

甘丙肽与运动对糖尿病的影响

郭丽丽¹ 史明仪¹ 江 雷¹ 何 标¹ 蔡伶俐¹ 吕 婷¹

甘丙肽(galanin, GAL)是 1983 年发现的由 29 个氨基酸残基组成的多肽,其 N 和 C 端分别为甘氨酸和丙氨酸残基^[1]。它广泛分布于中枢和外周神经系统内,具有多种生物学活性,并与糖尿病关系十分密切。

1 甘丙肽的分布及功能

1.1 甘丙肽样免疫活性

甘丙肽样免疫活性 (GAL-L1) 在外周神经主要分布于胃、十二指肠、回肠、结肠壁内神经丛的胞体中。此外,还存在于心脏、呼吸道、肾上腺髓质和泌尿生殖系统^[2]。在中枢 GAL 广泛分布在中枢神经系统各个脑区。在脊髓,其免疫标志纤维存在于初级感觉传入纤维、脊髓中间神经元和运动神经元。在脑干,主要分布在延髓腹侧表面、三叉神经尾核、孤束核、迷走背核、脑桥的蓝斑和中脑导水管中央灰质。在间脑,主要分布在下丘脑外侧区、视上核、室旁核、结节核、弓状核及脑室周区。在前脑,主要分布于杏仁核、尾核、海马、中隔-基底前脑结构和梨状皮层^[3]。目前已经克隆了 3 种 GAL 受体,分别是 GalR1、GalR2 和 GalR3。

1.2 甘丙肽的功能

GAL 能促进摄食、抑制胃肠蠕动^[4-6];具有抑制葡萄糖诱导的胰岛素释放,参与镇痛,抑制脊髓反射和学习、记忆活动,还有提高垂体生长激素、催乳素、促黄体生成激素释放等生理功能^[7-9]。由于 GalR1 受体的弱激动剂 M40 可以抑制由葡萄糖诱导的胰岛素释放,推测 GAL 对胰岛素释放和糖平衡的调节是通过 GalR1 受体介导的。此外, GalR3 受体也可能参与了对胰岛素释放和糖平衡的调节^[10]。

2 甘丙肽与糖尿病

资料显示,国外 2 型糖尿病占糖尿病患者总数 85%—95%,国内可能在 98%以上^[11]。

2.1 甘丙肽与 1 型糖尿病

Celi^[12]研究表明,1 型糖尿病儿童血浆 GAL 含量与体重指数(body mass index, BMI)以及血红蛋白 A1c 之间有一定的联系。1 型糖尿病儿童调整后的 BMI 中的血浆 GAL 水平比正常儿童的高。在正常的儿童和用 GAL 或胰岛素治疗的 1 型糖尿病儿童,他们的 GAL 和血清胰岛素之间没有联系。另外, Tallroth^[13]也发现在正常人和 1 型糖尿病人群中他们的血浆中的 GAL 没有区别。但是, Salhy^[14]发现,长期肥胖的糖尿病小鼠 GAL 含量低于正常小鼠,其机制可能是正常小鼠的胃肠蠕动比长期肥胖的糖尿病小鼠迅速。

2.2 甘丙肽与 2 型糖尿病

Legakis 研究表明^[15], GAL 的代谢紊乱可能容易导致 2 型糖尿病,具体机制还不清楚。其实,胰岛素抵抗是产生 2 型糖尿病的主要原因,主要是脂肪细胞和骨骼肌细胞内胰岛素

信号通路障碍致葡萄糖转运蛋白 GLUT4 转位障碍。GLUT4 在不运动和无胰岛素时存在于细胞内囊泡中,运动和加胰岛素后 GLUT4 转到细胞膜表面,如果这一转运过程不足或 GLUT4 基因变异则引起胰岛素抵抗^[15-16],导致高血糖症和肥胖。对大多数哺乳类动物, GAL 抑制胰岛素分泌,降低胰腺对葡萄糖的反应,以及抑制葡萄糖、胰高血糖素等引起的胰岛素分泌,导致高血糖。但是, GAL 抑制胰岛素分泌而升高血糖的这种作用在人类未得到体现^[17]。Legakis 把 2 型糖尿病患者的胰岛素与健康组的做了比较,发现 2 型糖尿病患者的胰岛素浓度升高。

Milewicz 等^[18]人发现,肥胖也是导致 2 型糖尿病的一个重要因素,特别是对绝经后妇女。实验把绝经后妇女分成 3 组,8 例糖尿病组,10 例肥胖的但无糖尿病组,12 例无糖尿病的对照组,测出她们的体重指数。于第 2 天早上空腹取血测血浆中 GAL 浓度。他发现,在肥胖组中,腰围和臀围的比例和 GAL 有直接的关系, WHR 越大, GAL 浓度越高。体重指数和 GAL 之间没发现直接关联。但是 Legakis 发现,基础血浆的 GAL 水平表现为与肥胖和荷尔蒙的状态相反。而人体中的 GAL 和葡萄糖的关系是建立在禁食状态下才明显表现出来,而 GAL 似乎只与 2 型糖尿病有关,而与患者的肥胖和荷尔蒙的状态无关。这与上面我们提到的 GAL 与 1 型糖尿病的种种关系似乎不吻合。他所测的血浆中的 GAL 浓度表现为男性和女性 2 型糖尿病患者有明显的升高。另外,在女性 2 型糖尿病患者中,血中 GAL 浓度和葡萄糖 ($r=0.963, P<0.001$) 及 HbA1c ($r=0.903, P<0.001$) 有一定的关系。在男性 2 型糖尿病患者中,也有显著的差异,但没有女性差异显著 ($P=0.05$ 和 0.04)^[17]。Ahen^[19]最近发现,在 GAL 基因敲除的小鼠,胰岛素降低血糖的作用显著下降。这说明, GAL 一方面抑制胰岛素分泌而升高血糖,另一方面在一定条件下可增加骨骼肌对葡萄糖的转运而降低血糖。可能这个机制可以说明,在 Legakis 研究的 2 型糖尿病患者中,他们血浆中的 GAL 浓度有明显的升高可以看做是自身的一种自我调节。

近年来发现,游泳训练可提高大鼠血浆 GAL 浓度^[20]。O'Neal 发现,大鼠踏车训练 6 周后 GALmRNA 水平显著高于静息对照组^[21]。郝唯蔚等人^[22]应用人 GAL 及其抗血清建立了人血浆 GAL 放射免疫测定方法测定了飞行员特技飞行前后的血浆 GAL 的动态变化,结果发现,特技飞行前飞行员和对照组人员的血浆 GAL 含量基本相同;特技飞行后即刻血浆 GAL 含量明显升高,与对照组相比,差异十分明显 ($P<0.01$),至飞行后 6h 仍未恢复到正常水平 ($P<0.05$)。这说明运动可以使

1 扬州大学体育学院运动人体科学研究所, 225009

作者简介:郭丽丽,女,硕士

收稿日期:2005-12-20

血浆 GAL 浓度明显升高, 而缺少 GAL 时胰岛素降低血糖的作用明显下降。但 Milotm 等人^[20]发现, 游泳后大鼠血浆 GAL 浓度的提高只在注射了葡萄糖的大鼠中有所体现。实验把大鼠分为 4 组, 安静组分别注射 D-葡萄糖和生理盐水, 运动组分别注射 D-葡萄糖和生理盐水, 运动组进行 30min 的游泳活动, 结果发现注射了葡萄糖的大鼠血浆 GAL 浓度升高, 但是血浆胰岛素在游泳后下降。这与上面所提到的 GAL 抑制胰岛素分泌相吻合。这个结论也说明, 在运动中, 葡萄糖是诱导 GAL 释放所必需的。那么通过运动增加血浆 GAL 浓度对糖尿病患者还是有一定的好处的。

2.3 糖尿病的治疗

大部分患者是用胰岛素进行治疗, 也有应用其他药物治疗的方法。胰岛素输注可使正常人, 有胰岛素抵抗的肥胖患者和 1 型糖尿病患者 GLUT4 的表达增加, 但在 2 型糖尿病患者中, 胰岛素对 GLUT4 这种作用减弱了^[23]。在骨骼肌细胞中, 除了胰岛素作用外, 运动和肌肉收缩均可刺激葡萄糖的运输和使 GLUT4 转位至细胞膜上。运动或进食后, GLUT4 转运葡萄糖的效率可以比平时提高 1040 倍, 以满足肌肉运动时向骨骼肌细胞快速提供能量, 及餐后快速把血液中的糖转运至细胞内。在胰岛素刺激或运动刺激下, 脂肪细胞和骨骼肌细胞中的 GLUT4 会从细胞内转位至细胞膜上, 而在 2 型糖尿病这种转位功能被减弱了。有资料显示, 骨骼肌承担了 85% 由胰岛素刺激引起的葡萄糖的转运^[24], 适当的锻炼可使骨骼肌膜上的胰岛素敏感的 GLUT4 增加^[25-26], 从而增加骨骼肌对葡萄糖的转运。但是由于运动既可以增加骨骼肌膜上的胰岛素敏感的 GLUT4 的数量和又可使血浆 GAL 浓度明显升高, 同时 GAL 也可以提高骨骼肌细胞对胰岛素的敏感性, 因此, 运动至少可通过 GAL 这条途径, 来增加骨骼肌膜上胰岛素敏感的 GLUT4 数量, 增加骨骼肌对葡萄糖的转运, 保证骨骼肌运动时所需要的能量来源。由此可见, GAL 无论是对糖尿病大鼠还是对糖尿病患者的血糖都有一定的调节作用。

3 小结

目前, 关于 GAL 与糖尿病的说法尽管有很多不一致的地方, 但是运动能提高血浆 GAL 浓度以及 GAL 对 2 型糖尿病人的保护机制已经得到认可。如果能够通过控制运动量来改变血浆中的 GAL 浓度, 从而达到给 2 型糖尿病患者一个合适的运动量, 将是临床上一个重大的突破。

参考文献

- [1] Tatemoto K, Rokaeus A, Jornvall H, et al. Galanin a novel biologically active peptide from porcine intestine [J]. FEBS Lett, 1983, 164(1):124—128.
- [2] EL-Salhy M, Spangeus A. Gastric emptying in animal models of human diabetes: correlation to blood glucose level and gut neuroendocrine peptide content [J]. Diabetes Complications, 2001, 15(5):277—284.
- [3] 沈上, 韩济生. 甘丙肽研究进展 [J]. 生理科学进展, 1995, 26(2): 155—158.
- [4] Abramov U, Floren A, Echevarria DJ, et al. Regulation of feeding by galanin [J]. Neuropeptides, 2004, 38(1):55—61.
- [5] Piqueras L, Tache Y, Martinez V. Galanin inhibits gastric acid secretion through an omatostatin independent mechanism in mice [J]. Peptides, 2004, 25(8):1287—1295.

- [6] Saito J, Ozaki Y, Kawasaki M, et al. Galanin-like peptide gene expression in the hypothalamus and posterior pituitary of the obese fa/fa rat [J]. Peptides, 2004, 25(6):967—974.
- [7] Perumal P, Vrontakis ME. Transgenic mice over-expressing galanin exhibit pituitary adenoma and increased secretion of galanin, prolactin and growth hormone [J]. J. Endocrinol, 2003, 179(2): 145—154.
- [8] Dudas B, Merchenthaler I. Bi-directional associations between galanin and luteinizing hormone-releasing hormone neuronal systems in the human diencephalon [J]. Neuroscience, 2004, 127(3):695—707.
- [9] Jacobowitz DM, Kresse A, Skofitsch G. Galanin in the brain: chemorecognition and brain cartography—a historical review [J]. Peptides, 2004, 25(3):433—464.
- [10] 孙衍刚, 胡一多, 于龙川. 甘丙肽受体的研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2003, 30(5):698—701.
- [11] 郭啸华, 刘志红, 李恒, 等. 实验型 2 型糖尿病大鼠模型的建立 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 9(4):351—355.
- [12] Celi F, Bini V, Papi F, et al. Circulating acylated and total ghrelin and galanin in children with insulin-treated type 1 diabetes: relationship to insulin therapy, metabolic control and pubertal development [J]. Clin Endocrinol (oxf), 2005, 63(2):139—145.
- [13] Tallroth G, Ryding E, Ekman R, et al. The response of regulatory peptides to moderate hypoglycemia of short duration in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and in normal man [J]. Diabetes Res, 1992, 20(3):73—85.
- [14] Legakis IN. The role of galanin in metabolic disorders leading to type 2 diabetes mellitus [J]. Drug News Perspect, 2005, 18(3): 173—177.
- [15] 许曼音. 糖尿病学 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2003.
- [16] Stuart CA, Wen G, Williamson ME, et al. Altered GLUT1 and GLUT3 gene expression and subcellular redistribution of GLUT4: protein in muscle from patients with acanthosis nigricans and severe insulin resistance [J]. Metabolism, 2001, 50(7): 771—777.
- [17] Ioannis Legakis, Timos mantzouridis, theodoros mountokalakis. positive correlation of galanin with glucose in type diabetes [J]. Diabetes Care, 2005, 28:759—760.
- [18] Milewicz A, Mikulski E, Bidzinska B. Plasma insulin, cholecystokinin, galanin, neuropeptide Y and leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus [J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000, 24(Suppl 2): 152—153.
- [19] Ahren B, Pacini G, Wynick D, et al. Loss-of-function mutation of the galanin gene is associated with perturbed islet function in mice [J]. Endocrinology, 2004, 145(7):3190—3196.
- [20] Milot M, Trudeau F. Plasma galanin immunoreactivity in the rat after swimming [J]. Physiol Behav, 1997, 62(4):697—700.
- [21] O'Neal H A, Van HJD, Holmes PV, et al. Prepro-galanin messenger RNA levels are increased in rat locus coeruleus after treadmill exercise training [J]. Neurosci-Lett, 2001, 299(1-2):69—72.
- [22] 郝唯蔚, 俞启福, 赵云涛. 特技飞行前后人体血浆甘丙肽、内皮素和血管活性肠肽的含量变化 [J]. 中华航空航天医学杂志, 2000, 3, 11, 1.
- [23] Zorzano A, Fandos C, Palaci M, et al. Role of plasma membrane transporters in muscle metabolite metabolism [J]. Biochem J, 2000, 349(3):667—688.
- [24] Takacs T, Hegyi P, Czako L, et al. Effects of galanin (1-16) on pancreatic secretion in anesthetized and conscious rats [J]. Res Exp Med (Berl), 2000, 1995:275—283.
- [25] Nagasaki M, Nakai N, Oshida Y, et al. Exercise training prevents maturation-induced decreases in insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in rat skeletal muscle [J]. Metabolism, 2000, 49(7):954—959.
- [26] Reynolds TH, Brozinick JT Jr, Larkin LM, et al. Transient enhancement of GLUT4 levels in rat epitrochlearis muscle after exercise training [J]. J Appl Physiol, 2000, 88(6):2240—2245.