

·专家述评·

## Ivan de Araujo 团队揭示 GLP-1 如何通过肠脑轴神经环路 调控机体行为和生理学效应

张 通

(广州市第一人民医院//广州消化疾病中心//华南理工大学附属第二医院普外科 广东 广州 510180)



**作者简介:**张通,广州市第一人民医院、广州消化疾病中心、华南理工大学附属第二医院,结直肠外科副主任医师,美国西奈山医学院访问学者。现任广东省医学会胃肠外科分会青年委员,广东省精准医学会结直肠癌分会委员,广东省保健协会肛肠保健分会委员,广州市医师协会普外科分会委员。近年来,本人主要致力于消化病学和神经科学领域的交叉研究,研究成果多次发表于 *Cell*, *Cancer letters*, *Molecular Cancer* 等期刊。主持参与多项国家自然科学基金、省自然科学基金项目,2021年参与的《结直肠癌早期筛查方案和干预的技术创新》项目荣获“广东医学科技一等奖”。E-mail: eyzhangtong@scut.edu.cn。

**摘 要:**近期来自西奈山医学院 IvandeAraujo 课题组报道了小肠分泌的内生型胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 通过交感神经通路控制食欲的器官间神经环路,该工作证实了远端回肠 L 细胞内分泌的 GLP-1 是由位于肌层的表达 GLP-1R (胰高血糖素-1 受体) 的神经元监测,并通过腹腔交感神经节,进而介导胃动力减低和扩张。该文进一步深入研究并发现,位于脊髓的背根神经元,是感受胃扩张,并将感觉信息传导至延髓,从而引发下丘脑与脑干协同的降低摄食行为。这项研究为治疗腹胀,食欲减退等胃动力障碍的相关疾病提供了新的策略。

**关键词:**胰高血糖素样肽-1;厌食;肠-脑轴

中图分类号:R338.5

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2023)04-0718-03

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0424

### A New Study From Ivan de Araujo Lab Reported GLP-1 Mediated Gut-Brain Neural Circuit Controls Appetite Suppression

ZHANG Tong

(Guangzhou First People's Hospital//Guangzhou Digestive Disease Center//Department of General Surgery, The Second  
Affiliated Hospital of South China University of Technology, Guangzhou 510180, China)

Correspondence to: ZHANG Tong; E-mail: eyzhangtong@scut.edu.cn

**Abstract:** A new study in *Cell* from Ivan de Araujo and colleagues reported that intestinal GLP-1 acts on an inter-organ sympathetic neural circuit that induces appetite suppression. This study revealed that GLP-1, secreted by ileal L cells, sensing by intestinal myenteric layer intestinofugal neurons activated a sympatho-gastro-spinal-reticular-hypothalamic pathway involved in appetite suppression, linking stomach distention to craniofacial programs for food rejection. These molecularly indentified, delimited enteric circuits may be targeted to ameliorate the abdominal bloating and loss of appetite typical of gastric motility disorders.

**Key words:** glucagon-like peptide-1; anorexia; gut-brain axis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(4): 718-720]

收稿日期:2022-12-13

基金项目:国家自然科学基金(82173236);西藏自治区自然科学基金[XZ2022ZR-ZY45(Z)]

Ivan de Araujo 课题组先前的研究报道揭示了营养物质被近端十二指肠识别后刺激其分泌 CCK (cholecystokinin), 诱发摄食增加并引起大脑产生愉悦奖赏的神经环路机制<sup>[1]</sup>, 而同样的营养物质被传送到远端回肠则会引发厌食反射, 导致摄食抑制的发生<sup>[2]</sup>。为什么同样的营养物质被肠道不同部位识别后会产生完全相反的生理学效应? 在此过程中又是哪些信号分子及神经元起关键作用呢? 为了阐明营养物质刺激远端消化道产生不同于近端消化道的神经生理学机制, Ivan de Araujo 课题组运用先进的神经生物学技术系统的论证了胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 在介导远端小肠引起厌食反射中的神经环路机制。

GLP-1 是由远端小肠黏膜上皮 L 细胞分泌的一种信号肽, 它通过降低食欲和抑制胃动力, 防止胆汁或者未完全消化的食物过快通过下端肠道, 进而保护身体免受吸收不良的影响<sup>[3-5]</sup>。合成的 GLP-1 类似物作为 GLP-1 受体的激动剂, 已被广泛用于控制肥胖症患者的食欲和血糖波动<sup>[6]</sup>。在生理条件下, 肠腔内营养物质与远端非营养吸收部分的小肠内 L 细胞直接接触并刺激内源性 GLP-1 分泌<sup>[7-9]</sup>。

与合成的 GLP-1 不同, 内源性 GLP-1 可被肠毛细血管和肝脏中普遍存在的二肽基肽酶-4 迅速灭活<sup>[10-11]</sup>。因此, 大多数内生型 GLP-1 在离开肠道前已失活, 只有一小部分最终进入血液循环。事实上, 人类餐后血清 GLP-1 的升高非常温和<sup>[12]</sup>, 表明内源性 GLP-1 在快速降解之前已经在局部起作用<sup>[13]</sup>。然而, 远端肠道局部分泌的 GLP-1 如何调控远处器官, 目前仍不清楚。为了探明内源性 GLP-1 的生理学效应机制, 来自西奈山医学院的 Ivan de Araujo 及其同事通过先进的神经生物学技术, 探明了远端回肠 L 细胞内分泌的 GLP-1 通过外周-交感中枢神经环路引发下丘脑与脑干协同的降低摄食行为的生理过程。

首先, 研究人员通过光遗传和化学遗传技术, 激活小鼠远端回肠内表达 GCG-cre 的 L 细胞, 以模拟小肠 L 细胞分泌 GLP-1 的效应。证实远端回肠内局部激活 L 细胞, 并释放 GLP-1, 会引发小鼠明显的胃扩张和食欲减低。而且, 位于回肠肌层内且表达 GLP-1R (glucagon-like peptide-1 receptor) 的肠道内神经元也同时被激活。接着研究人员通过在体实时钙成像技术观察到回肠肌间表达 GLP-1R 的神经元, 而非脑干 GLP-1R 神经元介导了肠道 GLP-1 的生理学效应。进一步, 研究人员应用化学遗传手段, 直接激活回肠肌间的 GLP-1R 神经元,

引发小鼠胃的扩张并抑制摄食的生理学效应。

通过逆行性神经示踪技术、RNA 表达分析技术, 研究人员进一步发现表达 GLP-1R 的回肠肌间神经元, 是一种远程投射的肠神经元 (intestinofugal neuron, IFN)。其轴突离开肠道, 投射至腹腔交感神经节 (celiac ganglion, CG), 从而调控胃动力。接下来通过显微手术或化学遗传手段特异性消除这一肠道至腹腔神经节的投射, 均会消除肠道内分泌 GLP-1 的生理学效应。进一步通过一系列腺病毒、伪狂犬病毒、狂犬病毒等神经标记技术, 研究者在解剖环路层面展示了回肠 L 细胞 → GLP-1R 肠 IFN 神经 → 腹腔交感神经节 → 胃神经环路的存在。

接着, 为了探讨内生型 GLP-1 通过腹腔交感神经节如何调控胃的运动, 研究者通过伪狂犬病毒神经标记技术、在体化学遗传学技术, 在体实时钙成像技术探明腹腔交感神经节主要通过调控表达神经型一氧化氮 1 (neuronal nitric oxide 1, Nos1) 的胃内运动神经元连接内生型 GLP-1 的生理效应。

最后, 为了进一步深入探讨感受胃蠕动减低和胃胀引发的饱腹/不适感的神经环路, 研究者通过环路特异性示踪, 在体光遗传学技术, 在体化学遗传学技术, 在体膜片钳技术, 发现脊髓背根神经 (而非迷走神经) 是介导这一感受的主要神经环路。脊髓背根神经将胃张力信息传导至延髓的外侧网状核 (lateral reticular formation, LRN), 并进一步传导至旁丘脑底核 (parasubthalamic nucleus, PSTn), 从而调控脑干小细胞网状核 (parvocellular reticular nucleus, PCRt), 以减少进食 (图 1)。

与内源性 GLP-1 相关的一个核心概念涉及其在调节生理性饱腹感中的假定作用<sup>[14]</sup>。虽然回肠输注 GLP-1 产生了强烈的食欲抑制作用, 但是 Ivan de Araujo 团队的实验数据显示在回肠中使用 GLP-1 受体拮抗剂并没有增加食物的摄入量, 提示内源性 GLP-1 并未起到调节生理饱腹感的作用, 至少从回肠的非吸收肠段释放出来的 GLP-1 未起到调节生理饱腹感的作用。与之相反, Schirra<sup>[2]</sup>、Drucker<sup>[6]</sup>等学者认为肠道 GLP-1 可以防止营养吸收不良, Panaro 等<sup>[8]</sup>同样提出远端非吸收回肠段分泌的 GLP-1 起到防止营养吸收不良的作用。事实上, Ivan de Araujo 团队更加特异地阐明了内生型 GLP-1 引发摄食抑制的作用机制, 进一步论证了这一生理学效应可能是由营养吸收不良引发的回肠-胃防御机制的假说。

先前的研究认为 GLP-1 类似物可以通过脑室周围区域的最后区 (area postrema, AP) 引起恶心等

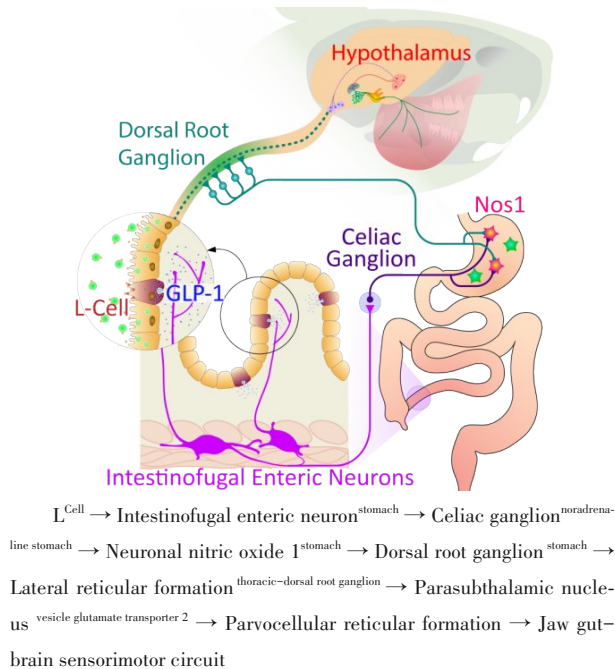


图1 内生型GLP-1介导摄食抑制的肠脑神经环路

Fig. 1 A gut-brain neural circuit for endogenous GLP-1 mediated appetite suppression

厌食行为发生<sup>[15]</sup>,但 Ivan de Araujo 团队发现远端肠道分泌的内生型GLP-1与颅面部排斥反应行为之间存在功能性联系,并通过神经生理学技术详细阐明下丘脑中的PSTn核团,而非AP,通过整合内生型GLP-1引起胃扩张的信号并最终将中枢指令下达至颌骨、舌部引起厌食行为输出的神经环路机制,这与GLP-1类似物诱导的腹胀、厌食反应不同。因此,治疗的兴趣将是采用外周神经调节方法,针对肠道和胃神经元进行器官间控制的内感受状态。

总之, Ivan de Araujo 团队的研究通过强有力的证据阐明了一个新的肠-脑轴神经环的存在:  $L^{Cell} \rightarrow IFN^{Stom} \rightarrow CG^{NAS^{Stom}} \rightarrow Nos1^{Stom} \rightarrow DRG^{Stom} \rightarrow LRN^{T-DRG} \rightarrow PSTn^{VGlut2} \rightarrow PCRt \rightarrow Jaw$ , 其形成了一个器官间神经网络,即通过胃、脊髓网状结构、下丘脑将远端小肠分泌的GLP-1和颅面部肌肉连接,最终引发摄食排斥行为。这项研究充实了人们对内生型GLP-1生理效应的认识,并提出可以采用调节针对外周肠道和胃神经元的方法治疗腹胀,食欲减退等胃动力障碍相关疾病的新策略。

## 参考文献

- [1] Han W, Tellez LA, Perkins MH, et al. A neural circuit for gut-induced reward [J]. *Cell*, 2018, 175(3): 665-678.e23.
- [2] Schirra J, Goke B. The physiological role of GLP-1 in human; incretin, ileal brake or more? [J]. *Regul Pept*, 2005, 128(2): 109-115.
- [3] Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(2): 85-91.
- [4] Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1 [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(4): 1409-1439.
- [5] Muller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) [J]. *Mol Metab*, 2019, 30: 72-130.
- [6] Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1 [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4): 740-756.
- [7] Eissele R, Goke R, Willemer S, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man [J]. *Eur J Clin Invest*, 1992, 22(4): 283-291.
- [8] Panaro BL, Yusta B, Matthews D, et al. Intestine-selective reduction of Gcg expression reveals the importance of the distal gut for GLP-1 secretion [J]. *Mol Metab*, 2020, 37: 100990.
- [9] Paternoster S, Falasca M. Dissecting the physiology and pathophysiology of glucagon-like peptide-1 [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 584.
- [10] Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? [J]. *Regul Pept*, 2005, 128(2): 117-124.
- [11] Hansen L, Deacon CF, Orskov C, et al. Glucagon-like peptide-1-(7-36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36) amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine [J]. *Endocrinology*, 1999, 140(11): 5356-5363.
- [12] Holst JJ, Andersen DB, Grunddal KV. Actions of glucagon-like peptide-1 receptor ligands in the gut [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(4): 727-742.
- [13] D'Alessio D. Is GLP-1 a hormone: whether and when? [J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7: 50-55.
- [14] Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(2): 85-91.
- [15] Zhang C, Kaye JA, Cai Z, et al. Area postrema cell types that mediate nausea-associated behaviors [J]. *Neuron*, 2021, 109(3): 461-472.e5.

(编辑 孙慧兰, 祁方昉)