

## · 综述 ·

## 神经肽 kisspeptins 与胰岛素分泌

闫航 张莉 王玉环

**【摘要】** 神经肽 kisspeptins (KISS1 基因编码) 及其受体 KISS1R [又称为 G 蛋白耦联受体 54 (GPR54)] 不仅在大脑区域表达, 而且存在于脂肪、肝脏、胰腺等外周组织中。新近研究发现, 胰高血糖素通过 cAMP-蛋白激酶 A-cAMP 反应元件结合蛋白通路来刺激肝脏产生神经肽 kisspeptins, 不同浓度的 kisspeptins 通过胰岛因子-1 作用于 GPR54 对胰岛素分泌产生不同的影响。同时, kisspeptins 信号受损也会导致肥胖的发生。神经肽 kisspeptins 可影响胰岛素的分泌, 提示生殖系统轴、胰岛素分泌及肝脏之间可能存在一定关系, 这些发现有利于进一步理解胰岛素分泌的调节机制。

**【关键词】** Kisspeptins; G 蛋白耦联受体 54; 胰岛素

**Neuropeptide kisspeptins and insulin secretion** Yan Hang, Zhang Li, Wang Yuhuan. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710000, China

Corresponding author: Wang Yuhuan, Email: wangyuhuan369@126.com

**【Abstract】** Neuropeptide kisspeptins (coded by KISS1 gene) and their receptors, KISS1R [also known as G protein-coupled receptors 54 (GPR54)] are not only expressed in the discrete brain tissues, but also expressed in the peripheral tissues, such as fat, liver, pancreas, etc. Recent studies have indicated that glucagon stimulates the liver to produce neuropeptide kisspeptins via the cAMP-protein kinase A-cAMP-response element binding protein pathway, and different concentrations of kisspeptins act on GPR54 through islet-1 (ISL-1) and have different effects on the secretion of insulin. Meanwhile, the damage of the kisspeptins signal can also lead to obesity. Neuropeptide kisspeptins can affect the secretion of insulin, it is suggested relationships among the axis of reproductive system, the secretion of insulin and the liver, and these findings are beneficial to further understand the regulatory mechanism of insulin secretion.

**【Key words】** Kisspeptins; G protein-coupled receptors 54; Insulin

随着经济的发展, 肥胖相关性疾病在世界范围内不断增加, 而糖尿病与胰岛素分泌异常密切相关, 在这种背景下, 调节胰岛素分泌的机制已被广泛的研究。人体内胰岛素分泌受多种因素的影响, 如瘦素、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 等。Kisspeptins (由 KISS1 基因编码) 及其受体 KISS1R [又称为 G 蛋白耦联受体 (GPR) 54] 在下丘脑-生殖轴的作用是公认的, 但在外周组织中 (如胰腺) 的作用及机制目前仍不清楚, 本文就胰腺组织中神经肽 kisspeptins 对胰岛素分泌的影响作一综述。

## 1 Kisspeptins 概述

KISS1 基因最初被描述为乳腺癌和黑色素瘤细胞系中的一种肿瘤抑制基因, 它编码一种被称为 kisspeptins 的多肽类物质, 该物质具有抑制肿瘤转移

的作用<sup>[1]</sup>。后来发现 kisspeptins 在中枢系统中合成, 水解后可产生 kisspeptin54、kisspeptin14、kisspeptin13 和 kisspeptin10, 后者调节下丘脑释放促性腺激素释放激素 (GnRH) 并且参与多种生物活动<sup>[2]</sup>。下丘脑 kisspeptins 及其内源性受体 GPR54 是青春期正常启动的关键性因素, 它可以引起下丘脑神经元中 GnRH 的脉冲释放和青春期的出现<sup>[3]</sup>。然而, kisspeptins 和 GPR54 的功能并不仅限于下丘脑神经元, 它们在外周组织也有所表达, 如在人类和小鼠的胰岛细胞中都能检测到 kisspeptins mRNAs 和 GPR54 mRNAs, 并且也在 MIN6 (胰岛  $\beta$  细胞) 和 alphaTC1 (胰岛  $\alpha$  细胞) 中发现 GPR54 的表达<sup>[2,4-6]</sup>。

## 2 GPR54 概述

GPR 是横跨细胞膜上的一种受体, 把细胞外配体的信息传递到细胞内产生信号。人体的基因组编码 GPR 超过 800 种, 这些配体激活各种各样的 G 蛋白亚型, 从而影响细胞内信号转导。GPR54 是一种新型的 GPR, 1999 年首次在大鼠脑组织中的互补

DNA 中被发现<sup>[2]</sup>。在人体中, GPR54 是一种由 5 个外显子编码的 398 个氨基酸构成的酸性蛋白质。GPR54 在人类的胰腺和胎盘中高度表达, 而在脾脏、外周血液、睾丸和淋巴结中为中度表达<sup>[2]</sup>。胰岛素释放是由一系列的因子调控, 而许多因子都是通过 GPR 完成, 如抑胃肽和 GLP-1 等<sup>[7]</sup>。与上述通路不同的是, Chen 等<sup>[8]</sup>研究发现, 当 kisspeptins 作用于胰岛中 GPR54 时, 胰岛因子-1 的作用是不可忽略的。在胰腺发育和胰岛素分泌中, 需要 LIM 同源结构域转录因子胰岛因子-1。Kisspeptin54 与胰岛表面的 GPR54 结合后, 激活磷脂酶 C。在磷脂酶 C 的作用下, 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸水解产生甘油二酯和肌醇1,4,5-三磷酸, 从而增加细胞内钙离子水平。随后, 对甘油二酯敏感的蛋白激酶 C(PKC) 亚型被激活, 磷酸化 PKC 引起下游丝裂原活化蛋白激酶的一系列反应, 细胞外信号调节激酶 1/2 被激活后影响胰岛因子-1 mRNA 的转录和蛋白水平, 胰岛因子-1 蛋白结合胰岛素启动子, 增强其活性从而影响胰岛素的合成和分泌。遗传学证据也表明, 在病态肥胖人群中, 胰岛因子-1 与 2 型糖尿病密切相关<sup>[8]</sup>。

### 3 Kisspeptins、GPR54 与胰岛素分泌

研究显示, 给意识清醒和不限活动的大鼠静脉注射 kisspeptin, 其循环胰岛素水平升高, 而中枢系统中的 kisspeptins 并没有受到影响, 提示循环胰岛素水平升高是外周 kisspeptins 的作用, 中枢神经系统的 kisspeptins 对血浆胰岛素水平没有影响, 说明由 kisspeptins 刺激引起的胰岛素释放是通过外周介导, 与中枢系统无关<sup>[1]</sup>。而在小鼠的正常胰腺切片中, 使用免疫组织化学来检测 KISS1 的表达和 GPR54, 发现它们局限在胰腺  $\alpha$  和  $\beta$  细胞中, 而在胰腺外分泌腺中并没有检测到<sup>[4]</sup>。表明 kisspeptins 在胰岛中通过 GPR54 来影响胰岛素分泌。

#### 3.1 Kisspeptins/GPR54 在胰岛中的作用

Kisspeptins/GPR54 在胰岛中的潜在作用尚存在争议。Hauge-Evans 等<sup>[4]</sup>研究发现, kisspeptin54 在小鼠和人类胰岛中刺激胰岛素的分泌, 而在胰岛细胞 MIN6 细胞株中的研究显示其发挥抑制作用。在使用胰腺作为研究组织时, 当葡萄糖浓度为 2 mmol/L 时, kisspeptin54 对胰岛素的分泌无影响, 而当浓度为 20 mmol/L 时会刺激胰岛素分泌; 而当选择 MIN6 细胞时, 无论葡萄糖的浓度为 2 mmol/L 还是 20 mmol/L, kisspeptin54 对胰岛素的分泌均起抑制作用, 对胰高血糖素的分泌均没有影响。造成这种现象的原因并不清楚, 可能由于胰岛素的分泌是一种

生理调节, 使用 MIN6 细胞株尚不能模拟正常的生理过程。Silvestre 等<sup>[9]</sup>在大鼠的胰腺灌注模型中发现 kisspeptin13 可减少胰岛素的分泌, 当葡萄糖浓度从 5.5 mmol/L 上升到 9.0 mmol/L 时, 可以发现 kisspeptin13 对胰岛素分泌的抑制作用, 而当葡萄糖浓度为 5.5 mmol/L 时, 抑制作用并没有表现出来, 证明 kisspeptin13 并不是通过胰岛  $\alpha$  及 D 细胞间接发挥作用, 而是直接作用于胰岛  $\beta$  细胞从而抑制胰岛素的分泌。但是, Bowe 等<sup>[10]</sup>发现, 在小鼠、猪和人类的胰岛中, kisspeptin10 和 kisspeptin13 刺激胰岛素的分泌。当葡萄糖的浓度从 2 mmol/L 上升到 20 mmol/L 时, 刺激了胰岛素的分泌。研究显示, kisspeptin10 是有生物活性的最短的 kisspeptin 序列, 而 kisspeptin13 是由 kisspeptin10 加上 3 个氨基酸延伸而来, 所有被确定的 kisspeptins 的形式均与 GPR54 的结合具有相似的亲和力<sup>[10]</sup>。外周血浆 kisspeptins 水平与空腹胰岛素水平呈负相关<sup>[9]</sup>。最近, 一项在灵长类动物中的研究显示, 成年雄猴在禁食和进食这两种状态下外周给予 kisspeptin10, 平均基础血浆胰岛素水平并没有改变, 但是葡萄糖诱导的胰岛素分泌显著增强<sup>[11]</sup>。造成上述研究结果的差异可能与物种的选择、研究方法及实验设计有关。

胰高血糖素及胰岛素分别由胰岛  $\alpha$  及  $\beta$  细胞分泌, 它们精确地调节血糖稳态。胰岛素抵抗与胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷是 2 型糖尿病的病理生理基础, 但最近有研究提出, 2 型糖尿病的一个早期的特点是胰高血糖素紊乱<sup>[6]</sup>。非糖尿病者在餐后表现出对血中胰高血糖素的抑制, 而糖尿病患者则缺乏这种抑制, 甚至出现餐后胰高血糖素升高。而且, 一些 2 型糖尿病患者胰高血糖素水平升高出现在  $\beta$  细胞功能受损之前<sup>[6]</sup>。胰高血糖素可以通过 cAMP-蛋白激酶 A-cAMP 反应元件结合蛋白通路来刺激肝脏产生神经肽 kisspeptins, 它可抑制  $\beta$  细胞释放胰岛素<sup>[6]</sup>。并且在 2 型糖尿病患者及糖尿病小鼠模型中, kisspeptin 在肝脏和血清中都增加<sup>[6]</sup>。不仅如此, 研究还提到在葡萄糖不耐受及糖尿病的情况下, 胰高血糖素刺激肝脏产生 kisspeptins, 减少  $\beta$  细胞中 cAMP 的产生, 从而影响胰岛素分泌, 并且在肠促胰岛素增强胰岛素释放的方面, 也有对抗作用<sup>[6]</sup>。与对照组相比, 喂以高脂饮食、选择性敲除 KISS1 受体基因的实验组小鼠胰腺显示了糖耐量改善, 这种现象主要归因于胰岛素释放增加。再次从啮齿类动物实验的基础上说明了 kisspeptins 抑制胰岛素的分泌<sup>[6]</sup>。

#### 3.2 受损的 kisspeptins 信号与糖耐量异常 血中

葡萄糖浓度降低可导致下丘脑KISS1基因表达减少,而食物的摄入会改善KISS1基因的表达式<sup>[5]</sup>。推测kisspeptins可能会增加食物的摄入量,刺激胰岛素分泌,从而将储存更多的能量<sup>[12]</sup>。有报道提出,当kisspeptin信号受损后会降低机体的新陈代谢,促进葡萄糖耐受不良和肥胖的发生<sup>[12]</sup>。该研究为了阐明KISS信号转导潜在的代谢作用,建立了KISS1受体基因敲除小鼠,模拟KISS信号通路的受损。实验组为KISS1受体基因敲除的小鼠,对照组为野生型杂合小鼠,二组的性别保持一致,并且都是在第4周开始进入实验。从第10周开始,实验组雌性小鼠的重量比对照组增加,而实验组雄性小鼠与对照组相比变化不大。令人惊讶的是,尽管实验组体重增加,但是它们每天摄入量与对照组相比有所减少。实验组小鼠摄入并不多,但是其体重却增加,也许与其新陈代谢及能量的减低有关。而当小鼠的年龄为18~20周时,在葡萄糖耐量实验中,禁食后实验组的雌性小鼠比对照组来说,表现了较高的基础葡萄糖水平和葡萄糖耐量的受损,而雄性实验组表现了正常的基础葡萄糖水平和葡萄糖耐量。实验组中KISS信号通路受损的雌性小鼠,表现了体重的增加、较高的基础葡萄糖水平和葡萄糖耐量的受损,而对照组并没有出现这种现象,证明葡萄糖耐量受损及肥胖与kisspeptins的信号受损有一定关系<sup>[12]</sup>。但是出现上述性别差异现象的原因还是不清楚,需要进一步的探讨。

**3.3 Kisspeptins 与妊娠期糖尿病的关系** 人类血液中循环的kisspeptins浓度非常低。在妊娠中,循环中kisspeptins的浓度主要依赖于胎盘的合成<sup>[4]</sup>。在妊娠期间可见kisspeptins的水平显著升高(比正常值高7 000倍),这可能与KISS1基因在胎盘中高度表达有关<sup>[9]</sup>。由于在怀孕期间存在大量循环的kisspeptins,那么妊娠糖尿病的发生可能也与kisspeptins有关,但还需进一步研究。

综上所述,神经肽kisspeptins可影响胰岛素的分泌,提示生殖系统轴、胰岛素分泌轴及肝脏之间的关系。Kisspeptins不仅参与青春期、妊娠以及生殖方面的过程,而且能够通过调节胰岛功能,作为一个整体的燃料平衡的调节因子而存在。根据目前的研究结果来看,无论是在啮齿类动物还是灵长类动物中,kisspeptins对胰岛素分泌确实有一定的影响,它与血糖的高低有关,而胰岛因子-1在调控kisspeptins对胰岛素分泌的影响上起着决定性的作

用。Kisspeptins对胰岛素分泌的影响究竟是抑制还是促进,多个研究结果的不一致可能与实验设计、方法及物种的选择有关。这些结果的发现有利于进一步理解胰岛素分泌的调节机制,并且在2型糖尿病中可能成为药物干预的新靶点。

## 参 考 文 献

- [1] Bowe JE, King AJ, Kinsey-Jones JS, et al. Kisspeptin stimulation of insulin secretion: mechanisms of action in mouse islets and rats [J]. *Diabetologia*, 2009, 52 (5): 855-862. DOI: 10.1007/s00125-009-1283-1.
- [2] Vikman J, Åhrén B. Inhibitory effect of kisspeptins on insulin secretion from isolated mouse islets [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, (Suppl 4): 197-201. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01116.x.
- [3] Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (7): 629-635. DOI: 10.1056/NEJMoa1111184.
- [4] Hauge-Evans AC, Richardson CC, Milne HM, et al. A role for kisspeptin in islet function [J]. *Diabetologia*, 2006, 49 (9): 2131-2135.
- [5] Brown RE, Imran SA, Ur E, et al. Kiss-1 mRNA in adipose tissue is regulated by sex hormones and food intake [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 281 (1-2): 64-72.
- [6] Song WJ, Mondal P, Wolfe A, et al. Glucagon regulates hepatic kisspeptin to impair insulin secretion [J]. *Cell Metab*, 2014, 19 (4): 667-681. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.005.
- [7] Åhrén B. Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8 (5): 369-385. DOI: 10.1038/nrd2782.
- [8] Chen J, Fu R, Cui Y, et al. LIM-homeodomain transcription factor Isl-1 mediates kisspeptin's effect on insulin secretion in mice [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28 (8): 1276-1290. DOI: 10.1210/me.2013-1410.
- [9] Silvestre RA, Egido EM, Hernández R, et al. Kisspeptin-13 inhibits insulin secretion without affecting glucagon or somatostatin release: study in the perfused rat pancreas [J]. *J Endocrinol*, 2008, 196 (2): 283-290. DOI: 10.1677/JOE-07-0454.
- [10] Bowe JE, Foot VL, Amiel SA, et al. GPR54 peptide agonists stimulate insulin secretion from murine, porcine and human islets [J]. *Islets*, 2012, 4 (1): 20-23. DOI: 10.4161/isl.18261.
- [11] Wahab F, Riaz T, Shahab M. Study on the effect of peripheral kisspeptin administration on basal and glucose-induced insulin secretion under fed and fasting conditions in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) [J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43 (1): 37-42. DOI: 10.1055/s-0030-1268458.
- [12] Tolson KP, Garcia C, Yen S, et al. Impaired kisspeptin signaling decreases metabolism and promotes glucose intolerance and obesity [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (7): 3075-3079. DOI: 10.1172/JCI71075.

(收稿日期: 2015-05-23)