

老年患者的 代谢综合征研究

主编 夏瑾玮

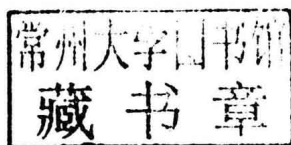
Clinical Research of
the Metabolic Syndrome
in the Elderly



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

老年患者的代谢综合征研究

主编 夏瑾玮



上海交通大学出版社

内 容 提 要

本书汇集了医院内分泌科的专家学者多年的代谢综合征的科学研究,并结合作者 25 年老年科的临床经验,在总结了大量国内外最新的相关研究成果的基础上撰写而成。本书对胰岛素抵抗的发病机制及代谢综合征的各主要疾病的机制及防治都作了较系统、全面、深入的论述与评价,而且理论密切联系实际,是一本对从事老年医学预防与诊治的临床医师及相关研究工作者有益的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

老年患者的代谢综合征研究/夏瑾玮主编. —上海:
上海交通大学出版社,2013

ISBN 978-7-313-09780-4

I. 老... II. 夏... III. 老年人—代谢病—综
合征—临床意义—研究 IV. R589

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 112251 号

老年患者的代谢综合征研究

夏瑾玮 主编

上海交通大学出版社出版发行

(上海市番禺路 951 号 邮政编码 200030)

电话:64071208 出版人:韩建民

凤凰数码印刷有限公司 印刷 全国新华书店经销

开本:787mm×960mm 1/16 印张:9.5 字数:174 千字

2013 年 6 月第 1 版 2013 年 6 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-313-09780-4/R 定价:48.00 元

版权所有 侵权必究

告读者:如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系
联系电话:025-83657309

序 言

自 1997 年 Zimmet 等提出代谢综合征(MS)概念以来,各国基于不同的出发点和适用目的,对 MS 的定义各有不同,这些定义的差别造成了学术交流和临床研究的混淆,基于此,2005 年 4 月 14 日,国际糖尿病联盟(IDF)在综合了来自世界五大洲糖尿病学、心血管病学、血脂学、公共卫生与流行病学、遗传学、营养和代谢病学等专家意见的基础上,颁布了新的 MS 工作定义,这是国际学术界第一个关于 MS 的全球统一定义。认为 MS 是由于胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)引发的一系列临床、生化、体液代谢失常,从而引起多种物质代谢异常的综合征,包括肥胖、高血压、高血糖、胰岛素抵抗、血脂异常等,涉及血糖调节异常、血脂代谢紊乱、高血压、肥胖或超重、高尿酸血症、高凝血低纤溶血症、高同型半胱氨酸血症、血管内皮功能障碍以及微量白蛋白尿等多种危险因素。

流行病学调查资料显示,MS 在人群中的患病率很高。在美国颇具代表性的研究人群(NHANESⅢ)中 20 岁以上 MS 的患病率为 23.9%,而 50 岁以上人群患病率更高,为 44%。当前,MS 的发病率越来越高,按照世界卫生组织(WHO)的诊断标准,MS 的发病率在世界范围内已达 13.61%,同时,发病年龄已不再局限于中老年人,糖尿病、过度肥胖、高三酰甘油、胰岛素抵抗等也已在年轻人中出现。初步统计,我国 MS 患病率已达 14%~18%,糖尿病患者中高达 60%~80%,已成为我国一种新的慢性病和公共卫生问题。2002 年全国范围内开展的中国居民营养与健康状况调查显示,全国的 MS 患者中,血压升高的约占 90%、血脂异常的为 80%以上、糖代谢异常的约占 45%。

MS 的病因、发病机制十分复杂,其发病是多因素相互作用的结果,与遗传、环境和免疫因素均有关系。肥胖既是 MS 诊断标准中的主要成分之一,又是该病发生的重要致病因素,尤其是中心性肥胖是 MS 的重要特征。胰岛素抵抗在 MS 发病的核心作用已得到广泛认可。Cheal 等学者认为,胰岛素抵抗是 MS 的共同病理生理基础,是滋生多种代谢相关疾病的共同土壤。

目前达成的 MS 防治共识是对 MS 共同危险因素的防治,既节约卫生资源,又可获得最大收益;同时,MS 防治对降低高危人群心血管事件和糖尿病危险有重要意义。

由上海交通大学附属上海市第六人民医院老年科夏瑾玮医师主编的《老年患

者的代谢综合征研究》一书,是作者汇集了本院内分泌科的专家学者多年的代谢综合征研究,并结合作者 25 年的老年科临床经验,在总结了大量最新的国内外相关研究成果的基础上撰写而成。本书对胰岛素抵抗的发病机制及代谢综合征的各主要疾病的机制及防治都作了较系统、全面、深入的论述与评价,而且理论联系实际,是一本对从事老年医学预防与诊治的临床医师及相关研究工作者颇为有益的参考书。我相信,本书的出版不仅会进一步推动我国老年人群慢性疾病的防治工作,而且也必将对老年人群胰岛素抵抗相关的疾病研究带来积极的帮助,故乐为之序。

上海交通大学附属第六人民医院 内分泌科
包玉倩教授

目 录

第一章 绪论	1
第二章 老年代谢综合征的流行趋势及临床特点	11
第一节 老年代谢综合征的流行趋势	11
第二节 老年代谢综合征的临床特点	13
第三节 中国 5 个城市社区老年人代谢综合征患病率调查	14
第三章 代谢综合征与胰岛素抵抗的机制研究	16
第一节 代谢综合征的概念演变	16
第二节 胰岛素抵抗的定义及评估	17
第三节 胰岛素抵抗的发病机制	18
第四章 胰岛素抵抗的临床评估	22
第一节 直接的胰岛素敏感性测定法	22
第二节 间接胰岛素敏感性测定法	24
第三节 科研工作中评估胰岛素敏感性应该注意的问题	28
第四节 临床工作中胰岛素抵抗的评估	30
第五章 脂肪细胞因子与代谢综合征的研究进展	31
第一节 瘦素与代谢综合征	31
第二节 抵抗素与代谢综合征	32
第三节 脂联素与代谢综合征	32
第四节 肿瘤坏死因子- α 与代谢综合征	34
第五节 围脂素与代谢综合征	35
第六节 内脂素与代谢综合征	35
第七节 PAI-1 与代谢综合征	37
第八节 脂肪细胞因子 Chemerin 与代谢综合征	37

第六章 老年人群中肥胖与胰岛素抵抗、代谢综合征的调查分析	39
第一节 代谢综合征肥胖指标诊断及其切点研究	39
第二节 肥胖与胰岛素抵抗	41
第三节 肥胖与代谢综合征	42
第四节 代谢综合征肥胖组分的干预研究及其重要性	44
第七章 糖尿病与胰岛素抵抗、代谢综合征的关系	46
第一节 糖尿病与胰岛素抵抗	46
第二节 代谢综合征与胰岛素抵抗综合征	48
第三节 糖尿病/代谢综合征研究进展	50
第四节 糖尿病治疗的新药物与新策略	50
第八章 老年代谢综合征患者的高血压与靶器官损害的临床研究	53
第一节 胰岛素抵抗与原发性高血压的关系	53
第二节 肾素——血管紧张素激活与代谢综合征的发生机制	55
第三节 RAS 阻断剂与 IR	56
第四节 高血压合并代谢综合征对血管内皮功能及靶器官损害的影响	57
第九章 老年男性血清睾酮水平与代谢综合征的相关性分析	60
第一节 睾酮对血管内皮系统的影响	60
第二节 睾酮与 MS 相关疾病的关系	62
第三节 睾酮对老年男性轻中度认知功能障碍的影响	65
第四节 睾酮补充治疗对代谢综合征的影响	66
第十章 老年代谢综合征患者的骨密度变化及骨质疏松的研究	68
第一节 老年男性代谢综合征骨质疏松骨密度及骨代谢指标改变	68
第二节 代谢综合征骨质疏松及代谢综合征各组分与骨量的关系	69
第三节 老年代谢综合征骨质疏松患者与肥胖的相关性分析	70
第十一章 老年认知功能障碍与代谢综合征的研究	72
第一节 老年轻度认知功能障碍的临床特点	72
第二节 糖尿病与认知功能障碍	74
第三节 高血压与认知功能障碍	76

第四节	肥胖、血脂异常与认知功能障碍	77
第五节	其他因素与认知功能障碍	78
第六节	认知功能障碍与脑胰岛素抵抗、代谢综合征	80
第十二章	老年呼吸睡眠暂停低通气综合征(OSAS)与代谢综合征的 临床分析	82
第一节	OSAS 的流行病学	82
第二节	OSAS 的病理生理学	83
第三节	OSAS 的临床特征、诊断和治疗	83
第四节	老年 OSAS 与肥胖、脂代谢的关系	84
第五节	老年 OSAS 与高血压、冠心病的关系	87
第六节	老年 OSAS 与糖尿病、IR 的关系	88
第十三章	老年非酒精性脂肪肝的发生发展与胰岛素抵抗、代谢综合征的 相关性	92
第一节	NAFLD 的高危因素与流行病学特征	92
第二节	NAFLD 的发病机制	94
第三节	NAFLD 的诊断及自然病程	97
第四节	NAFLD 与代谢综合征及动脉粥样硬化	99
第五节	NAFLD 的综合治疗	100
第十四章	老年人群维生素 D 不足与代谢综合征的相关性研究	104
第一节	维生素 D 代谢及研究进展	104
第二节	维生素 D 与代谢综合征的关系	105
第三节	维生素 D 缺乏增加代谢综合征风险的可能机制	109
第十五章	老年恶性肿瘤与胰岛素抵抗的临床研究	112
第一节	胰岛素抵抗在恶性肿瘤中的表达	112
第二节	恶性肿瘤与胰岛素抵抗相互发生的机制	114
第三节	胰岛素抵抗研究对恶性肿瘤的临床意义	117
第四节	改善胰岛素抵抗成为肿瘤治疗的新靶点	119
第十六章	老年代谢综合征的中西医综合治疗的研究进展	121
第一节	代谢综合征的社区干预	121

第二节 代谢综合征的中医治疗策略	125
第三节 代谢综合征的药物治疗进展	126
致谢	134
参考文献	136

绪 论

近年来代谢综合征(metabolic syndrome, MS)已确认是心血管疾病(CVD)的重要危险因素并涉及多个学科问题而备受关注。多年来许多学者对 MS 给予不同命名,20 世纪 20 年代一位瑞典医生 Eskil 曾介绍一种兼有高血压、高血糖、高尿酸血症的疾病。1988 年,Reaven 等以及其他研究者详细介绍了现称之为“代谢综合征”或“X 综合征”的特征。2002 年发布的美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南(ATP-Ⅲ)强调了将代谢综合征作为治疗目标的重要性。2005 年国际糖尿病联盟也发布了关于 MS 的通用定义。

一、代谢综合征的概念及诊断标准

随着社会经济的发展及人们生活方式的改变,一些慢性非传染性疾病,如肥胖、高血压、血脂紊乱、糖代谢异常等的患病率显著增加,且常合并出现。近年来大多数学者将多种心血管病危险因素集簇的现象称为代谢综合征(MS),又称胰岛素抵抗代谢综合征(insulin resistance metabolic syndrome IRMS)。

1988 年 Reaven 提出当时称为 X 综合征,后亦称 Reaven 综合征。目前认为是由胰岛素抵抗(IR)引发的一系列临床、生化、体液代谢失常,从而引起多种物质代谢失常的综合征,常包括糖耐量异常、血脂异常、高血压、肥胖、高尿酸血症、高血凝低纤溶、高同型半胱氨酸血症、内皮功能异常及微量白蛋白尿等多种心血管疾病的危险因素。

MS 由一组心血管病危险因素组成,目前尚缺乏统一的诊断标准,患病率由于研究人群及诊断标准的不同差别很大。1999 年世界卫生组织(WHO)提出了 MS 工作诊断标准,2005 年 4 月国际糖尿病联盟(IDF)提出了关于 MS 定义的全球共

识声明。2004年4月中华医学会糖尿病分会根据中国人的研究提出MS的诊断标准中国糖尿病标准(CDS)。

随着人们对MS患者CVD危险的逐步认识,国际上已有WHO、NCEP、AACE(American Association of Clinical Endocrinologists)等多个机构提出了代谢综合征的正式定义。

(1) 最常用者可能是ATPⅢ提出的定义:2002年美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南(ATP-Ⅲ)提出,具备下列三条或以上者,可诊断为代谢综合征:腹型肥胖;男性腰围 $>102\text{cm}$ 、女性腰围 $>88\text{cm}$;三酰甘油酯 $\geq(150\text{mg/dl})$; HD-胆固醇,男性 $<1.04\text{ mmol/L}(40\text{mg/dl})$ 、女性 $<1.3\text{mmol/L}(50\text{mg/dl})$;血压 $\geq 130/85\text{mmHg}$;空腹血糖 $\geq 6.16\text{mmol/L}(110\text{mg/dl})$ 。超过3/4的代谢综合征患者具有中心性肥胖、高血压、高三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。约60%患者的LDL-C $>3.38\text{mmol/L}(130\text{mg/dl})$,约20%血糖异常。该标准相对简单,但有关参数主要针对欧美人群,如腹型肥胖和血压的入选条件不太适合国人。

(2) WHO的MS诊断标准:即糖尿病、空腹血糖受损或糖耐量受损和(或)存在胰岛素抵抗,同时有以下2项或2项以上改变者:高血压,收缩压(SBP) $\geq 140\text{mmHg}$, ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)和(或)舒张压(DBP) $\geq 90\text{mmHg}$;血脂异常,三酰甘油(TG) $\geq 1.70\text{mmol/L}$ 和(或)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)男 $<0.9\text{mmol/L}$ 或女 $<1.0\text{mmol/L}$;中心性肥胖,腰臀比(WHR)男 >0.90 ,女 >0.85 和(或)体质指数(BMI) ≥ 30.0 ;微量白蛋白尿,尿白蛋白排泄率(UAER) $\geq 20\mu\text{g/min}$ [尿白蛋白(UAlb) $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$]。

(3) 2005年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)公布代谢综合征的国际通用定义:腹部肥胖(指欧洲男子腰围 $\geq 94\text{cm}$,欧洲妇女 $\geq 80\text{cm}$,中国男人 $\geq 90\text{cm}$,中国女人 $\geq 80\text{cm}$ (不同人种各有具体腰围值)加下述4项中的任意两项: TG水平高: $>17\text{mmol/L}(150\text{mg/dL})$ 或已服针对此种脂质异常的药物高密度脂蛋白(HDL)水平低:男: $<0.9\text{mmol/L}(40\text{mg/dL})$,女:(1.1mmol/L)或已服针对此种脂质异常的药物高血压:收缩压 $\geq 130\text{mmHg}$ 或舒张压 $\geq 85\text{mmHg}$,或已诊断为高血压并接受治疗空腹血糖(FPG)水平高 $\geq 5.6\text{mmol/L}(100\text{mg/dl})$,或以前已诊断为2型糖尿病。若 $>5.6\text{mmol/L}(100\text{mg/dl})$,应大力建议检查口服葡萄糖耐量试验OGTT,但要明确有无代谢综合征则无此必要。

(4) 由于地域、人种、生理乃至生活习惯、饮食结构、文化方面的差异,我国制定了适合中国人群的诊断标准。2004年4月中华医学会糖尿病分会根据中国人MS的研究提出诊断标准(CDS标准):超重和(或)肥胖, BMI $\geq 25\text{ kg/m}^2$;空腹血糖(FPG) $\geq 6.1\text{mmol/L}$,糖负荷后2h血糖 $>7.8\text{ mmol/L}$,和(或)已确诊为糖尿病并治疗者;血压(BP) $\geq 140/90\text{mmHg}$,和(或)已确诊为高血压并治疗者;空腹 TG

$\geq 1.7\text{mmol/L}$, 或空腹血 HDL-C, 男性 $<0.9\text{mmol/L}$, 女性 $<1.0\text{mmol/L}$; 符合以上 4 项中的 3 项或全部者即可诊断为 MS。

二、代谢综合征的发病机制

代谢综合征是由遗传、激素和生活方式等多种因素相互作用共同造成。代谢综合征及其各成分的发病机制还未充分明了, 目前认为最重要的致病因子是腹部肥胖和胰岛素抗性。

腹部(中部)肥胖, 简单地测量腰围即可判断。它独立地与代谢综合征的各组成成分, 包括胰岛素抗性相关联。按此新定义, 它是诊断代谢综合征的必备条件, 而胰岛素抗性, 日常诊疗中不易测量, 故不列为必需的诊断条件。致动脉粥样硬化性脂质异常: 高三酰甘油(TG)、低 HDL 同时存在, 并有 apoB、小而密低密度脂蛋白(LDL)和小高密度脂蛋白(HDL)颗粒增多。它们均独立致动脉粥样硬化, 也常见于 2 型糖尿病及代谢综合征患者。HDL 偏低和 TG 偏高常见于胰岛素抗性者(无论有无 2 型糖尿病), 均属冠心病危险因素。

胰岛素抵抗是代谢综合征的核心。目前还不清楚胰岛素抵抗是仅存在于某些部位的脂肪细胞(如腹部脂肪组织), 还是全身所有的脂肪组织。胰岛素抵抗可导致脂质代谢紊乱, 其机制很多。其中最重要的机制是胰岛素抵抗使脂肪组织脂肪细胞动员加强, 血游离脂肪酸升高, 肝内三酰甘油合成增加, 引起高三酰甘油血症, 继而使 HDL 降低, 小密 LDL 增加, 三者合称致粥样硬化脂蛋白表型(ALP)。ALP 是代谢综合征或糖尿病时最为常见的血脂紊乱, 而 LDL-C 的变化并不明显。

关于胰岛素抵抗和脂质紊乱的关系还有一些其他学说。这些学说认为脂肪细胞的胰岛素抵抗不是主要因素, 例如, 在动物模型中发现由胰岛素抵抗导致的高胰岛素血症可促使葡萄糖转变成脂肪酸, 从而合成 TG。过量饮食促使胰岛素生成增加, 产生高胰岛素血症导致胰岛素抵抗。虽然高胰岛素血症使胰岛素对葡萄糖代谢产生抵抗, 它仍促使肝脏合成脂肪酸, 从而引起极低密度脂蛋白(VLDL)生成增加, 另外, 胰岛素抵抗及高胰岛素血症还可引起: ①肾脏钠重吸收增加, 导致高血压; ②脂肪细胞分泌的纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)增多, 高胰岛素也使肝脏释放更多的 PAI-1, 抑制纤溶酶原转变为纤溶酶, 除造成促凝状态外, 在冠状动脉局部还抑制平滑肌细胞迁移, 不利于斑块的修复、稳定。

三、胰岛素抵抗的研究现状

1. 胰岛素抵抗的定义

现代医学研究表明,胰岛素抵抗(IR)是指胰岛素的外周靶组织对内源性或外源性胰岛素的敏感性和反应性降低,导致正常量的胰岛素产生低于正常的生理效果。IR可以是生理性的,如妊娠期和青春期,也可以是病理性的;可以是原发的,也可以是继发的。一般所指的IR是和代谢综合征有关,常与高胰岛素血症、糖尿病、肥胖症、高血压、动脉粥样硬化、冠心病等并存,是心血管疾病的重要危险因素。

IR是众多心血管疾病危险因素的核心,多种代谢疾病共同滋生的土壤,是糖尿病、高血压病、冠心病、高脂血症等相互联系的纽带。另外,有研究者认为,患者在被诊断为2型糖尿病的前10年左右,机体就已经开始出现了IR,随着IR的不断加重,胰岛 β 细胞功能逐渐衰退,使血糖控制情况不断恶化,不可避免地产生各种并发症。因此,加强对IR的认识,探索改善IR的治疗,是预防和治疗糖尿病及心血管并发症的一个至关重要的问题。

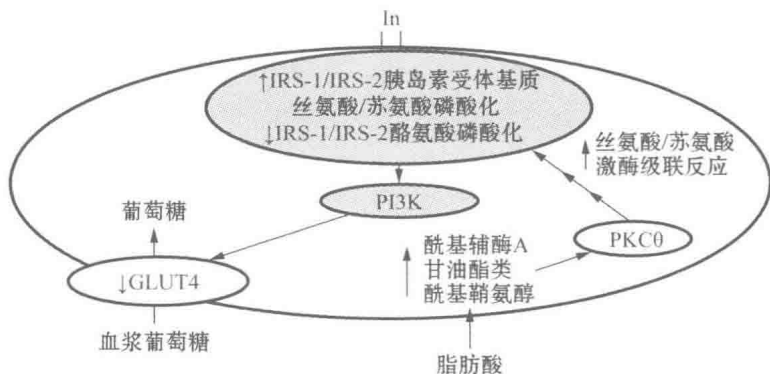


图1 肥胖引起脂肪酸增加,脂质使细胞内 PKC θ 活化,引起胰岛素受体底物-1/ α IRS-1/IRS-2 丝氨酸/苏氨酸磷酸化,抑制了 PI3K 活性下降及 GLUT4 功能下降

Ins(胰岛素); IRS-1/2(胰岛素受体底物 1/2); PI3K(磷脂酰肌醇-3-激酶);
GLUT4(葡萄糖转运体 4); PKC θ (蛋白激酶 C θ)

2. 胰岛素抵抗的分子机制

胰岛素信号转导级联/网络中胰岛素受体(IRc)、胰岛素受体底物系列(IRSs)及其下游的 PI-3 激酶(PI-3K)系统的障碍为近年研究 IR 的主攻方向,其中以 IRS-1 及 IRS-2 研究较多,但两者作用程度不同,且呈现明显组织选择性和异质性。一般而论,IRS-1 主要作用于骨骼肌,而 IRS-2 则广泛作用于肝、肌及脂肪细胞,亦即

IRS-1 所致 IR 主要为外周抵抗,而 IRS-2 既导致外周抵抗,又使肝糖产生的抑制减弱,因而后者所致 IR 更为严重。

最近还发现 IRS-1 具有促进棕色脂肪细胞、成纤维细胞分化、增殖及脂肪合成的作用。其机制是通过 IRS-1/PI-3A kt(蛋白激酶 B)信号通路激活,并激活 ras2 丝裂原活化蛋白激酶通路对 IGF- I 高反应而实现的。IRS-2/PI-3K 的通路激活则无此作用。

在与此相关的其他许多领域也进行了大量研究。例如发现肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制肌细胞、脂肪细胞 IRc 及 IRS-1 酪氨酸磷酸化,抑制 PI-3K 活性,抑制肌葡萄糖运载 4 蛋白表达而致 IR;最近还发现 TNF2 α 激活 IKB 激酶(IKK) β 也产生 IR,而抑制 IKK β 可逆转 IR,此为 IR 治疗药的又一新靶点;用核磁共振证明己糖激酶 II 活性降低致细胞内葡萄糖磷酸化障碍,糖原合成减少以及线粒体氧化磷酸化障碍均是 2 型糖尿病 2IRc 后抵抗的重要部位。

四、胰岛素抵抗的临床测定和评估

评估机体 IR 程度的方法有两大类,一类为精确测定法,主要有以下几种。
①高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术。②多次抽血的静脉葡萄糖耐量试验(FSIVGTT)结合微小模型数学分析法。③胰岛素耐量试验或抑制试验等。其中,正常葡萄糖-高胰岛素钳夹试验是目前公认的评价机体胰岛素敏感性的金标准,是判断机体是否存在胰岛素抵抗的重要手段。该试验的基本原理是:给实验大鼠输注胰岛素以维持血浆胰岛素在一个高水平线上,同时又输注葡萄糖维持血糖水平在基础血糖线上。由于输注的高胰岛素水平使血糖不断代谢,要维持血糖在原来的基础水平上,须不断输注葡萄糖,当葡萄糖输注速率和代谢速率达到平衡时,此时葡萄糖输注速率就等于体内各组织(肌肉、肝、脂肪)摄取(代谢)葡萄糖的速率。可用葡萄糖的消失率作为评价外周组织对胰岛素敏感性的指标,并可了解葡萄糖在细胞内的代谢状况。因此,正糖钳的葡萄糖输注速率反映了组织对外源性胰岛素的敏感性。敏感性低(胰岛素抵抗),葡萄糖的输注速率就低,否则就高。

上海市糖尿病研究所于 2001 年在国内首次建立了高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术,并对 22 例居住在上海地区的居民进行了扩展高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验,结果发现正常体质指数(BMI)、正常糖耐量个体的葡萄糖利用率(即葡萄糖消失率, Rd)的测定值为 4.0~10.4 mg/(kg·min),其下限 1/4 值为 4.93 mg/(kg·min),低于该值者诊断为 IR。

另一类为简易估测法,分为与空腹血糖、胰岛素相关的指数和与 OGTT 相关的指数。与空腹血糖、胰岛素相关的指数常用的包括:

(1) 稳态模型评估法(HOMA)中的 HOMA-IR 公式, 即 $\text{HOMA-IR} = [\text{FPG}(\text{mmol/L}) \times \text{FIN}(\text{mIU/L})] / 22.5$;

(2) 空腹胰岛素抵抗指数(FIRI), 即 $[\text{FPG}(\text{mmol/L}) \times \text{FIN}(\text{mIU/L})] / 25$;

(3) 李光伟指数, 即 $1 / [\text{FPG}(\text{mmol/L}) \times \text{FIN}(\text{mIU/L})]$ 。以上公式中 FPG 为空腹血糖, FIN 为空腹胰岛素水平。

与 OGTT 相关的指数包括:

(1) composite 公式, 即 $10000 / [(\text{FPG} \times \text{FIN}) \times (\text{OGTT 平均血糖} \times \text{OGTT 平均胰岛素})]^{1/2}$;

(2) Cederholm 公式, 即 $[75000 + (\text{FPG} - 2\text{hPG}) \times 1.15 \times 180 \times 0.19 \times \text{体重}] / [120 \times \log(\text{OGTT 平均胰岛素}) \times \text{OGTT 平均血糖}]$;

(3) 胰岛素曲线下面积即 $0.5 \times [30 \times (0' \text{PG} + 30' \text{PG}) + 30 \times (30' \text{PG} + 60' \text{PG}) + 60 \times (60' \text{PG} + 120' \text{PG}) + 60 \times (120' \text{PG} + 180' \text{PG})]$ 。

世界卫生组织(WHO)建议, 在背景人群中, 判断 IR 通常采用由高胰岛素-正葡萄糖钳夹测定的葡萄糖利用率的下 1/4 位点或依据 HOMA-IR 上 1/4 位点。

五、胰岛素抵抗动物模型的建立

糖尿病是最常见的内分泌代谢紊乱性疾病之一, 已成为仅次于肿瘤、心脑血管疾病, 严重威胁人类健康的世界第三大疾病。随着病程的延长, 慢性并发症已成为患者致残致死的主要原因。2 型糖尿病(T2DM)的发病率占糖尿病发病率 90% 以上。但是目前药物或者手术引起的糖尿病模型的特点是胰岛素分泌缺乏所致的高血糖和“三多一少”(多饮、多食、多尿、消瘦), 与人类 1 型糖尿病(T1DM)相似, 而与 T2DM 的病理特征和临床特点相差甚远。因此, 建立较为理想的 IR 伴 T2DM 的大鼠模型更有助于进行糖尿病及其相关并发症的研究。

由于 IR 是 T2DM 发病的重要机制之一, 改善 IR 是 T2DM 的基础研究及药物开发的重点, 因而建立稳定、经济、典型的 IR 实验模型显得尤为重要。近年来, 研究人员已经建立了多种体内外实验模型及细胞模型。

1. IR 的在体动物模型分为转基因型、自发型(或遗传性)和诱发型(或实验型)

(1) 诱发型(或实验型): 造模简单、价格低廉, 能更好地体现环境因素在 IR 发病中作用, 用途最广泛。但模型稳定性差, 不好控制。

1) 高脂饮食诱发型: 饲料中脂肪的构成以猪油为主, 增加不同比例的胆固醇、蛋黄, 摄入脂肪热量占总热量比多为 45%~60%, 脂肪质量比多在 20%~35% 范

围内。喂养第2~5月成模,成模率可达到80%。张荣等以脂肪热量比为59%的高脂饲料喂养SD大鼠,自由饮食,4周时空腹血糖、血清胰岛素水平、内脏脂肪含量均显著增高,8周时出现高胰岛素血症。

2) 高糖饮食诱发型:主要采用果糖,糖类可提供70%的热量,采取高果糖饲料喂养或饮用10%果糖水代替自来水。多用于IR导致的心血管疾病等研究。张闽等以普通饲料加10%的果糖水喂养雄性Wistar大鼠,8周时出现血清胰岛素明显升高,胰岛素敏感指数明显下降,14周出现空腹血糖显著升高。

3) 饮食加药物诱发型:在高热量饲料喂养的基础上辅助以化学药品。常用药品有链脲佐菌素(STZ)和四氧嘧啶。STZ可选择性破坏胰岛 β 细胞,对细胞的损伤程度取决于STZ的量,其毒性较小,选择性不强,应用更为广泛。腹腔注射少量STZ(25~40 mg/kg)造成胰岛 β 细胞功能的轻度损伤。田爱平等SD大鼠高热量饲料喂养4周后,腹腔注射STZ(35 mg/kg),给药2周后出现明显的糖耐量异常、腹型肥胖、IR特征。

4) 药物诱发型:①小剂量地塞米松(20~200 μ g/kg)连续皮下注射14~21 d诱发大鼠出现IR,成本低、周期短、动物状态好,停药后有一定反弹。大剂量地塞米松(1 mg/kg)导致模型动物机体分解代谢过强,易死亡。②谷氨酸钠、金硫葡萄糖等药物可破坏大鼠丘脑下部的弓状核及部分腹内侧核的神经元,使饱食中枢受损,摄食过度,引起肥胖综合征,但较少应用。丁世英等对新生Wistar大鼠皮下注射大剂量L-谷氨酸钠7 d,12周后大鼠表现出了明显的高血糖、高胰岛素血症、高游离脂肪酸血症及IR特征。③郑素玲等单纯用STZ大剂量单次注射180 mg/kg,小剂量多次注射按50mg/kg连续5 d,最后一次给药后第3天测量空腹血糖,出现高血糖及多饮多尿症状。

(2) 自发型(或遗传型):指动物自然发生的疾病或由于基因突变表现异常,通过定向培育而保留下来的模型,具有胰岛素敏感性和(或)胰岛素反应性遗传性缺陷,适用于IR机制研究。

1) Zucker肥胖大鼠:缺陷基因的纯合子个体,4~5周龄后,出现明显肥胖,脂肪细胞肥大、细胞数增加和成熟延迟,表现为高胰岛素血症,高脂血症和IR,胰岛细胞肥大、增生,在10~12周龄时出现稳定的高血糖,血清胰岛素水平开始下降。

2) Wistar肥胖大鼠:肥胖,高胰岛素血症,高糖皮质激素血症,胰岛细胞肥大,胰岛素合成、分泌增加,但不及Zucker大鼠显著,高血糖在雄性大鼠多见。

3) ob/ob小鼠:因6号染色体突变,导致肥胖,多食,高血糖,高胰岛素血症。胰岛细胞肥大、增生明显,呈过度分泌状态,胰岛 β 细胞有脱颗粒改变,骨骼肌中胰岛素刺激的葡萄糖摄取显著底下,肝脏中葡萄糖的合成明显亢进,糖原合成酶活性则低下。

4) db/db 小鼠:4 号染色体突变,雌雄小鼠均发生糖尿病,多食,肥胖明显。2~3 周龄胰岛素水平开始上升,到 8~12 周龄可达正常小鼠的 10 倍。胰岛细胞肥大、增值、脱颗粒等改变。12 周龄后,胰岛 β 细胞的胰岛素合成发生障碍。30~40 周龄左右死亡。

5) OLETF 大鼠:内脏脂肪组织蓄积型肥胖,具有多食、多饮、多尿特征,高血糖、高胰岛素血症、高脂血症明显。胰岛增生、肥大和纤维化,能缓慢地自然发生 2 型糖尿病。随年龄增长,IR 还会加重。

6) NSY 小鼠:其糖尿病发生与年龄、性别密切相关,24 周龄时胰岛素分泌功能严重受损,48 周龄的累积发病率雄性为 98%,雌性为 31%。此鼠不表现严重肥胖和显著的高胰岛素血症,胰岛也无肿大或炎性变化,研究发现染色体 11 和染色体 14 共同影响 NSY 小鼠高血糖和肥胖。

另外,Feldhahn 等发现,自发性 T2DM 猫科动物模型与人类临床症状有 80% 相似,其胰岛素敏感性为正常猫的 1/6,胰岛病理性变化也与人类十分相似。自发性猪 T2DM 模型,主要有尤卡坦小型猪和哥廷根小型猪。非人灵长类自发动物模型的血糖规律、病理特征与在人类糖尿病患者最为相似。在食蟹猴、恒河猴、冠毛猴、台湾猴、豚尾猴、非洲绿猴以及狒狒等非人灵长类动物中均有发现和报道。

(3) 转基因型:指运用转基因技术干预的动物复制 IR 模型,需要大量实验经费和昂贵精密的仪器,在国内应用的较少。Bruning 等利用转基因技术给小鼠双杂合入胰岛素受体(InsR)和胰岛素受体底物-1(IRS-1)的无效等位基因,使 InsR 和 IRS-1 表达减少。4~6 个月后有 40% 小鼠发生糖尿病合并高胰岛素血症和胰岛 β 细胞增生,得到 IR 模型。

2. IR 体外细胞实验模型:肝脏及外周组织是胰岛素作用的靶组织,是胰岛素耐受产生的主要部位。建立 IR 细胞模型,便于观察干预因素对 IR 直接影响,特别是方便筛选改善 IR 的药物

(1) HepG2 细胞 IR 模型:HepG2 细胞源于人肝胚胎瘤细胞,在高水平胰岛素条件下,HepG2 细胞表面胰岛素受体数目下降程度与胰岛素水平及刺激持续时间呈正相关,此模型在 48 h 内比较稳定。刘晓海等将 HepG2 细胞置于 5×10^{-7} mol/L 的胰岛素培养液中 16 h,结果培养液中葡萄糖含量显著增高,甘油的含量亦增加。夏炎枝等用高浓度(0.2 mmol/L)软脂酸培养 HepG2 细胞 36 h 建立 IR 模型,测定培养液中葡萄糖含量显著增高,而细胞内糖原含量显著降低。万学东等用 0.25 mmol/L 的软脂酸培养 HepG2 细胞 24 h,也得到了类似的结果。

(2) 3T3-L1 前脂肪细胞 IR 模型:王丽静等应用 3T3-L1 前脂肪细胞经诱导分化成 3T3-L1 脂肪细胞,加地塞米松 100 nmol/L、 $1 \mu\text{mol/L}$ 两个浓度孵育 48 h,用