

前景。但目前仍面临许多问题,需进一步深入研究和探讨。

参考文献

- 1 许明月,赵发. VEGF与肿瘤淋巴转移. 现代中西医结合杂志, 2008 17: 277-302
- 2 李晓娟,纪淑红. VEGF的结构特征及生物学功能. 中华临床医学研究杂志, 2007 13: 388-388
- 3 宋鸿涛,耿敬妹,程慧. VEGF及其受体 KDR在胃癌组织新生血管中的作用. 实用肿瘤学杂志, 2006 20: 47-52
- 4 项锋钢,沈毅. 肺癌血管内皮生长因子(VEGF)及其受体 KDR、Flt1的表达与患者预后的关系. 中国肺癌杂志, 2006 9: 257-259
- 5 杨新杰,雷德林,张圃,等. CD147和 MMP-2 VEGF在腺样囊性癌侵袭转移中的作用. 实用口腔医学杂志, 2009 25: 372-375
- 6 沙丹,何友兼. VEGF及其受体 Flt1、KDR在鼻咽癌组织中的表达及意义. 癌症, 2006 25: 165-168
- 7 韦华,郝晓柯,苏明权,等. 前列腺癌细胞株 VEGF及其受体 KDR的表达及意义. 现代肿瘤医学, 2006 14: 655-657

- 8 倪效,燕敏. VEGF受体功能研究进展. 生命科学, 2006 20: 26-28
- 9 赵忠泽. 血管内皮生长因子(VEGF)及其受体在胶质瘤血管生成及侵袭中的作用. 中国医药导报, 2008 5: 113-115
- 10 李佳宇,滕月娥,刘云鹏. 血管内皮生长因子及其受体表达与乳腺癌淋巴转移的相关性研究. 临床实验医学杂志, 2007 9: 332-336
- 11 郑素军,林汝仙,王升启. 血管内皮生长因子受体-2及其信号转导作用的研究进展. 国外医学药学分册, 2005 32: 161-180
- 12 庄洪军,张全安,赵伟. 血管内皮生长因子及其受体与肝癌治疗的研究进展. 肿瘤研究与临床, 2008 6: 1618-1621
- 13 何立丽,苏航,张伟京,等. 血管内皮细胞生长因子与抗肿瘤转移治疗的研究. 国外医学药学分册, 2006 33: 2118-2121.
- 14 何振辉,梁念慈. 以 VEGF和 bFGF及其受体为靶点的抗肿瘤血管治疗. 国外医学生理病理科学与临床分册, 2004 24: 162-166.
- 15 周忠江,叶海燕. 血管内皮生长因子靶向基因治疗. 国外医学心血管病分册, 2006 29: 1298-1301

(收稿日期: 2010-01-20)

· 综述与讲座 ·

葡萄糖逆转蛋白和 2型糖尿病

张华 高怀林

【关键词】 糖尿病, 2型; 葡萄糖逆转蛋白

【中图分类号】 R 587. 1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1002-7386(2010)11-1458-03

胰岛素抵抗和胰岛细胞功能障碍是 2 型糖尿病的病理生理特征,造成胰岛素抵抗的机制至今尚不清楚,可能与胰岛素的信号传导缺陷有关,尤其是葡萄糖逆转蛋白(GIUT4)的潜在缺陷,GIUT4潜在的缺陷包括:GIUT4转位受阻,GIUT4的囊泡不能与细胞膜融合,隐蔽的GIUT4不能暴露于细胞外环境,以及囊泡虽融合但GIUT4活性下降等^[1],多种因素可以影响GIUT4的分布、含量、激活与功能^[2]。研究显示糖尿病小鼠GIUT4表达失常导致了胰岛素抵抗,在DB/DB大鼠模型中GIUT4过多表达可以明显改善糖尿病症状。国外一些研究证实了脂肪组织中GIUT4的表达增多可以改善全身的胰岛素抵抗状态^[3],因此GIUT4的研究对于揭示糖尿病的发病机制,寻找治疗糖尿病新出路有着非常重要的指导意义。

1 GIUT4的结构分布

到目前为止,在哺乳动物组织中已经发现了 15 个分别由不同的基因编码的 GLUT 蛋白,GIUT4是一种膜蛋白,分子量约 45~55 kD,基本结构由 12 个跨膜片段(M1-M12)组成,并且氨基端羧基端都朝向细胞内,中间有一段肽链相连,人类与大鼠GIUT4约有 95% 以上的核苷酸序列是相同的,提示GIUT4在进化上的保守性和功能上的重要性。GIUT4多存在于骨骼肌、心肌和脂肪组织中^[4],在这些组织中GIUT4主要对于胰岛素刺激后的葡萄糖的吸收起作用,并在运动时介导葡萄糖进入细胞。GIUT4在肌肉和脂肪组织的循环是独一无二的,在未受

胰岛素刺激的细胞中,90% GIUT4分布在细胞内,如微粒体、高尔基复合体、管型囊等囊泡样结构中,即GIUT4储存囊泡(GSV)。当缺血、胰岛素治疗、压力负荷和缺氧等条件下,产生一系列信号传导至GSV,GSV被运至细胞膜并与细胞膜融合,释放GIUT4^[5]。

2 GIUT4在胰岛素信号转导通路中的地位和调节因素

2型糖尿病胰岛素信号转导障碍可以发生在受体前水平、受体水平以及受体后水平三个不同的层次,以受体后水平的变化最为多见。胰岛素传导通路以PI3K途径为主,胰岛素经血液循环到达相应靶组织后,与其上的胰岛素受体(InsR) α 亚单位相结合,激活其 β 亚单位的内在激酶活性,导致InsR自磷酸化。磷酸化的InsR一方面为其它信号分子提供结合位点,另一方面其磷酸激酶可致胰岛素受体底物-1(IR-1)磷酸化。IR-1被磷酸化后即暴露出特异性结合位点,能募集并激活含有SH2区域的蛋白质激酶磷脂酰肌醇3激酶(PI3K),使信号以激酶链式反应下传。IR-1通过激活PI3K激酶导致磷酸肌醇依赖的蛋白激酶(PDK1)的激活,后者可使蛋白激酶B(PKB)磷酸化,PKB被认为在胰岛素刺激GIUT4转位中起直接的作用,磷酸化的PKB可导致GIUT4的合成、分泌、移位等发生变化。GIUT4是直接影响葡萄糖入胞的细胞因子,对血糖的调节极其重要。GIUT4与葡萄糖转运缺陷、糖尿病慢性并发症、肥胖等疾病的发生及治疗关系密切^[6]。

3 GIUT4和 2型糖尿病的关系

3.1 GIUT4和 2型糖尿病发病率的关系 2型糖尿病的发

作者单位: 050091 石家庄市,河北以岭医院内分泌科

机制复杂,涉及遗传和环境因素等多方面,胰岛素抵抗是其主要的病理生理特征。GLUT4在胰岛素抵抗中起着重要的作用,到目前为止,国内外有关研究已发现该基因两种突变:外显子 4^a内 AAC AAT(Asn 130)的无义突变和外显子 9GTC-ATC(Val Ile383)的错义突变^[7]。高璐等^[8]对 220例糖尿病患者和 150例健康人 GLUT4外显子 4^a进行筛查,并未发现 2组突变率之间有显著性差异。尽管不能从单基因水平说明 GLUT4和 2型糖尿病的关系,但由于 2型糖尿病发病机制复杂,环境饮食因素也可能在其中起着作用,因此,该基因可能和其他因素一起,增加 2型糖尿病的发病率。

3.2 GLUT4和 2型糖尿病并发症的关系 糖尿病并发症很多,可以分为急性和慢性并发症。慢性并发症主要分为大血管和微血管,这些并发症包括糖尿病心肌病,糖尿病肾病,糖尿病神经视网膜病变等,对人体造成极大地损害,就 GLUT4和并发症关系作如下概括。

3.2.1 GLUT4和糖尿病肾病的关系:糖尿病肾病的发病机制包括有与高糖相关的生化代谢异常、肾小球血流动力学改变、细胞因子的作用以及葡萄糖转运蛋白、MAPK 氧化应激等。肾脏中 GLUT 的研究处于起步阶段,目前已在肾脏中发现了 GLUT1~5 的表达。正常肾小球系膜细胞有 GLUT4 表达,有试验显示高糖明显抑制系膜细胞中 GLUT4 mRNA 表达,这就使参与易位的 GLUT4 数量减少。这导致了胰岛素传导信号的受体后缺陷,是糖尿病肾脏组织产生胰岛素抵抗的原因之一,参与了糖尿病肾病的发生^[9]。如上所述,胰岛素与胞膜上的胰岛素受体结合后,GSVs 移动到细胞膜,并与细胞膜融合, GLUT4 由细胞内囊泡转位到细胞膜,才能完成葡萄糖的转运,所以 GLUT4 转位障碍也是糖尿病肾病的发病机制之一。国内研究显示:不同浓度的胰岛素引起的 GLUT4 转位,均发生于较短的时间内^[10],这和国外的研究结论是一致的。因此,任何和影响系膜细胞中 GLUT4 表达和转位的因素都和糖尿病肾病的发病有关系。

3.2.2 ① GLUT4和糖尿病心肌病:糖尿病心肌病的发病机制:糖尿病心肌病为糖尿病的慢性并发症,发生原因很多,能量代谢紊乱、心肌纤维化、微血管病变、胰岛素抵抗等均和糖尿病心肌病的发病有关,国外有人指出,糖尿病心肌病并不依赖于高血压和冠状动脉粥样硬化,而是长期高血糖引起的心肌结构和功能的改变^[11]。近来发现与糖代谢有关的 GLUT4 在糖尿病心肌病中起重要作用。因为 GLUT4 是调节心肌细胞糖代谢的主要膜蛋白,2型糖尿病大鼠心脏发生胰岛素抵抗和 IR IRS-1 以及 GLUT4 蛋白含量的减少有关,而糖尿病心肌病变则是由疾病时 GLUT4 数量的减少以及胰岛素诱导下的转位障碍造成的^[12]。②糖尿病心肌病时 GLUT4 数量和功能异常的原因 糖尿病状态下心肌组织内 GLUT4 mRNA 表达约下降 40%,说明糖尿病时心肌组织 GLUT4 mRNA 表达异常是糖尿病心肌病变的重要因素,给予胰岛素治疗能部分逆转 GLUT4 mRNA 表达下调,提示胰岛素抵抗引起的胰岛素相对或者觉得不足是一个重要因素^[13]。细胞因子和糖尿病心肌病的发生也有重要的关系^[14], TNF- α 在进行性心肌收缩功能障碍中起重要作用。

TNF- α 通过抑制心肌细胞 GLUT4 mRNA 和蛋白质的表达,使葡萄糖利用减少,脂肪酸和酮体成为心肌能量的主要来源,能量代谢机制的改变,使得能量产生减少,最终表现心肌收缩力的下降。糖尿病心肌组织中维生素 E 醌 (Oxinone) 和脂超氧化的水平明显高于正常心肌组织, SOD 和 GSH-PX 活性减低。Pessle 等^[15]将 33-L1 脂肪细胞暴露于低微摩尔浓度的 H₂O₂ 中, 4 h 后 GLUT4 mRNA 表达减少,胰岛素刺激的 GLUT4 转位受损,使胰岛素刺激下的葡萄糖摄取和利用减少。这说明氧化应激也是引起 GLUT4 表达减少的原因。2型糖尿病时患者富含 GLUT4 囊泡的亚细胞成分分布状态和转位异常,如果同时存在水平降低,会影响葡萄糖的摄取,葡萄糖代谢紊乱合并脂质代谢紊乱,能量代谢障碍,最终引起糖尿病心肌病的发生。

4 治疗干预

4.1 改正生活习惯 (1)吸烟和饮酒:研究发现,乙醇可以诱导肝脏、骨骼肌和脂肪。多种组织和器官的胰岛素抵抗,另有研究发现接触乙醇的胎鼠成年后发生了胰岛素抵抗^[16],可能和 GLUT4 表达减少有关系国内也有试验证实饮酒可以导致大鼠骨骼肌 GLUT4 表达明显降低,认为这可能是乙醇诱发胰岛素抵抗的机制之一^[17]。目前还没有吸烟对于 GLUT4 表达影响的报道。(2)饮食和运动:FFA 通过直接抑制 GLUT4 转位或者 GLUT4 与细胞膜融合而减少葡萄糖的摄取,而且这种效应呈剂量依赖性,FFA 水平越高,葡萄糖摄取率越低。FFA 升高引起的胰岛素抵抗,还可以通过影响胰岛素信号转导的多个环节,如 IRS 磷酸化, PKC PDK 激酶的磷酸化,经过一系列步骤,最终引起 GLUT4 转位减少,从而引起葡萄糖的吸收减少^[18]。

运动可以使糖尿病心肌的 GLUT4 蛋白表达增加, GLUT4 mRNA 增加至正常水平。

4.2 药物治疗 (1)二甲双胍:二甲双胍可增加糖尿病状态下骨骼肌 GLUT4 mRNA 和蛋白水平,促进骨骼肌和脂肪细胞 GLUT4 的转位,抑制 GLUT4 的降低,改善胰岛素抵抗状态。在离体的新鲜健康和糖尿病心脏中,有人研究二甲双胍在葡萄糖转运中的作用,发现二甲双胍也使心肌细胞膜 GLUT4 含量增加^[19]。(2)噻唑烷二酮类:肥胖鼠脂肪组织的 GLUT4 蛋白水平降低 75%,罗格列酮在体内可以提高肌肉和脂肪组织 GLUT4 水平,从而改善了机体的胰岛素抵抗^[20]。(3)血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和管紧张素受体拮抗剂 (ARB): ARB 除具有降压、改善心肌重构作用外还具有上调腓肠肌和心肌 GLUT4 的作用, ACEI 也会使糖尿病状态下心肌组织细胞 GLUT4 转位增加,提高心肌葡萄糖摄取,促进其对糖尿病心肌病变的保护作用^[21]。

4.3 转基因治疗 国外一些研究显示通过转基因疗法增加 GLUT4 在肌肉和脂肪组织的表达,可以改善胰岛素抵抗状态,降低 2型糖尿病的发生^[22]。

综上所述, GLUT4 与 2型糖尿病的发生率和并发症都存在着密切的关系,但其中的机制需要更加详细的阐述,通过各种治疗方法增加 GLUT4 的表达在糖尿病的治疗领域将会有广阔的前景。

参考文献

1 Watson RT, Pessin J. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 175-193

2 Elmendorf JS. Signals that regulate GLUT4 translocation. *J Membr Biol* 2002; 190: 167-174

3 Carvalho E, Kotani K, Odile D. Adipose-specific overexpression of GLUT4 reverses insulin resistance and diabetes in mice lacking GLUT4 selectively in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E551-E561.

4 Stuart Wood L, Traahum P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003; 89: 3-9

5 刘传道, 江中立. GLUT4转位和活性的研究进展. *中国康复医学杂志*, 2004; 19: 313-315

6 Koistinen HA, Galuska D, Chibalin AV et al. 5-aminoimidazole carboxamide riboside increases glucose transport and cell surface GLUT4 content in skeletal muscle from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1066-1072

7 Chow WQ, Rahilly S, Buse JB et al. Molecular scanning of the insulin responsive glucose transporter (GLUT4) gene in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 1712-1718

8 高璐, 于德民, 刘德敏. 2型糖尿病患者 GLUT4的基因突变研究. *中华糖尿病杂志*, 2004; 12: 33-34

9 唐万欣, 黄颂敏, 柳飞, 等. 高糖和胰岛素对肾小球系膜细胞葡萄糖转运蛋白 4 mRNA表达及细胞骨架纤维状肌动蛋白的影响. *中华肾脏病杂志*, 2004; 20: 351-354

10 黄颂敏, 赖学莉, 杜新. 高糖和胰岛素对肾小球系膜细胞葡萄糖转运蛋白 4表达及易位的影响. *中华肾脏病杂志*, 2007; 23: 242-245.

11 Poomina K, Parikh P, Shannon RP. The search for a unifying hypothesis. *Circulation Research* 2006; 98: 596-605

12 Martine D. Initial steps of insulin signaling and glucose transport are defective in the type 2 diabetic rat heart. *Cardiovascular Research* 2004; 61: 288-296

13 吴永贵, 林辉, 林善锁. ACE抑制剂对糖尿病大鼠心肌组织 GLUT4基因与蛋白表达的影响. *中国药理学通报*, 2003; 19: 1366-1369.

14 Grzesby LL, Dobrowsky RT. Inhibition of ceramide production level TNF- α induced insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 1121-1124

15 Pessler D, Rudich A, Bashan N. Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. *Diabetologia* 2001; 44: 2156-2164

16 Chen L, Nyomba BL. Effects of prenatal alcohol exposure on glucose tolerance in the rat offspring. *Metabolism* 2003; 52: 454-462

17 完强, 高聆, 刘毅. 乙醇对大鼠骨骼肌胰岛素信号传递分子表达的影响. *毒理学杂志*, 2005; 19: 35-37

18 李伶, 杨刚毅. 脂代谢紊乱和脂肪因子与胰岛素抵抗. *中国糖尿病杂志*, 2007; 15: 129-131

19 Fischer Y, Thomas J, Rsen P. Action of metformin on glucose transport and glucose transporter GLUT1 and GLUT4 in heart muscle cells from healthy and diabetic rats. *Endocrinology* 1995; 136: 412-420

20 胡红梅, 许豪文, 应康. 有氧运动和罗格列酮对 NOD小鼠 PPARG, GLUT4和 FABP基因表达的影响. *中国运动医学杂志*, 2005; 24: 55-59.

21 赵进军, 宋默薇, 毕亚艳. 厄贝沙坦对糖尿病鼠心肌组织葡萄糖转运蛋白 4干预研究. *高血压杂志*, 2005; 13: 646-649

22 Breznick JT, McCoil SC, Reynolds TH et al. GLUT4 overexpression in db/db mice dose dependently ameliorates diabetes but is not a life-long cure. *Diabetes* 2001; 50: 593-600.

(收稿日期: 2010-04-27)

· 综述与讲座 ·

风湿性疾病对妊娠的影响

巩丽梅

【关键词】 妊娠; 风湿性疾病; 抗风湿药

【中图分类号】 R 593 R 714.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1002-7386(2010)11-1460-02

风湿性疾病好发于生育年龄, 其不仅可以影响全身各个系统和组织, 包括生殖系统在内, 并且抗风湿药物的性腺毒性可能会导致患者不孕, 妊娠期间使用某些风湿药物又可能导致胎儿畸形, 妊娠和产后由于体内各种激素水平的变化, 常常导致疾病复发或加重. 因此风湿病曾是妊娠的禁忌, 随着对妊娠合并风湿病机制的不断研究, 对疾病良好地控制, 加之各科之间通力合作, 风湿病患者的妊娠成功率正在不断提高.

1 妊娠和风湿病的相互影响

1.1 妊娠对风湿病的影响

1.1.1 系统性红斑狼疮 (SLE): 妊娠是一种异物移植过程, 可引起免疫变态反应. 动物实验证实, 妊娠期雌激素水平的升高可诱导多克隆 B细胞活化, 进而增加了自身抗体的产生及表

达, 使机体免疫反应持续增强, 最终导致 SLE活动或加重^[1]. 此外, 近年来催乳素 (PRL)逐渐被认为是导致妊娠期间 SLE恶化的另一重要因素. 有报道称, PRL作为一种免疫应答的刺激剂, 参与了妊娠期间的免疫及炎症反应, 与妊娠期及产褥期 SLE的恶化密切相关^[2,3]. 研究资料表明, SLE患者在疾病控制后可按计划怀孕, 但在妊娠期间恶化率将大大增加, 其恶化率在 13%~60%, 造成恶化率差异较大的原因很多, 如纳入标准的不同、实验设计方法的差异、诊断标准和复发标准的界定等, 其恶化时间多出现在妊娠早期和产褥期, 且多数表现为皮肤、关节等较轻的病变^[4,5]. 妊娠期间 SLE的恶化率与受孕时的 SLE疾病状态密切相关, 缓解期及控制期患者其恶化率较活动期有显著降低. Clark等^[6,7]研究表明, 缓解期较控制期恶化率更低, 而对于有活动性肾炎等肾功能损害的患者, 其恶化率则将大大提高.

作者单位: 063000 河北省唐山市妇幼保健院生殖遗传科