

# 胰高血糖素样肽-1 及其受体在中枢神经系统的分布和功能

姚红 郝光霞 郭敏 杨娜

**【摘要】** 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 由中枢神经系统第四脑室边缘的孤束核尾部神经细胞分泌, 后运输至下丘脑室旁核和背侧核。而其受体在中枢神经系统的分布主要集中在下丘脑, 尤其是弓状核和室旁核、背内侧核、视上核。GLP-1 通过与下丘脑相应核团上 GLP-1 受体结合, 调节机体的多种生理功能, 包括负向调节机体的摄食以及饮水行为、胃排空的速度, 促进骨骼肌葡萄糖的摄取和糖原合成, 降低血浆葡萄糖浓度, 上调机体心率及降低血压等, 从而起到调节机体的代谢水平及多重心血管保护的作用。

**【关键词】** 胰高血糖素样肽-1; 中枢神经系统; 下丘脑; 食欲; 葡萄糖稳态

**The distributions and functions of glucagon like peptide-1 and its receptors in the central nervous system** Yao Hong<sup>\*</sup>, Xi Guangxia, Guo Min, Yang Na. <sup>\*</sup>Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China  
Corresponding author: Xi Guangxia, Email: bettyxgx2006@hotmail.com

**【Abstract】** Glucagon like peptide-1 (GLP-1) is secreted by nerve cells of the fourth ventricle solitary nucleus in central nervous system, which is transported to hypothalamus paraventricular nucleus and dorsal nucleus. Its receptors are mainly concentrated in hypothalamus, especially the arcuate nucleus and paraventricular nucleus, dorsal medial nucleus, supraoptic nucleus. GLP-1 could regulate a variety of physiological functions of the body through combining with GLP-1 receptors on the hypothalamic nuclei, including the negative regulation of feeding and drinking behavior of the body, the rate of gastric emptying, promoting skeletal muscle glucose uptake and glycogen synthesis, reducing plasma glucose concentration, increasing heart rate while lowering blood pressure, and so on. Thus it plays an important role in the protection of cardiovascular and regulation the metabolism of the body.

**【Key words】** Glucagon like peptide -1; Central nervous system; Hypothalamus; Appetite; Glucose homeostasis

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 36-39)

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是由肠道 L 细胞分泌的一种多肽激素, 它不仅能促进葡萄糖依赖性的胰岛素释放, 还可以抑制胰高血糖素分泌, 减少肝脏葡萄糖的输出, 改善外周组织对胰岛素的敏感性, 还能延缓胃内容物排空, 抑制食欲及减少摄食<sup>[1]</sup>。GLP-1 作为具有多种生理功能的活性物质, 已成为糖尿病治疗的研究热点。目前国内、外大量相关文献报道中枢神经系统亦可分泌 GLP-1, 且中枢神经分泌的 GLP-1 及其受体在大脑不同部位的表达浓度不同, 不同部

位的 GLP-1 对机体的生理作用也各不相同。故本文就 GLP-1 及其受体在中枢神经系统的分布和功能作一综述。

## 1 中枢神经系统 GLP-1 及其受体的表达

在啮齿类动物糖尿病模型中研究发现, GLP-1 在中枢神经系统的脑干和下丘脑高表达, 在额叶、颞叶等部位低表达。在下丘脑孤束核和脑干中亦发现 GLP-1 前体的表达, 而且其翻译后的加工和处理过程类似于肠道 GLP-1 的形成过程。表达 GLP-1 前体的细胞除分布于孤束核尾部外, 也分布在从孤束核横向发出穿过背部的网状区髓质的一些小的神经核团上<sup>[2]</sup>。中枢神经系统中的 GLP-1 由位于第四脑室边缘的孤束核尾部神经细胞所分泌, 这些细胞是中枢神经系统唯一能产生 GLP-1 的细胞, 从这些细胞发出的纤维放射到前脑。用免疫组织化学技术标记

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.01.010

基金项目: 山西省基础研究项目 (2013011048-3); 山西省回国留学人员基金 (2011-108)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学 (姚红, 郭敏, 杨娜); 030032 太原, 山西医学科学院, 山西大医院内分泌科 (郝光霞)

通信作者: 郝光霞, Email: bettyxgx2006@hotmail.com

GLP-1 阳性的细胞,结果显示其主要分布于下丘脑室旁核和背侧核,而在弓状核表达浓度较低。

GLP-1 受体在中枢神经系统的定位有助于了解 GLP-1 的生理作用。通过基因测序已经确定编码人和大鼠中枢神经系统 GLP-1 受体的基因序列,并且发现其氨基酸序列与胰岛中表达 GLP-1 受体的基因序列相同,两个受体都含有 463 个氨基酸,同源性达 95%,属于 7 次跨膜的 G 蛋白耦联受体家族中的 B 类。应用免疫组织化学技术标记下丘脑中表达 GLP-1 受体的神经纤维束,结果显示其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<sup>[3]</sup>。同时发现在下丘脑边缘(丘脑)和皮层区域表达 GLP-1 受体的神经纤维束是沿脑干网状结构和脊髓走行分布的。在人及啮齿类动物中用放射免疫原位杂交方法研究 GLP-1 受体 mRNA 的表达,结果发现 GLP-1 受体分布于整个大脑,但在下丘脑和脑干神经元上呈高水平表达,由于这两个脑区主要控制着能量代谢,因此推断 GLP-1 受体的高表达与机体代谢密切相关。在下丘脑, GLP-1 受体主要分布于弓状核、室旁核、背内侧核、视上核,尤其是孤束核和最后区。神经系统合成的 GLP-1 与孤束核和最后区的 GLP-1 受体结合,通过迷走神经纤维的传导控制着肝脏和骨骼肌葡萄糖的摄取、糖原合成,胃排空的速度,血管的舒缩和血流量等。

## 2 中枢神经系统 GLP-1 及其受体的功能

**2.1 对食欲的调节** 在啮齿类动物的脑室内短期注射 GLP-1 或其类似物,动物的摄食量和饮水量明显减少,长时间注射 GLP-1 或其类似物后动物的体重减轻<sup>[4]</sup>。在糖尿病人群和肥胖人群,甚至在健康人中, GLP-1 均可在抑制食欲的同时,增加饱腹感。Alhadeff 等<sup>[5]</sup>研究显示,中枢给予 GLP-1 受体激动剂 exendin-4 后,动物会选择性地减少高脂饮食的摄入。GLP-1 受体 mRNA 在下丘脑弓状核高表达,与表达抑制食欲的阿片促黑激素皮质素原(POMC)和瘦素的细胞有重叠性,说明中枢神经系统的 GLP-1 可能与 POMC、瘦素协同调节动物的摄食行为<sup>[6-7]</sup>。给予禁食的啮齿类动物静脉注射 GLP-1,会增加抑制食欲的多肽(POMC、可卡因、安非他明)在弓状核和室旁核的表达,同时使促进食欲的神经肽 Y 和刺鼠相关蛋白合成减少,从而调节动物的摄食行为<sup>[8]</sup>。

目前,美国已批准 GLP-1 作为减重药物应用于临床,但其具体作用机制仍存有争议。一些学者认为, GLP-1 抑制食欲的作用可能是因为 GLP-1 能直接与食欲中枢的 GLP-1 受体结合发挥作用。另有学

者则认为 GLP-1 对食欲的影响是因为迷走神经纤维表达外周组织 GLP-1 受体, GLP-1 与受体结合后,通过迷走神经纤维将饱食信号传入食欲中枢,从而间接抑制食欲<sup>[9-10]</sup>。还有学者认为 GLP-1 对食欲的抑制作用是由于其可以引起恶心、呕吐等不良反应<sup>[11]</sup>。研究证实,在静脉、腹腔内及门静脉注射 GLP-1 均可减少动物的摄食量,延缓胃排空,但不影响后续进餐的时间间隔和累计食物摄入量<sup>[12]</sup>。GLP-1 及其受体的外周效应同样可以激活中枢神经系统的最后区、孤束核和迷走神经背侧核,而这些效应可以被腹腔注射的 GLP-1 受体拮抗剂(exendin-9)所阻滞<sup>[13]</sup>。

**2.2 对血糖的调节** 在大鼠胃内低速灌输葡萄糖会触发骨骼肌葡萄糖的摄取和糖原合成,而不影响循环系统中的血糖水平。为充分说明这种作用是由 GLP-1 激活其在中枢神经系统的受体所引起,研究者在大鼠的中枢神经系统预先输注 GLP-1 受体拮抗剂或敲除大鼠 GLP-1 受体基因后,发现骨骼肌葡萄糖的摄取和糖原合成无明显增加,这充分体现了中枢神经系统在控制血糖浓度中的核心作用<sup>[14]</sup>。另有研究表明,高脂喂养的糖尿病小鼠脑干 GLP-1 mRNA 表达增加<sup>[15]</sup>。因此认为,在糖尿病时中枢神经系统 GLP-1 信号转导发生紊乱。中枢神经系统的 GLP-1 对血糖调节的具体机制目前尚未完全阐明,在对实验动物中枢神经系统输注 GLP-1 受体激动剂后,发现下丘脑神经细胞内的蛋白激酶 C- $\delta$  会发生移位,从而增加机体对葡萄糖的利用,而这些分子机制会影响餐后胰岛素的分泌,进而参与血糖调节<sup>[16]</sup>。

正常情况下血浆 GLP-1 水平很低,而且分解很快。那么 GLP-1 是如何到达并激活靶器官而发挥作用的? 有学者设想 GLP-1 由肠道 L 细胞分泌后,可能通过激活肝门处的感受器将代谢信号传入中枢神经系统。Nishizawa 等<sup>[17]</sup>研究证实,在门静脉上存在血糖感受器,可以将外周血糖信号传到中枢。血浆中的 GLP-1 与其在局部迷走神经纤维上的受体结合激活迷走神经,迷走神经将代谢信号传至脑干孤束核,并在此处整合血糖信号并传至下丘脑,下丘脑产生并传出新的信息进而控制组织、器官能量的储存和利用<sup>[18]</sup>。这一过程称为肠道-大脑-外周轴。也有学者认为 GLP-1 及其受体激动剂可以通过血-脑屏障直接到达中枢神经系统,如下丘脑旁的穹窿下器官、室旁核周围器官、脑干的最后区等,中枢神经系统接收肠道中对血糖敏感的信号,调节自身 GLP-1 的分泌。外周组织的 GLP-1 与中枢神经系统

的 GLP-1 形成精确的轴系统,从而快速、准确地对血糖水平做出反应。

**2.3 对心血管系统的作用** GLP-1 除具有调节代谢的作用外,对心血管系统的作用也逐渐受到关注。Robinson 等<sup>[19]</sup>的荟萃分析显示, GLP-1 可明显增加实验动物的心率,同时降低动物的血压。进一步研究证实,健康的啮齿类动物中枢神经系统的 GLP-1 通过副交感神经引起心率和血压变化,原因是迷走神经切断术可以阻滞此现象的出现<sup>[20]</sup>。GLP-1 可通过交感神经和副交感神经调节心血管系统的功能,但是目前仍然不能确定是交感还是副交感神经对这一现象起关键作用<sup>[8]</sup>。另有实验表明,静脉或脑室内注射 GLP-1 可以激活脑干和最后区含儿茶酚胺的神经元 c-fos,并且能使其表达增多<sup>[21]</sup>。因此认为 GLP-1 具有调节血流动力学的作用。当给 2 型糖尿病患者持续等速输注 GLP-1 48 h, 患者的收缩压和舒张压降低。在长达 3~6 个月的观察试验中也得出相似结论<sup>[22-23]</sup>。然而在患有充血性心力衰竭的非糖尿病患者中,持续 48 h 皮下注射 GLP-1 会出现心率和舒张压小幅度增加的现象, GLP-1 可对心力衰竭患者起到保护作用<sup>[24]</sup>。最近的一项临床试验表明, GLP-1 或其受体激动剂对糖尿病患者心脏具有间接保护作用, 主要是因为它可以降低患者的血糖、血脂、血压和体重等<sup>[25]</sup>。但是在其他疾病的临床观察中发现, GLP-1 对心血管系统保护作用有所不同,许多问题仍有待解决。

目前关于中枢神经系统 GLP-1 及其受体分布和功能的研究受到广泛关注。大量研究支持中枢神经系统和外周组织的 GLP-1 受体信号共同调节机体代谢。寻找作用于中枢神经系统的 GLP-1 类似物或其受体激动剂将有利于改善 2 型糖尿病患者的血糖水平,并能有效降低肥胖者的食欲及体重。因此,对于中枢神经系统 GLP-1 及其受体分布和功能的研究有助于进一步探索 2 型糖尿病治疗的靶点,同时也为糖尿病、肥胖、代谢综合征和心血管疾病的治疗提供新的理论依据。

### 参 考 文 献

- [1] Dhanesha N, Joharapurkar A, Shah G, et al. Exendin-4 reduces glycemia by increasing liver glucokinase activity: an insulin independent effect[J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(1): 140-149.
- [2] Llewellyn-Smith IJ, Reimann F, Gribble FM, et al. Proglucagon neurons project widely to autonomic control areas in the mouse brain[J]. *Neuroscience*, 2011, 180: 111-121.
- [3] Tauchi M, Zhang R, D'Alessio DA. Distribution of glucagon-like peptide-1 immunoreactivity in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei[J]. *J Chem Neuroanat*, 2008, 36(3-4): 144-149.
- [4] 梁少双, 魏良洲, 雪田, 等. 下丘脑室旁核注射 GLP-1 对糖尿病大鼠中枢 GLP-1 受体表达与胃排空的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(8): 1452-1456.
- [5] Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(2): 647-658.
- [6] Sandoval DA, Bagnol D, Woods SC, et al. Arcuate glucagon-like peptide-1 receptors regulate glucose homeostasis but not food intake[J]. *Diabetes*, 2008, 57(8): 2046-2054.
- [7] Scott MM, Williams KW, Rossi J, et al. Leptin receptor expression in hindbrain GLP-1 neurons regulates food intake and energy balance in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2413-2421.
- [8] Seo S, Ju S, Chung H, et al. Acute effects of glucagon-like peptide-1 on hypothalamic neuropeptide and AMP activated kinase expression in fasted rats[J]. *Endocr J*, 2008, 55(5): 867-874.
- [9] Rüttimann EB, Arnold M, Hillebrand JJ, et al. Intrameal hepatic portal and intraperitoneal infusions of glucagon-like peptide-1 reduce spontaneous meal size in the rat via different mechanisms[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(3): 1174-1181.
- [10] Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Evidence that intestinal glucagon-like peptide-1 plays a physiological role in satiety[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(4): 1680-1687.
- [11] Dickson SL, Shirazi RH, Hansson C, et al. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, exendin-4, decreases the rewarding value of food: a new role for mesolimbic GLP-1 receptors[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(14): 4812-4820.
- [12] Folli F, Guardado Mendoza R. Potential use of exenatide for the treatment of obesity[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20(12): 1717-1722.
- [13] Washington MC, Raboin SJ, Thompson W, et al. Exenatide reduces food intake and activates the enteric nervous system of the gastrointestinal tract and the dorsal vagal complex of the hindbrain in the rat by a GLP-1 receptor[J]. *Brain Res*, 2010, 1344: 124-133.
- [14] Radziszewska E, Bojanowska E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor stimulation and blockade on food consumption and body weight in rats treated with a cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55,212-2[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2013, 19: 6-11.
- [15] Knauf C, Cani PD, Ait-Belgnaoui A, et al. Brain glucagon-like peptide-1 signaling controls the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and reduces energy expenditure[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(10): 4768-4777.
- [16] Cabou C, Campistron G, Marsollier N, et al. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity[J]. *Diabetes*, 2008, 57(10): 2577-2587.
- [17] Nishizawa M, Nakabayashi H, Uehara K, et al. Intraportal GLP-1 stimulates insulin secretion predominantly through the hepatopancreatic vagal reflex pathways[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(3): E376-E387.
- [18] Baumgartner I, Pacheco-López G, Rüttimann EB, et al.



- Hepatic-portal vein infusions of glucagon-like peptide-1 reduce meal size and increase c-Fos expression in the nucleus tractus solitarius, area postrema and central nucleus of the amygdala in rats[J]. *J Neuroendocrinol*, 2010, 22(6):557-563.
- [19] Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(1): e001986.
- [20] Plamboeck A, Veedfald S, Deacon CF, et al. The effect of exogenous GLP-1 on food intake is lost in male truncally vagotomized subjects with pyloroplasty [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(12):G1117-G1127.
- [21] Gu G, Roland B, Tomaselli K, et al. Glucagon-like peptide-1 in the rat brain: distribution of expression and functional implication[J]. *J Comp Neurol*, 2013, 521(10):2235-2261.
- [22] Gill A, Hoogwerf BJ, Burger J, et al. Effect of exenatide on heart rate and blood pressure in subjects with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9:6.
- [23] Okerson T, Yan P, Stonehouse A, et al. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes[J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(3):334-339.
- [24] Halbirk M, Nørrelund H, Møller N, et al. Cardiovascular and metabolic effects of 48-h glucagon-like peptide-1 infusion in compensated chronic patients with heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(3):H1096-H1102.
- [25] Verge D, López X. Impact of GLP-1 and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2010, 6(4):191-200.

(收稿日期:2013-08-25)

(上接第 31 页)

- [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(9):6153-6160.
- [14] Dali-Youcef N, Mecili M, Ricci R, et al. Metabolic inflammation: connecting obesity and insulin resistance[J]. *Ann Med*, 2013, 45(3):242-253.
- [15] Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(1):29-33.
- [16] Yan P, Liu D, Long M, et al. Changes of serum omentin levels and relationship between omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 119(4):257-263.
- [17] Choi JH, Rhee EJ, Kim KH, et al. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(5):789-796.
- [18] Akbarzadeh S, Nabipour I, Assadi M, et al. The normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus have low circulating omentin-1 and adiponectin levels [J]. *Cytokine*, 2012, 58(2):295-299.
- [19] Shibata R, Takahashi R, Kataoka Y, et al. Association of a fat-derived plasma protein omentin with carotid artery intima-media thickness in apparently healthy men[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(12):1309-1312.
- [20] Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2):811-814.
- [21] Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Implication of circulating omentin-1 level on the arterial stiffening in type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocrine*, 2013, 44(3):680-687.
- [22] Tom FQ, Gauvreau D, Lapointe M, et al. Differential chemoattractant response in adipocytes and macrophages to the action of acylation stimulating protein[J]. *Eur J Cell Biol*, 2013, 92(2):61-69.
- [23] Cui W, Pagliarulo S, Kalant D, et al. Acylation-stimulating protein/C5L2-neutralizing antibodies alter triglyceride metabolism *in vitro* and *in vivo*[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(6):E1482-E1491.
- [24] Lu H, Gauvreau D, Tom FQ, et al. Inflammatory markers and adipokines alter adipocyte-derived ASP production through direct and indirect immune interaction[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121(4):194-200.
- [25] García-Heredia A, Kensicki E, Mohny RP, et al. Paraoxonase-1 deficiency is associated with severe liver steatosis in mice fed a high-fat high-cholesterol diet: a metabolomic approach [J]. *J Proteome Res*, 2013, [Epub ahead of print].
- [26] Guo XD, Zhang DY, Gao XJ, et al. Quercetin and quercetin-3-O-glucuronide are equally effective in ameliorating endothelial insulin resistance through inhibition of reactive oxygen species-associated inflammation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(6):1037-1045.
- [27] Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, et al. Serum levels of omentin, chemerin and adipisin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(1):91-97.
- [28] Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: *ex vivo* and *in vivo* regulation of omentin-1 by insulin and glucose[J]. *Diabetes*, 2008, 57(4):801-808.
- [29] Yan P, Li L, Yang M, et al. Effects of the longacting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on plasma omentin-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92(3):368-374.

(收稿日期:2013-09-18)