

# 胰高血糖素样肽-1与癌症相关性的研究进展

张一馨 匡洪宇\*

哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 哈尔滨 150000

**摘要:** 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 因具有促进胰岛素合成和分泌、抑制胰高血糖素分泌、促进胰岛β细胞增殖、抑制食欲和降低体重等生理功能而被广泛应用于糖尿病治疗领域。GLP-1与肿瘤的发生风险逐渐引起学者们的关注, 长期应用GLP-1可能诱发胰腺癌和甲状腺癌, 但另有研究却发现GLP-1在肿瘤细胞系中可表现出明显的抑癌作用。因此, GLP-1对人类癌症发生发展的影响仍存争议, 在人体内长期应用GLP-1是否会增加肿瘤的发生风险还有待进一步研究和探讨。

**关键词:** 胰高血糖素样肽-1; 癌症

**中图分类号:** R730.2 **文献标志码:** A

**doi:** 10.11877/j.issn.1672-1535.2015.13.03.07

在食物的刺激下, GLP-1主要由分布在空肠、结肠、回肠的L细胞分泌, 通过与组织中的受体 (GLP-1R) 结合而发挥作用。内源性GLP-1的半衰期短, 在体内被二肽基肽酶-IV (DPP-IV) 迅速降解。GLP-1及其类似物因其明显的减轻体重优势、较低的低血糖发生风险和β细胞保护作用而被广泛应用于糖尿病治疗领域<sup>[1]</sup>; 在心血管保护及抗炎、改善胰岛素抵抗中也发挥重要作用<sup>[2]</sup>。然而, 长期应用GLP-1可导致急性胰腺炎, 进而促进组织学的变化, 最终导致胰腺癌。Bjerre Knudsen等在大鼠模型中发现, 长期应用GLP-1能明显促进甲状腺C细胞增生, 增加甲状腺C细胞腺瘤的发生率, 进而发生甲状腺髓样癌<sup>[3]</sup>。但在乳腺癌、结肠癌和前列腺癌细胞中, GLP-1却明显地表现出抑制增殖和促进凋亡的作用。GLP-1的基础实验和流行病学研究结果间仍存在分歧<sup>[4]</sup>。GLP-1与癌症是否具有相关性, GLP-1在人体组织中发挥的作用还有待进一步研究。

## 1 GLP-1与胰腺癌

2008年, Cure等首次报道30例使用艾塞那肽 (GLP-1类似物) 治疗的2型糖尿病患者发生急性胰腺炎<sup>[5]</sup>。随后陆续出现其他类似报道, 据此推测应用GLP-1有诱发胰腺炎的风险, 长期应用则会进展为胰腺癌<sup>[6-8]</sup>。

使用GLP-1是否导致胰腺癌尚有争议。在过表达人胰岛淀粉样多肽的转基因鼠中, 西格列汀 (DPP-IV抑制剂) 可能诱导胰腺导管细胞增殖, 长期应用可能诱导为胰腺癌<sup>[9]</sup>。在一些动物实验中, 艾塞那肽治疗增加了胰腺外分泌组织的炎症, 明显增加了固有核的数量<sup>[10]</sup>。与之相反, 在另一些动物实验中, GLP-1却表现出胰腺保护作用; GLP-1受体激动剂下调动物模型的细胞因子及炎症标志物的表达<sup>[11]</sup>。同时, 在人胰腺癌细胞系中, 利拉鲁肽 (GLP-1类似物) 通过增加色素上皮衍生因子的表达, 减少趋化因子生长受体的表达, 抑制基质金属蛋白酶和PI3K/AKT途径的方式来抑制癌细胞的增殖和转移; 利拉鲁肽还通过增加细胞内腺苷酸环化酶 (cAMP) 水平, 抑制AKT和ERK1/2途径来诱导胰腺癌细胞凋亡<sup>[12]</sup>。GLP-1受体激动剂几乎都与急性胰腺炎相关<sup>[5]</sup>, 但是从正常胰腺导管细胞到炎症细胞再到癌细胞的演变大约需要20年<sup>[13]</sup>。目前在人体内应用GLP-1的临床试验不足以为药物的致癌风险提供足够的依据。

## 2 GLP-1与甲状腺癌

甲状腺髓样癌是罕见病。在所有的甲状腺癌中, 髓样癌在女性患者中所占比例小于2%, 在男性患者中约占4%。然而在大鼠中, 甲状腺髓样癌却是自发性疾病。在动物实验中, 每日一次利拉

\*通信作者 (corresponding author), e-mail: yznfm2913@163.com

鲁肽皮下注射增加了大鼠C细胞异常的发生率,其中一部分动物进展为甲状腺癌,这种现象在雄性鼠中尤为显著<sup>[3]</sup>。在大鼠的C细胞系中,GLP-1受体激动剂通过增加cAMP的产生,进而刺激降钙素的分泌;但在人的甲状腺C细胞系中,艾塞那肽和利拉鲁肽却并没有表现出刺激cAMP和降钙素分泌的作用<sup>[3]</sup>。在无糖尿病的肥胖人群中,持续应用利拉鲁肽3 mg/d,52周后也没有发现降钙素水平的变化<sup>[14]</sup>。在应用利拉鲁肽的患者中,未发现降钙素水平的变化,也无甲状腺髓样癌的发生<sup>[15]</sup>。然而,长期应用的结果仍不得而知。

甲状腺髓样癌的发病率存在种属差异,可能的原因是:鼠类的甲状腺C细胞上存在足量的GLP-1受体,经GLP-1受体激动剂激动后产生cAMP和降钙素。而在人甲状腺C细胞上,GLP-1受体少得多,激动后不能引起cAMP和降钙素的释放<sup>[16]</sup>。进而有理由推断,在人的C细胞中,GLP-1治疗不能诱发C细胞的增殖及甲状腺髓样癌的发生。甲状腺髓样癌和乳头状癌的癌细胞中也发现了GLP-1受体,所以GLP-1受体激动剂也可能在其他类型的甲状腺癌中发挥作用<sup>[17]</sup>。

### 3 GLP-1与结直肠癌

结直肠癌已经成为世界第三大癌症<sup>[18]</sup>。糖尿病与结直肠癌的发生及患者的死亡关系密切<sup>[19]</sup>:胰岛素通过激活其受体来刺激结肠肿瘤细胞的增殖;GLP-1受体激动剂能够促进β细胞分泌胰岛素,这可能促进了肿瘤的生长。然而,Koehler等将艾塞那肽应用于表达GLP-1R的鼠CT26结肠癌细胞系中,发现艾塞那肽能够抑制CT26细胞增殖、诱导凋亡,并诱导细胞发生形态学改变;艾塞那肽还能够增强抗肿瘤药物诱导的细胞凋亡,在小鼠体内经艾塞那肽治疗后也可见肿瘤细胞大量凋亡<sup>[20]</sup>。他们同时证明:艾塞那肽通过增加细胞内cAMP的水平来抑制糖原合酶和胞外信号调节激酶(ERK1/2)的磷酸化作用,ERK1/2 MAPK信号途径参与结

肠癌细胞的激活,可作为抑制癌细胞增殖的靶点;激活ERK1/2能够增加肠上皮细胞的增殖,进而导致肿瘤形成,抑制ERK1/2通过调节凋亡相关蛋白来抑制肿瘤细胞的增殖。

### 4 GLP-1与乳腺癌

2型糖尿病与乳腺癌的发生密切相关,但机制却不明确,可能因为血中增高的胰岛素水平激活了胰岛素样生长因子-1而发挥促增殖作用。在乳腺癌细胞系中,艾塞那肽能够抑制癌细胞的增殖、抑制其聚集;并能有效降低小鼠体内肿瘤的质量,同时增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[21]</sup>。艾塞那肽通过诱导cAMP反应元件结合蛋白的磷酸化来增加乳腺癌细胞内cAMP的含量;在其他的癌细胞中,cAMP也表现出诱导凋亡、抑制增殖的作用,增加的cAMP通过激活P38 MAPK途径抑制乳腺癌细胞的增殖<sup>[21]</sup>。

### 5 GLP-1与前列腺癌

在人前列腺癌组织中,GLP-1R与前列腺癌标志物P504S共表达,艾塞那肽明显抑制了前列腺癌细胞系LNCap、PC3和DU145的细胞增殖,而抑制GLP-1R或进行GLP-1R敲除后,在LNCap细胞系中的这种抑制作用则被解除;所以,GLP-1受体激动剂在前列腺癌中的作用是通过GLP-1R来实现的;在无胸腺小鼠中体内,艾塞那肽能有效减少肿瘤表达P504S;在前列腺癌细胞系中,艾塞那肽主要通过抑制ERK-MAPK磷酸化起作用<sup>[22]</sup>。

### 6 小结

GLP-1及其类似物是新兴的降糖药物,以其促进胰岛素分泌、减少胰高血糖素分泌的作用而被广泛应用于糖尿病患者中。其降糖外的作用,包括与癌症的相关性,也越来越受到学者们的广泛关注 and 重视。从细胞及动物实验结果来看,GLP-1在癌症中倾向于起保护作用,然而受人体复杂微环境和种属差异的影响,GLP-1在人体中与癌症的关系还有待于进一步研究。

### 参考文献

- [1] Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond[J]. Annu Rev Physiol, 2014, 76: 535-559.
- [2] van Genugten RE, Möller-Goede DL, van Raalte DH, et al. Extra-pancreatic effects of incretin-based therapies: potential benefit for cardiovascular-risk management in type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(7): 593-606.
- [3] Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation[J]. Endocrinology, 2010, 151(4): 1473-1486.

- [4] Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, et al. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe?[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(7): 2118-2125.
- [5] Cure P, Pileggi A, Alejandro R. Exenatide and rare adverse events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18): 1969-1970.
- [6] Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 150-156.
- [7] Butler PC, Matveyenko AV, Dry S, et al. Glucagon-like-peptide-1 therapy and the exocrine pancreas: innocent bystander or friendly fire?[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(1): 1-6.
- [8] Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras (G12D) mouse model[J]. *Diabetes*, 2012, 61(5): 1250-1262.
- [9] Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin[J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1604-1615.
- [10] Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(1): 153-159.
- [11] Koehler JA, Baggio LL, Lamont BJ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation modulates pancreatitis associated gene expression but does not modify the susceptibility to experimental pancreatitis in mice[J]. *Diabetes*, 2009, 58(9): 2148-2161.
- [12] Zhao H, Wang L, Wei R, et al. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor inhibits tumorigenicity and metastasis of human pancreatic cancer cells via PI3K/Akt pathway[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(9): 850-860.
- [13] Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2010, 467(7319): 1114-1117.
- [14] Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, et al. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(3): 853-860.
- [15] Gallo M. Thyroid safety in patients treated with liraglutide[J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(2): 140-145.
- [16] Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1 – based therapies increase cancer risk?[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(2 Suppl): S245-252.
- [17] Gier B, Butler PC, Lai CK, et al. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): 121-131.
- [18] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1490-1502.
- [19] Zanders MM, Vissers PA, Haak HR, et al. Colorectal cancer, diabetes and survival: epidemiological insights [J]. *Diabetes Metab*, 2014, 40(2): 120-127.
- [20] Koehler JA, Kain T, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor activation inhibits growth and augments apoptosis in murine CT26 colon cancer cells[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(9): 3362-3372.
- [21] Ligumsky H, Wolf I, Israeli S, et al. The peptide-hormone glucagon-like peptide-1 activates cAMP and inhibits growth of breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(2): 449-461.
- [22] Nomiyama T, Kawanami T, Irie S, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, attenuates prostate cancer growth[J]. *Diabetes*, 2014, 63(11): 3891-3905.

(收稿日期: 2014-10-22)

(上接第268页)

- 10b is a prognostic indicator in colorectal cancer and confers resistance to the chemotherapeutic agent 5-fluorouracil in colorectal cancer cells[J]. *Ann Surg oncol*, 2012, 19(9): 3065-3071.
- [32] Chai H, Liu M, Tian R, et al. miR-20a targets BNIP2 and contributes chemotherapeutic resistance in colorectal adenocarcinoma SW480 and SW620 cell lines[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2011, 43(3): 217-225.
- [33] Slaby O, Svoboda M, Fabian P, et al. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer[J]. *Oncology*, 2008, 72(5-6): 397-402.
- [34] 刘楠启, 孟胜男, 刘莹, 等. 结直肠癌中 microRNA-625 表达的临床意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(29): 3158-3162.

(收稿日期:2014-11-25)