

糖尿病的发生机制降血糖药的药理作用及研究进展

一、前言

糖尿病是由于胰岛素绝对或相对缺乏，及不同程度的胰岛素抵抗，引起糖、脂肪及蛋白质代谢紊乱的综合征。持续高血糖是其基本生化特点，久病可致多系统慢性进行性病变，包括广泛血管病变引起心、脑、肾、眼、神经损害，功能不全。病情严重或应激时可发生急性代谢紊乱。

2004 年估测，2001 年世界发病率 2.8 %，患者 1.71 亿；预测 2030 年世界发病率 4.4 %，患者 3.66 亿；其中发达国家患者增加 42% 由 0.51 亿增至 0.72 亿，发展中国家患者增加 170% 由 0.84 亿增至 2.28 亿。

我国原是糖尿病的低发区，1995 年全国糖尿病协作组调查发现 1994 年的发病率是 1980 年的 3 倍。中国每年新增患者约为 12 万，每天约有 3000 个新增患者。由于其发病与环境因素改变的关系十分密切，所以还会升高，加之人口基数大，患病人数还会增高。30 年内患病率将达到 5~10%。届时全国糖尿病患者总数将愈 1 亿。

（一）糖尿病的病因学分类

1、 1 型糖尿病

（1）.免疫介导

（2）.特发性

2、 2 型糖尿病

3、 其他特殊类型糖尿病

- (1) . β 细胞功能遗传性缺陷 MODY 等
- (2) .胰岛素作用遗传性缺陷
- (3) .胰腺外分泌疾病
- (4) .内分泌疾病
- (5) .药物或化学药品所致糖尿病
- (6) .感染（先天性风疹、巨细胞病毒、其他）
- (7) .不常见的免疫介导糖尿病
- (8) .有时伴有糖尿病的其他遗传综合征

4、 妊娠糖尿病（GDM）

（二）胰岛素的合成和释放

胰岛素(**Ins**)由胰岛 β 细胞（占胰岛细胞总数 60-70%）分泌，胰岛 α 细胞（占胰岛细胞总数 20-25%）分泌胰高血糖素（**Ggn**）；胰岛 δ 细胞（占胰岛细胞总数 2-8%）分泌生长抑素(**ss**)；胰岛 **PP** 细胞（占胰岛细胞总数 5-10%）分泌胰多肽(**pp**)。其中高血糖素与生长抑素通过旁分泌作用对胰岛素的释放有调节作用。

胰岛素(**Ins**)是由两条肽链组成的多肽。**A** 链 21 个氨基酸残基，**B** 链 30 个氨基酸残基，由两个二硫键连接起来。

胰岛素合成的控制基因在第 11 对染色体短臂上。胰岛素基因区 DNA 向 mRNA 转录，mRNA 从细胞核移向细胞浆的内质网，转译成由 105 个氨基酸残基构成的前胰岛素原。前胰岛素原经过蛋白水解作用除其前肽，生成 86 个氨基酸组成的长肽链——胰岛素原（**Proinsulin**）。胰岛素原随细胞浆中的微泡进入高尔基体，经蛋白

水解酶的作用，切去 31、32、60 三个精氨酸连接的链，断链生成没有作用的 C 肽，同时生成胰岛素，分泌到 B 细胞外，进入血液循环中。未经过蛋白酶水解的胰岛素原，一小部分随着胰岛素进入血液循环，胰岛素原的生物活性仅有胰岛素的 5%。

胰岛素半衰期为 5—15 分钟。在肝脏，先将胰岛素分子中的二硫键还原，产生游离的 AB 链，再在胰岛素酶作用下水解成为氨基酸而灭活。

胰岛 β 细胞中储备胰岛素约 200U，每天分泌约 40U。空腹时，血浆胰岛素浓度是 5~15 $\mu\text{U/mL}$ 。进餐后血浆胰岛素水平可增加 5~10 倍。

胰岛素是与 C 肽以相等分子分泌进入血液的。临床上使用胰岛素治疗的病人，血清中存在胰岛素抗体，影响放射免疫方法测定血胰岛素水平，在这种情况下可通过测定血浆 C 肽水平，来了解内源性胰岛素分泌状态。

胰岛素分泌的生理模式有基础分泌和负荷后的胰岛素分泌两种。胰岛素的基础分泌维持血浆中胰岛素的基础水平。静脉葡萄糖负荷：胰岛素分泌分两个时相：第 1 相(快速)胰岛素分泌(AIR)维持时间数分钟， β 细胞接受葡萄糖刺激，在 0.5-1.0 分钟的潜伏期后，出现快速分泌峰，持续 5-10 分钟后减弱；第 2 相(慢速)胰岛素分泌：与血糖水平有关，快速分泌相后出现的缓慢但持久的分泌峰，其峰值位于刺激后 30 分钟左右。

(三) 胰岛素分泌的调节

1. 血糖的作用

血糖浓度是调节胰岛素分泌的最重要因素，当血糖浓度升高时，胰岛素分泌明显增加，从而促进血糖降低。当血糖浓度下降至正常水平时，胰岛素分泌也迅速恢复到基础水平。

2. 氨基酸和脂肪酸的作用

许多氨基酸都有刺激胰岛素分泌的作用，其中以精氨酸和赖氨酸的作用最强。在血糖浓度正常时，血中氨基酸含量增加，只能对胰岛素的分泌有轻微的刺激作用，但如果在血糖升高的情况下，过量的氨基酸则可使血糖引起的胰岛素分泌加倍增多。脂肪酸和酮体大量增加时，也可促进胰岛素分泌。

3. 神经调节

胰岛受迷走神经与交感神经支配。刺激迷走神经，可通过乙酰胆碱作用于 M 受体，直接促进胰岛素的分泌；迷走神经还可通过刺激胃肠激素的释放，间接促进胰岛素的分泌。交感神经兴奋时，则通过去甲肾上腺素作用于 α_2 受体，抑制胰岛素的分泌。

4. 激素的作用

影响胰岛素分泌的激素主要有：

①生长激素、促皮质素和促甲状腺素：能直接或间接刺激胰岛素分泌

②甲状腺素：对胰岛素分泌无即时影响，但切除甲状腺后 β 细胞对葡萄糖的反应减弱

③糖皮质激素：切除肾上腺后 β 细胞对葡萄糖反应减弱，药理剂

量糖皮质激素短期内加强 β 细胞对葡萄糖和磺酰脲类的反应，长期用反应下降。

④性激素与避孕药：孕激素使胰岛素反应增强。>1 年反应减弱

⑤生长素、皮质醇、甲状腺激素以及胰高血糖素告示可通过升高血糖浓度而间接刺激胰岛素分泌，因此长期大剂量应用这些激素，有可能使 B 细胞衰竭而导致糖尿病；

⑥胰岛 D 细胞分泌的生长抑至少可通过旁分泌作用，抑制胰岛素和胰高血糖素的分泌，而胰高血糖素也可直接刺激 B 细胞分泌胰岛素。

⑦胃肠激素，如胃泌素、促胰液素、胆囊收缩素和抑胃肽都有促胰岛素分泌的作用，但前三者是在药理剂量时才有促胰岛素分泌作用，不像是一引起生理刺激物，只有抑胃肽（GIP）或称依赖葡萄糖的促胰岛素多肽（glucose-dependent insulin-stimulating polypeptide）才可能对胰岛素的分泌起调节作用。GIP 是由十二指肠和空肠粘膜分泌的多肽。实验证明，GIP 刺激胰岛素分泌的作用具有依赖葡萄糖的特性。口服葡萄糖引起的高血糖和 GIP 的分泌是平行的，这种平行关系导致胰岛素的迅速而明显的分泌，超过了静脉注射葡萄糖所引起的胰岛素分泌反应。有人给大鼠口吸取葡萄糖并注射 GIP 抗血清，结果使血中葡萄糖浓度升高，而胰岛素水平却没有明显升高，因此可以认为，在肠内吸收葡萄糖期间，GIP 是小肠粘膜分泌的一种主要的肠促胰岛素因子。除了葡萄糖外，小肠吸收氨基酸、脂肪酸及盐酸等也能刺激 GIP 的释放。有人将胃肠激素与胰岛素分泌之间

的关系称为“肠-胰岛轴”，这一调节作用具有重要的生理意义，使食物尚在肠道中时，胰岛素的分泌便已增多，为即将从小肠吸收的糖、氨基酸和脂肪酸的利用做好准备；

（四）胰岛素受体介导的信号传递

胰岛素在细胞水平的生物作用是通过与靶细胞膜上的特异受体结合而启动的。胰岛素受体为胰岛素起作用的靶细胞膜上特定部位，仅可与胰岛素或含有胰岛素分子的胰岛素原结合，具有高度的特异性，且分布非常广泛。受体是一种糖蛋白，每个受体由 α 、 β 各两个亚单位组成，并由各两条亚基组成四聚体型受体。 α 亚单位穿过细胞膜，一端暴露在细胞膜表面，具有胰岛素结合位点。 β 亚单位由细胞膜向胞浆延伸，是胰岛素引发细胞膜与细胞内效应的功能单位。胰岛素与亚单位结合后， β 亚单位中酪氨酸激酶被激活，使受体磷酸化，产生介体，调节细胞内酶系统活性，控制物质代谢。

γ 型(PLC γ)达到。胰岛素通过控制翻译起始及延伸因子的磷酸化程度来调节细胞内蛋白质的合成，此外，PI3K亦可活化葡萄糖转运蛋白GluT4，使之转移到细胞膜附近，负责葡萄糖的运输。

（五）胰岛素生理作用

胰岛素是机体内唯一降低血糖的激素，也是唯一同时促进糖原、脂肪、蛋白质合成的激素。作用机理属于受体酪氨酸激酶机制。

1. 调节糖代谢

胰岛素能促进全身组织对葡萄糖的摄取和利用，并抑制糖原的分解和糖原异生，因此，胰岛素有降低血糖的作用。胰岛素分泌过多时，

血糖下降迅速，脑组织受影响最大，可出现惊厥、昏迷，甚至引起胰岛素休克。相反，胰岛素分泌不足或胰岛素受体缺乏常导致血糖升高；若超过肾糖阈，则糖从尿中排出，引起糖尿；同时由于血液成份中改变(含有过量的葡萄糖)，亦导致高血压、冠心病和视网膜血管病等病变。胰岛素降血糖是多方面作用的结果：

(1) 促进肌肉、脂肪组织等处的靶细胞细胞膜载体将血液中的葡萄糖转运入细胞。

(2) 通过共价修饰增强磷酸二酯酶活性、降低 cAMP 水平、升高 cGMP 浓度，从而使糖原合成酶活性增加、磷酸化酶活性降低，加速糖原合成、抑制糖原分解。

(3) 通过激活丙酮酸脱氢酶磷酸酶而使丙酮酸脱氢酶激活，加速丙酮酸氧化为乙酰辅酶 A，加快糖的有氧氧化。

(4) 通过抑制 PEP 羧激酶的合成以及减少糖异生的原料，抑制糖异生。

(5) 抑制脂肪组织内的激素敏感性脂肪酶，减缓脂肪动员，使组织利用葡萄糖增加。

2. 调节脂肪代谢

胰岛素能促进脂肪的合成与贮存，使血中游离脂肪酸减少，同时抑制脂肪的分解氧化。胰岛素缺乏可造成脂肪代谢紊乱，脂肪贮存减少，分解加强，血脂升高，久之可引起动脉硬化，进而导致心脑血管的严重疾患；与此同时，由于脂肪分解加强，生成大量酮体，出现酮症酸中毒。

3. 调节蛋白质代谢

胰岛素一方面促进细胞对氨基酸的摄取和蛋白质的合成，一方面抑制蛋白质的分解，因而有利于生长。腺垂体生长激素的促蛋白质合成作用，必须有胰岛素的存在才能表现出来。因此，对于生长来说，胰岛素也是不可缺少的激素之一。

4. 其它功能

胰岛素可促进钾离子和镁离子穿过细胞膜进入细胞内；可促进脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)及三磷酸腺苷(ATP)的合成。

(六) 糖尿病临床表现

典型表现：“三多一少”加乏力

非典型表现：无症状、早期肥胖，皮肤瘙痒，反应性低血糖和并发症表现

并发症

急性并发症：

急性代谢紊乱：高渗性非酮症糖尿病昏迷、糖尿病酮症酸中毒

感染：疖痈、真菌、结核等

慢性并发症 为最主要危害，可累及全身

大血管病变：无特征性，高发、病重、进展快，累及主动脉、冠脉、脑、肾、肢体动脉。机制：LDL、VLDL正相关，HDL负相关，胰岛素、性激素、CA、GH、高血糖、内皮功能紊乱、血小板功能异常有关

微血管病变：累及肾、视网膜、心肌等，特征性改变，在管腔直

径 100um 以下的毛细血管及微血管网出现微血管瘤、基底膜增厚和微循环障碍。机制：山梨醇旁路代谢增强，GH 过多，血液流变学改变，凝血机制失调，血小板功能异常，红细胞 2, 3-DPG、HbA1c 增高致组织缺氧有关。

糖尿病肾病、糖尿病性视网膜病变、糖尿病心肌病变、神经病变、糖尿病足。

（七）糖尿病实验室检查

1、尿糖阳性

2、血糖升高

3、葡萄糖耐量实验

4、糖化血红蛋白 A1 和糖化血浆白蛋白

5、血浆胰岛素和 C 肽测定

6、ICA、IAA、GAD-Ab

7、血脂，离子，肾功，血、尿酮体，血气分析，血浆渗透压，眼底检查，心脏和神经的相关检查等

（八）诊断标准

糖尿病：空腹血糖 $\geq 6.7\text{mmol/L}$ ，口服 75 克 G2h 后血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 。

葡萄糖耐量受损：空腹血糖 $\geq 6.7\text{mmol/L}$ ，口服 75 克 G2h 后血糖 $\geq 6.7\text{mmol/L}$ 但 $< 11.1\text{mmol/L}$ 。

二、1 型糖尿病病因与发病机制

（一）遗传因素

遗传易感性：人类第六对染色体短臂上的人类白细胞抗原(HLA)-D 基因与 1 型糖尿病发病有关。近年随新技术的应用，又陆续发现了许多位点与 1 型糖尿病有关联，但并未明确相关基因的结构和功能。

二) 环境因素

病毒感染是中药的环境因素，感染后直接损伤胰岛 β 细胞或作用于免疫系统诱发自身免疫。

(三) 自身免疫

90% 1 型 DM，血循环中有多种 β 细胞免疫性损伤标志物

(四) 化学物质

有些药品可直接损伤胰岛 β 细胞引起 1 型糖尿病。有报道缺乏母乳喂养，使用牛奶与 1 型糖尿病高发有关（抗牛血清白蛋白抗体，牛奶蛋白 IgA 与 IgM 抗体及 B 乳球蛋白抗体激发 1 型糖尿病的免疫反应而发病）

1 型糖尿病病因的病理生理基础是胰岛素绝对缺乏：

1、葡萄糖在肝、肌肉和脂肪组织的利用减少，肝糖输出增多，使血糖升高。

2、脂肪代谢紊乱，脂肪合成减少，脂蛋白酯酶活性低下，血游离脂肪酸和甘油三酯浓度升高，血中酮体增多，可引起酮症。

3、蛋白质合成减弱，分解加速，负氮平衡，可使患者消瘦、组织修复能力降低，抵抗力降低，青少年发育迟缓或延迟。

三、2 型糖尿病病因与发病机制

为常见，占糖尿病患者的 90%---95% ，多见 40 岁以上；起病隐匿：临床症状相对较轻或缺如；口服降血糖有效：不依赖胰岛素；有胰岛素抵抗；胰岛素分泌高峰延迟，对葡萄糖的刺激反应降低。

2 型糖尿病病因与发病机制仍然有许多未知因素，其发病与遗传、环境、胰岛素抵抗、胰岛素分泌缺陷等多种因素有关。在上述因素下，病人出现胰岛素抵抗，伴或不伴有胰岛素分泌不足，进而以高血糖为主要特征的一系列糖、蛋白、脂肪、水和电解质代谢紊乱以及多种急慢性并发症。

一）遗传因素

种族易感性：欧美较高，亚非拉相对较低，东非及南美一些地区不足 1% ，或 0；以美国 Pima 部落的印第安人，太平洋岛国的瑙鲁人最高，35 岁以上发病率 50%

不同种群的 2-DM 家系中的发病率显著不同：瑙鲁人的 2-DM 家系中阳性率达 72% （Chou P ,1992 ）；美国白人 中为 64% （Harris MI, 1991 ）；美国黑人为 60% （Harris MI , 1991 ）；日本人为 40% （Matasuda A , 1984 ）；我国仅为 14% （全国糖尿病防治协作组，1998 ）

家族易感性：2 型糖尿病患者亲属中患病率比正常人群高 4-10 倍；糖尿病患者有家族史的占 25~50% ；糖尿病患者子女一生中有 40% 患病可能，双亲都是糖尿病子女一生中患病几率可达 70% 。

2 型糖尿主要发病机制是同时存在 B 细胞胰岛素分泌缺陷和外周组织对胰岛素敏感性降低。因此在胰岛素合成、分泌调节、实现生物

应的整个过程中出现任一遗传缺陷均可导致 2 型糖尿病。

1. 胰岛素基因突变

引起 Ins 一级结构改变；导致 Ins 生物活性降低

目前已发现 5 种：

- 1、芝加哥 Ins 原（phe LeuB52）
- 2、洛杉矶 Ins 原（phe LeuB24）
- 3、哥山 Ins 原（Val LeuA3）
- 4、普多维登斯 Ins 原（His AspB10）
- 5、东京 Ins 原（Arg His65）

表现：空腹血糖正常，其血清中提取的 Ins 活性降低，对外源性 Ins 反应正常；体内无抗体。

2. 胰岛素受体缺陷

发现 30 种以上胰岛素受体基因点状突变、片状缺失。

- 1、受体的生物合成率下降致数目减少
- 2、受体向细胞膜插入过程异常
- 3、Ins 与受体的亲和力下降
- 4、酪氨酸激酶活性下降
- 5、受体的降解加速
- 6、受体再利用障碍

3. 胰岛素受体后或信号传导系统的缺陷

- 1、胰岛素受体 β 亚基酪氨酸激酶异常：影响胰岛素信号传导。
- 2、葡萄糖激酶（GK）异常：分布于胰岛 β 细胞是胰岛 β 细胞的葡

糖感受器，调节胰岛素释放， GK 异常将导致胰岛素分泌障碍。

3、载脂蛋白 E (ApoE) 异常：与糖尿病血管并发症的发生有关联。

4. 胰岛素作用的靶组织的遗传缺陷

胰岛素对葡萄糖的转运需要胰岛素依赖性葡萄糖运载体。Glut 具有组织特异性，已发现 5 种 Glut 编码的基因：Glut1(红细胞)、Glut2(肝、胰岛细胞)、Glut3(大脑)、Glut4(肌肉、脂肪)、Glut5(小肠)。葡萄糖运载体 (Glut) 基因突变可导致 IR。

由于遗传或后天因素引起升糖激素分泌异常(胰高血糖素，生长素，生长抑素下降，皮质醇、胰淀粉素)导致糖元或胰淀粉素沉积，研究发现 2DM 患者胰岛 B 细胞及分泌生长抑素的 A 细胞数量和分泌能力下降，而分泌胰高血糖素的 A 细胞数量和分泌能力增加，90% 患者胰岛有胰淀粉素沉积。

二) 环境因素

目前普遍认为 2 型糖尿病是一种多基因遗传性疾病。但大量资料表明，普通型 2 型糖尿病的遗传背景非常复杂，他的遗传表现具有很大的异质性，其遗传模式与单基因遗传病显然不同(基本上不符合孟德尔定律)，而且环境因素在 2 型糖尿病的发病上起着十分重要的作用，有时是决定作用。

当前糖尿病高发就与高糖、高饱和脂肪酸、高蛋白等高热量食品摄入多，体力活动减少，生活节奏加快，精神心理压力过大有关。

同一个民族在不同地区发病率不同，提示了环境因素的重要性。

同地区糖尿病华人发病率：大陆：2.5%，台湾：9%，香港、新加坡：10%，毛里求斯华人：15%。

我国的发病率随经济的发展，环境因素的变化而快速增长，1980：0.67%，1994：2.5%

三）胰岛素抵抗（IR）

胰岛素抵抗作为人类多种代谢疾病的病理生理基础、发病机制中的重要环节，备受关注。20 世纪 30 年代，有学者在治疗不同糖尿病患者时发现，患者对外源性胰岛素的降糖反应存在差别，首先使用 IR 这一概念。20 世纪 60 年代，在应用放免技术测定血浆胰岛素浓度，证实血浆胰岛素水平较低的患者对胰岛素的敏感度较高，而血浆胰岛素水平较高的患者对胰岛素不敏感。1979 年，建立了正常血糖高胰岛素钳夹技术，评估体内的 IR 性。1988 年，首次宣称 IR 是代谢综合征多种疾病（包括葡萄糖耐量异常、非胰岛素依赖性糖尿病、肥胖、血脂异常和高血压等）代谢紊乱的基础。

IR 是指胰岛素维持正常血糖的能力下降，其产生的生物学效应低于正常水平，或组织对胰岛素的反应性下降。机体为了保持内在的环境稳定和血糖正常，代偿性地增加胰岛素分泌，临床表现高胰岛素血症。

IR 和高胰岛素血症常共存，但其含义不一致，因为血中胰岛素水平除与 IR 程度有关外，还与胰岛 B 细胞分泌功能和胰岛素代谢清除率有关。当这两方面因素正常时，血胰岛素水平才反映 IR 的程度。

多年来普遍认为胰岛素抵抗和胰岛素 B 细胞功能衰退是 2 型糖

病的主要原因，胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的核心。近年的研究对此提出了挑战。有学者认为，腹部脂肪堆积和脂肪细胞的慢性低水平炎症反应是多种心血管危险因素的始动因子，也是导致胰岛素抵抗的原因之一。

2 型糖尿病患者常伴有肥胖。在营养物和代谢过剩的情况下，机体存在一种“低度”或“慢性”炎症，称为“代谢触发的炎症”；脂肪细胞会分泌一系列细胞因子，阻断胰岛素的信号传导通路，从而引起胰岛素抵抗。

． IR 相关的脂肪细胞因子

(1) 肿瘤坏死因子 α ：肿瘤坏死因子 α 是一种多功能的细胞因子，它可通过多种途径参与 IR 的发生、发展。可抑制胰岛素受体酪氨酸磷酸化，降低胰岛素 B 亚单位酪氨酸活性，阻碍胰岛素信号下传（受体后的信号转导）；使 GLUT4 mRNA 表达减低及向细胞膜转位受抑制，致胰岛素刺激时细胞摄取葡萄糖能力下降，可引起胰岛内巨噬细胞活化，释放 IL-1 诱导一氧化氮合酶在胰岛 B 细胞内表达，从而抑制胰岛素作用。增加激素敏感性脂蛋白酶的活性，促进脂肪分解，产生游离脂肪酸，使肝糖输出增加，外周葡萄糖利用减少；增加脂肪细胞中 IL-6 的表达。上调血单核细胞中抵抗素基因的表达，抑制脂联素的表达，间接导致 IR。

(2) IL-6：可降低胰岛素受体底物 1 酪氨酸磷酸化程度，使胰岛素信号传导受阻，下调 GLUT4 和 PPAR γ （过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ）基因转录，使胰岛素的葡萄糖转运能力下降，直接参与 IR。

PPAR 是调节目标基因表达的核内受体转录因子超家族成员，是一种甾体激素受体，能被脂肪酸样化合物过氧化物酶体增殖物和脂肪酸代谢物激活的转录因子。目前已知有 3 种亚型：PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 。PPAR α 通过促进肝内脂肪酸的分解，使合成的脂肪酸和局部脂肪酸水平降低，降低血浆三酰甘油含量，调节脂类代谢及糖代谢，改善 IR；降低某些脂肪因子如肿瘤坏死因子 α 、IL-6 合成，下调 IL-6，受体和信号转导蛋白 gp130 表达，改善 IR。PPAR β/δ 的特异激动剂能显著改善代谢综合征动物的葡萄糖耐量和 IR，提示 PPAR β/δ 可能与胰岛素敏感度调节有关。PPAR γ 能抑制脂代谢—促进脂肪组织中脂肪酸的吸收和储存，降低循环中三酰甘油和游离脂肪酸水平，减少对胰岛细胞的脂毒性，降低肿瘤坏死因子 α 和瘦素水平；能调节胰岛素的敏感度，促进胰岛素信号转导经典途径中磷脂酰肌醇-3-激酶途径亚单位 p85 的表达，在转录水平增加信号蛋白（非磷脂酰肌醇-3-激酶）途径中介导 c-Cb1 和胰岛素受体相互作用的信号蛋白），从而促进信号转导，改善 IR。活性的 PPAR γ 能促进葡萄糖转运载体 GLUT1、GLUT2、GLUT4 的表达；在转录水平抑制胰高血糖素的基因表达，削弱其对胰岛素的拮抗作用，从而改善 IR。

（3）脂联素：是由脂肪细胞分泌的惟一负性调节激素，是脂肪细胞分泌最多的蛋白激素。脂联素有 2 种受体（受体 1 和受体 2），受体 1 主要存在于骨骼肌，受体 2 则在肝脏含量丰富。近来发现在人和小鼠的 B 细胞上有大量的脂联素受体，脂联素受体表达水平与胰岛素敏感性呈正相关。它能增强胰岛素敏感性，可通过肝和骨骼肌细胞

中存在的受体促进糖吸收，增强肌肉对葡萄糖的摄取和抑制葡萄糖生成及肝糖输出，刺激脂肪的氧化利用，从而直接改善糖脂代谢，抗动脉硬化、抗炎抗免疫等。

脂联素血浆水平随体质量的增加和肥胖的发生而下降，与 IL-6 和肿瘤坏死因子 α 呈明显负相关。

（4）瘦素：主要功能是能量平衡的调节器，是调控饱食与饥饿的“开关”。当体脂储存增加时，通过血循环反馈至中枢，作用下丘脑的受体和弓状核，通过下调神经肽 Y 抑制食欲，减少进食的同时兴奋交感神经，增加能量的消耗，减轻体质量。又可促进脂肪的分解，使血浆游离脂肪酸浓度增加，高水平的游离脂肪酸通过葡萄糖-脂肪酸循环干扰肌肉对胰岛素的敏感性，再通过其在肝脏的 β 氧化途径刺激糖异生，诱导肝糖输出，并降低肝脏对胰岛素的灭活能力，同时游离脂肪酸可刺激 β 细胞分泌胰岛素，从而形成高胰岛素血症及 IR。

（5）抵抗素：是 2001 年由在研究抗糖尿病的新药噻唑烷二酮类药物下调基因时发现的一种新的 mRNA，是一种富含半胱氨酸和丝氨酸残基、由二硫键连接成三聚体的蛋白分子。抵抗素主要在白色脂肪细胞中表达。抵抗素可以诱导动物模型的脂肪细胞增加细胞因子信号转导抑制因子 3 表达，促进其与胰岛素受体竞争性结合；使酪氨酸残基磷酸化水平降低、蛋白激酶 B 激活减少及腺苷酸活化蛋白激酶的激活减少等，可能影响其信号转导途径及代谢相关酶的转录，而广泛作用于胰岛素的靶器官（脂肪、肝脏和骨骼肌等），对抗胰岛素，增加肝糖异生，使血糖升高、脂肪细胞增生而致肥胖和 IR。目前对其

与 IR 相关性研究还在不断深入。

2. 磷酸化酪氨酸磷酸酶 (PTP)

PTP 是一种非受体的膜糖蛋白家族,可使胰岛素受体及其底物的脱磷酸化,抑制胰岛素信号传导。蛋白酪氨酸磷酸酶 1 β (PTP-1 β) 是其中一员。胰岛素抵抗人中的 PTP-1 β 水平和活性增高。

3. 葡萄糖

高血糖本身也降低组织对胰岛素的敏感性;葡萄糖摄取后 2~4% 进入糖胺通路。组织中二磷酸葡萄糖胺增加,引起丝氨酸、苏氨酸残基的蛋白形成 O-位糖化。通过这一途径高血糖干扰由丝氨酸、苏氨酸磷酸化调节的胰岛素信号传导通路,产生胰岛素抵抗。

4. 脂肪酸

增高的游离脂肪酸,可抑制葡萄糖刺激 β 细胞引起的胰岛素分泌;抑制肝细胞与胰岛素结合,促进肝糖异生及肝糖输出增多;抑制肌细胞葡萄糖转运蛋白 4 的活性及胰岛素介导的葡萄糖转运和利用(葡萄糖氧化及肌糖原结合)。有报道表明,给正常人注入脂肪 1-2 小时表现对糖氧化的抑制,4 小时降低了胰岛素介导的肌肉葡萄糖摄取。

5. 高胰岛素血症

是胰岛素抵抗的一个典型表现,但本身也参与了 2 型糖尿病和肥胖者的胰岛素抵抗的发生。与胰岛素受体水平下调有关

6. 线粒体功能障碍

线粒体除了产生 ATP 外,另一项主要功能是通过 β -氧化清除脂肪酸。因此,线粒体清除非酯化脂肪酸(NEFA)可使机体对抗脂肪酸

所诱导的胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞脂毒性。B-氧化可发生在肌肉、肝脏和脂肪细胞。在 B-氧化过程中，在线粒体内脂肪酸被 NAD 和 FAD 氧化，生成乙酰辅酶 A，然后通过三羧酸循环生成二氧化碳和水。

2 型糖尿病患者线粒体功能障碍和线粒体数量减少、氧化磷酸化受损是造成骨骼肌胰岛素抵抗的重要原因之一。

有很多研究证实，长期体力活动显著增加线粒体的合成，增加脂质氧化和转换。骨骼肌收缩使细胞内钙离子和 AMP 的浓度增加，依次激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMK)和 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的信号转导，一系列的级联反应增加核转录因子如过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR) γ 协同刺激因子-1a(PGC-1a) 和核呼吸因子(NRF-1)的表达。这些核因子继而诱发线粒体的蛋白转录和线粒体的生物合成，使骨骼肌线粒体的密度增加，从而增加了肌肉的氧化能力，允许脂酰辅酶 A 穿梭进入线粒体氧化，以阻止其他损害胰岛素信号转导和葡萄糖摄取作用的脂肪酸如二酰基甘油和肉碱棕榈酰转移酶 I 的积聚。减少体力活动可使胰岛素刺激的骨骼肌葡萄糖摄取减少，胰岛素信号转导受损和葡萄糖转运蛋白 4 减少。该过程揭示了体育锻炼在糖尿病治疗中不可忽视的作用。

在脂肪细胞，由脂肪酸所诱导的线粒体解耦联可使细胞对抗脂肪酸所致的胰岛素抵抗和脂毒性。脂肪细胞胞浆中脂肪酸浓度升高，导致线粒体氧化磷酸化的解耦联，从而允许线粒体清除大量脂肪酸，由此阻止了脂肪酸从脂肪细胞进入血循环。当脂肪酸释放进入胞浆的速率超过 B 氧化的能力，胞浆脂肪酸浓度增加诱发线粒体的毒性，从而

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/665302034241011304>