

· 综述 ·

下丘脑血糖感应系统缺陷与 2 型糖尿病的关系

刘国敏 刘学军

天津医科大学朱宪彝纪念医院、天津市内分泌研究所、国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室、天津市代谢性疾病重点实验室 300134

通信作者:刘学军, Email: liuxuejun36@163.com

【摘要】 到目前为止,中枢神经系统在正常葡萄糖稳态和 2 型糖尿病中所起的作用仍未阐明。但是越来越多的证据表明,中枢神经系统某些区域(如下丘脑)也存在葡萄糖感应系统,与胰腺一样,该系统也能感知和响应循环血液中葡萄糖水平的变化。下丘脑血糖感应系统主要包括葡萄糖刺激性神经元及葡萄糖抑制性神经元,分别在低血糖及高血糖时被激活。在低血糖时,为了保证大脑的葡萄糖供应,该血糖感应系统被激活从而迅速作用在外周靶器官,以抑制胰岛素分泌并上调胰高血糖素分泌,进而升高血糖,该反应即低血糖对抗神经回路反应(CRR)。而在遗传及环境因素的作用下,如果下丘脑感应葡萄糖的能力受损,导致 CRR 的血糖调定点上调,将促进 2 型糖尿病的发生。越来越多的临床前证据也表明,通过恢复大脑感知血糖水平功能的治疗措施,可用于治疗 2 型糖尿病。然而,下丘脑葡萄糖感应系统的细胞内机制仍未完全阐明,有待进一步研究证实。

【关键词】 中枢神经系统;下丘脑;血糖稳态;2 型糖尿病

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210805-08014

Association between hypothalamic glucose-sensing system dysfunction and type 2 diabetes mellitus

Liu Guomin, Liu Xuejun. NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China

Corresponding author: Liu Xuejun, Email: liuxuejun36@163.com

【Abstract】 Until now, roles of central nervous system in both normal glucose homeostasis and in type 2 diabetes mellitus remains poorly understood. Growing evidence indicates that there is glucose sensing system in selective central nervous system areas, such as the hypothalamus. Like the pancreas, hypothalamus is equipped to sense and respond to changes in the circulating glucose level. hypothalamic glucose sensing system mainly includes glucose stimulating neurons and glucose inhibitory neurons, which are activated at hypoglycemia and hyperglycemia respectively. In case of hypoglycemia, in order to ensure the energy supply to the brain, the glucose sensing system is activated quickly by acting on the peripheral target organs to inhibit insulin secretion and up regulate glucagon secretion, so as to increase blood glucose. This response is called counterregulatory responses (CRRs) to hypoglycemia. Under certain circumstance of genetic and environmental factors, if the ability of the hypothalamus to sense glucose level is impaired, the set-point of CRR will be increased which then promote the occurrence of type 2 diabetes mellitus. This perspective is strengthened by growing preclinical evidence that in type 2 diabetes mellitus the defended level of blood glucose can be restored to normal by therapies that restore the brain's ability to properly sense the circulating glucose level. However, the underlying intracellular mechanisms of glucose sensing in the hypothalamus remain further studies.

【Keywords】 Central nervous system; Hypothalamus; Blood glucose homeostasis; Type 2 diabetes mellitus

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210805-08014

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus) 是目前临床上最常见的代谢障碍性疾病, 已成为威胁人类健康的重要非传染性疾病, 最新发布的 2020 版中华医学会糖尿病学分会明确提出, 2 型糖尿病是一种进展性疾病, 随着病程的进展, 血糖有逐渐升高的趋势。我国糖尿病患者以 2 型糖尿病为主, 占 90.0% 以上。正常人的血糖与其他生化检验指标一样, 维持在一定的生理范围内, 受多器官或多种内分泌激素的动态调节, 波动范围较小。其中中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 在调节葡萄糖稳态方面起着至关重要的作用。越来越多的证据表明, CNS 某些区域 (例如下丘脑) 中葡萄糖感应能力的破坏与 2 型糖尿病的发生密切相关^[1], 本文对此予以综述。

1 下丘脑的血糖感应系统

CNS 在感应血糖水平, 协调外周靶器官的糖代谢, 进而将血糖水平维持在一个狭窄范围内起着关键性的调节作用^[2]。值得注意的是, CNS 不仅有助于协调胰岛素分泌的速度、数量及持续时间, 并且在不依赖胰岛素机制的时候可以减少葡萄糖产生, 同时增加对血糖的利用。CNS 的血糖水平明显低于循环血液中的血糖水平。据估计, 脑葡萄糖水平在 1 ~ 2.5 mmol/L 之间, 低血糖时可能降至 0.5 mmol/L, 而高血糖时可能达到 5 mmol/L^[3]。早在 1921 年发现胰岛素之前, 克劳德·伯纳德 (Claude Bernard) 就提出了假设, 大脑在葡萄糖稳态的调控中可能起关键性作用。其理论基础是: 由于大脑几乎完全依赖葡萄糖作为能量, 这也符合人体在进化上的生理学需要, 因此, 它需要确保血糖的稳定及可用性。近年来关于果蝇的研究进一步证实^[4], 果蝇血糖的中枢调节是由 CNS 中一对神经元支配, 在胰岛素分泌细胞本身没有破坏的前提下, 一旦这对神经元被破坏, 则果蝇血糖即会升高; 而且研究发现, 神经元对血糖的感应调控机制与分泌胰岛素的 β 细胞类似。葡萄糖传感的细胞机制最初是在神经元中进化的, 在长期的进化过程中, 人类仍然保留了果蝇这种感应葡萄糖的中枢调控机制, 正如克劳德·伯纳德所设想的那样, 胰岛素分泌位于中枢神经系统的下游, 胰岛素分泌受到大脑的调控。在人类, CNS 可以通过一些大脑特殊区域感知血糖的变化, 特别是下丘脑, 它

是葡萄糖调节的主要区域, 可以将来自外周器官的多种代谢信息输入与来自大脑其他区域的传入刺激相结合, 并协调多种传出反应以控制食物摄入、脂肪代谢、激素分泌、体温、运动和行为等, 以维持能量平衡和血糖水平。它由几个含有不同神经元群的核组成, 这些神经元群表达多种参与能量稳态调节的神经肽和神经递质。下丘脑与外周的这种复杂而高度协调的功能是通过其对自主神经系统和内分泌系统的控制来实现的。下丘脑中存在两种葡萄糖感应神经元: 葡萄糖兴奋神经元和葡萄糖抑制神经元。高血糖可激活葡萄糖兴奋神经元, 而低血糖则导致葡萄糖抑制神经元激活^[5]。

目前已明确下丘脑弓状核和下丘脑腹内侧核在糖代谢中具有重要的调节作用^[6]。下丘脑弓状核在感知全身能量状态方面发挥着重要作用。Varela 等^[7]的研究表明, 下丘脑弓状核包含两个主要的神经元群: 神经肽 Y/刺鼠相关肽神经元和阿黑素原 (POMC) 神经元, 神经肽 Y/刺鼠相关肽神经元和 POMC 神经元以相反的方式调节能量和葡萄糖稳态。另外还有研究表明, 下丘脑腹内侧核的类固醇生成因子-1 (SF1) 神经元也具有调节血糖的能力, 其血糖敏感元在摄食终止、饱觉形成和体重调节中发挥重要作用, 损伤此部位会导致食欲亢进、胰岛素抵抗和体重增加。因此笔者认为, 下丘脑弓状核和下丘脑腹内侧核在控制能量消耗和葡萄糖稳态方面发挥着关键作用。此外, 还有研究表明除了这些可感知血糖变化的特殊区域外, 下丘脑外侧区域也存在葡萄糖兴奋和葡萄糖抑制神经元; 脑干的孤束核和迷走神经背侧运动核 (DMX) 也具有血糖调节作用^[8]。但这种调节作用背后的确切机制和神经元回路仍需要进一步探索。

2 下丘脑中血糖感应系统紊乱参与 2 型糖尿病的证据及机制

Alonge 等^[1]提出, CNS 对血糖稳态的调控是通过胰岛素依赖和不依赖机制实现的。当血糖较高时, 胰岛素将刺激胰岛素敏感组织来促进血液中葡萄糖的处理, 而与此同时, 高血糖信号将通过中枢 (弓状核-正中隆起及孤束核) 和外周葡萄糖感知系统 (如肝脏门脉系统的感受器) 传入 CNS, 后者发出指令, 通过激活自主神经系统, 作用在胃肠道、肝脏

及胰腺,从而以胰岛素依赖和非胰岛素依赖途径降低血糖。通常情况下,血糖被严密控制在非常窄的范围内,此时胰岛具有高度的自主性,大脑的调控作用较弱;当血糖大幅波动时,CNS 的血糖调节作用明显增强^[9],中枢神经系统对血液中葡萄糖水平的感知一旦受到破坏,会降低葡萄糖诱导的胰岛素分泌水平,从而升高了血糖的平均水平。

2.1 下丘脑中低血糖对抗神经回路反应(CRR)与 2 型糖尿病 低血糖时,CNS 会启动 CRR 以纠正低血糖,包括刺激肾上腺素分泌以促进糖异生并抑制外周葡萄糖的利用,并且交感神经激活通过刺激人体胰高血糖素释放以及抑制胰岛素释放,最终使血糖升高以对抗低血糖。通过给大鼠注射 2-脱氧葡萄糖或其他不能代谢的葡萄糖类似物,可诱导 CNS 的低血糖 CRR^[10]。而在啮齿类动物中,通过光刺激等激活下丘脑腹内侧核区域 CRR 低血糖反调节回路相关神经元,可诱导完全相似的升血糖反应^[11]。如果由于遗传或后天因素导致大脑感知血糖的能力减弱,为了保证大脑的血糖水平,CNS 会上调 CRR 的血糖调定点,如抑制葡萄糖诱导的胰岛素分泌(GSIS),从而可能促进血糖升高。研究人员把这种 CNS 的感应缺陷称为“神经性低血糖症”。研究发现,在 2 型糖尿病动物模型及患者中,随着血糖的升高,大脑中葡萄糖水平及大脑摄取葡萄糖的能力下降^[12-14]。由糖尿病前期发展至早期糖尿病时,CNS 的低血糖调定点会明显升高^[15]。Flak 等^[16]的研究表明,破坏正常小鼠的下丘脑腹内侧核中神经元,导致小鼠血糖下降 25%。同样,如果抑制 CNS 中低血糖反馈调节回路的神经元,不仅可抑制 2-脱氧葡萄糖诱导的“神经性低血糖症”反应,而且可降低糖尿病小鼠的血糖^[17]。以上支持 CNS 低血糖反调节回路神经元受损可能是糖尿病发生的关键因素。

2.2 下丘脑中血糖感受蛋白与 2 型糖尿病 对小鼠的研究显示,特异性敲除 CNS 的葡萄糖激酶(GCK,胰岛 β 细胞及神经元的共同葡萄糖感应器)也会导致血糖稳态失衡^[18]。而大鼠糖尿病模型中,下丘脑 GCK 的活性丧失会诱导高血糖,而修复 GCK 活性可逆转高血糖^[19]。临床证据也支持 CNS 血糖感应蛋白异常参与糖尿病的发生。青少年发病的成年型糖尿病 2 型(MODY2)是一种单基因糖尿病。

MODY2 占有 MODY 病例的 15% ~ 20%,它是由 GCK 基因突变引起的,故被称为 GCK-MODY。GCK-MODY 一般无明显临床症状,表现为自出生起持续轻度的空腹高血糖(5.4 ~ 8.3 mmol/L),糖化血红蛋白轻度升高(小于 40 岁的患者为 5.6% ~ 7.3%,大于 40 岁的患者为 5.9% ~ 7.6%)。研究显示,与 2 型糖尿病患者相同,MODY2 患者中 CRR 反应的血糖调定点也明显上调^[15]。尽管 GCK 突变同时影响中枢神经元及胰岛对葡萄糖的敏感性,但由于 CRR 反应涉及肾上腺素的释放,不太可能受胰岛的调节,因此,MODY2 的低血糖 CRR 调定点上调也进一步支持 CNS 对血糖的敏感性下降与糖尿病密切相关。

除 GCK 外,葡萄糖转运体 2(GLUT2)及解偶联蛋白 2(UCP2)的异常表达也参与了下丘脑对血糖水平的失敏感改变。研究显示,在高脂诱导的肥胖动物模型中,由于 GLUT2 水平降低,且下丘脑 5'-磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)不适当激活,导致下丘脑葡萄糖感应缺陷,后者可进一步导致能量和葡萄糖调节受损^[20]。此外,有研究发现,高脂诱导的肥胖模型中,POMC 神经元对葡萄糖的感应能力受损。进一步研究发现,POMC 神经元对葡萄糖的感应缺陷可能与 UCP2 有关,后者不仅在下丘脑高度表达,并且在肥胖动物模型中 UCP2 表达进一步上调^[21]。深入机制仍需进一步阐明。

3 中枢神经系统对胰岛功能的调控

中枢神经系统调节血糖的另一种机制是调节胰岛的功能,通过人类和动物实验证明,胰岛素和胰高血糖素对循环血液中血糖的反应受到神经元调控,这些神经元涉及下丘脑和脑干,大多具有葡萄糖感应特性,感受到的信息通过涉及自主神经系统的多突触纤维连接中继投射到胰岛,导致血浆胰岛素水平因各种神经回路的活动而发生动态变化。胰岛受交感神经和副交感神经纤维支配。胰岛素已被证明可以急性激活下丘脑葡萄糖感应神经元中的 ATP 敏感性钾(K-ATP)通道,并且在 2 型糖尿病中观察到中枢神经系统对于胰岛素信号的改变^[22]。越来越多的证据表明,中枢神经系统在血糖调节方面发挥了重要作用。研究显示,下丘脑对血糖水平的感应能力下降参与了 2 型糖尿病的发生,低血糖对抗

性神经回路异常、神经元中葡萄糖感受蛋白(GCK、GLUT2、UCP 等)的表达紊乱等参与了下丘脑的血糖感应能力下降。并且自主神经系统对胰岛细胞的调节也发挥了重要作用。虽然我们目前取得了实质性进步,但仍处于起步阶段,深入研究神经系统对于血糖的调节机制可能有助于进一步阐明 2 型糖尿病的发生、发展机制,并为寻找新的治疗靶点提供理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Alonge KM, D'Alessio DA, Schwartz MW. Brain control of blood glucose levels; implications for the pathogenesis of type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2021, 64 (1) : 5-14. DOI: 10. 1007/s00125-020-05293-3.
- [2] Yoon NA, Diano S. Hypothalamic glucose-sensing mechanisms [J]. *Diabetologia*, 2021, 64 (5) : 985-993. DOI: 10. 1007/s00125-021-05395-6.
- [3] Ritter S. Monitoring and maintenance of brain glucose supply; importance of hindbrain catecholamine neurons in this multifaceted task // Harris RBS. *Appetite and food intake; central control*. 2nd ed. Boca Raton (FL) : CRC Press/Taylor & Francis, 2017.
- [4] Oh Y, Lai JS, Mills HJ, et al. A glucose-sensing neuron pair regulates insulin and glucagon in *Drosophila* [J]. *Nature*, 2019, 574 (7779) : 559-564. DOI: 10. 1038/s41586-019-1675-4.
- [5] Routh VH. Glucose sensing neurons in the ventromedial hypothalamus [J]. *Sensors (Basel)*, 2010, 10 (10) : 9002-9025. DOI: 10. 3390/s101009002.
- [6] Gao Q, Horvath TL. Neuronal control of energy homeostasis [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582 (1) : 132-141. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2007. 11. 063.
- [7] Varela L, Horvath TL, et al. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis [J]. *EMBO Rep*, 2012, 13 (12) : 1079-1086. DOI: 10. 1038/embor. 2012. 174.
- [8] Fosch A, Zagnutt S, Casals N, et al. New insights of SF1 neurons in hypothalamic regulation of obesity and diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (12) : 6186. DOI: 10. 3390/ijms22126186.
- [9] Schwartz MW, Seeley RJ, Tschöp MH, et al. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes [J]. *Nature*, 2013, 503 (7474) : 59-66. DOI: 10. 1038/nature12709.
- [10] Scheurink A, Ritter S. Sympathoadrenal responses to glucoprivation and lipoprivation in rats [J]. *Physiol Behav*, 1993, 53 (5) : 995-1000. DOI: 10. 1016/0031-9384(93)90279-o.
- [11] Meek TH, Nelson JT, Matsen ME, et al. Functional identification of a neurocircuit regulating blood glucose [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113 (14) : E2073-E2082. DOI: 10. 1073/pnas. 1521160113.
- [12] Eskian M, Alavi A, Khorasanizadeh M, et al. Effect of blood glucose level on standardized uptake value (SUV) in 18F-FDG PET-scan; a systematic review and meta-analysis of 20,807 individual SUV measurements [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46 (1) : 224-237. DOI: 10. 1007/s00259-018-4194-x.
- [13] Sprinz C, Altmayer S, Zanon M, et al. Effects of blood glucose level on 18F-FDG uptake for PET/CT in normal organs; a systematic review [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (2) : e0193140. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0193140.
- [14] Ma Y, Ratnasabapathy R, Izzi-Engbeaya C, et al. Hypothalamic arcuate nucleus glucokinase regulates insulin secretion and glucose homeostasis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (9) : 2246-2254. DOI: 10. 1111/dom. 13359.
- [15] Chakera AJ, Hurst PS, Spyer G, et al. Molecular reductions in glucokinase activity increase counter-regulatory responses to hypoglycemia in mice and humans with diabetes [J]. *Mol Metab*, 2018, 17 : 17-27. DOI: 10. 1016/j. molmet. 2018. 08. 001.
- [16] Flak JN, Goforth PB, Dell'Orco J, et al. Ventromedial hypothalamic nucleus neuronal subset regulates blood glucose independently of insulin [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (6) : 2943-2952. DOI: 10. 1172/JCI134135.
- [17] Flak JN, Arble D, Pan W, et al. A leptin-regulated circuit controls glucose mobilization during noxious stimuli [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127 (8) : 3103-3113. DOI: 10. 1172/JCI90147.
- [18] Stanley SA, Kelly L, Latcha KN, et al. Bidirectional electromagnetic control of the hypothalamus regulates feeding and metabolism [J]. *Nature*, 2016, 531 (7596) : 647-650. DOI: 10. 1038/nature17183.
- [19] Kang L, Dunn-Meynell AA, Routh VH, et al. Glucokinase is a critical regulator of ventromedial hypothalamic neuronal glucosensing [J]. *Diabetes*, 2006, 55 (2) : 412-420. DOI: 10. 2337/diabetes. 55. 02. 06. db05-1229.
- [20] de Andrade IS, Zemdeg JC, de Souza AP, et al. Diet-induced obesity impairs hypothalamic glucose sensing but not glucose hypothalamic extracellular levels, as measured by microdialysis [J]. *Nutr Diabetes*, 2015, 5 (6) : e162. DOI: 10. 1038/nutd. 2015. 12.
- [21] Parton LE, Ye CP, Coppari R, et al. Glucose sensing by POMC neurons regulates glucose homeostasis and is impaired in obesity [J]. *Nature*, 2007, 449 (7159) : 228-232. DOI: 10. 1038/nature06098.
- [22] Ruud J, Steculorum SM, Brünig JC. Neuronal control of peripheral insulin sensitivity and glucose metabolism [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 : 15259. DOI: 10. 1038/ncomms15259.

(收稿日期:2021-08-05)