

## 严重烧伤后胰岛素抵抗及其防治的机制

夏照帆(第二军医大学长海医院烧伤科, 上海 200433)

[摘要] 严重烧伤后出现的胰岛素抵抗,不但加重烧伤病程中的代谢紊乱,影响创面愈合,而且使感染和多器官功能障碍的发生率增高;其发生可能是胰岛素受体前、受体及受体后多环节障碍的综合作用,目前防治措施有限。本文针对严重烧伤后胰岛素抵抗发生机制和干预措施进行了探讨,以期提高大面积烧伤的救治水平。

[关键词] 胰岛素抵抗; 烧伤; 受体; 胰岛素; 干预

[中图分类号] R 644 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2004)10-1045-04

### Mechanism of postburn insulin resistance and its prevention

XIA Zhao-Fan\* (Department of Burns, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Insulin resistance (IR) after severe burn may aggravate metabolic disturbance, delay wound healing and increase the probability of infection and MODS. The mechanism of IR may be the combined defects of insulin biological effects at pre-receptor, receptor and post-receptor levels. This article discusses the mechanism and intervention of postburn IR, aiming to improve treatment for extensive burn.

[KEY WORDS] insulin resistance; burns; receptor; insulin; intervention

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(10): 1045-1048]

\* 大面积烧伤患者血糖水平和尿糖水平升高,称为“应激性糖尿病”。因其随着创面缩小和伤情的减轻有自行恢复的倾向,有学者又称之为“假性糖尿病”<sup>[1]</sup>。但是,在高血糖期间,血中胰岛素水平通常并不低于正常,甚至比正常水平还高,说明机体此时对胰岛素的反应性降低,或称“胰岛素抵抗现象”。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是“机体对胰岛素的生理功能反应受损的现象”,它包括糖、脂肪、蛋白质代谢、血管内皮细胞功能以及基因表达等方面的异常<sup>[2]</sup>。严重烧伤后出现的IR,使肌肉、脂肪等组织对葡萄糖的清除能力下降,引起高血糖和细胞饥饿,不但加重烧伤病程中的代谢紊乱,影响创面愈合,而且使感染和多脏器功能不全的发生率增高。深入探讨烧伤后IR的发生机制和干预措施,有利于提高大面积烧伤的救治水平。

#### 1 胰岛素发挥作用的生理途径

胰岛素发挥生理作用的过程大致经过:(1)胰岛素与靶细胞上的受体特异性结合;(2)生物信号转导和放大;(3)产生一系列生物效应。在胰岛素信号转导中,研究得比较深入的主要为以下两条通路:磷脂酰肌醇激酶(PI-3K)信号转导途径和Ras复合体途径。前者主要与胰岛素的代谢效应有关,后者主要实现胰岛素的调控基因转录。

胰岛素受体信号转导通路异常主要见于以下3种情况:(1)受体前通路异常,包括胰岛素抗体形成、胰岛素基因突变导致胰岛素分子结构异常、胰岛素降解加速、胰岛素拮抗激素的作用等;(2)受体水平的异常,包括胰岛素受体基因突变或缺失、生物合成率下降、受体向胞膜插入过程异常、受体与胰岛素亲和力下降、酪氨酸激酶(TPK)活性下降、受体降解加速、受体再利用障碍、胰岛素受体自身抗体及受体数量减少;(3)受体后异常,包括胰岛素受体底物1(IRS-1)结构和功能异常、TPK及以后诸环节中的任何障碍、葡萄糖转运体如肝脏的葡萄糖转运子(GLUT)2和肌肉脂肪组织的GLUT4异常。

胰岛素信号转导的多个环节均受到调控和制约,以保证胰岛素生物学效应的精确性,例如下游丝(苏)氨酸激酶的反馈调节,磷酸酪氨酸磷酸酶的负面效应,胰岛素受体被内吞而信号中止。当其中某些环节受阻,则出现不同程度的IR。

#### 2 严重烧伤后IR的受体前机制

小鼠烫伤后血浆TNF- $\alpha$ 水平升高和IR从休克

\* [基金项目] 国家杰出青年基金(39725029);上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人培养基金(97BR046);全军医药科研“十五”指令性课题(01L055)。

[作者简介] 夏照帆(1954-),女(汉族),博士,教授,主任医师,博士生导师 E-mail: xiazhaoan@hotmail.com

期一直持续到高代谢期<sup>[3]</sup>。目前认为:TNF- $\alpha$ 主要是通过介导RS-1的丝氨酸磷酸化而抑制了RS-1的酪氨酸磷酸化<sup>[4]</sup>。Gao等<sup>[5]</sup>观察到TNF- $\alpha$ 只需要5 min即可引起3T3-L1细胞RS-1磷酸化Ser<sup>307</sup>表达水平升高3~10倍。TNF- $\alpha$ 还可使RS-1的酪氨酸结合位点与胰岛素受体靠膜区(JM区)相互作用减少,故导致RS-1的酪氨酸磷酸化减少;对脂肪细胞GLUT4有下调作用,并通过对游离脂肪酸(FFA)的调节参与肝及外周组织的IR;严重烧伤后导致循环促肾上腺皮质激素、胰升糖素、儿茶酚胺、皮质醇等升高,这些激素可能分别或共同参与了TNF- $\alpha$ 介导的IR。另外,TNF- $\alpha$ 还与其他细胞因子协同作用,例如瘦素(leptin)与TNF- $\alpha$ 是功能上存在交叉的两类细胞因子,TNF- $\alpha$ 使脂肪组织Leptin mRNA表达增强,血浆Leptin升高,这一调节也与TNF- $\alpha$ 介导IR有关<sup>[6]</sup>。烧伤后由于创面感染、肠源性细菌移位等因素,极易发生内毒素血症,使大鼠肌肉细胞膜胰岛素受体TPK活性对胰岛素的反应性明显降低<sup>[7]</sup>。另外,严重烧伤后大量产生的应激激素可直接拮抗胰岛素的作用。

### 3 严重烧伤后IR的受体机制

严重烧伤后胰岛素受体数目异常及功能缺陷也会影响胰岛素的信号转导,导致IR的发生。由于高胰岛素反应诱发肝细胞胰岛素受体内吞,使膜上受体减少,密度稀疏,对胰岛素的敏感性下降。胰岛素与受体 $\alpha$ 亚基结合后,使 $\beta$ 亚基胞内区的酪氨酸残基自身磷酸化,激活TPK。严重烧伤后,由于肝和肌肉胰岛素受体 $\beta$ 亚基自身磷酸化能力下降,由此影响受体TPK活性,其结果是严重烫伤大鼠肌肉细胞葡萄糖转运体转移的胰岛素刺激效应与正常大鼠比较明显降低,这一改变与肌肉葡萄糖摄取障碍直接相关<sup>[8]</sup>。除 $\beta$ 亚基酪氨酸自身磷酸化外,IR的功能还受丝氨酸/苏氨酸磷酸化的调节。体外研究发现,丝氨酸磷酸化增加可使胰岛素刺激的酪氨酸自身磷酸化和TPK活性被抑制。拮抗胰岛素的激素和细胞因子也能激活丝氨酸激酶,尤其是蛋白激酶C(PKC),从而参与IR的发生<sup>[9]</sup>。

### 4 严重烧伤后IR的受体后机制

严重烧伤后IR发生的最主要机制,可能还是在于胰岛素受体后信号转导异常<sup>[1]</sup>。胰岛素与受体

的 $\alpha$ 亚基结合后,在使 $\beta$ 亚基的酪氨酸残基自身磷酸化的同时使胰岛素受体底物RSs的多个酪氨酸残基发生磷酸化,将信号下传。

Ikezu等<sup>[11]</sup>研究显示烧伤后胰岛素受体RS-1和PI-3K含量无显著变化,但胰岛素受体自身磷酸化作用和RS-1酪氨酸磷酸化作用显著受损,RS-1酪氨酸磷酸化作用完全缺失。严重烫伤大鼠尽管RS-1总量正常,但RS-1与PI-3K p85调节亚基结合率不足。与RS-1关联的PI-3K活性下降不是由于PI-3K本身的质量或数量的变化,而是PI-3K与RS-1相互作用的缺陷。严重烧伤大鼠肌肉组织RS-1对胰岛素受体激酶活性显示有抑制作用。RS-1丝氨酸/苏氨酸磷酸化是胰岛素信号转导重要的负反馈调控机制之一,RS-1丝氨酸/苏氨酸磷酸化将阻止RS-1酪氨酸磷酸化,从而影响RS-1与胰岛素受体的相互作用及胰岛素信号向下游传递。但RS-1不同位点上的丝氨酸的作用是不同的。RS-1 Ser<sup>307</sup>(人类为Ser<sup>312</sup>)紧邻PTB区,RS-1 Ser<sup>307</sup>磷酸化可以打断胰岛素受体磷酸化NPEY基序与RS-1的相互作用。虽然PTB区并不是绝对需要RS-1酪氨酸磷酸化,但是RS-1酪氨酸磷酸化强烈地促进胰岛素受体与RS-1之间的相互作用,PTB区功能的部分受损将明显减少细胞中胰岛素受体与RS-1联结。而phospho-Ser<sup>307</sup>在空间结构上阻碍了PTB区与胰岛素受体 $\beta$ 亚基的相互作用。创伤(烧伤)、肿瘤等产生的炎症介质和细胞因子如TNF- $\alpha$ 可通过应激激活的激酶如JNK、mTOR、IKK途径引起RS-1 Ser<sup>307</sup>过度磷酸化从而导致IR的发生。Aguirre等<sup>[10]</sup>发现RS-1 Ser<sup>307</sup>定点突变为丙氨酸不改变RS-1结构的完整性,但Ser<sup>307</sup>定点突变为丙氨酸的RS-1对于TNF- $\alpha$ 和anisomycin(JNK活化剂)通过JNK激酶途径诱导的RS-1 Ser<sup>307</sup>过度磷酸化作用消失,而胰岛素刺激引起RS-1酪氨酸磷酸化作用显著地增强;而RS-1另外两个潜在的细胞外信号调节激酶磷酸化位点Ser<sup>612</sup>和Ser<sup>632</sup>突变为丙氨酸后并不能改变anisomycin对于胰岛素信号转导的抑制效果。提示RS-1 Ser<sup>307</sup>在胰岛素信号转导负反馈调节作用中起重要作用,RS-1 Ser<sup>307</sup>过度磷酸化将导致IR的发生。严重烧伤后IR的发生机制是否由于RS-1 Ser<sup>307</sup>过度磷酸化所引起,值得进一步探讨。PI-3K是一种脂质激酶,由一个调节亚基(p85)和一个催化亚基(p110)组成,前

者  $IR_{Ss}$  结合, 后者催化细胞膜上磷脂酰肌醇(PI)的磷酸化。静息状态时  $p85$  对  $p110$  起抑制作用, 在胰岛素刺激下,  $IR$  与  $p85$  相结合, 其抑制作用解除,  $p110$  即活化。有研究<sup>[11]</sup>表明严重烫伤后 3 d, SD 大鼠比目鱼肌胰岛素介导的  $PI_3-K$  活性几乎完全缺失, 与对照组比较, 严重烫伤大鼠基础  $PI_3-K$  活性也大约减少 10%。

## 5 严重烧伤后 $IR$ 的干预措施

### 5.1 胰岛素和葡萄糖-胰岛素-氯化钾(GIK)液

严重烧伤后由于胰岛素受体数目的下调和应激激素的升高, 对胰岛素的敏感性下降, 当生理剂量胰岛素作用时, 腺苷酸环化酶对胰岛素刺激反应的敏感性降低; 但是由于“闲置”受体的存在, 当有超生理剂量的胰岛素存在时腺苷酸环化酶的最大反应效应仍可正常。从临床上看, 对严重烧伤后的应激性高血糖来说, 适量补充胰岛素有缓解代谢障碍及促进受损创面修复的作用<sup>[11]</sup>。但是, 对此治疗尚存在一些争议, 例如 Rui 等<sup>[12]</sup>发现胰岛素长期使用能诱导  $IR_{S-1}$  Ser<sup>307</sup> 过度磷酸化, 削弱  $IR_{S-1}$  酪氨酸磷酸化, 影响下游  $PI_3-K$  活性, 导致胰岛素信号转导受损, 加重  $IR$ 。

### 5.2 TNF- $\alpha$ 拮抗剂

动物实验显示, 给严重烫伤小鼠注射抗 TNF 单克隆抗体(TNF-McAb)中和血中 TNF- $\alpha$ , 可有效改善烧伤后  $IR$ <sup>[13]</sup>。但目前尚无临床资料支持上述研究结果。

### 5.3 PKC 抑制剂

PKC 是一种磷脂依赖性丝/苏氨酸激酶。它可使大量的底物磷酸化而参与广泛的生理调节。在多种疾病引起的  $IR$  中, PKC 起着重要的作用。Cortright 等<sup>[14]</sup>通过实验证实, 使用 PKC 抑制剂 GF(GF109203X)可使葡萄糖转运增加约 2 倍; 如同时给予胰岛素刺激, 胰岛素受体酪氨酸磷酸化可增加约 48%, 而  $PI_3-K$  活性增加 50%; 使用 PKC 激动剂 dPPA 可使胰岛素刺激的葡萄糖转运下降 40%。由此可见用 PKC 抑制剂对于  $IR$  有预防和治疗作用。但是由于 PKC 在烧伤后  $IR$  发生机制中的作用还不清楚, 故 PKC 抑制剂能否防治烧伤后  $IR$ , 还有待于研究证实。

### 5.4 钙通道拮抗剂

细胞内钙浓度( $[Ca^{2+}]_i$ )与  $IR$  的关系在许多疾病的研究中已得到证实。 $[Ca^{2+}]_i$  超过正常可使胰岛素的敏感性降低, 导致外周  $IR$  以及心血管系统的损伤。骨骼肌  $[Ca^{2+}]_i$  浓度增高, 可

引起 GLUT4 依赖的糖转运降低, 这可能是由于  $[Ca^{2+}]_i$  增高促进了 GLUT4 的磷酸化或阻止了它的去磷酸化, 也可能是增强了钙调蛋白(CaM)与  $IR_{S-1}$  的结合, 引起  $IR_{S-1}$  酪氨酸磷酸化的下降<sup>[15]</sup>。这就是临床上广泛使用钙通道阻滞剂来治疗各种疾病  $IR$  及心血管并发症的依据。但烧伤后  $IR$  与骨骼肌细胞钙超载的关系还不明确, 因此还不能肯定钙通道阻滞剂对于烧伤后  $IR$  的防治是否有效。

### 5.5 氧自由基清除剂

高血糖是自由基增多的一个原因,  $IR$  时可能伴随着细胞内自由基的量增多。Hansen 等<sup>[16]</sup>的研究发现,  $H_2O_2$  能抑制胰岛素信号传导, 并认为它在 TNF- $\alpha$  介导  $IR$  的过程中起作用。 $IR$  引起自由基增多, 转而引起胰岛素敏感性降低, 加重  $IR$ , 形成恶性循环。因此烧伤后使用氧自由基清除剂可能有一定的效果。

### 5.6 钒酸钠

钒酸钠具有广泛的类胰岛素作用, 能迅速而持久地降低血糖。钒酸钠可能通过不同作用方式改善糖代谢和  $IR$ , 其中包括增加骨骼肌对葡萄糖的摄取, 增加糖原合成酶对血糖敏感性和增加糖原合成, 提高组织对胰岛素的敏感性, 促进糖的氧化作用。钒酸钠可以直接激活胰岛素受体 TPK 的活性, 改善糖代谢和  $IR$ , 提高组织对胰岛素的敏感性。严重烫伤大鼠胃饲钒酸钠 3 d, 可使血糖恢复正常, 而对血浆胰岛素水平无明显影响。一般认为钒酸钠可通过改变糖代谢一些关键酶活性, 如增加外周组织对胰岛素的敏感性, 而使血糖恢复。有人认为钒酸钠降血糖的机制是通过靶组织胰岛素受体途径实现的。研究结果表明钒酸钠降血糖效应的发挥可以不通过肌肉组织胰岛素受体水平, 而直接激活受体 TPK。而钒酸钠提高胰岛素受体 TPK 受体信号耦联途径是改善烫伤后糖代谢紊乱和  $IR$  的关键步骤<sup>[17]</sup>。

### 5.7 胰岛素增敏剂

胰岛素增敏剂可增加外周组织对胰岛素的敏感性, 从而达到降低血中胰岛素水平的目的。研究比较多的有二甲双胍、噻唑烷二酮类、 $\alpha$ 糖苷酶抑制剂等几种。二甲双胍属双胍类降糖药, 临床上用于治疗非胰岛素依赖型糖尿病, 可改善  $IR$  所致的代偿性高胰岛素血症。 $\alpha$ 糖苷酶抑制剂阿卡波糖(acarbose)通过抑制小肠粘膜上皮细胞表面的  $\alpha$ 葡萄糖苷酶而延缓碳水化合物的吸收, 降低血糖。噻唑烷二酮类是一类新的胰岛素增敏剂, 能够在胰岛素受体后环节提高胰岛素的活性, 包括曲格列

酮 (troglitazone, TGZ)、罗格列酮 (rosiglitazone, RGZ) 和吡格列酮 (pioglitazone, PGZ)。它们通过激活脂肪、骨骼、肌肉及肝脏等胰岛素作用组织的  $\gamma$  过氧化物酶体增殖体活化受体 (PPAR- $\gamma$ ) 活性, 调节胰岛素应答基因的转录, 控制血糖的生成、转运和利用, 还可以增强 GLUT4 对葡萄糖的摄取, 进而改善肌肉和脂肪细胞对胰岛素的敏感性。TGZ 由于少见而严重的肝毒性, 目前临床上已不再使用。RGZ、PGZ 无肝肾功能损害, 无论单用或与磺酰脲类或双胍类药物合用, 均可抑制肝糖原生成和输出, 促进脂肪酸的  $\beta$  氧化, 抑制 TNF- $\alpha$  在脂肪细胞上的表达和分泌, 显著降低游离脂肪酸, 改善 IR, 从而持久稳定地控制血糖, 因此有极佳的应用前景。

综上所述, 烧伤引起的 IR 可能是胰岛素受体前、受体及受体后多环节障碍的综合作用。在一定的情况下以某种或某几种环节的损伤为主, 其余环节协同 IR 的发生。IR 不利于烧伤患者的康复, 但目前对其防治措施有限, 有待于进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Ikezu T, Okamoto T, Yonezawa K, et al. Analysis of thermal injury-induced insulin resistance in rodents: Implication of postreceptor mechanisms [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272 (40): 25289-25295.
- [2] Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 1998, 21 (2): 310-314.
- [3] 柴长春, 胡新勇, 王占科, 等. 严重烧伤患者血浆 TNF $\alpha$  与胰岛素抵抗指数、胰岛素分泌指数和乳酸含量相关性临床分析 [J]. *实用中西医结合临床*, 2003, 3 (1): 5-6.  
Chai CC, Hu XY, Wang ZK, et al. Clinical analysis the relationship of plasma TNF- $\alpha$ , HOMA-IR, HOMB- $\beta$  and lactic acid in serious burn patients [J]. *Shiyong Zhongxiyi Jiehe Linchuang (Prac Int Trad Chin West Clin)*, 2003, 3 (1): 5-6.
- [4] Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$  and obesity-induced insulin resistance [J]. *Science*, 1996, 271 (5249): 665-668.
- [5] Gao Z, Zuberi A, Quon MJ, et al. Aspirin inhibits serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 in tumor necrosis factor-treated cells through targeting multiple serine kinases [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (27): 24944-24950.
- [6] Sato T, Laviano A, Meguid MM, et al. Plasma leptin, insulin and free tryptophan contribute to cytokine-induced anorexia [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 527: 233-239.
- [7] 俞志海, 许霖水. 内毒素在烧伤大鼠胰岛素受体信号传导障碍中作用机制的研究 [J]. *第三军医大学学报*, 1999, 21 (8): 563-565.  
Yu ZH, Xu LS. Mechanism of role of endotoxin in defects of insulin receptor signal transduction after burns in rats [J]. *Disan Junyi Daxue Xuebao (Acta Acad Med Mil Tertiae)*, 1999, 21 (8): 563-565.
- [8] 许霖水, 吴喜贵. 严重烫伤肌肉葡萄糖摄取障碍机理的研究 [J]. *第三军医大学学报*, 1995, 17 (6): 467-469.  
Xu LS, Wu XG. Study of the mechanism of glucose uptake impairment in skeletal muscles after severe scalding in rats [J]. *Disan Junyi Daxue Xuebao (Acta Acad Med Mil Tertiae)*, 1995, 17 (6): 467-469.
- [9] 杨义生. 胰岛素抵抗: 信号传导的缺陷 [J]. *国外医学·内分泌学分册*, 2002, 22 (1): 5-8.
- [10] Aguirre V, Uchida T, Yenush L, et al. The c-Jun NH $_2$ -terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser $^{307}$  [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (12): 9047-9054.
- [11] Holm C, Horbrand F, Mayr M, et al. Acute hyperglycaemia following thermal injury: friend or foe [J]? *Resuscitation*, 2004, 60 (1): 71-77.
- [12] Rui L, Aguirre V, Kim JK, et al. Insulin/IGF-1 and TNF- $\alpha$  stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser $^{307}$  via distinct pathways [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107 (2): 181-189.
- [13] 王占科, 许霖水, 胡新勇, 等. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  对严重烫伤小鼠骨骼肌葡萄糖摄取量的影响 [J]. *中华烧伤杂志*, 2004, 20 (1): 48.
- [14] Cortright RN, Azevedo JL Jr, Zhou Q, et al. Protein kinase C modulates insulin action in human skeletal muscle [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 278 (3): E553-E562.
- [15] Li Z, Joyal JL, Sacks DB. Binding of IRS proteins to calmodulin is enhanced in insulin resistance [J]. *Biochemistry*, 2000, 39 (17): 5089-5096.
- [16] Hansen LL, Ikeda Y, Olsen GS, et al. Insulin signaling is inhibited by micromolar concentrations of H $_2$ O $_2$ : Evidence for a role of H $_2$ O $_2$  in tumor necrosis factor  $\alpha$ -mediated insulin resistance [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (35): 25078-25084.
- [17] 陈彬, 许霖水, 吴喜贵. 钒酸钠改善严重烫伤大鼠肌细胞胰岛素受体 TPK 活性的研究 [J]. *第三军医大学学报*, 1999, 21 (1): 28-30.  
Chen B, Xu LS, Wu XG. Effects of Vanadate on TPK activity of insulin receptor on cell membrane of skeletal muscle after severe scalding in rats [J]. *Disan Junyi Daxue Xuebao (Acta Acad Med Mil Tertiae)*, 1999, 21 (1): 28-30.
- [18] Beckman J, Raji A, Plutzky J. Peroxisome proliferator activated receptor gamma and its activation in the treatment of insulin resistance and atherosclerosis: issues and opportunities [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2003, 18 (6): 479-485.

[收稿日期] 2004-08-02

[修回日期] 2004-09-10

[本文编辑] 曹静