

胰岛素抵抗的发病机制及中西医结合防治策略

王树海, 王文健

(复旦大学附属华山医院中西医结合研究所, 上海 200040)

[摘要] 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是多种代谢性疾病共同的病理生理基础,其确切发病机制目前尚无定论。近年来脂肪细胞内分泌功能和炎症反应参与 IR 的发病机制及胰岛素增敏剂的研究成为新的研究热点。中医药对胰岛素抵抗的病机及治疗也进行了探索,为中西医结合防治胰岛素抵抗奠定了基础。

[关键词] 胰岛素抵抗;发病机制;中西医结合疗法

[中图分类号] R587.3 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2004)01-0014-03

Pathogenesis of insulin resistance and prevention and treatment strategy of integrated traditional Chinese and western medicine

WANG Shu-Hai, WANG Wen-Jian

(Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT Insulin resistance is the common pathophysiologic basis of multiple metabolic diseases, but the exact mechanism of insulin resistance is still unclear presently. In the past few years, studies on the pathogenesis of insulin resistance, in which the endocrine function of adipocyte and inflammation reaction participate, as well as the insulin-sensitizing drugs have become the new hotspot. The exploration on pathogenesis and treatment of insulin resistance in traditional Chinese medicine has established a foundation for the prevention and treatment of insulin resistance in integrated traditional Chinese and western medicine.

KEY WORDS insulin resistance; pathogenesis; integrated Chinese-western therapy

J Chin Integr Med, 2004, 2(1):14-16

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指机体细胞、组织对胰岛素的敏感性和/或反应性降低的一种病理状态,由此引起的糖、脂代谢紊乱可导致糖尿病、肥胖症、高血压、动脉粥样硬化、冠心病等多种代谢失调相关性疾病。近年来发现脂肪细胞因子及慢性炎症反应参与 IR 的发生发展,影响机体能量代谢的平衡。

1 IR 的发病机制

1.1 IR 与脂肪细胞因子 脂肪细胞内分泌功能的发现是近年内分泌学领域的重大进展,现已发现脂肪细胞分泌的多种细胞因子,如肿瘤坏死因子-(TNF- α)、白介素(IL-1、IL-6)、瘦素(leptin)、抵抗素(resistin)、脂联素(adiponectin)等,与 IR 密切相关。

TNF- α 具有介导生长调节、炎症、细胞毒性、免疫调节、神经内分泌等多方面的效应,是细胞因子网络中的一个重要组成成员,在 IR 的病理过程中也起了重要的作用。TNF- α 妨碍胰岛素受体及胰岛素受体底物酪氨酸磷酸化,促进其丝氨酸、苏氨酸磷酸化,从而干扰胰岛素受体及其下游 PI-3K 通路的信号转导,同时下调葡萄糖转运体-4 (glucose trans-

porter-4, GLUT4)的表达及抑制 GLUT4 由细胞内向细胞膜转位。TNF- α 还可引起胰岛内巨噬细胞活化,释放 IL-1,诱导 NO 合成酶在 细胞内表达致 NO 合成酶及 NO 增多,从而抑制胰岛素的作用。

脂联素是近年来发现的一种脂肪细胞特异性的血浆激素蛋白,被认为是胰岛素敏感性的调节因子而受到重视。它不仅与肥胖、2 型糖尿病、IR、动脉粥样硬化有一定的相关性,而且在炎症和免疫反应中发挥重要的负调控作用。在人类和动物的代谢障碍性疾病如肥胖和 IR,脂联素水平降低。高胰岛素正常血糖钳夹实验表明血浆中脂联素的浓度与整个机体的胰岛素敏感性密切相关,其浓度下降先于胰岛素敏感性的降低。虽然脂联素参与 IR 的机制尚未完全明确,已有的研究显示脂联素增加胰岛素敏感性可能是通过增加组织脂肪氧化,从而减少循环脂肪酸水平和肌细胞内或肝脏甘油三酯浓度实现的,其作用机制可能与激活胰岛素受体底物-1 相关

[基金项目] 教育部“985 工程”资助项目(No.2001-13)

[作者简介] 王树海(1974-),男,在读博士研究生. E-mail: wshuhai@hotmail.com

Correspondence to: Prof. WANG Wen-Jian. E-mail: wj6518@163.com

的 PI-3K、刺激葡萄糖的转运,提高脂肪酸转运蛋白-1 mRNA 的表达和肌肉组织中脂肪酸的氧化及拮抗 TNF- α 的作用有关^[1]。脂联素参与终止炎症反应,通过抑制成熟巨噬细胞的功能和抑制粒单祖细胞系的生长起作用。培养的巨噬细胞用脂联素处理后,可明显抑制其吞噬活性和脂多糖诱导的 TNF- α 的产生^[2]。

Steppan 等^[3]首次报道了一种脂肪细胞来源的新激素——抵抗素,可能作为肥胖与 IR 联系的中介,参与 IR 的发生。体外实验中,将 3T3-L1 细胞暴露于纯化的抵抗素 IgG 抗血清,结果显示,脂肪细胞在胰岛素刺激后 [³H]2-脱氧葡萄糖摄取能力提高 42%,而暴露于非特异性 IgG 抗血清的对照组,葡萄糖摄取率无变化。给予高脂饮食诱导的 IR 肥胖小鼠纯化的抵抗素 IgG 抗血清,可明显改善高血糖状态,提高胰岛素敏感性,而用非特异 IgG 抗血清则无降糖作用。

瘦素是 ob 基因产物,是一种由脂肪细胞合成分泌的“脂肪调节激素”。动物实验及体外细胞培养均已证实了脂肪-胰岛内分泌轴的存在。胰岛素可刺激脂肪组织分泌瘦素,而血浆瘦素浓度的增高可作用于下丘脑的肥胖基因受体,抑制神经肽 Y 基因表达,导致摄食减少和能量消耗,并能抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素,从而减轻高胰岛素血症,继而减少瘦素的产生。一旦胰岛素与瘦素的双向调节作用被破坏,就有可能导致肥胖和胰岛素抵抗。另一方面,瘦素可促进脂肪的分解,使游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 浓度增加,高水平的 FFA 通过葡萄糖-脂肪酸循环干扰肌肉对胰岛素的敏感性,又可通过其在肝脏的 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 FFA 尚可直接刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,从而形成高胰岛素血症及 IR^[4]。

1.2 IR 与炎症反应 肥胖尤其是内脏型肥胖是引发 IR 的主要因素,肥胖是由脂肪细胞的增生和肥大引起的,增生和肥大的脂肪细胞可分泌大量的促炎性细胞因子及炎性免疫标志物,引起炎症反应,故肥胖实际上处于一种“低度的炎症状态”,因此炎症反应在 IR 的发病机制中起了一定的作用。在肥胖与 IR 的研究中涉及到的炎症因子种类繁多,主要包括:白细胞、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、细胞因子 (TNF- α 、IL-1、IL-6、脂联素) 等。

白细胞是炎症反应的标志物。美国的一项研究显示, Pima 印第安人中白细胞在胰岛素敏感性降低和 2 型糖尿病中显著增高,由此推测白细胞升高是胰岛素敏感性降低和 2 型糖尿病发病的重要因素^[5]。

CRP 是机体组织受到各种损伤或炎症刺激后肝脏产生的一种急性相蛋白,主要受血循环中 IL-6 和 TNF- α 的调节。脂肪细胞分泌的 IL-6 和 TNF- α 是刺激肝脏合成 CRP 的主要细胞因子。胰岛素抵抗时 TNF- α 的表达和血循环中的浓度升高,作用于肝脏导致 CRP 合成增加,并可通过抑制胰岛素受体酪氨酸激酶活性而加重 IR^[6]。越来越多的证据显示,CRP 是 IR 和 2 型糖尿病发病的危险因子,另外胰岛素抵抗会抑制胰岛素的生理作用,导致肝脏急性相蛋白如 CRP 合成增加。

IL-1 和 IL-6 均参与机体的炎症反应过程,还是能量代谢平衡的重要调节因子,它们不仅由免疫活性细胞产生,而且也由脂肪和肌肉细胞产生。IL-6 增高,可直接或通过兴奋下丘脑、垂体、肾上腺来促进脂肪降解、增加肝脏甘油三酯,从而引起 IR,同时它还参与免疫反应,增加急性炎症反应产物 (CRP),促进动脉粥样硬化。IL-6 可显著抑制肝细胞胰岛素受体信号转导,抑制胰岛素受体底物酪氨酸磷酸化和 PI-3K p85 亚基及其下游 Akt 的活性^[7]。

1.3 中医学对 IR 病机的认识 中医古籍中没有 IR 的病证,中医药对 IR 的研究处于起步阶段,对 IR 的中医证候、治法方药尚没有形成相对应的系统认识,但许多学者对 IR 及其伴随疾病与中医证型间可能存在的联系进行了有益的探索。陆灏等^[8]提出在 2 型糖尿病中 IR 可能与燥热偏盛有一定的联系。蒋卫民等^[9]观察到原发性高血压病患者 IR 的证候特点以肝火亢盛、阴虚阳亢为主。于顾然等^[10]研究了冠心病中医证型与 IR 的关系,提出实证中以痰浊壅塞和心血瘀阻证 IR 最为严重;虚证中心肾阴虚和阳气虚衰证亦存在明显的 IR。动物实验也证明,IR 大鼠模型具有痰浊、瘀血和内毒互结的中医证候^[11]。

2 IR 的中西医结合防治策略

IR 是滋生多种代谢相关疾病的共同土壤,特别是糖尿病及心血管疾病共同的危险因素。防治 IR 及其派生的糖脂代谢紊乱,可防治多种疾病,收到节约卫生资源及获得更大受益的效果。IR 可先于糖尿病及心血管疾病多年存在,如肥胖、糖耐量损伤/空腹血糖损伤、高胰岛素血症、血脂异常等。因此,如能在早期进行干预则可防止或延缓糖尿病、心血管疾病等的发生、发展,降低其发病及病死率,具有重要的临床价值及社会意义。

IR 的防治首重饮食和运动。低热量、高纤维素及适量的饮食有助于增强胰岛素的敏感性,减轻高胰岛素血症;适度的体力活动可增加能量消耗,防止

体重增加,促进葡萄糖转运载体的作用和葡萄糖的利用,增强胰岛素的效应。

目前治疗 IR 首选噻唑烷二酮衍生物(thiazolidinediones, TZD),代表药物为罗格列酮、匹格列酮等。TZD 是过氧化物酶体增殖物活化受体(peroxisome proliferator-activated receptor-, PPAR-)的选择性激活剂。PPAR- 是一类由配体调节的核激素受体,PPAR- 激活后,调节参与葡萄糖生成、转运、利用以及与脂肪酸代谢有关基因的转录,增加胰岛素敏感性;增加外周组织葡萄糖转运子 GLUT4 的表达,增加葡萄糖的摄取和转运;增加解耦联蛋白的表达,促进能量消耗,改善机体的胰岛素敏感性。但是, TZD 类药物曲格列酮曾因致命的肝脏毒性而遭禁用,而且 TZD 促进脂肪细胞分化,增加体重,而肥胖又是引发 IR 的重要因素,造成了治疗上的矛盾,因此其长期副作用和治疗效果有待于进一步观察。

中医学者对中药治疗 IR 进行了研究,筛选出部分对 IR 有改善作用的中药,单味药如葛根、丹皮、黄连、知母、黄芪、人参、大黄、麦冬、冬虫夏草等,复方如加味桃仁承气汤^[12]、针箭颗粒^[13]、益脉降压胶囊^[14]等,为中医药治疗 IR 奠定了基础。IR 是涉及多系统的疾病,又是一种需要强调预防,而且需要在病变的早期阶段进行干预的疾病。从 IR 伴随的高血压、糖尿病等来看,中药的作用不如降糖降压西药作用明显,但中药有其自身的优势,中药的成分复杂,具有多靶点的作用特点,特别适合治疗这种多系统损害的疾病。对于 IR 的一些危险因素,很多中药都有一定的疗效。比如魔芋治疗肥胖;血脂康、血府逐瘀汤治疗高脂血症;活血化瘀药能改善高凝状态;还有些中药对炎症状态有治疗作用。中药的另一个优势是相对安全、毒副作用较小,这对于 IR 这种需要长期治疗的疾病尤为重要。针对产生 IR 的分子机制,怎样在治疗中发挥中医中药的这些长处,结合西药起效快捷,作用环节明确的特点,对 IR 的不利环节进行早期干预,充分体现中西医结合的优势,是值得我们在 IR 的防治工作中深入探讨的。

[参考文献]

- 1 Maeda N, Shimomura I, Kishida K, *et al*. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 [J]. *Nat Med*, 2002, 8(7): 731-737.
- 2 Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, *et al*. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2714-2718.
- 3 Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, *et al*. The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. *Nature*, 2001, 409(6818): 307-312.
- 4 Gabriely I, Ma XH, Yang XM, *et al*. Leptin resistance during aging is independent of fat mass [J]. *Diabetes*, 2002, 51(4): 1016-1021.
- 5 Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, *et al*. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51(2): 455-461.
- 6 Jialal I, Devaraj S. Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C-reactive protein assay as a risk marker [J]. *Am J Clin Pathol*, 2001, 116(Suppl): S108-115.
- 7 Senn J, Klover J, Nowak IA, *et al*. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes [J]. *Diabetes*, 2002, 51(12): 3391-3399.
- 8 陆 灏,朱宇清,唐静芬,等.三黄煎对 2 型糖尿病大鼠胰岛素分泌等功能的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2000, 27(6): 281-283.
- 9 蒋卫民,唐蜀华,陈晓虎,等.高血压病辨证分型与胰岛素抵抗关系的初步研究 [J]. *中医杂志*, 1999, 40(1): 45-46.
- 10 于顾然,贺燕勤,郭云庚,等.冠心病中医证型与胰岛素抵抗、脂质及红细胞膜 ATP 酶关系的临床研究 [J]. *中医杂志*, 2000, 41(2): 111-112.
- 11 梁兴伦,韩明向.胰岛素抵抗模型大鼠的中医证候研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(7): 528-530.
- 12 熊曼琪,林安钟,朱章志,等.加味桃仁承气汤对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1997, 17(3): 165-168.
- 13 唐蜀华,蒋卫民,陈晓虎,等.针箭颗粒改善高血压病胰岛素抵抗的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2000, 20(7): 511-514.
- 14 段学忠,李猷河,蔡新吉,等.益脉降压胶囊对老年高血压病患者胰岛素抵抗及肿瘤坏死因子的影响 [J]. *中医药学刊*, 2002, 20(4): 505-506.

[收稿日期] 2003-07-08 [本文编辑] 周亚兵 白玉金

《中西医结合学报》赠阅杂志的启事

《中西医结合学报》杂志社对在本刊任何一期杂志发表的论文,将赠送第一作者和通讯作者当年全年期刊 1 份。如系基金资助项目形成的论文,杂志社另将赠送第一作者和通讯作者本刊下一年度全年期刊 1 份。获赠期刊将由杂志社每期按时寄送。未按时收到杂志者,请及时与杂志社联系。

《中西医结合学报》杂志社