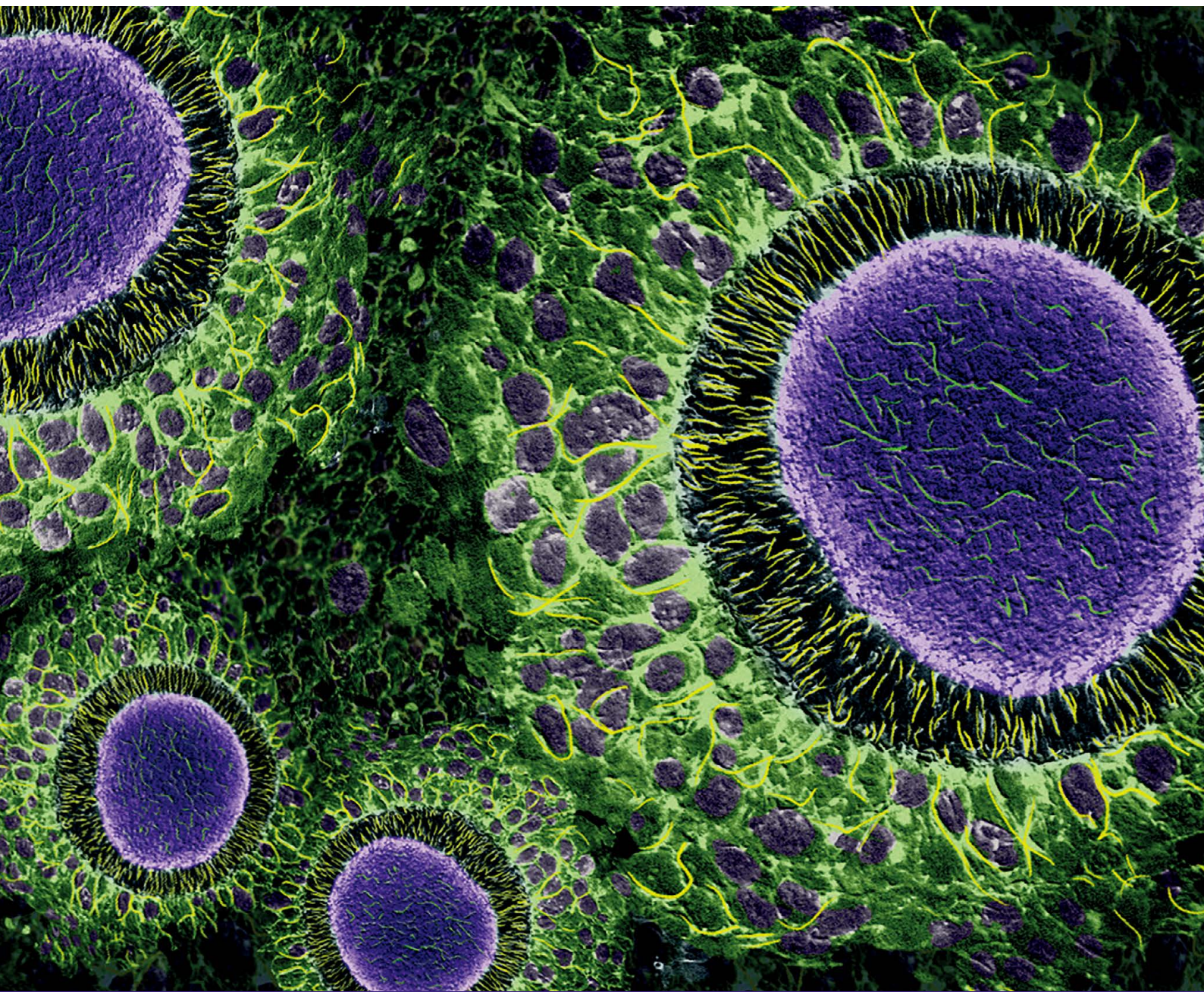


nature REVIEWS

June 2016 volume 5 no. 1

www.nature.com/reviews

ENDOCRINOLOGY



中文版 主 编 宁 光 (上海瑞金医院)
顾 问 王卫庆 (上海瑞金医院)
母义民 (北京301医院)
陈璐璐 (武汉协和医院)
时立新 (贵阳医学院附属医院)
李小英 (上海瑞金医院)

纪立农 (北京大学人民医院)
赵家军 (山东省立医院)
刘 超 (江苏省中西医结合医院)
宋光耀 (河北省人民医院)
陈 刚 (福建省立医院)

Editorial

CHIEF EDITOR Claire Greenhill

EDITORIAL ADMINISTRATION MANAGER

Sarah Bakewell

nrendo@nature.com

SENIOR EDITORS

Tim Geach, PhD

SENIOR EDITORIAL ASSISTANT

Jonathan Coe

ASSOCIATE EDITOR

David Holmes, PhD

EDITORIAL ASSISTANT Rebecca Mace

Advisory Board

Nobuyuki Amino

Kuma Hospital, Japan

Jérôme Bertherat

Hôpital Cochin and Paris University Descartes, France

Shalender Bhasin

Boston University School of Medicine, USA

Roger Bouillon

Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

George P. Chrousos

University of Athens Medical School, Greece

Mehul Dattani

UCL Institute of Child Health, UK

Evanthia Diamanti-Kandarakis

University of Athens, Greece

Daniel J. Drucker

University of Toronto, Canada

Robert H. Eckel

University of Colorado at Denver and Health Science Center, USA

Ele Ferrannini

University of Pisa, Italy

Jayne Franklyn

University of Birmingham, UK

Steven Grinspoon

Harvard Medical School, USA

Stuart Handwerger

Cincinnati Children's Hospital Medical Center, USA

Kevan C. Herold

Yale University School of Medicine, USA

Ursula Kaiser

Brigham and Women's Hospital, USA

Wieland Kiess

University of Leipzig, Germany

P. Reed Larsen

Brigham–Sinai Medical Center, USA

Stafford L. Lightman

University of Bristol, UK

Sung-Kil Lim

Yonsei University, South Korea

Joseph A. Majzoub

Harvard Medical School, USA

Shlomo Melmed

Cedars–Sinai Medical Center, USA

Kazuwa Nakao

Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Richard W. Nesto

Lahey Clinical Medical Center, USA

Guang Ning

Shanghai JiaoTong University School of Medicine, China

Kjell Öberg

University Hospital Uppsala, Sweden

Socrates Papapoulos

Leiden University Medical Center, The Netherlands

Merri Pendergrass

University of Arizona, USA

Kenneth S. Polonsky

University of Chicago, USA

Ian Reid

University of Auckland, New Zealand

Bruce Robinson

University of Sydney, Australia

Clifford Rosen

Maine Medical Center Research Institute, USA

Martin Schlumberger

Institut Gustave Roussy, France

Peter J. Snyder

University of Pennsylvania School of Medicine, USA

Greet Van den Berghe

Catholic University of Leuven, Belgium

A. J. van der Lely

Erasmus Medical Center, The Netherlands

Paul Zimmet

International Diabetes Institute, Australia

Production

PRODUCTION EDITOR Claire Brown

ART EDITOR Laura Marshall

MANAGING PRODUCTION EDITOR

Emma Carter

SENIOR PRODUCTION CONTROLLER

Kelly Hopkins

EDITORS, CHINESE EDITION

Editor-in-Chief: Guang Ning, Shanghai Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Ruijin Hospital

Editors: Lu-lu Chen, Wuhan Union Hospital

Li-nong Ji, Peking University People's Hospital

Chao Liu, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine

Yi-min Mu, Beijing 301 Hospital

Wei-qing Wang, Shanghai Ruijin Hospital affiliated to School of Medicine Shanghai

Jiaotong University

Jia-Jun Zhao, Shangdong Provincial Hospital

Lixin Shi, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College

Guangyao Song, Hebei General Hospital

Xiaoying Li, Shanghai Ruijin Hospital

Gang Chen, Fujian Province Hospital

COPYRIGHT © 2016 Nature Publishing Group. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form (electronic or otherwise) without prior permission from the copyright holder.

AUTHORIZATION TO PHOTOCOPY material for internal or personal use, or internal or personal use of specific clients, is granted by Nature Publishing Group to libraries and others registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service, provided the relevant copyright fee is paid to CCC, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA.

JOURNAL CITATION: *Nature Reviews Endocrinology* (ISSN 1759–5029 [print]; 1759–5037 [online]) is published monthly by Nature Publishing Group. Please cite articles as Authorname, A.B. Title of article. *Nat. Rev. Endocrinol.* **vol.**, xxx – xxx (year) [doi:10.1038/nrendoxxxx].

DISCLAIMER: Although every effort is made by the publishers to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser

concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore, it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publishers, employees, offices and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that the new methods and techniques involving drug usage and described within this journal should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

RESEARCH HIGHLIGHTS

- 1 早餐是一天当中最重要的一餐，尤其是对 II 型糖尿病患者
Breakfast most important meal of the day, especially for patients with T2DM
儿童脂肪胰腺和 BMI 升高及胰岛素抵抗相关
Fatty pancreas linked to increased BMI and insulin resistance in children
- 2 免疫恢复促进骨量丢失
Immune recovery drives bone loss
减重手术——长期作用
BARIATRIC SURGERY — LONG-TERM EFFECTS
- 3 鸢尾素可增加骨量
IRISIN BOOSTS BONE MASS
生长激素的抗骨折作用——最终获得确认
Antifracture efficacy of growth hormone — confirmation at long last
- 4 激光消融甲状腺结节：快速、安全、有效
Laser ablation of thyroid nodules is rapid, safe and effective
脂联素——对母体和后代有益吗？
Adiponectin—good for the mother and her offspring?
- 5 新生儿低血糖治疗阈值的确定——什么样的水平可以定义为血糖过低？
Defining treatment thresholds for neonatal hypoglycaemia — how low is too low?
- 6 高强度间歇性训练对 T2DM 患者有益
High-intensity interval training benefits patients with T2DM
- 7 肠道菌群、宿主基因和饮食相互作用可以影响发生肥胖和代谢综合征的风险
Gut microbiota, host genetics and diet interact to affect the risk of developing obesity and the metabolic syndrome
- 8 卡路里并不全部相同——减少膳食脂肪比减少碳水化合物更加有效
All calories are not equal — cutting dietary fat is more effective than cutting carbohydrates

IN BRIEF

- 9 在 II 期临床试验中，乐伐替尼治疗晚期髓样甲状腺癌获得了积极结果
Positive results with lenvatinib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer in a phase II trial
饮食中的铁可以通过瘦素依赖性机制调节食欲和代谢
Dietary iron regulates appetite and metabolism via a leptin-dependent mechanism
- 10 肥胖和糖尿病肾病之间的因果关系——来自一项孟德尔随机研究的证据
The causal role of obesity in diabetic kidney disease — evidence from a Mendelian randomization study

大麻可以增加罹患前驱糖尿病的风险

Marijuana increases risk of prediabetes

NEWS & VIEWS

11 胰岛移植带给 I 型糖尿病的持续获益

Sustained benefits of islet transplants for T1DM

13 甲状腺疾病内分泌学 2005–2015

The endocrinology of thyroid disease from 2005 to 2015

15 中心问题

At the centre of things

17 新基因、新疗法

New genes, new therapies

19 妊娠期肥胖管理——有什么选择？

Managing obesity during pregnancy — what are the options?

21 二甲双胍和肾功能不全——45，甚至 30，还是新的 60？

Metformin and renal insufficiency — is 45, or even 30, the new 60?

PERSPECTIVES

23 过去的 10 年——新的激素，新的功能，新的内分泌器官

The past 10 years — new hormones, new functions, new endocrine organs

REVIEWS

30 短链脂肪酸在控制体重和调节胰岛素敏感性中的作用

Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity

44 人体脑内胰岛素作用受损：原因和对代谢的影响

Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences

糖尿病

早餐是一天当中最重要的一餐，尤其是对Ⅱ型糖尿病患者

Breakfast most important meal of the day, especially for patients with T2DM

不吃早饭的Ⅱ型糖尿病（T2DM）患者午餐和晚餐后的餐后高血糖会增加。该结果发表于 *Diabetes Care*，提示不吃早饭的影响会贯穿一整天，对 T2DM 患者而言，简单吃一顿早餐可能是减少餐后高血糖的有效措施。

研究团队入选了 26 例患有 T2DM 且 HbA_{1c} 水平为 $7.7 \pm 0.1\%$ (61 ± 0.8 mmol/mol) 的受试者，其中 22 例完成试验。每名患者进行了 2 次独立的膳食测试，每次随机分为接受每日三餐（早餐、午餐和晚餐）或不吃早餐、仅吃午餐和晚餐。

每名受试者遵循此方案 2 天，之后返回门诊，研究者评估午餐和晚餐后的血糖、餐后激素和游离脂肪酸（FFA）

水平。不出所料，吃早餐受试者的血糖、葡萄糖、胰岛素和胰高血糖素样肽 1（GLP-1）水平高于空腹至午餐者。

午餐后，未吃早餐的患者的血糖、葡萄糖、FFA 和胰高血糖素水平高于吃早餐的患者（分别为 36.8%、41.1% 和 14.8%， $P < 0.0001$ ），而胰岛素和 GLP-1 水平分别低 17% 和 19%（ $P < 0.0001$ ）。该作用持续一整天，晚餐后也可获得相似的结果。

此外，未吃早餐者午餐和晚餐后胰岛素及 GLP-1 水平达峰时间也迟于吃早餐者。与吃早餐者相比，未吃早餐者午餐后胰岛素水平达峰时间延迟 30 分钟、且峰值低于前者 24.7%，晚餐后胰岛素水平达峰时间延迟 60 分钟，且峰值低于前者 10.8%

（ $P < 0.0001$ ）。相似的，未吃早餐者午餐后 GLP-1 水平的达峰时间相对延迟 60 分钟（ $P < 0.0001$ ）。

由于本试验仅入选了 T2DM 患者，所以，还不清楚该作用是否适用于健康人群。然而，该研究的结果明确提示早餐对控制 T2DM 患者的餐后血糖水平至关重要。

Tim Geach

原文：Jakubowicz, D. *et al.* Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycaemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* doi:10.2337/dc15-0761

胰腺

儿童脂肪胰腺和 BMI 升高及胰岛素抵抗相关

Fatty pancreas linked to increased BMI and insulin resistance in children

非酒精性脂肪胰腺疾病（NAFPD）是脂肪在胰腺中的异位累积，与肥胖和成人代谢功能紊乱有关；但对其在儿童中的致病后果知之甚少。

在一项最新研究中，来自意大利罗马 Bambino Gesù 儿童医院的研究者入选了 121 名有肝性脂肪变性证据的儿童（平均年龄为 13.16 岁）。患者被分为两组：有 NAFPD 证据组（ $n=58$ ），无 NAFPD 证据组（ $n=63$ ），以评估 NAFPD 如何影响代谢参数。

与仅有脂肪肝的患者比较，NAFPD

患者 BMI 更大（27.51 vs. 29.29 kg/m²； $P=0.04$ ），胰岛素水平更高（18.11 vs. 24.29 mU/l； $P=0.001$ ），胰岛素抵抗更加明显（HOMA 指数：3.72 vs. 4.86； $P=0.01$ ）。

在最初的 121 例患者中有 67 例接受了肝脏活检。有 NAFPD 的患者还伴有肿瘤坏死因子（TNF，55.46 vs. 79.01 ng/l； $P=0.03$ ）和白介素-1（IL-1 β ，18.37 vs. 11.15 pg/ml； $P=0.001$ ）水平的升高。提示这些患者有低度炎症，可能会促进胰腺脂肪沉积。

研究者认为，胰腺脂肪异位累积可被

归类为代谢和胰岛 β -细胞功能紊乱的一个额外的危险因素，患有脂肪肝的儿童应当接受糖尿病和相关疾病的筛查。

Tim Geach

本文同时发表在 *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* (doi:10.1038/nrgastro.2015.143)。

原文：Della Corte, C. *et al.* Non-alcoholic fatty pancreas disease and non-alcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin. Endocrinol.* (Oxf.) doi:10.1111/cen12862.6

炎症

免疫恢复促进骨量丢失

Immune recovery drives bone loss

HIV 感染与骨量丢失和骨折发生率增加有关，抗逆转录病毒疗法（ART）在前两年的治疗中可加剧这一问题。一项新研究表明，免疫功能低下小鼠（模拟 ART 诱导的 T 细胞扩增和免疫激活）的 T 细胞群重建可概括在 ART 治疗过程中观察到的骨量丢失现象。“如果在人类中得到验证，那这些发现第一次表明，与 ART 有关的部分或全部骨量丢失可能是由免疫恢复引发的炎症反应所导致的结果，而不是，或不全是抗逆转录病毒药物的直接作用，”联合首席研究员 Neale Weitzmann 解释道。

研究人员通过过继转移将同源 T 细胞转移至 T 细胞缺陷小鼠中（一种免疫缺陷模型）。T 细胞增殖诱导了破骨细胞因子受体激活因子，核因子 κ B 配体（RANKL）和肿瘤坏死因子（TNF）的产生，并增加骨骼重吸收和 BMD 丢失。值得注意的是，在过继转移时向 T 细胞重建小鼠给予唑来膦酸单次注射（一种长效的抗骨骼重吸收剂）可充分预防骨量丢失，而不影响 T 细胞的重建。

研究人员目前正在进行 II 期双盲、安慰剂对照人体研究，以检测单次给予唑来

膦酸是否可以完全或部分地防止 ART 造成的骨量丢失加速。“如果成功的话，唑来膦酸治疗可能成为一种直接的、实用的、且安全的方式来保护患者避免发生与 ART 相关的骨量丢失，并可以减少骨折发生率及由此导致的疾病和死亡，” Weitzmann 推测。

David Holmes

原文：Ofotokun, I. *et al.* Role of T-cell reconstitution in HIV-1 antiretroviral therapy-induced bone loss. *Nat. Commun.* **6**, 8282 (2015)

肥胖

减重手术——长期作用

BARIATRIC SURGERY — LONG-TERM EFFECTS

根据在 *Cell Metabolism* 最新发表的一项研究结果，Roux-en-Y 胃旁路手术和垂直捆绑胃成形术可以使肠道微生物组成结构发生相似的变化。这些变化似乎改变了患者的新陈代谢过程，减少了肥胖。

我们越来越多的认识到，有代谢疾病的患者与健康者拥有不同的肠道菌群。此外，动物试验揭示这种联系有因果关系。减肥手术可以影响微生物生态系统；Roux-en-Y 胃旁路手术能够短期改变肠道微生物的组成。通讯作者 Fredrik Bäckhed 说：“我们想要研究这些变化是否能够随着时间的推移而持续、是否不同类型的减肥手术拥有相似的作用。”“最后，我们想要看看

是否微生物群的变化导致了减肥手术后代谢表型的改善。”

该研究共纳入 14 位女性，随机安排接受 Roux-en-Y 胃旁路手术或垂直捆绑胃成形术，还设一组不接受外科手术的女性作为对照组，与手术前或手术后患者的 BMI 相匹配。而后获得这些女性（均拥有稳定体重）在外科手术 9.4 年后的粪便样品。使用鸟枪测序法分析粪便的宏基因组。

两种减肥手术导致的肠道菌群组成改变类似。研究者用代谢组学证明了手术后胆汁酸代谢发生了改变，这似乎与微生物宏基因组学改变有关。为了证明这种因果关系，Bäckhed 及其同事将手术后女性的

粪便微生物和未手术女性的粪便微生物移植到无菌小鼠中。接受来自手术女性粪便的小鼠累积的体脂明显低于接受来自未手术女性粪便的小鼠。研究人员计划采用动物模型和大型患者队列来调查可能的作用机制。

Claire Greenhill

原文：Tremaroli, V. *et al.* Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab.* **22**, 1–11 (2015)

骨骼

鸢尾素可增加骨量

IRISIN BOOSTS BONE MASS

根据一项最新研究，由骨骼肌运动产生的肌细胞因子鸢尾素 (Irisin) 可增加皮质骨的质量和强度。研究结果为体育活动通过骨骼肌导致的对骨架的有益作用提供了一种可能的解释。

在以往的工作中，研究人员发现，从运动后的小鼠中分离出来的成肌细胞条件培养基能够促进骨髓基质细胞向成熟的成骨细胞分化，而鸢尾素的中和抗体可破坏这种作用。在该项研究中，研究人员试图明确鸢尾素是否可以调节骨量。

该研究小组采用 2 月龄的 C57BL/6 雄性小鼠，给予低剂量重组鸢尾素 ($100 \mu\text{g kg}^{-1}$) 或载体，每周一次，共四周。鸢尾素的剂量低于已知的可导致白色脂肪组织褐变剂

量的 35 倍，目的是排除间接由褐色脂肪组织扩增所介导的鸢尾素的骨合成代谢作用，已知这种作用具有积极的骨骼作用。

与对照组小鼠相比，给予鸢尾素的小鼠的皮质骨量（由微 CT 确定）和强度（采用三点弯曲法和惯性矩测量法评定）显著增加；而相同骨骼的小梁间室没有发生改变。与皮质骨量增加相对应，低剂量的鸢尾素还可以抑制硬化蛋白的表达——这种蛋白是参与骨形成的 Wnt 信号通路的抑制剂。鸢尾素的合成代谢作用主要由骨形成刺激所介导，破骨细胞的数量大幅减少，这表明抑制破骨细胞的骨骼重吸收也可能导致骨骼强度的增加。

“我们工作的未来延伸可以让鸢尾素

用于治疗 and 预防老年人、制动状态、肌肉萎缩（肌肉减少症）以及缺乏机械载荷情况下（微重力）的骨质疏松症，”首席研究员 Maria Grano 推测道。“此外，鸢尾素诱导的骨合成代谢，伴随着白色脂肪量的减少并转化为更健康的棕色脂肪，这可能对抗骨质疏松症和肥胖症较为成功的策略。”

David Holmes

原文：Colaïanni, G. *et al.* The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* doi:10.1073/s.1516622112

骨骼

生长激素的抗骨折作用——最终获得确认

Antifracture efficacy of growth hormone — confirmation at long last

一项最新研究显示，生长激素 (GH) 治疗可降低绝经后骨质疏松症患者发生骨折的长期风险。

由 Emily Krantz 带领的研究人员报告了一项在瑞典哥德堡萨赫尔格雷斯大学医院进行的双盲、安慰剂对照试验的十年随访结果，在该项试验中，80 例正在接受激素替代疗法的绝经后骨质疏松症患者被随机分为 GH 组 (1 IU / 天或 2.5 IU / 天) 或安慰剂组进行为期 3 年的治疗；在试验和随访期间，所有的女性均服用钙和维生素 D。120 例年龄匹配的对照者也进行平

行随访。

在 10 年的随访中，整个骨质疏松组的骨折发生率从 56% 下降到 28% ($P=0.0003$)，而对照组的骨折发生率从 8% 增加到 32% ($P=0.0008$)；同样试验也发现了对骨密度 (BMD) 和骨矿物质含量的积极作用。“据我们所知，该项研究是绝经后骨质疏松症 GH 治疗的规模最大和时间最长的对照研究”，Krantz 解释道。“GH 治疗在治疗停止后 7 年内仍可以持续降低患者的骨折风险。”

这一发现可以重新唤起人们对 GH 作

为骨质疏松症治疗方法的兴趣；然而，GH 治疗较为昂贵，需要每天注射，并由专科门诊进行监测。“如果 GH 成为了除钙、维生素 D 和双膦酸盐类药物外治疗重度骨质疏松症的实际治疗方法，则需要使用每周或每月给药的长效制剂，”Krantz 解释道。

David Holmes

原文：Krantz, E. *et al.* Effect of growth hormone treatment on fractures and quality of life in postmenopausal osteoporosis: a 10-year follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 3251–3259 (2015)

甲状腺

激光消融甲状腺结节：快速、安全、有效

Laser ablation of thyroid nodules is rapid, safe and effective

激光消融疗法 (LAT) 是一种用于治疗甲状腺结节的门诊手术。虽然已经完成了许多小型前瞻性试验，但没有真实数据报告用于描述该手术的有效性或发生相关并发症的风险。

在意大利进行的对八家中心的回顾性研究中共纳入 1,531 例患者，对超声引导 LAT 治疗良性甲状腺结节的效果进行了评估。LAT 术后立即对患者进行测评，并在 24h、30 天内和 12 个月时进行评估。

总体来说，83% 结节接受了单次 LAT 治疗，其余患者需要最多 3 次治疗。在

第 12 个月时，甲状腺结节体积平均减少 $72 \pm 11\%$ (范围为 48%-96%)。总计发现 17 例并发症 (0.9%)，所有并发症均报告于手术后第 1 个 24h 内。在主要并发症中，8 例患者声音发生变化；但是这些症状在糖皮质激素治疗 2 至 84 天内消失。相似地，仅有 9 例患者报告轻微并发症：甲状旁腺血肿 ($n=8$) 和皮肤烧伤 ($n=1$)；但是，本次烧伤是一个孤立性手术事故。报告轻微、中度和重度疼痛的患者人数也很少 (分别为 3.3%、1.9% 和 0.4%)。

有趣的是，没有使用局部麻醉的患者

报告疼痛的例数少于使用局部麻醉的患者。研究者强调手术中的疼痛能够使临床医生重新对 LAT 装置进行定位，这可以减少发生手术并发症的风险，这些真实经验提示，LAT 是一项有效、快速的门诊手术。

Tim Geach

原文：Pacella, C. M. *et al.* Outcomes and risk factors for complications of laser ablation for thyroid nodules. A multicenter study on 1531 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* doi:10.1210/jc.2015-1964

肥胖

脂联素——对母体和后代有益吗？

Adiponectin — good for the mother and her offspring?

根据最新研究，给予肥胖孕鼠脂联素可恢复母体的胰岛素敏感性、保护胎盘功能并能减少胎儿过度生长。

暴露于肥胖宫内环境的胎儿在儿童期发生肥胖风险增加。“这就造成了从母亲到孩子的代谢性疾病宫内传播的恶性循环，”通讯作者 Irving Aye 解释道。而一旦确立这种关系，肥胖和代谢综合征是很难治疗的，因而，Aye 及其同事考虑在肥胖者孕期采取干预措施进行预防。在较瘦的孕鼠中给予脂联素会减慢胎儿生长，因此，研究人员假设，脂联素可限制由母体肥胖造成的胎儿过度生长。

研究人员给雌性小鼠喂食标准饮食或可以诱导肥胖和胰岛素抵抗的高脂肪

饮食，将其与饲料喂养的雄鼠交配。肥胖组在孕末期 4 天给予脂联素或磷酸盐缓冲液 (PBS)，这个时期占胎儿生长发育的 70%。

与 PBS 处理组相比，肥胖组给予脂联素后可以降低胰岛素抵抗以及循环胆固醇水平。此外，脂联素治疗可以防止 PBS 处理组中观察到的胎儿过度生长以及血糖水平增加。有趣的是，脂联素的保护作用独立于母体脂肪的变化。

接着，研究人员探索了脂联素治疗对体内胎盘营养物质转运调节的影响。他们发现，由于母体肥胖，胎盘营养运输急剧增加。相比之下，脂联素治疗的小鼠胎盘功能与瘦鼠类似。胎盘功能正常化与

mTORC1 信号通路激活降低有关，而该信号通路在未经治疗的肥胖小鼠胎盘中高度激活。

“下一步将对肥胖小鼠和补充脂联素的肥胖小鼠的后代进行研究，从而证明该治疗还可以预防母体肥胖导致的长期不良后果，”作者 Fredrick Rosario 评论道。“初步结果是非常有希望的。”

Hugh Thomas

原文：Aye, I. L. M. *et al.* Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* doi:10.1073/pnas.1515484112

儿童内分泌学

新生儿低血糖治疗阈值的确定——什么样的水平可以定义为血糖过低？

Defining treatment thresholds for neonatal hypoglycaemia — how low is too low?

许多新生儿都会发生低血糖的情况，这可能会导致神经功能损伤。此外，虽然新生儿低血糖比较容易治疗，但没有强有力的证据支持当前的治疗目标。一项最新研究表明，血糖维持在至少 2.6 mmol/l 以上是安全的，可有效预防低血糖新生儿发生神经损伤。

“几十年来大家都知道，低血糖可引起新生儿脑损伤，但婴儿中什么水平的血糖可以定义为低血糖的问题仍悬而未决，”通讯作者 Jane Harding（新西兰奥克兰大学）解释道。为了回答这个问题，Harding 及其同事们招募了 404 名具有低血糖风险（危险因素包括母亲患有糖尿病、出生于 <37 孕周、低出生体重以及高出生体重）的新生儿。所有新生儿的孕周至少为 35 周。新生儿都通过统一的方式进行管理，并按现行标准指南进行治疗。新生儿在出生后进行 24 小时或 48 小时的常规血糖监测，或直到没有持续出现的临床问题，其中一些进行了连续血糖监测（这些结果对治疗医生设盲）。队列中包括发生低血糖并进行治疗的新生儿、未出现低血糖的新生儿以及组织间液葡萄糖浓度低但未进行治疗

的新生儿（仅在连续血糖监测中发现）。

“该队列为明确新生儿血糖浓度和发育转归之间的关系提供了一个理想的人群，”

Harding 说道。

常规血糖监测发现 216 名新生儿发生低血糖（定义为血糖水平 <2.6 mmol/l）。这些婴儿接受额外喂养、口服葡萄糖凝胶或静脉注射葡萄糖任意组合治疗，维持血糖水平在 2.6 mmol/l 以上。在 2 岁的时候，所有的参与者均接受测试以评估神经系统发育情况。四项任务评估执行功能，包括抑制性控制、反向分类和注意灵活性。还进行了贝利婴儿发展量表 III 评测、视力检查以及整体运动知觉测试。孩子的照料者也填写了有关家庭环境、孩子健康及其执行功能的问卷。

研究人员在接受治疗将血糖水平维持在至少 2.6 mmol/l 以上的新生儿以及未出现低血糖的新生儿之间没有发现神经系统转归存在任何显著差异。“这是第一个强有力的证据，表明维持至少 2.6 mmol/l 的血糖水平是新生儿低血糖的安全治疗阈值，” Harding 指出。值得注意的是，仅在连续血糖监测中发现低血糖水平的新生儿

没有出现神经系统发育障碍。这一发现表明，间歇性血糖监测在有低血糖风险的新生儿管理中是足够的。

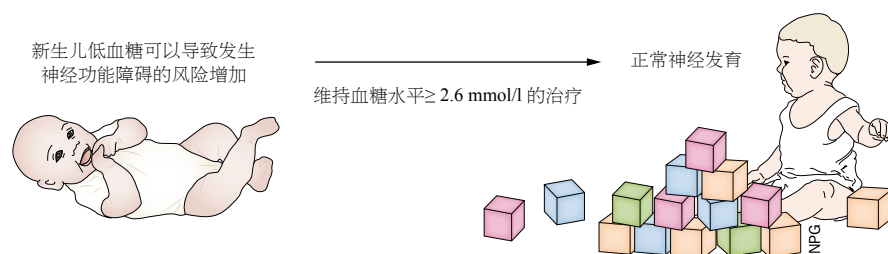
有趣的是，神经发育受损儿童的血糖水平往往比没有神经功能障碍儿童的血糖水平更高。与神经发育正常的孩子相比，这些孩子在出生后 48 小时内血糖水平在中心范围（3.0–4.0 mmol/l）以外的时间也更长。“这一发现还需要进一步确认，但确实提出了这样一个问题，即在新生儿期葡萄糖浓度较高或波动是否有助于改善不良转归，” Harding 解释道。

神经功能受损在 2 岁以后可能会变得很明显，因为低血糖会影响在后续发育阶段出现的技能。对此队列的随访还在进行中，已经在 4.5 岁进行了神经发育评估。“对这些结果的分析可能有助于确认或反驳本研究的结果，” Harding 说道。“此外，这些发现可能成为以不同阈值治疗婴儿是否可以改变神经发育转归的新的随机试验设计的基础。”

研究人员得出结论，治疗低血糖新生儿并维持血糖水平 ≥ 2.6 mmol/l 可有效预防神经损伤。然而，他们指出还需要进一步的研究来证实这些发现。

Claire Greenhill

原文：McKinlay, C. J. D. *et al.* Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1507–1518 (2015)



心血管内分泌学

高强度间歇性训练对 T2DM 患者有益

High-intensity interval training benefits patients with T2DM

体育活动可改善 II 型糖尿病患者 (T2DM) 的心血管健康, 但是其对心脏结构和功能的影响尚不清楚。在 *Diabetologia* 上发表的一项最新研究表明, 高强度间歇性训练 (HIIT; 短暂的剧烈运动中穿插低强度活动或休息期) 可改善 T2DM 患者的心脏结构和功能。

以前的研究已经发现, T2DM 患者在发生心脏病前左心室结构和功能已经发生改变, 这是 T2DM 患者发病和死亡的最主要原因。与适度运动相比, HIIT 能产生更强大的心脏反应, 因此, HIIT 具有改善 T2DM 患者心脏结构和功能的潜力。然而, 到目前为止, 在 T2DM 患者中进行 HIIT 的益处尚未明确。

来自英国纽卡斯尔大学的研究人员进行了一项随机对照试验, 28 例 T2DM 患者 (通过二甲双胍和 / 或饮食控制疾病) 被

随机分配到 HIIT 组 ($n=14$) 或标准治疗组 ($n=14$) 进行为期 12 周的治疗。HIIT 组每周进行三次循环训练, 训练强度基于 Borg 主观劳累程度评分 (RPE)。分别采用 3.0 T 磁共振 (MRI)、1H 磁共振波谱以及口服葡萄糖耐量试验测定心脏结构和功能、肝脏脂肪含量和血糖控制情况。

与标准治疗相比, HIIT 可诱导心脏结构和功能的变化, 左心室壁质量增加了 12%; 收缩功能 (每搏输出量) 和舒张末期血容量也有所增加。运动干预也使得肝脏脂肪含量——T2DM 中的关键致病因子——降低了 39%, 并轻度降低了 HbA_{1c} 的水平, 但 HIIT 对空腹血糖或胰岛素水平没有影响。

作者承认在他们的研究存在一定的局限性, 特别是无法使用 MRI 技术明确心脏适应的机制, 采用 RPE 作为训练强度的指

标 (可能没有客观指标准确), 以及在研究过程中缺乏饮食监测。

“尽管 HIIT 对血糖控制的直接益处仍不明确, 但 HIIT 是改善 II 型糖尿病患者心脏风险和减少肝脏脂肪的潜在治疗方法, 医生应该考虑将其与其他治疗方案联合使用以改善血糖控制” 作者在他们的报告中总结道。

David Holmes

原文: Cassidy, S. *et al.* High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* doi:10.1007/s00125-015-3741-2

肥胖

肠道菌群、宿主基因和饮食相互作用可以影响发生肥胖和代谢综合征的风险

Gut microbiota, host genetics and diet interact to affect the risk of developing obesity and the metabolic syndrome

新的研究阐明了肥胖形成和代谢综合征的复杂关系。通讯作者 Ronald Kahn（美国 Joslin 糖尿病中心和哈佛医学院）解释道：“我们能够确认之前没有认识到的宿主基因和肠道菌群的相互作用，并展示这些因素如何相互影响从而产生胰岛素抵抗。”

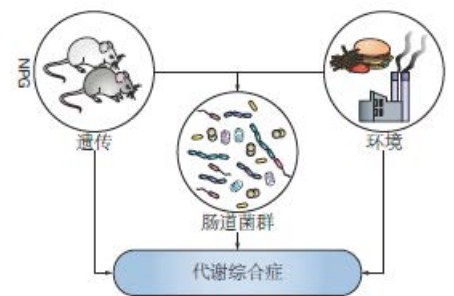
研究人员引入 3 种近交系小鼠——有肥胖和糖尿病倾向的 C57B1/6J 小鼠；肥胖和糖尿病抵抗的 129S1/SvImJ 小鼠；有肥胖倾向但糖尿病抵抗的 129S6/SvEvTac 小鼠。他们还通过这些小鼠在普通环境下繁殖出 3 种新系（B6J/Jos, 129J/Jos 和 129T/Jos）。

当对引入的小鼠给予普通饲料或高脂饲料时形成预期的代谢表型（如不同水平

的胰岛素抵抗和体重增加），证实了疾病的遗传成分。但是，在研究者实验室繁殖的小鼠出现了与初代系不同的表型。该结果提示，环境因素与宿主基因及饮食因素相互影响，改变了肥胖形成和代谢综合征的倾向性。

Kahn 及其同事随后使用基于 16S rRNA 的粪便微生物群分析证明了菌株内或交叉菌株间不同表型相对应的特殊细菌分类。一些表型也可以通过粪便移植到无菌小鼠。因此，肠道菌群可能可以与宿主基因、饮食相互作用，从而调节发生肥胖和代谢综合征的风险。

“将来，我们将试着明确参与形成胰岛素抵抗的特定微生物及其机制，” Kahn



说道。“我们希望最终可以找到能够提高胰岛素敏感性并能减少高脂饮食代谢并发症（例如糖尿病和脂肪肝）的菌群。”

Jenny Buckland

原文：Ussar, S. *et al.* Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab.* doi:10.1016/j.cmet.2015.07.007

营养

卡路里并不全部相同——减少膳食脂肪比减少碳水化合物更加有效

All calories are not equal — cutting dietary fat is more effective than cutting carbohydrates

根据一项最新研究，限制进食中的脂肪卡路里比限制碳水化合物卡路里更能减少体脂。

在过去几年，减少进食的碳水化合物已成为一种较为普遍的减肥策略，它被认为可以减少胰岛素分泌，从而增加脂肪组织释放脂肪，并可增加人体净脂肪氧化（碳水化合物假说）。然而，第一作者 Kevin Hall 说：“我发现没有研究去比较以下两种膳食方案的作用：选择性地减少膳食碳水化合物、同时保持基线时的脂肪和蛋白质或者减少相同量的膳食脂肪卡路里、同时保持基线时的碳水化合物和蛋白质”。该研究由 Hall 及其同事实施，使用该方法是对碳水化合物假说的直接检验。

研究者入选了 19 例成年肥胖者，将其限制在新陈代谢科病房内，使研究人员能够监测参与者的食物摄取，以及使用两种饮食方案的代谢变化。在 2 个为期 2 周的研究期间，参与者按照随机序列接受两种饮食方案。

限制膳食脂肪约 800 kcal/ 天，没有影响胰岛素分泌、脂肪氧化或能量消耗，并使体脂每天丢失 89 ± 6 g。相对地，限制相同量的碳水化合物可以减少胰岛素分泌，增加了脂肪氧化，减少能量消耗，并致使体脂每天丢失 59 ± 6 g。Hall 指出：“我们的研究第一次证明相同卡路里的膳食脂肪选择性减少不会导致显著改变代谢、而会导致更多的脂肪丢失，直接反对碳水化合物假说”。

研究人员目前计划检测参与者的神经影像数据，评价不同膳食如何影响大脑。Hall 说：“未来的研究将调查更长的时间，尝试更好地理解为什么所有饮食方案对于长期治疗肥胖的成功率都非常有限。”

Claire Greenhill

原文：Hall, K. D. *et al.* Calorie for calorie, dietary fat restriction results in more body fat loss than carbohydrate restriction in people with obesity. *Cell Metab.*
[doi:10.1016/j.cmet.2015.07.021](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.021)

甲状腺癌

在 II 期临床试验中，乐伐替尼治疗晚期髓样甲状腺癌获得了积极结果

Positive results with lenvatinib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer in a phase II trial

在一项 II 期临床试验中，59 名进展性髓样甲状腺癌患者使用络氨酸激酶抑制剂乐伐替尼（每日剂量 24 mg）治疗了 28 天。在这些患者中，36% (95% CI 24–49%) 达到了乐伐替尼治疗的主要终点（主要终点定义为按照实体肿瘤治疗反应评估标准 v1.0 评分评估的客观有效率以及独立的影像学评估）。总体来说，疾病控制率较高 (80%, 95% CI 67–89%) 并且显效时间仅为 3.5 个月 (95% CI 1.9–3.7)。中位无进展生存期为 9 个月。不良反应的发生率也较低；常见的不良反应有腹泻、高血压、食欲降低，这些不良反应都可以通过药物或改变乐伐替尼的剂量进行治疗。

原文：Schlumberger, M. *et al.* A phase 2 trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer (MTC). *Clin. Cancer Res.* doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1127

代谢

饮食中的铁可以通过瘦素依赖性机制调节食欲和代谢

Dietary iron regulates appetite and metabolism via a leptin-dependent mechanism

众所周知，铁缺乏可导致食欲降低，但是产生这种现象的机制却不甚清晰。在 *Journal of Clinical Investigation* 发表的一篇最新论文中，Gao 及其同事在 76 名糖尿病 ($n=36$) 或代谢正常 ($n=40$) 受试者中发现铁蛋白和瘦素水平存在负相关关系。在用高铁饮食喂养的小鼠中也发现了这种相关性。使用 3T3-L1 脂肪细胞，研究小组发现铁能够降低瘦素 mRNA 的水平，其与 cAMP 反应原件结合蛋白 (CREB) 存在依赖性。在瘦素启动子中发现了两个 CREB 结合位点，这两个位点如果发生突变可以消除铁对瘦素转录的影响。最后，与低铁饮食喂养的小鼠相比，高铁饮食喂养小鼠的摄食量增加；重要的是，在瘦素受体缺乏的 ob/ob 小鼠中却未见这种关联。

原文：Gao, Y. *et al.* Adipocyte iron regulates leptin and food intake. *J. Clin. Invest.* doi:10.1172/JCI81860

肥胖

肥胖和糖尿病肾病之间的因果关系——来自一项孟德尔随机研究的证据

The causal role of obesity in diabetic kidney disease — evidence from a Mendelian randomization study

肥胖是否是糖尿病肾病（DKD）的直接病因，目前尚不清楚。使用孟德尔随机方法，Todd 及其同事在 6,049 名 1 型糖尿病患者中评估了 BMI 和 DKD 的关系，然后将这些数据与横断面和纵向观察性研究的结果进行比较。在横断面分析中，BMI 和 DKD 总体发病率之间未见关联。但是，在孟德尔随机分析中，BMI 每增加 1 kg/m² 会导致发生 DKD 的风险增加。虽然研究结果支持肥胖在 DKD 发病过程中有因果关系，但是研究者也强调这些数据并没有展示出因果关系的潜在机制。

原文：Todd, J. N. *et al.* Genetic evidence for a causal role of obesity in diabetic kidney disease. *Diabetes* [doi:10.2337/db15-0254](https://doi.org/10.2337/db15-0254)

危险因素

大麻可以增加罹患前驱糖尿病的风险

Marijuana increases risk of prediabetes

对来自年轻人冠状动脉风险发展（CARDIA）研究的数据进行的分析显示年轻时使用大麻可以在中年时增加罹患前驱糖尿病的风险，但是不会增加罹患糖尿病的风险。研究包括了超过 3,000 名在 CARDIA 第 7 检查年时没有罹患前驱期糖尿病或糖尿病的受试者。要求受试者在研究期间自行报告大麻使用情况，并且在之后的 18 年里至少进行一次随访检查（到 CARDIA 第 25 检查年）。在随访期末，与未使用过大麻的受试者相比，终生使用大麻超过 100 次的受试者罹患前驱期糖尿病的风险增加。

原文：Bancks, M. P. *et al.* Marijuana use and risk of prediabetes by middle adulthood: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Diabetologia* [doi:10.1007/s00125-015-3740-3](https://doi.org/10.1007/s00125-015-3740-3)

移植

胰岛移植带给 I 型糖尿病的持续获益

Sustained benefits of islet transplants for T1DM

Bernhard J. Hering 和 Melena D. Bellin

在一项对 I 型糖尿病患者进行的回顾性多中心研究中，胰岛移植可以让 60% 免疫抑制受试者（包括移植前反复出现严重低血糖的受试者）的 HbA_{1c} 持续低于 7% 且 5 年内未发生严重低血糖。现在能够扩大胰岛移植的使用范围？

越来越多的证据表明胰岛移植可以保护 I 型糖尿病患者（T1DM）避免发生严重低血糖，降低 HbA_{1c} 水平以及延缓微血管并发症的发生^{1,2}。但是想让 T1DM 患者、医生以及支付费用方认可胰岛移植，还需要更多长期作用的数据。Lablanche 及其同事（法国 - 瑞士 GRAGIL 网络）发表的报告提供了有关接受同种异体胰岛移植的 T1DM 患者 5 年结局的其他的重要信息³。

第一个临床胰岛移植后 5 年随访报告得到了巨大的关注，却也令人失望，因为纳入该试验的 63 例患者中仅有少数（~10%）能够维持胰岛素自主分泌⁴。在发表此报告时没有得到充分重视的是大多数（~80%）患者可以持续 5 年维持部分胰岛移植功能（通过精算分析进行评估），并获得了非常显著的临床结果，即 HbA_{1c} 水平 <7%（<53 mmol/mol），而且在 4 年内可以完全避免发生严重低血糖⁴。这个报告来自于法国 - 瑞士 GRAGIL 网络研究人员对 44 例接受胰岛移植的大型独立队列的临床结果进行精算分析获得。在移植 5 年后，74% 患者维持了胰岛移植功能。60% 接受移植者复合终点 HbA_{1c} 水平 <7%（<53 mmol/mol），并可以避免发生严重低血糖，26% 受试者可以维持胰岛素自主分泌。

“...与临床获益有关的长期胰岛移植物存活已成为现实...”

Lablanche 及其同事³的报告也详细描述了这种手术及联合免疫抑制的安全性。没有与胰岛移植相关的死亡的报道；在 5 年随访中 29 例患者中出现 55 例不良反应事件，其中 67% 为严重不良反应事件、9% 的事件危及生命（例如需要开腹治疗的出血）。这些严重和危及生命的不良事件中有一部分，不是大多数，与使用经皮肝穿刺法将胰岛输入门静脉有关。由于带线圈的门静脉内导管的有效机械缝合、组织纤维蛋白胶或类似技术的应用，胰岛移植的手术并发症很少，并且还可以通过微创手术方法进入门静脉系统的肠系膜或网膜分支来限制并发症¹。GRAGIL 研究中，1/3 的不良反应直接或可能与免疫抑制使用相关（如口腔溃疡、腹泻、中性粒细胞减少、血小板减少和急性肾功能不全）。虽然 18 例不良反应中有 17 例痊愈且无后遗症，但这些并发症又一次强调了在糖尿病并发症比长期免疫抑制相关风险更差的患者中限制使用胰岛移植的重要性。

关于胰岛移植的结局是否还能进一步改善这个问题依然存在。免疫抑制剂对预防排异和复发性自身免疫方面已经非常有效，独立于同种免疫和自身免疫的因素决定在 T1DM 患者中胰岛同种异体移植是否能够长期存活⁵。精确的围移植期管理目标也是先天免疫和胰岛细胞保护，在一项试验中，6 名患者中有 2 名在胰岛移植 5 年后可以保持胰岛素自主分泌⁶，同时在协作

胰岛移植登记研究中，一个中心约 50%（总数 29）的患者，另一个中心也有 50%（总数 20）的患者在胰岛移植 5 年后可以保持胰岛素自主分泌⁷。这些结果与之前只能通过带血管胰腺移植才能达到的长期胰岛素自主分泌率相匹配⁷。重要的是，与胰岛移植首个长期随访期中使用的围移植期方案（已在 GRAGIL 网络研究中用于 44 名患者）³相比，使用多克隆 T 细胞 - 消耗抗体、TNF 抑制剂、给予肝素和胰岛素强化治疗（已被研究者用于 CIT-07 III 期临床试验，由 NIH 临床胰岛移植联盟开展）的围移植期治疗明显提高了移植胰岛中的 β 细胞数量^{4,8}。另一个研究者团队的报告结果提示最终移植 1 个月通过 β - 评分（基于胰岛素需求、C 肽血浆水平、血糖水平和 HbA_{1c} 水平的经过验证的指数）进行评估的主要胰岛移植功能，可以预测长期胰岛移植物的存活⁹。超过阈值的移植胰岛 β 细胞数量增加可以有效减少存活胰岛 β 细胞对糖脂毒性、氧化和内质网应激、淀粉样变性的形成以及非免疫调节性死亡的易感性⁵，从而促进胰岛的长期存活。

总之，这些结果表明与临床获益相关的胰岛移植长期存活已成为现实，这也被几个中心分别报道（表 1）。现在已经形成广泛共识，即，胰岛移植患者的围移植期治疗对 T1DM 患者胰岛移植功能的维持会带来深远、长久的影响。我们对决定移植胰岛存活和凋亡因素认识的提高也将会

促进长期的移植功能的存活和相关获益的持续增加。通过减少与经皮经肝脏胰岛输注有关的手术风险已经使安全性结局得以改善¹。

随着长期结局的改善、手术风险的降低以及预期获得进一步改善，对 T1DM 患者的临床治疗将会产生什么意义？GRAGIL 网络的研究人员对两类 T1DM 患者进行了胰岛移植：一类是胰岛和肾联合移植，另一类是单独接受胰岛移植，以治疗无意识低血糖及防止反复发作的严重低血糖。在肾移植患者进行胰岛移植试验组结果的基础上，免疫抑制附加风险被限制于胰岛移植时进行免疫抑制诱导，以及当患者有难以控制的 T1DM 时应考虑胰岛移植。但是在单独接受胰岛移植试验组中的难治性低血糖患者中，根据推荐的难治性低血糖循证治疗原则，只能在三个阶段治疗无效的患者中考虑胰岛（或胰腺）移植¹⁰。

这三个阶段是：结构性或专门的低血糖教育（第一阶段），持续皮下胰岛素注射或动态血糖监测（第二阶段），具有低葡萄糖迟缓特征的感受器强化胰岛素泵和 / 或可频繁接触的专门的低血糖服务（第三阶段）。在这些患者中，尽管进行这些治疗仍会持续存在难治性低血糖，进行慢性免疫抑制和胰岛移植（若可用）的风险和成本合乎情理，因为胰岛或胰腺移植是预防重度低血糖以及恢复长期血糖接近正常的唯一有效的治疗措施^{3,10}。

基于这些结果，现在胰岛移植治疗难治性低血糖已经在一些国家获批并由政府或医疗保险公司支付费用，包括英国、瑞士、比利时、德国、澳大利亚和加拿大一些省份。在 FDA 将人类胰岛移植从“研究状态”移除，并得到生物许可申请后，美国医疗保险公司将有望覆盖胰岛移植的费用。

Schulze Diabetes Institute, University of Minnesota, MMC 195, 420 Delaware Street S.E. Minneapolis, MN 55455, USA (B.J.H., M.D.B.).
Correspondence to: B.J.H. bhering@umn.edu

利益冲突

B.J.H. 是 Janssen Research and Development 公司的顾问，还是 Diabetes-Free, Inc. 公司的总监。M.D.B. 曾接受过 Dompe, Medtronic 和 Merck 公司的科研资助，并是 Viacyte 公司的顾问。

参考文献

1. Shapiro, A. M. State of the art of clinical islet transplantation and novel protocols of immunosuppression. *Curr. Diab. Rep.* **11**, 345–354 (2011).
2. Thompson, D. M. *et al.* Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* **91**, 373–378 (2011).
3. Lablanche, S. *et al.* Five-year metabolic, functional, and safety results of patients with type 1 diabetes transplanted with allogenic islets within the Swiss-French GRAGIL network. *Diabetes Care* <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0094>.
4. Ryan, E. A. *et al.* Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* **54**, 2060–2069 (2005).
5. Potter, K. J., Westwell-Roper, C. Y., Klimek-Abercrombie, A. M., Warnock, G. L., & Verchere, C. B. Death and dysfunction of transplanted β -cells: lessons learned from type 2 diabetes? *Diabetes* **63**, 12–19 (2014).
6. Qi, M. *et al.* Five-year follow-up of patients with type 1 diabetes transplanted with allogeneic islets: the UIC experience. *Acta Diabetol.* **51**, 833–843 (2014).
7. Bellin, M. D. *et al.* Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. *Am. J. Transplant.* **12**, 1576–1583 (2012).
8. Rickels, M. R. *et al.* Improvement in β -cell secretory capacity after human islet transplantation according to the CIT07 protocol. *Diabetes* **62**, 2890–2897 (2013).
9. Vantyghem, M. C. *et al.* Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. *Diabetes Care* **32**, 1473–1478 (2009).
10. Choudhary, P. *et al.* Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* **38**, 1016–1029 (2015).

表 1 T1DM 患者胰岛移植的 5 年获益			
诱导免疫疗法 *	HbA _{1c} <7% 且未发生严重低血糖	自主胰岛素分泌	研究
IL-2 受体抗体	80% 的患者在 5 年时为 C-肽阳性；几乎所有患者在 4 年时的 HbA _{1c} <7% 且未发生严重低血糖 †	10% (63 例) §	Ryan <i>et al.</i> (2005) ⁴
IL-2 受体抗体	58% (单独胰岛移植亚组 24 例)	14% (24 例)	Lablanche <i>et al.</i> (2015) ³
IL-2 受体抗体, TNF 抑制剂和胰高血糖素样肽 1 受体激动剂	100% (6 例)	在最终胰岛移植后为 33% (总计 6 例) 在 5 年随访期间进行额外移植后为 83% (总计 6 例)	Qi <i>et al.</i> (2014) ⁶
单抗 CD3 抗体或 T 细胞耗竭型抗体 +TNF 抑制剂	50% 自主胰岛素分泌的患者中的 HbA _{1c} 为 5.6 ± 0.5% †	最终移植后为 50% (49 例) §	Bellin <i>et al.</i> (2012) ⁷
* 所有患者使用他克莫司和西罗莫司维持免疫抑制。† 达到综合终点的患者比例未报道。§ 通过精算分析进行评估。缩写词：T1DM，1 型糖尿病；TNF，肿瘤坏死因子。			

甲状腺疾病内分泌学 2005—2015

The endocrinology of thyroid disease from 2005 to 2015

P. Reed Larsen

在过去十年中，甲状腺疾病领域已出现了令人振奋的进展，特别是在甲状腺结节的评价、肿瘤的基因组学表征和外科手术后的肿瘤治疗方面。同时我们对妊娠期间甲状腺功能亢进、“低 T3 综合征”的病因和消耗性甲状腺功能低下的认识也在不断加深。

由于细针穿刺术对评价有潜在恶性的甲状腺结节越来越重要，因此建立这一技术的细胞学分类的标准显得尤为重要。经过几年的初步合作研究后，美国国家癌症研究所 (NCI) 召开了一次细胞病理学专家和内分泌学专家会议。此次会议建立了 Bethesda 甲状腺细胞病理学筛查系统¹。此系统定义了 6 个诊断类别以及从初步研究中获得的每个类别的估算癌症风险。这些类别是：I，非诊断性（风险 1-4%）；II，良性（风险 0-3%）；III，非典型性或临床意义不明的滤泡样病变（风险 5-15%）；IV，确诊或疑似滤泡样肿瘤（风险 15-30%）；V，疑似恶性肿瘤（风险 60-75%）；VI，恶性肿瘤（风险 97-99%）。Bethesda 系统已经被广泛应用。此系统的主要缺陷是在“未确定”分级（III 和 IV 级）且接受外科手术治疗的患者中有 40-60% 的病变实际上是良性病变，这个结果强调需要更加明确的术前标准来减少大量不必要的诊断性外科手术。

用于实现该目的的分子技术也正在研发。方法之一是使用基因表达分类器 (GEC) 排除与恶性肿瘤有关的突变基因的表达，同时识别其它与非典型细胞学有关的基因表达²。在 121 例通过 GEC 分类为疑似的手术标本中，有 44% 为恶性肿瘤。对 174 例分级为良性肿瘤的患者进行随访显示，11 例接受外科手术的患者中仅有 1 例为恶性肿瘤。对此分类中其他患者进一步行超

声检查和 / 或外科手术评价，结果提示它们均非恶性肿瘤。这些结果表明 GEC 特异性更高；但是此项研究的患者样本数较少。

“…下一个十年将会广泛应用基因组学分析…”

第二个方法是通过在 *BRAF* (*BRAF*^{V600E}) 中筛选携带 Val600Glu 突变的结节，可以识别哪些乳头状甲状腺瘤 (PTC) 患者疾病复发的风险较高；携带这些突变的肿瘤复发率比野生型 *BRAF* 病变高 2 倍。但是仅有 50-60% 的肿瘤表达这种突变，所以此项筛选不能排除所有 PTC³。

在癌症基因组图谱联盟最近发表的一篇具有里程碑意义的论文中，496 例患者进行了基因和肿瘤外显子 RNA 测序及 microRNA 分析，PTC 中大约 96% 的致病突变被确定出来。总体来说，与肿瘤相关的主要突变位点在 *BRAF* (62%)、*NRAS*、*HRAS* 和 *KRAS* (13%)，基因编码跨膜受体中的主要突变位点在 *RET* (10%)⁴。表达 *BRAF*^{V600E} 的肿瘤以及出现 *BRAF* 和 *RET* 融合的肿瘤，活化的有丝分裂原蛋白激酶 (MAPK) 水平较高，这与甲状腺激素合成基因明显受抑制有关。相比而言，没有 *BRAF*^{V600E} 突变以及在 *RAS* 基因中发生突变的肿瘤则无此现象。一般而言，PTC 表达特征可被分类为

BRAF^{V600E} 样（低分化、通过 MAPK 信号传导），或 *RAS* 样（高分化、通过磷脂酰肌醇 3 和 MAPK 信号传导）。柱状细胞变异型 PTC 中 78% 是 *BRAF*^{V600E} 突变，而滤泡变异则为 *RAS* 样。miR-21 表达水平和 *TERT* 突变也与 *BRAF* 样病变中的肿瘤侵袭行为相关，这就能够解释表达 *BRAF*^{V600E} 的肿瘤预后具有异质性^{3,5}。

肿瘤分为 *BRAF* 样组及 *RAS* 样组，这一分类与短期给予 MAPK 拮抗剂司美替尼这一重要临床研究的结果是一致的。该研究发现，与 *BRAF* 突变的个体相比，*NRAS* 突变个体经过短期司美替尼治疗，能够更加有效的增加碘摄取达到治疗效果。虽然是初步研究，但是此项研究提供了一次原理验证——即，抑制 MAPK 能够导致转移性 PTC 病变再分化。这些结果还强调了转移性、放射碘 - 耐受性 PTC 的分子特点的重要性，允许个性化治疗。

有关低危 PTC 病变患者手术后治疗策略的两篇论文比较了残留组织消融策略和放射碘治疗^{6,7}。在一项前瞻、随机、配对研究中发现，1,105 例低危患者，在消融残留甲状腺组织和降低甲状腺球蛋白水平方面，使用重组 TSH α 、升高 TSH 这一方法与停用甲状腺激素 3-4 周接受单次 1.1 GBq (30 mCi) 或 3.7 GBq (100 mCi) 放射碘治疗的效果一样^{6,7}。两种放射碘给药剂量在成功率方面没有差异。事实上，大多数患者仅通过外科手术就能使血清甲状腺球

蛋白达到目标,降至 $2\mu\text{g/l}$ 以下,这表明许多 pT1-T3 期的 PTC 患者在术后不需要放射碘治疗。治疗后进行了 6-9 个月的随访,但更长时间的随访结果更为重要,并且对无放射性同位素和 1.1 Gbq 给药剂量进行比较的研究也同样重要。可能这些研究也会包含病变的分子学特点。

在过去 10 年中,另一个关键进展与妊娠期甲状腺功能亢进患者的治疗有关。众所周知,孕早期使用甲硫咪唑或甲亢平治疗有引发生缺陷(包括皮肤发育不全和內鼻孔或食道闭锁)的风险。因此,当前的指南建议,在可能的情况下,在孕早期应使用丙基硫氧嘧啶(PTU)取代这些药物。在 2014 年的一项对超过 800,000 名丹麦出生的儿童进行的全国性注册研究中,在 564 名孕早期接受 PTU 治疗的婴儿中,有 11 名发生肾囊肿,肾积水,耳前或支气管静脉窦畸形的风险增加(风险比增加 3-5 倍)⁸。虽然这些病变没有甲硫咪唑或甲亢平导致的出生缺陷严重,但大多数也都需要外科手术进行修复。若孕早期不能避免使用抗甲状腺药物,应告知患者使用 PTU 的风险。

消耗性甲状腺功能减退首次发现于表达 3 型碘甲状腺原氨酸脱碘酶(DIO3)大肝脏血管瘤的婴儿中;DIO3 异常高水平可导致甲状腺激素灭活速度比被健康甲状

腺摄取的速度快。现在已在胃肠道间质瘤成年患者中发现了此病,许多患者也表达 DIO3⁹。上述这些患者(及其它恶性肿瘤患者)给予络氨酸激酶抑制剂(如伊马替尼和舒尼替尼)治疗后,能够诱导 DIO3 表达,从而加重对甲状腺激素替代治疗的需求。

数十年来,已知几乎所有甲状腺功能检测异常的中-重度患者普遍存在血清 T_3 减少和反向 T_3 (rT_3) 增加。有研究现已解释引起这些异常的主要原因是细胞因子 IL-6 在细胞内产生活性氧,耗竭了胞浆中的硫醇辅因子,此因子是肝脏、肾脏和骨骼肌中 T_4 向 T_3 转化所必需的,受 I 型和 II 型碘甲状腺原氨酸脱碘酶(DIO1 和 DIO2)调节¹⁰。在碘充分人群中,80% 的 T_3 产生来源于这些脱碘酶。出乎意料的是,IL-6 可能也会诱导 DIO3 表达,且这种灭活 T_3 和 T_4 的脱碘酶与 DIO1 和 DIO2 不同,与细胞外硫醇有关。因此,危重症患者在疾病期间可能会有一些程度的消耗性甲状腺功能低下,这会进一步减少血清 T_3 浓度。

我们希望在下一个 10 年中,基因组分析可以在不确定的细针穿刺标本中得到广泛应用,从而减少不必要的诊断性外科手术。我还期望开发更有效的特异性 MAPK 抑制剂,用来治疗那些再分化转移瘤、放射碘耐受性 PTC 患者。

Brigham and Women's Hospital, Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, 77 Avenue Louis Pasteur, HIM 641, Boston, MA 02115, USA.
plarsen@partners.org

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Cibas, E. S. & Ali, S. Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* **19**, 1159–1165 (2009).
2. Alexander, E. K. et al. Multicentre clinical experience with the Afirma gene expression classifier. *Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, 19–25 (2014).
3. Xing, M. et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *Clin. Oncol.* **33**, 42–50 (2015).
4. Ho, A. L. et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.* **368**, 623–632 (2013).
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* **159**, 676–690 (2014).
6. Schlumberger, M. et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1663–1673 (2012).
7. Mallick, U. et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1674–1685 (2012).
8. Maynard, M. A. et al. Thyroid hormone inactivation in gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.* **37**, 1327–1334 (2014).
9. Andersen, S. L., Olsen, J., Wu, C. S. & Laurberg, P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid* **24**, 1533–1540 (2014).
10. Wajner, S. M. et al. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J. Clin. Invest.* **121**, 1834–1845 (2011).

十年进展——II 型糖尿病

中心问题

At the centre of things

Guang Ning

在过去 10 年里，II 型糖尿病（T2DM）及其相关并发症的患病率不断升高，其中既有机遇也有挑战。研究者已经在肠促胰岛素疗法、减肥手术和抑制肾葡萄糖重吸收等方面取得了一定的进展，但是其安全性和有效性仍需要长期的观察。T2DM 大血管并发症的预防正处于临床试验阶段，其研究进展指日可待。

在过去的 10 年，II 型糖尿病（T2DM）的研究取得了重大进展。流行病学研究显示，T2DM 的患病率和死亡率在全球范围内不断增加。近年，有研究者调查了 T2DM 的流行度和相关疾病负担。数据显示，如今的形势令人担忧，有可能将改变全球和各国的医疗政策^{1,2}。过去 3 年发表的两篇关于 T2DM 患病率及其相关疾病负担的调查文章显示，我们今天面对的形势令人担忧，可能在未来会改变全球和各个国家的医疗政策^{1,2}。2013 年全球疾病负担研究（Global Burden of Disease Study, GBD）¹提供了最新最全面的死亡原因评估，从 188 个国家中识别出了 240 种特定死因。其中，糖尿病（所有类型）被确认为全球预期寿命缩短的主要原因之一。2013 年，世界范围内糖尿病患者死亡人数达 130 万，几乎是 1990 年的两倍；年龄标准化死亡率从 1990 年 19.8/100,000 显著上升至 2013 年的 21.6/100,000。显著增长的死亡率无疑与世界范围内特别是亚洲区域的糖尿病患病率提高有关。

2010 年中国对 98,658 名成年人的人口普查²显示，这一问题在亚洲的严重程度¹。此项调查采用美国糖尿病协会 2010 标准，估计糖尿病患病率为 11.6%，前期糖尿病的患病率为 50.1%。这使中国成为亚洲糖尿病患病率最高、糖尿病疾病负担绝对值最大的国家。此外，该研究还显示，对疾病的认识不足、治疗和疾病控制水平较低在糖尿病患者群体中普遍存在，强调了社

会对原发性糖尿病进行全面预防的迫切需求。

“流行病学研究显示 T2DM 的患病率和相关的死亡率在世界范围内日益增加”

过去 10 年中，我们对 T2DM 遗传学的深入理解主要归功于通过全基因组关联分析（genome-wide association study, GWAS）技术进行国际合作所带来的重大进展。2014 年的一项研究报道了迄今为止最大规模的跨种族 GWAS 荟萃分析³，发现了 7 个新的 T2DM 易感位点。这些位点对 T2DM 易感性有一定的影响并且在各个种族间都十分保守，进一步扩充了原有的 69 个 T2DM 易感位点知识库³。这项跨种族荟萃分析还进行了复杂性状位点精确定位方法的改进。结合不同种族 GWAS 的结果可以有助于发现 T2DM 常见突变。

T2DM 治疗方法的进步依赖于对疾病复杂病理生理学的理解。在过去 10 年里，T2DM 遗传异质性方面的突破已经革新了临床实践。最成功的无疑是基于肠促胰岛素疗法；这些疗法的多靶点作用机制使其可以理想地进行代谢控制。LEAD-3 Mono⁴是第一个长期随机试验，评价了利拉鲁肽（胰高血糖素样肽 1 类似物）的安全性和有效性。在 52 周内，这项 III 期临床试验纳入 746 例患者，利拉鲁肽单药治疗与格列美脲比较可以显著降低 HbA_{1c} 水平，且具有量效关系⁴。虽然两种药物都能够刺

激胰岛素分泌，但是利拉鲁肽对于 HbA_{1c} 水平的长期控制作用更加稳定，更少出现低血糖发作，体重降低幅度更大，胰岛素敏感性更高。

另一个成功的例子是减肥手术用于治疗 T2DM，它能够明显改善葡萄糖代谢，使 T2DM 患者的病情得到缓解。但是，减肥手术治疗糖尿病的机制较为复杂；减小胃体积并改变胃肠激素水平并不是唯一的结果，胆汁酸信号传导通路的改变也很重要⁵。在食物诱导型肥胖小鼠中，相较于同胎野生型而言，靶向敲除 *Nr1h4*（编码胆汁酸受体，也被称为法呢醇 X- 活化受体）的小鼠在垂直袖状胃切除术后没能维持体重持续减少，且血糖控制更差⁵。因此功能性胆汁酸受体对垂直袖状胃切除术的治疗效果至关重要，可以作为一个新型的 T2DM 药物治疗靶点，提供比外科手术创伤更小的代谢控制方式。

肠道菌群已经成为控制人体健康的重要靶点，目前已有许多关于肠道菌群与 T2DM 相互作用关系的研究。通过对粪便样本进行深度鸟枪法测序，Qin 及其同事进行了两阶段的宏基因组水平的关联性分析以鉴定 345 例 T2DM 患者的肠道菌群变化⁶。他们发现了超过 52,484 个 T2DM 相关的遗传标志物并创建了宏基因组连锁群的概念以便于进行种水平的物种分类分析。该研究⁶确认了 T2DM 相关的生态失调，即产丁酸盐菌水平减少和肠道机会致病菌水平增加，这可能成为未来治疗 T2DM 的

靶点。

独立于 β -细胞功能或胰岛素敏感性相关的传统降血糖方法，抑制肾葡萄糖重吸收是近十年出现的另一 T2DM 治疗方法。

Bailey 等人⁷在一项包含 546 例使用二甲双胍血糖控制不佳的成人 T2DM 患者的多中心 III 期临床试验中评价了达格列净——一种钠/葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 高敏感抑制剂——的安全性和有效性⁷。在治疗 24 周后，与对照组相比，每个达格列净治疗组的平均 HbA_{1c} 水平均显著降低。达格列净治疗没有显著增加低血糖症状，但每个达格列净治疗组中的患者体重均显著降低⁷。此项研究中生殖系统感染的增多引发了对该疗法安全性的关注。

在过去 10 年中，T2DM 生理病理学有关的领域也获得了一些进展，包括棕色脂肪组织 (BAT)、胰腺 β 细胞去分化、炎症以及阿黑皮素原 (POMC) 对葡萄糖稳态的神经调节，这些都可能成为未来治疗 T2DM 的实际靶点。在这些调查中，一篇关于 BAT 的文章引起了广泛的关注，因为它是第一个确定了成人进行联合 PET-CT 时 BAT 生理相关量的大型回顾性研究⁸。5.4% 的患者 ($n=1,972$) 可检测到 BAT。除与年龄、性别和 β -受体阻断剂的使用显著相关以外，BAT 的量与 BMI 呈反向相关关系，尤其是在年长患者中，提示 BAT 对预防肥胖和代谢异常有一定作用。

“T2DM 相关失调…可能是未来治疗 T2DM 的靶点”

至于长期预防 T2DM 相关并发症的循证信息，过去 10 年里 2 项标志性研究引人注目：ADVANCE 研究⁹和一项为期 10 年的干预后随访研究 (UKPDS)¹⁰。ADVANCE 研究是一系列长期试验，在具有高风险血管事件的 T2DM 患者中比较了强化和标准血糖控制对大血管转归的作用⁹。基于 11,140 例平均治疗 5 年的 T2DM 患者，该研究为强化血糖控制对大血管并发症的治疗效果提供了支持证据。不幸的是，与对照组相比，强化组的大血管转归并没有显著减少。经历了 10 年随访的 UKPDS 研究评价了强化血糖控制在 T2DM 早期患者人群中的长期效果¹⁰。虽然在 1 年随访时发现 HbA_{1c} 的组间差异消失，但强化治疗组的心肌梗死率和全因死亡率的减少幅度优于常规治疗组。两项研究关于心血管转归的不一致引起了人们对哪个策略可以更好地控制 T2DM 血糖的关注。在 T2DM 早期发生大血管并发症之前预见其并发症、多重血管危险因素的综合治疗以及强化血糖控制对患者的长期干预来说必不可少。

在过去 10 年中，尽管流行病学研究提示 T2DM 的控制面临严峻挑战，但是基因组学、发病机制和循证医学干预性研究领

域中的进展为减少 T2DM 的有害转归带来了希望。即使如此，我们仍需付出更多努力来预防和治疗 T2DM 及其并发症。未来突破性的研究将需要整合分析方法的创新以及更为全面的 T2DM 临床实践。

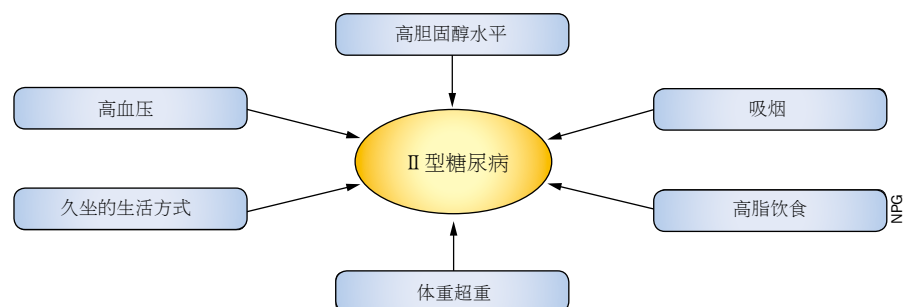
Shanghai National Research Center for Endocrine and Metabolic Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 197 Ruijin 2nd Road, Shanghai 200025, PR China.
gning@sibs.ac.cn

竞争性利益

作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **385**, 117–171 (2015).
2. Xu, Y. et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* **310**, 948–959 (2013).
3. DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium et al. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat. Genet.* **46**, 234–244 (2014).
4. Garber, A. et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* **373**, 473–481 (2009).
5. Ryan, K. K. et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature* **509**, 183–188 (2014).
6. Qin, J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* **490**, 55–60 (2012).
7. Bailey, C. J., Gross, J. L., Pieters, A., Bastien, A. & List, J. F. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **375**, 2223–2233 (2010).
8. Cypess, A. M. et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1509–1517 (2009).
9. ADVANCE Collaborative Group et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2560–2572 (2008).
10. Holman, R. R. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1577–1589 (2008).



新基因、新疗法

New genes, new therapies

Mehul T. Dattani

过去的 10 年见证了儿童内分泌学许多领域的重大进展。随着新一代测序技术的出现，我们对于许多疾病病因的理解取得了重要突破。此外，新治疗方法的引进也引发了临床管理的变革。

成年人和儿童中肥胖发病率的增加是完全由于生活习惯导致的，还是遗传因素更容易使人体重增加，一直存在争议。然而，在 2007 年，Frayling 等人进行了一项全基因组关联研究，比较了 II 型糖尿病患者（T2DM）和正常对照者¹，明确了 *FTO* 基因的单核苷酸多态性（SNP）与 T2DM 密切相关。*FTO* 基因编码一种核酸去甲基化酶，它可以影响摄食量，对能量平衡和营养感知可能也有作用。其中一个 SNP（rs9939609）其他欧洲队列中（19,424 名白人欧洲裔成年人以及 10,172 名白人欧洲裔儿童）进行了研究（其他欧洲队列研究也对其中一个 SNP 进行了研究）；重要的是，这种基因变异与超重或肥胖风险之间的关联几乎完全归因于脂肪量的变化¹。rs9939609 风险等位基因的纯合性导致发生肥胖的优势比增加 1.67 倍，体重增加 ~3 公斤。尽管出生体重不受 rs9939609 的影响，但这种基因变异与 7 岁时的超重或肥胖有关。

2013 年，Pearce 等人发现，2,101 例严重早发性肥胖患者（年龄 < 10 岁）中 2.1% 存在 *KSR2* 基因的突变，而对照组患者中仅为 1.0%²。在这项对严重肥胖者进行的研究中，45 名患者中有 44 名是 *KSR2* 基因变异体的杂合子，有 1 名患者为两个变异体的纯合子。儿童而非成人的表型包括摄食过量、基础代谢率显著降低、呼吸商增加、睡眠心率降低以及胰岛素抵抗的黑棘皮病。人类 *KSR2* 突变在小鼠 C2C12 细胞系中与

葡萄糖和脂肪酸氧化损伤有关²。更重要的是，受损的脂肪酸氧化可通过二甲双胍完全缓解。尽管罕见的 *KSR2* 基因功能缺失性突变在早发性肥胖患者中高度富集，但它们不能一致的与严重肥胖共分离，即表明其他基因或环境因素也可以调节这些人的体重。

在另一项突破性研究中，通过对一个有甲状腺功能减退证据的儿童的整体外显子组测序发现了甲状腺激素受体 α 基因（*THRA*）的显性失活突变（p.E403X）³。该名患者出现生长障碍、四肢短小、神经发育迟缓、肌张力低下，与身高相比的超重以及慢性重度便秘症状。虽然甲状腺激素的循环浓度接近正常，但是该病似乎与甲状腺素和三碘甲状腺氨酸比例低于正常有关。甲状腺激素治疗可改善骨骼发育，

并促进身高增长，这表明甲状腺激素治疗可能是有益的。目前也已确定了一些其他突变，明确了甲状腺激素受体 α 在骨骼、大脑和胃肠道中的作用；这些发现有助于了解儿童和成人中先天性或后天性甲状腺功能低下症的病理生理学。

我们对青春期相关疾病的认识也有了显著的增长，至少发现 26 种基因与低促性腺激素性腺功能减退有关⁴。在 15 个中枢性性早熟家系中，发现 5 个家系中有 *MKRN3* 基因的杂合突变，揭示了一种可能参与调节人类青春期的新基因⁵。*MKRN3* 基因是一个父系表达的印记基因，位于染色体 15q11-13 的 Prader-Willi 综合征区。*MKRN3* 基因在青春期之前在弓状核高度表达，在临近青春期时表达下降，这表明该基因产物可抑制青春期的开始。

表 1 临床儿童内分泌学的进展

基因或疾病	突变表型或药物	意义
<i>FTO</i>	体重增加约 3 公斤，从 7 岁起有关联性	通过 GWAS 确定的第一个肥胖基因—可影响儿童和成年人的体重 ¹
<i>KSR2</i>	贪食性早发性肥胖，胰岛素不敏感	突变可影响食欲、能量摄入和能量消耗。影响葡萄糖和脂肪酸氧化 ²
<i>THRA</i>	肥胖，严重的慢性便秘，发育不良，神经认知功能延迟	<i>THRA</i> 中第一个人类基因突变。有助于我们了解甲状腺功能减退症中常见的骨骼和胃肠道表型 ³
<i>MKRN3</i>	中枢性性早熟	早期青春期最常见的遗传因素。提供了关于青春期调节的新见解 ⁵
<i>GPR101</i>	垂体性巨人症	参与早期出现过生长激素分泌的垂体性巨人症的新基因 ⁶
低磷酸酯酶症	靶向骨骼的重组人 TNSALP	低磷酸酯酶症的首个治疗方法。可改善预期寿命和骨矿化度 ⁷
I 型糖尿病	采用埃德蒙顿方案的胰岛移植	改善血糖调节，并减少严重低血糖的发作 ^{8,9}

缩略词：GWAS, genome-wide association study.

直到 2014 年, 只有 *AIP* 基因突变被确认为垂体性巨人症 (由垂体腺瘤分泌生长激素过多引起的罕见疾病) 的常见病因。然而, Trivellin 等人 在 13 例 (9 例女性) 早期儿童期发病的垂体性巨人症患者 (X 染色体连锁肢端肥大性巨人症) 中确定了染色体 Xq26.3 的遗传微重复⁶。该区域中三个基因中的一个 (*GPR101*) 编码孤儿 G 蛋白偶联受体, 可能是造成垂体性巨人症表型的原因。*GPR101* 基因通过复制在患者垂体中表达明显增加; 在 248 例散发性肢端肥大症患者中的 11 例中也发现了 *GPR101* 基因突变, 结果支持该基因在垂体性巨人症和 / 或肢端肥大症病因中的作用⁶。

“... 新一代测序技术提高了我们对儿童内分泌疾病的认识...”

通过下新一代测序技术对基因突变进行鉴定提高了我们对儿童内分泌疾病的病因和发病机制的认识, 并有助于患者及其家属进行遗传咨询 (表 1)。然而, 最重要的是, 将有助于指导罕见遗传性疾病的新疗法研究。

儿童内分泌疾病的临床治疗在过去 10 年中也有了进展 (表 1)。Whyte 及其同事总结了低磷酸酯酶症治疗的主要进展⁷。这种疾病的特点是细胞外积累可导致佝偻病的无机焦磷酸, 并与编码碱性磷酸酶的非组织特异性同工酶的 *TNSALP* 基因突变有关。低磷酸酯酶症儿童会发生胸部畸形, 从而导致呼吸衰竭, 同时存在矿化度较差的持续性骨病以及引起肾钙质沉着的高钙血症。Whyte 等人 在 11 例年龄小于 3 岁的患者中使用了重组人 TNSALP (asfotase

alfa) 进行治疗, 已知该药可在 *Tnsalp* 基因敲除小鼠中防止低磷酸酯酶症。在 9 名患者中, 佝偻病在第 6 个月时得到了治愈, 运动功能、神经认知和肺功能均得到了改善。骨骼异常也显著改善, 在一个基线时 X 光片几乎没有可见骨的患者中, 在第 48 周发现了一些再矿化。在 48 周时, 9 例患者中有 6 例可进行自发呼吸, 而研究开始时只有 1 例。

最后, 总结儿童内分泌学过去十年的研究亮点时必须提到在 I 型糖尿病 (T1DM) 中进行胰岛移植的埃德蒙顿方案国际临床试验⁸。在这项研究中, Shapiro 等人 在 36 例不稳定型 T1DM 患者 (包括严重的复发性低血糖) 中进行了胰岛移植。在这些患者中, 16 例 (44%) 实现了不依赖胰岛素, 10 例 (28%) 具有部分胰岛功能, 而另外 10 例 (28%) 在移植结束后 1 年移植植物完全丧失功能。具有残余胰岛功能的所有患者均没有出现严重的低血糖发作。然而, 在 2 年后只有 5 人不依赖胰岛素。重要的是, 严重的不良反应要么与操作相关, 要么与免疫抑制相关。然而, 一项最新的研究表明, 移植后 5 年 60% 患者可以维持血糖控制改善状态 (HbA_{1c} 水平 <7%) 且没有严重低血糖, 高达 26% 的患者可以不依赖胰岛素⁹。

Hovorka 及其同事进行的一项 II 期随机交叉试验表明, 尽管治愈 T1DM 的最好方法是胰岛素分泌细胞的替代来源, 但同时, 也观察到采用胰岛素泵和连续血糖监测系统对 T1DM 病情控制的持续改善¹⁰。在这项对年轻 T1DM 患者进行的研究中, 与使用胰岛素泵和非实时连续血糖监测的标准疗法相比, 采用实时皮下葡萄糖监测

的闭环系统降低了夜间低血糖事件的发生率。

庆祝《自然评论: 内分泌学》出版十周年; 我们期待着未来 10 年, 将会有新基因组技术问世并对临床实践产生必然影响。

Genetics and Epigenetics in Health and Disease, Genetics and Genomic Medicine Programme, UCL Institute of Child Health, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, UK.
m.dattani@ucl.ac.uk

竞争性利益

M.T.D. 声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Frayling, T. M. *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* **316**, 889–894 (2007).
2. Pearce, L. R. *et al.* KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation. *Cell* **155**, 765–777 (2013).
3. Bochukova, E. *et al.* A mutation in the thyroid hormone receptor α gene. *N. Engl. J. Med.* **366**, 243–249 (2012).
4. Boehm, U. *et al.* Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotrophic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* **11**, 547–564 (2015).
5. Abreu, A. P. *et al.* Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene *MKRN3*. *N. Engl. J. Med.* **368**, 2467–2475 (2013).
6. Trivellin, G. *et al.* Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and *GPR101* mutation. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2363–2374 (2014).
7. Whyte, M. P. *et al.* Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N. Engl. J. Med.* **366**, 904–913 (2012).
8. Shapiro, A. M. *et al.* International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N. Engl. J. Med.* **355**, 1318–1330 (2006).
9. Lablance, S. *et al.* Five-year metabolic, functional, and safety results of patients with type 1 diabetes transplanted with allogenic islets within the Swiss-French GRAGIL network. *Diabetes Care* <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0094>.
10. Hovorka, R. *et al.* Manual closed loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomized crossover trial. *Lancet* **375**, 743–751 (2010).

妊娠

妊娠期肥胖管理——有什么选择？

Managing obesity during pregnancy — what are the options?

Jodie M. Dodd

在一项最新试验中，为肥胖孕妇提供产前饮食和生活方式建议可适度改善孕妇的饮食情况。但是，这种干预不足以影响妊娠和分娩的转归，并且挑战了限制妊娠期增重改善妊娠转归这一概念。

在过去三十年中，超重和肥胖的发生率正稳步上升，累及大多数发达国家中几乎 70% 的男性和 60% 的女性，显著增加了全球疾病负担¹。人口数据表明，50% 的女性在妊娠初期出现超重或肥胖²，这实际上会增加几乎所有妊娠和分娩并发症的风险，从而显著损害孕产妇和胎儿健康³。这些并发症之一新生儿高体重，反过来又是未来发生儿童和成人肥胖的显著预测因子⁴。虽然有大量的文献描述孕妇妊娠期体重增加对妊娠和分娩转归的影响，然而目前的建议还没有被干预研究所验证，并且坚持推荐的体重增加范围是否能够改善母婴健康目前也尚不清楚⁵。认识到需要针对妊娠女性临床相关转归进行随机试验，Poston 及其同事进行了 UPBEAT 临床试验并于最近对其进行了报道⁶。

这项实施严格的试验从英国八个多种族城市人群中招募了 1,555 名单胎妊娠且 BMI ≥ 30 kg/m² 的女性。招募的女性被随机分组分别接受行为干预或标准治疗（表 1）。提供的信息包括饮食建议，特别是要摄入低升糖指数和低饱和脂肪的食物。主要结果为妊娠期糖尿病诊断（依据国际妊娠合并糖尿病研究组织诊断标准），主要的新生儿结果为新生儿体重 > 第九百分位数⁶。

在 UPBEAT 临床试验中⁶，没有发现妊娠期糖尿病发生率或新生儿体重大于胎龄发生率存在显著差异⁶。尽管如此，试验中的干预措施成功导致孕妇自我评估妊娠

期饮食和体力活动显著改善，并与妊娠期体重增加量减少 0.55 kg 相关（95% CI 为 1.08 – 0.02）⁶。重要的是，干预措施没有引起许多不良妊娠转归，而这些不良妊娠转归在肥胖女性中有所增加。

Poston 等人的发现与我们报道的 LIMIT 试验结果一致⁷，LIMIT 试验纳入了 2,212 名超重或肥胖的孕妇，并采用重点和强度类似的干预措施⁷。虽然没有发现大于胎龄新生儿风险增加，但在接受产前干预的女性中，一些次要的不良新生儿转归，包括婴儿出生体重大于 4kg，有所降低⁷。此外，尽管妊娠期体重增加没有差异，但提供生活方式建议与适度妊娠期饮食改善和体力活动增加相关⁸。

UPBEAT⁶ 和 LIMIT^{7,8} 试验均证明，对超重或肥胖的女性提供产前生活方式干预对妊娠期体重增加的影响较为有限，这与一项全面系统综述的结果一致⁹。大量研究，虽然大部分研究范围较小，评估了妊娠期膳食和生活方式干预的作用，并确定了对妊娠期体重增加有一定影响⁹。这篇系统综述的作者承认，详细说明对临床妊娠转归影响的信息较为有限⁹。同样，UPBEAT⁶ 和 LIMIT⁷ 临床试验的结果表明，产前生活方式干预对孕妇妊娠与分娩转归无任何影响。

鉴于妊娠期体重增加是一个相当容易评估的转归，该指标是孕妇肥胖的标志物，并可以综合反映孕妇的脂肪沉积、妊娠相

表 1 临床儿童内分泌学的进展

试验名称	LIMIT ⁷	UPBEAT ⁶	EMPOWAr ¹⁰
入组标准 (n)	超重或肥胖的女性 (2,212)	肥胖的女性 (1,556)	肥胖的女性 (449)
设置	3 个中心，澳大利亚	8 个中心，英国	15 个中心，英国
干预措施	妊娠期饮食和生活方式的干预（三次面对面指导：两次与营养师，一次与研究助理；三次电话联系）vs 标准治疗	从随机化到 28 周妊娠内饮食和生活方式干预（每 8 周一次）vs 标准治疗	口服二甲双胍治疗 vs 安慰剂
干预内容	妊娠期健康饮食；食物替换；促进增加体力活动；识别障碍和促使改变	健康饮食；食物替代；促进体力活动增加；SMART 目标	研究中未包括
主要结果	婴儿出生体重大于 4kg 的相对风险降低了 18%；改善了孕妇的饮食和体力活动情况	平均母亲体重增加减少了 0.55 kg；改善了孕妇的饮食和体力活动情况	婴儿出生体重无显著差异
普遍性	在符合条件的女性中吸收比例为 40%	在符合条件的女性中吸收比例为 19%	在符合条件的女性中吸收比例为 9%
依从性	87% 参加了第一次膳食指导；77% 参加了第二次膳食指导	17% 参与的干预指导少于四次	66% 依从服用研究物（自我报告）
缩略词：SMART，具体、可衡量、可达到、相关性、时效性。			

关性血浆容量扩张以及由于乳腺和子宫组织、细胞外液、胎盘、胎儿和羊水量而导致的体重增加。因此，试图限制妊娠期体重增加，特别是在超重或肥胖的孕妇中，一直不成功，也许就不足为奇了。此外，只针对妊娠期体重增加限制了产前教育和行为改变启蒙的机会。然而，健康饮食和增加体力活动是一个大众健康认知，对整个人生都非常重要，尽管要改善转归还需要采取额外的策略。

与正常 BMI 女性比较，许多肥胖女性在妊娠开始时会出现胰岛素抵抗增加。这种代谢情况的改变与 II 型糖尿病女性患者相似。这一观察结果增加了人们使用二甲双胍（一种胰岛素增敏性口服双胍类药物）治疗肥胖女性的兴趣，从而改善妊娠和分娩转归¹⁰。最近完成的 EMPOWaR 临床试验¹⁰，来自英国 15 个中心的 449 名肥胖孕妇被随机分入接受二甲双胍组或安慰剂组。试验的主要结果为婴儿 Z 值出生体重百分数。EMPOWaR 试验结果表明¹⁰，接受安慰剂治疗组与接受二甲双胍治疗组之间的婴儿出生体重无显著差异。此外，没有观察到妊娠糖尿病、体重增加的降低，或产妇临床妊娠转归有所改善¹⁰。目前，支持使用二甲双胍作为妊娠期肥胖治疗方法的证据还不充分。

所有这些随机临床试验^{6,7,10}均存在局限性，可能最重要的是关于研究结果普遍适用性的问题。在每一项研究中，在符合条件的女性中纳入比例比较低（LIMIT 中为 40%⁷，UPBEAT 中为 19%⁶，EMPOWaR 中为 9%¹⁰），并且参加试验女性对干预方案的依从性不够（表 1）。由于只有少数符合条件的女性觉得这样的干预方式可以

接受，所有这三项研究^{6,7,10}的结果仅代表能实现的“最佳案例”，这种干预措施应更广泛地纳入临床实践中。

“... 应该在女性受孕前告知与肥胖相关的妊娠风险增加...”

目前以饮食和生活方式为重点的干预方式^{6,7}或使用二甲双胍¹⁰来管理妊娠期超重或肥胖的产前策略都是最大程度减少伤害的比较简单的方法，可适度改善饮食，但对临床妊娠和分娩转归几乎没有影响。然而，建议妊娠期超重或肥胖的女性注重健康饮食以及保持体力活动是一个较为明智的方法。虽然对转归的改善作用比较小，但这样的建议似乎并不会增加伤害的风险。

在寻找可以改善超重或肥胖女性妊娠转归的有效干预措施过程中，受孕前这个时期非常重要但至今未受重视。理想的情况是，应该在受孕前告知女性与肥胖相关的妊娠风险增加，并鼓励减肥，尽管这方面的证据还比较有限。因此，迫切需要来自组织良好的随机试验的，关于超重或肥胖女性孕前减肥对妊娠与分娩临床转归影响的强有力证据。目前的研究和临床重点是限制超重和肥胖女性妊娠期体重增加的产前干预，虽然对体重增加有轻微影响，但对临床转归影响不大。尽管迄今取得的成就有限，但是超重或肥胖女性妊娠转归的最大改善将很可能通过努力降低孕妇受孕前的体重来实现。

The University of Adelaide, Discipline of Obstetrics & Gynaecology, and Robinson Institute Women's & Children's Hospital, 72 King William Road, North Adelaide, South Australia 5006, Australia.
jodie.dodd@adelaide.edu.au

竞争性利益

J.M.D. 是 LIMIT 随机试验的主要研究者，作者声明没有竞争性利益。

参考文献

1. Ng, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **384**, 766–781 (2014).
2. Scheil, W. et al. *Pregnancy outcome in South Australia 2012*. [online], http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/4301aa8048429ccba831e9d5ae66e927/14134.1-Pregnancy+Outcomes+Report-ONLINESecurev2.pdf?MOD=AJPERES&C_ACEID=4301aa8048429ccba831e9d5ae66e927 (2014).
3. Dodd, J. M., Grivell, R. M., Nguyen A.-M., Chan, A. & Robinson, J. S. Maternal and perinatal health outcomes by body mass index category. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* **51**, 136–140 (2011).
4. Rooney, B. L., Mathiason, M. A. & Schaubberger, C. W. Predictors of obesity in childhood, adolescence, and adulthood in a birth cohort. *Matern. Child Health J.* **15**, 1166–1175 (2011).
5. National Institute of Health and Clinical Excellence. Weight management before, during and after pregnancy [online], <https://www.nice.org.uk/guidance/ph27/resources/guidance-weight-management-before-during-and-after-pregnancy.pdf> (2010).
6. Poston, L. et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00227-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00227-2).
7. Dodd, J. M. et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: the LIMIT randomised trial. *BMJ* **348**, g1285 (2014).
8. Dodd, J. M. et al. Effects of antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese on maternal diet and physical activity: the LIMIT randomised trial. *BMC Med.* **12**, 161 (2014).
9. Thangaratnam, S. et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ* **344**, e2088 (2012).
10. Chiswick, C. et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00219-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00219-3).

糖尿病

二甲双胍和肾功能不全——45, 甚至 30, 还是新的 60?

Metformin and renal insufficiency — is 45, or even 30, the new 60?

Zachary Bloomgarden

在一项从 1999 年到 2010 年的 NHANES 数据分析中, Tuot 等人解决了两个互相关联的问题。哪些糖尿病和肾功能不全患者是二甲双胍治疗的合适人选? 治疗方法对不同肾功能测定方法的依赖性如何?

Tuot 及其同事采用美国国家健康与营养调查 (NHANES) 的大数据计算了糖尿病患者中估算肾小球滤过率 (eGFR) 分别低于 30、30–44、45–59 以及高于 60 ml/min/1.73 m² 的患者数量, 以及血清肌酐高于或低于 FDA 批准的血清肌酐指南 (框 1) 的患者数量^{1,2}。根据 FDA 指南, 且认识到 3 期慢性肾脏疾病 (CKD) 被定义为异常的肌酐清除以及 eGFR 处于 30–59 ml/min/1.73 m² 的范围, 十年前进行的一项 GOAL A1C 数据库分析比较了血清肌酐和 eGFR (取 < 60 ml/min/1.73 m² 为临界值) 以明确二甲双胍治疗是否恰当。在 4,838 例服用二甲双胍的糖尿病患者中, 3.7% 的女性患者和 6.6% 的男性患者的基线血清肌酐水平升高, 而 17.7% 的女性患者和 13.4% 的男性患者 eGFR 低于 60 ml/min/1.73 m², 这突出强调了基于血清肌酐水平和基于 eGFR 的临界值存在实质性差异³。这些数字甚至可能被低估了, 因为基于人群的研究数据表明, 美国和西欧的糖尿病患者中有 16–22% 的 eGFR 低于 60 ml/min/1.73 m², 尽管在亚太地区糖尿病患者中这一人群的数量报告仅为 4–10%⁴。

与磺脲类药物相比, 二甲双胍能够更好的保存患者的肾功能⁵。尽管来自于英国前瞻性糖尿病研究的数据 (显示二甲双胍可改善心血管疾病转归) 遭到了质疑, 但二甲双胍单药治疗和二甲双胍联合磺脲类药物治疗转归之间的差异以及随后的研究报告均提示, 当处方恰当时, 二甲双胍不

会导致心血管不良事件⁶。二甲双胍不会导致磺脲类药物使用过程中出现的体重增加和低血糖情况, 而且在过去十年中, 二甲双胍越来越多地被应用于临床实践⁷。然而, 肾功能在何种水平时应停止二甲双胍治疗还不明确。没有发现血清肌酐超过或 eGFR 低于 GOAL A1C 研究采用的临界值的患者接受二甲双胍治疗存在损害的证据³。甚至 Inzucchi 及其同事关于支持在 CKD 患者中使用二甲双胍的综述也引用了一些提示乳酸性酸中毒可能是二甲双胍治疗的并发症的研究, 并承认使用二甲双胍可获得比其他药物更好转归的研究易受干扰因素的影响⁸。Tuot 及其同事注意到, 在 2012 年, 糖尿病、肾病以及药理学领域的多个医疗机构都推荐二甲双胍作为一线治疗用于治疗他们所谓的“轻度 CKD, 即 eGFR 高于 45 ml/min/1.73 m²”², 而令人困惑的是, 该水平在之前却被称为“中度 CKD”⁹。

如果是这样, 45 ml/min/1.73 m² 的 eGFR 即相当于新的 60 ml/min/1.73 m², 美国有多少糖尿病患者在以前被认为不适用于二甲双胍而现在可以给予该种治疗? 在这十年研究期间 (1999 年–2010 年), 参与 NHANES 的 4,324 名成年人患有糖尿病, 有 3,902 名具有足够的信息可以回答根据修订的临界值, 谁将适用于二甲双胍治疗这一问题。NHANES 中基于血清肌酐水平, 有 8.8% 的糖尿病患者不适合二甲双胍治疗, 然而, 其中 40.7% 采用了该药治疗。血清肌酐在临界值以上的患者中, eGFR

> 45 ml/min/1.73 m² 的有 14.6%, eGFR 在 30–44 ml/min/1.73 m² 范围内的有 50%, eGFR < 30 ml/min/1.73 m² 的有 35.7%。血清肌酐在临界值以下的患者中, 没有人 eGFR < 30 ml/min/1.73 m², eGFR 在 30–44 ml/min/1.73 m² 范围内的有 2%, eGFR > 45 ml/min/1.73 m² 的有 98% (研究人员没有提供 > 60 以及 45–60 ml/min/1.73 m² 的分析)。Tuot 等人纳入了说明这一复杂问题的补充数据, 在计算 eGFR 以及血清肌酐清除率的四个单独方法中以及 NHANES 的血清肌酐 > 124 (女性) 或 133 (男性) μmol/l 的糖尿病患者中, CKD-EPI 公式 (不使用血清胱抑素 C)、肾脏病饮食改良研究简化公式或 CKD-EPI (使用血清胱抑

框 1 关键点

- 在 FDA 指南中糖尿病患者使用二甲双胍治疗的血清肌酐水平标准为男性患者 < 133 μmol/l, 女性患者 < 124 μmol/l。
- 在 NHANES 中, 血清肌酐高于以上水平的糖尿病患者种有 14.6% 经 MDRD 计算的 eGFR > 45, 50% 的 eGFR 为 30–44, 以及 35.7% 的 eGFR < 30 ml/min/1.73 m²
- 采用 CKD-EPI (使用或不使用血清胱抑素 C) 来估算 eGFR, 较高 eGFR 水平的患者数量将分别会更高以及更低
- 虽然肾功能不全的糖尿病患者越来越多的被认为适合使用二甲双胍治疗, 但需要适当的咨询辅导及定期随访

缩略词: CKD, 慢性肾脏疾病; eGFR, 估算肾小球滤过率; MDRD, 肾脏病饮食改良; NHANES, 美国国家健康与营养调查。

素 C) 进行测量分别有 7.8%、9.4%、以及 16% 的患者 $\text{eGFR} > 44 \text{ ml/min/1.73 m}^2$; 而使用 Cockcroft–Gault 肌酐清除率进行计算则有 100% 的患者高于这个水平²。由于在临床实践中经常使用 CKD–EPI 评分 (不使用血清胱抑素 C), Tuot 等人给出的百分比可能会高估了适用于二甲双胍治疗的糖尿病患者的人数。

根据以上数据, 作为临床医生应该如何使用二甲双胍? Tuot 及其同事发现, 约三分之二的血清肌酐 $> 133 \mu\text{mol/l}$ (男性) 或 $> 124 \mu\text{mol/l}$ (女性) 的糖尿病患者其 $\text{eGFR} > 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 或在 $30\text{--}45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的范围内。他们还表明, 所有这些患者可能都是二甲双胍治疗的合适人选, 这意味着 eGFR 为 $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 是一个适当的临界值。值得注意的是, 研究者清楚地表明, 血清肌酐 $> 124/133 \mu\text{mol/l}$ 的患者中大多数 eGFR 都 $< 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 。因此, 关于“二甲双胍在糖尿病伴有轻度肾脏疾病的患者中没有得到充分使用”的建议应被谨慎对待。随着时间的推移, 那

些 eGFR 接近 $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的个体不会出现肾功能的恶化还不能肯定, 并因此可能会出现潜在的严重的二甲双胍毒性。NHANES 数据库不适合解决在糖尿病急性疾病期间临床上可能出现的肾脏状态变异性的问题。总之, 在一个特定肾功能受损水平是否应该使用二甲双胍, 目前数据是有限的, 应该慎重判断, 在 $\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的患者应用二甲双胍时临床医生应解密切随访患者是非常重要的。

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 35 East 85th Street, New York, NY 10028, USA.
zbloom@gmail.com

竞争性利益

Z.B. 曾经接受过 Astra Zeneca, Janssen, Merck 和 NovoNordisk 公司的酬金。Z.B. 还接受过 Amgen, Astra Zeneca, Janssen, Merck, NovoNordisk 和 Novartis 公司的咨询费。Z.B. 还持有 Baxter International, CVS Caremark, Novartis, Roche Holdings 和 St Jude Medical 公司的股票。

参考文献

1. FDA. *Metformin hydrochloride tablets* [online]. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/May02/053102/800471e6.pdf> (2015).
2. Tuot, D. S. et al. Potential impact of prescribing metformin according to eGFR rather than serum creatinine. *Diabetes Care*. <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0542>.
3. Kennedy, L. et al. Renal status among patients using metformin in a primary care setting. *Diabetes Care* **28**, 922–924 (2005).
4. Bloomgarden, Z. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and renal function-2. *J. Diabetes* **7**, 295–298 (2015).
5. Hung, A. M. et al. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. *Kidney Int.* **81**, 698–706 (2012).
6. Boussageon, R. et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med.* **9**, e1001204 (2012).
7. Bloomgarden, Z. Approaches to treatment 1: How is type 2 diabetes actually treated? *J. Diabetes* <http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.12329>.
8. Inzucchi, S. E., Lipska, K. J., Mayo, H., Bailey, C. J. & McGuire, D. K. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* **312**, 2668–2675 (2014).
9. Hyre, A. D., Fox, C. S., Astor, B. C., Cohen, A. J. & Muntner, P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am. J. Kidney Dis.* **49**, 37–45 (2007).

过去的 10 年——新的激素，新的功能，新的内分泌器官

The past 10 years — new hormones, new functions, new endocrine organs

Roger Bouillon, Daniel J. Drucker, Ele Ferrannini, Steven Grinspoon, Clifford J. Rosen 和 Paul Zimmet

摘要：自从 2005 年 11 月本杂志的第一期出版以来，随着一些新的激素的发现以及在一些已知分子中发现了全新的内分泌功能，我们对于内分泌系统的理解已经有所进步。在此，我们询问了我们咨询委员会成员中的六位，请他们就相关问题进行评论，即这些见解如何使得人们认识到，许多以前不被广泛认为是经典内分泌系统一部分的器官和组织都有着重要的内分泌功能。

Bouillon, R. et al. *Nat. Rev. Endocrinol.* **11**, 681–686 (2015); 在线发表于 2015 年 9 月 1 日 ; doi:10.1038/nrendo.2015.142

肌肉骨骼内分泌系统

Roger Bouillon. 钙化的骨骼系统对于早期脊椎动物而言是一项非常成功的创新，它使得牙齿能够牢固的植入并改善了其移动性，还提供了一个钙库以应对暂时的膳食钙质缺乏。然而，现在认为，骨骼与肌肉骨骼系统在人体生理学中的作用要比以往所认识到的重要得多。正如过去十年间所发现的，骨骼细胞是许多全身性激素的作用靶点，而且，它们还是许多激素的来源。

骨细胞占有所有骨骼细胞的 90% 以上，并且是多种激素的来源，例如成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23)，核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL，骨骼重吸收的一种重要调节因子)，以及硬化蛋白（一种可以调节成骨细胞骨形成的全新激素）¹。因此，骨细胞借助不同的信号传导通路调控着骨骼形成以及重吸收。骨细胞所产生的主要激素 FGF-23 还可以靶向作用于肾脏（从而减少磷酸盐重吸收并抑制骨化三醇的生成）以及甲状旁腺（抑制甲状旁腺激素的分泌）。骨化三醇和甲状旁腺激素还可以与降钙素和瘦素协作，对 FGF-23 进行调控，从而形成一个闭合的反馈回路²。因此，骨细胞是磷酸盐平衡的主要调节者，因为它分泌 FGF-23。不仅如此，骨细胞还是产生其它磷酸盐平衡调控因子的器官，如调节磷酸盐的中性肽链内切酶以及细胞外基质磷酸糖蛋白³。人体中高水平的 FGF-23 还与心肌梗大和血管钙化有关，尤其是在慢性肾功能衰竭患者中⁴。这些激素很快就成为了药物的靶点，事实上，在这些激素发现以后不到十年的时间，针对 RANKL 的抗体已经成为主要的抗骨质疏松药物（甚至比二磷酸盐更为强效）；针对硬化蛋白的抗体目前正在进行 III 期临床研究，并且，可能比针对 RANKL 的抗体更有希望⁵。针对 FGF-23 及其受体或信号传导通路的抗体也正处于临床研发的

后期，用于治疗与低磷酸盐血症有关的疾病。此外，控制 FGF-23 生成或发挥作用的方法也正在积极的开发过程中，可用于治疗慢性肾功能衰竭的严重代谢并发症⁴。骨细胞还会产生神经肽 Y，并可能是影响肌肉发育的体液或激素因子的来源¹。

成骨细胞不仅是形成骨骼的细胞，还是内分泌细胞。作为内分泌细胞，成骨细胞会产生骨钙蛋白，它可以与其受体 (GPCR6A) 结合并调节胰岛素敏感性（通过上调脂肪细胞中的脂联素）以及胰岛素的分泌（通过直接作用于 β 细胞）^{6,7}。此外，通过胰岛素受体信号传导和 *Esp*，胰岛素可以对骨钙蛋白的生成产生一种反馈控制，*Esp* 是一个基因，可以编码骨骼和睾丸中的细胞内骨睾丸蛋白酪氨酸磷酸酶 (OST-PTP)，它能够使得胰岛素受体去磷酸化⁸。尽管在转基因小鼠中已经明确证实了这一反馈机制，但这一回路在人类中的重要性还需要进一步的确认。如在小鼠和人类研究中所示⁹，骨钙蛋白似乎还是生殖腺的一种主要信号，因为它会刺激睾丸间质细胞生成睾酮。

破骨细胞是单核细胞衍生细胞，不仅能够去除矿化的基质，而且是重要的“碎屑因子”的来源，并作为“骨骼免疫学”的一部分，也是免疫系统的一个关键环节¹⁰。骨骼细胞的内分泌功能只是更为广阔的肌肉骨骼内分泌系统的一部分。骨骼肌细胞是超过 10 种激素的丰富来源，包括“老的激素”，例如白介素和胰岛素样生长因子，以及一些“新的激素”，例如肌生成抑制蛋白和鸢尾素，这二者还可以通过调节白色脂肪组织的褐变，从而对全身的能量平衡发挥重要的作用^{11,12}。另一种主要的钙调激素是骨化三醇，它不仅可以直接靶向作用于肠道（并且是主动钙吸收所必需的），而且，还可以靶向作用于所有骨骼细胞并可能作用于许多骨骼以外的其它细胞²。脂肪细胞也

贡献者 *

Roger Bouillon 是比利时鲁汶天主教大学的教授（自 2010 年起为名誉教授）。他是国际骨矿物盐学会的前主席（2011–2013），并且是维生素 D 研讨会的共同组织者。他曾是鲁汶大学分管研究的副校长（1995–2005）。他的研究涉及笼统的内分泌学，尤其是骨骼与钙质平衡，所覆盖的范围包括基础、转化以及临床研究。贯穿其科研生涯，维生素 D 一直是其主要的研究重点。

Daniel J. Drucker 目前是加拿大多伦多大学的医学教授，并担任加拿大调节肽研究会以及 Banting–Best 糖尿病中心 – 诺和诺德肠促胰岛素生物学研究会主席。他的实验室位于多伦多西奈山医院的 Lunenfeld Tanenbaum 研究所，并致力于研究胰高血糖素样肽的分子生物学及生理学。

Ele Ferrannini 在意大利比萨大学获得其医学博士学位。他在美国康涅狄格州耶鲁大学担任了 3 年的 Fogarty 国际研究员。在回到意大利之后，他就职于国家研究委员会临床生理学研究所以及比萨大学医学系，在那里他现在是内科医学教授；Ferrannini 博士还是美国德克萨斯州圣安东尼奥 UTHSC 的兼职主任医师。他的兴趣涵盖糖尿病的大多数方面，是超过 600 篇原创论文和 50 篇书籍章节的作者或共同作者，并且入选了 ISI Highly Cited.com 的高引用科学家名单。

Steven Grinspoon 是美国马萨诸塞州波士顿哈佛医学院的医学教授。他的研究工作涉及身体组分的神经内分泌调节，以及脂肪分布改变的生理学结果。特别的是，他研究了生长激素减少对于肥胖症中代谢调节异常的影响。这一工作使得 FDA 批准了替莫瑞林，一种生长激素释放激素类似物，用于 HIV 感染患者中的过度内脏脂肪积聚。他入选了美国临床研究学会以及美国内科医师协会。在 2014 年他还获得了来自 ACTS 的 Ahrens 面向患者研究奖。

Clifford J. Rosen 医学博士，是具有资格认证的内分泌学家与骨生物学家。他在美国纽约的 SUNY Syracuse 获得其医学博士学位，在美国马萨诸塞州 UMass 医学中心附属医院获得住院医师资格，并在美国新罕布什尔州的达特茅斯医学中心获得研究员职位。他发表了近 400 篇同行评议的论文，并监管美国缅因州缅因医学中心研究所的一个转化实验室，该实验室一直得到四项 NIH 基金的支持。他是美国骨和矿物盐研究学会的前主席，并且是新英格兰医学杂志的副主编。

Paul Zimmet 是澳大利亚 Baker IDI 心脏与糖尿病研究所的名誉主任，以及澳大利亚墨尔本莫纳什大学和美国马萨诸塞州匹兹堡大学的兼职教授。他在糖尿病与肥胖症研究方面有着杰出的国际声望，尤其是在流行病学与公共卫生方面。他的研究对于预测并绘制全球范围内 II 型糖尿病的演化流行一直都有着重大的影响。在 2013 年，他获得了来自澳大利亚研究界的 Peter Wills 奖章，这一奖项旨在奖励那些在健康及医学研究中为澳大利亚的国际声望作出了杰出贡献的澳大利亚人。作为临床医学类 400 名科学家中的一员，他入选了汤森路透“2014 全球最有影响力科学思想”名录。

* 作者按字母顺序排列。

是骨化三醇的一个作用靶点，因为在携带 *Vdr* 或 *Cyp27b1* 突变的小鼠中可以显示出能量消耗增加，并对饮食诱发的肥胖耐受¹³。

因此，过去十年间的这些发现揭示了肌肉骨骼系统和钙调激素是一个复杂网络的一部分，包括肠道、肾脏、胰岛细胞、脂肪组织、免疫细胞、生殖腺以及大脑，它们不仅调节着肌肉骨骼和矿物质平衡，而且，还调节着能量平衡以及整体的生存状况。这些激素中的一些或其拮抗剂很有可能成为我们未来治疗武器中的一员。

肠内分泌系统

Daniel J. Drucker. 内分泌学的经典概念描述激素从腺体结构内一群特化内分泌细胞中分泌出来，并作用于远端靶组织中的受体。确实，脑垂体、甲状腺以及肾上腺代表了典型的内分泌器官，而它们激素功能的紊乱则会造成临床意义重大的综合征。通过手术切除整个腺体并在离体状态下详细分析激素的生物合成与分泌，可以完成对脑垂体、甲状腺或肾上腺激素的研究。相比之下，对于散布于胃肠道上皮中的特化内分泌细胞，生物学研究方面的进展就较为有限了，部分原因在于难以分离并鉴定分析肠道内分泌细胞。然而，重新认识肠道在代谢方面的重要性，伴随着分子与细胞生物学的进展，已经开创了一个肠内分泌细胞生物学的新纪元，并与人类疾病的病理生理学研究和治疗相关。

肠道激素作用的最初研究显示，给予纯化的肠道组织碎片提取物可以刺激胃酸和胰腺的分泌以及胆囊的排空¹⁴。在鉴别与纯化来自肠道提取物的酰胺化肽类激素方面，所取得的生物化学进展极大地拓展了我们对于肠道合成的肽类激素复杂性的认识¹⁵。肠道激素研究的另一个突破则受到了分子生物学时代的鼓舞，在这个时代人们发现了多种有关或相关的全新肽类激素，这些激素是由已知或新型激素的 DNA 序列编码的。例如，肠高血糖素、胃泌酸调节素、胰高血糖素样肽（GLP-1）和 GLP-2 以及两种中介肽都是在肠内分泌 L 细胞中由翻译后过程生成的，通过对它们进行精确的分子鉴定，发现这些高分子量蛋白也都含有胰高血糖素的序列¹⁶。肠内分泌细胞生物学的第三个主要进展来自于单细胞的分离与功能分析，这使得人们能够阐明不同细胞亚群所特有的转录组以及分泌的蛋白质组¹⁷。这些研究重新定义了我们关于肠内分泌细胞生物学的概念，并揭示了胃部、小肠以及大肠中内分泌细胞的组织与多激素功能的复杂性^{18,19}。

临床内分泌学家熟知肠道激素分泌型肿瘤，它们都伴有腹泻、低钾血症、脸红或胆结石等症状。在过去的数年

间, 临床医生采用药物 (二肽基肽酶-4[DPP-4] 抑制剂, GLP-1 受体激动剂以及 GLP-2 受体激动剂) 来放大肠道激素的作用, 用于治疗代谢性疾病^{20,21}。人们已经认识到减重手术在代谢方面的多效性获益与多种肠道激素的分泌增加有关, 这使得人们开发出了新的基于肠道激素的治疗方法, 用于治疗肥胖症与糖尿病^{22,23}。类似的, 人们还证实肠道微生物对于肠道屏障功能、炎症以及胰岛素耐受性的多重效应在部分程度上是通过调节肠道激素的分泌所介导的²⁴, 这进一步促进了人们对控制肠内分泌细胞分泌的微生物代谢物的研究²⁵。肠内分泌激素在营养素摄取、消化、吸收以及同化作用的生理控制方面的核心重要性预示着未来我们有望能够利用肠道激素的作用来治疗人类疾病。

拓展的 T2DM 发病机理

Ele Ferrannini. 在过去的数年间, 研究进展已经显示, 之前已知的参与 II 型糖尿病 (T2DM) 发病机理的组织如肝脏、骨骼肌和脂肪组织等, 在疾病的发展过程中都有着额外的作用; 新的组织参与情况也已经有所阐述。在此对几个突出的例子进行概括。

在骨骼肌和脂肪组织中, 胰岛素耐受性不仅会分别导致葡萄糖利用率的降低和脂类分解的增加, 而且会造成表型变化, 导致脂肪细胞因子和肌肉因子释放²⁶。这些分子通过形成一种慢性、轻微炎症的状态, 能够有效地建立一套针对主要激素机制的反馈环路。在这种压力下, 即便是高度特化的细胞如胰腺 β 细胞, 也可能获得一种炎症性的表型并释放趋化因子²⁷。在内分泌胰腺、血管²⁸ 以及大脑²⁹ 中, 这种亚临床炎症的长期后果从致病角度来看可能是很重要的, 但仍然并不十分明确。

“... T2DM 发病的原动力仍然难以捉摸”

在肝脏中, 胰岛素抵抗不仅会导致葡萄糖过度释放进入血流, 而且, 还会改变脂类代谢, 从而导致更大量的循环游离脂肪酸被重新酯化、包装进入极低密度脂蛋白 (VLDL) 并输出至循环中。此外, 在胰岛素抵抗状态下, 氨基酸的代谢会表现出特有的异常: 支链氨基酸在血浆中积聚, 甘氨酸 (谷胱甘肽的一种组成部分) 的水平降低, 而其它氨基酸代谢物 (例如丙氨酸、精氨酸和酪氨酸) 的水平升高³⁰。与此同时, 氨基酸代谢的副产物如 α 羟基

丁酸等会在循环中积累, 这暗示着代谢过载, 并可能预示着 T2DM 的发生³¹。

在胰岛中, 胰岛素抵抗不仅会诱发肥大 (常见于肥胖症), 而且还会导致 β 细胞与 α 细胞的比值降低, 以及一些至今仍不十分明确的细胞变化, 在压力状态³² 或存在强烈遗传易感性的情况下, 这些变化可以使胰岛易受胰岛素反应损伤以及矛盾的胰高血糖素分泌过多的影响。还有新的证据显示, β 细胞有去分化并随后偏离再分化为 α 细胞的现象³³。不管怎样, 在绝大多数患者中, 相比于单纯的 β 细胞丢失, β 细胞功能障碍都占据着主导地位³⁴。

胰岛素抵抗可能会通过升高游离脂肪酸的水平, 导致肠促胰岛素效果的减弱³⁴。事实上, 在人类胰岛中, 脂肪酸可以通过削弱细胞与细胞之间的通讯, 来抑制 β 细胞活化作用的传播³⁵。

尽管这些多重相互作用或许能够解释为什么 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗会并存, 即便是在 T2DM 的早期阶段和糖尿病前期, 但 T2DM 发病的原动力仍不十分清楚, 原因很可能在于高血糖症的异质性。在严重肥胖症患者中, 胰岛素耐受性可能会单独导致 β 细胞功能障碍, 这可能只是 β 细胞的能力不足以应对血液中升高的葡萄糖水平。T2DM 患者可以通过手术使体重大幅降低, 之后实现长期的疾病完全缓解, 这个结果可以证明这种致病模型。另一方面, 在有着强烈 T2DM 遗传倾向性的体型较瘦的人群中, 或是在那些接受减肥手术后出现 T2DM 复发的患者中, 原发性 β 细胞功能障碍可以仅通过葡萄糖毒性就能导致胰岛素耐受性。最后, 随着我们重建高血糖症独特机制性通路能力的不断进步, 我们可能会发现通常至少需要两次“打击”, 因此, 从疾病一开始就对二者进行治疗是唯一的治愈方法。

瞄准异位脂肪组织

Steven Grinspoon. 获批用于治疗肥胖症的药物必须能够安全的降低总体重。然而, 越来越多的证明表明, 并非所有的脂肪组织积聚都有着相似的后果, 皮下脂肪组织积累作为脂质的保护池, 或许对于健康有着一定的益处。如果皮下脂肪库的能力受损或是不堪重负, 那么脂肪就会储存在内脏器官、肌肉或肝脏中。在这些“异位”脂肪库中, 过量的脂质与细胞因子的释放、炎症以及脂肪库特异性及全身性的胰岛素敏感度降低有关³⁶。腹部脂肪的积累

以及腰围增大的确与心血管疾病存在一定的关联，即便是对总体重进行控制时^{37,38}。那么，为什么我们在肥胖症治疗中还关注总体重降低呢？体重容易测量，而随着总体重降低，所有脂肪库中的脂肪通常都会减少。此外，体重降低对于心血管疾病、死亡率以及代谢紊乱也有着一定的益处。尽管如此，流行病学数据表明，针对内脏脂肪组织和其它异位脂肪库的治疗方法可能有着独特的益处³⁹。

“…针对内脏脂肪组织和其它异位脂肪库的治疗方法可能有着独特的益处”

在过去 5 年间，在患有一种常见的获得性脂肪代谢障碍的 HIV 感染患者中，已经证实了一种针对内脏脂肪组织积聚的潜在策略^{40,41}。过度的内脏性肥胖与脑垂体生长激素 (GH) 的总体分泌减少强烈相关⁴²。这种关联很重要，因为 GH 缺乏与炎症以及心血管表现有关，例如颈动脉内膜中层厚度增加^{43,44}。内脏脂肪组织积累与 GH 水平降低之间的关联尚不十分清楚，但可能的机制包括胃饥饿素的水平降低以及脂类分解增加⁴⁵。的确，有研究已经显示，使用阿西莫司（一种降脂药物）抑制脂类分解会使 GH 分泌增加⁴⁶。令人好奇的是，对于过度的内脏肥胖症，GH 分泌的改变有着一种特定的模式⁴⁷。在过度内脏性肥胖症的患者中，能够维持 GH 搏动性（即 GH 搏动发生器的定时与频率），但某一次特定搏动中的峰面积大幅降低⁴⁵。这些关联表明，增加 GH 或许能够降低内脏脂肪的水平。但是，GH 通常都不是以搏动方式给予的，而每天注射则与胰岛素耐受性有关，且并未模拟生理性分泌。相比之下，使用 GH 释放激素 (GHRH) 能够以一种生理性方式增加搏动性 GH 分泌。

使用 HIV 脂肪代谢障碍作为一种获得性内脏脂肪积聚与皮下脂肪减少的模型，通过下丘脑促分泌素替瑞莫林（一种合成的 GHRH 类似物）来增加 GH，能够使内脏脂肪组织在 6-12 个月内减少 15-20%，且对于皮下脂肪库以及总体重没有显著影响⁴⁰。使用替瑞莫林所实现的统计学上显著的内脏脂肪组织减少与胰岛素抵抗或血糖水平升高无关，但与肝脏中的脂肪水平降低、肌肉量的增加以及脂肪细胞因子水平升高有关^{41,48}。与胃饥饿素相比，GHRH 不会促进食欲，且不会增加皮质醇的分泌。鉴于这些数据，FDA 批准了替瑞莫林用于治疗 HIV 患者的腹部脂肪积聚，这是首个获得 FDA 批准的用于选择性

减少内脏脂肪的方法。

“…瘦素通过激活中枢神经系统 (CNS) 中的交感神经紧张性，介导了骨骼重塑”

专门针对内脏脂肪组织的策略也可能会降低相关异位脂肪库中的脂肪水平。这些方法的开发能够增强我们当前用于降低肥胖症代谢及炎症并发症的治疗策略的疗效。

骨骼作为内分泌器官

Clifford J. Rosen. 骨骼是促进全身平衡的内分泌器官这一概念较为新颖且颠覆传统。从传统角度看，骨骼一直被认为处于一定的结构环境内，并且是钙稳态的调节者。然而，从本世纪早期开始的三条重要的研究线索彻底地改变了这一信条。首先，重新发现骨细胞是一种激素敏感的内分泌细胞，对于骨骼的重塑起着主要控制作用⁴⁹。其次，脂肪因子通过 CNS 对骨骼重塑的调节性控制，并与骨转化联系在了一起，从而提供了一条路径用于理解血糖平衡的骨骼调节⁵⁰。第三，出现了新的工具可以描绘骨骼细胞的生物能学，从而就底物可用性如何影响骨转化以及骨骼重塑如何促进整体能量需求等方面，为人们提供了新的见解⁵¹。

骨细胞在 150 多年以前就已被发现，最初认为它是埋藏在骨基质中的星形细胞。但对其功能重要性的了解却十分困难，部分原因在于这些细胞难以分离、不会分裂且半衰期超过 25 年。在过去的 3 年间，研究人员发现，骨细胞不仅仅充当着机械感受器，而且还对骨骼重塑发挥“指挥与控制”作用¹。对 *SOST* 基因中一个罕见的功能获得性突变的基础与临床研究提供了最初的证据，即骨细胞分泌的分子具有远端效应。*SOST* 编码的蛋白是硬化蛋白，它由骨细胞分泌，并通过与数种脂蛋白相关受体蛋白中的一种结合，发挥新骨形成抑制剂的作用⁵²。随后，另一种骨细胞特异蛋白成纤维细胞生长因子 -23 (FGF-23) 被分离出来并被发现是磷酸盐和维生素 D 平衡的主要内分泌调节者⁵³。在慢性肾功能衰竭的代谢性临床表现以及以骨软化为主要特征的综合征中，FGF-23 也发挥了病理生理学作用⁵³。重要的是，骨细胞还会分泌 RANKL，这是一种免疫分子，能够促进骨质溶解并且是钙平衡的必需因子，尤其是在严重钙质缺乏的状态下⁵⁴。

Gérard Karsenty 实验室在 2000 年的重大研究发现

证实，瘦素通过激活 CNS 中的交感神经紧张性，介导了骨骼重塑⁵⁰。这一发现首次提示了全身代谢与骨转换有关。来自这一研究团队与其他研究人员随后的工作令人信服地显示，骨骼细胞产生的多肽可以调节胰岛素敏感性以及胰岛素分泌⁵⁵。尽管在小鼠中，羧化不全的骨钙素被认为是首个骨骼特异性的葡萄糖敏感性内分泌调节者⁵⁶，但看似确定的是，由骨骼产生的其它蛋白可能参与调节葡萄糖的摄取与胰岛素分泌。

从圣经时代人们就已经认识了神经性厌食症，但直到过去的 6 年间人们才弄清楚它与骨折之间的关联⁵⁷。在骨骼重塑期间，成骨细胞与破骨细胞需要能量来发挥正常功能。在体外以及体内用于测量细胞呼吸作用的新技术阐明了骨骼重塑期间能量来源的重要性，如葡萄糖、脂肪酸和谷氨酰胺等^{58,59}。在诸如神经性厌食症等病理生理状态下，骨髓微环境中的细胞发生了命运改变。骨骼细胞的祖细胞一部分变为脂肪细胞以节省能量，而且会分泌多肽类例如脂联素，来增强葡萄糖的外周利用并帮助机体弥补严重的底物缺乏⁶⁰。这些代谢变化会导致骨形成减少、骨骼重塑解耦联以及骨骼脆性增加。

“必须一再强调的是，T2DM 是一种异质性、进行性的疾病…”

总之，有证据显示骨骼能够作为一种内分泌器官发挥作用，并有助于代谢平衡，这使得我们对于骨骼生物学的理解发生了颠覆性的改变。最后，这一改变应该会带来全新的骨骼疾病治疗方法。

T2DM: 来自 bridget 的观点

Paul Zimmet. 糖尿病如今已经是人类历史上最为重大的公共健康挑战之一。作为一种全球性公共健康威胁，这种疾病直到最近 15 年前还被严重低估⁶¹。2014 年发布的国际糖尿病联合会预测表明，当前在全球范围内有 3.82 亿人患有糖尿病，而这个数字可能还有所低估⁶²。到 2035 年，这个数字预计将攀升至接近 6 亿⁶²。

与目前将糖尿病细分为 1 型糖尿病和 T2DM 的假设相比，糖尿病其实要复杂得多⁶³。必须一再强调的是，T2DM 是一种异质性、进行性的疾病，其特征在于 β 细胞功能障碍以及胰岛素抵抗⁶⁴。T2DM 有许多“面”，这直接反映出了病因学上的异质性。对于识别肠道、脂肪组

织、肌肉与 CNS 的新内分泌作用及其与 T2DM 不同表型的相关性，这种异质性带来了极大的挑战。

除了我们的“保守派”药物 - 二甲双胍和磺脲以外，现在有越来越多的新治疗方法可以使用，包括 GLP-1 激动剂、DPP-4 抑制剂以及钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂。但关于将其囊括进 T2DM 治疗方案的相关原理，仍然存在一些不确定性。例如，T2DM 并不是由肠促胰素轴、SGLT-2 作用或过氧化物酶体增殖剂活化受体基因的破坏所导致的一种特定的疾病。尽管如此，基于这些药物的治疗现在很常见。新的药物必然已经改善了 T2DM 的治疗，有时是单独使用的，但更可能的是与一种或数种其它降糖药物联合使用。

从研究的角度看，寻找代谢性疾病的常见甚至是罕见原因至关重要。针对一种相当罕见的单基因型糖尿病 - 成人发病型糖尿病 (MODY)⁶⁵ 遗传学的大量研究为人们提供了重要的方向，从而能够在更大范围内调查异质性 T2DM 的遗传学。这一方法探究疾病罕见变异的另一个例子是发现了酶前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)，尽管并非是在糖尿病中⁶⁶。这一发现来自于针对另一种相当罕见的遗传病 - 常染色体显性高胆固醇血症的研究。PCSK9 抑制剂对于降低 LDL 胆固醇的水平有着显著的效果⁶⁶，但这种酶对于一般人群中的高胆固醇血症没有太大的作用。尽管如此，作为一种药物靶点，它的发现开启了一种治疗高胆固醇血症的强有力方法。对于使用现有治疗方法处理不佳的病例，未来发现糖尿病罕见变异也可能有望最终带来新的治疗方法。

过去的 10 年见证了相关研究的爆炸式发展，涵盖了糖尿病的自然史、病理生理学、遗传学、表观遗传学以及环境决定因素。随着新的分子与通路的发现，我们对于代谢特别是 T2DM 的知识也在不断的扩展。但围绕 T2DM 的病因仍有许多未解之谜。例如，为什么对于 T2DM 的治疗而言，减重手术能够比内科治疗带来更好的结果⁶⁷，而减重手术医生能够宣称他们可以比内科医师更好的治疗并预防 T2DM？

人们最新推断的肠道、脂肪组织和肌肉甚至 CNS 的内分泌作用真的与胰岛素抵抗以及糖尿病有关吗？肠道菌群的作用到底是什么，所涉及的表现遗传学机制是什么，而大脑在其中扮演又什么角色？人们对于各种新激素和分子以及 CNS 作用相关知识的不断积累仅仅只是徒增的一个拼图游戏，还是将我们指向了那些 T2DM 合理治疗所

急需的难以捉摸的治疗方法?

关于交感神经系统在调节人体器官及代谢中的作用, Claude Bernard 及其提出的“内环境”(内在环境)概念是否就是正确的呢⁶⁸? 生物周期节律和器官功能的中枢调节有多重要⁶⁹? 这些系统可能直接控制着各种激素, 而我们现在已经知道这些激素影响了人体主要器官的代谢; 因此, 它们可能也是新的治疗靶点。

“... 糖尿病罕见变异的发现最终也可能会带来全新的治疗方法”

关于如何才能对 T2DM 进行最佳干预, 现在是否还有许多潜在的代谢及遗传方面的未解之谜限制着我们对它的认识? 一个主要的挑战在于, 随着表型分析的进步, T2DM 的亚群范围可能会变得更加多种多样⁶³, 包括有些亚型可能是某些民族所特有的。与当前的情况相比, 对于这些亚群以及所涉通路的描绘或许能够给这一极富挑战性的疾病带来更为个体化的治疗方法。

Clinical and Experimental Endocrinology, KU Leuven, Herestraat 49 ON1, Box 902, 3000 Leuven, Belgium (R.B.). Mount Sinai Hospital, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, 600 University Avenue,

TCP5-1004 MailBox 39, Toronto, ON M5G 1X5, Canada (D.J.D.). University of Pisa, Department of Internal Medicine, Via Roma 67, Pisa, PI 56100, Italy (E.F.). Harvard Medical School, MGH Program in Nutritional Metabolism, 5 Longfellow Place, Room 207, Boston, MA 02114, USA (S.G.). Maine Medical Center Research Institute, 81 Research Drive, Scarborough, ME 04074, USA (C.J.R.). Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Epidemiology & Clinical Diabetes, 99 Commercial Road, Melbourne, VIC 3004, Australia (P.Z.).

Correspondence to:

roger.bouillon@med.kuleuven.be

drucker@lunenfeld.ca

ferranni@ifc.cnr.it

sgreenspoon@mgm.harvard.edu

cjrofen@gmail.com

paul.zimmet@bakeridi.edu.au

竞争性利益

D.J.D. 是 Arisaph Pharmaceutical, Intarcia Therapeutics, Merck Research Laboratories, MedImmune, Novo Nordisk, NPS Pharmaceutical, Receptos 和 Sanofi 公司的顾问。D.J.D. 及其家庭成员没有直接或间接持有上述公司的股票。S.G. 接受过 Amgen, Gilead, KOWA and Theratechnologies 公司的科研资助; 他还接受过 BMS, Gilead, Merck, Navidea, Takeda 和 Theratechnologies 公司的咨询费。P.Z. 接受过 Amgen 公司的咨询费。R.B., E.F. 和 C.J.R. 声明没有竞争性利益。

参考文献

- Dallas, S. L., Pridemore, M. & Bonewald, L. F. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr. Rev.* **34**, 658–690 (2013).
- Bouillon, R. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* **29**, 726–776 (2008).
- Quarles, L. D. Skeletal secretion of FGF23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* **8**, 276–286 (2012).
- Komaba, H. & Fukagawa, M. The role of FGF23 in CKD—with or without Klotho. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 484–490 (2012).
- Papapoulos, S. E. Anabolic bone therapies in 2014: new bone-forming treatments for osteoporosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* **11**, 69–70 (2015).
- Karsenty, G. & Ferron, M. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature* **481**, 314–320 (2012).
- Riddle, R. C. et al. Tsc2 is a molecular checkpoint controlling osteoblast development and glucose homeostasis. *Mol. Cell. Biol.* **34**, 1850–1862 (2014).
- Lee, N. K. et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* **130**, 456–469 (2007).
- Oury, F. et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell* **144**, 796–809 (2011).
- Takayanagi, H. Osteoimmunology in 2014: two-faced immunology—from osteogenesis to bone resorption. *Nat. Rev. Rheumatol.* **11**, 74–76 (2015).
- Spiegelman, B. M. Banting Lecture 2012: regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes* **62**, 1774–1782 (2013).
- Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* **8**, 457–465 (2012).
- Bouillon, R. et al. Vitamin D and energy homeostasis: of mice and men. *Nat. Rev. Endocrinol.* **10**, 79–87 (2014).
- Vella, A. & Drucker, D. J. in *Williams Textbook of Endocrinology* 12th edn Ch. 39 (eds Melmed, S. et al.) 1697–1718 (Elsevier Saunders, 2012).
- Tatemoto, K. & Mutt, V. Chemical determination of polypeptide hormones. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **75**, 4115–4119 (1978).
- Bell, G. I., Sanchez-Pescador, R., Laybourn, P. J. & Najarian, R. C. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature* **304**, 368–371 (1983).
- Reimann, F. et al. Glucose sensing in L cells: a primary cell study. *Cell Metab.* **8**, 532–539 (2008).
- Habib, A. M. et al. Overlap of endocrine hormone expression in the mouse intestine revealed by transcriptional profiling and flow cytometry. *Endocrinology* **153**, 3054–3065 (2012).
- Engelstoft, M. S., Egerod, K. L., Lund, M. L. & Schwartz, T. W. Enteroendocrine cell types revisited. *Curr. Opin. Pharmacol.* **13**, 912–921 (2013).
- Campbell, J. E. & Drucker, D. J. Pharmacology physiology and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* **17**, 819–837 (2013).
- Drucker, D. J. & Yusta, B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. *Annu. Rev. Physiol.* **76**, 561–583 (2014).
- Finan, B. et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat. Med.* **21**, 27–36 (2015).
- Sadry, S. A. & Drucker, D. J. Emerging combinatorial hormone therapies for the treatment of obesity and T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol.* **9**, 425–433 (2013).

24. Cani, P. D. *et al.* Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* **58**, 1091–1103 (2009).
25. Chimerel, C. *et al.* Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Rep.* **9**, 1202–1208 (2014).
26. Halberg, N., Wernstedt-Asterholm, I. & Scherer, P. E. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **37**, 753–768 (2008).
27. Donath, M. Y., Böni-Schnetzler, M., Ellingsgaard, H., Halban, P. A. & Ehses, J. A. Cytokine production by islets in health and diabetes: cellular origin, regulation and function. *Trends Endocrinol. Metab.* **21**, 261–267 (2010).
28. Maresca, F. *et al.* Adipokines, vascular wall, and cardiovascular disease: a focused overview of the role of adipokines in the pathophysiology of cardiovascular disease. *Angiology* **66**, 8–24 (2015).
29. Aguilar-Valles, A., Inoue, W., Rummel, C. & Luheshi, G. N. Obesity, adipokines and neuroinflammation. *Neuropharmacology* **96**, 124–134 (2015).
30. Newgard, C. B. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab.* **15**, 606–614 (2012).
31. Ferrannini, E. *et al.* Early metabolic markers of the development of dysglycemia and type 2 diabetes and their physiological significance. *Diabetes* **62**, 1730–1737 (2013).
32. Mezza, T. *et al.* Insulin resistance alters islet morphology in nondiabetic humans. *Diabetes* **63**, 994–1007 (2014).
33. Talchai, C., Xuan, S., Lin, H. V., Sussel, L. & Accili, D. Pancreatic β -cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β -cell failure. *Cell* **150**, 1223–1234 (2012).
34. Ferrannini, E. The stunned β cell: a brief history. *Cell Metab.* **11**, 349–352 (2010).
35. Hodson, D. J. *et al.* Lipotoxicity disrupts incretin-regulated human β -cell connectivity. *J. Clin. Invest.* **123**, 4182–4194 (2013).
36. Preis, S. R. *et al.* Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity*, **11**, 2191–2198 (2010).
37. Rexrode, K. M. *et al.* Abdominal obesity and coronary heart disease in women. *JAMA* **280**, 1843–1848 (1998).
38. Batsis, J. A. *et al.* Normal weight obesity and mortality in United States subjects >60 years of age (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am. J. Cardiol.* **112**, 1592–1598 (2013).
39. Kaess, B. M. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia* **10**, 2622–2630 (2012).
40. Falutz, J. *et al.* Effects of tesamorelin (TH9507), a growth hormone-releasing factor analog, in human immunodeficiency virus-infected patients with excess abdominal fat: a pooled analysis of two multicenter, double-blind placebo-controlled phase 3 trials with safety extension data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 4291–4304 (2010).
41. Falutz, J. *et al.* Metabolic effects of a growth hormone-releasing factor in patients with HIV. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2359–2370 (2007).
42. Makimura, H., Stanley, T., Mun, D., You, S. M. & Grinspoon, S. The effects of central adiposity on growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone-arginine stimulation testing in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 4254–4260 (2008).
43. Miller, K. K. *et al.* Truncal adiposity, relative growth hormone deficiency, and cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 768–774 (2005).
44. Makimura, H. *et al.* Reduced growth hormone secretion is associated with increased carotid intima-media thickness in obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 5131–5138 (2009).
45. Koutkia, P., Meininger, G., Canavan, B., Breu, J. & Grinspoon, S. Metabolic regulation of growth hormone by free fatty acids, somatostatin, and ghrelin in HIV-lipodystrophy. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **286**, E296–E303 (2004).
46. Peino, R. *et al.* Acipimox-mediated plasma free fatty acid depression per se stimulates growth hormone (GH) secretion in normal subjects and potentiates the response to other GH-releasing stimuli. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**, 909–913 (1996).
47. Reitschel, P. *et al.* Assessment of growth hormone dynamics in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**, 504–510 (2001).
48. Stanley, T. L. *et al.* Effect of tesamorelin on visceral fat and liver fat in HIV-infected patients with abdominal fat accumulation: a randomized clinical trial. *JAMA* **312**, 380–389 (2014).
49. Bonewald, L. F., Kneissel, M. & Johnson, M. Preface: the osteocyte. *Bone* **54**, 181 (2013).
50. Ducy, P. *et al.* Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* **100**, 197–207 (2000).
51. Esen, E. *et al.* WNT-LRP5 signaling induces Warburg effect through mTORC2 activation during osteoblast differentiation. *Cell Metab.* **17**, 745–755 (2013).
52. Compton, J. & Lee, F. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *J. Bone Joint Surg. Am.* **96**, 1659–1668 (2014).
53. Bonewald, L. F. & Wacker, M. J. FGF23 production by osteocytes. *Pediatr. Nephrol.* **28**, 563–568 (2013).
54. Nakashima, T. *et al.* Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat. Med.* **17**, 1231–1234 (2011).
55. Ferron, M. *et al.* Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* **142**, 296–308 (2010).
56. Karsenty, G. in *Cellular Endocrinology in Health and Disease* Ch. 12 (eds Ulloa-Aguirre, A. & Conn, P. M.) 193–205 (Elsevier, 2014).
57. Rosen, C. J. & Klibanski, A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am. J. Med.* **122**, 409–414 (2009).
58. Guntur, A. R., Le, P. T., Farber, C. R. & Rosen, C. J. Bioenergetics during calvarial osteoblast differentiation reflect strain differences in bone mass. *Endocrinology* **155**, 1589–1595 (2014).
59. Esen, E. & Long, F. Aerobic glycolysis in osteoblasts. *Curr. Osteoporos. Rep.* **12**, 433–438 (2014).
60. Cawthorn, W. P. *et al.* Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab.* **20**, 368–375 (2014).
61. Zimmet, P. Z., Magliano, D. J., Herman, W. H. & Shaw, J. E. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2**, 56–64 (2014).
62. Guariguata, L. *et al.* Global estimates of diabetes prevalence in adults for 2013 and projections for 2035 for the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **103**, 137–149 (2014).
63. Tuomi, T. *et al.* The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* **383**, 1084–1094 (2014).
64. Kahn, S. E., Cooper, M. E. & Del Prato, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes. *Lancet* **383**, 1068–1083 (2014).
65. Murphy, R., Ellard, S. & Hattersley, A. T. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* **4**, 200–213 (2008).
66. Hall, S. S. A gene of rare effect. *Nature* **496**, 152–155 (2013).
67. Zimmet, P. & Alberti, K. G. Surgery or medical therapy for obese patients with type 2 diabetes? *N. Engl. J. Med.* **366**, 1635–1636 (2012).
68. Bernard, C. *Lectures on the phenomena common to animals and plants* (translated by Hoff, H. E., Guillemin, R. & Guillemin, L.) (Charles C. Thomas, 1974).
69. Adamovich, Y. Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides. *Cell Metab.* **19**, 319–330 (2014).

短链脂肪酸在控制体重和调节胰岛素敏感性中的作用

Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity

Emanuel E. Canfora, Johan W. Jocken 和 Ellen E. Blaak

摘要：近年来，临床医生越来越关注肠道菌群与肥胖和心脏代谢疾病的相关性。人体内的肠道菌群可能会通过对难消化食物成分进行发酵，产生短链脂肪酸（SCFA），从而影响心脏代谢表型。这些 SCFA 不仅会对肠道健康产生重要影响，并且可以作为信号分子发挥作用，而且还能进入全身循环，直接影响外周组织的代谢和功能。在本综述中，我们讨论三种 SCFA（乙酸、丙酸和丁酸）对能量稳定和代谢的影响，以及这些 SCFA 是怎样有益地调节脂肪组织、骨骼肌和肝脏组织的功能。这些 SCFA 最终都能改善葡萄糖稳定和胰岛素敏感性。此外，我们还总结了有关 SCFA 作为代谢靶点，在预防和对肥胖中的作用，及其与葡萄糖代谢和胰岛素抵抗的相关性。然而，大部分的数据来源于动物研究和体外研究，因此，SCFA 的重要性及 SCFA 的可获得性差异在人体能量和底物代谢中的作用还有待全面阐释。此外，还需要进行良好对照的人体干预性研究，分析 SCFA 对心脏代谢健康的作用。

Canfora, E. E. et al. *Nat Rev. Endocrinol.* **11**, 577–591 (2015); 在线发表于 2015 年 8 月 11 日 ; doi:10.1038/nrendo.2015.128

引言

肥胖已经成为 21 世纪一个重要的健康问题，而且，肥胖与胰岛素耐受、II 型糖尿病（T2DM）和心血管疾病等代谢性器官病变密切相关¹⁻³。具有不同胰岛素敏感的器官之间发生的相互作用，能调节人体能量和底物代谢。因此，这些器官的功能紊乱，理论上会导致出现糖代谢紊乱、胰岛素抵抗和心脏代谢疾病。越来越多的证据显示，在啮齿动物⁴⁻⁷和人体内^{8,9}，肠道和肠道中存在的微生物在调节能量和底物代谢以及心脏代谢疾病的发展过程中发挥了重要作用。在肥胖者中，使用万古霉素（针对革兰阴性菌的抗生素）治疗 7 天，能调节肠道菌群的组成，降低外周胰岛素敏感性⁸。此外，将瘦者的肠道菌群转移至代谢综合征个体中，能改善他们的胰岛素敏感性并增加肠道产丁酸微生物的数量，同时增加粪便中的短链脂肪酸（SCFA）⁹。

肠道由于缺乏某些合适的酶，故不能对某些食物成分进行完全水解，而肠道的微生物则能对这些食物成分进行发酵，从而产生 SCFA，包括乙酸、丙酸和丁酸¹⁰。这些 SCFA 通过调节能量摄入、能量获取以及宿主能量和底物代谢来控制体重，从而在肥胖及其相关疾病中发挥关键的功能性作用¹¹⁻¹⁷。此外，一些研究提出了 SCFA 与胰岛素敏感性和 T2DM 发生相关联的机制，这其中就包括器官间的相关作用对脂肪组织功能和脂肪储存能力、炎症和肝脏以及骨骼肌底物代谢的影响^{16,18,19}（图 1）。

在本综述中，我们对主要的肠道来源 SCFA（乙酸、丙酸、丁酸）的已知作用进行了讨论。我们简要概括了肠

道 SCFA 的产生、代谢和吸收过程，讨论 SCFA 对能量稳定和体重控制的潜在影响。SCFA 和无法消化的碳水化合物对与胰岛素敏感性相关的脂肪组织、骨骼肌和肝脏组织代谢和功能的影响也一并进行了分析。

SCFA 的产生与吸收

人体肠道内的 SCFA

SCFA 是难消化食物经肠道菌群发酵后的终产物。复杂的碳水化合物（如：抗性淀粉或膳食纤维）是 SCFA 的主要来源²⁰。肠道内大部分的 SCFA 为乙酸、丙酸和丁酸（在所有 SCFA 种占比 >95%），而甲酸、戊酸和己酸的含量相当低，占比 <5%²¹。无法消化的蛋白或肽，或许也是微生物产生 SCFA 的底物²²⁻²⁴。然而，微生物蛋白发酵可以产生相当多的代谢产物，包括支链脂肪酸、胺、酚、吲哚和硫醇，其中，许多代谢产物有可能对上皮细胞的代谢和屏障功能产生不良影响，影响宿主的肠道和代谢健康^{20,24-26}。

SCFA 大部分在盲肠和近端结肠产生²⁷。粪便中乙酸、丙酸和丁酸的摩尔浓度比大约为 3:1:1^{28,29}。对猝死患者进行的研究显示，盲肠中 CFA 的浓度（131 mmol/kg）是回肠（13 mmol/kg）的 10 倍以上。在升结肠、横结肠、降结肠和乙状结肠中，SCFA 的浓度分别为 123 mmol/kg、117 mmol/kg、80 mmol/kg 和 100 mmol/kg²¹。SCFA 的摩尔比在盲肠、结肠和粪便样本中类似²¹。

理论上，如果 10g 膳食纤维发酵可以产生约 100

mmol 的 SCFA，那么，高纤维饮食的人，每天产生的 SCFA 约为 400~800 mmol^{30,31}。这个估计值与回肠切除术后患者回肠内容物体外发酵研究结果类似，即：每天可产生 120~420 mmol 的乙酸和 45~148 mmol 的丁酸，具体的量取决于饮食中复杂碳水化合物的类型和量³²。燕麦麸含有很高的 β -葡聚糖，芸豆含有很高的抗性淀粉和 α -半乳糖苷。对燕麦麸和芸豆进行发酵，主要 SCFA 的产量最高³²。其他因素也会对宿主 SCFA 的生成产生重要影响，这些因素包括微生物种属、宿主肠道菌群的多样性和绝对数量、食物在结肠内的通过速度等^{27,33,34}。食物在结肠内的通过速度增加时，微生物发酵时获取的底物量也下降，从而导致 SCFA 的产生下降^{10,35-39}。此外，由于在肠道内通过时间差异导致的底物可获得性差异，也能改变微生物的组成和数量，有可能导致微生物产生 SCFA 的变化^{10,35-39}。与该结果类似，西沙必利诱导的人体肠道内通过时间下降，与体外主要 SCFA 产生增加相关，后者通过检测个体粪便分离液对膳食纤维的发酵能力进行评价³⁹。

SCFA 的吸收和全身浓度

结肠 SCFA 的吸收非常高效和快速，仅 5~10% 的 SCFA 被分泌到粪便中²⁷。SCFA 可通过 4 个潜在机制经结肠上皮细胞的顶端细胞膜吸收：质子化 SCFA 的非离子化扩散⁴⁰；与碳酸氢盐以 1:1 的比例进行相互交换⁴¹；通过氢偶联的单羧酸盐转运子 1 (MCT1)、MCT2 和 MCT4 吸收^{42,43}；通过钠偶联的单羧酸盐转运体 1 吸收⁴³。

盲肠、升结肠和横结肠吸收的 SCFA 被转运至肠系膜上静脉，而降结肠和乙状结肠吸收的 SCFA 则被转运至肠系膜下静脉，随后两者均被转运至门静脉和肝脏^{44,45}。有意思的是，乙状结肠和直肠区吸收的 SCFA，可以绕过肝脏，经盆腔静脉丛，进入下腔静脉，从而直接进入全身血液循环⁴⁵。在接受上腹部大手术治疗的患者中检测 SCFA 动力学的研究显示，与丙酸 (1~13 $\mu\text{mol/l}$) 和丁酸 (1~12 $\mu\text{mol/l}$) 相比，肝脏的乙酸吸收量最大，外周的浓度最高^{44,46}。SCFA 的全身浓度取决于它们在肠道中产生和吸收的速度，后者反过来与饮食的形式有关。例如，一项为期 4 周的人体干预研究显示，给予抗性淀粉 (每天 30 g) 能将全身餐后乙酸和丙酸浓度分别增加至 280 $\mu\text{mol/l}$ 和 13 $\mu\text{mol/l}$ ⁴⁷。

关键点

- 短链脂肪酸 (SCFA) 来源于肠道菌群对难消化食物的发酵，具有重要的代谢功能，对于肠道健康至关重要
- 许多组织中存在 SCFA 受体，说明 SCFA 参与肠道与外周组织的相互作用
- 除了在肠道健康和作为信号分子发挥作用外，SCFA 也有可能进入全身循环，直接影响外周组织的底物代谢和功能
- SCFA 有可能增加肠道能量的摄取，促进肥胖的发展，但也有可能增加能量的消耗和厌食激素的产生以及改善食欲调节
- 越来越多的证据支持 SCFA 在脂肪组织、骨骼肌和肝脏底物代谢和功能中发挥有益的作用，从而改善胰岛素的敏感性
- 还有待设计优良的临床干预试验，研究 SCFA 和差异性 SCFA 可获得性对肠道和全身代谢健康的影响

SCFA 受体

丁酸是肠道最主要的燃料⁴⁸，对于分离的结肠细胞，丁酸能够提供约 60~70% 的能量需求^{49,50}。此外，乙酸、丙酸和丁酸还能够刺激大鼠上皮细胞的增殖和分化⁵¹。SCFA 有可能通过活化 G 蛋白偶联细胞表面受体、G 蛋白偶联受体 41 (GPR41；也被称为游离脂肪酸受体 3) 和 GPR43 (也被称为游离脂肪酸受体 2) 来影响肠道和宿主的代谢^{52,53}。GPR41 主要被丙酸活化，其次为丁酸和乙酸，而三种 SCFA 活化 GPR43 的速度相似^{52,53}。在人体结肠组织中，已经发现有 GPR41 和 GPR43 蛋白和 mRNA 表达^{54,55}。而且，两种受体也表达于人体白色脂肪组织^{19,52,53}、骨骼肌和肝脏⁵²，说明 SCFA 也有可能直接影响外周组织的底物和能量代谢。GPR109a (也被称为羟基丁酸受体 2) 也表达于肠道上皮细胞、脂肪细胞和免疫细胞中。研究发现，丁酸 (而非乙酸和丙酸) 会对 GPR109a 产生影响⁵⁶⁻⁵⁹。此外，乙酸和丙酸也能够通过嗅受体 51E2 来调节血压，而后者表达于肾脏和血管平滑肌细胞中⁶⁰。

SCFA 和体重控制

SCFA 和能量获取

结肠内的肠道菌群能使宿主获得额外的能量，主要通过无法消化的碳水化合物进行发酵形成 SCFA。自从 20 世纪 40 年代，体外⁶¹⁻⁶⁴和体内⁶⁵⁻⁶⁸实验和人体试验⁶⁹⁻⁷²对 SCFA 在肥胖发生中的作用进行了研究⁶¹⁻⁷²。直到 20 世纪 90 年代，对肠道菌群特征的研究仍然很艰辛，也很耗时，因为只能针对了解具体特征的细菌进行培养⁷³。自 1993 年以来，不依赖细菌培养的技术获得了很大的发展，可以用于分析复杂微生物组成的遗传多样性，为肠道菌群组成、

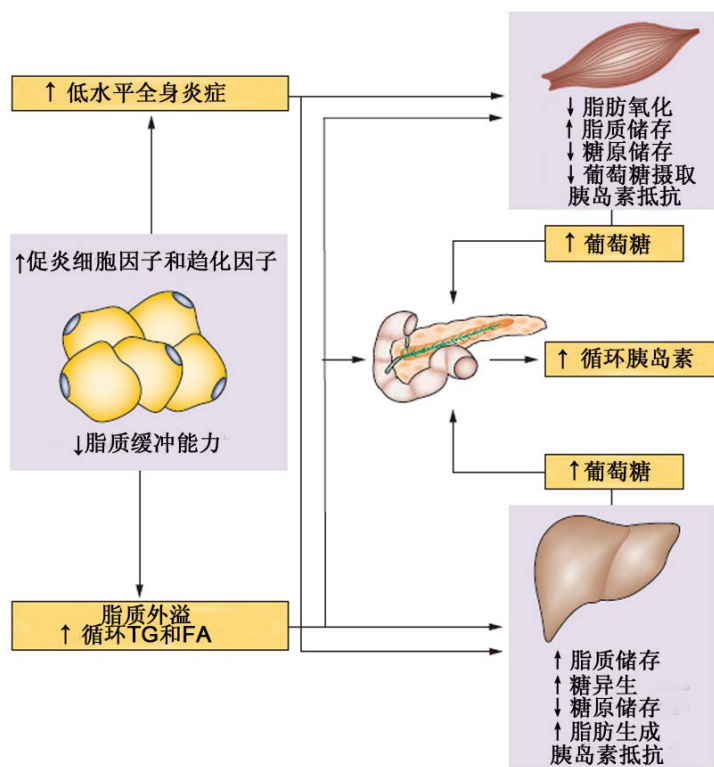


图1 器官间的相互作用和肥胖诱导的胰岛素抵抗。当机体处于正能量平衡时(即:能量摄入远大于能量消耗),脂肪组织超过他以TG形式储存过度能量的缓冲能力,从而导致过多的脂肪进入到循环。这会增加非脂肪组织的脂肪供给,如:肝脏、骨骼肌和胰腺,导致这些组织的异位脂肪沉积以及胰岛素抵抗。脂肪缓冲能力下降的同时,脂肪组织出现炎症,导致促炎因子和脂肪因子的产生和分泌增加,如:肿瘤坏死因子、IL-6和C-C模式趋化因子2(常称之为单核细胞趋化蛋白-1),从而导致出现外周道速抵抗和葡萄糖稳态异常。缩略词:FA:脂肪酸;TG:甘油三酯。

SCFA产生和肥胖之间提供了更为直接的联系^{73,74}。与体型较瘦的小鼠相比,在遗传诱导性肥胖小鼠中,厚壁菌与拟杆菌的比例增加(两种产生SCFA的主要微生物门类)与盲肠中乙酸和丁酸或者乙酸和丙酸浓度增加有关¹⁷。

来自人体试验的数据也支持肠道菌群、SCFA和肥胖标志物之间的关系^{28,29,75-77}。与体型较瘦的个体相比,在肥胖个体的粪便中可发现SCFA浓度增加(尤其是丙酸)以及拟杆菌与厚壁菌比例下降^{28,29}。然而,人体试验的结果不尽相同,厚壁菌与拟杆菌比例有些增加、有些维持不变、有些下降^{29,75,76}。此外,对肥胖程度不同的同卵双胞胎和异卵双胞胎的肠道菌群比较发现,双胞胎中肥胖者的肠道菌群中厚壁菌更多,微生物多样性下降,与碳水化合物发酵相关的基因更加富集⁷⁷。总之,这些研究结果显示,肥胖者的肠道和粪便SCFA有可能增加。

相反,一些动物实验的研究结果显示,SCFA治疗能降低或逆转体重增加和肥胖^{11-14,16,78}。在肥胖小鼠中,口服给予丁酸,可通过增加能量消耗和脂肪氧化来降低体

重¹²。此外,在高脂饮食的小鼠种,口服乙酸、丙酸和丁酸,能够在不改变食物摄取或体力活动水平的情况下降低体重,提高胰岛素敏感性¹⁶。此外,将肥胖程度不同的双胞胎的粪便微生物移植到无微生物的小鼠体内,与体型较瘦者相比,肥胖者粪便微生物移植后能增加小鼠的肥胖,降低盲肠SCFA浓度并且能够在富含植物多糖饮食后增加单糖和双糖浓度⁷⁹。这些结果显示,与来自体型较瘦个体的肠道菌群相比,肥胖者的肠道菌群完全发酵和分解复杂碳水化合物的能力显著下降。

在人体中,将体型较瘦个体的粪便移植至肥胖个体后所带来的有益作用,与产丁酸菌数量增加有关⁹。进一步的数据也显示,膳食纤维,如:抗性淀粉、菊粉、低聚果糖、聚葡萄糖和半乳糖,与体重控制和胰岛素敏感性提高相关。该作用可能与SCFA通过不同机制(如:厌食激素的产生、能量消耗的增加和外周组织如骨骼肌和脂肪组织代谢功能的改善),促进机体储存能量,对能量摄入做出反应有关^{47,80-89}。

这些数据显示,在与肥胖相关的肠道菌群中,产生的肠道或粪便SCFA增加,有可能提示这些个体从无法消化的食物中进一步获取能量的能力增加。然而,这些结果尚存争议,有证据显示,发酵产生的SCFA占每天人体能量摄入的5~10%,但该证据是间接获得的⁹⁰。总之,从无法消化的碳水化合物中获取能量的重要性,尚未完全清楚。

SCFA是能量摄入的调节因子

人体饮食干预研究的结果显示,SCFA可用于调节能量摄入和体重。针对健康受试者进行的急性交叉临床试验中,与单独给予菊粉相比,单次摄入10g菊粉丙酸酯能增加饱食感并降低食欲,两者都通过饥饿和饱食感的视觉模拟评分进行检测⁹¹。此外,对于肥胖者,连续24周摄入菊粉丙酸酯(每天10g)与单独摄入菊粉(每天10g)相比,更能防止体重增加(体重较基线水平增加≥3%的患者比例分别为4% vs 25%, $P<0.05$;与基线水平相比体重下降≥5%的患者比例:分别为0% vs 17%, $P<0.05$)⁹²。对于肥胖者,连续12周每天饮用500ml乙酸饮料,能够降低体重(0g和1.5g乙酸组分别为:74.2 ± 11.0 kg和74.6 ± 11.3 kg vs 73.1 ± 8.6 kg和71.2 ± 8.3 kg, $P<0.05$)。在该研究中,总身体脂肪百分数(1.0% vs -3.5%; $P<0.05$)和内脏脂肪百分数(4.4% vs -4.9%; $P<0.05$)在饮用1.5g乙酸后均显著下降⁹³。

SCFA 通过肠道 – 脑轴控制能量摄入

SCFA 能够影响食物摄取和饱食感的机制之一，可能与肠道释放的饱食相关性激素有关，尤其是胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和 YY 肽 (PYY)。这些蛋白由肠道的肠内分泌 L 细胞分泌，这些细胞在回肠和结肠上皮中的密度最大^{94,95}。PYY 通过抑制下丘脑弓状核 (ARC) 的神经肽 Y (NPY) 和活化阿黑皮素原 (POMC) 神经元，或者通过延迟胃的排空来影响食欲和饱食感^{96,97}。除了肠促胰岛素的作用，GLP-1 还能通过作用于 ARC 中的 POMC 和 NPY 来影响食欲，并抑制胃的排空和胃酸的分泌^{98–100}。

在采用啮齿类动物和人体肠道细胞株进行的一系列体外实验中，SCFA 都能以 GPR41 和 GPR43 依赖性方式刺激 L 细胞释放 PYY 和 GLP-1^{92,101–105}。此外，在啮齿类动物的基因敲除模型中，也发现 SCFA 受体 GPR43 在 GLP-1 和 PYY 分泌中发挥了重要作用。与野生型小鼠相比，GPR43 敲除小鼠在基线状态下的活化 GLP-1 下降约 43% ($P<0.01$)，胃内给予葡萄糖后 GLP-1 升高的程度下降约 47% ($P<0.01$)¹⁰¹。GPR43 缺陷还能降低小鼠结肠内丙酸注射 (180 mmol/l) 后门静脉 PYY 和 GLP-1 的水平¹⁰²。

此外，体内动物实验显示，含有能发酵的碳水化合物饮食（如低聚果糖、菊粉和抗性淀粉），能增加 PYY 和 GLP-1 的分泌^{106–108}。这些饮食也能增加盲肠和结肠 PYY 和胰高血糖素原（胰高血糖素和某些其他激素如：GLP-1 的前体）的表达^{108,109}，促进近端结肠 L 细胞的分化¹¹⁰。

这些结果以及肠道激素对厌食的影响，直接促使研究者对能发酵的多糖以及 PYY 和 GLP-1 释放与体重控制的关系进行了较多的研究。例如，一项研究发现，低聚果糖（连续两周，每天 16 g）能降低通过视觉模拟评分检测的主观饥饿感 ($P<0.01$)，后者与健康成人餐后血浆 PYY 和 GLP-1 增加相关⁸⁴。此外，在超重和肥胖 (BMI >25 kg/m²) 者中，与麦芽糊精治疗相比，持续 12 周摄入低聚果糖（每天 21 g）能中度、但显著地降低体重 (1.03 kg, $P<0.01$)，这与 PYY 释放增加和能量摄入下降 29% 相关 ($P<0.01$)⁸⁹。有意思的是，针对健康者进行的连续 5 周、剂量递增的低聚果糖研究显示，每天摄入至少 35 g 低聚果糖能显著增加餐后 8 h 的 PYY 浓度（分别为 $17,846 \pm 2,537$ pmol min/l vs $22,349 \pm 2,527$ pmol min/l; $P<0.01$)¹¹¹。

虽然这些数据为 SCFA 通过肠道来源的饱食相关激素 PYY 和 GLP-1 参与能量摄取提供了证据，但是，与常

规饲养的对照小鼠相比，无菌小鼠（缺乏微生物产生的 SCFA）基线水平的血浆 GLP-1 不是下降，而是增加，且肠道通过时间延长¹¹²。这可能是在结肠能量获取不足时的一种适应性机制，可以延长肠道通过时间，增加营养素的吸收¹¹²。因此，需要进一步研究生理相关 SCFA 混合物对 GLP-1 与 PYY 分泌以及后续代谢过程的影响。

乙酸和食欲调节

在一项采用 PET-CT 对小鼠进行的研究中，静脉和结肠给予的 ¹¹C- 乙酸能穿过血脑屏障，在下丘脑内被吸收¹⁴。这种摄取能通过抑制食欲，降低食物的摄取，伴随着乳酸和 γ - 氨基酸产生的增加¹⁴。此外，在人体中，乙酸也能通过血脑屏障，在脑内进行代谢¹¹³。采用特殊的膳食纤维来增加循环乙酸浓度，可以影响中枢食欲调节和随后对体重的控制。然而，有必要进一步研究乙酸是否影响人体下丘脑的功能。

SCFA 通过瘦素控制能量摄取

在体外试验中，SCFA 能刺激小鼠¹¹⁴ 和牛的脂肪细胞¹¹⁵ 分泌饱食激素瘦素（来源于脂肪组织）。此外，人皮下和网膜脂肪细胞与高生理浓度的丙酸培养 24 h，能刺激瘦素 mRNA 的表达和激素的分泌¹⁹。口服或静脉给予丙酸能使羊皮下脂肪组织的瘦素 mRNA 表达增加 45% ($P<0.05$)¹¹⁶。与此类似，除了 PYY 和 GLP-1 以及乙酸对中枢神经系统的直接作用，瘦素的分泌也部分解释了 SCFA 诱导饱食感的可能作用。然而，在通常情况下，肥胖都伴有瘦素浓度增加和激素作用下降（即：瘦素抵抗）^{117–119}。SCFA 诱导的瘦素分泌增加是否能改善瘦素抵抗，从而影响饱食感，还有待进一步研究。

SCFA 是能量利用的一个调节因子

SCFA 也能通过影响能量消耗对体重控制发挥有益的作用。在肥胖小鼠中，口服给予丁酸钠，可通过增加能量消耗和脂肪氧化来降低体重¹²。该作用与棕色脂肪组织中的两种产热相关基因，过氧化物酶体增殖激活受体 γ 共激活剂 1 α 和解偶联蛋白 1，的蛋白和基因表达增加部分相关¹²。此外，在高脂饮食的小鼠中给予口服乙酸，能降低身体脂肪含量和肝脏脂肪聚集，而不会改变食物的摄取¹²⁰，这与肝脏产热相关蛋白（过氧化物酶体酰基辅酶 A 氧化酶也被称为 AOX）表达增加相关¹²⁰。人体中是否也

存在这些情况,目前尚不得而知。

此外, SCFA 还能通过调节交感神经活性和肠道糖异生来调节体重。给予丙酸,能增加野生型小鼠的能量消耗和心率,而这些作用在给予 β 肾上腺素能受体阻滞剂后可明显下降^[21]。同时,丙酸还能诱导交感神经元的去甲肾上腺素释放,说明丙酸能在神经节水平增加交感神经活性^[21]。

一项对小鼠进行的研究显示,饮食中富含丙酸和丁酸,对机体的代谢具有有益作用,包括改善葡萄糖耐受性、胰岛素敏感性和体重,但对于缺乏肠道糖异生的小鼠,则完全未观察到上述作用^[11]。研究者认为,诱导肠道糖异生能促进门静脉葡萄糖的释放(作为低亲和力钠-葡萄糖协同转运蛋白也被称为钠-葡萄糖协同转运蛋白3的一种激动剂),从而导致肝脏葡萄糖生成下降,饱食感增加,能量消耗增加,这些可能通过脑相关机制来实现^[11,122]。但人体中是否也存在这些情况还有待人体干预试验来证实。

总之,研究已经证实肠道菌群参与了能量的获取和肥胖的发生过程。当前可获得的数据仍然存在矛盾,而且,有关人体的证据均为间接所得。然而,观察性研究和干预

性研究都为 SCFA 通过增加能量消耗和刺激厌食激素分泌来控制体重提供了证据。此外,乙酸还可能通过中枢神经系统的中枢机制来直接影响饱食感。不过,丙酸有可能通过影响交感神经系统活性和诱导肠道糖异生来控制体重(图2)。目前,还需要等待人体长期饮食干预研究,来评价给予 SCFA 对体重控制的长期影响。

SCFA 和脂肪组织功能

脂解

20 世纪 60 年代后期,在人体交叉研究中发现了乙酸具有潜在的抗脂解作用,因为口服给予乙酸钠能使血浆游离脂肪酸(FFA)降低 25% ($P<0.01$)^[69]。20 年后,经直肠快速给予乙酸(180 mmol/l)和丙酸(60 mmol/l),可导致健康人的血清 FFA 下降 40% ($P<0.05$)^[72]。该研究结果,与人体 SCFA 受体(GPR41 和 GPR43)在皮下脂肪组织的表达高于网膜脂肪组织这一事实,导致人们重新对 SCFA 脂解作用感兴趣^[19,52]。在 2008 年的一项研究中,采用乙酸和丙酸(0.1~0.3 mmol/l)处理已分化的小鼠 3T3-L1 脂肪细胞,通过活化 GPR43,可以降低 50% 的细

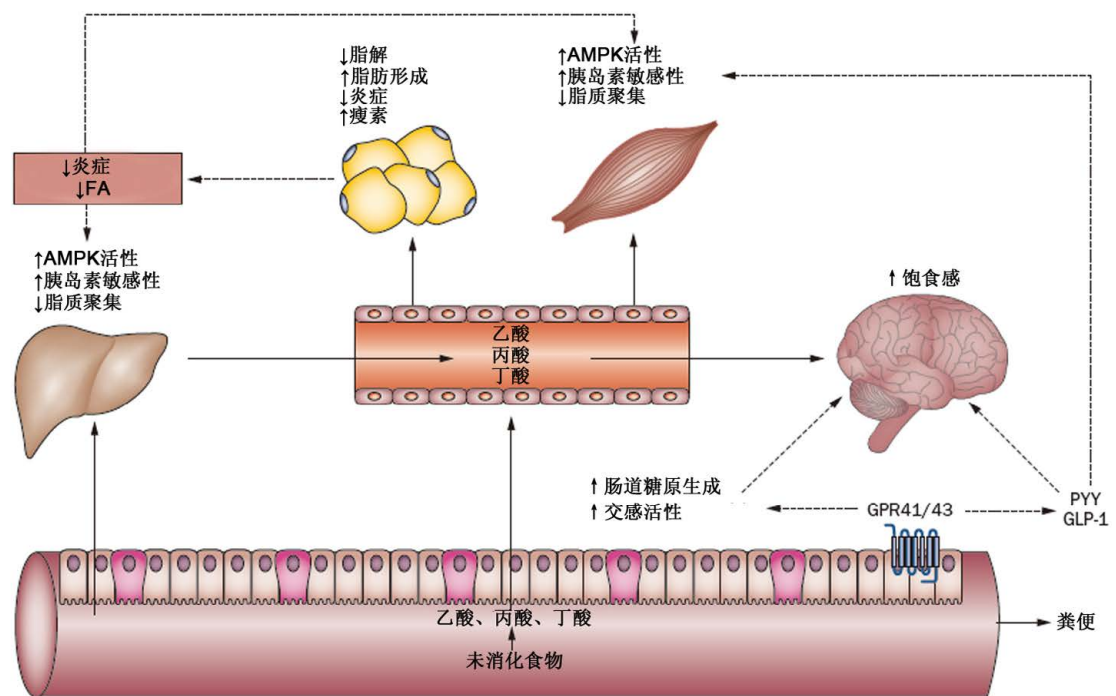


图 2 SCFA 和器官间的相互作用。难以消化的食物在肠道远端发酵,导致 SCFA 的产生。回肠、盲肠和结肠的乙酸、丙酸和丁酸之间的比例大约为 3:1:1。丁酸和丙酸一般在结肠和肝脏代谢,因此主要影响局部肠道和肝功能。在肠道远端,SCFA 与 GPR41 和 GPR43 结合,导致肠道激素 PYY 和 GLP-1 的产生,从而影响饱食感和葡萄糖的内稳定。此外,丙酸和丁酸也有可能诱导肠道糖异生和交感活性,从而改善葡萄糖和能量内稳定。少量的丙酸和丁酸以及大量的乙酸能进入循环,也能脂解影响外周脂肪组织、肝脏和肌肉的底物代谢和功能。此外,循环的乙酸有可能被脑所摄取,通过中枢内稳定机制调节饱食感。SCFA 对代谢的影响是否主要通过 SCFA 的直接作用,还是通过肠道来源的信号分子间接发挥作用,这一点尚不清楚。实线代表 SCFA 的直接影响;虚线代表 SCFA 的间接影响。缩略词: AMPK: 磷酸腺苷活化蛋白激酶; FA: 脂肪酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽 1; GRP: G 蛋白偶联受体; PYY: YY 肽; SCFA: 短链脂肪酸

胞内脂解活性¹²³。激素敏感性脂肪酶在 Ser563 位点上的磷酸化,可能与这种抗脂解作用相关,这一点可以在经超生理浓度的乙酸(4 mmol/l)处理后的小鼠 3T3-L1 脂肪细胞中观察到¹²⁴。

相反,采用超生理浓度的丁酸(5 mmol/l)和丙酸(20 mmol/l)刺激 3T3-L1 脂肪细胞,能够增加甘油的释放,说明脂解作用增加¹²⁵。提示 SCFA 可以对小鼠 3T3-L1 脂肪细胞的脂解活性产生影响。然而,这些现象是否也存在于人体脂肪细胞尚不清楚,因为人体脂肪细胞表达 GPR41 和 GPR43,而小鼠 3T3-L1 脂肪细胞仅表达 GPR43¹²⁶⁻¹³⁰。

除了细胞内的脂解作用(内源性),脂蛋白酯酶(LPL)介导的细胞外脂解有可能也会受到脂肪组织中 SCFA 的影响。来自于超重者的网膜脂肪组织,采用丙酸(3 mmol/l)处理 24 h 后能够增加 LPL 中的 mRNA 表达^{18,31}。与该结果类似的是,对羊以每 kg 体重 64 $\mu\text{mol/min}$ 的速度短时间(30 min)静脉注射 1.2 mol/l 丙酸,与生理盐水注射组相比,能够使 LPL 的表达量增加约 5 倍($P<0.05$)¹¹⁶。有意思的是,丙酸和丁酸处理的肠道和肝脏肿瘤细胞株,血管生成素样蛋白 4(由 *ANGPTL4* 编码,能抑制 LPL 活性)的表达和活化均显著增加,但这种作用未在乙酸刺激的细胞株中观察到¹³²。然而,SCFA 活性的真正影响尚不清楚。

总之,乙酸和丙酸有可能都能抑制细胞内的脂解,而丙酸也能通过增加 LPL 介导的甘油三酯摄取来增加脂肪组织的脂肪缓冲能力。这种作用能导致脂肪外溢增加,脂肪异位聚集下降,从而提高胰岛素敏感性。当然,SCFA 对 LPL 或血管生成素样蛋白 4 信号传导通路的影响以及 SCFA 对人体脂肪组织脂解的影响尚需进一步的深入研究。

脂肪形成

采用乙酸钠、丁酸和丙酸体外处理小鼠和猪的前脂肪细胞,能加快脂肪细胞的分化,说明 SCFA 具有促脂肪形成作用^{133,134}。此外,乙酸(0.1 $\mu\text{mol/l}$)和丙酸(0.1 $\mu\text{mol/l}$)处理 3T3-L1 前脂肪细胞 7 天,能增加脂肪细胞的分化,后者通过油红 O 染色进行评价,这可能与 GPR43 和过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ ,参与早期成脂分化的一种转录因子)表达增加有关¹²⁶。如采用 siRNA 阻断 GPR43 表达,则可消除上述这些作用,说明 GPR43 是介导 SCFA 成脂潜力的一个主要因子。在高脂饮食饲养的小鼠中,皮下脂肪组织中的脂肪形成显著增加,这与 GPR43 和 PPAR γ 靶基因(即编码 CD36 和 LPL mRNA 的基因)

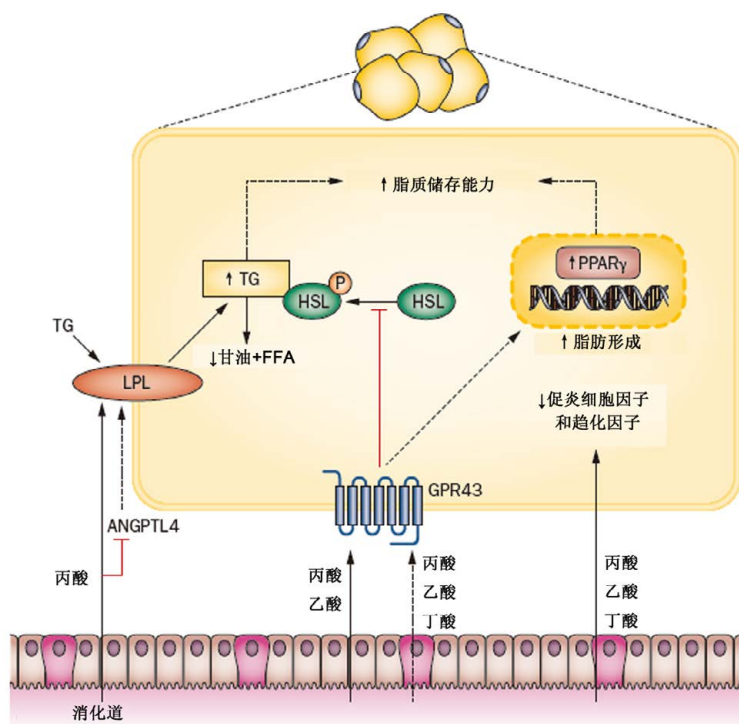


图 3 SCFA 对脂肪组织功能的影响。丙酸有可能通过影响 LPL 抑制剂 ANGPTL4 来增加 FFA 的摄取。乙酸和丙酸有可能通过 GPR43 介导的途径来降低 HSL 磷酸化,从而抑制细胞内的脂解。此外,乙酸、丙酸和丁酸有可能增加 PPAR γ 介导的成脂,该作用可能通过 GPR43 相关的机制来调节。总之,这些作用有可能导致脂肪组织 TG 储存增加,全身 FFA 释放下降。乙酸,尤其是丙酸和丁酸,有可能降低促炎细胞因子和趋化因子的分泌,从而降低局部巨噬细胞的炎症。实线表示体内和体外实验数据相符。虚线表示两者不相符或为假设。缩略词: ANGPTL4: 血管生成素样蛋白 4; FFA: 游离脂肪酸; P: 磷酸; PPAR γ : 过氧化物酶体增殖激活受体 γ ; SCFA: 短链脂肪酸; TG: 甘油三酯

过表达相关¹³⁵。相反,采用乙酸和丙酸在体外刺激人网膜前脂肪细胞,并不能调节 PPAR γ 靶基因(即 GPR43 和 FABP4 常被称为 aP2)的表达,后者常常被认为是脂肪细胞分化晚期的标志物,说明人体脂肪细胞分化不是由 GPR43 介导的¹³⁶。

这些来源于鼠类动物模型的结果提示,乙酸、丙酸和丁酸有可能参与了成脂分化。然而,有必要进一步研究其具体机制,并在人体试验中证实上述结果。

脂肪组织炎症

以免疫细胞数量增加和组织浸润增加为特征的全身炎症与胰岛素抵抗和 T2DM 强相关^{137,138}。虽然导致持续免疫活化的刺激源尚不清楚,但越来越多的研究发现,脂肪组织是促炎脂肪因子的主要来源,后者会影响心脏代谢功能^{1,139}。与肠道菌群和微生物产物密切相关的肠道免疫系统,在何种程度上参与调节宿主的代谢,目前尚不清楚。然而,研究者提出了一些 SCFA 依赖性机制。

调节性 T 细胞 (T_{REG} 细胞) 是抗微生物免疫和组织炎症的重要调节因子, 肥胖者的内脏脂肪组织中的 T_{REG} 细胞数量下降¹⁴⁰。促炎的 I 型 T 辅助细胞 (T_H1 , $CD4^+$) 和细胞毒性 T 细胞 ($CD8^+$) 与抗炎的 T_{REG} 细胞之间的平衡被打破, 被认为在肥胖相关性巨噬细胞募集和脂肪组织与全身炎症中发挥了中心作用^{141,142}。有意思的是, 单用或联用三种 SCFA (乙酸、丙酸和丁酸) 处理小鼠 3 周, 能够增加结肠抗炎性 T_{REG} 细胞的数量并抑制其功能, 这与 GPR43 的表达有关¹⁴³。与此类似, 丁酸能在体内和体外试验中抑制小鼠结肠 T_{REG} 细胞的分化¹⁴⁴。此外, 饮用含丁酸和丙酸 (非乙酸) 的水, 能够加速经抗生素处理的小鼠抗炎性 T_{REG} 细胞在胸腺外的外周分化¹⁴⁴。对外周幼稚 $CD4^+T_{REG}$ 细胞和树突状细胞进行丁酸处理后, 也可以观察到类似的结果¹⁴⁵, 说明 SCFA 能直接调节肠道和外周组织的 T 细胞。不过, 人体 SCFA 对全身和脂肪组织 T 细胞数量和活性的影响目前尚不清楚。

SCFA 也有可能增强肠道屏障功能, 进一步支持它们具有抗炎潜力。针对肠道细胞株进行的数项研究显示,

SCFA (尤其是丁酸) 能改善上皮屏障功能和肠道通透性, 这与调节紧密连接蛋白和粘蛋白的表达相关¹⁴⁶⁻¹⁴⁹。同时, 一项对小鼠进行的研究显示, 高脂肪纤维饮食 (包括瓜尔胶和纤维素) 能诱导结肠上皮细胞的 NLRP3 炎症小体形成, 导致前 IL-8 裂解为 IL-18, 这与 SCFA 受体 GPR43 以及丁酸受体 GPR109a 活化, 从而保护上皮完整性和改善生态失调有关¹⁵⁰。肠道屏障功能的改善对于防止致病细菌产生的毒性复合物渗漏至循环具有重要作用。代谢性内毒素血症, 尤其是循环脂多糖增加, 与慢性低水平炎症、脂肪炎症和功能障碍、体重增加和胰岛素抵抗相关¹⁵¹⁻¹⁵⁵。

SCFA 也能直接对抗脂多糖诱导的炎症。在体外试验中, 乙酸和丁酸能使脂多糖刺激导致的人中性粒细胞分泌肿瘤坏死因子 (TNF) 释放分别下降约 33% 和 75% ($P < 0.01$)¹⁵⁶, 并且, 在脂多糖刺激的鼠巨噬细胞株中, 能抑制脂多糖诱导的核因子 κB (NF- κB) 释放¹⁵⁷。此外, 另一项针对人外周血单核细胞进行的体外研究显示, 采用 0.2~100 mmol/l 浓度范围的乙酸、丙酸和丁酸培养一夜, 能抑制脂多糖诱导的 TNF 和 IFN- γ 生成¹⁵⁸。同时, 体内实验数据也显示, 急性结肠内和静脉注射乙酸钠 (与给予生理盐水相比), 能降低肥胖女性的血浆 TNF 水平¹⁵。

很少有研究评价 SCFA 对脂肪组织炎症是否具有直接作用。丙酸处理 (3 mmol/l) 能降低人网膜和皮下脂肪组织细胞中促炎性细胞因子抵抗素的 mRNA 表达, 而非蛋白表达¹⁹。此外, 人脂肪组织与 3 mmol/l 丙酸共培养 24 h, 能增加促炎细胞因子 IL-4、IL-10 和 TNF 以及多种趋化因子的 mRNA 表达和分泌¹⁸。小鼠 3T3-L1 脂肪细胞与 RAW264.7 巨噬细胞和丁酸 (0.2~1 mmol/l) 共培养 24 h, 能剂量依赖性地降低 TNF、MCP1 和 IL-6 的浓度¹⁵⁹。

总之, 目前可以获得的数据显示, SCFA 能通过抑制细胞内的脂解、增加 LPL 介导的甘油三酯提取和增加成脂分化, 来增加脂肪组织的脂肪缓冲能力。乙酸、丙酸和丁酸有可能都能通过上调抗炎性 T_{REG} 细胞、降低代谢性内毒素血症和降低促炎脂肪因子与趋化因子的产生, 来预防慢性低水平炎症。这些作用将影响脂肪组织中单核细胞的募集和聚集 (图 3)。目前, SCFA 功能的大部分证据来自于动物来源的细胞模型, 并不能直接代表人体疾病的真实状态。因此, 未来应该关注使用人的在体和细胞模型对人体的 SCFA 代谢进行研究。

SCFA 和骨骼肌功能

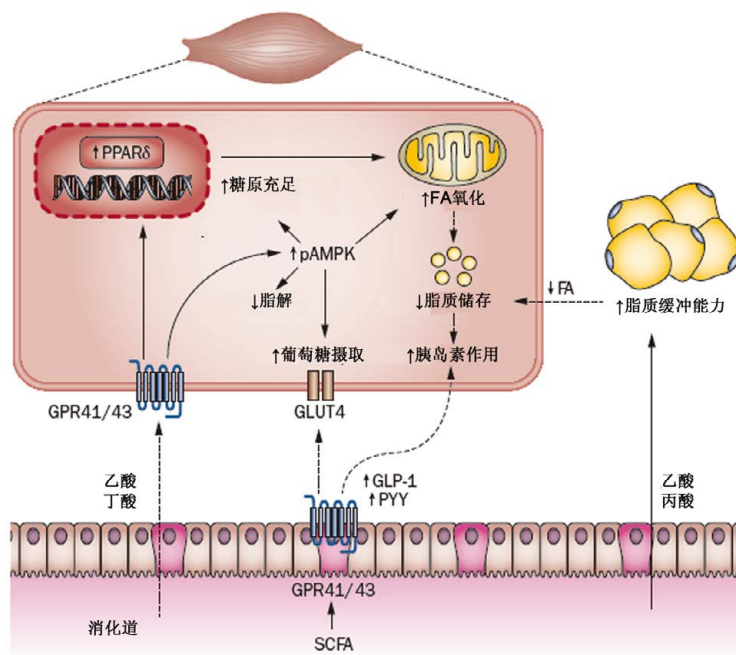


图 4 SCFA 和骨骼肌底物代谢。乙酸和丙酸有可能通过降低脂肪供应来降低骨骼肌的异位脂肪储存。乙酸和丁酸能增加肌肉的 FA 氧化, 可能与 AMPK 活化为 pAMPK 及 PPAR δ 依赖的机制有关。此外, 乙酸和丁酸有可能通过 AMPK 依赖的方式影响骨骼肌葡萄糖的代谢, 从而增加葡萄糖的摄取 (通过 GLUT4) 和增加 GPR41/GPR43 介导的糖原储存。SCFA 也可通过增加全身肠道来源的 PYY 和 GLP-1, 间接影响肌肉胰岛素敏感性和葡萄糖代谢, 从而影响骨骼肌胰岛素的作用和葡萄糖的摄取, 最终改善肌肉胰岛素敏感性和葡萄糖处理。实线表示体内与体外证据相一致。虚线表示证据不一致或尚为假设。缩略词: AMPK: 单磷酸腺苷活化蛋白激酶; FA: 脂肪酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽 -1; GLUT4: 4 型葡萄糖转运体; GPR: G 蛋白偶联受体; pAMPK: 磷酸化 AMPK; PPAR δ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 δ ; PYY: YY 肽; SCFA: 短链脂肪酸

循环中的脂肪浓度下降, 有可能会引起异位脂肪储存下降、脂毒性和肝脏与骨骼肌的胰岛素敏感性提高。除了脂肪供应增加, 不能调节脂肪氧化以与脂肪供应增加相匹配, 也有可能会导致生物活性脂肪代谢产物在肌肉内的聚集, 后者与胰岛素抵抗相关^{160,161}。

仅有少数研究评价了 SCFA 对肌肉脂肪氧化、葡萄糖摄取和胰岛素敏感性的直接作用。在肥胖大鼠中, 注射 6 个月的乙酸 (5.2 mg/kg 体重), 能够改善氧化和葡萄糖代谢相关基因的表达 (如: Mb 基因编码肌红蛋白和葡萄糖转运子 *Glut4* 基因), 增加骨骼肌单磷酸腺苷活化的蛋白激酶 (AMPK) 活性¹⁶²。在饮食中添加乙酸处理大鼠 6 个月, 能增加腓肠肌糖原的储存并可以减少糖酵解¹⁶³。与单纯给予高脂饮食的小鼠相比, 在饮食诱导的肥胖 C57BL/6J 小鼠种, 给予富含丁酸钠的高脂饮食饲养 16 周, 能增加 I 型氧化肌纤维比例和 PPAR δ 表达, 从而导致线粒体脂肪氧化增加¹²。总之, 这些结果显示, 乙酸和丁酸能改善骨骼肌的葡萄糖和氧化代谢, 有可能可以增加肌肉内的脂肪更新, 从而提高胰岛素敏感性。SCFA 对骨骼肌底物氧化的部分作用, 有可能通过 SCFA 受体信号通路介导, 因为人体骨骼肌均表达 GPR41 和 GPR43^{52,164}。除了研究 SCFA 受体的作用, 未来的研究应关注人体骨骼肌 SCFA 的摄取及其在肌肉氧化代谢中的作用。

SCFA 也有可能通过肠道来源的 GLP-1 来间接影响肌肉胰岛素敏感性和葡萄糖代谢, 调节肌肉微血管的血容量和血流, 这与肌肉胰岛素作用增加和肌肉葡萄糖利用增加相关¹⁶⁵。动物研究显示, SCFA 诱导的肠道来源的 PYY 分泌, 也有可能参与了改善骨骼肌胰岛素介导的葡萄糖摄取, 增加全身脂肪氧化¹⁶⁶⁻¹⁶⁸。因此, 通过调节肠道 SCFA 浓度和比例, 有可能会触发肠道来源的肠促胰岛素释放并增加骨骼肌胰岛素作用, 对葡萄糖的内稳定产生有益作用 (图 4)。到目前为止, 尚未有动物干预试验研究肠道来源的 SCFA 和骨骼肌功能之间的直接关系。

SCFA 与肝脏功能

肥胖诱导的肝脏脂肪聚集和慢性低水平炎症均与胰岛素抵抗显著相关。因此, 能够改善肝脏底物代谢的因素, 有可能用于预防或治疗胰岛素抵抗和 T2DM。

在一项研究中, 将放射性核素标记的 ¹³C-SCFA 直接注射至小鼠的盲肠, 结果显示, 乙酸和丁酸参与了肝脏棕榈酸酯和胆固醇的合成过程¹⁶⁹。然而, 大部分注射的丙酸

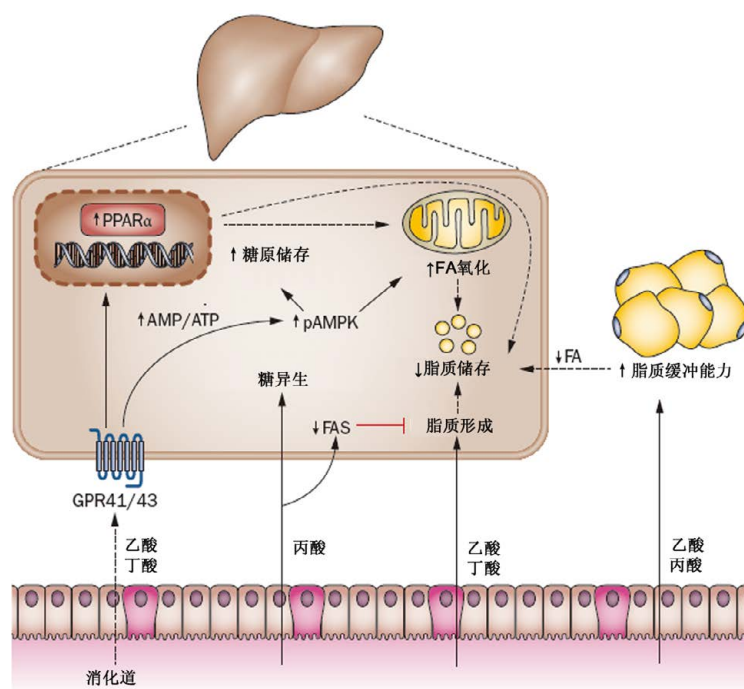


图 5 SCFA 和肝功能。 SCFA 有可能作为从头糖异生和成脂的底物。在肝脏, 丙酸作为从头糖异生的一个前体, 可通过抑制 FAS 表达来抑制成脂。乙酸和丁酸参与了肝脏的成脂。此外, 乙酸和丁酸有可能通过增加 AMP 与 ATP 的比例, 直接增加肝脏的 AMPK 磷酸化和活性, 上调 PPAR α 靶基因的表达, 从而增加 FA 氧化和糖原的储存, 这有可能由 GPR41/GPR43 依赖的机制所介导。实线表示体内与体外证据抑制。虚线表示证据不一致或尚为假设。缩略词: AMPK: 单磷酸腺苷活化蛋白激酶; FA: 脂肪酸; FAS: 脂肪酸合成酶; GPR: G 蛋白偶联受体; pAMPK: 磷酸化的 AMPK; PPAR α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 - α ; SCFA: 短链脂肪酸

被用于从头糖异生, 而非成脂¹⁶⁹。与该结果类似, 在离体大鼠肝脏细胞中, 发现乙酸能作为成脂底物, 而丙酸能通过降低脂肪酸合成酶的表达来抑制成脂¹⁷⁰。

此外, SCFA 有可能会通过 AMPK 依赖性机制影响肝脏葡萄糖和脂肪代谢^{171,172}。牛肝脏细胞与乙酸 (1.8~7.2 mmol/l) 培养 3 h, 能增加 AMP 与 ATP 的比例以及 AMPK 的磷酸化, 从而增加参与脂肪氧化的 PPAR α 靶基因的表达¹⁷³。此外, 口服和静脉给予乙酸^{16,120,174,175}、丁酸¹⁶和丙酸¹⁶, 能够在肥胖和 T2DM 动物中减少肝脏内的脂肪聚集, 改善葡萄糖耐受。这与肝脏 AMPK 磷酸化增加以及参与 FFA 氧化、糖原储存、产热、糖异生和成脂的 PPAR α 靶基因表达增加有关。总之, 这些数据显示, SCFA 在肝脏内的脂肪和葡萄糖处理过程中发挥了一定的作用。同时, 采用产丁酸菌处理大鼠, 能够预防饮食诱导的非酒精性脂肪肝疾病的进展, 改善胰岛素抵抗并可以提高甘油三酯含量, 这有可能与肝脏 AMPK 活性增加相关¹⁷⁶。SCFA 对肝脏葡萄糖和脂肪代谢的这些作用, 可能与 GPR41 和 GPR43 部分相关, 后两者均在人肝脏细胞

表 1 人体 SCFA 干预研究

受试者	SCFA	设计	对葡萄糖内稳定的影响	研究作者
9 名健康成人和 9 名高胰岛素血症 成人	静脉给予乙酸钠 (90 min 内 140 mmol/l)	健康对照与高胰岛素 血症的急性期对照	健康成人, 乙酸诱导的 FFA 反应比 高胰岛素血症高 ~14%, FFA 反弹 高 ~30% ($P<0.01$)	Fernandes <i>et al.</i> (2012) ¹⁷⁹
6 名患有高胰岛素 血症的超重或肥胖 (BMI>25 kg/m ²) 女性	300 ml 水内溶解 60 mmol 的 乙酸钠; 200 mmol/l 乙酸钠(结 肠), 5 min 内静脉注射 100 ml 含 20 mmol 乙酸钠	急性; 安慰剂对照(生 理盐水)	葡萄糖和胰岛素水平无显著变化 PYY 增加, TNF 下降	Freeland <i>et al.</i> (2010) ¹⁵
6 名健康成人	乙酸 (12 mmol/h) 或丙酸 (4 mmol/h) 或 乙酸 + 丙酸 (12 mmol/h+4 mmol/h)持续 3 h (胃 内)	急性; 安慰剂对照(生 理盐水)	血液葡萄糖、血浆胰岛素和肝脏葡 萄糖的产生无显著变化 给予所有 SCFA 后循环 FFA 下降	Laurent <i>et al.</i> (1995) ¹⁷⁸
6 名健康成人	白面包中给予丙酸钠 (每天 9.9 g) 口服 1 周	慢性; 安慰剂对照(标 准白色面包)	2 h 葡萄糖的 AUC 值下 降 38% ($P<0.05$), 葡萄糖峰值更低	Todesco <i>et al.</i> (1991) ⁷¹
6 名健康成人	单独结肠注射 180 mmol 乙 酸或 180 mmol 丙酸 800 ml, 或两者同时 (180 mmol 乙酸 +60 mmol 丙酸)	急性; 安慰剂对照(生 理盐水)	乙酸单独能使血清胰高血糖素增 加 ~26% ($P<0.05$), 使 FFA 下降 ~22% ($P<0.05$), 但对葡萄糖和 胰岛素无影响 丙酸单独能使葡萄糖增加 ~8% ($P<0.05$), 使胰高血糖素增加 ~13%, 但对胰岛素无影响	Wolever <i>et al.</i> (1991) ¹⁷⁷
20 名健康女性 成人	口服丙酸钠(每天 7.5 g 胶囊) 7 周	慢性; 安慰剂对照(磷 酸钙)	空腹血葡萄糖和胰岛素反应下降 ($P<0.05$)	Venter <i>et al.</i> (1990) ¹⁸⁰
6 名健康成人	30 min 内 90 mmol 乙酸 +30 mmol 丙酸 (90 mmol/l, 等渗) 或 180 mmol 乙酸 +60 mmol 丙酸 (180 mmol/l, 高渗) 共 计 800 ml 结肠注射	急性; 安慰剂对照(生 理盐水)	对循环葡萄糖和胰岛素无影响 注射 180 mmol/l SCFA 后血清 FFA 下降 40% ($P<0.05$)	Wolever <i>et al.</i> (1989) ⁷²
缩略词: AUC: 曲线下面积; FFA: 游离脂肪酸; PYY: YY 肽; SCFA: 短链脂肪酸; TNF: 肿瘤坏死因子				

中有所表达^{52,164}。

总之, 丙酸可能是肝脏糖异生的一个直接底物, 乙酸和丁酸是脂肪形成的底物。此外, 尤其是乙酸和丁酸, 有可能会通过 AMPK 依赖性途径间接影响肝脏的功能和代谢 (图 5)。然而, 目前缺少评价 SCFA 对肝脏代谢指标影响的人体研究。

SCFA 和人体葡萄糖稳态

SCFA 对外周组织的潜在直接和间接作用 (图 2) 表明, SCFA 很有可能参与了人体的葡萄糖调节过程。数项研究关注了注射 SCFA 对葡萄糖和胰岛素代谢相关参数的急性影响 (表 1)。经直肠给予乙酸和丙酸, 30 分钟内血液中的葡萄糖和胰岛素水平未发生明显变化, 但该研究显示, 两种 SCFA 能降低循环中的 FFA 浓度⁷²。然而, 在随后的一项研究中发现, 经直肠快速注射乙酸能增加循环胰高血糖素并降低循环 FFA, 但并不影响血液中的葡萄糖和胰岛素水平¹⁷⁷。经直肠给予丙酸能增加葡萄糖和胰高血糖素水

平, 而不影响 FFA 和胰岛素浓度, 说明肠道来源的丙酸有可能是糖异生的一个底物 (表 1)¹⁷⁷。

然而, 其他研究者也发现, 胃内注射乙酸和 / 或丙酸后 3 h, 虽然循环中的 FFA 浓度下降, 但葡萄糖的代谢并未受到影响¹⁷⁸。经静脉和直肠快速给予乙酸钠也未观察到对葡萄糖和胰岛素水平产生明显影响, 然而, 经静脉和直肠给予乙酸却能降低血浆中的 TNF 水平, 经直肠给予乙酸能增加 PYY 水平¹⁵。最后, 对于健康成人和高胰岛素血症成人, 静脉给予乙酸后的乙酸清除率也未存在明显差异¹⁵。不过, 两组受试者在给予乙酸后都出现 FFA 水平下降, 与高胰岛素血症成人相比, 健康成人中的 FFA 下降和反弹幅度更大¹⁷⁹。FFA 的下降与反弹与胰岛素抵抗相关指标 (如: HOMA 和胰岛素生成指数) 呈负相关关系, 说明乙酸诱导的脂解减少和胰岛素抵抗改善之间存在相关性 (表 1)¹⁷⁹。

目前, 长期给予 SCFA 的数据尚较为有限 (表 1)。在一项研究中, 为期 7 周给予丙酸能降低健康女性的空

表 2 长期饮食干预对葡萄糖内稳定和胰岛素敏感性影响的试验

受试者	不可消化的碳水化合物	设计	对葡萄糖内稳定的影响	研究作者
10 名健康成人	30 g 抗性淀粉 (10 g, 每天三次)	4 周; 安慰剂对照 (20 g 可消化淀粉)	改善全身胰岛素敏感性 ~13% (正常血糖 – 高胰岛素钳夹) ($P < 0.05$)	Robertson <i>et al.</i> (2005) ⁴⁷
10 名健康成人	16 g 低聚果糖 (8 g, 每天两次)	2 周; 安慰剂对照 (16 g 麦芽糊精)	2 h 餐后血糖 AUC 下降 ~17% ($P < 0.05$) 血浆 GLP-1 和 PYY 增加, 呼出气氢含量增加	Cani <i>et al.</i> (2009) ⁸⁴
48 名超重或肥胖成人 (BMI > 25 kg/m ²)	21 g 低聚果糖 (7 g, 每天)	12 周; 安慰剂对照 (7.89 g 等卡路里麦芽糊精)	餐后 6 h 的葡萄糖和胰岛素绝对值分别下降 ~5% ($P < 0.01$) 和 ~10% ($P < 0.01$)	Parnell <i>et al.</i> (2009) ⁸⁹
30 名肥胖女性 (BMI > 30 kg/m ²)	16 g 胰岛素 / 低聚果糖混合物 (8 g, 每天两次)	3 个月; 安慰剂对照 (16 g 麦芽糊精)	OGTT 后葡萄糖反应下降 (7%; $P < 0.01$) 对 HOMA、空腹葡萄糖和胰岛素与 HbA1c 无影响	Dewulf <i>et al.</i> (2013) ⁸⁸
45 名超重或肥胖成人 (BMI > 25 kg/m ²)	5.5 g 低聚半乳糖混合物 (每天一次)	12 周; 安慰剂对照 (5.5 g 麦芽糊精)	空腹血浆胰岛素 (~14%; $P < 0.01$)、甘油三酯和 C 反应蛋白下降	Vulevic <i>et al.</i> (2013) ⁸⁶
12 名健康成人	每天 15 g、25 g、35 g、 45–55 g 低聚果糖 (每周增加)	5 周; 剂量递增	对空腹和餐后葡萄糖和胰岛素无影响	Pedersen <i>et al.</i> (2013) ¹¹¹
22 名超重或肥胖成人 (BMI = 25–35 kg/m ²)	30 g 低聚果糖 (10 g, 每天三次)	6 周; 30 g 纤维素作为对照	对空腹和餐后葡萄糖和胰岛素无影响 (组间和组内)	Daud <i>et al.</i> (2014) ⁸⁷

缩略词: AUC: 曲线下面积; GLP-1: 胰岛血糖素样肽 -1; OGTT: 口服葡萄糖耐量试验; PYY: YY 肽

腹血糖水平以及口服葡萄糖耐受试验中的最大胰岛素增加值¹⁸⁰。与对照组相比,持续一周,每天在面包中补充丙酸也能降低第 8 天食用面包后餐后 2 h 的葡萄糖水平⁷¹。然而,在该研究中,降糖作用与来源于面包的淀粉消化较少有关,因为处理组的排便量较对照组更大⁷¹。有必要对人体采用可酵解的多糖进行饮食干预研究,评价 SCFA 对胰岛素敏感性和葡萄糖内稳定的有益影响(表 2)。每天给予 30 g 的抗性淀粉,持续 4 周,能增加健康人全身和骨骼肌的胰岛素敏感性,同时伴随全身乙酸和丙酸水平增加、脂肪组织和骨骼肌乙酸摄取增加⁴⁷。给予 2 周低聚果糖(每天 16 g)能降低健康成人的餐后葡萄糖水平,这与血浆 GLP-1 水平增加和呼出气氢气含量增加(微生物发酵增加)有关(表 2)⁸⁴。与这些研究的结果类似,在超重的成人中,给予 12 周低聚果糖(每天 21 g),能降低餐后葡萄糖和胰岛素水平并增加 PYY 水平(表 2)⁸⁹。此外,对于超重患者,给予 12 周混合低聚半乳糖,能增加粪便中的双歧杆菌水平,降低餐后胰岛素和甘油三酯的浓度⁸⁶。在另一项研究中,研究者发现,给予 3 个月胰岛素和低聚果糖(每天 16 g)混合物,能改善肥胖女性的餐后葡萄糖反应,导致肠道菌群中产丁酸微生物增加⁸⁸。在此

项研究中, HbA_{1c}、HOMA 和空腹胰岛素与葡萄糖水平并无明显变化⁸⁸。

这些数据为 SCFA 在血糖和胰岛素敏感性调节过程中的作用提供了直接和间接的证据。然而,采用可发酵的膳食纤维进行的长期对照研究,并未显示 SCFA 对葡萄糖稳态产生有益作用^{87,111}。这些矛盾的结果说明,有必要继续在人体中进行 SCFA 干预研究,正确评价 SCFA 对葡萄糖稳态和胰岛素敏感性的影响。

结论

SCFA 对能量内稳定的影响仍然不甚明确。动物研究的结果显示, SCFA 有可能会增加能量的获取,从而导致肥胖。相反, SCFA 也有可能增加能量的消耗、刺激饱食激素的产生,乙酸本身也有可能增强中枢对食欲的调节,防止而不是促进肥胖。此外,虽然数量有限,但一些人体干预研究确实显示, SCFA 及产生 SCFA 的微生物,与胰岛素敏感性和代谢健康的改善相关。

有关 SCFA 对胰岛素敏感性的调节,研究者提出了多种不同的机制。SCFA,尤其是乙酸和丙酸,有可能会通过抑制细胞内的脂解和增加脂肪形成,来改善脂肪组织的

脂肪缓冲能力。SCFA, 尤其是丁酸, 可以通过活化抗炎的 T_{REG} 细胞并抑制参与促炎细胞因子和趋化因子产生的通路, 来调节肥胖诱导的慢性、低水平炎症。此外, 乙酸、丙酸和丁酸也有可能直接降低脂肪组织促炎细胞因子和趋化因子的分泌。与 SCFA 相关的脂肪组织功能的改善, 有可能会降低全身脂肪溢出和炎症, 从而减少类似骨骼肌和肝脏等部位的异位脂肪储存。同时, 乙酸和丁酸还能通过 AMPK 依赖性机制或通过改变肌肉纤维的氧化状态, 来改善肌肉局部的脂肪氧化, 从而改善作为主要燃料的脂肪和碳水化合物的利用及两者之间的转换 (即: 增加代谢的灵活性)。在肝脏中, 乙酸和丁酸能直接作为脂肪形成的一个底物, 而丙酸主要是糖异生的一个底物。此外, 乙酸和丁酸还能通过 AMPK 依赖性方式调节肝脏底物代谢。总之, 这些作用可导致肝脏和外周胰岛素敏感性改善和葡萄糖内稳定改善。

越来越多的证据显示, SCFA 作为一个代谢工具, 能够预防和对抗肥胖及其相关的心脏代谢危险因素 (如胰岛素抵抗)。然而, 大部分的数据来源于动物实验和体外研究, 还需在人体试验中明确这些研究结果的临床意义以及 SCFA 对代谢的影响。现在得出通过摄入复杂碳水化合物

调节肠道菌群中的 SCFA 产生, 是一种预防肥胖和肥胖相关异常 (如葡萄糖代谢异常和胰岛素抵抗) 的有用工具这样的结论还为时过早。还需进行长期人体干预对照研究, 以阐明 SCFA 在控制体重和调节胰岛素敏感性中的具体作用。

综述标准

使用下列主题词在 PubMed 中检索相关文献: 短链脂肪酸、乙酸、丁酸、丙酸或膳食纤维, 同时联合下列主题词: 肥胖、体重、饱食感、II 型糖尿病、血糖控制、降糖机制、能量代谢、FFAR2、FFAR3、炎症、Treg、微生物、发酵、肠道内环境稳定、心脏疾病和代谢控制。对于研究发表的时间没有限制。本文引用的文献主要包括英文论著和该领域专家所撰写的综述。

Department of Human Biology, NUTRIM School for Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University Medical Center, Universiteitssingel 50, 6229 ER, Maastricht, PO Box 616, 6200 MD, Maastricht, Netherlands (E.E.C., J.W.J., E.E.B.).
Correspondence to: E.E.B. e.blaak@maastrichtuniversity.nl

利益冲突声明

作者声明没有竞争性利益冲突。

参考文献

- Shulman, G. I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1131–1141 (2014).
- Grundy, S. M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 2595–2600 (2004).
- Kahn, S. E., Hull, R. L. & Utzschneider, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* **444**, 840–846 (2006).
- Bäckhed, F. *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **101**, 15718–15723 (2004).
- Turnbaugh, P. J. *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* **444**, 1027–1031 (2006).
- Membrez, M. *et al.* Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J.* **22**, 2416–2426 (2008).
- Andersson, U. *et al.* Probiotics lower plasma glucose in the high-fat fed C57BL/6J mouse. *Benef. Microbes* **1**, 189–196 (2010).
- Vrieze, A. *et al.* Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J. Hepatol.* **60**, 824–831 (2014).
- Vrieze, A. *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* **143**, 913–916 (2012).
- Topping, D. L. & Clifton, P. M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol. Rev.* **81**, 1031–1064 (2001).
- De Vadder, F. *et al.* Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* **156**, 84–96 (2014).
- Gao, Z. *et al.* Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* **58**, 1509–1517 (2009).
- Lin, H. V. *et al.* Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS ONE* **7**, e35240 (2012).
- Frost, G. *et al.* The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat. Commun.* **5**, 3611 (2014).
- Freeland, K. R. & Wolever, T. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *Br. J. Nutr.* **103**, 460–466 (2010).
- den Besten, G. *et al.* Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes* **64**, 2398–2408 (2015).
- Murphy, E. *et al.* Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut* **59**, 1635–1642 (2010).
- Al-Lahham, S. H. *et al.* Propionic acid affects immune status and metabolism in adipose tissue from overweight subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* **42**, 357–364 (2012).
- Al-Lahham, S. H. *et al.* Regulation of adipokine production in human adipose tissue by propionic acid. *Eur. J. Clin. Invest.* **40**, 401–407 (2010).
- Macfarlane, G. T. & Macfarlane, S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J. AOAC Int.* **95**, 50–60 (2012).
- Cummings, J., Pomare, E., Branch, W., Naylor, C. & Macfarlane, G. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* **28**, 1221 (1987).
- Blachier, F., Mariotti, F., Huneau, J. & Tome, D. Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino Acids* **33**, 547–562 (2007).
- Geypens, B. *et al.* Influence of dietary protein supplements on the formation of bacterial metabolites in the colon. *Gut* **41**, 70–76 (1997).
- Macfarlane, G., Gibson, G., Beatty, E. & Cummings, J. Estimation of

- short-chain fatty acid production from protein by human intestinal bacteria based on branched-chain fatty acid measurements. *FEMS Microbiol. Lett.* **101**, 81–88 (1992).
25. Corpet, D. E. *et al.* Colonic protein fermentation and promotion of
26. colon carcinogenesis by thermolyzed casein. *Nutr. Cancer* **23**, 271–281 (1995).
27. Windey, K., De Preter, V. & Verbeke, K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol. Nutr. Food Res.* **56**, 184–196 (2012).
28. Wong, J. M., de Souza, R., Kendall, C. W., Emam, A. & Jenkins, D. J. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J. Clin. Gastroenterol.* **40**, 235–243 (2006).
29. Schwirtz, A. *et al.* Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* **18**, 190–195 (2009).
30. Fernandes, J., Su, W., Rahat-Rozenbloom, S., Wolever, T. & Comelli, E. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr. Diabetes* **4**, e121 (2014).
31. Cummings, J. H. & Macfarlane, G. T. Colonic microflora: nutrition and health. *Nutrition* **13**, 476–478 (1997).
32. McBurney, M. I. & Thompson, L. U. In vitro fermentabilities of purified fiber supplements. *J. Food Sci.* **54**, 347–350 (1989).
33. McBurney, M., Thompson, L., Cuff, D. & Jenkins, D. Comparison of ileal effluents, dietary fibers, and whole foods in predicting the physiological importance of colonic fermentation. *Am. J. Gastroenterol.* **83**, 536–540 (1988).
34. Venema, K. Microbial metabolites produced by the colonic microbiota as drivers for immunomodulation in the host. *FASEB J.* **27**, 643.12 (2013).
35. Pylkas, A., Juneja, L. & Slavin, J. Comparison of different fibers for in vitro production of short chain fatty acids by intestinal microflora. *J. Med. Food* **8**, 113–116 (2005).
36. Lampe, J., Fredstrom, S., Slavin, J. & Potter, J. Sex differences in colonic function: a randomised trial. *Gut* **34**, 531–536 (1993).
37. Lampe, J., Wetsch, R., Thompson, W. & Slavin, J. Gastrointestinal effects of sugarbeet fiber and wheat bran in healthy men. *Eur. J. Clin. Nutr.* **47**, 543–548 (1993).
38. Owens, F. & Isaacson, H. Ruminal microbial yields: factors influencing synthesis and bypass. *Fed. Proc.* **36**, 198–202 (1977).
39. Lewis, S. & Heaton, K. Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. *Gut* **41**, 245–251 (1997).
40. El Oufir, L. *et al.* Relationships between transit time in man and in vitro fermentation of dietary fiber by fecal bacteria. *Eur. J. Clin. Nutr.* **54**, 603–609 (2000).
41. Ruppert, H., Bar-Meir, S., Soergel, K., Wood, C. & Schmitt, M. Jr. Absorption of short-chain fatty acids by the colon. *Gastroenterology* **78**, 1500–1507 (1980).
42. Titus, E. & Ahearn, G. A. Short-chain fatty acid transport in the intestine of a herbivorous teleost. *J. Exp. Biol.* **135**, 77–94 (1988).
43. Ritzhaupt, A., Wood, I. S., Ellis, A., Hosie, K. B. & Shirazi-Beechey, S. P. Identification and characterization of a monocarboxylate transporter (MCT1) in pig and human colon: its potential to transport L-lactate as well as butyrate. *J. Physiol.* **513**, 719–732 (1998).
44. Moschen, I., Bröer, A., Galic, S., Lang, F. & Bröer, S. Significance of short chain fatty acid transport by members of the monocarboxylate transporter family (MCT). *Neurochem. Res.* **37**, 2562–2568 (2012).
45. Bloemen, J. G. *et al.* Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery. *Clin. Nutr.* **28**, 657–661 (2009).
46. Araghizadeh, A. & Abdelnaby, A. in *Colorectal Surgery* (eds Bailey, H. R., Billingham, R. P., Stamos, M. J. & Snyder, M. J.) 3–17 (Elsevier Health Sciences, 2012).
47. Bloemen, J. G. *et al.* Short chain fatty acids exchange: Is the cirrhotic, dysfunctional liver still able to clear them? *Clin. Nutr.* **29**, 365–369 (2010).
48. Robertson, M. D., Bickerton, A. S., Dennis, A. L., Vidal, H. & Frayn, K. N. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* **82**, 559–567 (2005).
49. Roediger, W. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* **21**, 793–798 (1980).
50. Roediger, W. E. W. in *Physiological and Clinical Aspects of Short-Chain Fatty Acids* (eds Cummings, J. H., Rombeau, J. L. & Sakata, T.) 337–351 (Cambridge University Press, 1995).
51. Ardawi, M. & Newsholme, E. Fuel utilization in colonocytes of the rat. *Biochem. J.* **231**, 713–719 (1985).
52. Frankel, W. *et al.* Mediation of the trophic effects of short-chain fatty acids on the rat jejunum and colon. *Gastroenterology* **106**, 375–380 (1994).
53. Brown, A. J. *et al.* The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J. Biol. Chem.* **278**, 11312–11319 (2003).
54. Le Poul, E. *et al.* Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J. Biol. Chem.* **278**, 25481–25489 (2003).
55. Karaki, S. *et al.* Expression of the short-chain fatty acid receptor, GPR43, in the human colon. *J. Mol. Histol.* **39**, 135–142 (2008).
56. Tazoe, H. *et al.* Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. *Biomed. Res.* **30**, 149–156 (2009).
57. Thangaraju, M. *et al.* GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Res.* **69**, 2826–2832 (2009).
58. Liu, F. *et al.* The expression of GPR109A, NF- κ B and IL-1 β in peripheral blood leukocytes from patients with type 2 diabetes. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **44**, 443–448 (2014).
59. Taggart, A. K. *et al.* (D)- β -hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. *J. Biol. Chem.* **280**, 26649–26652 (2005).
60. Tunaru, S. *et al.* PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its antilipolytic effect. *Nat. Med.* **9**, 352–355 (2003).
61. Pluznick, J. L. *et al.* Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **110**, 4410–4415 (2013).
62. Hellman, B., Larsson, S. & Westman, S. Acetate metabolism in isolated epididymal adipose tissue from obese-hyperglycemic mice of different ages. *Acta Physiol. Scand.* **56**, 189–198 (1962).
63. Villee, C. The effect of insulin on the incorporation of C14-labeled pyruvate and acetate into lipid and protein. *Anat. Rec.* **101**, 680 (1948).
64. Feller, D. Metabolism of adipose tissue. I. Incorporation of acetate carbon into lipides by slices of adipose tissue. *J. Biol. Chem.* **206**, 171–180 (1954).
65. Elwood, J., Marcó, A. & Van Bruggen, J. Lipid metabolism in the diabetic rat. IV. Metabolism of acetate, acetoacetate, butyrate, and mevalonate in vitro. *J. Biol. Chem.* **235**, 573–577 (1960).
66. Wong, R. K. & Van Bruggen, J. Lipid metabolism in the diabetic rat. I. Acetate metabolism and lipid synthesis in vivo. *J. Biol. Chem.* **235**, 26–29 (1960).
67. Reshef, L., Niv, J. & Shapiro, B. Effect of propionate on lipogenesis in adipose tissue. *J. Lipid Res.* **8**, 682–687 (1967).
68. Sakata, T. Effects of indigestible dietary bulk and short chain fatty acids on the tissue weight and epithelial cell proliferation rate of the digestive tract in rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* **32**, 355–362 (1986).
69. Boillot, J. *et al.* Effects of dietary propionate on hepatic glucose production, whole-body glucose utilization, carbohydrate and lipid metabolism in normal rats. *Br. J. Nutr.* **73**, 241–251 (1995).
70. Crouse, J. R., Gerson, C. D., DeCarli, L. M. & Lieber, C. S. Role of acetate in the reduction of plasma free fatty acids produced by ethanol in man. *J. Lipid Res.* **9**, 509–512 (1968).
71. Björntorp, P. & Hood, B. Studies on adipose tissue from obese patients with or without diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.* **179**, 221–227 (1966).
72. Todesco, T., Rao, A. V., Bosello, O. & Jenkins, D. Propionate lowers blood glucose and alters lipid metabolism in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* **54**, 860–865 (1991).
73. Wolever, T., Brighenti, F., Royall, D., Jenkins, A. & Jenkins, D. Effect of rectal infusion of short chain fatty acids in human subjects. *Am. J. Gastroenterol.* **84**, 1027–1033 (1989).
74. Zoetendal, E. G., Collier, C. T., Koike, S., Mackie, R. I. & Gaskins, H. R. Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: a review. *J. Nutr.* **134**, 465–472 (2004).
75. Muyzer, G., De Waal, E. C. & Uitterlinden, A. G. Profiling of complex microbial populations by denaturing gradient gel electrophoresis analysis of polymerase chain reaction-amplified genes coding for 16S rRNA. *Appl. Environ. Microbiol.* **59**, 695–700 (1993).
76. Zhao, L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat. Rev. Microbiol.* **11**, 639–647 (2013).
77. Hartstra, A. V., Bouter, K. E., Bäckhed, F. & Nieuwdorp, M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* **38**, 159–165 (2015).
78. Turnbaugh, P. J. *et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* **457**, 480–484 (2008).
79. Pedersen, M. H., Lauritzen, L. & Hellgren, L. I. Fish oil combined with SCFA synergistically prevent tissue accumulation of NEFA during weight loss in obese mice. *Br. J. Nutr.* **106**, 1449–1456 (2011).
80. Ridaura, V. K. *et al.* Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* **341**, 1241214 (2013).
81. Fujii, H. *et al.* Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Nutr. J.* **12**, 159 (2013).
82. Konings, E., Schoffelen, P. F., Stegen, J. & Blaak, E. E. Effect of polydextrose and soluble maize fibre on energy metabolism, metabolic profile and appetite control in overweight men and women. *Br. J. Nutr.* **111**, 111–121 (2014).
83. Reichert, R. G. *et al.* Decreasing cardiovascular risk factors in obese individuals using a combination of PGX® meal replacements and modification program. *J. Complement. Integr. Med.* **10**, 135–142 (2013).
84. Hashizume, C. *et al.* Improvement effect of resistant maltodextrin in humans with metabolic syndrome by continuous administration. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **58**, 423–430 (2012).
85. Cani, P. D. *et al.* Gut microbiota fermentation of

85. prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am. J. Clin. Nutr.* **90**, 1236–1243 (2009).
86. Cani, P. D., Joly, E., Horsmans, Y. & Delzenne, N. M. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.* **60**, 567–572 (2006).
87. Vulevic, J., Juric, A., Tzortzis, G. & Gibson, G. R. A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. *J. Nutr.* **143**, 324–331 (2013).
88. Daud, N. M. et al. The impact of oligofructose on stimulation of gut hormones, appetite regulation and adiposity. *Obesity* **22**, 1430–1438 (2014).
89. Dewulf, E. et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* **62**, 1112–1121 (2013).
90. Parnell, J. A. & Reimer, R. A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* **89**, 1751–1759 (2009).
91. Royall, D., Wolever, T. & Jeejeebhoy, K. N. Clinical significance of colonic fermentation. *Am. J. Gastroenterol.* **85**, 1307–1312 (1990).
92. Alhabeib, H., Chambers, E., Frost, G., Morrison, D. & Preston, T. Inulin propionate ester increases satiety and decreases appetite but does not affect gastric emptying in healthy humans. *Proc. Nutr. Soc.* **73**, E21 (2014).
93. Chambers, E. S. et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut* <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>.
94. Kondo, T., Kishi, M., Fushimi, T., Ugajin, S. & Kaga, T. Vinegar intake reduces body weight, body fat mass, and serum triglyceride levels in obese Japanese subjects. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **73**, 1837–1843 (2009).
95. Theodorakis, M. J. et al. Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **290**, E550–E559 (2006).
96. Roberge, J. N. & Brubaker, P. L. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulinotropic peptide in a novel enteroendocrine loop. *Endocrinology* **133**, 233–240 (1993).
97. De Silva, A. & Bloom, S. R. Gut hormones and appetite control: a focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity. *Gut Liver* **6**, 10–20 (2012).
98. Savage, A., Adrian, T., Carolan, G., Chatterjee, V. & Bloom, S. Effects of peptide YY (PYY) on mouth to caecum intestinal transit time and on the rate of gastric emptying in healthy volunteers. *Gut* **28**, 166–170 (1987).
99. Murphy, K. G. & Bloom, S. R. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* **444**, 854–859 (2006).
100. Näsund, E. et al. GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans. *Am. J. Physiol.* **277**, R910–R916 (1999).
101. Schjoldager, B., Mortensen, P., Christiansen, J., Orskov, C. & Holst, J. GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in humans. *Dig. Dis. Sci.* **34**, 703–708 (1989).
102. Tolhurst, G. et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* **61**, 364–371 (2012).
103. Psichas, A. et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int. J. Obes.* **39**, 424–429 (2014).
104. Reimer, R. A. et al. A human cellular model for studying the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology* **142**, 4522–4528 (2001).
105. Psichas, A. et al. Short chain fatty acids stimulate the release of gut hormone peptide YY from human primary enteroendocrine L cells. *Proc. Physiol. Soc.* **27**, PC331 (2012).
106. Karaki, S. et al. Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine. *Cell Tissue Res.* **324**, 353–360 (2006).
107. Cani, P. D., Dewever, C. & Delzenne, N. M. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br. J. Nutr.* **92**, 521–526 (2004).
108. Zhou, J. et al. Dietary resistant starch upregulates total GLP-1 and PYY in a sustained day-long manner through fermentation in rodents. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **295**, E1160–E1166 (2008).
109. Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Maton, N. & Delzenne, N. M. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like peptide-1. *Obesity Res.* **13**, 1000–1007 (2005).
110. Zhou, J. et al. Peptide YY and proglucagon mRNA expression patterns and regulation in the gut. *Obesity* **14**, 683–689 (2006).
111. Cani, P. D., Hoste, S., Guiot, Y. & Delzenne, N. M. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *Br. J. Nutr.* **98**, 32–37 (2007).
112. Pedersen, C. et al. Gut hormone release and appetite regulation in healthy non-obese participants following oligofructose intake. A dose-escalation study. *Appetite* **66**, 44–53 (2013).
113. Wichmann, A. et al. Microbial modulation of energy availability in the colon regulates intestinal transit. *Cell Host Microbe* **14**, 582–590 (2013).
114. Jiang, L. et al. Increased brain uptake and oxidation of acetate in heavy drinkers. *J. Clin. Invest.* **123**, 1605–1614 (2013).
115. Xiong, Y. et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **101**, 1045–1050 (2004).
116. Soliman, M. et al. Inverse regulation of leptin mRNA expression by short- and long-chain fatty acids in cultured bovine adipocytes. *Domest. Anim. Endocrinol.* **33**, 400–409 (2007).
117. Lee, S. & Hossner, K. Coordinate regulation of ovine adipose tissue gene expression by propionate. *J. Anim. Sci.* **80**, 2840–2849 (2002).
118. Ioffe, E., Moon, B., Connolly, E. & Friedman, J. M. Abnormal regulation of the leptin gene in the pathogenesis of obesity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **95**, 11852–11857 (1998).
119. Maffei, M. et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.* **1**, 1155–1161 (1995).
120. Frederich, R. C. et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat. Med.* **1**, 1311–1314 (1995).
121. Kondo, T., Kishi, M., Fushimi, T. & Kaga, T. Acetic acid upregulates the expression of genes for fatty acid oxidation enzymes in liver to suppress body fat accumulation. *J. Agric. Food Chem.* **57**, 5982–5986 (2009).
122. Kimura, I. et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **108**, 8030–8035 (2011).
123. Mithieux, G. & Gautier-Stein, A. Intestinal glucose metabolism revisited. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **105**, 295–301 (2014).
124. Ge, H. et al. Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids. *Endocrinology* **149**, 4519–4526 (2008).
125. Aberdein, N., Schweizer, M. & Ball, D. Sodium acetate decreases phosphorylation of hormone sensitive lipase in isoproterenol-stimulated 3T3-L1 mature adipocytes. *Adipocyte* **3**, 121–125 (2014).
126. Rumberger, J. M., Arch, J. R. & Green, A. Butyrate and other short-chain fatty acids increase the rate of lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *PeerJ* **2**, e611 (2013).
127. Hong, Y. H. et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology* **146**, 5092–5099 (2005).
128. Kimura, I. et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat. Commun.* **4**, 1829 (2013).
129. Inoue, D., Tsujimoto, G. & Kimura, I. Regulation of energy homeostasis by GPR41. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **5**, 81 (2014).
130. Zaibi, M. S. et al. Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids. *FEBS Lett.* **584**, 2381–2386 (2010).
131. Frost, G. et al. Effect of short chain fatty acids on the expression of free fatty acid receptor 2 (Ffar2), Ffar3 and early-stage adipogenesis. *Nutr. Diabetes* **4**, e128 (2014).
132. Merkel, M., Eckel, R. H. & Goldberg, I. J. Lipoprotein lipase genetics, lipid uptake, and regulation. *J. Lipid Res.* **43**, 1997–2006 (2002).
133. Grootaert, C. et al. Bacterial monocultures, propionate, butyrate and H2O2 modulate the expression, secretion and structure of the fasting induced adipose factor in gut epithelial cell lines. *Environ. Microbiol.* **13**, 1778–1789 (2011).
134. Haberland, M., Carrer, M., Mokalled, M. H., Montgomery, R. L. & Olson, E. N. Redundant control of adipogenesis by histone deacetylases 1 and 2. *J. Biol. Chem.* **285**, 14663–14670 (2010).
135. Li, G., Yao, W. & Jiang, H. Short-chain fatty acids enhance adipocyte differentiation in the stromal vascular fraction of porcine adipose tissue. *J. Nutr.* **144**, 1887–1895 (2014).
136. Dewulf, E. M. et al. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPARγ-related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J. Nutr. Biochem.* **22**, 712–722 (2011).
137. Dewulf, E. M. et al. Evaluation of the relationship between GPR43 and adiposity in human. *Nutr. Metab.* **10**, 11 (2013).
138. Goossens, G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol. Behav.* **94**, 206–218 (2008).
139. Tilg, H. & Moschen, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **6**, 772–783 (2006).
140. Apovian, C. M. et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **28**, 1654–1659 (2008).
141. Chaudhry, A. & Rudensky, A. Y. Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells. *J. Clin. Invest.* **123**, 939–944 (2013).
142. Nishimura, S. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and

- adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* **15**, 914–920 (2009).
143. Mazurek, T. *et al.* Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* **108**, 2460–2466 (2003).
144. Smith, P. M. *et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* **341**, 569–573 (2013).
145. Furusawa, Y. *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* **504**, 446–450 (2013).
146. Arpaia, N. *et al.* Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* **504**, 451–455 (2013).
147. Mariadason, J. M., Barkla, D. H. & Gibson, P. R. Effect of short-chain fatty acids on paracellular permeability in Caco-2 intestinal epithelium model. *Am. J. Physiol.* **272**, G705–G712 (1997).
148. Malago, J. *et al.* Differential modulation of enterocyte-like Caco-2 cells after exposure to short-chain fatty acids. *Food Addit. Contam.* **20**, 427–437 (2003).
149. Suzuki, T., Yoshida, S. & Hara, H. Physiological concentrations of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. *Br. J. Nutr.* **100**, 297–305 (2008).
150. Elamin, E. E., Masclee, A. A., Dekker, J., Pieters, H.-J. & Jonkers, D. M. Short-chain fatty acids activate AMP-activated protein kinase and ameliorate ethanol-induced intestinal barrier dysfunction in Caco-2 cell monolayers. *J. Nutr.* **143**, 1872–1881 (2013).
151. Macia, L. *et al.* Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat. Commun.* **6**, 6734 (2015).
152. Cani, P. D. *et al.* Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* **50**, 2374–2383 (2007).
153. Cani, P. D. *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* **56**, 1761–1772 (2007).
154. Mehta, N. N. *et al.* Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes* **59**, 172–181 (2010).
155. Vila, I. K. *et al.* Immune cell toll-like receptor 4 mediates the development of obesity-and endotoxemia-associated adipose tissue fibrosis. *Cell Rep.* **7**, 1116–1129 (2014).
156. Muccioli, G. G. *et al.* The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol. Syst. Biol.* **6**, 392 (2010).
157. Tedelind, S., Westberg, F., Kjerrulf, M. & Vidal, A. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: a study with relevance to inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **13**, 2826–2832 (2007).
158. Liu, T. *et al.* Short-chain fatty acids suppress lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and proinflammatory cytokines through inhibition of NF- κ B pathway in RAW264.7 cells. *Inflammation* **35**, 1676–1684 (2012).
159. Cox, M. A. *et al.* Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E2 and cytokines. *World J. Gastroenterol.* **15**, 5549–5557 (2009).
160. Ohira, H. *et al.* Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages. *J. Atheroscler. Thromb.* **20**, 425–442 (2013).
161. Koves, T. R. *et al.* Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab.* **7**, 45–56 (2008).
162. Corpeleijn, E., Saris, W. & Blaak, E. Metabolic flexibility in the development of insulin resistance and type 2 diabetes: effects of lifestyle. *Obes. Rev.* **10**, 178–193 (2009).
163. Yamashita, H. *et al.* Effects of acetate on lipid metabolism in muscles and adipose tissues of type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **73**, 570–576 (2009).
164. Fushimi, T. *et al.* Acetic acid feeding enhances glycogen repletion in liver and skeletal muscle of rats. *J. Nutr.* **131**, 1973–1977 (2001).
165. Bonini, J. A., Anderson, S. M. & Steiner, D. F. Molecular cloning and tissue expression of a novel orphan G protein-coupled receptor from rat lung. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **234**, 190–193 (1997).
166. Chai, W. *et al.* Glucagon-like peptide 1 recruits microvasculature and increases glucose use in muscle via a nitric oxide-dependent mechanism. *Diabetes* **61**, 888–896 (2012).
167. Cherbut, C. *et al.* Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. *Am. J. Physiol.* **275**, G1415–G1422 (1998).
168. Tazoe, H. *et al.* Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J. Physiol. Pharmacol.* **59**, 251–262 (2008).
169. Samuel, B. S. *et al.* Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 16767–16772 (2008).
170. den Besten, G. *et al.* Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am. J. Physiol.* **305**, G900–G910 (2013).
171. Demigne, C. *et al.* Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes. *Br. J. Nutr.* **74**, 209–219 (1995).
172. Hardie, D. & Pan, D. Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase. *Biochem. Soc. Trans.* **30**, 1064–1070 (2002).
173. Zhang, B. B., Zhou, G. & Li, C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metab.* **9**, 407–416 (2009).
174. Li, X. *et al.* Acetic acid activates the AMP-activated protein kinase signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes. *PLoS ONE* **8**, e67880 (2013).
175. Yamashita, H. *et al.* Improvement of obesity and glucose tolerance by acetate in type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **71**, 1236–1243 (2007).
176. Sakakibara, S., Yamauchi, T., Oshima, Y., Tsukamoto, Y. & Kadowaki, T. Acetic acid activates hepatic AMPK and reduces hyperglycemia in diabetic KK-Ay mice. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **344**, 597–604 (2006).
177. Endo, H., Niioka, M., Kobayashi, N., Tanaka, M. & Watanabe, T. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. *PLoS ONE* **8**, e63388 (2013).
178. Wolever, T., Spadafora, P. & Eshuis, H. Interaction between colonic acetate and propionate in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **53**, 681–687 (1991).
179. Laurent, C. *et al.* Effect of acetate and propionate on fasting hepatic glucose production in humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* **49**, 484–491 (1995).
180. Fernandes, J., Vogt, J. & Wolever, T. M. Intravenous acetate elicits a greater free fatty acid rebound in normal than hyperinsulinaemic humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* **66**, 1029–1034 (2012).
181. Venter, C. S., Vorster, H. H. & Cummings, J. H. Effects of dietary propionate on carbohydrate and lipid metabolism in healthy volunteers. *Am. J. Gastroenterol.* **85**, 549–553 (1990).

人体脑内胰岛素作用受损：原因和对代谢的影响

Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences

Martin Heni, Stephanie Kullmann, Hubert Preissl, Andreas Fritsche 和 Hans-Ulrich Häring

摘要: 过去数年内,越来越多的证据显示,人体大脑是一个胰岛素敏感器官。胰岛素能调节大脑与记忆、奖励、饮食行为和全身代谢相关的特定区域的活动。因此,脑内胰岛素可能会调节认知、食物摄取和体重以及全身的葡萄糖、能量和脂质代谢。然而,大脑影像学揭示,并不是每个人对胰岛素都有一致的反应,相当多的人存在脑内胰岛素抵抗现象。在本综述中,我们对人体脑内胰岛素的影响及其生理学作用进行了总结。其中,我们还提供了一些人体脑内胰岛素抵抗的证据。与脑内胰岛素抵抗相关的因素(如:肥胖和年长)以及可能的致病因素(如:内脏脂肪、饱和脂肪酸、血脑屏障变化和某些遗传多态性)也一并进行了分析。尤其是讨论了脑内胰岛素抵抗对代谢的影响以及未来克服脑内胰岛素抵抗、预防和治疗肥胖与II型糖尿病的可能的研究方向。

Heni, M. et al. *Nat. Rev. Endocrinol.* **11**, 701–711 (2015); 在线发表于 2015 年 10 月 13 日 ; doi:10.1038/nrendo.2015.173

前言

长期以来,胰岛素信号传导对于人体代谢的重要作用,被认为体现在经典的胰岛素敏感器官,如:肌肉、肝脏和脂肪组织。然而,也仅仅在近几年才逐渐关注到胰岛素在脑内的作用。由于肥胖和糖尿病的流行,有必要增加我们对饮食行为、体重和体脂分布以及全身代谢调节的了解,这样会有助于开发新的措施来治疗和预防上述疾病。动物实验显示,脑内胰岛素参与了上述这些过程,而胰岛素在脑内的作用对人体行为的意义及其生理学作用,目前尚处于研究阶段。

本篇综述总结了有关人体脑内胰岛素作用的证据。目前,有关脑内胰岛素作用的研究结果和开放问题,主要集中在对代谢的调控方面。我们对人体脑内的胰岛素抵抗和可能的致病因子进行了综述,同时还讨论了脑内胰岛素对代谢的影响。此外,对未来针对改善脑内胰岛素抵抗,有望用于预防和治疗代谢性疾病的措施进行了展望。

大脑是一个胰岛素敏感器官

早在 1854 年,法国生理学家 Claude Bernard 就将大脑描述为动物葡萄糖内稳态的一个关键器官¹。对第四脑室底进行穿刺,可诱导狗出现明显的糖尿。然而,在发现胰岛素及其可以显著降低血糖水平之后,上述这些结果被认为微不足道。随后,在动物和人体的许多组织中都发现了胰岛素受体,包括大脑²⁻⁵。然而,由于大脑对葡萄糖的摄取不依赖胰岛素^{6,7},这些受体的功能最初不是很清楚。

在 2000 年建立了脑内胰岛素受体基因敲除小鼠模型

之后,胰岛素在大脑内的作用才逐渐被研究者所关注⁸。

这些基因敲除小鼠由于摄食增加,会出现肥胖,随着血浆胰岛素水平升高,还会出现全身胰岛素抵抗,同时伴有血脂异常⁸。

随后的动物研究对大脑内,尤其是下丘脑内的胰岛素信号传导进行了研究,发现了特异性胰岛素敏感细胞群及其功能,这些已经在其他综述中进行了总结^{9,10}。下丘脑是大脑深部的一个结构,主要参与了机体功能的稳态控制。下丘脑与脑皮质和脑干的不同区域都有着密切的联系。然而,需要谨慎阐述通过基因敲除模型中获得的有关脑内胰岛素生理作用的结果,因为胰岛素信号级联对于大脑的发育也同样重要¹¹。

早期研究人体脑内胰岛素作用的实验,联合采用高胰岛素血症-正常血糖葡萄糖钳夹检测大脑活性。在钳夹过程中,胰岛素与葡萄糖溶液同时经静脉注射,以避免血糖下降。与注射生理盐水相比,注射胰岛素可以导致自发性和诱发性大脑活动(通过脑磁图^{12,13}和脑电图^{14,15}检测)发生显著变化。由于两种方法都可以记录神经元活动,因此,这些研究为全身给予胰岛素调节人体皮质大脑活动提供了强有力的证据。采用两种间接手段检测大脑活性(PET^{16,17}和功能性MRI[fMRI]^{18,19})来评价静脉胰岛素作用的研究,也进一步证实上述结论。这些研究都显示,胰岛素不仅能够影响大脑内的内稳态区域(动物研究显示),而且还能影响参与感觉和认知过程的高级功能区。

然而,静脉内给予胰岛素无法区分脑内胰岛素直接作用和来自于其他胰岛素敏感器官的投射作用。因此,另一

种胰岛素给药途径——经鼻²⁰——似乎也有价值。经鼻给予胰岛素对基础²¹和诱发性神经元大脑活动^{22,23}均有影响。因此，胰岛素在人体的作用，至少部分由大脑内胰岛素的直接作用所诱导。

如果经鼻腔喷胰岛素，则能很快沿着嗅觉神经传入中枢神经系统²⁴。由于该技术绕过了血脑屏障，可以阐明胰岛素在脑内的直接作用。给药后数分钟之内²⁰，就能检测到脑脊液（CSF）中胰岛素浓度的增加²⁰，然而仅少量的胰岛素进入到全身循环^{25,26}。这种方法使得脑内靶向给予大剂量（如许多研究中所采用的160单位）的胰岛素而无全身给予类似剂量胰岛素所导致的不良反应成为可能。尤其是，鼻腔内给予胰岛素之后并未观察到严重的低血糖和电解质紊乱。

鼻腔内给予胰岛素后，大脑内活化受体的具体分子特性（例如：胰岛素受体亚型和胰岛素-胰岛素样生长因子1受体混合物）及其定位尚未在人体中进行研究。

大脑内胰岛素的来源

1978年，首次报道大鼠脑内存在胰岛素的研究认为，胰岛素要么是来自胰腺β细胞，通过血流进入脑内，或者是在脑内局部合成的²⁷。虽然一种解释在低等生物中似乎更为重要，但是脑内局部胰岛素的合成并未在高等动物和人体中有明确的结论^{9,28,29}。然而，一些动物研究明确显示，胰岛素能通过可饱和的转运系统，透过血脑屏障²⁹。

在人体中，直接检测大脑内是否存在某些肽或检测这些肽（如：胰岛素）的水平并不是很容易。因此，许多研究评价了脑脊液中肽的浓度。一些研究在人体脑脊液中也检测到胰岛素的存在^{20,30-33}。通过血液给予胰岛素后，脑脊液中的胰岛素浓度增加³⁰，再次显示胰岛素能够通过血液-脑脊液屏障。需要指出的是，血液和脑脊液中存在较大的胰岛素浓度梯度，脑脊液中的胰岛素浓度要比血液低10倍³⁰⁻³²。这种梯度的存在，似乎并不来源于脑血管壁的水平，因为胰岛素在人体这个部位具有很高的亲和力，并进行转运³⁴。全身胰岛素敏感性下降的个体，胰岛素向脑脊液的转运也下降³²，说明血液-脑脊液屏障上的胰岛素抵抗也能影响胰岛素向大脑内的转运。与此类似，肥胖患者（常常存在胰岛素抵抗），脑脊液中胰岛素浓度要低于不肥胖个体³¹。此外，老年人的脑组织³⁵和脑脊液³⁶内的胰岛素浓度降低。目前，尚未有研究报道糖尿病患者的脑组织和脑脊液内的胰岛素浓度。阿尔兹海默病常常与胰岛

关键点

- 人脑是一个胰岛素敏感器官
- 人体大脑内的胰岛素能调节食物摄取、体重和外周代谢
- 人脑可出现胰岛素抵抗，常常见于肥胖患者、内脏脂肪聚集和其他一些特定遗传背景的患者
- 克服大脑胰岛素抵抗有可能是预防和治疗代谢性疾病（如II型糖尿病）的一个新方法

素抵抗相关，在此病患者中脑脊液中的胰岛素水平也出现下降³⁷。

下一个重要的步骤，就是脑脊液中的胰岛素向脑细胞的转运，这个过程也尚未在人体中进行深入的研究³⁸。因此，有必要进行更多的研究，阐明健康和疾病状态下，胰岛素向大脑内的转运过程。

胰岛素敏感的脑区

在过去数年中，研究发现人体某些脑区能对胰岛素做出反应（图1）³⁹。一些研究发现，摄入葡萄糖后下丘脑活性下降⁴⁰⁻⁴⁵，而在肥胖患者^{40,43}和II型糖尿病（T2DM）^{44,46}患者中，这种反应下降。摄取葡萄糖后导致的胰岛素分泌是否与该反应有关，尚没有确切的结论^{41,42}。然而，在过去几年中，有两项研究显示，鼻腔内给予胰岛素后可出现类似的下丘脑反应^{47,48}，说明人体的下丘脑对胰岛素能产生反应。研究发现，下丘脑存在着一些神经元，对葡萄糖和胰岛素的作用能产生反应。因此，人体下丘脑有可能对两种信号都能产生反应。

除了下丘脑，人体内的某些高级皮质脑区也能对胰岛素的作用产生反应³⁹。这其中就包括梭状回。胰岛素能减弱梭状回对食物刺激产生的反应^{23,49}。此外，胰岛素还能减低控制人行为（包括抑制摄食）的前额叶区的活性^{25,42,47,48,50}。然而，这些前额叶反应似乎仅限于体型较瘦的人⁴⁸。海马是处理记忆，尤其语言记忆的重要部位⁵²。研究也发现海马是人体内另一个胰岛素敏感区域⁴⁹⁻⁵¹。

总之，神经影像学已经对下丘脑以及控制高级认知功能的皮质区的胰岛素反应进行了定位。

脑内胰岛素和认知功能

在健康志愿者中，给予胰岛素能改善高级认知功能，如：短期⁵³和数周^{54,55}内的记忆基础和情绪。主要在女性中观察到了对记忆的影响⁵⁶。胰岛素对健康人认知功能的

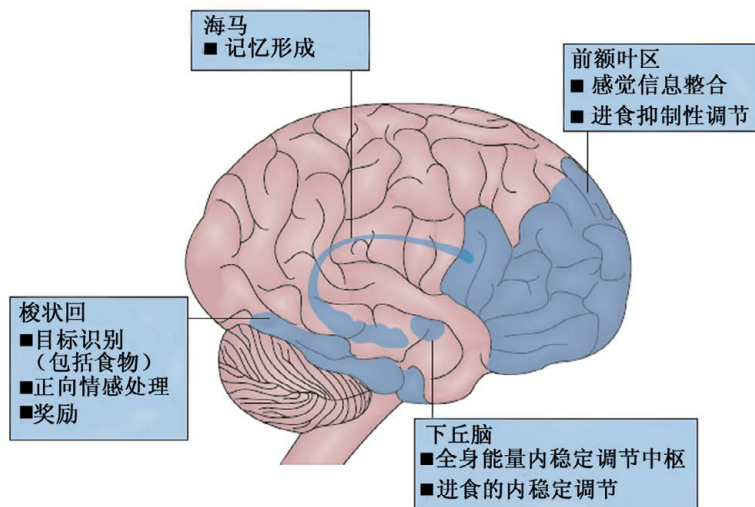


图1 人体中的胰岛素敏感脑区。影像学研究发现，胰岛素作用的主要脑区有：下丘脑（调节全身代谢的中枢）；前额叶皮质（对于摄食的抑制性调节至关重要）；海马（有可能介导胰岛素对记忆的影响）；梭状回（胰岛素能减弱梭状回对食物刺激的反应）。

影响已经有文章进行了综述⁵⁷。

需要指出的是，大脑内胰岛素增强记忆的作用不仅限于年轻志愿者：大脑胰岛素也能够对T2DM患者⁵⁸和认知功能障碍患者中产生有益的作用。一些研究也观察到了鼻腔内给予胰岛素对早期阿尔兹海默病的影响⁵⁹⁻⁶¹。

饮食行为和体重

在体型较瘦的人中，鼻腔内给予胰岛素能调节对食物线索的反应。一项研究采用高时间分辨率脑磁图分析了这种反应²³：在给予胰岛素或安慰剂之后，对非食物图片的反应未发生变化，但给予胰岛素后对食物图片的诱发电位低于给予安慰剂之后。这种下降定位于高级视觉脑区，如：梭状回²³。另一项fMRI研究也观察到了类似的结果：在给予胰岛素后，对食物图片的特殊反应下降，主要定位于梭状回⁴⁹。这两项研究均评价的是给予外源性胰岛素的作用，而进一步的fMRI研究还评价了内源性胰岛素水平与食物图片处理（空腹⁶²或进食后^{42,50}的血胰岛素浓度）之间的关系。这些研究检测到的是与梭状回和其他脑区（包括海马）活动的关系^{42,50,62}。

除了胰岛素对感知功能的影响，两项研究^{63,64}还报道，胰岛素能减弱人体的嗅觉功能。因此，胰岛素能降低体型较瘦者对食物线索的反应和嗅觉能力，后者在生理状态下，如果出现高胰岛素水平，则可在餐后状态调节摄食行为。

与该结果类似，胰岛素也能影响人体的摄食。体型较瘦者的餐后血清胰岛素浓度与饱食感相关⁶⁵。此外，一项

针对女性进行的研究发现，鼻腔内给予胰岛素能增加餐后的饱食感，降低餐后巧克力饼干的消耗⁶⁶。另一项针对空腹男性进行的研究也显示，鼻腔内给予胰岛素能减少摄食⁶⁷。对空腹男性和女性同时进行的研究也显示，鼻腔内给予胰岛素能降低男性的摄食，但在女性中未观察到该现象⁵⁶。这些结果说明胰岛素对摄食的影响与性别之间存在一定的关系。不幸的是，这三项研究在研究对象的性别和进食状态上存在差异。目前，尚没有试验对男性的餐后胰岛素作用进行研究。因此，有关男性和女性进食行为的哪些方面受到大脑内胰岛素的调节，尚没有明确的结论。

有证据显示，大脑内胰岛素最终会影响人体体重。Hallschmid等人的研究显示，连续8周，每天4次，鼻腔内给予胰岛素，能显著降低健康、年轻男性的体重（1.3 kg）⁶⁸。然而，通过这种方法处理后的女性体重增加1 kg。男性体重的下降，主要与体脂丢失有关，然而女性体重增加主要与液体滞留和随后细胞外水增加有关。

一项试验在中年、非糖尿病个体中评价了大脑胰岛素敏感性和对生活方式干预反应之间的联系，受试者接受为期2年的随访⁶⁹。研究结果显示，大脑高胰岛素敏感性能预测体重下降以及有不良代谢作用的脂肪（如：内脏脂肪组织）丢失⁶⁹。与Hallschmid等人的研究⁶⁸不一致的是，大脑胰岛素敏感性和体重下降之间的关系同时在男性和女性中都能够观察到⁶⁹。研究结果不一致的一个解释是，在数年的时间内，大脑的内源性胰岛素能调节女性和男性的体重，而短期给予外源性胰岛素的作用具有性别特异性。

需要指出的是，大脑内胰岛素可作为一种信号，通过潜在的改变体脂分布来降低体重。相反，外周胰岛素的作用似乎能够促进增加体重⁷⁰。

对外周代谢的影响

动物研究发现，大脑内胰岛素的作用能影响外周代谢^{9,10,71}。在一项早期研究中，男性受试者在进食高热量食物之前，分别通过鼻腔给予胰岛素和安慰剂，发现大脑内胰岛素的作用可以对人体的全身代谢产生影响⁷²。该研究的结果显示，鼻腔内给予胰岛素能够增加餐后能量消耗，说明产热增加。此外，给予鼻腔内胰岛素之后，在进餐过程中，血清游离脂肪酸（FFA）和胰岛素水平低于安慰剂组，但血液葡萄糖水平两组相似⁷²。

动物研究中也发现胰岛素能抑制循环FFA，说明胰岛素在大脑内的作用能减少脂肪组织的脂解⁷³⁻⁷⁵。在人体中，

一项针对鼻腔内给予胰岛素作用的研究支持大脑内胰岛素能抑制全身脂解⁷⁶。该作用与血胰岛素水平无关⁷⁶。然而，脂解对循环胰岛素水平⁷⁷的轻度增加都高度敏感⁷⁷，而且这些研究⁷⁶对于少量经鼻腔给予的胰岛素入血未设对照^{25,49,54,72,78–80}。在过去数年内，两项研究通过静推胰岛素来控制鼻腔注射胰岛素后的胰岛素外溢^{79,80}，在另一项针对全身高胰岛素血症进行的研究中⁸¹，并未发现鼻腔注射胰岛素对全身脂解产生显著影响（通过评价循环 FFA 水平）。虽然大脑内胰岛素对脂肪细胞的潜在作用相对于胰岛素对脂肪细胞的直接作用要小，但是大脑内胰岛素作用于人体脂肪组织的生理学关系还有待进一步阐明。

一项惊人的发现是，进餐前经鼻腔给予胰岛素，与给予安慰剂相比，尽管血糖水平相似，但是血清胰岛素水平更低⁷²。这有可能说明用于控制血糖的内源性胰岛素需要量下降。换句话说，大脑内胰岛素的作用能够改善全身胰岛素的敏感性。与此结果类似，动物研究也显示，胰岛素在脑内的作用能够调节至少两个主要代谢器官的胰岛素敏感性：肝脏^{82–86}和骨骼肌⁸⁷。然而，来自于鼠类研究的一些结果，在大型动物（如：狗）的研究中受到了质疑^{88,89}。

一项研究通过评价药理学 K_{ATP} 通道开放剂对内源性葡萄糖产生的影响，首次报道了人脑在控制外周代谢中发挥了重要作用⁹⁰。在鼠类进行的实验已经证实，下丘脑中此通道的活化能够降低肝脏糖异生。与此类似，口服该药也能减少人体在高胰岛素血症葡萄糖钳夹过程中产生的内源性葡萄糖⁹⁰。

首次在人体中报告大脑内胰岛素作用的研究，比较了 >100 名健康受试者在给予鼻腔胰岛素前后的血浆葡萄糖和胰岛素水平²⁵。这些检测指标可以用于粗略估计外周胰岛素抵抗，也就是通过 HOMA 来确定胰岛素抵抗⁹¹。然而，鼻腔给予的胰岛素会有少量被直接吸收进入血液循环，使得阐述胰岛素的作用变得有些困难。在后面的几个时间点，也发现了大脑内胰岛素的作用，能够诱导外周胰岛素敏感性增加。

与高胰岛素血症 - 正常血糖葡萄糖钳夹（胰岛素和葡萄糖受到严格控制⁹²）相比，采用 HOMA 来对胰岛素抵抗进行定量具有某些局限性⁹³，尤其是在小型临床试验中。在一项安慰剂 - 对照临床试验中⁷⁸，采用高胰岛素血症 - 正常血糖葡萄糖钳夹研究了鼻腔内给予胰岛素对全身胰岛素敏感性的作用。该项研究发现，鼻腔内给予胰岛素能改

善外周胰岛素敏感性。需要指出的是，这种作用能够一直持续到试验结束（给药后 2 h）。然而，该项研究并未控制鼻腔给药后胰岛素吸收进入血液循环⁷⁸，因此，有可能血浆胰岛素水平的增加会降低血液中的葡萄糖水平，而与脑内作用无关⁹⁴。然而，鼻腔内给予胰岛素还能改善胰岛素敏感性指数。这个指数考虑到了循环血清胰岛素浓度，不管是外溢的还是静脉注射的。因此，此项研究观察到的结果，不太可能是由于鼻腔内给予的胰岛素进入血液循环后单独导致的。未来的研究有必要阐明这一点。

过去数年内，发表的两项研究中对胰岛素外溢进行了控制^{79,80,95}。然而，它们研究的是在全身空腹胰岛素水平下大脑内胰岛素作用对外周代谢的影响，换句话说，缺少类似于生理状态下进食后出现的门脉和全身高胰岛素血症⁹⁴。在第一项研究中，重复通过鼻腔给予胰岛素类似物，能降低空腹血浆葡萄糖浓度。然而，该作用并未超过静脉给予胰岛素后血糖的变化水平。此项研究采用的鼻腔内给药方案，能增加反调节性激素生长激素和皮质醇的浓度⁹⁵。除了在空腹胰岛素和葡萄糖浓度状态下评价胰岛素敏感性存在困难之外⁹²，这种非钳夹试验也有可能因为胰岛素或胰高血糖素分泌的细微变化而忽略某些影响⁹⁴。因此，在此项研究中，鼻腔内给予胰岛素对基础葡萄糖水平不会产生净影响⁹⁵。

第二项研究采用胰腺钳夹方案对内源性胰岛素和胰高血糖素的分泌进行了控制⁸⁰。在全身空腹胰岛素水平下，与静脉推注胰岛素类似物（赖脯人胰岛素）模拟胰岛素外溢相比，鼻腔内给予胰岛素类似物（赖脯人胰岛素）能显著抑制内源性葡萄糖的产生。此作用大约出现在给药 3 h 后。在这个阶段内，必须额外给予葡萄糖以维持正常血糖水平。

第三项研究也检测了鼻腔内给予胰岛素后内源性葡萄糖的产生情况⁷⁹。该研究在鼻腔内给药后 3 h 结束，结果显示对内源性葡萄糖产生无影响。然而，该研究还采用 MRI 检测了对肝脏的影响。在健康人中，鼻腔内给予胰岛素能刺激肝脏的能量代谢。此外，还能立刻降低肝脏脂肪含量，而静脉推注胰岛素实际上会增加肝脏脂肪。

这些研究的结果与啮齿类动物研究一致⁹⁶，支持摄食能刺激胰腺分泌胰岛素，后者随后能够到达脑内。同时，胰岛素能诱导脑源性信号，增加激素对全身的作用，改变外周组织的代谢。这种反应有可能会促进餐后能量的储存、抑制内源性葡萄糖的产生、调节肝脏的代谢。因此，大脑

内的胰岛素有可能可以协调全身的能量出入和代谢(图2)。由于区分中枢和外周效应在方法学上较为困难⁹⁴,因此有必要进行更多的研究在人体试验中证实上述结果。

基于上述结果,一个重要的问题是,脑源性信号是怎样到达外周来调节代谢的。动物研究显示,自主神经系统和内分泌输出有可能参与了这个过程^{9,96}。在人体内,鼻腔内给予胰岛素能够影响肾上腺素和去甲肾上腺素的浓度⁹⁷。肾上腺素由肾上腺分泌,其分泌受到自主神经系统的调节;去甲肾上腺素的分泌则反映了自主神经系统中交感支中的神经传递。一些研究发现,鼻腔内给予胰岛素对骨骼肌的交感神经活性没有影响⁹⁸,但两项分析心率的研究显示,通过静脉⁹⁷和鼻腔⁷⁸给予胰岛素能够增加副交感神经张力。有意思的是,在后一项研究中,副交感神经活性的变化与脑源性外周胰岛素敏感性改善有关⁷⁸。该结果与动物研究一致,但大脑输出对外周胰岛素敏感性的影响取决于迷走神经(主要的副交感神经)⁸⁴。

另一个可能是,胰岛素诱导的脑内分泌输出,可以通过血流到达其它腺体或其它外周靶器官。皮质醇是一种垂体促肾上腺皮质激素。研究者对皮质醇已经进行了广泛的研究。虽然应激诱导的皮质醇可以对鼻腔内给予胰岛素产生反应⁹⁹,但是鼻腔内给予胰岛素和安慰剂均不能对非应激环境下的皮质醇水平产生即刻影响^{25,49}。然而,鼻腔内慢性给予胰岛素能增加皮质醇水平^{54,100}。此外,大脑内的胰岛素对胰高血糖素的浓度也没有影响^{79,95}。

动物研究显示,大脑内的胰岛素也可以对其它内分泌输出(主要是垂体)产生影响¹⁰¹。对啮齿类动物进行的研究显示,大脑内胰岛素能够调节促性腺激素轴⁸,而促甲状腺轴则似乎未受到影响¹⁰²。在正常血糖情况下,生长激素(主要在胰岛素诱导的低血糖症时释放)是否也能对大脑内胰岛素做出反应尚不清楚。在人体中,大脑内胰岛素对这些内分泌系统的影响尚未进行研究。

大脑的胰岛素抵抗

在早期对人体大脑胰岛素反应进行的研究中,一个有意思的现象是,超重者大脑内的胰岛素作用大幅降低或完全消失¹²。此现象常常被认为是大脑内的胰岛素抵抗^{103,104}。在许多采用脑磁图进行的研究中^{21,23},证实了体重增加与胰岛素作用受损之间的关系,采用fMRI^{48,105}和PET¹⁶进行的研究也对其进行了定位。研究发现,肥胖患者中通过胰岛素诱导的脑活性,在减肥手术后会随着体重

的下降而趋于正常¹⁰⁶,这也说明了体重对于大脑代谢的重要性。

此外,同时采用全身胰岛素注射^{12,16,107,108}和鼻腔内给予胰岛素的研究显示,外周胰岛素抵抗与大脑胰岛素抵抗有关^{47,48}。除了体重和外周胰岛素抵抗,年龄似乎也是大脑胰岛素敏感的一个很强的决定因素,随着年龄的增加,反应性也下降¹⁰⁹。

大脑胰岛素抵抗的原因

源于子宫内?

孕期患有糖尿病的母亲,其子宫内的胎儿也会暴露于代谢紊乱之中,这些胎儿在生命后期的代谢相关性疾病发病率较高:孕期患有糖尿病的母亲,其后代发生肥胖或发生T2DM的风险增加¹¹⁰,并且与他们的遗传背景无关¹¹¹。动物研究的结果显示,这些后代的大脑内胰岛素敏感性变化可能与对代谢相关性疾病的易感性增加有关。在啮齿类动物中,母亲代谢紊乱会影响后代下丘脑胰岛素敏感结构的发育^{112,113},从而导致大脑内的胰岛素敏感性受损。

在人体中,有关母亲代谢对胎儿大脑胰岛素敏感性的影响了解很少。在2014年,研究首次发现,母亲口服葡萄糖后发生的代谢变化,会立即传递到胎儿的脑内¹¹⁴。有意思的是,若母亲有胰岛素抵抗,则胎儿中的这种反应下降¹¹⁴,说明这些胎儿也有可能对胰岛素的反应下降。

因此,就像动物研究那样,人体中的大脑胰岛素抵抗可能在胎儿发育期就已存在。当然,有必要进一步研究,以便更好的在人体中评价这种致病机制。

内脏脂肪组织的作用

过多内脏脂肪堆积对许多其它器官的胰岛素敏感性会产生不良影响。因此,内脏脂肪含量的增加与大脑皮质¹¹⁵,尤其是下丘脑⁴⁸的胰岛素敏感性相关。然而,目前尚未有纵向研究评价内脏脂肪与人体大脑胰岛素敏感性的关系。内脏脂肪的增加是大脑胰岛素抵抗的一个原因,还是大脑胰岛素抵抗是内脏脂肪增加(如果脑胰岛素抵抗能导致脂肪的异常分部和内脏脂肪的沉积)的一个原因仍然不清楚。一项研究还显示,大脑胰岛素敏感性高能够预测通过生活方式干预来减少内脏脂肪的能力⁶⁹。因此,未来还需要进行更多的干预性研究来阐明该问题。

脂肪酸信号传导、脂肪因子及其它因素

饱和 FFA 与代谢异常的肥胖症相关,并可导致多种组织发生胰岛素抵抗¹¹⁶⁻¹¹⁸。饱和 FFA 水平的增加与大脑胰岛素抵抗相关,并且这种关系与其它重要的协变量(如: BMI)无关¹¹⁵。这可能与内脏脂肪对大脑胰岛素敏感性的不良影响有关¹¹⁵。特定的脂肪酸受体 Toll 样受体 2 和 4, 选择性介导了饱和 FFA 与炎症反应的关系¹¹⁹。动物研究显示,这些特定的受体参与了饱和 FFA 诱导的大脑胰岛素抵抗¹¹⁹⁻¹²¹。然而,在人体中这些机制的重要性尚不清楚。

除了脂肪酸,动物研究的结果还显示,其它可溶性因子也可能影响脑胰岛素敏感性。其中,研究最多的可溶性因子是脂肪细胞来源的肽类激素瘦素。肥胖患者体内的瘦素水平增加¹²²,对啮齿类动物进行的研究也显示,特定神经元^{71,123,124}和其它脑细胞^{125,126}内的胰岛素和瘦素信号传导通路之间存在分子相互作用。瘦素缺乏症患者在使用瘦素治疗后,会影响到某些胰岛素发挥作用的脑区¹²⁷⁻¹²⁹,但在人体内两种信号之间的相互作用还有待进一步阐明。

动物研究发现,越来越多的其它信使物质也能像胰岛素那样作用于相同的脑细胞^{124,126}。这些信使物质包括脂肪细胞或其它特殊肠道细胞释放的肽以及炎症细胞因子^{10,96,124,130}。然而,尚未有研究报道这些可溶性因子对人体大脑胰岛素敏感性的影响。

遗传背景

研究发现,常见的遗传变异与人脑内的胰岛素抵抗相关。发现的第一个单核苷酸多态性 (SNP) 定位于胰岛素受体底物 1 (*IRS1*) 的基因位点¹²。该基因编码的蛋白对于胰岛素受体信号级联至关重要¹³¹。

第二个决定大脑胰岛素反应性的多态性位于脂肪量和肥胖相关 (*FTO*) 的位点¹³²。该基因区域的多态性是已知最强的人体肥胖遗传决定因素^{133,134}。它和体重的相关性主要源于危险等位基因携带者的摄食增加,而该遗传变异并不会影响能量消耗¹³⁵。该 SNP 与大脑内胰岛素作用的某些方面¹³² (而不是所有方面¹³⁶) 相关,说明大脑胰岛素敏感性的变化会在 *FTO* 危险等位基因携带者中促进肥胖的发生。

另一个与大脑胰岛素作用相关的多态性定位于黑皮素质 4 受体 (*MC4R*) 基因附近¹³⁷。这个重要的受体对于大脑内某些调节体重和全身能量内稳态区域的黑皮素质信号传导至关重要¹³⁸。需要指出的是,它编码的受体对于胰岛

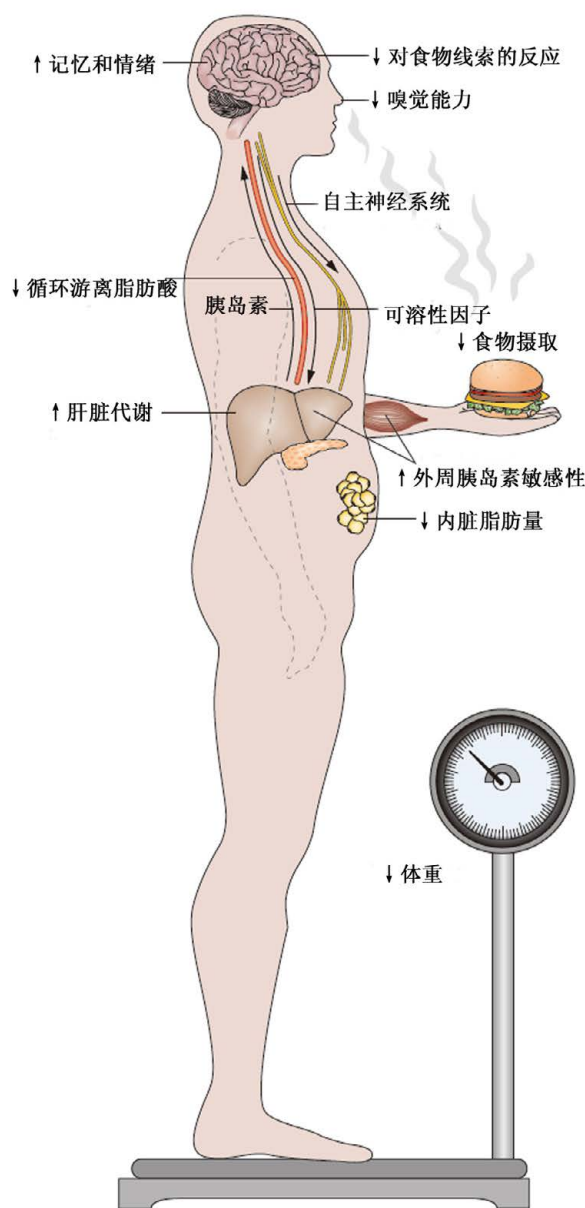


图2 大脑内胰岛素作用的生理学影响。摄食后,胰腺释放的胰岛素入血。胰岛素到达大脑内,可以调节记忆和情绪、对食物线索的反应和嗅觉能力。因此,胰岛素可作为一种饱食感信号,减少摄食。大脑内胰岛素的长期作用也能减少摄食和降低体重。此外,大脑内胰岛素敏感性高与导致代谢异常的内脏脂肪减少有关。在大脑内,胰岛素可通过自主神经系统和可溶性脑源性因子,诱导向全身其他部位的输出。在外周,这些信号能够改善全身胰岛素敏感性、调节肝脏代谢和降低循环游离脂肪酸。

素介导的进食和全身代谢内稳态调节尤其重要¹³⁸。

此外,位于大麻素受体 2 (*CNR2*) 基因中的一个 SNP 也与人体大脑胰岛素敏感性有关¹³⁹。该基因编码的受体对于内源性大麻素系统非常重要,该系统是一个复杂的调节网络,主要与体重、摄食和全身能量代谢的调节有关^{139,140}。

有意思的是, *FTO*、*MC4R* 和 *CNR2* 的遗传变异体最

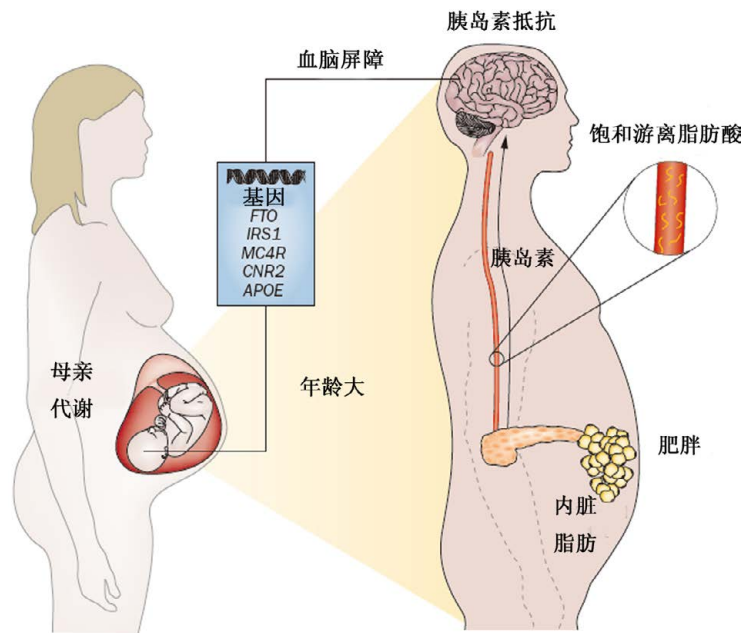


图3 大脑胰岛素抵抗的可能原因。在人体中，最初证据显示，大脑胰岛素抵抗来源于子宫，母亲的代谢紊乱会影响胎儿大脑。遗传背景也是影响终身大脑胰岛素敏感性的一个决定因素。年龄大和肥胖也与胰岛素跨血脑屏障转运受损和大脑胰岛素抵抗相关。尤其是，导致代谢异常的内脏脂肪组织增加和循环饱和游离脂肪酸增加，也与大脑胰岛素抵抗相关。

初被认为是肥胖的危险多态性^{133,134,139,141,142}，这说明大脑胰岛素作用在体重调节中也发挥了一定的作用。最后，大脑内的胰岛素作用还能改善记忆，此作用也与载脂蛋白E (APOE) 基因的一个特定多态性相关¹⁴³，该多态性在阿尔兹海默病中广泛研究，并被认为是一个危险多态性。

这些结果显示，遗传背景—尤其是不同的危险多态性同时出现时，有可能会诱导大脑出现胰岛素抵抗。然而，与环境因素相比，遗传因素的相对重要性尚不清楚。此外，这些研究结果仅来自于小型研究，目前还没有在大型研究中进行重复，可能是因为量化人体大脑胰岛素敏感性的技术较为复杂的缘故。

大脑胰岛素抵抗的影响

越来越多的证据显示，大脑胰岛素的作用能够通过调节摄食和能量消耗来调节体重，因此，研究者认为，大脑胰岛素抵抗可能会导致肥胖。事实上，大脑胰岛素抵抗的个体，在生活方式干预过程中，体重下降减缓⁶⁹。此外，鼻腔内给予胰岛素也未能降低有大脑胰岛素抵抗的肥胖患者的体重¹⁰⁰。同时，对于肥胖患者，鼻腔内给予胰岛素后^{21,23}和内源性胰岛素释放刺激后^{42,50}，胰岛素对食物线索处理的调节作用也发生了改变。大脑对食物刺激的反应与肥胖患者的全身胰岛素抵抗相关¹⁴⁴。因此，血

清胰岛素水平与饱食感的关系，在肥胖患者被弱化，甚至完全消失⁶⁵。

大脑胰岛素抵抗是怎样影响大脑调节外周代谢的能力的，目前尚未有定论。然而，一项研究显示，大脑内胰岛素不能改善肥胖患者的外周胰岛素敏感性（通过高胰岛素葡萄糖钳夹来评价）⁷⁸。与动物研究结果类似⁸，这些结果显示，大脑胰岛素反应性受损导致了肥胖患者出现全身胰岛素抵抗。是否如动物研究显示的那样⁷³，在人体中也会通过抑制脂解导致血脂异常，这点尚不清楚。

值得一提的是，并不是胰岛素作用的所有模式都会相同程度地受到大脑胰岛素抵抗的影响。在肥胖、有大脑胰岛素抵抗的男性中，鼻腔内给予胰岛素对食物处理和体重的影响发生异常，但记忆能力仍然改善¹⁰⁰。导致这种差异的原因还不清楚。如动物实验^{10,123}和一项人体研究⁴⁸所显示的，不同脑区对胰岛素抵抗的易感性不一致，有可能与此有关。

随着对胰岛素抵抗的深入了解，进一步加深了对有关大脑内胰岛素生理作用的认识。目前的研究显示，大脑胰岛素抵抗在代谢性疾病（如：T2DM）的致病过程中发挥了重要作用（图3）。此外，大脑胰岛素抵抗有可能会影响认知功能，这也是阿尔兹海默病的一个危险因素^{61,145,146}。

克服大脑胰岛素抵抗

在胰岛素抵抗情况下改善胰岛素作用，其中一个措施就是增加胰岛素到达靶组织的量。地特胰岛素是胰岛素的一种特异性类似物。动物研究发现，与其它胰岛素相比，地特胰岛素进入脑内更容易^{147,148}，这可能与其脂溶性构象有关。研究发现，在正常体重的男性中，与给予常规人胰岛素相比，全身给予地特胰岛素能更强效的降低摄食¹⁴⁹。需要指出的是，外周给予这种胰岛素能快速恢复超重者的大脑胰岛素作用¹⁰⁷。目前，尚没有证据显示，慢性给予地特胰岛素能够对人体大脑胰岛素敏感性产生影响。然而，临床研究发现，肥胖和糖尿病患者全身给予地特胰岛素，在最初数月内可观察到体重减轻¹⁵⁰，这有可能与大脑胰岛素敏感性改善有关。有意思的是，另一种给药方式—鼻腔内给予地特胰岛素—能改善轻度认知受损或早期阿尔兹海默病患者的认知功能¹⁵¹。

除了增加大脑内的胰岛素水平，改善全身胰岛素敏感性的措施也有可能同时改善外周和大脑的胰岛素敏感性。

然而，一类用于治疗糖尿病的强效胰岛素增敏剂，噻唑烷二酮类药物，并未显示可以显著改善大脑胰岛素敏感性，可能与进入大脑内的剂量不足有关⁶¹。相反，动物研究显示二甲双胍（另一种常用的糖尿病治疗药物，也具有外周组织胰岛素增敏作用）能够进入到大脑内¹⁵²。然而，二甲双胍对大脑胰岛素敏感性的作用尚不清楚。

最有效的改善大脑胰岛素敏感性的生理学方法，有可能是减肥。事实上，动物研究显示，患有饮食诱导的肥胖症的啮齿类动物，在减肥后大脑内胰岛素对体重的调节作用得到恢复¹⁵³。因此，有可能减肥也能改善人体大脑胰岛素的作用。然而，有关饮食干预或降糖药物（如：胰高血糖素样肽 1 受体激动剂¹⁵⁴或钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂¹⁵⁵，两者均能减肥）导致的减肥，是否能改善人体的大脑胰岛素敏感性尚不清楚。

上述结果显示，可采用某种方法，通过减肥或使用某些药物，改善甚至逆转人体大脑胰岛素抵抗。然而，还需在人体中进一步研究这些方法的可行性。

结论

目前的研究显示，胰岛素可以作用于人脑，调节全身代谢。在大脑内，胰岛素能调节进食行为和体重。胰岛素通过影响脂质流和葡萄糖流，对血糖和 FFA 产生即刻影响，对诸多器官的能量储存产生长期影响。有必要进行更多的

研究，更好的了解哪些外周器官参与了大脑胰岛素的作用及其重要性如何，以及对外周胰岛素的直接作用。此外，在人体中，参与胰岛素作用的大脑网络调节和潜在的输出机制，尚没有定论。

大脑胰岛素抵抗与肥胖、年龄增加、内脏脂肪增加和饱和脂肪酸增加有关。此外，血脑屏障的变化以及某些遗传变异也与大脑胰岛素抵抗有关。进一步的研究应该阐明，大脑胰岛素抵抗与哪些因素有因果关系，它们是怎样相互作用的。此外，胰岛素抵抗对大脑内胰岛素作用具有不同的影响，具体原因也尚不清楚。

最后，如果大脑出现胰岛素抵抗，大脑对外周代谢的重要调节作用将会受损，全身将会出现异常表现。因此，未来可能出现的旨在改善大脑胰岛素敏感性的概念，应该能够提供新的方法来预防和治愈代谢性疾病（如：T2DM）。

Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Diabetology, Angiology, Nephrology and Clinical Chemistry, Eberhard Karls University, (M.H., A.F., H.-U.H.), Institute for Diabetes Research and Metabolic Diseases of the Helmholtz Centre Munich at the University of Tübingen (S.K., H.P.), Partners in the German Centre for Diabetes Research (DZD), Otfried-Müller-Street 10, 72076 Tübingen, Germany.

Correspondence to: M.H.martin.heni@med.uni-tuebingen.de

利益冲突声明

作者声明没有竞争性利益冲突。

参考文献

- Bernard, C. Leçons de physiologie expérimentale appliquées à la médecine. [French] (J. B. Baillière et fils, 1855).
- Havrankova, J., Roth, J. & Brownstein, M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature* **272**, 827–829 (1978).
- Hill, J. M., Lesniak, M. A., Pert, C. B. & Roth, J. Autoradiographic localization of insulin receptors in rat brain: prominence in olfactory and limbic areas. *Neuroscience* **17**, 1127–1138 (1986).
- Lesniak, M. A. et al. Receptors for insulin-like growth factors I and II: autoradiographic localization in rat brain and comparison to receptors for insulin. *Endocrinology* **123**, 2089–2099 (1988).
- Hopkins, D. F. & Williams, G. Insulin receptors are widely distributed in human brain and bind human and porcine insulin with equal affinity. *Diabet. Med.* **14**, 1044–1050 (1997).
- Hom, F. G., Goodner, C. J. & Berrie, M. A. A (3H)2-deoxyglucose method for comparing rates of glucose metabolism and insulin responses among rat tissues in vivo: validation of the model and the absence of an insulin effect on brain. *Diabetes* **33**, 141–152 (1984).
- Seaquist, E. R., Damberg, G. S., Tkac, I. & Gruetter, R. The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. *Diabetes* **50**, 2203–2209 (2001).
- Brüning, J. C. et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* **289**, 2122–2125 (2000).
- Kleinridders, A., Ferris, H. A., Cai, W. & Kahn, C. R. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes* **63**, 2232–2243 (2014).
- Vogt, M. C. & Brüning, J. C. CNS insulin signaling in the control of energy homeostasis and glucose metabolism—from embryo to old age. *Trends Endocrinol. Metab.* **24**, 76–84 (2013).
- Fernandez, A. M. & Torres-Alemán, I. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 225–239 (2012).
- Tschritter, O. et al. The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **103**, 12103–12108 (2006).
- Porubská, K. et al. Processing of food-relevant visual stimuli measured by magnetoencephalography and its modulation by insulin. *Int. Congr. Ser.* **1300**, 516–519 (2007).
- Benedict, L., Nelson, C. A., Schunk, E., Sullwold, K. & Seaquist, E. R. Effect of insulin on the brain activity obtained during visual and memory tasks in healthy human subjects. *Neuroendocrinology* **83**, 20–26 (2006).
- Hallschmid, M. et al. Transcortical direct current potential shift reflects immediate signaling of systemic insulin to the human brain. *Diabetes* **53**, 2202–2208 (2004).
- Anthony, K. et al. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral

- basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? *Diabetes* **55**, 2986–2992 (2006).
17. Bingham, E. M. *et al.* The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* **51**, 3384–3390 (2002).
18. Rotte, M. *et al.* Insulin affects the neuronal response in the medial temporal lobe in humans. *Neuroendocrinology* **81**, 49–55 (2005).
19. Seaquist, E. R. *et al.* Insulin reduces the BOLD response but is without effect on the VEP during presentation of a visual task in humans. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **27**, 154–160 (2007).
20. Born, J. *et al.* Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat. Neurosci.* **5**, 514–516 (2002).
21. Stingl, K. T. *et al.* Insulin modulation of magnetoencephalographic resting state dynamics in lean and obese subjects. *Front. Syst. Neurosci.* **4**, 157 (2010).
22. Kern, W., Born, J., Schreiber, H. & Fehm, H. L. Central nervous system effects of intranasally administered insulin during euglycemia in men. *Diabetes* **48**, 557–563 (1999).
23. Guthoff, M. *et al.* The insulin-mediated modulation of visually evoked magnetic fields is reduced in obese subjects. *PLoS ONE* **6**, e19482 (2011).
24. Renner, D. B. *et al.* Intranasal delivery of insulin via the olfactory nerve pathway. *J. Pharm. Pharmacol.* **64**, 1709–1714 (2012).
25. Heni, M. *et al.* Nasal insulin changes peripheral insulin sensitivity simultaneously with altered activity in homeostatic and reward-related human brain regions. *Diabetologia* **55**, 1773–1782 (2012).
26. Spetter, M. & Hallschmid, M. Intranasal neuropeptide administration to target the human brain in health and disease. *Mol. Pharm.* **12**, 2767–2780 (2015).
27. Havrankova, J., Schmechel, D., Roth, J. & Brownstein, M. Identification of insulin in rat brain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **75**, 5737–5741 (1978).
28. Woods, S. C., Seeley, R. J., Baskin, D. G. & Schwartz, M. W. Insulin and the blood–brain barrier. *Curr. Pharm. Des.* **9**, 795–800 (2003).
29. Banks, W. A. The source of cerebral insulin. *Eur. J. Pharmacol.* **490**, 5–12 (2004).
30. Wallum, B. J. *et al.* Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **64**, 190–194 (1987).
31. Kern, W. *et al.* Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia* **49**, 2790–2792 (2006).
32. Heni, M. *et al.* Evidence for altered transport of insulin across the blood–brain barrier in insulin-resistant humans. *Acta Diabetol.* **51**, 679–681 (2014).
33. Bromander, S. *et al.* Cerebrospinal fluid insulin during non-neurological surgery. *J. Neural Transm.* **117**, 1167–1170 (2010).
34. Pardridge, W. M., Eisenberg, J. & Yang, J. Human blood–brain barrier insulin receptor. *J. Neurochem.* **44**, 1771–1778 (1985).
35. Frölich, L. *et al.* Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J. Neural Transm.* **105**, 423–438 (1998).
36. Sartorius, T. *et al.* The brain response to peripheral insulin declines with age: a contribution of the blood–brain barrier? *PLoS ONE* **10**, e0126804 (2015).
37. Craft, S. *et al.* Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* **50**, 164–168 (1998).
38. Gray, S. M., Meijer, R. I. & Barrett, E. J. Insulin regulates brain function, but how does it get there? *Diabetes* **63**, 3992–3997 (2014).
39. Kullmann, S., Heni, M., Fritsche, A. & Preissl, H. Insulin action in the human brain: evidence from neuroimaging studies. *J. Neuroendocrinol.* **27**, 419–423 (2015).
40. Matsuda, M. *et al.* Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes* **48**, 1801–1806 (1999).
41. Little, T. J. *et al.* Mapping glucose-mediated gut-to-brain signalling pathways in humans. *Neuroimage* **96**, 1–11 (2014).
42. Heni, M. *et al.* Differential effect of glucose ingestion on the neural processing of food stimuli in lean and overweight adults. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 918–928 (2014).
43. Smeets, P. A., de Graaf, C., Stafleu, A., van Osch, M. J. & van der Grond, J. Functional MRI of human hypothalamic responses following glucose ingestion. *Neuroimage* **24**, 363–368 (2005).
44. Teeuwisse, W. M. *et al.* Short-term caloric restriction normalizes hypothalamic neuronal responsiveness to glucose ingestion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **61**, 3255–3259 (2012).
45. Page, K. A. *et al.* Effects of fructose vs glucose on regional cerebral blood flow in brain regions involved with appetite and reward pathways. *JAMA* **309**, 63–70 (2013).
46. Vidarsdottir, S. *et al.* Glucose ingestion fails to inhibit hypothalamic neuronal activity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* **56**, 2547–2550 (2007).
47. Kullmann, S. *et al.* Intranasal insulin modulates intrinsic reward and prefrontal circuitry of the human brain in lean women. *Neuroendocrinology* **97**, 176–182 (2013).
48. Kullmann, S. *et al.* Selective insulin resistance in homeostatic and cognitive control brain areas in overweight and obese adults. *Diabetes Care* **38**, 1044–1050 (2015).
49. Guthoff, M. *et al.* Insulin modulates food-related activity in the central nervous system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 748–755 (2010).
50. Kroemer, N. B. *et al.* (Still) longing for food: insulin reactivity modulates response to food pictures. *Hum. Brain Mapp.* **34**, 2367–2380 (2012).
51. Zhang, H. *et al.* Intranasal insulin enhanced resting-state functional connectivity of hippocampal regions in type 2 diabetes. *Diabetes* **64**, 1025–1034 (2015).
52. Winocur, G., Moscovitch, M. & Bontempi, B. Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal–neocortical interactions. *Neuropsychologia* **48**, 2339–2356 (2010).
53. Kern, W. *et al.* Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* **74**, 270–280 (2001).
54. Benedict, C. *et al.* Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* **29**, 1326–1334 (2004).
55. Benedict, C. *et al.* Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart. *Neuropsychopharmacology* **32**, 239–243 (2007).
56. Benedict, C., Kern, W., Schultes, B., Born, J. & Hallschmid, M. Differential sensitivity of men and women to anorexic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 1339–1344 (2008).
57. Ott, V., Benedict, C., Schultes, B., Born, J. & Hallschmid, M. Intranasal administration of insulin to the brain impacts cognitive function and peripheral metabolism. *Diabetes Obes. Metab.* **14**, 214–221 (2012).
58. Novak, V. *et al.* Enhancement of vasoreactivity and cognition by intranasal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **37**, 751–759 (2014).
59. Craft, S., Cholerton, B. & Baker, L. D. Insulin and Alzheimer's disease: untangling the web. *J. Alzheimers Dis.* **33**, S263–S275 (2013).
60. Freiherr, J. *et al.* Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs* **27**, 505–514 (2013).
61. Yarchoan, M. & Arnold, S. E. Repurposing diabetes drugs for brain insulin resistance in Alzheimer disease. *Diabetes* **63**, 2253–2261 (2014).
62. Wallner-Liebmann, S. *et al.* Insulin and hippocampus activation in response to images of high-calorie food in normal weight and obese adolescents. *Obes. (Silver Spring)* **18**, 1552–1557 (2010).
63. Ketterer, C. *et al.* Acute, short-term hyperinsulinemia increases olfactory threshold in healthy subjects. *Int. J. Obes. (Lond.)* **35**, 1135–1138 (2011).
64. Brünner, Y. F., Benedict, C. & Freiherr, J. Intranasal insulin reduces olfactory sensitivity in normosmic humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, E1626–E1630 (2013).
65. Flint, A. *et al.* Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies. *Br. J. Nutr.* **98**, 17–25 (2007).
66. Hallschmid, M., Higgs, S., Thienel, M., Ott, V. & Lehnert, H. Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women. *Diabetes* **61**, 782–789 (2012).
67. Jauch-Chara, K. *et al.* Intranasal insulin suppresses food intake via enhancement of brain energy levels in humans. *Diabetes* **61**, 2261–2268 (2012).
68. Hallschmid, M. *et al.* Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women. *Diabetes* **53**, 3024–3029 (2004).
69. Tschritter, O. *et al.* High cerebral insulin sensitivity is associated with loss of body fat during lifestyle intervention. *Diabetologia* **55**, 175–182 (2012).
70. Pontiroli, A. E., Miele, L. & Morabito, A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* **13**, 1008–1019 (2011).
71. Scherer, T. & Buettner, C. Yin and yang of hypothalamic insulin and leptin signaling in regulating white adipose tissue metabolism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **12**, 235–243 (2011).
72. Benedict, C. *et al.* Intranasal insulin enhances postprandial thermogenesis and lowers postprandial serum insulin levels in healthy men. *Diabetes* **60**, 114–118 (2011).
73. Scherer, T. *et al.* Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis. *Cell Metab.* **13**, 183–194 (2011).
74. Koch, L. *et al.* Central insulin action regulates peripheral glucose and fat metabolism in mice. *J. Clin. Invest.* **118**, 2132–2147 (2008).
75. Coomans, C. P. *et al.* Circulating insulin stimulates fatty acid retention in white adipose tissue via KATP channel activation in the central nervous system only in insulin-sensitive mice. *J. Lipid Res.* **52**, 1712–1722 (2011).
76. Iwen, K. A. *et al.* Intranasal insulin suppresses systemic but not subcutaneous lipolysis in healthy humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, E246–E251 (2014).
77. Jensen, M. D., Caruso, M., Heiling, V. & Miles, J. M. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* **38**, 1595–1601 (1989).
78. Heni, M. *et al.* Central insulin administration improves whole-body insulin sensitivity via

- hypothalamus and parasympathetic outputs in men. *Diabetes* **63**, 4083–4088 (2014).
79. Gancheva, S. *et al.* Effects of intranasal insulin on hepatic fat accumulation and energy metabolism in humans. *Diabetes* **64**, 1966–1975 (2015).
80. Dash, S., Xiao, C., Morgantini, C., Koulajian, K. & Lewis, G. F. Intranasal insulin suppresses endogenous glucose production in humans compared to placebo, in the presence of similar venous insulin concentration. *Diabetes* **64**, 766–774 (2015).
81. Heni, M., Wagner, R., Kullmann, S., Preissl, H. & Fritsche, A. Response to Comment on Heni. *et al.* Central insulin administration improves whole-body insulin sensitivity via hypothalamus and parasympathetic outputs in men. *Diabetes* **2014**;63:4083–4088. *Diabetes* **64**, e8–e9 (2015).
82. Obici, S., Zhang, B. B., Karkanas, G. & Rossetti, L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat. Med.* **8**, 1376–1382 (2002).
83. Macedo, M. P. *et al.* Risk of postprandial insulin resistance: the liver/vagus rapport. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **15**, 67–77 (2014).
84. Filippi, B. M., Yang, C. S., Tang, C. & Lam, T. K. T. Insulin activates Erk1/2 signaling in the dorsal vagal complex to inhibit glucose production. *Cell Metab.* **16**, 500–510 (2012).
85. Pocai, A., Obici, S., Schwartz, G. J. & Rossetti, L. A brain–liver circuit regulates glucose homeostasis. *Cell Metab.* **1**, 53–61 (2005).
86. Könnner, A. C. *et al.* Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metab.* **5**, 438–449 (2007).
87. Coomans, C. P. *et al.* Stimulatory effect of insulin on glucose uptake by muscle involves the central nervous system in insulin-sensitive mice. *Diabetes* **60**, 3132–3140 (2011).
88. Ramnanan, C. J., Edgerton, D. S. & Cherrington, A. D. Evidence against a physiologic role for acute changes in CNS insulin action in the rapid regulation of hepatic glucose production. *Cell Metab.* **15**, 656–664 (2012).
89. Girard, J. Insulin's effect on the liver: 'direct or indirect?' continues to be the question. *J. Clin. Invest.* **116**, 302–304 (2006).
90. Kishore, P. *et al.* Activation of KATP channels suppresses glucose production in humans. *J. Clin. Invest.* **121**, 4916–4920 (2011).
91. Matthews, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**, 412–419 (1985).
92. Wallace, T. M., Levy, J. C. & Matthews, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* **27**, 1487–1495 (2004).
93. Nolan, J. J. & Færch, K. Estimating insulin sensitivity and β cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* **55**, 2863–2867 (2012).
94. Edgerton, D. S. & Cherrington, A. D. Is brain insulin action relevant to the control of plasma glucose in humans? *Diabetes* **64**, 696–699 (2015).
95. Ott, V. *et al.* Central nervous insulin administration does not potentiate the acute glucoregulatory impact of concurrent mild hyperinsulinemia. *Diabetes* **64**, 760–765 (2015).
96. Scarlett, J. M. & Schwartz, M. W. Gut–brain mechanisms controlling glucose homeostasis. *F1000Prime Rep.* **7**, 12 (2015).
97. Stockhorst, U., de Fries, D., Steingrueber, H.-J. & Scherbaum, W. A. Unconditioned and conditioned effects of intranasally administered insulin vs placebo in healthy men: a randomised controlled trial. *Diabetologia* **54**, 1502–1506 (2011).
98. Benedict, C. *et al.* Immediate but not long-term intranasal administration of insulin raises blood pressure in human beings. *Metabolism* **54**, 1356–1361 (2005).
99. Bohringer, A., Schwabe, L., Richter, S. & Schachinger, H. Intranasal insulin attenuates the hypothalamic–pituitary–adrenal axis response to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* **33**, 1394–1400 (2008).
100. Hallschmid, M., Benedict, C., Schultes, B., Born, J. & Kern, W. Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *Int. J. Obes. (Lond.)* **32**, 275–282 (2008).
101. Chong, A. C., Vogt, M. C., Hill, A. S., Brünig, J. C. & Zeltser, L. M. Central insulin signaling modulates hypothalamus–pituitary–adrenal axis responsiveness. *Mol. Metab.* **4**, 83–92 (2015).
102. Fekete, C. *et al.* Differential effects of central leptin, insulin, or glucose administration during fasting on the hypothalamic–pituitary–thyroid axis and feeding-related neurons in the arcuate nucleus. *Endocrinology* **147**, 520–529 (2006).
103. Ketterer, C. *et al.* Insulin sensitivity of the human brain. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **93**, S47–S51 (2011).
104. Hallschmid, M. & Schultes, B. Central nervous insulin resistance: a promising target in the treatment of metabolic and cognitive disorders? *Diabetologia* **52**, 2264–2269 (2009).
105. Kullmann, S. *et al.* The obese brain: association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity. *Hum. Brain Mapp.* **33**, 1052–1061 (2012).
106. Tuulari, J. J. *et al.* Weight loss after bariatric surgery reverses insulin-induced increases in brain glucose metabolism of the morbidly obese. *Diabetes* **62**, 2747–2751 (2013).
107. Tschritter, O. *et al.* Cerebrocortical β activity in overweight humans responds to insulin detemir. *PLoS ONE* **2**, e1196 (2007).
108. Hirvonen, J. *et al.* Effects of insulin on brain glucose metabolism in impaired glucose tolerance. *Diabetes* **60**, 443–447 (2011).
109. Tschritter, O. *et al.* Insulin effects on β and θ activity in the human brain are differentially affected by ageing. *Diabetologia* **52**, 169–171 (2009).
110. Sobngwi, E. *et al.* Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* **361**, 1861–1865 (2003).
111. Dabelea, D. *et al.* Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* **49**, 2208–2211 (2000).
112. Gupta, A., Srinivasan, M., Thamailok, S. & Patel, M. S. Hypothalamic alterations in fetuses of high fat diet-fed obese female rats. *J. Endocrinol.* **200**, 293–300 (2009).
113. Vogt, M. C. *et al.* Neonatal insulin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high-fat feeding. *Cell* **156**, 495–509 (2014).
114. Linder, K. *et al.* Maternal insulin sensitivity is associated with oral glucose-induced changes in fetal brain activity. *Diabetologia* **57**, 1192–1198 (2014).
115. Tschritter, O. *et al.* The insulin effect on cerebrocortical θ activity is associated with serum concentrations of saturated nonesterified fatty acids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 4600–4607 (2009).
116. Krogmann, A. *et al.* Inflammatory response of human coronary artery endothelial cells to saturated long-chain fatty acids. *Microvasc. Res.* **81**, 52–59 (2011).
117. Stefan, N., Wahl, H. G., Fritsche, A., Häring, H. & Stumvoll, M. Effect of the pattern of elevated free fatty acids on insulin sensitivity and insulin secretion in healthy humans. *Horm. Metab. Res.* **33**, 432–438 (2001).
118. Boden, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* **46**, 3–10 (1997).
119. Könnner, A. C. & Brünig, J. C. Toll-like receptors: linking inflammation to metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* **22**, 16–23 (2011).
120. Hennige, A. M. *et al.* Insulin-mediated cortical activity in the slow frequency range is diminished in obese mice and promotes physical inactivity. *Diabetologia* **52**, 2416–2424 (2009).
121. Sartorius, T. *et al.* Toll-like receptors 2 and 4 impair insulin-mediated brain activity by interleukin-6 and osteopontin and alter sleep architecture. *FASEB J.* **26**, 1799–1809 (2012).
122. Staiger, H. *et al.* Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes. Res.* **11**, 368–372 (2003).
123. Könnner, A. C. & Brünig, J. C. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders. *Cell Metab.* **16**, 144–152 (2012).
124. Williams, K. W. & Elmqvist, J. K. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nat. Neurosci.* **15**, 1350–1355 (2012).
125. Sartorius, T. *et al.* Leptin affects insulin action in astrocytes and impairs insulin-mediated physical activity. *Cell. Physiol. Biochem.* **30**, 238–246 (2012).
126. Argente-Arizón, P., Freire-Regatillo, A., Argente, J. & Chowen, J. A. Role of non-neuronal cells in body weight and appetite control. *Front. Endocrinol.* **6**, 42 (2015).
127. Farooqi, I. S. *et al.* Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* **317**, (2007).
128. Frank, S. *et al.* Leptin therapy in a congenital leptin-deficient patient leads to acute and long-term changes in homeostatic, reward, and food-related brain areas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, E1283–E1287 (2011).
129. Frank, S. *et al.* Long-term stabilization effects of leptin on brain functions in a leptin-deficient patient. *PLoS ONE* **8**, (2013).
130. Schwartz, M. W. *et al.* Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. *Nature* **503**, 59–66 (2013).
131. Taniguchi, C. M., Emanuelli, B. & Kahn, C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **7**, 85–96 (2006).
132. Tschritter, O. *et al.* Variation in the FTO gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans. *Diabetologia* **50**, 2602–2603 (2007).
133. Frayling, T. M. *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* **316**, 889–894 (2007).
134. Dina, C. *et al.* Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat. Genet.* **39**, 724–726 (2007).
135. Haupt, A. *et al.* Variation in the FTO gene influences food intake but not energy expenditure. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **117**, 194–197 (2009).
136. Heni, M. *et al.* Variation in the obesity risk gene FTO determines the postprandial cerebral processing of food stimuli in the prefrontal cortex. *Mol. Metab.* **3**, 109–113 (2013).
137. Tschritter, O. *et al.* An obesity risk SNP (rs17782313) near the MC4R gene is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans. *J. Obes.* **2011**, 283153 (2011).
138. Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S. & Schwartz, M. W. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* **443**, 289–295 (2006).

139. Ketterer, C. *et al.* Polymorphism rs3123554 in CNR2 reveals gender-specific effects on body weight and affects loss of body weight and cerebral insulin action. *Obesity (Silver Spring)* **22**, 925–931 (2014).
140. Di Marzo, V. & Matias, I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat. Neurosci.* **8**, 585–589 (2005).
141. Yeo, G. S. H. *et al.* A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat. Genet.* **20**, 111–112 (1998).
142. Vaisse, C., Clement, K., Guy-Grand, B. & Froguel, P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat. Genet.* **20**, 113–114 (1998).
143. Reger, M. A. *et al.* Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol. Aging* **27**, 451–458 (2006).
144. Jastreboff, A. M. *et al.* Neural correlates of stress-and food cue-induced food craving in obesity: association with insulin levels. *Diabetes Care* **36**, 394–402 (2013).
145. de la Monte, S. M. & Tong, M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem. Pharmacol.* **88**, 548–559 (2014).
146. Craft, S. Alzheimer disease: insulin resistance and AD—extending the translational path. *Nat. Rev. Neurol.* **8**, 360–362 (2012).
147. Hennige, A. M. *et al.* Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo. *Diabetologia* **49**, 1274–1282 (2006).
148. Begg, D. P. *et al.* Insulin detemir is transported from blood to cerebrospinal fluid and has prolonged central anorectic action relative to NPH insulin. *Diabetes* **64**, 2457–2466 (2015).
149. Hallschmid, M. *et al.* Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes* **59**, 1101–1107 (2010).
150. Frier, B. M., Russell-Jones, D. & Heise, T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes. Metab.* **15**, 978–986 (2013).
151. Claxton, A. *et al.* Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J. Alzheimers Dis.* **44**, 897–906 (2015).
152. Labuzek, K. *et al.* Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol. Rep.* **62**, 956–965 (2010).
153. Begg, D. P. *et al.* Reversal of diet-induced obesity increases insulin transport into cerebrospinal fluid and restores sensitivity to the anorectic action of central insulin in male rats. *Endocrinology* **154**, 1047–1054 (2013).
154. Gallwitz, B. Anorexic effects of GLP-1 and its analogues. *Handb. Exp. Pharmacol.* **209**, 185–207 (2012).
155. Ferrannini, E. & Solini, A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat. Rev. Endocrinol.* **8**, 495–502 (2012).



Nature Reviews Goes Clinical!

**Quality, Authority, Accessibility
and Innovation.**

Nature Reviews has expanded into the clinical sciences.
Eight new clinical titles complement the existing seven
titles in the life sciences.

In April 2009, the *Nature Clinical Practice* journals were completely
redesigned and became *Nature Reviews*, bringing all the qualities of the
top-ranked* life science review series to the clinical sciences.

For more information visit:
www.nature.com/reviews

*2007 Journal Citation Report (Thomson Reuters, 2008)

Editorial Research Highlights News & Views Perspectives Reviews

- 强效全面降糖
- 促泌增敏 双管齐下
- 一天一次 依从性好
- 时间验证 安全性好

简明处方资料

商品名称: 亚莫利® Amaryl®

通用名称: 格列美脲片

规格和性状: 格列美脲2mg规格为绿色异形片

包装: 铝塑包装, 2mg/片 × 15片/盒

适应症: 适用于饮食控制、运动疗法及减轻体重均不能充分控制血糖的2型糖尿病。

用法用量: 起始剂量为每日1mg格列美脲片。如有必要, 可增加每日剂量。建议定期监测血糖进行剂量调整, 建议剂量应逐渐增加, 例如每隔1-2个星期, 逐步增加剂量至每日2mg、3mg、4mg、6mg。一般一天一次服用即可。建议早餐前立即服用, 若不早吃早餐, 则于第一次正餐前立即服用, 以足量的液体吞服, 不得咀嚼。

禁忌: 对格列美脲、其它磺脲类、其他磺胺类或本品中任何成份过敏者; 妊娠期、哺乳期妇女; 1型糖尿病、糖尿病昏迷、酮症酸中毒者; 重度的肾脏或肝功能损伤患者。

注意事项: 在治疗的最初几周, 低血糖的风险可能增加, 尤其有必要小心监测。如存在进食时间不规律或漏用餐等低血糖危险因素, 有必要调整格列美脲片的剂量或整个治疗方案。立即口服碳水化合物后低血糖症状几乎全部消失。重度低血糖需要医生立即进行治疗并随访, 某些情况下, 病人需要住院治疗。尚缺乏本品儿童用药安全性和有效性的研究资料。

药物相互作用: 格列美脲片由细胞色素P450 (CYP2C9) 代谢。当与CYP2C9激动剂 (利福平) 或抑制剂 (氟康唑) 同时使用时, 需考虑到可能出现的效应。请查看完整产品说明书中药物相互作用。

孕妇及哺乳期妇女用药: 妊娠期及哺乳期禁用格列美脲片。

不良反应: 可能发生低血糖或低血糖时间延长, 暂时性的视觉损害, 肝酶升高, 偶尔可能发生过敏性或假性变态反应、胃肠道症状, 罕见血液和淋巴系统紊乱。请查看完整产品说明书中不良反应。

药物过量: 急性药物过量以及长期以过高剂量格列美脲治疗可能导致危及生命的重度低血糖。一旦发现格列美脲片用药过量, 必须立即通知医生, 不得延误。患者必须立即摄入蔗糖, 如果可能则摄入葡萄糖。严重的药物过量和伴有体征的严重反应, 应立即治疗和住院。

批准文号: 2mg: 国药准字H20057672

生产企业: 赛诺菲 (北京) 制药有限公司

在中国的机构: 赛诺菲 (中国) 投资有限公司上海分公司

中国上海静安区延安中路1228号静安嘉里中心办公楼3座19楼

SOP: PCBU/DIA 140901 非广告用途, 仅供医学专业人士参考

Reference:

1. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
2. Holman RR, et al. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
3. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
5. Duckworth W, et al. N Engl J Med 2009;360:129-39.
6. S. Del Diabetologia 2009;52:1219-1226.
7. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.
8. Moghissi E, et al. Endocr Pract. 2013;19(3):526-535.
9. UKPDS Study 16. Diabetes. 1995;44:1249-1258.
10. Zhang Y. Diabetes Care. 2014 May;37(5):1338-45.
11. 郭晓惠, 等. 中华内分泌代谢杂志. 2012;28(12):979-983.
12. Dills DG, et al. Horm Metab Res. 1996;28(9):426-9.
13. Holstein A, et al. Diabetes Metab Res Rev. 2001;17(6):467-73.
14. Weitgasser R, et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2003;61:13-9.



仅供医疗专业人士参考