

曾淑范 主编

胰岛素 分子生物学 与 糖尿病

天津科技翻译出版公司

Molecular Biology of Insulin

and Diabetes Mellitus

胰岛素分子生物学 与糖尿病

Molecular Biology of Insulin and Diabetes Mellitus

主 编 曾淑范

副主编 徐隆绍 尤鸿群

天津科技翻译出版公司

胰岛素分子生物学与糖尿病

主 编 曾淑范

责任编辑 张毓青

* * *

天津科技翻译出版公司出版

邮政编码 300192

全国新华书店经销

河北省霸州市印刷厂印刷

* * *

开本:850×1168 1/32 印张:9.25 字数:240 千

1996 年 6 月第一版 1996 年 6 月第一次印刷

印数:1—1500 册

ISBN 7-5433-0803-7

R·231 定价:14.80 元

内容简介

本书以 Draznin B 等所著《Molecular and Cellular Biology of Diabetes Mellitus(糖尿病分子及细胞生物学)》为基础,广泛参考有关文献编写而成。全书分上下两篇,每篇 15 章。上篇主要阐述胰岛素合成、分泌、释放及调控的分子生物学;下篇主要讨论糖尿病及其并发症的病理、生理。本书资料丰富,论点新颖,可供从事糖尿病研究的人员、内分泌代谢病临床医师以及高年级医学生阅读。

序

糖尿病是常见病、多发病,已成为威胁人类生命健康的主要疾病之一,因而近年来国内直接或间接从事糖尿病研究的机构和人员迅速增多,国际交流亦日益广泛。特别是随着科学技术的发展,对糖尿病的研究已深入到分子生物学领域,即从细胞和亚细胞水平去认识糖尿病发病学的本质,并已取得了很大进展。然而目前国内尚无这方面的学术专著。

由天津医科大学代谢病防治中心曾淑范教授等编写的《胰岛素分子生物学与糖尿病》一书,比较全面深入地从分子水平阐述了糖尿病的发病机理,包括胰岛素分泌与释放的调控,糖尿病与遗传、免疫、各类酶调节缺陷的关系,胰岛素受体变异,以及糖尿病各种并发症的病理、生理等。该书内容丰富,资料充实,阐述全面,论点精辟,对糖尿病研究人员及有关临床医师,均有一定参考价值。

我确信,《胰岛素分子生物学与糖尿病》一书的问世,将对我国糖尿病研究事业的发展起到有益的推动作用。

池芝盛

1995年2月20日

前 言

糖尿病是最常见的代谢内分泌疾病,严重威胁着人类的生活和健康。最近世界卫生组织提出,糖尿病防治的目标之一是支持糖尿病基础理论和防治的研究,因此,在我国从事糖尿病研究的队伍正在不断扩大,研究工作日益深入,特别是分子生物学、细胞遗传学等基础学科的飞速发展,对糖尿病病因、发病机制及其与临床的联系等方面,已提供了许多新概念。然而目前国内尚无这方面的专著,为此,我们在有关领导的支持下,利用工作之余,编写成本书。

我们以[美]Draznin B 所著《Molecular and Cellular Biology of Diabetes Mellitus》为主要参考书,又参阅了其他有关专著及大量近年发表于国内外期刊上的文献,并结合我们在科研、医疗中的体会和成果编写成本书。本书分为两篇。上篇系统、详尽地阐述了有关胰岛素合成、分泌、释放及代谢的分子生物学和细胞遗传学;下篇着重介绍了糖尿病各种并发疾病的病理、生理学及临床现状。可供代谢内分泌专业人员、临床医师及医学生参阅。

在编写过程中,我们得到了天津医科大学党委书记崔以泰教授自始至终的热情支持,中华医学会糖尿病学会主任委员、北京协和医院著名糖尿病专家池芝盛教授对本书进行了审阅,在此表示衷心感谢。由于我们学识有限,经验不足,加之时间仓促,错误之处在所难免,敬盼同道不吝批评指正。

曾淑范

1995年2月

目 录

上 篇

1	胰岛的组织结构及其生理学意义	(1)
1.1	胰岛形态学	(1)
1.2	胰岛的组织构成	(3)
1.3	生理学意义	(5)
2	胰岛素的结构与生物合成	(9)
2.1	胰岛素的结构	(9)
2.2	胰岛素的生物合成过程	(11)
2.3	胰岛素产生部位	(13)
2.4	胰岛素生物合成的调节	(14)
3	胰岛素基因	(16)
3.1	胰岛素基因的结构	(16)
3.2	胰岛素基因的表达	(18)
3.3	胰岛素基因与糖尿病	(20)
4	胰岛素分泌的细胞生物学	(27)
4.1	胰岛素的细胞内加工	(27)
4.2	分泌囊泡与胞吐作用	(28)
4.3	胰岛素分泌新时相	(30)
5	胰岛 B 细胞的电生理学	(32)
5.1	钙通道	(33)
5.2	钾通道	(35)
5.3	细胞-细胞偶联	(39)
6	磷酸肌醇更新与胰岛素分泌	(41)

6.1	胆囊收缩素对 PI 更新及胰岛输出胰岛素的影响	(43)
6.2	PI 更新增加对 B 细胞敏感度的长期调节	(46)
6.3	酰基甘油及蛋白激酶 C 在 B 细胞分泌中的作用	(47)
7	胰岛 B 细胞内信号调节与胰岛素分泌	(49)
7.1	信号的跨膜传递	(50)
7.2	细胞内信使的概念	(51)
7.3	蛋白激酶	(52)
7.4	蛋白磷酸化	(55)
7.5	磷脂酶激活在胰岛 B 细胞信号传导中的作用	(57)
7.6	花生四烯酸	(62)
7.7	花生四烯酸代谢产物	(64)
8	胰岛内激素调节	(69)
8.1	胰岛内生理控制机制的运转	(70)
8.2	各种胰岛细胞之间相互作用的介导	(71)
8.3	旁分泌调节的细胞部位	(74)
8.4	促分泌素诱导的信号传递	(75)
8.5	小结	(76)
9	胰岛素受体的分子生物学	(78)
9.1	胰岛素受体的结构与性质	(78)
9.2	胰岛素受体结合后的生物效应	(80)
9.3	胰岛素受体激酶及跨膜信号	(80)
9.4	胰岛素受体变化与糖尿病	(83)
10	胰岛素受体复合物的细胞内通路	(87)
10.1	胰岛素受体在脂肪细胞内的历程	(87)
10.2	胰岛素受体的再循环及其在细胞内的行程	(89)
10.3	内部化胰岛素代谢的命运	(92)
10.4	胰岛素受体内部化及其胞内运输功能的意义	(97)
11	胰岛素受体的诱变及其功能分析	(100)
11.1	体外诱变过程	(101)
11.2	转染 cDNA 中介的正常胰岛素受体表达	(102)
11.3	改变胰岛素受体特异酪氨酸激酶活性引起的变异	(103)

11.4	N-或C-端截断胰岛素受体的分析	(105)
11.5	受体嵌合体	(106)
11.6	未来研究方向及展望	(106)
12	钙与胰岛素作用	(109)
12.1	细胞内 Ca^{2+} 代谢	(109)
12.2	Ca^{2+} 与胰岛素作用	(111)
13	胰岛素作用与葡萄糖载体	(119)
13.1	葡萄糖运输的调节	(119)
13.2	葡萄糖载体的结构、异质性和组织特异性表达	(120)
13.3	变形、癌基因与葡萄糖运输	(120)
13.4	葡萄糖载体基因在病理生理状态中的表达	(124)
13.5	抗糖尿病药物对体外葡萄糖运输系统的慢性影响	(125)
14	胰岛素对生长激素基因表达的调节	(127)
14.1	胰岛素对垂体的作用	(127)
14.2	垂体胰岛素受体	(128)
14.3	胰岛素对生长激素基因在表型细胞表达的作用	(128)
14.4	生长激素分泌	(128)
14.5	胰岛素对刺激后生长激素分泌的影响	(130)
14.6	胰岛素对生长激素基因转录的作用	(130)
14.7	胰岛素对刺激后生长激素基因转录的影响	(131)
14.8	胰岛素对转染的人生长激素基因的作用	(132)
15	胰岛素免疫反应的遗传控制	(135)
15.1	胰岛素免疫遗传性	(135)
15.2	胰岛素免疫反应的遗传性	(136)
15.3	胰岛素自身抗体	(141)

下 篇

16	糖尿病发病机理中的遗传问题	(144)
16.1	组织相容性抗原与 IDDM	(145)
16.2	胰岛细胞抗体	(146)
16.3	胰岛素基因与糖尿病分子遗传学	(147)

16.4	NIDDM 的遗传因素	(148)
16.5	MODY 糖尿病	(149)
16.6	其他遗传糖尿病型	(149)
17	胰岛素依赖型糖尿病的分子免疫机制	(152)
17.1	IDDM 的细胞免疫异常	(153)
17.2	IDDM 中的体液免疫	(158)
17.3	IDDM 的预测	(161)
17.4	IDDM 免疫治疗的概况	(163)
18	非酶促糖化作用与糖尿病并发症	(168)
18.1	糖尿病合并症的病理生理特点	(168)
18.2	晚期糖化终末产物的重要作用	(170)
18.3	AGE 导致糖尿病合并症的发展过程	(173)
18.4	阻断 AGE 形成以预防糖尿病性结构病变	(175)
19	钠、钾-ATP 酶调节缺陷与糖尿病并发症	(177)
20	血小板在糖尿病血管病变发病机理中的作用	(182)
20.1	糖尿病离体血小板功能的观察	(182)
20.2	糖尿病在体血小板功能变异	(189)
20.3	糖尿病、血小板与管壁相互作用及血栓形成	(191)
21	糖尿病合并大血管病变的发病机制	(194)
21.1	危险因子	(194)
21.2	动脉粥样硬化的发病学	(195)
21.3	糖尿病动脉粥样硬化形成的机制	(196)
22	糖尿病微血管病变与血液流变学	(202)
22.1	糖尿病微血管病变血液流变学概貌	(203)
22.2	糖尿病患者的红细胞改变	(205)
22.3	糖尿病患者的白细胞和血小板改变	(207)
23	毛细血管基底膜增厚与糖尿病微血管病变	(209)
23.1	正常毛细血管基底膜的结构与功能	(209)
23.2	糖尿病中基底膜的改变	(211)
23.3	糖尿病基底膜改变的发病机制	(213)
23.4	毛细血管基底膜增厚与临床肾病变及视网膜病变的关系	

.....	(217)
24 糖尿病的体液及电解质紊乱	(220)
24.1 酸碱平衡紊乱	(220)
24.2 钠、水及渗透压异常	(224)
24.3 钾代谢失调	(225)
24.4 低肾素低醛固酮血症	(227)
25 酮体生成机制与糖尿病酮症	(230)
25.1 肝细胞摄取脂肪酸	(230)
25.2 长链酰基辅酶 A(CoA)合成酶	(231)
25.3 肉毒碱软脂酰转移酶及脂肪酸氧化	(231)
25.4 脂肪酸氧化的调节	(232)
25.5 酮体生成的部位差异	(236)
25.6 小结	(236)
26 糖尿病时的脂肪及脂蛋白代谢	(238)
26.1 NIDDM 时的脂质及脂蛋白代谢改变	(238)
26.2 IDDM 时的脂蛋白	(242)
26.3 小结	(245)
27 糖尿病肾病	(246)
27.1 糖尿病肾病的概况	(246)
27.2 IDDM 病期与肾病变严重度的关系	(250)
27.3 肾活检改变的预示性	(250)
27.4 发病学因素	(250)
27.5 糖尿病肾病的早期诊断	(252)
27.6 防治原则	(255)
28 糖尿病视网膜病变的发病学	(257)
28.1 糖尿病视网膜病变的解剖学改变	(257)
28.2 发病机制	(258)
28.3 糖尿病视网膜病变的防治	(260)
29 糖尿病与骨和胶原代谢的异常	(263)
29.1 骨量及密度	(263)
29.2 糖尿病与 1,25 双羟维生素 D 的调节	(266)

29.3	糖尿病与其他骨盐标志物	(267)
29.4	糖尿病与胶原代谢	(269)
30	非胰岛素依赖型糖尿病发病机理的现代概念	(272)
30.1	NIDDM 的遗传性质	(272)
30.2	胰岛素分泌或加工缺陷	(276)
30.3	胰岛素抵抗综合征	(278)
30.4	小结	(279)

胰岛的组织结构及其生理学意义

胰岛(Langerhans 岛)是典型的内分泌腺体组织。早在 1869 年, Langerhans 就发现了胰岛分泌细胞,至 1889~1893 年间才由 Von Mering 与 Minkowski、Laguesse 等指出,胰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。在成年哺乳动物中,胰岛仅占全胰腺总量的 1%~4%;动物的胚胎及新生儿中,胰岛所占总量的百分比较高,但出生后外分泌组织的生长速度远远超过胰岛。

哺乳动物的胰岛的大小范围很广,小的仅为几个细胞团,直径不超过 $40\mu\text{m}$;大的为 3000 个细胞左右组成的椭圆形大团块,直径达 $400\mu\text{m}$ 。每个胰岛的结构都高度有机化,而且其功能与其组织结构密切相关。

1.1 胰岛形态学

每个胰岛都可看作是一个复杂的微器官,由若干类型的内分泌细胞、血管与神经所组成。内分泌细胞的排列呈随机分布,核心为产生胰岛素的 B 细胞,外周围绕排列不连续的非 B 细胞,包括产生胰高血糖素的 A 细胞、产生生长抑素的 D 细胞以及产生胰多肽的 PP

细胞。此模式是由各型细胞表面的内部性质所决定的。最近发现单个分散的胰岛细胞可以再聚集,其聚集物的核心以及外套的组织构成类似于天然胰岛。

目前已被发现的胰岛内分泌细胞可见于表 1-1。

表 1-1 胰岛内的内分泌细胞

类型	占胰岛百分比(%)	激素内容
B	60~80	胰岛素(TRH,CGRP)
A	15~20	胰高血糖素(TRH,CCK,内啡肽,GLP-1,PYY)
PP	15~20	胰多肽(甲硫脑啡肽)
D	5~10	生长抑素(甲硫脑啡肽,CGRP)
D ₁	<1	血管活性肠肽,蛙皮素
EC	<1	P物质,5-羟色胺
G	<1	胃泌素(ACTH相关肽)

注:TRH=促甲状腺释放激素 CCK=胆囊收缩素 CGRP=降钙素基因相关肽
GLP-1=类高血糖素多肽-1 PYY=酪酪肽

除主要激素外的多肽都能用免疫组织化学方法定位,但对其在胰岛中的功能意义则尚未完全明确。由于免疫组化法的敏感度及其抗体的识别有交叉反应,故可造成种属差异上的混乱,如对 CGRP 的定位即存在这种现象。各类内分泌细胞的分布频度也随动物种属不同而略有变异,但年龄差异的影响则更为重要。在胚胎期最先见到的是 A 细胞;当出现新胰岛萌芽时,A 细胞仍然是胰岛中最主要的细胞。在围产期间 D 细胞的比例很高,这一点还难以作出明确解释。出生后 B 细胞的生长超过非 B 细胞,而且其比例越来越高。目前对非 B 细胞生长周期的长短,以及调节其生长的刺激因子仍不完全清楚。

目前已能通过超微结构的研究,根据其细胞的大小和颗粒的外观,鉴定出主要的细胞类型。例如,大鼠 B 细胞内的颗粒直径为 250~300nm,呈多圆体状。胰岛素颗粒可分为两型:“成熟型”和“不成熟型”。成熟型颗粒含有电子密度的核心和疏松的颗粒限制性膜,外观

似空洞;不成熟型颗粒较小或无空洞,电子致密内含物较少。此外,在颗粒化良好的 B 细胞,颗粒之间的粗面内质网(rough endoplasmic reticulum, RER)一般较少而分散;而在已脱颗粒的 B 细胞内,则 RER 较为广泛而浓集。A 细胞较 B 细胞小,近似柱形,颗粒直径 200~250nm,颗粒化较充分,种属变异很少,颗粒一般呈电子致密并有狭小空洞,在空洞内有致密性低的物质,周围有颗粒限制膜,核周围有大量 RER 堆集。D 细胞一般小于 A 及 B 细胞,颗粒化良好,细胞内有大量电子密度不一的颗粒,直径 200~250nm,有均匀、密度中等且充满颗粒的限制膜。此类细胞内 RER 不是其主要成分。PP 细胞有较大的种属差异,人的 PP 细胞颗粒呈伸长状,高电子致密性,直径 120~160nm;而犬、猫等的颗粒呈圆形,电子密度变化较大,直径约 300nm。

1.2 胰岛的组织构成

胰岛的组织构成可以从胰腺水平和胰岛水平两方面进行研究。从胰腺水平角度主要应讨论以下两个问题:一是其局部的异质性;二是胰岛的定位与其体积的关系。从胰岛水平角度则主要是讨论胰岛内部血管、神经以及内分泌细胞的综合作用。

胰腺内由于存在 A 细胞或 PP 细胞,故造成胰岛局部的异质性。胰腺的胚胎发育过程,使富含胰高血糖素的胰岛与富含胰多肽的胰岛呈区域性分布。胰腺有 2~3 个原基。由背侧原基形成胰腺的脾部或背部,包括胰尾、胰体及部分胰头,其胰岛多为富含胰高血糖素者,含胰多肽的胰岛数量很少;由腹侧原基形成胰腺的十二指肠部或腹侧部,包括大部分胰头,其胰岛多属富含胰多肽者,含胰高血糖素的胰岛不多。生理学资料证实,不同部位的胰腺,其胰岛功能不尽一致。例如,在葡萄糖刺激下,脾侧胰岛比十二指肠侧胰岛能释放较多的胰岛素。

在胰腺内的胰岛并非随机分布,且体积大小不一。直径小于 160 μ m 的小胰岛散布于全部外分泌组织,占胰岛总数 75%,但仅占

总容量的 15%；而直径 250 μm 以上的大胰岛，其数量占 15%，容量可达 60%。大胰岛一般选择性定位于大导管及血管周围，不完全被外分泌组织包绕。推测不同体积的胰岛可能存在功能上的差异。

胰岛作为一个器官，其组织构成十分复杂，除有特定模式的内分泌细胞外，尚有被膜、微血管及神经等成分。

被膜 胰岛是否存在被膜曾有过争论，可能是由于胰岛的被膜较脾、肾等器官的被膜为薄，而包绕又不连续之故。以大鼠为例，含单层成纤维细胞及其衍生的胶原纤维覆盖在输出血管上，并将胰岛从外分泌或间质隙分离出来，但在胰岛与其邻近组织之间也常有被膜缺如或不连续现象，因此对这样的被膜能否起到透过性屏障的作用，尚不能肯定。不过一般推测，被膜对输出血管近端处胰岛组织间液的流动，可能起到限制或引导的作用。

微血管 胰岛器官具有丰富血管，其微血管结构呈丝球状体。由于对大鼠胰岛的微循环研究比较充分，故常以它代表哺乳动物胰岛微循环原型，但也不排除存在不同程度的种属差异。大鼠胰岛依其体积不同，输入血管可有 1~3 支细动脉。每支细动脉均经过裂隙或非 B 细胞外套的非连续区穿过胰岛，故细动脉可直接进入 B 细胞团块并分散成为许多有孔毛细血管。

大胰岛的输出血管位于胰岛近旁，并在被膜内汇合进入收集细静脉；小胰岛的输出毛细血管直行通过外分泌组织 50~100 μm 后，再汇合进入收集细静脉。尽管不同种属动物的血液灌流模式可能略有差异，但对于大鼠等多数哺乳动物，通过上述灌流模式加上丰富的小胰岛即可以形成有效的胰岛-腺泡门脉系统。近年来利用无放射性的微球技术研究胰岛血流，显示其血流量很大，占胰腺血流量 10%~20%，与胰岛占胰腺容量仅 1%~4% 不成比例。

神经 胰岛的交感神经纤维来自腹腔神经节，副交感神经纤维来自迷走神经。胰岛内神经与血管伴行，终止于毛细血管基底膜内的周围毛细血管间隙，或紧密毗邻于内分泌细胞。最近利用免疫组织化学技术已先后识别出含有脑啡肽、血管活性肠肽(VIP)、胆囊收缩素

(CCK)、胃泌素释放多肽(GRP)、甘丙肽(galanin)、神经肽 Y(NPY)、降钙素基因相关肽(CGRP)、P 物质的肽能神经。Ahren 等曾对肾上腺素能、胆碱能以及肽能神经冲动的输入对胰岛分泌的影响进行了研究和评述。

胰岛内分泌细胞被微血管及神经围绕。以大鼠为例,在毛细血管两面都能见到胰岛 B 细胞。从横切面可见 8~10 个 B 细胞形成玫瑰状而围绕于一支毛细血管,三维检查呈管状。每个 B 细胞外侧面都紧靠毛细血管,但从横切面往往见不到此毛细血管。如对 B 细胞进行实验性脱颗粒,可见剩余颗粒呈极化,并向中央毛细血管集中。在胰岛周边的 B 细胞与非 B 细胞紧密接触,毛细血管横切面周围可见到 B 细胞、A 细胞和 D 细胞。与胰岛边缘平行的毛细血管切面可见非 B 细胞呈柱状或索条状。

内分泌细胞彼此之间的联系可能与细胞的某些功能有关。大部分内分泌细胞存在的桥粒,可保证其机械稳定性。在用胶原酶离析的胰岛内,可见胰岛细胞之间呈紧密连接,不过在啮齿动物原位固定的胰岛,则所有类型的内分泌细胞,不论是内源或异质类型的细胞均呈裂隙连接状,这种裂隙状连接可能与细胞偶联的代谢有关。

1.3 生理学意义

以上扼要介绍了胰岛总的组织构成,本节主要从胰岛内和胰腺内两个方面讨论胰岛结构的功能意义。

胰岛内水平 从分离的胰岛以及输注激素的胰制备物中,可以证实胰高血糖素能刺激 B 及 D 细胞;生长抑素能抑制 A 及 B 细胞;胰岛素能抑制 A 及 D 细胞,表明胰岛激素在很大程度上可以影响其它胰岛细胞。至于胰腺胰多肽对其它内分泌细胞的作用则尚不清楚。

在胰岛微血管模式中,可见输入血管直接进入 B 细胞核心,有利于胰岛素作用于外层非 B 细胞,使这些细胞能接触高浓度的血源性胰岛素;与之相反,B 细胞不易受来源于血液的胰高血糖素、生长抑素及胰多肽的影响。实验表明,局部释放的胰岛素对葡萄糖增加时