



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.001>

· 综述与讲座 ·

胰岛素合成、释放对糖尿病患者的影响

张政伟 吕肖锋 徐焱成

【摘要】 胰岛素是体内唯一具有降糖作用的激素,其合成与释放受到精密调控。由于 β 细胞受到自身免疫、炎症应激、内质网应激、线粒体功能障碍、代谢氧化应激等刺激,患者胰岛 β 细胞受损,胰岛素分泌绝对或相对不足,导致血糖失控,最终演变成 1 型或 2 型糖尿病。本文从胰岛 β 细胞生理和病理不同条件下探讨了胰岛 β 细胞损伤以及胰岛素的合成和分泌机制,为糖尿病的临床治疗提供理论依据。

【关键词】 胰岛素; 合成; 释放; 胰岛 β 细胞

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A

糖尿病是一种以血糖升高为特征的慢性全身性代谢性疾病,严重威胁人类的生命健康。目前,全世界有近 4.63 亿人的生活受其影响^[1]。预计到 2045 年,全球约由 9.9% 的成人将患有 1 型和 2 型糖尿病,将会给整个社会、家庭和个人带来沉重的经济、生活负担和医疗压力^[2]。胰岛素由胰岛 β 细胞合成、分泌,是唯一能够降低血糖的激素,对葡萄糖的稳态、代谢和细胞的生长至关重要。胰岛素是一种由 51 个氨基酸组成的长肽激素,由 21 个氨基酸的 A 链和 30 个氨基酸的 B 链构成,通过两个二硫键交联,同时 A 链内部含有一个二硫键^[3]。前胰岛素原 DNA 在细胞核内转录为胰岛素原前体 mRNA,在粗面内质网上核糖体翻译为胰岛素原前体,在共翻译插入内质网腔的过程中,胰岛素原前体通过被称为“信号肽”的 N 末端部分去除而转化为胰岛素原。胰岛素原由 3 个结构域组成:在 N 端的 B 链、在 C 端的 A 链及称为 C 肽的连接中间肽^[4];转移至高尔基体后,通过切除 C 肽和两个额外的二肽,蛋白水解加工的胰岛素原转化为胰岛素^[5]。最终以六聚体胰岛素/ Zn^{2+} 晶体的形式储存在成熟的分泌颗粒中。此时,受葡萄糖等信号调节,胰岛素与 C 肽以相等的摩尔量分泌。

葡萄糖可以在多个水平上刺激人胰岛素基因 INS 上游增强子元件的表达,如胰十二指肠同源异形框 1 (PDX-1)、NEUROD1-E47、肌腱膜纤维肉瘤肿瘤基因同系物 A (MafA) 等,是胰岛素分泌最重要的调节物

质^[6]。随着血糖浓度升高,葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白以被动转运方式进入 β 细胞的细胞质,促进葡萄糖扩散^[7]。葡萄糖代谢产生 ATP,胰岛 β 细胞内 ATP 和 ATP/ADP 比值增加,使 ATP 敏感的 K^+ 通道关闭,细胞内负电荷减少,导致细胞膜去极化^[8];进而胰岛 β 细胞膜电压依赖的 Ca^{2+} 通道被激活,导致 Ca^{2+} 向细胞内流动增加,细胞质中 Ca^{2+} 浓度升高, Ca^{2+} 可以与各种蛋白质上的钙结合结构域结合,刺激钙传感器和酶,通过胞吐作用触发各种信号级联和胰岛素释放^[9]。正常人空腹时胰岛素维持在基础水平,进食后胰岛素水平快速升高。高糖刺激下胰岛素分泌呈双相性:胰岛素释放的第一阶段是短期和快速模式,持续大约 3~10 分钟,胰岛素水平上升至基础 10 倍高度,之后快速回到 1/2 峰值;而胰岛素分泌的第二阶段是缓慢和持续的,在 1~3 小时内达到平稳并持续更长时间,该阶段胰岛素分泌量较大,对餐后血糖的降低起关键作用^[10]。

1 型糖尿病 (T1DM) 是一种慢性自身免疫性疾病,导致胰腺 β 细胞严重缺失,胰岛素合成分泌绝对不足。这种疾病通常见于儿童和青少年,但也有许多患者在成年阶段被确诊^[11]。T1DM 最具有特征性的病理表现是 β 细胞丢失和胰岛炎症。早期病理学研究认为, β 细胞随着时间推移进行性破坏,由于机体的代偿反应,大约 90% 的 β 细胞在症状出现前已经丢失^[12]。但 2018 年一项基于尿 C 肽/肌酐比率回归模型的研究表明,C 肽在 T1DM 诊断后的前 7 年持续丢失,但之后保持稳定水平,表明此时 β 细胞不再被主动破坏^[13]。在病理水平上,越来越多的研究发现,T1DM 残留的 β 细胞表现出应激反应,包括内质网应

作者单位:430071 武汉大学中南医院(张政伟、徐焱成);100700 解放军总医院第七医学中心(吕肖锋)

通讯作者:吕肖锋, E-mail: neifenmike@126.com; 徐焱成, E-mail: oxyce@163.com

激标记物的表达增加、细胞因子诱导雌激素受体应激等,这可能导致胰岛素折叠受损及其抗原肽的人类白细胞抗原(HLA)表达改变,从而导致 β 细胞功能障碍和T淋巴细胞介导的破坏,导致糖尿病前期的胰岛素分泌异常^[14-17]。由于机体代偿反应,T1DM患者在糖尿病确诊前已经出现胰岛素第一时相减少、餐后胰岛素峰值推迟等,但患者仅表现为糖耐量异常或无反应。由于过度的胰岛素需求, β 细胞脱颗粒也可能迫使未成熟的分泌颗粒立即释放,而没有提供足够的时间有效地将胰岛素原转化为胰岛素^[18]。随着时间推移,第二时相分泌严重不足,呈现低反应型或无反应型,面临血糖失控风险,此时胰岛 β 细胞功能衰竭或遭到严重破坏。

T1DM患者胰岛素的合成和释放特征决定了其胰岛素替代治疗方案。胰岛 β 细胞功能下降较低时,使用中长效或预混胰岛素补充其基础水平;当 β 细胞损失严重甚至衰竭时,模拟人体胰岛素分泌节律的胰岛素联合应用可以有效控制血糖,该方案包括中长效基础胰岛素联合三餐前速/短效胰岛素的联合或胰岛素泵进行精确治疗。除此之外,T1DM的免疫治疗,如通过设计胰岛抗原特异性调节性T淋巴细胞^[19]以及阻断胰岛-肽-主要组织相容性复合体II(MHC II)复合物的单克隆抗体^[20],规避非特异性问题,理论上存在治愈T1DM的希望。同时胰岛 β 细胞的替代治疗技术也越来越成熟,通过外源或内源胰岛 β 细胞输注和胰腺移植,可有效控制高血糖,甚至摆脱胰岛素的使用,但供体和排斥问题限制了该技术的应用^[21]。

2型糖尿病(T2DM)是最常见的代谢紊乱疾病之一,是细胞组织对胰岛素敏感性降低和 β 细胞胰岛素分泌缺陷两个因素共同作用的结果^[22]。目前,基于全球肥胖率上升、久坐少运动的生活方式、高热量饮食及人口老龄化,T2DM的流行率和患病率增加了3倍^[23-24]。长期处于营养过剩状态,高血糖及高血脂诱导胰岛素抵抗和慢性炎症, β 细胞受到炎症应激、内质网应激、代谢氧化应激、淀粉样蛋白应激等刺激,最终导致其功能性和完整性的丧失^[25]。过量的游离脂肪酸和高血糖在糖尿病前期诱导胰岛素原等错误折叠的积累,激活凋亡未折叠蛋白反应途径,诱导雌激素受体应激,最终导致 β 细胞功能障碍^[26]。线粒体对营养过剩作出代偿,增加氧消耗和ATP合成,导致ATP/ADP比值持续增加,ATP敏感的 K^+ 通道关闭,最终导致胰岛素持续分泌和活性氧增加^[27];活性氧积累使蛋白质、脂质和DNA过度氧化产生功能改变,进而促进线粒体功能障碍,诱导细胞凋亡^[28]。除此之外,血液中的游离的脂肪酸进入细胞结合到线粒体膜中,干扰了线

粒体呼吸链的电子流,增加了电子泄露,促进了线粒体功能障碍^[29]。

T2DM患者前期通常出现高胰岛素血症、细胞组织对胰岛素敏感性降低,初期的治疗方案首选胰岛素增敏剂和生活方式干预。研究发现,体育锻炼、减重可显著改善患者的胰岛素敏感性。因此,长期进行适当的体育锻炼、提高身体素质有利于T2DM前期血糖控制^[30]。随着T2DM患者线粒体功能障碍进展,ATP合成减少,ATP/ADP比值降低50%以上,ATP敏感的 K^+ 通道开放,最终导致胰岛素分泌下降^[31]。因此,T2DM患者后期也需要胰岛素治疗,且由于机体的胰岛素抵抗和进行性胰岛 β 细胞功能下降,胰岛素的使用剂量较大。

综上所述,胰岛素是机体内唯一的降糖激素,无论是1型还是2型糖尿病患者,胰岛素的合成、释放都会有不同程度的下降。1型和2型糖尿病患者胰岛素合成、分泌的差异,以及胰岛 β 细胞功能的下降趋势,使得两者的干预方式具有显著差异,但最终结局都是胰岛素的替代治疗。

参 考 文 献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 (th) edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.
- [2] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138: 271-281.
- [3] Brunel FM, Mayer JP, DiMarchi RD. Recent advances in the chemical synthesis of insulin and related peptides[J]. Future Med Chem, 2020, 12(8): 649-654.
- [4] Vakilian M, Tahamtani Y, Ghaedi K. A review on insulin trafficking and exocytosis[J]. Gene, 2019, 706: 52-61.
- [5] Sun J, Cui J, He Q, et al. Proinsulin misfolding and endoplasmic reticulum stress during the development and progression of diabetes[J]. Mol Aspects Med, 2015, 42: 105-118.
- [6] Jennings RE, Scharfmann R, Staels W. Transcription factors that shape the mammalian pancreas[J]. Diabetologia, 2020, 63(10): 1974-1980.
- [7] Komatsu M, Takei M, Ishii H, et al. Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective[J]. J Diabetes Investig, 2013, 4(6): 511-516.
- [8] Xiong QY, Yu C, Zhang Y, et al. Key proteins involved in insulin vesicle exocytosis and secretion[J]. Biomed Rep, 2017, 6(2): 134-139.
- [9] Lai Y, Choi UB, Leitz J, et al. Molecular Mechanisms of Synaptic Vesicle Priming by Munc13 and Munc18[J]. Neuron, 2017, 95(3): 591-607. e10.
- [10] Kasai H, Hatakeyama H, Ohno M, et al. Exocytosis in islet beta-cells[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 654: 305-338.
- [11] Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, et al. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(2): 122-129.
- [12] Pugliese A. Autoreactive T cells in type 1 diabetes[J]. J Clin Invest, 2017, 127(8): 2881-2891.
- [13] Shields BM, McDonald TJ, Oram R, et al. C-Peptide Decline in Type 1 Diabetes Has Two Phases: An Initial Exponential Fall and a Subsequent Stable Phase[J]. Diabetes Care, 2018, 41(7): 1486-1492.
- [14] Marroqui L, Dos Santos RS, Op de Beeck A, et al. Interferon-alpha mediates human beta cell HLA class I overexpression, endoplasmic reticulum stress and apoptosis, three hallmarks of early human type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2017, 60(4): 656-667.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.002

• 综述与讲座 •

胰岛 β 细胞功能的临床检测及解读

蒋和敏 付麒 钱珂 高蕊 杨涛

【摘要】 胰岛是控制血糖的核心器官,无论是 1 型还是 2 型糖尿病都存在绝对或相对的胰岛素缺乏,胰岛也出现一系列病理变化,胰岛功能障碍早在糖尿病确诊前即已发生,因此胰岛功能障碍是糖尿病发生发展的关键,精准评估胰岛 β 细胞功能尤为重要。在评估 β 细胞功能时,需要考虑血糖水平和靶器官胰岛素敏感性等多种因素。本文对评估胰岛功能的重要性及临床上常用的评估 β 细胞功能方法进行解读和总结。

【关键词】 糖尿病; 胰岛 β 细胞; 胰岛功能; 葡萄糖耐量测验; 高糖钳夹

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

胰岛是血糖控制的关键器官,无论是 1 型糖尿病 (T1DM) 还是 2 型糖尿病 (T2DM),在临床发病阶段均存在 β 细胞功能和数量下降及血糖升高。T1DM 病因主要为自身反应性 T 细胞对胰岛 β 细胞的免疫攻击造成急性的大量的 β 细胞数量下降^[1],而 T2DM 的发病机制更为复杂,通常认为与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍相关,但只要胰岛 β 细胞功能得以充分代偿,即使存在胰岛素抵抗,T2DM 也不会发生,这表明

相对的胰岛素缺乏是 T2DM 发病的必要条件^[2],胰岛功能障碍是糖尿病的核心。在临床上,患者往往因发现血糖升高或出现明显症状才来就诊,而忽视了对胰岛 β 细胞功能的评估,其实在此之前胰岛 β 细胞功能已经损失了很大部分。因此,如何在临床上精准评估胰岛 β 细胞功能对于糖尿病的防治十分关键。

一、胰岛功能障碍是糖尿病核心

1. 糖尿病胰岛病理改变

糖尿病是一种能量物质代谢紊乱疾病,其特征是身体不能产生足够的胰岛素或对胰岛素作出适当的反

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院内分泌科

通讯作者:杨涛,E-mail:yangt@njmu.edu.cn

- [15] Gonzalez-Duque S, Azoury ME, Colli ML, et al. Conventional and Neo-antigenic Peptides Presented by beta Cells Are Targeted by Circulating Naive CD8⁺ T Cells in Type 1 Diabetic and Healthy Donors [J]. Cell Metab, 2018, 28(6):946-960. e6.
- [16] Verhagen J, Yusuf N, Smith EL, et al. Proinsulin peptide promotes autoimmune diabetes in a novel HLA-DR3-DQ2-transgenic murine model of spontaneous disease [J]. Diabetologia, 2019, 62(12):2252-2261.
- [17] Sims EK, Chaudhry Z, Watkins R, et al. Elevations in the Fasting Serum Proinsulin-to-C-Peptide Ratio Precede the Onset of Type 1 Diabetes [J]. Diabetes Care, 2016, 39(9):1519-1526.
- [18] Vasiljević J, Torkko JM, Knoch KP, et al. The making of insulin in health and disease [J]. Diabetologia, 2020, 63(10):1981-1989.
- [19] Bluestone JA, Tang Q. Treg cells: the next frontier of cell therapy [J]. Science, 2018, 362(6411):154-155.
- [20] Spanier JA, Frederick DR, Taylor JJ, et al. Efficient generation of monoclonal antibodies against peptide in the context of MHCII using magnetic enrichment [J]. Nat Commun, 2016, 7:11804.
- [21] Aref A, Zayan T, Pararajasingam R, et al. Pancreatic transplantation: Brief review of the current evidence [J]. World J Transplant, 2019, 9(4):81-93.
- [22] Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(10):654-672.
- [23] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes [J]. Lancet, 2017, 389(10085):2239-2251.
- [24] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants [J]. Lancet, 2016, 387(10027):1513-1530.
- [25] Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes [J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(9):81.
- [26] Yamamoto WR, Bone RN, Sohn P, et al. Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic beta cell [J]. J Biol Chem, 2019, 294(1):168-181.
- [27] Vela-Guajardo JE, Garza-González S, García N. Glucolipotoxicity-induced Oxidative Stress is Related to Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis of Pancreatic beta-cell [J]. Curr Diabetes Rev, 2021, 17(5):e031120187541.
- [28] Ezraty B, Gennaris A, Barras F, et al. Oxidative stress, protein damage and repair in bacteria [J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(7):385-396.
- [29] Graciano MF, Valle MM, Kowluru A, et al. Regulation of insulin secretion and reactive oxygen species production by free fatty acids in pancreatic islets [J]. Islets, 2011, 3(5):213-223.
- [30] American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1):S29-S33.
- [31] Marchetti P, Suleiman M, De Luca C, et al. A direct look at the dysfunction and pathology of the beta cells in human type 2 diabetes [J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 103:83-93.

(收稿日期:2021-07-17)

(本文编辑:张一冰)