

## · 综 述 ·

## 2型糖尿病治疗药物对饥饿素影响的研究进展

刘柔, 冷玉琳, 贾华楠, 刘雪辉\*

成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075

**摘要:** 2型糖尿病“多食易饥”现象控制难度大, 大量进食进一步促进病情进展。饥饿素是空腹时由胃底细胞分泌的一种食欲调节激素, 是目前已知的唯一与食欲直接相关的激素。饥饿素作为与食欲密切相关的激素, 二甲双胍、噻唑烷二酮类药物、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物、钠-葡萄糖共转运蛋白2 (SGLT-2) 抑制剂等2型糖尿病治疗药物均对其水平产生一定的影响。综述了各类常见2型糖尿病治疗药物对血浆饥饿素水平的影响, 为以饥饿素作为靶点的2型糖尿病的防治研究提供新思路。

**关键词:** 二甲双胍; 噻唑烷二酮类药物;  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂; 二肽基肽酶-4 抑制剂; 胰高血糖素样肽-1 类似物; 钠-葡萄糖共转运蛋白2 抑制剂; 2型糖尿病; 饥饿素

**中图分类号:** R965      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-5515(2023)09-2357-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.040

## Research progress on effect of therapeutic drugs for type 2 diabetes on ghrelin

LIU Rou, LENG Yu-lin, JIA Hua-nan, LIU Xue-hui

Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China

**Abstract:** It is difficult to control the phenomenon of "overeating and easy hunger" in type 2 diabetes. Eating in large quantities further promotes the progress of the disease. Ghrelin is an appetite-related hormone secreted by gastric fundus cells under fasting state, and it is the only known hormone directly related to appetite. As a hormone closely related to appetite, the level of ghrelin could be affected by type 2 diabetes drugs, such as metformin, thiazolidinediones,  $\alpha$ -glycosidase inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues, and sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors. This article reviews the effects of various common therapeutic drugs for type 2 diabetes on plasma ghrelin levels, so as to provide new ideas for the prevention and treatment of type 2 diabetes with ghrelin as a target.

**Key words:** metformin; thiazolidinediones;  $\alpha$ -glycosidase inhibitor; DPP-4 inhibitor; GLP-1 analogue; SGLT-2 inhibitor; type 2 diabetes; ghrelin

2型糖尿病是由遗传、生活习惯等多种因素导致的以胰岛素抵抗、胰岛功能障碍等为主要表现的代谢性疾病, 具有患病率高的特点。在2型糖尿病亚临床期和初期, 大量患者存在食欲亢进、体质量增加和(或)肥胖的表现。2型糖尿病“多食易饥”现象控制难度大, 大量进食进一步促进病情进展。目前对控制饥饿感的相关研究尚不完善。饥饿素是空腹时由胃底细胞分泌的一种食欲调节激素, 是目前

已知的唯一与食欲直接相关的激素<sup>[1-2]</sup>。饥饿素的作用可能与大脑杏仁核、眶额皮质、前岛叶和纹状体刺激对食物的渴望有关, 具有多靶点、多种功能的作用特点<sup>[3]</sup>。它通过促进食欲和独立于食欲作用的其他机制促进机体正能量平衡, 导致体质量增加, 如上调白色脂肪组织中脂肪生成酶的基因表达、促进机体的脂肪增加<sup>[4]</sup>; 降低胃迷走神经传入终末的张力敏感性、减弱胃充盈的感觉<sup>[5]</sup>; 促进上消化道

收稿日期: 2023-06-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81904082)

作者简介: 刘柔, 硕士研究生在读。E-mail: 1875169164@qq.com

\*通信作者: 刘雪辉, 副主任医师, 硕士研究生导师。E-mail: 3087859@qq.com

的运动<sup>[6]</sup>；促进胃酸分泌<sup>[7]</sup>。饥饿素的分泌可能与进食、年龄、昼夜节律等因素相关，进食活动、早晨、年龄增加均会导致饥饿素水平增长<sup>[8]</sup>。根据是否被饥饿素 *O*-酰基转移酶酰化，饥饿素被分为酰化饥饿素和非酰化饥饿素，只有酰化饥饿素才具有促进食欲、进食增加和致体质量增加的作用，被称为活性饥饿素<sup>[2]</sup>。非酰化饥饿素表现出拮抗活性饥饿素的作用<sup>[9]</sup>。饥饿素作为与食欲密切相关的激素，二甲双胍、噻唑烷二酮类药物、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂等 2 型糖尿病治疗药物均对其水平产生一定的影响。本文综述了各类常见 2 型糖尿病治疗药物对血浆饥饿素水平的影响，为以饥饿素作为靶点的 2 型糖尿病的防治研究提供新思路。

### 1 二甲双胍

关于二甲双胍如何影响饥饿素的报道结果不尽相同。Gagnon 等<sup>[10]</sup>使用 0.1~100 mmol/L 二甲双胍培养大鼠原代胃细胞，4 h 后测定酰化饥饿素的分泌，24 h 后检测 *Proghrelin/Rpl13a* mRNA 的表达，结果二者水平均明显下降，认为二甲双胍通过腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 直接抑制胃饥饿素的产生和分泌。二甲双胍可降低口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 后血浆胃饥饿素水平。2 型糖尿病患者口服二甲双胍 (750 mg, 1 次/d) 4 个月后行 OGTT 测得空腹饥饿素水平，结果较受试前无改变，在 30、60、120 min 显著下降，2 h 饥饿素曲线下面积也明显减小<sup>[11]</sup>。二甲双胍治疗后血浆饥饿素水平下降 24.5%，且较饮食控制组降低时间更长，体现其延长饱腹感、抑制饥饿的作用<sup>[12]</sup>。但也有临床研究发现口服二甲双胍 6 周 (起始 500 mg, 1 次/d, 1 周内逐渐加量至 1000 mg, 2 次/d)，血浆饥饿素水平显著增加<sup>[13]</sup>。二甲双胍 (平均 1 750 mg/d) 治疗前后饥饿素水平、曲线下面积无显著差异<sup>[14]</sup>，给药二甲双胍 (1 000 mg/d) 3 个月，对餐前、OGTT 后饥饿素水平的影响不显著<sup>[15]</sup>。在二甲双胍 (850 mg/d) 治疗期间体质量的变化与血浆胃饥饿素水平无相关性<sup>[16]</sup>。

### 2 噻唑烷二酮类药物

临床试验发现，吡格列酮可导致体质量指数明显增加<sup>[17]</sup>，但口服 16 周吡格列酮 (男性 15 mg/d, 女性 30 mg/d) 对 OGTT 的各个时间节点的饥饿素水平均没有影响<sup>[11]</sup>；1 项疗程 12 周的临床研究同样

发现，30 mg/d 吡格列酮治疗后，患者血清饥饿素水平无明显变化，且体质量明显增加<sup>[18]</sup>。控制饮食可以降低吡格列酮造成的体质量增加，饥饿素水平随着饮食摄入量的变化而变化，与是否口服吡格列酮没有明显的关系<sup>[19]</sup>。但也有临床试验表明，30 mg/d 吡格列酮治疗后餐前饥饿素水平明显降低<sup>[15]</sup>。动物实验显示大鼠 ig 吡格列酮 20 mg/kg, 4 周后，进食量和体质量较对照组增加，饥饿素水平较对照组降低，可能由于吡格列酮组大鼠存在正能量平衡，与药物本身没有直接的关系<sup>[20]</sup>。

动物实验发现在实验 0、6、12 h 对小鼠 ip 罗格列酮 6 mg/kg, 对 24 h 后饥饿素的释放没有明显影响<sup>[21]</sup>。临床试验也发现口服罗格列酮 (4 mg/d) 3 个月前后，空腹血浆饥饿素浓度没有明显变化<sup>[22]</sup>。但 Kadoglou 等<sup>[23]</sup>为期 14 周的临床试验发现，口服罗格列酮 (8 mg/d) 后血浆饥饿素浓度显著增加。

### 3 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂

11 名患者参加的临床试验结果表明先后 1 周服用米格列醇 (50 mg/餐) 或阿卡波糖 (100 mg/餐) 后，血浆的酰化饥饿素和非酰化饥饿素水平均无明显改变<sup>[24]</sup>。

### 4 DPP-4 抑制剂

研究表明餐前口服西格列汀 (50 mg/餐) 后饥饿素水平没有变化<sup>[24]</sup>。另一项研究发现西格列汀 (100 mg/d) 治疗后，患者空腹饥饿素水平和体质量指数显著降低，可见西格列汀对空腹饥饿素水平的抑制可能导致了体质量的中性作用<sup>[25]</sup>。在 1 项为期 10 d 的随机双盲的临床试验中，维格列汀 (100 mg/d) 治疗后，患者空腹和餐后胃体积和胃的最大耐受量均没有明显变化<sup>[26]</sup>。

### 5 GPL-1 类似物

在 Beti 等<sup>[27]</sup>研究中，皮下注射艾塞那肽 (10  $\mu$ g/d) 后，空腹、餐后的饥饿素水平没有明显变化。但更多的实验表明艾塞那肽可以降低餐前 (10  $\mu$ g/d, 1 个月后调整为 20  $\mu$ g/d) 和餐后 (20  $\mu$ g/d) 的饥饿素水平<sup>[28-29]</sup>，提示艾塞那肽对体质量减轻的影响可能与抑制促食欲肽血清饥饿素水平有关。

### 6 SGLT-2 抑制剂

有关 SGLT-2 抑制剂对饥饿素的影响研究较少。1 项 30 名 2 型糖尿病患者参加的临床研究结果表明，口服鲁格列净 (2.5 mg/d) 治疗 24 周后，血浆酰化饥饿素水平不变，但非酰化饥饿素的水平明显增加<sup>[30]</sup>。而伊格列净 (50 mg/d) 治疗 12 周后，9 位

2型糖尿病患者的饥饿素和酰化饥饿素水平均没有明显变化<sup>[31]</sup>。

## 7 结语

可以看出, 各类降糖药物对饥饿素的影响都没有确切一致性的结论, 同一种药物对饥饿素水平的影响结果不一致。分析其不一致的原因可能有以下几点:

(1) 饥饿素作为多靶点多效应多功能的激素, 受到多个系统、多种细胞因子的影响。而部分药物也不是单一的作用, 以二甲双胍为例, 其对内分泌、心血管、消化、神经、免疫等系统等均有影响<sup>[32-33]</sup>。因此, 药物与激素的关系中, 需要控制的干扰因素太多, 所以造成实验结论的不一致。

(2) 部分研究并未完全关注到饥饿素在餐前和餐后的区别。研究表明, 空腹时的饥饿素浓度和餐后的饥饿素浓度之间有明显差异, 呈现餐前峰值、餐后抑制的趋势, 如二甲双胍可能对餐后饥饿素水平的影响更显著, 而对空腹饥饿素水平的影响不明显<sup>[11]</sup>。有实验研究提示, 二甲双胍可能通过延缓餐后饥饿素水平的下降速度从而减少能量摄入, 达到减肥的效果<sup>[12]</sup>。如果实验只关注空腹饥饿素的治疗前后变化或只关注了餐后饥饿素水平的变化, 都可能是不充分的研究, 导致不一样的结论。

(3) 参与临床试验的受试者可能存在降糖药用药史, 一定程度上影响了饥饿素水平。可纳入既往未曾服用过降糖药物的新发2型糖尿病患者, 或在停药前后测量饥饿素的浓度变化, 确保既往降糖药对饥饿素的影响已经经过洗脱期, 但也有实验发现, 建模新发糖尿病大鼠 ig 二甲双胍后饥饿素水平未见明显变化<sup>[34]</sup>。

(4) 饥饿素主要以酰化和非酰化2种分子形式存在。许多研究表明, 这两种形式的胃饥饿素在能量平衡调节中的作用不同。体内饥饿素主要以非酰化饥饿素形式存在<sup>[35]</sup>。不同类型的饥饿素生理作用不一致, 酰化饥饿素刺激原代肝细胞的葡萄糖输出, 而非酰化饥饿素完全逆转了这种效果<sup>[36]</sup>。非酰化饥饿素抑制酰化饥饿素在大鼠体内的促食欲作用<sup>[37]</sup>, 非酰化饥饿素是能够恢复受损的胰岛素信号通路, 使2型糖尿病小鼠骨骼肌、空腹血糖水平和体质量下降<sup>[38]</sup>。未酰化的胃饥饿素减少骨骼肌活性氧的产生和炎症, 并防止高脂肪饮食诱导啮齿动物的高血糖和全身胰岛素抵抗<sup>[39]</sup>。而多数研究都没有明确检测饥饿素的类型, 这也可能是相同的药物对

饥饿素影响结果不一致的原因。

现有的各种降糖药对饥饿素影响的研究结果尚无确切一致性结论, 分析其原因可能与饥饿素作为多靶点、多效应、多功能的激素受到影响因素较多, 包括既往药物使用、不同的生理状态(空腹、餐后), 且检测的饥饿素以酰化饥饿素和非酰化饥饿素两种分子形式存在, 其生理功能不一致, 如果研究没有明确上述相关因素, 研究结果很可能会不一致。因此, 对于影响饥饿素分泌的因素和(或)饥饿素作用机制的研究尚有很多需明确和改进之处。对于后续降糖药治疗2型糖尿病对饥饿素血浆水平变化的影响研究, 试验设计可考虑检测饥饿素的不同类型(酰化饥饿素、非酰化饥饿素), 同时考虑检测的不同生理状态(如空腹、餐后), 排除已使用降糖药对饥饿素影响, 临床研究对象最好纳入之前无其他降糖药使用史的新发2型糖尿病患者。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Date Y, Kojima M, Hosoda H, *et al.* Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(11): 4255-4261.
- [2] Yang J, Brown M S, Liang G, *et al.* Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, An appetite-stimulating peptide hormone [J]. *Cell*, 2008, 132(3): 387-396.
- [3] Malik S, McGlone F, Bedrossian D, *et al.* Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior [J]. *Cell Metab*, 2008, 7(5): 400-409.
- [4] Perez-Tilve D, Heppner K, Kirchner H, *et al.* Ghrelin-induced adiposity is independent of orexigenic effects [J]. *FASEB J*, 2011, 25(8): 2814-2822.
- [5] Kentish S, Li H, Philp L K, *et al.* Diet-induced adaptation of vagal afferent function [J]. *J Physiol*, 2012, 590(1): 209-221.
- [6] Tack J, Depoortere I, Bisschops R, *et al.* Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans [J]. *Gut*, 2006, 55(3): 327-333.
- [7] Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, *et al.* Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 276(3): 905-908.
- [8] Cummings D E, Purnell J Q, Frayo R S, *et al.* A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans [J]. *Diabetes*, 2001, 50(8): 1714-1719.

- [9] Delhanty P J, Neggers S J, van der Lely A J. Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: the differences between acyl- and des-acyl ghrelin [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(5): 601-608.
- [10] Gagnon J, Sheppard E, Anini Y. Metformin directly inhibits ghrelin secretion through AMP-activated protein kinase in rat primary gastric cells [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(3): 276-279.
- [11] Kusaka I, Nagasaka S, Horie H, *et al.* Metformin, but not pioglitazone, decreases postchallenge plasma ghrelin levels in type 2 diabetic patients: a possible role in weight stability? [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(11): 1039-1046.
- [12] English P J, Ashcroft A, Patterson M, *et al.* Metformin prolongs the postprandial fall in plasma ghrelin concentrations in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23(4): 299-303.
- [13] Doogue M P, Begg E J, Moore M P, *et al.* Metformin increases plasma ghrelin in Type 2 diabetes [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(6): 875-882.
- [14] Thondam S K, Cross A, Cuthbertson D J, *et al.* Effects of chronic treatment with metformin on dipeptidyl peptidase-4 activity, glucagon-like peptide 1 and ghrelin in obese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2012, 29(8): e205-e210.
- [15] Taslimi S, Esteghamati A, Rashidi A, *et al.* Treatment with pioglitazone is associated with decreased preprandial ghrelin levels: A randomized clinical trial [J]. *Peptides*, 2013, 40: 89-92.
- [16] Kiyici S, Ersoy C, Oz G O, *et al.* Total and acylated ghrelin levels in type 2 diabetic patients: similar levels observed after treatment with metformin, pioglitazone or diet therapy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, 117(8): 386-390.
- [17] Gupta A K, Bray G A, Greenway F L, *et al.* Pioglitazone, but not metformin, reduces liver fat in Type-2 diabetes mellitus independent of weight changes [J]. *J Diabetes Complications*, 2010, 24(5): 289-296.
- [18] Otto C, Otto B, Gake B, *et al.* Increase in adiponectin levels during pioglitazone therapy in relation to glucose control, insulin resistance as well as ghrelin and resistin levels [J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(3): 231-236.
- [19] Martin C K, Gupta A K, Smith S R, *et al.* Effect of pioglitazone on energy intake and ghrelin in diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4): 742-744.
- [20] Saitoh Y, Liu R, Ueno H, *et al.* Oral pioglitazone administration increases food intake through ghrelin-independent pathway in Zucker fatty rat [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77(3): 351-356.
- [21] Garretson J T, Teubner B J, Grove K L, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  controls ingestive behavior, agouti-related protein, and neuropeptide Y mRNA in the arcuate hypothalamus [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(11): 4571-4581.
- [22] Berberoglu Z, Yazici A C, Bayraktar N, *et al.* Rosiglitazone decreases fasting plasma peptide YY3-36 in type 2 diabetic women: A possible role in weight gain? [J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49(Suppl 1): S115-122.
- [23] Kadoglou N P, Tsanikidis H, Kapelouzou A, *et al.* Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin, and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2010, 59(3): 373-379.
- [24] Ueno H, Tsuchimochi W, Wang H W, *et al.* Effects of miglitol, acarbose, and sitagliptin on plasma insulin and gut peptides in type 2 diabetes mellitus: A crossover study [J]. *Diabetes Ther*, 2015, 6(2): 187-196.
- [25] z , Kiyici S, Ersoy C, *et al.* Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(2): 212-216.
- [26] Vella A, Bock G, Giesler P D, *et al.* The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastric volume, satiation and enteroendocrine secretion in type 2 diabetes: A double-blind, placebo-controlled crossover study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(5): 737-744.
- [27] Beti C, Stratmann B, Bokman G, *et al.* Exenatide delays gastric emptying in patients with type 2 diabetes mellitus but not in those with gastroparetic conditions [J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(4): 267-273.
- [28] Guclu M, Kiyici S, Gul Z, *et al.* Exenatide treatment causes suppression of serum fasting ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(1): 193-198.
- [29] Topyildiz F, Kiyici S, Gul Z, *et al.* Exenatide treatment causes suppression of serum ghrelin levels following mixed meal test in obese diabetic women [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 1309502.
- [30] Jinnouchi H, Yoshida A, Tsuyuno H, *et al.* Changes in urinary glucose concentration and body weight in patients treated with the selective SGLT2 inhibitor luseogliflozin [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 182: 108916.
- [31] Ueno H, Nakazato H, Ebihara E, *et al.* Effects of ipragliflozin on postprandial glucose metabolism and gut peptides in type 2 diabetes: A pilot study [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(1): 403-411.
- [32] Foretz M, Guigas B, Bertrand L, *et al.* Metformin: from mechanisms of action to therapies [J]. *Cell Metab*, 2014,

- 20(6): 953-966.
- [33] Son H J, Lee J, Lee S Y, *et al.* Metformin attenuates experimental autoimmune arthritis through reciprocal regulation of Th17/Treg balance and osteoclastogenesis [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 973986.
- [34] 王念鸿, 郭晓蕙, 王薇. 降糖及调脂治疗对 OLETF 大鼠血浆和胃组织中 ghrelin 水平的影响 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2006, 38(6): 603-608.
- [35] Delhanty P J, Huisman M, Julien M, *et al.* The acylated (AG) to unacylated (UAG) ghrelin ratio in esterase inhibitor-treated blood is higher than previously described [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(1): 142-146.
- [36] Gauna C, Delhanty P J D, Hofland L J, *et al.* Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(2): 1055-1060.
- [37] Inhoff T, Monnikes H, Noetzel S, *et al.* Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats [J]. *Peptides*, 2008, 29(12): 2159-2168.
- [38] Tam B T, Pei X M, Yung B Y, *et al.* Unacylated ghrelin restores insulin and autophagic signaling in skeletal muscle of diabetic mice [J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467(12): 2555-2569.
- [39] Cappellari G G, Zanetti M, Semolic A, *et al.* Unacylated ghrelin reduces skeletal muscle reactive oxygen species generation and inflammation and prevents high-fat diet induced hyperglycemia and whole-body insulin resistance in rodents [J]. *Diabetes*, 2016, 65(4): 874-886.

[责任编辑 解学星]