

中医药改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的病理生理学机制研究进展

福建中医药大学 (福州 350122) 陈忠云 综述 杨叔禹¹ 审校

【关键词】 中医药; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 病理生理学

【中图分类号】 R259.871 【文献标识码】 A 【文章编号】 1002-2600(2017)03-0140-03

糖尿病,尤其是 2 型糖尿病是临床常见的慢性疾病,其患病率不断增高,我国糖尿病患者人数已长时间居世界首位,并预计将持续较长一段时间^[1]。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是糖尿病的重要病理基础^[2]。在糖尿病进展过程中,胰岛素对外周靶器官的敏感性受影响,从而导致其需要量超过正常生理需要量。目前临床上对于 2 型糖尿病的治疗中针对胰岛素抵抗的降糖药主要包括双胍类和噻唑烷二酮类等,但这些药物存在肝肾毒性及心血管疾病的并发症,因而影响其应用前景^[3-4]。中医药在改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗方面具有一定的优势,已成为近年来的研究热点^[5-6]。对胰岛素抵抗的不断研究,可以进一步了解糖尿病的病理生理过程,有利于临床上对 2 型糖尿病进行有效的防治。现将近年来中医药改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的病理生理学有关研究综述如下。

1 中医药对胰岛素信号转导障碍的影响

1.1 对胰岛素受体底物相关蛋白的影响:胰岛素受体由 α 和 β 两种亚基组成,当胰岛素与具有激酶活性的 β 亚基结合时,机体内胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 可发生磷酸化,从而作为多位点停靠蛋白与包含 SH2 结构域的效应分子紧密结合,结合后便启动下游信号通路的传递,使得胰岛素信号在各个分支得以表达,对细胞生长、分化等多个方面起到调控作用^[7]。胰岛素要发挥正常功能,需要 IRS 蛋白保持正常的数量和活性。刘雪芹等^[8]的随机对照动物实验通过建立 2 型糖尿病小鼠模型,研究虫草多糖对小鼠的 InsR/IRS-1 通路的影响,结果认为虫草多糖有助于小鼠胰岛素信号通路的敏感性的增强及葡萄糖代谢的改善,对缓解 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗具有重要意义。

IRS-1 和 IRS-2 是胰岛素受体酪氨酸激酶的关键底物。研究者对 IRS-1 上的丝氨酸位点进行的研究,发现这个位点与胰岛素抵抗的生理和代谢应激 (如高胰岛素血症) 是息息相关的。当小鼠携带丙氨酸位点替代 IRS-1 上的丝氨酸位点,表现出胰岛素抵抗^[9]。杨浩等^[10]研究覆盆子酮对人肝癌细胞 (HepG2) 糖消耗的影响及胰岛素信号转导通路中 IRS-1 表达的影响,结果发现覆盆子酮可明显促进 HepG2 细胞对葡萄糖的消耗,能促进 IRS-1 蛋白表达量,认为覆盆子酮发挥降糖作用与影响胰岛素信号转导通路中 IRS-1 表达有关。

1.2 对磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3-K) 及蛋白激酶 (Akt) 的影响:PI3-K 和 Akt 的活化在代谢调控中起核心作用,这在之前的动物和人体研究中已经被证明。作为葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT-4) 转位的关键酶之一,PI3-K 通过细胞膜脂质的

双分子层磷酸化促进葡萄糖的转运。Akt 是 PI3-K 的靶向蛋白,在胰岛素代谢生理过程中的意义不容忽视。缺乏 Akt2 的小鼠会进展为 2 型糖尿病,据报道在 2 型糖尿病患者体内有发现变异的 Akt2^[11]。马建等^[12]的随机对照动物实验对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠进行研究,探讨祛胰抵方对胰岛素抵抗的可能机制,结果发现祛胰抵方可以上调大鼠骨骼肌和脂肪组织中 PI3-K 的表达水平,从而肯定了祛胰抵方对胰岛素抵抗的改善作用。杨蕾等^[13]研究葛根素对链脲佐菌素诱导糖尿病模型小鼠的降糖作用,发现与模型组比较,葛根素组 β 细胞数目增加,并且肝脏中 Akt 水平上调,认为葛根素的降糖作用机制可能与保护胰岛 β 细胞,激活胰岛素受体下游 Akt 通路相关。

1.3 对糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 异常的影响:GSK-3 是一种具有多种功能效应的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,控制许多细胞过程的集中点,包括糖原代谢、基因转录、mRNA 翻译、细胞骨架调节、细胞周期进程与细胞凋亡。有研究表明糖尿病发病机制与 GSK-3 表达的失调相关^[14]。胰岛素可以刺激具有活性的 GSK-3,促使其相应位点发生磷酸化而导致 GSK-3 失活,从而引起相关的胞内效应。有研究表明在 2 型糖尿病或胰岛素抵抗患者的肌肉中,GSK-3 的活性有显著的升高。金鑫等^[15]研究甘草黄酮对 2 型糖尿病大鼠肝脏中 GSK-3 β 蛋白表达的影响,发现糖尿病组大鼠肝脏组织中 GSK-3 β 的蛋白表达量较正常对照组显著升高,其在甘草黄酮组和阳性对照组的表达量与糖尿病组相比均显著降低,提示甘草黄酮能显著降低 2 型糖尿病大鼠 GSK-3 β 的蛋白表达量,推测是其改善胰岛素抵抗的分子机制之一。

1.4 对 GLUT-4 的影响:葡萄糖必须依靠细胞膜上的葡萄糖转运蛋白的携带,才能通过细胞膜的脂质双分子层进入细胞内。响应胰岛素的葡萄糖转运蛋白主要是 GLUT-4, GLUT-4 表达下降的或转位受损被认为是 2 型糖尿病的主要病理特征^[16]。GLUT-4 作为葡萄糖转运蛋白家族中的成员之一,在肌肉、脂肪组织等多个胰岛素靶器官中起着极其重要的作用。在 GLUT-4 缺乏或者过度表达的大鼠模型上, GLUT-4 表达在胰岛素反应性及胰岛素抵抗上均表现出其重要性^[17]。马建等^[18]将 80 只雄性 Wistar 大鼠分为糖尿病模型组、高、中、低浓度中药组以及迪化唐锭组,分别予不同浓度的祛胰抵方,观察胰岛素抵抗大鼠骨骼肌细胞上 GLUT-4 表达,结果发现与糖尿病模型组比较,药物治疗组骨骼肌细胞中 GLUT-4 的表达明显增强。董培良等^[19]研究发现复方灵芝降糖胶囊可以通过提高骨骼 GLUT-4 及脂肪

¹ 厦门大学附属第一医院厦门市糖尿病研究所

组织胰岛素受体 mRNA 基因表达来改善胰岛素的信号传导。

胰岛素对骨骼肌细胞的作用主要在于其通过与胰岛素受体的结合, 促进 GLUT-4 自细胞内膜转位到细胞外膜, 从而将葡萄糖转运至胞内。GLUT-4 转位过程受到影响时, 葡萄糖在骨骼肌和脂肪组织中的转运及利用即发生障碍, 从而导致糖代谢紊乱。殷惠军等^[20]研究发现, 大、中剂量西洋参茎叶总皂苷和二甲双胍均能促进 GLUT-4 转位和葡萄糖转运, 进而改善胰岛素抵抗, 调节糖脂代谢。

2 中医药对相关脂肪细胞因子的影响

脂肪组织在能量代谢过程中起着重要作用。部分脂肪细胞因子在糖尿病病理生理过程中具有重要意义, 其中包括上调胰岛素敏感性的瘦素、脂联素等以及降低胰岛素敏感性的抵抗素、TNF- α 等^[21]。朱智耀等^[22]应用糖脂平治疗高脂饮食诱导的胰岛素抵抗大鼠, 结果发现与模型组比较, 糖脂平可以降低抵抗素水平, 提高脂联素水平, 认为糖脂平可改善胰岛素抵抗大鼠血脂紊乱, 调节脂肪因子水平。赵能江等^[23]研究平糖方对高脂肥胖大鼠糖脂代谢的影响, 将高脂肥胖大鼠分为高脂模型组、平糖方低剂量组、平糖方高剂量组, 每组各 10 只, 另外选取 10 只普食大鼠作为正常对照组, 发现平糖方能减少脂肪细胞瘦素基因的表达, 认为平糖方改善胰岛素抵抗可能与之有关。

3 中医药对相关炎性细胞因子的影响

目前糖尿病被认为是一种炎症性疾病引起的代谢紊乱。炎性细胞因子主要包括 CRP、IL-1 β 、IL-2、IL-6 等。不同的炎性细胞因子在胰岛素抵抗的过程中具有调控作用。李保良等^[24]观察健脾化痰汤对脂肪细胞模型胰岛素抵抗的影响, 发现与胰岛素抵抗组比较, 中药组和西药组葡萄糖消耗量和脂联素含量明显升高, TNF- α 和 IL-6 含量显著降低, 认为其机制可能是通过调节胰岛素抵抗脂肪细胞炎症细胞因子分泌, 从而改善胰岛素抵抗。杨建文等^[25]观察吴茱萸次碱对胰岛素抵抗原代骨骼肌细胞中炎症因子的影响, 吴茱萸次碱在 20~180 μ mol/L 的浓度区间时能抑制胰岛素抵抗原代骨骼肌细胞中 IL-1、IL-6、TNF- α 生成, 且具有良好的量效关系, 认为吴茱萸次碱可能通过抗炎来促进胰岛素抵抗原代骨骼肌细胞葡萄糖吸收及改善胰岛素抵抗。

4 其他

胰岛素抵抗状态下容易引起血管细胞黏附分子-1 等血管内皮细胞的表达, 引发一系列炎症、免疫反应, 从而促进动脉硬化。2 型糖尿病患者的血管内皮功能均受到不同程度损伤, 其内皮素-1 水平明显高于健康人群。李怀山等^[26]的随机对照试验通过比较糖脉康颗粒联合胰岛素强化与常规胰岛素治疗 2 型糖尿病, 结果发现联合用药对血糖、血脂指标具有改善意义, 并能降低内皮素-1 的水平, 对内皮细胞其保护作用, 从而具有胰岛素抵抗的治疗效果。

5 结语与展望

胰岛素抵抗在 2 型糖尿病的病理生理过程具有重要意义。祖国医学强调早期对 2 型糖尿病胰岛素抵抗的干预, 符合“治未病”的理念。未来中医药改善胰岛素抵抗的相关研究应该在循证医学的指导下进行, 对单味中药、中药的复方改善胰岛素抵抗的机制进行进一步研究。

参考文献

[1] 纪立农. 丰富中国 2 型糖尿病防治措施的临床证据链, 建立基

于中国人群证据的糖尿病防治指南——纪念第 1 版《中国 2 型糖尿病防治指南》发布 10 周年 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22 (1): 1-4.

- [2] Alejandro E U, Gregg B, Blandino-Rosano M, et al. Natural history of β -cell adaptation and failure in type 2 diabetes [J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2015, 42: 19-41.
- [3] Pouwels K B, van Grootheest K. The rosiglitazone decision process at FDA and EMA. What should we learn? [J]. *Int J Risk Saf Med*, 2012, 24 (2): 73-80.
- [4] Colmers I N, Bowker S L, Majumdar S R, et al. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2012, 184 (12): E675-683.
- [5] 候丹, 孙文, 刘铜华, 等. 橄榄苦甙改善 db/db 小鼠肝脏胰岛素抵抗作用机制研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 18 (7): 1133-1138.
- [6] 戴冰, 吴沁璇, 肖子曾, 等. 六味地黄汤及其水提醇溶部位对 2 型糖尿病模型大鼠脂肪组织中 PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. *中成药*, 2016, 38 (2): 428-430.
- [7] 唐辰义, 周后德. 胰岛素受体底物家族成员的结构和组织特异性与功能的关系 [J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36 (3): 295-302.
- [8] 刘雪芹, 于滢, 张燕, 等. 虫草多糖对 2 型糖尿病小鼠 InsR/IRS-1 通路及糖代谢的影响 [J]. *中国药师*, 2011, 14 (2): 163-166.
- [9] Hançer N J, Qiu W, Cherella C, et al. Insulin and metabolic stress stimulate multisite serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 and inhibit tyrosine phosphorylation [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289 (18): 12467-12484.
- [10] 杨浩, 谢欣梅, 庞晓斌. 覆盆子酮对 HepG2 细胞胰岛素信号传导通路中 SHP-1 和 IRS-1 表达的影响 [J]. *中成药*, 2014, 36 (8): 1579-1583.
- [11] Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms [J]. *Journal of Endocrinology*, 2014, 220 (2): T1-T23.
- [12] 马建, 姚秀明, 赵娜, 等. 祛胰抵方对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠 pi-3k 的影响 [J]. *中医药学报*, 2013, (5): 50-53.
- [13] 杨蕾, 舒雯, 姚冬冬, 等. 葛根素对链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠降糖作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34 (16): 1338-1342.
- [14] Macaulay K, Woodgett J R. Targeting glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in the treatment of type 2 diabetes [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2008, 12 (10): 1265-1274.
- [15] 金鑫, 赵海燕, 马永平. 甘草黄酮对 2 型糖尿病大鼠肝脏中 GSK-3 β 蛋白表达的影响 [J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26: 419-422.
- [16] Zhang Y, Zhang H, Yao X G, et al. (+)-Rutamarin as a dual inducer of both GLUT4 translocation and expression efficiently ameliorates glucose homeostasis in insulin-resistant mice [J]. *Plos One*, 2012, 7 (2): e31811.
- [17] Al H. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4 [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2002, 3 (4): 267-277.
- [18] 马建, 马晓静, 杜丽坤, 等. 祛胰抵方对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠骨骼肌细胞膜葡萄糖转运蛋白 4 的影响 [J]. *医学研究*

杂志, 2013, 42 (9): 58-60.

[19] 董培良, 韩华, 舒尊鹏, 等. 复方灵芝降糖胶囊对 2 型糖尿病大鼠骨骼肌 GluT-4 及脂肪组织胰岛素受体 mRNA 基因表达的影响 [J]. 中医药信息, 2014, 31 (3): 123-125.

[20] 殷惠军, 张颖, 杨领海, 等. 西洋参茎叶总皂苷对胰岛素抵抗脂肪细胞葡萄糖转运、GLUT-4 转位和 CAP 基因表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23 (10): 1332-1337.

[21] 郑建洵. 2 型糖尿病患者瘦素水平及与胰岛素抵抗的关系 [J]. 福建医药杂志, 2012, 34 (1): 77-79.

[22] 朱智耀, 高彦彬, 刘静, 等. 糖脂平对胰岛素抵抗大鼠脂代谢及脂肪因子的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10 (12): 1678-1680, 1699.

[23] 赵能江, 黄献钟, 孙素云, 等. 平糖方改善高脂肥胖大鼠糖脂代谢的实验研究 [J]. 光明中医, 2013, 28 (5): 911-914.

[24] 李保良, 张琪, 林冠凯, 等. 健脾化痰汤对胰岛素抵抗 3T3-L1 脂肪细胞炎症细胞因子分泌的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, (8): 1546-1549.

[25] 杨建文, 聂绪强, 史海霞, 等. 吴茱萸次碱对胰岛素抵抗骨骼肌细胞炎症因子表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (15): 2930-2935.

[26] 李怀山, 张颖丽, 赵宁宁, 等. 糖脉康颗粒联合胰岛素强化治疗 2 型糖尿病的临床疗效及对患者血脂和 ET-1 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (2): 152-155.

(上接第 122 页)

醉效果, 能满足下腹壁手术的要求。

术后 I 组因对患者下肢运动无阻滞, 且术后 24 h 内静息和运动 VAS 评分均为 1~3 分, 比 II 组低, 所以患者下床活动时间比对照组患者明显要早, 可以减少术后下肢静脉血栓的发生。II 组 30 例患者在术后均发生尿潴留, 手术后需要留置导尿管。由此可见, 腹横肌平面阻滞止痛效果更好, 不良反应少, 可以用于下腹壁手术的麻醉。但对于肥胖患者, 嵌顿疝致肠坏死、疝内容物与疝囊发生粘连患者, 对其实施手术时使用腹横肌平面阻滞一定要慎重。

结合本研究与相关报道, 与硬膜外麻醉相比, 腹横肌平面阻滞优势主要包括: 1) 对心血管循环影响小; 2) 对存在心、肺疾病患者, ASA 分级 III 级以上的重症患者, 不适合全身麻醉下腹壁手术的患者, 椎管内麻醉禁忌证患者, 不愿意椎管内穿刺的患者, 可使用腹横肌平面阻滞; 3) 减少术后并发症, 使患者可早下床活动, 恢复快, 缩短住院天数。

综上所述, 在对患者进行下腹壁手术时, 局麻药安全用量范围内的大容量超声引导腹横肌平面阻

滞具有操作简单、创伤小、对循环影响小、术后持续镇痛时间长的优势, 有效性高, 安全性好, 临床值得推广。

参考文献

[1] Rafi A N. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle [J]. Anaesthesia, 2001, 56 (10): 1024-1026.

[2] Hebbard P. Subcostal transversus abdominis plane block under-ultrasound guidance [J]. Anesth Analg, 2008, 106 (2): 674-675.

[3] 倪蓉, 王力甚. 超声引导下的神经阻滞临床应用研究 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2012, 33 (8): 558-561.

[4] 田雪, 安海燕, 冯艺. 超声引导下腹横肌平面阻滞用于腹股沟疝成形术病人术后镇痛的效果 [J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33 (3): 275-278.

[5] 高志屹, 程斌. 超声引导下腹横肌平面阻滞用于下腹部手术后镇痛的效果 [J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30 (12): 1190-1192.

[6] Miller R D. Miller's Anesthesia seven edition [M]. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elseviser, 2010: 1691-1695.

[7] 王琳, 徐铭军. 超声引导腹横肌平面阻滞对妇科腹腔镜手术后镇痛的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29 (11): 1057-1060.

[8] 张文娟, 朱涛, 李崎. 腹横肌平面阻滞应用综述 [J]. 四川医学, 2015, 36 (9): 1223-1227.