

肥胖症中的 GLP-1 信号传导： 监测 GPCR 动态的技术

肥胖症研究的新纪元

胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 改变了世界对肥胖症的认知。肥胖症曾被视为一种热量失衡导致的疾病，如今被认为是一种复杂的内分泌和炎症性疾病，受到肠道、胰腺、大脑和脂肪组织之间激素信号传导的调节。

以 GLP-1 为基础的疗法（如受体激动剂）在过去二十年中取得了显著的临床成功¹。自 2005 年以来，已有 13 种不同的疗法被开发用于治疗糖尿病或超重²。在这 13 种疗法中，公开数据显示其上市首年表现强劲，表明该领域的治疗需求旺盛。

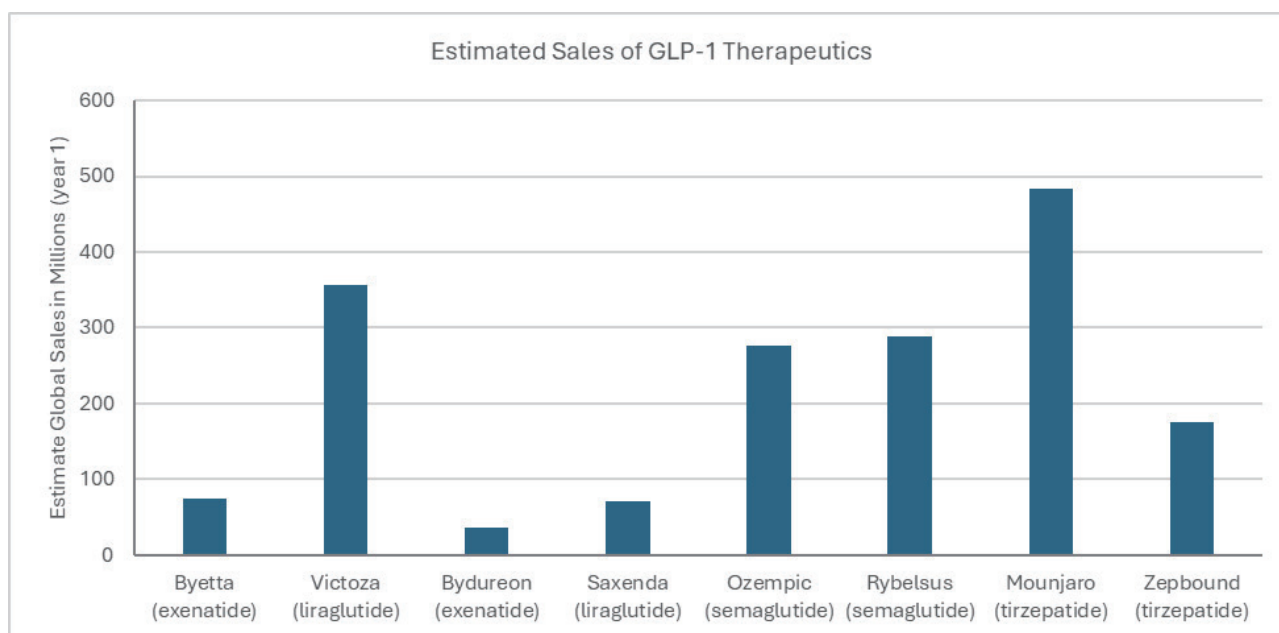


表 1. 自 2005 年起获得美国批准的 GLP-1 疗法全球销售额估计。各列数据代表公开可得的上市后首年全球销售额数据。

由于这些疗法的成功，人们越来越关注于全面解析 GLP-1 信号传导通路，包括以下问题：

- GLP-1 受体在细胞水平上如何表现？
- 下游 GLP-1 信号传导随时间推移会发生什么变化？
- GLP-1 通路如何与炎症和能量代谢相互关联？

Promega 的生物发光和基于细胞的技术为探索这些问题、将 GLP-1 受体激活与细胞、代谢及炎症结果联系起来提供了手段。

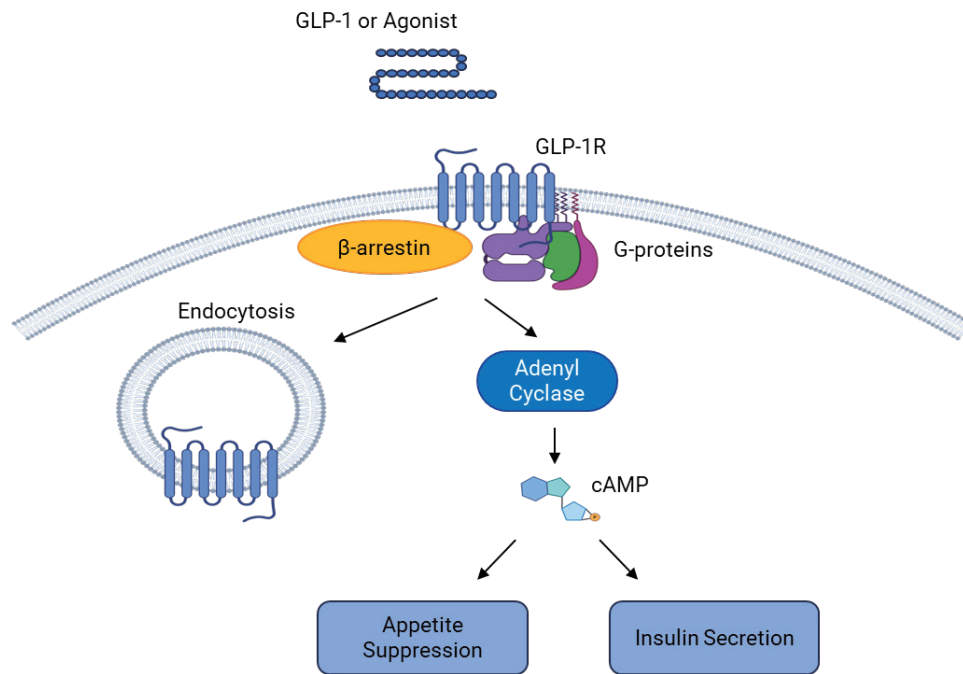


图 1. GLP-1 作用机制。肠促胰素受体是 G 蛋白偶联受体，可导致 cAMP 信号传导。

理解 GLP-1 受体激活：一个整合的视角

GLP-1 通过激活 GLP-1 受体（GLP-1R）发挥其生物学效应。作为 G 蛋白偶联受体（GPCR），GLP-1R 的结合导致腺苷酸环化酶的激活和 cAMP 的产生¹。这进一步促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌，并增强外周组织对葡萄糖的摄取。除了这一经典的 cAMP 通路外，GLP-1R 激活还参与 β-抑制蛋白介导的信号传导，影响 ERK1/2 磷酸化，并调节受体内化与再循环动力学³。这些非经典机制已成为深入研究的热点领域，因其可导致信号偏向性（signal bias），并可能解释不同 GLP-1 受体激动剂在疗效与耐受性方面的差异。

在临床上，GLP-1 受体激动剂凭借其增强葡萄糖刺激的胰岛素释放、同时抑制食欲和延缓胃排空的能力，在 2 型糖尿病和肥胖症的管理中取得了显著成功。这直接应用于减少过度脂肪堆积，即肥胖症的特征表现⁴。GLP-1 疗法的成功激发了人们进一步解析 GLP-1 信号传导的浓厚兴趣，反映了药物开发中向机制精确性迈进的更广泛趋势。理解受体激活和下游效应器的精细结构，不仅有助于下一代 GLP-1 类似物和激动剂的理性设计，也推动了对更先进细胞检测技术和平台的需求。理解 GLP-1 的完整工作流程（包括其下游信号传导过程）需要明确以下信息特征：

1. 受体结合与内化
2. 信号传导
3. β-抑制蛋白招募
4. 激素分泌
5. 炎症反馈
6. 激动剂效应研究

Promega 提供一系列检测方法，使科学家能够理解多个生物学层面。这一技术体系使科学家能够探索 GLP-1 生物学的各个方面，从受体结合到哪些细胞因子存在异常表达。其中包括一系列萤光素酶报告基因，能够对靶标进行明亮、灵敏的生物发光检测。这些能够如此透彻地理解 GLP-1 信号生物学的工具，在肥胖症研究的潜在疗法开发中具有广泛的应用，因为在该领域需要全面的信息才能做出明智的决策。在下面的章节中，我们将逐一介绍不同的检测方法和技术，这些方法和技术能够在 GLP-1 研究和疗法开发的每个阶段实现前沿水平的理解。

1. 受体结合与内化

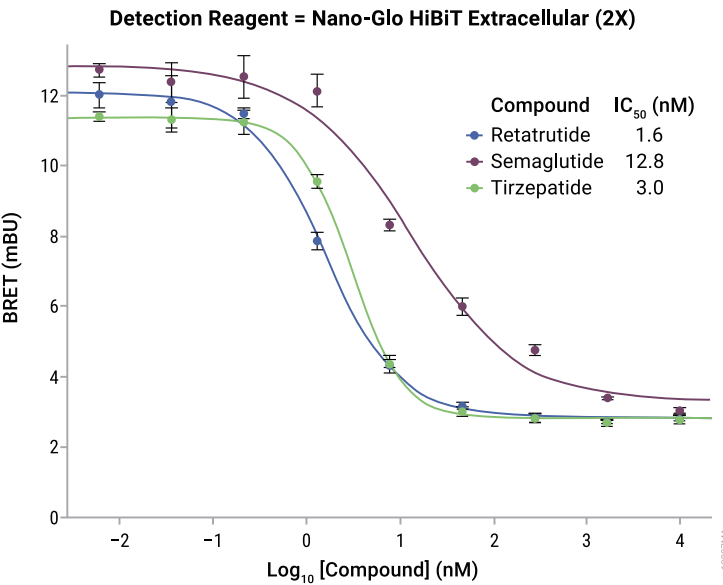


图 1. 使用 NanoBRET® TE 检测法和 HiBiT 标记的 GLP-1R 定量 GLP-1R 配体的亲和力。使用 retatrutide、semaglutide 和 tirzepatide 这三种 GLP-1R 激动剂以及 4.34nM exendin-4 肽示踪剂，在瞬时转染 HiBiT-GLP1R 的 HEK293 细胞中进行优化的 NanoBRET® TE 检测（每组 n=3）。配体结合反应进行 20 分钟后，使用 Nano-Glo® HiBiT 细胞外检测系统在 GloMax® Discover 微孔板读板上检测 NanoBRET®。

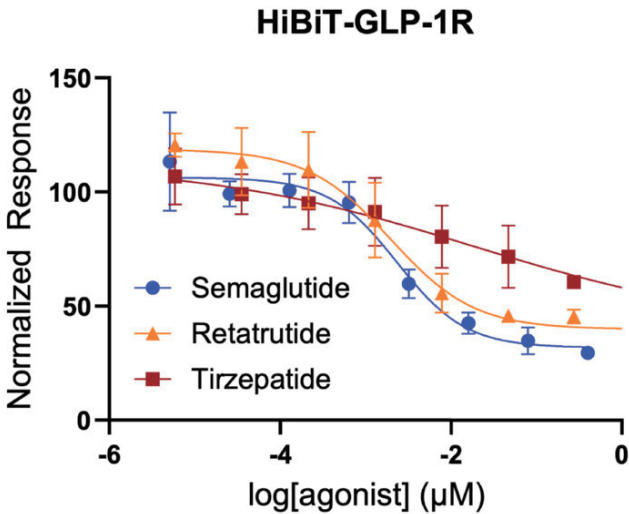


图 2. 激动剂诱导的 HiBiT 标记 GLP-1R 内化测量。结合后，GLP-1R 发生配体诱导的内吞作用，从而调节信号幅度和再循环。使用 Semaglutide、Retatrutide 或 Tirzepatide 处理通过降低 HiBiT 标记 GPCR 的表面密度来减少可检测到的 HiBiT 标记的 GLP-1R 信号。LgBiT 不能透过细胞膜，因此只能与细胞表面暴露的 HiBiT 结合。

2. 信号传导

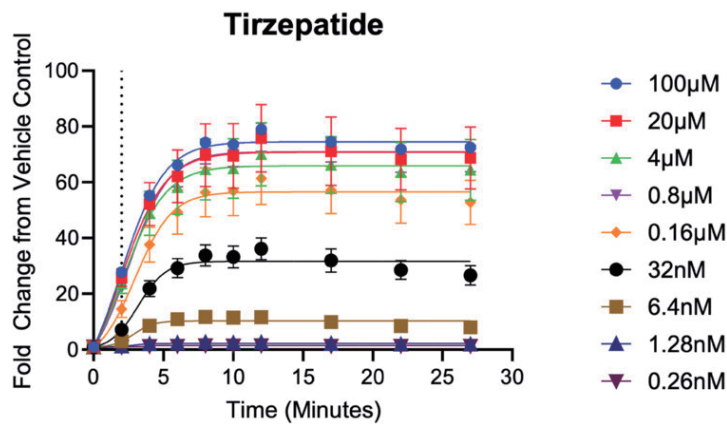


图 3. 使用 GloSensor™ 技术实时监测 GLP-1R 激动剂诱导的 cAMP 水平变化。GloSensor™ cAMP 检测法能够对 cAMP 水平进行动力学分析，以实时定量 GLP-1 受体激活后的第二信使信号传导。这是 GLP-1 信号启动的起始阶段，即配体结合并发生 GPCR 激活。

3. β- 抑制蛋白招募

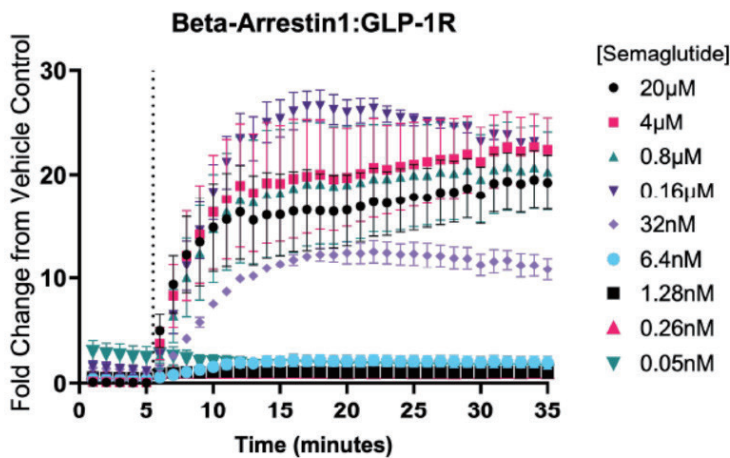


图 4. 使用 NanoBiT® 技术实时监测激动剂诱导的 β-抑制蛋白向 GLP-1R 的招募。通过 NanoBiT® 检测法测量受体-接头蛋白或受体-配体复合物的形成，揭示信号传导中的功能多样性。该过程是信号传导与受体转运之间的关键调控节点，NanoBiT® 技术可在活细胞中提供对该相互作用的动态洞察。

4. 激素分泌

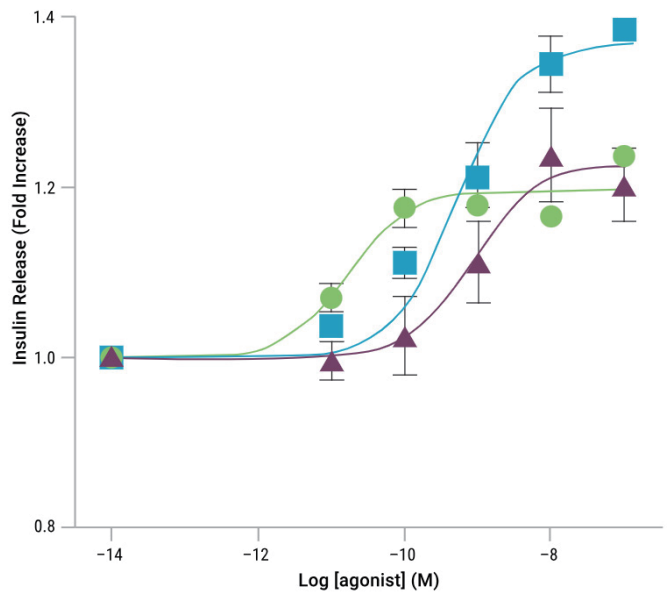


图 5. 使用 Lumit® 胰岛素和胰高血糖素检测法定量 GLP-1 受体激动剂如何刺激胰岛素释放。这些检测法能够对胰腺或模型细胞系统释放的激素进行生物发光、免洗的定量检测。GLP-1 信号传导驱动胰岛素和胰高血糖素分泌，将受体活性与血糖控制直接联系起来。Promega Lumit® 免疫检测法简化了这些肽类激素的测量。GLP-1 受体激动剂药物以三种颜色表示：红色、蓝色和绿色（保持匿名）。

5. 炎症反馈

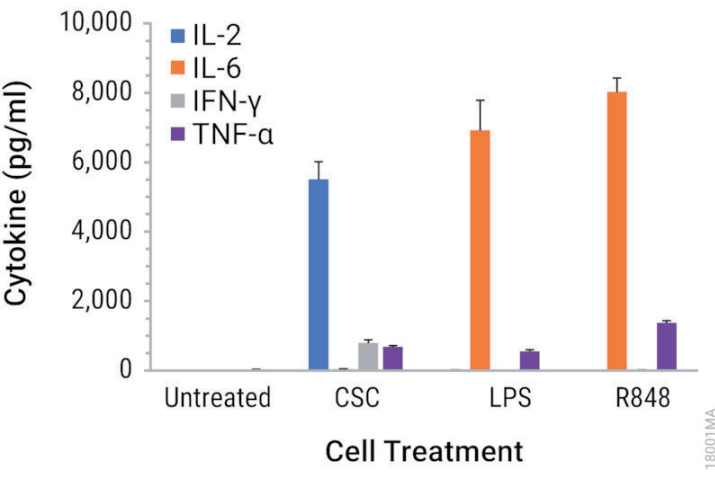


图 6. 使用相应的 Lumit® 细胞因子免疫检测法检测细胞因子。肥胖相关炎症是研究 GLP-1 信号传导时的一个重要考量因素。Lumit® 细胞因子检测法为定量关键细胞因子提供了一种快速、均质、生物发光的解决方案。下图，将人 PBMC 接种于 96 孔板中，每孔 100μl，并用细胞刺激混合物（CSC）、脂多糖（LPS）或 R848 处理 24 小时。通过将 Lumit® 读数整合到 GLP-1 受体工作流程中，研究人员无需洗涤步骤或专用设备即可快速监测炎症反应。

6. 激动剂效应研究

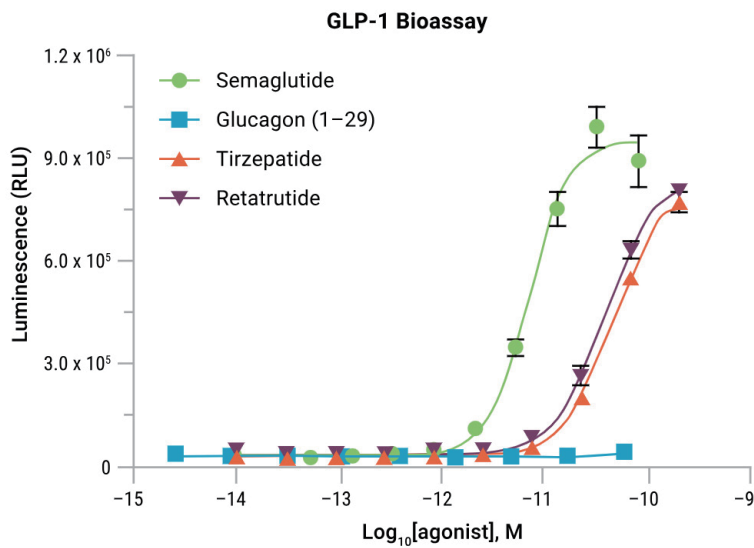


图 7. 使用肠促胰素相关生物检测法测量激动剂的滴度。GLP-1 生物检测法将分子事件与功能性结果联系起来。GPCR 激活后，腺苷酸环化酶产生 cAMP，进而触发反应元件（RE）的转录激活，导致 NanoLuc® 萤光素酶表达并产生生物发光信号。这提供了一个可量化的终点，用以表征激动剂的剂量 - 反应滴度如何与药理效力直接相关。

结论：从机制到意义

总结表

表征步骤	Promega 技术 / 检测
受体结合与内化	HiBiT 技术 NanoBRET® 靶标结合
信号传导	GloSensor™ cAMP 检测
β- 抑制蛋白（β-arrestin）招募	NanoBiT® 技术
激素分泌	Lumit® 胰岛素免疫检测
炎症反馈	Lumit® 细胞因子免疫检测
研究激动剂效应	GLP-1 生物活性检测

GLP-1 受体激动剂开启了肥胖治疗的新篇章，但理解其更广泛的生物学影响需要同样先进的工具。Promega 技术赋能研究人员探索完整的信号级联：受体结合、细胞内信号传导和免疫调节。通过在这些层面实现精确的发光测量，Promega 提供了将 GLP-1 信号转化为机制见解的手段，为肥胖研究的发现提供了新的机会。

相关资源

- [肥胖研究解决方案](#)
- [代谢性疾病研究解决方案](#)

参考文献

1. Drucker, D.J. (2025) GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond. Nat. Rev. Drug Discov. 24, 631–650.
2. Ozmosi (2025) Market overview: GLP-1 agonists and the obesity market. This can be viewed online at: www.ozmosi.com/market-overview-glp-1-agonists-and-the-obesity-market/
3. Zaïmia, M. et al. (2023) GLP-1 and GIP receptors signal through distinct β -arrestin 2-dependent pathways to regulate pancreatic β cell function. Cell Rep. 42, 113326.
4. Moiz, A. et al. (2025) Mechanisms of GLP-1 receptor agonist-induced weight loss: A review of central and peripheral pathways in appetite and energy regulation. Am. J. Med. 138, 934–940.

普洛麦格 (北京) 生物技术有限公司

地址：北京市东城区北三环东路 36 号环球贸易中心 B 座 907-909

电话：010-58256268

技术支持电话：400 810 8133

网址：www.promega.com

技术支持邮箱：chinatechserv@promega.com

更新时间：2026.04



关注 Promega
生命科学



联系
授权经销商