

糖皮质激素与 2 型糖尿病

王登 贾正平 李茂星 周珺 张汝学

【摘要】 糖皮质激素与 2 型糖尿病的发生、发展密切相关,但其诱导 2 型糖尿病发生的具体机制尚不明确。研究认为,糖皮质激素可能通过对胰岛 β 细胞增殖和发育、分泌功能的作用,以及对胰岛素信号转导通路、糖、脂代谢、葡萄糖转运和吸收等方面的影响,参与 2 型糖尿病的发生。11 β -羟类固醇脱氢酶、糖皮质激素受体、热休克蛋白等通过影响糖皮质激素的作用,成为治疗 2 型糖尿病的新靶点。

【关键词】 糖皮质激素;2 型糖尿病; β 细胞;胰岛素抵抗

Glucocorticoid and type 2 diabetes mellitus Wang Deng*, Jia Zhengping, Li Maoxing, Zhou Jun, Zhang Ruxue. *Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
Corresponding author: Zhang Ruxue, Email: ruxuezh@hotmail.com

【Abstract】 Glucocorticoid is closely related to the occurrence of type 2 diabetes, but the exact mechanism is not very clear. Studies show that through affecting the proliferation, development, secretion of islet β cell, influencing insulin signaling pathway, glucose and lipid metabolism, glucose transportation and absorption, glucocorticoid may be involved in the development of type 2 diabetes. 11 beta hydroxy steroid dehydrogenase, glucocorticoid receptors, heat shock protein and so on, become novel targets for the treatment of type 2 diabetes by modulating the effects of glucocorticoid.

【Key words】 Glucocorticoid; Type 2 diabetes mellitus; β cell; Insulin resistance

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 118-122)

糖尿病是仅次于肿瘤、心脑血管疾病的第三大严重威胁人类健康的非传染性疾病。据美国糖尿病协会(ADA)估计,预计到 2025 年全球糖尿病患者人数将增至 3.8 亿。其中 90% 以上为 2 型糖尿病(T2DM)患者,而且其发病率有逐年升高的趋势。T2DM 的发病机制十分复杂,目前认为遗传因素和不良的生活方式及环境因素共同导致了 T2DM 的发生。另外,机体内一些胰岛素反调激素包括糖皮质激素(GC)、胰高血糖素、甲状腺激素、生长激素、肾上腺素等分泌异常,拮抗性地抑制胰岛素生物活性,升高血糖,可导致 T2DM 发生。其中 GC 作为重要的胰岛素反调激素,其影响胰岛素活性和诱导 T2DM 的作用机制很少有系统报道,本文对此作简要综述。

1 GC 概述

GC 是由肾上腺皮质束状带分泌的一类类固醇激素,在人体主要以有生理活性的皮质醇形式存在,

而在啮齿类动物体内,主要是以皮质酮形式存在。GC 的分泌主要受下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)调节,其活性主要是通过糖皮质激素受体(GR)介导的基因组效应来发挥的。GC 进入细胞后,与 GR 结合形成复合物,复合物再与细胞核内 DNA 的 GC 反应元件上的特定区域结合,调节下游一系列反应。GC 具有广泛的生理活性,对机体免疫、循环、神经、消化等系统都有影响,并可以在外界刺激下,增强应激反应。其主要生理活性为影响糖、脂肪、蛋白质等物质和水、盐代谢。生理条件下,GC 作为胰岛素的一种反调节激素,可以调节物质代谢,保持血糖稳态。但是在长期大量使用 GC 时,会反馈性抑制 HPA 轴,引起肾上腺皮质萎缩,造成肾上腺皮质功能不全^[1]。过度暴露于 GC 会进一步破坏 HPA 轴的反馈功能,导致 GC 无限制的分泌,伴随 HPA 轴失活而最终耗竭。进而中枢内分泌轴受抑制,产生胰岛素抵抗、高血糖、高血脂等,最终发展为 T2DM^[2]。可见 GC 的水平、活性与机体的病理生理状态密切相关。

2 GC 与 T2DM

临床研究发现,原发性肾脏疾病患者使用 GC 治疗后会发生高血糖症,其中 40% 的患者会发展为糖

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.02.014

作者单位:730000 兰州,甘肃中医学院(王登,张汝学);730050 兰州军区总医院高原环境损伤防治重点实验室,国家中医药管理局临床中药学重点学科(王登,贾正平,李茂星,周珺,张汝学)

通信作者:张汝学,Email:ruxuezh@hotmail.com

尿病^[3]。临床上运用 GC 治疗自身免疫性疾病、肿瘤,减轻器官移植排斥反应的同时,常可导致肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病等的发生^[4]。T2DM 患者在基础状态和地塞米松抑制试验中,皮质醇水平明显升高^[5]。由此可见,外源性和内源性的 GC 过量都可能导致 T2DM 的发生。最近研究发现,T2DM 并发症与 GC 水平密切相关。糖尿病并发症患者的 HPA 轴活性明显升高,并发症出现与否及出现的数量与皮质醇的分泌量相关^[6]。

2.1 GC 与胰岛 β 细胞功能缺陷

2.1.1 对 β 细胞损伤的影响 研究发现,在孕期的不同时间段对 Wistar 孕鼠给予 GC 处理,引起胎鼠胰岛 β 细胞群减少的机制不同。仅在孕期的最后 1 周给予 GC 处理,由于 β 细胞定型受损,可导致胎鼠胰岛 β 细胞群减少;而整个孕期都给予 GC 处理,不但导致胎鼠胰岛 β 细胞群减少,而且胰腺中血管的体积和数量均明显减少^[7]。泼尼松龙能够抑制 INS-1E 细胞胰岛素的生物合成,其部分原因可能是泼尼松龙激活 GR 介导的内质网应激,同时上调凋亡相关因子 calpain-10 及 caspase-3 的表达,进而导致 β 细胞凋亡^[8]。高血糖和脂代谢紊乱可进一步加重 β 细胞损伤,即 GC 诱导的高血糖和高血脂可进一步导致 β 细胞损伤,造成恶性循环。

2.1.2 对 β 细胞增殖与发育的影响 Colvin 等^[9]研究发现,GC 可直接诱导有丝分裂诱导基因-6(Mig-6)的过度表达,抑制 β 细胞表皮生长因子受体下游信号,导致 β 细胞增殖受损,引起胰岛素抵抗。同时,GC 可刺激过氧化物酶体增殖物活化受体- γ 协同刺激因子-1 α (PGC-1 α) 的表达,PGC-1 α 过表达可以通过 GR/PGC-1 α 复合体与胰-十二指肠同源盒因子 1 (Pdx1) 结合而抑制 Pdx1 的表达。而 Pdx1 为 β 细胞的关键转录因子,对 β 细胞的发育和功能十分重要^[10]。同时,GR 基因的表达与胰岛 β 细胞数目相关,敲除胰腺前体细胞 GR 基因后, β 细胞数量成倍增加^[11]。

2.1.3 对 β 细胞分泌胰岛素的影响 过量的 GC 具有抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素的作用,一方面 GC 通过对胰岛 β 细胞的基因组作用,减少胞质中 Ca^{2+} 外排,减少胰岛素分泌^[12]。另一方面 GC 还可通过改变交感迷走平衡,致使胰岛 β 细胞功能紊乱,间接导致胰岛素分泌异常^[13]。地塞米松可以刺激血清和 GC 诱导的蛋白激酶 1 (SGK1) 的转录,反过来上调 K^{+} 电压门控通道,增加 K^{+} 通道活性,减少 Ca^{2+} 从电压门控通道的进入,从而减少胰岛素的释放^[14]。另外,对转基因 Ins1-*itTA* 小鼠研究发现,成熟 β 细胞 GR

基因的过度表达并不改变胰腺中 β 细胞比例与数目,但是可导致糖耐量减低伴随胰岛素分泌不足;而敲除 β 细胞前母细胞的 GR 基因可使得 β 细胞数量双倍的增加^[11]。

2.2 GC 与胰岛素抵抗

2.2.1 GC 对胰岛素信号通路的影响 胰岛素与胰岛素受体结合后引起胰岛素受体底物(IRS)酪氨酸残基自身磷酸化,进一步激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路发挥其生物学效应。IRS 在胰岛素信号通路中发挥重要作用,其中 IRS-1 可以刺激肌肉和脂肪表达葡萄糖转运蛋白(GLUT),增加它们对葡萄糖的摄取;IRS-2 可以促进胰腺对胰岛素的分泌。经 GC 处理的原代培养脂肪细胞中,IRS-1 水平明显降低^[15]。进一步研究表明,GC 可导致大鼠前列腺上皮细胞和平滑肌细胞萎缩,其机制可能与胰岛素信号通路蛋白 IRS-2 的减少有关^[16]。可见 GC 能够降低 IRS 水平。另外 GC 能够减弱 IRS 和胰岛素受体的磷酸化水平,抑制胰岛素信号转导。经可的松处理的 Sprague-Dawley 大鼠,其骨骼肌细胞中 IRS-1 丝氨酸及苏氨酸磷酸化水平降低,胰岛素受体总酪氨酸磷酸化水平减弱^[17]。对原代培养的大鼠脂肪细胞进行研究发现,地塞米松通过减少 PI3K、PKB 的表达,抑制胰岛素信号转导和葡萄糖转运^[18]。另外,GC 水平过高可以改变胰岛素受体数目和亲和力,进而影响胰岛素敏感性^[15]。

2.2.2 GC 对葡萄糖吸收和转运的影响 用地塞米松处理 3T3-L1 脂肪细胞,导致 GLUT-1 表达水平降低 30%,并且 GLUT-4 转运到细胞膜上减少,但没有改变 GLUT-4 的量,从而降低组织对葡萄糖的摄取,导致胰岛素抵抗^[19]。进一步研究发现,地塞米松可以降低 GLUT-1、-2 的表达,减弱胰岛素信号转导^[20,21]。GC 可增加 α -葡萄糖苷酶如异麦芽糖酶和海藻糖酶 mRNA 的水平,表明 GC 可影响 α -葡萄糖苷酶的转录,从而增加小肠对葡萄糖的吸收^[22]。另外,研究发现,GC 可以通过基因调控使肠细胞 GR 发生二聚化,从而提高肠细胞对葡萄糖的转运和摄取^[23]。GC 还可损伤胰岛素介导的内皮依赖的血管扩张,从而影响葡萄糖的吸收。

2.2.3 GC 对肝脏糖代谢相关酶的影响 作为糖酵解及糖异生过程的关键酶,葡萄糖激酶(GK)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和果糖-1,6-二磷酸酶的活性变化直接影响血糖水平。而糖原分解的关键酶,糖原磷酸化酶和葡萄糖-6-磷酸酶也会影响血糖水平。研究发现,GK 基因敲除杂合小鼠血浆皮质

酮水平升高,血糖升高两倍,但是胰岛素和瘦素水平正常^[24]。孕期大鼠 GC 水平过高,会抵消高血糖刺激的胰岛素分泌,从而导致胰岛素分泌减少,其主要机制之一是抑制了 GK 的活性^[25]。GC 可以提高糖异生过程中 PEPCK 的表达,增加肝脏释放葡萄糖。研究发现,在产前 1 周给予孕鼠地塞米松处理,其后代成年后 PEPCK 的表达增加,出现空腹高血糖、反应性高血糖,并且口服葡萄糖耐量试验后出现高胰岛素血症^[26]。GC 同时可增强糖异生过程中果糖-1,6-二磷酸酶和葡萄糖-6-磷酸酶的活性,促进葡萄糖的产生。另有研究发现,皮质酮和地塞米松能够快速激活大鼠肝细胞的糖原磷酸化酶活性,升高血糖水平^[27]。

2.2.4 GC 对脂代谢的影响 研究表明,GC 具有调节脂肪组织分化的功能。过高的 GC 水平会导致脂肪在脏器中的堆积,进而导致游离脂肪酸(FFA)水平的增加。FFA 和脏器脂肪堆积是代谢综合征发生的危险因子^[28]。Novelli 等^[29]研究证明地塞米松可引起大鼠循环中 FFA 水平的升高。FFA 一方面影响葡萄糖摄取,另一方面作为信号分子激活 IRS-1 磷酸化过程中的关键蛋白激酶(包括蛋白激酶 C、c-Jun 氨基末端激酶等),抑制胰岛素信号转导通路。

2.2.5 GC 对相关激素和蛋白活性的影响 研究发现,库欣综合征患者和静脉注射氢化可的松的健康受试者脂联素分泌均显著减少,说明内源性和外源性的 GC 都抑制了脂联素的分泌,并可能导致胰岛素抵抗^[30]。研究发现,短期应用 GC,会导致肠促胰素分泌的减少,引起胰岛素分泌不足^[31]。最近研究发现,骨钙蛋白与血糖、血脂代谢密切相关,GC 能够抑制骨钙蛋白的转录激活,从而减少骨钙蛋白的合成和分泌,进而影响血糖稳态,导致胰岛素抵抗的发生^[32]。

3 基于 GC 活性的调节治疗 T2DM

3.1 11-β 羟类固醇脱氢酶(11-βHSD) 11-βHSD 是 GC 合成过程中的关键酶,有两种亚型:11-βHSD1 和 11-βHSD2。11-βHSD1 主要位于肝脏,促进体内无活性的可的松转换为有活性的氢化可的松。而 11-βHSD2 作用相反,其可以将有活性的 GC 氧化代谢为无活性的 11-脱氢皮质酮。所以,可通过改变 11-βHSD1 和 11-βHSD2 水平的比值来调节 GC 的活性。对 db/db 小鼠脂肪组织进行研究,发现降血脂药物苯扎贝特能够显著降低脂肪组织 11β-HSD1 的表达及活性,改善高血糖症和胰岛素抵抗,或许可以作为治疗 T2DM 新型药物^[33]。

3.2 GR GC 与 GR 结合形成复合物后,通过基因组效应调节下游一系列基因表达,从而发挥升高血糖及抗炎等作用。因此抑制 GR 与 GC 结合,可降低 GC 的活性,从而保持血糖稳态。研究发现,GR 拮抗剂米非司酮能够显著降低 T2DM 模型大鼠血糖,改善血脂紊乱^[34]。但是长时间使用非选择性的 GR 拮抗剂,会引起 GR 表达持续减少,最终导致 HPA 轴负反馈调节功能丧失,HPA 轴持续亢奋,进入恶性循环。所以在研究 GR 拮抗剂时,应进一步考虑其不良反应。

3.3 HPA 轴 GC 的活性主要受 HPA 轴调节。应激或病理条件下,HPA 轴功能亢进,GC 水平升高,可导致糖调节紊乱。所以,可以通过调节 HPA 轴功能降低 GC 水平,维持血糖稳态。褪黑素是由松果体分泌的一种吲哚类神经内分泌激素,对内分泌系统具有重要的调节作用。研究发现,褪黑素能够明显改善链脲佐菌素诱导的 T2DM 大鼠的糖、脂代谢紊乱,并降低 HPA 轴活性,减少皮质酮分泌^[35]。进一步研究发现,褪黑素能够减少促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激的皮质醇分泌,其机制可能与褪黑素受体在肾上腺的分布有关^[36]。

3.4 热休克蛋白(HSPs) 在胞质中 GR 与 HSPs 可稳定结合,以寡聚体复合物的形式存在。HSPs 又被称为“伴侣蛋白”,按照相对分子质量的大小分为 HSP90、HSP70、HSP60 及小分子 HSP27 等。HSPs 可使 GR 处于一种稳定的活化状态,使 GR 与 GC 具有高亲和力。当 GC 进入细胞后,GC 与 GR 相结合,HSPs 从 GR 上解离,形成 GC-GR 复合物,复合物通过信号级联反应对靶基因进行调节。因此 GR 功能的发挥与 HSPs 密切相关。HSP 水平过高或过低都会影响 GC 的活性。研究发现,糖尿病大鼠骨骼肌组织中 HSP27 水平明显升高^[37]。所以对 HSPs 水平及活性的调节可能成为治疗 T2DM 的新靶点。从葡萄柚中提取的黄酮类化合物柚皮苷可以上调 HSP27 的表达,减弱胰岛素抵抗和 β 细胞功能缺陷,从而改善 T2DM 大鼠模型的症状^[38]。

3.5 肿瘤坏死因子(TNF)-α 和白细胞介素(IL)-6 研究发现,TNF-α 和 IL-6 水平升高不但可以导致下丘脑、垂体分泌的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、ACTH 及肾上腺合成的皮质酮水平升高,HPA 轴功能亢进;并且可以增加 11β-HSD1 的活性,导致皮质酮活化增加^[39]。另外,TNF-α 和 IL-6 均可以降低 GLUT-4 表达和升高 FFA 水平,导致胰岛素抵抗。对克氏锥虫急性感染的 WT 小鼠研究发现,TNF-α 和 IL-6 水

平表达增加,同时伴随 GC 水平升高^[40]。所以 TNF- α 和 IL-6 可能成为 T2DM 治疗的一个重要靶点。

3.6 CRH 结合蛋白(CRH-BP) CRH-BP 是由促皮质激素细胞分泌的糖蛋白,其结构与 CRH 受体不同,但与 CRH 和尿皮质素具有很高的亲和力。CRH-BP 具有重要的生物调控作用,通过阻止 CRH 与 CRH 受体的结合调控 HPA 轴活性。在正常应激状态下 CRH-BP mRNA 水平急剧升高,说明 CRH-BP 对调节 HPA 轴稳态具有重要意义。用转基因技术使小鼠垂体前叶持续高表达 CRH-BP,基础血浆皮质酮和 ACTH 水平并没有变化,但是 CRH 水平升高 82%,而且应激状态下,皮质酮和 ACTH 水平以正常生理模式增高。其原因是增加 CRH 水平以弥补过多的 CRH-BP 的影响,表明 CRH-BP 对于维持 HPA 稳态具有重要意义。T2DM 患者的 HPA 轴通常处于紊乱状态,因此 CRH-BP 可能成为 T2DM 治疗的新靶点。

4 结语

GC 的作用广泛,在正常生理和病理条件下发挥着不同的作用。近年来研究发现,其与血糖稳态调节密切相关,它可通过对 β 细胞增殖与发育以及对 β 细胞分泌胰岛素的影响诱导胰岛 β 细胞功能缺陷;另一方面,通过对胰岛素信号通路,葡萄糖吸收和转运、肝脏糖代谢相关酶、脂代谢及相关激素和蛋白活性的影响导致胰岛素抵抗及 T2DM。因此对 GC 分泌和活性的调节,已成为研发治疗 T2DM 药物的新方向,并日益得到广泛的关注。

另外,由于不同组织、器官 GR 分布及相关酶表达存在差异,对 GC 的反应具有特异性。所以可以尝试使用特异性高的靶向药物改善 T2DM 症状,以减少不良反应。HPA 轴是 GC 的调节中枢,对于 GC 活性的调节具有双向性,其功能正常是维持机体稳态的重要保证,所以对 HPA 轴进行调节,恢复其正常生理功能,可能成为基于 GC 治疗 T2DM 药物研发的重点。

参 考 文 献

- [1] 朱依淳,殷明,等.药理学[M].第7版,北京:人民卫生出版社,2011,378-379.
- [2] 刘景龙,张汝学,贾正平. HPA 轴与 2 型糖尿病的关系[J]. 国际内分泌代谢杂志,2008,28(6):407-409,428.
- [3] Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases[J]. Nephron Clin Pract, 2007, 105(2):c54-c57.
- [4] Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it[J]. J Clin Invest, 2012, 122(11):3854-3857.
- [5] Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7):2439-2445.
- [6] Chiodini I, Adda G, Scillitani A, et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications[J]. Diabetes Care, 2007, 30(1):83-88.
- [7] Dumortier O, Theys N, Ahn MT, et al. Impairment of rat fetal beta-cell development by maternal exposure to dexamethasone during different time-windows[J]. PLoS One, 2011, 6(10):e25576.
- [8] Linssen MM, van Raalte DH, Toonen EJ, et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells[J]. Cell Signal, 2011, 23(11):1708-1715.
- [9] Colvin ES, Ma HY, Chen YC, et al. Glucocorticoid-induced suppression of β -cell proliferation is mediated by Mig6[J]. Endocrinology, 2013, 154(3):1039-1046.
- [10] Valtat B, Riveline JP, Zhang P, et al. Fetal PGC-1 α overexpression programs adult pancreatic β -cell dysfunction[J]. Diabetes, 2013, 62(4):1206-1216.
- [11] Blondeau B, Sahly I, Massourides E, et al. Novel transgenic mice for inducible gene overexpression in pancreatic cells define glucocorticoid receptor-mediated regulations of beta cells[J]. PLoS One, 2012, 7(2):e30210.
- [12] Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets [J]. J Clin Invest, 1997, 99(3):414-423.
- [13] van Raalte DH, Kwa KA, Van Genugten RE. Islet-cell dysfunction induced by glucocorticoid treatment: potential role for altered sympathovagal balance? [J]. Metabolism, 2013, 62(4):568-577.
- [14] Ullrich S, Berchtold S, Ranta F, et al. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion[J]. Diabetes, 2005, 54(4):1090-1099.
- [15] Korićanac G, Isenović E, Stojanović-Susulic V, et al. Time dependent effects of dexamethasone on serum insulin level and insulin receptors in rat liver and erythrocytes[J]. Gen Physiol Biophys, 2006, 25(1):11-24.
- [16] Costa MM, Violato NM, Taboga SR, et al. Reduction of insulin signalling pathway IRS-1/IRS-2/AKT/mTOR and decrease of epithelial cell proliferation in the prostate of glucocorticoid-treated rats[J]. Int J Exp Pathol, 2012, 93(3):188-195.
- [17] Giorgino F, Almahfouz A, Goodyear LJ, et al. Glucocorticoid regulation of insulin receptor and substrate IRS-1 tyrosine phosphorylation in rat skeletal muscle in vivo[J]. J Clin Invest, 1993, 91(5):2020-2030.
- [18] Burén J, Liu HX, Jensen J, et al. Dexamethasone impairs insulin signalling and glucose transport by depletion of insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in primary cultured rat adipocytes [J]. Eur J Endocrinol, 2002, 146(3):419-429.
- [19] Sakoda H, Ogihara T, Anai M, et al. Dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than insulin signal transduction[J]. Diabetes, 2000, 49(10):1700-1708.
- [20] Brown PD, Badal S, Morrison S, et al. Acute impairment of insulin signalling by dexamethasone in primary cultured rat skeletal myocytes[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 297(1-2):171-177.
- [21] Gremlich S, Roduit R, Thorens B. Dexamethasone induces post-translational degradation of GLUT2 and inhibition of insulin secretion in isolated pancreatic β cells. Comparison with the effects of fatty acids[J]. J Biol Chem, 1997, 272(6):3216-3222.
- [22] Oesterreicher TJ, Henning SJ. Rapid induction of GATA transcription factors in developing mouse intestine following

- glucocorticoid administration[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 286(6):G947-G953.
- [23] Reichardt SD, Föller M, Rexhepaj R, et al. Glucocorticoids enhance intestinal glucose uptake via the dimerized glucocorticoid receptor in enterocytes[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(4): 1783-1794.
- [24] Yang XJ, Mastaitis J, Mizuno T, et al. Glucokinase regulates reproductive function, glucocorticoid secretion, food intake, and hypothalamic gene expression[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(4): 1928-1932.
- [25] Shao J, Qiao L, Friedman JE. Prolactin, progesterone, and dexamethasone coordinately and adversely regulate glucokinase and cAMP/PDE cascades in MIN6 beta-cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 286(2): E304-E310.
- [26] Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, et al. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(10): 2174-2181.
- [27] Gomez-Muñoz A, Hales P, Brindley DN, et al. Rapid activation of glycogen phosphorylase by steroid hormones in cultured rat hepatocytes[J]. *Biochem J*, 1989, 262(2): 417-423.
- [28] Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30(1): 1-10.
- [29] Novelli M, Pocai A, Chiellini C, et al. Free fatty acids as mediators of adaptive compensatory responses to insulin resistance in dexamethasone-treated rats[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(2): 155-164.
- [30] Fallo F, Scarda A, Sonino N, et al. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150(3): 339-344.
- [31] Hansen KB, Vilshøj T, Bagger JJ, et al. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(7): 3309-3317.
- [32] Ferron M, McKee MD, Levine RL, et al. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice[J]. *Bone*, 2012, 50(2): 568-575.
- [33] Nakano S, Inada Y, Masuzaki H, et al. Bezafibrate regulates the expression and enzyme activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in murine adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(4): E1213-E1222.
- [34] 周珺, 贾正平, 邱建国, 等. 米非司酮对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(5): 737-739.
- [35] 夏凌, 张春阳, 刘志民. 褪黑素抑制糖尿病大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴功能[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28(11): 1184-1187.
- [36] Campino C, Valenzuela F, Arteaga E, et al. Melatonin reduces cortisol response to ACTH in humans[J]. *Rev Med Chil*, 2008, 136(11): 1390-1397.
- [37] Mullen E, O'Reilly E, Ohlendorf K. Skeletal muscle tissue from the Goto-Kakizaki rat model of type-2 diabetes exhibits increased levels of the small heat shock protein Hsp27[J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(2): 229-236.
- [38] Sharma AK, Bharti S, Ojha S, et al. Up-regulation of PPAR γ , heat shock protein-27 and -72 by naringin attenuates insulin resistance, β -cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes[J]. *Br J Nutr*, 2011, 106(11): 1713-1723.
- [39] D'Elia M, Patenaude J, Bernier J. Regulation of glucocorticoid sensitivity in thymocytes from burn-injured mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(1): E97-E104.
- [40] Villar SR, Ronco MT, Fernández Bussy R, et al. Tumor necrosis factor- α regulates glucocorticoid synthesis in the adrenal glands of *Trypanosoma cruzi* acutely-infected mice. the role of TNF-R1[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63814.

(收稿日期: 2013-10-23)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对参考文献著录的要求

本刊参考文献著录格式基本执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。尽量避免引用摘要作为参考文献。引用文献(包括文字和表达的原意)务请作者与原文核对无误。日文汉字请按日文规定书写, 勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人者, 全部著录; 超过 3 人者, 可以只著录前 3 人, 后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前, 名字在后, 国外作者的名字采用首字母缩写形式, 缩写名后不加缩写点; 不同作者姓名之间用逗号隔开, 不用“和”、“and”等连词。外文期刊名称用缩写, 以《Index Medicus》中的格式为准; 中文期刊使用刊名全称。每条参考文献均须著录起止页。自 2014 年起, 文献题名项后用中括号增加标注文献类型标志项目和期号。

示例如下:

- [1] 卢绮萍, 裴法祖, 吴在德, 等. 不同肝缺血时限肝硬变及非肝硬变肝组织基因差异表达及其意义[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(1): 50-53.
- [2] Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(4): 284-287.
- [3] Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, et al. *Medical microbiology* [M]. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2002.
- [4] 褚骏仁. 昏厥与休克//董承琅, 陶寿洪, 陈灏珠. *实用心脏病学* [M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1993: 561-585.
- [5] 余建斌. 我们的科技一直在追赶: 访中国工程院院长周济[N/OL]. *人民日报*, 2013-01-12(2). [2013-3-20]. http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm.

本刊编辑部