

严重烧伤后胰岛素抵抗的发生及防治进展

缪玉兰 夏照帆 付晋凤

大面积烧伤患者血糖、尿糖水平升高,称为“应激性糖尿病”,发生率为 0.3%,随着创面缩小和伤情减轻有自行恢复倾向,又称之为“假性糖尿病”^[1]。但在血糖升高期间,血液中胰岛素水平通常不低于正常值,说明机体外周组织对胰岛素的反应性降低,致使胰岛素不能正常刺激组织摄取和利用葡萄糖,称为胰岛素抵抗(IR),其意义在于减少胰岛素依赖性组织(主要是骨骼肌)对葡萄糖的利用,以保证胰岛素非依赖性组织(脑、外周神经、骨髓、肾髓质、白细胞等)能够获得充分的葡萄糖^[2]。严重烧伤后 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,不但加重烧伤代谢紊乱,影响创面愈合,且使感染和多器官功能障碍综合征的发生率增高,危害严重。

1 IR 的检测

葡萄糖耐量试验、胰岛素敏感性指数、正常血糖高胰岛素葡萄糖钳夹技术是检测 IR 的最佳方法^[3]。当胰岛素分泌功能减弱时,葡萄糖耐量试验会高估胰岛素敏感性^[4]。1994 年李光伟在第五届国际糖尿病联盟会议上首先提出在非肥胖、非糖尿病患者中采用胰岛素敏感性指数指标,并证实其预测 IR 是可信的。不过目前公认的体内定量胰岛素敏感性的“金标准”,是正常血糖高胰岛素葡萄糖钳夹技术,它可以直接检测胰岛素促进葡萄糖利用的生物效应。上述指标从不同方面反映烧伤后葡萄糖代谢和胰岛素敏感性的变化,用其检测证实大鼠烧伤后确实存在 IR^[5]。

2 严重烧伤后 IR 的发生机制

胰岛素发挥生理作用的大致经过为:(1)胰岛素与靶细胞上的受体特异性结合。(2)生物信号转导与放大。(3)产生一系列生物效应。胰岛素受体

信号转导通路异常主要有以下 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形成以及受体数量减少等。(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 及以后诸多环节中的各种障碍、葡萄糖转运体例如肝脏的葡萄糖载体 2(GLUT-2)和肌肉脂肪组织的 GLUT-4 异常。胰岛素信号转导的多个环节均受到调控和制约,以保证其生物学效应的精确性,当其中某些环节受阻,则出现不同程度的 IR。

2.1 受体前机制

烧伤后机体肿瘤坏死因子 α (TNF- α)增多在 IR 中起重要作用^[6]。TNF- α 作为 IR 的介质,主要通过介导 IRS-1 的丝氨酸(Ser)磷酸化而抑制它的酪氨酸磷酸化从而诱发 IR。Gao 等^[7]观察到,TNF- α 在 5 min 内即可引起 3T3-L1 细胞 IRS-1 磷酸化 Ser307 表达水平升高 3~10 倍。TNF- α 还可使 IRS-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,导致 IRS-1 的酪氨酸磷酸化减弱。Nakamori 等^[8]证实 TNF- α 可通过核因子抑制蛋白 κ B 激酶(IKK)- γ 亚基复合物促进 IRS-1 Ser307 磷酸化,减弱胰岛素的作用,抑制葡萄糖的摄取以诱发 IR。TNF- α 还可诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)和蛋白酶体介导的蛋白酶 B(即 Akt)降解,后者是胰岛素的关键信号介质,从而损害脂肪细胞中 Akt 依赖性的胰岛素信号,诱发 IR^[9]。TNF- α 对脂肪细胞的 GLUT-4 有下调作用,并通过对游离脂肪酸的调节参与肝及外周组织的 IR;严重烧伤后循环促肾上腺皮质激素、胰高糖素、儿茶酚胺、皮质醇等升高,这些激素可能分别或共同参与 TNF- α 介导的 IR。瘦素(leptin)与 TNF- α 是功能上存在交叉的 2 类细胞因子,后者使脂肪组织中瘦素基因表达增强,血浆中前者水平能够升高与 TNF- α 介导 IR

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院全军烧伤中心 [缪玉兰(现在昆明医学院第二附属医院烧伤科,650101)、夏照帆];昆明医学院第二附属医院烧伤科(付晋凤)

通讯作者:夏照帆,Email: xiazhaofan@ hotmail. com, 电话:021-25070599

有关^[10]。

严重烧伤后产生的大量应激激素可直接拮抗胰岛素。例如伤后肾素-血管紧张素系统被激活,对胰岛素功能发挥很大的抑制作用,阻断血管紧张素 II 受体可以提高烧伤后胰岛素敏感性,提示烧伤后 IR 和葡萄糖耐受不良部分由该系统引起^[11]。

抵抗素(resistin)是由脂肪细胞合成与分泌的活性多肽类激素,可以削弱胰岛素的作用,降低糖耐量。烧伤小鼠脂肪组织中抵抗素的基因表达增加,血清抵抗素水平升高,参与 IR 调节^[12]。

2.2 受体机制

严重烧伤后胰岛素受体数目异常及功能缺陷影响胰岛素的信号转导,导致 IR 的发生。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。胰岛素受体由 2 个 α 和 2 个 β 亚单位组成四聚体,通过二硫键连接。胰岛素与 α 亚基结合后,使 β 亚基胞内区的酪氨酸残基自身磷酸化,激活 TPK。严重烫伤后,肝和肌肉胰岛素受体 β 亚基自身磷酸化能力下降,由此影响受体 TPK 活性,导致大鼠肌肉细胞 GLUT 转移的胰岛素刺激效应明显降低,与肌肉葡萄糖摄取障碍直接相关。烧伤后创面感染、肠源性细菌移位等,极易发生内毒素血症,也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^[13]。除 β 亚基酪氨酸自身磷酸化外,胰岛素受体的功能还受 Ser/苏氨酸磷酸化的调节,Ser 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 Ser 激酶,尤其是蛋白激酶 C (PKC),从而参与 IR^[14]。

2.3 受体后机制

严重烧伤后 IR 的最主要机制,可能还在于受体后信号转导异常。胰岛素与受体 α 亚基结合后,在使 β 亚基的酪氨酸残基自身磷酸化的同时,也使 IRS 的多个酪氨酸残基发生磷酸化,向下传递信号,IRS 是介导胰岛素代谢作用的关键信号分子。

Ikezu 等^[1]的研究显示,烧伤后胰岛素受体、IRS-1 和磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 含量无显著变化,但胰岛素受体自身磷酸化和 IRS-1 酪氨酸磷酸化显著受抑。PI3K 是一种脂质激酶,由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成,前者可与 IRS 结合、后者催化胞膜上磷脂酰肌醇的磷酸化。静息状态时 p85-p110 复合物普遍存在于胞质中,p85 对 p110 起抑制作用;在胰岛素刺激下,IRS 与 p85 结合,p110 即活化。严重烫伤后 3 d,SD 大鼠比目鱼肌胰岛素

介导的 PI3K 活性几乎完全缺失,基础 PI3K 活性下降约 10%,尽管 IRS-1 总量正常,但它与 p85 的结合率不足,二者相互作用的缺陷参与介导了 IR。

严重烧伤大鼠肌肉组织 IRS-1 对胰岛素受体激酶活性有抑制作用。IRS-1 Ser/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,将阻止 IRS-1 酪氨酸磷酸化,从而影响 IRS-1 与胰岛素受体的相互作用及胰岛素信号向下游传递^[15]。IRS-1 不同位点上的 Ser 作用不同^[1],IRS-1 Ser307 (人类为 Ser312) 紧邻磷酸化酪氨酸结合区 (PTB),Ser307 磷酸化可阻断胰岛素受体磷酸化 NPEY 基序与 IRS-1 的相互作用。虽然 PTB 区并不绝对需要 IRS-1 酪氨酸磷酸化,但该磷酸化可以强烈促进胰岛素受体与 IRS-1 的相互作用,PTB 区功能部分受损将明显减少前两者的联结。磷酸化 Ser307 在空间结构上阻碍了 PTB 区与胰岛素受体 β 亚基的相互作用,Ser307 对 IRS-1 的负性调节是多种刺激所致应激反应诱发 IR 的重要机制之一。

创(烧)伤产生的炎性介质和细胞因子如 TNF- α , 可经应激活化激酶如 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、哺乳类西罗莫司靶点激酶 (mTOR)、IKK 途径引起 IRS-1 Ser307 过度磷酸化而导致 IR。Aguirre 等^[16]报道,IRS-1 Ser307 定点突变为丙氨酸时不改变其结构的完整性,但突变后的 IRS-1 对 TNF- α 和茴香霉素 (JNK 活化剂) 通过 JNK 途径诱导 IRS-1 Ser307 过度磷酸化的作用消失;而 IRS-1 另外 2 个潜在的细胞外信号调节激酶磷酸化位点 (Ser612、Ser632) 突变为丙氨酸后,并不能改变茴香霉素对胰岛素信号转导的抑制效果,以上均提示 IRS-1 Ser307 在胰岛素信号转导负反馈调节机制中起重要作用。陈新龙等^[17]也证实烧伤后 IRS-1 Ser307 磷酸化增强而酪氨酸磷酸化显著降低,此为 IR 发生的重要分子机制之一。烧伤小鼠下肢肌群 IRS-1 Ser307 的磷酸化明显增加,IRS-1 总蛋白轻微增加稍后回落;应激活化蛋白激酶 (SAPK)/JNK 蛋白量虽无明显改变,但伤后 7 d 其酶活性增强,是发生 IR 的部分生化基础^[18]。

3 严重烧伤后 IR 的防治措施

3.1 胰岛素和葡萄糖-胰岛素-氯化钾溶液

在等热量、等蛋白前提下,高碳水化合物膳食比高脂营养更能刺激蛋白合成,增加内源性胰岛素产生^[19]。但烧伤后 IR 限制了糖的利用,常常引起高血糖症,对预后产生负面影响^[20]。传统观念认为高

血糖是烧伤生理反应之一,可自行恢复正常,胰岛素治疗前血糖升至 12 mmol/L 可以耐受^[21]。现已认识到高血糖和 IR 会显著降低植皮成活率、增加病死率^[20,22]。严重烧伤后由于 IR 存在,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;由于“闲置”受体的存在,当有超生理剂量的胰岛素作用时,腺苷酸环化酶的最大反应效应仍可正常。对严重烧伤后的应激性高血糖适量补充胰岛素,可缓解代谢障碍、促进创面修复^[1]。胰岛素用量应参照血糖、尿糖值具体摸索,可按下列公式估算: [血糖检测值 (mmol/L) - 5.5 (mmol/L) × 18 ÷ 100] × 体重 (kg) × 0.6 = 全身增多糖 (g),再以全身每增多糖 2 ~ 3 g 需用胰岛素 1 U 来估算所需胰岛素总量,初次剂量先给予总量的 1/3 ~ 1/2,以后逐步调整;如需输注葡萄糖,按 3 ~ 5 g 葡萄糖需胰岛素 1 U 来估算用量,此期间应勤测尿糖,严密监测血糖变化,既要降低高血糖,又应避免低血糖反应,注意补钾,谨防低钾血症^[2]。当血糖大于 12 mmol/L 时应输注胰岛素,维持血糖在 10 ~ 11 mmol/L,可明显改善烧伤患者的预后^[23]。不过,对胰岛素的使用也存在一些争议。使用胰岛素来改善烧伤诱导的高血糖和肌肉萎缩,有可能导致脂肪肝形成,增加代谢废物循环和 CO₂ 产生,随之出现肝衰竭和呼吸衰竭等严重并发症。长期使用胰岛素还会诱导 IRS-1 Ser307 过度磷酸化,削弱 IRS-1 酪氨酸磷酸化,影响下游 PI3K 活性,导致胰岛素信号传导受损,加重 IR^[24]。

3.2 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,从而降低血中胰岛素水平,研究比较多的有二甲双胍、α 糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类。二甲双胍属双胍类降糖药,临床用于治疗 2 型糖尿病,可改善 IR 所致的代偿性高胰岛素血症。α 糖苷酶抑制剂阿卡波糖通过抑制小肠黏膜上皮细胞表面的 α 葡萄糖苷酶,延缓碳水化合物吸收,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,通过激活脂肪、骨骼肌及肝脏等组织的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR-γ) 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,以及增强 GLUT-4 对葡萄糖的摄取,进而改善肌肉和脂肪对胰岛素的敏感性^[25];它还可抑制肝糖原合成和输出,促进脂肪酸的 β 氧化,抑制 TNF-α 在脂肪细胞上的表达和分泌,显著降低游离脂肪酸水平,改善 IR,稳定地控制

血糖,具有较好的应用前景。非诺贝特是 PPAR-α 激动剂,用它治疗烧伤面积大于 40% TBSA 的患儿,通过提高胰岛素敏感性、线粒体氧化功能而显著降低血糖浓度,提示这一降脂药有望成为治疗严重烧伤患者 IR 的选择之一^[26]。

4 防治措施研究进展

4.1 TNF-α 拮抗剂

严重烫伤小鼠注射抗 TNF 单克隆抗体中和血液中的 TNF-α,可有效改善 IR^[27]。对 IR 参与的疾病如类风湿性关节炎,周期性使用抗 TNF 单克隆抗体能迅速有效改善 IR 和胰岛素敏感性,长期阻断 TNF-α^[28],但目前尚无用于烧伤后 IR 的临床资料。

4.2 血管紧张素受体阻滞剂

大鼠烫伤后立即强饲血管紧张素 II 的 I 型受体阻滞剂氯沙坦,每日给药并持续作用 3 d,可改善胰岛素敏感性从而提高对葡萄糖的耐受^[11]。

4.3 PKC 抑制剂

PKC 是一种磷脂依赖性 Ser/苏氨酸激酶,可使大量底物磷酸化从而参与广泛的生理调节,在多种疾病的 IR 中 PKC 起着重要作用。Cortright 等^[29]使用 PKC 抑制剂 GF109203X 使葡萄糖转运增加约 2 倍;若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%,PI3K 活性增加约 50%;使用 PKC 激动剂二苯基磷酸基叠氮化合物则使胰岛素刺激的葡萄糖转运下降 40%,可见 PKC 抑制剂对 IR 有防治作用。但 PKC 在烧伤后 IR 中的作用还不甚清楚,故其抑制剂能否防治烧伤 IR 尚有待研究。

4.4 钙通道阻滞剂

细胞内钙浓度 ([Ca²⁺]_i) 与 IR 的关系在许多疾病中已得到证实。[Ca²⁺]_i 超过正常可使胰岛素的敏感性降低,引起 IR 以及心血管系统损伤。骨骼肌 [Ca²⁺]_i 增高,可引起依赖 GLUT-4 的糖转运降低,可能是前者增高促进了后者的磷酸化或阻止了其去磷酸化;也可能是增强了钙调蛋白与 IRS-1 的结合,引起 IRS-1 酪氨酸磷酸化程度下降^[30]。此为临床上广泛使用钙通道阻滞剂治疗各种疾病引起的 IR 及心血管并发症的依据。但目前还不明确烧伤后 IR 与骨骼肌细胞钙超载的关系,因此还不能肯定钙通道阻滞剂能否有效防治烧伤后 IR。

4.5 氧自由基清除剂

高血糖是氧自由基增多的原因之一,发生 IR 时可能伴随着细胞内氧自由基增多。H₂O₂ 能抑制胰岛素信号转导,在 TNF-α 介导 IR 的过程中起一定

作用。IR 引起氧自由基增多,使胰岛素敏感性降低,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效果。

4.6 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,可通过不同作用方式改善糖代谢和 IR,包括增加骨骼肌对葡萄糖的摄取、增加糖原合成酶对血糖的敏感性、提高组织对胰岛素的敏感性、促进糖的氧化作用。严重烫伤大鼠喂饲钒酸钠 3 d,通过直接激活受体 TPK 活性发挥降血糖效应,使血糖恢复正常,而对血浆胰岛素水平无明显影响。钒酸钠提高胰岛素受体 TPK 信号耦联途径,是改善烫伤后糖代谢紊乱和 IR 的关键步骤^[31]。

4.7 JNK 抑制剂

严重烧伤后早期 IRS-1 Ser307 磷酸化增强、酪氨酸磷酸化下降导致了 IR,与 JNK 的活化密切相关,JNK 抑制剂不仅抑制了 JNK 磷酸化,同时也降低了 IRS-1 Ser307 的磷酸化水平,明显改善 IR^[32]。

4.8 mTOR 抑制剂

应激活化激酶之一 mTOR 在体内外实验中可介导 IRS-1 Ser307 的磷酸化^[33],其抑制剂西罗莫司明显抑制烧伤后肌肉组织中磷酸化 mTOR 的表达,同时明显降低肌肉和脂肪组织 IRS-1 磷酸化 Ser307 活性,而显著增加 IRS-1 磷酸化酪氨酸活性,可望部分改善烧伤后 IR^[34]。

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,其机制尚未完全阐明。IR 不利于烧伤康复,但目前防治措施有限,有待于深入研究。

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 Biol Chem*, 1997,272(40):25289-25295.
- [2] 葛绳德,夏照帆. 临床烧伤外科学. 北京:金盾出版社,2006:596-597,641.
- [3] Mannucci E, Bardini G, Rotella F, et al. Comparison among different insulin sensitivity indices in obese patients. *Diab Med*, 2003,20(6):462-466.
- [4] 李光伟. 胰岛素敏感性评估及其应用//李秀钧. 胰岛素抵抗综合征. 北京:人民卫生出版社,2001:44-54.
- [5] Xin-Long C, Zhao-Fan X, Dao-Feng B, et al. Insulin resistance following thermal injury: an animal study. *Burns*, 2007,33(4):480-483.
- [6] 柴长春,胡新勇,王占科,等. 严重烧伤患者血浆 TNF α 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. 实用中西医结合临床,2003,3(1):5-6.
- [7] 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 Biol Chem*, 2003,278(27):24944-24950.
- [8] Nakamori Y, Emoto M, Fukuda N, et al. Myosin motor Myo1c and its receptor NEMO/IKK-gamma promote TNF-alpha-induced serine307 phosphorylation of IRS-1. *J Cell Biol*, 2006,173(5):665-671.
- [9] Medina EA, Afsari RR, Ravid T, et al. Tumor necrosis factor-alpha decreases Akt protein levels in 3T3-L1 adipocytes via the caspase-dependent ubiquitination of Akt. *Endocrinology*, 2005,146(6):2726-2735.
- [10] Sato T, Laviano A, Meguid MM, et al. Plasma leptin, insulin and free tryptophan contribute to cytokine-induced anorexia. *Adv Exp Med Biol*, 2003,527:233-239.
- [11] Kasper SO, Castle SM, Daley BJ, et al. Blockade of the renin-angiotensin system improves insulin sensitivity in thermal injury. *Shock*, 2006,26(5):485-488.
- [12] Dasu MR, LaGrone L, Mileski WJ. Alterations in resistin expression after thermal injury. *J Trauma*, 2004,56(1):118-122.
- [13] 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. 第三军医大学学报,1999,21(8):563-565.
- [14] 杨义生. 胰岛素抵抗:信号转导的缺陷. 国外医学内分泌学分册,2002,22(1):5-8.
- [15] Carter EA, Burks D, Fischman AJ, et al. Insulin resistance in thermally-injured rats is associated with post-receptor alterations in skeletal muscle, liver and adipose tissue. *Int J Mol Med*, 2004,14(4):653-658.
- [16] 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 Biol Chem*, 2000,275(12):9047-9054.
- [17] 陈新龙,夏照帆,韦多,等. 胰岛素受体底物 1 在烧伤后胰岛素抵抗中的作用. 第二军医大学学报,2004,25(10):1052-1054.
- [18] Zhang Q, Carter EA, Ma BY, et al. Molecular mechanism of burn-induced insulin resistance in murine skeletal muscle: role of IRS phosphorylation. *Life Sci*, 2005,77(24):3068-3077.
- [19] Hart DW, Wolf SE, Zhang XJ, et al. Efficacy of high-carbohydrate diet in catabolic illness. *Crit Care Med*, 2001,29(7):1318-1324.
- [20] Gore DC, Chinkes D, Heggors J, et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*, 2001,51(3):540-544.
- [21] Van den Berghe G, Wouters R, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001,345(19):1359-1367.
- [22] Mowlavi A, Andrews K, Milner S, et al. The effects of hyperglycemia on skin graft survival in the burn patient. *Ann Plast Surg*, 2000,45(6):629-632.
- [23] Holm C, Horbrand F, Mayr M, et al. Acute hyperglycaemia following thermal injury: friend or foe? *Resuscitation*, 2004,60(1):71-77.
- [24] Rui L, Aguirre V, Kim JK, et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest*, 2001,107(2):181-189.
- [25] 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. *Curr Opin Cardiol*, 2003,18(6):479-485.
- [26] Cree MG, Zwetsloot JJ, Herndon DN, et al. Insulin sensitivity and mitochondrial function are improved in children with burn injury during a randomized controlled trial of fenofibrate. *Ann*

Surg, 2007, 245(2):214-221.

[27] 王占科, 许霖水, 胡新勇, 等. 肿瘤坏死因子 α 对严重烧伤小鼠骨骼肌葡萄糖摄取量的影响. 中华烧伤杂志, 2004, 20(1): 48-49.

[28] Gonzalez Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol, 2006, 24(1): 83-86.

[29] Cortright RN, Azevedo JL Jr, Zhou Q, et al. Protein kinase C modulates insulin action in human skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000, 278(3): 553-562.

[30] Li Z, Joyal JL, Sacks DB. Binding of IRS protein to calmodulin is enhanced in insulin resistance. Biochemistry, 2000, 39(17): 5089-5096.

[31] 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. 第三军医大学学报, 1999, 21(1): 28-30.

[32] 陈新龙, 夏照帆, 韦多, 等. c-Jun 氨基末端激酶抑制剂减轻烫伤后胰岛素抵抗的实验研究. 中华烧伤杂志, 2006, 22(6): 466-468.

[33] Gaul P, Gremeaux T, Gonzalez T, et al. MAP kinase and mTOR mediate phosphorylation of insulin receptor substrate 1 serine residues 307, 612 and 632. Diabetologia, 2003, 46(11): 1532-1542.

[34] 陈新龙, 夏照帆, 韦多, 等. 西罗莫司对大鼠烫伤后 IRS-1 Ser307 磷酸化和胰岛素抵抗的作用. 第二军医大学学报, 2004, 25(10): 1055-1057.

(收稿日期: 2007-07-03)
(本文编辑: 莫愚)

胰岛素在严重烧伤治疗中的应用进展

王朝霞 王德昌 霍然

胰岛素是人体不可或缺的内分泌激素, 作为机体最重要的合成激素之一, 它具有促进肝糖原合成, 增加葡萄糖转运、肌蛋白合成和脂质贮存的作用, 在维持机体平衡方面扮演着重要角色。随着对胰岛素信号转导机制的深入研究, 有学者观察到它除能调节物质代谢治疗糖尿病外, 还能减轻各种原因引起的炎性反应, 保护多脏器功能, 促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡^[1]。本文就胰岛素在严重烧伤治疗中的作用及应用进展作一综述。

1 胰岛素在烧伤治疗中的作用及机制

1.1 保护多脏器功能

烧伤后因组织坏死及大量血浆外渗, 导致失液性休克, 多脏器灌注不足, 功能损害; 创面感染后易发生感染性休克及脓毒症等, 进而产生多器官功能衰竭(MOF)。

胰岛素对心肌细胞具有抗凋亡、促修复、促细胞生存的保护作用^[2]。拉丁美洲心脏学研究中心的研究结果显示, 采用葡萄糖-胰岛素-钾(GIK)极化液治疗缺血性心脏病, 患者的并发症和病死率明显降低, 同时观察到治疗时间越早、疗效越明显, 且治疗后未出现血容量过多或血糖、血钾水平异常等^[3]。有实验显示, 胰岛素抗凋亡、保护缺血心肌细胞的作用可能是 GIK 降低心肌梗死发生率、保护缺血性心脏的重要机制之一^[4]。胰岛素能降低血栓素 A 的水

平和纤溶酶原激活物抑制物 1 的活性^[5], 减轻烧伤后心、脑等部位的血管栓塞, 改善血供。

严重烧伤后肝脏中促炎性细胞因子及其 mRNA 水平较对照组明显降低^[6]。胰岛素能促进白蛋白增多, 减少急性期反应蛋白, 降低血清中天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶水平以保护肝组织的形态和功能, 促进肝组织中细胞凋亡蛋白酶水平降低^[7]。

适当的胰岛素干预还对危重疾病中的肠、肾及脑组织具有抗凋亡等细胞保护作用。强化胰岛素治疗的患者将血糖控制在一定水平后, 能明显降低菌血症的发生率、急性肾功能衰竭需持续透析治疗的风险、机械辅助呼吸通气时间、重症监护病房患者住院时间及病死率, 其中由 MOF 并发全身炎症反应综合征或脓毒症而引起患者死亡的现象明显减少^[8]。胰岛素通过有效维护血管内皮细胞的完整性, 可减轻炎性反应、渗出等有害因素的干扰, 从而发挥后续多器官功能的保护作用^[9]。

1.2 抗炎作用

烧伤后的炎性反应是机体对损伤的正常防御反应, 但烧伤总面积超过 30% TBSA, 失控性炎性反应将成为导致患者死亡的主要原因。严重创伤后早期促炎细胞因子大量释放, 与抗炎细胞因子之间的平衡遭到破坏, 引发级联放大效应, 导致失控性炎性反应, 从而进一步损害全身重要脏器。这种炎性介质的“瀑布效应”是导致成人呼吸窘迫综合征、弥漫性血管内凝血、多器官功能障碍综合征等严重并发症发生的中心环节。Jeschke 等^[10]采用胰岛素治疗烧

作者单位: 276700 山东省临沭县人民医院烧伤整形科(王朝霞); 山东省立医院烧伤整形科(王德昌、霍然)