

胰岛素信号转导与肝胰岛素抵抗

祝 炼, 袁 莉

祝炼, 袁莉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科
湖北省武汉市 430022
电话: 027-85726082
项目负责人: 祝炼, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属
协和医院内分泌科. zhulian2003cn@yahoo.com.cn
电话: 029-83374879 传真: 029-83374879
收稿日期: 2004-06-16 接受日期: 2004-08-20

摘要

主要阐述胰岛素信号转导缺陷与肝胰岛素抵抗的关系。IRS-2是肝胰岛素信号转导核心介子, IRS-2基因的缺失或IRS-2信号网络上一些关键信号分子的异常改变, 都将导致肝胰岛素信号转导能力减弱, 出现肝胰岛素抵抗。研究发现诸多因素, 如蛋白和脂类磷酸酶, 脂源性细胞因子、游离脂肪酸均可影响肝胰岛素信号转导。肝胰岛素信号转导缺陷参与胰岛素抵抗综合征有关的非酒精性脂肪肝的发生, 其分子机制成为目前研究的重点之一。

祝炼, 袁莉. 胰岛素信号转导与肝胰岛素抵抗. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2420-2423

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2420.asp>

0 引言

肝脏是能量代谢的重要器官, 也是胰岛素作用的主要靶器官, 维持空腹状态下的内生性糖的产生和输出及进食后糖的吸收、利用和存储, 胰岛素/胰高血糖素通过调节糖代谢相关酶的表达丰度来控制这两种状态的转换。肝糖代谢受复杂的新陈代谢信号网络的影响, 这些信号强度的改变增加或减少肝胰岛素敏感性。近年来随着对胰岛素信号转导的深入研究, 人们对胰岛素抵抗的分子机制有了更进一步的了解, 在胰岛素信号转导的诸多环节中任何部分的异常都有可能参与胰岛素抵抗的发生。研究发现 IRS-2/PI₃-K 信号是胰岛素在肝脏发挥生理效应的主要信号转导通路, IRS-2 信号转导异常与肝胰岛素抵抗的发生关系密切。由肝胰岛素信号转导异常导致的肝胰岛素抵抗参与肥胖、非酒精性脂肪肝、代谢综合征的发病。动物模型已经揭示了胰岛素/胰岛素样生长因子信号途径对外周组织糖脂代谢重要作用, IRS 信号系统损害将导致肝胰岛素抵抗。

1 IRS 与胰岛素信号转导途径

胰岛素和胰岛素受体结合后, 胰岛素受体发生自身磷酸化而使胰岛素受体具有了酪氨酸激酶的活性, 他引起胰岛素受体底物(IRS), 如 IRS-1 和 SHc 等磷酸化,

由此把胰岛素的信号逐级传递下去。胰岛素受体底物(IRS)家族是胰岛素/胰岛素样生长因子(Insulin/IGF)受体酪氨酸激酶的底物, 连接 IR/IGF 信号转导途径上下游的信号分子。IRS 作为 insulin/IGF 信号途径的核心介子对细胞的生长、发育及新陈代谢的调节起关键作用。磷酸化的 IRS 募集下游含 SH2 功能域的信号分子如磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3-K)、GRB-2 等, 激活细胞内的 PI3-K 信号转导途径和 Ras 信号转导途径, 分别调控多种不同的胰岛素的代谢生物效应(葡萄糖转运, 糖原的合成, 葡萄糖的利用以及脂肪与蛋白的合成等)和基因表达, 细胞生长和繁殖。目前已发现至少有 9 种胰岛素受体底物(IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4, Gab-1, SHc 和他的 3 个异构体以及 p62^{dok})。前 4 种作为 IRS 蛋白家族主要成员和 Insulin/IGF 信号转导关系密切, 他们拥有各自不同的组织分布和亚细胞定位。IRS-1 是首先发现的胰岛素受体底物, 人类的 IRS-1 基因定位于染色体 2q36-37, 他包含有 22 个酪氨酸磷酸化位点和至少 40 个丝氨酸/苏氨酸磷酸化位点, 在未被激活的情况下, IRS-1 的丝氨酸处于磷酸化状态, 被胰岛素激活后酪氨酸磷酸化增强。人类 IRS-2 基因定位于染色体 13q36, 表达的产物是一个 M_r190 000 的蛋白质, 与 IRS-1 的氨基酸序列有 45% 的同一性。IRS-2 含有一段独特的长为 591-786 bp 的氨基酸序列, 与胰岛素受体 β 亚基的酶调环状结构域(KRLB)相作用, 这一序列在 IRS-1 中不存在, 可能与 IRS-2 信号转导的特异性有关。另外, IRS-1 和 IRS-2 信号通路的独特性与不同的组织分布, 亚细胞定位, 酶的激活/失活, 以及下游效应分子有关。IRS-2 分布广泛, 主要在肝脏和胰岛 β 细胞表达。研究显示 IRS-1 及 IRS-2 在胰岛素通过其特异性受体发挥生理效应上都起重要作用, 在胰岛素代谢效应方面, 促进肌肉、脂肪组织摄取、利用葡萄糖, 以 IRS-1 为主, IRS-2 为次; 而促进肝脏糖原合成和抑制肝葡萄糖输出, 则以 IRS-2 为主, IRS-1 为次。IRS-3 和 IRS-4 可以引起 IRS-1 和 IRS-2 表达的减少, 并抑制其酪氨酸磷酸化。因此, IRS-4 和 IRS-3 可能作为一个负性调节因子作用于胰岛素/IGF-1 信号系统。

2 胰岛素信号转导与肝胰岛素抵抗

肝胰岛素抵抗的特征性表现为胰岛素抑制内源性葡萄糖生成的能力减弱和肝糖原合成减少, 一旦高分泌量的胰岛素亦无法代偿, 即出现空腹血糖升高。研究发现胰岛素信号级联的 IRS-2 分支信号与肝细胞胰岛素敏

感性密切相关, IRS-2^{-/-}小鼠肝细胞 PI₃-K 活性相对于野生型鼠减低 50%, 导致下游信号分子(Akt、GSK-3)磷酸化障碍, 并且无法通过增加 IRS-1 蛋白含量或提高酪氨酸磷酸化来代偿^[1]. IRS-2/PI₃-K 信号是胰岛素在肝脏发挥生理效应的主要信号转导通路, 目前发现诸多因素均可通过影响 IRS-2 信号转导而导致肝胰岛素抵抗.

2.1 蛋白和脂类磷酸酶 蛋白和脂类磷酸酶(GSK-3 α/β 、PTP1B、SHIP2、PTEN 等)活性增高可导致肝胰岛素抵抗, 机制是通过磷酸化/去磷酸化 IRS 信号途径的磷酸化位点或者是与 IRS 密切相关的酶, 下调信号转导. 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)是一种在胰岛素敏感组织广泛表达的磷酸酯酶, 与 IR 结合后使之去磷酸化, 抑制胰岛素信号转导. 无论是在体内还是体外, PTP 的抑制剂都具有类似胰岛素的作用. 研究发现在 MSG(谷氨酸钠)所致胰岛素抵抗小鼠, PTP1B 在肝细胞的表达是增加的, 运用 PTP1B 反义寡核苷酸减少 ob/ob 小鼠肝细胞 PTP1B 的表达, IRS-2 的酪氨酸磷酸化作用增加 4 倍, PI₃-K 活性提高 3 倍, 显著上调 IRS-2 信号转导, 提示 PTP1B 在肝胰岛素抵抗中可能起重要作用^[2-3]. 第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶 - 张力蛋白基因(phosphatase and tension homologue deleted on chromosome 10, Pten)其编码的蛋白质与磷脂酶和细胞张力蛋白同源, 并在许多肿瘤中伴有第 10 号染色体的同源性丢失. 抑癌基因 Pten 由 1209 个核苷酸编码 403 个氨基酸组成一条多肽链, 在第 122-133 位的氨基酸序列(IHCKAGKGRTG)符合蛋白酪氨酸磷酸酶及双特异性磷酸酶催化区核心基序(HCXXGXGRXG), 是迄今为止发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因, PTEN 将磷酸根从酪氨酸去除, 抑制酪氨酸磷酸化从而负性调节 PI₃-K/Akt 信号途径. 研究发现选择性的删除鼠类肝脏的 Pten, 虽然导致小鼠的游离脂肪酸合成增加并有肝肿大和脂肪肝的发生, 但肝脏的胰岛素敏感性增强, 肝糖原合成增加, 空腹血糖水平降低, 提示 Pten 是潜在的干预治疗肝胰岛素抵抗或 2 型糖尿病的分子靶点^[4]. 糖原合酶激酶-3(GSK-3 α/β)通过磷酸化糖原合酶抑制肝糖原的合成, 增加肝糖的产生和输出. IRS-2/PI₃-K 信号激活蛋白激酶 C(PKC ζ/λ), PKC 又可磷酸化糖原合酶激酶-3 从而使之失活, 减少肝糖输出, Zucker 肥胖大鼠这一信号调节下调, 予以 GSK 抑制剂后可增加肝糖原合成及胰岛素刺激的葡萄糖转运^[5]. 2 型糖尿病空腹血糖升高现被认为是肝糖异生增加的结果, 磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)是糖异生的主要限速酶, 胰岛素可能通过 IRS-2 信号途径抑制磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)基因的表达而降低空腹血糖, PEPCK 过度表达的转基因小鼠出现选择性的 IRS-2 蛋白表达下调, 胰岛素抑制糖异生相关基因表达的能力减低, 肝糖输出增加, IRS-2 蛋白表达下调又使 PI₃-K 活性减低加重肝胰岛素抵抗^[6].

JNK 是一种因炎症而产生的应激激酶, 可磷酸化多种细胞蛋白包括 IRS-1 和 IRS-2, JNK 磷酸化 IRS-2 PTB 结构域中的丝氨酸残基, 导致 IRS-2 和 IR 结合的解离, 可短时间阻碍信号转导.

2.2 脂源性细胞因子 脂肪组织不仅是能量储存器官, 而且是一个内分泌器官, 在脂肪细胞分泌的脂肪细胞因子及蛋白质因子中, 肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素 6(IL-6)、瘦素(leptin), 脂联素(Adiponectin)与肝胰岛素抵抗相关. TNF α 能促进 IRS-1/IRS-2 的丝氨酸/苏氨酸位点磷酸化而抑制信号转导, 降低葡萄糖转运体-4(GLUT-4)的基因表达、降低脂蛋白脂酶的活性、刺激肝脏的脂肪分解, 破坏 TNF 受体则能部分恢复胰岛素的敏感性和糖耐量. IL-6 可能通过升高游离脂肪酸, 促进脂质氧化、抑制脂肪组织脂蛋白脂酶活性来对抗胰岛素的作用. 脂联素(adiponectin)是脂肪细胞分泌的一种激素蛋白, 可通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)促进肝脏的脂肪酸氧化和减少肝糖异生, 改善肝胰岛素敏感性^[7]. 脂联素基因剔除小鼠出现严重的胰岛素抵抗伴有 PI₃-K 活性降低, 脂肪酸转运蛋白(fatty-acid transport protein 1, FATP-1) mRNA 表达减少及血浆 TNF α 浓度升高^[8], 提示脂联素可直接和或间接通过抑制 TNF α 而促进肝胰岛素信号转导. 瘦素在胰腺可抑制胰岛素的释放, 在肝脏瘦素直接影响肝糖代谢, 对糖原合成的作用类同胰岛素, 对糖异生的作用类同胰高血糖素. 瘦素主要通过双向激活 Janus 酪氨酸蛋白激酶(JAK)或信号转导和转录激活蛋白(STAT)途径进行信号转导. JAK/STAT 途径与 IRS-2/PI₃-K 可能存在信号交联. Kim *et al*^[9]研究发现, 瘦素可通过其受体促进脂肪、肝脏及肌肉组织内 STAT3、STAT1 的酪氨酸磷酸化、脂肪与肝组织内 MAPK 的磷酸化及升高肝组织内与 IRS-2 相关的 PI₃-K 的活性. Masashi *et al* 发现运用腺病毒介导的基因转染法修复 IRS-2^{-/-}小鼠的 IRS-2 基因^[10]. 可减少内生性葡萄糖的生成, 阻止糖尿病的发生. 但高胰岛素血症却不能完全改善, 进一步予以中心静脉瘦素持续输注, 可使小鼠的胰岛素和血糖水平恢复到正常野生型小鼠水平, 因此得出胰岛素信号缺陷和瘦素抵抗共同促成 IRS-2^{-/-}小鼠的肝胰岛素抵抗的发生发展.

2.3 过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR) 有 α , δ , γ , 3 种类型, 其中 PPAR α/γ 与糖脂代谢密切相关. 研究发现胰岛素抵抗状态下为增加胰岛素敏感性, 肝脏 PPAR γ 的表达代偿性增加, 且与胰岛素抵抗指数呈正相关. PPAR γ 活化可增加 IRS-2、PI₃-K、GLUT-2 等基因的表达, 上调肝胰岛素信号转导^[11]. 但也有研究发现 PPAR γ 抑制也可改善肝胰岛素敏感性, 所以 PPAR γ 调节肝胰岛素信号转导的确切机制还有争议. 过氧化物酶体增生激活受体 γ 协同刺激因子(peroxisome proliferators activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1)调节饥饿状态下肝糖异生, PGC-1 可激活肝细胞整个糖异生的关

键酶组,包括磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)、葡萄糖 262 磷酸酶,从而导致肝糖输出增加.有报道胰岛素可通过 IRS-2 信号下游分子 Foxo1 抑制 PGC-1 的表达,从而减少肝糖输出^[12].

3 脂毒性与肝胰岛素抵抗

胰岛素通过抑制激素敏感性脂酶(hormone-sensitive lipase, HSL)减少脂肪分解产生的 FFA;同时胰岛素还能促进血糖进入脂肪细胞进行代谢,增加脂肪组织中甘油三酯合成,有利于 FFA 再酯化,减少 FFA 释放入血,从而使血清 FFA 维持正常水平.在胰岛素抵抗状态下,由于 HSL 活性增强使脂肪组织释放大量的脂肪酸,这种游离的非酯化的脂肪酸不能转化为酮体,而是作为一种原料使 VLDL、TG、胆固醇在肝脏合成增加.同时,脂蛋白脂酶(LPL)活性和 LDL 受体功能减退或负荷加重,从而导致富含甘油三酯脂蛋白清除时间延长,在胆固醇酯转运蛋白(CETP)的作用下, HDL、LDL 的胆固醇与 VLDL 和乳糜微粒(CM)间的 TG 交换加速,使 HDL-TG 增加,为肝脏甘油三酯脂酶(HTGL)提供底物, HDL 中的胆固醇成分降低,明显促进肝细胞合成脂肪酸,抑制线粒体脂肪酸 β -氧化.脂毒性学说认为当进入组织的脂肪酸超过了组织氧化脂肪酸时,过多的脂肪酸转向对机体有害的非氧化代谢.脂质在骨骼肌、胰腺胰岛、心肌和肝脏内沉积过多可分别导致胰岛素抵抗^[14].胰岛素抵抗使内脏脂肪组织脂解速率明显增加,导致动员至门静脉的游离脂肪酸选择性增加,后者对肝组织具损伤作用,从而使脂肪肝和胰岛素抵抗之间形成恶性循环^[15].研究表明 FFA 升高可促使肝糖异生和肝糖输出增加,增加肝糖合成,主要原因是损伤胰岛素介导的肝糖产生的抑制和全身糖的消耗,从而引起血糖升高.肝内脂肪的聚集与血浆 FFA 水平提高引起胰岛素抑制肝糖产生的缺陷呈正相关,并独立于体重指数^[17].肝胰岛素抵抗发生与肝内脂肪积聚的具体机制目前尚不清楚. Iozzo *et al*^[18]对两组受试者输注荧光标记的长链 FFA 类似物,体外通过正电子发射断层扫描发现糖耐量异常组较对照组肝 FFA 摄取率显著减低,且发现肝 FFA 摄取率与血糖、糖化血红蛋白,血乳酸水平呈负相关,其原因可能源于肝细胞内的底物竞争.大鼠肝癌细胞(hepatoma)与富含 FFA 的培养液一起温育,和正常培养液中的细胞相比,胰岛素受体酪氨酸激酶活性显著降低,高游离脂肪酸还可降低靶组织细胞的胰岛素受体数量,抑制胰岛素与受体的结合, FFA 可增强大鼠肝脏和骨骼肌细胞中蛋白酪氨酸磷酸酶家族成员 PTPIB 蛋白的表达, PTPIB 可抑制胰岛素信号传递.游离脂肪酸抑制 ob/ob 小鼠、Zucker *et al* 肥胖大鼠肝脏细胞的 IRS-2 的蛋白表达及胰岛素刺激后的酪氨酸磷酸化,从而降低了肝脏胰岛素的敏感性.因此,高 FFA 血症能导致及加重胰岛素抵抗.而 Anai *et al* 发现高脂喂养的 SD 大鼠肝脏 IRS-2 mRNA 表达量为对照组的 55%,而 IRS-2

蛋白的表达高脂组与对照组比较虽显著差异, Insulin 刺激的 IRS-2 酪氨酸磷酸化水平为对照组的 85% 亦无差异,并且与 IRS-2 相关的 PI₃-K 活性高脂组较对照组显著增高,提示 FFA 引起的肝胰岛素信号转导障碍可能源于 PI₃-K 下游的信号分子^[19].此外,研究发现循环中的甘油二酯、脂酰辅酶 A、神经酰胺可促进 IRS-2 的丝氨酸位点磷酸化而抑制 IRS-2 信号转导,并直接促进 PKC 基因的表达, PKC 活性升高使胰岛素信号通路中的蛋白丝氨酸磷酸化从而造成 IRS-2 信号转导障碍.

4 胰岛素信号转导与脂肪肝

发病率日益增高的非酒精性脂肪肝(NAFLD)是胰岛素抵抗综合征的一部分. NAFLD 的主要的危险因素有肥胖、2 型糖尿病和高脂血症等^[16].胰岛素抵抗在 NAFLD 的发生、发展中可能起着决定性作用.目前发现脂肪肝的发病环节有:(1)运输至肝脏的 FFA 增多.(2)肝内的 FFA 合成增加.(3)FFA 的 β 氧化受损.(4)极低密度脂蛋白合成或分泌障碍.众多研究在 NAFLD 中均观察到外周胰岛素抵抗,脂肪酸的 β 氧化和肝脏的氧化应激异常.脂肪分解 FFA 增加及 FFA 再酯化减少所导致的血清 FFA 水平升高可能是 NAFLD 发生的前提.有部分脂肪肝可以发展成脂肪性肝炎,其原因可能是氧化应激及随后的脂质过氧化损伤对肝脏进行的二次打击.肝细胞内存在两组脂肪调控基因,一组为脂质合成基因,调控脂肪酸和甘油三酯的合成.另一组基因为脂肪酸氧化基因,调控脂肪酸的氧化.肝细胞脂质合成基因均受固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)的调控,已发现肝脏有 3 种 SREBP: SREBP-1, -1c, -2, 调节血浆中脂蛋白的生成或将后者释放入胆汁. SREBP-2 参与乙酰辅酶 A 合成胆固醇, SREBP-1c 在甘油三酯和磷脂形成中起关键作用.研究表明, SREBP-1c 高表达使肝细胞脂肪酸合成量增加,并进展成脂肪肝.相反,抑制 SREBP-1c 可下调脂质合成基因的表达.研究表明 SREBP-1c 的表达受到胰岛素的调控,胰岛素可持续刺激 SREBP-1c 的表达, Matsumoto *et al* 发现 IRS-1/PI₃-K 途径介导胰岛素刺激的 SREBP-1c 表达. IRS-2^{-/-} 小鼠肝 SREBP-1c 表达显著增高,机制可能与 IRS-1/PI₃-K 信号代偿性上调有关. Ide *et al*^[13]发现 SREBPs 通过替代或妨碍 IRS-2 DNA 与反式作用元件的结合,直接抑制 IRS-2 的转录,从而下调其下游 PI₃-K/Akt 信号转导,导致肝糖原合成减少. NAFLD 与肝胰岛素抵抗的因果关系仍是颇为争议的问题.脂肪肝时肝细胞对胰岛素的敏感性降低,同时伴有胰岛素抵抗综合征的多种异常,如低 HDL-C、高血压、肥胖、糖代谢异常、乃至糖尿病,因此可认为脂肪肝导致肝胰岛素抵抗.不过,另一些研究的结果则反过来证明肝胰岛素抵抗可引起 NAFLD,肝胰岛素抵抗时脂解加速、FFA 增高,造成肝细胞脂质异位沉着,产生脂肪肝. NAFLD 与肝胰岛素抵抗的关系正如 2 型糖尿病中胰岛

素分泌缺陷和胰岛素抵抗的因果关系一样有待进一步的研究去阐明。

总之, 肝胰岛素抵抗在肥胖, 非酒精性脂肪肝, 2型糖尿病的发生发展中的作用日益受到重视。非酒精性脂肪肝病(NAFD)所致的病理生理改变可诱发严重肝脏及全身系统性胰岛素抵抗, 可能为2型糖尿病的发病基础。因此, 近年来脂肪肝与肝胰岛素抵抗成为脂代谢病及胰岛素抵抗综合征最活跃的研究领域之一。改善肝胰岛素抵抗确可逆转实验动物肝脂肪浸润; 另一方面, 肝内脂肪沉积本身可诱发胰岛素抵抗和促进胰岛分泌胰岛素, 从而形成胰岛素抵抗→葡萄糖毒性和脂肪肝→脂质毒性之间的恶性循环。IRS-2信号是肝胰岛素的主要信号转导通路, IRS-2信号途径涉及复杂的多分支的信号网络, 任一信号级联出现调节紊乱都将导致肝胰岛素抵抗的发生发展, 机体的代谢产物、细胞因子及一些蛋白和脂类磷酸酶均参与肝脏IRS-2信号调节, 还有一些重要的信号分子突变可能尚未发现, 对IRS-2/PI₃-K信号途径进一步的深入研究将为肝胰岛素抵抗的病因和治疗提供理论依据。

5 参考文献

- Valverde AM, Burks DJ, Fabregat I, Fisher TL, Carretero J, White MF, Benito M. Molecular mechanisms of insulin resistance in IRS-2-deficient hepatocytes. *Diabetes* 2003;9: 2239-2248
- Hirata AE, Alvarez-Rojas F, Carvalheira JB, Carvalho CR, Dolnikoff MS, Abdalla Saad MJ. Modulation of IR/PTP1B interaction and downstream signaling in insulin sensitive tissues of MSG-rats. *Life Sci* 2003;8:1369-1381
- Gum RJ, Gaede LL, Sandra L. Reduction of protein tyrosine phosphatase 1B increases insulin-dependent signaling in ob/ob mice. *Diabetes* 2003;1:21-28
- Stiles B, Wang Y, Stahl A. Live-specific deletion of negative regulator Pten results in fatty liver and insulin hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;2:2082-2087
- Cline GW, Johnson K, Regittng W, Perret P, Tozzo E, Xiao L, Damico C, Shulman GI. Effects of a novel glycogen synthase kinase-3 inhibitor on insulin-stimulated glucose metabolism in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Diabetes* 2002;10: 2903-2910
- Sun Y, Liu S, Ferguson S, Wang L, Klepcyk P, Yun JS, Friedman JE. Phosphoenolpyruvate carboxykinase overexpression selectively attenuates insulin signaling and hepatic insulin sensitivity in transgenic mice. *J Biol Chem* 2002;6:23301-23307
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;11:1288-1295
- Maeda N, Funahashi T. Adiponectin knockout mice. *Nippon Rinsho* 2004;6:1067-1076
- Kim YB, Uotani S, Pierroz DD, Flier JS, Kahn BB. In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin. *Endocrinology* 2000;7:2328-2339
- Suzuki R, Tobe K, Aoyama M, Inoue A, Sakamoto K, Yamauchi T, Kamon J, Kubota N, Terauchi Y, Yoshimatsu H, Matsuhisa M, Nagasaka S, Ogata H, Tokuyama K, Nagai R, Kadowaki T. Both insulin signaling defects in the liver and obesity contribute to insulin resistance and cause diabetes in Irs2^{-/-} mice. *J Biol Chem* 2004;6:25039-25049
- Ye JM, Iglesias MA, Watson DG, Ellis B, Wood L, Jensen PB, Sorensen RV, Larsen PJ, Cooney GJ, Wassermann K, Kraegen EW. PPAR α / α ragaglitazar eliminates fatty liver and enhances insulin action in fat2 fed rats in the absence of hepatomegaly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;3:531-540
- Daitoku H, Yamagata K, Matsuzaki H, Hatta M, Fukamuzi A. Regulation of PGC-1 promoter activity by protein kinase B and the forkhead transcription factor FKHR. *Diabetes* 2003;3: 642-649
- Ide T, Shimano H, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Yamamoto T, Nakagawa Y, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Fukamizu A, Yamada N. SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver. *Nat Cell Biol* 2004;4:351-357
- Cnop M, Hannaert JC, Hoorens A, Eizirik DL, Pipeleers DG. Inverse relationship between cytotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride accumulation. *Diabetes* 2001;8:1771-1777
- 高志强, 陆付耳. 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎. *世界华人消化杂志* 2003;7:1043-1045
- 孟二红, 赵景民. 非酒精性脂肪性肝炎的研究进展. *世界华人消化杂志* 2002;10:1206-1209
- Bajaj M, Berria R, Pratipanawatr T, Kashyap S, Pratipanawatr W, Belfort R, Cusi K, Mandarino L, DeFronzo RA. Free fatty acid induced peripheral insulin resistant arguments splanchnic glucose uptake in healthy human. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;8:E346-352
- Iozzo P, Turpeinen AK, Takala T, Oikonen V, Bergman J, Gronroos T, Ferrannini E, Nuutila P, Knuuti J. Defective liver disposal of free fatty acids in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;7:3496-3502
- Anai M, Funaki M, Ogihara T, Kanda A, Onishi Y, Sakoda H, Inukai K, Nawano M, Fukushima Y, Yazaki Y, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. Enhanced insulin-stimulated activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the liver of high-fat-Fed rats. *Diabetes* 1999;1:158-169