

# 胰腺神经系统对胰岛内分泌的调控机制： 研究现状与展望

宋佳霖\*, 旦玥琛\*, 孙 睿

中国医科大学中英联合学院, 辽宁 沈阳

收稿日期: 2026年4月19日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月21日

## 摘 要

近年来越来越多的研究表明, 胰岛内分泌功能除受体液调节以外, 也受到胰腺神经系统的调节。胰腺神经系统按照来源可分为内源性神经系统和外源性神经系统, 二者中都含有多种神经递质, 可直接对胰岛内分泌产生作用; 此外, 胰腺神经节系统还可主要通过调节胃肠道激素分泌和影响肝脏代谢状态两条途径来间接调控胰岛细胞。胰腺神经调控通路的异常与1型糖尿病、2型糖尿病、肥胖相关胰岛素抵抗等代谢性疾病的发生发展密切相关, 研究胰腺神经系统对胰岛内分泌的调控机制可助力作用于胰腺神经系统的药物研发。

## 关键词

胰腺神经系统, 神经递质, 胰岛, 胰腺神经节, 血糖稳态, 代谢调控

# Regulatory Mechanisms of the Pancreatic Nervous System on Islet Endocrine Secretion: Current Research and Prospects

Jialin Song\*, Yuechen Dan\*, Rui Sun

The Queen's University of Belfast Joint College, China Medical University, Shenyang Liaoning

Received: April 19, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 21, 2026

## Abstract

In recent years, an increasing number of studies have shown that the endocrine function of the

\*共一作者。

文章引用: 宋佳霖, 旦玥琛, 孙睿. 胰腺神经系统对胰岛内分泌的调控机制: 研究现状与展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1687-1695. DOI: 10.12677/acm.2026.1651971

pancreas is regulated not only by humoral factors but also by the pancreatic nervous system. The pancreatic nervous system can be classified into intrinsic and extrinsic systems, both of which contain various neurotransmitters that directly influence pancreatic endocrine function. Additionally, the pancreatic ganglion system indirectly regulates pancreatic islet cells primarily through two pathways: modulating gastrointestinal hormone secretion and affecting hepatic metabolic status. Abnormalities in pancreatic neural regulatory pathways are closely associated with the development and progression of metabolic disorders such as type 1 diabetes, type 2 diabetes, and obesity-related insulin resistance. Research on the regulatory mechanisms of the pancreatic nervous system on endocrine function can contribute to the development of drugs targeting the pancreatic nervous system.

## Keywords

Pancreatic Nervous System, Neurotransmitters, Pancreatic Islets, Pancreatic Ganglion, Blood Glucose Homeostasis, Metabolic Regulation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

人类胰腺中, 胰岛构成了胰腺的内分泌部分。胰岛的总数平均为 320 万个左右, 总体积在 0.5 至 2.0 立方厘米之间[1]。人类胰岛的约 90% 由  $\alpha$  细胞和  $\beta$  细胞组成, 其余约 10% 由  $\delta$  细胞、 $\gamma$  细胞、 $\epsilon$  细胞构成。这些胰岛细胞分别分泌胰高血糖素、胰岛素、生长抑素、胰多肽和胃饥饿素[1], 在维持人体血糖稳态、维持机体代谢稳定等方面发挥着重要作用。

传统观念认为体液调节是影响胰岛功能的最主要因素[2], 如葡萄糖、炎症因子以及胰高血糖素样肽 (GLP-1) 等物质可直接影响胰岛素、胰高血糖素的分泌, 进而影响胰岛功能。但是, 近年来越来越多的研究表明, 胰腺神经系统也对胰岛内分泌功能有着重要的调控机制[2]。胰腺神经系统对胰岛内分泌的调控是一个多维度、多层次的精密网络。胰岛受到副交感神经、交感神经和感觉神经的丰富支配, 除自主神经的刺激以外, 神经递质也会影响胰岛激素的分泌[3]。此外, 外周代谢器官与中枢神经系统形成的神经-体液环路也会对胰岛内分泌产生间接调控。这一调控网络具有显著的生理状态依赖性, 在空腹、进食、应激、运动等不同生理状态下, 可通过不同的神经通路实现胰岛激素分泌的精准适配, 维持机体代谢稳态。胰岛神经调控的失常可能引起胰岛素抵抗、肥胖等疾病。因此胰岛的神经支配对于胰岛的生理学反应和病理学分析都具有重要意义。如今, 通过胰腺神经系统调控胰岛功能的药物的开发与筛选尚需完善, 研究胰腺神经系统对胰岛内分泌的调控机制可助力作用于胰腺神经系统的药物研发。本文就近年来关于胰腺神经系统中不同神经递质对胰岛内分泌调控机制的研究进行综述。

## 2. 胰腺神经系统的解剖

胰腺是兼具外分泌与内分泌功能的特殊腺体, 其神经系统的解剖结构具有高度的复杂性与区域特异性, 与胰腺的外分泌导管系统、血管网络、内分泌胰岛单元形成了紧密的解剖学与功能学联系。胰腺神经系统的解剖学研究是解析其调控胰岛内分泌功能的基础, 近年来随着组织透明化技术、三维荧光成像技术、病毒示踪技术的快速发展, 研究者对胰腺神经系统的解剖结构有了更为全面和精准的认识, 打破了传统二维组织学研究的局限性, 实现了对胰腺全神经网络的三维重构与精准定位[4]。

根据神经纤维的起源与解剖定位, 胰腺神经系统可分为外源性神经系统与内源性神经系统两大组成部分, 二者相互协同、相互调控, 共同构成了胰岛内分泌功能的神经调控解剖学基础。其中, 中枢神经系统的下丘脑代谢调控核团是整个胰腺神经调控网络的最高指令中枢, 通过下行神经通路实现对胰腺外源性、内源性神经系统的层级式调控。内源性神经系统主要由胰腺神经节构成[2]。胰腺神经节呈椭圆形, 并以相互连接的小神经节丛(十至五十个细胞)的形式存在, 位于小叶间结缔组织中[5]。胰腺头部区域的胰腺神经节沿着神经干内部, 位于神经束的交汇处, 与节间神经束共同构成了一个广泛且相互连接的网络; 尾部区域的胰腺神经节同样沿着神经干内部, 但连接的神经束数量较少[6]。胰腺神经节内含有多种神经递质, 可对胰岛功能进行直接调控。外源性神经系统主要包含交感神经、副交感神经、感觉神经、肠神经。交感节前传出纤维从脊髓侧角(C8-L3)的细胞体投射到椎旁和椎前交感神经节, 脊髓交感节前神经元的活性直接受下丘脑室旁核(PVN)下行投射的神经纤维调控, 下丘脑腹内侧核(VMH)、弓状核(ARC)、外侧下丘脑(LHA)等核心代谢核团可通过 PVN 实现对交感神经通路的层级式调控[7]。交感节后纤维投射到胰腺内神经节、胰岛、导管和血管。大部分副交感节前纤维起源于延髓的迷走神经背核(DMV), 终止于胰腺内神经节形成突触[8]。DMV 的神经元活性直接受下丘脑 ARC、PVN 与延髓孤束核(NTS)的神经投射调控, 构成了下丘脑 - DMV - 胰腺副交感调控轴, 是进食状态下胰岛素分泌快速启动的核心神经通路。感觉神经则大多通过节后神经中枢的脊髓背根到达胰岛[9]。神经沿微血管进入胰岛, 形成神经 - 血管复合体[4]。其中, 交感神经与副交感神经均进入胰岛核心, 紧邻内分泌细胞, 与内分泌细胞的距离小于  $50\ \mu\text{m}$  [10]。这些神经通路中也含有多种神经递质, 可作用于胰岛, 影响胰岛内分泌。

### 3. 胰腺神经系统中的不同神经递质对胰岛功能的直接调控

#### 3.1. 外源性神经中的神经递质对胰岛的调控

##### 3.1.1. 交感神经中的神经递质对胰岛的调控

对于交感神经, 其电刺激会诱导大量去甲肾上腺素(NE)释放进入胰腺静脉。由于外源性给予去甲肾上腺素会抑制由葡萄糖刺激的胰岛素分泌, 因此认为去甲肾上腺素介导了交感神经电刺激对胰岛素分泌的抑制作用。去甲肾上腺素对胰岛功能的调控具有显著的细胞特异性与受体依赖性, 其核心作用通过肾上腺素能受体的不同亚型介导。在胰岛  $\beta$  细胞中, 去甲肾上腺素主要与高表达的  $\alpha 2A$  肾上腺素能受体结合, 该受体属于抑制型 G 蛋白偶联受体(即  $G_i$  蛋白偶联受体), 激活后可抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)[11]。而在胰岛  $\alpha$  细胞中, 去甲肾上腺素主要与  $\beta$  肾上腺素能受体结合, 通过激活性 G 蛋白(即  $G_s$  蛋白)激活腺苷酸环化酶, 升高环磷酸腺苷(cAMP)水平, 促进胰高血糖素的分泌。

除去 NE 外, 甘丙肽和神经肽 Y(NPY)均位于胰岛交感神经末梢, 电刺激交感神经时, 甘丙肽和 NPY 均发挥抑制胰岛素分泌的功能[12]。

NPY 是交感神经末梢与去甲肾上腺素共释放的重要肽类神经递质, 其对胰岛功能的调控机制与去甲肾上腺素存在协同效应。胰岛  $\beta$  细胞表面高表达 NPY 的 Y1 受体, 该受体同样属于  $G_i$  蛋白偶联受体, 激活后可通过抑制 cAMP 信号通路, 显著抑制 GSIS, 同时可增强去甲肾上腺素对胰岛素分泌的抑制效应[12]。此外, NPY 还可通过旁分泌途径作用于胰岛  $\alpha$  细胞, 促进胰高血糖素的分泌, 进一步放大交感神经的升血糖效应。

甘丙肽在胰岛中的定位和作用存在着种间差异。例如, 狗的胰岛中有丰富的甘丙肽神经支配, 而在大鼠或人类的胰岛中, 甘丙肽神经支配却很稀少[13]。在狗体内研究中, 发现了甘丙肽对胰岛素分泌的强效抑制作用[12], 但在人类中并未发现这种明显的效应[13]。

### 3.1.2. 副交感神经中的神经递质对胰岛的调控

对于副交感神经, 乙酰胆碱(ACh)是副交感神经节前纤维释放的最主要神经递质[2]。在 $\beta$ 细胞中, 乙酰胆碱与M3毒蕈碱受体结合后, 可激活磷脂酶C型G蛋白(即Gq蛋白), 进而激活磷脂酶C $\beta$ (PLC $\beta$ ), 催化细胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸(PIP<sub>2</sub>)水解为肌醇三磷酸(IP<sub>3</sub>)与二酰甘油(DAG)两大第二信使[14]。其中, IP<sub>3</sub>可与内质网膜上的IP<sub>3</sub>受体结合, 促进内质网钙库中的钙离子快速释放, 升高胞浆游离钙浓度, 直接触发胰岛素囊泡的胞吐; 而DAG则可激活蛋白激酶C(PKC), PKC可通过磷酸化下游靶蛋白, 进一步增强 $\beta$ 细胞膜的去极化, 促进电压依赖性钙通道开放, 同时可直接增强胰岛素囊泡的胞吐效率, 放大胰岛素分泌效应[15]。除了直接促进胰岛素分泌外, 乙酰胆碱还可通过旁分泌途径, 作用于胰岛 $\delta$ 细胞的M3受体, 促进生长抑素的分泌[16], 进而通过生长抑素的旁分泌抑制作用, 避免胰岛素分泌过度, 实现胰岛分泌功能的负反馈调控, 维持胰岛素分泌的稳态[17]。

副交感神经节后纤维释放多种神经递质: ACh、血管活性肠肽(VIP)、胃泌素释放肽(GRP)、垂体腺苷酸环化酶激活多肽(PACAP)等[15]。VIP和PACAP通过提高细胞内信号分子cAMP的水平来刺激胰岛素分泌; GRP通过PLC-PKC通路(即磷脂酶C的激活产生二酰甘油(DAG)和肌醇1,4,5-三磷酸(IP<sub>3</sub>)), 进一步激活蛋白激酶C, 从而去极化胰岛 $\beta$ 细胞的质膜[18]刺激 $\beta$ 细胞, 或是通过激活胰腺内的节后神经来促进胰岛素分泌。

### 3.1.3. 感觉神经中的神经递质对胰岛的调控

对于感觉神经, 感觉传入神经元可释放神经肽, 如降钙素基因相关肽(CGRP)和P物质(substance P, SP) [19]。CGRP单体可抑制胰岛素的分泌, 而CGRP寡聚体可刺激小鼠胰岛素-1(即ins1蛋白)的分泌, 进而推动早期糖尿病的发展[20]。在糖尿病前期与早期糖尿病的病理状态下, 胰岛局部的炎症微环境可诱导CGRP发生寡聚化, 寡聚化的CGRP可与胰岛 $\beta$ 细胞的胰岛素受体相互作用, 刺激胰岛素蛋白的合成与基础分泌, 导致高胰岛素血症的发生, 进而推动胰岛素抵抗与2型糖尿病的进展[20]。此外, CGRP还可作用于胰岛 $\alpha$ 细胞, 强效促进胰高血糖素的分泌, 同时可诱导胰岛局部的炎症反应, 促进巨噬细胞浸润与炎症因子释放, 加重胰岛的炎症损伤, 参与糖尿病病理进程。

普遍认为, P物质与胰岛上的神经激肽G蛋白偶联受体(NK-R)相互作用。目前的研究发现, P物质能诱导健康大鼠胰腺的胰岛素分泌显著增加, 但抑制糖尿病大鼠胰腺的胰岛素分泌[21]。健康机体中, P物质主要与胰岛 $\beta$ 细胞表面的神经激肽-1受体(NK1受体)结合, 通过Gq蛋白激活PLC-IP<sub>3</sub>信号通路, 促进内质网钙释放, 显著增强GSIS, 同时可促进胰岛 $\beta$ 细胞的增殖与分化, 维持 $\beta$ 细胞的功能与数量[21]。而在糖尿病的病理状态下, 长期高血糖与胰岛炎症可导致 $\beta$ 细胞表面的NK1受体表达下调, 同时受体下游信号通路发生脱敏, 此时P物质无法发挥促胰岛素分泌效应, 反而可通过激活胰岛局部的炎症通路, 促进促炎因子的释放, 加重 $\beta$ 细胞的炎症损伤, 抑制胰岛素分泌[21]。此外, P物质通过抑制脂肪细胞内的胰岛素信号通路可能推动胰岛素抵抗的发展[22]。

## 3.2. 内源神经系统中的神经递质对胰岛的调控

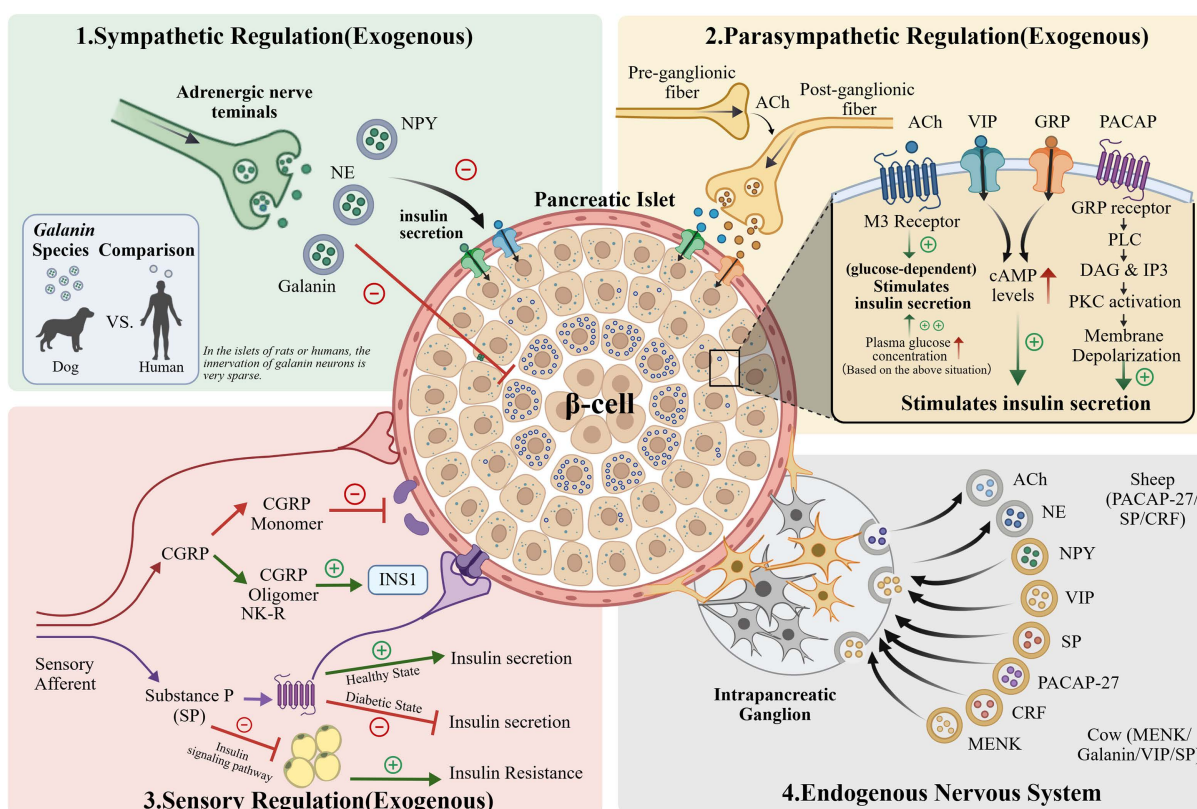
内源性神经系统主要由胰腺神经节构成[2]。胰腺神经节中同样含有ACh、NE、NPY、VIP、P物质等神经递质。

胰腺内神经节的神经递质可通过神经节内的突触传递, 实现对外源性神经输入的局部调控与整合。例如, 交感神经节前纤维释放的去甲肾上腺素, 可作用于神经节内胆碱能神经元的 $\alpha$ 2肾上腺素能受体, 抑制乙酰胆碱的释放, 进而减弱副交感神经对胰岛的促分泌效应; 而副交感神经节前纤维释放的乙酰胆碱, 可作用于神经节内的中间神经元, 促进抑制性神经递质的释放, 对神经节内的神经元活性进行负反馈调控, 避免胰岛分泌过度激活[5]。这种局部的突触调控机制, 使胰腺内神经节可对交感与副交感的输

入信号进行精准的整合与平衡, 实现对胰岛功能的精细调控, 而无需中枢神经系统的参与(图 1)。

过往的研究发现, 不同物种胰腺神经节中的神经递质种类存在差异。例如, 在绵羊的胰腺中, 垂体腺苷酸环化酶激活多肽的一种变体(PACAP-27)可能作为胰腺功能的介质发挥重要作用。在与 PACAP 相关的胰腺活动中, 甘蓝素、SP 和促皮质素释放因子(CRF)也可能起调节作用[23]。在牛的胰腺中, 胰腺内神经节的神经细胞体中存在甘丙肽和甲硫氨酸-脑啡肽(MENK)的免疫反应性, 这表明除甘丙肽、VIP、SP 以外, 在牛胰腺中还存在与这两种神经递质有关的内在神经支配。而与其他动物一样, 牛胰腺中的 CGRP 免疫反应性神经纤维具有外源性起源[24]。人类胰腺神经节中神经元的数量、神经网络的复杂程度, 也远高于啮齿类动物[23][24]。这些物种差异, 导致很多动物模型中的研究结果无法直接转化到人类, 这也是目前该领域研究面临的重要挑战之一。

## Neural Regulation of Pancreatic Islet Function



**Figure 1.** Direct regulation of pancreatic islet function by different neurotransmitters in the pancreatic nervous system (Created using BioGDP.com [25])

**图 1.** 胰腺神经系统中不同神经递质对胰岛功能的直接调控(使用 BioGDP.com 制作[25])

### 4. 神经调节胰岛功能的间接途径

除胰腺神经系统中的神经递质可直接调控胰岛功能外, 胰腺神经系统还可通过调控其他代谢器官的功能, 形成多器官神经-体液调控环路, 间接实现对胰岛功能的精准调控。

调节胃肠道激素分泌、影响肝脏代谢状态是两条间接调控胰岛细胞的主要途径。前者路径为肠道-脑-胰腺轴[26]。肠道是机体最大的营养感知器官, 肠道黏膜上分布着丰富的肠内分泌细胞, 可感知肠道内的营养物质、肠道菌群代谢产物等信号, 分泌 GLP-1、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)、胆囊收缩素

(CCK)等多种肠道激素,这些肠道激素除了可直接作用于胰岛细胞发挥调控作用外,还可通过肠道神经系统与中枢神经系统,间接调控胰岛功能[27]。其中, GLP-1 是该通路中研究最为深入的肠道激素,肠道 L 细胞分泌的 GLP-1 可与肠道黏膜上迷走传入神经末梢的 GLP-1 受体(GLP-1R)结合,激活迷走传入神经,将肠道的营养信号传递至延髓孤束核,经孤束核与下丘脑的中枢代谢核团整合后,通过迷走神经副交感传出通路,将信号传递至胰腺,促进胰岛素的分泌以响应胃部刺激[28] [29]。肠道菌群的失调会降低肠神经系统中 GLP-1R 和神经元一氧化氮合酶(nNOS)的表达,并通过模式识别受体(PRR)依赖性机制阻碍 GLP-1 诱导的一氧化氮(NO)的产生,从而阻止肠-脑-外周轴的激活以控制胰岛素分泌和胃排空[30]。

后者路径为交感/副交感神经介导的肝-胰神经对话环路,是中枢神经系统协同调控肝脏糖代谢与胰岛内分泌功能的核心通路。

交感神经是介导肝-胰升血糖协同效应的核心通路。空腹状态下,下丘脑 VMH 核团可通过 PVN 激活脊髓交感传出通路,一方面通过胰腺交感神经末梢释放去甲肾上腺素,抑制胰岛素分泌、促进胰高血糖素分泌;另一方面通过肝脏交感神经末梢激活肝细胞  $\beta_2$  肾上腺素能受体,促进肝脏糖异生与糖原分解,升高血糖,二者形成协同的升血糖神经调控环路[31]。副交感神经则是介导肝-胰降血糖协同效应的核心通路。进食状态下,下丘脑 ARC 核团感知外周营养信号后,通过 DMV 激活迷走副交感传出通路,一方面通过胰腺副交感神经释放乙酰胆碱,促进胰岛素分泌;另一方面通过肝脏迷走神经抑制肝脏糖异生、促进糖原合成,降低血糖,二者形成协同的降血糖神经调控环路。

## 5. 胰腺神经调控靶点的成药性分析与胰腺神经靶向治疗的发展方向

基于胰腺神经系统对胰岛内分泌的调控机制,目前已发现 3 个具备高成药潜力的核心 G 蛋白偶联受体靶点: $\beta$  细胞  $\alpha_2A$  肾上腺素能受体、 $\beta$  细胞 M3 毒蕈碱受体、胰岛神经肽 Y1 受体。三者可通过对应拮抗、激动、拮抗干预,恢复或增强葡萄糖依赖的胰岛素分泌、改善糖代谢,成药性优势明确[32]-[34]。但现有非选择性药物无法实现胰腺靶点的组织与通路特异性干预,因靶点在全身多组织广泛表达,全身给药易引发严重脱靶不良反应,这是该领域药物临床转化的核心瓶颈。

针对现有药物脱靶的核心局限,全球前沿研究围绕胰腺局部特异性靶向递药、非药物性神经调控两大方向展开,旨在实现胰腺神经调控通路的精准干预。在靶向递药领域,通过靶向偶联药物或前药设计、纳米载体介导递药两大路径,可实现药物在胰腺的特异性富集与可控释放,大幅降低全身不良反应,兼具优异药效与临床转化潜力。非药物性神经调控以生物电调节技术为核心,其中迷走神经电刺激研究最为深入,可规避化学药物脱靶风险,无创术式已证实降糖、改善胰岛功能的效果,光遗传、超声调控等技术也提供了全新精准干预方案。

## 6. 总结与展望

综上,目前的研究表明,以中枢下丘脑代谢核团为最高调控中枢、胰腺外源性神经为信号通路、内源性神经节为局部整合中枢的全层级胰腺神经网络,可通过神经递质对胰岛内分泌细胞产生直接的精准调控,进而调控激素的合成与分泌。此外,神经还可通过作用于胃肠道、肝脏的间接途径,形成多器官神经-体液环路来调控胰岛细胞。过往研究中,研究者利用示踪法、三维组织成像技术[35]、组织透明化技术结合多重荧光标记和深层组织 3D 显微成像,在三维空间中对人胰腺的整个神经网络进行全局性、高清晰度的测绘[36],使胰腺神经系统的解剖学基础变得更直观准确。

然而,目前该领域的研究仍存在诸多亟待解决的问题与不足。首先,肠神经系统对胰岛功能的调控研究相对匮乏,肠神经系统与胰腺内源性神经系统的解剖联系与功能相互作用,以及在肠道-胰腺轴调控胰岛功能中的核心作用仍知之甚少[37];第二,现有研究多基于啮齿类动物模型,而人类与啮齿类动物

的胰腺神经支配、神经递质表达、调控机制均存在显著的种间差异, 动物模型的研究结果向临床转化面临着巨大的挑战; 第三, 胰腺神经调控网络在不同类型糖尿病中的病理改变与作用机制研究仍不够深入, 1 型糖尿病中自身免疫损伤对胰腺神经系统的破坏, 2 型糖尿病中代谢紊乱对胰腺神经网络的重塑, 以及神经病变在糖尿病胰岛功能衰竭中的作用仍未形成系统的认知; 最后, 目前针对胰腺神经系统的靶向治疗手段仍较为缺乏, 现有药物多为非选择性的神经递质受体激动剂或拮抗剂, 全身给药易引发严重的不良反应, 难以实现对胰腺神经通路的特异性靶向干预。

如今, 多学科交叉融合已成为该领域发展的重要趋势, 同时, 随着精准医学理念的发展, 基于不同患者胰腺神经调控网络的特征, 制定个性化的糖尿病治疗方案, 也将成为未来糖尿病治疗的重要发展方向。未来若能填补当前存在的研究不足, 则可进一步助力作用于胰腺神经系统而治疗胰岛内分泌的药物研发, 为糖尿病的治疗提供全新的靶点与策略, 为全球数亿糖尿病患者带来新的希望。

## 基金项目

本文系中国医科大学大学生创新创业训练计划研究成果。

## 参考文献

- [1] Da Silva Xavier, G. (2018) The Cells of the Islets of Langerhans. *Journal of Clinical Medicine*, **7**, Article 54. <https://doi.org/10.3390/jcm7030054>
- [2] Li, W.J. (2022) Study on the Electrical Activity of Duodeno-Pancreatic Nerves in Normal and Type 2 Diabetic Rats and Its Effect on Insulin Secretion. China Medical University. (In Chinese) <https://doi.org/10.27652/d.cnki.gzyku.2022.001891>
- [3] Ahrén, B. (2000) Autonomic Regulation of Islet Hormone Secretion—Implications for Health and Disease. *Diabetologia*, **43**, 393-410. <https://doi.org/10.1007/s001250051322>
- [4] Chien, H., Chiang, T., Peng, S., Chung, M., Chou, Y., Lee, C., et al. (2019) Human Pancreatic Afferent and Efferent Nerves: Mapping and 3-D Illustration of Exocrine, Endocrine, and Adipose Innervation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **317**, G694-G706. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00116.2019>
- [5] King, B.F., Love, J.A. and Szurszewski, J.H. (1989) Intracellular Recordings from Pancreatic Ganglia of the Cat. *The Journal of Physiology*, **419**, 379-403. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1989.sp017877>
- [6] Sha, L., Ou, L.L., Miller, S.M., Ma, R. and Szurszewski, J.H. (1996) Cat Pancreatic Neurons Morphology, Electrophysiological Properties, and Responses to 5-HT. *Pancreas*, **13**, 111-124.
- [7] Dampney, R.A., Michelini, L.C., Li, D. and Pan, H. (2018) Regulation of Sympathetic Vasomotor Activity by the Hypothalamic Paraventricular Nucleus in Normotensive and Hypertensive States. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **315**, H1200-H1214. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00216.2018>
- [8] Li, W., Yu, G., Liu, Y. and Sha, L. (2019) Intrapancreatic Ganglia and Neural Regulation of Pancreatic Endocrine Secretion. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article 21. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00021>
- [9] Wang, Y.R. (2018) Changes of P Substance in the Pancreas of Diabetic Rats and Its Effects on the Secretion of Islet Cells. China Medical University.
- [10] Tang, S.C., Baeyens, L., Shen, C.N., Peng, S.J., et al. (2018) Human Pancreatic Neuro-Insular Network in Health and Fatty Infiltration. *Diabetologia*, **61**, 168-181. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4409-x>
- [11] Ito, K., Dezaki, K., Yoshida, M., Yamada, H., Miura, R., Rita, R.S., et al. (2016) Endogenous  $\alpha 2A$ -Adrenoceptor-Operated Sympathoadrenergic Tones Attenuate Insulin Secretion via cAMP/TRPM2 Signaling. *Diabetes*, **66**, 699-709. <https://doi.org/10.2337/db16-1166>
- [12] Ahrén, B. (2000) Autonomic Regulation of Islet Hormone Secretion—Implications for Health and Disease. *Diabetologia*, **43**, 393-410. <https://doi.org/10.1007/s001250051322>
- [13] Ahrén, B. and Lindskog, S. (1992) Galanin and the Regulation of Islet Hormone Secretion. *International journal of pancreatology*, **11**, 147-160. <https://doi.org/10.1007/bf02924180>
- [14] Ahrén, B. (1990) Effects of Galanin and Calcitonin Gene-Related Peptide on Insulin and Glucagon Secretion in Man. *Acta Endocrinologica*, **123**, 591-597. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1230591>
- [15] Gilon, P. and Henquin, J. (2001) Mechanisms and Physiological Significance of the Cholinergic Control of Pancreatic

- $\beta$ -Cell Function. *Endocrine Reviews*, **22**, 565-604. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.5.0440>
- [16] Molina, J., Rodriguez-Diaz, R., Fachado, A., Jacques-Silva, M.C., Berggren, P. and Caicedo, A. (2014) Control of Insulin Secretion by Cholinergic Signaling in the Human Pancreatic Islet. *Diabetes*, **63**, 2714-2726. <https://doi.org/10.2337/db13-1371>
- [17] Hauge-Evans, A.C., King, A.J., Carmignac, D., Richardson, C.C., Robinson, I.C.A.F., Low, M.J., *et al.* (2009) Somatostatin Secreted by Islet  $\Delta$ -Cells Fulfills Multiple Roles as a Paracrine Regulator of Islet Function. *Diabetes*, **58**, 403-411. <https://doi.org/10.2337/db08-0792>
- [18] Yamada, H., Yoshida, M., Ito, K., Dezaki, K., Yada, T., Ishikawa, S., *et al.* (2016) Potentiation of Glucose-Stimulated Insulin Secretion by the GPR40-PLC-TRPC Pathway in Pancreatic  $\beta$ -Cells. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 25912. <https://doi.org/10.1038/srep25912>
- [19] Havel, P.J., Dunning, B.E., Verchere, C.B., Baskin, D.G., O'Dorisio, T. and Taborsky Jr, G.J. (1997) Evidence That Vasoactive Intestinal Polypeptide Is a Parasympathetic Neurotransmitter in the Endocrine Pancreas in Dogs. *Regulatory Peptides*, **71**, 163-170. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(97\)01014-8](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(97)01014-8)
- [20] Gray, A.L.H., Antevska, A., Link, B.A., Bogin, B., Burke, S.J., Dupuy, S.D., *et al.* (2021)  $\alpha$ -CGRP Disrupts Amylin Fibrillization and Regulates Insulin Secretion: Implications on Diabetes and Migraine. *Chemical Science*, **12**, 5853-5864. <https://doi.org/10.1039/d1sc01167g>
- [21] Zhang, N., Gao, D., Liu, Y., Ji, S. and Sha, L. (2018) Effects of Neuropeptide Substance P on Proliferation and  $\beta$ -Cell Differentiation of Adult Pancreatic Ductal Cells. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, Article 806. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00806>
- [22] Karagiannides, I., Bakirtzi, K., Kokkotou, E., Stavrakis, D., Margolis, K.G., Thomou, T., *et al.* (2011) Role of Substance P in the Regulation of Glucose Metabolism via Insulin Signaling-Associated Pathways. *Endocrinology*, **152**, 4571-4580. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1170>
- [23] Arciszewski, M.B., Mozel, S. and Sienkiewicz, W. (2015) Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide-27 (PACAP-27) Is Co-Stored with Galanin, Substance P and Corticotropin Releasing Factor (CRF) in Intrapancreatic Ganglia of the Sheep. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, **18**, 343-350. <https://doi.org/10.1515/pjvs-2015-0044>
- [24] Myojin, T., Kitamura, N., Hondo, E., Baltazar, E.T., Pearson, G.T. and Yamada, J. (2000) Immunohistochemical Localization of Neuropeptides in Bovine Pancreas. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, **29**, 167-172. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0264.2000.00257.x>
- [25] Jiang, S., Li, H., Zhang, L., Mu, W., Zhang, Y., Chen, T., *et al.* (2025) Generic Diagramming Platform (GDP): A Comprehensive Database of High-Quality Biomedical Graphics. *Nucleic Acids Research*, **53**, D1670-D1676. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae973>
- [26] Richards, P., Thornberry, N.A. and Pinto, S. (2021) The Gut-Brain Axis: Identifying New Therapeutic Approaches for Type 2 Diabetes, Obesity, and Related Disorders. *Molecular Metabolism*, **46**, Article 101175. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101175>
- [27] Grasset, E., Puel, A., Charpentier, J., Collet, X., Christensen, J.E., Tercé, F., *et al.* (2017) A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric No-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. *Cell Metabolism*, **26**, 278. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.003>
- [28] Campbell, S.A., Johnson, J. and Light, P.E. (2021) Evidence for the Existence and Potential Roles of Intra-Islet Glucagon-Like Peptide-1. *Islets*, **13**, 32-50. <https://doi.org/10.1080/19382014.2021.1889941>
- [29] Grunddal, K.V., Jensen, E.P., Ørskov, C., Andersen, D.B., Windeløv, J.A., Poulsen, S.S., *et al.* (2022) Expression Profile of the GLP-1 Receptor in the Gastrointestinal Tract and Pancreas in Adult Female Mice. *Endocrinology*, **163**, bqab216. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqab216>
- [30] Yamane, S. and Inagaki, N. (2018) Regulation of Glucagon-Like Peptide-1 Sensitivity by Gut Microbiota Dysbiosis. *Journal of Diabetes Investigation*, **9**, 262-264.
- [31] Thorens, B. (2022) Neuronal Regulation of Glucagon Secretion and Gluconeogenesis. *Journal of Diabetes Investigation*, **13**, 599-607. <https://doi.org/10.1111/jdi.13745>
- [32] Fagerholm, V., Scheinin, M. and Haaparanta, M. (2008)  $\alpha$ 2A-Adrenoceptor Antagonism Increases Insulin Secretion and Synergistically Augments the Insulinotropic Effect of Glibenclamide in Mice. *British Journal of Pharmacology*, **154**, 1287-1296. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.186>
- [33] Zhu, L., Rossi, M., Cohen, A., Pham, J., Zheng, H., Dattaroy, D., *et al.* (2019) Allosteric Modulation of  $\beta$ -Cell M3muscarinic Acetylcholine Receptors Greatly Improves Glucose Homeostasis in Lean and Obese Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 18684-18690. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904943116>
- [34] Loh, K., Shi, Y., Walters, S., Bensellam, M., Lee, K., Dezaki, K., *et al.* (2017) Inhibition of Y1 Receptor Signaling Improves Islet Transplant Outcome. *Nature Communications*, **8**, Article No. 490. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00624-2>

- 
- [35] Tang, S.C., Shen, C.N., Lin, P.Y., *et al.* (2018) Pancreatic Neuro-Insular Network in Young Mice Revealed by 3D Panoramic Histology. *Diabetologia*, **61**, 158-167. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4408-y>
- [36] Chung, M.H., Chien, H.J., Peng, S.J., Chou, Y.H., *et al.* (2022) Multimodal 3-D/2-D Human Islet and Duct Imaging in Exocrine and Endocrine Lesion Environment: Associated Pancreas Tissue Remodeling. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **323**, E354-E365. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00111.2022>
- [37] Abot, A., Cani, P.D. and Knauf, C. (2018) Impact of Intestinal Peptides on the Enteric Nervous System: Novel Approaches to Control Glucose Metabolism and Food Intake. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 328. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00328>