

# GLP1 和 IL18 对糖尿病发挥协同治疗作用

本报讯 糖尿病成为世界范围常见的一种慢性炎症性疾病。随着糖尿病的发病率逐年升高,相关研究成为生命科学领域的热点。

日前一份关于糖尿病机理的研究,揭示了胰高血糖素样肽-1 (GLP1)与细胞因子白介素 18(IL18)对其相应受体的协同作用。

IL18 与 GLP1 具有完全相同的抗糖尿病的功能,即通过激活 IL18 信号通路,可能改善糖尿病或高血糖症导致的胰岛 β 细胞减少和胰腺炎症。缺失 GLP1 或 IL18 的信号都将导致糖尿病病灶的发生发展。

相关文章《IL18 信号通过腺泡和胰岛 β 细胞上的不同受体促进 β 细胞发育和胰岛素分泌》为糖尿病的治疗提供了全新的靶向目标和思路。《细胞》子刊《发育细胞》近日在线刊发该文。

## IL18r、NCC 具有相同动力学表现和亲和力

1 型、2 型糖尿病(T1D、T2D)病因不同,但共同特征表现为胰岛 β 细胞存活失调和胰岛素分泌下降、新 β 细胞补充不足。因此,从其他细胞类型(如胰岛 α 细胞)再生 β 细胞被认为是糖尿病的潜在治疗策略。

上述文章共同通讯作者之一、哈佛大学医学院施国平教授告诉记者,炎症被认为与糖尿病的发生发展有关,IL18 则是常见的炎症标记物,可在免疫细胞和脂肪细胞等细胞中表达,而糖尿病人循环 IL18 水平显著高于正常个体。

既往研究表明,IL18r 是 IL18 的经典受体。施国平团队于 2015 年首次报

告,曾被认为是肾脏独有的钠氯共转运蛋白(Na-Cl co-transporter, NCC)可作为 IL18 的另一受体,与 IL18r 发挥协同作用,二者对 IL18 具有相同的动力学表现和亲和力。

## 定义炎症因子 IL18 与受体新关系

IL18r、NCC 在胰腺中是否表达,IL18 是否通过这二者调控胰岛素分泌而影响糖尿病的发生发展,仍有待探明。

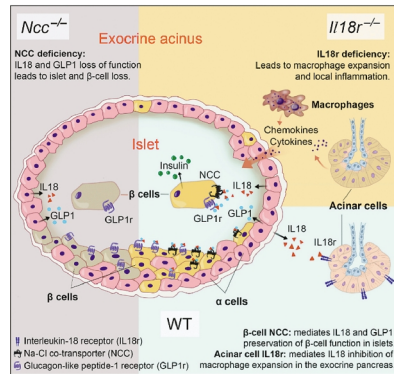
施国平与合肥工业大学食品与生物工程学院副教授张弦、郑州大学第一附属医院教授刘章锁和海南医学院第一附属医院教授郭峻莉等对此展开研究。

他们发现,在人和小鼠的胰腺中,胰岛 α 细胞表达 IL18,胰腺外分泌组织中的腺泡细胞表达传统的 IL18 受体 IL18r,胰岛 β 细胞则表达 NCC。

其研究结果表明,IL18 通过这两种受体,调控胰腺外分泌组织炎症反应和胰岛 β 细胞凋亡,促进 β 细胞发育、增殖和胰岛素分泌。也就是说,“IL18 及其受体 IL18r 和 NCC 具有保护 β 细胞功能、改善 T1D 和 T2D 的细胞特异性活性”。施国平解释道。

## IL18 与 GLP1 抗糖尿病功能完全相同

施国平强调了他们研究中的另一项重要发现,即 IL18 与同样来自胰岛 α 细胞的 GLP1,共同作用于 β 细胞上的 NCC 和 GLP1r(即 GLP1 受体),驱动 β 细胞发育、胰岛素分泌和胰岛素信号传导。缺失 NCC 或 GLP1r 其中任何一个受体,GLP1 和 IL18 都将失



GLP1 和 IL18 在胰腺中的协同作用示意图 受访者供图

去功效。

GLP1 受体激动剂(GLP1r agonists),例如艾塞那肽、利拉鲁肽、思美格鲁利西塞那肽、阿必鲁肽、杜拉鲁肽和索玛鲁肽等,近年来作为一线降糖药,特别是对妊娠期糖尿病高血糖症患者,比二甲双胍或格列本脲更加适合。同样,IL18 可能对肥胖和糖尿病患者具有治疗潜力。

然而,在实验模型中,中断 IL18 与其受体的相互作用已被证明可有效缓解动脉粥样硬化。“通俗点说,IL18 对冠心病是坏因子,但对糖尿病是好因子。”

那么 GLP1 受体激动剂呢?根据施国平向临床同事征询的结果,其并不对心血管疾病患者产生负面作用。这也使他明确了后续的研究方向。

“这些发现为 IL18 信号在调节胰腺 β 细胞增殖中的作用提供了深入的思路,并可能指导未来保护这些 IL18 通路的工作,作为糖尿病患者扩大 β 细胞和增加胰岛质量的潜在策略。”施国平表示。(张楠)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.05.013>

# 雄性生殖健康重要信号通路被发现

本报讯 华南农业大学动物科学学院江青艳教授和束刚教授课题组研究揭示 AKG/OXGR1 信号通路在维持雄性生殖健康过程中发挥重要作用。相关研究近日在线发表于 *Life Metabolism*。

不孕不育是一个全球性的公共卫生问题,由遗传缺陷、生活方式、营养以及影响生殖系统的局部代谢和微环境等因素造成。附睾是精子成熟的重

要场所,从睾丸出来的精子必须进入附睾经历一系列结构、生化和功能的改变才能成熟并具备受精能力。

在该研究中,研究人员首次发现 OXGR1 在附睾平滑肌中表达,其水平随着老化和热应激而下降。他们运用 OXGR1 全身性敲除模型和附睾特异性敲除模型发现,OXGR1 对附睾精子成熟至关重要。

机制研究表明,附睾平滑肌

AKG/OXGR1 信号传导通过调节附睾管液中的酸碱平衡而在精子成熟中发挥重要作用。更为重要的是,补充 AKG 对突破由衰老和热应激引起的附睾精子成熟障碍有益。

该研究为靶向治疗衰老和热应激引起的雄性生殖能力降低提供了潜在策略。(朱汉斌)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1093/lifemeta/loac012>

本报讯 近日,兰州大学物理科学与技术学院教授兰伟领衔的柔性电子科研团队联合兰州大学口腔医学院教授王静、美国宾夕法尼亚州立大学教授余存江,在可穿戴型柔性透明热疗片研究方面取得进展。相关成果发表于《先进功能材料》,并被遴选为热点文章和同期封底文章。

研究人员以超长定向排列银纳米纤维网络为焦耳热发生器,用多种高分子材料将其固定、封装,组装成柔性透明热疗片,在 0.7V 超低电压下将人体局部加热到 42℃ 的热疗工作温度,可完美贴敷于人体关节部位,缓解各种慢性疾病,或贴敷于肿瘤部位对皮下肿瘤进行热疗。

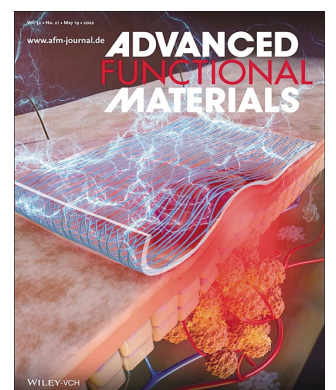
通过建立荷瘤小鼠皮下肿瘤模型,热疗实验结果表明,热疗片对皮下肿瘤生长具有显著抑制作用,可诱导肿瘤细胞凋亡。相应的免疫组织化学分析也支持这一结论。

该热疗片显示出了优异的稳定性,可以适应各种严苛条件,如可在弯曲、揉捏、高低温甚至水下正常工作,且性能无明显变化。热疗片从紫外到远红外的宽光学透过谱赋予了其与其他检测设备在线联用的功能,提高了检测准确性。

这项工作为关节疾病、皮下肿瘤等疾病治疗提供了一种安全、无创、温和的物理治疗方案,可应用于骨关节炎、颈椎病、慢性眼表炎症和各类浅表肿瘤。(温才妃 法伊莎)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/adfm.202111228>



治疗肿瘤有了可穿戴型疗法

论文入选杂志封底。兰州大学供图