

葡萄糖稳态的中枢调控作用机制

——2014 年美国糖尿病协会“杰出科学成就奖”

演讲报告解读

郑佳 肖新华

【摘要】 2014 年第 74 届美国糖尿病协会年会上,美国德克萨斯大学西南医学中心 Joel K. Elmquist 教授获得了杰出科学成就奖,并发表了关于“Claude Bernard 是正确的——葡萄糖稳态的大脑调控 (Claude Bernard Was Right——Brain Control of Glucose Homeostasis)”的获奖演讲。现对其演讲报告作一简短的解读,探讨中枢神经系统对葡萄糖稳态的调控作用机制。

【关键词】 葡萄糖稳态;中枢调控;糖尿病

The mechanisms of central nervous system in the control of glucose homeostasis--A summary of 2014 ADA "Outstanding Scientific Achievement Award" Lecture Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Xiao Xinhua, Email: xiaoxinhua@medmail.com.cn

【Abstract】 At the American Diabetes Association's 74th Scientific Sessions in 2014, professor Joel K. Elmquist from the university of Texas southwestern medical center was awarded the American Diabetes Association's Outstanding Scientific Achievement Award. Dr. Elmquist presented the Outstanding Scientific Achievement Award Lecture, "Claude Bernard Was Right: Brain Control of Glucose Homeostasis" at the Scientific Sessions. Here briefly interpreted his award lecture which focused on the mechanisms of central nervous system on the regulation in glucose homeostasis.

【Key words】 Glucose homeostasis; Central nervous regulation; Diabetes mellitus

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:305-307)

美国糖尿病协会 (ADA) “杰出科学成就奖”旨在表彰在糖尿病领域取得具有独立性和创新性科学成就的杰出青年工作者。在 2014 年 ADA 年会上,这一崇高的奖项授予了美国德克萨斯大学西南医学中心的 Joel K. Elmquist 教授,以表彰他在中枢调控葡萄糖稳态作用要机制方面的卓越成绩和杰出贡献。大会上 Elmquist 教授发表了关于“Claude Bernard 是正确的——葡萄糖稳态的大脑调控 (Claude Bernard Was Right——Brain Control of Glucose Homeostasis)”的获奖演讲。本文就其报告精髓及葡萄糖稳态的大脑调控作用等相关内容作一简短解读。

1 葡萄糖稳态的大脑调控与 Claude Bernard

Claude Bernard 教授是法国著名的生理学家,同

时也是实验病理学创始人和现代实验医学的奠基者之一。他不仅是定义“内环境”概念的第一人,也是首次倡导用双盲实验确保科学观察客观性的科学家之一。哈佛大学科学史家 I. Bernard Cohen 称他是“最伟大的科学家之一”。150 多年前,他就在论文中提出“神经系统能调控哺乳动物体内糖的产生”这一概念^[1]。之后的漫长时期,大多数学者对机体葡萄糖稳态调控的研究主要集中于糖代谢相关的外周靶器官,如肝脏、胰腺、脂肪、骨骼肌等,关于中枢对外周葡萄糖稳态调控这一机制的研究并不多见。而今,Elmquist 教授及其团队的研究证明了 150 多年前 Claude Bernard 教授关于大脑调控葡萄糖代谢的概念,其研究领域涉及大脑摄食调节通路的识别、体重和葡萄糖的体内平衡,揭示了大脑神经元在葡萄糖能量代谢中的重要作用。

2 下丘脑神经元的调控作用

下丘脑是调节内脏活动和内分泌活动的较高级神经中枢,是调节机体摄食反应的主要器官。其神

神经元活动和神经内分泌功能的改变与肥胖、能量失衡、胰岛素抵抗和糖尿病等疾病密切相关^[2]。下丘脑内调节能量平衡的主要神经元位于下丘脑内侧基底部的弓状核,包括刺鼠基因相关蛋白(AgRP)神经元和阿片-促黑激素细胞皮质素原(POMC)神经元,它们与下丘脑室旁核和下丘脑外侧的神经元形成突触联系,共同组成下丘脑内调节机体摄食与能量平衡的神经内分泌网络。下丘脑的神经核团可产生一系列的食欲调节因子,抑制或促进摄食^[3,4]。

其中抑制食欲的调节因子包括 α -黑素细胞刺激素(α -MSH)、黑皮质素等,它们能够促进下丘脑室旁核神经元释放促甲状腺激素释放激素(TRH)和促肾上腺皮质释放激素(CRH),同时抑制外侧下丘脑神经元释放增食欲素(Orexin)和黑色素聚集激素(MCH),具有抑制摄食、增加能量消耗、减轻体重的调节效应。而促进食欲的调节因子包括神经肽Y和AgRP,其效应与 α -MSH和黑皮质素恰好相反,能抑制下丘脑室旁核神经元释放TRH和CRH,促进外侧下丘脑神经元释放orexin和MCH,从而增加摄食,减少能量消耗和增加体重^[5]。二者相互调节,从而维持机体的能量平衡。

3 下丘脑神经元与外周组织和因子的对话

众所周知,胰岛 β 细胞分泌的胰岛素参与葡萄糖稳态的调节作用。近年来发现,胰岛素除了能降低血糖,还能够调节机体的摄食行为,这一作用可能依赖于中枢神经系统的直接作用^[6]。在生理条件下,当机体摄食量和(或)能量代谢发生改变时,可相应的引起外周血胰岛素、瘦素、葡萄糖以及肠抑胃肽、胰高血糖素样肽、胆囊收缩素等胃肠激素水平出现相应的变化^[7]。同时,位于下丘脑的POMC神经元和AgRP神经元具备高表达的特异性受体,能对此类外周信号做出敏感应答,进而通过下丘脑内神经内分泌网络和内脏神经传出纤维调节肝脏、胰腺和胃肠道的活动。另外,外周组织物质代谢对其进行负反馈调节,从而改变机体的摄食行为、能量代谢的调节和脂肪的储备,最终维持机体能量平衡。例如,当机体摄食增加和能量过多时,会刺激胰腺分泌胰岛素和脂肪细胞分泌瘦素,外周胰岛素和瘦素水平升高时,可以通过主动转运透过血脑屏障进入脑脊液,分别作用于下丘脑AgRP和POMC神经元上的胰岛素受体和瘦素受体,从而促进POMC神经元释放抑制食欲因子如 α -MSH和黑皮质素,同时抑制AgRP神经元释放促食欲因子神经肽Y和AgRP,最终减少摄食、促进能量消耗和减轻体重^[2,8]。由此

可见,下丘脑神经元与外周组织和细胞因子的相互调节,可维持机体血糖稳定和能量平衡。

4 下丘脑-POMC-MC4Rs 作用网络

Elmqvist教授及其科研团队主要关注参与大脑对摄食、体重及血糖水平调控作用的重要网络,即下丘脑-POMC神经元-黑素皮质素受体4(MC4Rs)组成的黑素系统。MC4Rs是下丘脑腹内侧核分泌的一类肽类物质,可由自主神经系统的神经元如交感神经神经元表达,为黑素皮质素受体家族5个亚型(MC1-5R)之一^[9]。其中,MC4Rs可介导瘦素的功能,是一个调节能量动态平衡的重要信号分子,其可与内源性配体黑素皮质素激素或刺鼠色蛋白和AgRP相结合,从而在控制食欲和体重稳态中起关键作用。在大脑调节血糖稳态时,瘦素和5-羟色胺等也可通过调节该网络上的相应受体发挥血糖调控作用^[10-11]。

在技术路线上,Rossi等^[12]通过基因工程技术建立一系列Cre-loxP小鼠模型,通过对小鼠特定基因如瘦素受体和MC4Rs等进行调控,进而研究相应基因对小鼠摄食、体重和血糖的影响以及调控作用。结果发现,瘦素可以作用于下丘脑POMC神经元,促进POMC生成 α -MSH,后者作用于MC4Rs,从而抑制食欲,同时MC4Rs可调节交感神经和迷走神经,影响能量代谢和胰岛素摄取。大脑调节血糖稳态时,调节信号从下丘脑-POMC-MC4Rs传递到交感神经系统,最终引发外周代谢变化。此外,瘦素还可通过POMC神经元影响外周肝糖原的产生,改善大脑神经元中瘦素的敏感性能够改善血糖稳态。但是这一过程并不减轻体重,提示瘦素在下丘脑调控葡萄糖和代谢稳态中发挥重要的作用,以上述神经元中的某些神经元为靶标可能产生独立于对摄食、肥胖及体重影响的降糖目的^[13]。

另外,Elmqvist教授认为,中枢调控、 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗三者之间存在十分紧密的相互作用。下丘脑POMC神经元和AgRP神经元是某些代谢信号如胰岛素、瘦素以及代谢产物血糖本身的关键感受器。这些神经元能感知上述代谢信号的变化,并可对此进行反应,反过来调节下游的效应通路。此外,下丘脑还能够控制肝脏中的胰岛素敏感性,提示下丘脑在外周血糖稳态调节中具有重要作用。

研究发现,表达MC4Rs的下丘脑神经元能够调节肩胛区的棕色脂肪组织,同时也会受到交感神经系统的调节,也是适应性产热作用的重要组成部分。

分^[14]。Berglund 等^[15]近期还发现敲除下丘脑交感神经中的 MC4Rs 基因可部分减弱白色脂肪的“棕色化”或“米色化”，提示 MC4Rs 是“白色脂肪棕色化”的关键调节因子。可见这些对血糖代谢调节具有重要意义的神经元对白色脂肪向棕色脂肪的转化也具有极其关键的作用，这也许是葡萄糖稳态的大脑调控作用的一个新研究方向。

5 结语与展望

引起人们关注的是，德国科隆大学糖尿病中心主任 Brüning 教授获得了 2013 年 ADA 杰出科学成就奖，其研究领域也涉及了下丘脑神经元与葡萄糖稳态之间的调控作用，可见中枢神经系统调控血糖稳态的重要性和前沿性。相信这一机制会促进广大学者不但注重葡萄糖外周靶器官的作用，还会更加关注中枢的葡萄糖稳态调控作用。另外，葡萄糖稳态的大脑调控为糖尿病的治疗提供了重要的思路，新型降糖药的研发将把下丘脑某些特异性神经元作为药物作用的靶点，从而激活大脑中调节摄食、体重、血糖水平的作用网络，调节食物摄入和能量产生的平衡，从而达到同时调节血糖和控制体重的双重作用。相信会在中枢水平上为有效防止 2 型糖尿病的发生、发展提供新的理论基础和药物新靶点，给糖尿病的有效防治带来新的曙光。

参 考 文 献

[1] Schwartz MW, Porte D Jr. Diabetes, obesity, and the brain[J]. Science, 2005, 307(5708): 375-379.
[2] Williams KW, Scott MM, Elmquist JK. Modulation of the central melanocortin system by leptin, insulin, and serotonin: co-ordinated actions in a dispersed neuronal network[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 660(1): 2-12.
[3] Vogt MC, Bruning JC. CNS insulin signaling in the control of en-

ergy homeostasis and glucose metabolism-from embryo to old age [J]. Trends Endocrinol Metab, 2013, 24(2): 76-84.
[4] Yeo GS, Heisler LK. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics [J]. Nat Neurosci, 2012, 15(10): 1343-1349.
[5] Padilla SL, Carmody JS, Zeltser LM. Pomc-expressing progenitors give rise to antagonistic neuronal populations in hypothalamic feeding circuits[J]. Nat Med, 2010, 16(4): 403-405.
[6] Konner AC, Janoschek R, Plum L, et al. Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production[J]. Cell Metab, 2007, 5(6): 438-449.
[7] Woods SC. The control of food intake: behavioral versus molecular perspectives[J]. Cell Metab, 2009, 9(6): 489-498.
[8] Berglund ED, Vianna CR, Donato J, et al. Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice [J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 1000-1009.
[9] Sohn JW, Harris LE, Berglund ED, et al. Melanocortin 4 receptors reciprocally regulate sympathetic and parasympathetic preganglionic neurons[J]. Cell, 2013, 152(3): 612-619.
[10] Xu Y, Berglund ED, Sohn JW, et al. 5-HT2CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate insulin sensitivity in liver [J]. Nat Neurosci, 2010, 13(12): 1457-1459.
[11] Cui H, Sohn JW, Gautron L, et al. Neuroanatomy of melanocortin-4 receptor pathway in the lateral hypothalamic area [J]. J Comp Neurol, 2012, 520(18): 4168-4183.
[12] Rossi J, Balthasar N, Olson D, et al. Melanocortin-4 receptors expressed by cholinergic neurons regulate energy balance and glucose homeostasis[J]. Cell Metab, 2011, 13(2): 195-204.
[13] Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance [J]. Annu Rev Physiol, 2008, 70: 537-556.
[14] Vaughan CH, Shrestha YB, Bartness TJ. Characterization of a novel melanocortin receptor-containing node in the SNS outflow circuitry to brown adipose tissue involved in thermogenesis [J]. Brain Res, 2011, 1411: 17-27.
[15] Berglund ED, Liu T, Kong X, et al. Melanocortin 4 receptors in autonomic neurons regulate thermogenesis and glycemia [J]. Nat Neurosci, 2014, 17(7): 911-913.

(收稿日期: 2014-07-28)

• 消息 •

2014 年第 6 期部分文题介绍

1. 肌肉生长抑制素前肽基因干预对高脂饮食诱导的肥胖小鼠脂代谢的影响 2. 替米沙坦对 OLF1T 大鼠皮下和内脏脂肪组织 PPAR γ 表达的影响 3. Rheb 过表达在前体脂肪细胞株 3T3-L1 分化中的作用 4. 维生素 D 对非酒精性脂肪性肝病的保护作用 5. 过氧化物酶体增殖物活化受体与非酒精性脂肪肝 6. 巨噬细胞在糖尿病肾病发展中的作用研究进展 7. 脂质异位沉积与慢性肾脏病 8. 小檗碱改善代谢性疾病的肠道相关机制研究进展 9. 老年亚临床甲状腺功能减退症的诊治特点 10. 自噬与甲状腺癌关系的研究进展