

超重或肥胖的男性 2 型糖尿病患者性激素水平的研究

郑仁东 曹琳 刘克冕 褚晓秋 曹雯 孙洪平 刘超

【摘要】 目的 观察超重或肥胖的男性 2 型糖尿病患者性激素水平及胰岛素抵抗、糖脂代谢的变化。**方法** 选择男性 2 型糖尿病患者 112 例,根据体重指数分为体重正常组(50 例)和超重或肥胖组(62 例)。所有患者测定血糖、血脂、胰岛素及性激素水平,包括睾酮、性激素结合球蛋白(SHBG)、孕激素、催乳素、黄体生成素、卵泡刺激素、雌二醇、脱氢表雄酮,并计算出游离睾酮、生物活性睾酮。比较两组性激素水平、糖脂代谢及胰岛素抵抗相关指标的差异。**结果** 与体重正常组相比,超重或肥胖组空腹血糖、HbA1c、尿酸、空腹胰岛素和餐后胰岛素水平显著升高($t=-4.58\sim-2.35$, P 均 <0.05);总睾酮、SHBG 水平显著降低($t=2.17, 2.06$, P 均 <0.05)。Pearson 相关性分析发现,体重指数、腰围与总睾酮($r=-0.40, -0.41$, P 均 <0.01)、SHBG($r=-0.33, -0.42$, P 均 <0.01)呈显著负相关。总胆固醇和甘油三酯与总睾酮($r=-0.28, -0.24$, P 均 $=0.01$)、SHBG($r=-0.27, -0.37$, P 均 ≤ 0.01)呈负相关;空腹胰岛素、餐后胰岛素、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与总睾酮($r=-0.30\sim-0.21$, P 均 $=0.01$)、SHBG 水平($r=-0.29\sim-0.20$, P 均 ≤ 0.05)呈负相关。**结论** 超重或肥胖的男性 2 型糖尿病患者常存在性腺功能减退症,并与胰岛素抵抗和脂代谢异常密切相关。

【关键词】 糖尿病;肥胖;性腺功能减退症;男性;睾酮

Study on sex hormone levels in overweight or obese type 2 diabetic male patients Zheng Rendong, Cao Lin, Liu Kemian, Chu Xiaoqiu, Cao Wen, Sun Hongping, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@jsatcm.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of sex hormone levels, insulin resistance, glucose and lipid metabolism in overweight or obese type 2 diabetic male patients. **Methods** A total of 112 type 2 diabetic male patients were enrolled and divided into normal weight group ($n=50$) and overweight or obese group ($n=62$) according to body mass index. Blood glucose, blood lipids, insulin, and sex hormones including testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG), pregnendione, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol, dehydroepiandrosterone were measured, and free testosterone and bioavailable testosterone were calculated. The correlations between sex hormone levels and glycolipid metabolism, insulin resistance related markers were analyzed. **Results** Compared with normal weight group, fasting blood glucose, HbA1c, uric acid, fasting insulin, postprandial insulin were significantly increased in overweight or obese group ($t=-4.58\sim-2.35$, all $P<0.05$); total testosterone and SHBG levels were significantly decreased ($t=2.17, 2.06$, all $P<0.05$) in overweight or obese group. Pearson correlation analysis found that body mass index, waist circumference were negatively correlated with total testosterone ($r=-0.40, -0.41$, all $P<0.01$) and SHBG ($r=-0.33, -0.42$, all $P<0.01$). Total cholesterol and triglycerides were negatively correlated with total testosterone ($r=-0.28, -0.24$, all $P=0.01$) and SHBG ($r=-0.27, -0.37$, all $P\leq 0.01$). Fasting insulin, postprandial insulin and homeostasis model assessment-insulin resistance were negatively correlated with total testosterone ($r=-0.30\sim-0.21$, all $P=0.01$) and SHBG ($r=-0.29\sim-0.20$, all $P\leq 0.05$). **Conclusions** Hypogonadism is common in overweight or obese type 2 diabetic male patients, and is associated with insulin resistance and dyslipidemia.

【Key words】 Diabetes mellitus; Obesity; Hypogonadism; Male; Testosterone

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 84-87)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.02.004

作者单位: 210028 南京, 中国中医科学院江苏分院, 南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区
通信作者: 刘超, Email: liuchao@jsatcm.com

随着年龄的增长,男性雄激素水平逐渐降低,并出现性腺功能减退症。其临床症状表现为性生活频率减少和能力下降、晨勃减少、性欲减退,以及血清睾酮水平降低。研究发现,多种慢性疾病亦是导致男性性腺功能减退症的危险因素,包括糖尿病和肥胖等^[1-2]。本研究旨在观察男性 2 型糖尿病合并超重或肥胖患者性激素水平的变化,及其与性腺功能减退症的关系,为寻找相关发病因素和临床防治提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区住院的男性 2 型糖尿病患者 112 例,均符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准。本研究获得医院伦理委员会批准及患者知情同意。根据体重指数,分为体重正常组($18 \text{ kg/m}^2 \leq \text{体重指数} < 28 \text{ kg/m}^2$, 50 例)和超重或肥胖组(体重指数 $\geq 28 \text{ kg/m}^2$, 62 例)。排除标准为:(1)急、慢性肝、肾功能不全。(2)心功能不全。(3)糖尿病急性并发症。(5)有性腺疾病病史。(6)有感染性及免疫性疾病。

1.2 方法

1.2.1 一般指标检测 测量身高、体重,腰围为立

位两脚分开与肩同宽,平静呼吸肋弓下缘与髂前上嵴连线中点水平的周长。体重指数 = 体重(kg)/身高²(m²)。

1.2.2 生化指标检测 患者于试验前晚禁食 8~10 h,试验当天早晨 6:00~7:00 空腹抽静脉血测血糖、HbA1c、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、尿酸。血糖检测采用葡萄糖氧化酶法,血脂检测应用酶法测定。

1.2.3 胰岛素及性激素检测 患者于试验前晚禁食 8~10 h,试验当天早晨 6:00~7:00 空腹及餐后 2 h,分别抽静脉血,采用化学发光法检测空腹及餐后胰岛素、C 肽、总睾酮、性激素结合球蛋白(SHBG)、孕激素、催乳素、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇、脱氢表雄酮(DHEA)。通过测定血清 SHBG、睾酮以及血清白蛋白水平,使用软件计算游离睾酮及生物活性睾酮水平(<http://www.issam.ch/freetesto.ht>)。稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)计算公式:空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mIU/L)/22.5;稳态模型评估-胰岛素敏感指数(HOMA-IS)=1/(空腹血糖×空腹胰岛素)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 软件进行统计学分析,计数资料使用卡方检验;正态分布的计量资

表 1 两组患者糖、脂代谢相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 腰围(cm) | HbA1c(%) | 空腹血糖(mmol/L) | 餐后血糖(mmol/L) | FINS($\mu\text{IU/L}$) | PINS($\mu\text{IU/L}$) | 空腹 C 肽(pmol/L) | 餐后 C 肽(pmol/L) |
|--------|----|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| 体重正常组 | 50 | 82.93 ± 8.15 | 10.73 ± 4.12 | 7.80 ± 1.88 | 15.66 ± 3.94 | 6.19 ± 4.01 | 30.70 ± 40.23 | 569.09 ± 232.92 | 1 545.01 ± 771.97 |
| 超重或肥胖组 | 62 | 95.94 ± 8.13 | 11.94 ± 4.83 | 8.86 ± 2.60 | 18.08 ± 3.76 | 9.63 ± 5.89 | 71.75 ± 111.72 | 702.10 ± 364.84 | 2 240.78 ± 1 354.19 |
| t 值 | | -7.23 | -2.92 | -2.35 | -2.01 | -3.62 | -2.74 | -2.25 | -3.65 |
| P 值 | | 0.00 | 0.02 | 0.03 | 0.01 | 0.00 | 0.02 | 0.04 | 0.00 |

| 组别 | 例数 | HOMA-IR | HOMA-IS | HDL-C(mmol/L) | 总胆固醇(mmol/L) | 甘油三酯(mmol/L) | LDL-C(mmol/L) | 尿酸($\mu\text{mol/L}$) |
|--------|----|-------------|-------------|---------------|--------------|--------------|---------------|-------------------------|
| 体重正常组 | 50 | 3.53 ± 7.45 | 0.03 ± 0.03 | 1.09 ± 0.25 | 4.49 ± 0.95 | 2.01 ± 1.72 | 2.75 ± 0.74 | 288.73 ± 94.03 |
| 超重或肥胖组 | 62 | 3.38 ± 2.28 | 0.02 ± 0.02 | 0.87 ± 0.23 | 4.66 ± 1.02 | 2.67 ± 2.26 | 2.82 ± 0.97 | 367.11 ± 122.70 |
| t 值 | | 1.51 | 1.13 | 2.45 | -1.24 | -1.45 | -1.03 | -4.58 |
| P 值 | | 0.10 | 0.28 | 0.03 | 0.41 | 0.13 | 0.69 | 0.00 |

注:FINS:空腹胰岛素;PINS:餐后胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;HOMA-IS:稳态模型评估-胰岛素敏感指数;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇

表 2 两组患者性激素水平的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | TT(nmol/L) | FT(nmol/L) | BT(nmol/L) | SHBG(nmol/L) | P(nmol/L) | PRL($\mu\text{IU/L}$) | LH(mIU/L) | FSH(mIU/L) | E ₂ (pmol/L) | DHEA($\mu\text{mol/L}$) |
|--------|----|--------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|---------------------------|
| 体重正常组 | 50 | 17.31 ± 6.01 | 0.36 ± 0.09 | 8.14 ± 2.20 | 35.61 ± 19.13 | 1.33 ± 0.53 | 267.00 ± 116.50 | 7.99 ± 3.74 | 9.80 ± 5.98 | 98.51 ± 39.95 | 5.46 ± 2.77 |
| 超重或肥胖组 | 62 | 14.19 ± 6.48 | 0.33 ± 0.11 | 7.79 ± 2.95 | 25.96 ± 13.69 | 1.39 ± 0.65 | 304.21 ± 123.87 | 5.59 ± 2.91 | 6.94 ± 4.24 | 108.79 ± 46.69 | 5.99 ± 2.71 |
| t 值 | | 2.17 | 1.49 | 1.04 | 2.06 | -1.13 | -1.54 | 2.63 | 2.59 | -1.34 | -1.22 |
| P 值 | | 0.02 | 0.16 | 0.52 | 0.04 | 0.62 | 0.15 | 0.01 | 0.01 | 0.27 | 0.38 |

注:TT:总睾酮;FT:游离睾酮;BT:生物活性睾酮;SHBG:性激素结合球蛋白;P:孕激素;PRL:催乳素;LH:黄体生成素;FSH:卵泡刺激素;E₂:雌二醇;DHEA:脱氢表雄酮

料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 t 检验, 同时进行 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者糖、脂代谢指标的比较 与体重正常组相比, 超重或肥胖组空腹血糖、HbA1c、尿酸、空腹胰岛素、空腹 C 肽、餐后胰岛素、餐后 C 肽、HDL-C、尿酸水平均显著升高 (P 均 < 0.05), 见表 1。

2.2 两组患者性激素的比较 如表 2 所示, 超重或肥胖组总睾酮、SHBG 水平显著低于体重正常组, 且 LH、FSH 水平降低 (P 均 < 0.05); 孕激素、催乳素、雌二醇、DHEA 水平无显著差异。

2.3 危险因素个数与总睾酮水平的关系 以超重或肥胖、糖尿病、高甘油三酯血症、低 HDL-C 血症作为危险因素进行相关分析。随着危险因素个数增多, 总睾酮水平逐渐降低。与单个危险因素相比, 当危险因素个数 ≥ 3 时, 血清总睾酮水平明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 睾酮、SHBG 与各指标的相关性 年龄与总睾酮水平无关, 但与游离睾酮、生物活性睾酮水平呈负相关。体重指数、腰围与总睾酮 ($r = -0.40, -0.41, P$ 均 < 0.01)、SHBG 水平 ($r = -0.33, -0.42, P$ 均 < 0.01) 呈负相关; 总胆固醇和甘油三酯与总睾酮 ($r = -0.28, -0.24, P$ 均 $= 0.01$)、SHBG 水平 ($r = -0.27, -0.37, P$ 均 ≤ 0.01) 呈负相关。HDL-C、HOMA-IS 与总睾酮 ($r = 0.20, 0.21, P$ 均 < 0.05)、SHBG ($r = 0.42, 0.29, P$ 均 < 0.05) 呈正相关。尿酸与 SHBG 呈负相关 ($r = -0.24, P < 0.05$)。空腹胰岛素、餐后胰岛素、HOMA-IR 与总睾酮 ($r = -0.21, -0.21, -0.30, P$ 均 $= 0.01$)、SHBG 水平 ($r = -0.22, -0.20, -0.29, P$ 均 ≤ 0.05) 呈负相关。

3 讨论

迄今为止, 血清总睾酮水平是公认的诊断性腺功能减退症最为可靠的指标。国际男科学会等联合推荐认为, 若总睾酮水平低于 12 nmol/L , 则表明可能存在性腺功能减退症^[3]。

本研究调查了 112 例男性糖尿病患者, 其中 37 例 (33.1%) 总睾酮 $< 12 \text{ nmol/L}$ 。而国外一项研究调查了 1 089 例 2 型糖尿病患者, 发现有 36.5% 存在性腺功能减退症^[4]。两项研究结果相近, 提示 2 型糖尿病患者易发生性腺功能减退症, 出现睾酮水平降低。

本研究发现, 与体重正常组相比, 超重或肥胖组总睾酮及 SHBG 水平显著降低。游离睾酮及生物活性睾酮有一定下降趋势, 但差异无统计学意义, 可能的原因是样本量较小或样本标准差过大。而相关性分析发现, 游离睾酮和生物活性睾酮与年龄呈

显著负相关, 但总睾酮与年龄无明显相关性。表明排除年龄因素外, 超重或肥胖的 2 型糖尿病患者的确存在性腺功能减退症。

但本研究并未发现血糖、HbA1c 与总睾酮、游离睾酮、生物活性睾酮具有相关性, 可能因为患者使用药物治疗, 血糖水平已发生了变化; 而总睾酮、SHBG 与胰岛素、HOMA-IR 呈负相关, 与 HOMA-IS 呈正相关; 同时游离睾酮与 HOMA-IR 也呈负相关, 表明超重或肥胖的 2 型糖尿病患者性腺功能减退症与胰岛素抵抗及胰岛素敏感性之间关系密切。迄今为止, 低睾酮水平与 2 型糖尿病的关系仍不十分明了^[5]。目前认为, 胰岛素抵抗与睾酮之间相互影响, 形成恶性循环。一方面, 低睾酮水平被认为是导致胰岛素抵抗及糖尿病的原因之一, 研究发现低睾酮水平可下调腹内脂肪 β 肾上腺素能受体数目, 使腹内脂肪脂解减少, 脂蛋白脂肪酶活性增加, 导致脂肪释放的甘油三酯增多, 腹内脂肪聚集, 从而产生胰岛素抵抗^[6]。其次, 血清低睾酮水平亦能降低肌肉与脂肪组织的过氧化物酶体增殖物活化受体 α 、 γ 的表达, 使胰岛素敏感性降低^[7]。另一方面, 胰岛素抵抗及高血糖亦可导致性腺功能减退症^[8]。其相关机制除与肥胖有关外, 长期高血糖亦直接对性腺器官具有明显的损害作用, 还可以导致睾丸功能减退, 影响睾酮的合成及分泌, 且在胰岛素抵抗状态下, 还可导致睾酮水平降低, 其相关机制仍有待进一步研究^[9]。

本研究发现, 睾酮水平还与总胆固醇、甘油三酯水平呈负相关, 而与 HDL-C 水平呈正相关。分析原因, 可能由于肥胖者高脂血症状态下, 低活性雄激素通过芳香化酶的作用转变成雌激素, 从而导致睾酮减少, 雌激素水平升高, 睾酮/雌二醇比例失衡^[10]。由此可见, 糖尿病合并肥胖, 同时又存在高脂血症的患者更需要关注血清睾酮水平, 并结合临床评估其性腺功能, 以尽早明确诊断。

值得关注的是, 本研究还发现患者尿酸与 SHBG 呈负相关。表明性腺功能减退症与尿酸代谢也相关, 但机制有待进一步阐明。

另外, 将糖尿病、超重或肥胖、高甘油三酯血症、低 HDL-C 血症作为危险因素进行相关分析, 发现随着危险因素个数的增加, 血清睾酮水平逐渐降低, 表明代谢紊乱越严重, 发生性腺功能减退症的几率越高。因此, 对于 2 型糖尿病患者, 不仅应使血糖达标, 更需要控制体重、血脂、血压以及尿酸水平等, 才能够减少发生性腺功能减退症的风险。

参 考 文 献

- [1] Jones TH. Effects of testosterone on type 2 diabetes and components of the metabolic syndrome [J]. *J Diabetes*, 2010, 2 (3): 146-156.
- [2] Corona G, Mannucci E, Petrone L, et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic [J]. *Int J Impot Res*, 2006, 18 (2): 190-197.
- [3] Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations [J]. *J Androl*, 2009, 30 (1): 1-9.
- [4] Al HA, Khader YS, Jafar S, et al. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study [J]. *J Family Community Med*, 2013, 20 (3): 179-186.
- [5] Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27 (5): 1036-1041.
- [6] Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (8): 2341-2353.
- [7] Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy [J]. *Cancer*, 2006, 106 (3): 581-588.
- [8] Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30 (4): 911-917.
- [9] Abate N, Haffner SM, Garg A, et al. Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (10): 4522-4527.
- [10] Cohen PG. The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt—a major factor in the genesis of morbid obesity [J]. *Med Hypotheses*, 1999, 52 (1): 49-51.

(收稿日期: 2014-09-18)

(上接第 79 页)

录抑制,负反馈阻断 PI3K 通路,引起 IR^[13]。发生 IR 时,高度活化的 mTORC1 反馈抑制 PI3K 通路^[14]。最新研究表明通过负性调节 mTORC1,可以抑制 IRS-1、阻断 PI3K 信号通路导致 IR,且低氧条件下 mTOR 表达会增强^[15]。本实验发现与 NC 组相比,间歇低氧环境下的 IH4 组、IH8 组 mTOR 蛋白在大鼠肝细胞胞质中的表达逐渐增加,以 IH8 组增加明显。同时发现 mTOR 蛋白平均灰度值与 HOMA-IS 呈正相关、与 HOMA-IR 呈负相关,同样也说明间歇低氧使增强 mTOR 的表达并导致 IR 发生,且间歇低氧时间延长后 IR 程度加重。

综上所述,间歇低氧通过各种可能的机制产生 IR 已得到共识,而 PI3K/Akt 途径作为胰岛素主要信号转导通路在间歇低氧导致的 IR 中也发挥重要作用,此途径中的两个负向调节因子 GSK-3、mTOR 升高均可引发 IR,两者在 OSAHS 合并 2 型糖尿病发生、发展中发挥重要作用,抑制其活性有望成为治疗 OSAHS 合并 2 型糖尿病的新靶点。

本文图 1 见封 3。

参 考 文 献

- [1] Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172 (12): 1590-1595.
- [2] 孙庆磊,高宏凯,张新国.肝细胞胰岛素信号传导通路与胰岛素抵抗[J].*中国实用医药*, 2007, 2 (33): 182-184.
- [3] 何权瀛.睡眠呼吸暂停与世界人口全因死亡率前 10 位疾病的关系[J].*中国呼吸与危重监护杂志*, 2014, 13 (3): 225-228.
- [4] Tan BK, Heutling D, Chen J, et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (6): 1501-1507.
- [5] Chen L, Cao ZL, Han F, et al. Chronic intermittent hypoxia from pedo-stage decreases glucose transporter 4 expression in adipose tissue and causes insulin resistance [J]. *Chin Med J*, 2010, 123 (4): 463-470.
- [6] Polak J, Shimoda LA, Drager LF, et al. Intermittent hypoxia impairs glucose homeostasis in C57BL/6J mice: partial improvement with cessation of the exposure [J]. *Sleep*, 2013, 36 (10): 1483-1490.
- [7] Bunner AE, Chandrasekera PC, Barnard ND. Knockout mouse models of insulin signaling: relevance past and future [J]. *World J diabetes*, 2014, 5 (2): 146-159.
- [8] MacAulay K, Dobel BW, Patel S, et al. Glycogen synthase kinase 3alpha-specific regulation of murine hepatic glycogen metabolism [J]. *Cell Metab*, 2007, 6 (4): 329-337.
- [9] Greene MW, Garofalo RS. Positive and negative regulatory role of insulin receptor substrate 1 and 2 (IRS-1 and IRS-2) serine/threonine phosphorylation [J]. *Biochemistry*, 2002, 41 (22): 7082-7091.
- [10] Sudarsanam S, Johnson DE. Functional consequences of mTOR inhibition [J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2010, 13 (1): 31-40.
- [11] Soliman GA. The integral role of mTOR in lipid metabolism [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10 (6): 861-862.
- [12] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12 (1): 21-35.
- [13] Stadlbauer K, Brunmair B, Szöcs Z, et al. The effects of amino acids on glucose metabolism of isolated rat skeletal muscle are independent of insulin and the mTOR/S6K pathway [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297 (3): E785-E792.
- [14] Robinson KA, Buse MG. Mechanisms of high-glucose/insulin-mediated desensitization of acute insulin-stimulated glucose transport and Akt activation [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294 (5): 870-881.
- [15] Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeblerlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease [J]. *Nature*, 2013, 493 (7432): 338-345.

(收稿日期: 2014-12-08)