

胰高血糖素样肽-2 对能量平衡及糖代谢的调节

黄昀 曲伸

【摘要】 胰高血糖素样肽-2 (GLP-2) 是一种新型的肠道特异性营养因子,它主要通过 GLP-2 受体发挥作用。近期研究发现, GLP-2 对肠道及中枢存在双重作用,可通过增强肠道营养物质吸收、抑制摄食行为、减缓胃排空、改善餐后血糖及胰岛素敏感性,调节能量平衡和维持糖代谢稳态。

【关键词】 胰高血糖素样肽-2;能量平衡;糖代谢

Regulation of glucagon-like peptide-2 on energy balance and glucose metabolism Huang Yun, Qu Shen.

Department of Endocrinology, Shanghai 10th People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Qu Shen, Email: qushencn@hotmail.com

【Abstract】 Glucagon-like peptide-2 (GLP-2) is known as a new intestinal trophic factor. The actions of GLP-2 are transduced by GLP-2 receptor. Recent researches show that GLP-2 can act on both gastrointestinal tract and central nervous system. GLP-2 can regulate energy balance and glucose homeostasis by enhancing intestinal nutrients absorption, inhibiting feeding behavior, decelerating gastric emptying, and promoting postprandial glycemic control and insulin sensitivity.

【Key words】 Glucagon-like peptide-2; Energy balance; Glucose metabolism

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 324-326)

胰高血糖素样肽 (GLP)-2 属于胰高血糖素原衍生肽类,与 GLP-1 相似,是胰高血糖素原基因的表达产物之一。起初发现 GLP-2 为一种肠道保护因子,对胃肠道起营养作用,包括刺激肠黏膜生长、促进营养物质吸收、增加肠道血液供应,提高肠道屏障功能等^[1]。而近几年研究发现 GLP-2 可通过抑制摄食、影响胃肠运动,改善餐后血糖及胰岛素敏感性等方面,发挥对能量平衡及糖代谢的调节作用。

1 GLP-2 的分子生物学结构和功能

GLP-2 是胰高血糖素原基因转录、翻译、处理加工的多肽,由 33 个氨基酸残基组成。胰高血糖素原基因在肠道 L 细胞翻译后由激素原转换酶加工修饰产生 GLP-1、GLP-2 和胃泌酸调节素等^[2]。近来发现,中枢也具有分泌 GLP-2 的能力,如脑干的孤束核中存在着一种表达前胰高血糖素原神经元,该神经元与肠道 L 细胞发挥相类似作用,可释放 GLP-1、GLP-2 和胃泌酸调节素并发挥生理作用^[3]。GLP-2 的分泌活动受摄食、神经和内分泌等多因素调节,以

富含碳水化合物或脂肪的饮食刺激最为重要。

GLP-2 通过 GLP-2 受体发挥生物学作用。GLP-2 受体是由 550 个氨基酸组成的 G 蛋白耦联受体超家族成员之一,主要分布于肠道及中枢神经系统。细胞定位研究提示 GLP-2 受体多在肠道表达,包括肠内分泌细胞、肠神经元、肠上皮肌成纤维细胞,在中枢神经系统则包括海马、下丘脑、孤束核、臂旁核等^[2,4]。提示 GLP-2 可通过内分泌、旁分泌或神经内分泌多种机制发挥作用。

2 GLP-2 在脑-肠轴能量调节中的作用

下丘脑和脑干被视作调节机体能量平衡的重要部位,脑-肠轴起到了至关重要的作用。胃肠道内分泌细胞受到肠腔内理化因素刺激后释放相应胃肠激素,这些激素可直接通过下丘脑正中隆起和脑干最后区存在的不完整的血脑屏障,作用于中枢神经系统,或通过迷走神经通路间接发挥作用。下丘脑及脑干收到来源于外周神经性或内分泌信号后进行整合,从而调节摄食行为^[5,6]。GLP-2 可作为胃肠激素,作用于肠道细胞或直接通过不完整的血脑屏障作用于中枢神经系统,发挥多方面的生物作用,调节能量平衡及糖代谢。

2.1 GLP-2 对中枢摄食的调节作用 下丘脑是重要的食欲调节中枢,通过各种由神经系统或内分泌激素传递的信号对食欲进行综合调节。下丘脑调节

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.05.009

基金项目:2012 年中华医学会临床医学科研专项基金 (120120550355);2012 上海市卫生局申康慢病综合防治项目 (SHDC12012303)

作者单位:200072 上海,同济大学附属上海市第十人民医院内分泌代谢病科

通信作者:曲伸,Email:qushencn@hotmail.com

食欲核团主要分布在弓状核、室旁核、外侧下丘脑、腹内侧核等。在弓状核存在一种重要的食欲调节神经元,该神经元表达前阿皮黑素原(POMC),激活可降低食欲^[5-7]。研究发现GLP-2受体在POMC神经元上表达,脑室灌注GLP-2可增加小鼠弓状核区域POMC mRNA的表达,因而推测其对摄食行为可产生重要的生理作用^[8]。研究表明,中枢给予GLP-2可抑制摄食行为,而外周给予GLP-2主要发挥肠道营养作用,对摄食并未产生明显影响。GLP-2对摄食行为的作用仍存在争议。Tang-Christensen等^[9]中枢性给予GLP-2,发现大鼠的摄食行为得到抑制。Honda等^[10]向鸡脑室灌注GLP-2,发现可有效减少食物摄入量。Guan等^[11]利用Cre-LoxP系统获得PMOC-GLP-2受体基因敲除小鼠的动物模型,该小鼠选择性地不在POMC神经元上不表达GLP-2受体。经观察发现这些小鼠表现出嗜食行为(包括食量及摄食频率的增加),胃排空加速以及迟发性肥胖,提示中枢性GLP-2对调节摄食行为具有一定的生理作用。

黑素皮质素4受体(MC4R)是G蛋白耦联受体超家族的成员之一,通过与 α -促黑素细胞激素结合,发挥抑制食欲、调节能量代谢平衡等作用^[12]。脑干的迷走神经复合体是MC4R重要分布区域,而分泌GLP-2的前胰高血糖素原神经元分布在脑干的孤束核,GLP-2受体在迷走神经背核及臂旁核亦有表达,提示脑干或为GLP-2发挥作用的另一重要区域。Guan等^[11]向第四脑室灌注GLP-2可抑制小鼠的摄食行为及胃排空,而这些作用在MC4R基因敲除小鼠中却不存在。提示中枢GLP-2在摄食及胃排空起到了一定的作用,并且很有可能通过黑皮质素系统介导。

GLP-2受体亦在POMC神经元上表达,GLP-2是否能直接调控POMC神经元的兴奋性仍未可知,有研究表明GLP-2可激活海马神经元的L型电压门控钙离子通道^[13]。Shi等^[14]研究发现,GLP-2可使约50%的POMC神经元去极化,表现为神经元自发放电频率加快,静息膜电位减小。利用单细胞RT-PCR技术显示这些去极化的POMC神经元表达瘦素受体mRNA,而胰岛素受体mRNA则未表达。同样地,GLP-2可使约40%只表达胰岛素受体的POMC神经元亚组超极化。GLP-2对于POMC-GLP-2受体基因敲除小鼠的膜电位并未产生明显的影响。瘦素和胰岛素分别激活POMC神经元的TRPC和 K_{ATP} 离子通道,通过磷脂酰肌醇3激酶转导通路使POMC神经元去极化和超极化^[15-16]。给予LY-294002(磷脂酰

肌醇3激酶抑制剂)可完全阻断GLP-2对POMC膜电位的影响。以上研究结果提示GLP-2通过GLP-2受体-磷脂酰肌醇3激酶通路调控POMC神经元的兴奋性,使表达瘦素受体的POMC神经元亚组去极化,使表达胰岛素受体的亚组超极化,从而可作为一种重要的调节因子,参与黑皮质素系统对肝糖输出的调控。而关于GLP-2在上述神经元中介导的细胞内通路尚不清楚,需进一步研究。

2.2 GLP-2对胃肠的能量代谢调节作用 吸收营养物质是肠道的重要功能,研究表明GLP-2可影响肠道对碳水化合物、脂类等物质的吸收。Drozdzowski等^[17]研究显示,在哺乳期,单独应用GLP-2或GLP-2和地塞米松联合应用均可增加空肠和回肠对葡萄糖吸收的最大转运率。Hsieh等^[18]研究发现,GLP-2可通过CD36途径增加肠道对脂质的吸收。Meier等^[19]发现静脉注射GLP-2可增加血浆甘油三酯及游离脂肪酸水平。

胃肠道运动可影响食物的消化与吸收,从而改变人体能量的净摄取量。胃排空对于摄食有着短时效的调控作用,对人体能量稳态也起到一定长时效的作用。加速胃排空会引起摄食频率增加,饱腹时间缩短,从而导致摄食过量及肥胖^[20]。研究显示,GLP-2受体在肠神经元上表达,外周给予GLP-2可通过抑制胆碱能神经元间的神经传递及增加一氧化氮或血管活性肠肽的释放,减缓胃肠蠕动^[21-22]。而Guan等^[11]则对中枢性GLP-2调节胃排空方面进行了研究,结果表明,与野生型小鼠对照,POMC-GLP-2受体基因敲除小鼠的胃排空半衰期及迟滞期更短,胃排空系数更高,合理地解释了该小鼠所表现出的嗜食行为及迟发性肥胖,提示中枢性GLP-2可通过影响胃肠道运动,发挥调节能量代谢的作用。此外,向MC4R基因敲除小鼠脑室注射GLP-2,并未表现出明显减缓胃排空的效果,进一步提示中枢性GLP-2对于摄食及胃肠运动的调控可能由MC4R信号通路实现。

3 GLP-2对糖代谢的调节作用

有研究显示,向健康受试者静脉注射GLP-2可促进胰高血糖素分泌,而血糖却可以维持稳定,Bahrami等^[23]对此展开了深入研究。该研究试图探究不同代谢状态下GLP-2受体通路对糖代谢的调节作用,分别为普通小鼠、消瘦型糖尿病小鼠(由链脲佐菌素诱导)及高脂饮食小鼠,通过对比GLP-2受体^{+/+}及GLP-2受体^{-/-}小鼠发现,仅高脂饮食GLP-2受体^{-/-}小鼠表现出明显的糖代谢稳态受损(胰高血糖素水平升高,高血糖状态及腹腔糖耐量异常),

β 细胞数及胰岛细胞增殖量下降。从而提示 GLP-2 受体对普通及消瘦型糖尿病小鼠的糖代谢无明显作用,而阻滞肥胖小鼠 GLP-2 受体通路可导致糖代谢紊乱。Baldassano 等^[24]的研究也得出了一致的结果,该研究在建立正常饮食及高脂饮食小鼠模型后分别给予 4 周 GLP-2(3-33)(GLP-2 受体阻滞剂),发现高脂饮食小鼠较前表现出糖耐量受损程度增加及胰岛素抵抗状态,而正常饮食小鼠则无明显变化,提示内源性 GLP-2 对调节高脂饮食小鼠的糖代谢稳态有保护作用。

另一方面,Shi 等^[14]则对中枢性 GLP-2 能否改善餐后血糖及胰岛素敏感性进行了研究。该研究以选择性敲除 POMC 神经元上 GLP-2 受体表达的小鼠为动物模型,利用高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术评估小鼠胰岛素抵抗情况。研究结果显示 POMC-GLP-2 受体基因敲除小鼠相较野生型小鼠,葡萄糖输注率(全身胰岛素敏感性指标)下降 26.6%,肝糖输出量则增加了 47.5%。POMC-GLP-2 受体基因敲除小鼠静脉糖耐量试验后表现出餐后高血糖状态及葡萄糖耐量受损。外周性 GLP-2 可通过不完整的血脑屏障直接作用于弓状核的 POMC 神经元,抑或通过激活副交感神经元间接作用于下丘脑及脑干发挥作用。Shi 等^[14]静脉注射 GLP-2 后发现小鼠全身胰岛素敏感性增加(葡萄糖输注率增加),外周组织对葡萄糖的利用率增加,而肝糖输出及糖异生则被抑制,且上述作用在 POMC-GLP-2 受体基因敲除小鼠中无效。提示 GLP-2 可通过激活中枢 GLP-2 受体实现对葡萄糖稳态的调控。此外,该研究还证实中枢性 GLP-2 改善餐后血糖及胰岛素敏感性的作用是通过磷脂酰肌醇 3 激酶(p110 α)通路实现的。

综上所述,GLP-2 是一种新发现的肠道激素,其对中枢及肠道的双重作用使其具有调节能量平衡和糖代谢的潜在临床价值。GLP-2 可由肠 L 细胞及脑干的 PPG 神经元双重分泌。在肠道,GLP-2 可通过增强肠道营养物质吸收,抑制胃肠道蠕动,从而调节能量代谢。在下丘脑和脑干,GLP-2 可作用于 POMC 神经元的 GLP-2 受体,通过以下机制实现对摄食及糖代谢稳态的调控:抑制摄食行为、减缓胃排空,改善餐后血糖和胰岛素敏感性。最新研究显示,中枢性 GLP-2 可能通过磷脂酰肌醇 3 激酶通路及黑皮质素系统发挥作用,但相关的神经元细胞内的信号转导机制尚不清楚,相信随着更深入的研究,GLP-2 及相关信号通路将为胃肠道疾病、肥胖以及糖尿病提供更多有效的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, et al. Glucagon-like peptides 1 and 2 in health and disease: a review [J]. *Peptides*, 2013,44:75-86.
- [2] Drucker DJ, Yusta B. Physiology and pharmacology of the entero-endocrine hormone glucagon-like peptide-2 [J]. *Annu Rev Physiol*, 2014,76:561-583.
- [3] Vrang N, Larsen PJ. Proglucagon derived peptides GLP-1, GLP-2 and oxyntomodulin in the CNS: role of peripherally secreted and centrally produced peptides [J]. *Prog Neurobiol*, 2010,92(3):442-462.
- [4] Dalvi PS, Belsham DD. Glucagon-like peptide-2 directly regulates hypothalamic neurons expressing neuropeptides linked to appetite control *in vivo* and *in vitro* [J]. *Endocrinology*, 2012,153(5):2385-2397.
- [5] Suzuki K, Simpson AK, Minnion JS, et al. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation [J]. *Endocr J*, 2010,57(5):359-372.
- [6] Lam CK, Chari M, Lam TK. CNS regulation of glucose homeostasis [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2009,24:159-170.
- [7] Girardet C, Butler AA. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014,1842(3):482-494.
- [8] Guan X. The CNS glucagon-like peptide-2 receptor in the control of energy balance and glucose homeostasis [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014,307(6):R585-R596.
- [9] Tang-Christensen M, Larsen PJ, Thulesen J, et al. The proglucagon-derived peptide, glucagon-like peptide-2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake [J]. *Nat Med*, 2000,6(7):802-807.
- [10] Honda K, Saneyasu T, Shimatani T, et al. Intracerebroventricular administration of chicken glucagon-like peptide-2 potently suppresses food intake in chicks [J]. *Anim Sci J*, 2015,86(3):312-318.
- [11] Guan X, Shi X, Li X, et al. GLP-2 receptor in POMC neurons suppresses feeding behavior and gastric motility [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012,303(7):E853-E864.
- [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] Wang Y, Guan X. GLP-2 potentiates L-type Ca²⁺ channel activity associated with stimulated glucose uptake in hippocampal neurons [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010,298(2):E156-E166.
- [14] Shi X, Zhou F, Li X, et al. Central GLP-2 enhances hepatic insulin sensitivity via activating PI3K signaling in POMC neurons [J]. *Cell Metab*, 2013,18(1):86-98.
- [15] Hill JW, Williams KW, Ye C, et al. Acute effects of leptin require PI3K signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons in mice [J]. *J Clin Invest*, 2008,118(5):1796-1805.
- [16] Sohn JW, Xu Y, Jones JE, et al. Serotonin 2C receptor activates a distinct population of arcuate pro-opiomelanocortin neurons via TRPC channels [J]. *Neuron*, 2011,71(3):488-497.
- [17] Drozdowski LA, Iordache C, Clandinin MT, et al. Dexamethasone and GLP-2 administered to rat dams during pregnancy and lactation have late effects on intestinal sugar transport in their postweaning offspring [J]. *J Nutr Biochem*, 2008,19(1):49-60.
- [18] Hsieh J, Longuet C, Maida A, et al. Glucagon-like peptide-2 increases intestinal lipid absorption and chylomicron production via CD36 [J]. *Gastroenterology*, 2009,137(3):997-1005, 1005.e1-e4.
- [19] Meier JJ, Nauck MA, Pott A, et al. Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans [J]. *Gastroenterology*, 2006,130(1):44-54.
- [20] Horner KM, Byrne NM, Cleghorn GJ, et al. The effects of weight loss strategies on gastric emptying and appetite control [J]. *Obes Rev*, 2011,12(11):935-951.
- [21] Amato A, Baldassano S, Serio R, et al. Glucagon-like peptide-2 relaxes mouse stomach through vasoactive intestinal peptide release [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009,296(3):G678-G684.
- [22] Amato A, Rotondo A, Cinci L, et al. Role of cholinergic neurons in the motor effects of glucagon-like peptide-2 in mouse colon [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010,299(5):G1038-G1044.
- [23] Bahrami J, Longuet C, Baggio LL, et al. Glucagon-like peptide-2 receptor modulates islet adaptation to metabolic stress in the ob/ob mouse [J]. *Gastroenterology*, 2010,139(3):857-868.
- [24] Baldassano S, Rappa F, Amato A, et al. GLP-2 as beneficial factor in the glucose homeostasis in mice fed a high fat diet [J]. *J Cell Physiol*, 2015, [Epub ahead of print].

(收稿日期:2015-04-15)