

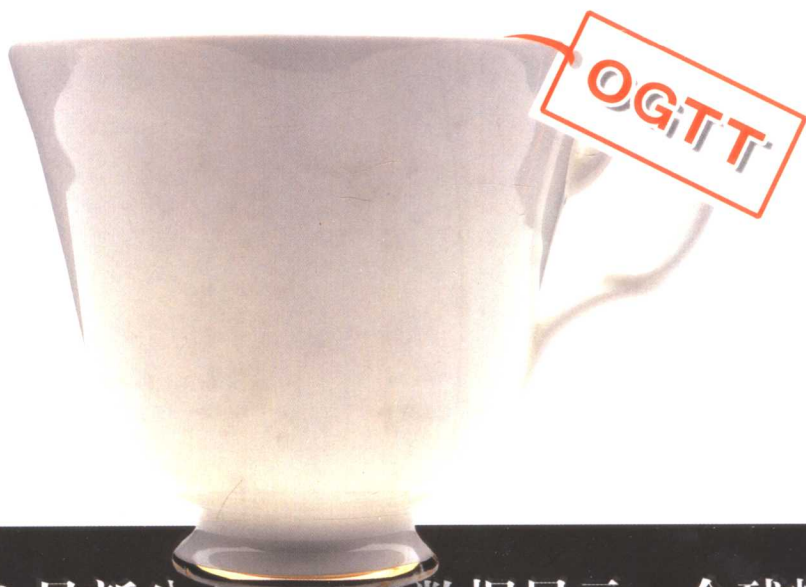
一些糖尿病专家建议，应从饮食治疗、运动治疗、药物治疗、自我监测和健康教育五方面入手，“五管齐下”遏制我国糖尿病发病率上升的势头。

叶山东 编著
朱禧星

安徽
科学技术
出版社

LINCHUANG TANGNIAOBINGXUE

糖尿病学



据 WHO 最新公布的权威数据显示，全球糖尿病患者的人数已超过 1.77 亿，预计到 2025 年将达到 3.7 亿。糖尿病患病率前 3 位的国家分别是印度、中国和美国。糖尿病已成为危害人类健康的最大凶手之一，并且有扩大化和年轻化的趋势。

中国版本图书馆CIP数据
R587.1
I. 临床糖尿病学
2008.10

临床

LINCHUANG TANGNIAOBINGXUE

糖尿病学

叶山东 编著
朱禧星



安徽
科学技术

出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床糖尿病学/叶山东,朱禧星编著. —合肥:安徽科学技术出版社,2005. 10

ISBN 7-5337-3336-3

I. 临… II. ①叶…②朱… III. 糖尿病-诊疗
IV. R587.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 035176 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)2833431

E-mail: yougoubu@sina. com

yougoubu@hotmail. com

网址: www. ahstp. com. cn

新华书店经销 合肥晓星印刷厂印刷

*

开本: 787×1092 1/16 印张: 19.5 字数: 446 千

2005 年 10 月第 1 版 2005 年 10 月第 1 次印刷

印数: 4 000

定价: 42.80 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,其患病率随年龄的增长而增高。我国近 20 年来的糖尿病患病率(包括成年人和老年人)均有增高,而老年人患病率增高更为明显。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 岁以上人群患病率达 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 岁人群糖尿病患病率为 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 岁以上人群高达 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 4 位。21 世纪初,我国随着社会的人口老龄化(>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一组代谢性疾病,并根据糖尿病发生的病因不同而分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病和特异型糖尿病,新的诊断和分型标准已于 1999 年获得 WHO 的认可并被广泛采用。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,糖尿病性神经病变,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,并有易患各种细菌感染和结核病危险等。因此说糖尿病是个影响多系统多器官的疾患。因糖尿病特别是 2 型糖尿病,往往没有典型的“三多一少”症状,常常因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、误诊和误治。在编写此书时,作者广泛搜集新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,可供各临床医师参考之用。

陆正伟

2005 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,糖尿病患病率呈逐年增高趋势。现在全球约有糖尿病患者 1.3 亿,我国约有糖尿病患者 4000 万。据流行病学调查估计,在未来的 25 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,为力求反映国内外临床糖尿病现状并兼顾一些基础研究的进展,作者怀着学习的心态,遵循求实的原则,复习国内外有关文献,编写了《临床糖尿病学》一书,就糖尿病病因、诊断和分型、糖尿病预防和治疗、糖尿病急性并发症和慢性并发症的预防和治疗、糖尿病与高血压、糖尿病与低血糖、糖尿病与妊娠、糖尿病与心理障碍、糖尿病与感染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。

叶山东 朱禧星

2005 年 2 月

目 次

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 糖尿病流行病学	11
第一节 糖尿病流行特点	11
第二节 糖尿病的筛查	13
第三节 糖尿病流行病学调查常用的统计指标	14
第三章 糖尿病的预防	16
第一节 一级预防	16
第二节 二级预防	17
第三节 三级预防	19
第四节 糖尿病社区防治模式的建立	23
第四章 糖尿病的分型	24
第一节 先前糖尿病分型	24
第二节 新的糖尿病分型	24
第三节 糖尿病新分型的特点	29
第五章 糖尿病的病因学	30
第一节 1 型糖尿病的病因和发病机制	30
第二节 2 型糖尿病的病因和发病机制	36
第六章 糖尿病的诊断和鉴别诊断	46
第一节 糖尿病的症状	46
第二节 血糖测定与糖尿病的诊断	47
第三节 糖尿病的鉴别诊断	49
第七章 糖尿病实验室检查	54
第一节 葡萄糖耐量试验	54
第二节 尿液检查	55
第三节 糖基化蛋白测定	56
第四节 胰岛 B 细胞功能的评价	57

第五节 胰岛素抵抗的评价	60
第六节 胰岛自身抗体的检测	62
第八章 糖尿病的降血糖治疗	63
第一节 糖尿病教育	63
第二节 糖尿病饮食治疗	64
第三节 糖尿病的运动疗法	80
第四节 口服抗糖尿病药物	82
第五节 胰岛素	98
第六节 胰岛移植	110
第七节 胰岛素转基因治疗	113
第八节 中医中药	114
第九节 常用抗糖尿病药物的联合治疗	115
第十节 生病期间的糖尿病管理	116
第十一节 2 型糖尿病的治疗程序	116
第十二节 糖尿病监测	117
第十三节 糖尿病全面控制标准	119
第九章 糖尿病酮症酸中毒	122
第一节 糖尿病酮症酸中毒的诱因	122
第二节 病理生理	122
第三节 临床表现	125
第四节 实验室检查	125
第五节 诊断和鉴别诊断	127
第六节 治疗	129
第七节 预防	132
第十章 糖尿病高渗非酮症昏迷	134
第一节 病因和发病机制	134
第二节 临床表现	135
第三节 实验室检查	136
第四节 诊断和鉴别诊断	136
第五节 治疗	137
第六节 预防	138
第十一章 乳酸酸中毒	139
第一节 乳酸代谢	139
第二节 病因和发病机制	140
第三节 实验室检查	142
第四节 临床表现	142

第五节 治疗·····	142
第六节 预防·····	144
第十二章 糖尿病慢性并发症的发生机制·····	145
第一节 高血糖和糖尿病慢性并发症·····	145
第二节 氧化应激和糖尿病慢性并发症·····	148
第十三章 糖尿病心脏病·····	153
第一节 流行病学·····	153
第二节 糖尿病心脏病病理·····	153
第三节 糖尿病心脏病发生的危险因素·····	154
第四节 糖尿病心脏病的发生机制·····	157
第五节 糖尿病心脏病的诊断·····	158
第六节 糖尿病心脏病的防治·····	159
第十四章 糖尿病和高血压·····	165
第一节 流行病学·····	165
第二节 糖尿病高血压的发生机制·····	165
第三节 高血压对糖尿病慢性并发症的影响·····	167
第四节 糖尿病高血压的诊断和分类·····	168
第五节 糖尿病高血压的防治·····	170
第十五章 糖尿病肾病·····	179
第一节 流行病学·····	179
第二节 糖尿病肾病病理·····	180
第三节 糖尿病肾病的病因和发病机制·····	181
第四节 糖尿病肾病的诊断和分期·····	190
第五节 糖尿病肾病的防治·····	192
第十六章 糖尿病眼病·····	198
第一节 糖尿病视网膜病变·····	198
第二节 糖尿病与白内障·····	208
第三节 糖尿病与青光眼·····	209
第十七章 糖尿病神经病变·····	211
第一节 流行病学·····	211
第二节 糖尿病神经病变病理改变·····	211
第三节 糖尿病神经病变病因和发病机制·····	212
第四节 糖尿病神经病变的分类和诊断·····	213
第五节 治疗·····	218
第十八章 糖尿病和脑血管病变·····	222

第一节	危险因素	222
第二节	诊断和鉴别诊断	224
第三节	脑血管病变的预防和治疗	226
第十九章	糖尿病足	230
第一节	流行病学	230
第二节	糖尿病足的病因和发病机制	230
第三节	糖尿病足的检查	232
第四节	糖尿病足部病变的分级和分类	233
第五节	预防和治疗	234
第二十章	糖尿病和皮肤病变	238
第一节	黑棘皮病	238
第二节	坏死松解性游走性红斑	238
第三节	糖尿病性溃疡	239
第四节	糖尿病硬皮病样综合征	239
第五节	糖尿病性硬肿病	240
第六节	环状肉芽肿	240
第七节	皮肤瘙痒症	241
第八节	糖尿病性皮肤大疱	241
第九节	糖尿病性类脂质渐进性坏死	242
第十节	糖尿病性胫前斑点	242
第十一节	糖尿病性黄瘤	243
第十二节	皮肤感染	243
第二十一章	糖尿病和妊娠	245
第一节	妊娠对糖代谢的影响	245
第二节	糖尿病对胎儿和孕妇的影响	246
第三节	流行病学	248
第四节	妊娠糖尿病的筛选和诊断	248
第五节	妊娠期糖尿病的治疗	249
第六节	妊娠糖尿病的转归	251
第二十二章	糖尿病围手术期的处理	253
第一节	手术和麻醉对代谢的影响	253
第二节	糖尿病围手术期的处理	254
第二十三章	糖尿病和感染	256
第一节	糖尿病易发生感染的机制	256
第二节	感染对糖尿病代谢的影响	257
第三节	糖尿病患者各系统常见的感染	257

第四节	糖尿病合并感染的预防和治疗·····	260
第二十四章	糖尿病和低血糖·····	261
第一节	糖尿病低血糖的原因和诱因·····	261
第二节	低血糖的病理生理·····	264
第三节	低血糖的临床表现和诊断·····	265
第四节	低血糖的处理·····	266
第二十五章	糖尿病患者的心理变化和对策·····	268
第一节	糖尿病影响个体心理变化的主要因素·····	268
第二节	糖尿病患者不同时期的心理变化和处理·····	269
第二十六章	胰岛素抵抗与代谢综合征·····	274
第一节	胰岛素抵抗的评价·····	274
第二节	胰岛素抵抗的危害性·····	274
第三节	代谢综合征的组成和诊断·····	275
第四节	胰岛素抵抗的病因·····	276
第五节	胰岛素抵抗或代谢综合征的防治·····	277
第二十七章	糖尿病控制和前瞻性研究·····	280
第一节	糖尿病控制与并发症试验·····	280
第二节	英国前瞻性糖尿病研究·····	281
附录		
	糖尿病病人的随访表·····	286
	常用英汉名词对照表·····	287
参考文献 ·····		291

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,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。体内的糖一部分以糖原形式储存,但量不多,约为 500 g。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 200~400 g。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、脑和红细胞含量较少。正常人体液中葡萄糖总量仅为 15~20 g(83~110 mmol/L),但其转换速度很快,每分钟转换 120~180 mg,一天 170~260 g。就血浆中的葡萄糖而言,空腹时,其半衰期为 60~80 min,因此,若不及时补充,血糖将在 1 h 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。空腹时血糖维持在 3.3~6.1 mmol/L(60~110 mg/dl)。餐后血糖一般不超过 8.33 mmol/L(150 mg/dl)。血糖浓度的相当稳定,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 h,血糖浓度维持在 4.44~5.28 mmol/L,葡萄糖的利用约维持在 2 mg/(kg·min),其中 0.8~1.0 mg/(kg·min)主要由神经元和其他非胰岛素依赖的组织(如红细胞、肾脏和内脏)摄取。休息时葡萄糖由胰岛素依赖的组织摄取相对较少(主要为肌肉摄取,占其葡萄糖利用的 30%~50%,其他包括心脏和脂肪组织等)。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、肠黏膜和运动 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原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 70~100 g 糖原,空腹 24 h 后几乎被耗尽。如空腹继续下去,肝糖原将不再重新形成,空腹 48~72 h 后,血糖下降至 2.50~3.33 mmol/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(FFA)和酮体水平的明显升高,FFA 和酮体可成为另一种能源,因此机体对葡萄糖的需求下降。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低于 1 mg/(kg·min)。

决定空腹血糖的主要因素为肝脏胰岛素敏感性和肝脏葡萄糖输出,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。

(一) 葡萄糖-脂肪酸-酮体循环

大脑对酮体的代谢随血酮体浓度的增高而增加,结果导致脑组织对葡萄糖氧化降低,同样,非酯化脂肪酸(NEFA)和酮体被肌肉氧化而抑制肌肉组织对葡萄糖的利用。大多数激素通过对非酯化脂肪酸和酮体供给的控制来影响葡萄糖的利用。

(二) 激素

胰岛素有潜在的抗脂肪分解作用,其所需浓度仅为促进葡萄糖摄取利用所需浓度的1/10。空腹时,随着胰岛素浓度的降低,组织对葡萄糖的利用也降低了,代之脂肪分解和非酯化脂肪酸代谢增加。在长时间空腹时循环胰岛素浓度降至极低,对外周葡萄糖利用无直接作用。胰升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。糖皮质激素损害外周组织对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

正常人进餐10 min后,随着碳水化合物的吸收,血糖开始升高,进餐后0.5~1 h,血糖达高峰,但低于7.8 mmol/L(140 mg/dl),2~3 h恢复至餐前水平。虽血糖已恢复,碳水化合物在餐后5~6 h内继续被吸收。正常情况下餐后血糖的水平主要取决于碳水化合物的吸收、氧化利用及合成糖原情况。被人体消化后的碳水化合物主要为蔗糖,它被分解为等摩尔葡萄糖和果糖;乳糖转化为葡萄糖和半乳糖。淀粉在胃肠道被裂解为葡萄糖。大多数消化吸收的果糖被肝脏摄取,磷酸化为1-磷酸果糖,进入糖分解途径。服用果糖后约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中代谢,主要转化为糖原或葡萄糖。碳水化合物几乎100%被吸收,而且主要以葡萄糖形式吸收。在血糖不超过肾糖阈(8.89~10.0 mmol/L)的前提下,机体必须具有有效清除葡萄糖的机制。正常情况下,餐后平均葡萄糖的清除率约为7mg/(kg·min),胰岛素介导的葡萄糖摄取占其中的80%~90%。

在糖代谢异常情况下,影响餐后血糖的因素较多,包括肌肉、肝脏和脂肪组织的胰岛素敏感性,早期胰岛素分泌相,胰升糖素分泌,肝糖输出,餐前血糖水平,饮食成分(碳水化合物、脂肪、酒精),进餐量及持续时间和胃肠消化吸收功能等。

(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,肝糖输出迅速受到抑制,肝脏则全面摄取葡萄糖,如此葡萄糖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,细胞内的血糖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能发挥控制作用,抑制糖原磷酸化酶活性(降低糖原分解)。而磷酸化酶又抑制糖原合成酶,因此,间接增加了糖原合成,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100 g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,胰升糖素抑制糖原合成,胰岛素可拮抗胰升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,胰升糖素释放下降,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,许多被摄入的葡萄糖开始被利用以补充肌糖原或被氧化利用,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) 激素对外周组织葡萄糖的利用

胰岛素对外周组织葡萄糖清除起重要作用。在餐后胰岛素浓度为 $215.3 \sim 1\,076.3 \text{ pmol/L}$ ($30 \sim 150 \text{ } \mu\text{U/L}$),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运载体(Glut)运载,胰岛素可升高 Glut 的数量和促进其由细胞内向细胞膜转位。胰岛素还增强肌肉对葡萄糖摄取和利用,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,抑制脂肪分解,于是循环非酯化脂肪酸和酮体浓度下降,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,仅循环糖皮质激素、肾上腺素及生长激素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等多因素所决定。血糖在体内的代谢过程见图 1-1。

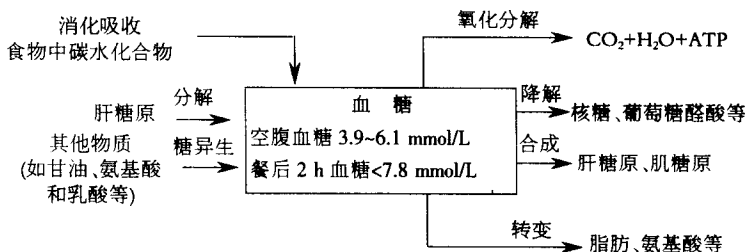


图 1-1 血糖的来源和去路

空腹高血糖和餐后高血糖的区别见表 1-1。

表 1-1 空腹高血糖和餐后高血糖的特点和主要原因

空腹状态	
1. NIMGU 占优势(约占基础血葡萄糖清除的 70%)	
2. 肝糖输出等于葡萄糖的清除 $\text{IMGU} + \text{NIMGU}$, 约为 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	
3. NIMGU 约为 $1.4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, IMGU 约为 $0.6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	
4. IMGU 下降 50%, 等于葡萄糖清除率下降 15%, 为 $1.7 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	
5. 空腹血糖由 4.72 mmol/L 增至 5.5 mmol/L , 葡萄糖清除率增加 15%, 恢复为 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	
6. 如肝糖输出从 $2.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 增至 $2.6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, IMGU 需从 $0.6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 增至 $1.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 以防止高血糖, 这需要胰岛素水平增加 5~6 倍, 这在 2 型糖尿病状况下不易达到	
7. 空腹高血糖主要由肝糖输出增加所致	
餐后状态	
1. IMGU 占优势(占 80% 左右)	
2. 餐后血糖清除率为 $7 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	
3. NIMGU 为 $1.4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, IMGU 为 $5.6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$	
4. IMGU 下降 50%, 葡萄糖清除率下降 40%	
5. 餐后高血糖的主要原因为 IMGU 下降	

注: NIMGU 为非胰岛素介导的葡萄糖摄取(主要包括神经组织、血细胞和内脏组织等);

IMGU 为胰岛素介导的葡萄糖摄取(主要包括骨骼肌、脂肪组织和心脏等)。

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 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产生;胰岛素亦降低循环支链氨基酸的浓度。胰岛素对酮体、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组织对葡萄糖的摄取和氧化。

胰岛素抑制糖原分解和糖异生,减少肝脏葡萄糖释放。胰岛素对葡萄糖释放的抑制敏感于其对葡萄糖摄取的刺激。正常情况下,循环胰岛素浓度升高至 $108 \sim 144 \text{ pmol/L}$ ($15 \sim 20 \text{ } \mu\text{U/ml}$),葡萄糖的产生下降 50%;达 $358.8 \sim 430.5 \text{ pmol/L}$ ($50 \sim 60 \text{ } \mu\text{U/ml}$),则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 $358.8 \sim 430.5 \text{ pmol/L}$ ($50 \sim 60 \text{ } \mu\text{U/ml}$) 时,仅达最大刺激葡萄糖利用的一半, $1435.0 \sim 3587.5 \text{ pmol/L}$ ($200 \sim 500 \text{ } \mu\text{U/ml}$) 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原异生的浓度。空腹 40 h,约 717.5 pmol/L ($100 \text{ } \mu\text{U/ml}$) 胰岛素浓度可完全抑制内脏葡萄糖释放,但不能抑制糖原异生,相似情况下,若胰岛素浓度为 2870 pmol/L ($400 \text{ } \mu\text{U/ml}$),既完全抑制内脏葡萄糖释放,亦抑制糖原异生。

(二) 胰升糖素

胰升糖素可刺激脂肪分解和酮体形成,但其在生理浓度时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。胰升糖素通过刺激糖原分解和糖原异生,抑制肝糖原合成而增加葡萄糖产生。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升糖素对上述酶的作用。因此,门静脉血中胰升糖素/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),胰升糖素是基础状态肝脏葡萄糖产生的重要调节因素,可使糖原分解和糖原异生速度增加 50% ~ 60%。除活化糖原磷酸化酶外,还使糖原合成酶失活,因此胰升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,血浆胰升糖素浓度的下降有利于肝脏由葡萄糖产生转向葡萄糖摄取。有报告长期高胰升糖素血症可降低胰岛素介导的葡萄糖清除,其机制尚不清,但因其同时刺激胰岛素分泌,在 B 细胞功能正常情况下,胰升糖素的外周作用可能相对不明显,但在糖尿病时,B 细胞分泌绝对或相对减低时,胰升糖素对外周葡萄糖的摄取可能具有一定作用。

(三) 儿茶酚胺

儿茶酚胺可刺激糖原分解和糖原异生。与胰升糖素相比,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,具有比较持久的升高血糖的作用。在人类,儿茶酚胺通过 β 受体的肾上腺素刺激,导致 cAMP 依赖的磷酸化酶的活性增强,从而促进

糖原分解。这些直接作用可通过 β 肾上腺素能介导的胰升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,增加胰升糖素水平和降低胰岛素分泌,刺激糖原异生。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,这也可能间接抑制组织对葡萄糖摄取。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 100~200 pg/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 1000 pg/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。但基础状态下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) 糖皮质激素

皮质醇通过多种机制升高血糖浓度。过量的皮质醇降低胰岛素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)的供给和升高糖原异生酶的活性而刺激新生葡萄糖的合成。皮质醇不仅刺激胰升糖素分泌,而且在胰升糖素和肾上腺素刺激糖原分解或糖原异生时充当重要角色。糖皮质激素增加生糖、糖原异生及糖原分解有关酶的活性,同时参与上述酶对胰岛素及反调节激素反应性的维持。皮质醇其他的抗胰岛素作用还包括刺激脂肪分解、促进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,具有类胰岛素样作用,但其胰岛素样作用是短暂的。当应用生长抑素以预防体内胰升糖素和胰岛素浓度的改变,在健康人静脉输注 GH 达 35 $\mu\text{g/ml}$ 时, GH 可抑制葡萄糖产生而快速降低血糖,但该作用是一过性的。此后葡萄糖的浓度持续增高,一般在 2~4 h 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 GH 8~13 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原异生的增加。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 B 细胞合成分泌的体内唯一具有降血糖作用的激素,对机体葡萄糖的摄取、氧化和利用起主要作用。

一、胰岛素的合成和分泌

郎汉胰岛是胰腺的内分泌部分,正常成人大约含有 100 万个胰岛,它们不规则散在分布于胰腺外分泌实质组织中,其中胰腺尾部区域密度较高,胰岛约占胰腺总体积的 10%,胰岛素由约占胰岛体积 80% 的 B 细胞合成和分泌。胰岛内其他主要的细胞有 A 细胞(分泌胰升糖素)、D 细胞(分泌生长抑素)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。

在人类,编码前胰岛素原的基因位于 11 号染色体短臂,有 1 355 个碱基对,其编码区域由 3 个外显子(编码区)和 2 个内显子(非编码区)组成。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。前胰岛素原基因的最初转录包括所有的序列产物(从第 1 个外显子到多 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。胰岛素原前体被迅速地释放到粗面内质池腔中(1 min 内),在这里,蛋白裂解酶通过切除开始 24 个氨基酸的信号肽,这最初的蛋白产物很快被转为胰岛素原分子量 9 000(含有胰岛素的 A 链、B 链和两条肽之间的 C 肽,由 86 个氨基酸组成),胰岛素原被微囊运输到高尔基体,在此被包裹进有包膜围绕的囊泡并逐渐被裂解为等摩尔的胰岛素(51 个氨基酸)和 C 肽(31 个氨基酸),最终以等分子量的形式被释放。正常情况下,95% 的激素产物以胰岛素的形式释放,5% 以未被转换的胰岛素原的形式释放。在某些 2 型糖尿病患者中存在有不完全加工处理的胰岛素前体(胰岛素原及其分裂产物)的分泌不呈比例地升高。

胰岛素为含有 51 个氨基酸,分子量为 5 805 的蛋白激素,包括 A 链(21 个氨基酸)和 B 链(30 个氨基酸),由 2 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 3 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,如猪的 C 肽有 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 B 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 B 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前胰岛素原 DNA 在细胞核内转录产生胰岛素原前体 mRNA;②粗面内质网胞质池胰岛素原前体 mRNA 的翻译;③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;④胰岛素原运动到高尔基体;⑤胰岛素原折叠;⑥胰岛素肽链端被包入分泌颗粒;⑦胰岛素原裂解为双链胰岛素和 C 肽。

表 1-2 显示人胰岛素与猪和牛胰岛素氨基酸结构的差异。

表 1-2 人、猪和牛胰岛素结构的差异比较

种类	氨基酸位置		
	B 链第 30 位	A 链第 8 位	A 链第 10 位
人	苏氨酸	苏氨酸	异亮氨酸
猪	丙氨酸	苏氨酸	异亮氨酸
牛	丙氨酸	丙氨酸	缬氨酸

二、胰岛素分泌的调节和代谢

(一) 胰岛素的分泌

葡萄糖是胰岛素释放的主要刺激因子,胰岛 B 细胞膜上有特异性葡萄糖运载体 (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 K 通道关闭,钙离子通道打开,钙离子进入胞质,启动细胞的排粒作用,胰岛素释放。B 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 B 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(如葡萄糖激酶或线粒体基因)异常,将导致 B 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 B 细胞对静脉注射葡萄糖反应具有双相性。第一时相(或称急性胰岛素反应):早期胰岛素释放快速升高,随后缓慢下降;第二时相:5~10 min 后出现第 2 个反应高峰,峰值位于刺激后 30 min,幅度大于第一时相,持续 1 h 左右。第一时相反映 B 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。

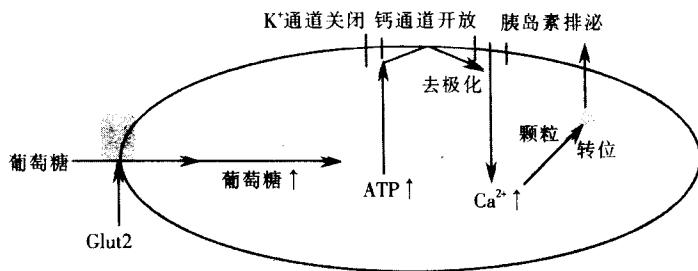


图 1-2 葡萄糖刺激胰岛 B 细胞释放胰岛素的可能机制

图 1-2 示:葡萄糖经膜转运至 B 细胞,然后被代谢产生 ATP,致 ATP 敏感的 K⁺通道关闭,阻止钾离子向细胞外逸出,使细胞膜去极化,从而开放细胞膜上电压依赖的 Ca²⁺通道, Ca²⁺向细胞内流动,细胞质中 Ca²⁺浓度升高,触发含胰岛素的颗粒移位和排颗粒作用。

(二) 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地升高,也可抑制胰升糖素分泌;相反,胰升糖素又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升糖素分泌,然而胰升糖素的升高能刺激生长抑素的分泌。以上现象提示这 3 种细胞通过旁分泌机制影响其邻近细胞的功能,见表 1-3。