



河南师范大学

NENAN NORMAL UNIVERSITY

读书报告

报告人：赵文丽

时间：2019年08月04日



SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

HEALTH AND MEDICINE

Hepatocyte-specific HIF-1 α ablation improves obesity-induced glucose intolerance by reducing first-pass GLP-1 degradation

Yun Sok Lee^{1*}, Matthew Riopel¹, Pedro Cabrales², Guatam K. Bandyopadhyay¹

肝细胞特异性的HIF-1 α 敲除，通过减少GLP-1的初步降解来改善由肥胖引起的葡萄糖耐受不良

IF=15.804

2019年7月发表



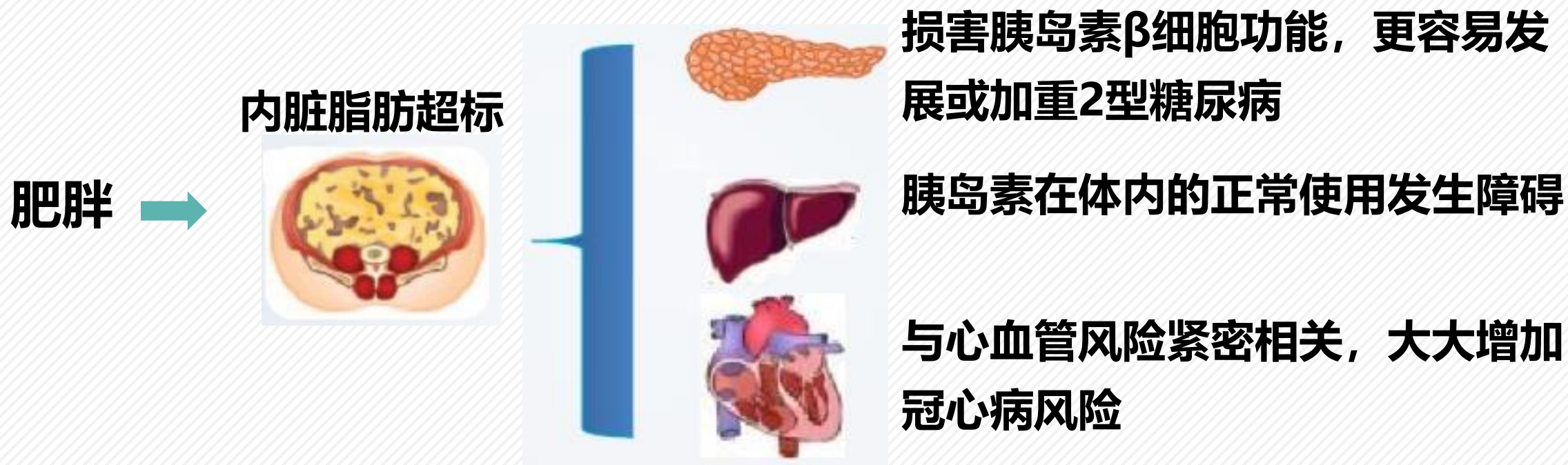
目录

CONTENT

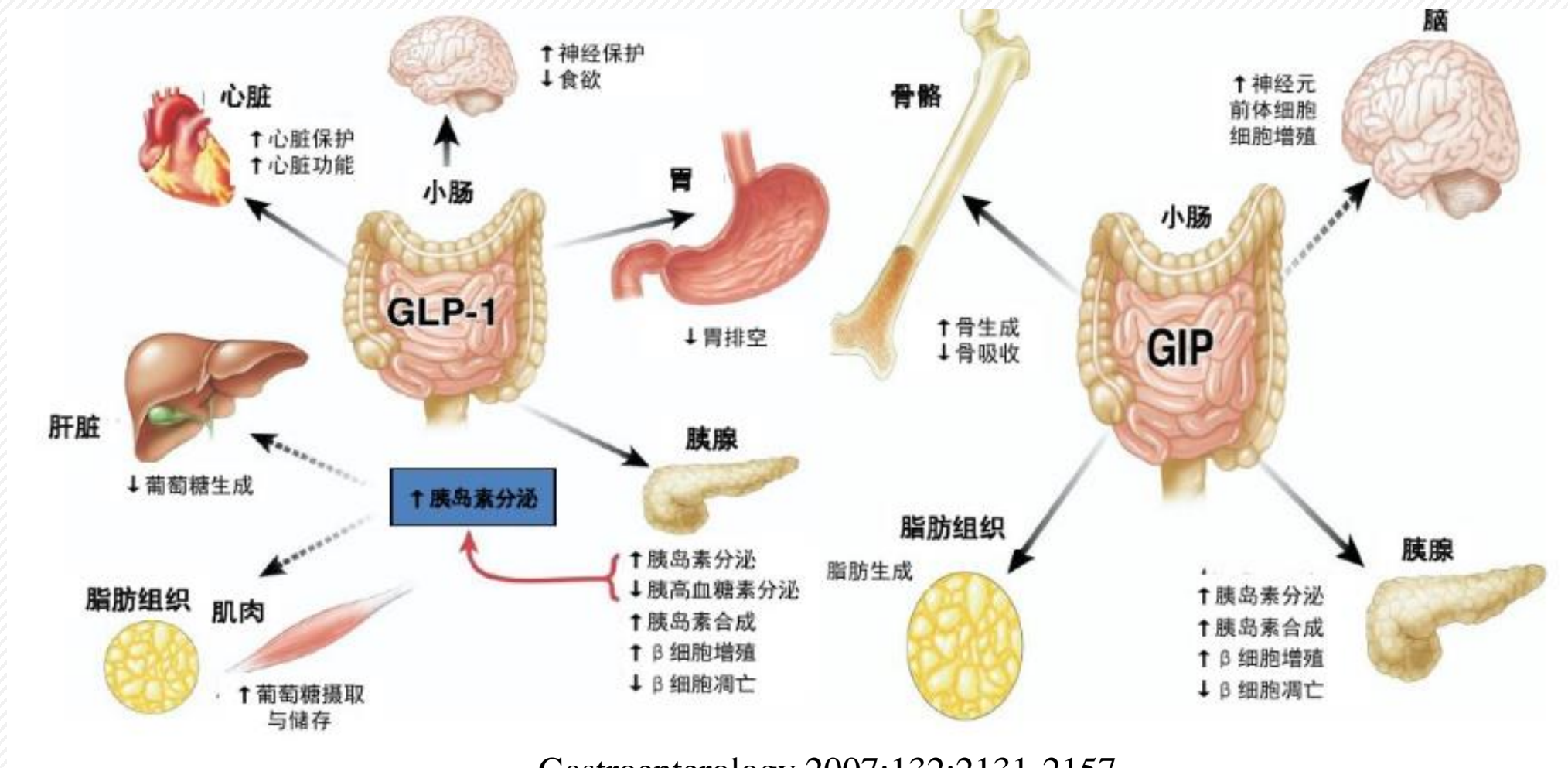
- 1 研究背景
- 2 方法与结果
- 3 结论

1 研究背景

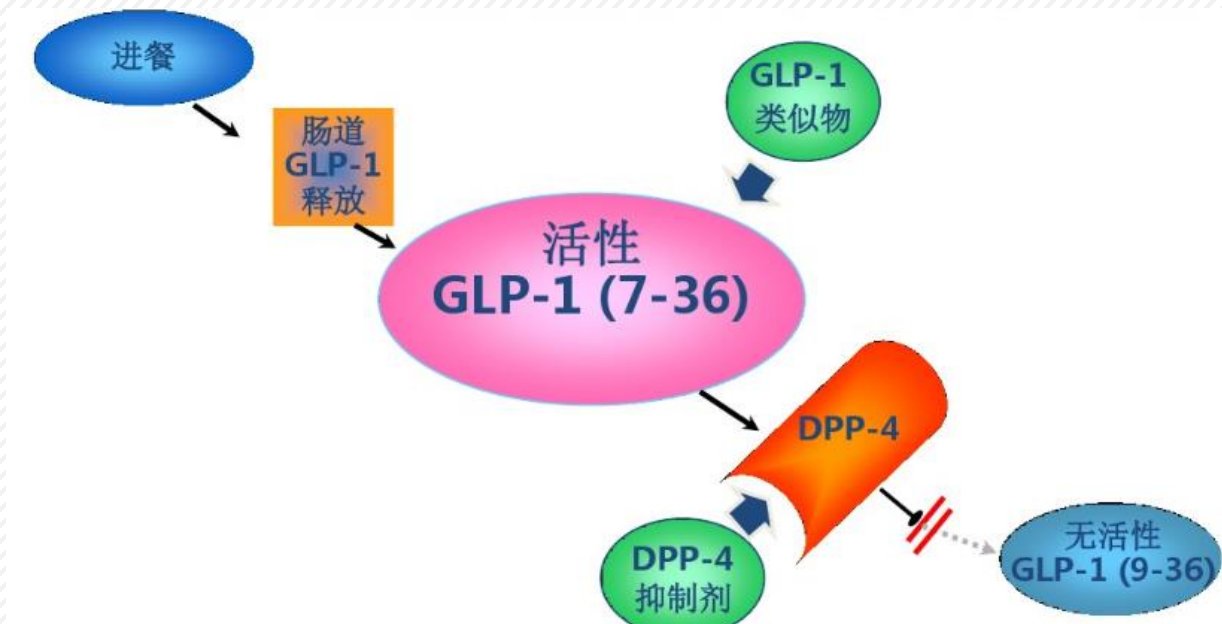
肥胖会引起多种疾病，直接危害患者的身体健康。并且越来越多的研究证明，肥胖是导致**糖尿病**出现的常见因素。



肠促胰岛素 (GLP-1和GIP)



Gastroenterology 2007;132:2131-2157



- ◆ GLP-1被DPP4靶向，体内半衰期为1.5至2分钟。
- ◆ 循环中的肠促胰岛素一旦释放会被特定的肽酶双肽酰肽酶-4 (DPP4)迅速灭活，并最终由肾脏清除。
- ◆ 使用长效GLP-1受体激动剂或DPP4抑制剂可改善2型糖尿病患者的血糖。
- ◆ 然而，肥胖如何降低GLP-1活性水平的机制尚不清楚。
- ◆ 本研究发现肥胖会增加肝脏缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)，使DPP4表达增加。

2 实验方法与结果

为了检测肥胖对肝脏氧稳态的影响 (HIF-1 α 和 HIF-2 α)



C57BL6小鼠

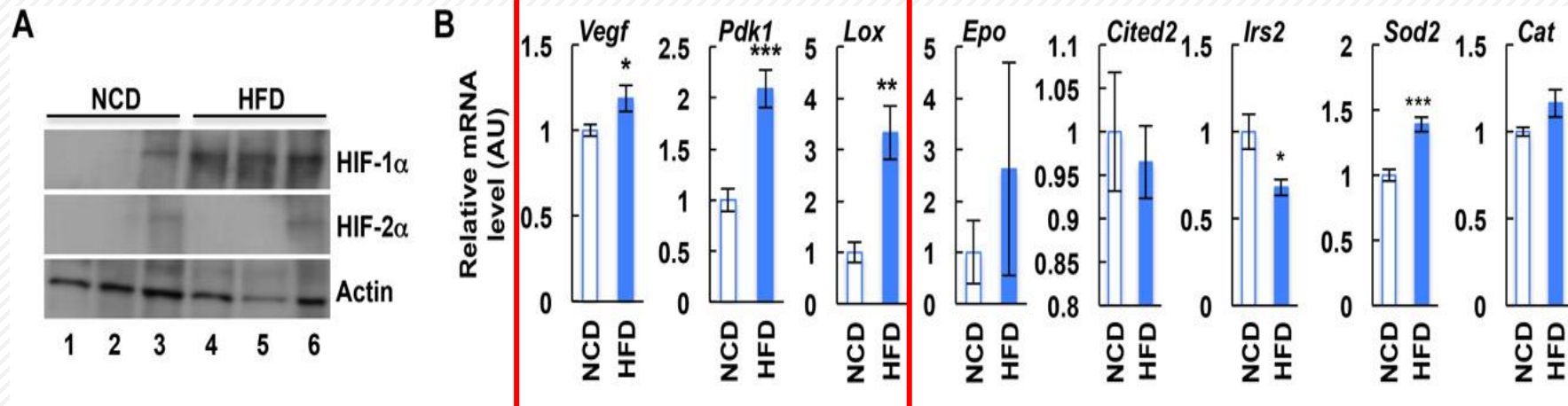


正常饮食 NCD

高脂饮食 HFD



HIF-1 α 和HIF-2 α 及其靶基因的表达



HFD小鼠肝脏HIF-1 α 的蛋白质表达和HIF-1 α 的靶基因 (*Vegf*, *pdk1* 和 *lox*) 的mRNA水平相比于NCD对照小鼠显著增加, 肥胖小鼠肝脏中HIF-2 α 蛋白水平和几种HIF-2 α 特异性靶基因 (如 *Epo*, *Cat*, *Cited2*和 *Irs2*) 的 mRNA表达没有增加, 说明饮食诱导的肥胖对肝脏HIF- α 蛋白表达的具有同种型选择性。

肥胖会增加肝脏HIF-1 α 的表达

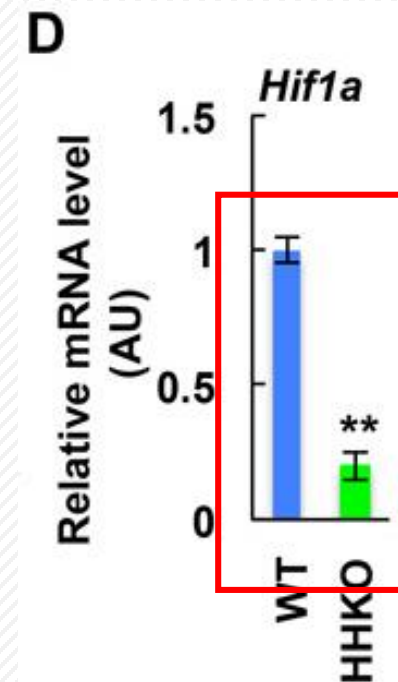
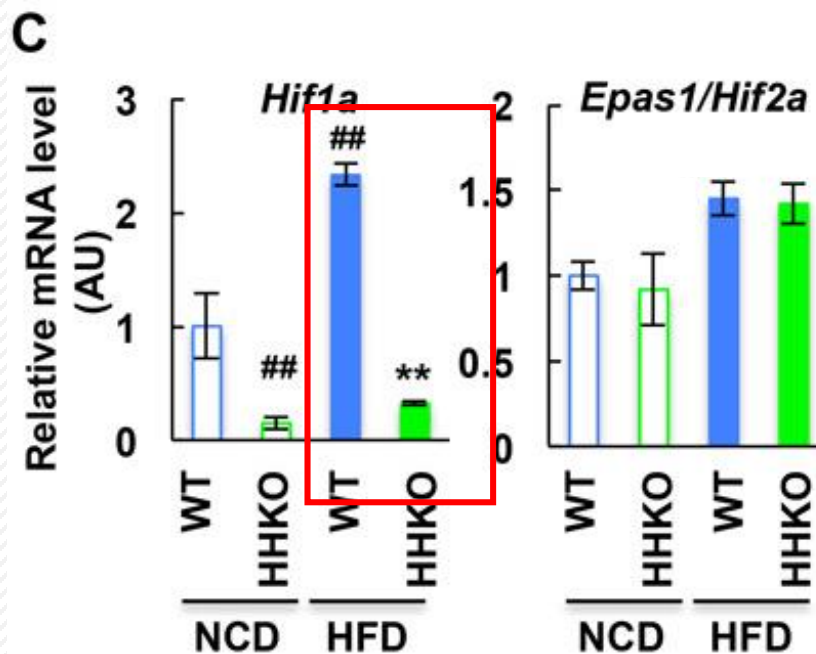
为了探究HIF-1 α 在肥胖引起的肝功能障碍中的作用

制作肝细胞特异性HIF-1 α KO (HHKO) 小鼠

进行正常饮食 NCD和高脂饮食HFD

检测HIF1 α 和HIF2 α
的mRNA表达量

分离HFD小鼠的原代肝细胞并检测HIF1 α 和HIF2 α 的
mRNA表达量

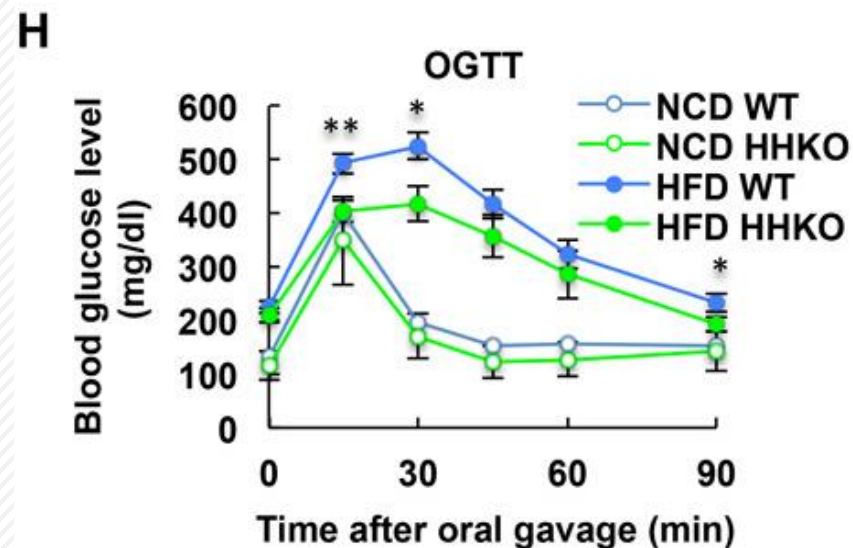
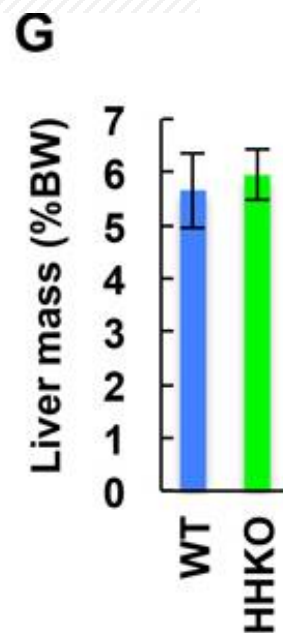
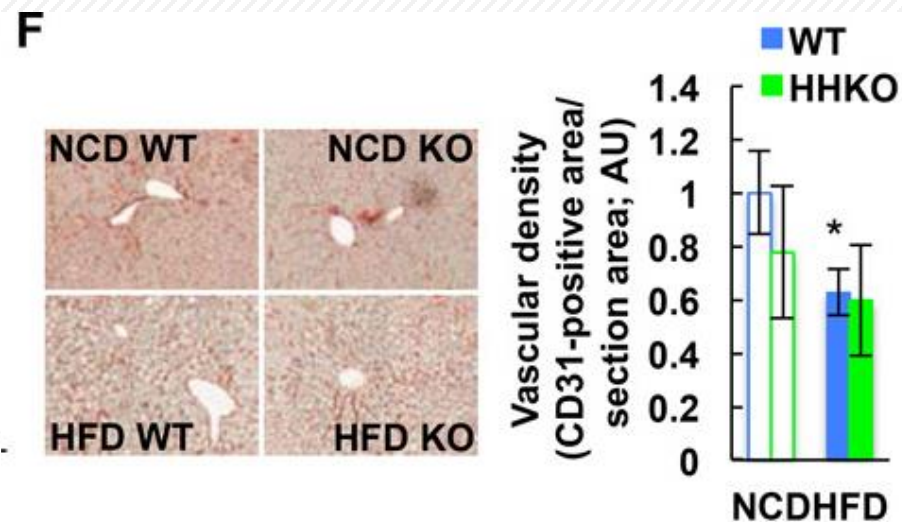
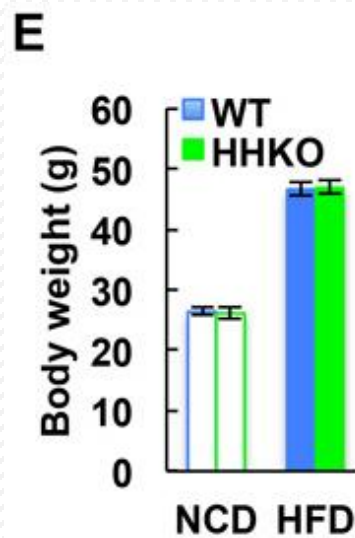


- ◆ 体重
- ◆ 肝脏重量
- ◆ 肝血管密度



分别对两种饮食条件下的两种小鼠进行口服糖耐量检测

肝细胞HIF-1 α 的缺失在不改变体重的情况下改善了葡萄糖耐量。

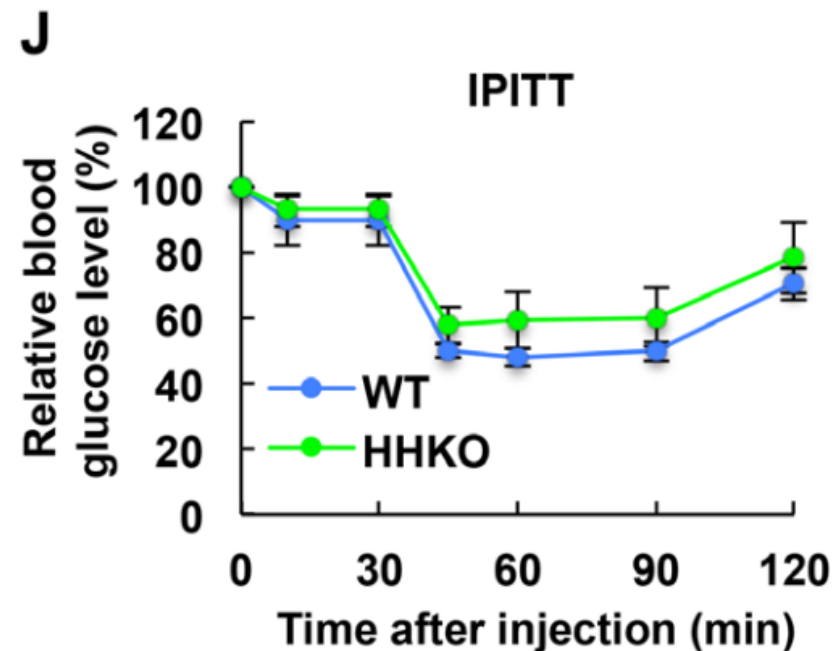
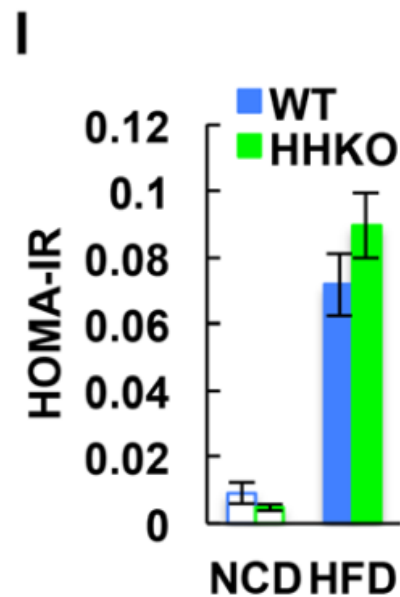


HFD HHKO 小鼠中葡萄糖耐量的改善是否与胰岛素敏感性的改善相关?



胰岛素抵抗指数

胰岛素耐量



HFD HHKO 小鼠中葡萄糖耐量的改善并不是由于胰岛素敏感性的改善。

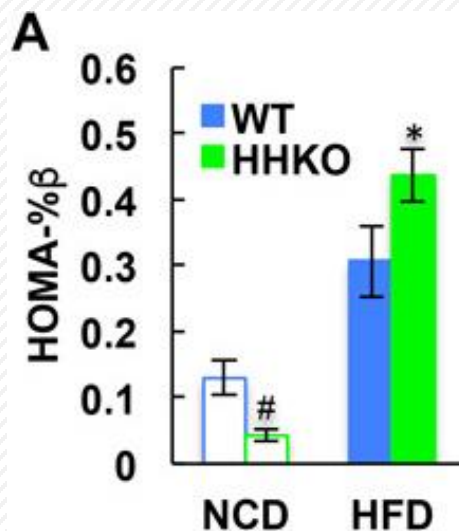
HFD HHKO 小鼠中葡萄糖耐量的改善是什么原因引起的呢?



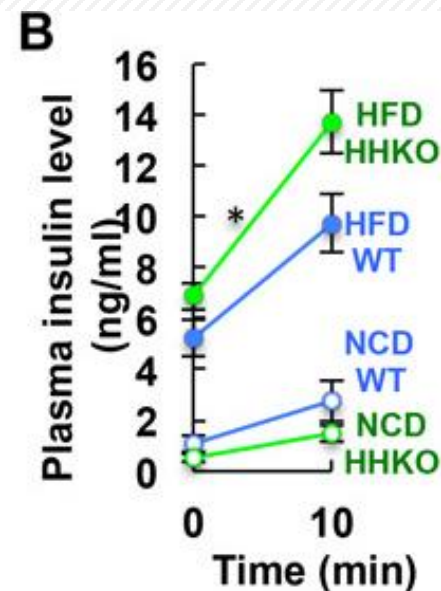
胰岛素的分泌量是否增加呢?



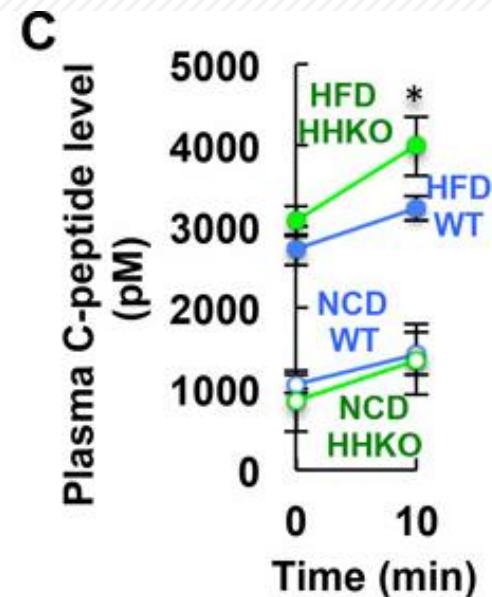
- ◆ 胰岛β细胞功能指数
- ◆ 血胰岛素水平
- ◆ 血C肽水平
- ◆ 胰岛腺胰岛素含量
- ◆ 胰岛腺质量
- ◆ β 细胞量



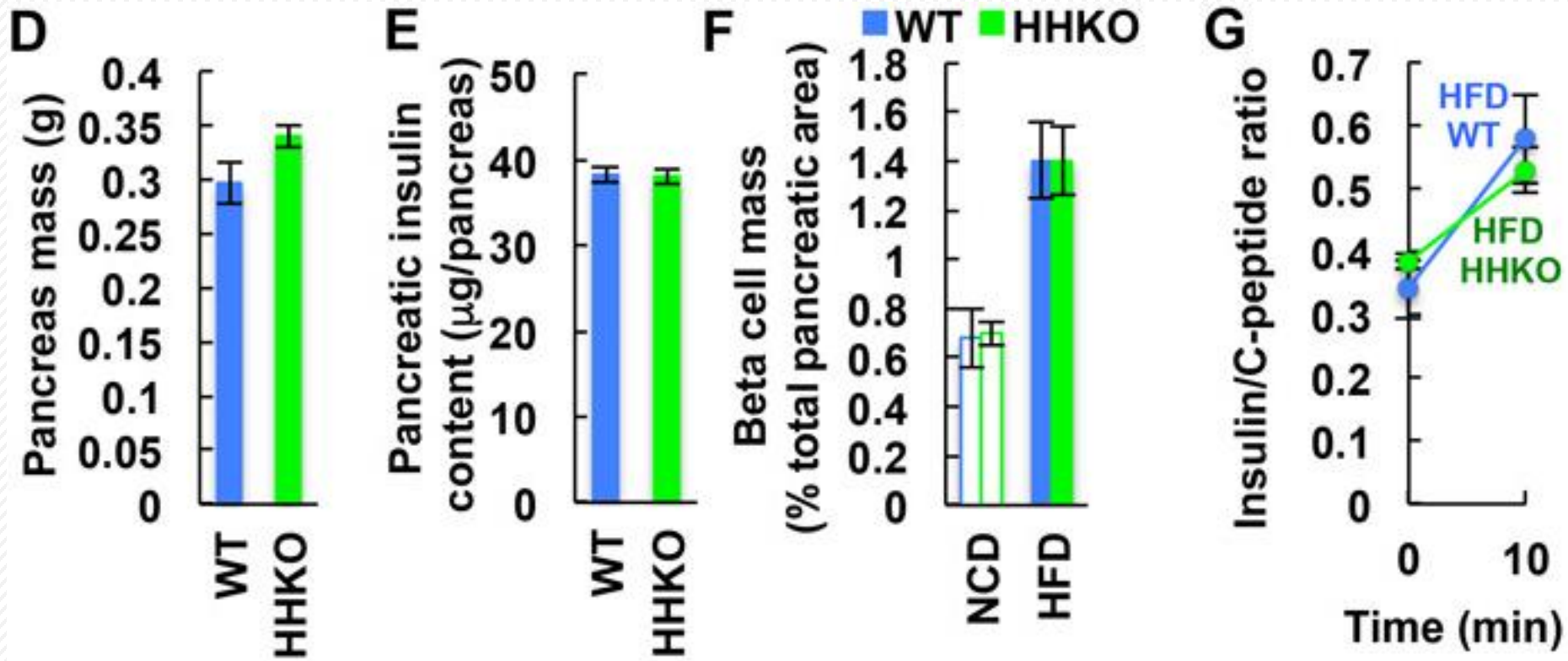
胰岛β细胞功能指数



血胰岛素水平



血C肽水平



胰腺质量

胰腺胰岛素含量

 β 细胞量

血浆胰岛素/ C肽比率

这些结果表明，HHKO主要通过增加 β 细胞胰岛素分泌，而不改变胰岛素敏感性， β 细胞量来改善肥胖诱导的葡萄糖耐受不良。

为了研究HHKO小鼠中增加的 β 细胞胰岛素分泌是否与增加的**肠促胰岛素GLP-1**作用相关。

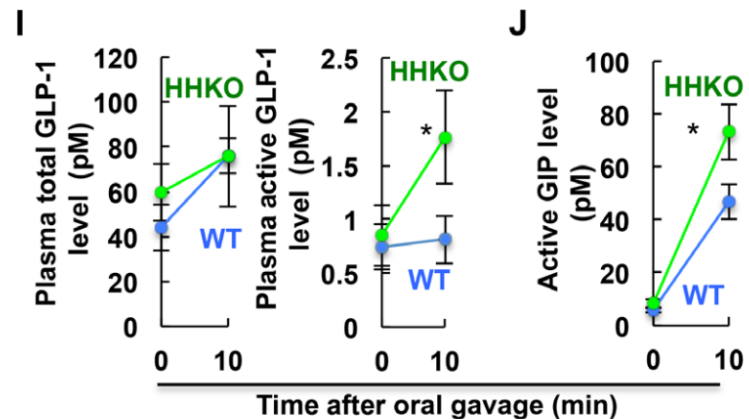
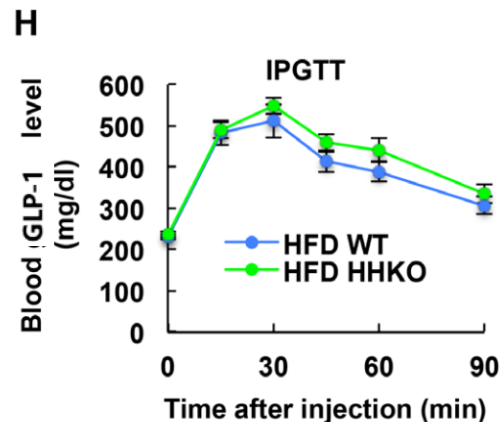
IPGTT

禁食6h后进行
葡萄糖灌喂

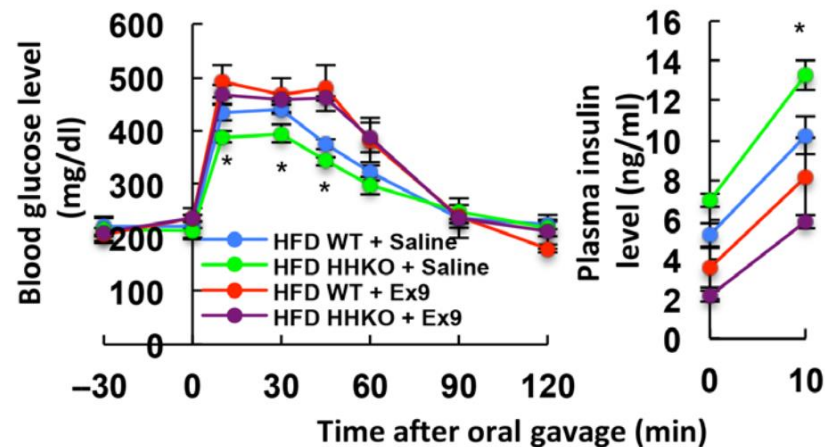
为了测试HFD HHKO小鼠中葡萄糖耐量的改善是否与GLP-1活性水平增加有关。

GLP-1受体拮抗剂exendin-9 (ex9)
注射HFD WT和HHKO小鼠

口服葡萄糖耐量



K



通过增加循环活性GLP-1水平增加 β 细胞胰岛素分泌和改善葡萄糖耐量。

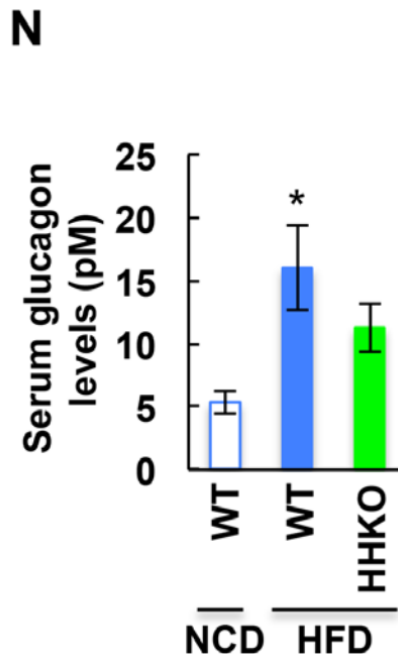
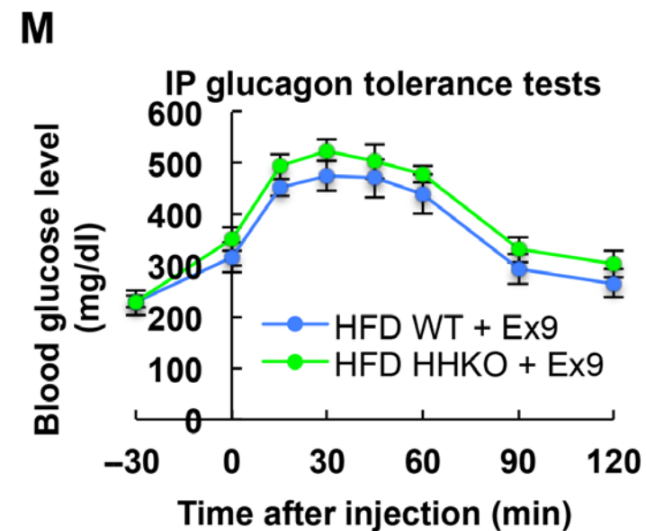
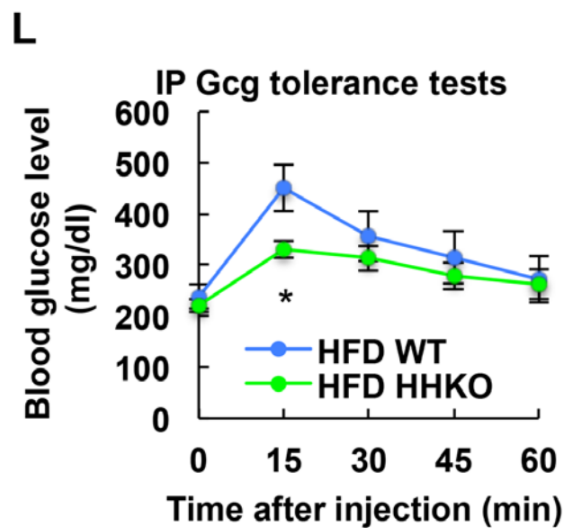
胰高血糖素作用增加是高血糖的重要原因，也有研究发现GLP-1可抑制高血糖素分泌并作用于葡萄糖动态平衡



HHKO小鼠中血浆GLP-1活性水平的升高是否会导致肝脏胰高血糖素敏感性降低呢？



腹腔注射胰高血糖素耐量实验
(用或不用GLP-1受体抑制剂)



这些结果表明，在肥胖中，增加的肝细胞HIF-1 α 主要通过降低GLP-1作用而增加胰高血糖素敏感性。

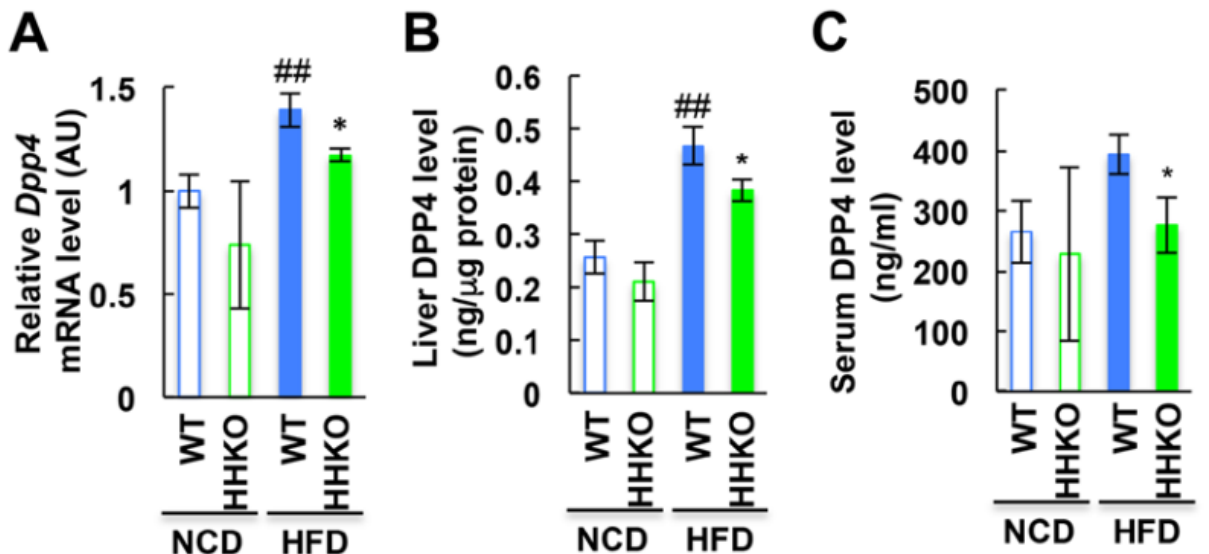
以上的研究发现HFD HHKO小鼠中血浆GLP-1的活性增加，但总体水平没有发生变化。



**HHKO降低GLP-1失活?
(GLP-1失活主要由DPP4介导)**

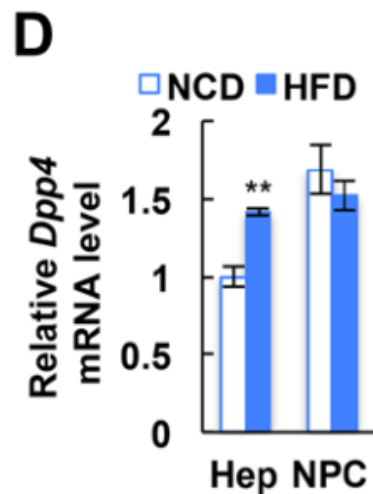


肥胖和肝特异性HIF-1 α KO对全身和肝脏DPP4表达的影响



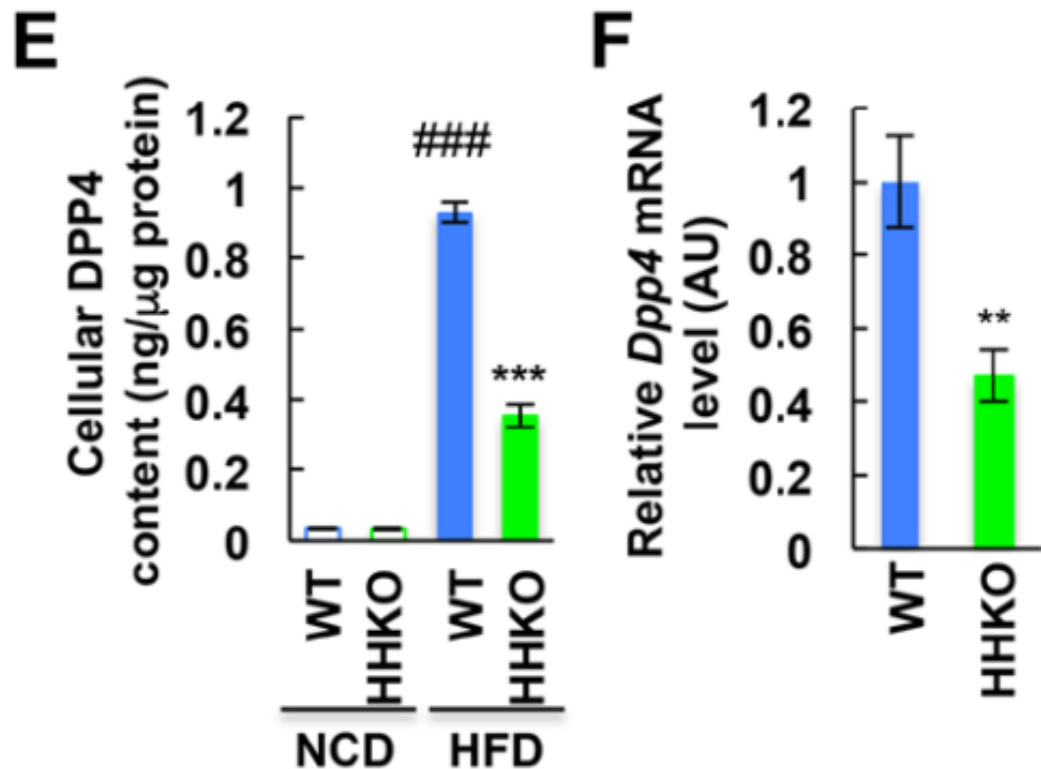
肝脏Dpp4

血清Dpp4

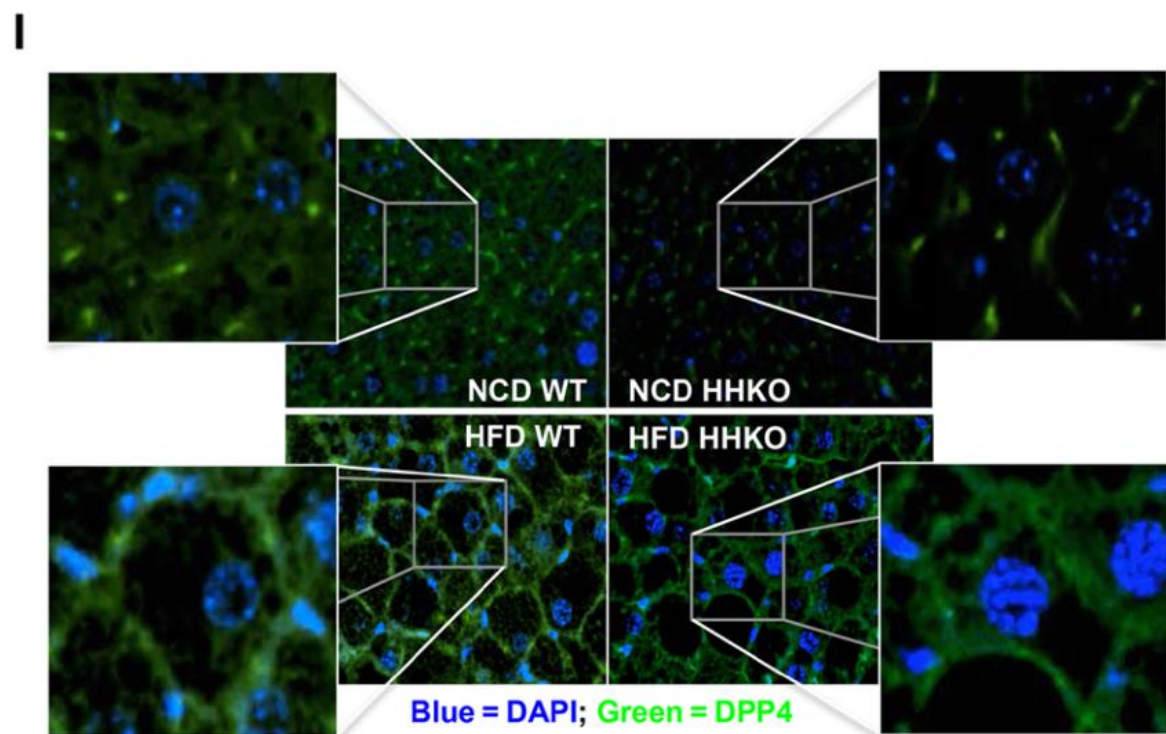


Hep: **肝实质细胞**指肝功能的单位

NPC: **肝非实质细胞**指不具有肝功能的细胞



原代肝细胞中Dpp4的含量

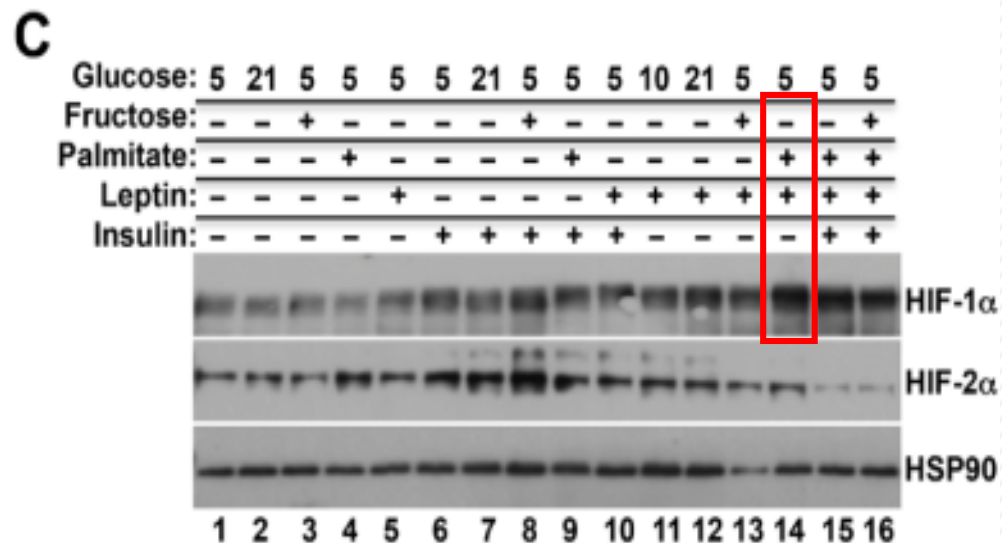
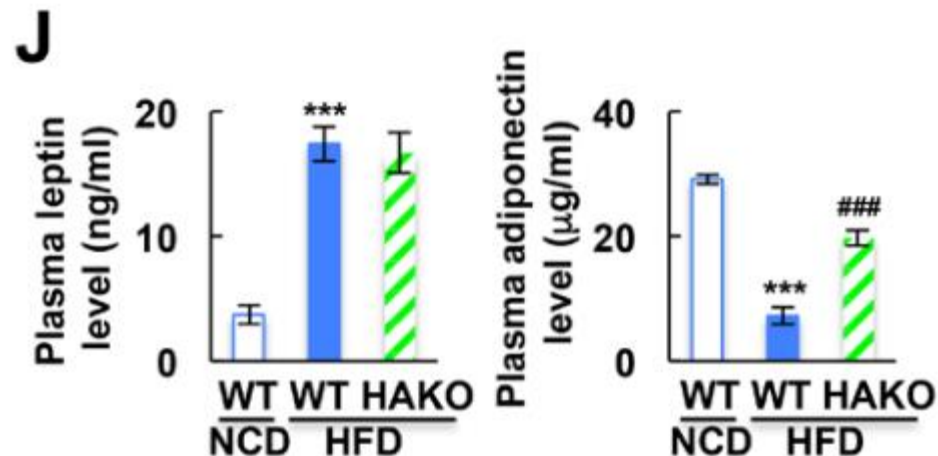


这些结果表明肝细胞HIF-1 α 的缺失通过降低肥胖诱导的肝脏DPP4表达，从而减少GLP-1降解。

肥胖刺激肝脏HIF-1 α 表达的通路是什么呢?



用肥胖症中通常增加的**激素和营养素**的不同组合孵育原代肝细胞 (**瘦素、胰岛素、果糖、棕榈酸和葡萄糖**)



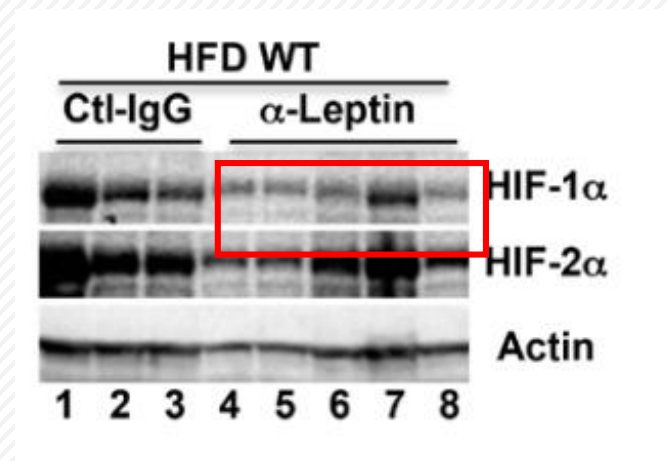
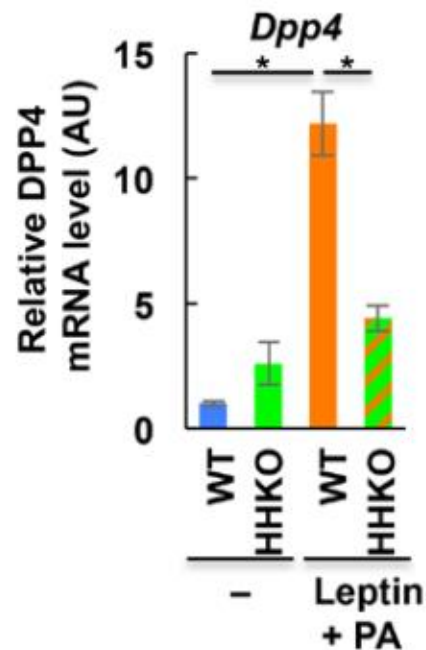
从上到下依次是葡萄糖、果糖、棕榈酸、瘦素、胰岛素

血浆**瘦素**浓度增加是否对肥胖诱导的肝脏HIF-1 α 表达至关重要



将**抗瘦素中和抗体**注射到 HFD/肥胖小鼠

D



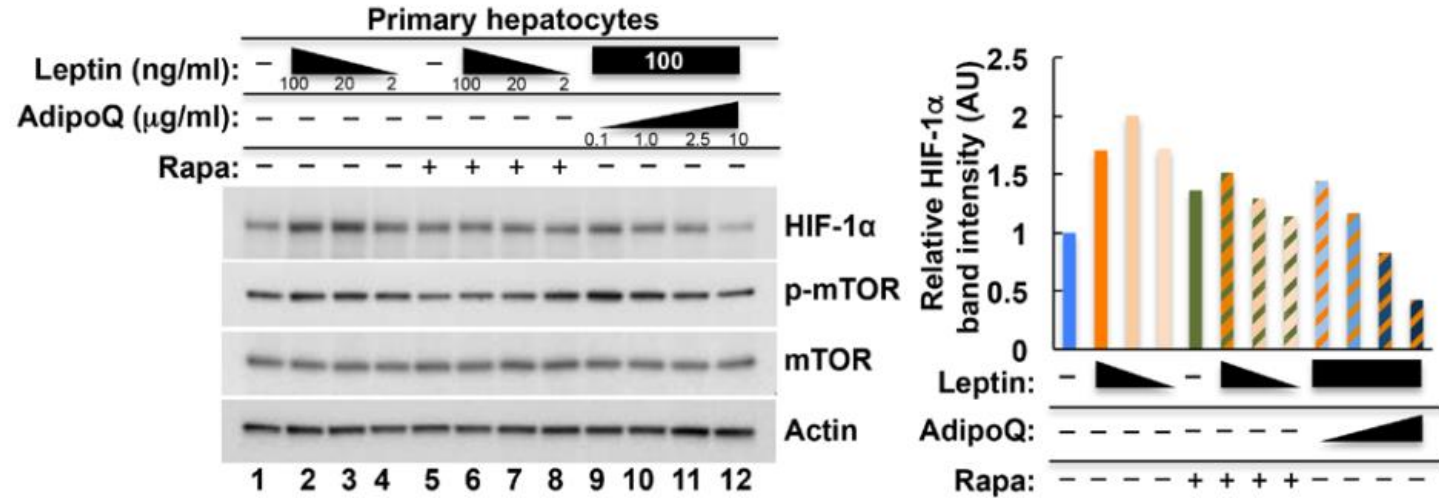
说明瘦素对肥胖诱导的肝脏HIF-1 α 表达至关重要

在之前的研究中发现，胰岛素增敏激素脂联素血浆水平在肥胖症中降低，并且**脂联素**可以在某些生理环境中抵消瘦素。



检测血浆脂联素水平是否也与肥胖中肝脏 HIF-1 α 表达的有关

F



这些结果表明瘦素通过mTOR依赖性信号传导途径刺激HIF-1 α 表达，并且脂联素可以抵消这种作用。

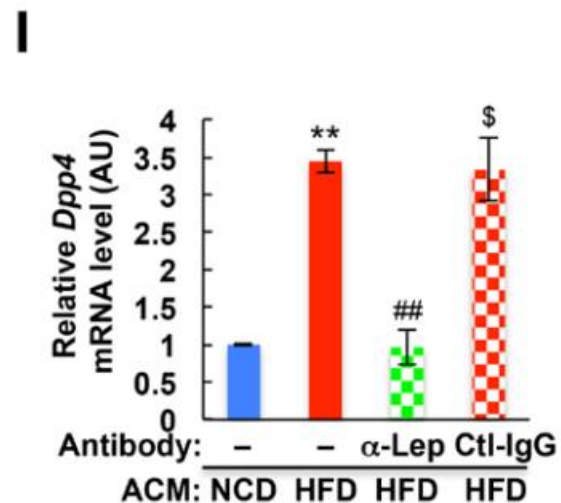
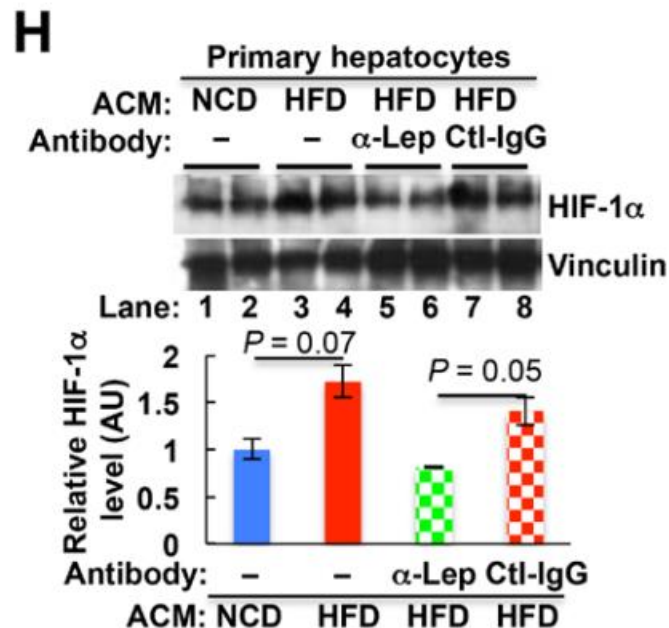
瘦素和脂联素是脂肪细胞特异性激素



为了直接测定肥胖脂肪细胞是否可以向肝细胞发信号以增加HIF-1 α 表达。



作者用培养WT小鼠的脂肪细胞培养液来培养原代肝细胞



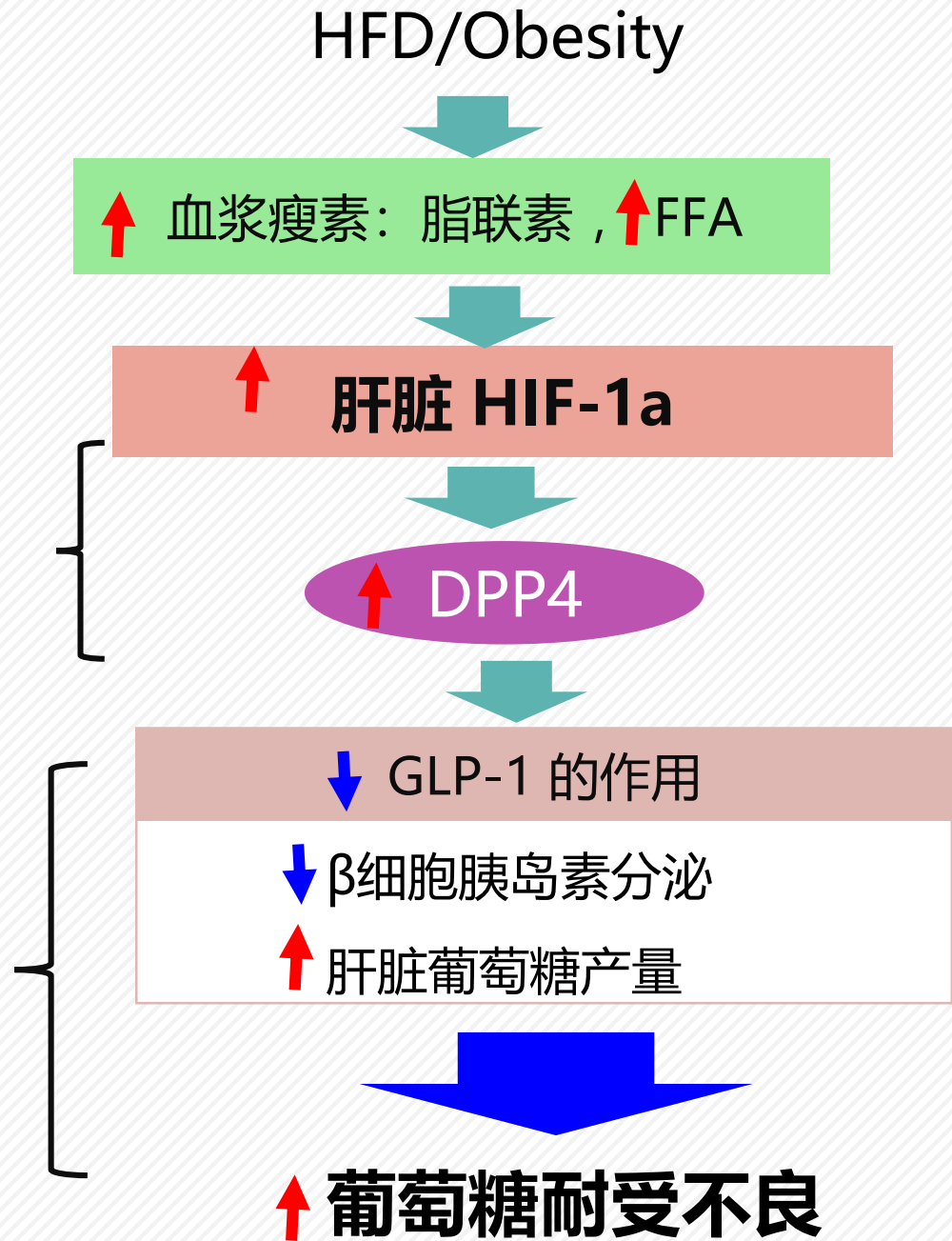
这些结果表明肥胖脂肪细胞可以向肝细胞发出信号以增加 Hif-1 α mRNA和蛋白质表达。

4

结论

肝脏GLP-1活性增加

系统代谢障碍



敬请各位老师同学批评指正！

报告人：赵文丽

时间：2019年08月04日