

糖尿病

TANGNIAOBING ZHENDUAN ZHILIAOXUE

诊断治疗学

● 叶山东 主编



安徽科学技术出版社

糖尿病诊断治疗学

主 编 叶 山 东
副主编 李 素 梅
审 阅 程 永 福
顾 问 陆 正 伟 朱 禧 星

安 徽 科 学 技 术 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

糖尿病诊断治疗学/叶山东主编. —合肥:安徽科学技术出版社,2000.6

ISBN 7-5337-1983-2

I. 糖… II. 叶… III. 糖尿病-诊疗
IV. R587.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 25243 号

*

安徽科学技术出版社出版

(合肥市跃进路 1 号新闻出版大厦)

邮政编码:230063

电话号码:(0551)2825419

新华书店经销 合肥义兴印刷厂印刷

*

开本:787×1092 1/16 印张:12.75 字数:300 千

2000 年 5 月第 1 版 2000 年 5 月第 1 次印刷

印数:3 500

ISBN 7-5337-1983-2/R · 383 定价:18.00 元

(本书如有倒装、缺页等问题请向本社发行科调换)

序

糖尿病是一种常见的疾病，其患病率一般随年龄的增长而增高。我国近 20 年来成年人和老年人的糖尿病患病率均有增加，而以老年人患病率增加更为明显。1978 年全国抽样调查 30 多万人群中糖尿病总患病率为 0.67%，而 60 岁以上患病率达 4.3%，约为总患病率的 6 倍。1994~1995 年全国又进行了一次 20 多万人的调查，25~64 岁人群的患病率为 2.5%，而 55~64 岁组则为 7.1%。美国的情况则更甚，20~70 岁白种人 2 型糖尿病患病率为 6.1%，其中 60 岁以上高达 10%。在美国，糖尿病死亡率仅次于癌症、冠心病和高血压而居第四位。21 世纪初，我国随着社会的老龄化（>60 周岁者将达 10.18%）、平均寿命的延长、饮食条件的改善、体力活动的减少和诊断率的提高等，糖尿病患者人数必然会增长更多。

1997 年 7 月美国糖尿病学会主持的糖尿病诊断及分型专家委员会报告中对糖尿病的定义是：糖尿病是以胰岛素分泌不足和/或胰岛素作用不足导致血糖增高为特征的代谢群病。糖尿病的并发症极多，包括糖尿病肾病、糖尿病性心肌病、糖尿病性白内障和眼底病变、糖尿病性神经症，促进动脉硬化而致的冠心病、脑血管病和“糖尿病足”等；在代谢紊乱方面可致酮症酸中毒昏迷和非酮症性高渗性昏迷，并易患各种细菌感染和结核病等。故糖尿病确实是个影响多系统多器官的疾患。因糖尿病，特别 2 型糖尿病，往往没有典型的“三多一少”，只是按其首发症状而就诊于相应的临床专业科室，故要求临床各专科医师能对糖尿病有所认识和警惕，以避免可能发生的漏诊和误诊。

本书主编年轻好学。1987 年毕业于安徽皖南医学院本科，经数年临床工作之后，自 1990~1995 年又分别在上海医科大学上海市第一人民医院和华山医院攻读内分泌学研究生，获得医学硕士及博士学位，对糖尿病更有所专。在编写此册时，广泛搜集晚近国内外有关糖尿病的资料，从理论到实践、从基础到临床、从诊断到治疗和预防，均叙述得有条有理，并数易其稿而定之。内容堪称广博精粹、新型适时，可供各科临床医师参考之用。

陆正伟 程永福

于 2000 年 5 月

前 言

糖尿病是一种常见的非传染性疾病，随着社会的发展、人们生活方式的改变和人口老龄化，其患病率呈逐年增高趋势。现在全球约有糖尿病患者 1.3 亿，我国有糖尿病患者 2 000 多万，据流行病学调查估计，在未来的 10 年，糖尿病患者总数将翻一番，尤其在发展中国家增加速度将更快。糖尿病及各种急性和慢性并发症已成为威胁人们生命和健康的主要疾病。

近年来糖尿病基础、临床和流行病学研究发展迅速，为力求反应国内外临床糖尿病研究现状，作者总结经验，并参考国内外有关文献，编写了《糖尿病诊断治疗学》一书，就糖尿病病因、诊断和分型、糖尿病预防和治疗、糖尿病急性和慢性并发症防治等进行了比较详细的阐述，希望能满足临床医师，尤其是从事糖尿病临床工作的医师的需要，并对医学本科生和研究生有所启迪，同时对糖尿病患者的自我教育亦有一些裨益。

由于作者水平所限，错漏之处在所难免，敬请读者惠予指正。

编 者

目 录

第一章 糖尿病基础知识	1
第一节 血糖的调节	1
第二节 胰岛素及其作用机制	5
第二章 糖尿病的病因和分型	8
第一节 1型糖尿病的病因及发病机制	8
第二节 2型糖尿病的病因及发病机制	12
第三章 糖尿病流行病学和预防	20
第一节 糖尿病流行特点	20
第二节 糖尿病的预防	22
第四章 糖尿病的诊断和鉴别诊断	27
第一节 糖尿病的症状	27
第二节 糖尿病的实验室及辅助检查	28
第三节 糖尿病的鉴别诊断	33
第五章 糖尿病的治疗	37
第一节 糖尿病教育	37
第二节 糖尿病饮食治疗	38
第三节 糖尿病的运动疗法	47
第四节 糖尿病口服降血糖药物及胰岛素治疗	54
第五节 糖尿病监测	74
第六章 糖尿病并发酮症酸中毒	77
第一节 酮症酸中毒的诱因	77
第二节 酮症酸中毒的病理生理	77
第三节 酮症酸中毒的临床表现	79
第四节 酮症酸中毒的实验室检查	80
第五节 酮症酸中毒的诊断和鉴别诊断	81
第六节 酮症酸中毒的治疗	83
第七节 酮症酸中毒的预防	86
第七章 糖尿病高渗性非酮症昏迷	87
第一节 高渗性非酮症昏迷的病因和发病机制	87
第二节 高渗性非酮症昏迷的临床表现	88
第三节 高渗性非酮症昏迷的实验室检查	88
第四节 高渗性非酮症昏迷的诊断和鉴别诊断	89
第五节 高渗性非酮症昏迷的治疗	89
第八章 乳酸酸中毒	92

第一节	乳酸代谢	92
第二节	乳酸酸中毒的病因和发病机制	93
第三节	乳酸酸中毒的实验室检查	94
第四节	乳酸酸中毒的临床表现	95
第五节	乳酸酸中毒的治疗	95
第六节	乳酸酸中毒的预防	96
第九章	高血糖与糖尿病慢性并发症	97
第一节	蛋白质非酶糖化	97
第二节	山梨醇代谢旁路	98
第三节	二酯酰甘油和蛋白激酶 C 通路	99
第十章	氧化应激和糖尿病慢性并发症	101
第一节	氧化应激的产生	101
第二节	氧化应激对机体的危害	102
第三节	抗氧化治疗对糖尿病慢性并发症的作用	103
第十一章	糖尿病心脏病	106
第一节	流行病学	106
第二节	糖尿病心脏病病理	106
第三节	糖尿病心脏病发生的危险因素	107
第四节	糖尿病心脏病的防治	111
第十二章	糖尿病和高血压	115
第一节	流行病学	115
第二节	糖尿病高血压的发生机制	115
第三节	高血压对糖尿病慢性并发症的影响	116
第四节	糖尿病高血压的诊断和分类	118
第五节	糖尿病高血压的防治	120
第十三章	糖尿病肾病	127
第一节	流行病学	127
第二节	糖尿病肾病病理	127
第三节	糖尿病肾病的病因和发病机制	128
第四节	糖尿病肾病的诊断和分期	137
第五节	糖尿病肾病的防治	139
第十四章	糖尿病视网膜病变	143
第一节	流行病学和危险因素	143
第二节	糖尿病视网膜病变的诊断和分级	144
第三节	糖尿病视网膜病变的病因和发生机制	146
第四节	糖尿病视网膜病变的防治	149
第十五章	糖尿病神经病变	152
第一节	流行病学	152
第二节	糖尿病神经病变的病理变化	152

第三节	糖尿病神经病变的病因和发病机制·····	153
第四节	糖尿病神经病变的分类和诊断·····	154
第五节	糖尿病神经病变的治疗·····	159
第十六章	糖尿病足·····	162
第一节	流行病学·····	162
第二节	糖尿病足的发病机制·····	162
第三节	糖尿病足部病变的分级和分类·····	164
第四节	糖尿病足的预防和治疗·····	164
第十七章	糖尿病和妊娠·····	167
第一节	妊娠对糖代谢的影响·····	167
第二节	糖尿病对胎儿和孕妇的影响·····	168
第三节	妊娠糖尿病的流行病学·····	169
第四节	妊娠糖尿病的筛选和诊断·····	170
第五节	妊娠糖尿病的治疗·····	171
第六节	妊娠糖尿病的转归·····	172
第十八章	糖尿病围手术期的处理·····	173
第一节	手术和麻醉对代谢的影响·····	173
第二节	糖尿病围手术期大手术的处理·····	174
第十九章	糖尿病和感染·····	177
第一节	糖尿病易发生感染的机制·····	177
第二节	糖尿病各系统常见的感染·····	178
第三节	糖尿病合并感染的预防和治疗·····	180
第二十章	糖尿病控制与前瞻性研究·····	181
第一节	糖尿病控制和并发症试验的研究·····	181
第二节	联合国前瞻性糖尿病研究·····	182
主要参考文献·····		187
有关常用名词英汉缩写对照·····		193

第一章 糖尿病基础知识

第一节 血糖的调节

糖是人体的主要能源物质,除供能以外,糖还可与蛋白质结合成糖蛋白或蛋白糖,构成细胞膜上的受体和载体,维持膜上传递信息及转运物质的功能。体内的糖有以糖原形式储存的糖原,但量不多,进食后作为储存形成的肝糖原约占肝脏重量的5%,共约100g,肌糖原占肌肉重量的1%~2%,共200~400g,体内糖原储存总量约为500g;体内游离葡萄糖含量更少,主要分布于细胞外液和肝细胞中,肾脏、脑和红细胞占少量。正常成人液中葡萄糖总量仅15~20g(83~110mmol/L),但其转换率很快,每分钟120~180mg,一天170~260g。以血浆中的葡萄糖而言,空腹时,其半衰期为60~80分钟,因此,若不及时补充,血糖将在1小时内降至正常水平的一半。但实际上正常人体中血糖浓度相当稳定,经常处于较小范围的动态平衡之中。空腹时维持在60~110mg/dl(3.33~6.1mmol/L)。餐后血糖一般不超过150mg/dl(8.33mmol/L)。血糖浓度的相当稳定,这取决于多种机制的精确调节,一旦某一环节发生障碍,将出现高血糖或低血糖。下面分别就空腹及餐后血糖浓度的调节作简要概述。

一、空腹血糖的调节

一般在进食后8小时,血糖浓度逐渐被维持在4.44~5.28mmol/L,葡萄糖的利用维持在2mg/(kg·min)左右,其中0.8~1.0mg/(kg·min)由神经元和其他非胰岛素依赖的组织摄取。休息时葡萄糖由胰岛素依赖的组织,如肌肉(占葡萄糖利用的30%~50%)摄取。运动时,骨骼肌葡萄糖摄取可能升高20倍。在大脑,葡萄糖主要被氧化为CO₂和水,其他组织如皮肤(尤其是汗腺)、红细胞、肠粘膜、运动Ⅱ型纤维,将相当部分葡萄糖转为乳酸。乳酸再进一步被氧化或通过肝脏的糖异生再循环为葡萄糖。

插管研究证实隔夜空腹后,被释放入血循环的葡萄糖15%来自糖原分解,25%来自糖原异生。但肝脏一般仅含70~100g糖原,空腹24小时后几乎被耗尽。在人类,如空腹继续下去,肝糖原将不再重新形成,空腹48~72小时后,血糖下降至2.50~3.33mmol/L,即使持续数周,血糖仍可维持在该水平,此时糖原异生便成为主要来源。空腹时,血胰岛素浓度下降,伴随游离脂肪酸和酮体水平的明显升高,游离脂肪酸和酮体可成为另一种能源,因此机体葡萄糖的需求量下降。肝外组织葡萄糖利用的降低,如大脑对利用酮体能力的适应将导致机体在长期饥饿时总体葡萄糖的摄取量降至1mg/(kg·min)。

空腹时外周组织葡萄糖的利用受底物的来源和激素的作用控制。

1. 葡萄糖-脂肪酸-酮体循环 大脑对酮体的代谢随血酮体浓度增加而增加,结果脑组织葡萄糖氧化降低,相似地,非酯化脂肪酸和酮体被肌肉氧化而抑制该组织对葡萄糖的利用。

2. 激素 大多数激素通过对非酯化脂肪酸和酮体供给的控制影响葡萄糖的利用。胰岛素有潜在的抗脂解作用,其作用浓度是其刺激葡萄糖所必需的浓度的1/11。空腹时,血胰岛素浓度降低而降低了葡萄糖的利用,代之脂肪分解和非酯化脂肪酸代谢增加。在长期空腹时血胰岛素浓度降至极低,对外周葡萄糖利用无直接作用,胰高糖素对外周葡萄糖利用也无直接作用,但可在体内通过其生酮作用而发挥间接影响。皮质激素破坏外周葡萄糖的利用及对胰岛素的反应(部分由于糖皮质激素所致胰岛素受体亲和力下降);生长激素的脂解作用可能是其抑制葡萄糖摄取的主要因素。另外,肾上腺素对外周葡萄糖的摄取亦具有抑制作用。

二、餐后血糖调节

餐后血糖的水平主要取决于碳水化合物的吸收。被人体消化后的碳水化合物主要为蔗糖,它被分解为等摩尔的葡萄糖和果糖;乳糖分解为葡萄糖和半乳糖,淀粉在胃肠道被裂解为葡萄糖。大多数的果糖被肝脏摄取,磷酸化为1-磷酸果糖,进入糖酵解途径。果糖负荷后约70%以乳酸的形式出现在循环中,剩下的转为糖原。饮食中的果糖对餐后血糖升高影响很少。半乳糖几乎完全在肝脏代谢,主要被转为糖原或葡萄糖。碳水化合物几乎100%被吸收,而且主要以葡萄糖形式吸收,在不超过肾糖阈的前体下,机体必须具有有效清除葡萄糖的机制。

(一) 肝脏对葡萄糖的清除

门静脉葡萄糖浓度降低时,肝脏释放葡萄糖,但当餐后肝静脉葡萄糖浓度升高,肝脏则全面摄取葡萄糖,如此葡萄糖的释放和摄取不依赖于激素分泌的改变,但事先暴露于胰岛素环境中是必要的。肝细胞摄取葡萄糖速度快,细胞内的浓度很快与细胞外液相似。葡萄糖磷酸化为6-磷酸葡萄糖是调节肝脏葡萄糖摄取的关键步骤,葡萄糖激酶是其关键酶。当葡萄糖供给充足时,有利于糖原合成和抑制分解。葡萄糖本身对糖原代谢发挥控制作用,它抑制糖原磷酸化酶活性(降低糖原分解),而磷酸化酶抑制糖原合成酶,因此,间接升高糖原合成,此外,葡萄糖本身亦可增加糖原合成酶磷酸化,从而增强该酶活性。

口服100g葡萄糖后,在第一次通过肝脏时,8%的葡萄糖被肝脏摄取用于糖原和甘油三酯的合成,20%~25%为非胰岛素依赖组织(如脑和红细胞)摄取利用,而15%左右为胰岛素依赖组织(肌肉和脂肪)摄取利用。胰岛素本身对肝糖原合成无直接作用,胰高糖素抑制糖原合成,胰岛素可拮抗胰高糖素对糖原合成的抑制。进食富含碳水化合物的饮食后,胰岛素分泌增加,胰高糖素释放下降,有利于糖原合成。

(二) 外周组织对葡萄糖的清除作用

饥饿时,肌糖原被进行性耗竭,或被完全氧化利用,或分解为乳酸,进入Cori循环。进食时,许多摄入的葡萄糖开始被利用以补充肌糖原,脂肪组织直接摄取葡萄糖仅占总体葡萄糖清除的一小部分。

(三) 激素对外周葡萄糖的利用

胰岛素对外周葡萄糖清除起重要作用。在餐后胰岛素浓度为30~150mu/L,胰岛素可调节肌肉和脂肪组织葡萄糖的跨膜转运。葡萄糖通过上述组织细胞膜由葡萄糖转运载体运载,胰岛素升高葡萄糖转运载体(Glut)的数量和促进其由细胞内向细胞膜转位。胰岛素

增强肌肉对葡萄糖分解,增加肌糖原合成酶活性并刺激糖原合成。餐后胰岛素分泌增加,亦抑制脂肪分解,于是循环 NEFA 和酮体浓度下降,可间接刺激组织对葡萄糖的摄取。正常情况下,其他激素对餐后葡萄糖利用影响不大,血皮质激素、肾上腺素及生长激素浓度升高可能破坏葡萄糖利用。综上所述,空腹血糖水平的高低主要取决于肝脏葡萄糖的输出(糖原的分解和肝脏的糖异生能力),而进餐后的血糖水平的维持则由肝脏和肌肉等组织摄取葡萄糖、代谢葡萄糖和合成糖原的能力所决定。

三、激素对糖代谢的影响

(一) 胰岛素

胰岛素是调节碳水化合物代谢的主要激素。在胰岛素敏感组织(如肌肉和脂肪组织),胰岛素通过刺激特异性葡萄糖运载系统,增加葡萄糖摄取,同时刺激葡萄糖氧化和非氧化代谢;正常情况下,肌肉是胰岛素介导的葡萄糖利用的主要器官;在脂肪组织,胰岛素抑制脂肪分解,刺激脂质形成,降低血浆游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)浓度和酮体产生,并增加酮体的清除;胰岛素通过对肝脏的直接作用和抑制脂质分解而降低酮体生产;胰岛素亦能降低循环支链氨基酸的浓度,通过对酮体、FFA 和支链氨基酸的抑制,减少底物的竞争,亦间接增强胰岛素介导的葡萄糖摄取和氧化。

胰岛素抑制糖原分解和糖异生,降低肝脏葡萄糖释放。胰岛素对葡萄糖释放的抑制较其对葡萄糖摄取的刺激更敏感。正常情况下,循环胰岛素浓度升高至 $15\sim 20\mu\text{u/ml}$,葡萄糖浓度下降 50%,达 $50\sim 60\mu\text{u/ml}$,完全抑制机体葡萄糖的产生。门静脉胰岛素浓度是调节葡萄糖释放的主要因素。与抑制肝脏葡萄糖释放相比,循环胰岛素浓度为 $50\sim 60\mu\text{u/ml}$ 时,仅达最大刺激葡萄糖利用的一半, $200\sim 500\mu\text{u/ml}$ 时,可最大刺激葡萄糖的利用;胰岛素通过抑制肝脏磷酸化酶活性,抑制糖原分解;通过降低循环生糖物质的浓度抑制肝内糖原异生,从而抑制葡萄糖生成。胰岛素抑制糖原分解的浓度低于抑制糖异生的浓度。空腹 40 小时,约 $100\mu\text{u/ml}$ 胰岛素浓度可完全抑制内脏葡萄糖释放,但不能抑制糖异生,相似情况下,若胰岛素浓度为 $400\mu\text{u/ml}$ 既能完全抑制内脏葡萄糖释放,亦能抑制糖异生。

(二) 胰高糖素

胰高糖素可刺激脂肪分解和酮体形成,但其生理浓度主要刺激肝脏葡萄糖释放。上述作用可因其对胰岛素分泌的直接刺激作用而被部分抵消。胰高糖素通过刺激糖原分解和糖异生,抑制肝糖原分解而增加葡萄糖产生。它通过 cAMP 依赖的机制,致磷酸化酶活性增高和糖原合成酶活性下降。而胰岛素非 cAMP 依赖的机制可拮抗胰高糖素对上述酶的作用,因此,门静脉血中胰高糖素/胰岛素比值对肝脏葡萄糖的平衡起决定性作用,该比值的失调与糖尿病时血糖异常有关。在空腹状态(吸收后状态),胰高糖素是基础状态肝脏葡萄糖产生的重要调节因素,可使糖原分解和糖异生速度增加 50%~60%。除活化糖原磷酸化酶外,尚使糖原合成酶失活,因此胰高糖素不仅刺激糖原分解,而且抑制糖原合成。在高血糖情况下,血浆胰高糖素浓度的下降将有利肝脏从全面葡萄糖产生转向葡萄糖摄取。有报道长期高胰高糖素血症可降低胰岛素介导的葡萄糖清除,其机制尚不清,而因其同时刺激胰岛素分泌,在 β 细胞功能正常情况下,胰高糖素的外周作用可能相对不明显,但在糖尿病时, β 细胞分泌绝对或相对减低时,胰高糖素对外周葡萄糖的摄

取可能具有一定作用。

（三）儿茶酚胺

它可刺激糖原分解和糖异生。与胰高糖素相比，儿茶酚胺通过直接影响外周组织葡萄糖摄取和间接降低胰岛素释放使血糖升高，具有比较持久的升高血糖的作用。在人体，儿茶酚胺通过 β 受体的肾上腺素刺激，导致cAMP依赖的磷酸化的活性增强，从而促进糖原分解。这些直接作用通过 β -肾上腺素能介导的胰高糖素浓度的升高而进一步增强。此外， α 受体介导的胰岛素分泌下降加剧了儿茶酚胺对肝脏葡萄糖释放的刺激和对肝外葡萄糖摄取的抑制。儿茶酚胺通过增加底物浓度，增加胰高糖素和降低胰岛素分泌，而刺激原糖异生。儿茶酚胺的其他 β 肾上腺素能作用刺激脂肪分解和酮体生成，这也可能间接刺激葡萄糖摄取。儿茶酚胺刺激骨骼肌糖原分解，升高乳酸浓度，为肝脏糖原异生提供原料。上述作用肾上腺素较去甲肾上腺素强5~10倍，肾上腺素浓度在100~200pg/ml时就可升高血浆葡萄糖、甘油、乳酸和酮体浓度，而去甲肾上腺素超过1000pg/ml方可产生相似的作用。上述观察提示去甲肾上腺素在调节葡萄糖代谢时，没有肾上腺素重要，但去甲肾上腺素出现在神经突触，其血浓度较肾上腺素高数倍。因此，神经节释放的去甲肾上腺素在调节葡萄糖代谢中亦起相当重要的作用。但基础儿茶酚胺浓度对空腹状态的葡萄糖产生和利用可能不起主要作用。

（四）皮质类固醇激素

皮质醇通过多种机制升高血糖浓度。过量的皮质醇有减少胰岛素的分泌、抑制葡萄糖产生和促进葡萄糖利用的能力。皮质醇通过增加底物（氨基酸、乳酸和甘油）的供给和糖异生酶的活性而刺激新生葡萄糖的合成。皮质醇不仅能刺激胰高糖素分泌，而且在胰高糖素和肾上腺素刺激糖原分解或糖异生时充当重要角色。生糖、糖异生和糖原分解酶的活性及其对胰岛素和反调节激素的反应性的维持都存在糖皮质激素的允许作用。皮质醇其他的抗胰岛素作用尚包括刺激脂肪分解、酮体生成和蛋白质分解。此外，皮质醇可能改变胰岛素与其受体的连接和受体后功能，从而可能加重胰岛素抵抗。

（五）生长激素（GH）

GH对糖代谢的作用比较复杂。已证实其既有胰岛素样作用又有胰岛素拮抗作用。在快速给予GH后，胰岛素样作用是短暂的。当应用生长抑制素以预防胰高糖素和胰岛素浓度的改变，在健康人静脉输注GH达35 μ g/ml时，通过抑制葡萄糖产生而快速降低血糖，但该作用是一过性的。此后尽管葡萄糖的浓度持续增高，一般在2~4小时出现胰岛素拮抗作用。GH的早期类胰岛素作用的机制不清。已证实组成GH8~13的氨基酸序列片段可升高肌肉和脂肪胰岛素依赖的糖原合成酶活性和降低糖原磷酸化酶活性，而且，该片段尚增加胰岛素与肝细胞膜受体的连接，加速注射胰岛素后的血糖下降。肢端肥大症患者的胰岛素抵抗说明长期GH升高具有拮抗胰岛素作用。GH过量可损害胰岛素对肝脏葡萄糖释放的抑制作用及刺激外周葡萄糖的利用，GH过量时肝脏葡萄糖释放增加可能是由于糖原分解增加和糖异生的增加。另外，GH尚有增加脂肪分解和升酮作用，底物的竞争可能也有部分降低葡萄糖摄取的作用。GH引起胰岛素抵抗的机制比较复杂，可能主要为细胞内受体后的改变所致。

第二节 胰岛素及其作用机制

胰岛素是胰腺胰岛 β 细胞合成分泌的体内具有惟一降血糖作用的激素,对机体葡萄糖的摄取、氧化和利用具有主要作用。

一、胰岛素的合成和分泌

郎罕胰岛是胰腺的内分泌部分,约占胰腺体积的10%,胰岛素由约占胰岛体积80%的 β 细胞分泌,其他主要的细胞有A细胞(分泌胰高糖素)、D细胞(分泌生长抑制素)和PP细胞(分泌胰多肽)。胰岛由一层基底膜包围,接受丰富的神经支配和血液供应。

胰岛素基因位于7号染色体短臂,有1355个碱基对,3个外显子(编码区)和2个内含子(非编码区)。第1个外显子使最终mRNA产物对染色体的连接位点具有特异性,第2个外显子包含启动密码子、信号肽序列、胰岛素B链序列和部分C肽序列,剩下的C肽序列、A链序列、终止密码子和多A尾部定位于第3个外显子。胰岛素基因的最初转录包括所有的序列产物(从第一外显子到多A尾部),在内含子酶的切除下,形成成熟的mRNA,成熟的mRNA翻译产生胰岛素原前体。通过切除开始24个氨基酸,这最初的蛋白产物很快被转为胰岛素原,胰岛素原被运输到高尔基体,在此被裂解为等摩尔的胰岛素和C肽(31个氨基酸)。

胰岛素为含有51个氨基酸,分子量为5805 μ 的蛋白激素,包括A链(21个氨基酸)和B链(30个氨基酸),有两个双硫键连接。胰岛素是一个高度保守的分子(猪胰岛素与人胰岛素相差1个氨基酸,牛胰岛素与人胰岛素相差2个氨基酸,即使hagfish胰岛素与人胰岛素分子也有80%的同源性)。但C肽不同,如猪胰岛素有10个氨基酸与人C肽不同,且少2个氨基酸。胰岛素、C肽(和一些胰岛素原)在高尔基体内被包裹成颗粒,胰岛素自动形成六聚体,含2个锌离子和钙离子,颗粒先向细胞膜运动,然后被吞饮,随后颗粒内产物释放。颗粒的运动需 β 细胞内微管系统的参与,而微管系统需细胞内钙浓度升高的刺激。因胰岛素和C肽被等摩尔地储存在 β 细胞的颗粒中,因此当颗粒被排出,C肽亦被等摩尔地释放。

完整的胰岛素合成步骤如下:①粗面内质网胞浆池胰岛素原前体mRNA的翻译;②合成的胰岛素原前体转位到滑面内质网池,同时伴N端信号肽的清除;③胰岛素原运动到高尔基体;④胰岛素原折叠;⑤胰岛素肽链端被包入分泌颗粒;⑥胰岛素原裂解为双链胰岛素和C肽。

二、胰岛素分泌的调节和代谢

1. 胰岛素的分泌 葡萄糖是胰岛素释放的主要刺激因子,胰岛 β 细胞膜上有特异性葡萄糖载体(Glut2),可将胞外葡萄糖转运到胞内,此后进入氧化代谢过程。细胞内ATP浓度增加,细胞膜ATP依赖的钾离子通道关闭,钙离子通道打开,启动细胞的排粒作用,胰岛素释放。 β 细胞释放胰岛素对口服葡萄糖的反应性大于静脉注射葡萄糖。一旦胰岛 β 细胞内Glut2数量和结构异常或向细胞转位降低,或细胞内葡萄糖代谢有关的酶(如葡萄糖激酶)异常,将导致 β 细胞对葡萄糖失敏感和胰岛素释放障碍,这可能是糖尿病发病环节之一。

胰岛 β 细胞对静脉注射葡萄糖反应具有双相性。第一时相：早期胰岛素释放快速升高，随后缓慢下降；第二时相，5~10 分钟后出现第 2 个反应高峰，幅度大于第一时相，但持续 1 小时左右。第一时相反映 β 细胞先前合成的胰岛素释放，第二时相反映现合成激素的释放。

2. 胰岛细胞激素的相互作用 正常情况下，即使胰岛素浓度相对小的升高，即可抑制胰高糖素分泌，相反胰高糖素可直接刺激胰岛素分泌；生长抑素小幅度升高在体内和体外均抑制胰岛素和胰高糖素分泌，然而胰高糖素被升高将刺激生长抑素分泌。以上现象提示这三种细胞通过旁分泌机制影响其邻近细胞的功能。

3. 其他物质对胰岛素释放的影响 胃肠激素如肠抑胃肽、胰泌素、胰酶素及胃泌素可增强葡萄糖对胰岛素分泌的刺激作用；蛋白质和某些个别氨基酸，尤其是精氨酸，可诱导胰岛素分泌，此时胰高糖素亦同时被刺激，从而避免过食富含蛋白质和无碳水化合物饮食后低血糖的发生。酮体、脂肪酸及甘油三酯刺激胰岛素分泌的作用小；副交感神经兴奋增强胰岛素分泌，而迷走神经切除则抑制胰岛素分泌； α -肾上腺素能抑制胰岛素分泌，而 β -肾上腺素能则刺激其分泌。肾上腺素的总的作用是抑制性作用。

4. 胰岛素的代谢和清除 人体胰岛素 24 小时保持经常性的分泌，清晨空腹或禁食 24 小时后胰岛素仍有微量基础分泌，每小时 0.1~1 μ ，保持其血清浓度基值为 5~20 μ u/L，口服葡萄糖后或进餐后其最高峰 5~10 倍于基值。胰岛素一旦从 β 细胞分泌出来，很快被肝脏降解，其 50% 不能进入外周循环，肾脏对胰岛素的灭活相对较小（约占 30%），人体自然分泌的胰岛素半衰期为 4~8 分钟。相反，C 肽主要在肾脏代谢和排泄，其半衰期较胰岛素明显延长。正常时，外周血循环 C 肽与胰岛素的比值为 10:1。

三、胰岛素的作用机制

胰岛素对机体所有组织细胞几乎均具有生物学作用。胰岛素可活化转运系统和涉及细胞内葡萄糖、氨基酸和脂肪酸使用和储存有关酶的活性，抑制由反调节激素介导的代谢过程（如糖原、脂肪酸和蛋白质的分解）。肝脏、肌肉和脂肪组织是胰岛素调节葡萄糖代谢的主要靶器官。根据其发挥作用的时间，可将胰岛素的生理作用分为三种：

(1) 早期快速作用：数秒钟之后发生，包括活化葡萄糖和离子转运系统及通过磷酸化和去磷酸化对事先存在的酶进行共价修饰。

(2) 中期作用：涉及基因的诱导、蛋白质的表达，如诱导酪氨酸氨基转移酶，抑制磷酸烯醇式丙酮酸激酶，它可在胰岛素刺激后 5~10 分钟出现。

(3) 长期作用：发生达数小时至数天，包括刺激 DNA 合成、细胞增殖和分化。

(一) 胰岛素受体

像所有肽类激素一样，胰岛素通过与其细胞膜受体结合而启动其作用。胰岛素受体表达于哺乳动物细胞浆膜，包括经典的靶组织（如肝、肌肉和脂肪细胞）和非经典的靶组织（如循环血细胞和大脑组织），每个细胞的受体数目为不到 100 个到大于 300 000 个不等。胰岛素与其受体的连接具有负协同作用，即第 1 个胰岛素分子与其受体连接后则降低第 2 个胰岛素分子与其受体连接的亲和力。胰岛素受体是一个大分子跨膜的糖蛋白，分子量为 300~400ku，由 2 个 α 链和 2 个 β 链组成，由双硫键连接形成一个 β - α - β 异质四聚体。2 个亚单位分别执行其特殊的 2 个功能。 α -链完全位于细胞外，含有胰岛素连接

位点； β 亚单位为跨膜蛋白，拥有酪氨酸激酶活性。在与胰岛素连接时，受体沿细胞膜聚集，然后很快内化，内化后受体可能被降解，或重新循环至细胞表面。

(二) 酪氨酸激酶

胰岛素受体酪氨酸激酶可催化 ATP 的磷酸基向蛋白质酪氨酸残基转移，胰岛素连接到 α 亚单位导致细胞 β 亚单位快速自动磷酸化，胰岛素受体的自动磷酸化具有自我催化作用并升高受体酪氨酸激酶对其它底物的活性。有证据强烈提示胰岛素受体的激酶活性和磷酸化参与传递胰岛素信号及其代谢途径。胰岛素受体在 ATP 连接点或酪氨酸自动磷酸化的主要位点的突变将导致细胞胰岛素反应正常活化的丧失。现已发现 20 多个胰岛素受体 α -亚单位和 β -亚单位的自然突变，并导致胰岛素丧失刺激酪氨酸激酶活性的能力和明显的临床胰岛素抵抗。

(三) 胰岛素受体底物-1

胰岛素受体激酶活化的信号传导涉及几种不同的机制。大多数模型中，受体自动磷酸化的刺激导致受体激酶的活化，活化的受体进一步磷酸化一个或数个内源性细胞底物蛋白，其中最具有特征的自然的内源性底物为胰岛素受体底物-1 (IRS-1)，IRS-1 的磷酸化进一步启动连锁磷酸化反应，许多由胰岛素调节的作用需在赖氨酸和/或苏氨酸残基上进行磷酸化。乙酰 CoA 羧化酶、ATP 枸橼酸裂解酶和核糖体蛋白 S₆ 随磷酸化而活性增加，而糖原合成酶和丙酮酸脱氢酶经去磷酸化而活化。

(四) 胰岛素对葡萄糖代谢有关酶活性的影响

胰岛素是调节碳水化合物代谢的主要激素，它促进糖原合成和葡萄糖利用，抑制糖异生和糖原分解，其绝对或相对不足时将导致高血糖（图 1-1）。

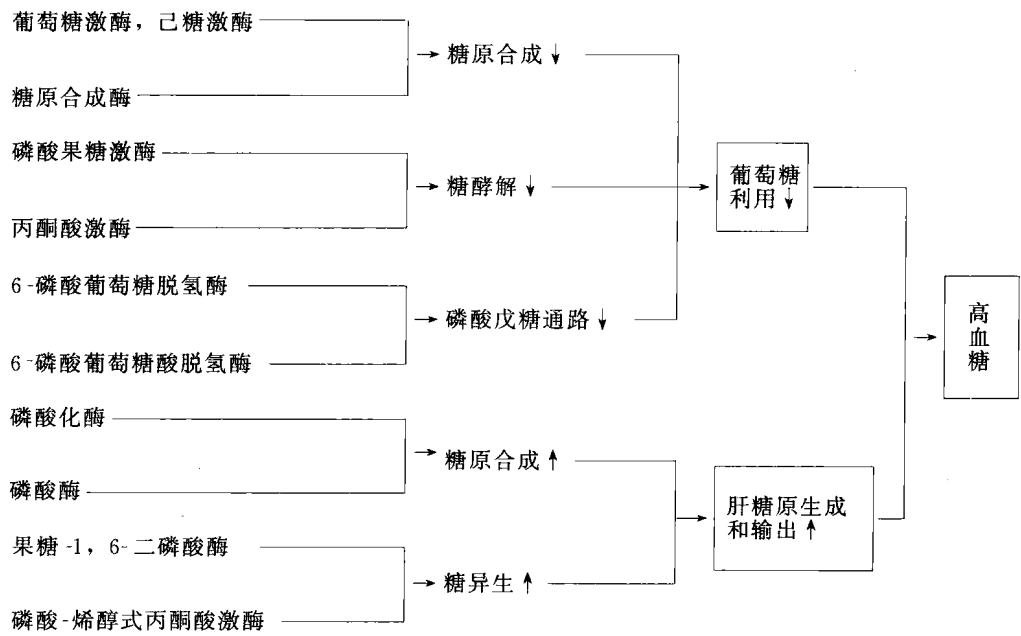


图 1-1 胰岛素相对或绝对不足时对葡萄糖有关酶活性的影响

第二章 糖尿病的病因和分型

糖尿病是由胰岛素绝对或相对缺乏或外周组织胰岛素抵抗所致的一组糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱综合征，其中以高血糖为其特征。根据其病因，目前主要分为1型糖尿病、2型糖尿病及其他类型。

第一节 1型糖尿病的病因及发病机制

1型糖尿病确切的病因及发病机制尚不十分清楚，其病因乃由遗传和环境因素的共同参与，主要是由于免疫介导的胰岛 β 细胞的选择性破坏所致。

一、遗传因素

1. 家族史 1型糖尿病有家族聚集性。有研究报道双亲有糖尿病史，子女1型糖尿病发病率为4%~11%；兄弟姐妹间1型糖尿病的家族聚集的发病率为6%~11%；同卵双生子1型糖尿病发生的一致性不到50%。

2. HLA与1型糖尿病 现已证实某些人类白细胞抗原（HLA）与1型糖尿病的发生有强烈的相关性。在一个有1型糖尿病患者的家族中，相同HLA抗原的兄弟姐妹发生糖尿病的概率为5%~10%，而非HLA相同的兄弟姐妹发生糖尿病的概率小于1%。在高加索人口中，95% 1型糖尿病患者拥有HLA-DR₃或HLA-DR₄，而非糖尿病患者为45%~50%；HLA-DR₂对避免1型糖尿病的发生有保护作用。HLA-DQ基因是1型糖尿病易感性更具特异性的标志，决定 β 细胞对自身免疫破坏的易感性和抵抗性。有报道，伴有1型糖尿病DR₃的病人中，几乎70%发现有HLA-DQw3.2，而保护基因HLA-DQw3.1则出现在DR₄对照者。研究发现如果2个等位DQ β 链的第57位被天门冬氨酸占位，一般不会发生自身免疫性糖尿病，若2个等位点均为非天门冬氨酸则对1型糖尿病强烈易感。DQ β 链的45位氨基酸对抗原决定簇的免疫识别为DQw3.2而不是DQw3.1。上述发现可能解释DQ和DR位点的联合较单独出现表现出对1型糖尿病更高的危险性。

3. HLA与1型糖尿病亚型 按照HLA的表现型对1型糖尿病亚型化，对临床和病因的区别是有意义的。建议：若HLA表现为HLA-DR₃/DR₃将导致原发性自身免疫性疾病，而DR₄/DR₄代表原发性环境因素，结果为继发性自身免疫反应。为DR₃的1型糖尿病常伴其他自身免疫性疾病（如肾上腺功能不足、桥本甲状腺炎等），女性多见，起病年龄较大。而DR₄患者与其他免疫内分泌疾病几乎无关，以男性多见，起病年龄较轻。有报道745例1~19岁起病的1型糖尿病患者的分型显示：HLA-DR₃患者较DR₄患者起病时病情较轻，酮尿轻，随后部分缓解的倾向大。

二、环境因素

1型糖尿病的发生常与某些感染有关或感染后随之发生。常见的感染有腮腺炎、风疹

病毒、巨细胞病毒、麻疹病毒、流感病毒、脑炎病毒、脊髓灰质炎、柯萨奇病毒及 Epstein-Barr 病毒等，但病毒感染后，糖尿病发生的易感性或抵抗性可能由先天决定。若 2 个人（如同胞兄弟或姐妹）暴露于同样的病毒感染，可能表现为病毒抗体的相同升高，然后糖尿病可能仅在 1 个人身上发生，这可能是内在的遗传易感因素的差异。易感性可能意味着 β 细胞对某一病毒特定剂量的敏感性，或对某一表达在 β 细胞病毒抗原或轻微 β 细胞损害过程中释放的自身抗原发生自身免疫反应的倾向性。

三、遗传-环境因素相互作用

遗传和环境因素对某个体 1 型糖尿病发病的影响程度不一。一般情况下，人类 1 型糖尿病需要易感性的遗传背景，即一些环境物质诱发具有遗传易感性个体 β 细胞发生自身免疫。由此推测，一旦环境因素对 β 细胞的损害超过个体遗传决定的 β 细胞损害的耐受程度，此时便发生 1 型糖尿病（图 2-1）。

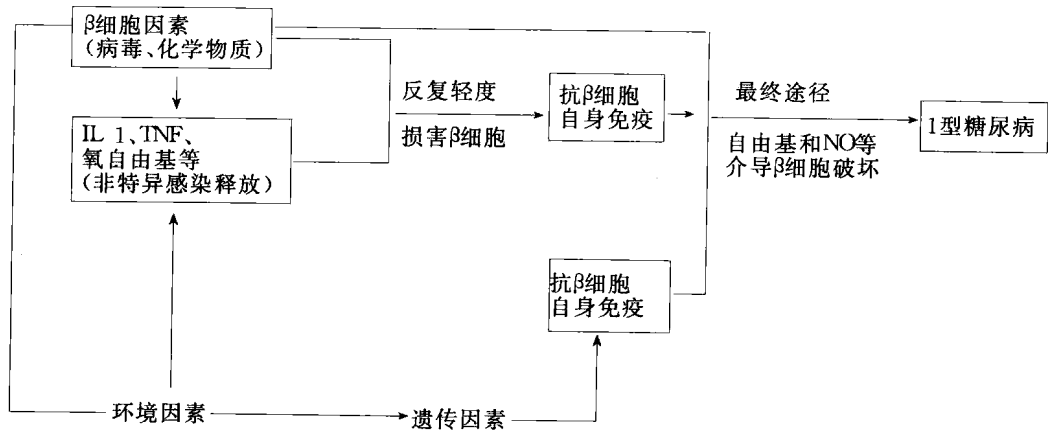


图 2-1 环境因素或环境-遗传因素联合（或纯遗传因素）损害 β 细胞的机制

它们通过释放细胞因子如白介素-1 (IL-1) 或肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等特异或非特异性因子损害 β 细胞。遗传因素起到允许作用和决定 β 细胞最初损害自身免疫启动的易感性。罕见的情况是特异性 β 细胞毒物质跨过自身免疫导致 β 细胞大量受损。比较常见的情况是：反复的 β 细胞损伤在遗传易感的个体中诱发继发性抗- β 细胞自身免疫；如此自身免疫亦可能发生在无环境因素的参予下而自发发生。 β 细胞死亡的最终共同途径可能来自过多产生的氧自由基或 NO 对 β 细胞的破坏。

四、1 型糖尿病的发病机制

现一般认为发病主要是由细胞免疫介导。有作者提出其发病模式：任何来自外部或内部环境因素（营养、病毒、化学物质、IL-1 等）将导致 β 细胞抗原的释放或病毒抗原表达于 β 细胞或与 β 细胞抗原具有相似性，上述抗原可能被居住在胰岛内的抗原提呈细胞（巨噬细胞）摄取，加工为致敏抗原肽，进一步活化抗原提呈细胞，结果产生和分泌大量细胞因子（IL-1 和 TNF 等），此外拥有受体的特异性识别致敏抗原肽的 T 辅助细胞（CD₄ 淋巴因子）出现在胰岛，将诱导一系列淋巴因子基因的表达，如 TNF，将反馈刺激抗原提呈细胞增加主要组织相容性复合物（MHC）亚类分子、IL-1 和 TNF 的表达。另