维普资讯 http://www.cqvip.com

median nerve at and above the elbow. Surg Neurol, 1983, 19: 112 - 116.
6. Barnard LB, McCoy SM. The supracondyloid process of the humerus. J Bone Joint Surg, 1946, 28A: 845 - 850.
7. Kessel M, Rang M. Supracondylar spur of the humerus. J Bone Joint S1966, 48B: 765 - 768.
8. Smith RV, Fisher RG. Struthers ligament: a source of median nerve compression above the elbow. J Neurosurg, 1973, 38: 778 - 779.
9. Thompson B. Processus supracondyloidea humeri with concomitant compression of the median nerve and ulnar nerve. Act Othop Scand, 1977, 48: 391 - 393.
10. William FB. Compression neuropathy. Clin Othop Rel Res, 1982, 163: 20 - 32.
11. Terry RJ. Astudy of the supracondyloid process in the living. Am J Phys Anthropol, 1921, 4: 129 - 139.
12. Terry RJ. On the supracondyloid variation in negros. Am J Phys Anthropol, 1923, 6: 401 - 403.
13. Terry RJ. On the racial distribution of the supracondyloid variation. Am J Phys Anthropol, 1930, 14: 459 - 462.
14. 朱 晞, 俞寿民, 邵静山. 正中神经在肘部和肘上部受压综合症的有关解剖结构. 中国临床解剖学杂志, 1989, 7: 85 - 87.
15. Beaton LE, Anson BJ. The relation of the median nerve to the pronator teres muscle. Anat Rec, 1939, 75: 23 - 26.
16. 俞寿民, 朱 晞, 邵静山. 旋前圆肌综合症的应用解剖学. 中华骨科杂志, 1985, 5: 184 - 187.
17. Spinner M. Injuries to the major branches of peripheral nerves of the forearm. Philadelphia: W. B Sunders Co, ed 2, 1977: 192 - 198.

(收稿: 1999-09-22)

R57.1 GLP-1 生物学作用 胰腺 肠促胰岛素 40

类胰升血糖素肽-1的生物学作用的研究

李艳君* 姜吉文 陈克功*

类胰升血糖素肽-1(Ghuca Gon-like peptide, GLP-1)是一种作用很强的肠道肽类激素,这种激素补充了传统的肠促胰岛素的标准。是肠-胰岛轴中涉及葡萄糖自身平衡的一种有效的激素介质[1]。是肠道胰升血糖素前体翻译后修饰的产物。由肠道内分泌细胞分泌,主要分布在肠管远端,并在餐后释放入血,通过与特异性 GLP-1 受体结合发挥其生物学作用。是一种能够抑制胰升血糖素分泌的肠促胰岛素。

一、对胰腺的作用

1. 刺激胰岛素分泌和生物合成

大量的实验证明,在许多物种中 GLP-1 都具有胰岛素释放活性,把 GLP-1 描述为胰岛素分泌强有力的激活激素[2]。1987年,Holst 等[3]首先证实 GLP-1(7-36)酰胺具有刺激分离灌注的猪胰腺分泌胰岛素的作用。后来一些实验发现,GLP-1 在分离灌注的狗[4]、鼠[5]和羊[6]的胰腺中都有相似的作用。GLP-1 促胰岛素分泌的机理可是这样的,GLP-1 与胰岛 B 细胞膜上其特异性受体结合后激活胞内第二信使,同时 GLP-1 可使依赖性 ATP-K^+ 通道关闭;Ca^{++} 通道开放,使胞外钙离子大量流入胞内。从而发生一系列反应,使胰岛素颗粒释放胰岛素。GLP-1 是作用最强的葡萄糖依赖性胰岛素分泌的生理刺激激素。它与抑制胰岛素的肽类激素互相加协同作用[7]。

在人类,有人研究了 GLP-1 的胰岛素刺激作用。Kreymann 等[8]通过静脉注射葡萄糖的同时注入 GLP-1,结果证实 GLP-1 具有很强的胰岛素分泌刺激作用。Nathan[9]也发现、健康人注射 GLP-1 后胰岛素的分泌增加了二倍。GLP-1 在基础血糖水平降低 20%后,它的促胰岛素作用消失,显示出葡萄糖的依赖性这证实了 GLP-1 的促胰岛素作用依赖于葡萄糖的浓度。总之,GLP-1 是人类目前为止分离出来最强的内源性胰岛素刺激肽,生理浓度的 GLP-1 在高血糖或血糖正常条件下要比低血糖时的促胰岛素作用更强。

2. 刺激生长抑素的分泌

D'Alession 等[10]发现,GLP-1 能够刺激鼠胰岛 D 细胞和胰岛细胞培养物分泌生长抑素。这提示 GLP-1 对胰岛 D 细胞生长抑素的分泌可能起到直接的刺激作用。一些实验[11,12]也证实,低度浓度的 GLP-1 刺激猪和鼠胰腺释放生长抑素,而且在生长抑素分泌细胞株上存在功能上有活性的 GLP-1 刺激猪和鼠胰腺释放生长抑素,而且在生长抑素分泌细胞株上存在功能上有活性的 GLP-1 受体。GLP-1 也是生长抑素从分离的人胰腺中分泌的强有力的刺激剂。这种作用的存在不依赖于葡萄糖浓度的升高[13]。

3. 对胰升血糖素的分泌作用

许多动物实验发现,生理浓度的 GLP-1 抑制胰升血糖素的分泌,这种抑制作用于在低血糖条件下要比高血糖条件下更显著。然而,GLP-1 不抑制鼠胰腺细胞培养物和胰升血糖素瘤 RINC9 细胞中胰升血糖素的分泌。Kreymann 等[8]和 Ritzel 等[14]分别发现健康人静脉注射 GLP-1 明显抑制胰升血糖素的分泌,皮下注射 GLP-1 后也具有抑制胰升血糖素的作用。这些发现

* 作者单位:154002 黑龙江省佳木斯大学医学院解剖学教研室

维普资讯 http://www.cqvip.com

提示，GLP-1 对胰岛素细胞（B 细胞）各生长抑素细胞（D 细胞）的作用是直接的，而对胰升血糖素生成细胞（A 细胞）的作用是间接的。因为分泌胰升血糖素的 A 细胞上不表达 GLP-1 受体[5]。这可能通过生长抑素细胞的旁分泌作用调节。

4.最近利用现代电子物理学的方法证明了，GLP-1 加以增加葡萄糖敏感 B 细胞的数量。这就是说，在 GLP-1 调节的情况下，会出现更多的 B 细胞来接受葡萄糖的刺激。除此之外，已经具有葡萄糖敏感性的 B 细胞在 GLP-1 的调节下的亲糖能力显著增强。其分子水平的机制是，GLP-1 作用于 B 细胞，使依赖 ATP 的 K^+ 通道关闭，然后随着 K^+ 的流入细胞使细胞膜去极化产生效应。

二、对胃的作用

在人类 GLP-1 具有抑制胃的排空和胃酸分泌的作用[15]。抑制胃酸分泌的原因可能是由于 GLP-1 对生长抑素释放刺激作用和对胃泌素释放抑制作用的结果[16]。胃排空的抑制作用可以减慢营养物质进入小肠的速度从而抑制了食物的吸收，有助于使升高的血糖浓度恢复正常，有助于糖尿病的治疗。

三、对其它组织的作用

Han 等[17]通过免疫组织化学方法确定脑中存在 GLP-1 免疫反应性。Liu 等[18]通过放射免疫法进一步证实，在下丘脑和脑干存在高浓度的 GLP-1。GLP-1 可以引起基底神经节选择性释放谷酰胺和谷氨酸[19]，对基底神经节的星形胶质细胞和神经元具有刺激作用。这表明 GLP-1 可能在脑中起到一种中枢神经递质的作用，与自主神经内分泌调节有关。但 GLP-1 在中枢神经系统中的生理功能还需进一步研究。另外，一些实验表明[20]，在肺、脂肪组织、肝脏、骨骼肌和脑中存在 GLP-1 受体，并且 GLP-1 对这上结组织具有刺激作用，同时 GLP-1 可以抑制摄食中枢活性，减慢营养物质进入小肠的速度从而抑制食物吸收。这对于减肥有一定应用价值，但这些作用有待遇于进一步证实。

四、GLP-1 抗糖尿病的作用

GLP-1 是一种肠源性激素。静脉或皮下注射 GLP-1，对 NIDDM 起到明显增加胰岛素的分泌和抑制胰升血糖素作用[21]。二者从治疗角度都是有意义的，GLP-1 的降糖作用机理是，胰岛素升高使其靶器官对糖的摄取增加；胰升血糖素的降低可以抑制葡萄糖异生作用。胰升血糖素的分泌抑制作用只能通过 GLP-1 的间接作用来实现。因为分泌胰升血糖素的 A 细胞上不表达 GLP-1 受体。

GLP-1 做为糖尿病的一种新的治疗手段受到了很大的关注。许多研究发现，GLP-1 对 NIDDM 患者有很强的刺激胰岛素释放作用。GLP-1 可降低与饮食有关的胰岛素的需要量。这种作用机制与胃排空减慢和胰岛素敏感性增强有关。胰岛素敏感性增加可能是由于胰升血糖素分泌受到抑制的结果。GLP-1 的这种对胰升血糖素的抑制作用是因为胰腺生长抑素分泌增强，从而降低了胰升血糖素的释放。Gutniak 等[22]发现，皮下注射 GLP-1 可使糖代谢异常的病人血糖正常化。总之，GLP-1 在维持胰岛 B 细胞的葡萄糖耐受方面起着重要作用，它能增强葡萄糖诱导的胰岛素分泌。药理剂量的 GLP-1 能刺激 NIDDM 患者胰岛素分泌，其受体激动剂是治疗 NIDDM 的一条新途径。目前 GLP-1 领域内尚有许多不清楚的问题如：GLP-1 在中枢神经系统存在的意义；GLP-1 及其受体在脑内的明确定位；GLP-1 免疫反应性与其它同源肽类的免疫反应性共同存在的意义等等许多方面还有待于进一步研究。

小结：GLP-1 成为治疗 NIDDM 的新手段，展示出光明前途。随着对 GLP-1 系统的研究的深入、成熟，并运用到临床，将带给人们鼓舞性的成果。

参 考 文 献

1. UnGer RH. Eisentraut AH. Entero-insuar axis Arch Intern, Med, 1969, 123:261.
2. Creutzfeldt W, Nauck M. Gut hormones and Diabetes mellitus. Dia Metab Rev, 1992, 8:149.
3. Holst JJ, Orskor C, Nielsen Ov, et al. Truncated GlucaGon-like peptide-1, an insulin-releasin G hormone forms the distal Gut FEBS lett, 1987, 211:169.
4. Kawai K, Suxuki S, Ohashi S, et al. Comparison of effects of GlucaGon-like peptide-1(1-37) and GlucaGon on islet hormone release from isolated perfused canine and rat pancreases. Endocrinol, 1989, 124:1768.
5. Komats R, Matsuyama T, Naba M, et al. GlucaGonostatic and insulinotropic action of GlucaGon-like peptide-1(7-36)amide. Diabetes, 1989, 38:902.
6. Faulkner A, Pouock HT, Effects of truncated GlucaGon-like peptide on the responses of starved sheep to Glucose, J Endocrinol, 1991, 129:55.
7. Felmann HC, Goke R, Goke B, et al. PrimiG effect of GlucaGon-like peptide-1(7-36) amide. Glucose-dependent insulinotropic perfused rat panereas. Biophys Acta, 1991, 1091:356.
8. Kreymann B, Ghatei MA, Williams G, et al. 1987 GlucaGon-like peptide-1(7-36): a physioloGical incretin in man. Lancet Ⅱ: peptide-1(7-36): a physioloGical incretin in man. Lancet Ⅱ: 1300-1303.
9. Nathan DM, FoGel H. Mojsov S. Insulinotropic action of GlucaGon-like peptide-1(7-37) in non-diabetic and NIDDM Subject. Diabetes, 1990, 39:142.
10. D'Alessio DA, Fujimoto WY. Ensinck JW. Effect of GlucaGon-like peptide-1(7-36) amide on release of insulin, GlucaGon and somatostatin by rat pancreatic islet cell monolaGer cultures. Diabetes, 1989: 381534.
11. Schmid R, Schusdziarra V, Aulehner R, et al. Comparison of Glp-1(7-36)amide and GIP on release of somatostain-like immuno-reactivity and insulin from the isolated rat pancreas. Z Gastroenterol.

维普资讯 http://www.cqvip.com

1990, 28: 28.

12. Gros L, Demiprence E, Bataille D, et al. Characterization of hiGh affinity receptors for GlucaGon-like peptide-1(7-36)amide on a Somatostatin seerctinG cell line Biomed Res, 1992, 13: 143.

13. Fehmann HC, Goke R, Goke B, Cell and molecular bioloGy o f the incretin hormones GlucaGon-like peptide-1 and Glucose-dependent insulin releasinG poly peptide. Endocrine Reviews, 1995, 16: 390.

14. Ritzel R, Orskov C, Holst JJ. et al. Pharmacokinetic, insulinotropic, and GlucaGonostatic properties of GLP-1(7-36) amide after subcataneous injection in healthy volunteers. DiabetoloGia, 1995, 38: 720.

15. WetterGrn A, SchjoldaGer B, Mortensen PE, et al. Truncated Clp-1(proGlucaGon 78-107 amide) inhibits Gastric and pancreatic functions in man. DiG Dis Sci, 1993, 38: 665.

16. Eissele R, KoopH, Arnold R. Effect of GlucaGon-like peptide-1 on Gastric Somatostatin and Gastrin secretion in the rat. Scand J Gastroenterol, 1990. 25: 499.

17. Han VKM, Hynes MA Jin C, et al. Cellar localization of proGlucaGon/GlucaGon I ike peptide-1 messenGer RNAs in rat brain, J Newrosci Res, 1986, 16: 97.

18. Liu EY, Asa SL, Drucker DJ, et al. GlucaGon and related peptides in fetal rat hypotha lamus in vivo and in vitro, EndocrinoloGy, 1990, 126: 110.

19. Mora F, Exposito I Sanz B, et al. Selective release of Glutamine and Glutamic acid produced by perfusion of Clp-1(7-36)amide in t the basal GanGlia of the conscious rat. Brain res Bull, 1992, 29: 359.

20. Villanueva-Panacarillo ML, Alcantara AL, Clemente F, et al. Potent GlycoGenic effect of Clp-1(7-36) amide in rat skeletal muscle DiabetoloGia, 1994, 37: 1163.

21. Gwtniak M, Oskov, Holst JJ, et al. AntidiabetoGenic effect of GlucaGon-Like peptide-1(7-36)amide in normal subjects and patients with Diabetes Mellitus. New EnG J Med, 1992, 326: 1316.

22. Gutniak Mk, Linde B, Efendic S. Subcataneous injection of GlucaGon like insulinotropic peptide reduces postprandial Glycemia in NIDDM. DiGestion, 1993, 54: 389.

(收稿:1999-06-08)

71-72 谷氨酸 缺血性 脑损伤 脑缺血 综述 41

谷氨酸与缺血性脑损伤

胡 鸣* 徐丹令**

R743.3 02

脑缺血时缺血的神经元大量释放谷氨酸是引起神经元损伤的重要原因。近几年来对这一方面的研究取得了一定的进展,包括细胞外液谷氨酸异常升高的原因,谷氨酸受体活化机制,细胞内 Ca^{2+} 升高而导致细胞死亡的过程及影响谷氨酸兴奋性毒性的因素,以下将分别予以叙述。

一、概述

兴奋性氨基酸(EAA)是具有两个羧基和一个氨基的酸性游离氨基酸,谷氨酸就是这类氨基酸。它兼有对神经元的兴奋作用和毒性作用。这一事实已被多种兴奋性氨基酸所证实,兴奋性强的毒性也强,无兴奋性的也无毒性。谷氨酸是中枢神经系统中最丰富的氨基酸,大部分参与神经细胞和胶质细胞的中间代谢过程,少量作为中枢神经系统主要兴奋性神经递质,在维持神经元正常信号传递过程中起重要作用。

1957年 Lucas 和 Newhouse 发现在刚出生小鼠皮下注射谷氨酸后其视网膜内侧核迅速发生了变性、坏死,第一次证明了谷氨酸有潜在的神经毒作用[1]。十二年后,Olney 观察到皮下注射谷氨酸对一些位于血脑屏障之外的一些特定区域的神经元有毁坏作用。在婴儿期注射过谷氨酸的动物在成年后会出现肥胖症和一种来自于谷氨酸对下丘脑弓状核神经元的损害而造成多种内分泌混乱的综合征。

目前已有众多证据表明谷氨酸参与脑的缺氧血性损伤。首先,在缺血初期细胞外液谷氨酸可持续高出正常值数十倍,构成了谷氨酸的毒性环境[2]。其次已知易受缺血损伤的皮层海马等区域有较高含量的谷氨酸。最有力的证据来自于谷氨酸受体拮抗对缺血缺氧性脑损伤的治疗和防护作用。脑损伤或脑缺氧后脑内或脑脊液中谷氨酸浓度明显升高。脑损伤越严重者,谷氨酸浓度升高越显著[3]。Takagi 研究发现,当脑血流量降到正常的48%时,谷氨酸开始中度释放。当脑血流量降到正常的20%以下时,谷氨酸大量释放,缺血20~30分钟时细胞外谷氨酸水平达高峰,70分钟后基本恢复正常[4]。

二、细胞外液谷氨酸升高原因

谷氨酸有代谢库与递质库之分,后者指贮存于末梢突触小泡内的谷氨酸,浓度达 100mmol/L。代谢库是指存在于胞浆及线粒体中的部分,浓度为 10mmol/L。目前认为造成细胞外液谷氨酸浓度持续升高的原因有:摄取功能下降,甚至摄取方向的逆转以及末梢释放量的增加。摄取是去除细胞外液谷氨酸的唯一方式。由于神经元及胶质细胞含有与摄取有关的谷氨酸载体,由突触小泡释出的谷氨酸可在数百毫秒内被清除[5]。这是一个与 Na^+ 耦合的转运耗能过程,依赖于正常的膜电位。缺血缺氧时能量供应障碍,膜电位无法维持,这将影响摄取功能

* 作者单位:200331 上海市铁道大学医学院97级医学系
** 人体解剖教研室