

pathway[J]. Cancer Res, 2005, 65(23):11001-11009.

[11] Bisping G, Wenning D, Kropff M, et al. Bortezomib, dexamethasone, and fibroblast growth factor receptor 3-specific tyrosine kinase inhibitor in t(4;14) myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(2):520-531.

[12] Fernández M, Pino AM, Figueroa P, et al. The increased expression of receptor activator of nuclear-kappaB ligand (RANKL) of multiple myeloma bone marrow stromal cells is inhibited by the bisphosphonate ibandronate[J]. J Cell Biochem, 2010, 111(1):130-137.

[13] Heider U, Hofbauer LC, Zavrski I, et al. Novel aspects of osteoclast activation and osteoblast inhibition in myeloma bone disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 338(2):687-693.

[14] Mitsiades CS, Mitsiades N, Poulaki V, et al. Activation of NF-kB and upregulation of intracellular antiapoptotic proteins via the IGF-1/Akt signaling in human multiple myeloma cells; therapeutic implications[J]. Oncogene, 2002, 21:5673-5683.

[15] Hayashi T, Hideshima T, Nguyen AN, et al. Transforming growth factor beta receptor I kinase inhibitor down-regulates cytokine secretion and multiple myeloma cell growth in the bone marrow microenvironment[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(22):7540-7546.

[16] Bataille R, Baelogic B, Yang Z, et al. Biological effects of anti-IL-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma[J]. blood, 1995, 86:685-691.

[17] Zemanova M, Scudla V, Adam Z, et al. Low-dose thalidomide regimens in therapy of relapsed or refractory multiple myeloma[J]. Neoplasma, 2008, 55(4):345-349.

[18] Hara AMO, Bhattacharyya A, Mifflin RC, et al. Interleukin-8 induction by Helicobacter pylori in gastric epithelial cells is dependent on apurinic/aprimidinic endonuclease-1/redox factor-1[J]. J Immunol, 2006, 177:7990-7999.

[19] Frossi B, De Carli M, Daniel KC, et al. Oxidative stress stimulates IL-4 and IL-6 production in mast cells by an APE/Ref-1 dependent pathway[J]. Eur J Immunol, 2003, 33(8):2168-2177.

(收稿日期:2010-11-02)

高脂高糖致糖尿病胰岛细胞损伤的分子机制

刘 赞, 伍 娟(福建中医药大学, 福州 350108)

【关键词】 高脂; 高糖; 胰岛细胞

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.24.062

中图分类号:R587.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2010)24-2784-03

随着社会经济的发展、生活方式、环境的改变和人均寿命的延长,糖尿病(diabetes mellitus, DM)的患病逐年加剧,全世界至少有近 2 亿糖尿病患者。目前,我国就有 3 000 万。至 2050 年,据世界卫生组织估量,全球糖尿病患者将超过 3 亿。目前全球慢性病的死亡率排行中 DM 已跃居第二,紧随心脑血管病之后,事实上不少心脑血管病也是糖尿病的并发症。大量研究表明,长期高血糖和高血脂饮食对胰岛细胞的分泌功能有显著的损害作用,即现在所称的“糖毒性”和“脂毒性”。

长期高脂饮食目前被认为是引发外周组织胰岛素抵抗的最重要环境因素之一,因其可导致循环血游离脂肪酸(FFAs)升高,超过脂肪组织储存能力和各组织对 FFAs 的氧化能力,使过多的 FFAs 以三酰甘油(TG)的形式沉积在非脂肪组织而造成该组织的损伤,造成外周组织胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌功能的异常,此称为脂毒性作用。高血糖对胰岛细胞的毒性作用主要表现为高浓度葡萄糖介导的胰岛细胞凋亡。当血糖升高到一定程度时,胰岛细胞增生抑制,而转向凋亡,胰岛细胞数量进行性减少,若不及时控制血糖,将形成恶性循环。

1 游离脂肪酸与胰岛 α 、 β 细胞损伤

在生理状态下,FFAs 抑制基础胰岛素分泌而增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌(glucose stimulated insulin secretion, GSIS)^[1]。然而越来越多的证据表明,长期血 FFAs 增高,对胰岛 β 细胞有

毒性作用^[1-2],可致 β 细胞损伤甚至凋亡。

1.1 FFA 对 Zucker 糖尿病肥胖(ZDF)大鼠所做的大量研究表明,高 FFAs 血症能抑制 β 细胞功能,促进其凋亡,最终导致糖尿病^[3]。研究发现正常 SD 大鼠高脂喂养 12 周后血 FFA 逐渐升高,喂养 28 周后 β 细胞凋亡明显增加,提示血 FFA 慢性升高与 β 细胞凋亡关系密切^[4]。杜瑞琴等^[5]研究发现,长期高脂饲养的胰岛素抵抗大鼠可出现胰岛 α 细胞增生,胰升糖素分泌异常,提示在肥胖胰岛素抵抗状态下, α 细胞可能存在胰岛素抵抗,并进一步采用邬云红等^[6]的去 β 细胞技术验证了这种 α 细胞胰岛素抵抗可能与血游离脂肪酸水平升高所致的 α 细胞胰岛素信号通路下调有关。Pointout 等研究发现,在体外,胰岛 β 细胞长期暴露于 FFA 中必须有高血糖同时存在才减少胰岛素基因表达^[7]。

1.2 氧化反应 近年来的研究表明,线粒体氧化应激毒性是 β 细胞凋亡的直接原因^[8]。Rao 等^[9]发现将 SD 大鼠胰腺 β 细胞放入 H_2O_2 浓度为 5~250 $\mu\text{mol/L}$ 的环境中培养后,胰腺 β 细胞凋亡数量较正常对照组明显增加, H_2O_2 浓度越高,凋亡数量越多。在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病时,由于胰岛素原的合成增加,当超过内质网的负荷,引起内质网应激,诱导 β 细胞凋亡^[10]。Yan 等^[11]发现高脂喂养 20 周后 Wistar 大鼠胰岛细胞内的粗面内质网扩张,提示高脂喂养可导致胰岛细胞内质网应

激增强。

1.3 炎症反应 Yuan 等^[12]用大剂量的水杨酸类制剂阿司匹林逆转了肥胖啮齿动物的高血糖、高胰岛素血症,并可降低 FFA 水平。其后,Hundal 等^[13]发现在高脂饲养组动物胰岛细胞中 NF- κ B 水平的升高强烈提示胰岛中存在炎症环境。在脂毒性的体外研究中 Mandrup-Poulsen^[14]发现 FFA 升高可导致神经酰胺合成增多,从而激活 NF- κ B 来上调 iNOS 活性,使一氧化氮的生成增加,自由基生成增多,引起胰岛 β 细胞功能失调和凋亡增加。

2 高血糖所致 α 、 β 细胞损伤

高血糖对胰岛细胞的毒性作用主要表现为高浓度葡萄糖介导的胰岛细胞凋亡,实验发现:在糖尿病早期阶段,高血糖可引起胰岛细胞增生,胰岛细胞增生起到代偿作用,糖尿病发展到一定程度,胰岛细胞由增生转向凋亡,胰岛细胞数量进行性减少,若不及时控制血糖,将形成恶性循环^[15]。

2.1 高糖 高血糖可下调葡萄糖通过膜上的转运蛋白(glucose transporter GluT-2)在 β 细胞中的表达,从而减少糖的转运,使胰岛素分泌减少。最近,Guillam 等^[16]用 GluT-2 缺陷的纯合子动物进行体内外实验,发现 GluT-2 对于维持葡萄糖稳态,胰腺内分泌部的发育和功能具有重要意义,GluT-2 缺乏将导致 2 型 DM 的发生。

2.2 氧化反应 研究证实长期氧化应激是导致 β 细胞葡萄糖毒性的重要机制之一^[17]。糖毒性和糖脂毒性可通过产生过量的活性氧簇(ROS)和其他自由基促进糖尿病的发生发展^[18]。另外,氧化应激可在各种长期血糖升高可诱导 β 细胞中活性氧簇生成增加,导致 PDX-1 及胰岛素基因表达降低,并通过减低三磷酸腺苷/二磷酸腺苷比率损伤胰岛素分泌反应。另外,研究发现胰岛 β 细胞具有高度发达的内质网,当 ERS 增强时 β 细胞更易受到损伤^[19]。

2.3 炎症反应 肥胖、胰岛素抵抗和肥胖相关的 2 型糖尿病患者循环中 C 反应蛋白、炎症反应因子水平增高,这些炎症变化可能是 2 型糖尿病的结果。高热量摄入、高血糖和高 FFA 引起的代谢应激可能是导致细胞凋亡、引起 β 细胞功能减退的原因之一^[20]。

3 总结与展望

综上所述,“脂毒性”以及“糖毒性”对胰岛细胞的损伤甚至凋亡的影响是经过多种作用途径而形成的,在 T2DM 的发生发展过程中起到了重要作用。目前,对高脂以及高糖饮食致大鼠 DM 胰岛 β 细胞损伤甚至凋亡的机制研究较多;但是对胰岛 α 细胞的研究主要还是对体外 α 细胞培养研究较多,而对高脂以及高糖饮食致大鼠 DM 胰岛 α 细胞损伤的机制研究较少。因此,目前“糖毒性”和“脂毒性”的发生机制,特别是“糖毒性”对胰岛细胞的损伤甚至凋亡的发生机制仍没有完全研究清楚,大量深入的研究工作还需要在动物模型上完成。

参考文献

- [1] Mc Garry JD, Dobbins RL. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion[J]. Diabetologia, 1999, 42: 128-138.
- [2] Zhou YP, Burn VE. Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acid inhibits glucose-induced insulin secre-

tion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle [J]. J Clin Invest, 1994, 93: 870-876.

- [3] Milbun JL Jr, Hirose H, Lee's TH, et al. Pancreatic beta-cells in obesity: evidence for induction of functional, morphologic, and metabolic abnormalities by increased long chain fatty acids[J]. J Biol chem, 1995, 270: 1295-1299.
- [4] 卜石, 杨文英, 王听, 等. 脂毒性对大鼠胰岛细胞凋亡的作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(6): 433-436.
- [5] 杜瑞琴, 李宏亮, 杨文英, 等. 吡格列酮对胰岛 α 细胞胰岛素抵抗的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(1): 23-27.
- [6] 郭云红, 李秀钧, 李宏亮, 等. 高脂饮食肥胖大鼠胰岛细胞胰岛素抵抗机理的探讨[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(20): 1907-1910.
- [7] 杜瑚琴, 李宏亮, 杨文英, 等. 胰岛素信号转导分子的表达与胰岛 α 细胞的胰岛素抵抗的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 36(24): 2542-2546.
- [8] FariSS MW, Chan CB, Patel M, et al. Role of mitochondria in toxic oxidative stress[J]. Mol Interv, 2005, 5(2): 94-111.
- [9] Rao P, Maeda H, Yutong X, et al. Protective effect of a radical scavenger, MCI-186 on islet cell damages induced by oxidative stress[J]. Transplant Proe, 2005, 37(8): 3457-3458.
- [10] Ortsater H, Sjöholm A. A busy cell-endoplasmic reticulum stress in the pancreatic β -cell[J]. Mol Cell Endocrinol, 2007, 277: 1-5.
- [11] Yan MX, Li YQ, Meng M, et al. Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hypoflipidemia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 347(1): 192-199.
- [12] Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity-and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk β [J]. Science, 2001, 293: 1673-1677.
- [13] Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes[J]. Clin Invest, 2002, 109(10): 1321-1326.
- [14] Mandrup-Poulsen T. Apoptotic signal transduction pathways in diabetes[J]. Biochem Pharmacol, 2003, 66(8): 1433-1440.
- [15] Donath MY, Gross DJ, Cerasi E, et al. Hyperglycemia induced β -cell apoptosis in pancreatic islets of psammyns obesus during development of diabetes [J]. Diabetes, 1999, 48: 738-744.
- [16] Guillam MT, Hummler E, Schaerer E, et al. Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking Glut-2[J]. Nat Genet, 1997, 17: 327-330.

[17] Robertson R, Zhou H, Zhang T, et al. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes[J]. Cell Biochem Biophys, 2007, 48: 139-146.

[18] Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and nonmitochondrial ROS production and activity[J]. J Physiol, 2007, 583: 9-24.

[19] Maedler K, Carr RD, Bosco D, et al. Sulfonylurea induced B-cell apoptosis in cultured human islets[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90: 501-506.

[20] Ehses JA, Perren A, Eppler E, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2007, 56: 2356-2370.

(收稿日期: 2010-06-21)

中医治疗抑郁症研究进展

赵振霞¹, 赵振敏², 石光灿¹ (1. 新乡医学院第一附属医院, 河南卫辉 453100;
2. 河南省新乡市妇幼保健院 453000)

【关键词】 抑郁症; 中医药疗法; 针灸; 心理治疗
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2010.24.063
中图分类号: R242; R749.41 **文献标志码:** A

文章编号: 1672-9455(2010)24-2786-02

抑郁症是一种常见的感性精神障碍, 以持续性心境低落为主要特征, 主要表现为对日常生活丧失兴趣; 联想困难, 或自觉思考能力显著下降; 自我评价过低, 或自责, 或有内疚感; 精力明显减退, 无原因的持续疲乏感, 反复出现想死的念头, 或有自杀行为; 食欲不振, 或体质量明显减轻; 早醒或失眠或睡眠过多; 性欲明显减退等。本病散见于中医“郁证、百合病”等病中。

1 病因、病机研究

目前对本病病因的认识尚未统一, (1) 马欢^[1]认为肝郁气滞 在郁证发病中居首位, 郁证之初以气滞为主, 继发血瘀、火郁、痰结、食滞等。赵英日^[2]认为, 抑郁症的发病与春三月以及肝脏密切相关, 并多累及脑、心、脾、肾、胆等脏与腑, 形成复杂多变的抑郁症症候群。(2) 印会河^[3]认为抑郁责之于心, 心神明正常时精神振奋、思维敏捷, 异常则失眠多梦、神志不宁、反应迟钝、健忘等。《景岳全书·郁证》中云: “至若情志之郁, 则总由乎心, 此因郁而病也”。(3) 张俭^[4]认为抑郁责之于脾, 脾胃居中焦, 主受纳运化升降清浊, 抑郁不舒, 则气机升降出入紊乱, 运化失调, 致郁闷悲观, 表情淡漠, 行动迟缓, 纳呆消瘦等。《证治汇补·郁证》云“若夫思虑成郁, 用归脾汤”。现在也有用归脾汤来治疗抑郁症的^[5]。(4) 许沛虎^[6]认为, 抑郁症患者病前性格类型多为抑郁素质, 即性格沉静、严肃、多愁善感, 受到挫折易于陷入消极。(5) 近年来, 抑郁症的发病与中医体质关系的研究逐渐引起重视。如冯文林^[7]则认为, 抑郁症的发病与体质因素密切相关。抑郁症的成因不同, 发病途径和发病形式及其转归也不同, 但总以脏腑气血不畅、脑失所养、脑神不爽、脑神被遏而出现情绪低落为基本病机^[8]。

2 方剂研究

古代医家治疗抑郁症的方剂中使用频率较高的有: 逍遥散、柴胡疏肝散、小柴胡汤、甘麦大枣汤、归脾汤、百合地黄汤、温胆汤等方剂。近现代医家治疗抑郁症大多也是在运用这些古方的基础上, 根据临床的辨证分型而加减药物, 形成自拟方剂。吕红艳^[9]将抑郁症分为肝郁气滞型、心脾两虚型、肝肾阴虚型。对于肝郁气滞型患者, 予疏肝解郁, 活血化瘀治疗, 以柴胡疏肝散加减运用; 对于心脾两虚型患者予归脾汤加味治疗;

对于肝肾阴虚型患者予补养肝肾、养血安神, 采用六味地黄汤加味治疗。韩旭等^[10]将抑郁症分为气郁痰结、蒙蔽心窍型, 肝火挟痰、上扰心神型, 气血不足、心肾不交型, 神志不宁型。对气郁痰结, 蒙蔽心窍型, 用半夏厚朴汤加味; 对肝火挟痰、上扰心神型用丹栀逍遥散加减; 对气血不足、心神失养型用八珍汤加减; 气滞血瘀、心神不宁者用血府逐瘀汤加减; 对心脾两虚、神志失养用归脾汤加减; 或用甘麦大枣汤加减。

3 实验研究

3.1 单味药的研究 (1) 贯叶连翘 (Hypericum perforatum)^[11] 又称贯叶金丝桃, 国外称圣·约翰草 (S. t John's Wort), 属藤黄科金丝桃属植物贯叶金丝桃的干燥地上部分, 具舒肝解郁、清热利湿、消肿止痛之功效。贯叶连翘提取物^[12] 在欧美因其疗效显著、不良反应小、使用安全, 已成为治疗抑郁症的首选药。(2) 合欢花 (Albizia julibrissin durazz) 豆科合欢属植物。具有解郁安神功效, 常用于治疗心神不安、忧郁失眠。李作平等^[13]发现合欢花水提物 (生药 2~18 g/kg) 和地西帕明类似, 均能明显对抗两种“行为绝望”模型小鼠的不动时间, 其中合欢花剂量组抗抑郁效果均较其他剂量组显著, 呈行为药理学特有的“U”形曲线, 并在开场实验中, 减少小鼠自发活动。此外, 合欢花水提取物可降低海马和皮质 5-HT 及 DA 的代谢^[14], 相对升高海马 5-HT, DA 及皮质 5-HT 含量而发挥抗抑郁作用。(3) 杜江成等^[15]对慢性应激抑郁模型大鼠应用柴胡处理, 使用高效液相色谱法检测抑郁模型组、柴胡治疗组和正常对照组脑组织中单胺类神经递质及其代谢物含量变化, 结果柴胡可降低前额叶 5-羟色胺和多巴胺含量, 具有抗抑郁作用。(4) 何咏梅和杜绍礼^[16]综述了柴胡、巴戟天、石菖蒲、黄芪、刺五加、白果及槟榔等中药有明显抗抑郁活性。

3.2 复方研究 (1) 加减温胆汤 (解郁 1 号) 由半夏、竹茹、枳实、茯苓、柴胡、石菖蒲、合欢花等组成。武丽等^[17]研究发现, 加减温胆汤具有与阿米替林相似的抗抑郁效果, 并且可能是通过上调脑内海马、皮质区 5-羟色胺、去甲肾上腺素水平而发挥其抗抑郁作用的。(2) 中药解郁丸是在逍遥散和甘麦大枣汤等古方的基础上研制而成的新制剂, 由柴胡、当归、白芍、茯苓、百