

胰岛素治疗角膜损伤的研究进展

陈小雄 综述 周善璧 蒋袁娟 审校

Research advancement in treatment of corneal injury by insulin

Chen Xiaoxiong, Zhou Shanbi, Jiang Yuanjuan. Department of Ophthalmology, Affiliated First Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract Nowadays many evidences showed that insulin is a protein hormone with anti-inflammation and anti-apoptosis as well as promoting the synthesis of glycogen, lipid and protein. Therefore, more studies are concerning the new role of insulin. The pathological change of cornea injury is closely related to the pathological apoptosis and inflammatory response, and insulin can regulate inflammation and apoptosis in the corneal injury by binding with the receptor, acting phosphatidylinositol-3-kinase (PI₃K) pathways and mitogen-activated protein kinase (MAPK) channels. This review focus on the chemical structure of insulin, signal pathway of insulin, insulin receptor and its substrate, as well as its distribution of ocular surface and the study of treatment of corneal injury.

Key words insulin; ant-inflammation; anti-apoptosis; corneal injury

摘要 胰岛素作为一种蛋白激素具有促进糖原、脂类及蛋白质合成的作用,但近年的大量研究证实,其还具有抗炎、抗凋亡的重要生物学作用。角膜损伤后其病理改变与炎性反应和病理性凋亡密切相关,而胰岛素通过与受体结合,激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI₃K)途径和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)途径,参与角膜细胞损伤的炎症与凋亡调控。就胰岛素及其受体与底物的化学结构、信号传导机制及其在眼表分布、角膜损伤治疗的研究进行综述。

关键词 胰岛素; 抗炎; 抗凋亡; 角膜损伤

分类号 R 772.2 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)10-0927-04

胰岛素是由动物胰岛中 B 细胞分泌的无生物活性的前胰岛素原,经酶作用失去信号肽和 C 肽后形成具有生物活性、相对分子质量较小的蛋白激素;是第一个被阐明化学结构的蛋白质。它是机体中重要的物质,可作用于全身几乎所有的组织细胞,具有促进糖原、脂类及蛋白质合成的作用;近年来大量研究证实,其还有调节生物酶活性、进而促进细胞的生长及调控特异基因转录的作用,在维持和控制细胞生长、增生、分化、成熟和再生等方面具有重要作用。

1 胰岛素、胰岛素受体及其底物的化学结构

胰岛素是由 51 个氨基酸组成的双链多肽激素;A 链有 21 个氨基酸,B 链有 30 个氨基酸,A 链、B 链折叠在一起形成了致密的胰岛素原粒。胰岛素受体(insulin receptor, IR)属单个跨膜 α 螺旋的酪氨酸蛋白

激酶受体型,是一种跨膜糖蛋白,由 2 个 α 亚单位和 2 个 β 亚单位构成四聚体。 α 亚单位由 719 个氨基酸残基组成,完全裸露在细胞膜外,是 IR 结合胰岛素的主要部位。 β 亚单位由 620 个氨基酸残基组成,分为 3 个结构域:N 端 196 个氨基酸残基伸出膜外;中间是含有 23 个氨基酸残基的跨膜结构域;C 端伸向膜内侧,为蛋白激酶结构域。IR 又分为 2 种异构体,即 IR-A 和 IR-B,其中 IR-A 能和胰岛素结合。IR 基因结构已经阐明,位于 19 号染色体的短臂上,长度 150 kB,含有 22 个外显子和 21 个内显子。IR 的许多作用都需要其辅助分子即胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)的参与。IRS 是受体后信号传导蛋白:包括 IRS-1~4 和 IRS p53,具有一个高度保守的 N-末端和一个相对保守的 C-末端。C-末端具有多个潜在的酪氨酸磷酸化的结构域,能结合含肉瘤同源区段 2(src homology 2 domain, SH2)功能区的蛋白质。N-末端包含 3 个重要的功能区:1 个 PH(pleckstrin homology)功能区和 2 个相应的酪氨酸磷酸化的结合区(phospho-tyrosine

作者单位:400016 重庆医科大学附属第一医院眼科(陈小雄、周善璧),内分泌科(蒋袁娟)

通讯作者:周善璧 (Email:zhoushanbi@yahoo.com.cn)

binding, PTB)。IRS 分子信号转导的特异性取决于 PTB 区与 IR 之间不同的反应及 C-末端区域的多样性。目前认为,介导胰岛素信号级联效应的主要是 IRS-1 和 IRS-2^[1-2],但不同 IRS 其分布和功能是不同的,IRS-1 和 IRS-2 在胰岛素经典的代谢作用中起主要作用^[3-4]。

2 胰岛素和 IR 在眼表的分布

胰岛素能迅速到达全身各器官组织,同样眼部滴用胰岛素也可迅速扩散到全身血液系统^[5]。既往研究证实房水中含有胰岛素;Rocha 等^[6]首次报道了泪膜中胰岛素含量的测定,宋秀君等^[7]也用放射免疫法检测到正常人与干眼患者泪膜中的胰岛素含量,并用免疫组织化学法对来自眼库的人角膜和结膜组织的胰岛素进行检测,发现角膜中胰岛素主要分布在上皮层细胞胞浆中,偶见于细胞膜;结膜中胰岛素主要分布于上皮细胞胞浆中。在胞浆中的大量表达可能代表了胰岛素新的合成或其亚单位的合成池,也表示角膜、结膜上皮可能具有自身分泌胰岛素的功能。

IR 是胰岛素信号转导的起始部位,也广泛分布于全身各个系统,并存在于多数哺乳动物细胞表面,如肝、肌肉和脂肪及非典型的靶细胞;也包括胰岛素靶细胞,如循环血细胞、小肠、脑和性腺细胞。每个细胞有 1 000 ~ 300 000 个受体,其中以脂肪细胞和肝细胞上的数量为最多。研究证实 IR 也分布于眼部各组织中^[8-9];在眼表方面,Rocha 等^[6]研究发现在角膜所有上皮细胞层胞浆中都表达 IR,也有部分表达于细胞膜上,这与胰岛素在角膜上的分布一致。Feldman 等^[10]动物实验中发现牛角膜内皮细胞每个表达 IR 约有 7 000 个。但角膜基质中是否表达 IR,目前未见报道。

3 胰岛素在角膜损伤治疗中的作用

3.1 角膜损伤后局部反应

角膜是主要的屈光介质,正常角膜组织由于血管、淋巴管缺乏和血-房水屏障的存在,一般不含各炎性细胞和因子(角膜郎格罕斯细胞仅分布于角膜周边部上皮层);同时角膜富含感觉神经,神经末梢在角膜内脱髓鞘,从前弹力层后分支进入上皮细胞层。角膜损伤后与炎症有密切关系:伤后 4 h 白细胞侵入周边角膜基质、上皮缺损区,特别是创缘处;扫描电镜下可见许多经泪膜而来的白细胞;至伤后 24 h 整个角膜中央弥漫浸润了白细胞和少量单核巨噬细胞。Chang 等^[11]研究表明角膜碱烧伤早期至恢复期均有白细胞浸润;同时也出现角膜及周边蛋白的改变;陆培荣

等^[12]对小鼠角膜碱烧伤后发现前炎性因子 IL-1 α 、IL-1 β 及 IL-6 表达增强及参与调控白细胞迁移的趋化因子及其受体明显上调。近期国内外研究表明角膜损伤、角膜移植后,局部微环境的改变与角膜上皮、基质细胞的凋亡发生和凋亡调控密切相关^[13-14]。在角膜上皮清创术中,角膜上皮被刮除,暴露其下的基底膜,可以观察到角膜基质细胞立即出现凋亡。正常角膜的上皮细胞、基质细胞和内皮细胞存在凋亡抑制基因 Bcl-2、Bcl-xl 和凋亡促进基因 Bax,同时也存在 Fas 和 Fas 配体(FasL)的表达^[15]。当角膜组织受损后其凋亡基因表达明显增强,张磊等^[16]研究真菌性角膜炎发现血清中游离 Fas 和 FasL 改变并不明显而房水中游离 FasL 浓度高于正常人水平,考虑主要是由眼前房局部的细胞产生。最近 Wilson 等^[17]对角膜伤口愈合中凋亡的作用进行了研究,发现角膜损伤修复与组织炎症和细胞的凋亡密切相关。

3.2 胰岛素治疗角膜损伤

胰岛素生物学功能很多,包括促进蛋白质等生物大分子的合成,细胞的增生、分化,影响摄食及体重,维持细胞的生存等。近年来国内外研究证实胰岛素在其他组织器官损伤中具有抗炎和抗凋亡的治疗作用^[18-20]。在角膜损伤治疗的研究情况为:(1)角膜上皮。糖尿病角膜损伤治疗方面研究发现局部应用胰岛素明显加快损伤角膜上皮的愈合^[21-22],其发挥的主要作用并不依赖于降血糖作用,而是由于胰岛素直接作用于角膜的胰岛素受体所致。但胰岛素对健康大鼠角膜上皮损伤没有明显影响^[21],因此胰岛素在非糖尿病角膜损伤的作用尚有争议。以往研究认为胰岛素可使损伤局部的角膜上皮增生,近年来研究显示修复受损区角膜上皮来自于周边角膜上皮的增生和迁移^[23-24],这种新的现象可能与胰岛素在胞内信号传递有关。(2)角膜基质中富含胶原蛋白,其对角膜损伤的恢复有着重要作用,国外在含胰岛素的培养基中研究证实胰岛素可促进角膜胶原的合成^[25]。(3)角膜富含感觉神经,而较早就有人证实胰岛素可刺激培养的神经元再生及神经元的突触分化和成熟,这对角膜损伤后神经的恢复有重要的意义。Toth 等^[26]研究鞘内注射胰岛素有利于周围神经的恢复,也证实胰岛素与 IR 结合促进神经的生长与修复。潘颢等^[27]在体外培养研究中表明神经元分化与胰岛素浓度有一定相关性。但由于胰岛素在对角膜神经损伤的保护性研究目前国内外未见报道,故值得进一步研究。(4)角膜内皮。Wesotek-Czernik 等^[28]对糖尿病患者角膜内皮细胞进行研究发现胰岛素治疗组比口服降糖药组细胞数量

多,形态变化也小。另外以往研究表明角膜保存液中添加胰岛素并未出现明显的抑制内皮细胞凋亡的作用,但目前主要的保存液中均加有胰岛素(如 Optisol 液)并发现有延长内皮细胞的活性,其作用机制有待进一步分析。角膜损伤中,炎症与凋亡在细胞和组织坏死中起着重要作用,而胰岛素及 IR 可能正是通过抑制炎症、控制细胞凋亡来发挥作用。

4 胰岛素治疗角膜损伤的机制

胰岛素的作用主要依赖其信号传导:胰岛素首先与 IR 的 α 亚基结合,并导致其变构,立即通过疏水跨膜区致 β 亚基变构和受体寡聚化,从而激活受体酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK), PTK 磷酸化 IRS 并使之与 SH2 结构域的信号分子结合,激活 2 条信号途径:磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI_3K) 途径和丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径。而胰岛素可能通过此信号途径参与角膜细胞损伤的炎症与凋亡调控。

4.1 PI_3K 途径即胰岛素 IRS-I- PI_3K -PKB 信号传导通路

胰岛素与 IR 结合使 IR 变构激活后,通过 IRS-I 的磷酸化酪氨酸与 PI_3K 的 P_{85} 亚单位结合,使 P_{85} 变构并活化催化亚单位 P_{110} 的激酶活性,调节 P_{110} 和 P_{85} 亚单位的比例来活化 PI_3K , 而 PI_3K 可特异催化细胞质膜上的 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol-3,4-trisphosphate, PIP_2) 使之成为 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP_3)。 PIP_3 与 PKB 的 PH 结构区域结合,进而激活 PKB。而 PKB/AKT(蛋白激酶 B) 与组织炎症和细胞凋亡的抑制有密切的关系,是抗炎与凋亡的最重要的调节因子。

4.1.1 胰岛素通过 PKB 抗炎可能机制 (1) 促进 NO 的生成和释放,抑制核因子 NF- κ B 表达。Gao 等^[29] 对心肌缺血动物模型给予胰岛素,发现其 PKB/Akt 和磷酸化 eNO(内皮型 NO) 明显升高,认为胰岛素通过 PI_3K 途径激活 Akt,从而增加 eNO 的合成。eNO 不仅能调节血管舒张,还是一种重要的抗炎分子。体外实验中 Magsino 等^[30] 发现人血管内皮细胞合成 eNO 与胰岛素浓度呈剂量依赖性。有研究证实在胰岛素作用下当 NO 释放增加和 NOS 的表达增强时 NF- κ B 的水平降低, NF- κ B 的抑制蛋白 I κ B 浓度升高^[31-32]。NF- κ B 是与炎症存在着广泛关联的核转录因子,在炎症反应中发挥关键作用。胞浆中 NF- κ B 与 I κ B 结合后, NF- κ B 的核转移信号 NLS 被覆盖处于无活性状态。当受刺激时, I κ B 被蛋白酶小体降解,释放出 NF- κ B,后者随即转位到核内,激活其靶基因(如 IL-6、TNF- α 黏附

分子和 CRP 的基因)的转录与表达,而释放出炎症因子产生炎症反应;同时炎症因子也能够促使 NF- κ B 与 I κ B 解离,上调其活性,形成一种正反馈调节机制,增强炎症反应的程度。胰岛素主要通过此方式表达抗炎作用。(2) 增加抗炎因子的表达,如 IL-4、IL-10。最近研究证实胰岛素可明显降低各种炎症因子的浓度,同时促进抗炎因子的表达,认为可能也与 NO 合成增加有关。

4.1.2 胰岛素通过 PKB 抗凋亡可能机制 (1) 调节 Bcl-2 家族。激活的 PKB,能使 BAD 等促凋亡因子磷酸化失活,并释放出 Bcl-xl、Bcl-2,而后二者能抑制细胞凋亡。研究证实胰岛素有增加 Bcl-2 蛋白表达抑制凋亡^[33],当胰岛素缺陷时 Bcl-2/Bax 比例明显降低而导致细胞凋亡^[34]。(2) 抑制线粒体释放促凋亡因素。Ricci 等^[34] 研究表明胰岛素缺乏明显使氧自由基增加,导致线粒体 DNA 损伤,最后使编码线粒体电子传递链的蛋白损伤而引起细胞凋亡,而活化的 PKB 能抑制线粒体对细胞色素 C 等的释放,进而抑制细胞凋亡。(3) 对半胱天冬酶(caspase)家族的作用。Caspase 家族是重要的参与细胞凋亡的分子如 caspase-3,能切割底物,引起某些蛋白质裂解和 DNA 断裂,最终导致细胞凋亡。胰岛素一方面通过 Bcl-2 阻止细胞色素 C 自线粒体中释放出来,避免细胞色素 C 对 caspase 的激活,进而抑制细胞凋亡的发生。另一方面,胰岛素通过激活 PKB,使凋亡相关因子磷酸化,抑制其活性,如直接催化 caspase-3、caspase-9 磷酸化而使之失活。

4.2 MAPK 途径即胰岛素 IRS-I-Ras-MAPK 信号传导通路

IRS-I 通过氨基末端磷酸化的酪氨酸与 IR 相连后,生长因子受体连接蛋白 2(growth factor binding protein 2, Grb₂) 和 IRS-I 上数个磷酸化的酪氨酸残基与鸟苷酸交换因子形成复合物,使 Ras-GDP 转为有活性的 Ras-GTP,激活下游 Raf 激酶,再使 MAPK 磷酸化而被级联激活,MAPK 将活化信号转入核内,进而调控转录因子的表达,启动相应基因转录系统发挥抗细胞凋亡的作用。高峰等^[35] 研究心肌细胞缺血时输注胰岛素并未观察到对 MAPK 活性有明显影响,表明胰岛素抗心肌凋亡作用可能主要不是通过 MAPK 信号转导途径实现的。这说明胰岛素 Ras-MAPK 途径在抑制角膜细胞凋亡方面的作用尚需进一步研究。在抗炎方面,以往认为胰岛素主要通过 PI_3K 途径发挥作用,而最近 Viardot 等^[36] 进行体外实验证实胰岛素 MAPK 途径也参与炎症调节:通过 MAPK 的磷酸化促使 T 细胞分化,并向 Th2 方向转化,调节 Th1/Th2 平衡,使炎症

因子降低而抗炎因子水平表达增高。表明胰岛素可以通过多种途径抑制炎症,但在角膜损伤方面与体内其他组织抑制炎症情况还需进一步研究。

5 展望

胰岛素对角膜损伤治疗可以避免激素类药物长期使用的不良反应,同时可能具有保护和修复角膜神经的优势。尽管目前胰岛素在角膜损伤治疗方面研究比较少,但动物试验已证明胰岛素在治疗角膜损伤方面有较明显的效果,在治疗其他组织器官方面也取得了良好疗效。随着胰岛素在角膜损伤应用的基础与临床研究的不断深入,胰岛素可能成为治疗角膜损伤的有效手段之一,为临床角膜损伤的治疗开辟了一个新的治疗领域。

参考文献

- Saltiel AR, Pessin JE. Insulin signaling pathways in time and space [J]. *Trends Cell Biol*, 2002, 12(2): 65-71
- Giovannone B, Scaldaferrri ML, Federici M, et al. Insulin receptor substrate (IRS) transduction system: distinct and overlapping signaling potential [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000, 16(6): 434-441
- Steen E, Terry BM, Rivera EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - is this type 3 diabetes [J]? *Alzheimers Dis*, 2005, 7(1): 63-80
- Kaburagi Y, Satoh S, Yamamoto-Honda R, et al. Insulin-independent and wortmannin-resistant targeting of IRS-3 to the plasma membrane via its pleckstrin homology domain mediates a different interaction with the insulin receptor from that of IRS-1 [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(8): 992-1004
- Pillion DJ, Bartlett JD, Meezan E, et al. Systemic absorption of insulin delivered topically to the rat eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991, 32(12): 3021-3027
- Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, et al. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-1 receptor on the human ocular surface [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(4): 963-967
- 宋秀君, 王金华. 干眼患者和正常人泪液中胰岛素含量的测定及比较 [J]. *眼科研究*, 2007, 25(5): 367-369
- Rocha EM, de Mlima MH, Carvalho CR, et al. Characterization of the insulin-signaling pathway in lacrimal and salivary glands of rats [J]. *Curr Eye Res*, 2000, 21(5): 833-842
- Hitchcock PF, Otteson DC, Cirenza PF. Expression of the insulin receptor in the retina of the goldfish [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(9): 2125-2129
- Feldman ST, Gately D, Seely BL, et al. Stimulation of DNA synthesis and c-fos expression in corneal endothelium by insulin or insulin-like growth factor-II [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34(6): 2105-2111
- Chang JH, Gabison EE, Kato T, et al. Corneal neovascularization [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2001, 12(4): 242-249
- 陆培荣, 李龙标, 张学光. 小鼠角膜碱烧伤后前炎症因子、趋化因子及其受体的表达 [J]. *眼科研究*, 2007, 25(4): 256-260
- 陈敏, 史伟云, 王富华, 等. 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4-凋亡相关蛋白配体双功能蛋白抑制小鼠角膜移植免疫排斥反应的研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2008, 44(1): 56-60
- 李冰, 李晋春, 王效武. 紫外线光损伤角膜细胞凋亡的实验研究 [J]. *眼科研究*, 2005, 23(5): 485-487
- Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, et al. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege [J]. *Science*, 1995, 270(5239): 1189-1192
- 张磊, 李廷军, 于化成, 等. 真菌性角膜炎患者房水和血清中 sFas 和 sFasL 的变化 [J]. *国外医学·临床生物化学与检验学分册*, 2003, 24(2): 108-109
- Wilson SE, Chaurasia SS, Medeiros FW. Apoptosis in the initiation, modulation and termination of the corneal wound healing response [J]. *Exp Eye Res*, 2007, 85(3): 305-311
- Wu XH, Yang SH, Duan DY, et al. Anti-apoptotic effect of insulin in the control of cell death and neurologic deficit after acute spinal cord injury in rats [J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(9): 1502-1512
- Tsuruta S, Matsumoto M, Fukuda S, et al. The effects of cyclosporin A and insulin on ischemic spinal cord injury in rabbits [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(6): 1722-1727
- Jeschke MG, Boehning DF, Finnerty CC, et al. Effect of insulin on the inflammatory and acute phase response after burn injury [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(9): S519-523
- Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, et al. Use of topical insulin to normalize corneal epithelial healing in diabetes mellitus [J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125(8): 1082-1088
- Zagon IS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Insulin treatment ameliorates impaired corneal reepithelialization in diabetic rats [J]. *Diabetes*, 2006, 55(4): 1141-1147
- Shanley LJ, McCaig CD, Forrester JV, et al. Insulin, not leptin, promotes in vitro cell migration to heal monolayer wounds in human corneal epithelium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(4): 1088-1094
- Lyu J, Lee KS, Joo CK. Transactivation of EGFR mediates insulin-stimulated ERK1/2 activation and enhanced cell migration in human corneal epithelial cells [J]. *Mol Vis*, 2006, 12: 1403-1410
- Musselmann K, Kane B, Alexandrou B, et al. Stimulation of collagen synthesis by insulin and proteoglycan accumulation by ascorbate in bovine keratocytes in vitro [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(12): 5260-5266
- Toth C, Brussee V, Martinez JA, et al. Rescue and regeneration of injured peripheral nerve axons by intrathecal insulin [J]. *Neuroscience*, 2006, 139(2): 429-449
- 潘灏, 章翔, 刘卫平, 等. 不同浓度胰岛素对小鼠神经干细胞分化的影响 [J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2005, 18(4): 204-207
- Wesotek-Czernik A, Bartela J, Zamojska E, et al. Evaluation of corneal endothelium morphology in diabetic patients [J]. *Klin Oczna*, 2007, 109(10-12): 410-412
- Gao F, Gao E, Yue TL, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: The roles of PI3-Kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation [J]. *Circulation*, 2002, 105(12): 1497-1502
- Magsino CH, Jr, Hamouda W, Chanim H, et al. Effect of triiodothyronine on reactive oxygen species generation by leukocytes, indices of oxidative damage, and anti-oxidant reserve [J]. *Metabolism*, 2000, 49(6): 799-803
- Aljada A, Saadeh R, Assian E, et al. Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(7): 2572-2575
- Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kB and stimulates Ikb in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 3257-3265
- 于月成, 辛晓燕, 张峰, 等. 胰岛素对滋养层细胞凋亡的调节作用及机制 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2003, 19(5): 496-498
- Ricci C, Pastukh V, Mozaffari M, et al. Insulin withdrawal induces apoptosis via a free radical-mediated mechanism [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2007, 85(3-4): 455-464
- 高峰, 闫文莉, 张海锋, 等. 胰岛素抑制缺血一再灌大鼠心肌细胞凋亡及其信号转导机制 [J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(3): 153-156
- Viardot A, Grey ST, Mackay F, et al. Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(1): 346-353

(收稿: 2008-12-21 修回: 2009-08-14)

(本文编辑: 王莉红)