

文章编号: 1004-6194(2008)02-0206-03



肝胰岛素抵抗的研究进展

李士颖¹, 朱铁虹²

摘要: 胰岛素受体底物蛋白-2 信号转导异常(影响因素如:蛋白和脂类磷酸酶、脂源性细胞因子、过氧化物酶体增生物激活受体等)、游离脂肪酸、胰淀素等均可导致胰岛素抑制内源性葡萄糖生成的能力减弱和肝糖原合成减少,一旦高分泌量的胰岛素无法代偿,即出现空腹血糖升高,表现为胰岛素抵抗。减轻肝胰岛素抵抗,作为治疗 2 型糖尿病是很有前景的。

关键词: 胰岛素受体底物蛋白-2 信号转导; 胰淀素; 肝; 胰岛素抵抗

中图分类号: R589

文献标识码: E

肝胰岛素抵抗主要是指胰岛素抑制肝脏葡萄糖输出(HGP)的能力下降,HGP 主要是由糖异生(GNG)和糖原分解(GL)两部分组成。GNG 是指非糖物质,如乳酸、烯丙醇、生糖氨基酸、甘油等合成葡萄糖;GL 是指动用储存在肝脏中的糖原提供葡萄糖。肝脏作为胰岛素作用的主要靶器官,维持空腹状态下的内生性糖的产生和输出及进食后糖的吸收、利用和存储。近年来,对肝脏胰岛素抵抗机制的研究逐渐成为热点。

1 胰岛素受体底物蛋白-2(IRS-2)信号转导的影响

研究发现,IRS-2 分布广泛,主要在肝脏和胰岛 β 细胞中表达,在胰岛素代谢效应方面,主要促进肝糖原合成和抑制肝糖输出。胰岛素信号级联的 IRS-2 分支信号与肝细胞胰岛素敏感性密切相关,IRS-2^{-/-} 小鼠肝细胞磷脂酰肌醇 3- 激酶(PI3-K)活性相对于野生型鼠减低 50%,导致下游信号分子磷酸化障碍,并且无法通过增加 IRS-1 蛋白含量或提高酪氨酸磷酸化来代偿^[1]。

作者单位: 1.天津医科大学总医院在读研究生,天津 300052; 2.天津医科大学总医院内分泌科,天津 300052

作者简介: 李士颖(1978-),女,天津人,天津宝坻医院医师,天津医科大学总医院在读研究生,从事糖尿病防治研究。

IRS-2/PI3-K 信号是胰岛素在肝脏发挥生理效应的主要信号转导通路,目前发现诸多因素均可通过影响 IRS-2 信号转导而导致肝胰岛素抵抗。

1.1 脂类磷酸酶 脂类磷酸酶[蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)、糖原合酶激酶-3(GSK-3α/β)、磷脂酶-张力蛋白基因(Pten)、应激激酶(JNK)等]活性增高可导致肝胰岛素抵抗,机制是通过磷酸化/去磷酸化 IRS 信号途径的磷酸化位点或者是与 IRS 密切相关的酶,下调信号转导。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)是一种在胰岛素敏感组织广泛表达的磷酸酯酶,与胰岛素受体结合后使之去磷酸化,抑制胰岛素信号转导。无论是在体内还是体外,PTP 的抑制剂都具有类似胰岛素的作用。研究发现,在谷氨酸钠(MSG)所致胰岛素抵抗小鼠,PTP1B 在肝细胞的表达增加,运用 PTP1B 反义寡核苷酸减少 ob/ob 小鼠肝细胞 PTP1B 的表达,IRS-2 的酪氨酸磷酸化作用增加 4 倍,PI3-K 活性提高 3 倍,显著上调 IRS-2 信号转导,提示 PTP1B 在肝胰岛素抵抗中可能起重要作用^[2,3]。第 10 号染色体同源丢失性 Pten 其编码的蛋白质与磷脂酶和细胞张力蛋白同源,并在许多肿瘤中伴有第 10 号染色体的同源性丢失。抑癌基因 Pten 由 1209 个核苷酸编码 403 个氨基酸组成一条多肽链,在第 122~133 位的氨基酸序列(IHCK

报病责任人经常更换,业务培训相对滞后,漏报率居高不下。

本次调查还发现,高血压漏报率高,恶性肿瘤漏报率低;9 月份漏报率高,3 月份漏报率低;中、壮年人群漏报率高,老年人群漏报率低。导致此类情况的主要原因:一是我国尚未建立慢性病异地转报机制,而高血压、糖尿病、冠心病始发居多的中、壮年人大多常在异地打工,本地社区卫生服务站很难搜集其发病信息;二是尽管全县实行了新型农村合作医疗制度,但规定了一次性医疗费用达 800 元以上方可按比例报销,因此,多数高血压病人常常在药店咨询后自行购药治疗,相关社区卫生服务站亦难准确掌握其发病信息。但恶性肿瘤普遍被病人及其家属视为“大病、重病”,一般都能遵医嘱及时住院治疗。因而,绝大多数恶性肿瘤病人都能获得 1 万元左右的诊疗补助,其报销过程为发病报告提供了原始信息;三是农忙时,社区卫生服务站和民营医院医务人员一般均协助家人务农,本职工作有所耽误,这是 9 月份漏报率高的直接原因。

针对上述情况,笔者建议:(1)在全社会特别是在卫生系统内部切实加强慢性病防制重要性的宣传教育,促使人人知其害、

守其职、务其实、创其绩;(2)把“慢五病”发病报告工作列入县卫生局对各级各类医疗单位年度考核的硬指标,列入服务项目和开办资质年审的重要内容;(3)医疗单位内部要不断完善和严格执行相关工作制度,固定业务人员负责报病工作,层层明确报病责任,逐月开展工作考核,并将考核结果列为岗位工资的发放依据;(4)县疾病预防控制中心和各乡镇卫生所对辖区内各级各类医疗单位要每季度组织漏报调查,认真分析漏报原因,及时通报调查结果,有针对性指导报病工作,尤其在农忙时要增加督查频次,加大工作力度;(5)全面统一报病路径和报病程序,不断强化质量控制;(6)在全国范围内建立主要慢性病病情转报机制,全力降低出县诊疗病人的发病漏报率;(7)建立有卫生局、药监局、医疗保障办公室、建工局、外经局、民政局等部门参加的合作组织,以便通过医药销售、医药费报销、流动人口管理、社会救济等渠道获得更为详尽的发病信息;(8)出台“慢五病”医疗救助政策或适当降低“慢五病”医药费报销底线。

(收稿日期: 2007-12-20; 修回日期: 2008-01-30)

(本文编辑: 于文霞)

AGKGRGTG)符合蛋白酪氨酸磷酸酶及双特异性磷酸酶催化核心区基序((HCXXGXGRXG),是迄今为止发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因。Pten 将磷酸根从酪氨酸去除,抑制酪氨酸磷酸化从而负性调节 PT3- K/Akt 信号途径。研究发现,选择性的删除鼠类肝脏的 Pten,虽然导致小鼠的游离脂肪酸合成增加并有肝肿大和脂肪肝的发生,但肝脏的胰岛素敏感性增强,肝糖原合成增加,空腹血糖水平降低,提示 Pten 是潜在的干预治疗肝胰岛素抵抗或 2 型糖尿病分子靶点^[4]。糖原合酶激酶-3(GSK-3 α/β)通过磷酸化糖原合酶抑制肝糖原的合成,增加肝糖的产生和输出。IRS-2/PI3-K 信号激活蛋白激酶 C(PKC),PKC 又可磷酸化 GSK 使之失活,从而减少肝糖输出。Zucker 肥胖大鼠这一信号调节下调,予以 GSK 抑制剂后可增加肝糖原合成及胰岛素刺激的葡萄糖转运^[5]。2 型糖尿病空腹血糖升高被认为是肝糖异生增加的结果,磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡糖-6-磷酸酶(G6Pase)是糖异生的主要限速酶,胰岛素可能通过 IRS-2 信号途径抑制 PEPCK 和 G6Pase 基因的表达而降低空腹血糖。PEPCK 过度表达的转基因小鼠出现选择性的 IRS-2 蛋白表达下调,胰岛素抑制糖异生相关基因表达的能力减低,肝糖输出增加,IRS-2 蛋白表达下调又使 PI3-K 活性减低,加重肝胰岛素抵抗^[6]。JNK 是一种因炎症而产生的应激激酶,可磷酸化多种细胞蛋白包括 IRS-1 和 IRS-2, JNK 磷酸化 IRS-2PTB 结构域中的丝氨酸残基,导致 IRS-2 和胰岛素受体结合的解离,可短时间阻碍信号转导。

1.2 脂源性信号

在脂肪细胞分泌的脂肪细胞因子及蛋白质因子中,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白介素 6(IL-6)、瘦素(leptin),脂联素(Adiponectin)与肝胰岛素抵抗相关。TNF- α 能促进 IRS-1/IRS-2 的丝氨酸/苏氨酸位点磷酸化而抑制信号转导,降低葡萄糖转运体-4(GLUT-4)的基因表达、降低脂蛋白酯酶的活性、刺激肝脏的脂肪分解。破坏 TNF 受体则能部分恢复胰岛素的敏感性和糖耐量。IL-6 可能通过升高游离脂肪酸,促进脂质氧化、抑制脂肪组织脂蛋白酯酶活性来对抗胰岛素的作用。adiponectin 是脂肪细胞分泌的一种激素蛋白,可通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)促进肝脏的脂肪酸氧化和减少肝糖异生,改善肝胰岛素敏感性^[7]。脂联素基因剔除小鼠出现严重的胰岛素抵抗伴有 PI3-K 活性降低,脂肪酸转运蛋白(FATP-1)mRNA 表达减少及血浆 TNF- α 浓度升高^[8],提示脂联素可直接和或间接通过抑制 TNF- α 而促进肝胰岛素信号转导。瘦素在胰腺可抑制胰岛素的释放,在肝脏瘦素直接影响肝糖代谢,对糖原合成的作用类同胰岛素,对糖异生的作用类同胰高血糖素。瘦素主要通过双向激活 Janus 酪氨酸蛋白激酶(JAK)或信号转导和转录激活蛋白(STAT)途径进行信号转导。JAK-STAT 途径与 IRS-2/PI3-K 可能存在信号交联。Kim 等^[9]研究发现,瘦素可通过其受体促进脂肪、肝脏及肌肉组织内 STAT3、STAT1 的酪氨酸磷酸化、脂肪与肝组织内 MAPK 的磷酸化及升高肝组织内与 IRS-2 相关的 PI3-K 的活性。Masashi 等发现,运用腺病毒介导的基因转染法修复 IRS-2^{-/-}小鼠的 IRS-2 基因^[10],可减少内生性葡萄糖的生成,阻止糖尿病的发生,但高胰岛素血症却不能完全改善。进一步予以中心静脉瘦素持续输注,可使小鼠的胰岛素和血糖水平恢复到正常野生型小鼠水平,因此,胰岛素信号缺陷和瘦素抵抗可共同促成 IRS-2^{-/-}小鼠的肝胰岛素抵抗的发生发展。

另外,过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR)有 α 、 β 、 γ 3 种类型,其中 PPAR α 与脂质代谢密切相关。研究发现,胰岛素抵抗

状态下为增加胰岛素敏感性,肝脏 PPAR 的表达代偿性增加,且与胰岛素抵抗指数呈正相关。PPAR 活化可增加 IRS-2、PI3-K、GLUT-2 等基因的表达,上调肝胰岛素信号转导^[11]。过氧化物酶体增生激活受体 协同刺激因子(PGC-1)可调节饥饿状态下肝糖异生,PGC-1 可激活肝细胞整个糖异生的关键酶组,包括 PEPCK、G-6-Pase,从而导致肝糖输出增加。有报道胰岛素可通过 IRS-2 信号下游分子 Foxo1 抑制 PGC-1 的表达,从而减少肝糖输出^[12]。

2 游离脂肪酸(FFA)的影响

FFA 对 GNG、GL 和 HGP 的影响在正常个体和胰岛素抵抗个体是不同的。使正常个体 FFA 升高可增加 GNG,但并不造成 HGP 增加。这看似矛盾的现象其实是由于糖原分解的参与,正常个体 FFA 升高刺激糖异生,同时抑制糖原分解,GNG 和 GL 的净效应是 HGP 不变,这称为 HGP 的自我调节机制。FFA 升高的同时胰岛素分泌增加,抑制了糖原分解,HGP 自我调节机制对糖原代谢总的结果是糖原储存增加^[13]。用钳夹的方法阻断胰岛素水平的增加或输入生长抑素抑制胰岛素分泌,HGP 和血糖显著增加^[14]。HGP 的自我调节依赖胰岛素的作用,而胰岛素抵抗和 2 型糖尿病存在胰岛素作用缺陷,因而丧失 HGP 的自我调节机制。Song 等^[15]研究证实,高脂饮食饲养大鼠过夜空腹后虽然胰岛素水平升高,GNG 和 HGP 仍然高,此时,HGP 的自我调节被打破,胰岛素抑制糖原分解的能力下降。Kabir 等^[16]用脂肪含量分别是 42%和 35%的饮食饲养两组犬,12 周后发现高脂饮食组糖异生关键酶 PEPCK、G-6-Pase 表达增加,同时内脏脂肪分解的基因、肝脏脂合成基因和肝脏甘油三酯含量较对照组增加,这些基因表达的改变与门静脉学说一致^[16]。正常血糖-高胰岛素血症钳夹试验表明,FFA 升高,HGP 显著增加,FFA 可降低胰岛素抑制 HGP 的能力,从而导致肝胰岛素抵抗。

3 胰淀素(Amylin)与肝脏胰岛素抵抗

胰淀素是进食后同胰岛素一起由胰岛 β 细胞分泌的肽类激素,在胃肠道黏膜及肺中也有少量合成。目前认为,胰淀素作为胰岛第 3 种重要的活性激素,与胰岛素协同调节血糖平衡^[17]。但当胰淀素表达、分泌异常、局部水平升高、形成胰岛淀粉样蛋白,将沉积在胰岛 β 细胞内及其周围,使胰岛 β 细胞团及胰岛素分泌减少,这是导致 β 细胞功能障碍的一个重要因素^[18]。实验发现,胰淀素可以抑制大鼠的肝糖原合成酶,激活糖原分解,导致 G-6-Pase 水平升高,使肌细胞中乳酸生成增多,促进肝糖原异生增强,引起血糖升高。它在肝脏引起胰岛素拮抗作用主要是干扰胰岛素受体后的效应,而且肝脏内生糖效应对胰淀素的反应比外周葡萄糖摄取更敏感。胰淀素可以使高糖和胰岛素刺激引起的肝细胞糖原累积速率明显降低,也使刺激 24 h 后的肝细胞糖原含量明显降低。培养基中游离葡萄糖浓度测定结果显示,胰淀素可以诱导肝细胞释放葡萄糖,使肝细胞内糖原磷酸化酶 a 活力增加。提示它可以通过激活糖原磷酸化酶活力加强小鼠肝细胞的糖原分解过程,促进肝细胞对葡萄糖的释放,从而使血糖升高。Ji-Ming 等^[19]观察到的用接近生理浓度的胰淀素促进肝中甘油三酯含量增高。用特异的胰淀拮抗剂胰淀素(8-37)发现,此拮抗剂可降低血脂,能改善人生长激素(hGH)诱导的伴高胰岛素血症的胰岛素抵抗,提示内源性胰淀素对脂代谢有一定影响。最近发现,用胰淀素灌注小鼠,血中 FFA 含量增加,当同时灌注胰

文章编号: 1004-6194(2008)01-0208-04

儿童青少年和老年人身体活动促进的研究进展

姜莹莹, 赵文华

摘要: 久坐少动的生活方式是肥胖、心脏病、高血压、糖尿病、结肠癌等疾病的危险因素之一。而久坐少动的生活方式导致的早死是可以预防的。一直以来, 儿童青少年和老人是健康促进项目的重点对象, 通过回顾国外儿童青少年和老年人身体活动干预项目的实施过程, 为我国身体活动干预项目的应用型研究提供参考和借鉴。

关键词: 儿童; 青少年; 老年人; 干预性研究; 身体活动;

中图分类号: R179; R161.7

文献标识码: E

作者单位: 中国疾病预防控制中心, 北京 100050

作者简介: 姜莹莹 (1979-), 女, 北京市人, 实习研究员, 从事公共卫生研究。电话: (010) 63173957, E-mail: jiangyy@chinaadcc.cn

久坐少动的生活方式是伴随着社会发展、科技进步出现的一种常见的生活方式, 表现为一天中的大多数时间在工作、学习和生活场所中均处于坐着的状态。久坐少动的生活方式是肥胖、

淀粉和抗脂肪分解剂, 血中 FFA 含量无明显变化, 提示胰岛素有促脂肪分解的作用。很可能是血中升高的 FFA 抑制了外周葡萄糖的利用, 从而诱导胰岛素抵抗发生。人胰岛素的类似物普兰林肽 (paramlinitide) 是胰岛素的第 25、28、29 位脯氨酸取代类似物, 无自凝倾向, 现已应用于 1 型糖尿病及应用于胰岛素治疗的 2 型糖尿病的治疗^[9]。

综上所述, 引起肝胰岛素抵抗的因素很多, 还有一些重要的信号分子突变可能尚未发现, 有待我们进一步深入研究。减少肝糖输出、减轻肝胰岛素抵抗是糖尿病治疗的新途径之一。对肝胰岛素抵抗的进一步研究将有助于开发出新的降糖药。

参考文献:

- [1] Valverde AM, Burks DJ, Fabregat I, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance in IRS-2-deficient hepatocytes [J]. *Diabetes*, 2003, 9: 2239-2248.
- [2] Hirata AE, Alvarez-Rojas F, Carvalheira JB, et al. Modulation of IR/PTP1B interaction and downstream signaling in insulin sensitive tissues of MSG-rats [J]. *LifeSci*, 2003, 8: 1369-1381.
- [3] Gum RJ, Gaede LL, Sandral. Reduction of protein tyrosine phosphatase 1B increases insulin-dependent signaling in ob/ob mice [J]. *Diabetes* 2003, 1: 21-28
- [4] Stiles B, Wang Y, Stahl A. Live-specific deletion of negative regulator Pten results in fatty liver and insulin hypersensitivity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 2: 2082-2087.
- [5] Ciine GW, Johnson K, Regittinig W, et al. Effects of a novel glycogen synthase kinase-3 inhibitor on insulin-stimulated glucose metabolism in Zucker diabetic fa/fa rats [J]. *Diabetes*, 2002, 10: 2903-2910.
- [6] Sun Y, Liu S, Ferguson S, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase overexpression selectively attenuates insulin signaling and hepatic insulin sensitivity in transgenic mice [J]. *Biol Chem*, 2002, 6: 23301-23307.
- [7] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase [J]. *Nat Med* 2002, 11: 1288-1295.
- [8] Maeda N, Funahashi T. Adiponectin knockout mice [J]. *Nippon Rinsho* 2004, 6: 1067-1076.
- [9] Kim YB, Uotani S, Pierroz DD, et al. In vivo administration of leptin ac-

tivates signal transduction directly in insulin sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin [J]. *Endocrinology*, 2000, 7: 2328-2339.

- [10] Suzuki R, Tobe K, Aoyama M, et al. Both insulin signaling defects in the liver and obesity contribute to insulin resistance and cause diabetes in Irs2-/- mice [J]. *Biol Chem*, 2004, 6: 25039-25049.
- [11] Ye JM, Iglesias MA, Watson DG, et al. PPAR α agonist elinor eliminates fatty liver and enhances insulin action in fat2 fed rats in the absence of hepatomegaly [J]. *Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 3: 531-540.
- [12] Daitoku H, Yamagata K, Matsuzaki H, et al. Regulation of PGC-1 promoter activity by protein kinase B and the forkhead transcription factor FKHR [J]. *Diabetes*, 2003, 3: 642-649.
- [13] Alick G, Sprangers F, Weverling GJ, et al. Free fatty acids increase hepatic glycogen content in obese males [J]. *Metabolism*, 2004, 53: 886-893.
- [14] Roden M, Stingl H, Chandramouli V, et al. Effects of free fatty acid elevation on postabsorptive endogenous glucose production and gluconeogenesis in humans [J]. *Diabetes*, 2000, 49: 701-707.
- [15] Song S, Andrikopoulos S, Filippis C, et al. Mechanism of fat-induced hepatic gluconeogenesis: effect of metformin [J]. *Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 28: E275-282.
- [16] Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance [J]. *Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 28: 454-461.
- [17] Hoppener WM, Ahem B, Lips CJ, et al. Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus [J]. *New Eng Med*, 2000, 343: 411-419.
- [18] Gebre Medhin S, Olefsen C, Mulder H. Islet amyloid polypeptide in the islets of Langerhans: friend or foe? [J]. *Diabetologia*, 2000, 43: 687-695.
- [19] Ji-Ming Y E, Lim-Fraser M, Cooney G J et al. Evidence that amylin stimulates lipolysis in vivo: a possible mediator of induced insulin resistance [J]. *Am J Physiol*, 2001, 280: E562-E569.
- [20] Owen SK. Amylin replacement therapy in patients with insulin-requiring type 2 diabetes [J]. *Diabetes Educ*, 2006, 3: 105-110.

(收稿日期: 2007-11-15)

(本文编辑: 于文霞)