

# 破译肠道代谢信息,驱动治疗革新

李翠柳 朱大龙

**【摘要】** 2014 年第 74 届美国糖尿病协会 (ADA) 年会的最高奖项——Banting 科学成就奖,授予了加拿大的 Daniel Drucker 教授,以表彰他在肠促胰素领域作出的巨大贡献,在其获奖演讲中,Drucker 教授结合其从事肠道激素研究近 30 年来的部分研究成果,以“破译肠道代谢信息,驱动治疗革新”为题,对肠促胰素的发展史,作了精彩阐述。

**【关键词】** 糖尿病;肠促胰素

**Deciphering metabolic messages from the gut drives therapeutic innovation** Li Cuiliu\*, Zhu Dalong. \* Department of Endocrinology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, China

**【Abstract】** In the 74th annual meeting of American Diabetes Association (ADA), the Banting Medal for Scientific Achievement Award was awarded to Professor Daniel Drucker from Canada for his great contributions in the field of incretins. Combining with his research findings in the past 30 years, Professor Drucker made a brilliant speech on the history of the incretin with the title "Deciphering Metabolic Messages from the Gut Drives Therapeutic Innovation".

**【Key words】** Diabetes mellitus; Incretin

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:383-385)

糖尿病患病率高而达标率低的现状,以及在血糖达标过程中面临的低血糖风险及体重增加等问题使糖尿病的治疗面临严峻的挑战,近年发现的基于肠促胰素的降糖药物以其独特的降糖机制在糖尿病治疗领域发挥重要作用。来自加拿大多伦多大学的 Daniel Drucker 教授凭借其对肠促胰素的巨大贡献问鼎 2014 年美国糖尿病协会 (ADA) 年会的最高奖——Banting 科学成就奖,会上,他以“破译肠道代谢信息,驱动治疗革新”为题,作了精彩演讲,现就其报告的相关内容作一介绍。

## 1 胰高血糖素样肽 (GLP)-1 及 exendin-4 的发现及其生物功能的初探

20 世纪 80 年代初, Bell 等通过克隆和分析人前胰高血糖素原基因,发现了结构与之极为相似的两段基因序列,并称之为 GLP-1 和 GLP-2,但当时人们对其生物学功能一无所知。1987 年, Drucker 观察到 GLP-1 (7-37) 可以促进大鼠胰岛素瘤细胞的胰岛素基因表达及胰岛素分泌,认为 GLP-1 是胰岛素生物合成的一个调节因子,并可能在 2 型糖尿病的治疗方面发挥作用。

1992 年, Eng 等从美国西南部希拉毒蜥的唾液分泌液中分离出了一种由 39 个氨基酸残基组成的活性多肽 exendin-4, 其氨基酸序列与人 GLP-1 有 53% 的同源性, 可以模拟 GLP-1 的生物学作用, 是 GLP-1 受体激动剂。为明确 exendin-4 与 GLP-1 的遗传关系, Drucker 等分析了希拉毒蜥的胰腺及小肠胰高血糖素原 mRNAs 的表达及其结构, 他们在胰腺与小肠中均发现 GLP-1 的表达, 却未发现 exendin-4 的表达, 但在其唾液腺中发现了 exendin 的表达, 说明蜥蜴的 exendin-4 与 GLP-1 由不同基因编码。Drucker 等又对人 GLP-1、希拉毒蜥 GLP-1、exendin-4 的氨基酸序列进行比较, 发现与 exendin-4 相比, 蜥蜴 GLP-1 与人 GLP-1 更具同源性<sup>[1]</sup>。Exendin-4 的发现大大促进了人们对 GLP-1 的研究进程。

## 2 GLP-1 的降糖机制

1996 年, Drucker 等观察到 GLP-1 受体基因敲除鼠的葡萄糖依赖性胰岛素分泌作用明显减弱, 提示内源性 GLP-1 对维持机体血糖稳态具有重要作用, 而外源性补充 exendin-4 可以改善链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的血糖稳态<sup>[1-2]</sup>。但 Drucker 等认为 GLP-1 对  $\beta$  细胞的作用并不仅限于简单的促进胰岛素分泌, 外源性 exendin-4 可以减少小鼠  $\beta$  细胞

凋亡,而内源性 GLP-1 受体信号的缺失可导致  $\beta$  细胞凋亡<sup>[2]</sup>。同时, $\beta$  细胞对胰岛素抵抗的代偿也需要肠促胰素受体信号的参与<sup>[3]</sup>。GLP-1 及葡萄糖依赖性胰岛素释放肽(GIP)可以减少内质网应激并减弱胰岛  $\beta$  细胞的翻译阻遏<sup>[4]</sup>。总之,Drucker 及其团队从正反两个方面均证实了 GLP-1 具有恢复葡萄糖敏感的胰岛素分泌、诱导胰岛素生物合成、促进  $\beta$  细胞增殖、减少  $\beta$  细胞凋亡和内质网应激等作用。而伴随着 GLP-1 基础研究的进展,其相关药物的研发也在不断跟进,2005 年,第一个基于 exendin-4 的 GLP-1 受体激动剂 exenatide 被美国食品药品监督管理局批准用于 2 型糖尿病的辅助治疗,实现了基础研究向临床应用的转化。

### 3 长效 GLP-1 受体激动剂的发现

体内天然的 GLP-1 因为很快被二肽基肽酶(DPP)-4 裂解及肾脏清除而限制了其临床应用,虽然可以相应地对抗 DPP-4 的降解,但仍需一天两次皮下注射以维持体内有效的血药浓度。人 GLP-1 类似物利拉鲁肽虽然经过修饰改造后半衰期延长至 11~15 h,但仍需每日给药 1 次,一些患者依从性仍然不佳<sup>[5]</sup>。而 exendin-4 与人血清白蛋白结合而成的大分子 GLP-1 受体激动剂 CJC-1134-PC,不仅拥有 8 d 左右的半衰期,而且有效的参与了外周和中枢的 GLP-1 受体信号系统,具有调节胰岛功能、降低血糖、延缓胃排空、减少食物摄取等功能<sup>[6-7]</sup>。该类大分子 GLP-1 受体激动剂的合成及其生物功能的明确使得该类降糖药物每周 1 次应用成为可能,可大大增强患者的耐受性及依从性,有利于血糖达标。

### 4 DPP-4 抑制剂

如前所述,体内天然的 GLP-1 因可被 DPP-4 快速裂解而失去其促胰岛素分泌活性。研究发现,选择性抑制 DPP-4 活性或使其基因沉默,可升高胰岛素水平,降低胰高血糖素水平,改善血糖控制,而 DPP-4 抑制剂调节血糖,促进  $\beta$  细胞增殖及抑制其凋亡的作用也是通过激活 GIP 和 GLP-1 受体介导的<sup>[8-9]</sup>。其相关研究成果也为 DPP-4 抑制剂的研发提供了理论依据。

### 5 GLP-1 降糖外的作用

GLP-1 除可以葡萄糖依赖的方式降低血糖外,其降糖外的作用也值得关注。Drucker 等发现 GLP-1 可在肠道、胰腺以及心脏发挥其降糖外作用,他在报告中简要介绍了他们尚未发表的研究成果:GLP-1 受体信号可以诱导啮齿类动物小肠和胰腺的生长,

并可调节胰腺蛋白的合成,但其具体机制仍需进一步研究。心血管并发症是糖尿病的主要并发症之一,严重影响了糖尿病患者的生存质量,同时也是其致死的主要原因。降糖药物对心血管系统的影响一直是糖尿病治疗领域关注的重点,大量的临床研究结果也提示肠促胰素类降糖药可能具有潜在的心血管保护作用。因此,相对于胰腺和小肠,GLP-1 对心脏作用的研究无疑具有更重要的意义。GLP-1 可以直接作用于心肌细胞及其血管,也可以通过增强葡萄糖依赖的胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌而影响糖、脂代谢,间接改善心功能<sup>[10]</sup>。Drucker 等应用利拉鲁肽治疗心肌缺血的小鼠模型 7 d 后,发现一些心脏保护性蛋白如核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)、过氧化物酶体增殖物活化受体- $\beta/\delta$ (PPAR- $\beta/\delta$ )及血红素氧合酶-1 的表达增加,而心肌梗死及心脏破裂的发生减少,利拉鲁肽组小鼠较对照组小鼠生存率明显提高,即使在停用利拉鲁肽 4 周之后,其对心功能的改善作用依然存在<sup>[11]</sup>。进一步研究发现,心脏 GLP-1 受体主要表达于小鼠的心房,而心房肌细胞的 GLP-1 受体信号可以调控小鼠的基础心率,但 Drucker 等同时发现心肌细胞 GLP-1 受体的缺失并不影响心血管缺血性损伤的预后,而利拉鲁肽可以间接改善心肌细胞特异性 GLP-1 受体缺失(GLP-1<sup>r<sup>CM</sup>-/-</sup>)小鼠的存活期<sup>[12-13]</sup>。基于以上多样的研究结果,Drucker 认为 GLP-1 对于心脏的确切作用机制仍有待进一步研究。

### 6 GLP-2

GLP-2 是由 33 个氨基酸残基构成的单链多肽,属于胰高血糖素超家族成员,与 GLP-1 一起由 L 细胞共分泌,同时也可被 DPP-4 降解。其受体为具有 7 个跨膜结构域的 G 蛋白耦联受体,是肠上皮细胞增殖、凋亡及营养吸收的强效调节因子。Drucker 教授及其团队对 GLP-2 做了大量的研究工作。1996 年,Drucker 等<sup>[14]</sup>率先发现 GLP-2 可促进小肠上皮增生这一新的生物学功能。但 GLP-2 也可被 DPP-4 降解而失去其促进小肠生长的功能,而通过将其氮末端第二位的丙氨酸替换为甘氨酸而合成的 GLP-2 类似物 r[Gly2]GLP-2 可以抵抗 DPP-4 的水解<sup>[15]</sup>。目前重组人 GLP-2 替度鲁肽(teduglutide)已经批准上市,用于短肠综合征患者的治疗,其可以增加食物的吸收,减少短肠综合征个体对肠外营养的需求。

### 7 展望

目前基于肠促胰岛素的降糖药物已有 18 种,但 Drucker 教授认为对 GLP-1 的研究仍有广阔的空间,

如 GLP-1 在肥胖、糖尿病前期、1 型糖尿病、儿童糖尿病等人群中的应用,以及其在炎性反应性疾病、银屑病、关节炎、炎性反应性肠病或其他疾病中的潜在治疗作用,而 GLP-1 在脂肪肝、心血管及糖尿病微血管并发症等方面的作用机制及其应用的安全性仍有待进一步探索。

### 参 考 文 献

- [1] Scrocchi LA, Brown TJ, Maclusky N, et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene [J]. Nat Med, 1996, 2 (11): 1254-1258.
- [2] 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.
- [3] Hansotia T, Maida A, Flock G, et al. Extrapaneatic incretin receptors modulate glucose homeostasis, body weight, and energy expenditure [J]. J Clin Invest, 2007, 117 (1): 143-152.
- [4] Yusta B, Baggio LL, Estall JL, 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.
- [5] Elbrønd B, Jakobsen G, Larsen S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects [J]. Diabetes Care, 2002, 25 (8): 1398-1404.
- [6] Wang M, Kipnes M, Matheson S, et al. Safety and pharmacodynamics of CJC-1134-PC, a novel GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, Placebo-Controlled; Double-Blind, Dose-Escalation study [J]. Diabetes, 2007, 56 (Suppl 1): A133.
- [7] Baggio LL, Huang Q, Cao X, et al. An albumin-exendin-4 conjugate engages central and peripheral circuits regulating murine energy and glucose homeostasis [J]. Gastroenterology, 2008, 134 (4): 1137-1147.
- [8] Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action [J]. Diabetes Care, 2007, 30 (6): 1335-1343.
- [9] Hansotia T, Baggio LL, Delmeire D, et al. Double incretin receptor knockout (DIRKO) mice reveal an essential role for the enteroinsular axis in transducing the glucoregulatory actions of DPP-IV inhibitors [J]. Diabetes, 2004, 53 (5): 1326-1335.
- [10] Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system [J]. Endocr Rev, 2012, 33 (2): 187-215.
- [11] Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice [J]. Diabetes, 2009, 58 (4): 975-983.
- [12] Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 Link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure [J]. Nat Med, 2013, 19 (5): 567-575.
- [13] Ussher JR, Baggio LL, Campbell JE, et al. Inactivation of the cardiomyocyte glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) unmasks cardiomyocyte-independent GLP-1R-mediated cardioprotection [J]. Mol Metab, 2014, 3 (5): 507-517.
- [14] Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, et al. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93 (15): 7911-7916.
- [15] Drucker DJ, Shi Q, Crivici A, et al. Regulation of the biological activity of glucagon-like peptide 2 in vivo by dipeptidyl peptidase IV [J]. Nat Biotechnol, 1997, 15 (7): 673-677.

(收稿日期: 2014-09-20)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号: 按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体。
2. 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究), 实验设计(应告知具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等), 临床试验设计(应告知属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等); 主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明, 尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。
3. 资料的表达与描述: 用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料, 用  $M(Q_R)$  表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。
4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选择合适的统计学分析方法, 不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。
5. 统计结果的解释和表达: 应写明所用统计学方法的具体名称(如: 成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等), 统计量的具体值(如  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等); 在用不等式表示  $P$  值的情况下, 一般情况下选用  $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  三种表达方式, 无须再细分为  $P < 0.001$  或  $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 应再给出 95% 可信区间。

本刊编辑部