

# 内分泌调控机制与糖尿病发病机理的分子机制探讨

孙晓君, 姜川\*

武警黑龙江省总队医院内二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月29日

## 摘要

糖尿病是一种以高血糖为主要特征的一种慢性代谢性疾病, 本文围绕内分泌调控机制与糖尿病发病的分子关联展开研究, 结合I型与II型糖尿病的病理特征, 系统分析自身免疫反应、胰岛素抵抗及 $\beta$ 细胞功能障碍的作用机制。重点探讨在分子水平内糖尿病的发病机制, 并基于现代医学视角, 详细阐述如二甲双胍、GLP-1受体激动剂、饮食控制及运动疗法的调控原理与实验依据。研究旨在揭示糖尿病发病的多维度分子机制, 为临床治疗提供理论支持。

## 关键词

糖尿病, 现代医学, 分子机制, 治疗方法

# Discussion of Molecular Mechanism of Endocrine Regulation Mechanism and Pathogenesis of Diabetes

Xiaojun Sun, Chuan Jiang\*

Internal Medicine Department Two, Armed Police Corps Hospital of Heilongjiang Province, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 28<sup>th</sup>, 2025; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2025; published: May 29<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

Diabetes is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia. This paper focuses on the molecular relationship between the endocrine regulation mechanism and the pathogenesis of

\*通讯作者。

文章引用: 孙晓君, 姜川. 内分泌调控机制与糖尿病发病机理的分子机制探讨[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2247-2252. DOI: 10.12677/acm.2025.1551615

diabetes, and systematically analyzes the mechanism of autoimmune reaction, insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction in combination with the pathological characteristics of type I and type II diabetes. The focus is to explore the pathogenesis of diabetes at the molecular level, and based on the perspective of modern medicine, elaborate the regulatory principles and experimental basis of such as metformin, GLP-1 receptor agonists, diet control and exercise therapy. The research aims to reveal the multidimensional molecular mechanism of diabetes and provide theoretical support for clinical treatment.

## Keywords

Diabetes, Modern Medicine, Molecular Mechanism, Treatment Method

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病作为全球范围内高发的代谢性疾病, 严重威胁人类健康。近年来, 随着生活水平提升和生活方式的改变, 糖尿病的发病率呈显著上升趋势。国际糖尿病联盟数据显示, 我国糖尿病患者已超 1.4 亿, 其中 II 型糖尿病占比超 90%, 且各年龄段人群 II 型糖尿病患病率自 1980 年以来持续攀升[1]。糖尿病发病机制复杂, 涉及遗传、环境、免疫及神经内分泌等因素。内分泌系统作为维持机体代谢稳态的关键调节网络, 在糖尿病发病进程中扮演核心角色。深入探究内分泌调控机制与糖尿病发病的分子关联, 对揭示疾病本质、开发新型治疗方案至关重要。

从细胞与分子层面看, 糖尿病发病与胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗及胰岛  $\beta$  细胞功能障碍密切相关。I 型糖尿病主要源于自身免疫反应介导的胰岛  $\beta$  细胞损伤, 导致胰岛素绝对缺乏; II 型糖尿病则以胰岛素抵抗为起始, 伴随胰岛  $\beta$  细胞功能进行性衰退, 胰岛素分泌相对不足[2]。在这一过程中, 内分泌信号通路的异常激活或抑制, 胰岛素信号通路、胰高血糖素信号通路及脂肪细胞因子信号通路等, 干扰血糖稳态维持, 导致疾病的发生。此外,  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  等转录因子, 可调控多种炎症基因的表达。在糖尿病状态下,  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  被激活, 促进炎症因子的转录和释放, 进一步加重炎症反应和胰岛素抵抗。

神经内分泌免疫的失衡也在糖尿病发病中起关键作用。神经系统可以通过神经递质的释放来调节内分泌腺的激素分泌, 其水平异常与糖尿病的发生发展及并发症密切相关[3]。去甲肾上腺素、多巴胺等神经递质在调节血糖代谢、胰岛素分泌及胰岛细胞功能中发挥重要作用。高脂饮食可触发神经递质激增, 直接影响肝脏脂肪酸释放, 导致胰岛素抵抗和代谢紊乱, 最终引发糖尿病。此外, 神经递质失衡还参与糖尿病认知损害的病理过程, 影响患者生活质量。

本文将围绕内分泌调控机制, 从胰岛素分泌与作用、胰岛  $\beta$  细胞功能、神经内分泌免疫网络及基因调控等层面, 系统剖析糖尿病发病的分子机制, 并基于西医疗视角, 阐述现有治疗方法的作用靶点与调控原理, 旨在为糖尿病的精确诊疗提供理论依据。

## 2. 糖尿病发病机制的分子基础

### 2.1. I 型糖尿病的自身免疫机制

I 型糖尿病是一种自身免疫性疾病, 免疫系统错误地攻击并破坏胰岛  $\beta$  细胞, 导致胰岛素分泌绝对不

足。NOD 小鼠作为研究 I 型糖尿病的经典动物模型, 展现出与人类 I 型糖尿病相似的病理特征[4]。在 NOD 小鼠模型中, T 细胞介导的免疫反应是  $\beta$  细胞破坏的关键环节。CD4<sup>+</sup> T 细胞向 TH1 型分化, 大量分泌促炎因子, 如 INF- $\gamma$ 。这些促炎因子通过 Fas/FasL 通路诱导  $\beta$  细胞凋亡, 使胰岛  $\beta$  细胞数量急剧减少。研究表明, NOD 小鼠体内 TH1 型细胞因子水平显著升高, 伴随  $\beta$  细胞凋亡增加, 血糖水平随之升高。

B 细胞在 I 型糖尿病的自身免疫过程中也发挥重要作用。B 细胞作为抗原递呈细胞, 通过呈递自身抗原, 激活 T 细胞, 加速免疫攻击[5]。在 I 型糖尿病患者血液中, 可检测到针对 GAD65 等自身抗原的特异性抗体, 这些抗体与 B 细胞呈递的抗原相互作用, 进一步加剧  $\beta$  细胞的损伤。陈思维等[6]研究显示, B 细胞缺陷的 NOD 小鼠, 其糖尿病发病率显著降低, 提示 B 细胞在 I 型糖尿病发病中的关键作用。

## 2.2. II 型糖尿病的胰岛素抵抗与 $\beta$ 细胞功能障碍

II 型糖尿病的发病主要与胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能障碍相关。胰岛素抵抗是指机体对胰岛素的敏感性降低, 胰岛素不能有效发挥作用[7]。在胰岛素信号通路中, 胰岛素首先与胰岛素受体结合, 激活受体酪氨酸激酶活性, 使胰岛素受体底物(IRS)的酪氨酸位点磷酸化。随后, 磷酸化的 IRS 激活下游的磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)通路, 促进葡萄糖转运体 GLUT4 转位至细胞膜, 从而摄取葡萄糖。然而, 在 II 型糖尿病患者中, IRS 蛋白丝氨酸磷酸化增加, 抑制 PI3K/Akt 通路的激活, 导致 GLUT4 转位障碍, 葡萄糖摄取减少。李慧等[8]研究表明, 肥胖的 II 型糖尿病患者脂肪组织中 IRS-1 的丝氨酸磷酸化水平显著升高, 与胰岛素抵抗程度呈正相关。

长期的胰岛素抵抗使胰岛  $\beta$  细胞长期处于高负荷状态, 导致  $\beta$  细胞功能逐渐衰退。高血糖环境是诱导  $\beta$  细胞凋亡的重要因素。长期高血糖通过线粒体途径激活 Caspase-3, 引发  $\beta$  细胞凋亡。高血糖还可诱导氧化应激, 产生大量活性氧(ROS), 损伤  $\beta$  细胞的 DNA、蛋白质和脂质, 进一步加速  $\beta$  细胞凋亡。吴玉婷[9]等研究显示, 在高糖培养的胰岛  $\beta$  细胞中, Caspase-3 活性显著升高,  $\beta$  细胞凋亡率增加。

PAX4 是胰岛  $\beta$  细胞发育过程中的关键基因。PAX4 基因的突变或表达异常会影响胰岛  $\beta$  细胞的分化和成熟, 使胰岛  $\beta$  细胞数量减少, 胰岛素分泌能力下降, 增加糖尿病的发病风险。葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2) 基因的突变或调控异常会影响胰岛  $\beta$  细胞对葡萄糖的摄取和感知。当 GLUT2 功能异常时, 胰岛  $\beta$  细胞无法准确感知血糖水平的变化, 从而不能及时调整胰岛素的分泌量, 导致血糖调控失衡。

## 2.3. 神经递质假说与糖尿病认知损害

糖尿病患者常伴随认知功能损害, 神经递质失衡在其中起重要作用。胆碱能系统是与认知功能密切相关的神经递质系统。在糖尿病大鼠模型中, 海马区作为学习和记忆的关键脑区, 其胆碱乙酰转移酶 (ChAT)活性下降, 导致乙酰胆碱(ACh)合成减少; 同时, 乙酰胆碱酯酶(AChE)活性升高, 加速 ACh 的水解, 使 ACh 水平降低[10]。这种胆碱能系统失衡导致神经传递异常, 进而损害认知功能。给予糖尿病小鼠胆碱酯酶抑制剂, 抑制 AChE 活性, 可改善其认知功能[11]。

谷氨酸和  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)作为中枢神经系统中重要的兴奋性和抑制性神经递质, 其代谢紊乱也参与糖尿病认知损害。糖尿病状态下, 谷氨酸代谢异常, 过度激活 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体, 引发兴奋性毒性, 导致神经元损伤。GABA 水平降低, 削弱其对神经元的保护作用, 进一步加重神经损伤。金政等通过研究[12]发现, 糖尿病小鼠海马区谷氨酸水平升高, GABA 水平降低, 伴随神经元凋亡增加和认知功能下降。

## 2.4. 肠道菌群与糖尿病发生的相关性

肠道菌群通过代谢产物、炎症调控及肠-脑轴交互等多途径参与糖尿病的发生发展。短链脂肪酸

(SCFAs)通过激活肠道受体促进 GLP-1 分泌, 改善胰岛素敏感性, 脱硫弧菌等有害菌产生的硫化氢则会抑制 GLP-1 并损伤  $\beta$  细胞功能; 菌群失调导致肠道屏障破坏, 脂多糖(LPS)入血触发慢性炎症, 加剧胰岛素抵抗。降低血糖指标(如 HbA1c)的关键策略包括膳食干预、补充益生菌及益生元以增强屏障功能、抑制炎症, 或通过粪菌移植重建健康菌群。临床研究显示, 菌群定向干预可显著改善血糖, 例如联合益生菌与二甲双胍治疗使 HbA1c 下降更明显, 菌群移植后患者胰岛素用量减少且糖化白蛋白降低 34%。未来需深入解析特定菌株作用机制, 并开发基于菌群特征的个性化治疗方案以优化糖尿病管理。

### 3. 西医治疗方法的分子机制与实验依据

#### 3.1. 药物治疗

##### 3.1.1. 双胍类药物(以二甲双胍为例)

二甲双胍作为双胍类药物的代表, 可抑制肝脏糖异生, 激活 AMPK 通路促进肌肉葡萄糖摄取, 同时减少肠道葡萄糖吸收, 广泛应用于 II 型糖尿病的治疗。在肝脏中, 二甲双胍通过抑制线粒体呼吸链复合物 I, 降低细胞内 ATP 水平, 激活 AMPK。激活的 AMPK 磷酸化下游靶点, 抑制糖异生关键酶的活性, 如磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase), 从而减少肝脏葡萄糖输出。沈文清等[13]的研究表明, 二甲双胍可显著降低肝脏糖异生速率, 减少内源性葡萄糖生成。

在肌肉组织中, 二甲双胍激活 AMPK 通路, 促进葡萄糖转运体 GLUT4 转位至细胞膜, 增加肌肉对葡萄糖的摄取。LogieL 等[14]通过 AMPK 敲除小鼠模型证实, 二甲双胍的降糖效果依赖 AMPK 活性。在该研究中, 给予野生型小鼠二甲双胍后, 其血糖水平显著降低, 肌肉葡萄糖摄取增加; 而 AMPK 敲除小鼠在给予二甲双胍后, 血糖降低和葡萄糖摄取增加的效应消失, 表明 AMPK 在二甲双胍作用机制中的关键作用。此外, 二甲双胍还可通过抑制肠道葡萄糖转运体 SGLT1, 减少肠道葡萄糖吸收。

##### 3.1.2. GLP-1 受体激动剂(如利拉鲁肽)

GLP-1 受体激动剂是一类新型降糖药物, 以利拉鲁肽为代表。其作用机制主要是增强葡萄糖依赖的胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素释放, 并延缓胃排空。利拉鲁肽与胰岛  $\beta$  细胞表面的 GLP-1 受体结合, 激活腺苷酸环化酶, 使细胞内 cAMP 水平升高, 进而激活蛋白激酶 A (PKA)。PKA 通过多种途径促进胰岛素分泌, 包括增强电压门控钙通道活性, 增加钙离子内流, 以及调节胰岛素分泌相关基因的表达。同时, 利拉鲁肽抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素, 减少肝脏葡萄糖输出。GLP-1 受体激动剂可显著降低 II 型糖尿病患者的血糖水平, 改善血糖控制。

临床研究进一步证实了利拉鲁肽的治疗效果。孟桂莲[15]开展的研究表明, 利拉鲁肽可显著降低心血管事件风险。该研究纳入了 80 名 II 型糖尿病且伴有心血管疾病或心血管疾病高风险的患者, 随机分为利拉鲁肽组和安慰剂组, 随访 3.5~5 年。结果显示, 利拉鲁肽组主要心血管事件的发生率显著低于安慰剂组, 表明利拉鲁肽不仅能有效控制血糖, 还具有心血管保护作用。

##### 3.1.3. SGLT2 抑制剂(以达格列净为例)

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂达格列净通过特异性抑制肾脏近端小管 SGLT2 蛋白, 这种渗透性利尿作用在降低血糖的同时减少血容量负荷。分子机制研究显示, 达格列净可通过激活骨骼肌 AMPK 通路促进脂肪酸氧化并减少内脏脂肪堆积, 同时在心肌细胞中抑制 mPTP 开放以减少氧化应激诱导的凋亡, 并通过提高一氧化氮生物利用度改善内皮功能。DECLARE-TIMI58 试验证实其可使 2 型糖尿病患者心血管死亡风险降低 17%、心力衰竭住院风险下降 27%, 这种获益可能与其通过酮体代谢提高心肌效率、抑制 TGF- $\beta$ /Smad 通路减轻心肌纤维化及降低 IL-6 等炎症因子水平有关。王一丹等联合用药[16]的研究表明, 达格列净与二甲双胍联用可使 HbA1c 额外降低 0.5%~0.7%且不增加低血糖风险, 两者分别

通过减少血糖负荷和激活 AMPK 通路形成互补效应。尽管该类药物存在泌尿生殖系统感染风险, 但近年研究提示其在非糖尿病代谢性疾病中可能具有潜在应用价值。

### 3.1.4. Tzielid 注射液

Tzielid 是一种抗 CD3 单克隆抗体, 主要通过 T 细胞表面的 CD3 抗原结合, 调节免疫系统的功能。通过靶向 CD3 分子, 选择性抑制过度活化的自身反应性 T 细胞, 扩增调节性 T 细胞, 重塑 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞平衡, 减轻胰岛炎症和  $\beta$  细胞破坏, 最终延缓 1 型糖尿病的进展[17]。

## 3.2. 饮食与运动疗法

饮食与运动疗法是糖尿病治疗的基础, 通过改善生活方式, 调节血糖代谢。低碳水化合物饮食可减少血糖波动, 改善胰岛素敏感性。低碳水化合物饮食可显著降低 II 型糖尿病患者的糖化血红蛋白水平, 改善血糖控制。低碳水化合物饮食通过减少碳水化合物的摄入, 降低餐后血糖峰值, 减少胰岛素分泌需求, 从而减轻胰岛  $\beta$  细胞负担。长期坚持低碳水化合物饮食还可增加脂肪氧化供能, 减少脂肪堆积, 改善胰岛素抵抗。

有氧运动在糖尿病治疗中也具有重要作用, 可激活 PPAR $\gamma$  通路, 促进脂肪代谢, 增强骨骼肌 GLUT4 表达。Booth 等[18]研究表明, 长期有氧运动可显著提高 2 型糖尿病患者的胰岛素敏感性, 改善血糖控制。在有氧运动过程中, 肌肉收缩激活 AMPK, 进而激活 PPAR 通路。PPAR $\gamma$  调节脂肪代谢相关基因的表达, 促进脂肪酸氧化, 减少脂肪堆积。有氧运动还可增加骨骼肌 GLUT4 的表达, 提高肌肉对葡萄糖的摄取和利用能力。研究显示, 有氧运动后, 骨骼肌 GLUT4 蛋白表达水平显著升高, 葡萄糖摄取增加。

## 4. 总结

糖尿病作为一种复杂的代谢性疾病, 其发病机制涉及多个层面的分子事件。I 型糖尿病主要由自身免疫反应介导的胰岛  $\beta$  细胞破坏所致, II 型糖尿病则以胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能障碍为核心特征。西医治疗糖尿病的方法多样, 药物治疗如二甲双胍和 GLP-1 受体激动剂, 通过调节糖代谢相关信号通路, 降低血糖水平, 改善胰岛素敏感性; 饮食与运动法则从生活方式干预的角度, 调节血糖代谢, 减轻胰岛  $\beta$  细胞负担。这些治疗方法均有坚实的分子机制和实验依据支撑。未来, 糖尿病研究可进一步探索神经递质与内分泌系统的交互作用, 以及肠道菌群、脂肪细胞因子等其他因素在糖尿病发病中的作用, 为开发新型治疗策略提供理论依据。同时, 结合基因编码、纳米技术等前沿技术, 有望实现糖尿病的精准治疗, 提高患者的生活质量。

## 参考文献

- [1] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8): 812-819.
- [2] 陈丽. STING-IRF3 信号通路介导 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞损伤及干预的机制研究[Z]. 济南: 山东大学, 2023-03-30.
- [3] 魏凡, 彭立, 谢青. 糖尿病早期视网膜神经变性研究新进展[J]. 国际眼科杂志, 2025, 25(1): 76-81.
- [4] 义月娣, 卓礼浪, 明灿清. 爆发性 1 型糖尿病诊断及治疗研究进展[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023.
- [5] 李居一, 倪英群, 张媛媛, 等. 微 RNA-128-3p, 沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 和 AMP 活化蛋白激酶(AMPK) 对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(3): 453-460.
- [6] 陈思维, 钟瑾, 还连栋. 人胰岛素基因在乳酸菌中的表达及其对非肥胖糖尿病(NOD)小鼠的作用[J]. 微生物学报, 2007, 47(6): 987-991.
- [7] 吴志彬, 饶平凤. 早期胰岛素强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者血糖控制效果的影响研究[J]. 糖尿病新世界, 2024, 27(18): 54-57.
- [8] 李慧, 邹大进. 2 型糖尿病及肥胖与慢性炎症因子[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(11): 1244-1246.

- [9] 吴玉婷. 拟糖尿病大鼠心肌病理变化与 Caspase-3, Caspase-8 及 PKC- $\beta$  的表达相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵阳医学院, 2011.
- [10] 王新民, 薛萌. 胰岛素治疗对糖尿病大鼠膀胱 M2, M3 乙酰胆碱受体 mRNA 表达的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(9): 705-706.
- [11] 李大军, 沈明浩. 胆碱酯酶抑制剂对糖尿病小鼠中枢胆碱酯酶活力的影响[J]. 毒理学杂志, 2009, 23(4): 311-313.
- [12] 金政, 辛洪斌, 金松竹, 李相伍. 谷氨酸铬对实验性糖尿病小鼠血糖水平的影响[J]. 延边大学医学学报, 2002, 25(1): 11-13.
- [13] 沈文清, 张强, 张怡, 等. 不同方式急性运动结合二甲双胍改善 2 型糖尿病小鼠血糖稳态及肝脏糖异生的作用[J]. 首都体育学院学报, 2019, 31(6): 560-569.
- [14] Logie, L., Lees, Z., Allwood, J.W., McDougall, G., Beall, C. and Rena, G. (2018) Regulation of Hepatic Glucose Production and AMPK by AICAR but Not by Metformin Depends on Drug Uptake through the Equilibrative Nucleoside Transporter 1 (ENT1). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **20**, 2748-2758. <https://doi.org/10.1111/dom.13455>
- [15] 孟桂莲. 2 型糖尿病采用利拉鲁肽联合二甲双胍治疗的临床分析[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(17): 140-141.
- [16] 王一丹. 达格列净与二甲双胍联合用药方案治疗初诊 2 型糖尿病的临床疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(2): 204-206.
- [17] Herold, K.C., Bundy, B.N., Long, S.A., Bluestone, J.A., DiMeglio, L.A., Dufort, M.J., *et al.* (2019) An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **381**, 603-613. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1902226>
- [18] Booth, G.L., Kapral, M.K., Fung, K., *et al.* 男女性糖尿病患者与无糖尿病人群相比年龄与心血管疾病的相关性: 基于人群的回顾性队列研究[J]. 世界核心医学期刊文摘: 心脏病学分册, 2006(11): 7-10.