

代谢综合征与心血管疾病

Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease

原著 T. Barry Levine
Arlene Bradley Levine

主译 张 华 张代富

主审 胡大一



代谢综合征与心血管疾病

Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease

原 著 T. Barry Levine
Arlene Bradley Levine

主 译 张 华 张代富

主 审 胡大一

翻译助理 陈 巍 朱 茜

译 者 (以姓氏笔画为序)

王 华 王 琳 刘 玥 李 栩
李继敏 张 华 张代富 邵 莉

人民卫生出版社

Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease
T. Barry Levine, Arlene Bradley Levine

ISBN: 978-1-4160-2545-0

Copyright © 2006 by Elsevier. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.

ISBN-13: 978-981-259-760-1

ISBN-10: 981-259-760-3

Copyright © 2010 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. All rights reserved.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road
#08-01 Winsland House I
Singapore 239519
Tel: (65) 6349-0200
Fax: (65) 6733-1817

First Published 2010

2010 年初版

Printed in China by People's Medical Publishing House under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 授权人民卫生出版社在中国大陆境内独家发行。本版仅限在中国境内(不包括香港特别行政区及台湾)出版及标价销售。未经许可之出口,视为违反著作权法,将受法律之制裁。

图书在版编目(CIP)数据

代谢综合征与心血管疾病/(美)乐文(Levine, T. B.)主编;张华等主
译. —北京:人民卫生出版社, 2010. 11

ISBN 978-7-117-13464-4

I. ①代… II. ①乐…②张… III. ①代谢病-综合征-诊疗②心
脏血管疾病-诊疗 IV. ①R589②R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 180208 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2006-6682

代谢综合征与心血管疾病

主 译: 张华 张代富

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 24 字数: 583 千字

版 次: 2010 年 11 月第 1 版 2010 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13464-4/R·13465

定 价: 65.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前言

肥胖和代谢综合征在全球的发病率日益增加,直接威胁到世界范围的公共健康,并且导致2型糖尿病、冠心病、周围血管与脑血管病、高血压、心力衰竭和非心脏性老年病的流行。医务人员应了解代谢综合征引起的心血管、代谢并发症,以制定有效的防治措施。

代谢综合征的定义包括超重、高血压、脂质和糖代谢紊乱。虽然严重的代谢综合征表现是心血管疾病的病因,但代谢与血管病变的亚细胞机制并非一定相关。

心血管诊治领域的多学科研究已了解到代谢综合征已知危险因素的分子基础,包括不同的因素如遗传、饮食、不运动、超重、应激、感染、炎症和氧化应激。本书阐述了代谢综合征累及终末器官的机制以及与临床疾病的关系,探讨了运动、减重、营养、药物治疗影响代谢综合征的机制。

本书分五部分:

第一部分介绍了胰岛素代谢、血管、有丝分裂信号机制的背景。

第二部分讨论了氧化应激、致炎通路与胰岛素抵抗的分子联系,虽然遗传和环境共同导致胰岛素抵抗和代谢综合征,但胰岛素抵抗的发生主要为应激和炎症所致。促氧化剂和致炎症信号造成分子信号通路错综复杂从而导致胰岛素抵抗的发生。胰岛素抵抗是有效的炎症反应代谢的表现。这是一个重要的宿主反应,它可以保护免疫反应的能量需求,然而当它成为一种慢性状态时,这种有益的急性反应则变为有害。我们探索了炎症的各种来源。日常生活中无处不在的压力所引起的应激途径决定了其对炎症介质、血管功能和代谢的影响。从这个角度而言,应该要讨论脂肪组织,尤其是内脏脂肪组织的作用,因为它们的功能与免疫组织相似,造成局部和系统的胰岛素抵抗。

第三部分和第四部分阐述炎症和胰岛素抵抗所致的终末靶器官的效应。应激途径将胰岛素抵抗和血管功能障碍联系起来,内皮功能障碍和胰岛素抵抗相互影响并形成恶性循环,使得血管的代谢疾病的表现更加充分。然而,炎症和胰岛素抵抗不仅影响脂肪组织和血管,对肝脏、骨骼肌和心肌的代谢也有重要影响,导致动脉粥样硬化性血脂异常、运动障碍、糖尿病心肌病和其他疾病。

第五部分详细讨论了目前的预防性和治疗性生活方式的改变和药物干预对氧化应激、炎症、血管功能和胰岛素抵抗的作用机制。代谢综合征通常需要药物来进行干预。然而,生活方式的改变,包括运动和饮食方式的改变以及减重,是预防心血管疾病和代谢性疾病进展的最有效的手段,也是最值得期待的减少未来微血管和大血管并发症的手段。

本书是由从事心血管专业的心脏病专家编写，包括医生、运动生理学家、营养学家和学生。科学工作者和临床医师将会对本书意义深远的多学科研究法和详尽的干预方式感兴趣，而介入医生和内科医生则会对预防心脏病学部分感兴趣。

本书每一章节有其各自目录便于完整阅读。文章内容通俗易懂，深入浅出，要点部分被着重标出便于快速浏览。我们的目标是让心血管病专业人士更好地理解炎症和胰岛素抵抗、血管和代谢性疾病的相互作用。我们希望从这个角度对高危个人和高危人群的预防和治疗性措施提供更有效的帮助。我们还希望本书带给我们的领悟能为新措施的发展提供新的切入点，从而提高整个人群的血管和代谢性健康，最终有益于整个社会健康。

T. Barry Levine, Md, Facc
Arlene Bradley Levine, Md, Facc
张华 滕丽莉 译

目 录

第一部分 背景	1
第一章 胰岛素和胰高血糖素.....	3
第二部分 胰岛素抵抗的病因	19
第二章 氧化应激	21
第三章 炎症	33
第四章 精神应激和代谢综合征	63
第五章 脂肪组织与超重	76
第六章 脂肪组织的脂肪因子.....	101
第七章 胰岛素抵抗和代谢综合征.....	117
第三部分 靶目标和胰岛素抵抗的病因	143
第八章 内皮和一氧化氮.....	145
第九章 骨骼肌.....	177
第四部分 胰岛素抵抗的表现	195
第十章 脂质和致动脉硬化的脂质紊乱.....	197
第十一章 代谢综合征的并存疾病.....	220
第五部分 干预	235
第十二章 过氧化物酶增殖体激活受体.....	237
第十三章 运动.....	253
第十四章 减轻体重.....	283
第十五章 食物.....	294
第十六章 药物.....	336

第一部分

背 景

第一章 胰岛素和胰高血糖素

1

合成代谢和分解代谢

血糖的控制

胰岛素

结构

合成

分泌

胰岛素受体

胰岛素受体

定位——细胞膜穴样凹陷

微区和筏

小凹

位于小凹内的胰岛素受体

小凹的完整性与胰岛素相关信号转导

葡萄糖摄取

易化弥散

GLUT 蛋白

GLUT 的类型

GLUT4

胰岛素信号

磷脂 3-激酶代谢的胰岛素信号转导

原癌基因 c-Cbl 代谢的胰岛素信号转导

胰岛素介导的葡萄糖调节

脂肪合成

氨基酸摄取

胰岛素与内皮一氧化氮合成酶(eNOS)相互作用

胰岛素有丝分裂效应

胰岛素的其他活性

胰高血糖素

胰岛素分泌的终止

胰高血糖素的分泌

胰高血糖素对肝脏和脂肪组织的效应

小结

参考文献

胰岛素信号抵抗是一种心血管危险因素,它是代谢综合症的病理生理学基础。代偿性的高胰岛素血症具有有害的促有丝分裂和促炎症效应,但在正常生理下,维持胰岛素信号的敏感性对脉管系统具有保护效应。

合成代谢和分解代谢

代谢包含了细胞内所有高度协调的、有目的的酶反应,这些酶反应涉及分子(例如碳水化合物、蛋白、核酸、脂质和其他细胞成分)的合成、转化和降解。代谢过程包括两个同时存在又相互独立的过程:

1. 合成代谢是指由简单的前体转变为大

分子细胞成分的生物合成过程,这一过程是耗能的。它对细胞的生长、维持及存储燃料的合成是必需的。

2. 分解代谢是指将细胞环境中或细胞营养储存中的大分子降解为小的、简单的分子的过程,如乳酸、醋酸、二氧化碳、氨和尿素。分解代谢包括水解及随后的大分子氧化,通过这一过程简单的分子结构内蕴含的化学能量被释放出来,这些能量通过合成生理性高能量的三磷酸腺苷(ATP)而被储存。

在儿童期和生长发育过程中,合成代谢途径超过分解代谢途径。在正常健康成人中,这两个过程是平衡的。

血糖的控制

葡萄糖为哺乳动物细胞提供主要的代谢能量。血糖水平维持在相对较窄的范围内(72 ~ 126mg/dl)。这一范围是生理上要求的。在正常饮食的哺乳动物中,由于神经组织(例如大脑)中没有糖原及甘油三酯作为燃料储备,所以它需要利用血糖来作为能量来源。神经元对饥饿、急性低血糖的耐受能力较差,无法利用其他的能量来源如游离脂肪酸。如果血糖降至正常的一半水平,就可能会出现大脑功能紊乱的症状。血糖浓度降至20mg/dl就会出现昏迷。相反它对过高血糖水平所致的渗透负荷也无法耐受。

血糖具有很大的变化潜力。在一天中,血糖水平会发生间断性的、显著的波动,这与多种途径的葡萄糖摄入和葡萄糖清除有关:

1. 葡萄糖进入循环系统是通过餐后的胃肠道和肝脏、肾脏吸收后。
2. 葡萄糖从循环中清除主要通过神经组织、骨骼肌和免疫系统的能力消耗及内脏床、脂肪组织的摄取。

尽管如此,葡萄糖水平通过肝脏、胰腺β细胞核周围胰岛素敏感组织非常完美、协同的相互作用而受到密切调节。在生理状态下(例如锻炼),葡萄糖利用的主要部位是骨骼肌,在骨骼肌中,葡萄糖的代谢是通过有氧氧化和无氧糖酵解生成ATP。饮食来源的葡萄糖最初以甘油三酯的形式储存在脂肪组织、以糖原的形式储存在肝脏和骨骼肌中。

胰腺激素,特别是胰岛素和胰高血糖素是调节葡萄糖代谢的主要激素。

胰岛素

胰岛素是一种控制中间代谢的必须激素,它是一种合成代谢激素,它对于正常葡萄糖内环境稳态是必需的。胰岛素影响碳水化合物和脂质的代谢,对蛋白质和微量元素的

代谢具有显著的影响。胰岛素也能影响血管功能。此外,它具有抗炎和促有丝分裂的效应。

结构 胰岛素是一种相对小的蛋白,其分子量接近6kDa。

它由2个氨基酸链组成(A和B),二者通过二硫键连接。氨基酸序列在脊柱动物中高度保守。因此,一种哺乳动物的胰岛素在另一种动物中也具有生物学活性。

合成 胰岛素由朗格汉斯胰岛内的β细胞合成。

单一的氨基酸链(胰岛素原前体)是由mRNA转录而来,当单一的肽链去除顶端的插入进入内质网形成胰岛素原。在内质网内,内肽酶作用于单链的胰岛素原,这些酶切除肽链的中央蛋白即C肽,残留的羧基末端的A链和氨基末端的B链结合形成最终的胰岛素。A链和B链是通过二个二硫键连接的。

分泌 受到刺激时,胰岛素从胰腺β细胞内通过胞吐作用而被分泌出来。

胰岛素分泌的刺激 多种刺激可以引起胰岛素分泌。

刺激胰岛素分泌主要升高血糖超过空腹血糖。在大多数人类和哺乳动物中,空腹血糖在80 ~ 90mg/dl。其他营养分子(例如氨基酸和脂肪酸)血液浓度的升高也会引起胰岛素分泌。中枢性的胃肠道激素(例如肠促胰岛素)和神经刺激(例如位置和食物的味道)也会刺激胰岛素的分泌(表1-1)。

表 1-1 胰岛素分泌的刺激

葡萄糖
氨基酸
游离脂肪酸
胃肠道激素
神经刺激

胰岛素的分泌受到其他激素(例如人类生长激素、胎盘催乳素、雌激素和孕激素)上调,所有这些激素能增加胰岛素原前体mRNA,这些酶也参与胰岛素前体的加工处理。

胰岛素分泌的机制 胰岛素分泌触发似乎能升高胞浆内血糖。

血浆内葡萄糖水平升高促使葡萄糖通过低亲和力、高 K_m 的葡萄糖转运体 (GLUT), GLUT2 跨膜运输, 这使得细胞内的葡萄糖浓度也随之升高。GLUT2 通过与己糖激酶的结合而成为细胞内葡萄糖感受器的一部分。

线粒体葡萄糖代谢对于葡萄糖刺激胰岛素分泌而言是十分关键的。细胞内升高的葡萄糖代谢 (特别是通过糖酵解) 能提升 ATP-5' 二磷酸腺苷的比例, 这能抑制 ATP 敏感的 K^+ 通道。这一效应最终使得细胞膜电导、细胞膜去极化和细胞外 Ca^{2+} 流入发生改变。

胞浆内 Ca^{2+} 的升高被认为是最终造成含有胰岛素的分泌颗粒胞吐的触发剂。然而, 在胰岛素分泌中似乎也存在非 Ca^{2+} 依赖的途径。

胰岛素分泌的刺激物同时也能诱导胰岛素基因的转录和胰岛素 mRNA 的转译。

胰岛素释放 胰岛素向门脉循环中释放是双相的。葡萄糖刺激时, 血浆胰岛素数分钟内达到最初高峰, 胰岛素储存迅速耗尽。血浆胰岛素的第 2 次升高发生在葡萄糖负荷后 15~20 分钟之间, 它代表了新合成后立即释放的胰岛素。

胰岛素从胰岛毛细血管向门静脉弥散, 门静脉连接肝脏和体循环。首次通过肝脏时清除大约 50% 的胰岛素。

胰岛素受体 胰岛素受体是一种异四倍体糖蛋白, 存在于所有细胞上。

受体由 2 个区域组成, 细胞外区域和细胞内区域, 细胞外区域是激素结合区域, 而细胞内区域是生理反应的触发剂。细胞外区域及激素结合区域由 2 个 α 亚单位链组成。细胞内区域由 2 个 β 亚单位链组成, 这两个亚单位链穿透质膜进入细胞内区域。这些链之间由二硫键连接。

胰岛素受体

定位——细胞膜穴样凹陷

胰岛素通过胰岛素受体而发挥生理学效

应, 胰岛素受体是一种质膜糖蛋白。细胞内传递胰岛素信号的信号分子是随意的, 即它们与其他受体的信号途径是相同的。虽然这些信号分子很杂乱, 胰岛素在细胞内发挥特殊的代谢效应, 这与其他受体信号途径是不同的。

微区和筏 微区和筏位于细胞膜空间组织的部位, 它能为受体提供信号的特异性, 即便信号途径的本质是随意的。

细胞膜是相对无序的、松散的磷脂结构, 它被高度有序的、疏水性的微区中断。质膜的这些液态有序部分把脂质包裹起来, 从而形成细胞膜表面动态筏。

组成 脂筏基本没有磷脂。它们富含胆固醇和鞘脂 (例如鞘磷脂和糖脂)。它们的极性脂主要含有饱和脂肪酰基残基。这种脂质自发聚集在一起从而形成细胞膜液态有序的部分。

外筏和内筏的组成 鞘脂和糖基化磷脂酰肌醇 (GPI)-锚定蛋白是筏特有的组成, 但它们只附着于细胞膜双层的外质层。内质层 (筏的细胞质层) 的脂质成分似乎富含饱和脂肪酰基链而没有稳定的鞘脂。

区室化 脂筏可以提供特异性的骨架、锚定和接头蛋白的作用, 将信号分子分隔成特定的区域。脂筏具有吸收或祛除某一信号蛋白的功能。

脂筏多见于 GPI 锚定的质膜蛋白、非受体酪氨酸激酶和小凹蛋白。脂筏蛋白的物理分隔形成不同的微结构域, 以此影响这些蛋白的功能, 形成调控或效应分子。与脂筏相关的蛋白的一些基本结构包括:

- GPI 锚区——叶酸受体
- 十四烷和十六烷乙酰化的双乙酰化蛋白——类固醇激素受体协同激活因子 Src 家族的酪氨酸激酶
- 跨膜结构域——流感病毒血凝素多肽
- 小凹蛋白 (caveolin)——与胆固醇结合
- 与小凹蛋白相互作用的蛋白——蛋白间相互影响

除了对蛋白进行分隔排序以外,脂筏还具有很多其他的细胞功能,如:

- 被极化细胞的膜靶向作用
- 受体信号转导
- 内吞作用
- 通过胞饮摄取一些小分子

胞饮作用是一种聚集和内化一些小分子的能力,如被配体结合的叶酸受体。

小凹 小凹的形态与脂筏有关,是一种见于细胞膜的直径 50 ~ 100nm 的 Ω 形内陷。

小凹的空间分布限于细胞膜脂质结构域,通常占肌细胞膜表面的 1% ~ 4%,而在毛细血管内皮细胞中可以占据高达 30% 的面积。

小凹的形成 小凹可以由细胞膜中富含胆固醇和鞘脂的脂筏形成。事实上,小凹可以被认为是脂筏微结构域的一部分。

小凹的结构和功能取决于其所含的胆固醇的量。胆固醇浓度较高的小凹内陷明显,而低胆固醇浓度的小凹在形态上则显得平坦。在小凹的形成过程中需要一种被称为小凹蛋白的特异性结构蛋白参与。小凹蛋白可以见于细胞膜、小凹以及细胞内。

小凹蛋白 小凹蛋白属于膜蛋白家族,分子量为 21 ~ 25kDa。

小凹蛋白-1 大量表达于上皮细胞,而小凹蛋白-3 只表达于肌细胞。小凹蛋白-2 的组织分布类似于小凹蛋白-1。

结构 小凹蛋白-1 由 178 个氨基酸组成。小凹蛋白表面特殊的发夹样结构域使其氨基和羧基末端都朝向细胞质,以此可以自由和胞质内小分子相互作用。

小凹蛋白-1 短氨基末端的胞质内区域(残基 82-101)被称为“骨架结构域”,它可以直接相互作用于各种受体和信号分子。

小凹蛋白寡聚反应 小凹的外层结构由大量聚合小凹蛋白组成。

小凹的合成位于高尔基体中,经过两个阶段。小凹蛋白单体首先聚合成离散的、多价的寡聚体。随后,通过氨基末端残基的相

互作用,这些同源寡聚体逐渐聚合成凹样结构。

骨架功能 小凹蛋白作为一种骨架,对位于小凹上的脂质和信号分子起到支持的作用。

小凹蛋白易与胆固醇结合,这种特性强化了其与液相的质膜之间的联系。小凹蛋白家族成员有一种向小凹内聚集胆固醇、糖鞘脂和脂修饰信号蛋白的倾向。

小凹的分布 小凹可见于多数的真核细胞中,肌动蛋白细胞周边以及沿应力纤维分布,尤其多见于完全分化的细胞,例如:

- 脂肪细胞
- 成纤维细胞
- 平滑肌细胞
- 骨骼肌细胞
- 心肌细胞
- 上皮细胞
- I 型肺泡细胞

虽然其他类型的细胞也存在小凹,但其分布密度要远远低于上述细胞。

在脂肪细胞中,小凹数量的增加与其成熟的程度相一致。很多单个的小凹和群集的小凹在脂肪细胞膜中组成一个大的环形结构。无论是电镜还是光镜水平下都可以观察到。

小凹的功能 小凹的亚细胞水平的区室化分布是其功能体现的一部分,与细胞转运有关。小凹同样也具有类似于脂筏的功能,例如:

- 转运功能:对小分子、离子和叶酸囊泡内化胞饮的过程,对大分子的内吞和胞转,以及胆固醇转运
- 细胞钙离子调节
- 受体信号转导

小凹也可以调节受体信号转导的敏感性当小凹鸟苷三磷酸依赖的结构从肌膜处断裂时,受体信号通过内吞形成凹样分裂,从而导致受体封闭的过程。

小凹的信号转导 特殊的膜结构域,例

如:

- 小凹
- 黏着斑
- 细胞间通信位点

都具有多种分子之间相互协同的作用,来确保细胞能接收到来自环境的信号。

信号转导的区室化 小凹是信号转导过程中重要的调节因子,起到协调受体和下游信号转导分子间的相互作用,而后者在细胞受刺激后易位至细胞膜。小凹也能够易化不同信号级联反应间的交叉感知。

虽然很多受体激动剂有共同的细胞内信号通路,但是不同的受体仍有自己特异性的生物应答。小凹起到类似于“交换机”的作用,从空间上将位于细胞膜的信号转导级联区室化,让受体信号保持其各自的特异性和保守性。当为后续的调节激活而储备无活性的信号分子时,脂筏或小凹内选择性的吸收或排出某些关键信号分子,可能是将众多信号构成不同信号级联的途径之一。

以凹样结构为基础的特异性信号通路的组成 小凹参与很大一部分细胞内信号转导通路的构成。另外,包含小凹蛋白的亚细胞结构的再构建也可以见于很多激动剂刺激后的受体和信号分子。大多数位于或再分配至小凹的受体,信号转导作用在空间上可以高效地被分布在细胞表面。

位于小凹内的信号转导可以见于:

- 生长因子受体(如表皮生长因子,血小板分化生长因子);
- 胰岛素受体
- G 蛋白耦联受体(如乙酰胆碱能、血管紧张素 II 受体 AT1,缓激肽,儿茶酚胺,胆囊收缩素,内皮素)
- 一氧化氮合成酶(NOS)
- 肿瘤坏死因子(TNF)受体 1
- 非受体酪氨酸激酶(如 Fyn)
- 类固醇激素受体协同激活因子家族激酶
- G 蛋白
- 构成 Ras、Raf 和 Rho 家族的 GTPase

- 细胞外信号调节激酶(ERK)/促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)通路
- 腺苷酸环化酶
- 几种蛋白激酶 C(PKC)亚型
- 其他下游元素(如 SOS, Grb2, 磷酸肌醇 3-激酶 PI3K, 磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸)

小凹的信号分子靶向 信号分子可以通过脂质成分和分子骨架靶向定位于小凹。

- 凹样膜的脂质环境在吸引和组织受体和信号分子中起重要作用

许多来源于小凹的初级和次级信号蛋白和脂质间共价修饰,如十四烷和十六烷乙酰化的双乙酰化蛋白,异丙基组等,它们的酰基化位点是蛋白向亲脂性微环境易位的关键。

- 小凹蛋白骨架结构域直接和小凹相关的信号分子相互作用

小凹蛋白通常表现为激酶的抑制剂。小凹蛋白间相互作用可以将蛋白隔离于小凹内,起到调节或抑制其催化活性的作用,并使蛋白保持无活性状态。而这些无活性的信号分子可以在细胞膜的凹样结构内形成信号转导单元,当受体接收到特异性刺激后被再次激活。

小凹蛋白-1 的细胞质,氨基末端骨架结构域可以直接与某些受体和信号分子相互作用,如:

- 受体酪氨酸激酶,如:胰岛素受体
- 内皮一氧化氮合成酶(eNOS)
- 见于小凹的信号分子,如:Ras 和 Src

很多这一类的分子都包含有一个共同序列的能够与小凹蛋白-1 骨架结构域结合的位点。

小凹胆固醇含量 小凹内富含胆固醇。小凹内充足的胆固醇水平不仅决定了其形态和功能,受体信号转导的完整性也与膜胆固醇息息相关。由于胆固醇能直接与小凹蛋白-1 结合,影响小凹蛋白-1 间的相互作用,并调节许多信号分子,包括 eNOS、胰岛素受体、G 蛋白、Src 和 Ras。

细胞膜胆固醇含量 细胞膜胆固醇含量尤为重要。在哺乳动物细胞膜中大约有 85% 的游离胆固醇,这些游离胆固醇分子主要分布在质膜细胞质的表面。

小凹的生物理化环境,如膜的流动性和组成,可以显著地影响信号蛋白的功能。胆固醇可以调节膜的流动性和刚性等生物物理学特性。

然而,胆固醇的作用并不仅仅局限于细胞膜的结构组成,它还积极地通过修饰膜脂序列的结构域来调节细胞的生理功能,以及通过胆固醇活化转录因子调节基因的表达。

质膜胆固醇是受体和其他膜信号蛋白(如 G 蛋白)产生特定功能的关键。其影响的受体如下:

- β -肾上腺素受体激动剂
- 胰岛素
- 5-甲基四氢叶酸
- 视紫红质
- 催产素
- 胆囊收缩
- 转铁蛋白
- 乙酰胆碱

这些受体都需要正常的质膜胆固醇水平来优化其功能。

小凹胆固醇的耗竭与小凹结构的破坏有关,小凹胆固醇水平的降低也会抑制信号功能,例如:

- 表皮生长因子受体的反式激活
- 剪应力引起的内皮细胞 eNOS 的激活
- 胰岛素信号

位于小凹内的胰岛素受体 经过刺激,胰岛素受体也可以见于小凹内。胰岛素信号通路的受体和重要组成元素嵌于细胞膜中,是它们磷酸化和与小凹、小凹蛋白共定位的主要场所。

在活体内,小凹蛋白-1 作为一种分子伴侣,是脂肪细胞内胰岛素受体维持恰当的稳定性和功能的关键。小凹蛋白-1 的骨架结构域和胰岛素受体激酶区域的特异性序列(残

基 1193-1200)相结合。胰岛素受体的稳定和信号刺激都需要骨架结构域的参与。有趣的是,人类胰岛素受体内小凹蛋白结合序列(W1193L 和 W1200S)的突变可以导致严重的胰岛素抵抗综合征。

小凹是胰岛素受体信号转导靶向性和特异性的关键。其他配体也能在不产生胰岛素生理效应的情况下使用胰岛素信号级联的通路,举例如下:

- 经由胰岛素受体底-1 的整合素、干扰素、白细胞介素、胃泌素信号
- 其他许多刺激 PI3K 途径的配体

通过 3、4、5-三磷酸磷脂酰肌醇产物激活 PI3K 是一种普遍存在的连接细胞表面受体和细胞内的信号通路。微结构域内信号转导的选择性取决于受体编码的时程和全部 PIP3 的信号强度。微结构域蛋白(小凹蛋白和 flotillin-1)和胰岛素信号分子间的直接相互作用将这些分子在空间上和时间上组织起来,以保证特异性代谢性胰岛素信号转导的完整性。

小凹的完整性与胰岛素相关信号转导 与其他的小凹样受体相比,胰岛素受体信号转导的能力完全依赖于小凹内胆固醇含量和小凹完整性。小凹质膜胆固醇的耗竭和小凹结构的破坏并不引起胰岛素受体本身的完整性,而是导致选择性的胰岛素抵抗。胰岛素下游的物质代谢和血管控制受抑制,而经由 MAPK 通路的胰岛素信号传导并不受影响。

小凹胆固醇耗竭和胰岛素受体 细胞膜胆固醇的耗竭可以破坏小凹的结构和功能。实验证明,使用环糊精来吸取细胞膜中的胆固醇可以使小凹变得平坦。

小凹结构的消失对胰岛素信号转导的以下几方面没有影响:

- 细胞膜胰岛素受体的数量
- 对胰岛素的亲和力
- 细胞膜中小凹蛋白水平
- 胰岛素受体和小凹蛋白间的相互作用

- 胰岛素受体胰岛素刺激的自身酪氨酸磷酸化作用
- IRS-1 丝氨酸/苏氨酸的磷酸化
- 胰岛素激活的 MAPK 通路

然而,胆固醇耗竭导致的小凹破坏的确还抑制了下游蛋白激酶 B(PKB)/Akt 激酶的激活,也因此干扰了胰岛素刺激的葡萄糖摄取和 eNOS 的激活。通过 Cbl 活化蛋白(CAP)/c-Cbl 的位于膜微结构域和脂筏的平行葡萄糖摄取通路,同样对其结构完整性敏感,可以导致小 GTP 结合蛋白 TC10 的激活。

葡萄糖摄取

葡萄糖转运是葡萄糖代谢过程中的限速步骤,是高度可调控的过程。

易化弥散 葡萄糖通过易化扩散转运入细胞内。

由于碳水化合物无法渗透入细胞质膜的磷脂双分子层,所以葡萄糖不能通过简单的扩散进入细胞内。细胞膜的葡萄糖转运受特异性跨膜己糖或葡萄糖转运蛋白的影响。GLUTs 是一种能使葡萄糖形成亲水通道而通过细胞膜的脂质双分子层的蛋白。

GLUT 蛋白 GLUT 蛋白家族以拥有大约 500 个氨基酸的一条多肽为特征。当蛋白通过细胞膜时,氨基末端和羧基末端同时暴露于胞浆内。当一个单向的葡萄糖转运梯度形成后,细胞内游离葡萄糖迅速移动,并在己糖激酶的作用下磷酸化形成 6-磷酸葡萄糖。

GLUT 的类型 GLUTs 可以表达于细胞膜,也可以在特异的刺激应答后易位至细胞膜。GLUTs 根据其亚细胞定位和组织表达各不相同。GLUTs 在不同的组织中有其特异性的葡萄糖转运方式。

目前已发现很多葡萄糖转运蛋白的类型: GLUT1-GLUT12, 位于中枢神经系统的 GLUTX1, 以及肌醇转运蛋白 HMIT1。GLUT1 在人体普遍表达,起到最基础的葡萄糖摄取

的功能。葡萄糖亲和力较低的 GLUT2 位于肝脏和胰岛 β 细胞。GLUT2 在糖原分解和糖异生时将葡萄糖从肝细胞内向外转运。葡萄糖亲和力最高的 GLUT3 表达于胚胎发育过程和成人神经元中。GLUT4 绝大多数位于成熟的脂肪细胞以及骨骼肌和心肌中,也可以见于脑组织和肾脏中。

GLUT4 GLUT4 并不是表达于细胞膜,而是需要被激活和膜易位。胰岛素是 GLUT4 主要的激活物,也是唯一的由胰岛素控制葡萄糖转运蛋白。

由于 GLUT4 是骨骼肌、心肌和脂肪组织的主要转运蛋白,葡萄糖的摄取只能通过易化扩散来实现。在这些组织中,胰岛素激发的葡萄糖摄取也因此由 GLUT4 亚型来介导。相反,肝脏、炎性细胞和脑组织并不需要胰岛素或其他激活物来摄取葡萄糖。

GLUT4 的基础状态 位于脂肪、骨骼肌和心肌细胞中对胰岛素敏感的 GLUT4 贮存于细胞质和微管泡系统,并处于无活性状态。

在基础状态下, GLUT4 缓慢地在一个或更多的微管泡区域和细胞膜之间循环。在未刺激的情况下,约 95% ~ 97% 的转运蛋白驻留于细胞内。

GLUT4 的激活 当胰岛素和其受体结合后, GLUT4 迅速从细胞内易位至活化的细胞表面,形成稳态分布。

胰岛素触发 GLUT4 囊泡的胞吐频率的增高。GLUT4 囊泡最终蓄积于细胞表面,向富含小凹的区域的细胞膜缓慢转移,与细胞膜相融合,然后导致 GLUT4 的膜蛋白插入,并在该区域转运葡萄糖。胰岛素不仅从细胞内向细胞表面募集转运蛋白,还能提高转运蛋白的内在活性,因此产生有效的葡萄糖摄取。

除了胰岛素还能发动 GLUT4 易位至细胞膜的刺激还有:

- 肌肉收缩
- 低氧血症

胰岛素信号

同一个胰岛素受体可以控制不同的信号通路

- 葡萄糖, 脂质, 氨基酸转导和代谢的代谢信号
- 血管信号转导激活内皮一氧化氮合成酶 (eNOS)
- MAPK 通路控制有丝分裂

磷脂 3-激酶代谢的胰岛素信号转导 胰岛素受体的细胞内部分是能够激发自身生理应答的酶。胰岛素受体的作用类似于酪氨酸激酶, 它将细胞内靶蛋白的磷酸基从 ATP 转变成酪氨酸残基。

胰岛素受体的自体磷酸化 与胰岛素结合后, 胰岛素受体就会自体磷酸化。

特别地, 当胰岛素与胰岛素受体的细胞外 α 亚单位结合后, 受体改变结构, 将细胞内的 β 亚单位上的多个酪氨酸残基自体磷酸化。

胰岛素受体的酪氨酸激酶的活性 胰岛素受体的自体磷酸化催化了 β 亚单位的酪氨酸激酶的活性。在这个过程中, β 亚单位磷酸化许多细胞内的靶蛋白, 提升了它们的活性。部分酪氨酸磷酸化了的靶蛋白是连接蛋白, 比如:

- 胰岛素受体底物 IRS-1、IRS-2、IRS-3 以及 IRS-4
- Shc
- Gab-1
- 相关受体底物 (APS)
- p53/58
- SIRP
- c-Cbl

这些连接蛋白自身都是酶, 当它们被磷酸化时, 能够激活其他的酶, 并能够最大限度地介导胰岛素的生理作用。

胰岛素受体底物 IRS 分子包含多个酪氨酸磷酸化点。胰岛素受体磷酸化 IRS 蛋白

后激活 PI3K。IRS 蛋白有许多亚型。尽管 IRS 家族有许多共性, 但是不同的亚型有其特殊的作用, 并且与胰岛素的不同生理作用相关:

- IRS-1 是骨骼肌细胞中主要的信号转导分子;
- IRS-2 分布于肝脏和胰岛 β 细胞中。

IRS-1 和 IRS-2 都参与骨骼肌、脂肪组织及肝脏的代谢和有丝分裂应答的调节。IRS-1 和 IRS-2 的亚细胞分布由胰岛素调节。胰岛素在临近质膜的地方释放一组 IRS-1、IRS-2 以及类似“脚手架”的细胞骨架, 使得这些分子能够从微粒部分移至胞浆部分, 成为可溶性蛋白。

磷酸肌醇 3-激酶 磷酸化的 IRS 通过与 PI3K 的 p85 调节亚单位结合, 激活 PI3K, 然后激活了 PI3K 的 p110 催化亚单位。PI3K 催化了质膜上的 PIP3 及磷酸肌醇部分的产生。这些化合物一起激活了 3-磷酸肌醇依赖的激酶 (PDKs), 包括 PDK-1。

Akt/蛋白激酶 B PDK-1 的下游靶点是丝氨酸/苏氨酸激酶的两类类型:

- Akt, 即蛋白激酶 B 的 α/β 亚型;
- 不典型的蛋白激酶 C 的亚型。

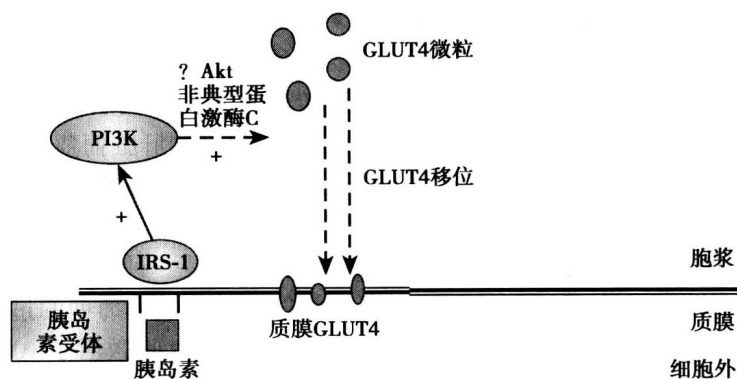
目前的证据在显示 Akt 是否参与葡萄糖转运信号转导过程方面自相矛盾, 但是这类激酶中有个别参与了激活 GLUT4 转运至质膜 (图 1-1)。

蛋白激酶 C 不典型的蛋白激酶 C 作为一个不可缺少的分子, 能够启动胰岛素依赖的以及非胰岛素依赖的通路, 进一步加速。

- 通过 GLUT4 的移位转运葡萄糖;
- 糖原合成;
- 蛋白合成。

蛋白激酶 C 亚群 蛋白激酶 C 是丝氨酸/苏氨酸激酶。根据相对应的辅酶, 蛋白激酶 C 有 3 个结构亚群:

1. 常规蛋白激酶 C ($\alpha, \beta_1, \beta_2, \gamma$): 激活依赖于 Ca^{2+} 和甘油二酯 (DAG) 或佛波酯;



►► 图 1-1 胰岛素诱导的磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K)-Akt/非典型蛋白激酶 C (aPKC) 细胞葡萄糖摄取通路。GLUT, 葡萄糖转运体; IRS, 胰岛素受体底物

2. 新蛋白激酶 C (δ, ϵ, θ): 激活不依赖于 Ca^{2+} , 但是依赖于甘油二酯和佛波酯;

3. 非典型蛋白激酶 C (ζ, τ): 激活不依赖于 Ca^{2+} 和甘油二酯 (DAG) 或佛波酯。

蛋白激酶 C	Ca^{2+} 依赖	甘油二酯 (DAG) 依赖
常规蛋白激酶 C	是	是
新蛋白激酶 C	否	是
非典型蛋白激酶 C	否	否

不依赖于 Ca^{2+} 和甘油二酯 (DAG) 激活的非典型蛋白激酶 C 可以被下列激活:

- 酸性磷脂
- PIP3
- 磷脂酸

非典型蛋白激酶 C 亚型之间在胰岛素信号转导通路中功能可以相互转换。

与非典型蛋白激酶 C 相对应, 常规的蛋白激酶 C 并非有助于葡萄糖转运, 相反, 它们是胰岛素信号转导的抑制剂, 起负反馈的作用。

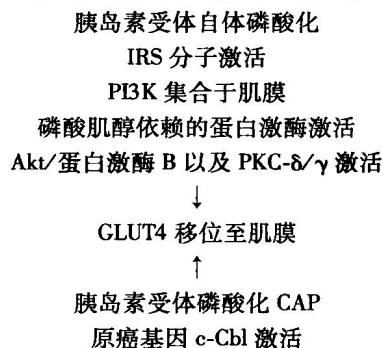
原癌基因 c-Cbl 代谢的胰岛素信号转导 独立于 PI3K 通路的其他胰岛素信号转导通路对于葡萄糖转运可能很重要。胰岛素加速 GLUT4 移位需要至少两条平行但是不同的胰岛素受体介导的信号转导通路:

- 一条通路激活 PI3K (前面已经讨论);

- 另一条激活 GTP 连接的小分子蛋白 TC10。

后一条通路是一条原癌基因通路。TC10 位于质膜上富含小凹蛋白的脂质微型区域, 它独立于 PI3K 通路, 参与 GLUT4 移位 (表 1-2)。

表 1-2 平行的信号转导介导胰岛素加速的葡萄糖转运



c-Cbl 通路 与 PI3K 依赖的信号转导通路平行, 胰岛素同时激活了 GTP 结合的小分子蛋白 TC10。

尤其是胰岛素依赖的 Cbl 激活蛋白 (CAP) 的磷酸化使得原癌基因产物 c-Cbl 聚集于质膜上的微型区域, c-Cbl 通过 APS 与胰岛素受体结合, c-Cbl 被胰岛素受体酪氨酸磷酸化, c-Cbl 与 Cbl 激活蛋白之间的作用导致 Cbl 与胰岛素受体分离, 允许 Cbl 激活蛋白与质膜微型区域上的 flotillin 结合。通过小型