

## · 综述 ·

## 甘氨酸在糖尿病及其慢性并发症中的作用研究进展

王紫薇 张玲 郑佳 张俊清

北京大学第一医院内分泌科, 北京 100034

通信作者: 张俊清, Email: junqing. zhang@pkufh. com

**【摘要】** 甘氨酸是人体内分子量最小的氨基酸, 具有抗氧化的特性。近年来已有多项研究提示糖尿病患者体内甘氨酸水平下降, 而补充甘氨酸对糖尿病及其慢性并发症均具有保护作用, 包括改善糖代谢、减轻胰岛素抵抗、缓解糖尿病肾脏损伤、心血管并发症及认知功能损害等, 其共同机制可能与甘氨酸促进谷胱甘肽合成、激活抗氧化核心通路, 最终改善糖尿病导致的抗氧化屏障失衡相关。本综述就甘氨酸对胰岛功能和糖尿病并发症的保护作用进行阐述。

**【关键词】** 甘氨酸; 氧化应激; 谷胱甘肽; 糖尿病

**基金项目:** 北京市自然科学基金-青年项目 (7214258); 中国糖尿病英才研究项目基金 (2020-N-01-14); 国家自然科学基金 (81970701)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220921-09037

**Roles of glycine in diabetes mellitus and its chronic complications** Wang Ziwei, Zhang Ling, Zheng Jia, Zhang Junqing. Department of Endocrinology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China  
Corresponding author: Zhang Junqing, Email: junqing. zhang@pkufh. com

**【Abstract】** Glycine, the simplest amino acid in human body, possesses antioxidant properties. In recent years, studies have demonstrated that glycine levels decrease in diabetic patients. Glycine supplementation has protective effects in diabetes and its chronic complications, including improving glucose metabolism, reducing kidney damage, cardiovascular complications and cognitive impairment. Possible unifying mechanisms include the promotion of glutathione synthesis and the activation of multiple antioxidant pathways, which ultimately improve the damaged antioxidant barrier under diabetes. This review illustrates the protective effects of glycine on islet function and diabetic complications.

**【Keywords】** Glycine; Oxidative stress; Glutathione; Diabetes mellitus

**Fund program:** Supported by Beijing Natural Science Foundation (7214258); China Diabetes Young Scientific Talent Research Project (2020-N-01-14); National Natural Science Foundation of China (81970701)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220921-09037

糖尿病慢性并发症包括微血管病变、动脉粥样硬化性心血管疾病、神经系统并发症、糖尿病足以及包括白内障、皮肤病变等在内的其他并发症, 其发病机制极为复杂, 至今尚未完全阐明; 目前认为多元醇通路、蛋白激酶 C 通路、己糖胺通路的激活以及晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 形成增加是其主要致病通路。其中, 持续高糖导致线粒体电子呼吸链产生氧化应激, 是以上 4 条主要致病通路的共同机制<sup>[1]</sup>。

近年来, 甘氨酸在糖尿病慢性并发症中的保护作用逐渐引起人们的关注, 研究显示其水平降低与糖尿病及并发症的发生风险升高相关<sup>[2-3]</sup>; 甘氨酸

可延缓糖尿病并发症进展, 但作用机制并不明确。本文将对甘氨酸的代谢、功能及其在糖尿病并发症中的作用作出综述, 以探索甘氨酸治疗糖尿病并发症的潜能。

### 1 甘氨酸在体内的合成、代谢与基本功能

甘氨酸是分子量最小的氨基酸, 可由人体内源性合成, 因此在营养学中被划分为非必需氨基酸一类。但甘氨酸的日常摄入并不足以应对蛋白质合成的需求, 且严重缺乏时可导致免疫应答缺陷、生长迟缓、营养代谢障碍等问题, 因此亦被认为是“条件性必需氨基酸”。

甘氨酸主要由以下途径进行合成<sup>[4]</sup>: (1) 苏氨酸

酸经苏氨酸脱氢酶合成甘氨酸。(2)胆碱经甜菜碱脱氢酶、胆碱脱氢酶氧化及二甲基甘氨酸脱氢酶转化为肌氨酸,后经肌氨酸脱氢酶转化为甘氨酸。(3)丝氨酸通过丝氨酸羟甲基转移酶 (serine hydroxymethyltransferase, SHMT) 转化为甘氨酸。甘氨酸主要降解途径包括:(1)由 D-氨基酸氧化酶代谢为乙醛酸。(2)由 SHMT 转化为丝氨酸。(3)由甘氨酸清除酶系统降解为氨基与二氧化碳(图 1)。

甘氨酸可参与多个生物大分子的合成。人体内约 80% 的甘氨酸参与蛋白质或多肽合成,如在胶原蛋白中,每 3 个氨基酸序列中就有 1 个甘氨酸,起到维持胶原螺旋结构的作用。甘氨酸可与半胱氨酸、谷氨酸共同合成体内重要抗氧化物质——谷胱甘肽 (glutathione, GSH), 增强机体抗氧化屏障<sup>[4]</sup>。此外,甘氨酸还可与胆酸结合为初级胆汁酸,参与消化吸收与代谢。甘氨酸亦参与中枢系统运转,在脑干、脊髓中作为神经递质,介导神经元的抑制作用;但在大脑皮质、海马及嗅球等区域,甘氨酸可作为兴奋性递质激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR), 对认知功能起到促进作用<sup>[5]</sup>。

## 2 甘氨酸水平的改变与糖尿病发生发展的关系

近年来,甘氨酸与糖尿病的关系逐渐引起关注。横断面研究表明,胰岛素抵抗人群或 2 型糖尿病患者血清甘氨酸水平较正常对照人群显著下降<sup>[2]</sup>。前瞻性研究亦报道甘氨酸水平与 2 型糖尿病发生风险负相关,而与胰岛素敏感性正相关<sup>[3,6]</sup>。有研究发现口服甘氨酸可减轻代谢综合征大鼠肝脏氧化应激损伤、同时促进胰岛素受体  $\beta$  亚基酪氨酸残基磷酸化,增加胰岛素敏感性<sup>[7]</sup>,为甘氨酸减轻胰岛素抵抗的作用提供机制依据。亦有研究报道糖尿病患者肠道菌群失调导致对甘氨酸形成的

次级胆汁酸(即甘氨酸熊去氧胆酸)消耗增加,而在糖尿病小鼠模型中口服补充后可通过抑制肠道法尼醇 X 受体通路以改善糖耐量异常、减轻胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>。上述结果提示甘氨酸可能在糖尿病的发生发展过程中起到干预作用。

糖尿病所致甘氨酸水平降低的机制尚不明确。目前认为糖尿病导致的体内持续氧化应激会消耗 GSH 等抗氧化物质<sup>[1]</sup>,此时机体为维持抗氧化屏障而加速合成 GSH,造成甘氨酸等底物的耗竭<sup>[6]</sup>。此外,糖尿病患者体内甘氨酸结合型初级胆汁酸升高,提示甘氨酸水平降低可能与胆汁酸合成增加导致消耗增多有关<sup>[9]</sup>。那么,补充缺乏的甘氨酸是否会对糖尿病具有治疗作用呢?下文将阐述甘氨酸在糖尿病不同靶器官中的干预作用。

**2.1 甘氨酸对胰岛功能的保护作用** Gannon 等<sup>[10]</sup>发现,与仅摄入葡萄糖组相比,健康受试者同时摄入甘氨酸与葡萄糖后 2 h 血糖曲线下面积减少 50% 以上,血糖峰值浓度降低 15%,且胰岛素分泌速度增加,提示甘氨酸能够改善餐后血糖。Cruz 等<sup>[11]</sup>予 74 例 2 型糖尿病患者每日 5 g 甘氨酸口服 3 个月,发现糖化血红蛋白水平显著降低。

甘氨酸对血糖的调节作用可能与其对胰岛  $\beta$  细胞的保护作用有关。Yan-Do 等<sup>[12]</sup>发现,在 2 型糖尿病患者胰岛中,甘氨酸受体表达水平降低,其诱导钙离子内流及胰岛素分泌的作用完全受到抑制。Chen 等<sup>[13]</sup>发现甘氨酸可通过其转运体增强糖尿病大鼠胰腺组织 GSH 合成,并通过其受体下调胰岛  $\beta$  细胞 NADPH 氧化酶 (NADPH Oxidase, Nox) 亚基表达水平来减轻氧化应激相关的  $\beta$  细胞凋亡。

**2.2 甘氨酸对糖尿病肾病的保护作用** 2003 年,Alvarado-Vásquez 等<sup>[14]</sup>予糖尿病大鼠口服 1% 甘氨酸 24 周,发现甘氨酸能抑制肾小球基底膜增厚、减

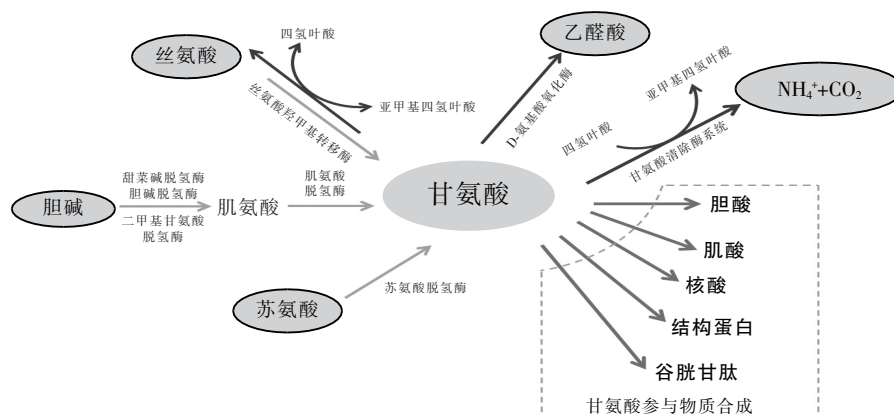


图 1 甘氨酸的产生、降解及去向

轻糖尿病肾损伤。亦有研究发现口服甘氨酸可减少糖尿病大鼠肾脏 AGEs 沉积,并抑制 AGEs 受体 (receptor of AGEs, RAGE) 的激活及其介导的氧化应激损伤,同时减轻肾脏组织间质纤维化水平,最终减少尿蛋白排泄<sup>[15-16]</sup>。

**2.3 甘氨酸对糖尿病心血管病变的保护作用** 心血管疾病已成为糖尿病患者主要死亡原因<sup>[17]</sup>。近年来,国内外对于甘氨酸与冠心病关系的研究报道逐渐增多。2019 年一项纳入 8 万余人的基因组学荟萃分析发现,血清甘氨酸水平降低与冠心病风险升高相关<sup>[18]</sup>;我国学者亦报道甘氨酸是冠脉病变严重程度的独立预测因素<sup>[19]</sup>,且血清甘氨酸水平每增加 1 个标准差,冠心病的发生风险可降低 68%<sup>[20]</sup>。

基础研究方面,Ruiz-Ramírez 等<sup>[21]</sup>报道予代谢综合征大鼠为期 4 周的口服甘氨酸治疗可改善大鼠血管舒张能力、减轻内皮功能障碍。有研究发现,口服 1% 甘氨酸治疗 12 周能够升高糖尿病大鼠血清与主动脉中的 GSH 水平,增强主动脉中乙二醛酶-1 (glyoxalase-1, Glo1) 的功能,后者通过促进 AGEs 前体代谢的方式减少 AGEs 在主动脉组织中形成,进而抑制下游 RAGE/Nox/氧化应激通路激活,最终减轻血管结构损伤<sup>[22]</sup>。

**2.4 甘氨酸对糖尿病/代谢综合征导致认知功能障碍的保护作用** 2021 年,Kumar 等<sup>[23]</sup>报道,口服甘氨酸及 N-乙酰半胱氨酸(均为 GSH 合成前体)合剂 24 周,能够纠正老年糖尿病患者体内 GSH 缺乏,降低氧化应激标志物与炎症因子水平,同时能够改善认知功能(表现为多项认知评估分数升高、血浆脑源性神经营养因子上升、运动能力增强)。但停止治疗 12 周后,上述获益均明显减弱。目前应用甘氨酸的干预性临床研究非常有限,尤其是对临床认知功能的作用研究基本处于空白状态,上述结果不但表明甘氨酸能明显改善糖尿病患者认知功能,且提示需持续口服补充以维持其长期获益,对于临床应用甘氨酸的可能性提供了重要支持。

如前所述,甘氨酸在中枢系统作为共配体激活 NMDAR。NMDAR 是重要的兴奋性氨基酸受体,激活后可引起钙离子内流、影响神经突触可塑性,对于学习和记忆等认知功能具有重要作用<sup>[5]</sup>。研究发现在糖尿病或代谢综合征大鼠模型中抑制迷走背核复合体中的甘氨酸转运体后,突触间隙甘氨酸含量增加,从而激活 NMDAR,同时可改善糖耐量,并减少摄食、减轻体重<sup>[24]</sup>。我国学者报道口服甘氨酸可减少代谢综合征大鼠血浆及脑皮质组织炎症

因子水平,并改善认知功能障碍<sup>[25]</sup>;但甘氨酸对认知功能的保护作用可能是其改善整体炎症损伤的局部体现。目前针对甘氨酸在糖代谢异常所致认知功能损伤中的作用及机制研究较为有限,可能与其激活 NMDAR、改善全身炎症及氧化应激的作用均存在关联。

### 3 甘氨酸改善糖尿病及并发症的可能共同机制

如前所述,氧化应激是糖尿病并发症致病通路的共同机制。根据目前报道,甘氨酸改善糖尿病并发症机制主要包括增加 GSH 合成、促进靶器官抗氧化酶与 GSH 合成酶表达、以及促进 Glo1/AGEs 代谢途径、减少 RAGE/Nox 通路激活,从而共同减轻氧化应激导致的靶器官损伤。如以“一元论”解释上述保护作用机制,不难发现其均与核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, NRF2) 相关。NRF2 是调节抗氧化屏障、维持内环境稳态的重要核转录因子,激活后进入细胞核,促进一系列抗氧化靶基因的表达,亦能延缓糖尿病的发生<sup>[26]</sup>。尽管氧化应激起始时 NRF2 可代偿性增强抗氧化靶基因转录,但持续高糖与氧化应激环境仍会抑制 NRF2 激活,导致抗氧化屏障失衡<sup>[27]</sup>。

多项研究表明,甘氨酸能够在氧化应激状态下促进肾脏、血管及胰腺组织中过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、GSH 过氧化物酶-1 等抗氧化酶的表达<sup>[13,22,28]</sup>,其均为 NRF2 调控的靶基因。此外,代谢 AGEs 前体的关键酶 Glo1 亦受 NRF2 调控<sup>[29]</sup>。本课题组曾报道口服甘氨酸可增强糖尿病大鼠主动脉与肾脏组织中 Glo1 的表达<sup>[22,28]</sup>,亦提示这一作用可能经由 NRF2 介导。但甘氨酸是否对 NRF2 有直接作用、通过何种机制作用于 NRF2,目前均不清楚。总之,对于甘氨酸在糖尿病并发症中的一系列保护现象,尚未见明确、统一的机制研究,仍需进一步深入探索。

甘氨酸是人体内天然氨基酸,近年来,其对代谢异常的保护作用引起了较多关注。现有研究提示甘氨酸可保护胰岛细胞、延缓糖尿病发生,同时亦能改善糖代谢异常所致的肾脏、心血管及认知功能损害,上述作用集中于甘氨酸的抗氧化应激特性,亦可能与 NRF2 存在关联。深入了解甘氨酸的生理功能以及其对于糖尿病并发症机制的保护作用,将为改善糖尿病患者膳食结构、辅助防治糖尿病并发症提供新的思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突



## 参 考 文 献

- [1] Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and diabetic complications[J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1058-1070. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
- [2] Saleem T, Dahpy M, Ezzat G, et al. The profile of plasma free amino acids in type 2 diabetes mellitus with insulin resistance; association with microalbuminuria and macroalbuminuria[J]. *Appl Biochem Biotech*, 2019, 188(3): 854-867. DOI: 10.1007/s12010-019-02956-9.
- [3] Chai JC, Chen GC, Yu B, et al. Serum metabolomics of incident diabetes and glycemic changes in a population with high diabetes burden; the Hispanic community health study/Study of latinos[J]. *Diabetes*, 2022, 71(6): 1338-1349. DOI: 10.2337/db21-1056.
- [4] Razak MA, Begum PS, Viswanath B, et al. Multifarious beneficial effect of nonessential amino acid, glycine; a review[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1716701. DOI: 10.1155/2017/1716701.
- [5] Peyrovian B, Rosenblatt JD, Pan Z, et al. The glycine site of NMDA receptors: a target for cognitive enhancement in psychiatric disorders[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 92: 387-404. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.02.001.
- [6] Floegel A, Stefan N, Yu Z, et al. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach[J]. *Diabetes*, 2013, 62(2): 639-648. DOI: 10.2337/db12-0495.
- [7] El-Hafidi M, Franco M, Ramírez AR, et al. Glycine increases insulin sensitivity and glutathione biosynthesis and protects against oxidative stress in a model of sucrose-induced insulin resistance[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2101562. DOI: 10.1155/2018/2101562.
- [8] Sun L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1919-1929. DOI: 10.1038/s41591-018-0222-4.
- [9] Vincent RP, Omar S, Ghozlan S, et al. Higher circulating bile acid concentrations in obese patients with type 2 diabetes[J]. *Ann Clin Biochem*, 2013, 50(Pt 4): 360-364. DOI: 10.1177/0004563212473450.
- [10] Gannon MC, Nuttall JA, Nuttall FQ. The metabolic response to ingested glycine[J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 76(6): 1302-1307. DOI: 10.1093/ajcn/76.6.1302.
- [11] Cruz M, Maldonado-Bernal C, Mondragón-Gonzalez R, et al. Glycine treatment decreases proinflammatory cytokines and increases interferon-gamma in patients with type 2 diabetes[J]. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31(8): 694-699. DOI: 10.1007/BF03346417.
- [12] Yan-Do R, Duong E, Manning Fox JE, et al. A glycine-insulin autocrine feedback loop enhances insulin secretion from human  $\beta$ -Cells and is impaired in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(8): 2311-2321. DOI: 10.2337/db15-1272.
- [13] Chen L, Zhang J, Li C, et al. Glycine Transporter-1 and glycine receptor mediate the antioxidant effect of glycine in diabetic rat islets and INS-1 cells[J]. *Free Radical Bio Med*, 2018, 123: 53-61. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.007.
- [14] Alvarado-Vásquez N, Zamudio P, Cerón E, et al. Effect of glycine in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2003, 134(4): 521-527. DOI: 10.1016/S1532-0456(03)00046-2.
- [15] Wang Z, Zhang J, Wang L, et al. Glycine mitigates renal oxidative stress by suppressing Nox4 expression in rats with streptozotocin-induced diabetes[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(4): 387-394. DOI: 10.1016/j.jphs.2018.08.005.
- [16] 李婧婧, 张俊清, 陈蕾, 等. 甘氨酸减少糖基化终产物对链脉佐菌素诱导的糖尿病大鼠肾脏损伤的影响研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(6): 536-540. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2017.06.012.
- [17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [18] Wittemans LBL, Lotta LA, Oliver-Williams C, et al. Assessing the causal association of glycine with risk of cardio-metabolic diseases[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1060. DOI: 10.1038/s41467-019-08936-1.
- [19] 贾磊, 郝淑芳, 张锋, 等. 血浆甘氨酸水平、SYNTAX 积分与稳定型心绞痛的关系探讨[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(21): 3650-3653. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.21.036.
- [20] 栗向辉, 刘君萌, 牟洪娜, 等. 血清甘氨酸水平与冠心病的关系研究[J]. *中国心血管杂志*, 2020, 25(2): 121-125. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2020.02.006.
- [21] Ruiz-Ramírez A, Ortiz-Balderas E, Cardozo-Saldaña G, et al. Glycine restores glutathione and protects against oxidative stress in vascular tissue from sucrose-fed rats[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 126(1): 19-29. DOI: 10.1042/CS20130164.
- [22] Wang Z, Zhang J, Chen L, et al. Glycine suppresses AGE/RAGE signaling pathway and subsequent oxidative stress by restoring Glo1 function in the aorta of diabetic rats and in HUVECs[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4628962. DOI: 10.1155/2019/4628962.
- [23] Kumar P, Liu C, Hsu JW, et al. Glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) supplementation in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction, genotoxicity, muscle strength, and cognition; results of a pilot clinical trial[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(3): e372. DOI: 10.1002/ctm2.372.
- [24] Yue JT, Abraham MA, Bauer PV, et al. Inhibition of glycine transporter-1 in the dorsal vagal complex improves metabolic homeostasis in diabetes and obesity[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13501. DOI: 10.1038/ncomms13501.
- [25] 吴惠文, 韩德五, 许瑞龄, 等. 甘氨酸对高果糖饮食诱导的大鼠胰岛素抵抗及认知功能损害的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(2): 302-307. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2012.02.021.
- [26] Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, et al. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(4): 295-317. DOI: 10.1038/s41573-018-0008-x.
- [27] Matzinger M, Fischhuber K, Heiss EH. Activation of Nrf2 signaling by natural products-can it alleviate diabetes? [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(6): 1738-1767. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2017.12.015.
- [28] Wang Z, Zhao D, Chen L, et al. Glycine increases glyoxalase-1 function by promoting nuclear factor erythroid 2-related factor 2 translocation into the nucleus of kidney cells of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(5): 1189-1198. DOI: 10.1111/jdi.13032.
- [29] Xue M, Rabbani N, Momiji H, et al. Transcriptional control of glyoxalase 1 by Nrf2 provides a stress-responsive defence against dicarbonyl glycation[J]. *Biochem J*, 2012, 443(1): 213-222. DOI: 10.1042/BJ20111648.

(收稿日期: 2022-09-21)