

• 小论坛 •

胰高血糖素样肽-1 与骨骼肌葡萄糖代谢

黄婷婷 沈飞霞 谷雪梅

【摘要】 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)具有葡萄糖依赖的促胰岛素分泌及降糖作用。其促进胰岛素释放,抑制胰高血糖素产生,从而调节血糖。骨骼肌作为重要的维持糖代谢平衡的胰岛素靶器官,存在丰富的 GLP-1 受体。GLP-1 通过作用于受体可增强葡萄糖转运及促进糖原合成。

【关键词】 胰高血糖素样肽-1;骨骼肌;葡萄糖代谢

Glucagon-like peptide-1 and glucose metabolism in the skeletal muscle Huang Tingting, Shen Feixia, Gu Xuemei. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

Corresponding author: Gu Xuemei, Email: snowgxm@126.com

【Summary】 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) plays an important role in glucose-dependent insulinotropic and antidiabetic properties. GLP-1 stimulates insulin secretion and inhibits glucagon release, thereby regulating blood glucose. As an important insulin target organ, skeletal muscle with abundant GLP-1 receptors maintains a balance of glucose metabolism. GLP-1 enhances glucose transport and glycogen synthesis by binding GLP-1 receptor on skeletal muscular cells.

【Key words】 Glucagon-like peptide-1; Skeletal muscle; Glucose metabolism

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 281-282)

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是体内重要的肠促胰岛素,在调节体内葡萄糖稳态中起重要作用。在胰腺组织中,它通过促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,从而降低血糖。在胰腺外组织,如肝脏、骨骼肌及脂肪等组织中,GLP-1 发挥着拟胰岛素样作用,参与糖、脂代谢的调节,增加胰岛素敏感性,从而达到降低血糖的效果。骨骼肌作为糖、脂代谢的重要器官,在糖尿病的发生、发展中发挥重要作用。本文就骨骼肌 GLP-1 对葡萄糖摄取、储存等作用的研究进展作一综述。

1 GLP-1 概述

GLP-1 主要是由远端回肠、直肠和结肠的 L 细胞分泌的多肽激素,是重要的内源性肠促胰岛素。肠腔内的营养物质如葡萄糖、脂肪等能直接刺激 GLP-1 的释放^[1]。一方面, GLP-1 作用于胰岛 β 细胞,促进胰岛素基因转录、胰岛素的合成与分泌,诱导胰岛细胞增殖、再生及分化,抑制胰岛 β 细胞凋亡等,增加胰岛 β 细胞量,促进胰岛素释放;另一方面, GLP-1 可能通过对胰岛 α 和 δ 细胞作用,抑制胰高血糖素的产生和分泌,从而调节血糖^[2,3]。这种双重作用具有高度的葡萄糖依赖性。GLP-1 还可产生多种胰腺外效应,如调节脂代谢、延缓胃排空、抑制食欲、减轻体重、保护心肌、营养神经等^[4,5]。

GLP-1 的上述功能通过一种 7 次跨膜 G 蛋白耦联受体蛋白,即 GLP-1 受体介导完成。研究发现, GLP-1 受体广泛分布于多种组织,包括胰腺导管、胰岛、肾脏、心脏、肺、甲状腺 C 细胞、胃肠道、皮肤以及大脑组织,包括下丘脑、海马和大脑皮层^[1]。人骨骼肌组织及已分化的肌肉卫星细胞(肌细胞)

也表达丰富的 GLP-1 受体^[6]。生理条件下, GLP-1 受体激活后导致胞内 cAMP 和钙离子聚集,继而激活蛋白激酶 A (PKA)、蛋白激酶 C (PKC)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 下游信号通路。在胰岛 β 细胞, GLP-1 主要存在以下两条通路:其一, GLP-1 激活腺苷酸环化酶,后者可增加 cAMP 和 PKA 的生成;其二,激活 PI3K/丝氨酸激酶 (Akt) 途径^[7]。Ayala 等^[8]对 GLP-1 受体基因敲除小鼠的研究发现, GLP-1 受体基因敲除小鼠较野生型小鼠骨骼肌葡萄糖摄取量减少、肝脏糖异生增加、糖耐量降低,出现葡萄糖代谢紊乱,表明 GLP-1 通过 GLP-1 受体调节肝脏和骨骼肌的葡萄糖代谢,且独立于胰岛素信号通路。

2 GLP-1 与骨骼肌葡萄糖代谢

2.1 GLP-1 增强骨骼肌葡萄糖转运 研究显示, GLP-1 及其类似物可以增加骨骼肌葡萄糖转运和摄取^[9]。已证实 GLP-1 增加骨骼肌葡萄糖摄取的效应独立于其增加胰岛素分泌的能力^[8]。Green 等^[6]体外实验发现,在正常葡萄糖浓度 (5 mmol/L) 条件下, GLP-1 增加人骨骼肌细胞的葡萄糖摄取,且呈 GLP-1 剂量依赖性。GLP-1 通过激活 PI3K 增加葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 4 水平及胞膜转运,从而增加葡萄糖转运。已知 GLUT4 在细胞内处于动态循环,而胰岛素仅促进 GLUT4 从其储存囊泡迁移至胞膜,故认为 GLP-1 在某种程度上不仅增加 GLUT4 水平又促进 GLUT4 转移至胞膜上,从而达到增强葡萄糖转运的效应^[10]。Chai 等^[11]通过动物实验,利用超声造影技术首次发现 GLP-1 可升高血浆一氧化氮水平,有效地激活肌肉微脉管系统,增加微血管血流量,从而增加骨骼肌葡萄糖转运,加强肌肉间隙氧合,加快肌肉间隙胰岛素运输及摄取,从而增加胰岛素敏感性。上述作用是由于内皮细胞表达大量 GLP-1 受体,其通过磷酸化内皮型一氧化氮合酶产生一氧化氮所致。目前研究可知 PKA、Akt 在 GLP-1 介导的微脉管效应的信号通

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.04.019

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81000356)

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院内分泌科

通信作者:谷雪梅, Email: snowgxm@126.com

路中发挥作用,而具体信号通路中有待进一步探究。GLP-1 介导的骨骼肌微血管血流量增加与低频肌肉收缩、血管紧张素 II 受体拮抗剂氯沙坦、胰岛素所引起的微血管血流量增加一致,这种效应在餐后尤其重要^[12-13]。故营养摄入触发 GLP-1 分泌,不仅促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,而且同时使骨骼肌微血管开放以增加胰岛素运输及葡萄糖转运,但此作用是否有助于降低 2 型糖尿病患者血糖还有待研究。虽然胰岛素与 GLP-1 都可通过一氧化氮机制激活肌肉微脉管系统,但对于糖尿病患者,因同时具有胰岛素抵抗,故 GLP-1 介导的此种效应更为重要。

2.2 GLP-1 促进骨骼肌糖原合成 在人骨骼肌和原代培养的肌管细胞中, GLP-1 可增加糖原酶活性,促进糖原合成增加。Moreno 等^[14]动物实验表明, GLP-1 增加骨骼肌 GLUT4 蛋白及 mRNA 表达水平,增强糖原酶活性。Green 等^[16]的体外实验证实,相同培养条件下的人骨骼肌细胞在正常葡萄糖(5 mmol/L)环境,给予 GLP-1 或胰岛素皆可显著增加糖原合成。但同时给予 GLP-1 与胰岛素所引起的糖原合成增加效应与单一处理因素相比差别无显著性。而在高血糖(22.5 mmol/L)条件下, GLP-1 及胰岛素介导的糖原合成均显著抑制,以胰岛素介导为甚。与 Aas 等^[15]实验发现分化的肌肉卫星细胞在高糖培养条件下胰岛素介导的糖原合成受抑制相似。同时 Green 等研究发现在高血糖条件下,骨骼肌葡萄糖转运蛋白 1 表达增加,可能为骨骼肌细胞在葡萄糖转运及糖原合成过程出现胰岛素及 GLP-1 抵抗的原因。已知 2 型糖尿病患者, GLP-1 刺激的胰岛素分泌作用减弱,同样,高血糖症使骨骼肌对胰岛素的敏感性减弱,因此高血糖改变了 GLP-1 对胰腺组织及胰岛素对骨骼肌的效应^[16-17]。骨骼肌胰岛素抵抗是糖尿病发病的始发或主要缺陷,出现在胰岛 β 细胞功能缺陷及临床高血糖症之前^[18]。认识到骨骼肌微血管胰岛素抵抗及功能紊乱紧密伴随胰岛素抵抗出现,具有特殊的临床意义^[19]。GLP-1 在骨骼肌细胞中调节糖原合成途径与胰岛素介导的糖原合成信号途径有相似之处,其信号途径需要 PI3K/蛋白激酶 B 及 MAPKs 的活化, GLP-1 作用于骨骼肌细胞,与 GLP-1 受体结合,激活细胞内的 PI3K 通路,促使 PI3K 活化, 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP_3)产生增多,作为 PI3K 途径中的第二信使,与蛋白激酶 B 和 3'磷酸肌醇依赖的激酶 1 结合,活化的蛋白激酶 B 通过丝/苏氨酸磷酸化使糖原合酶激酶 3 失活,从而增加信号转导下游未磷酸化的葡萄糖合酶的含量促进糖原合成。

3 研究前景

GLP-1 及其相关药物作为近几年糖尿病治疗药物的研究热点,前期研究主要集中于其对胰腺组织的作用及促进胰腺激素分泌和合成方面。目前更多的焦点集中于 GLP-1 在胰腺组织外调节葡萄糖代谢的作用机制。骨骼肌是生物体内糖代谢调节的重要器官之一,胰腺多种激素作用于骨骼肌,后者通过葡萄糖摄取和糖原合成在维持血糖稳定中起重要作用。对 GLP-1 参与骨骼肌葡萄糖代谢的深入研究为糖尿病发病机制及临床治疗提供了新的思路及方向。

参 考 文 献

- [1] Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite[J]. Trends Endocrinol Metab, 2013, 24(2): 85-91.
- [2] Leech CA, Dzura I, Chepurny OG, et al. Molecular physiology of glucagon-like peptide-1 insulin secretagogue action in pancreatic β cells[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2011, 107(2): 236-247.
- [3] Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, et al. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action[J]. Diabetes, 2010, 59(7): 1765-1770.
- [4] Asmar M, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide: new advances[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010, 17(1): 57-62.
- [5] Bak AM, Egefjord L, Gejl M, et al. Targeting amyloid-beta by glucagon-like peptide -1 (GLP-1) in Alzheimer's disease and diabetes[J]. Expert Opin Ther Targets, 2011, 15(10): 1153-1162.
- [6] Green CJ, Henriksen TI, Pedersen BK, et al. Glucagon like peptide-1-induced glucose metabolism in differentiated human muscle satellite cells is attenuated by hyperglycemia[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e44284.
- [7] Fan R, Li X, Gu X, et al. Exendin-4 protects pancreatic beta cells from human islet amyloid polypeptide-induced cell damage: potential involvement of AKT and mitochondria biogenesis[J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(9): 815-824.
- [8] Ayala JE, Bracy DP, James FD, et al. The glucagon-like peptide-1 receptor regulates endogenous glucose production and muscle glucose uptake Independent of its incretin action[J]. Endocrinology, 2009, 150(3): 1155-1164.
- [9] Villanueva-Peñacarrillo ML, Martín-Duce A, Ramos-álvarez I, et al. Characteristic of GLP-1 effects on glucose metabolism in human skeletal muscle from obese patients[J]. Regul Pept, 2011, 168(1-3): 39-44.
- [10] Foley K, Boguslavsky S, Klip A. Endocytosis, recycling, and regulated exocytosis of glucose transporter 4 [J]. Biochemistry, 2011, 50(15): 3048-3061.
- [11] Chai W, Dong Z, Wang N, et al. Glucagon-like peptide 1 recruits microvasculature and increases glucose use in muscle via a nitric oxide-dependent mechanism[J]. Diabetes, 2012, 61(4): 888-896.
- [12] Chai W, Wang W, Liu J, et al. Angiotensin II type 1 and type 2 receptors regulate basal skeletal muscle microvascular volume and glucose use[J]. Hypertension, 2010, 55(2): 523-530.
- [13] Chai W, Wang W, Dong Z, et al. Angiotensin II receptors modulate muscle microvascular and metabolic responses to insulin *in vivo* [J]. Diabetes, 2011, 60(11): 2939-2946.
- [14] Moreno P, Nuche-Berenguer B, Gutiérrez-Rojas I, et al. Normalizing action of exendin-4 and GLP-1 in the glucose metabolism of extrapancreatic tissues in insulin-resistant and type 2 diabetic states[J]. J Mol Endocrinol, 2012, 48(1): 37-47.
- [15] Aas V, Hessvik NP, Wettergreen M, et al. Chronic hyperglycemia reduces substrate oxidation and impairs metabolic switching of human myotubes[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812(1): 94-105.
- [16] Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus[J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 297(1-2): 127-136.
- [17] DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32(Suppl 2): S157-S163.
- [18] Arnés L, Moreno P, Nuche-Berenguer B, et al. Effect of exendin-4 treatment upon glucose uptake parameters in rat liver and muscle, in normal and type 2 diabetic state[J]. Regul Pept, 2009, 153(1-3): 88-92.
- [19] Liu Z, Liu J, Jahn LA, et al. Infusing lipid raises plasma free fatty acids and induces insulin resistance in muscle microvasculature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(9): 3543-3549.

(收稿日期: 2014-02-10)