

# 糖尿病最新防治进展

李昌祁 主编  
孙贵民

中国医药科技出版社

登记证号:(京)075号

## 糖尿病最新防治进展

李昌祁 孙贵民 主编

\*

中国医药科技出版社 出版

(北京西直门外北礼士路甲38号)

(邮政编码 100810)

本社激光照排部 排版

北京市昌平精工印刷厂 印刷

全国各地新华书店 经销

\*

开本  $850 \times 1168 \text{mm}^{1/32}$  印张 10  $\frac{1}{2}$

字数 260 千字 印数 1—6500

1994年6月第1版 1994年6月第1次印刷

**ISBN 7-5067-1060-9/R-0943**

---

定价 9.00 元

# 目 录

## 第一篇 糖尿病基础研究新进展 ..... ( 1 )

### 第一章 胰内分泌腺激素与糖尿病 ..... ( 1 )

#### 第一节 胰内分泌腺局部解剖学及组织学 ..... ( 1 )

#### 第二节 胰岛素样活性物质的生理及生物化学 ..... ( 4 )

#### 第三节 胰腺肽类激素的生物化学和生理作用 ..... ( 9 )

#### 第四节 结语 ..... ( 26 )

### 第二章 糖尿病的代谢紊乱研究进展 ..... ( 30 )

#### 第一节 糖代谢紊乱 ..... ( 30 )

#### 第二节 脂肪代谢紊乱 ..... ( 32 )

#### 第三节 蛋白代谢紊乱 ..... ( 33 )

#### 第四节 脂蛋白代谢紊乱 ..... ( 34 )

### 第三章 糖尿病的病因和发病机制新说 ..... ( 43 )

#### 第一节 DM 的发病机制概述 ..... ( 43 )

#### 第二节 IDDM 的发病机制 ..... ( 44 )

#### 第三节 NIDDM~发病机制 ..... ( 50 )

### 第四章 糖尿病与免疫学和免疫遗传学关系 ..... ( 58 )

#### 第一节 概述 ..... ( 58 )

#### 第二节 IDDM 的免疫学和免疫遗传学 ..... ( 58 )

## 第二篇 糖尿病临床诊断学新进展 ..... ( 66 )

### 第五章 糖尿病临床流行病学新进展 ..... ( 66 )

#### 第一节 糖尿病现代临床流行病学概况 ..... ( 66 )

#### 第二节 我国糖尿病临床流行病学概况 ..... ( 69 )

|            |                                  |                  |
|------------|----------------------------------|------------------|
| 第三节        | 世界各国糖尿病临床流行病学概况 .....            | ( 7 8 )          |
| 第四节        | 糖尿病临床流行病学新进展 .....               | ( 8 0 )          |
| 第六章        | 糖尿病的急性代谢合并症 .....                | ( 8 3 )          |
| 第一节        | 糖尿病酮症酸中毒(DKA) .....              | ( 8 3 )          |
| 第二节        | 非酮症性高血糖高渗性糖尿病昏迷 .....            | ( 1 0 3 )        |
| 第三节        | 乳酸性酸中毒(LA) .....                 | ( 1 1 2 )        |
| 第七章        | 糖尿病与心血管疾病 .....                  | ( 1 2 0 )        |
| 第八章        | 糖尿病与外科疾病 .....                   | ( 1 2 4 )        |
| 第一节        | 糖尿病人手术前后的管理 .....                | ( 1 2 4 )        |
| 第二节        | 糖尿病合并普外科疾病临床处理 .....             | ( 1 2 9 )        |
| 第三节        | 糖尿病合并脑外科疾病的临床处理 .....            | ( 1 3 8 )        |
| 第四节        | 糖尿病合并骨外科疾病的临床处理 .....            | ( 1 4 1 )        |
| 第五节        | 糖尿病合并泌尿外科疾病的临床处理 .....           | ( 1 4 9 )        |
| 第六节        | 糖尿病合并胸外科疾病及其它外科疾病的临<br>床处理 ..... | ( 1 5 7 )        |
| 第九章        | 糖尿病与血液系统疾病 .....                 | ( 1 6 6 )        |
| 第一节        | 与糖尿病直接相关的血液病 .....               | ( 1 6 6 )        |
| 第二节        | 可能与糖尿病有关的血液病 .....               | ( 1 8 1 )        |
| <b>第三篇</b> | <b>糖尿病治疗学新进展 .....</b>           | <b>( 1 8 6 )</b> |
| 第十章        | 糖尿病营养治疗的现状与进展 .....              | ( 1 8 6 )        |
| 第一节        | 引言 .....                         | ( 1 8 6 )        |
| 第二节        | 营养治疗原则 .....                     | ( 1 8 7 )        |
| 第三节        | 营养素供给量的计算 .....                  | ( 1 9 3 )        |
| 第四节        | 少年糖尿病及糖尿病患者妊娠期的营养治疗<br>.....     | ( 2 0 2 )        |
| 第五节        | 几种糖尿病并发症的饮食治疗原则 .....            | ( 2 0 6 )        |
| 第六节        | 结束语 .....                        | ( 2 0 8 )        |
| 第十一章       | 糖尿病运动疗法的新进展 .....                | ( 2 1 8 )        |

|      |                             |       |
|------|-----------------------------|-------|
| 第一节  | 概述 .....                    | (218) |
| 第二节  | 现代糖尿病运动疗法的研究与进展 .....       | (219) |
| 第十二章 | 口服降血糖药物的新进展 .....           | (228) |
| 第一节  | 概述 .....                    | (228) |
| 第二节  | 现代口服降血糖药物临床应用及进展 .....      | (230) |
| 第三节  | 近年新开发口服降糖药物 .....           | (237) |
| 第十三章 | 胰岛素治疗的新进展 .....             | (248) |
| 第一节  | 概述 .....                    | (248) |
| 第二节  | 胰岛素的现代临床应用及进展 .....         | (249) |
| 第三节  | 近年新开发研究胰岛素制剂及新治疗方法<br>..... | (257) |
| 第十四章 | 糖尿病教育学研究及新进展 .....          | (263) |
| 第一节  | 概述 .....                    | (263) |
| 第二节  | 现代糖尿病教育学研究及进展 .....         | (264) |
| 第十五章 | 糖尿病护理学研究及进展 .....           | (274) |
| 第一节  | 糖尿病病人的心理护理 .....            | (274) |
| 第二节  | 应用胰岛素的护理 .....              | (283) |
| 第三节  | 糖尿病病人的家庭护理和出院指导 .....       | (287) |
| 第四节  | 糖尿病酮症酸中毒的护理 .....           | (288) |
| 第五节  | 糖尿病皮肤感染的护理 .....            | (291) |
| 第六节  | 糖尿病肾病的护理 .....              | (296) |
| 第七节  | 糖尿病合并冠心病的护理 .....           | (300) |
| 附录一  | 糖尿病学英汉常用词汇表 .....           | (305) |
| 附录二  | 新、旧制血糖值换算表 .....            | (317) |

# 第一篇 糖尿病基础研究新进展

## 第一章 胰内分泌腺激素与糖尿病

### 第一节 胰内分泌腺局部解剖学及组织学

#### 一、概述

胰腺是由上皮分化形成的有导管的外分泌腺和无导管的内分泌腺两部结构组成。胰外分泌腺主要分泌消化酶，经过导管管道流到十二指肠腔，促进食物的消化。胰内分泌腺所分泌的激素调节食物的吸收及营养物质在细胞内的贮存和代谢。胰内分泌功能障碍或靶细胞对激素的反应异常，都会导致营养物质内环境稳定的失调，包括产生重要的临床综合征——糖尿病。

#### 二、局部解剖学及组织学

胰内分泌腺是由大小不等，形状不规则的上皮细胞团所组成。H-E 染色时着色较淡，它们分散在着色较深的大量外分泌部腺泡之间，犹如岛状，故称胰岛（Pancreatic islets）。成人胰内，胰岛总数为 20 万~180 万，胰岛的体积占胰腺总体积的 2%~3%。胰岛总重量约为 1~2 克。胰尾部的胰岛数较多。小的胰岛由十多个细胞组成，大的可达数百个细胞。组成胰岛的胰细胞索排列成团，

索间有丰富的毛细血管网，细胞与毛细血管紧密相贴，细胞分泌的激素直接进入毛细血管内。

H-E 染色标本不能显示组成胰岛细胞类型。近年通过同位素标记的电镜放射自显影方法及特殊染色，对胰岛细胞超微结构有了进一步了解。并且能够区分出至少四种以上类型的胰岛细胞。

### (一) A 细胞 ( $\alpha$ -cell)

约占胰岛细胞总数的 10%~30%。该细胞约 20% 分布在胰头前部、胰体及胰尾部，此部是从胚胎背芽演变而来。约 0.5% 的 A 细胞主要分布在胰头后部的一个小叶之中，小叶与胰头前部由一层薄膜分开，此小叶是从胚胎腹芽演变而来的。

从胰岛细胞整体结构分布上看，A 细胞多分布于胰岛外周部。细胞较大，经 Mallory 氏染色，胞质呈鲜红色。细胞质内颗粒较粗，不为酒精所溶解。电子显微镜观察的重要特征是：细胞质内有许多粗大的分泌颗粒，圆形，大小相仿。颗粒外包界膜，中心部电子密度致密，外周部密度较低。细胞质内粗面内质网和游离核蛋白体较少，细胞内细胞器不发达，线粒体较少，体积也比较小。A 细胞分泌胰高血糖素，有促进糖原分解、升高糖的作用。胰高血糖素与 B 细胞分泌的胰岛素的作用相反，二者协同作用，维持血糖水平的相对稳定。

### (二) B 细胞 ( $\beta$ -cell)

细胞数量最多约占胰岛细胞总数的 60~80%。其中大部分分布在胰头前部及胰体、胰尾部，约 17~20% 分布在胰头后部的一个小叶之中。

从胰岛细胞整体分布上看，B 细胞多分布于胰岛的中心部。细胞体格较小。Mallory 氏染色，胞质呈桔黄色，胞质内颗粒细小，溶于酒精。电镜下可见：分泌颗粒大小不同，分布不匀，其结构因不同动物而异。人的 B 细胞的分泌颗粒，外包界膜，中心有致密的方形或长方形结晶小体，致密结晶小体与质膜之间有较大的间隙。细胞内细胞器发达，胞质内粗面内质网和游离核蛋白体较

多，线粒体较大，高尔基复合体较多较大。

根据许多临床实验研究和临床病理学研究，证实B细胞分泌胰岛素 (insulin) C肽及胰岛素原等物质 (此类物质的生物化学和生理作用本章第三节有详细介绍)。

### (三) D 细胞 ( $\delta$ -cell)

数量较少，约占5~10%。Mallory染色，胞浆呈兰色。电镜观察，分泌颗粒体积较大，外包质膜，内部电子密度较低，细胞器较少。临床研究实验证明，D细胞分泌生长激素释放抑制激素 (SS. Somatostatin)，其作用可能是抑制A、B细胞的分泌功能。此外D细胞还能分泌少量胃泌素。

新近研究发现还存在D<sub>1</sub>细胞，约占胰岛细胞总数0~5%，能够分泌舒血管肠肽。

### (四) F 细胞 (PP-cell)

数量少，约占2%以下。该细胞主要分布在胰头后部的一个小叶之中，只有极少数F细胞分布在胰头前部及胰体、胰尾部。F细胞主要分泌胰多肽 (PP)，这是一种分子量4200. 有36个氨基酸的胰内分泌激素，目前对它确切的生物化学合成过程及生理作用还不了解。

此外近年还发现Ec细胞，该细胞约占胰岛细胞0~5%，能够分泌5-羟色胺 (5-HT)。

表 1.1 胰岛细胞种类

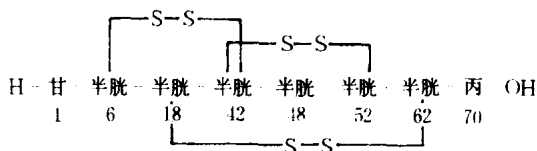
| 细胞种类 (主要类型)       | 约占胰岛细胞总数% | 分泌物         |
|-------------------|-----------|-------------|
| A 细胞 ( $\alpha$ ) | 20%       | 胰高糖素、胰高糖素原  |
| B 细胞 ( $\beta$ )  | 75%       | 胰岛素、C肽、胰岛素原 |
| D 细胞 ( $\delta$ ) | 3-5%      | SS 及少量胃泌素   |
| F 细胞 (PP)         | <2%       | 胰多肽 (PP)    |

## 第二节 胰岛素样活性物质的生理及生物化学

在血液胰岛素样活性物质中，胰岛素的活性只占其中的极小部分（约  $1/20000$ ）。大量临床实验证明，血清中的胰岛素活性可被胰岛素抗体阻断，这类不能被胰岛素抗体中和的胰岛素样活性称为不可抑制性胰岛素样活性（non-suppressible insulin-like activity, NSILA）或者称为非典型胰岛素（atypical insulin）。

NSILA 至少来源于二种物质。一种物质为大分子量胰岛素样蛋白质，称为 NSILA—P，可被酸性乙醇沉淀。血清中 NSILA—P 只对离体的胰岛素靶组织有作用，静脉注射后对完整机体没有作用，故本书不再对此种物质作进一步介绍。另一种物质为小分子多肽，即胰岛素样生长因子—I 和 II（IGF—I 和 IGF—II），统称为 NSILA—S。又有人称这种物质就是生长介质—C（Somatomedinc, SM—C）。这种物质能溶解于酸性乙醇，当它们从特异的载体蛋白解聚以后，才能对胰岛素的靶组织发挥作用。

机体一般通过两个途径来对抗循环血液中巨大的胰岛素样活性物质的能量，从而保持机体内环境的恒定。第一个途径是由 IGF 的载体蛋白所组成的缓冲系统。第二个途径为完整的毛细血管床，胰岛素样活性物质不能通过毛细血管，故不能达到靶组织。



### 一、胰岛素样生长因子（IGF）I 和 II 的生物化学

IGF—I 和 IGF—II 分子量分别为 7649 和 7471，IGF—I 具有 70 个氨基酸，IGF—II 具有 67 个氨基酸，都是单链多肽，都含有 3 个

分子内二硫链,与胰岛素原的化学结构十分相似。在A链区,IGF-1有38%、IGF-Ⅰ有44%与胰岛素原氨基酸排列顺序相同;在B链区则分别为48%和38%完全相同;胰岛素原的A链和B链由含有35个氨基酸的C链相连接,IGF-Ⅰ和IGF-Ⅱ也由C链相连,只是C链较短,分别为12肽和8肽;此外,IGF-Ⅰ和IGF-Ⅱ的C末端还连有8肽和C肽的D区,而胰岛素原没有D区结构。至于IGF-Ⅰ与IGF-Ⅱ的化学结构则更为相似(有62%结构完全相同)。

胰岛素原通过切割C肽两端的碱性氨基酸Arg-Arg和Lys-Arg,转变为双链结构的胰岛素。IGF的C肽两端没有这些碱性氨基酸,故体内保持单链结构。

IGF与胰岛素原的空间三维结构也十分相似,其差别是:1. IGF的C肽区域小于胰岛素原,但IGF的D肽与C肽在同一区域,似乎补偿扩充了C肽区。2. 与受体结合的亲水表面的氨基酸残基在数量上有很大区别。这些差别造成了IGF与胰岛素彼此竞争各自的受体,造成了生物学性能的差别。空间结构,尤其是亲水表面的部分相似性则导致IGF有胰岛素样活性,能与胰岛素竞争受体结合部位;相反,胰岛素也能竞争性地与IGF的受体结合,使胰岛素也有微弱的促生长作用。3. 胰岛素与抗体结合的两个位点,其一由B肽氨基末端和A<sub>8</sub>~A<sub>14</sub>组成,另一由A<sub>1</sub>,A<sub>19</sub>~A<sub>21</sub>以及β肽羧基末端组成。胰岛素的这些结构与IGF完全不同,在IGF此部位结构完全被D肽和C肽覆盖。这是胰岛素抗体不能中和IGF,以及IGF抗体也不能中和胰岛素活性的生化结构基础。

IGF与载体蛋白结合的位点在C肽和D肽区域,胰岛素和胰岛素原则不存在这种结合位点。

## 二、胰岛素样生长因子(IGF)的生理作用

### (一) 对糖代谢的促进作用

实验证明IGF能促进葡萄糖进入脂肪细胞转运,增高葡萄糖

氧化及其变成脂肪。故静脉注射 IGF 后,可引起血糖水平降低。IGF-Ⅱ 促进脂肪细胞 3-甲氧基葡萄糖的转运作用比 IGF-Ⅰ 强 2~3 倍。与胰岛素相比,促进 (1-<sup>14</sup>C) 葡萄糖的氧化和转变为脂肪的速度,IGF-Ⅰ 分别为 1:110, 1:125, IGF-Ⅱ 分别为 1:35, 1:57, 相差 60 倍左右。

## (二) 抑制脂肪的分解

IGF 能抑制肾上腺素或禁食动物对脂肪的分解,其抑制强度约为胰岛素的 1/50~1/100。当胰岛素抑制脂肪分解的强度达到最大程度时,胰岛素降低了肾上腺素诱导的 cAMP 和蛋白激酶活性的增强,IGF 也有同样的作用,但作用强度是胰岛素的 1/50。

IGF 与胰岛素的作用如此相仿,那么是否这两类激素作用于同一类受体?近年来实验表明:当脂肪细胞上的 IGF-Ⅰ 和 IGF-Ⅱ 的受体被证明和分离以后,这个问题便得到了解决。现已确认,IGF 与胰岛素能竞争性地与脂肪细胞胰岛素受体结合。受体结合的竞争曲线,与生物效应曲线有相关性,只是 IGF 对胰岛素受体的亲和力远远小于胰岛素。相反,IGF 受体的竞争曲线与生物效应曲线没有相关性,胰岛素不能竞争 IGF 与 IGF 受体的结合。IGF-Ⅰ 与 IGF-Ⅱ 竞争碘<sup>125</sup>标记 IGF 对 IGF 受体结合的程度差别远远大于它们的生物效应的差别。这些结果表明 IGF 对脂肪细胞的即刻作用是 IGF 作用于胰岛素受体而引起的。许多实验都支持这一论点。例如用胰蛋白酶短期处理脂肪细胞,破坏胰岛素受体,不仅胰岛素效应消失,而且也丧失了 IGF 的效应,也就是说,当脂肪细胞丧失了胰岛素受体时,它对 IGF 的反应性也随之丧失,只是 IGF 对受体结合能力的影响反应要比胰岛素迟钝些。IGF 对脂肪细胞膜上胰岛素受体的作用不仅影响其糖代谢,而且还影响其脂肪代谢。

## (三) 对细胞培养和软骨细胞代谢的促进作用

在细胞培养中,胰岛素通常需用促进细胞增殖剂,其浓度高达药理学剂量,而 IGF 只需生理性血清浓度,每升 10~100 微克

的 IGF 可促进纤维细胞分裂增殖。IGF 对细胞培养的生物效应远远大于离体组织，如对脂肪组织，心肌，骨骼肌和成纤维细胞，所需 IGF 与胰岛素浓度的比例分别为 1:60, 1:2 和 50:1。用部分纯化和全纯化的 IGF 也能得到相同的结果。

IGF 也作用于软骨细胞的代谢。它促进<sup>3</sup>H-尿嘧啶核苷渗入软骨细胞 RNA，促进无机硫酸根渗入软骨细胞的氨基多糖。甲状腺素可以加强这些促进作用。用受体结合试验和受体结合的竞争性抑制试验证明，软骨细胞存在特异的高亲和力的 IGF 受体，IGF 通过软骨细胞膜受体发挥它对软骨代谢的调节作用。胰岛素对软骨细胞 IGF 受体有很低的亲和力，这与胰岛素能微弱地促进软骨细胞内硫酸化作用相符合。

总之，IGF 通过受体发挥各类调节作用，可以看出 IGF 在调节合成代谢和细胞分裂方面与胰岛素有互补的关系。在促进合成代谢方面 IGF 的作用小于胰岛素，在促进细胞生长分裂方面则 IGF 的作用大于胰岛素。

### 三、胰岛素样活性物质在血液中的形式、活性及其该物质的来源

#### (一) 在血液中的形式及活性

血液中的胰岛素样活性物质主要有两类：1. IGF-载体蛋白复合物。2. 大分子量胰岛素样物质 (NSILA-P)，NSILA-P 在生理情况下，因受到毛细血管网的血管屏障限制，不能进入靶细胞，故不能表现生物活性。

IGF-载体蛋白复合物也没有胰岛素样的生物活性，需经酸性乙醇解聚后，释放出游离的 IGF，只有游离的 IGF 才能显示出胰岛素样活性。IGF 的载体蛋白有 50000 和 200000 分子量两种，后者是前者的四聚体。人脑脊液中没有 20 万分子量的载体蛋白，因此该物质不能透过血脑屏障。一般情况，约 78%，IGF 与 20 万分子量载体蛋白结合，只有 20~30% IGF 与 5 万分子量载体蛋白结

合。

IGF-载体蛋白复合物在血液中的含量约为每升1毫克。由于在血液中IGF几乎全部与载体蛋白紧密结合,而IGF的受体结合部位被掩盖或者改变了该部位的立体结构,使复合物丧失了受体结合的能力,故在整体动物内不能表现胰岛素样活性。但在整体内IGF有生长因子的作用,这是因为生长因子靶组织对IGF的敏感性远远高于胰岛素靶组织,循环血液中存在每升2微克的游离IGF就是以刺激生长因子的靶组织,但远不足以刺激胰岛素的靶组织。

在氧供不足或剧烈运动时,体内乳酸等酸性代谢物增多,不仅使IGF-载体蛋白解聚,升高游离IGF浓度,还能增高毛细血管通透性,减少对胰岛素样活性物质的血管屏障的限制作用。这就是非胰岛素依赖型糖尿病患者,运动时导致葡萄糖摄取增加,血糖水平下降的原因之一。

## (二) 来源

人体内胰岛素样活性物质的来源目前尚不完全清楚。临床实验发现;肝硬化患者免疫反应性IGF含量降低,总体IGF水平下降。IGF对肝硬化患者血清的结合率明显地低于正常人血清。大鼠肝脏灌注液、肝细胞、肝细胞培养液中均可测得IGF-载体蛋白质的动态分泌曲线,这些实验均直接和间接地显示了肝脏很可能是胰岛素样活性物质的生成部位。

IGF的化学结构与胰岛素非常相似,离体时又具备胰岛素样活性,但是胰岛素样活性物质与糖尿病的关系目前尚无临床资料证实。IGF可以化学合成,也可望用基因工程方法大量生长。一旦具备了足量的高纯度的IGF供进一步研究使用条件,那么就可明确IGF是否是一个主要的促生长因子,是否可以用于临床治疗糖尿病。糖尿病患者胰岛素分泌不足,但其胰岛素样活性物质的含量却与正常人一样。如果设法加速糖尿病患者的IGF-载体蛋白的解聚,减缓和消除蛋白屏障制约,使胰岛素样物质生物活性增高

2~3 倍,这就可能成为一个比注射胰岛素更方便,更优越的糖尿病患者更理想的治疗方法。

### 第三节 胰腺肽类激素的生物化学和生理作用

胰腺肽类激素,是由胰岛细胞分泌的肽类激素,本节主要介绍二种重要的胰腺肽类激素:胰岛素和胰高血糖素。

#### 一、胰岛素的生物化学和生理作用

##### (一) 胰岛素的分子结构

胰岛素是一种分子量较小的蛋白质,由 51 个氨基酸所组成,分为 A 和 B 两条链,A 链含 21 个氨基酸残基,B 链含 30 个氨基酸残基,两链之间由两个二硫链相连,在 A 链本身还有一个二硫键(见图 1-3-1)如果把这些二硫键还原,胰岛素即失去生理活性。

早在 1869 年,Langerhans 就发现了胰岛细胞,二十年后至 1889-1893 年间才由 Von Mering 与 Minkowsri 以及 Laguesse 等指出,兰氏小岛的分泌细胞群弥散分布于胰脏,并产生内源性抗糖尿病物质。1909 年 Meyer 命名此调节血糖水平的活性物质为胰岛素(Insulin)。加拿大学者 Banting 和 Best 在 1921~1922 中间从牛胰脏中分离出胰岛素,并以此作为治疗糖尿病的特效药。胰岛素的发现和应用为人类蛋白质的研究开辟了新领域,同时推动了临床内分泌学的迅速发展。1926 年 Abel 首次提纯获取结晶胰岛素,肯定胰岛素是真正的降血糖的有效成分而不是有效成分的蛋白质载体。1955 年由 Sanger 等阐明了牛胰岛素的氨基酸排列顺序。这是当时世界上唯一确知的一级结构的蛋白质分子,从此开辟了蛋白质结构分析的新纪元。50 年代 Berson 和 Yalow 等应用放射性碘标记的胰岛素与其抗体的专一性结合,创立了激素的放射免疫测定方法,推动了内分泌学和临床医学的迅速发展。1965

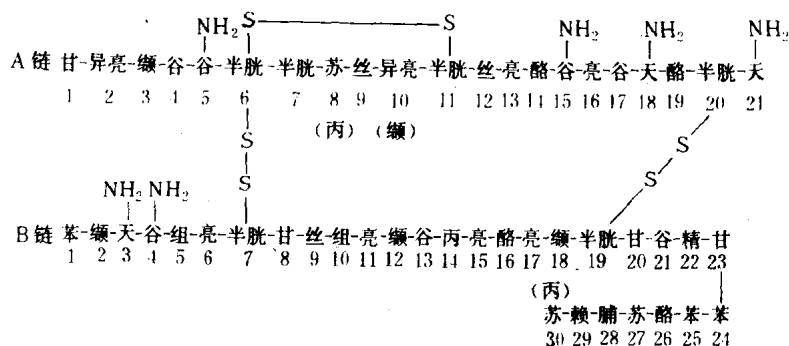


图 1-3-1 人胰岛素化学结构

当 B 链 30 苏→丙即为猪胰岛素

A 链 8 苏→丙和 A 链 10 异亮→缬即为牛胰岛素

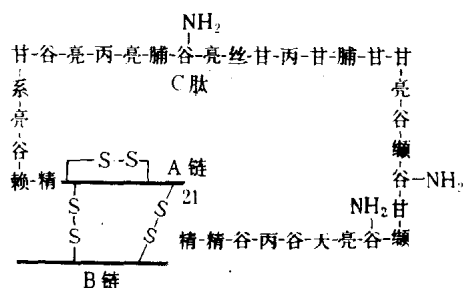


图 1-3-2 人胰岛素原

年中国及随后的美国、西德三家实验室独立地进行胰岛素的化学合成，中国首先在世界上获取了具有充分生物活性的结晶牛胰岛素。人工合成的 A、B 两条肽链通过二硫链的正确配对而形成与天然胰岛素相同构象的事实最有力地证明了蛋白质的一级结构是决定其高级结构的主要因素。1967 年 Steiner 等发现了胰岛素原，首次说明从激素原转变为活性激素的生物合成途径及其分泌原理。1967~1972 年间 Hodgkin 等和中国科学家先后用 X 光衍射法

测定了晶体猪胰岛素的空間结构和聚合成二体和六体的高聚物的机理，从分子水平上为探讨蛋白质激素的结构和功能关系奠定了良好基础。60~70年代 Cuatrecasas 等研究胰岛素受体与 Roth 等发现胰岛素受体的抗体，他们深入了解胰岛素的作用原理并提出自身免疫病的具体实例。70年代 Unger 和 Orci 等利用免疫组织化学技术，在细胞学水平上解释兰氏小岛中胰岛素、胰高血糖素以及生长激素释放抑制激素(SS)之间的相互关系及作用机理。70年代后期 Ullrich 等与 Itakura 等利用重组 DNA 技术阐明胰岛素 cDNA 的核苷酸顺序，利用基因工程将真核细胞的基因整合入原核细胞并使之转录表达，从而发展了可通过微生物工业大量生产人胰岛素的途径。1977年 Steines 发现胰岛素原还不是 mRNA 翻译的直接产物，直接产物是在胰岛素原 N 端上还连有一个 23 氨基酸片段的大分子，称前胰岛素原 (Preproinsulin)，此物富含疏水残基，有利于穿透粗面内质网膜的磷脂层。在特异蛋白内肽酶的作用下，这一 23 肽大分子片段很快被切除而脱离内质网，剩下的胰岛素原被转运到高尔基氏体并结合在高尔基氏体膜上，此时经特异蛋白水解酶的作用下，在两对碱性氨基酸处切开，胰岛素原即分解成胰岛素和 C 肽 (C-peptide)，并逐步形成不成熟的  $\beta$  分泌颗粒储存在微泡囊内。 $\beta$  分泌颗粒在成熟过程中，需要与 2 价锌结合，才能储存起来。当某些信号（如葡萄糖浓度增加等）到达  $\beta$  细胞时，这些  $\beta$  颗粒就移到细胞质周边，膜与细胞质融合，冲破膜外表面，隆起， $\beta$  颗粒解体，同时释放胰岛素、C 肽及一部分未分解的胰岛素原。从  $\beta$  颗粒形成到分泌胰岛素大约需 1~2 小时。

1983 年通过基因工程合成的商品人胰岛素开始应用于临床。

## (二) 胰岛素原的分子结构

胰岛素原 (proinsulin) 是胰岛素和 C 肽的前体，是一个比胰岛素分子大的单链多肽，由 86 个氨基酸组成。(见图 1-3-2) 可以把胰岛素原看作是由一条联接肽 (C 肽) 的一端通过精一赖二肽与胰岛素 A 链 N-末端的甘氨酸相连，另一端通过精一精二肽与 B

链C一末端的苏氨酸相连。不同种属的动物的C肽不同，例如猪的C肽为29肽，羊和牛的为26肽。

胰岛素原在分泌到血液之前，大部分（约95%）被分解为胰岛素、C肽和上述四个碱性氨基酸。最后只剩下少量胰岛素原与各分解代谢产物——同被分泌到血液中，胰岛素原的生物活性很弱。

### （三）胰岛素的分泌和代谢

胰岛素和C肽是呈等分子释放出 $\beta$ 细胞的，在生理情况下，胰岛素原释放很少，约占总分泌的5~10%。在某些病理情况下（如胰岛素瘤）血中胰岛素原可高达50~60%。胰岛素原的生物活性只有胰岛素的3~5%。C肽无生物活性，C肽分子结构的种属差别（前面已介绍过）和免疫特异性要比胰岛素大得多。

$\beta$ -细胞分泌的胰岛素先经门静脉进入肝脏，肝脏是胰岛素主要的效应器官之一。在此约40~50%的胰岛素被降解，余下的才进入体循环。每日大约分泌2毫克（50单位）胰岛素，约占胰腺储存胰岛素总量的1/5。正常成人空腹血浆胰岛素水平含量为10~20微单位/毫升，口服葡萄糖后可升高达5倍之多。肥胖的人血浆胰岛素水平偏高，儿童偏低。门静脉血中胰岛素的浓度是外周动脉血中浓度的2~3倍，静脉血中的3~4倍。

血浆中的胰岛素有游离和结合（与 $\beta$ 球蛋白）两种形式，因游离胰岛素可以与胰岛素抗体结合，故又称为免疫反应性胰岛素。

各种组织均可分解胰岛素，但最重要的组织是肝脏、肾脏、和肌肉，胰岛素除被特异性的胰岛素酯分解外，还可以在谷胱甘肽—胰岛素转氢酶的作用下，被分成A和B两条链，这两条链再分别被蛋白酶水解。

C肽经过肝脏时有约5%被摄取，且其代谢率比胰岛素慢（C肽的半衰期11.1min，胰岛素为5min）。故C肽在外周血中的浓度比胰岛素高约5倍。而胰岛素依赖型糖尿病患者一般胰岛素分泌水平低下，甚至测不到，空腹胰岛素水平常在0~5微单位/毫升，餐后无明显增加。注射胰岛素的患者应测血浆C肽水平含量，血