

## · 综述 ·

## 胰岛内源性胰高血糖素样肽-1 信号的研究进展

杨梦萦 袁莉

华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科, 武汉 430022

通信作者: 袁莉, Email: yuanli18cn@163.com

【摘要】 研究表明, 在一些特定的条件如糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖、妊娠等代谢应激过程中, 胰岛  $\alpha$  细胞可被诱导表达激素原转换酶 1/3, 进而产生有生物活性的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)。这种在代谢应激条件下被激活的胰岛内源性 GLP-1 信号可能通过局部旁分泌形式作用于邻近的  $\beta$  细胞, 作为保护胰岛  $\beta$  细胞免受代谢应激损伤的内源性适应性代偿性机制。而且, 多种生理及病理因素如 GLP-1、葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽、胰岛素、胆囊收缩素及细胞因子如白细胞介素-6、基质细胞衍生因子-1 等都可以通过多种细胞内信号机制调节胰岛内源性 GLP-1 信号的表达。以增强内源性 GLP-1 信号为靶点的药物可能用于糖尿病的治疗。

【关键词】 胰岛; 胰高血糖素样肽-1; 胰岛功能; 糖尿病

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.013

Recent progress of the islet endogenous glucagon-like peptide-1 signaling Yang Mengying, Yuan Li.

Department of Endocrinology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Yuan Li, Email: yuanli18cn@163.com

【Abstract】 Recent studies have shown that islet  $\alpha$  cells are induced to express prohormone convertases 1/3 and produce biologically active glucagon-like peptide (GLP)-1 under certain conditions such as diabetes, insulin resistance, obesity, pregnancy and other metabolic stress process. The endogenous GLP-1 signaling induced by metabolic stress may act on the adjacent  $\beta$  cells in a local paracrine manner, which acts as an endogenous adaptive compensatory mechanism to protect islet  $\beta$  cells from stress damage. Moreover, many factors such as GLP-1, gastric inhibitory polypeptide, insulin, cholecystokinin, and cytokines such as interleukin-6, stromal cell-derived factor-1, etc, can regulate the expression of endogenous GLP-1 in islets through a variety of intracellular signaling mechanisms. Drugs that target endogenous GLP-1 signaling in the islets may be a new and effective treatment for type 2 diabetes.

【Key words】 Islet; Glucagon-like peptide 1; Islet function; Diabetes mellitus

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.013

经典的理论表明, 肠道内分泌 L 细胞、胰岛  $\alpha$  细胞以及一些神经元细胞表达胰高血糖素原 (GCG) 基因, 然而肠道 L 细胞特异性表达激素原转换酶 (PC) 1/3 进而特异性的产生胰高血糖素样肽-1 (GLP-1); 相反, 胰岛  $\alpha$  细胞特异性表达 PC2, 由此产生胰高血糖素。但肠道来源的 GLP-1 到达血循环经二肽基肽酶 (DPP) IV 降解后只有不足 15% 能到达胰岛发挥其肠促胰岛素作用。近年来越来越多的研究表明, 在肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗、妊娠等代谢应激的条件下, 胰岛  $\alpha$  细胞中的 PC1/3/GLP-1 信号被诱导表达, 并且通过局部旁分泌形式作用于相邻的  $\beta$  细胞, 发挥对胰岛  $\beta$  细胞的代偿性保护作用, 如抗

凋亡、促增殖, 维持  $\beta$  细胞的特异性身份及促进胰岛素分泌等。而且, 研究表明胰岛局部的 GLP-1 信号与肠道来源的 GLP-1 相比, 对胰岛生存及功能的调节和机体糖代谢的调控可能发挥更为重要的作用<sup>[1]</sup>。本文就胰岛内源性 GLP-1 信号的产生及其作用的发挥、调控其表达水平的各种生理及病理因素等的研究进展作一综述。

## 1 胰岛内源性 GLP-1 信号的产生

研究表明, 在胰岛局部存在 GLP-1 信号。在胚胎发育早期及特定的新生期, 胰岛内胰高血糖素免疫阳性细胞也共表达 PC1/3, 随着胚胎的发育成熟, 胰高血糖素阳性细胞中 PC1/3 的表达逐渐减少, 直

至在成熟  $\alpha$  细胞(即胰高血糖素阳性细胞)中检测不到 PC1/3 的表达<sup>[2-3]</sup>。表明胰岛内源性 PC1/3/GLP-1 信号在胰岛胚胎发育过程中是存在的,并且对胰岛细胞发育、分化、成熟可能起重要的瞬时作用。对人及大鼠成熟胰岛及  $\alpha$  细胞系的研究表明,在正常条件下成熟的  $\alpha$  细胞也可以表达低水平的 PC1/3 及产生极少量的 GLP-1<sup>[4]</sup>。而在妊娠、高脂喂养或链脲佐菌素(STZ)诱导啮齿类动物糖尿病模型、肥胖及 T2DM 患者中,胰岛  $\alpha$  细胞可以表达高水平的 PC1/3,同时有生物活性的 GLP-1 产生明显增多<sup>[5-10]</sup>。表明在胰岛  $\beta$  细胞受到代谢损伤的过程中,胰岛  $\alpha$  细胞的 GLP-1 信号被代偿性激活。在体外用 STZ 直接干预大鼠的胰岛造成  $\beta$  细胞的破坏之后,胰岛 GLP-1 的分泌明显增加,并且 GLP-1 的产生水平与胰岛  $\beta$  细胞被破坏的程度呈明显的正相关<sup>[4]</sup>。Hansen 等<sup>[5]</sup>在正常、糖尿病患者及啮齿类动物的胰腺中都检测到了具有生物活性的 GLP-1 (7-36)酰胺式及 GLP-1 的 N 末端衍生式的存在,并且都与胰高血糖素共表达于  $\alpha$  细胞中。同样, Marchetti 等<sup>[11]</sup>对非 T2DM 及 T2DM 患者的胰岛研究发现,在非 T2DM 患者胰岛局部也存在 GLP-1 信号,其表达受营养物质如葡萄糖、精氨酸信号的刺激, T2DM 患者胰岛 GLP-1 信号的表达明显上调。另有研究表明,人胰岛 GLP-1 的分泌量与机体体重指数呈正相关<sup>[12]</sup>。但 O'Malley 等<sup>[13]</sup>研究发现, T2DM 模型小鼠随着糖尿病病程的逐渐进展,胰岛内 GLP-1 的表达逐渐增加,但在 T1DM 模型小鼠中,胰岛内 GLP-1 的表达没有随着病程的进展而增加。表明 T1DM 和 T2DM 状态下胰岛内 GLP-1 的产生可能存在差异。但其机制仍不清楚,尚有待研究。总之,以上各种体内、外研究都证明了胰岛内源性 GLP-1 信号的存在。

## 2 胰岛内源性 GLP-1 信号的生物学功能

2.1 生理条件下 Masur 等<sup>[14]</sup>研究发现,胰岛素瘤细胞系及大鼠原代胰岛在正常培养条件下,胰岛细胞也可以产生并且分泌 GLP-1。在用 GLP-1 受体(GLP-1R)抑制剂 ex9-39 干预后,胰岛  $\beta$  细胞的生存及胰岛素的分泌功能都明显受到抑制。说明在正常条件下胰岛也存在 GLP-1 信号,并且对  $\beta$  细胞生存及功能的维持起重要作用。

但 Traub 等<sup>[15]</sup>的研究表明,在正常条件下,胰岛 GLP-1 产生的减少并不会对  $\beta$  细胞的特性及功能产生影响。而在老年及代谢应激的条件下,胰岛来源的 GLP-1 对于  $\beta$  细胞的胰岛素分泌功能及机体的糖代谢调控是必不可少的。Traub 等<sup>[15]</sup>发现,在正常

组中特异性敲除  $\alpha$  细胞 PC1/3 基因会导致胰岛 GLP-1 产生减少,但此时小鼠的糖耐量仍维持正常。但在糖尿病组及老年组的小鼠中特异性敲除  $\alpha$  细胞 PC1/3 基因会导致机体糖耐量进一步恶化。Chambers 等<sup>[1]</sup>研究显示,用 ex9-39 干预野生型小鼠会导致糖耐量受损,但在全身敲除 GCG 基因后再在肠道中特异性的重激活 GCG 基因的小鼠中使用 ex9-39 干预,并不会导致糖耐量的进一步受损;相反,只在胰岛中特异性的再激活 GCG 基因的小鼠中使用 ex9-39 却会导致糖耐量的严重受损。此研究不仅证明了胰岛来源的 GLP-1 对正常条件下机体糖代谢起重要的调控作用,而且第一次在体内证明了与肠道相比,胰岛来源的 GLP-1 对于机体糖代谢的调控可能起着更为重要的作用。综上所述,胰岛内源性的 GLP-1 信号对于正常条件下胰岛功能及  $\beta$  细胞生存的维持是否起着必要的作用尚无结论,仍有待进一步研究。

2.2 代谢应激条件下 Thyssen 等<sup>[2]</sup>用 STZ 干预新生大鼠 20 d 后,胰岛  $\beta$  细胞出现了明显的再生,血糖水平也由最初升高恢复至正常水平。进一步研究发现,STZ 干预后, $\alpha$  细胞出现了明显的增生,胰腺内 GLP-1 含量及 GLP-1/GCG 比值明显增加。在用 ex9-39 干预后发现, $\beta$  细胞的再生明显减少,糖耐量也进一步恶化,并没有出现糖尿病恢复的现象。即阻断胰岛内 GLP-1 信号后, $\beta$  细胞受损后的代偿性再生过程受到明显的抑制。表明  $\beta$  细胞受到损伤后, $\alpha$  细胞来源的 GLP-1 信号对于  $\beta$  细胞受损后的再生过程起着必要的促进作用。同样,有研究发现,在胰岛素抵抗及糖尿病模型小鼠中,胰岛  $\alpha$  细胞表达 GLP-1 及葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽(GIP)均代偿性增加。而在 GLP-1R/GIP 受体基因双敲除的小鼠中,胰岛应对胰岛素抵抗的代偿性变化消失,表现为胰岛的量及  $\beta$  细胞的量减少,增殖减少<sup>[16]</sup>。表明  $\alpha$  细胞来源的 GLP-1/GIP 信号对于胰岛素抵抗及糖尿病时胰岛发生的适应性代偿性变化起着非常重要的作用。胰岛来源的 GLP-1 不仅可以促进  $\beta$  细胞受损后的再生及增殖,还可以促进  $\beta$  细胞的胰岛素分泌。高糖培养人的胰岛, GLP-1 的产生及胰岛素分泌明显增多,再用 ex9-39 干预阻断胰岛局部的 GLP-1 信号之后,葡萄糖刺激的胰岛素分泌明显受到抑制<sup>[5, 11]</sup>。笔者课题组的前期研究结果也证明,胰岛局部的 GLP-1 对代谢应激下  $\beta$  细胞损伤的代偿性保护作用<sup>[10]</sup>。在高脂喂养的糖耐量受损的小鼠模型中,存在胰岛内源性 GLP-1 的增加及  $\beta$  细胞去分化( $\beta$  细胞失去了其特异性的身份)的现象,在体外使

用棕榈酸干预原代胰岛,发现  $\beta$  细胞去分化明显增加,并且伴随胰岛 GLP-1 分泌的增加,用 ex9-39 阻断胰岛内源性的 GLP-1 信号后,脂毒性诱导的  $\beta$  细胞去分化进一步加重。表明在代谢应激的条件下,胰岛内的 GLP-1 信号作为代偿性保护机制对于  $\beta$  细胞身份的维持也起着非常重要的作用。

### 3 调节胰岛产生 GLP-1 信号的因素

**3.1 葡萄糖、脂肪酸** 体外研究发现,仅用高糖 (25 mmol/L) 干预 6 h 就可以导致  $\alpha$  细胞 PC1/3 启动子活性的明显增加,而对于 PC2 启动子的活性并没有影响<sup>[7]</sup>。PC1/3 启动子中含有 cAMP 反应元件,磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白可以与之结合进而上调 PC1/3 启动子的活性。进一步研究表明,葡萄糖可通过激活 cAMP/CREB 信号进而激活 PC1/3 基因的转录<sup>[17]</sup>。同样,用不同浓度的葡萄糖干预沙鼠的胰岛后,胰岛分泌的 GLP-1 呈葡萄糖浓度依赖性增加<sup>[5]</sup>。在体外使用葡萄糖 (11.1 mmol/L) 和精氨酸 (20 mmol/L) 干预人胰岛也可以导致胰岛 GLP-1/GCG 的增加<sup>[11]</sup>。这些研究都表明了葡萄糖是胰岛产生 GLP-1 的一个重要的独立调节因素。不仅葡萄糖可以诱导胰岛 GLP-1 产生,同样的,脂肪酸也可以激活胰岛内的 GLP-1 信号。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中,胰岛  $\alpha$  细胞 PC1/3 的表达水平明显增加,在体外用棕榈酸 (一种游离脂肪酸) 干预小鼠胰岛也可以诱导 PC1/3 的表达及 GLP-1 的产生和分泌。并且氧化应激参与了高脂诱导的胰岛内 GLP-1 信号的激活。使用抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸干预后,高脂诱导的 GLP-1 的产生明显受到抑制<sup>[10]</sup>。还有研究表明,用高糖和高脂干预  $\alpha$  细胞系都可以导致 GLP-1 分泌明显增加,但二者联合却不能增加 GLP-1 的分泌。可能是由于糖、脂毒性导致了  $\alpha$  细胞的活性明显降低<sup>[18]</sup>。而且,研究表明,T2DM 时胰岛  $\beta$  细胞表达的 GLP-1 受体明显下调<sup>[19]</sup>。可能是由于其受体水平表达下调才导致邻近的  $\alpha$  细胞内 GLP-1 表达代偿性的增加,尚有待研究。

**3.2 胰岛素** 刘攀<sup>[20]</sup>用  $\alpha$  细胞系进行体外研究,发现在高糖条件下,外源性胰岛素可以通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B 信号和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号进一步促进  $\alpha$  细胞 PC1/3 表达和 GLP-1 的产生及分泌,而 PC2 及 GCG 的产生却相应减少。其中 PI3K 信号在此过程可能起着相对重要的作用。表明在胰岛局部, $\alpha$  细胞产生的 GLP-1 和  $\beta$  细胞产生的胰岛素之间可能存在一个正反馈调节环路,二者通过旁分泌的形式相互促进。O'Malley 等<sup>[13]</sup>研究发现,在伴有高胰岛素血症

的 T2DM 模型鼠中,胰岛内 GLP-1 水平明显升高,而在缺乏胰岛素的 T1DM 模型鼠胰岛内 GLP-1 水平并没有增加。而在 Hansen 等<sup>[5]</sup>的研究中,与肥胖但非糖尿病组及正常组相比,糖尿病组胰腺内胰岛素的含量降低而 GLP-1 的含量升高。胰岛素水平与 GLP-1 水平呈负相关,可能表明在糖尿病条件下,胰岛素是  $\alpha$  细胞产生 GLP-1 的一个负性调控因子。胰岛素通过激活细胞外信号调节激酶 (ERK)/MAPK 信号,对肠道 L 细胞 GLP-1 的产生及分泌起正性调节作用<sup>[21]</sup>。但胰岛素对  $\alpha$  细胞 GLP-1 产生的调节作用仍需进一步的研究。

**3.3 白细胞介素-6 (IL-6)** IL-6 在机体糖代谢中具有非常复杂的多向调节作用。在肥胖及糖尿病的状态下,循环血 IL-6 水平及胰岛局部产生的 IL-6 都明显增加。给小鼠急性或长期注射 IL-6 均可以促进肠道 L 细胞及胰岛  $\alpha$  细胞 GLP-1 的分泌,进而促进胰岛素分泌,从而改善机体的糖代谢。而使用抗体中和机体内源性 IL-6 后会导致胰腺 GLP-1 含量减少及机体糖代谢的破坏。并且体外使用 IL-6 干预人的完整胰岛及人的  $\alpha$  细胞后,胰岛及  $\alpha$  细胞 GLP-1 的分泌及  $\alpha$  细胞内 GLP-1/GCG 比值都明显增加。虽然  $\alpha$  细胞及  $\beta$  细胞都表达 PC1/3,但 IL-6 只能特异性激活  $\alpha$  细胞中 PC1/3 的表达<sup>[22]</sup>。与其他类型的细胞相比,胰岛  $\alpha$  细胞 IL-6 受体的表达水平最高。对人胰岛研究发现,胰岛局部 IL-6 水平与胰岛局部 GLP-1 水平呈明显的正相关。另外,Timper 等<sup>[23]</sup>用 GIP 干预人及小鼠的胰岛后发现,GIP 可以通过激活腺苷酸环化酶/cAMP/蛋白激酶 A (PKA) 信号促进  $\alpha$  细胞中 IL-6、PC1/3 及 GLP-1 的产生,进而促进邻近  $\beta$  细胞胰岛素的分泌。此过程受炎症因子 IL-1 $\beta$  的上调及钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 的下调。同样用中和抗体中和胰岛内源性的 IL-6 之后,GIP 的促 GLP-1 产生的效应消失。以上研究表明, $\alpha$  细胞局部的 IL-6/IL-6 受体轴对于  $\alpha$  细胞 GLP-1 的产生及调节起着必要的中心作用。

**3.4 外源性 GLP-1** 大鼠胰岛及  $\alpha$ TC1-6 细胞系在长期暴露于外源性 GLP-1 的条件下, $\alpha$  细胞自身产生及分泌的 GLP-1 也明显增加,进一步研究发现,GLP-1 通过激活 cAMP/MAPK 通路增强转录因子配对盒因子 (PAX) 6 及 GCG 基因的转录发挥作用,这种效应可以被 ex9-39 抑制<sup>[24]</sup>。同样有研究使用高糖及 ex4 (GLP-1 受体激动剂) 干预 MIN6 细胞系,发现短期及长期的 ex4 干预都可以增加基础及高糖诱导的 GLP-1 分泌<sup>[25]</sup>。其机制是使 CREB 结合蛋白水平增加,进而激活 PAX6、GCG 及 PC1/3 基因的转录。

GLP-1 可以抑制  $\alpha$  细胞胰高血糖素的产生和分泌,使  $\alpha$  细胞由一个主要产生升血糖激素——胰高血糖素转变成主要产生降血糖激素——GLP-1 的细胞。目前越来越多的 T2DM 患者使用 GLP-1 类药物治疗,这可能导致循环血 GLP-1 水平逐渐增加并超过生理水平。GLP-1 除了可以直接作用于  $\beta$  细胞,还可以通过增强胰岛内源性的 GLP-1 信号进而发挥其抗糖尿病作用。这可能是 GLP-1 类药物治疗糖尿病的一个新机制。但目前仍缺乏关于  $\alpha$  细胞产生 GLP-1 的正反馈自我调节的体内相关研究。

**3.5 胆囊收缩素(CCK)** CCK 作为一种非经典的肠促胰素,与 GLP-1 类似,具有促进胰岛素分泌及调节  $\beta$  细胞量的作用<sup>[26]</sup>。Irwin 等<sup>[27]</sup>用 CCK-8 干预高脂喂养的小鼠,发现 CCK-8 除了可以改善糖耐量及胰岛素抵抗之外,还可以促进  $\alpha$  细胞产生 GLP-1,但其机制仍不明确。成熟的胰岛不表达 CCK,但在肥胖、高脂饮食的条件下,胰岛  $\alpha$  细胞及  $\beta$  细胞表达 CCK 明显增多,作用于胰岛细胞的 CCK 受体 A (CCKAR),与胰岛内源性的 GLP-1 信号类似,发挥对  $\beta$  细胞的代偿性保护作用<sup>[28]</sup>。在肥胖的非糖尿病个体中,胰岛内 GLP-1 的表达与 CCK 的表达呈正相关,二者可以相互调节、相互促进,CCK 对胰岛 GLP-1 的产生起促进作用,GLP-1 也可以通过上调  $\beta$  细胞中 CCK/CCKAR 轴,发挥其对  $\beta$  细胞的抗凋亡作用<sup>[12, 29]</sup>。在肥胖及糖尿病状态下,胰岛内源性的 GLP-1 信号及 CCK 信号都被激活,二者都通过自分泌或旁分泌形式对  $\beta$  细胞共同起着代偿性的保护作用。

**3.6 胰高血糖素信号** 在糖尿病状态下,存在胰岛素相对或绝对不足及胰高血糖素分泌过多的双激素失调的表现。研究发现,GCG 受体基因敲除小鼠模型或应用抗 GCG 受体中和抗体及反义寡核苷酸链拮抗 GCG 受体的功能后,小鼠的糖尿病得到明显改善, $\beta$  细胞功能增强,此时血 GLP-1 水平升高,胰岛 GCG 表达及 GLP-1 产生也明显增多<sup>[30-31]</sup>。但肠道 GLP-1 的产生却没有增加。若阻断机体胰高血糖素信号的同时也阻断 GLP-1 受体信号,那么阻断胰高血糖素信号所产生的抗糖尿病作用就会消失。表明阻断胰高血糖素信号所发挥的抗糖尿病作用主要依赖于胰岛局部 GLP-1 信号的增强。但是阻断胰高血糖素信号导致胰岛 GLP-1 信号增强的机制不明确,可能是由于阻断胰高血糖素信号导致  $\alpha$  细胞代偿性增生及功能代偿性增强所致。但有研究用胰高血糖素直接干预  $\alpha$  细胞系,发现胰高血糖素对  $\alpha$  细胞 GLP-1 的分泌并没有影响<sup>[18]</sup>。

**3.7 基质细胞衍生因子(SDF)-1** 在  $\beta$  细胞未成熟时可以产生 SDF-1,但在成熟的胰腺中 SDF-1 只局限表达于胰腺基质细胞和血管内皮细胞中。而 SDF-1 受体(CXCR4)表达于胰岛  $\alpha$  细胞及  $\beta$  细胞中。在  $\beta$  细胞受到代谢应激损伤时如在细胞因子、STZ、毒胡萝卜素干预下, $\beta$  细胞可以被重新激活产生 SDF-1,并且以局部旁分泌的形式作用于邻近的  $\alpha$  细胞,促进其产生 GLP-1。 $\beta$  细胞产生的 SDF-1 还可以通过自分泌形式作用于  $\beta$  细胞自身的 CXCR4,发挥促  $\beta$  细胞生存及抗凋亡的效应<sup>[32]</sup>。表明在  $\beta$  细胞受到损伤后,胰岛局部的 SDF-1/CXCR4 轴和 GLP-1/GLP-1 受体轴被激活,二者通过旁分泌和自分泌的形式协同发挥对  $\beta$  细胞的保护作用。

**3.8 脂质及胆汁酸 G 蛋白耦联受体(GPR)** 胆汁酸 GPR(TGR5)及一些游离脂肪酸受体如 GPR120、GPR119 等都表达于肠道 L 细胞及胰岛  $\alpha$  细胞和  $\beta$  细胞。激活这些 GPR 后可以促进肠道 L 细胞分泌 GLP-1 及胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,进而改善机体的糖代谢。体内、外研究表明,激活  $\alpha$  细胞上的 TGR5 后可以进一步促进高糖诱导的人及小鼠  $\alpha$  细胞 PC1/3 的表达及 GLP-1 的产生,进而改善糖尿病模型小鼠的糖代谢。其机制依赖于腺苷酸环化酶/cAMP 直接激活的交换蛋白/PKA/磷酸化 CREB 信号和腺苷酸环化酶/cAMP/cAMP 直接激活的交换蛋白信号的激活<sup>[4, 33]</sup>。胆汁酸作为机体能量代谢的重要调控者,除了可以直接作用于  $\beta$  细胞,促进胰岛素的分泌外,还可以作用于  $\alpha$  细胞抑制胰高血糖素的分泌及促进 GLP-1 的分泌<sup>[34]</sup>。除了 TGR5 外,一些脂质 GPR 如 GPR120、GPR119 也表达于  $\alpha$  细胞,二者激活后都可以抑制  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素,但只有 GPR120 激动剂可以促进  $\alpha$  细胞 PC1/3 及 GLP-1 的产生<sup>[41]</sup>。表明以激活这些 GPR 为靶点的药物可能通过促进胰岛内 GLP-1 的产生,成为治疗糖尿病的一种新的有效手段。

综上所述,肠道来源的 GLP-1 在分泌入血后被 DPP-IV 所降解,导致其半衰期只有 1 ~ 2 min,只有 10% ~ 15% 肠道来源的 GLP-1 可以到达胰岛发挥效应。而在各种代谢应激的条件下,胰岛内源性的 GLP-1 信号被激活,通过旁分泌形式作用于邻近的  $\beta$  细胞发挥对其代偿性的保护作用,对于代谢应激条件下胰岛的功能及胰岛细胞量的维持可能起非常重要的作用。在此条件下胰岛  $\alpha$  细胞产生激素种类的变化正是胰岛自我代偿的一种表现。多种胰岛内、外的生理及病理因素都可以通过内分泌或旁分泌的机制上调胰岛内源性 GLP-1 信号的表达。由此

可见,与肠道来源的 GLP-1 相比,胰岛内产生的 GLP-1 可能对胰岛的生存及功能起着更为重要的作用,因此,促进胰岛内 GLP-1 信号产生或增强的药物可能会成为治疗 T2DM 的新靶点,深入研究将为探讨糖尿病的发病机制和治疗提供新的思路,为新的糖尿病治疗药物的研发提供新方向。

## 参 考 文 献

- [1] Chambers AP, Sorrell JE, Haller A, et al. The role of pancreatic proglucagon in glucose homeostasis in mice [J]. *Cell Metab*, 2017, 25 (4): 927-934. e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.02.008.
- [2] Thyssen S, Arany E, Hill DJ. Ontogeny of regeneration of beta-cells in the neonatal rat after treatment with streptozotocin [J]. *Endocrinology*, 2006, 147 (5): 2346-2356. DOI: 10.1210/EN.2005-0396.
- [3] Wilson ME, Kalamaras JA, German MS. Expression pattern of IAPP and prohormone convertase 1/3 reveals a distinctive set of endocrine cells in the embryonic pancreas [J]. *Mech Dev*, 2002, 115 (1-2): 171-176.
- [4] Whalley NM, Pritchard LE, Smith DM, et al. Processing of proglucagon to GLP-1 in pancreatic  $\alpha$ -cells: is this a paracrine mechanism enabling GLP-1 to act on  $\beta$ -cells? [J]. *J Endocrinol*, 2011, 211 (1): 99-106. DOI: 10.1530/JOE-11-0094.
- [5] Hansen AM, Bødvarsdóttir TB, Nordestgaard DN, et al. Upregulation of alpha cell glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in Psammomys obesus--an adaptive response to hyperglycaemia [J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (6): 1379-1387. DOI: 10.1007/s00125-011-2080-1.
- [6] Nie Y, Nakashima M, Brubaker PL, et al. Regulation of pancreatic PC1 and PC2 associated with increased glucagon-like peptide 1 in diabetic rats [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105 (7): 955-965. DOI: 10.1172/JCI7456.
- [7] McGirr R, Ejibick CE, Carter DE, et al. Glucose dependence of the regulated secretory pathway in alphaTC1-6 cells [J]. *Endocrinology*, 2005, 146 (10): 4514-4523. DOI: 10.1210/EN.2005-0402.
- [8] Kilimnik G, Kim A, Steiner DF, et al. Intra-islet production of GLP-1 by activation of prohormone convertase 1/3 in pancreatic  $\alpha$ -cells in mouse models of  $\beta$ -cell regeneration [J]. *Islets*, 2010, 2 (3): 149-155. DOI: 10.4161/isl.2.3.11396.
- [9] Moffett RC, Vasu S, Thorens B, et al. Incretin receptor null mice reveal key role of GLP-1 but not GIP in pancreatic beta cell adaptation to pregnancy [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (6): e96863. DOI: 10.1371/journal.pone.0096863.
- [10] Huang C, Yuan L, Cao S, et al. Endogenous GLP-1 as a key self-defense molecule against lipotoxicity in pancreatic islets [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36 (1): 173-185. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2207.
- [11] Marchetti P, Lupi R, Bugliani M, et al. A local glucagon-like peptide 1 (GLP-1) system in human pancreatic islets [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (12): 3262-3272. DOI: 10.1007/s00125-012-2716-9.
- [12] Linnemann AK, Davis DB. Glucagon-like peptide-1 and cholecystokinin production and signaling in the pancreatic islet as an adaptive response to obesity [J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7 (Suppl 1): 44-49. DOI: 10.1111/jdi.12465.
- [13] O'Malley TJ, Fava GE, Zhang Y, et al. Progressive change of intra-islet GLP-1 production during diabetes development [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30 (8): 661-668. DOI: 10.1002/dmrr.2534.
- [14] Masur K, Tibaduiza EC, Chen C, et al. Basal receptor activation by locally produced glucagon-like peptide-1 contributes to maintaining beta-cell function [J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19 (5): 1373-1382. DOI: 10.1210/ME.2004-0350.
- [15] Traub S, Meier DT, Schulze F, et al. Pancreatic  $\alpha$  cell-derived glucagon-related peptides are required for  $\beta$  cell adaptation and glucose homeostasis [J]. *Cell Rep*, 2017, 18 (13): 3192-3203. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.03.005.
- [16] Vasu S, Moffett RC, Thorens B, et al. Role of endogenous GLP-1 and GIP in beta cell compensatory responses to insulin resistance and cellular stress [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (6): e101005. DOI: 10.1371/journal.pone.0101005.
- [17] Lee JH, Wen X, Cho H, et al. CREB/CRTC2 controls GLP-1-dependent regulation of glucose homeostasis [J]. *FASEB J*, 2018, 32 (3): 1566-1578. DOI: 10.1096/fj.201700845R.
- [18] Sancho V, Daniele G, Lucchesi D, et al. Metabolic regulation of GLP-1 and PC1/3 in pancreatic  $\alpha$ -cell line [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0187836. DOI: 10.1371/journal.pone.0187836.
- [19] Kang ZF, Deng Y, Zhou Y, et al. Pharmacological reduction of NEFA restores the efficacy of incretin-based therapies through GLP-1 receptor signalling in the beta cell in mouse models of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2013, 56 (2): 423-433. DOI: 10.1007/s00125-012-2776-x.
- [20] 刘攀. 胰岛素对胰岛  $\alpha$  细胞分泌 GLP-1 的影响及机制 [D]. 2016, 山东大学.
- [21] Lim GE, Huang GJ, Flora N, et al. Insulin regulates glucagon-like peptide-1 secretion from the enteroendocrine L cell [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (2): 580-591. DOI: 10.1210/en.2008-0726.
- [22] Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells [J]. *Nat Med*, 2011, 17 (11): 1481-1489. DOI: 10.1038/nm.2513.
- [23] Timper K, Dalmás E, Dror E, et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide stimulates glucagon-like peptide 1 production by pancreatic islets via interleukin 6, produced by  $\alpha$  cells [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151 (1): 165-179. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.003.
- [24] Piro S, Mascali LG, Urbano F, et al. Chronic exposure to GLP-1 increases GLP-1 synthesis and release in a pancreatic alpha cell line ( $\alpha$ -TC1): evidence of a direct effect of GLP-1 on pancreatic alpha cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e90093. DOI: 10.1371/journal.pone.0090093.
- [25] Nakashima K, Shimoda M, Hamamoto S, et al. Self-inducible secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) that allows MIN6 cells to maintain insulin secretion and insure cell survival [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 349 (2): 281-288. DOI: 10.1016/j.mce.2011.11.008.
- [26] Irwin N, Frizelle P, Montgomery IA, et al. Beneficial effects of the

- novel cholecystokinin agonist (pGlu-Gln)-CCK-8 in mouse models of obesity/diabetes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (10): 2747-2758. DOI:10.1007/s00125-012-2654-6.
- [27] Irwin N, Montgomery IA, Moffett RC, et al. Chemical cholecystokinin receptor activation protects against obesity-diabetes in high fat fed mice and has sustainable beneficial effects in genetic ob/ob mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85 (1): 81-91. DOI:10.1016/j.bcp.2012.10.008.
- [28] Lavine JA, Raess PW, Stapleton DS, et al. Cholecystokinin is up-regulated in obese mouse islets and expands beta-cell mass by increasing beta-cell survival [J]. *Endocrinology*, 2010, 151 (8): 3577-3588. DOI:10.1210/en.2010-0233.
- [29] Linnemann AK, Neuman JC, Battiola TJ, et al. Glucagon-like peptide-1 regulates cholecystokinin production in  $\beta$ -cells to protect from apoptosis [J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29 (7): 978-987. DOI:10.1210/me.2015-1030.
- [30] Gu W, Winters KA, Motani AS, et al. Glucagon receptor antagonist-mediated improvements in glycemic control are dependent on functional pancreatic GLP-1 receptor [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299 (4): E624-E632. DOI:10.1152/ajpendo.00102.2010.
- [31] Ali S, Lamont BJ, Charron MJ, et al. Dual elimination of the glucagon and GLP-1 receptors in mice reveals plasticity in the incretin axis [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (5): 1917-1929. DOI:10.1172/JCI43615.
- [32] Liu Z, Stanojevic V, Avadhani S, et al. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)/chemokine (C-X-C motif) receptor 4 (CXCR4) axis activation induces intra-islet glucagon-like peptide-1 (GLP-1) production and enhances beta cell survival [J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (8): 2067-2076. DOI:10.1007/s00125-011-2181-x.
- [33] Kumar DP, Asgharpour A, Mirshahi F, et al. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 modulates pancreatic islet  $\alpha$  cells to promote glucose homeostasis [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291 (13): 6626-6640. DOI:10.1074/jbc.M115.699504.
- [34] Kumar DP, Rajagopal S, Mahavadi S, et al. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 stimulates insulin secretion in pancreatic  $\beta$  cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427 (3): 600-605. DOI:10.1016/j.bbrc.2012.09.104.

(收稿日期:2019-01-24)

(本文编辑:刘欣)

(上接第 408 页)

- [12] Zhang L, Zhou W, Zhan W, et al. Percutaneous laser ablation of unifocal papillary thyroid microcarcinoma: utility of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in assessing local therapeutic response [J]. *World J Surg*, 2018, 42 (8): 2476-2484. DOI:10.1007/s00268-018-4500-6.
- [13] Zhang M, Luo Y, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency ablation for treating low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a prospective study [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (11): 1581-1587. DOI:10.1089/thy.2015.0471.
- [14] Kim JH, Baek JH, Sung JY, et al. Radiofrequency ablation of low-risk small papillary thyroidcarcinoma: preliminary results for patients ineligible for surgery [J]. *Int J Hyperthermia*, 2017, 33 (2): 212-219. DOI:10.1080/02656736.2016.1230893.
- [15] Jeong SY, Baek JH, Choi YJ, et al. Radiofrequency ablation of primary thyroid carcinoma: efficacy according to the types of thyroid carcinoma [J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34 (5): 611-616. DOI:10.1080/02656736.2018.1427288.
- [16] Yue W, Wang S, Yu S, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of solitary T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: initial experience [J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30 (2): 150-157. DOI:10.3109/02656736.2014.885590.
- [17] Teng D, Sui G, Liu C, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided low power microwave ablation for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma: a 3-year follow-up study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144 (4): 771-779. DOI:10.1007/s00432-018-2607-7.
- [18] Li J, Liu Y, Liu J, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgery for papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34 (5): 653-659. DOI:10.1080/02656736.2018.1453092.
- [19] Teng DK, Li HQ, Sui GQ, et al. Preliminary report of microwave ablation for the primary papillary thyroid microcarcinoma: a large-cohort of 185 patients feasibility study [J]. *Endocrine*, 2019, 64 (1): 109-117. DOI:10.1007/s12020-019-01868-2.
- [20] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会 (CATO). 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识 (2016 版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43 (10): 405-411. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.10.001.
- [21] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation [J]. *Thyroid*, 2014, 24 (1): 27-34. DOI:10.1089/thy.2013.0367.
- [22] Kwon H, Oh HS, Kim M, et al. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single center's experience in Korea [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (6): 1917-1925. DOI:10.1210/jc.2016-4026.
- [23] Yabuta T, Matsuse M, Hirokawa M, et al. TERT promoter mutations were not found in papillary thyroid microcarcinomas that showed disease progression on active surveillance [J]. *Thyroid*, 2017, 27 (9): 1206-1207. DOI:10.1089/thy.2016.0645.
- [24] Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery [J]. *Thyroid*, 2015, 25 (1): 3-14. DOI:10.1089/thy.2014.0096.
- [25] 马奔, 王宇, 嵇庆海, 等. 原发性甲状腺癌消融治疗后再次手术 2 例分析 [J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36 (8): 875-879. DOI:10.7504/CJPS. ISSN1005-2208. 2016.08.15.

(收稿日期:2018-10-02)

(本文编辑:饶颖)