

乳酸如何调节胰岛素和胰高血糖素的分泌；缺氧如何引起血压上升、肥胖和糖尿病

朱承太

引言

胰岛细胞排出乳酸基的速度与葡萄糖水平呈线性关系⁽¹⁾，这暗示乳酸的生成速度与葡萄糖水平紧密相关。1989年，Leonard BEST 等人⁽¹⁾演示了乳酸基可能是葡萄糖对胰岛细胞去极化的决定性因素。后来，研究人员证实胰岛β细胞生产极少量的乳酸^(2,3)，这似乎说明乳酸不可能调节胰岛素的分泌。但是我要在此强调，恰恰是这个有限的乳酸生成速度，是胰岛β细胞有别于α细胞的根本原因。

精氨酸入胞是生电的，所以单纯摄取精氨酸，胰岛β细胞就能引发动作电位，并发生钙离子涌入和胰岛素分泌。⁽⁴⁾类似地，本篇就是要从乳酸基的电流方向相反的、两种生电的出胞方式来展开讨论。然后会提出独立于钙离子涌入的、质子带动的囊泡的胞吐机制。还会讨论组织缺氧的原因和组织缺氧与血压、肥胖、糖耐受不良、糖尿病之间的因果关系。最后，会简单谈及肾上腺素对血糖的调节作用。

两种生电的乳酸出胞途径对膜电位的影响

乳酸是葡萄糖酵解的产物，pKa 值为 3.86，所以在生理 pH 范围内，轻松解离成带负电荷的乳酸基和带正电荷的质子(H⁺)。乳酸基从细胞内用两种途径易化扩散出来，即经容积敏感性阴离子通道⁽⁵⁾ (volume-sensitive anion channel)，以及经单糖转运体 (monocarbohydrate transporter, MCT) 并与质子偶联⁽⁶⁾。显然乳酸基的扩散产生内向电流(I_{an})。相反，经 MCT 的乳酸基-质子偶联的扩散，在碱性环境中产生外向电流(I_{mct})，即正电荷的净流出^(6,7,8)，利于细胞膜的超极化。乳酸基流出引起的综合电效应可表示为式 1：

$$I_{lac} = I_{an} - (n-1)I_{mct} \quad (\text{式 1})$$

I_{lac} 是乳酸基流出所产生电流；I_{an} 为单位时间内，乳酸基经负离子通道流出的数量，即内向电流强度；n>1，为经 MCT 出胞的乳酸基-质子之间的化学计量比例；I_{mct}，为单位时间内经 MCT 流出的乳酸基的数量。

若 I_{lac}>0，则说明乳酸基流出的综合电流为内向电流，立于细胞膜的去极化；反之亦然。

图 1 是式 1 的示意图。I_{lac} 与乳酸生成速度 (Lactate Production Rate, LPR) 之间的关联图表示为 I_{lac}-L，而 I_{lac} 与葡萄糖水平相关联的图表示为 I_{lac}-G。

图 1 中，I_{lac} 图由 5 个区段构成。OS 段与 SP 段构成 β 区域；PD, DE, E⁺段构成 α 区域。

1) β 区域：随着 LPR (或葡萄糖水平) 的上升，内向电流也上升

β 区域的特点是 LPR 值最小。因为低水平的乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 和高水平的线粒体甘油磷酸脱氢酶 (Glycerol Phosphate Dehydrogenase, mGPDH)^(2,3)，胰岛β细胞恰好只能生成微量的乳酸。所以，如果把图 1 的 β 区间应用到胰岛β细胞，则胰岛素分泌规律可以得到更好的解释 (对照图 1 和图 2)。

β-OS 段：乳酸基经容积敏感性阴离子通道流出为主，经 MCT 介导流出可忽略 (胰岛β细胞膜上几乎没有 MCT) (对照图 2 的 AB)

只有在乳酸基的浓度足够高到可以克服膜电位时，经 MCT 介导的乳酸基流出才有可能，并产生外向电流。而在 β 细胞内，乳酸的生成量极少。所以经阴离子通道流出的乳酸基决定膜电位。当 LPR 上升到一定程度，对应 OS 段的 D' 时，促发动作电位。

另一边，ATP 敏感性钾离子通道(K⁺-ATPase)的关闭，实际上帮助微量乳酸基的流出来促发膜动作电位。葡萄糖水平在 7~8mM 时，K⁺-ATPase 的行为到达顶峰。而在更高水平的葡萄糖情况下发生的更强的膜电行为，应该与 K⁺-ATPase 没有关系。

β-SP segment: LPR 的上升催生经 MCT 的乳酸基-质子流出，生成外向电流，侵蚀乳酸基经阴离子通道流出而形成的内向电流 (对照图 2 的 BC)

在 β-SP 段，LPR (或葡萄糖) 的增量不能像在 β-OS 段那样对应那么多内向电流的增量，因为另有经 MCT 乳酸基-质子的出胞产生的外相电流。

在大鼠模型，胰岛β细胞膜的电活动和 Ca²⁺离子流入在葡萄糖水平 20mM^(11,12)时最高，对应图 1 中 SP 段的 P 点。

如图一所示，当 G_β> G_{β-p} 时，乳酸基流出生成的电流走下坡，说明 LPR 的过度上升反而会降低胰岛素的分泌。通过过度表达胰岛β细胞的 LDH，这一点可以在实验中得到验证^(13,14,15)。

缩写：

MCT: monocarbohydrate transporter; LPR: Lactate Production Rate; LDH: lactate dehydrogenase; mGPDH: mitochondrial Glycerol Phosphate Dehydrogenase;

电子邮箱: Mr_joo@yahoo.com 大连达道天然生物技术开发有限公司 <http://www.taopanacea.com>

2005 年底开始研究，终稿于 2011/6/9

- 1 -

2) α 区域: 随着 LPR (或葡萄糖) 的上升, 经 MCT 出胞的乳酸基数量增加, 导致净内向电流的逐渐下降, 最终形成净外相电流和膜超极化。

α 区域对应 LPR 在高位的时候, 恰巧胰岛 α 细胞喜欢糖酵解⁽³⁾。在生理血糖范围, 如果把 α 区域应用到 α 细胞膜的电活动, 就能更好地解释胰高血糖素的分泌活动(对照图一与图二)。

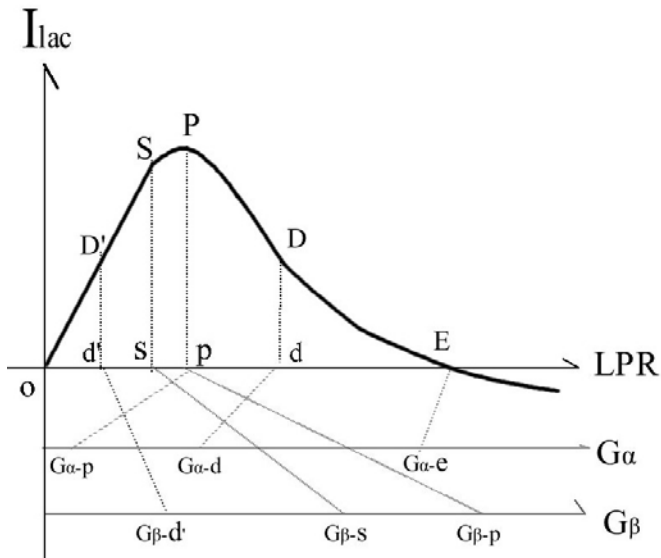


图1: I_{lac} 与 LPR 关系图; LPR 与胰岛 α 细胞核 β 细胞内葡萄糖水平关系图 1

(G_{α} , G_{β} 分别代表 α 细胞和 β 细胞内葡萄糖水平)

OS 段: 通过负离子通道的乳酸基流出占主导地位, 生成内向电流; 而通过 MCT 的质子-乳酸基偶联的流出可忽略; 在点 D' 促发动作电位

SP 段: LPR 增长, 直至通过 MCT 的质子-乳酸基偶联的扩散生成向外电流;

注: OS 段和 SP 段构成 β 区;

PD 段: 随着 LPR 的增长, 外相电流的增长率超过内向电流的增长率。当 $LPR > od$ 时, 由于相反方向的电流之间的互相抵消作用, 不再促发动作电位;

E^+ 段: 细胞膜被超级化;

PD 段, DE 段, 以及 E^+ 段工程 α 区。在 DE 段和 E^+ 段, α 细胞的胰高血糖素分泌依靠质子推动的出胞行为, 而不是依靠动作电位;

在 α 细胞, 葡萄糖浓度在 $G_{\alpha-p}$ 时乳酸的生成速度为 LPR 轴上的 op , $G_{\alpha-d}$ 与 od 对应, 而 $G_{\alpha-e}$ 与 oe 对应;

在 β 细胞, 当葡萄糖水平为 $G_{\beta-d'}$ 是乳酸基的生成速度为 LPR 轴上的 od' , 而 $G_{\beta-s}$ 与 os 对应 $G_{\beta-p}$ 与 op 对应;

曲线 $I_{lac}-L: I_{lac}$ 以 LPR 为自变量; $I_{lac}-G: I_{lac}$ 以葡萄糖水平为自变量;

LPR: 乳酸基的生成速度; I_{lac} : 乳酸基流出生成的电流;

G_{α} : α 细胞所处环境的葡萄糖浓度; G_{β} : β 细胞所处环境的葡萄糖水平

α -SD 段: (对照图二的 ab)

随着 LPR 或葡萄糖水平的上升, 外相电流的增速强于内向电流, 促发膜动作电位频率下降。这个模式与胰岛 α 细胞在葡萄糖的生理水平范围内的行为一致^(16,17)。在这个区段, 因为促发动作电位仍然是分泌胰高血糖素的主导原因, 钾离子泵通道的闭合仍然有利于胰高血糖素的分泌⁽¹⁸⁾。

当 $LPR > od$ 时, 没有显著的动作电位发生。

α -DE 段: 无动作电位发生, 也没有相应的 Ca^{2+} 内流。注意: 尽管没有动作电位, 但仍有胰高血糖素在分泌, 说明存在一个独立于 Ca^{2+} 内流的囊泡胞吐机制。

α - E^+ 段: 经 MCT 的质子-乳酸基偶联出胞生成的外相电流, 超过经负离子通道出胞的乳酸基生成的内向电流, 造成膜超极化。

α - E^+ 段与 α 细胞在高水平的葡萄糖发生膜超极化^(16, 17, 19, 20), 并减少胞内 Ca^{2+} 水平⁽²⁰⁾ 规律是一致的。

超极化是由于出胞的质子超过两种途经出胞的乳酸基数量之和的结果。那么过量出胞的质子在起什么作用呢?

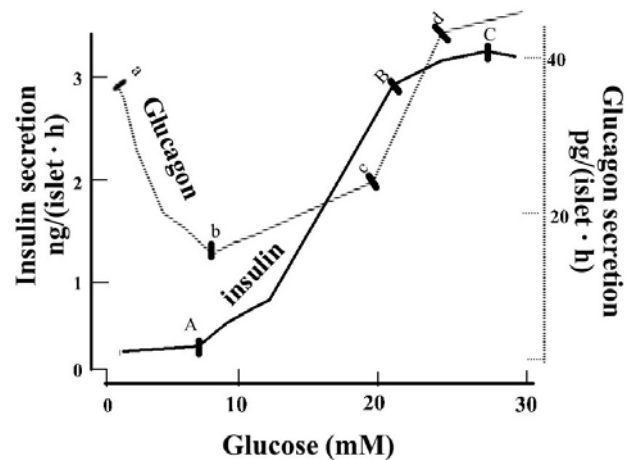


图2: 老鼠胰岛细胞释放胰岛素和胰高血糖素曲线
胰岛素曲线 (实线): AB 对应图 1 的 D'S; BC 对应 SP;
胰高血糖素曲线 (断): ab 对应图 1 的 PD, bd 对应 DE 和 E^+ 。

In bc and cd, no action potential is triggered by lactate efflux, and granule exocytosis is driven by proton efflux through lactate- H^+ facilitated diffusion which alkalizes nearby docking site to disrupt Ca^{2+} store in granule.

Diagram is reconstructed according to data from DIABETES, VOL. 55, AUGUST 2006⁽¹⁶⁾

质子驱动的颗粒出胞机制

α 细胞在高水平的葡萄糖环境下, 即便没有 Ca^{2+} 的内流, 仍然可以发生囊泡的胞吐反应⁽¹⁶⁾。(对照图一的 DE 和 E^+ , 与图 2 的 bc 与 cd)。 β 细胞也可以在实验中, 通过控制质子的出胞, 实现不借助 Ca^{2+} 内流的囊泡胞吐反应⁽²¹⁻²³⁾。质子在这里起着关键的作用, 分两步起作用:

1) 乳酸贡献质子, 促进囊泡的活化 (priming)

神经元和分泌性细胞的囊泡富含钙离子^(24, 25)。人为地消耗囊泡的 Ca^{2+} 可以有效阻止胞吐作用⁽²⁴⁾, 说明囊泡的钙离子储备在胞吐过程中起重要的作用。同时, 这些囊泡被高度酸化, pH 值维持在 5.5 左右^(26, 27, 28, 29), 这是囊泡的质子泵做工的结果。在胰岛细胞, 新陈代谢导致 ATP/ADP 比值上升, 促进胞液当中的 H^+ 被泵入囊泡, 并急速降低囊泡的 pH 值。这个过程伴随 Cl^- 的纳入, 以保

缩写:

MCT: monosaccharide transporter; LPR: Lactate Production Rate; LDH: lactate dehydrogenase; mGPDH: mitochondrial Glycerol Phosphate Dehydrogenase;

电子邮箱: Mr_joo@yahoo.com 大连达道天然生物技术开发有限公司 <http://www.taopanacea.com>

2005 年底开始研究, 终稿于 2011/6/9

- 2 -

持囊泡的中性电性⁽²⁹⁾，同时胞液的 pH 值急速上升。这个碱性环境是促使经 MCT 出胞的质子-乳酸基产生外相电流的必要条件。囊泡膜的质子泵造成的质子梯度差，为 H^+ - Ca^{2+} 交换体捕捉胞浆内的 Ca^{2+} 提供能量，其结果囊泡内的 Ca^{2+} 储备上升。 H^+ - Ca^{2+} 交换体可能还起到 Ca^{2+} 泵的作用⁽³²⁾。

H^+ 被认为还会促进囊泡的装载^(33, 34, 35)和锚定⁽³⁶⁾。

2) 质子-乳酸基经 MCT 的出胞，可通过局部碱性化而促发囊泡的胞吐反应。

当囊泡锚定在浆膜后，从囊泡漏出的少许 Ca^{2+} 就能在局部形成足够浓度，并引诱囊泡内大量 Ca^{2+} 的释放⁽³⁷⁾，这会促发囊泡的胞吐反应。Michelle 等人在实验中演示，弱胺碱可以通过使锚定局部区域碱性化，而诱使囊泡内的 Ca^{2+} 储备释放出来，并触发囊泡的胞吐反应⁽³⁸⁾。类似地，质子-乳酸基经 MCT 的快速出胞，必然使囊泡的锚定局部因失去质子而发生碱性化，迫使囊泡内部分 Ca^{2+} 的泄露；而这部分少量 Ca^{2+} 在该局部构成足够浓度，诱使囊泡内 Ca^{2+} 储备的大量释放，并促发囊泡的胞吐反应。

α 细胞在图 1 的 α -DE and α -E⁺ 段，应该是利用质子驱动的胞吐机制来释放胰高血糖素的。随着 LPR 上升，越来越多的质子经 MCT 出胞，尤其在 α -E⁺ 段，甚至引起细胞膜的超极化，而且囊泡的胞吐反而加强了。合理的解释就是质子驱动的胞吐反应加强了 (见图 2 的 *cd*; 注意 *cd* 未必要与图 1 的 E⁺ 段重合; *bc* 与 *DE* 也一样)。

游离脂肪酸与氨基酸: 这两种营养物质通过两个机制影响胰岛素和胰高血糖素的分泌。1) 胰岛细胞这些营养物质的吸收过程就是生电的，并促发膜动作电位; 2) 通过与葡萄糖竞争氧气，而促进乳酸的生成。

低效的氧气供应与 I_{lac} -G 曲线的左移

从上面的分析看，决定胰岛素和胰高血糖素分泌的直接因素是乳酸的生成速度 (LPR)，而不是葡萄糖。但在生理条件下，LPR 与葡萄糖水平呈现线性关系，所以可以用葡萄糖水平来描述胰岛素和胰高血糖素的分泌规律。

显然，组织缺氧会促进乳酸的生成，造成图 1 中 I_{lac} -G 曲线左移。现代人的生活与组织缺氧的联系紧密吗? 尽管没有被广泛认识到，答案是肯定的。

气体交换债毛细血管网发生。因为红细胞的平均直径为 7~8 μ m，而大部分毛细血管的管径为 4~6 μ m，所以红细胞必须在血压的压力作用下挤压变形，才能进入毛细血管。二氧化碳通过形成碳酸，提高组织液的酸性，这会促使流经毛细血管的红细胞释放氧气，而氧气经组织液扩散到组织细胞。这个机制的优点是红细胞与毛细血管壁之间的机械摩擦延长红细胞的通过时间，这有利于红细胞获得足够时间来释放氧气。而缺点是，红细胞必须具备良好的变形性，才能被挤进毛细血管内。否则，红细胞会通过直截通路直接流入静脉血管，根本不会释放

氧气。显然变形性下降会导致红细胞送达氧气的效率的下降。

有 4 个生活中常见的因素能够影响红细胞的变形性。

1) 糖基化降低红细胞变形性⁽³⁹⁻⁴¹⁾

在高血糖环境里，葡萄糖不借助酶的帮助附着到红细胞膜上，并降低红细胞的变形性。这个反应在血糖水平下降时，自然可逆。餐后困倦和以及 60 分钟后倦意的消失应该是很好的例证。

糖基化诱发的组织缺氧，造成 LPR 的上升，是餐后胰岛素分泌急剧增加的原因。

2) 自由基的氧化作用破坏红细胞的变形性⁽⁴³⁻⁴⁵⁾: 所有促进自由基生成或破坏抗氧化机制的因素都会降低红细胞变形性; 例如工作或生活中的高压，怀胎、绝经等。

3) 高血脂通过改变红细胞膜的构成而破坏变形性⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

4) 肾上腺素改善红细胞的变形性⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

肾上腺素通过 cAMP 途径改善红细胞变形性，这个过程消耗 ATP^(49, 50)。所以，胰岛素应可以改善被高血脂、糖基化和氧化破坏的红细胞的变形性。下面的情形可能有一定的启示: 当你餐后困倦时，如果一只老虎突然跳到眼前，你的倦意会一下子烟消云散; 这就是肾上腺素改善氧气利用率的作用。

可以说，长期在高血脂、高血糖或大量自由基的环境中，红细胞的变形性一定会下降，导致组织缺氧和图 1 中 I_{lac} -G 曲线的左移。肾上腺素恰好起相反的作用。

组织缺氧性 I_{lac} -G 曲线左移与血压上升、肥胖及糖尿病组织缺氧与血压上升

代偿红细胞变形性下降的方法有: 1) 提高血压帮助变形性下降的红细胞挤入毛细血管内; 2) 增加血流量来供应更多的红细胞; 3) 增加红细胞的生成，提高单位体积全血包含的红细胞数量，即提高红细胞压积。这 3 个方法都需要血压的上升。

I_{lac} -G 曲线左移与 β 细胞:

图 1 的整个 β 区域内， I_{lac} -G 曲线左移都会增加胰岛素分泌。过度左移会让 β 细胞进入 β -SP 段，即葡萄糖的增量对应胰岛素增量的下降，但总的胰岛素分泌水平最高。 I_{lac} -G 曲线过度左移的结果是，理论上 β 细胞可能会进入 α -PD 段，尤其是上半段，葡萄糖水平的上升，反而会导导致胰岛素分泌量的减少^(13, 14, 15)。

I_{lac} -G 左移与 α 细胞

1) 在生理血糖范围内， I_{lac} -G 曲线的轻度左移可致胰高血糖素分泌的减少。而在同样条件下，胰岛素的分泌是上升的，致血糖水平的下降，并引发饥饿感。

2) 随着 I_{lac} -G 曲线继续左移， α 细胞最终依靠质子驱动的胞吐机制，即血糖水平越高，胰高血糖素的分泌液越高，尤其在图 1 的 α -E⁺ 段。此时胰岛素分泌也很高，两种激素间存在拮抗作用。这实际上就是糖耐受不良的原因。

缩写:

MCT: monocarbohydrate transporter; LPR: Lactate Production Rate; LDH: lactate dehydrogenase; mGPDH: mitochondrial Glycerol Phosphate Dehydrogenase;

电子邮箱: Mr_joo@yahoo.com 大连达道天然生物技术开发有限公司 <http://www.taopanacea.com>

2005 年底开始研究，终稿于 2011/6/9

- 3 -

组织缺氧还会促进糖皮质激素的分泌，有利于糖异生^(52, 53)。

肥胖和胰岛素： I_{lac} -G 曲线的左移增加胰岛素分泌，使胰岛素水平维持在高位。胰岛素受体的分布特点决定了高水平的胰胰岛素必然造成肥胖。简言之，组织缺氧造成肥胖。

脂肪细胞膜上的胰岛素受体的表达量排第二，仅次于肝细胞⁽⁵⁴⁾，大约 $200\sim 300 \times 10^3$ 。其中约一半是携带外显子 11 的、具有高亲和性的异构体。带有外显子 11 的异构体在骨骼肌上很少⁽⁵⁴⁾。胰高血糖素的靶细胞主要是肝细胞。所以，脂肪细胞主要受胰岛素的影响，而不太受到胰高血糖素的反作用。其结果，组织缺氧造成的高水平胰胰岛素环境下，脂肪细胞的合成反应远远超过分解反应，不断积蓄脂肪，这就是肥胖的形成机制。

B 细胞凋亡与糖尿病

I_{lac} -G 曲线的左移，会让每一个 β 细胞分泌大量胰岛素。所以，但 β 的大量凋亡却能让胰岛素分泌总量下降。据报道，2 型糖尿病人死后对其胰岛进行形态测定学研究发现， β 细胞的总量减少到不足控制组的 50%⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾。 β 细胞凋亡的机制尚不明确。但是组织缺氧很明确地置 β 细胞于氧化压力下。 β 细胞能量代谢的特点是，主要依靠氧化磷酸化反应。当氧气供应减少时， β 细胞丰富的 mGPDH 冗余就不能发挥优势，而把越拉越多的 NADH 和丙酮酸交给微量的 LDH 来处置，所以 β 细胞会经常处于很强的氧化压力之下。

2 型糖尿病人的血浆中涌现大量乳酸基^(58, 59)，也暗示着组织缺氧可能是糖尿病的原因。WILLIAMSON 等人提出“伪组织缺氧原理”^(60, 61)来解释糖尿病和并发症。最后，贫血显然也是糖尿病的靶子，这一点在报道上得到证实，即 2 型糖尿病人当中贫血很普遍⁽⁶²⁾。

总结起来，这种类型的糖尿病应该叫缺氧型糖尿病，而不是二型，尽管大致都指的是同一个人群。

肾上腺素与葡萄糖调节

肾上腺素可通过改进红细胞的变形性而改善组织缺氧⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾。但是，肾上腺素的过量分泌，在理论上可导致另一种类型的糖尿病。

1) 肾上腺素可通过肾上腺素能 α_2 受体，来超极化 β 细胞膜⁽⁶³⁾。因为 β 主要通过促发动作电位而分泌胰岛素，所以肾上腺素的超极化作用必然迅速抑制胰岛素分泌。其结果，血糖水平的可控性下降。

肥胖人群的血浆肾上腺素水平低下⁽⁶⁴⁾，这很合乎情理。一方面，肾上腺素通过抑制胰岛素分泌而防止脂肪细胞积蓄脂肪。另一方面，通过改善组织缺氧而防止 I_{lac} -G 曲

线左移，间接制止胰胰岛素水平的上升。所以说，肾上腺素水平高，就不大可能变胖。

2) 肾上腺素通过肾上腺素能 β 受体，刺激 α 细胞迅速释放胰高血糖素，促进血糖上升⁽⁶⁵⁾。

3) 肾上腺素通过肾上腺素能 α_2 受体刺激糖皮质激素的分泌⁽⁶⁶⁾，提高蛋白质和脂肪的动员，促进糖异生。肾上腺素被认为能促进脂肪的动员。

4) 肾上腺素会直接作用到肝细胞促进糖异生和糖原分解，促进血糖上升。

显然，高水平的血浆肾上腺素水平可导致高血糖症状。肾上腺分泌过量肾上腺素，可能不仅仅是肾上腺本身的问题，可能还涉及交感神经中枢，如下丘脑。不幸的是，相关的文献很少。肾上腺素诱发的糖尿病人往往表现出脾气急躁、精力旺盛、日渐消瘦，等肾上腺素过剩的特征。又由于肾上腺素改善组织缺氧，所以通常血压正常的。同时，血流变性好，胰岛素水平绝对不足，但没有自身免疫标志物，所以按目前的主流分类属于一型，但应该叫肾上腺素旺盛型更恰当。

治疗

任何改善氧气利用率的措施，都有利于糖尿病的康复。

- 1) 改进红细胞变形性（或血流变形）：抗氧化剂
- 2) 补充叶酸，消除巨幼红细胞症：这可能是中国特有的问题。国人习惯于蔬菜热吃，这会破坏绝大部分的叶酸，必然会导致体内叶酸缺乏。
- 3) 有氧运动：适当的运动有利于动员生理水平的肾上腺素，改善氧气利用率。
- 4) 贫血一定要治疗。

后记：本篇最有争议的点是经 MCT 出胞的乳酸基-质子能否在高 pH 环境中产生外向电流。有若干文献支持这一观点。如果能产生外向电流，则能够完美地描述胰岛素和胰高血糖素的生理性和病理性的分泌规律。Bristol 大学的 Andrew P. Halestrap 与我有过几封信件交流，主张经 MCT 的乳酸基出胞过程是不生电的。但我们的讨论没有涉及 pH 值的问题。需要更多这方面的实验来验证这个问题。

Dedication:

This paper is dedicated to my endearing daughter, Zhu Dan

缩写:

MCT: monocarbohydrate transporter; LPR: Lactate Production Rate; LDH: lactate dehydrogenase; mGPDH: mitochondrial Glycerol Phosphate Dehydrogenase;

电子邮箱: Mr_joo@yahoo.com 大连达道天然生物技术开发有限公司 <http://www.taopanacea.com>

2005 年底开始研究，终稿于 2011/6/9