histochem* 2008; 110: 151-154 [PMID: 18054375 DOI: 10.1016/j.acthis.2007.10.005]
- 31 Martin C, Passilly-Degrace P, Chevrot M, Ancel D, Sparks SM, Drucker DJ, Besnard P. Lipid-mediated release of GLP-1 by mouse taste buds from circumvallate papillae: putative involvement of GPR120 and impact on taste sensitivity. *J Lipid Res* 2012; 53: 2256-2265 [PMID: 22904345 DOI: 10.1194/jlr.M025874]
- 32 Smith JC. Orosensory factors in fat detection. In: Montmayeur JP, le Coutre J, editors. *Fat detection: Taste, texture, and post ingestive effects*. Boca Raton (FL), 2010
- 33 Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, Sugimoto Y, Miyazaki S, Tsujimoto G. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat Med* 2005; 11: 90-94 [PMID: 15619630 DOI: 10.1038/nm1168]
- 34 Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, Niot I, Febbraio M, Montmayeur JP, Besnard P. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest* 2005; 115: 3177-3184 [PMID: 16276419 DOI: 10.1172/JCI25299]
- 35 Martin C, Passilly-Degrace P, Gaillard D, Merlin JF, Chevrot M, Besnard P. The lipid-sensor candidates CD36 and GPR120 are differentially regulated by dietary lipids in mouse taste buds: impact on spontaneous fat preference. *PLoS One* 2011; 6: e24014 [PMID: 21901153 DOI: 10.1371/journal.pone.0024014]
- 36 Takata K, Kitamura Y, Taniguchi T. [Pathological changes induced by amyloid- β in Alzheimer's disease]. *Yakugaku Zasshi* 2011; 131: 3-11 [PMID: 21212607]
- 37 Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1031-1039 [PMID: 19280172 DOI: 10.1007/s00125-009-1323-x]
- 38 Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3: 169-178 [PMID: 14980532 DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00681-7]
- 39 de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9: 35-66 [PMID: 22329651]
- 40 Padurariu M, Ciobica A, Hritcu L, Stoica B, Bild W, Stefanescu C. Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2010; 469: 6-10 [PMID: 19914330 DOI: 10.1016/j.neulet.2009.11.033]
- 41 Long-Smith CM, Manning S, McClean PL, Coakley MF, O'Halloran DJ, Holscher C, O'Neill C. The diabetes drug liraglutide ameliorates aberrant insulin receptor localisation and signalling in parallel with decreasing both amyloid- β plaque and glial pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 2013; 15: 102-114 [PMID: 23011726 DOI: 10.1007/s12017-012-8199-5]
- 42 Li L, Zhang ZF, Holscher C, Gao C, Jiang YH, Liu YZ. (Val8) glucagon-like peptide-1 prevents tau hyperphosphorylation, impairment of spatial learning and ultra-structural cellular damage induced by streptozotocin in rat brains. *Eur J Pharmacol* 2012; 674: 280-286 [PMID: 22115895 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.11.005]
- 43 Harkavyi A, Whitton PS. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation as a means of neuroprotection. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 495-501 [PMID: 20128800 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00486.x]
- 44 Parker HE, Adriaenssens A, Rogers G, Richards P, Koepsell H, Reimann F, Gribble FM. Predominant role of active versus facilitative glucose transport for glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetologia* 2012; 55: 2445-2455 [PMID: 22638549 DOI: 10.1007/s00125-012-2585-2]
- 45 Powell DR, Smith M, Greer J, Harris A, Zhao S, DaCosta C, Mseeh F, Shadoan MK, Sands A, Zambrowicz B, Ding ZM. LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated absorption of intestinal glucose. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 250-259 [PMID: 23487174 DOI: 10.1124/jpet.113.203364]
- 46 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]
- 47 Damholt AB, Kofod H, Buchan AM. Immunocytochemical evidence for a paracrine interaction between GIP and GLP-1-producing cells in canine small intestine. *Cell Tissue Res* 1999; 298: 287-293 [PMID: 10571117]
- 48 Gallwitz B, Witt M, Morys-Wortmann C, Fölsch UR, Schmidt WE. GLP-1/GIP chimeric peptides define the structural requirements for specific ligand-receptor interaction of GLP-1. *Regul Pept* 1996; 63: 17-22 [PMID: 8795084]

- 49 Damholt AB, Buchan AM, Kofod H. Glucagon-like-peptide-1 secretion from canine L-cells is increased by glucose-dependent-insulinotropic peptide but unaffected by glucose. *Endocrinology* 1998; 139: 2085-2091 [PMID: 9528997 DOI: 10.1210/endo.139.4.5921]
- 50 Patterson M, Murphy KG, Patel SR, Patel NA, Greenwood HC, Cooke JH, Campbell D, Bewick GA, Ghatei MA, Bloom SR. Hypothalamic injection of oxyntomodulin suppresses circulating ghrelin-like immunoreactivity. *Endocrinology* 2009; 150: 3513-3520 [PMID: 19359390 DOI: 10.1210/en.2008-0796]
- 51 Beiras-Fernandez A, Kreth S, Weis F, Ledderose C, Pöttinger T, Dieguez C, Beiras A, Reichart B. Altered myocardial expression of ghrelin and its receptor (GHSR-1a) in patients with severe heart failure. *Peptides* 2010; 31: 2222-2228 [PMID: 20804798 DOI: 10.1016/j.peptides.2010.08.019]
- 52 Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913 [PMID: 11057670 DOI: 10.1038/35038090]
- 53 Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 137-154 [PMID: 15082874]
- 54 Wang Y, Nishi M, Doi A, Shono T, Furukawa Y, Shimada T, Furuta H, Sasaki H, Nanjo K. Ghrelin inhibits insulin secretion through the AMPK-UCP2 pathway in beta cells. *FEBS Lett* 2010; 584: 1503-1508 [PMID: 20206170 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.02.069]
- 55 Dezaki K, Damdindorj B, Sone H, Dyachok O, Tengholm A, Gylfe E, Kurashina T, Yoshida M, Kakei M, Yada T. Ghrelin attenuates cAMP-PKA signaling to evoke insulinostatic cascade in islet β -cells. *Diabetes* 2011; 60: 2315-2324 [PMID: 21788571 DOI: 10.2337/db11-0368]
- 56 Furnes MW, Tømmerås K, Arum CJ, Zhao CM, Chen D. Gastric bypass surgery causes body weight loss without reducing food intake in rats. *Obes Surg* 2008; 18: 415-422 [PMID: 18247101 DOI: 10.1007/s11695-007-9392-8]
- 57 Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept* 2010; 159: 72-77 [PMID: 19896982 DOI: 10.1016/j.regpep.2009.11.003]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

