文章编号:1000-5404(2014)15-1535-08

专家述评

组织特异性胰岛素抵抗及其代谢综合征的机制探讨



郭绍东 (Division of Molecular Cardiology, Department of Medicine, College of Medicine, Texas A&M University Health Science Center 1901 South 1st Street, Bldg. 205 Temple, TX 76504, USA)

[关键词] 胰岛素抵抗; 代谢综合征; 胰岛素受体底物1,2; 核转录因子FOXO1
[中图法分类号] R442.8; R587 [文献标志码] A

Tissue-specific insulin resistance and its associated mechanisms for metabolic syndrome

Guo Shaodong (Division of Molecular Cardiology, Department of Medicine, College of Medicine, Texas A&M University Health Science Center, TX 76504, USA)

[**Abstract**] Metabolic syndrome, known as insulin resistance syndrome, has become a major public health problem worldwide. It is represented by a group of interrelated disorders, including obesity, hyperglycemia, hyperinsulinemia, hyperlipidemia, and hypertension. Metabolic syndrome is a high-risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. As the most important hormone in the body in control of energy homeostasis, insulin and its signaling cascade normally control cell growth, metabolism and survival through activation of mitogen-activated protein kinases (MAPK) and phosphotidylinositide-3-kinase (PI3K), of which activation of PI-3K-associated with insulin receptor substrate 1 and 2 (IRS1, 2) and subsequent Akt→Foxo1 phosphorylation cascade, which has a central role in control of nutrient homeostasis and organ survival. Inactivation of Akt and activation of Foxo1, through suppressing IRS1 and IRS2 in different organs following hyperinsulinemia, metabolic inflammation, and over nutrition, may provide the underlying mechanisms for metabolic syndrome. Targeting the IRS→Akt→Foxo1 signaling cascade will likely provide a strategy for therapeutic intervention in the treatment of type 2 diabetes and its complications in humans. This review discussed how a deficiency of insulin signaling components in different organs contributes to the feature of the metabolic syndrome. Emphasis will be placed on the roles of IRS1, IRS2, and associated signaling pathways that couple to Akt and the forkhead/winged helix transcription factor FOXO1.

[**Key words**] insulin resistance; metabolic syndrome; insulin receptor substrate-1, 2; forkhead transcription factor FOXO1

Supported by American Heart Association Grant (BGIA-7880040), American Diabetes Association Grant (JF-7-07-27), Faculty Start-up Funds from the Texas A&M University Health Science Center, and NIH(RO1 DK095118). Corresponding author: Guo Shaodong, E-mail: sguo@medicine.tamhsc.edu

[基金项目] 美国心脏病协会资助(BGLA-7880040);美国糖尿病协会资助(JF-7-07-27);德克萨斯A&M大学健康科学中心启动基金;美国国立卫生科学院基金(RO1 DK095118)

[通信作者] 郭绍东,男,美国德克萨斯农工大学医学院医学系终身教授。担任欧洲和英国内分泌学会核心期刊《J Endocrinol》(《内分泌学杂志》)和《J Mol Endocrinol》(《分子内分泌学杂志》)资深编辑。1995年毕业于北京大学生物系获理学博士学位,先后在中国科学院遗传发育生物学研究所、芝加哥伊利诺伊大学和哈佛大学从事博士后研究。曾任哈佛大学医学院讲师和研究员。主要从事糖尿病心血管疾病的分子机制研究及其相关疾病的药物研发。在《Nat Med》和《Diabetes》(《糖尿病》)等国际顶尖杂志发表论文40余篇,其论文被引用达3 500余次,并担任《Diabetes》(《糖尿病》)、《Am J Physiol.》(《美国生理学杂志》)和《J Biol Chem》(《生物化学杂志》)等期刊的审稿专家。先后承担美国糖尿病学会、美国心脏学会和美国国立卫生研究院等机构的多项研究课题,担任这些研究机构的科研项目评审专家。培养博士和博士后10余人。E-mail: sguo@medicine.tamhsc.edu

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140702.1415.008.html(2014-07-02)

肥胖、高血糖、高血脂和高血压症候群等被定义为“胰岛素抵抗综合征”或“X综合征”[1-2]，与心血管疾病的高发病率和高病死率密切相关[2]。早在1988年，“代谢综合征”(metabolic syndrome, MeS)即被美国内分泌专家Reaven提出，此后，许多国家和学术组织先后制定了各自的MeS临床诊断标准并不断更新[2]。2009年，全世界对MeS的临床诊断标准达成了共识，规定具备肥胖症、高血糖、高血脂、低量高密度脂蛋白胆固醇和高血压这5项危险因素中的3项及以上者定义为MeS[3]。MeS已成为引发2型糖尿病的主要危险因素。据2011年统计，大约8%的美国人和11%的中国人患有2型糖尿病[3]，估计全世界约有3.66亿人口患有糖尿病，而到2030年，这一数字预计将攀升至5.22亿。不仅如此，2012年美国为此付出的医疗开支高达2 450亿美元[4]。显然，MeS已成为临床和公共卫生共同面临的危机，用于控制此病的资金也是惊人的。

1型糖尿病又称胰岛素依赖型糖尿病，其发病原因主要是胰岛β细胞功能衰竭、胰岛素分泌绝对或相对不足，因此，胰岛素是首选用药。据美国2011年糖尿病控制与并发症跟踪调查(DCCT)显示，对1型糖尿病患者，胰岛素可降低血糖，还可降低罹患心血管并发症的风险[5]。然而，对于2型糖尿病即胰岛素非依赖型糖尿病患者，其心血管疾病风险控制方案跟踪调查(ACCORD)结果显示，胰岛素治疗虽可降低患者血糖，但也会增加体质量和心血管疾病的发生率[5]。较大剂量的胰岛素治疗2型糖尿病并没有保护心脏，反而使患者心衰死亡率加倍。因此，深入了解胰岛素的作用及机制、胰岛素抵抗和代谢综合征的分子机制，寻找有效的控制MeS、2型糖尿病及相关心血管并发症的治疗方案，受到越来越广泛的关注。

高胰岛素血症是MeS的一个主要特点，源于胰岛β细胞过度分泌胰岛素，也是导致2型糖尿病和心血管并发症的重要原因[6-7]。因此，揭示胰岛素的作用及抵抗机制，将是预防和治疗MeS和2型糖尿病的关键。目前，胰岛素抵抗和代谢综合征的发病机制还不完全清楚，本述评对其组织特异性胰岛素抵抗及对代谢的影响作一详细介绍。

1 不同组织的胰岛素抵抗导致不同的代谢综合征表型

胰岛素经过胰岛β细胞分泌结合靶细胞膜上的胰岛素受体，进而激活2条主要信号通路：丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和3-磷酸肌醇激酶(PI3K)通路，前者控制细胞生长，后者主要控制糖脂代谢和细胞存亡。胰岛素受体底物1,2(IRS1,2)控制PI3K的激活，活化苏/丝氨酸蛋白激酶AKT，AKT进而磷酸化细胞核转录因子FOXO1的第256号位点的丝氨酸残基，诱导FOXO1蛋白质的降解，抑制FOXO1调控的基因表达[8-9]。FOXO1属于forkhead/winged α-螺旋转录因子O家族(FOXO)中的一员，是胰岛素信号传递过程中AKT的作用底物[8,10]。FOXO1有3个AKT磷酸化位点，分别位于T24、S256和S319[10]。胰岛素磷酸化这些氨基酸残基，促进FOXO1从细胞核向细胞质移位，然后与Skp2(F-box蛋白的1个亚基)相互作用，促进FOXO1泛素化降解[11]。早期研究证明胰岛素通过胰岛素反应元件(insulin response element, IRE: CAAAACAA)抑制IGFBP-1的基因表达[8,12]。类似的胰岛素反应元件也存在于2个糖异生限速酶——磷酸烯醇式丙酮酸羧基激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6PC)基因的启动子区域[13-14]。FOXO1作为内源性转录因子，与IRE相互作用，可活化这些靶基因的表达，进而促进肝脏糖异生反应合成葡萄糖的能力[8,15]。因此，FOXO1提供了一个由细胞表面受体信号到基因转录调控代谢的分子靶[1,8]。新近研究表明，抑制IRS1和IRS2基因表达，失活PI3K和AKT，进而激活FOXO1转录因子是胰岛素抵抗发生的重要细胞学和生理学机制[9]。

1.1 中枢神经系统的胰岛素抵抗导致肥胖

人的食欲由中枢神经系统的胰岛素作用控制。下丘脑调节食物摄取、激素释放、睡眠和觉醒周期，以及其他生物功能。脑室内注射小剂量胰岛素，可降低食物的摄取和肝脏葡萄糖生成，这种作用可被PI3K抑制剂阻断[16]。另外，小鼠神经元特异性胰岛素受体敲除会导致肥胖和胰岛素抵抗[17]。这些研究表明，神经元胰岛素信号是控制体质量和血糖稳态所必需的。

脑部胰岛素信号的功能可由小鼠下丘脑IRS2的基因敲除致使高血糖和肥胖得以进一步证明[18]。胰岛素类似瘦素(一种脂肪细胞来源的激素)的作用，通过中枢神经系统的瘦素受体神经元激活Jak2→Stat3的信号传递通路，抑制食物摄取[19]。脑部胰岛素信号能抑制食物摄取，这种作用可通过IRS2激活PI3K和AKT酶和抑制FOXO1实现，而且独立于Jak2→Stat3信号途径[18]。另一方面，脑内瘦素和胰岛素均能促进IRS2的酪氨酸磷酸化，激活PI3K[20]。若IRS2在表达瘦素受体的神经元被敲除，则足以引起糖尿病和肥胖，若FOXO1被抑制灭活，则可完全逆转这种代谢功能障碍[21]。

饥饿状态下，下丘脑神经元表达Agouti调节肽(Agouti-regulated peptide, AGRP)，可刺激食物的摄

取。FOXO1 可刺激促食欲的 AGRP 表达,而这种作用可被瘦素反转,因为活化的 Stat3 可取代 AGRP 启动子区 FOXO1 的结合位点,进而控制下游不同基因的表达[22]。小鼠 AGRP 神经元的 FOXO1 基因被敲除,导致食量减少变瘦,并减少肝脏葡萄糖生成,因为在 AGRP 神经元的 1 个 FOXO1 靶基因——G 蛋白偶联受体 GPR17 受到抑制[23]。进食后,为拮抗 AGRP 的作用,下丘脑神经元表达阿片-促黑素细胞皮质素原(pro-opiomelanocortin, POMC),从而抑制食物的摄取。若 POMC 神经元 FOXO1 基因被敲除,可通过增加肥胖敏感基因——羧肽酶 E(CPE)及其产物 β-内啡肽的产生,抑制小鼠的食欲,导致食物摄入量减少和体质量减轻[24]。

1.2 脂肪组织胰岛素抵抗导致高脂血症和炎症

MeS 的另一个主要特点是高脂血症,这可能源于脂肪组织的胰岛素抵抗。胰岛素促进脂肪细胞分化,增强脂肪细胞对葡萄糖的摄取,并抑制脂肪细胞的脂解。小鼠脂肪细胞敲除 TORC2(一个 AKT 上游蛋白激酶),出现高血糖、高胰岛素血症,胰岛素不能抑制脂肪组织的脂质分解,从而升高血液循环的脂肪酸和甘油,并在骨骼肌和肝脏出现胰岛素抵抗[25]。新近研究利用脂联素基因启动子驱动的 Cre/loxP 遗传操作系统,获得脂肪组织特异性敲除胰岛素受体的小鼠,该小鼠出现严重的脂肪减少性糖尿病:95% 的白色脂肪组织减少、高血糖、高胰岛素血症、高脂血症和脂肪肝[26]。表明,当脂肪组织的胰岛素作用消失时,脂肪细胞发育迟缓,且机体无法将碳水化合物转换成脂质进行储存。因此,血糖和血脂会重新分布到血液和各器官,导致高脂血症和脂质在其他器官堆积。提示,脂肪组织的胰岛素抵抗,通过 AKT 信号的失活,控制着全身的营养平衡。

脂肪组织又是内分泌器官,可分泌 TNF-α、IL-6、瘦素、脂联素等细胞因子和激素,调节食物摄取、全身胰岛素敏感性和营养的动态平衡。然而,由脂肪膨大导致的肥胖会破坏体内细胞因子和激素的平衡,促进胰岛素抵抗。如 TNF-α、IL-6 和瘦素是促炎症因子,同时肥胖又使它们的生成增加;而脂联素,既具有抗炎作用又可增强胰岛素敏感性,其分泌反而明显减少[27]。在小鼠肝脏,若高度表达 IKKb,可激活 NF-κB(一个促炎症反应的关键分子),并诱导胰岛素抵抗和 2 型糖尿病[28]。TNF-α 可通过激活 JNK 或 S6K(一个 TORC1 的下游靶分子激酶)降低 IRS1 蛋白表达,也可导致胰岛素抵抗[29]。因此,抑制炎症可增加胰岛素敏感性,改善 2 型糖尿病的代谢障碍。但治疗胰岛素抵抗时是否采取抗炎措施,需注意以下几点:①炎症参与了对免疫细胞——白细胞的动员和抗感染或毒素作用。许多炎症因子,如肿瘤坏死因子,可减轻体质量,增加能量消耗[30]。在肝脏若高表达 IL-6,可增加小鼠的能量消耗和胰岛素敏感性[31]。②在体育锻炼过程中,炎性细胞因子如 TNF-α 和 IL-6 分泌增加,并抑制合成代谢(胰岛素活性),促进分解代谢(脂肪分解),以满足肌肉对能量的需求。③NF-κB 是肝细胞增殖和生存所必需的,小鼠被敲除 NF-κB/p65 亚基后,将死于肝功能衰竭[32]。④炎症不仅引发促炎症反应,也激活抗炎过程。总之,适当的促炎和抗炎平衡是维持胰岛素功能和营养平衡所必需的。因此,纠正激素、营养和炎症的不平衡可能为预防和治疗 MeS 及 2 型糖尿病提供机遇和挑战。

通常组织中过剩的能量存储,特别是脂质,被认为是造成 MeS 的一个主要原因。从食物中摄入的,或从碳水化合物转化来的游离脂肪酸,不仅是重要的能量来源和细胞膜的重要组成部分,同时也是调节细胞内蛋白激酶(PKC 和 JNK 等)的信号分子,而这些蛋白激酶又可致使胰岛素信号失活[33]。在脂肪组织、肝脏、肌肉、心脏和血管等处多余的脂肪堆积均可导致胰岛素抵抗,引发代谢性炎症,或慢性炎症反应[34]。小鼠急性脂质或脂肪酸输注,或慢性高脂饮食,可通过激活蛋白激酶 Cθ(PKCθ),诱导胰岛素抵抗[35]。饱和脂肪酸也可与肝脏分泌的糖蛋白——胎球蛋白 A 结合并激活 Toll 样受体 4(TLR4),导致 NF-κB 激活[36]和 c-SRC 的募集,从而激活 JNK,并抑制胰岛素的作用[33]。另外,在肝细胞和胰岛 β 细胞,饱和脂肪酸可通过激活 PKCξ、JNK 和氧化应激,抑制 IRS1、2 酪氨酸磷酸化,阻断胰岛素信号而诱导凋亡[37]。与此相反,不饱和脂肪酸与 G-蛋白偶联受体 GRP120 相互作用,抑制炎症和肥胖,增加胰岛素敏感性[38]。而肝脏的脂肪堆积(脂肪肝)是导致非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化和肝癌的一个危险因素[34]。

1.3 肝脏胰岛素抵抗诱发高血糖

除脑和脂肪外,肝脏胰岛素抵抗也可诱发高血糖。肝脏是一个控制血糖和脂质平衡的中央器官。在肝脏、胰岛素促进大分子如糖原、脂质和蛋白质的合成,并通过抑制糖异生抑制肝葡萄糖生成。若肝脏敲除单个 IRS1 或 IRS2 基因,血糖平衡仍可维持,但同时敲除 IRS1 和 IRS2 双基因(L-DKO 小鼠),可阻断胰岛素或进食诱发的 AKT 和 FOXO1 的磷酸化,使糖异生的葡萄糖产生失控,导致高血糖,同时肝组织脂肪合成减

少,血脂降低[39]。此外,肝脏特异性敲除 IRS1 的小鼠,高脂喂养可严重降低肝细胞 IRS2 表达和酪氨酸磷酸化,小鼠发生严重的糖尿病[39]。因此,营养过剩或高脂喂养可改变细胞内的信号传导,影响 IRS2 表达和功能,改变代谢基因的表达,破坏葡萄糖的稳态。

肝脏的胰岛素抵抗还可在其他组织导致胰岛素抵抗,这在 L-DKO 小鼠中已被验证。L-DKO 小鼠不仅表现出抑制肝的 AKT 信号,还减弱脑室内的胰岛素作用[39]。L-DKO 小鼠出现心脏衰竭,可能与继发的高胰岛素血症有关,导致心肌 IRS1 和 IRS2 的抑制[6]。同样,小鼠被敲除肝胰岛素受体,出现动脉粥样化脂蛋白特征:降低高密度脂蛋白(HDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)。若在 12 周内被喂促动脉粥样化饮食,则可出现严重的高胆固醇血症[40]。表明,肝脏胰岛素抵抗足以产生异常脂血症,增加动脉粥样硬化和心脏衰竭的风险。

活化的 FOXO1 在糖尿病发生中的作用可被 L-TKO(肝脏特异性敲除 IRS1、IRS2 和 FOXO1 基因)小鼠验证。L-TKO 小鼠能明显反转 L-DKO 小鼠的血糖升高、糖耐量异常,以及饥饿和进食对肝脏基因表达的影响[41]。同样,若小鼠肝脏敲除 AKT1 和 AKT2(AKT-DLKO),或敲除 PI3K 下游激酶 PDK1 或 mTORC2(阻断 AKT 的激活),则出现与 L-DKO 小鼠同样的糖尿病表型[39,42]。若小鼠被敲除 AKT1、AKT2 和 FOXO1(TLKO)则可阻止 AKT-DLKO 小鼠出现糖尿病[42]。有趣的是,L-DKO 和 TLKO 小鼠如正常小鼠一样,糖耐量反应正常,在饥饿和进食实验中,可抑制 PEPCK 和 G6PC 基因的表达[42],这可能与肝 FOXO1 敲除后敏化脑胰岛素信号有关,即使肝脏 AKT 活性不被激活,抑制肝脏 FOXO1 后仍可减少肝葡萄糖生成。

1.4 心脏胰岛素抵抗促进心脏衰竭

在肝脏和脑敲除 IRS1 和 IRS2 可导致高血糖,而在其他组织,如心脏和胰腺,则导致器官衰竭。因此,在糖尿病情况下,很可能因为 IRS 蛋白表达减少导致心脏衰竭。心脏既是胰岛素靶器官,又是能量消耗器官,它需要恒定的能量原料供应,以维持心肌收缩和对细胞内 ATP 的需要。心脏敲除 IRS1 和 IRS2(H-DKO 小鼠:心脏特异性双敲 IRS1 和 IRS2 基因),心肌 AKT 和 FOXO1 的磷酸化消失,雄性小鼠在 7~8 周死于心脏衰竭[6]。若骨骼肌和心肌同时敲除 IRS1 和 IRS2,小鼠在骨骼肌的 AKT 和 FOXO1 的磷酸化消失,出现心脏衰竭,但该鼠血糖正常,胰岛素敏感性也基本正常[43]。表明骨骼肌的胰岛素抵抗不足以干扰血糖平衡。与此相反,心脏需要 IRS1 或 IRS2 以维持内源性 AKT 的活性和对 FOXO1 基因的抑制,以维持心脏功能和动物存活。小鼠心脏 FOXO1 基因过度表达,可导致心脏衰竭[44],而且心脏衰竭患者心脏的 FOXO1 基因表达增高[45]。

长期胰岛素刺激心脏,可通过激活 p38 MAPK,减少 IRS1 和 IRS2,导致胰岛素抵抗。因此,IRS1 和 IRS2 在调控心脏内环境的稳定、心脏的代谢和功能中起着重要作用。通过结合胰岛素治疗,阻断 p38 MAPK→IRS1、2 信号级联,敏化心肌 AKT→FOXO1 信号,可能为胰岛素抵抗、2 型糖尿病和其他慢性生理应激并发的心脏衰竭患者,提供新的治疗方案[6]。

1.5 胰腺胰岛素抵抗损害胰岛 β 细胞再生

胰岛 β 细胞功能衰竭不仅是导致 1 型糖尿病发生的关键,还存在于 2 型糖尿病患者[46]。胰岛 β 细胞释放胰岛素,降低血糖,相反,胰岛的 α 细胞分泌胰高血糖素,升高血糖,以满足机体代谢的需要。对健康人,胰岛素可增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌[47]。若小鼠 β 细胞胰岛素受体被敲除,可削弱胰岛素分泌。然而,胰岛素是否具有直接促进 β-细胞的自分泌作用,目前还不清楚[46]。

小鼠全身敲除 IRS2,可因胰岛 β 细胞功能衰竭导致糖尿病[48],而在 IRS2 敲除的小鼠灭活 FOXO1,可阻止 β 细胞的凋亡和糖尿病[49],表明 IRS2→FOXO1 信号或 FOXO1 基因失活是 β 细胞存活所必需的。另一方面,β 细胞敲除 IRS2 可触发 β 细胞再生。老年小鼠可恢复胰岛素的分泌,并改善糖尿病[48],这表明 β 细胞 IRS2 灭活后,FOXO1 基因活化,可促进 β 细胞再生或分化。相反,β 细胞的 FOXO1 灭活,可因 β 细胞去分化成为内皮祖细胞样细胞或者胰腺 α 细胞,而导致 β 细胞数量减少,出现高胰高血糖素血症[50]。

胰岛素抵抗或者高胰岛素血症是 2 型糖尿病发生的重要原因,但也有证据表明,功能性 β 细胞的衰减仍可满足代谢需求,但其机制尚不清楚。另外,2 型糖尿病小鼠和链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病小鼠,若敲除胰高血糖素受体,可明显降低血糖,并治愈糖尿病[51]。因此,胰腺异常是糖尿病发生的关键,纠正胰岛素(β 细胞)和胰高血糖素(α 细胞)的失衡也是预防和治疗糖尿病的潜在措施。

1.6 骨骼肌胰岛素抵抗缩短寿命

胰岛素刺激骨骼肌摄取葡萄糖,并将其转换为糖原和甘油三酯,因此骨骼肌是重要的能量原料存储组织,且骨骼肌在消耗和存储葡萄糖和脂质方面具有极强的灵活性。小鼠肌肉被敲除胰岛素受体可增加脂肪的总量,升高血清甘油三酯和游离脂肪酸;但血糖、血

清胰岛素和葡萄糖耐受均正常。因此,肌肉胰岛素抵抗与2型糖尿病的脂肪代谢有关。除肌肉外,其他组织似乎更多地参与胰岛素对血糖的调控。若小鼠被敲除TORC2,胰岛素刺激的AKT磷酸化和激酶活性降低,葡萄糖摄取减少,出现葡萄糖耐受不良[52];若小鼠被敲除TORC1(一个AKT下游蛋白激酶),AKT磷酸化和激酶活性不受影响,但会出现肌肉萎缩、轻度葡萄糖耐受不良,以及缩短寿命[53]。若骨骼肌和心肌均被敲除IRS1和IRS2,小鼠在3周左右死亡,比心肌特异性敲除IRS1和IRS2(H-DKO)的小鼠寿命缩短至少一半[6],表明骨骼肌胰岛素的作用对寿命的控制起着关键的作用,其中mTORC1很可能发挥重要作用。

骨骼肌和心肌敲除IRS1和IRS2,尽管胰岛素诱导的葡萄糖摄取减少,但小鼠没有高血糖症或高胰岛素血症。然而,骨骼肌的AMP升高,导致AMP-依赖性蛋白激酶(AMPK)激活[43]。AMPK通过磷酸化和激活Rab G蛋白家族的AS160,促进GLUT4转运,从而以胰岛素非依赖方式刺激葡萄糖的摄取[54]。AMPK也可诱导乙酰辅酶A羧化酶(ACC)的磷酸化,并抑制其活性,从而阻止乙酰辅酶A转化为丙二酸单酰辅酶A,降低脂质合成,提高脂肪酸氧化[55]。总之,骨骼肌对葡萄糖稳态和长寿的控制是灵活的。骨骼肌还可分泌其他激素,如irisin蛋白,可调节血糖稳态和肥胖[56],这将对判断骨骼肌及其来源的激素是否控制动物和人的寿命产生重要影响。

1.7 血管内皮胰岛素抵抗促进高血压,并破坏葡萄糖稳态

胰岛素对血管的扩张作用,是由PI3K信号途径,通过刺激血管内皮细胞产生一氧化氮(NO)介导的[57]。在血管内皮细胞,胰岛素抵抗刺激血管收缩,促进高血压和动脉粥样硬化,且削弱全身胰岛素敏感性,破坏葡萄糖稳态。若血管内皮细胞的胰岛素受体失活,可使胰岛素诱导的一氧化氮合成酶(eNOS)磷酸化消失而活性降低,使正常小鼠主动脉血管对乙酰胆碱和钙离子的舒张反应钝化[58];载脂蛋白E敲除的小鼠可加速动脉粥样硬化的发生[59]。若血管内皮被敲除IRS2或IRS1和IRS2,可降低内皮细胞AKT及eNOS的磷酸化,削弱骨骼肌对葡萄糖的摄取,导致全身性胰岛素抵抗[60]。IRS2或IRS1和IRS2的敲除可激活FOXO1,可能在促进血管内皮细胞功能障碍中发挥关键作用。事实上,高脂饮食或低密度脂蛋白受体敲除的小鼠内皮,再敲除FOXO1、FOXO3和FOXO4,可增强eNOS的磷酸化,减少炎症和内皮细胞的氧化应激,并阻止动脉粥样硬化的发生[61]。而在小鼠血管内皮细胞靶向敲除胰岛素受体或FOXO基因很少破坏葡萄糖稳态[61]。但是,最近我们的研究表明,血管内皮细胞靶向敲除转录增强因子-1(RTEF-1),可升高血糖,导致胰岛素抵抗。在细胞,RTEF-1具有与胰岛素应答元件和FOXO1基因相互作用的潜力[62]。因此,血管内皮细胞也是潜在的调节糖代谢的器官。

1.8 骨胰岛素抵抗破坏葡萄糖稳态

胰岛素可促进骨的形成,促进骨钙素(osteocalcin)分泌的成骨细胞的分化。骨钙素是一种骨源性促胰岛素分泌物,可促进胰腺β细胞分泌胰岛素,调控血糖稳态。在小鼠成骨细胞敲除胰岛素受体,骨形成减少,外周肥胖发生率增加,产生胰岛素抵抗,其主要原因是因为降低了骨钙素基因的表达和活性[63]。在成骨细胞,胰岛素可通过抑制FOXO1基因刺激骨钙素,从而影响骨的重构和体内葡萄糖的平衡。FOXO1基因通过增加Esp的表达抑制骨钙素的表达和活性,而Esp是蛋白酪氨酸磷酸酶,通过羧化骨钙素而抑制其生物活性。此外,若小鼠成骨细胞特异性敲除FOXO1,骨钙素表达增加,胰岛素产量也增加,而血糖降低[64]。总之,骨通过其与胰腺的相互影响,在调控葡萄糖稳态中起着内分泌器官的作用,而在胰岛素调节成骨细胞活性和骨钙素的表达中,FOXO1基因起着关键作用。

2 组织特异性胰岛素抵抗的细胞学基础

在细胞中,胰岛素抵抗可发生在从细胞膜到细胞核的多个层次,包括胰岛素受体失敏,IRS基因表达量和功能的抑制,PI3K信号的阻止,以及对FOXO1基因转录调控抑制的失控等,而这些均可由IRS1和IRS2的抑制所致。考虑到近半个世纪以来糖尿病和代谢综合征在全球范围内的普遍流行,特别是在中国,笔者认为由于环境因子导致的细胞内营养过剩、慢性炎症的滋生和高胰岛素对高血糖的代偿,可能是诱发胰岛素抵抗发生的普遍的细胞学机制。其中,不同的细胞对这些环境因子的应答会导致细胞内不同蛋白激酶活化,进而不同程度地抑制IRS1和IRS2及其下游的AKT和FOXO1的转录活性,从而导致代谢异常和器官病变。

IRS1和IRS2各有至少40个潜在的丝/苏氨酸磷酸化位点。在病理条件下,这些位点可由p38α MAPK、JNK、mTOR和PKC磷酸化,从而促进IRS蛋白降解,抑制PI3K的活化[6,65]。即使生理条件下,餐后与饥饿时相比,肝脏的IRS2减少约50%[66]。表明,肝脏有可能在餐后比在饥饿时更易发生胰岛素抵抗,其中IRS2的丝/苏氨酸的磷酸化增加,IRS2的蛋白表达

和功能降低。说明胰岛素敏感性在生理水平上得以调节。当这一生理稳态被严重破坏就会致使糖尿病发生。尽管多种激素和生长因子的信号转导可激活PI3K→AKT信号通路[67],我们发现,在动物的肝脏和心脏中,IRS1和IRS2是激活内源PI3K→AKT信号通路的主要介质[6,39]。因此,IRS1和IRS2基因的正常表达和功能及其激活的PI3K和AKT信号通路是保持营养平衡和器官功能的关键。

高胰岛素血症对诱导胰岛素抵抗起着重要作用,这已由多个证据证明:①在心肌和脂肪细胞,长时间胰岛素处理可阻止胰岛素对FOXO1的磷酸化或对葡萄糖转运体GLUT4向细胞膜的转位[6]。②在肝脏,胰岛素抑制IRS2基因转录[68];在胎鼠成纤维细胞,胰岛素促进IRS2泛素化或降解[69];胰岛素所致的mTORC1的活化是导致IRS2泛素化的一个主要途径;相反,mTORC1的抑制剂雷帕霉素可完全阻止胰岛素或IGF-1诱导的IRS2蛋白质的降解[69]。此外,肝脏敲除S6K,可改善胰岛素抵抗,增强IRS1和IRS2基因的表达,并阻止小鼠在高脂营养过剩时糖尿病的发生[70]。③对1型糖尿病小鼠,高胰岛素也可诱发胰岛素抵抗,这与骨骼肌和肝脏的氧化应激和线粒体功能障碍有关[71]。④伴有高胰岛素血症或2型糖尿病的患者或动物,组织中IRS1和IRS2表达水平明显减少[6],这与MAPK的激活有关。例如,在心肌细胞,长时间胰岛素处理可激活p38α MAPK,增加IRS1和IRS2丝/苏氨酸磷酸化和降解,导致胰岛素抵抗[6]。不仅如此,p38α MAPK还可诱导炎性细胞因子产生,促进胰岛素抵抗[72]。许多MAPK可诱导IRS丝/苏氨酸磷酸化和降解,特别是当动物喂食高营养饲料时,在肝脏和其他组织,JNK1(MAPK的一种)被激活,诱导IRS1的S307磷酸化,致使胰岛素失敏,为胰岛素抵抗提供了分子机制[73]。高脂饲料喂食的小鼠,若敲除JNK1,可降低血糖并改善胰岛素敏感性[74]。虽然ERK(一种MAPK)被认为对代谢调控影响很小,但ERK1/2可介导上游MEK(MAPK上游蛋白激酶)激活,减少肝脏AKT的磷酸化,促进胰岛素抵抗[75]。这可能是因为ERK1/2的活化,激活了MKP-3或PP2A,导致FOXO1的S253位点去磷酸化,从而促进糖异生。事实上,MKP-3或PP2A与FOXO1的相互作用,均会促进FOXO1的S253位点去磷酸化和激活[76]。此外,在高脂饲料喂食的动物组织中,某些PKC亚型,如PKCδ和PKCθ,也可诱导IRS丝/苏氨酸的磷酸化,导致胰岛素抵抗[77]。目前,在小鼠或人的基因组序列中,已发现约1 100个蛋白激酶。因此,在不同细胞和环境下,揭示这些蛋白激酶如何被激活,以及如何导致IRS丝/苏氨酸磷酸化和胰岛素信号的失活,将具有重大意义。

3 展望

目前有关糖尿病、肥胖和心血管疾病的发病机制的研究大量集中于小鼠模型,这些潜在的分子机制有待在患者中进一步证实。小鼠实验研究表明,IRS1和IRS2的抑制,导致AKT失活,进而FOXO1被活化,为胰岛素抵抗提供了分子机制。在胰岛素敏感组织,如脑、肝、胰腺、脂肪、肌肉和心血管系统发生胰岛素抵抗,可破坏机体血糖和脂质的平衡,体质量失控,为MeS的发生、发展提供了重要发病机制。目前,治疗糖尿病的方法,包括使用胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、吡格列酮和二甲双胍,以及代谢性手术,这些手段可能直接或间接影响IRS→AKT→FOXO1这一胰岛素信号途径,因此,靶向IRS1和IRS2,激活AKT→FOXO1信号通路,以及靶向其相关蛋白激酶和基因表达,可能为纠正激素、营养过剩和炎症的不平衡,为治疗或预防MeS、2型糖尿病及其心血管并发症提供潜在的治疗方案。

参考文献:

[1] 郭绍东. 胰岛素、胰岛素抵抗与糖尿病调控[N]. 中国医学论坛报, 2010-01-07(C4): 1-2).

[2] Reaven G M. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment[J]. Annu Rev Nutr, 2005, 25: 391-406.

[3] Cornier M A, Dabelea D, Hernandez T L, *et al*. The metabolic syndrome[J]. Endocr Rev, 2008, 29(7): 777-822.

[4] Herman W H. The economic costs of diabetes: is it time for a new treatment paradigm? [J]. Diabetes Care, 2013, 36(4): 775-776.

[5] Wilson C. Diabetes: ACCORD: 5-year outcomes of intensive glycemic control[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(6): 314.

[6] Qi Y, Xu Z, Zhu Q, *et al*. Myocardial loss of IRS1 and IRS2 causes heart failure and is controlled by p38alpha MAPK during insulin resistance[J]. Diabetes, 2013, 62(11): 3887-3900.

[7] Cao W, Liu H Y, Hong T, *et al*. Excess exposure to insulin may be the primary cause of insulin resistance[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(2): E372.

[8] Guo S, Rena G, Cichy S, *et al*. Phosphorylation of serine 256 by protein kinase B disrupts transactivation by FKHR and mediates effects of insulin on insulin-like growth factor-binding protein-1 promoter activity through a conserved insulin response sequence[J]. J Biol Chem, 1999, 274(24): 17184-17192.

[9] Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms[J]. J Endocrinol, 2014, 220(2): T1-T23.

[10] Rena G, Guo S, Cichy S C, *et al*. Phosphorylation of the transcription factor forkhead family member FKHR by protein kinase B[J]. J Biol Chem, 1999, 274(24): 17179-17183.

[11] Matsuzaki H, Daitoku H, Hatta M, *et al*. Insulin-induced phosphorylation of FKHR (Foxo1) targets to proteasomal degradation[J].

Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(20): 11285 - 11290.

[12] Cichy S B, Uddin S, Danilkovich A, *et al*. Protein kinase B/Akt mediates effects of insulin on hepatic insulin-like growth factor-binding protein-1 gene expression through a conserved insulin response sequence[J]. J Biol Chem, 1998, 273(11): 6482 - 6487.

[13] Schmoll D, Walker K S, Alessi D R, *et al*. Regulation of glucose-6-phosphatase gene expression by protein kinase Balpha and the forkhead transcription factor FKHR. Evidence for insulin response unit-dependent and -independent effects of insulin on promoter activity [J]. J Biol Chem, 2000, 275(46): 36324 - 36333.

[14] Yeagley D, Guo S, Unterman T, *et al*. Gene- and activation-specific mechanisms for insulin inhibition of basal and glucocorticoid-induced insulin-like growth factor binding protein-1 and phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription. Roles of forkhead and insulin response sequences[J]. J Biol Chem, 2001, 276(36): 33705 - 33710.

[15] Zhang K, Li L, Qi Y, *et al*. Hepatic suppression of Foxo1 and Foxo3 causes hypoglycemia and hyperlipidemia in mice[J]. Endocrinology, 2012, 153(2): 631 - 646.

[16] Obici S, Zhang B B, Karkanias G, *et al*. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production[J]. Nat Med, 2002, 8(12): 1376 - 1382.

[17] Bruning J C, Gautam D, Burks D J, *et al*. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction[J]. Science, 2000, 289(5487): 2122 - 2125.

[18] Taguchi A, Wartschow L M, White M F. Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis[J]. Science, 2007, 317 (5836): 369 - 372.

[19] Myers M G Jr, Olson D P. Central nervous system control of metabolism[J]. Nature, 2012, 491(7424): 357 - 363.

[20] Warne J P, Alemi F, Reed A S, *et al*. Impairment of central leptin-mediated PI3K signaling manifested as hepatic steatosis independent of hyperphagia and obesity[J]. Cell Metab, 2011, 14(6): 791 - 803.

[21] Sadagurski M, Leshan R L, Patterson C, *et al*. IRS2 signaling in LepR-b neurons suppresses FoxO1 to control energy balance independently of leptin action[J]. Cell Metab, 2012, 15(5): 703 - 712.

[22] Kitamura T, Feng Y, Kitamura Y I, *et al*. Forkhead protein FoxO1 mediates Agrp-dependent effects of leptin on food intake[J]. Nat Med, 2006, 12(5): 534 - 540.

[23] Ren H, Orozco I J, Su Y, *et al*. FoxO1 target Gpr17 activates AgRP neurons to regulate food intake[J]. Cell, 2012, 149(6): 1314 - 1326.

[24] Plum L, Lin H V, Dutia R, *et al*. The obesity susceptibility gene Cpe links FoxO1 signaling in hypothalamic pro-opiomelanocortin neurons with regulation of food intake[J]. Nat Med, 2009, 15(10): 1195 - 1201.

[25] Kumar A, Lawrence J C Jr, Jung D Y, *et al*. Fat cell-specific ablation of rictor in mice impairs insulin-regulated fat cell and whole-body glucose and lipid metabolism[J]. Diabetes, 2010, 59(6): 1397 - 1406.

[26] Boucher J, Kahn C R. Differential roles of insulin and IGF-1 receptor in brown and white adipose tissue and development of lipoatrophic diabetes[J]. Diabetes, 2013, 62(Suppl 1): A37.

[27] Romeo G R, Lee J, Shoelson S E. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation--mechanisms and therapeutic targets[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(8): 1771 - 1776.

[28] Cai D, Yuan M, Frantz D F, *et al*. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB [J]. Nat Med, 2005, 11(2): 183 - 190.

[29] Zhang J, Gao Z, Yin J, *et al*. S6K directly phosphorylates IRS-1 on Ser-270 to promote insulin resistance in response to TNF-(alpha) signaling through IKK2[J]. J Biol Chem, 2008, 283(51): 35375 - 35382.

[30] Ye J, McGuinness O P. Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 304(5): E466 - E477.

[31] Sadagurski M, Norquay L, Farhang J, *et al*. Human IL-6 enhances leptin action in mice[J]. Diabetologia, 2010, 53(3): 525 - 535.

[32] Malato Y, Ehedego H, Al-Masaoudi M, *et al*. NF-kappaB essential modifier is required for hepatocyte proliferation and the oval cell reaction after partial hepatectomy in mice[J]. Gastroenterology, 2012, 143(6): 1597 - 1608. e11.

[33] Holzer RG, Park E J, Li N, *et al*. Saturated fatty acids induce c-Src clustering within membrane subdomains, leading to JNK activation [J]. Cell, 2011, 147(1): 173 - 184.

[34] Samuel V T, Shulman G I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links[J]. Cell, 2012, 148(5): 852 - 871.

[35] Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(2): 139 - 143.

[36] Pal D, Dasgupta S, Kundu R, *et al*. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR-4 to promote lipid-induced insulin resistance[J]. Nat Med, 2012, 18(8): 1279 - 1285.

[37] Galbo T, Perry R J, Jurczak M J, *et al*. Saturated and unsaturated fat induce hepatic insulin resistance independently of TLR-4 signaling and ceramide synthesis *in vivo*[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(31): 12780 - 12785.

[38] Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy O, *et al*. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human[J]. Nature, 2012, 483(7389): 350 - 354.

[39] Guo S, Copps K D, Dong X, *et al*. The Irs1 branch of the insulin signaling cascade plays a dominant role in hepatic nutrient homeostasis [J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(18): 5070 - 5083.

[40] Biddinger S B, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, *et al*. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis[J]. Cell Metab, 2008, 7(2): 125 - 134.

[41] Dong X C, Copps K D, Guo S, *et al*. Inactivation of hepatic Foxo1 by insulin signaling is required for adaptive nutrient homeostasis and endocrine growth regulation[J]. Cell Metab, 2008, 8(1): 65 - 76.

[42] Lu M, Wan M, Leavens K F, *et al*. Insulin regulates liver metabolism *in vivo* in the absence of hepatic Akt and Foxo1[J]. Nat Med, 2012, 18(3): 388 - 395.

[43] Long Y C, Cheng Z, Copps K D, *et al*. Insulin receptor substrates Irs1 and Irs2 coordinate skeletal muscle growth and metabolism *via* the Akt and AMPK pathways[J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(3): 430 - 441.

[44] Evans-Anderson H J, Alfieri C M, Yutzey K E. Regulation of cardiomyocyte proliferation and myocardial growth during development by FOXO transcription factors[J]. Circ Res, 2008, 102(6): 686 -

694.

[45] Hannenhalli S, Putt M E, Gilmore J M, *et al*. Transcriptional genomics associates FOX transcription factors with human heart failure[J]. Circulation, 2006, 114(12): 1269 - 1276.

[46] Rhodes C J, White M F, Leahy J L, *et al*. Direct autocrine action of insulin on beta-cells: does it make physiological sense? [J]. Diabetes, 2013, 62(7): 2157 - 2163.

[47] Bouche C, Lopez X, Fleischman A, *et al*. Insulin enhances glucose-stimulated insulin secretion in healthy humans[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(10): 4770 - 4775.

[48] Lin X, Taguchi A, Park S, *et al*. Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in beta cells and brain causes obesity and diabetes[J]. J Clin Invest, 2004, 114(17): 908 - 916.

[49] Nakae J, Biggs W H 3rd, Kitamura T, *et al*. Regulation of insulin action and pancreatic beta-cell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor Foxo1[J]. Nat Genet, 2002, 32(2): 245 - 253.

[50] Kitamura T. The role of FOXO1 in beta-cell failure and type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(10): 615 - 623.

[51] Lee Y, Wang M Y, Du X Q, *et al*. Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice[J]. Diabetes, 2011, 60(2): 391 - 397.

[52] Kumar A, Harris T E, Keller S R, *et al*. Muscle-specific deletion of rictor impairs insulin-stimulated glucose transport and enhances Basal glycogen synthase activity[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(1): 61 - 70.

[53] Bentzinger C F, Romanino K, Cloetta D, *et al*. Skeletal muscle-specific ablation of raptor, but not of rictor, causes metabolic changes and results in muscle dystrophy[J]. Cell Metab, 2008, 8(5): 411 - 424.

[54] Pehmoller C, Treebak J T, Birk J B, *et al*. Genetic disruption of AMPK signaling abolishes both contraction-and insulin-stimulated TBC1D1 phosphorylation and 14-3-3 binding in mouse skeletal muscle [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 297(3): E665 - E675.

[55] Hoehn K L, Turner N, Swarbrick M M, *et al*. Acute or chronic upregulation of mitochondrial fatty acid oxidation has no net effect on whole-body energy expenditure or adiposity[J]. Cell Metab, 2010, 11(1): 70 - 76.

[56] Bostrom P, Wu J, Jedrychowski M P, *et al*. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. Nature, 2012, 481(7382): 463 - 468.

[57] Xu J, Zou M H. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction[J]. Circulation, 2009, 120(13): 1266 - 1286.

[58] Duncan E R, Crossey P A, Walker S, *et al*. Effect of endothelium-specific insulin resistance on endothelial function *in vivo*[J]. Diabetes, 2008, 57(12): 3307 - 3314.

[59] Rask-Madsen C, Li Q, Freund B, *et al*. Loss of insulin signaling in vascular endothelial cells accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E null mice[J]. Cell Metab, 2010, 11(5): 379 - 389.

[60] Kubota T, Kubota N, Kumagai H, *et al*. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle[J]. Cell Metab, 2011, 13(3): 294 - 307.

[61] Tsuchiya K, Tanaka J, Shuiqing Y, *et al*. FoxOs integrate pleiotropic actions of insulin in vascular endothelium to protect mice from atherosclerosis[J]. Cell Metab, 2012, 15(3): 372 - 381.

[62] Messmer-Blust A F, Philbrick M J, Guo S, *et al*. RTEF-1 attenuates blood glucose levels by regulating insulin-like growth factor binding protein-1 in the endothelium[J]. Circ Res, 2012, 111(8): 991 - 1001.

[63] Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, *et al*. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism[J]. Cell, 2010, 142(2): 296 - 308.

[64] Rached M T, Kode A, Silva B C, *et al*. FoxO1 expression in osteoblasts regulates glucose homeostasis through regulation of osteocalcin in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(1): 357 - 368.

[65] Copps K D, White M F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2[J]. Diabetologia, 2012, 55(10): 2565 - 2582.

[66] Ide T, Shimano H, Yahagi N, *et al*. SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver[J]. Nat Cell Biol, 2004, 6(4): 351 - 357.

[67] Sussman M A, Volkers M, Fischer K, *et al*. Myocardial AKT: the omnipresent nexus[J]. Physiol Rev, 2011, 91(3): 1023 - 1070.

[68] Zhang J, Ou J, Bashmakov Y, *et al*. Insulin inhibits transcription of IRS-2 gene in rat liver through an insulin response element (IRE) that resembles IREs of other insulin-repressed genes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(7): 3756 - 3761.

[69] Guo S, Dunn S L, White M F. The reciprocal stability of FOXO1 and IRS2 creates a regulatory circuit that controls insulin signaling[J]. Mol Endocrinol, 2006, 20(12): 3389 - 3399.

[70] Bae E J, Xu J, Oh D Y, *et al*. Liver-specific p70 S6 kinase depletion protects against hepatic steatosis and systemic insulin resistance[J]. J Biol Chem, 2012, 287(22): 18769 - 18780.

[71] Liu H Y, Cao S Y, Hong T, *et al*. Insulin is a stronger inducer of insulin resistance than hyperglycemia in mice with type 1 diabetes mellitus (T1DM)[J]. J Biol Chem, 2009, 284(40): 27090 - 27100.

[72] Shoelson S E, Lee J, Goldfine A B. Inflammation and insulin resistance[J]. J Clin Invest, 2006, 116(7): 1793 - 1801.

[73] Lee Y H, Giraud J, Davis R J, *et al*. C-jun N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade [J]. J Biol Chem, 2003, 278(5): 2896 - 2902.

[74] Tuncman G, Hirosumi J, Solinas G, *et al*. Functional *in vivo* interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(28): 10741 - 10746.

[75] Jiao P, Feng B, Li Y, *et al*. Hepatic ERK activity plays a role in energy metabolism[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 375(1/2): 157 - 166.

[76] Wu Z, Jiao P, Huang X, *et al*. MAPK phosphatase-3 promotes hepatic gluconeogenesis through dephosphorylation of forkhead box O1 in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(11): 3901 - 3911.

[77] Bezy O, Tran T T, Pihlajamaki J, *et al*. PKCdelta regulates hepatic insulin sensitivity and hepatosteatosis in mice and humans[J]. J Clin Invest, 2011, 121(6): 2504 - 2517.

(**收稿**:2014-02-26;**修回**:2014-05-26)

(编辑 冷怀明)