

· 综述 ·

脑-肠肽对血糖影响的研究进展

张莹钗^{1,2} 郑仁东¹ 刘超¹¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 210028; ²南京中医药大学 210023

通信作者:郑仁东, Email: zhrd2000@sina.com

【摘要】 人体的神经系统和胃肠道均能够分泌一些激素,如胆囊收缩素、胃泌素和促胰液素等,属于脑-肠肽的范畴。其活动受胃肠道和神经系统双重调节,对机体胃肠运动、食物摄取、能量消耗和物质代谢等有重要影响。脑-肠肽通过延缓胃排空,减少食欲,增加胰岛 β 细胞量,提高胰高血糖素样肽-1 水平等多种途径作用改善血糖水平。

【关键词】 脑-肠肽;血糖;胆囊收缩素;胃泌素;促胰液素

基金项目:江苏省卫生计生委干部保健课题项目(BJ17029)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.011

Update of brain-gut peptides on blood glucose Zhang Yingchao^{1,2}, Zheng Rendong¹, Liu Chao¹.

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Integration of Chinese and Western Medicine in Jiangsu Province, Nanjing 210028, China; ²Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Corresponding author: Zheng Rendong, Email: zhrd2000@sina.com

【Abstract】 Kinds of hormones are existed in nerve system and gastrointestinal tract, such as cholecystokinin, gastrin and secretin, all of which lie in the brain-gut peptides spectrum. Hormones mentioned above are modulated by the bilateral regulation of gastrointestinal and nerve system, which exert a vital role on gastrointestinal motility, food intake, energy consuming and substance metabolism. Brain-gut peptides could improve blood glucose by delaying gastric empty, decreasing appetite, improving β cell mass and enhancing glucagon like peptide-1

【Key words】 Brain-gut peptide; Blood glucose; Cholecystokinin; Gastrin; Secretin

Fund program: Jiangsu Commission of Health (BJ17029)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.011

脑-肠肽是一类对中枢神经和胃肠道具有调节作用的蛋白质多肽物质,其合成和释放受复杂神经激素调节。激素的分泌取决于刺激因子与胃肠道细胞受体结合,另外与自主神经反射的激活有一定关系;同时,大脑的不同部位可以感知多种肠道激素水平的改变而作出反应,如低浓度 ghrelin 激素水平可以促进中脑活动^[1]。研究发现,血糖水平的变化与脑-肠肽分泌节律有一定关系,其不仅受下丘脑视上核的调控,同时也受自主神经系统的调控^[2]。目前发现的一些由肠内分泌细胞释放的脑-肠肽,如胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、胆囊收缩素 (CCK)、胃泌素和促胰液素等,可对机体血糖变化发挥一定的调节作用。其中 GLP-1 对血糖的影响最为显著,但 CCK、胃泌素以及促胰液素对血糖调节的相关机制

仍不十分明了,故在此作一综述。

1 脑-肠肽轴及肠内分泌细胞 (EECs)

EECs 是衍生于肠上皮细胞中具有分泌功能的细胞,广泛分布于胃肠道之中,具有感知管腔内容物、产生和释放激素或信号分子,以及调节胃肠道功能和稳态的作用。EECs 和神经系统之间通过轴突样结构形成一个神经-上皮细胞环,即脑-肠肽轴。尽管二者间的分子传感机制和传输调节方式并不完全清楚,但是基于脑-肠肽轴的存在,可推测 EECs 和神经元之间可以相沟通以启动相应的应答。EECs 基底细胞质与肠神经系统、迷走神经、脊髓传入神经以及中枢神经系统之间相互关联,形成了复杂而又精细的脑-肠肽轴的双向调节系统^[3]。因此,一旦这种 EECs、肠神经系统和中枢神经系统间的调节功能

发生变化,可能改变正常的胃肠稳态,进而对糖代谢产生一定的影响。

2 CCK 对血糖的影响

2.1 延缓胃排空 CCK 最早于 1928 年被发现,主要由小肠上段细胞分泌,参与蛋白质和脂肪的合成与分解。餐后分泌的 CCK 可以通过副交感神经来调节胃肠道的功能,这一机制包括通过迷走传入神经末端的 CCK1 受体表达来影响胃排空和胃酸分泌,从而影响糖代谢,调节血糖水平的变化^[4]。

众所周知,下丘脑的阿片促黑激素皮质素原(POMC)神经元对食物摄取和能量代谢有重要的影响,其所释放的激素及其表达的受体可以降低食欲、增加饱腹感和减轻体重。CCK 浓度升高可以刺激 POMC 神经元释放激素而降低血糖;相反,高血糖亦可以抑制 POMC 神经元激素的释放^[5]。L-精氨酸可以促进垂体释放生长激素从而升高血糖,一项动物实验发现,向家猪模型中注射 L-精氨酸可引起 CCK 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽浓度升高,二者的升高幅度几乎是同步的。由此认为,CCK 浓度变化与血糖水平之间存在密切关系^[6]。

研究还发现,高蛋白质饮食可以减慢胃排空并且降低餐后血糖,而高蛋白饮食可以使血清 CCK 水平持续升高,避免餐后血糖水平过高。无论是在体型较瘦者还是肥胖者中都得到了印证^[7]。

2.2 通过蛋白激酶 A(PKA)信号转导通路发挥作用 CCK-8 是 CCK 的生物活性形式,发挥降低血糖的作用。研究发现,向葡萄糖钳夹实验大鼠十二指肠内注射 CCK-8 [$35 \text{ pmol}/(\text{kg} \cdot \text{min})$], 180 ~ 200 min 时发现,当外周循环血清胰岛素稳定在基础水平,CCK-8 可明显增加外源性葡萄糖输注率来维持血糖的稳定。另一方面,CCK-8 主要作用于 CCK-A 受体,对 CCK-A 受体基因敲除组大鼠的研究发现,这些大鼠的血糖水平与非基因敲除组大鼠相同。表明 CCK-8 降低血糖的机制是减少血糖的产生而不是增加葡萄糖的摄取^[8]。进一步研究表明,当血清胰岛素水平稳定在基础水平时,十二指肠内给予 PKA 激动剂(Sc-cAMPS)需要增加葡萄糖输注率来维持正常血糖水平。研究同时发现,PKA 能够抑制 CCK-8 的降糖能力。因此,CCK-8 降低血糖的机制是通过 PKA 信号转导通路而发挥作用的^[9]。

2.3 增加 GLP-1 水平 有学者提出,CCK 诱导的胆囊排空可以促进 GLP-1 释放并降低血糖。这是由于胆囊排空过程中释放的胆汁酸可以促进 GLP-1 的

释放,然而 CCK 的活性形式 CCK-8 可以促进胆囊排空。在一项双盲、随机试验中,将 10 名无糖尿病家族史的健康男性分为生理盐水对照组和 CCK 组,结果发现与生理盐水对照组相比,CCK 注射组血浆 CCK 浓度迅速上升,与此同时其胆囊排空率、GLP-1 浓度明显升高^[10]。

Rehfeld 等^[11]选取 10 名健康人和 10 例糖尿病患者进行试验,结果发现餐前两组血浆 CCK 浓度无明显差异,进餐时分别向两组注射生理盐水后,发现两组血浆 CCK 浓度均升高,但不同的是健康组血浆 CCK 浓度 45 min 达高峰后缓慢下降,在 240 min 时仍处于高水平状态;然而糖尿病组血浆 CCK 浓度 75 min 才达到高峰,并且在 180 min 后就恢复到基础水平。分别向两组注射外源性 GLP-1 后,虽糖尿病组 CCK 浓度下降幅度不如健康组,但仍有所下降。故推测 GLP-1 抑制了 CCK 的释放。

3 胃泌素对血糖的影响

3.1 增加胰岛 β 细胞,促进胰岛再生 胃泌素由胃肠道 G 细胞分泌及释放,通过激活 CCK-B 受体来刺激胃酸释放;与胚胎期胰岛发育有关。此外,胃泌素可以在哺乳动物中增加胰岛 β 细胞数量、促进胰岛细胞再生,以及增加胰岛素分泌。

研究表明,胃泌素联合表皮生长因子可以使高血糖恢复到正常状态^[12]。用四氧嘧啶喂养平均血糖为 11.1 mmol/L 的小鼠,1 d 后发现,小鼠平均血糖水平超过仪器可测值(33.3 mmol/L)。将小鼠随机分为两组,对照组予以常规饮食,实验组在常规饮食基础上用胃泌素($70 \text{ }\mu\text{g/kg}$)联合表皮生长因子($75 \text{ }\mu\text{g/kg}$)干预 1 周。结果发现,1 周后实验组血糖水平约为 9 mmol/L ,同时其胰岛 β 细胞量增加了 3 倍,而对照组血糖水平几乎无变化。血糖水平降低的原因可能是胃泌素和表皮生长因子的联合使用可以增加胰岛 β 细胞数量,但具体机制目前还不明确,有待进一步探索。

Télez 和 Montanya^[13]对胰腺切除大鼠进行研究,实验组为 90% 胰腺切除后使用胃泌素($150 \text{ }\mu\text{g/kg}$)干预,对照组分别为 90% 胰腺切除加生理盐水以及假手术加生理盐水组,结果发现,在 β 细胞凋亡水平相同时,胃泌素实验组 β 细胞新生数量远远超过两组对照。

3.2 减轻胰岛素抵抗 瘦人组(8 名)、中等肥胖代谢综合征组(OB-MS 组,12 例)和病态肥胖代谢综合征组(MOB-MS 组,17 例)予以标准混合餐进行研

究。分别检测进餐前、后血糖、胰岛素、胰岛素抵抗水平以及胃泌素水平。研究发现,进餐前与瘦人组相比,OB-MS组、MOB-MS组稳态模型评估-胰岛素抵抗指数逐渐升高;MOB-MS组血糖及血浆胰岛素水平也均最高。进餐30 min后胃泌素水平达高峰,其中瘦人组最高,约为MOB-MS组的2倍;另外,MOB-MS组胰岛素水平约为瘦人组的3倍^[14]。一项动物实验中,实验组小鼠为胃泌素基因敲除组(GAS-KO组),对照组则为野生型小鼠。与对照组相比,GAS-KO组小鼠出现肥胖、高血糖和高胰岛素血症,其胰岛素抵抗程度远高于对照组^[15]。研究表明,以每日两次的频率向小鼠体内注射胃泌素混合肽可使血糖水平下降,糖耐量以及胰岛素抵抗明显减轻^[16]。因此,胃泌素不仅增加胰岛 β 细胞数量,增加胰岛素分泌水平,还可以通过减轻胰岛素抵抗来降低血糖水平。

4 促胰液素对血糖的影响

促胰液素是一个27氨基酸肽,由十二指肠中的S细胞分泌,属于胰高血糖素超家族,与GLP-1结构相似,对食物的摄取和糖代谢均有调节作用。研究表明,促胰液素通过cAMP-PKA途径降低中枢杏仁核对食物的摄取,进而降低葡萄糖敏感性神经元的激发率,减少摄食,降低血糖。进一步实验证实,葡萄糖能够使一部分杏仁核神经元的基础激发率(fire rate)下降^[17]。亦有不同的研究发现,与野生型小鼠(SCTR^{+/+})相比,在相同的高脂饮食喂养条件下,促胰液素受体基因敲除(SCTR^{-/-})组小鼠外周血糖水平较低,同时胰岛素抵抗程度较轻、糖耐量亦明显改善,并且餐后甘油三酯水平明显下降^[18]。研究认为,这可能与促胰液素受体基因敲除后肠道脂肪酸的吸收受到抑制有关。因此,促胰液素对糖代谢的影响仍有待进一步研究。

向小鼠体内注射不同浓度的促胰液素,分为对照组(0.9%生理盐水)、亚高浓度组[1 nmol/(kg·min)]、高浓度组[10 nmol/(kg·min)]、超高浓度组[100 nmol/(kg·min)],结果发现,注射前亚高浓度组胰高血糖素水平最低,30 min后对照组最低;然而超高浓度组胰高血糖素水平最高,与时间变化无关。由此可见,促胰液素对血糖的影响可能是由其浓度和作用时间共同决定的^[19]。

综上所述,脑-肠肽对机体血糖的调节机制较为复杂,除了GLP-1研究较多外,CCK、胃泌素和促胰液素相关的研究并不多,而且结论往往亦不一致,虽然

其相关机制仍不十分明确,但因其可以从一定程度上反应血糖水平,故有望成为未来血糖水平的临床观察指标,另因其又可改善胰岛素抵抗、促胰岛素增殖,随着研究的深入有可能从发生机制上控制糖尿病的发生,并逆转已发生2型糖尿病。

参 考 文 献

- [1] Ly HG, Dupont P, Van Laere K, et al. Differential brain responses to gradual intragastric nutrient infusion and gastric balloon distension: a role for gut peptides? [J]. *Neuroimage*, 2017, 144 (Pt A): 101-112. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.09.032.
- [2] Jha PK, Foppen E, Challet E, et al. Effects of central gastrin-releasing peptide on glucose metabolism [J]. *Brain Res*, 2015, 1625: 135-141. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.08.040.
- [3] Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, et al. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(5): 620-630. DOI: 10.1111/nmo.12754.
- [4] Panda V, Shinde P. Appetite suppressing effect of *Spinacia oleracea* in rats: involvement of the short term satiety signal cholecystokinin [J]. *Appetite*, 2017, 113: 224-230. DOI: 10.1016/j.appet.2017.02.030.
- [5] Wang C, Kang C, Xian Y, et al. Sensing of l-arginine by gut-expressed calcium sensing receptor stimulates gut satiety hormones cholecystokinin and glucose-dependent insulinotropic peptide secretion in pig model [J]. *J Food Sci*, 2018, 83(9): 2394-2401. DOI: 10.1111/1750-3841.14297.
- [6] Steinert RE, Landrock MF, Horowitz M, et al. Effects of intraduodenal infusions of l-phenylalanine and l-glutamine on antropyloroduodenal motility and plasma cholecystokinin in healthy men [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, 21(3): 404-413. DOI: 10.5056/jnm14143.
- [7] Cheung GW, Kokorovic A, Lam CK, et al. Intestinal cholecystokinin controls glucose production through a neuronal network [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(2): 99-109. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.07.005.
- [8] Rasmussen BA, Breen DM, Luo P, et al. Duodenal activation of cAMP-dependent protein kinase induces vagal afferent firing and lowers glucose production in rats [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 834-843. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.053.
- [9] Rohde U, Sonne DP, Christensen M, et al. Cholecystokinin-induced gallbladder emptying and metformin elicit additive glucagon-like peptide-1 responses [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 2076-2083. DOI: 10.1210/jc.2016-1133.
- [10] Song I, Patel O, Himpe E, et al. Beta cell mass restoration in alloxan-diabetic mice treated with EGF and gastrin [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140148. DOI: 10.1371/journal.pone.0140148.
- [11] Rehfeld JF, Knop FK, Asmar A, et al. Cholecystokinin secretion is suppressed by glucagon-like peptide-1: clue to the mechanism of the adverse gallbladder events of GLP-1-derived drugs [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(12): 1429-1432. DOI: 10.1080/00365521.2018.1530297.

- pocytes[J]. Mol Med Rep, 2015, 12 (1) : 696-704. DOI: 10.3892/mmr.2015.3401.
- [18] Zhou Y, Lv L, Liu Q, et al. Total flavonoids extracted from *Nervilia Fordii* function in polycystic ovary syndrome through IL-6 mediated JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Biosci Rep, 2019, 39 (1) : pii:BSR20181380. DOI:10.1042/BSR20181380.
- [19] Deng Y, Zhang Y, Li S, et al. Steroid hormone profiling in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1) : 14156. DOI:10.1038/s41598-017-14534-2.
- [20] Liang PY, Yin B, Cai J, et al. Increased circulating Th1/Th2 ratios but not other lymphocyte subsets during controlled ovarian stimulation are linked to subsequent implantation failure after transfer of *in vitro* fertilized embryos[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73 (1) : 12-21. DOI:10.1111/aji.12320.
- [21] Qin L, Xu W, Li X, et al. Differential expression profile of immunological cytokines in local ovary in patients with polycystic ovarian syndrome: analysis by flow cytometry [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 197 : 136-141. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.003.
- [22] Nasri F, Doroudchi M, Namavar Jahromi B, et al. T helper cells profile and CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in polycystic ovary syndrome [J]. Iran J Immunol, 2018, 15 (3) : 175-185. DOI:10.22034/IJI.2018.39387.
- [23] Romualdi D, Versace V, Tagliaferri V, et al. The resting metabolic rate in women with polycystic ovary syndrome and its relation to the hormonal milieu, insulin metabolism, and body fat distribution: a cohort study[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42 (9) : 1089-1097. DOI:10.1007/s40618-019-01029-2.
- [24] Mejia RB, Summers KM, Kresowik JD, et al. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2019, 111 (3) : 571-578. e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.11.030.
- [25] Zhang J, Si Q, Li J. Therapeutic effects of metformin and clomiphene in combination with lifestyle intervention on infertility in women with obese polycystic ovary syndrome[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33 (1) : 8-12. DOI:10.12669/pjms.331.11764.
- [26] Sylus AM, Nandeesh H, Sridhar MG, et al. Clomiphene citrate increases nitric oxide, interleukin-10 and reduces matrix metalloproteinase-9 in women with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 228 : 27-31. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.06.007.
- [27] Furat Rencber S, Kurnaz Ozbek S, Eraldemir C, et al. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: an experimental study[J]. J Ovarian Res, 2018, 11 (1) : 55. DOI:10.1186/s13048-018-0427-7.
- [28] Miethe S, Guarino M, Alhamdan F, et al. Effects of obesity on asthma: immunometabolic links[J]. Pol Arch Intern Med, 2018, 128 (7-8) : 469-477. DOI:10.20452/pamw.4304.
- [29] Ikemoto Y, Kuroda K, Nakagawa K, et al. Vitamin D regulates maternal T-helper cytokine production in infertile women [J]. Nutrients, 2018, 10 (7) : pii:E902. DOI:10.3390/nu10070902.

(收稿日期:2019-05-02)

(本文编辑:饶颖)

(上接第 51 页)

- [12] Rooman I, Bouwens L. Combined gastrin and epidermal growth factor treatment induces islet regeneration and restores normoglycaemia in C57Bl6/J mice treated with alloxan[J]. Diabetologia, 2004, 47 (2) : 259-265. DOI:10.1007/s00125-003-1287-1.
- [13] Téllez N, Montanya E. Gastrin induces ductal cell dedifferentiation and β -cell neogenesis after 90% pancreatectomy [J]. J Endocrinol, 2014, 223 (1) : 67-78. DOI:10.1530/JOE-14-0222.
- [14] Zwirska-Korczala K, Konturek SJ, Sodowski M, et al. Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome [J]. J Physiol Pharmacol, 2007, 58 (Suppl 1) : 13-35.
- [15] Cowey SL, Quast M, Belalcázar LM, et al. Abdominal obesity, insulin resistance, and colon carcinogenesis are increased in mutant mice lacking gastrin gene expression[J]. Cancer, 2005, 103 (12) : 2643-2653. DOI:10.1002/cncr.21094.
- [16] Hasib A, Ng MT, Khan D, et al. Characterisation and antidiabetic utility of a novel hybrid peptide, exendin-4/gastrin-xenin-8-Gln [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 834 : 126-135. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.07.027.
- [17] Pang YY, Chen XY, Xue Y, et al. Effects of secretin on neuronal activity and feeding behavior in central amygdala of rats [J]. Peptides, 2015, 66 : 1-8. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.01.012.
- [18] Sekar R, Chow BK. Secretin receptor-knockout mice are resistant to high-fat diet-induced obesity and exhibit impaired intestinal lipid absorption[J]. FASEB J, 2014, 28 (8) : 3494-3505. DOI: 10.1096/fj.13-247536.
- [19] Ferrer RL, Medrano J, Calpena R, et al. Effect of exogenous cholecystokinin and secretin on pancreatic secretion of insulin and glucagon in rats: *in vivo* model without hepatic filter[J]. Dig Dis Sci, 2001, 46 (10) : 2127-2133. DOI:10.1023/a:1011994327575.

(收稿日期:2019-06-10)

(本文编辑:刘欣)