

胰岛素受体底物的功能及其基因多态性与2型糖尿病的关系[△]

孙加琳*,荆凡波,徐 文,全香花,李 晓,郭 切,李 欣,隋忠国[#](青岛大学附属医院药学部,山东 青岛 266003)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)03-0369-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.03.19

摘 要 目的:了解胰岛素受体底物(IRS)的功能及其基因多态性与2型糖尿病的关系,为2型糖尿病的药物开发提供新的视角和思路。方法:以“胰岛素受体底物”“2型糖尿病”“胰岛素抵抗”“基因多态性”为中文关键词,以“Insulin receptor substrate”“IRS”“Type 2 diabetes”“Insulin resistance”“Polymorphism”为英文关键词,组合查询1991年1月—2017年11月在中国知网、万方、维普、PubMed、SpringerLink等数据库中的相关文献,对IRS家族的功能、基因多态性与2型糖尿病之间的关系进行综述。结果与结论:共检索到相关文献328篇,其中有效文献38篇。目前,已发现的IRS家族成员有6个(IRS-1~IRS-6)。IRS-1和IRS-2功能异常会导致胰岛素抵抗、诱发2型糖尿病;IRS-3和IRS-4与2型糖尿病的相关性尚不明确;IRS-5和IRS-6发现最晚,其蛋白功能尚不明确。IRS-1常见的Gly972Arg突变与2型糖尿病的发病呈正相关性;IRS-2的Gly1057Asp突变联合肥胖会诱导胰岛素抵抗,但该结论尚存在争议;IRS家族其他突变类型,包括IRS-1的Ala94Thr、Ala512Pro和Ser892Gly突变,IRS-2的ACC、Ala157Thr和Leu647Val突变等,这些突变类型与2型糖尿病的关系尚无充分论据支撑,还需要开展多人种、大样本量的研究。尽管目前的研究已经取得了一些进展,但研究尚不全面,IRS家族各成员及其突变位点与2型糖尿病的相关性仍需要在扩大的人群中进行进一步的验证试验。

关键词 胰岛素受体底物;2型糖尿病;胰岛素抵抗;基因多态性

Relationship of the Function and Gene Polymorphism of Insulin Receptor Substrate with Type 2 Diabetes Mellitus

SUN Jialin, JING Fanbo, XU Wen, QUAN Xianghua, LI Xiao, GUO Qie, LI Xin, SUI Zhongguo (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the relationship of the function and gene polymorphism of insulin receptor substrate (IRS) with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to provide a new perspective for T2DM drug development. **METHODS:** Relevant literatures included in CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, SpringerLink and other databases from Jan. 1991 to Nov. 2017 were retrieved by using “Insulin receptor substrate” “Type 2 diabetes” “Insulin resistance” “Polymorphism” as Chinese keywords, and “Insulin receptor substrate” “IRS” “Type 2 diabetes” “Insulin resistance” “Polymorphism” as English keywords. The relationship of the function and gene polymorphism of IRS family with T2DM was reviewed. **RESULTS & CONCLUSIONS:** A total of 328 literatures were retrieved, of which there were 38 valid literatures. At present, IRS family has six members (IRS-1 to IRS-6). The dysfunction of IRS-1 and IRS-2 will lead to insulin resistance and induce T2DM. The relationship of IRS-3 and IRS-4 with T2DM remains controversial. IRS-5 and IRS-6 were newly found and their functions are not clear. The Gly972Arg mutation of IRS-1 is positively correlated with the pathogenesis of T2DM. Gly1057Asp mutation of IRS-2 combined with obesity can induce insulin resistance, but there is controversy. The mutation types of IRS family other members include Ala94Thr, Ala512Pro and Ser892Gly mutation of IRS-1, ACC, Ala157Thr and Leu647Val mutation of IRS-2. The relationship between these types of mutation and T2DM has not yet been fully supported. Multiracial and large-scale studies are required. Some achievements have been made in the present study, but the study is not yet comprehensive. Relationship of IRS family members and their mutation sites with T2DM still needs to be further tested in the expanded population.

KEYWORDS Insulin receptor substrate; Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance; Gene polymorphism

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81601103)
* 主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0532-82912611。E-mail:sjlsyyk-412@163.com
[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0532-82911277。E-mail:suizg65@126.com

2016年4月6日,在世界卫生组织(WHO)发布的《全球糖尿病报告》^[1]中称,2014年的全球糖尿病患者人数已超过4亿,其中2型糖尿病的患者人数占到90%以上,且呈逐年递增趋势,给患者个人、家庭乃至国家都带来了巨大的经济损失,也向医疗界发起了越来越严峻的

挑战。明确2型糖尿病的发病机制,从机制中探寻潜在作用靶点,开发新型、有效的治疗药物成为广大医药工作者的研究方向。2型糖尿病,又称为非胰岛素依赖型糖尿病,发病机制涉及遗传和环境两方面因素,是携带易感基因的个体在环境(饮食、运动、作息等)因素的触发下而形成的。目前认为2型糖尿病患者有两方面内分泌功能障碍,包括外周胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足。有效地改善胰岛素抵抗、阻止胰岛B细胞分泌功能的下降对延缓2型糖尿病的发生有着非常重要的意义。

胰岛素受体底物(IRS)是胰岛素信号通路中的重要组成部分,通过介导胰岛素信号的传导,对机体的生长、分化、生存以及代谢等多方面进行调控,在胰岛素抵抗过程中发挥着举足轻重的作用。近年来,随着基因组学研究的不断深入,已有多个IRS基因多态性位点被发现在2型糖尿病的发生、发展中扮演着重要的角色,其中研究比较多的包括IRS-1 Gly972Arg突变^[2-4]、IRS-2 Gly1057Asp突变^[5-7]等。为了明确IRS家族在2型糖尿病的发生、发展中可能发挥的作用,探讨其作为2型糖尿病治疗靶标的可能性,笔者以“胰岛素受体底物”“2型糖尿病”“胰岛素抵抗”“基因多态性”“Insulin receptor substrate”“IRS”“Type 2 diabetes”“Insulin resistance”“Polymorphism”等为关键词,组合查询1991年1月—2017年11月在中国知网、万方、维普、PubMed、SpringerLink等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献328篇,其中有效文献38篇。现对IRS家族的功能、基因多态性与2型糖尿病之间的关系进行综述,以期对2型糖尿病的药物开发提供新的视角和思路。

1 IRS家族的功能与2型糖尿病

目前已知的家族成员一共有6个,分别是IRS-1、IRS-2、IRS-3、IRS-4、IRS-5和IRS-6。IRS家族6成员之间具有结构同源性,均由N末端的血小板-白细胞C激酶底物结构域(PH)、酪氨酸磷酸化结构域(PTB)及C末端结构域组成^[8]。PH主要与细胞膜上的膜磷脂结合;PTB毗邻PH,主要来识别位于胰岛素受体 β 亚基近膜区的天冬酰胺-脯氨酸-谷氨酸-酪氨酸磷酸化(NPEpY)序列;C末端变异较大、保守性较差,具有多个酪氨酸磷酸化位点,可与包含Src同源结构域(SH2结构域)的蛋白分子特异性结合,如磷脂酰肌醇3激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的调节亚基p85,酪氨酸激酶Fyn和Csk,酪氨酸蛋白磷酸化酶SHP-2/Syp,以及一些小的适配分子如生长因子受体结合蛋白2(Grb-2)、Crk和Nck等。这些蛋白被磷酸化激活后,可启动级联信号反应,主要激活3条信号通路:PI3K信号通路^[9]、CAP/Cb1/Tc10信号通路^[10]和Ras MAPK信号通路^[11]。6个成员的整体结构类似,均由PH、PTB及C末端结构域组成,但在组织分布、表达、亚细胞分布、与含SH2结构域的蛋白分子的相互作用等方面又呈现差异性,使得6种IRS蛋白具有不同的生物学特性。

1.1 IRS-1的功能与2型糖尿病

IRS-1最早被发现存在于包括小鼠肝脏、脂肪在内的多种组织中,是胰岛素受体底物家族中最经典的成员^[12]。人类IRS-1基因位于染色体2q36-37,其编码产物IRS-1是调节胰岛素信号通路的关键物质,分子量为185 kDa。IRS-1分布较广,在胰岛素作用的所有外周组织和器官,如骨骼肌、脂肪、肝脏等均有分布,但主要在骨骼肌表达。IRS-1介导胰岛素在外周组织代谢、细胞增殖分化效应中发挥重要作用,其表达不足或者磷酸化异常均会导致胰岛素抵抗。

Morino K等^[13]的研究纳入了具有2型糖尿病家族史的胰岛素抵抗患者,对其肌肉细胞的线粒体功能进行研究。研究发现,与正常组比较,2型糖尿病家族史患者的骨骼肌葡萄糖摄取率降低了60%,线粒体密度降低了38%,脂质密度提高了60%,与之对应的IRS-1的Ser312、Ser636磷酸化水平提高了50%,Akt的磷酸化水平下降了60%,提示IRS-1的功能异常与胰岛素抵抗的发生、发展相关。

1.2 IRS-2的功能与2型糖尿病

IRS-2蛋白最初是由Sun XJ等^[14]从小鼠骨髓组织中提取分离的,称为4PS;通过结构比对发现,4PS与IRS-1的羧基端有35%完全相同,大约有20个定位相似的酪氨酸磷酸化位点。此外,该研究还报道,通过小鼠功能学实验发现,4PS具有与IRS-1类似的功能,均在组织代谢、细胞增殖分化效应中发挥重要作用。因4PS与IRS-1具有高度保守的结构和一些共同的功能,故定名为IRS-2。人类IRS-2的编码基因位于染色体13q8.6,含有2个外显子和1个跨距至少为4.2 kb的内含子,编码的IRS-2分子量为190 kDa,在胰岛素抵抗、2型糖尿病的发生中起着极其重要的作用。IRS-2分布于全身各组织细胞,包括骨骼肌、心、肝、肺、脑、胰腺、脾、肾等,尤其在肝和胰岛B细胞中大量表达。

Withers DJ等^[15]研究发现,同时敲除IRS-1和IRS-2基因,小鼠会出现胰岛素抵抗,胰岛B细胞数目减少,显现出糖尿病样症状;敲除IRS-1,保留IRS-2基因,小鼠也出现胰岛素抵抗现象,但胰岛B细胞代偿性分泌增强、数目增加,未发生糖尿病;保留IRS-1,敲除IRS-2基因,小鼠则出现2型糖尿病的系列症状,包括胰岛素抵抗、胰岛B细胞数目减少、分泌功能降低、血糖升高。研究结果表明,一旦IRS-2的表达出现异常,机体将很快出现糖尿病样症状,说明IRS-2功能异常在2型糖尿病的发生、发展中起着至关重要的作用。

1.3 IRS-3的功能与2型糖尿病

1992年,Lavan BE等^[16]在小鼠脂肪细胞中发现一种分子量为60 kDa的蛋白质,称之为pp60。研究发现,在胰岛素刺激下,pp60会发生酪氨酸磷酸化,并与PI3K的调节亚基p85结合。1997年,Lavan BE等^[17]通过结构比对发现,pp60与IRS-1和IRS-2的结构同源性很高,其PH

含100个氨基酸,与IRS-1和IRS-2的结构相似性分别为50%和45%;PTB由115个氨基酸组成,与IRS-1和IRS-2的同源性达到48%和53%。基于实验结果,Lavan BE等^[17]正式提出,pp60是胰岛素受体家族的一位新成员,命名为IRS-3。除了在最初分离的脂肪组织中有分布之外,在大鼠许多其他组织包括卵巢、肝、下丘脑、肺、睾丸、骨骼肌等都发现有IRS-3的表达。

Kaburagi Y等^[18]以IRS-1基因敲除的小鼠为研究模型,对脂肪细胞中IRS-3与IRS-1之间的关系进行了考察。研究结果显示,在IRS-1基因敲除的小鼠中,胰岛素刺激葡萄糖转运的能力能够保留50%,该信号通路的部分恢复主要依赖于IRS-3的磷酸化,而与IRS-2的磷酸化无关。Escribano O等^[19]在IRS-2基因敲除的棕色脂肪细胞中的研究发现,胰岛素刺激葡萄糖的摄取主要依赖于IRS-3/PI3K/PKC信号通路。Zhou L等^[20]在IRS-3过表达的小鼠脂肪细胞中的研究也发现,即使在没有胰岛素刺激的情况下,IRS-3过表达也能够最大程度地促进GLUT4向细胞膜表面的募集,发挥糖代谢的促进作用。但Tsuruzoe K等^[21]在IRS-3过表达的小鼠胚胎成纤维细胞中的研究结果却表明,过高的IRS-3的表达会抑制IRS-1和IRS-2的磷酸化,降低IRS-2的蛋白水平,进而损害IRS-1和IRS-2介导的信号通路。IRS-3与2型糖尿病的相关性正在研究之中,目前并没有得出有说服力的结果。

1.4 IRS-4的功能与2型糖尿病

IRS-4是一种分子量为160 kDa的蛋白质,由Lavan BE等^[22]发现存在于人胚胎肾293细胞(HEK 293)中,最初被称为PY160。通过结构比对Lavan BE等^[22]发现,PY160与IRS-1、IRS-2、IRS-3相似性很高,认为PY160是胰岛素受体家族的一位新成员,命名为IRS-4。其PH由120个氨基酸组成,与IRS-1、IRS-2、IRS-3的同源性分别为49%、50%、43%;其PTB含有101个氨基酸,与IRS-1、IRS-2和IRS-3的同源性分别为66%、62%和43%。在大鼠心、肝、肾和胰岛等组织中均发现有IRS-4表达,此外还被发现存在于人的卵巢和前列腺中,推测其可能参与机体的生长发育和分化调节。亚细胞水平分析发现,大约50%的IRS-4分布于细胞膜上,其生理功能与下游PI3K和Grb2密切相关。

IRS-4与糖尿病的相关性尚不明确。Zhou L等^[20]以小鼠脂肪细胞为模型细胞,考察IRS-3和IRS-4过表达时胰岛素作用下的葡萄糖转运蛋白GLUT4的功能变化,结果表明,IRS-4与IRS-3均能促进胰岛素刺激下GLUT4的迁移。在IRS-4过表达的脂肪细胞中,GLUT4从细胞内向细胞膜的募集量是正常细胞的1.3倍,并且不受胰岛素水平的影响。但Tsuruzoe K等^[21]在IRS-4过表达的小鼠胚胎成纤维细胞中进行的实验结果却指出,同IRS-3一样,过高的IRS-4磷酸化也会显著抑制IRS-1

和IRS-2的磷酸化,并降低IRS-2的表达,影响IRS-1和IRS-2介导的信号通路。张焱等^[23]认为,IRS-3和IRS-4基因表达量的提高,有可能导致胰岛素抵抗,发生糖尿病,推测认为该作用与垂体中IRS-4表达量的升高有关。IRS-4水平上调,导致垂体细胞对胰岛素的敏感性下降,由垂体分泌的胰岛素释放调节激素释放异常,导致胰岛素分泌异常,进而导致糖尿病尤其是1型糖尿病和高胰岛素血症的发生,但该设想仅停留在理论阶段,尚未得到试验数据支撑。

1.5 IRS-5和IRS-6的功能与2型糖尿病

Cai D等^[24]于2003年通过Northern分析发现了IRS家族的两个新成员:IRS-5和IRS-6,并且通过组织分布研究指出,IRS-5在人的肾和肝中表达量最高,而IRS-6主要表达于人的肌肉组织中。从蛋白结构上分析,二者均具有典型的PH、PTB和C末端结构域,但是基因序列长度明显短于IRS-1、IRS-2、IRS-3、IRS-4。结构比对发现,IRS-5与IRS-6之间同源性很高,二者的PH同源性为60%,PTB同源性达到76%。与之相比,IRS-5、IRS-6与IRS家族其他4个成员(IRS-1、IRS-2、IRS-3、IRS-4)之间的同源性相对较低:IRS-5与IRS-1、IRS-2、IRS-3、IRS-4的PH同源性在15%~22%,PTB同源性在20%~22%;IRS-6与IRS-1、IRS-2、IRS-3、IRS-4的PH同源性在14%~25%,PTB同源性在21%~23%。根据Cai D等^[24]的组织分布研究结果不难发现,IRS-5和IRS-6主要分布于机体糖原合成、储存和葡萄糖代谢的主要场所,也是2型糖尿病发病和治疗的重要靶器官,提示二者与2型糖尿病具有很强的相关性。

Cai D等^[24]进一步研究发现,胰岛素刺激下,IRS-5和IRS-6均能发生酪氨酸磷酸化,但磷酸化动力学方面呈现差异:IRS-5在胰岛素刺激下,2 min内就能迅速磷酸化并保持平稳水平,而IRS-6的磷酸化则要慢得多(约40 min)。二者磷酸化后均未能在激活PI3K活性的通路中起到相应的作用,但是却能介导胰岛素作用的促有丝分裂作用。Versteyhe S等^[25]对IRS-5和IRS-6在胰岛素信号通路中的作用考察结果显示,在胰岛素刺激下,IRS-5和IRS-6的磷酸化水平非常低,认为其为胰岛素受体的不良底物,对其在胰岛素信号通路中的作用提出质疑。由于相应抗体的缺乏,对于IRS-5和IRS-6的研究尚停留在mRNA的层面上,蛋白功能方面有待于进一步研究,二者与2型糖尿病之间的关系还需要更深入的探索。

2 IRS家族的基因突变与2型糖尿病

伴随着对IRS基因组研究的不断深入,多个IRS基因多态性位点被发现在2型糖尿病的发生和发展中发挥着举足轻重的作用。

2.1 IRS-1的基因突变与2型糖尿病

在IRS家族6个成员中,以IRS-1和IRS-2的基因多态性与2型糖尿病的相关性研究最多,其中最常见是

IRS-1第972位密码子GGG→AGG单核苷酸多态性,引起甘氨酸→精氨酸替换,即Gly972Arg多态性^[2-4]。在正常人群中,IRS-1第972位密码子突变的发生率为5%,而在2型糖尿病患者中,Gly972Arg突变携带率高达10%^[26]。IRS-1第972位的密码子基因型检测结果显示,若母亲为糖尿病患者或孕期患有妊娠高血糖,子女携带Gly972Arg突变基因的几率远高于非糖尿病组(23.81%)^[2]。Zhang C等^[27]对4项相关研究进行Meta分析指出,Gly972Arg突变与2型糖尿病的发病相关,其携带者罹患2型糖尿病的几率显著高于野生型携带者($P=0.027$)。Dziwura J等^[28]选取了115位既往未经治疗的原发性高血压受试者,进行了连续7 d的研究发现,携带Gly972Arg突变的受试者具有较高水平的总低密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯,并且胰岛素抵抗风险明显增加($OR=11.42, P=0.0001$)。

除了Gly972Arg这一常见突变外,IRS-1还被发现存在很多潜在的、可能与2型糖尿病发生相关的基因突变,并且分布呈现种族差异性。对墨西哥2型糖尿病的患者进行序列比对发现了4种单核苷酸的错义突变,包括Ala94Thr、Ala512Pro、Ser892Gly、Gly971Arg,突变率分别为0.9%、1.7%、1.7%、4.3%^[29]。在土耳其2型糖尿病的患者序列比对中发现了3种错义突变,分别为Ala512Pro、Ser892Gly、Gly972Arg^[30]。尽管已经发现IRS-1存在众多突变类型,但以上研究均提示,这些突变与2型糖尿病的相关性不大^[29-30]。分析原因,笔者认为可能与突变率低、研究群体小有关。

2.2 IRS-2的基因突变与2型糖尿病

在对中国和荷兰2型糖尿病患者的IRS-2基因型进行测定后发现,与正常组比较,糖尿病患者的IRS-2编码基因存在多种突变类型,包括在以29~36位密码子为中心的Asn重复序列中插入AAC、Ala157Thr取代、Leu647Val取代、Gly1057Asp多态性,此外还观察到6个沉默变体(CGC147CGG、CCC155CCG、GCC156GCT、AGT723AGC、TGT816TGC和CCC829CCT)^[31]。然而各种突变类型与2型糖尿病的关系尚不明确。在IRS-2的众多突变体中,Gly1057Asp多态性分布最广泛^[5-7],研究也最多。Bodhini D等^[32]考察了印第安人IRS-2的Gly1057Asp多态性与2型糖尿病的发病率,结果发现,在肥胖人群中Asp/Asp突变纯合体携带者的糖尿病患病率明显高于Gly/X携带者($OR=2.19, P=0.00007$),其患病危险性依赖于肥胖程度。在对中国汉族人和日本大和族人的研究中也发现,IRS-2的Gly1057Asp多态性和肥胖是发生胰岛素抵抗的重要危险因素^[33-34]。以上研究均证实,IRS-2第1057位基因突变联合肥胖是诱导胰岛素抵抗的重要因素。

然而,对于Gly1057Asp多态性与2型糖尿病的相关性的研究结论并不一致。Ouederni TB等^[35]通过对突尼

斯人的研究认为,IRS-2的Gly1057Asp多态性与2型糖尿病的发病无关。

2.3 IRS家族其他成员的基因突变与2型糖尿病

IRS-3和IRS-4也被发现存在多种变异类型^[36-37],包括IRS-3的rs117078492单核苷酸突变,IRS-4的rs1801164、rs80131334、rs41307415、rs73253702、rs1801162、rs2073114和r107863596单核苷酸突变。但这些突变类型与2型糖尿病的关系未见报道。IRS-5和IRS-6的研究处于起步阶段,目前还没有关于二者基因多态性的相关研究。

3 结语

伴随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,2型糖尿病的发病人数逐年增加。2017年11月14日,国际糖尿病联盟(IDF)发布了第8版全球糖尿病地图^[38]。IDF的最新统计数据显示,2017年全球糖尿病患者人数已达到4.25亿,仅一年死于糖尿病相关疾病的患者人数已达到400万,预计到2045年,糖尿病患者人数可能增至6.29亿。严峻的医疗形势对糖尿病药物的研发提出了更高的要求。通过对糖尿病发病机制的深入研究,发现新的作用靶点,开发新型药物成为当前研究的热点。

IRS家族是胰岛素信号通路的关键物质。通过对近年来国内外相关研究进行归纳可以发现,IRS-1和IRS-2的功能异常是导致胰岛素抵抗的重要因素,在2型糖尿病的发生和发展过程中起到了非常重要的作用,具有成为2型糖尿病治疗靶标的潜力。IRS-3和IRS-4也被发现与2型糖尿病的发病相关,但该观点存在争议,还需要进一步的研究探讨。由于IRS-5和IRS-6发现较晚,研究尚不深入,仅从组织分布的角度推测二者与2型糖尿病具有相关性,有待后续功能学数据的支撑。

基因多态性的研究结果表明,IRS家族成员存在多种基因突变类型,其中以IRS-1的Gly972Arg和IRS-2的Gly1057Asp突变发生率最高。IRS-1的Gly972Arg突变被证明与2型糖尿病的发病呈正相关性,而IRS-2的Gly1057Asp突变联合肥胖被指出是诱导胰岛素抵抗的重要因素,但该观点还没有得到一致性的结论。已报道的IRS家族其他突变类型还有很多,包括IRS-1的Ala94Thr、Ala512Pro和Ser892Gly突变,IRS-2的ACC、Ala157Thr和Leu647Val突变等,这些突变类型与2型糖尿病的关系也不乏相关的报道,但争议较大^[29-31],尚需开展多人种、大样本量的研究来提供数据支撑。对IRS家族成员的结构、功能和基因多态性的研究,有助于阐明胰岛素抵抗及糖尿病的发病机制,为2型糖尿病的治疗提供新的靶点。尽管目前的研究已经取得了一定的进展,但研究尚不全面,各成员及其突变位点与2型糖尿病的相关性仍需要在扩大的人群中进行进一步的验证试验。

参考文献

[1] 世界卫生组织.全球糖尿病报告[EB/OL].(2016-04-06)

- [2017-12-01]. <http://www.who.int/diabetes/global-report/zh/>.
- [2] GELALETI RB, DAMASCENO DC, SALVADORI DM, et al. IRS-1 gene polymorphism and DNA damage in pregnant women with diabetes or mild gestational hyperglycemia[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015.DOI: 10.1186/s13098-015-0026-3.
 - [3] PAPPALARDO MA, VITA R, DI BARI F, et al. Gly972Arg of IRS-1 and Lys121Gln of PC-1 polymorphisms act in opposite way in polycystic ovary syndrome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(4):367-376.
 - [4] 李俊华, 乔虹. 胰岛素信号通路相关基因变异与2型糖尿病关系[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(1):70-72.
 - [5] LIN MW, HUANG MF, WU MH. Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 and Gly1057Asp variant of insulin receptor substrate-2 with polycystic ovary syndrome in the Chinese population[J]. *J Ovarian Res*, 2014.DOI:10.1186/s13048-014-0092-4.
 - [6] YIN J, ZHANG Z, ZHENG H, et al. IRS-2 rs1805097 polymorphism is associated with the decreased risk of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15):25107-25114.
 - [7] 龚莉琳, 李蓉, 任伟, 等. IRS2 基因 Gly1057Asp 与环境交互对2型糖尿病易感性的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2016, 41(11):1150-1153.
 - [8] CHAKRABORTY C, DOSS CG, BANDYOPADHYAY S, et al. Mapping the structural topology of IRS family cascades through computational biology[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3):1319-1331.
 - [9] STAHEL P, KIM JJ, CIESLAR SR, et al. Supranutritional selenium intake from enriched milk casein impairs hepatic insulin sensitivity via attenuated IRS/PI3K/AKT signaling and decreased PGC-1 α expression in male Sprague-Dawley rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2017.DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.12.012.
 - [10] LEE JO, LEE SK, KIM JH, et al. Metformin regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation through AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated Cbl/CAP signaling in 3T3-L1 preadipocyte cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(53):44121-44129.
 - [11] NING C, WANG X, GAO S, et al. Chicory inulin ameliorates type 2 diabetes mellitus and suppresses JNK and MAPK pathways in vivo and in vitro[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017.DOI:10.1002/mnfr.201600673.
 - [12] SUN XJ, ROTHENBERG P, KAHN CR, et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein[J]. *Nature*, 1991, 352(6330):73-77.
 - [13] MORINO K, PETERSEN KF, DUFOUR S, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12):3587-3593.
 - [14] SUN XJ, WANG LM, ZHANG Y, et al. Role of IRS-2 in insulin and cytokine signalling[J]. *Nature*, 1995, 377(6545):173-177.
 - [15] WITHERS DJ, GUTIERREZ JS, TOWERY H, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice[J]. *Nature*, 1998, 391(6670):900-904.
 - [16] LAVAN BE, LIENHARD GE. The insulin-elicited 60-kDa phosphotyrosine protein in rat adipocytes is associated with phosphatidylinositol 3-kinase[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(8):5921-5928.
 - [17] LAVAN BE, LANE WS, LIENHARD GE. The 60-kDa phosphotyrosine protein in insulin-treated adipocytes is a new member of the insulin receptor substrate family[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(17):11439-11443.
 - [18] KABURAGI Y, SATOH S, TAMEMOTO H, et al. Role of insulin receptor substrate-1 and pp60 in the regulation of insulin-induced glucose transport and GLUT4 translocation in primary adipocytes[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(41):25839-25844.
 - [19] ESCRIBANO O, ARRIBAS M, VALVERDE AM, et al. IRS-3 mediates insulin-induced glucose uptake in differentiated IRS-2(-/-) brown adipocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 268(1/2):1-9.
 - [20] ZHOU L, CHEN H, XU P, et al. Action of insulin receptor substrate-3 (IRS-3) and IRS-4 to stimulate translocation of GLUT4 in rat adipose cells[J]. *Mol Endocrinol*, 1999, 13(3):505-514.
 - [21] TSURUZOE K, EMKEY R, KRIAUCIUNAS KM, et al. Insulin receptor substrate 3 (IRS-3) and IRS-4 impair IRS-1- and IRS-2-mediated signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(1):26-38.
 - [22] LAVAN BE, FANTIN VR, CHANG ET, et al. A novel 160-kDa phosphotyrosine protein in insulin-treated embryonic kidney cells is a new member of the insulin receptor substrate family[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(34):21403-21407.
 - [23] 张珪, 李林鲜, 李悦恒, 等. 胰岛素受体底物家族与2型糖尿病关系性的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2007, 7(2):312-315, 320.
 - [24] CAI D, DHE-PAGANON S, MELENDEZ PA, et al. Two new substrates in insulin signaling, IRS5/DOK4 and IRS6/DOK5[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(28):25323-25330.
 - [25] VERSTEYHE S, BLANQUART C, HAMPE C, et al. Insulin receptor substrates-5 and -6 are poor substrates for the insulin receptor[J]. *Mol Med Rep*, 2010, 3(1):189-193.
 - [26] HITMAN GA, HAWRAMI K, MCCARTHY MI, et al. Insulin receptor substrate-1 gene mutations in NIDDM; implications for the study of polygenic disease[J]. *Diabetologia*, 1995, 38(4):481-486.
 - [27] ZHANG C, BAO W, RONG Y, et al. Genetic variants and

3种用药方案治疗甲状腺功能亢进的药物经济学评价^Δ

唐 哲^{1*}, 韦 韡², 曹步清^{3#} (1.解放军第303医院药剂科, 南宁 530021; 2.广西民族大学商学院, 南宁 530006; 3.解放军第303医院检验科, 南宁 530021)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)03-0374-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.03.20

摘 要 目的:评价3种用药方案治疗甲状腺功能亢进的经济性。方法:收集我院2016年全年诊疗的564例甲状腺功能亢进门诊患者的病历资料,按照用药方案分成A组(185例)、B组(191例)和C组(188例)。A组患者口服甲疏咪唑片2~4片,每天1次,视病情逐渐减量至0.5~2片;B组患者口服甲疏咪唑片(用法用量同A组)+抑亢丸6g,每天2次;C组患者口服甲疏咪唑片(用法用量同A组)+夏枯草片6片,每天2次。3组患者疗程均为10个月。观察3组患者临床疗效、不良反应发生情况和复发情况,并运用药物经济学的成本-效果分析法对3种治疗方案进行经济学评价。结果:A、B、C组的总有效率分别为94.06%、95.29%、95.75%,总不良反应发生率分别为11.36%、10.48%、10.11%,差异均无统计学意义($P>0.05$),3组患者均未出现复发情况。3组患者人均成本分别为633.80、3 548.89、3 596.00元,A组成本最低。敏感度分析结果显示亦为A组成本最低。结论:3种用药方案治疗甲状腺功能亢进的疗效与安全性均较好,其中甲疏咪唑单用方案具有较高的经济性。

关键词 药物经济学;甲状腺功能亢进;甲疏咪唑片;抑亢丸;夏枯草片;最小成本分析

the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(4): 376-390.

[28] DZIWURA J, BIŃCZAK-KULETA A, MIAZGOWSKI T, et al. The associations between G972R polymorphism of the IRS-1 gene, insulin resistance, salt sensitivity and non-dipper hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(10): 1082-1086.

[29] CELI FS, NEGRI C, TANNER K, et al. Molecular scanning for mutations in the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene in Mexican Americans with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000, 16(5): 370-377.

[30] ORKUNOGLU SUER FE, MERGEN H, BOLU E, et al. Molecular scanning for mutations in the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene in Turkish with type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr J*, 2005, 52(5): 593-598.

[31] WANG H, RISSANEN J, MIETTINEN R, et al. New amino acid substitutions in the IRS-2 gene in Finnish and Chinese subjects with late-onset type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2001, 50(8): 1949-1951.

[32] BODHINI D, RADHA V, DEEPA R, et al. The G1057D polymorphism of IRS-2 gene and its relationship with obesity in conferring susceptibility to type 2 diabetes in Asian Indians[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31(1): 97-102.

[33] OKAZAWA K, YOSHIMASA Y, MIYAMOTO Y, et al. The haplotypes of the IRS-2 gene affect insulin sensitivity in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, 68(1): 39-48.

[34] 孔令芳, 赵彦艳, 李强, 等. IRS2 基因 G1057D 变异与中国汉族人肥胖型 2 型糖尿病的相关性[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22(4): 387-390.

[35] OUEDERNI TB, SANCHEZ-CORONA J, FLORES MARTINEZ SE, et al. The G1057D polymorphism of IRS-2 gene is not associated with type 2 diabetes and obese patients among ethnic groups in Tunisian population[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(10/11): 1169-1173.

[36] MELKERSSON K, PERSSON B. Association between body mass index and insulin receptor substrate-4 (IRS-4) gene polymorphisms in patients with schizophrenia[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2011, 32(5): 634-640.

[37] MELKERSSON K, PERSSON B. Evidence for a negative association between schizophrenia and a polymorphism in the insulin receptor substrate-3 (IRS-3) gene[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2012, 33(3): 321-330.

[38] IDF. *IDF diabetes atlas-8th edition*[EB/OL]. [2017-12-01]. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.

Δ 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(No.Z20170059)

* 副主任药师, 硕士。研究方向:医院药学、药事管理。电话: 0771-2878140。E-mail: tangzhe303@126.com

通信作者:副主任技师, 博士。研究方向:免疫学检验。电话: 0771-4978203。E-mail: 17806919@qq.com

(收稿日期:2017-04-21 修回日期:2017-12-15)
(编辑:余庆华)