



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.027

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.027

葡萄糖依赖性促胰岛素多肽在代谢性疾病中的治疗作用

乔赢丹 高凌

[摘要] 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)是一种肠道激素,主要以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素分泌。GIP 还具有促进白色脂肪组织脂肪储存、减少异位脂肪沉积和调节食欲等作用。并且对 2 型糖尿病和肥胖患者存在潜在的治疗作用,特别与胰高血糖素样肽-1 联用已被证明可促进胰岛素分泌,降低血糖,改善胰岛素抵抗,有效减轻体重等。本文综述了 GIP 在代谢性疾病中的治疗作用,为未来的临床实践和研究方向提供参考。

[关键词] 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽; 2 型糖尿病; 肥胖

[中图分类号] R453 **[文献标识码]** A

人体内主要的肠促胰素是胰高血糖素样肽(GLP)-1 和葡

萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP),其以葡萄糖依赖的方式促进胰岛素分泌,降低餐后血糖水平。随着 GLP-1 受体激动剂的开发,因其较好的降血糖和减重效果,被广泛用于治疗 2 型糖尿病(T2DM)和肥胖患者^[1]。目前也有越来越多的研究揭示了 GIP 在各个系统中的调节作用,包括脂肪组织、中枢神经系统等;且 GIP 在糖尿病和肥胖患者中也有潜在的治疗作用,尤其

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82270861);中央高校基本科研业务费(2042020kf1079)。

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院内分泌科

通讯作者:高凌,E-mail:ling.gao@whu.edu.cn

静脉环形转位建立内瘘,平均使用寿命 23 个月。临床未见头静脉袢式(U 型)转位与肱动脉吻合建立动静脉内瘘在血液透析中应用的报道。

本例患者左前臂桡动脉搏动极弱,自腕部至起始段管径均较细,且桡动脉起始段有硬斑形成影响血流量,前臂桡动脉不能满足手术需要,但前臂头静脉管径能满足手术需要。此外,本例患者有肘部高位瘘的机会,但前臂桡动脉、尺动脉管径均较细,考虑高位瘘术后手部窃血风险极大,且上臂头静脉和贵要静脉均较深,术后穿刺空间有限。为充分利用左前臂血管资源,遂行左前臂头静脉袢式(U 型)转位-肱动脉内瘘成形术,术后取得了良好疗效。因此,对于前臂远心端动脉血管条件差,但静脉管径良好、通畅的患者,有必要进行转位,在转位过程中,将静脉血管浅置,既有利于透析穿刺,又有效利用了血管资源。结合本例患者临床特征得出以下几点体会:(1)该术式有效避免了肘部高位瘘引起的窃血、高流量等风险,最大限度利用前臂头静脉,穿刺点位于前臂中段与肘部之间,方便血液透析穿刺使用且穿刺长度足够;(2)该术式因袢式(U 型)隧道,建立隧道难度高,血管吻合难度大(建议 T 形吻合),需要术者具备良好的手术技能;(3)该术式三切口,长隧道,创伤大,术后切口感染风险大,需要高度关注切口愈合情况,术中采用小切口微创手术方式及熟练的显微外科技术是手术成功的关键;(4)术前需要充分评估动脉、静脉血管条件,若桡动脉、尺动脉存在重度狭窄或闭塞,则该术式引起手部窃血的风险大;(5)吻合口大小应控制在 4~6 mm 为宜,吻合口过大则导致高流量,吻合口过小则内瘘不易成熟;(6)游离头静脉主干时注意结扎属支,结扎时注意勿紧贴主干,以免限制主干血管扩张;(7)术中保护血管至关重要,操

作轻柔,防止剧烈牵拉,禁止夹持血管内膜,拟手术血管术前禁止输液、采血等;(8)液力扩张发现头静脉有渗漏时要及时修补,避免术后漏血导致隧道积血压迫血管;(9)建立隧道时建议使用专用皮下隧道器,根据动静脉内瘘穿刺的要求,隧道深度控制在 5 mm 左右为宜,隧道宽度在 10 mm 左右为宜,隧道过窄则限制静脉血管后续扩张;(10)避免静脉在隧道内扭曲或成角而导致手术失败;(11)正中神经于上臂中下 1/3 处由肱动脉外侧向内侧跨越肱动脉下降至肘窝,游离肱动脉时注意切勿伤及正中神经。

综上,该病例采用头静脉袢式(U 型)转位与肱动脉吻合建立动静脉内瘘,探讨了该技术的临床应用价值及手术注意事项。该方案为无法建立腕部标准内瘘及前臂中高位内瘘的患者提供了一种新的治疗选择,为类似患者的处理提供了参考。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 透析通路中国指南(2024 版)[J]. 中华肾脏病杂志,2024,10(12):990-1070.
- [2] 廖运宏,张卓杰,牟敏,等. 208 例改良标准动静脉内瘘手术临床效果分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(7):603-604.
- [3] 中国医院协会血液净化中心分会血管通路工作组. 中国血液透析用血管通路专家共识(第 2 版)[J]. 中国血液净化,2019,18(6):365-381.
- [4] 王蕴若,吴昊,王惠新,等. 血液透析患者前臂贵要静脉转位内瘘与标准内瘘应用的比较[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2014,23(4):337-341.
- [5] Zielinski M, Inston N, Krasinski Z, et al. The forearm basilic vein looped transposition fistula as a tertiary option for upper limb vascular access [J]. J Vasc Access, 2018, 19(6): 596-601.

(收稿日期:2023-09-30)

(本文编辑:李丹青)

与 GLP-1 等联用。本文对 GIP 研究进展进行概述,为 GIP 临床应用提供依据。

一、GIP 的来源

GIP 主要由小肠的 K 细胞合成和分泌,是一种由 42 个氨基酸组成的多肽,其分泌受食物摄入和血糖水平的影响。在摄入的营养物质中,葡萄糖、其他碳水化合物及甘油三酯是 GIP 分泌的强大刺激因子,蛋白质的刺激作用相对较弱^[2-3]。与 GLP-1 类似,进食后食物进入小肠,刺激 GIP 分泌,随后被释放到血液中,并被二肽基肽酶(DPP)-4 快速水解,其半衰期约为 4~5 min,最后从肾脏中清除^[4]。

GIP 通过与 GIP 受体结合发挥作用,GIP 受体是一种 G 蛋白偶联受体,广泛分布于胰腺、脂肪组织、大脑和其他组织中,对代谢产生影响。

二、GIP 的生理作用

1. GIP 在胰腺中的作用:在胰岛 β 细胞中,GIP 与 GIP 受体结合,以葡萄糖依赖的方式促进胰岛素分泌,降低餐后血糖水平。一项对健康志愿者的研究发现,在高血糖状态下,GIP 组胰岛素分泌为对照组的 2 倍以上,但在禁食或低血糖状态下 GIP 对胰岛素分泌无显著影响^[5]。GIP 与 GIP 受体结合后,通过环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA)和 cAMP/cAMP 结合蛋白(Epac)途径增加细胞内钙水平,从而增加胰腺 β 细胞的胰岛素分泌^[4]。在胰腺 α 细胞中,GIP 同样以葡萄糖依赖的方式调节胰高血糖素(GCG)的分泌。Christensen 等^[5-6]的研究结果表明,GIP 在高血糖状态下对 GCG 分泌没有显著影响,但在正常或低血糖状态下可显著增加 GCG 分泌水平。然而,也有其他研究发现,T2DM 患者在高糖条件下输注 GIP 仍能促进 GCG 的分泌^[7-8]。

2. GIP 在摄食中枢的作用:在中枢神经系统中,GIP 参与调节食欲。GIP 受体分布于下丘脑(室旁核、背内侧核、腹内侧核和弓状核)^[9]。GLP-1 降低人的食欲和能量摄入是明确的,但 GIP 对食欲和食物摄入的影响尚无定论。最新的动物研究表明,中枢神经系统 GIP 受体敲除小鼠可抵抗高脂肪饮食诱导的肥胖,表现出摄食减少、体重下降和葡萄糖代谢改善^[10]。向中枢神经系统和外周注射 GIP 可减少野生型小鼠的体重和食物摄入,但这种作用在中枢神经系统 GIP 受体敲除小鼠中并不显著,这表明中枢神经系统中的 GIP 受体在控制能量摄入方面起着关键作用。在一项人体试验中,健康志愿者输注 GIP 后,随意进食量没有显著差异^[11]。对于超重/肥胖个体,尽管输注 GLP-1 可以减少其能量摄入,但输注 GIP 组与生理盐水组没有显著差异^[12]。小鼠研究与人体研究结果存在矛盾,因此,有关 GIP 对食欲和能量摄入的影响有待进一步探索。

3. GIP 在白色脂肪组织的作用:从生理上讲,白色脂肪组织是膳食甘油三酯的关键“缓冲区”——其在空腹时可分解并释放出游离脂肪酸;餐后可储存甘油三酯;而 GIP 参与调节此过程。有动物实验表明,GIP 通过增加脂蛋白脂酶的活性来促进乳糜微粒等脂蛋白的水解,促进脂肪组织中甘油三酯的吸收和储存,同时降低血浆甘油三酯和游离脂肪酸的水平,从而减少

异位脂肪沉积^[13-14]。总之,GIP 可通过促进白色脂肪组织的扩增来改善能量储存,从而降低肝脏、骨骼肌、心脏和胰腺等器官中异位脂质积聚引起的慢性炎症、组织损伤和胰岛素抵抗的风险。

三、GIP 和代谢紊乱

1. GIP 在 T2DM 中的作用:T2DM 患者的临床试验结果表明,输注超过生理水平的 GIP 可使餐后胰岛素水平早期升高,但同时也可导致 GCG 水平的升高,加剧餐后高血糖^[15]。然而,也有研究提示高生理水平的 GIP 在 T2DM 患者高血糖状态时主要促进胰岛素分泌以降血糖,而发生胰岛素诱发的低血糖时,可促进 GCG 的分泌作用,从而升高血糖,有助于患者保持血糖平稳^[16]。由于这些临床研究的样本量有限,结果缺乏代表性,有待大样本的临床研究进一步验证。也有相关的动物实验,在肥胖糖尿病大鼠模型中,GIP 类似物 D-Ala(2)GIP 已证明可抗 β 细胞凋亡、改善 β 细胞功能,从而降低血糖水平^[17]。类似地,在肥胖小鼠模型中,与安慰剂相比,单独给予 GIP 受体激动剂 N-AcGIP 可增加其胰岛素分泌、改善葡萄糖耐量,显著降低血糖和糖化血红蛋白水平^[18]。GIP 3-30NH₂ 是人 GIP 受体高度选择性高亲和力的竞争性拮抗剂^[19],在 T2DM 患者中输注 GIP 3-30NH₂ 可抑制约 80% 的 GIP 促胰岛素作用^[20]。GIP 受体激动剂或拮抗剂在 T2DM 患者中的作用及其机制有待于进一步研究。

2. GIP 对肥胖和胰岛素抵抗的作用:目前,一系列动物实验表明,补充 GIP 可改善肥胖动物的胰岛素抵抗。在饮食诱导的肥胖小鼠模型中,应用长效 GIP 类似物可显著增加脂肪组织和肝脏中胰岛素信号传导的关键介质磷酸化 Akt 的表达^[21]。其次,GIP 过表达的转基因小鼠在喂食高脂肪饮食时,还显示出脂肪组织中巨噬细胞浸润和脂肪细胞变性减少,胰岛素分泌增加,葡萄糖耐量和胰岛素敏感性提高^[22]。然而,在其他动物实验中也有相反的结果,GIP 给药与肥胖小鼠脂肪组织中炎症因子和巨噬细胞浸润的增加有关,还会导致其血糖水平升高^[23]。总之,GIP 在脂肪组织代谢和胰岛素敏感性方面可能发挥着重要的调节作用。

3. GLP-1/GIP/GCG 的协同作用:GLP-1 和 GIP 具有协同作用。在健康个体中,虽然单独注射 GLP-1 或 GIP 均能显著增加 β 细胞的胰岛素分泌,但二者联合应用可进一步增强 β 细胞反应^[24]。在肥胖小鼠模型中,GIP 受体激动剂和 GLP-1 受体激动剂的联合使用,相较于单独使用,可更有效地降低血糖和糖化血红蛋白水平^[18]。GLP-1/GIP 双受体激动剂(替尔泊肽)相较于单一的 GLP-1 受体激动剂(索马鲁肽)在饮食诱导的肥胖小鼠中通过减少脂肪量降低体重的作用更加明显^[24],且在临床试验中,替尔泊肽在降低体重和糖化血红蛋白水平方面也有更好的效果^[25]。总之,替尔泊肽同时激活 GIP 受体和 GLP-1 受体可显著增加胰岛素分泌和改善胰岛素抵抗,具有更强的降血糖作用,不受 T2DM 患者 GIP 介导的促进胰岛素分泌减弱的影响,且 GIP 的引入较单一的 GLP-1 受体激动剂通过影响食欲来减少摄入可更有效地减轻体重^[25]。

单独的 GCG 受体激动剂虽然可增加能量消耗减少肝脏脂肪,但因其促进葡萄糖生成,会增加高血糖风险。GLP-1 的引入

可降低这种风险,如 GLP-1/GCG 双受体激动剂 Cotadutide,与安慰剂相比,不仅可有效降低血糖,且可降低体重、改善肝脏脂肪代谢,在动物实验中可以缓解非酒精性肝炎和肝纤维化^[26-27]。也有三重 GCG、GIP 和 GLP-1 受体激动剂:如 SAR441255、GIP 和 GLP-1 的引入,不仅减少了 GCG 受体激动剂引起的糖尿病风险,且在控制血糖和体重中有更好的效果^[28]。多重受体激动剂的应用使得患者有更多的受益,也是药物研制的新方向。

四、结论

综上所述,GIP 作用于全身多种组织发挥其生理作用,除以葡萄糖依赖的方式促进胰岛素分泌外,还可促进白色脂肪组织储存和减少异位脂肪沉积、调节食欲等,且与 GLP-1、GCG 在代谢性疾病治疗中具有协同作用。尤其,替尔泊肽的上市,其优越的降糖及减重效果,是治疗 T2DM 和肥胖患者的新方式。联合应用多重受体激动剂也成为治疗代谢性疾病的新思路。在本文中,我们总结了相关研究进展,为未来 GIP 发展及临床应用提供参考。

参 考 文 献

- [1] Gribble FM, Reimann F. Metabolic Messengers: glucagon-like peptide 1 [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(2):142-148.
- [2] Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(6):525-536.
- [3] Parker HE, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2010, 12:e1.
- [4] Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences[J]. *J Diabetes Investig*, 2010, 1(1-2):8-23.
- [5] Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans[J]. *Diabetes*, 2011, 60(12):3103-3109.
- [6] Christensen M, Calanna S, Sparre-Ulrich AH, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide augments glucagon responses to hypoglycemia in type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2015, 64(1):72-78.
- [7] Chia CW, Odetunde JO, Kim W, et al. GIP contributes to islet trihormonal abnormalities in type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7):2477-2485.
- [8] Lund A, Vilsbøll T, Bagger JI, et al. The separate and combined impact of the intestinal hormones, GIP, GLP-1, and GLP-2, on glucagon secretion in type 2 diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(6):E1038-E1046.
- [9] Asmar M, Tangaa W, Madsbad S, et al. On the role of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in postprandial metabolism in humans[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(3):E614-E621.
- [10] Zhang Q, Delessa CT, Augustin R, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(4):833-844, e5.
- [11] Bergmann NC, Lund A, Gasbjerg LS, et al. Effects of combined GIP and GLP-1 infusion on energy intake, appetite and energy expenditure in overweight/obese individuals: a randomised, crossover study[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(4):665-675.
- [12] Samms RJ, Sloop KW, Gribble FM, et al. GIPR Function in the Central Nervous System: Implications and Novel Perspectives for GIP-Based Therapies in Treating Metabolic Disorders[J]. *Diabetes*, 2021, 70(9):

- 1938-1944.
- [13] Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 Suppl 3:5-29.
- [14] Kim SJ, Nian C, McIntosh CH. Activation of lipoprotein lipase by glucose-dependent insulinotropic polypeptide in adipocytes. A role for a protein kinase B, LKB1, and AMP-activated protein kinase cascade[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(12):8557-8567.
- [15] Chia CW, Carlson OD, Kim W, et al. Exogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2009, 58(6):1342-1349.
- [16] Christensen MB, Calanna S, Holst JJ, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: blood glucose stabilizing effects in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3):E418-E426.
- [17] Widenmaier SB, Kim SJ, Yang GK, et al. A GIP receptor agonist exhibits beta-cell anti-apoptotic actions in rat models of diabetes resulting in improved beta-cell function and glycemic control[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3):e9590.
- [18] Nauck MA, Bartels E, Orskov C, et al. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76(4):912-917.
- [19] Hansen LS, Sparre-Ulrich AH, Christensen M, et al. N-terminally and C-terminally truncated forms of glucose-dependent insulinotropic polypeptide are high-affinity competitive antagonists of the human GIP receptor [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(5):826-838.
- [20] Gasbjerg LS, Christensen MB, Hartmann B, et al. GIP(3-30)NH(2) is an efficacious GIP receptor antagonist in humans: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, crossover study[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(2):413-423.
- [21] Varol C, Zvibel I, Spektor L, et al. Long-acting glucose-dependent insulinotropic polypeptide ameliorates obesity-induced adipose tissue inflammation [J]. *J Immunol*, 2014, 193(8):4002-4009.
- [22] Kim SJ, Nian C, Karunakaran S, et al. GIP-overexpressing mice demonstrate reduced diet-induced obesity and steatosis, and improved glucose homeostasis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e40156.
- [23] Chen S, Okahara F, Osaki N, et al. Increased GIP signaling induces adipose inflammation via a HIF-1 α -dependent pathway and impairs insulin sensitivity in mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(5):E414-E425.
- [24] Coskun T, Sloop KW, Lohgin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept[J]. *MolMetab*, 2018, 18:3-14.
- [25] Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6):503-515.
- [26] Boland ML, Laker RC, Mather K, et al. Resolution of NASH and hepatic fibrosis by the GLP-1R/CgR dual-agonist Cotadutide via modulating mitochondrial function and lipogenesis [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(5):413-431.
- [27] Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10140):2607-2618.
- [28] Bossart M, Wagner M, Elvert R, et al. Effects on weight loss and glycaemic control with SAR441255, a potent unimolecular peptide GLP-1/GIP/GCG receptor triagonist[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(1):59-74, e10.

(收稿日期:2024-03-13)

(本文编辑:李昊阳)