

# 心理应激在胰岛素抵抗发生中的作用机制

孙海霞, 姚树桥\*

(海军 421 医院内三科, 广东 广州 510318)

中图分类号: R395.1

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2002)03-0235-02

## The Role and Mechanism of Psychological Stress on Insulin Resistance

SUN Hai-xia, YAO Shu-qiao

The 3rd Department of Internal Medicine, 421 Navy Hospital, Guangzhou 510318 China

**【Abstract】** It has been reported that psychological stress plays an important role in the occurrence of insulin resistance (IR). Studying the mechanism of stress on IR may be useful to understand the pathophysiologic process underlying some diseases. It may also help to shed light on developing effective therapeutic methods. Major mechanisms discussed in this review include: (a) Activating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis; (b) Enhancing the chronic activation of sympathetic system; and (c) changing CNS chemical substances via immune system.

**【Key words】** Stress; Insulin resistance

应激是个体对面临的威胁或挑战作出适应和应对的过程。应激引起的防御反应是一种保护机制, 不一定引起病理生理过程。但在慢性应激下, 机体的防御反应处于慢性活动状态, 将导致应激系统长期失调, 对某些疾病的发生极其重要<sup>[1,2]</sup>。近年来应激(尤其心理应激)在机体胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)发生中的作用开始受到关注。许多研究发现, 心理社会应激作用于易感个体, 常导致胰岛素抵抗的发生。IR 指在相同条件下一定量的胰岛素(INS)得不到与正常人相同的反应, 即机体靶组织器官对 INS 不敏感或 INS 作用减小。机体为克服 IR 常引起代偿性高 INS 血症及一系列代谢异常, 包括: 肥胖、糖耐量低减(IGT)、高血糖、高甘油三酯血症及低高密度脂蛋白(HDL-CH)血症、纤维蛋白溶解作用缺陷(PAI-1 抗原增加)、动脉粥样硬化等。Reaven 将这些与 IR、高 INS 血症有关的生理紊乱概括为胰岛素抵抗综合征(IRS)或 X 综合征, 它们共同构成了心血管疾病、中风、2 型糖尿病的危险因素群<sup>[3,4]</sup>。研究者们发现 IR 的发生与多方面因素有关, 其中急性和慢性应激可通过一系列生理机制影响胰岛素的敏感性, 如内分泌系统、自主神经系统、免疫系统及中枢神经生化物质改变等。本文主要就心理应激在 IR 发生中的作用机制的近期研究作一综述。

## 1 应激通过神经内分泌系统引起 IR

Bjorntorp 提出神经内分泌反应继发外周内分泌代谢紊乱是心理与躯体疾病之间的联系纽带<sup>[2]</sup>。在持续的负性心理社会应激下(如经济困难所致的营养问题和社会问题等), 个体由于缺乏适当的应对技巧(如应对无能或丧失, 伴随焦虑抑郁和烟酒嗜好增加), 均会导致下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的激活, 引起神经内分泌代谢紊乱, 增加 2 型糖尿病、心血管疾病等的发病率, Bjorntorp 将之称为“下丘脑唤醒综合征”<sup>[5-7]</sup>。

HPA 轴激活后可在胰岛素受体不同水平上引起 IR。首先, 增加 INS 拮抗激素的产生。血皮质醇浓度增加、生长激素及性激素浓度减少。皮质醇可增强脂蛋白脂酶(LPL)活性, 促进腹部脂聚过程并提高脂肪对儿茶酚胺的敏感性, 从而增加门静脉中自由脂肪酸(FFA)水平并导致腹型肥胖。FFA 通过干扰肝脏胰岛素清除, 增加糖原异生和肝糖输出, 减少葡萄糖利用摄取, 最终引起胰岛素抵抗和血糖增高。其次, 有学者提出血中皮质醇增高还可降低 INS 受体酪氨酸(Tyr)激酶的活性, 引起受体后缺陷<sup>[5,8]</sup>。

## 2 应激通过交感神经系统引起 IR

Lissa 研究提出: 尽管大多数 IR 病例是环境应激引起神经内分泌系统失调的结果, 但应激反应中交感活性的增加亦不可忽视, 两者可单独或协同地导致 IR 的发生。交感神经在 IR 中的作用, 多采用急性实验性应激的方法研究, 如心算作业、Stoop's 彩色字母测验、低体位负压(LBNP)诱导 NE 释放等,

\* 中南大学湘雅二医院

通过个体对急性应激的反应性预测 IR 发生的可能倾向,或建立急性 IR 模型。当个体处在慢性应激的过程中,往往表现为对急性应激更强的交感神经反应性和延长的恢复过程,且交感活性增加的程度与 IR 的参数表达有关<sup>[8-10]</sup>。

交感神经激活致 IR 的机制主要有两种:(1)血流动力学因素的影响。许多研究发现,过度的热量摄取和慢性心理应激事件可引起 CA 类物质(以去甲肾上腺素 NE 及肾上腺素 EP 为主)增加,细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载,伴随血压、心率和心输出量增加,加重阻力血管负荷,促进管壁增生变厚损伤其舒张功能,最终引起肌肉血流减少,INS 扩散受限,导致骨骼肌 IR。由于骨骼肌占体重的 30%~40%,所以骨骼肌 IR 是全身 IR 的重要决定因素<sup>[8,11,12]</sup>。Eigi 研究了 IR 与高血压血流动力学的关系,亦得出相似结论<sup>[13]</sup>。(2)交感神经递质的直接代谢效应。CA 作为 INS 拮抗剂,可刺激胰升血糖素分泌和糖原分解,促进糖异生,直接抑制周围组织摄取葡萄糖,并引起脂肪分解加速,FFA 增加,提供更多肝糖异生的基质<sup>[8]</sup>,这在许多由急性精神应激诱导的 IR 模型中已得到广泛证实。CA 还可降低胰岛素受体亲和力或减弱受体 Tyr 激酶活性,引起胰岛素受体或受体后缺陷。Gluseppe 等用 LBNP 试验诱导内源性 NE 释放,模拟精神应激过程,证明 NE 拮抗 INS 的机制主要是通过 NE 的直接代谢效应( $\beta$  受体介导),而血流动力学的影响不重要<sup>[10]</sup>。

### 3 其他

#### 3.1 应激通过免疫系统引起 IR

近年来已证明神经系统、内分泌系统、中枢神经生化物质、免疫系统之间存在复杂的反馈调节,称为“免疫—神经—内分泌调节学说”。应激可通过神经内分泌系统影响免疫系统,使一些细胞因子和免疫反应物质释放,从而影响 INS 抵抗及  $\beta$  细胞分泌功能。如 IL-6、IL-1、TNF $\alpha$  等可激活 HPA 轴并抑制 INS 分泌。Hansen 运用体外细胞培养的方法,发现 TNF- $\alpha$  还可抑制 INS 受体 Tyr 磷酸化、受体底物-1 磷酸化及 INS 信号传导,并提出氧化应激(如  $\text{H}_2\text{O}_2$  产物)中介此抑制效应,参与 IR 的发生<sup>[14]</sup>。

#### 3.2 应激引起下丘脑神经生化改变导致 IR

应激可使下丘脑处的  $\beta$  内啡肽、神经肽 Y (NPY) 增加,进而引起胰岛素分泌减少、外周组织对胰岛素敏感性下降及葡萄糖利用受限等。NPY 存在于外周和中枢神经系统中,以下丘脑部位浓度最高,

NPY 能活性改变可致腹型肥胖<sup>[15]</sup>。Sainbury 发现脑室内长期注射外源性 NPY 可激活大鼠 HPA 轴,导致 IR。<sup>[16]</sup>

#### 3.3 分子遗传学

应激致 IR 的遗传学机制报道甚少,但对 IR 分子生物学机制的研究已较为深入,与应激的相关性尚待进一步证实。有学者提出下丘脑中葡萄糖运载体-4 (GLUT-4) 表达减少,可能在 IR 发生中起作用<sup>[17]</sup>。INS 受体基因及受体底物基因的变异均可导致 IR<sup>[18]</sup>,应激是否在其中起作用尚待研究证实。

### 4 临床意义和问题展望

IR 和高 INS 血症作为许多疾病的共同病理生理过程,其发生依赖于遗传预置性和各种应激刺激,并受生活习惯的影响(糖摄入多,运动少等)。在治疗方面以控制 IR 为核心,增加 INS 敏感性,提高个体应对能力,从而减少应激的损伤作用,如改变饮食习惯,鼓励运动,药物治疗与心理干预相结合等,对防治存在 IRS 征象的亚健康个体尤其重要。另外,心理社会应激在 IR 中的作用机制非常复杂,目前的研究主要侧重于应激对 INS 受体前水平的影响,如 INS 拮抗激素的产生和血液动力学改变等,对受体和受体后作用机制的研究甚少。而且,应激影响 HPA 轴及交感神经系统的原发机制亦不甚明了。因此,应激所致 IR 的脑内机制及分子机制有可能成为进一步研究的重点。

#### 参 考 文 献

- George P, Chrousos MD. The concepts of stress and stress system disorders. JAMA, 1992, 267: 1244—1252
- Katri Raikonen. Psychosocial stress and the insulin resistance syndrome. Metabolism, 1996, 45(12): 1533—1538
- Per. Neuroendocrine abnormalities in human obesity. Metabolism, 1995, 44(2suppl2): 38—41
- Gerald M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Physiol—rev, 1995, 75(3): 473—486
- Bjorntorp P. endocrine abnormalities of obesity. Metabolism, 1995, 44(9suppl 3): 21—23
- Bjorntorp P. The origins and consequences of obesity. Diabetes Ciba—Found—Symp, 1999, 201: 68—80
- Bjorntorp P. stress and cardiovascular disease. Acta—Physiol—Scand—Suppl, 1997, 640: 144—148
- Bjorntorp P, Holm G, Rewen—L, et al. Hypothalamic arousal, insulin resistance and type2 diabetes mellitus. Diabet—Med, 1999, 16(5): 373—383

- 8 Greenfield DN. The Nature of Internet Addiction; Psychological Factors in Compulsive Internet Use. Paper presented at the 1999 meetings of the American Psychological Association, Boston Massachusetts August 20, 1999. Available from : [http://www. virtual-addiction. com /internetetaddiction. htm](http://www.virtual-addiction.com/internetaddiction.htm)
- 9 Ferris JR. Internet addiction disorder; causes, symptoms and consequences. 1997. Available from; [http://www. chem vt. edu /chem-dept /dessy /honors /papers /ferris. html](http://www.chem.vt.edu/chem-dept/dessy/honors/papers/ferris.html)
- 10 Kraut R, Patterson M, Lundmark V, et al. Internet paradox: A social technology that reduces social involvement and psychological well-being? *American Psychologist*, 1998, 53(9): 1017-1031
- 11 Anderson KJ. Internet use among college students; An exploratory study. *The Journal of American College Health*, 2001, 50(1): 21-26
- 12 Smith DS. An examination of Internet usage on two college campuses. *College Student Journal*, 1999, 33(2): 257-260
- 13 Scherer K. College life on-line: Healthy and unhealthy Internet use. *Journal of College Life and Development*, 1997, 38: 655-665
- 14 Loytsker J, Aiello JR. Internet addiction and its personality correlates Paper presented at the annual meeting of the Eastern Psychological Association Washington, DC April 11, 1997
- 15 Young KS, Rodgers RC. Internet Addiction ; Personality Traits Associated with Its Development Paper presented at the 69th annual meeting of the Eastern Psychological Association in April 1998
- 16 Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, 1991, 100(4): 569-582
- 17 Beard KW, Wolf EM. Modification in the proposed diagnostic criteria for Internet addiction. *CyberPsychology and Behavior*, 2001, 4(3): 377-383
- 18 Young KS, John S. Intervention for pathological and deviant behavior within an on-line community 2000. Available from; [http://www. netaddiction. com /articles /interventions. htm](http://www.netaddiction.com/articles/interventions.htm)

(收稿日期: 2001-10-15)

(上接第 234 页)

- 6 Flisher AJ, Kramer RA, Hoven CW, et al. Psychosocial characteristics of physically abused children and adolescents. *J am Acad Adolesc psychiatry*, 1997, 36(1): 123-131
- 7 巫昌祯. 关注家庭暴力, 保障妇女心身健康. *心理与健康*, 2001, 50: 4-6
- 8 湖南省妇联. 制定反家庭暴力地方性法规势在必行(内部资料) 1998
- 9 胡佩诚. 200 对夫妇家庭暴力调查. *中国心理卫生杂志*, 1996, 10(4): 171-172
- 10 中南大学精神卫生研究所. 司法鉴定年度总结(内部资料) 1999
- 11 田祖恩, 于庆波, 汪苹, 等. 160 例精神疾病患者家庭暴力分析. *临床精神医学杂志*, 1998, 8(1): 8-9
- 12 柏国平, 陈满秀, 王程燕. 112 例家庭暴力虐待案分析. *中国临床心理学杂志*, 1998, 6(3): 180-181
- 13 CMB. A Study on Domestic Violence and Intervention Strategies in Hunan, China. #01-749. 2001

(收稿日期: 2001-12-28)

(上接第 236 页)

- 9 Hope G. Risk factors for abdominal aortic aneurysms in older adults enrolled in the cardiovascular health study. *Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol*, 1996, 16(8): 363-367
- 10 Giuseppe L, Brunella-L. Acute noradrenergic activation induced insulin resistance in human skeletal muscle. *Am-Physiol-Soc*, 1994, 266: E242-247
- 11 Stephen Rattigan. Acute vasoconstriction induced insulin resistance. *Diabetes*, 1999, 48(3): 564-569
- 12 Rupp-H. Excess catecholamine syndrome, pathophysiology and therapy. *Ann-N-Y-Acad-Sci*, 1999, 21: 881: 430-444
- 13 Eigil Fossum. Relationship between insulin sensitivity and maximal forearm blood flow in young men. *Hypertension*, 1998, 32(5): 838-843
- 14 Hanse LL. Insulin signaling is inhibited by micromolar concentration of H2O2. *J-Biol-Chem*, 1999, 274(35): 25078-25084
- 15 Jeanrenaud B. Central nervous system and peripheral abnormalities; clues to the understanding of obesity and NIDDM. *Diabetologia*, 1994, 37 suppl 2: s170-178
- 16 Sainsbury A. Chronic central neuropeptide Y infusion in normal rats; status of the HPA axis and vagal mediation of hyperinsulinaemia. *Diabetologia*, 1997, 44(11): 1269-1277
- 17 Livingstone C. Hypothalamic GLUT-4 expression; a glucose and insulin sensing mechanism? *Mol-Cell-Endocrinol*, 1995, 107(1): 67-70
- 18 王燕燕. 胰岛素抵抗细胞核水平的研究. *国外医学, 内分泌学分册*, 1998, 18(2): 90-92

(收稿日期: 2002-06-05)