

· 肠道内分泌与代谢性疾病专题 ·

消化内分泌与糖脂代谢

梁源 孙立君 尹悦 张炜真

北京大学医学部生理学与病理生理学系 100191

通信作者:尹悦, Email: Yueyin@hsc.pku.edu.cn; 张炜真, Email: weizhenzhang@bjmu.edu.cn

【摘要】 消化道内分泌细胞及其分泌的多种激素通过外周和中枢等多种作用途径参与调节机体糖脂代谢。研究发现,胃饥饿素(ghrelin)、促胰液素(secretin)、胆囊收缩素(CCK)、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、肠抑胃肽(GIP)和多肽YY(PYY)等胃肠激素控制食物的摄入、消化与吸收,调节胰岛素分泌,并作用于肝脏、脂肪等外周代谢器官调节机体糖脂稳态。肥胖、2型糖尿病等代谢性疾病与胃肠激素分泌异常密切相关。因此,以胃肠激素作为干预靶点的药物备受关注。对消化道内分泌细胞与激素的深入研究将为治疗代谢性疾病提供新方向。

【关键词】 胃肠道内分泌细胞;胃肠道激素;糖脂代谢;2型糖尿病;肥胖

基金项目:国家自然科学基金(81730020,81930015,82070592);科技部资助课题(2017YFC0908900)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210427-04083

Gut endocrine in glucose and lipid metabolism Liang Yuan, Sun Lijun, Yin Yue, Zhang Weizhen. Department of Physiology and Pathophysiology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China
Corresponding author: Yin Yue, Email: Yueyin@hsc.pku.edu.cn; Zhang Weizhen, Email: weizhenzhang@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Gastrointestinal endocrine cells and relevant hormones function to regulate glucose and lipid metabolism through both peripheral and central pathways. Studies have showed that gastrointestinal hormones including ghrelin, secretin, cholecystokinin (CCK), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gastric inhibitory peptide (GIP) and peptide YY (PYY), play pivotal roles in the modulation of food intake, insulin secretion and lipid metabolism in peripheral organs. Metabolic diseases such as obesity and type 2 diabetes are closely related to gastrointestinal hormone abnormalities. Further study of gastrointestinal endocrine cells and hormones will provide a novel strategy for the treatment of metabolic diseases.

【Keywords】 Gastrointestinal endocrine cells; Gastrointestinal hormones; Glucolipid metabolism; Type 2 diabetes mellitus; Obesity

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81730020, 81930015, 82070592); Science and Technology Project Supported by Ministry of Finance (2017YFC0908900)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210427-04083

随着生活水平的提高,代谢性疾病的发病年龄呈年轻化趋势且死亡人数逐年增加。糖脂代谢失衡是肥胖、2型糖尿病等多种代谢性疾病的病理生理基础。消化道内分泌细胞及其分泌的多种激素通过外周和中枢等多种作用途径维持机体糖脂代谢平衡,对其深入研究可为代谢性疾病的防治提供新思路。

1 肠道内分泌细胞

内分泌细胞分布在人体各处,通过分泌激素维持机体的各项生理功能。就细胞数量而言,胃肠道

是最大的内分泌器官。1952年,Erspamer等发现大量内分泌细胞分布在胃肠黏膜中。这类细胞具有还原银盐使其沉积(亲银性)或保留银盐(嗜银性)等特点。1969年,Solcia等在研究胃泌素瘤时,发现胃幽门部位也存在能产生胃泌素的细胞,并命名为G细胞。在随后的研究中,应用电子显微镜、银染、免疫组化染色等技术鉴定出多种胃肠道内分泌细胞。

消化道内分泌细胞由隐窝底部的多能干细胞发育而来,并沿绒毛-隐窝轴向上迁移。根据形态及分布位置,消化道内分泌细胞分为锥形且顶端有微绒

毛伸入肠腔的“开放型”细胞与圆形无微绒毛的“闭合型”细胞。开放型内分泌细胞通过伸入胃肠腔的微绒毛直接感受肠腔内食物的刺激,而封闭型内分泌细胞则通过神经或体液途径间接感受局部内环境变化,与食物化学刺激关系不大。消化道主要内分泌细胞亚群的位置与功能如表 1 所示。

表 1 消化道内分泌细胞亚群

名称	激素	位置
X/A 样细胞	ghrelin	胃底
G 细胞	gastrin	胃窦、十二指肠
D 细胞	somatostatin	胃体、胃窦、小肠
I 细胞	CCK, 5-HT	近端小肠
K 细胞	GIP, 5-HT	小肠
L 细胞	GLP-1, PYY, 5-HT	远端小肠、结肠
S 细胞	secretin	十二指肠
EC 细胞	5-HT	胃、小肠、大肠

注: ghrelin: 胃饥饿素; gastrin: 胃泌素; somatostatin: 生长抑素; CCK: 胆囊收缩素; 5-HT: 5-羟色胺; GIP: 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; PYY: 肽 YY; secretin: 促胰液素

2 胃肠激素在糖脂代谢中的作用

胃肠腔内的食物刺激胃肠道激素的分泌,直接或间接通过中枢调控肝脏、脂肪、骨骼肌和胰腺等外周器官,从而调节机体的能量平衡。肠道激素水平的改变在肥胖、2 型糖尿病中发挥重要作用。

2.1 胃饥饿素 1999 年, Kojima 等发现胃黏膜 X/A 样细胞合成、分泌一种由 28 个氨基酸组成的多肽,并命名为胃饥饿素(ghrelin)。Ghrelin 在餐前分泌增多,增加食欲,而餐后迅速下降。Sakata 等(2010)发现胃 X/A 样细胞是“闭合型”内分泌细胞,不会直接感受胃内食物的刺激。因此,ghrelin 的分泌可能是受神经或吸收的营养物质调控。研究者发现,胃 X/A 样细胞中存在着以哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路为中心的能量感受机制,通过感受机体的能量状态调节 ghrelin 水平,实现胃与肝脏、脂肪组织的对话,从而调节机体能量代谢稳态^[1-2]。在摄食方面,ghrelin 是目前发现的唯一源于消化道的食欲刺激激素,因此被称为饥饿激素。Ghrelin 可经血液循环进入大脑,也可经迷走神经及孤束核进入下丘脑,通过影响解耦联蛋白 2(UCP2)刺激下丘脑神经肽 Y(NPY)和 agouti 相关蛋白(AgRP),从而刺激食欲、增加摄食。糖代谢方面,血浆 ghrelin 水平与糖代谢密切相关,影响胰岛素的分泌。外源性 ghrelin 促使人体血糖水平升高,损害小鼠血糖稳态^[3]。但也有报道,ghrelin 通过影响胰腺微环境调节糖代谢,激活 X/A 样细胞中 mTOR 信号

通路、降低血浆 ghrelin 水平可导致小鼠胰腺发生自发性纤维化,最终降低胰岛素分泌、升高血糖^[4]。脂代谢方面,ghrelin 一方面间接通过激活下丘脑促生长激素释放激素受体 1a(GHS-R1a),另一方面通过直接与脂肪和肝脏上的相关受体作用,促进脂肪和肝脏中脂质的摄取和合成,抑制脂肪分解,促进肥胖和脂肪肝的形成^[5-6]。

总之,ghrelin 与能量状态密切相关,其在胃和血浆中的水平与体重指数(BMI)呈负相关,在能量正平衡时降低,而能量负平衡时升高^[7]。研究发现,在糖尿病及正常人群中,ghrelin 水平与稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、体重和空腹胰岛素水平均呈负相关,而糖尿病患者进食后 ghrelin 分泌增加^[8]。肥胖患者 ghrelin 水平明显低于正常人。说明 ghrelin 水平在肥胖、2 型糖尿病患者中发生明显改变,是潜在的治疗靶点。

2.2 促胰液素 1902 年,英国医生 Starling 发现了促胰液素(secretin)。Secretin 是一种 27 个氨基酸组成的多肽,由十二指肠 S 细胞分泌,属于胰高血糖素超家族。Secretin 通过环磷酸腺苷-蛋白激酶 A(cAMP-PKA)通路作用于中枢杏仁核,减少对食物的摄取,降低血糖。Pang 等(2015)进一步研究发现,secretin 可能是通过减少部分杏仁核神经元的自发放电来抑制摄食的。近期研究发现,进食后 secretin 水平升高,其与棕色脂肪(BAT)中的 secretin 受体(SCTR)结合产生脂解作用,从而促进 BAT 产热,通过消化道-secretin-BAT-脑轴使中枢产生饱腹感,进而减少摄食^[9]。而 Sekar 等(2014)研究发现,与野生型小鼠相比,secretin 受体基因敲除的小鼠(SCTR^{-/-})高脂饮食喂养后血浆葡萄糖、甘油三酯水平较低,糖耐量、胰岛素抵抗明显改善。研究者认为这种现象与基因敲除小鼠肠道脂肪酸转运体 CD36 的表达减少进而导致脂肪酸吸收减少相关。

在糖尿病患者中,血浆 secretin 水平降低。Secretin 水平的改变刺激肾脏 secretin 受体,从而使糖尿病患者出现多饮、多尿的症状。可见,secretin 对糖脂代谢的影响较为复杂,其在肥胖与 2 型糖尿病中的作用有待进一步研究。

2.3 胆囊收缩素 胆囊收缩素(CCK)最早于 1928 年被发现,主要由食物进入十二指肠后刺激 I 细胞分泌。CCK 可释放入血,也可通过肠神经协同餐后效应发挥抑制胃排空、刺激胰岛素分泌和减轻胰岛素诱导的食欲过剩等作用。在中枢神经系统,CCK

受体主要在大脑、海马、纹状体等部位表达^[10]。CCK 可刺激孤束核产生饱腹感,并阻断下丘脑食欲肽(orexigenic peptides)表达而减少饥饿感。CCK 浓度升高可以刺激下丘脑阿片促黑激素皮质素原(POMC)神经元释放激素发挥降低食欲、增加饱腹感和减轻体重的效应。外周 CCK 与胃肠道迷走神经上 CCK-1 受体(CCK1R)结合使胃松弛和幽门括约肌收缩,从而减少食物进入十二指肠,抑制胃排空。CCK 还可以通过调节胰腺外分泌酶和胆汁酸的释放来介导脂肪、蛋白质和碳水化合物的消化。Pathak 等(2018)研究发现,敲除小鼠 CCK 基因导致胰岛体积缩小、 β 细胞数量减少和 β 细胞凋亡增加,从而导致高血糖。

Hasegawa 等(1996)研究表明,与健康人相比,2 型糖尿病患者 CCK 分泌减少,CCK 水平的降低会进一步导致胰岛素分泌减少及食物摄入增加。鉴于 CCK 与 2 型糖尿病等代谢性疾病的联系,可以通过改变 CCK 对胃排空的作用调节食物摄入,也可以通过干预 CCK 而影响肠-脑轴调控机体代谢的功能,为治疗代谢性疾病提供思路。

2.4 胰高血糖素样肽-1 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种由 30 或 31 个氨基酸组成的多肽,由胰高血糖素原前体基因编码产生 160 个氨基酸片段,而后通过激素原转化酶(PC1/3)剪切而成,主要由回肠和结肠中的 L 细胞分泌,在调节机体葡萄糖稳态中起重要作用^[11]。在中枢神经系统,CLP-1 激活中枢神经系统中的 GLP-1 受体,抑制食欲,并通过延缓胃排空减少食物吸收。GLP-1 能够增强葡萄糖介导的胰岛素分泌,主要作用机制是刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素和抑制 α 细胞分泌胰高血糖素。有研究发现,GLP-1 可增加胰岛 β 细胞的数量并抑制其凋亡^[12]。当血糖较低时,GLP-1 增加胰岛素分泌的作用消失,可以减少低血糖发生的风险。在肝脏,GLP-1 能够增加糖原合成,并通过成纤维细胞生长因子 21(FGF21)减少肝脏糖异生和肝糖原输出。另外,GLP-1 还可以增加骨骼肌对葡萄糖的摄取与利用,从而降低血糖。

研究表明,2 型糖尿病患者 GLP-1 的分泌存在明显缺陷,糖尿病大鼠胰岛 β 细胞 GLP-1 受体减少^[13]。笔者之前的研究也证实,在糖尿病小鼠中 GLP-1 的分泌减少,这一过程是由 mTOR 信号通路介导的^[14]。熊佩华等(2013)研究发现,肥胖型 2 型糖尿病患者血清 GLP-1 水平低于正常体重 2 型糖尿病

患者,BMI 与血清 GLP-1 水平呈负相关。GLP-1 对葡萄糖稳态的研究较为深入,以其作为治疗靶点的药物已经在临床广泛应用。

2.5 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)是一种由小肠 K 细胞合成与分泌的葡萄糖依赖性促胰岛素分泌的胃肠激素,含有 42 个氨基酸。与其他能够通过神经分泌途径发挥作用的激素不同,GIP 仅能通过内分泌途径作用于其受体发挥生理功能。GIP 受体(GIPR)广泛分布于胰腺、胃肠道、脂肪等组织。GIP 可与胰岛 β 细胞上的 GIPR 结合刺激胰岛素分泌与合成,促进 β 细胞增殖;血糖低于正常水平时,GIP 还可作用于胰岛 α 细胞,刺激胰高血糖素分泌。因此,GIP 通过平衡胰岛 α 细胞与 β 细胞的功能维持葡萄糖稳态^[15]。关于脂代谢,GIP 增强脂肪细胞的脂质蓄积和胰岛素诱导的葡萄糖摄取,增强肝脏中的脂质沉积^[16],并在低血糖的情况下增加肝糖原输出。

研究表明,GIP 与 2 型糖尿病和肥胖的发病密切相关。空腹血浆 GIP 水平与脂肪异位沉积相关。一项超过 120 000 人的全基因组关联研究(GWAS)发现,BMI 与 GIPR 基因座的单核苷酸多态性(SNP)之间有很强的关联性^[17]。高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中 GIP 的分泌增加,而阻断 GIP 信号可以减少脂肪组织、肝脏脂质沉积,提高胰岛素敏感性^[18]。GIP 对于糖稳态的维持至关重要,但是促进脂质沉积的作用使其在临床应用中受限。

2.6 肽 YY 肽 YY(PYY)是一种 36 个氨基酸多肽,主要由远端肠道 L 细胞以内分泌和旁分泌两种方式分泌。PYY 的主要生理功能是调节食欲和维持糖稳态。进食后,PYY 抑制下丘脑弓状核 Y2 受体发挥作用,减少 γ -氨基丁酸(GABA)、AgRP 的合成,激活 POMC 神经元抑制摄食^[19]。Nieuwenhuizen 等(1994)发现,PYY 通过 cAMP 信号通路抑制葡萄糖诱导的胰岛素分泌。在消化道,PYY 的主要生理功能是抑制胃肠蠕动,延长食物在消化道的滞留时间,增加营养吸收。

研究发现,有胰岛素抵抗家族史的人群血清 PYY 水平低于无胰岛素抵抗家族史的人群^[20]。崔涛等(2013)研究发现,与糖耐量正常人群相比,初诊断为 2 型糖尿病的患者空腹及标准餐后血清 PYY 水平降低且分泌模式改变,这些研究结果提示 2 型糖尿病餐后高胰岛素血症及胰岛素抵抗可能与 PYY 分泌改变有关。此外,Batterham 等发现,与非

肥胖人群相比,肥胖个体的血清 PYY 水平降低,空腹 PYY 水平与 BMI 呈负相关。而肥胖人群接受外源性 PYY 后进食减少,并不存在 PYY 抵抗。这些研究发现提示 PYY 可能是治疗肥胖的潜在靶点。

3 胃肠激素在治疗代谢性疾病中的现状

全球糖尿病和肥胖症的患病率持续上升(IDF Diabetes Atlas; URL: <http://www.diabetesatlas.org/>), 2019 年 20~79 岁的糖尿病患者数约为 4.63 亿,预计到 2045 年糖尿病患病人数将增长到 7 亿。随着消化内分泌研究的深入,以胃肠道激素作为干预靶点的药物受到越来越多的关注。

GLP-1 类似物及受体激动剂已经广泛应用于糖尿病和肥胖的治疗。GLP-1 受体激动剂(GLP-1RA)具有多种生理作用,包括以葡萄糖依赖方式刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,减少胃排空和减轻体重,美国临床内分泌医师协会(AACE)联合美国内分泌学会(ACE)共识声明中将其列为糖尿病一线治疗选择之一。已上市的 GLP-1RA 包括艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽、利司那肽等。使用 GLP-1RA 可以减轻体重,临床试验表明,在肥胖和糖尿病前期人群中,相比于使用安慰剂组,使用利拉鲁肽组体重减轻 5%^[21]。内源性 GLP-1 被二肽基肽酶-4(DPP-4)剪切并迅速失活。为减少内源性 GLP-1 失活开发了 GLP-1 类似物,其通过改变第 8 位氨基酸从而阻止 DPP-4 剪切或者与白蛋白等大分子融合减缓其在肾脏清除,提高内源性 GLP-1 的浓度。此外,采用 DPP-4 抑制剂可以减少 GLP-1 的降解,提高内源性 GLP-1 的浓度。现阶段, GLP-1 类药物主要用于 2 型糖尿病和肥胖的治疗,随着研究的深入,此类药物将会有更加广泛的应用。

GIP 在治疗代谢性疾病中的应用主要是与 GLP-1 组成双受体激动剂。与单受体激动剂相比, GIP/GLP-1 双激动剂 NN9709 在肥胖小鼠、糖尿病大鼠和小鼠中改善代谢作用更加显著。2018 年, GIP/GLP-1 双受体激动剂 LY3298176 的 II b 期临床研究表明,其在血糖控制和体重减轻方面疗效显著,安全性和耐受性良好^[22]。近日,美国礼来公司公布了 LY3298176 的 III 期临床试验结果,受试者糖化血红蛋白和体重均显著下降。这是第一个完成 III 期试验的 GIP/GLP-1 双激动剂,有望成为代谢性疾病一线治疗药物。

临床研究发现,给予肥胖患者注射 PYY 可以明显减少食物摄入。血液循环中内源性 PYY 半衰期

只有 8 min,因此,延缓其降解是药物开发的重要策略,目前已开发出几种抗蛋白水解失活的药物。在小鼠模型,给予稳定的 PYY 对摄食有抑制作用,与 GLP-1 联合使用可以减轻体重、降低血糖^[23]。诺和诺德公司开发的食欲调节分子 NN-9747 和 NN-9748 由 PYY 与 GLP-1 受体激动剂索马鲁肽联合组成,已经在健康超重受试者中完成了 I 期试验(Novo Nordisk 2017 Annual Report)。PYY 类药物在临床的应用有待进一步研究。

针对 ghrelin-GHSR1a 通路的治疗策略主要包括:使用抗体和 RNA spiegelmers 中和 ghrelin、GHSR1a 拮抗剂和反向激动剂、抑制 ghrelin O-酰基转移酶(GOAT)等方法。Ghrelin 相关药物在代谢性疾病中的应用已经有文章详细介绍^[24],本文不再赘述。

CCK 类似物和小分子 CCKR1 激动剂已被用于治疗肥胖症的药物研究。虽然此类药物能够减少食物摄入,但是并不能使体重降低。给肥胖大鼠注射 CCK 能增强 GLP-1RA 减轻体重的作用。CCK 与其他胃肠激素之间的相互作用及临床应用还有待进一步研究。

4 思考与展望

4.1 从单纯消化吸收到代谢调节中心 传统观点认为,消化道主要发挥运送与消化食物的功能。随着对消化生理学研究的深入,胃肠道在平衡机体能量摄取与消耗过程中的重要作用逐渐被重视,被视为调节糖脂代谢的重要器官。胃旁路手术是目前减重、治疗代谢性疾病的最有效方法,其机制并不单纯是减少食物的吸收,更可能通过多种复杂生理变化重塑机体能量代谢平衡。包括手术后胃肠道,尤其是上消化道对食物等营养成分感受的缺失,从而导致胃肠内分泌细胞改变其分泌模式。因此,针对上消化道能量感受的研究将为糖脂代谢失衡等慢性代谢性疾病提供新策略。

4.2 从单一中枢机制到外周多元机制 传统的肠-脑轴认为,胃肠激素主要作用于中枢,尤其是下丘脑发挥调节摄食和能量代谢的作用。近年来的研究表明,多种胃肠激素通过其相应受体,作用于外周代谢器官,如胰腺、肝脏、脂肪、骨骼肌,改变胰岛素的分泌、葡萄糖的摄取与利用、脂质分解与沉积等方式调节能量摄入与消耗的平衡。这些研究将单一的肠-脑轴拓展为多层次的肠-胰、肠-肝、肠-脂肪轴,揭示了胃肠内分泌在机体糖脂代谢稳态中的重要作用。因此,针对多种胃肠激素的联合治疗方案将会更为

有效而安全。

4.3 针对胃肠道干预的优势 口服给药简单方便, 最容易被患者接受。此外, 通过改变药物的物理、化学性质, 减少其吸收, 可降低药物的不良反应, 提高药物的安全性。因此, 针对胃肠内分泌靶点的局部干预, 将为糖脂代谢紊乱的防治提供安全有效的新策略。

5 结语

胃肠激素为 2 型糖尿病和肥胖发病机制与治疗研究提供了新方向。目前, 基于 GLP-1 的药物已经广泛应用于肥胖和糖尿病治疗中, 而针对其他胃肠激素尤其是上消化道分泌的激素如 ghrelin 和 secretin 等的药物研发正在不断探索和完善中, 通过消化道局部干预胃肠激素防治糖脂代谢紊乱, 未来会有广阔的临床应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Li Z, Yu R, Yin W, et al. mTOR signaling in X/A-like cells contributes to lipid homeostasis in mice [J]. *Hepatology*, 2019, 69 (2): 860-875. DOI: 10.1002/hep.30229.
- [2] Xu G, Li Y, An W, et al. Gastric mammalian target of rapamycin signaling regulates ghrelin production and food intake [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (8): 3637-3644. DOI: 10.1210/en.2009-0372.
- [3] Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice [J]. *Gut*, 2003, 52 (7): 947-952. DOI: 10.1136/gut.52.7.947.
- [4] Yu R, Li Z, Liu S, et al. Activation of mTORC1 signaling in gastric X/A-like cells induces spontaneous pancreatic fibrosis and derangement of glucose metabolism by reducing ghrelin production [J]. *EBioMedicine*, 2018, 36: 304-315. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.09.027.
- [5] Li Z, Xu G, Qin Y, et al. Ghrelin promotes hepatic lipogenesis by activation of mTOR-PPAR γ signaling pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (36): 13163-13168. DOI: 10.1073/pnas.1411571111.
- [6] Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, et al. ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3-36): secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97 (1): 411-463. DOI: 10.1152/physrev.00031.2014.
- [7] Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa [J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145 (5): 669-673.
- [8] Zheng F, Yin X, Lu W, et al. Improved post-prandial ghrelin response by nateglinide or acarbose therapy contributes to glucose stability in type 2 diabetic patients [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36 (7): 489-496. DOI: 10.3275/8811.
- [9] Li Y, Schnabl K, Gabler SM, et al. Secretin-activated brown fat mediates prandial thermogenesis to induce satiation [J]. *Cell*, 2018, 175 (6): 1561-1574. DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.016.
- [10] Okonkwo O, Zozoff D, Adeyinka A. *Biochemistry, Cholecystokinin [J/OL]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [2021-05-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534204/>.
- [11] Kreymann B, Ghatti MA, Williams G, et al. Glucagon-like peptide-17-36: a physiological incretin in man [J]. *Lancet*, 1987, 2: 1300-1304. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91194-9.
- [12] Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132 (6): 2131-2157. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
- [13] Xu G, Kaneto H, Laybutt DR, et al. Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes [J]. *Diabetes*, 2007, 56 (6): 1551-1558. DOI: 10.2337/db06-1033.
- [14] Xu G, Li Z, Ding L, et al. Intestinal mTOR regulates GLP-1 production in mouse L cells [J]. *Diabetologia*, 2015, 58 (8): 1887-1897. DOI: 10.1007/s00125-015-3632-6.
- [15] Oduori OS, Murao N, Shimomura K, et al. Gs/Gq signaling switch in β cells defines incretin effectiveness in diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (12): 6639-6655. DOI: 10.1172/JCI40046.
- [16] Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity [J]. *Nat Med*, 2002, 8 (7): 738-742. DOI: 10.1038/nm727.
- [17] Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index [J]. *Nat Genet*, 2010, 42 (11): 937-948. DOI: 10.1038/ng.686.
- [18] Irwin N, Flatt PR. Evidence for beneficial effects of compromised gastric inhibitory polypeptide action in obesity-related diabetes and possible therapeutic implications [J]. *Diabetologia*, 2009, 52 (9): 1724-1731. DOI: 10.1007/s00125-009-1422-8.
- [19] McGowan BM, Bloom SR. Peptide YY and appetite control [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4 (6): 583-588. DOI: 10.1016/j.coph.2004.06.007.
- [20] Boey D, Heilbronn L, Sainsbury A, et al. Low serum PYY is linked to insulin resistance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes [J]. *Neuropeptides*, 2006, 40 (5): 317-324. DOI: 10.1016/j.npep.2006.08.002.
- [21] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (1): 11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.
- [22] Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10160): 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
- [23] Will S, Hornigold DC, Baker DJ, et al. Gut check on diabetes: leveraging gut mechanisms for the treatment of type 2 diabetes and obesity [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 37: 10-15. DOI: 10.1016/j.coph.2017.07.010.
- [24] Liang Y, Yin W, Yin Y, et al. ghrelin based therapy of metabolic diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28 (13): 2565-2576. DOI: 10.2174/0929867327666200615152804.

(收稿日期: 2021-04-27)

(本文编辑: 刘欣)