

· 综述 ·

胰高血糖素在 1 型糖尿病治疗中的研究进展

王静 张梅

【摘要】 葡萄糖在体内的平衡依赖于胰岛 α 细胞分泌的胰高血糖素以及 β 细胞分泌的胰岛素的精确调节。胰高血糖素在 1 型糖尿病患者中分泌异常,提示其在 1 型糖尿病的发生、发展中起重要的辅助作用。作为升糖激素,胰高血糖素用于治疗 1 型糖尿病患者的低血糖。此外,阻断胰高血糖素受体或抑制 α 细胞分泌胰高血糖素并以胰高血糖素为靶点研制临床药物已成为 1 型糖尿病治疗的热点。胰岛素联合胰高血糖素的“双激素治疗”成为治疗 1 型糖尿病的新方向。

【关键词】 1 型糖尿病;胰高血糖素;胰高血糖素样肽-1

基金项目:国家自然科学基金(81070622,81370939,81670756);江苏省“333 高层次人才培养工程”(2016-7)

Research progress of glucagon for the treatment of type 1 diabetes mellitus Wang Jing, Zhang Mei.
Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhang Mei, Email: zhangmei@njmu.edu.cn

【Abstract】 The balance of glucose in the body depends on the precise regulation of glucagon secreted by pancreatic islet α cells and insulin secreted by β cells. The secretion of glucagon is abnormal in type 1 diabetes, suggesting that it plays an important auxiliary role in the occurrence and development of type 1 diabetes. As a hormone that raises blood glucose, glucagon is used to treat hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. In addition, blocking the glucagon receptor or inhibiting the secretion of glucagon by α cells and taking glucagon as a target to develop clinical drugs have become the focus of the treatment of type 1 diabetes. Insulin combined with glucagon, the "double hormone therapy", now has become a new direction for the treatment of type 1 diabetes.

【Key words】 Type 1 diabetes mellitus; Glucagon; Glucagon like peptide-1

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81070622,81370939,81670756); 333 High Level Talents Training Project in Jiangsu Province (2016-7)

1 型糖尿病(T1DM)是儿童与青少年糖尿病的主要类型。其病因是由于体内产生针对胰岛的自身免疫应答,导致胰岛 β 细胞受到免疫性破坏,最终患者胰岛素合成绝对不足^[1]。胰岛素强化治疗(INT)是目前治疗 T1DM 的主要方法,通过每日多次注射胰岛素或持续皮下泵入胰岛素来调控血糖。Nathan 等^[2]证实,INT 能减少 T1DM 并发症及延长患者寿命,但也提出低血糖是主要的不良反应,发生率为常规治疗组的 3 倍。另外,INT 的肥胖发生率更高。

近年的研究发现,T1DM 患者胰岛素缺乏的同

时存在胰高血糖素水平的升高,提示胰高血糖素分泌异常在 T1DM 的发生、发展中同样起重要作用。以胰高血糖素为靶点的治疗已成为当今研究的新方向。本文就胰高血糖素与 T1DM 发病的关系及其在 T1DM 治疗中的应用作一综述。

1 胰高血糖素概述

胰岛内分泌细胞主要包括 α 细胞、 β 细胞、 δ 细胞、PP 细胞和 ϵ 细胞,分别分泌胰高血糖素、胰岛素、生长抑素、胰多肽和 ghrelin^[3]。 β 细胞位于胰岛中央, α 细胞包绕在 β 细胞周围,约 1~3 层,二者之间存在间隙连接,通过旁分泌相互调节^[4]。 β 细胞和 α 细胞分别占胰岛细胞的 80% 和 10%。胰高血糖素是由胰岛 α 细胞分泌的一种多肽,由 29 个氨基酸组成,通过血液循环运输到门静脉中促进肝脏糖原分解,升高血糖。

当发生低血糖反应时,胰高血糖素分泌增加,抵抗体内过量分泌的胰岛素。目前主要有 3 种不同的机制来刺激低血糖期间胰高血糖素的分泌:(1)低血糖对 α 细胞的直接刺激作用。(2)相邻 β 细胞抑制作用的减弱。(3)自主神经调节作用的激活^[5]。作为胰岛素的拮抗激素,胰高血糖素可对抗胰岛素引起的低血糖症。20 世纪 50 年代,胰高血糖素已被用于临时治疗低血糖,但其在 T1DM 降糖治疗中的作用尚不明确。

2 胰高血糖素与 T1DM

1973 年, Müller 等^[6]已证实“糖尿病特别是 T1DM 与 α 细胞功能异常有关”,他们发现糖尿病的高血糖症、酮症等均伴有胰高血糖素水平升高。胰岛素缺乏和胰高血糖素的抑制受损即“双激素异常”假说应运而生。T1DM 患者高血糖的原因主要是内源性胰岛素分泌不足,导致对餐后血糖的调节功能减弱。由于 β 细胞数量绝对缺乏、功能逐渐下降,导致 α 细胞的数量相对增多,胰高血糖素的分泌逐渐增加。一项对新发 T1DM 儿童的研究表明,在 5 年的随访期内,T1DM 患者的餐后胰高血糖素水平较发病前升高了 160%。另外,餐后血糖、总胰高血糖素样肽 (GLP)-1 水平、HbA1c 与餐后胰高血糖素水平呈正相关,餐后 C 肽与餐后胰高血糖素水平呈负相关^[7]。餐后胰高血糖素水平的进行性增加与残留 β 细胞功能的显著降低相一致,表明 T1DM 中存在 α 、 β 细胞功能的严重失衡。

T1DM 患者除了餐后胰高血糖素水平升高,还存在对低血糖的反应下降,因此血糖波动较大。每年约 12% 的患者出现突然发作的严重低血糖^[8]。低剂量胰高血糖素的推注可以在患者发生低血糖后有效的恢复其血糖水平^[9]。Christensen 等^[10]发现,抑胃肽输注使胰高血糖素反应性增加。因此,在低血糖期间,外源性抑胃肽能减少 T1DM 患者对葡萄糖的需求。此外,大量的临床研究表明,鼻内或肌内胰高血糖素的补充对于 T1DM 患者胰岛素诱发的低血糖具有较好的治疗效果^[11-12]。上述研究表明,胰高血糖素在 T1DM 低血糖治疗中扮演重要作用。

胰高血糖素通过胰高血糖素受体 (GCGR) 发挥作用。GCGR 主要分布在肝脏,胰高血糖素与其结合后促进人体内营养物质的分解代谢,使肝糖原分解增加。 α 细胞增生和高胰高血糖素可能与 GCGR 基因突变相关。GCGR 基因突变的主要病理生理学特征是胰高血糖素水平升高。另外,抑制 GCGR 也可减少肝脏氨基酸的分解代谢,从而增加血清氨基酸,以哺乳动物雷帕霉素靶蛋白依赖的方式诱导 α

细胞增生^[13]。研究发现,GCGR 基因突变后不能与胰高血糖素结合,同时对胰高血糖素刺激无反应,使 cAMP 无法活化磷酸化酶,从而不能进一步促进糖原分解,导致低血糖的发生^[14]。

Lee 等^[15]发现,阻断胰高血糖素的作用可以防止 T1DM 小鼠的代谢紊乱。研究者用高剂量链脲佐菌素使 GCGR^{-/-}及 GCGR^{+/+}小鼠体内的 β 细胞几乎完全破坏,发现 GCGR^{-/-}小鼠并未发展为糖尿病,而 GCGR^{+/+}小鼠却出现严重高血糖。Damond 等^[16]发现用链脲佐菌素来破坏小鼠体内的 β 细胞,其 β 细胞及胰腺胰岛素含量只降低 70% ~ 80%,而用毒性更强的白喉毒素作用时,其 β 细胞及胰腺胰岛素含量降低 98% ~ 99%,GCGR^{-/-}小鼠出现高血糖。进一步发现,只有保证残存 β 细胞数量的情况下,GCGR^{-/-}小鼠才能免于发展为糖尿病。此外,Jun 等^[17]发现在 GCGR 遗传缺陷的小鼠中,完全破坏 β 细胞无糖尿病发生,而静脉注射 10 mg/kg 高亲和力的 GCGR 抗体拮抗剂后小鼠会出现高血糖。Wang 等^[18]发现,GCGR 拮抗剂用于未使用胰岛素治疗的 T1DM 小鼠时,也能使其血糖和 HbA1c 恢复至正常水平。

3 胰高血糖素——T1DM 降糖治疗的新靶点

胰高血糖素与 T1DM 高血糖症密切相关,因而调节 α 细胞及 GCGR 的功能、抑制胰高血糖素的分泌成为 T1DM 治疗的新方向。

3.1 GLP-1 和二肽基肽酶 (DPP)-4 抑制剂 GLP-1 是由远端小肠和结肠的 L 细胞分泌的一种激素,与胰高血糖素来源于同一前体。GLP-1 也可在局部胰岛内产生,并且 GLP-1 在胰岛中的表达和分泌受细胞因子、高血糖和 β 细胞损伤的各种因素调节,可在正常或高血糖状态下通过旁分泌和(或)自分泌作用刺激 β 细胞分泌胰岛素和抑制 α 细胞分泌胰高血糖素,从而降低餐后肝脏葡萄糖的生成^[19]。Kawamori 等^[20]研究发现,GLP-1 信号的激活能弥补受损胰岛素信号并增强细胞周期蛋白的表达以促进 β 细胞增殖。用维格列汀处理胰岛素受体基因敲除小鼠,发现小鼠的细胞周期蛋白 D1 表达增加、 β 细胞增殖、胰岛素分泌增加。另外,有研究发现,T1DM 患者体内总的 GLP-1 浓度及活性 GLP-1 浓度较健康人明显降低,提示 GLP-1 可与胰岛素联合用于 T1DM 的治疗^[21]。

由于 GLP-1 在体内迅速被 DPP-4 灭活,其半衰期不足 2 min,难以通过外源性补充 GLP-1 来放大 GLP-1 受体激动效应,于是发展出两类糖尿病治疗药物。

(1) GLP-1 类似物: GLP-1 受体激动剂 (GLP-1 RA) 属于 GLP-1 类似物, 可以拮抗 DPP-4 的降解, 从而通过激动 GLP-1 受体发挥肠促胰素的作用, 进而降低血糖。

Harris 和 Boland^[22] 纳入了 12 项针对 GLP-1RA 治疗 T1DM 的研究, 给接受胰岛素治疗中的患者联合应用 GLP-1RA, 艾塞那肽和利拉鲁肽均使患者的 HbA1c、血浆葡萄糖浓度、体重和胰岛素使用剂量显著降低, 而并未增加低血糖的发生率。Garg 等^[23] 对 T1DM 酮症患者进行随机、对照研究发现, 利拉鲁肽注射能显著降低游离脂肪酸水平, 抑制乙酰乙酸和 β -羟基丁酸的生成, 从而减少酮体的生成。此外, 利拉鲁肽也能同时降低胰高血糖素和 ghrelin 浓度。

(2) DPP-4 抑制剂: DPP-4 抑制剂有效减少 GLP-1 的失活, 在生理范围内增加有活性的 GLP-1 水平。一项针对西格列汀联合胰岛素治疗 T1DM 的双盲研究证实: 西格列汀不仅抑制高血糖状态下的胰高血糖素的分泌, 而且不影响胰高血糖素对于 T1DM 出现低血糖时的调节反应, 从而避免了 T1DM 患者低血糖的发生^[24]。此外, Ding 等^[25] 发现 MY626 (一种新型 DPP-4 抑制剂) 联合抗 CD3 治疗新发非肥胖糖尿病鼠时, 具有增强调节性 T 细胞免疫调节的作用。同时, DPP-4 抑制剂可促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 且可能刺激 β 细胞增殖和新生。这些研究成果都充分体现了 DPP-4 抑制剂在 T1DM 中的治疗前景。

3.2 胰高血糖素分泌抑制剂——胰淀素 胰淀素也称胰岛淀粉样多肽, 是由 39 个氨基酸组成的多肽, 相对分子质量为 3 850^[26]。胰淀素和胰岛素一起存在于 β 细胞中, 两者一起表达、合成、分泌。血浆胰淀素水平在空腹时较低, 餐后反应性的升高。T1DM 时胰淀素水平普遍较低。胰淀素可以抑制氨基酸诱导的胰高血糖素分泌, 但不影响低血糖诱导的胰高血糖素释放。胰淀素类似物普兰林肽能延迟胃排空、减少餐后胰高血糖素分泌和增加饱腹感, 从而延迟餐后血糖达到峰值的时间, 并降低餐后血糖的波动^[27]。Hassan 和 Heptulla^[28] 通过对 T1DM 儿童的研究发现, 餐前给予普兰林肽和胰岛素的儿童较仅给予胰岛素的儿童餐后血糖显著降低, 并且没有明显的不良反应。另外, 研究显示, 普兰林肽可以减重, 并且与胰岛素联用时可减少餐时胰岛素剂量, 从而降低严重低血糖的风险^[29]。因此, 在 T1DM 患者中普兰林肽与胰岛素联合治疗是安全和有效的。对于不能够单独用胰岛素控制血糖者, 尤其是难以控制餐后血糖水平和 (或) 体重者, 应考虑普兰林

肽治疗。目前, FDA 已批准普兰林肽用于 T1DM 的治疗。

3.3 GCGR 拮抗剂 目前已知的 GCGR 拮抗剂有 MK-0893、LY2409021、PF-06291874 等。在动物研究方面, Xiong 等^[30] 发现, MK-0893 可抑制高亲和力的 GCGR 小鼠和恒河猴中胰高血糖素诱导的血糖升高。它还降低急性和慢性血糖升高小鼠模型的血糖水平: 3 mg/kg 和 10 mg/kg MK-0893 使高亲和力 GCGR 肥胖小鼠的血糖水平分别降低 32% 和 39%。日前, 美国糖尿病协会第 77 届科学年会公布了一项关于 GCGR 抗体——REMD-477 在 T1DM 患者的 I 期临床试验结果显示, 患者接受单次注射 70 mg REMD-477 后, 不但可显著减少胰岛素剂量, 同时也降低了血糖水平。

综上所述, T1DM 经典的治疗方法是胰岛素替代治疗, 但随着疾病的进展, 单独的胰岛素替代治疗在 T1DM 患者中并不能使血糖得到充分、稳定的控制。大量研究揭示了胰高血糖素在血糖调控中的重要地位。胰高血糖素可用于控制 T1DM 患者过量使用胰岛素后导致的低血糖。此外, 已证实以胰高血糖素为靶点控制血糖的药物的作用机制, 其中普兰林肽已被 FDA 批准用于治疗 T1DM, 而如 GLP-1 类似物、GLP-1RA、DPP-4 抑制剂已被应用于 2 型糖尿病的治疗, 其在 T1DM 治疗中作用的研究正在进行中。以 α 细胞和胰高血糖素为靶点研发的新药结合低剂量胰岛素治疗 T1DM 的方法, 将是 T1DM 治疗的新方向。胰高血糖素与胰岛素联合的“双激素治疗”在 T1DM 的治疗中前景可观。

参 考 文 献

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2012, 35 (Suppl 1): S64-S71.
- [2] Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview [J]. Diabetes Care, 2014, 37(1): 9-16. DOI: 10.2337/dc13-2112.
- [3] Budipitojo T, Fibrianto YH, Mulyani GT. The types of endocrine cells in the pancreas of Sunda porcupine (*Hystrix javanica*) [J]. Vet World, 2016, 9 (6): 563-567. DOI: 10.14202/vetworld.2016.563-567.
- [4] Lefebvre P. Ketosis-prone atypical diabetes: glucagon is there, too [J]. Diabetes Care, 2013, 36(1): 8-10. DOI: 10.2337/dc12-1696.
- [5] Taborsky GJ Jr. The physiology of glucagon [J]. J Diabetes Sci Technol, 2010, 4(6): 1338-1344. DOI: 10.1177/193229681000400607.

- [6] Müller WA, Faloona GR, Unger RH. Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis. Its prevalence and significance [J]. *Am J Med*, 1973, 54(1): 52-57.
- [7] Fredheim S, Andersen ML, P rksen S, et al. The influence of glucagon on postprandial hyperglycaemia in children 5 years after onset of type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(4): 828-834. DOI: 10. 1007/s00125-014-3486-3.
- [8] Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 3411-3419. DOI: 10. 1210/jc. 2013-1589.
- [9] Ranjan A, Schmidt S, Madsbad S, et al. Effects of subcutaneous, low-dose glucagon on insulin-induced mild hypoglycaemia in patients with insulin pump treated type 1 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(4): 410-418. DOI: 10. 1111/dom. 12627.
- [10] Christensen M, Calanna S, Sparre-Ulrich AH, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide augments glucagon responses to hypoglycemia in type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2015, 64(1): 72-78. DOI: 10. 2337/db14-0440.
- [11] Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Intranasal glucagon for treatment of insulin-induced hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover noninferiority study [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(2): 264-270. DOI: 10. 2337/dc15-1498.
- [12] Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon nasal powder: a promising alternative to intramuscular glucagon in youth with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(4): 555-562. DOI: 10. 2337/dc15-1606.
- [13] Solloway MJ, Madjidi A, Gu C, et al. Glucagon couples hepatic amino acid catabolism to mTOR-dependent regulation of α -cell mass [J]. *Cell Rep*, 2015, 12(3): 495-510. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2015. 06. 034.
- [14] Larger E, Wewer Albrechtsen NJ, Hansen LH, et al. Pancreatic α -cell hyperplasia and hyperglucagonemia due to a glucagon receptor splice mutation [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2016, 2016. pii: 16-0081. DOI: 10. 1530/EDM-16-0081.
- [15] Lee Y, Wang MY, Du XQ, et al. Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2011, 60(2): 391-397. DOI: 10. 2337/db10-0426.
- [16] Damond N, Thorel F, Moyers JS, et al. Blockade of glucagon signaling prevents or reverses diabetes onset only if residual β -cells persist [J]. *Elife*, 2016, 5. pii: e13828. DOI: 10. 7554/eLife. 13828.
- [17] Jun LS, Millican RL, Hawkins ED, et al. Absence of glucagon and insulin action reveals a role for the GLP-1 receptor in endogenous glucose production [J]. *Diabetes*, 2015, 64(3): 819-827. DOI: 10. 2337/db14-1052.
- [18] Wang MY, Yan H, Shi Z, et al. Glucagon receptor antibody completely suppresses type 1 diabetes phenotype without insulin by disrupting a novel diabetogenic pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(8): 2503-2508. DOI: 10. 1073/pnas. 1424934112.
- [19] Fava GE, Dong EW, Wu H. Intra-islet glucagon-like peptide 1 [J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(8): 1651-1658. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2016. 05. 016.
- [20] Kawamori D, Shirakawa J, Liew CW, et al. GLP-1 signalling compensates for impaired insulin signalling in regulating beta cell proliferation in β IRKO mice [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(8): 1442-1453. DOI: 10. 1007/s00125-017-4303-6.
- [21] Zibar K, Čuča JK, Blaslov K, et al. Difference in glucagon-like peptide-1 concentrations between C-peptide negative type 1 diabetes mellitus patients and healthy controls [J]. *Ann Clin Biochem*, 2015, 52(Pt 2): 220-225. DOI: 10. 1177/0004563214544709.
- [22] Harris KB, Boland CL. Adjunctive role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the management of type 1 diabetes mellitus [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(9): 1011-1020. DOI: 10. 1002/phar. 1804.
- [23] Garg M, Ghanim H, Kuhadiya ND, et al. Liraglutide acutely suppresses glucagon, lipolysis and ketogenesis in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(9): 1306-1311. DOI: 10. 1111/dom. 12944.
- [24] Schopman JE, Hoekstra JB, Frier BM, et al. Effects of sitagliptin on counter-regulatory and incretin hormones during acute hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled crossover study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(6): 546-553. DOI: 10. 1111/dom. 12453.
- [25] Ding L, Gysemans CA, Stangé G, et al. Combining MK626, a novel DPP-4 inhibitor, and low-dose monoclonal CD3 antibody for stable remission of new-onset diabetes in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107935. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0107935.
- [26] Hieronymus L, Griffin S. Role of amylin in type 1 and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Educ*, 2015, 41(1 Suppl): 47S-56S. DOI: 10. 1177/0145721715607642.
- [27] Weinzimer SA, Sherr JL, Cengiz E, et al. Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 1994-1999. DOI: 10. 2337/dc12-0330.
- [28] Hassan K, Heptulla RA. Reducing postprandial hyperglycemia with adjuvant premeal pramlintide and postmeal insulin in children with type 1 diabetes mellitus [J]. *Pediatr Diabetes*, 2009, 10(4): 264-268. DOI: 10. 1111/j. 1399-5448. 2008. 00490. x.
- [29] Herrmann K, Frias JP, Edelman SV, et al. Pramlintide improved measures of glycemic control and body weight in patients with type 1 diabetes mellitus undergoing continuous subcutaneous insulin infusion therapy [J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(3): 136-144. DOI: 10. 3810/pgm. 2013. 05. 2635.
- [30] Xiong Y, Guo J, Candelore MR, et al. Discovery of a novel glucagon receptor antagonist N-[(4-((1S)-1-[[3-(3, 5-dichlorophenyl)-5-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl] ethyl] phenyl) carbonyl]- β -alanine (MK-0893) for the treatment of type II diabetes [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(13): 6137-6148. DOI: 10. 1021/jm300579z.

(收稿日期: 2017-03-23)