

## · 综述 ·

## $\gamma$ -氨基丁酸与糖尿病

杨曦 刘玉洁 马慧娟

【摘要】  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)是中枢神经系统一种重要的抑制性神经递质,除神经元细胞外,胰岛  $\beta$  细胞也能大量合成 GABA。GABA 作为重要的胞外信号分子,可调节胰岛细胞的分泌和功能。在  $\beta$  细胞,GABA 通过诱导细胞膜去极化,增加胰岛素分泌。在  $\alpha$  细胞内,GABA 则通过诱导细胞膜超极化,抑制胰高血糖素分泌。GABA 通过双相调节发挥降糖作用,在糖尿病治疗中发挥重要作用。

【关键词】  $\gamma$ -氨基丁酸;糖尿病; $\gamma$ -氨基丁酸受体

**$\gamma$ -aminobutyric acid and diabetes** Yang Xi\*, Liu Yujie, Ma Huijuan. \* Graduate Institute of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Ma Huijuan, Email: huijuanma76@163.com

【Abstract】  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA), a major inhibitory neurotransmitter, is not only produced by neurons, but also by islet  $\beta$  cells. As an important intraislet transmitter, GABA plays a key role in regulating islet cell secretion and function. In  $\beta$  cells, GABA increases insulin secretion through induction of cell membrane depolarization. However, in  $\alpha$  cells, GABA suppresses glucagon secretion by inducing cell membrane hyperpolarization. GABA can reduce blood glucose by bipolar regulation, and play an important role in the treatment of diabetes.

【Key words】  $\gamma$ -aminobutyric acid; Diabetes mellitus;  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor

$\gamma$ -氨基丁酸(GABA)最初是由Roberts和Frankel于1950年定义的中枢神经系统重要的抑制性神经递质,通过激活GABA受体(GABAR)起作用。进一步研究发现,GABA还大量存在于胰岛细胞内,胰岛细胞以相对恒定的速度分泌GABA,这一过程受细胞代谢状态的调节。GABA以自分泌和旁分泌的方式调节胰岛细胞的分泌和功能,维持糖稳态。本文就GABA与糖尿病的关系进行综述。

### 1 GABA 概述

1.1 GABA 的合成与释放 GABA 是中枢神经系统重要的抑制性神经递质,除神经元细胞外,胰岛细胞也能通过类突触囊泡、大致密芯囊泡、吻合胞吐分泌等方式合成 GABA<sup>[1]</sup>。胰岛  $\beta$  细胞合成GABA受谷氨酸脱氢酶 65、67 两种亚型催化。GABA分布于  $\beta$  细胞粗面内质网、线粒体和类突触囊泡内,在GABA转运体3的调节下被胰岛素分泌颗粒摄取。胰岛  $\beta$  细胞释放GABA受GABA转运蛋白的调节<sup>[2]</sup>。

胰岛  $\beta$  细胞在 GABA 合成和释放中的作用,预示着其与糖尿病密切相关

1.2 GABAR GABA 通过激活胰岛细胞膜上的 GABA<sub>A</sub>R 和 GABA<sub>B</sub>R 发挥作用<sup>[3]</sup>。GABA<sub>B</sub>R 主要表达于  $\beta$  细胞, GABA<sub>A</sub>R 则主要在  $\alpha$  细胞表达<sup>[4]</sup>。GABA<sub>A</sub>R 的本质是五聚体配体门控离子通路,包含 3 种亚基类型:2 $\alpha$ s、2 $\beta$ s 和第三种亚基。第三种亚基可能为  $\gamma$ 2、 $\pi$  或  $\rho$ 2 等,各亚基在五聚体通路中发挥不同作用<sup>[5]</sup>。而 GABA<sub>B</sub>R 只有一种,为包含两个同源亚基的 G 蛋白耦联受体,两种亚基分别为 GABA<sub>B</sub>R1 和 GABA<sub>B</sub>R2。GABA<sub>B</sub>R1 亚基结合 GABA, 而 GABA<sub>B</sub>R2 亚基激活 G<sub>i/o</sub> 耦联蛋白<sup>[6]</sup>。GABA<sub>B</sub>R 激动剂通过刺激 GABA 活性,有效延缓非肥胖糖尿病小鼠糖尿病的发生,这是通过 GABA 调控胰岛素分泌和 GABA 相关抗原的表达实现的。

### 2 GABA 降糖的机制

2.1 抗炎 2 型糖尿病不仅是一种以高血糖为主要表现的疾病,而且是一种慢性炎症性疾病<sup>[7]</sup>。链脲佐菌素通过诱导胰岛  $\beta$  细胞低度炎症反应诱发糖尿病,GABA 可对抗链脲佐菌素的作用,维持血糖稳态。GABA 通过激活  $\beta$  细胞 GABA<sub>B</sub>R 诱导细胞膜超

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.01.13

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学研究生学院(杨曦,刘玉洁),内科学教研室(马慧娟);050051 石家庄,河北省人民医院内分泌科(马慧娟)

通信作者:马慧娟, Email: huijuanma76@163.com

极化,抑制 T 细胞抗原受体相关信号通路,发挥抗炎作用。激活 GABARs 直接抑制体外辅助型 T 淋巴细胞 1 型和抗原递呈细胞的作用,增加体内调节性 T 细胞 (Tregs) 的数量<sup>[8]</sup>。研究发现,Tregs 潜可抑制巨噬细胞的活化和转运,负向调节肥胖相关的胰岛素抵抗和 2 型糖尿病。GABA 增加 Tregs 数量的可能机制为:与 GABA<sub>B</sub>R 结合,开放电压依赖的 Ca<sup>2+</sup> 通道,促进细胞膜去极化,增强 Ca<sup>2+</sup> 依赖的 T 细胞抗原受体靶点下游的信号转导。

GABA 可通过降低炎症细胞因子的水平发挥抗炎作用,如白细胞介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和白细胞介素-12<sup>[10]</sup>。此外,GABA 还能刺激转化生长因子- $\beta$ 1 (具有潜在免疫抑制和抗炎作用)间接发挥抗炎作用。长期应用 GABA 既不会发生白细胞减少症也不会导致免疫细胞脱敏,由此推测其在糖尿病治疗过程中安全性较高<sup>[11]</sup>。

**2.2 改善糖耐量、增加胰岛素敏感性** Tian等<sup>[9]</sup>对高脂饮食诱导糖尿病小鼠进行研究,给予相同剂量胰岛素后,起始阶段,对照组(进食水)血糖下降约 25%,口服 GABA 组血糖下降约 50%。与对照组相比,口服 GABA 显著抑制高脂饮食诱导小鼠的体重增加,降低空腹血糖,改善糖耐量,增加胰岛素敏感性。同时发现,口服 GABA 组小鼠 CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Tregs 细胞的含量较对照组显著增加。由此推测机制可能为:GABA 激活外周 GABAR,抑制肥胖相关炎症反应,增强体内 Tregs 的活性。Tregs 能有效改善糖耐量及胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>。

**2.3 抑制胰高血糖素分泌,促进胰岛素分泌**  $\beta$  细胞以旁分泌方式分泌 GABA,抑制邻近  $\alpha$  细胞胰高血糖素的分泌,且胰岛素增加  $\alpha$  细胞对 GABA 的敏感性<sup>[2,4]</sup>。GABA 还可直接与  $\alpha$  细胞 GABA<sub>A</sub>R 结合,诱导细胞膜超极化,抑制胰高血糖素分泌<sup>[13]</sup>。2 型糖尿病患者胰岛细胞内 GABA 系统受损,GABA<sub>A</sub>R 亚基  $\alpha$ 1、 $\alpha$ 2、 $\beta$ 2 和  $\beta$ 3 的表达下调,其中  $\alpha$ 2 下降最显著。GABA 诱发胰岛细胞内的强直性电流。戊巴比妥可增强此电流,而 GABA<sub>A</sub>R 受体拮抗剂 SR95531 则抑制这一强直性电流。用 10  $\mu$ mol/L SR95531 干预高糖培养的人胰岛细胞发现,与对照组相比,胰高血糖素的分泌增加 1.5 倍,表明激活 GABA<sub>A</sub>R 通路可降低胰高血糖素的分泌。而 GABA<sub>B</sub>R 拮抗剂 CPG55845 可促进血糖正常者及 2 型糖尿病患者胰岛素的分泌<sup>[1]</sup>。

**2.4 促进  $\beta$  细胞增殖、抑制其凋亡** GABA 通过激

活 GABA<sub>A</sub>R 或 GABA<sub>B</sub>R 可降低免疫抑制剂诱导及应激相关  $\beta$  细胞凋亡,促进其存活<sup>[14]</sup>。Tian 等<sup>[15]</sup>将人胰岛组织移植到非肥胖糖尿病及严重联合免疫缺陷小鼠体内发现,GABA 以浓度依赖的方式抑制  $\beta$  细胞凋亡。其中 6 g/L GABA 较 2 g/L 抑制  $\beta$  细胞凋亡作用更显著。GABA 通过促进沉默信号调控因子 (SIRT1) 和 NAD<sup>+</sup> 的表达,抑制 INS-1 胰岛素瘤和离体人胰腺组织  $\beta$  细胞凋亡。SIRT1 表达的增加依赖于 GABA<sub>A</sub>R 和 GABA<sub>B</sub>R 的活化。核因子- $\kappa$ B 是胰岛  $\beta$  细胞凋亡的促进因子,SIRT1 是 NAD<sup>+</sup> 依赖的脱乙酰酶,通过引起核因子- $\kappa$ B 的 p65 部分脱乙酰化,阻断核因子- $\kappa$ B 信号通路,抑制  $\beta$  细胞凋亡。SIRT1 抑制剂 EX527 能完全逆转 GABA 的抗凋亡作用<sup>[16]</sup>。

Purwana 等<sup>[17]</sup>对啮齿类动物和人类的研究均发现,GABA 通过与 GABA<sub>A</sub>R 和 GABA<sub>B</sub>R 结合,激活 Ca<sup>2+</sup> 依赖的信号通路,进而激活磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 和 cAMP 反应元件结合蛋白/胰岛素受体底物 2 信号通路,促进  $\beta$  细胞增殖和抑制其凋亡。GABA 促进  $\beta$  细胞的增殖可能降低机体对外源性胰岛素的需求,延缓糖尿病并发症的发生、发展。

综上所述,GABA 通过激活胰岛细胞膜上 GABA<sub>A</sub>R 和 GABA<sub>B</sub>R,刺激胰岛  $\beta$  细胞增殖,促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,增加胰岛素敏感性,维持糖稳态,同时可直接或间接发挥抗炎作用。研究表明,口服 GABA 治疗经胃肠道吸收作用于外周 GABAR,由于其不能通过血脑屏障,因此不影响中枢神经系统的功能<sup>[18]</sup>。GABA 有望成为治疗糖尿病的新型药物。

## 参 考 文 献

- [1] Taneera J, Jin Z, Jin Y, et al.  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) signalling in human pancreatic islets is altered in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (7): 1985-1994. DOI: 10.1007/s00125-012-2548-7.
- [2] Pizarro-Delgado J, Braun M, Hernández-Fisac I, et al. Glucose promotion of GABA metabolism contributes to the stimulation of insulin secretion in  $\beta$ -cells [J]. *Biochem J*, 2010, 431 (3): 381-389. DOI: 10.1042/BJ20100714.
- [3] Braun M, Ramracheya R, Bengtsson M, et al. Gamma-aminobutyric acid (GABA) is an autocrine excitatory transmitter in human pancreatic beta-cells [J]. *Diabetes*, 2010, 59 (7): 1694-1701. DOI: 10.2337/db09-0797.
- [4] Bonaventura MM, Crivello M, Ferreira ML, et al. Effects of GABA<sub>A</sub>B receptor agonists and antagonists on glycemia regulation in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 677 (1-3): 188-196. DOI: 10.

- 1016/j. ejphar. 2011. 12. 013.
- [5] Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes [J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10 ( 9 ) : 685-697. DOI: 10. 1038/nrd3502.
- [6] Rondard P, Goudet C, Kniazeff J, et al. The complexity of their activation mechanism opens new possibilities for the modulation of mGlu and GABAB class C G protein-coupled receptors [J]. Neuropharmacology, 2011, 60 ( 1 ) : 82-92. DOI: 10. 1016/j. neuropharm. 2010. 08. 009.
- [7] Dinarello CA. Blocking interleukin-1 $\beta$  in acute and chronic autoimmune-inflammatory diseases [J]. J Intern Med, 2011, 269 ( 1 ) : 16-28. DOI: 10. 1111/j. 1365-2796. 2010. 02313. x.
- [8] Mendu SK, Bhandage A, Jin Z, et al. Different subtypes of GABA-A receptors are expressed in human, mouse and rat T lymphocytes [J]. PLoS One, 2012, 7 ( 8 ) : e42959. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0042959.
- [9] Tian J, Dang HN, Yong J, et al. Oral treatment with  $\gamma$ -aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice [J]. PLoS One, 2011, 6 ( 9 ) : e25338. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0025338.
- [10] Soltani N, Qiu H, Aleksic M, et al. GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 ( 28 ) : 11692-11697. DOI: 10. 1073/pnas. 1102715108.
- [11] Tian J, Yong J, Dang H, et al. Oral GABA treatment downregulates inflammatory responses in a mouse model of rheumatoid arthritis [J]. Autoimmunity, 2011, 44 ( 6 ) : 465-470. DOI: 10. 3109/08916934. 2011. 571223.
- [12] Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters [J]. Nat Med, 2009, 15 ( 8 ) : 930-939. DOI: 10. 1038/nm. 2002.
- [13] Li C, Liu C, Nissim I, et al. Regulation of glucagon secretion in normal and diabetic human islets by  $\gamma$ -hydroxybutyrate and glycine [J]. J Biol Chem, 2013, 288 ( 6 ) : 3938-3951. DOI: 10. 1074/jbc. M112. 385682.
- [14] Prud'homme GJ, Glinka Y, Hasilo C, et al. GABA protects human islet cells against the deleterious effects of immunosuppressive drugs and exerts immunoinhibitory effects alone [J]. Transplantation, 2013, 96 ( 7 ) : 616-623. DOI: 10. 1097/TP. 0b013e31829c24be.
- [15] Tian J, Dang H, Chen Z, et al.  $\gamma$ -Aminobutyric acid regulates both the survival and replication of human  $\beta$ -cells [J]. Diabetes, 2013, 62 ( 11 ) : 3760-3765. DOI: 10. 2337/db13-0931.
- [16] Prud'homme GJ, Glinka Y, Udovik O, et al. GABA protects pancreatic beta cells against apoptosis by increasing SIRT1 expression and activity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 452 ( 3 ) : 649-654. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2014. 08. 135.
- [17] Purwana I, Zheng J, Li X, et al. GABA promotes human  $\beta$ -cell proliferation and modulates glucose homeostasis [J]. Diabetes, 2014, 63 ( 12 ) : 4197-4205. DOI: 10. 2337/db14-0153.
- [18] Wan Y, Wang Q, Prud'homme GJ. GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2015, 8 : 79-87. DOI: 10. 2147/DMSO. S50642.

( 收稿日期: 2015-11-30 )

( 上接第 34 页 )

- [6] Ma X, Xu L, Alberobello AT, et al. Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF1-PGC1 $\alpha$  transcriptional axis [J]. Cell Metab, 2015, 22 ( 4 ) : 695-708. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2015. 08. 005.
- [7] Wang C, Shi C, Yang X, et al. Celastrol suppresses obesity process via increasing antioxidant capacity and improving lipid metabolism [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 744 : 52-58. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2014. 09. 043.
- [8] Kannaiyan R, Shanmugam MK, Sethi G. Molecular targets of celastrol derived from Thunder of God Vine: potential role in the treatment of inflammatory disorders and cancer [J]. Cancer Lett, 2011, 303 ( 1 ) : 9-20. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2010. 10. 025.
- [9] Ramírez S, Claret M. Hypothalamic ER stress: a bridge between leptin resistance and obesity [J]. FEBS Lett, 2015, 589 ( 14 ) : 1678-1687. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2015. 04. 025.
- [10] Liu C, Lin JD. PGC-1 coactivators in the control of energy metabolism [J]. Acta Biochim Biophys Sin ( Shanghai ), 2011, 43 ( 4 ) : 248-257. DOI: 10. 1093/abbs/gmr007.
- [11] Jia G, Arora AR, DeMarco VG, et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity [J]. Front Physiol, 2015, 6 : 231. DOI: 10. 3389/fphys. 2015. 00231.
- [12] Abu Bakar MH, Cheng KK, Sarmidi MR, et al. Celastrol protects against antimycin a-induced insulin resistance in human skeletal muscle cells [J]. Molecules, 2015, 20 ( 5 ) : 8242-8269. DOI: 10. 3390/molecules20058242.
- [13] Bakar MH, Sarmidi MR, Kai CK, et al. Amelioration of mitochondrial dysfunction-induced insulin resistance in differentiated 3T3-L1 adipocytes via inhibition of NF- $\kappa$ B pathways [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15 ( 12 ) : 22227-22257. DOI: 10. 3390/ijms15122227.
- [14] Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- $\kappa$ B, inflammation, and metabolic disease [J]. Cell Metab, 2011, 13 ( 1 ) : 11-22. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2010. 12. 008.
- [15] Crescenzo R, Bianco F, Mazzoli A, et al. Mitochondrial efficiency and insulin resistance [J]. Front Physiol, 2014, 5 : 512. DOI: 10. 3389/fphys. 2014. 00512.

( 收稿日期: 2016-01-05 )