专家述评

文章编号:1000-5404(2014)15-1548-04

肠促胰素在1型糖尿病中的研究进展



陈 兵 (400038 重庆,第三军医大学西南医院内分泌科)

[关键词] 糖尿病,1型;肠促胰素;胰岛β细胞
[中图法分类号] R587.1; R977.15 [文献标志码] A

Progress of incretin in type 1 diabetes

Chen Bing (Department of Endocrinology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] The loss of the quantity and quality of islet β cells and of its function are the main pathophysiological foundation of type 1 diabetes. With the application of gastrointestinal hormones in the treatment of type 1 diabetes, much evidence reveals that incretin can decrease the apoptosis, increase the proliferation of islet β cells and recover the insulin secretion function. The animal and clinical researches about type 1 diabetes also indicated that glucagon like peptide-1 exerted promising effects on positively reducing islet β cell apoptosis, increasing β cells and recovering the insulin secretion function. This article reviewed recent advances of incretin in type 1 diabetes.

[**Key words**] type 1 diabetes mellitus; incretin; islet β cell

Supported by the Special Fund of Clinical Medicine of Chinese Association of Medicine (13020120397, 13040630448) and the Foundation of Young Talents of Third Military Medical University (SWH2013QN02). Corresponding author: Chen Bing, E-mail: chenbing3@medmail.com.cn

肠促胰素(incretin)是一类由胃肠道K细胞和L细胞分泌的胃肠激素,其中主要包括胰高血糖素样肽-1(glucagon like peptide-1, GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素激素(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)以及胃肠释放肽(gastrin-releasing peptide GRP)等。20世纪50年代,有学者发现较之静脉注射葡萄糖而言,口服葡萄糖刺激的胰岛素分泌更显著,这种效应称为肠促胰素效应(incretin effect)。随后研究发现,该效应产生的胰岛素占生理分泌的胰岛素的一半左右,其中以GLP-1促胰岛素分泌效应最强[1]。而对于GLP-1的研究相对较多,在GLP-1的研究基础上,学者提出胃肠-胰岛素轴,进一步研究发现GLP-1不仅具有调控进食后胰岛素的分泌,还可抑制胰高血糖素的分泌,并参与下丘脑对食欲的控制,延缓胃排空,减轻体质量等功能。既往关于incretin的研究多集中在2型糖尿病方面,但随着研究的进展,incretin降低胰岛β细胞凋亡,促进胰岛β细胞增殖,改善胰岛β细胞功能逐渐被人们所认识并重视,在此基础上,进一步发现incretin对以胰岛β细胞数量和质量绝对减少,胰岛素分泌功能低下为病理生理基础的1型糖尿病也有一定的作用,并逐渐成为近年来的研究热点[2]。现拟分别从incretin对胰岛β细胞增殖与凋亡、胰岛素分泌功能和胰腺导管细胞分化的影响,以及在1型糖尿病基础和临床方面的研究进展展开述评。

1 incretin对胰岛β细胞及胰腺导管细胞的影响

1.1 incretin对胰岛β细胞增殖、凋亡和胰岛素分泌功能的影响

胰岛β细胞在数量和功能上的缺陷是糖尿病的重要发病机制之一,β细胞对葡萄糖和incretin(如GLP-1和GIP)的反应减弱是糖尿病的主要特征[3]。

[基金项目] 中华医学会临床医学专项资金(13020120397,13040630448);第三军医大学青年人才基金(SWH2013QN02)

[通信作者] 陈 兵,男,主任医师,教授,博士生导师,担任中华医学会内分泌分会常务委员,卫生部合理用药专家委员会委员,全军内分泌专委会副主任委员,中国医师协会内分泌代谢科分会委员,美国糖尿病协会(ADA)专家组成员,重庆市医学会内分泌专委会副主任委员,中华医学会内分泌分会性腺学组副组长,糖尿病、脂代谢、甲状腺、垂体肾上腺和肥胖学组成员。中华医学会糖尿病分会糖尿病足与周围血管病、再生医学学组成员。《第三军医大学学报》编委会委员。承担国家自然科学基金3项,以及中国博士后科学基金和成果转化基金等多项课题。获中国医师协会年度奖,军队科技进步和医疗成果二、三等奖。发表论文近百篇。主要从事增龄性内分泌代谢疾病的防治方面的研究。E-mail: chenbing3@medmail.com.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140702.1414.007.html(2014-07-02)

其中GLP-1激动剂对胰岛β细胞功能和数量有显著影响,能有效促进胰岛细胞的增殖,减少胰岛β细胞的凋亡率。由于GLP-1受体属于α跨膜受体,通过激活GTP结合蛋白(Gsα蛋白),可进一步激活多条促进胰岛β细胞增殖的信号通路,当小鼠被敲除Gsα后,可表现出胰岛β细胞在数量和功能上的缺失[4]。GLP-1还可作用于FoxO1、PDX-1、Foxa2等一些对胰岛β细胞数量和功能有影响的转录因子[5-6]。对健康小鼠,Exendin-4治疗2周可增加1.76倍胰岛体积[7],相似的是,每日2次的Exendin-4治疗较之未治疗组的小鼠,胰岛增殖速度达到2倍[8]。在Zucker大鼠体内进行的实验也得到了相似的结论[9]。进一步研究发现,GLP-1促进胰岛细胞增殖和抑止凋亡主要的信号通路包括PKA、PI3K-Akt[10],虽然这是研究最多的GLP-1实现生理功能的2个信号途径,但近年多项研究均提示GLP-1通过这2条信号途径促进胰岛细胞增殖和抑止凋亡的作用仍然需要通过下游经典的wnt信号途径实现,并与β环连蛋白(β-cartenin)、TCF7L2(TCF7L2DN)和糖原合成酶激酶-3β(GSK-3β)有关[11-12],说明wnt信号途径可能是GLP-1发挥胰岛细胞保护作用最关键的信号途径之一。还有研究发现GLP-1可激活胰岛素样生长因子受体-1促进胰岛细胞的增殖[13];此外,虽然GLP-1可促进小鼠胰岛细胞增殖,但在1岁以上的小鼠体内并未发现这种现象,提示其与年龄和种属密切相关[14]。GLP-1激动剂也可降低胰岛β细胞的凋亡。有研究显示较之对照组,Exendin-4治疗可降低4.5倍的胰岛β细胞凋亡[15]。进一步研究发现,GLP-1降低β细胞凋亡的机制可能是其抑制了内质网应激的发生[16-17]。研究表明,将新鲜分离的人体胰岛暴露在GLP-1中,5 d后发现约85%的胰岛细胞仍然保持正常的三维结构,凋亡率为6.1%,而对照组仅有50%左右,凋亡率为15.5%[18]。PKA-cAMP信号通路在GLP-1抗胰岛细胞增殖中占有重要地位,GLP-1可增加cAMP浓度,促进PKA磷酸化,增加抗凋亡蛋白bcl-2的表达[19];GLP-1同时可激活兰尼碱受体,抑制钙蛋白酶(calpain)的活性以及抑制胰岛β细胞凋亡[20]。临床研究也发现GLP-1类似物可促进糖尿病患者胰岛β细胞的分泌功能,改善HOMA-β指数,甚至有研究发现给1型糖尿病行胰岛移植后的患者使用GLP-1后其移植胰岛β细胞的存活率和功能有了明显改善[21-22]。GIP也可调节餐后胰岛素的释放,促进胰岛细胞的增殖,减少其凋亡[23]。正常情况下,GIP的存在可促进GLP-1的分泌,而在GLP-1缺乏的情况下,GIP还可参与胰岛素分泌的代偿[24]。研究发现一种新型的GIP混合肽可通过激动GIP、胰高血糖素和GLP-1的受体调节作用达到改善胰岛细胞功能的作用[25]。

综上所述,GLP-1主要通过促进胰岛细胞增殖,减少其凋亡来维护胰岛细胞功能,这不仅为糖尿病药物治疗提供了新的思路,也为未来胰岛移植治疗糖尿病带来了新的希望,但这些过程涉及的具体机制尚需进一步研究。如由于wnt途径是典型的致癌信号途径,GLP-1激活wnt信号途径在促进胰岛细胞增殖及抑制凋亡中的作用值得深入研究,糖尿病和一些癌症在发病机制上是否有相同之处尚需进一步探讨。此外,长期单独使用GLP-1很可能打破机体代谢平衡,由于GIP、GLP-1和胰高血糖素均参与了血糖和胰岛素的调控,目前已经有学者制成GLP-1、GIP和胰高血糖素三联制剂用于糖尿病动物和患者,并取得了良好的疗效,这也是今后的研究热点[25]。

1.2 incretin对胰腺导管细胞分化的影响

GLP-1激动剂改善胰岛β细胞功能和数量的另一条途径是将胰腺的外分泌导管细胞分化成为胰岛β细胞:AR42J是一种大鼠胰腺外分泌细胞,经过GLP-1治疗72 h后,20%可出现胰岛素染色阳性,这种效应也可出现在多种其他外分泌腺细胞株中[26]。人的胰腺导管细胞经过GLP-1处理后,可分泌胰岛素的细胞数量较之对照组升高了2倍[27]。研究者将人的胰腺导管细胞移植到非肥胖性糖尿病(non-obese diabetic,NOD)小鼠体内,发现给予胃泌素和GLP-1联合干预后,近70%的导管细胞具有了分泌胰岛素的能力[28]。还有研究发现,DPP-IV抑制剂联合质子泵抑制剂兰索拉唑可提高GLP-1和胃泌素浓度,从而促进移植到免疫缺陷鼠身上的人胰腺导管细胞分化为分泌胰岛素的有功能细胞[29]。

无论是尸体来源、动物来源,还是干细胞来源,可用于胰岛移植的细胞来源非常有限,GLP-1可促进胰腺导管细胞分化为胰岛样细胞的功能可为胰岛移植提供一个有希望的细胞来源。

2 incretin与1型糖尿病

2.1 incretin与1型糖尿病的基础研究

1型糖尿病是一种自身免疫疾病,T淋巴细胞可自发攻击本身的胰岛β细胞导致其凋亡,造成胰岛素分泌的绝对缺乏,大多数患者需要胰岛素维持生命。因此,如何减少胰岛β细胞凋亡,增加其再生是防治1型糖尿病的重要环节。在1型糖尿病NOD小鼠模型的研究中,人们发现持续地输注GLP-1可增加胰岛细胞再生,减少其凋亡,延缓1型糖尿病发展历程[30]。但作者认为,单一的GLP-1治疗在人类中不太可能取

得类似的效应,联合治疗仍然是糖尿病治疗的基本思路。在NOD小鼠中将GLP-1联合其他药物如抗-CD3、利索茶碱、抗人胸腺淋巴细胞血清以及胃泌素时,可明显改善或逆转糖尿病,尤其是在Exendin-4联合抗人胸腺淋巴细胞血清治疗后,NOD小鼠的糖尿病改善率达到了88%[30]。有趣的是,有学者发现抗CD3联合Exendin-4治疗后虽并未改善NOD小鼠胰岛细胞的凋亡,但其可明显诱导休眠状态的胰岛细胞分泌更多胰岛素[31]。针对STZ诱导的1型糖尿病鼠的研究也发现,DPP-IV抑制剂可改善其血糖控制,减轻氧化应激和胰岛β细胞的凋亡[32]。目前尚缺乏针对GIP与1型糖尿病的直接研究。

据此,GLP-1在1型糖尿病中的基础研究显示其虽能有效改善胰岛细胞存活率,减少细胞凋亡,但单一治疗效果不佳,说明如何有效改善1型糖尿病自身免疫问题仍然是治疗1型糖尿病的关键。GLP-1与免疫抑制剂联合仍然是1型糖尿病的基本治疗思路。

2.2 incretin与1型糖尿病的临床研究

1型糖尿病患者除胰岛β功能不全及胰岛素绝对缺乏外,还存在胰高血糖素异常和胃排空异常。由于一系列针对2型糖尿病的临床前和基础研究中发现GLP-1可减少胰岛β细胞凋亡和诱导胰岛β细胞增殖的作用,因此对于1型糖尿病而言,incretin制剂尤其是GLP-1有着潜在的重要治疗价值,可对抗由自身免疫所诱导的胰岛β细胞凋亡。其次,GLP-1可减少胰高血糖素的分泌,抑制胃排空,有助于有效地降低血糖,这也有助于控制1型糖尿病患者病情进展。在一项16例1型糖尿病患者总共1.25年的短期随机双盲对照试验中发现,单独Exenatide或联合其他药物的治疗并未对C肽的分泌产生影响,但Exenatide可以使患者胰岛素剂量减少,并减轻他们的体质量[33]。而一项20周的短期RCT试验也显示,磷酸西格列汀并未对血糖曲线下面积、糖化血红蛋白C肽分泌和体质量产生显著的影响,但由于C肽的分泌在很大程度上依赖于患者的血糖控制水平,严格的血糖控制有可能会抑制内源性C肽的生成,因此,C肽并不能作为唯一评价胰岛功能的指标[34]。另一项30例的临床研究发现经过4周每日1次的利拉鲁肽治疗后,1型糖尿病患者使用胰岛素的剂量和糖化血红蛋白较之对照组有显著下降,说明利拉鲁肽具有保护胰岛细胞的功能,并可改善血糖控制[35]。一项针对17例1型糖尿病患者的研究发现,Exenatide可显著抑制胃排空,抑制胰高血糖素的分泌,从而更有效地保持胰岛素的持续供给[36]。虽然缺乏更大规模的临床研究和数据,但以上试验均证明了GLP-1应用于1型糖尿病的安全性。此外,在行胰岛移植的1型糖尿病患者中也发现,输注GLP-1可增加移植后胰岛β细胞存活率和功能,这与前面基础研究[26]的结果吻合。

迄今的证据表明,GLP-1受体激动剂在短期内可以促进1型糖尿病患者β细胞的恢复和血糖控制,但由于缺乏较大规模和长期的临床试验证实,不能排除后期自身免疫对胰岛细胞功能的影响。因此,GLP-1有可能仍需要联合免疫抑制剂才能对1型糖尿病患者取得长期良好的病情控制。GLP-1可提高胰岛移植的1型糖尿病患者β细胞存活率和功能,为胰岛移植应用于1型糖尿病患者提供了新的思路。

3 展望

以肠促胰素为基础的治疗已经在很大程度上影响了人们对糖尿病的认识和治疗,对肠促胰素的基础研究不断地发现其对胰岛β细胞增殖、凋亡,胰岛素分泌功能及胰腺导管细胞分化的影响,这可能会对如何维持胰岛细胞数量和功能,以及发现胰岛移植的细胞来源提供可能的方向。对GLP-1联合免疫调节剂在1型糖尿病动物及患者中的研究正不断地证明其对1型糖尿病积极的疗效,有助于更好地了解1型糖尿病发病的机制,找到新的防治靶点。

参考文献:

[1] Drucker D J. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls[J]. Diabetes, 2013, 62(10): 3316-3323.

[2] Campbell J E, Drucker D J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action[J]. Cell Metab, 2013, 17(6): 819-837.

[3] Hodson D J, Mitchell R K, Bellomo E A, *et al*. Lipotoxicity disrupts incretin-regulated human β cell connectivity[J]. J Clin Invest, 2013, 123(10): 4182-4194.

[4] Xie T, Chen M, Zhang Q H, *et al*. Beta cell-specific deficiency of the stimulatory G protein alpha-subunit Gsalpha leads to reduced beta cell mass and insulin-deficient diabetes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(49): 19601-19606.

[5] Buteau J, Spatz M L, Accili D. Transcription factor FoxO1 mediates glucagon-like peptide-1 effects on pancreatic beta-cell mass[J]. Diabetes, 2006, 55(5): 1190-1196.

[6] Skoglund G, Hussain M A, Holz G G. Glucagon-like peptide 1 stimulates insulin gene promoter activity by protein kinase A-independent activation of the rat insulin I gene cAMP response element[J]. Diabetes, 2000, 49(7): 1156-1164.

[7] Stoffers D A, Kieffer T J, Hussain M A, *et al*. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas[J]. Diabetes, 2000, 49(5): 741-748.

[8] Li Y, Cao X, Li L X, *et al*. Beta-Cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory, proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1[J]. Diabetes, 2005, 54(2): 482-491.

[9] Sturis J, Gotfredsen C F, Romer J, *et al*. GLP-1 derivative liraglutide in rats with beta-cell deficiencies: influence of metabolic state on beta-cell mass dynamics[J]. Br J Pharmacol, 2003, 140(1): 123-132.

[10] Doyle M E, Egan J M. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas[J]. Pharmacol Ther, 2007, 113(3): 546-593.

[11] Liu Z, Habener J F. Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation [J]. J Biol Chem, 2008, 283(13): 8723-8735.

[12] Xiong X, Shao W, Jin T. New insight into the mechanisms underlying the function of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 in pancreatic β-cells: the involvement of the Wnt signaling pathway effector β-catenin[J]. Islets, 2012, 4(6): 359-365.

[13] Cornu M, Modi H, Kawamori D, *et al*. Glucagon-like peptide-1 increases beta-cell glucose competence and proliferation by translational induction of insulin-like growth factor-1 receptor expression[J]. J Biol Chem, 2010, 285(14): 10538-10545.

[14] Rankin M M, Kushner J A. Adaptive beta-cell proliferation is severely restricted with advanced age[J]. Diabetes, 2009, 58(6): 1365-1372.

[15] Li Y, Hansotia T, Yusta B, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis[J]. J Biol Chem, 2003, 278 (1): 471-478.

[16] Yusta B, Baggio L L, Estall J L, *et al*. GLP-1 receptor activation improves beta cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress[J]. Cell Metab, 2006, 4(5): 391-406.

[17] Tsunekawa S, Yamamoto N, Tsukamoto K, *et al*. Protection of pancreatic beta-cells by exendin-4 may involve the reduction of endoplasmic reticulum stress; *in vivo* and *in vitro* studies[J]. J Endocrinol, 2007, 193(1): 65-74.

[18] Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, *et al*. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets[J]. Endocrinology, 2003, 144(12): 5149-5158.

[19] Favaro E, Granata R, Miceli I, *et al*. The ghrelin gene products and exendin-4 promote survival of human pancreatic islet endothelial cells in hyperglycaemic conditions, through phosphoinositide 3-kinase/Akt, extracellular signal-related kinase (ERK)1/2 and cAMP/protein kinase A (PKA) signalling pathways[J]. Diabetologia, 2012, 55(4): 1058-1070.

[20] Johnson J D, Han Z, Otani K, *et al*. RyR2 and calpain-10 delineate a novel apoptosis pathway in pancreatic islets[J]. J Biol Chem, 2004, 279(23): 24794-24802.

[21] Gier B, Matveyenko A V, Kirakossian D, *et al*. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model[J]. Diabetes, 2012, 61(5): 1250-1262.

[22] Fung M, Thompson D, Shapiro R J, *et al*. Effect of glucagon-like peptide-1 (7-37) on beta-cell function after islet transplantation in type 1 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 74 (2): 189-193.

[23] Gault V A, O'Harte F P, Harriott P, *et al*. Effects of the novel (Pro3) GIP antagonist and exendin(9-39) amide on GIP- and GLP-1-induced cyclic AMP generation, insulin secretion and postprandial insulin release in obese diabetic(ob/ob) mice: evidence that GIP is the major physiological incretin[J]. Diabetologia, 2003, 46(2): 222-230.

[24] Fukami A, Seino Y, Ozaki N, *et al*. Ectopic expression of GIP in pancreatic β-cells maintains enhanced insulin secretion in mice with complete absence of proglucagon-derived peptides[J]. Diabetes, 2013, 62(2): 510-518.

[25] Finan B, Ma T, Ottaway N, *et al*. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(209): 209ra151.

[26] Zhou J, Wang X, Pineyro M A, *et al*. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells[J]. Diabetes, 1999, 48(12): 2358-2366.

[27] Xu G, Kaneto H, Lopez-Avalos M D, *et al*. GLP-1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 73(1): 107-110.

[28] Suarez-Pinzon W L, Lakey J R, Rabinovitch A. Combination therapy with glucagon-like peptide-1 and gastrin induces beta-cell neogenesis from pancreatic duct cells in human islets transplanted in immunodeficient diabetic mice[J]. Cell Transplant, 2008, 17(6): 631-640.

[29] Suarez-Pinzon W L, Rabinovitch A. Combination therapy with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and a proton pump inhibitor induces β-cell neogenesis from adult human pancreatic duct cells implanted in immunodeficient mice[J]. Cell Transplant, 2011, 20(9): 1343-1349.

[30] Ogawa N, List J F, Habener J F, *et al*. Cure of overt diabetes in NOD mice by transient treatment with anti-lymphocyte serum and exendin-4[J]. Diabetes, 2004, 53(7): 1700-1705.

[31] Sherry N A, Chen W, Kushner J A, *et al*. Exendin-4 improves reversal of diabetes in NOD mice treated with anti-CD3 monoclonal antibody by enhancing recovery of beta-cells[J]. Endocrinology, 2007, 148(11): 5136-5144.

[32] Avila-Dde L, Araujo G R, Silva M, *et al*. Vildagliptin ameliorates oxidative stress and pancreatic beta cell destruction in type 1 diabetic rats[J]. Arch Med Res, 2013, 44(3): 194-202.

[33] Rother K I, Spain L M, Wesley R A, *et al*. Effects of exenatide alone and in combination with daclizumab on beta-cell function in long-standing type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32(12): 2251-2257.

[34] Garg S K, Moser E G, Bode B W, *et al*. Effect of sitagliptin on postprandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Endocr Pract, 2013, 19(1): 19-28.

[35] Kielgast U, Krarup T, Holst J J, *et al*. Four weeks of treatment with liraglutide reduces insulin dose without loss of glycemic control in type 1 diabetic patients with and without residual beta-cell function[J]. Diabetes Care, 2011, 34(7): 1463-1468.

[36] Ghazi T, Rink L, Sherr J L, *et al*. Acute metabolic effects of exenatide in patients with type 1 diabetes with and without residual insulin to oral and intravenous glucose challenges[J]. Diabetes Care, 2014, 37 (1): 210-216.

(**收稿**:2014-01-27;**修回**:2014-05-27)

(编辑 栾 嘉)