

## ·综述与编译·

## 胰岛素抵抗:信号转导的缺陷

杨义生<sup>1,2</sup>综述 许曼音<sup>1</sup> 陈家伦<sup>1</sup> 审校

(1. 上海第二医科大学附属瑞金医院 上海市内分泌研究所,上海 200025;

2. 国家人类基因组南方研究中心,上海 201203)

**摘要** 阐述了胰岛素刺激葡萄糖转运的信号机制,在受体和受体后水平胰岛素信号转导缺陷与胰岛素抵抗(IR)的关系。已有的研究提示,IR很可能是在一些遗传性缺陷的基础上,加上环境应激的作用而产生的复杂表型。还有可能是胰岛素信号转导和效应系统并不存在分子缺陷,只是一些关键的信号分子功能处于正常低水平,导致信号转导能力减弱。

**关键词** 胰岛素抵抗 胰岛素受体 信号转导 糖尿病

**中图分类号** R587.102 **文献标识码** A **文章编号** 1003-543X(2002)01-0005-03

近年来,胰岛素抵抗(IR)的发病机制,尤其是其分子靶点及细胞内的信号转导机制受到极大关注。生理状态下,胰岛素与受体的 $\alpha$ 亚基结合,诱发 $\beta$ 亚基的酪氨酸残基自身磷酸化,并激活胰岛素受体(InsR)的酪氨酸激酶和胰岛素受体底物(IRSs)的多个酪氨酸残基磷酸化,后者再与含有SH2结构域的多重蛋白结合,调节细胞的生长、分化和代谢。上述任何环节受到干扰,均会影响胰岛素的信号转导。因此,在这个角度上,IR可以定义为胰岛素信号转导的缺陷<sup>[1]</sup>。由于胰岛素具有广泛的生物效应,所以各种效应的信号转导机制亦不完全相同。本文主要就胰岛素刺激葡萄糖转运的信号机制,在胰岛素受体和受体后水平阐述信号转导缺陷与IR的关系。

## 1 受体水平的信号转导

InsR是一种大分子跨膜糖蛋白,由两个 $\alpha$ 亚基和两个 $\beta$ 亚基通过二硫键连接形成 $\alpha_2\beta_2$ 四聚体。两个 $\alpha$ 亚基位于细胞外,具有胰岛素的结合位点。 $\beta$ 亚基为跨膜蛋白,含有193个氨基酸组成的细胞外区域,23个氨基酸的螺旋跨膜区及402个氨基酸组成的细胞内区域,后者含有受胰岛素调节的酪氨酸蛋白激酶。胰岛素必须与靶细胞表面的特异性受体结合才能发挥生物效应。因此,InsR数目异常及功能缺陷均可能会影响胰岛素的信号转导,导致IR。

**1.1 InsR基因突变** 人InsR基因位于19p13.2-13.3,包含22个外显子和21个内含子。其中1~11号外显子编码 $\alpha$ 亚基,12~22号外显子编码 $\beta$ 亚基。现已发现30种以上的InsR基因点突变或缺失与严

重的IR有关<sup>[2]</sup>。最近在InsR基因剔除鼠中发现,纯合突变鼠(InsR<sup>-/-</sup>)宫内发育正常,但出生后因极度的IR,多在1周内死亡,而杂合突变鼠(InsR<sup>+/-</sup>)表型正常,并无明显的胰岛素信号转导缺陷<sup>[3,4]</sup>。肝特异性InsR剔除鼠可致严重的IR、高胰岛素血症、糖耐量减退(IGT)及对外源性胰岛素抵抗<sup>[5]</sup>。尽管InsR基因突变在IR中仅占约1%,且InsR水平部分降低本身并不影响胰岛素的信号转导,但它可能与下游的一些异常相互影响,参与IR的形成。这也强有力表明胰岛素受体后的缺陷是外周IR的主要原因<sup>[1]</sup>。

**1.2 丝氨酸/苏氨酸磷酸化** 胰岛素与受体 $\alpha$ 亚基结合后,使 $\beta$ 亚基胞内区的酪氨酸残基自身磷酸化,激活酪氨酸激酶。除 $\beta$ 亚基酪氨酸自身磷酸化外,InsR的功能还受丝氨酸/苏氨酸磷酸化的调节。体外研究发现,丝氨酸磷酸化增加可使胰岛素刺激的酪氨酸自身磷酸化和酪氨酸激酶活性被抑制。在IR状态下,高浓度胰岛素或长期的胰岛素水平升高,均可能通过胰岛素样生长因子-1(IGF-1)受体刺激相关的丝氨酸激酶,影响InsR的功能,加重IR,这种恶性循环又称为胰岛素引发的IR。此外,拮抗胰岛素的激素和细胞因子也能激活丝氨酸激酶,尤其是蛋白激酶C(PKC),从而参与IR的发生。已有研究显示,在IR患者和啮齿类动物中存在PKC多种异型体的长期激活,后者可催化InsR或其底物的丝氨酸/苏氨酸磷酸化,抑制磷脂酰肌醇-3激酶(PI-3K)的活性,进而影响胰岛素的信号转导<sup>[6]</sup>。此外,PKC激活还抑制内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)的表达,参与IR相关的内皮细胞功能紊乱的形成<sup>[7]</sup>。

**作者简介** 杨义生(1973-),男,安徽庐江人,在读博士。研究方向:胰岛素抵抗和2型糖尿病分子遗传学。

Donnelly 等<sup>[8]</sup>发现抑制 PKC 活性或减少 PKC 的表达均能增强 InsR 酪氨酸激酶活性,提高胰岛素的敏感性。

**1.3 蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPase)** PTPase 能使 InsR 脱磷酸化,抑制酪氨酸激酶活性,减弱胰岛素的作用。研究表明,IR 患者的胰岛素靶组织中 PTP1B 和白细胞共同抗原相关的 PTP(LAR)表达增加。离体研究显示,这两种 PTPase 的表达增加能阻断 InsR 酪氨酸激酶的激活和胰岛素的信号转导<sup>[9]</sup>。Elchebly 等<sup>[10]</sup>发现,PTP1B 基因剔除鼠(PTP1B<sup>-/-</sup>)可提高对胰岛素的敏感性,且这种增敏效应具有组织特异性,它可增加骨骼肌对葡萄糖的摄取,但对脂肪组织无明显影响<sup>[11]</sup>。

**1.4 浆细胞膜糖蛋白-1(PC-1)** PC-1 是一种在多种组织广泛表达的穿膜蛋白,具有磷酸二酯酶和焦磷酸酶活性。PC-1 可能在骨、软骨代谢和维持淋巴细胞功能方面发挥重要作用,但在多数组织其生理功能未明。近年研究发现,在 IR 患者的成纤维细胞、骨骼肌和脂肪组织中均发现 PC-1 的表达增加,且与机体的 IR 存在相关性。离体研究表明,PC-1 能抑制 InsR 的酪氨酸激酶活性及下游的信号转导,且这种效应在 PC-1 的酶活性发生改变后仍然存在。上述研究表明,PC-1 是一种独特的胰岛素信号转导细胞内抑制因子。Maddux 等<sup>[12]</sup>发现,PC-1 直接作用于 InsR 的  $\alpha$  亚基,抑制 InsR 的功能,影响胰岛素的信号转导。已有研究表明,二甲双胍能逆转 2 型糖尿病患者淋巴细胞 PC-1 活性的增强,提示抑制 PC-1 活性可能是二甲双胍发挥增敏效应的全新机制<sup>[13]</sup>。

## 2 胰岛素受体后的信号转导

**2.1 IRSs** 胰岛素与受体的  $\alpha$  亚基结合后,在使  $\beta$  亚基的酪氨酸残基自身磷酸化的同时使 IRSs 的多个酪氨酸残基发生磷酸化,将信号下传。最近的基因剔除研究显示<sup>[3,4]</sup>,IRS1 杂合突变鼠(IRS1<sup>+/-</sup>)表型正常,IRS1 纯合突变鼠(IRS1<sup>-/-</sup>)出现轻度的 IR,但并不发展为糖尿病,其机制可能是由于细胞的代偿增生。而 InsR 和 IRS1 双杂合突变鼠(InsR<sup>+/-</sup>IRS1<sup>+/-</sup>)则出现 IR 和糖尿病。这表明糖尿病的发生是一个多基因异常和多次打击的过程,至少在鼠类,多基因的轻度缺陷能导致 IR 和糖尿病。同时发现 IRS2 纯合突变鼠(IRS2<sup>-/-</sup>)的细胞分泌缺陷,并出现外周 IR 和糖尿病。由于骨骼肌中 IRS2 并非胰岛素刺激葡萄糖转运必需的受体底物,因此,IRS2<sup>-/-</sup> 鼠出现的 IR 很可能是继发于细胞功能的改

变。这一发现与细胞特异性 InsR 剔除鼠的研究结果是一致的,后者出现外周 IR 和糖尿病的机制可能是由于改变了胰岛素的正常分泌方式<sup>[14]</sup>。

由上可知,IRS1<sup>-/-</sup> 和 IRS2<sup>-/-</sup> 鼠均出现 IR,但程度不同,且呈现明显的组织选择性和异质性。一般而言,IRS1 主要作用于骨骼肌,而 IRS2 则广泛作用于肝脏、骨骼肌和脂肪,即 IRS1<sup>-/-</sup> 所致的 IR 主要为外周抵抗,而 IRS2<sup>-/-</sup> 既致外周 IR,又致肝脏抵抗,因而后者所致 IR 更为严重。由于 IRS2<sup>-/-</sup> 鼠的糖尿病兼有胰岛素的外周抵抗和胰岛素的分泌缺陷两种机制,故有人认为 IRS2 信号通路是糖尿病时  $\beta$  细胞分泌功能缺陷和胰岛素作用缺陷的交汇点。

**2.2 PI-3K 磷酸化的 IRS 作为一种船坞蛋白(docking protein)** 能被胞浆内含有 SH2 结构域的蛋白识别并结合,将信息下传。该类蛋白有多种,以 PI-3K 最为重要。目前已通过多种手段如药物抑制剂、阻断性抗体的微注射、构建激活突变和基因剔除等证实 PI-3K 是胰岛素刺激葡萄糖摄取和葡萄糖转运子 4(GluT4)转位所必需的信号分子<sup>[4,15]</sup>,但 PI-3K 的下游靶分子尚存争议。目前认为有两类丝氨酸/苏氨酸激酶参与此处的信号转导,即丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)或称蛋白激酶 B(PKB)和非典型 PKC 异型体  $\zeta$  和  $\lambda$ (PKC $\zeta/\lambda$ )。研究发现,在 IR 患者的骨骼肌中胰岛素刺激的 PI-3K 活性降低,但仍能维持 Akt 的正常激活<sup>[16]</sup>,提示在正常的胰岛素信号转导中,PI-3K 被过度激活,实际上只要相对较弱的激活就能使信号完全下传。由此进一步提示从 IRS 酪氨酸磷酸化到 Akt 的激活缺陷可能并未参与 2 型糖尿病患者 IR 的形成<sup>[1]</sup>。显然,Akt 和(或)PKC $\zeta/\lambda$  的激活及下游的信号转导更值得深入研究。

**2.3 Cb1 相关蛋白(CAP)/Cb1 复合体** 尽管 PI-3K 的激活是胰岛素刺激葡萄糖摄取所必需的,但有研究发现,白介素-4(IL-4)和一些整合素均能激活 PI-3K,却并不能诱导 GluT4 的转位。InsR 的两种天然突变均能激活 PI-3K,但也不能诱导 GluT4 的转位和葡萄糖的摄取。Jiang 等<sup>[17]</sup>研究表明,PI-3 类似物也不能使 GluT4 转位。且发现 PI-3K 抑制剂(wortmannin)能阻断胰岛素刺激的 GluT4 的转位,但当加入 PI-3 类似物后,该抑制剂并不能阻断脂肪细胞对葡萄糖摄取的增加。上述研究表明,尽管 PI-3K 通路是胰岛素信号转导所必需的,但至少还存在另外一条非 PI-3K 依赖的信号通路。

已有研究显示,在胰岛素敏感细胞中,胰岛素能迅速诱导原癌基因产物 Cb1 的酪氨酸磷酸化。该过

程需要接头蛋白 CAP 的参与,后者通过羧基端 SH3 结构域与 Cb1 的脯氨酸富含区相连。又有发现 CAP 的显性突变可显著减少酪氨酸磷酸化的 Cb1 在浆膜脂质支架亚结构域的定位,完全阻断胰岛素刺激的葡萄糖摄取和 GluT4 的转位<sup>[1]</sup>。且已证实胰岛素增敏剂(噻唑烷二酮类药物)能上调 CAP 的表达,加强胰岛素的信号转导<sup>[18]</sup>。这表明 CAP 在胰岛素的信号转导中发挥重要作用。胰岛素依赖的酪氨酸磷酸化和(或)CAP/Cb1 复合体的隔室化(compartmentalization)可能是与 PI-3K 通路并行的另一条必需的信号通路<sup>[1]</sup>。

2.4 GluT4 囊泡的运输、入坞(docking)和融合 胰岛素的外周效应之一是使 GluT4 从细胞内转位至细胞浆膜,介导细胞外葡萄糖进入细胞内。基础状态下, GluT4 在细胞膜表面和胞内不同部分间不断循环。有研究观察到,胰岛素刺激后 GluT4 囊泡的胞吐速率显著增加,内部化作用减弱。GluT4 囊泡含有囊泡相关的可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着受体蛋白(v-SNARE)囊泡相关膜蛋白-2(VAMP-2)和 VAMP-3。生理状态下,在 GluT4 囊泡转位过程中, VAMP-2 和 VAMP-3 能与突触融合蛋白-4(syntaxin-4)和 23 KD 的突触小体相关蛋白(SNAP23)在细胞浆膜发生相互作用。胰岛素能特异性刺激 GluT4 从含有 VAMP-2 的胞内部分向膜表面转位<sup>[19]</sup>。尽管 SNARE 类蛋白间的相互作用是该步信号转导所必需的,但目前尚未发现胰岛素的直接靶点。此外,还发现了一些 SNARE 类蛋白,如 Munc18c、Synip 和 N-乙基马来酰亚胺敏感融合蛋白(NSF)等在 GluT4 的入坞和融合过程中发挥重要作用,但胰岛素对这些蛋白功能的调控机制仍不清楚。由此有学者推测,SNARE 蛋白复合物的特异性损害和(或)通过尚未阐明的信号机制与 PI-3K 通路一起共同参与 IR 的发生。但目前尚无证据表明 IR 状态下,上述已知信号分子存在任何缺陷或功能异常。因此,分离参与调控 GluT4 囊泡的形成、运输、入坞和融合的其他蛋白将是今后重要的研究方向<sup>[1]</sup>。

### 3 结语

近年来,IR 的分子机制,尤其是其分子靶点及细胞内信号转导通路的研究取得重要进展,但胰岛素信号转导异常与 IR 的关系尚未阐明。已有一些重要的证据表明,IR 存在遗传易感性,InsR 及其底物和 PI-3K 磷酸化减弱与 2 型糖尿病有关,但目前尚不清楚这些异常是导致 IR 的原发性损害,还是继发于高胰岛素和高血糖。胰岛素依赖的酪氨酸磷酸

化和(或)CAP/Cb1 复合体的隔室化以及 SNARE 蛋白复合物的特异性损害等可能影响胰岛素的下游信号转导,在 IR 的发病中起重要作用。但迄今为止,尚未发现与 IR 有关的共同的信号转导异常。因此有学者指出,IR 很可能是在一些遗传性缺陷的基础上,加上环境应激如肥胖或感染的作用而产生的复杂表型。还有可能是胰岛素信号转导和效应系统并不存在分子缺陷,只是一些关键的信号分子功能处于正常低水平,再通过级联放大效应导致信号转导能力的减弱<sup>[1]</sup>。

### 参考文献:

- [ 1 ] Pessin J E , Saltiel A R . Signaling pathways in insulin action : molecular targets of insulin resistance [ J ] . J Clin Invest , 2000 , 106 : 165-169 .
- [ 2 ] Taira M , Hashimoto N . Insulin receptor abnormality and its clinical aspect [ J ] . Nippon Rinsho , 1998 , 56 : 1866-1870 .
- [ 3 ] Kido Y , Burks D J , Withers D , et al . Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor , IRS-1 , and IRS-2 [ J ] . J Clin Invest , 2000 , 105 : 199-205 .
- [ 4 ] Kadowaki T . Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models [ J ] . J Clin Invest , 2000 , 106 : 459-465 .
- [ 5 ] Michael M D , Kulkarni R N , Postic C , et al . Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction [ J ] . Mol Cell , 2000 , 6 : 87-97 .
- [ 6 ] Ishizuka T , Miura A , Kajita K , et al . Alterations in insulin-induced postreceptor signaling in adipocytes of the Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat strain [ J ] . J Endocrinol , 1998 , 156 : 1-13 .
- [ 7 ] Kuboki K , Jiang Z Y , Takahara N , et al . Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo : a specific vascular action of insulin [ J ] . Circulation , 2000 , 101 : 676-681 .
- [ 8 ] Donnelly R , Qu X . Mechanisms of insulin resistance and new pharmacological approaches to metabolism and diabetic complication [ J ] . Clin Exp Pharmacol Physiol , 1998 , 25 : 79-87 .
- [ 9 ] Goldstein B J , Ahmad F , Ding W , et al . Regulation of the insulin signalling pathway by cellular protein-tyrosine phosphatase [ J ] . Mol Cell Biochem , 1998 , 182 : 91-99 .
- [ 10 ] Elchebly M , Payette P , Michaliszyn E , et al . Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene [ J ] . Science , 1999 , 283 : 1544-1548 .
- [ 11 ] Klamon L D , Boss O , Peroni O D , et al . Increased energy

- expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice [J]. *Mol Cell Biol* 2000 20 :5479-5489.
- [12] Maddux B A, Goldfine I D. Membrane glycoprotein PC-1 inhibition of insulin receptor function occurs via direct interaction with the receptor alpha-subunit [J]. *Diabetes* 2000, 49 :13-19.
- [13] Stefanovic V, Antic S, Mitic-Zlatkovic M, et al. Reversal of increased lymphocyte PC-1 activity in patients with type 2 diabetes treated with metformin [J]. *Diabetes Metab Res Rev* 1999, 15 :400-404.
- [14] Kulkarni R N, Bruning J C, Winnay J N, et al. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes [J]. *Cell* 1999, 96 :329-339.
- [15] Czech M P, Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport [J]. *J Biol Chem* 1999, 274 :1865-1868.
- [16] Kim Y B, Nikoulina S E, Ciaraldi T P, et al. Normal insulin-dependent activation of Akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3-kinase, in muscle in type 2 diabetes [J]. *J Clin Invest* 1999, 104 :733-741.
- [17] Jiang T, Sweeney G, Rudolf M T, et al. Membrane-permeant esters of phosphatidylinositol 3-OH-trisphosphate [J]. *J Biol Chem* 1998, 273 :11017-11024.
- [18] Ribon V, Johnson J H, Camp H S, et al. Thiazolidinediones and insulin resistance: peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation stimulates expression of the CAP gene [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95 :14751-14756.
- [19] Millar C A, Shewan A, Hickson G R, et al. Differential regulation of secretory compartments containing the insulin-responsive glucose transporter 4 in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Mol Biol Cell* 1999, 10 :3675-3688.

(收稿日期 2001-02-19 修回日期 2001-05-08)

## 糖尿病与丙型肝炎病毒感染

程艳冬综述 孙子林审校

(东南大学附属中大医院内分泌科, 江苏 南京 210009)

**摘要** 近年来, 临床研究发现糖尿病患者丙型肝炎病毒感染率明显高于普通人群, 而慢性丙型肝炎患者 2 型糖尿病患病率明显高于普通人群和其他原因所致的慢性肝病患者, 说明丙型肝炎病毒感染可能是 2 型糖尿病的原因之一。其机理可能与干扰素治疗、脂肪代谢异常以及自身免疫反应有关。治疗上可能更需要胰岛素控制血糖。

**关键词** 糖尿病; 丙型肝炎病毒; 干扰素

中图分类号: R587.106

文献标识码: A

文章编号: 1003-5435(2002)01-0008-04

糖尿病是世界各国成人的一种常见病。我国 25 岁以上的普通人群该病的患病率达 2.51%。目前尚不清楚引起该病发生的确切原因, 但一般认为与多种因素有关, 如遗传、肥胖、饮食习惯、环境因素及感染等。自 1989 年发现丙型肝炎病毒(HCV)以来, 研究发现 HCV 除引起肝脏损害外, 还能引起肝脏外组织损害, 特别是引起自身免疫性损害, 如冷球蛋白血症、干燥综合征、脉管炎等。而且还发现慢性 HCV 感染者糖尿病发病率增多, 目前基本上认为慢性 HCV 感染是诱发 2 型糖尿病的原因之一。

### 1 HCV 及其感染的一般特征

HCV 是一种分类上归于黄病毒属的 RNA 病毒, 仅能感染人和猩猩。主要经输血、静脉使用血制品

及注射等途径感染, 母婴和性接触传染远远低于乙型肝炎病毒(HBV), 普通人群 HCV 感染率为 1%~2%。HCV 最显著的特点是病毒本身的高度变异性, 感染后一段时间病毒核酸即发生变异, 因此受感染者 50%~80% 将形成慢性感染, 引起慢性肝脏损害, 一部分将发展为肝硬化甚至肝癌。目前尚无满意的抗病毒特异治疗, 干扰素仅对 15%~30% 的患者有一定的效果。

**诊断** HCV 感染的方法主要依据用酶免疫法测定 HCV 抗体, 其抗体没有保护性, 因此抗体阳性高度提示体内有 HCV 复制, 如同时伴有肝功能异常, 即可诊断为丙型肝炎。对部分感染者需用聚合酶链反应(PCR)法测定 HCV RNA, 阳性表明体内有 HCV 复制。

### 2 HCV 感染与糖尿病的关系

HCV 感染与 HBV 感染一样, 均是慢性肝病的主