

• 慢病专题:代谢性疾病 •

糖尿病前期胰岛素抵抗研究进展

石春喜¹,陈秀林^{2△}

(1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;2. 百色市人民医院,广西 百色 533000)

[摘要] 糖尿病前期(Pre-DM)作为糖尿病发展的重要预警信号,包括空腹血糖受损和糖耐量异常,其患病率在全球均较高,且有较高的发展为 2 型糖尿病的风险。胰岛素抵抗是 Pre-DM 及糖尿病发病的核心环节。近年来,随着代谢性疾病研究的深入,胰岛素抵抗的分子机制、检测手段等领域均取得重要进展。该文从分子机制、检测方法及相关影响因素等方面进行了综述,旨在通过综合分析这些因素为 Pre-DM 的临床预防与治疗策略提供科学参考依据。

[关键词] 糖尿病前期; 胰岛素抵抗; 分子机制; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.03.019 **中图法分类号:**R587.1

文章编号:1009-5519(2026)03-0572-07

文献标识码:A

Research progress of insulin resistance in pre-diabetes mellitus

SHI Chunxi¹,CHEN Xiulin^{2△}

(1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China; 2. Baise People's Hospital, Baise, Guangxi 533000, China)

[Abstract] Pre-diabetes mellitus (Pre-DM), as an important early warning sign of diabetes mellitus development, includes impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Its prevalence is high both globally and in China, and there is a high risk of developing type 2 diabetes mellitus. Insulin resistance is the core link in the onset of Pre-DM and diabetes mellitus. In recent years, with the deepening of research on metabolic diseases, significant progress has been made in the molecular mechanisms, detection methods, and related influencing factors of insulin resistance. This article reviews the perspectives of molecular mechanisms, detection methods, and related influencing factors, aiming to provide scientific reference basis for clinical prevention and treatment strategies of Pre-DM through comprehensive analysis of these factors.

[Key words] Pre-diabetes mellitus; Insulin resistance; Molecular mechanisms; Review

糖尿病前期(Pre-DM)及糖尿病(DM)的发生均是从细胞的胰岛素抵抗(IR)开始的,其致病因素复杂且其发生机制尚未阐明,现将 Pre-DM 的 IR 发生机制研究进展综述如下,以期为临床治疗 Pre-DM 的 IR 提供借鉴。

1 Pre-DM 定义及流行病学

Pre-DM 指的是血糖水平高于正常范围但尚未达到 DM 确诊标准的阶段,是 DM 发病过程中的一个重要预警标志。Pre-DM 包括空腹血糖受损(IFG)和糖耐量异常(IGT),二者可单独或合并出现,是正常糖代谢与 DM 之间的一个转化期。在全球范围内 Pre-DM 已成为一个重大的健康问题。据国际糖尿病联盟发布的《IDF 全球糖尿病地图(第 11 版)》数据显示,2024 年全球 20~79 岁成人中患 IFG 和 IGT 的数量分别为 4.88、6.35 亿,约占成年人的 9.2%、12.0%^[1]。而在中国根据 DM 流行病学调查结果,

Pre-DM 患病率更是高达 35.7%^[2],这一数字令人警醒。Pre-DM 作为 2 型糖尿病(T2DM)的预警信号,其潜在风险不容忽视,前瞻性研究数据表明,每年 Pre-DM 有 5%~10% 的患者会发展为 T2DM,而在更长的时间跨度内,即 10 年内这一比例更是高达 70%,更为严重的是在 20 年内 Pre-DM 的转化率甚至超过 90%^[3],这意味着未经有效干预的 Pre-DM 患者有很大比例将最终被确诊为 DM^[4]。

2 IR 的分子机制

2.1 经典信号通路异常 胰岛素的降糖作用依赖于胰岛素信号通路正常传导,胰岛素信号通路的起始步骤是胰岛素与其受体结合,胰岛素受体(INSR)是一种酪氨酸激酶受体,当胰岛素与其结合后发生自磷酸化,激活酪氨酸激酶活性。激活后的受体可招募多种下游底物,包括 INSR 底物(IRS)家族蛋白、生长因子受体结合蛋白 2(Grb2)、SH2 结构域蛋白(SHC)等。

IR 的分子机制复杂多样,涉及多个信号通路和细胞机制,包括磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K-Akt)通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)这 2 个经典通路。PI3K-Akt 通路主要通过 PI3K,进而激活 Akt。Akt 的激活可促进葡萄糖转运蛋白 4 的易位,从而增加细胞对葡萄糖的摄取。此外,Akt 还可通过雷帕霉素靶蛋白复合物 2 进一步调节代谢过程。MAPK 通路则通过 GRB2 和 SHC 激活上游激活蛋白-MAPK 通路,促进细胞增殖和分化,进而激活 PI3K/Akt 信号通路,促进葡萄糖摄取和利用。信号通路的任何环节的异常皆能引起 IR。

2.2 脂肪-肝脏轴:外泌体微小 RNA(miRNA)与成纤维细胞生长因子 21(FGF21)抵抗的交互作用 脂肪组织与肝脏的跨器官对话在代谢综合征中形成恶性循环,近年来,有研究揭示,肥胖个体脂肪组织分泌的外泌体携带特异性 miRNA 谱,通过循环系统靶向肝脏细胞。据文献报道,在肥胖小鼠的脂肪外泌体中 miR-34a 水平明显升高,而这一变化会抑制肝脏中沉默信息调节因子 1 的表达,进而导致胰岛素信号通路受阻^[5]。更值得关注的是,FGF21 抵抗现象在此轴中扮演关键角色,肥胖诱导的 miR-34a 过表达不仅抑制肝脏自身 FGF21 信号,还会通过外泌体反馈抑制脂肪组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的活性,减少脂肪因子脂联素分泌,进一步加重全身性 IR^[6]。这种脂肪-肝脏轴紊乱还伴随着外泌体 miRNA 谱的级联改变。除 miR-34a 外,肥胖外泌体中 miR-155、miR-222 等促炎 miRNA 水平升高,并通过抑制 PPAR γ 、IRS-1 加剧肝脏脂质沉积^[7]。脂肪移植实验证实,恢复循环外泌体 miRNA 正常谱可使肝 FGF21 mRNA 水平降低 38%,并改善葡萄糖耐量[曲线下面积(AUC)减少 25%]^[8],为基于外泌体 miRNA 调控的精准治疗提供了理论依据。

2.3 内质网(ER)应激(ERS)与炎症信号 ERS 作为 IR 的关键病理机制,其分子调控网络于近年来受到广泛关注,ER 作为细胞内蛋白质折叠与钙稳态的核心器官,在营养过剩、氧化应激等代谢压力下易发生功能失调。OZCAN 等^[9]研究表明,肥胖会通过激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路,使 IRS-1 丝氨酸磷酸化水平升高,明显抑制其酪氨酸磷酸化及下游信号传导,导致胰岛素信号传导受阻。动物实验发现,高脂饮食诱导的肥胖大鼠模型中脂肪组织 ERS 标志物(GRP78)明显上调,伴随肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6)分泌量增加 2~3 倍,这些因子通过激活 Toll 样受体 4(TLR4)/抑制性 κ B 激酶 β (IKK β)通路,进一步加剧肝细胞和脂肪细胞的 ERS,这种相互作用不仅促进了炎症反应,还加剧了 IR 的发展,形成“ERS-自噬障碍-IR”的级联反应^[10],进一步证明肥胖患者的脂肪组织中 ERS 标志物与炎症因子水平呈

正相关。此外,ERS 还通过诱导细胞凋亡相关基因的表达,导致胰岛 β 细胞功能受损,进一步加重 IR。一项跟踪了 220 例 IFG 患者的前瞻性队列研究发现,ERS 相关基因活化转录因子 6、蛋白激酶 R 样内质网激酶高表达者进展为 T2DM 的风险增加 2.3 倍^[11]。

2.4 肠-脑轴:肠道菌群代谢物短链脂肪酸(SCFAs)调控中枢 IR 作为代谢调控的核心通路,肠-脑轴通过 SCFAs 介导的菌群-宿主互作机制深刻影响胰岛素敏感性。肠道菌群发酵膳食纤维产生的乙、丙、丁酸可通过激活 G 蛋白偶联受体(GPR41/43)和抑制组蛋白去乙酰化酶双重机制调节中枢代谢。相关机制研究表明,丁酸不仅能透过血脑屏障激活下丘脑 AgRP 神经元 GPR41 受体增强胰岛素信号^[12],还可通过抑制小胶质细胞 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体活化,使促炎因子 IL-1 β 、IL-6 水平降低 40%~60%^[13],对中枢神经系统的胰岛素敏感性具有重要的调控作用。动物实验证实,补充丁酸盐使高脂饮食小鼠下丘脑 INSR 磷酸化水平提升 40%,同时,下丘脑炎症标志物离子钙结合接头分子 1、胶质纤维酸性蛋白表达下降 60%^[14]。

2.5 表观遗传修饰 近年来,有研究表明,表观遗传调控机制在 IR 中的关键作用已被逐步揭示,其通过动态整合环境刺激与遗传易感性,形成可逆的代谢记忆效应。核心调控途径包括 DNA 甲基化、组蛋白共价修饰和非编码 RNA 网络,三者通过时空特异性协同作用重塑代谢相关基因的表达图谱。在 DNA 甲基化领域,临床研究发现,脂肪细胞中 PPARG 基因的超甲基化是 IR 最早出现的表观遗传事件,其启动子甲基化水平与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈明显正相关^[15],表明 PPARG 基因甲基化可能在 IR 发病中具有关键作用。一项基于上海市双生子队列的研究证实,全基因组甲基化水平每升高 10%,IR 指数增加 4.55 单位,提示甲基化累积效应^[16]。组蛋白修饰作为动态表观遗传调控的核心模块,GAO 等^[17]发现,ER 锚定蛋白囊泡相关膜蛋白关联蛋白 B 通过相分离机制稳定 IRS-1 信号体,其缺失导致组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸乙酰化(H3K27ac)修饰在胰岛素响应元件区域减少 42%,进而抑制胰岛素信号通路中关键基因的表达,削弱胰岛素信号传导,这一发现阐明了组蛋白修饰异常与胰岛素信号通路功能障碍的直接因果关系。非编码 RNA 通过表观遗传调控网络深度参与 IR 的病理进程。有研究发现,miR-143 在非 DM 肥胖人群的脂肪组织中异常高表达,其水平与 HOMA-IR 指数呈明显负相关^[18];并且 miR-126 在 Pre-DM 及 DM 患者血浆中明显低表达,与空腹血糖、胰岛素水平、HOMA-IR 均呈负相关^[19]。动物试验进一步证实,在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中注射 miR-126 模拟物后小鼠骨骼肌 INSR 磷酸化水平提升 35%,葡萄糖

摄取率增加 20%^[20],从而改善 IR。长链非编码 RNA (lncRNA) 则通过更复杂的空间调控机制发挥作用,如 CHEN 等^[21]发现,激酶激活相关长链基因间非编码 RNA 通过海绵吸附 miR-143,解除其对缺氧诱导因子 1 α 的转录抑制,进而促进脂肪组织中促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 的异常表达,最终形成“lncRNA-miRNA-转录因子”调控轴,驱动肥胖相关 IR。三大表观机制通过时空特异性协同,共同构成 IR 发生的关键分子基础。

2.6 线粒体动力学异常:分裂/融合失衡的代谢后果 线粒体作为有机体细胞内尤为重要的细胞器的一种,其动力学异常导致的融合/分裂失衡是 IR 的重要病理机制。具体而言,线粒体融合蛋白 1/2 和动力相关蛋白 1(Drp1) 的表达失衡会导致线粒体功能障碍,进而影响腺苷三磷酸生成和增加活性氧(ROS)的产生。赵斐等^[22]研究表明,高脂饮食或肥胖状态下 Drp1 介导的分裂活性增强而融合功能受损,导致线粒体网络碎片化,伴随氧化磷酸化效率下降和 ROS 过度积累。过量 ROS 通过激活 JNK/p38 MAPK 等应激通路,抑制 IRS1 的酪氨酸磷酸化,从而阻碍胰岛素信号传导^[23]。线粒体动力学失衡会明显削弱脂肪酸 β 氧化能力,促使脂质中间产物(如二酰甘油和神经酰胺)积累,并通过激活蛋白激酶 C 干扰胰岛素信号通路的正常传递^[24]。此外,线粒体分裂异常导致帕金蛋白介导的自噬受阻,形成功能异常线粒体堆积与代谢紊乱的恶性循环^[14]。有研究发现,在饮食诱导的肥胖(高脂饮食)小鼠中部分敲除骨骼肌中的 Drp1(约 30% 敲减)能改善全身葡萄糖耐量和胰岛素敏感性,其机制与减少线粒体 ROS(过氧化氢)的产生、恢复线粒体动态平衡等有关^[25],进一步印证线粒体质量控制是 IR 中的核心地位。

2.7 新型调控靶点 随着 IR 分子机制的研究不断深入,多个新的基因调控节点被发现。YU 等^[26]发现内体相关蛋白含锌指 FYVE 结构域蛋白 28 通过其 FYVE 结构域锚定早期内体,抑制循环内体生成并加速其向晚期内体转化,促进磷酸化 INSR 的溶酶体降解,从而阻断胰岛素信号传导。JIN 等^[27]发现,肝脏特异性的 BTB 与 CNC 同源蛋白 1 基因调节 INSR 的磷酸化状态,控制肝脏胰岛素信号传导和血糖稳态,进而介导 IR 的发生,为治疗 IR、T2DM 提供了潜在的新靶点。此外,YUAN 等^[28]研究的含 PR 结构域蛋白 16 缺失模型表明,足细胞中该蛋白的缺乏通过抑制神经前体细胞发育性下调蛋白 4 样蛋白转录,增强 IKK β 稳定性,导致 IRS-1 第 307 位丝氨酸磷酸化并加速其降解,从而抑制 INSR 信号通路的激活。这些研究为 IR 的治疗提供了新的潜在靶点。胰岛素信号通路的级联反应涉及多器官协同及表观遗传修饰,现有研究尚未完全阐明其时空特异性调控网络,并且

针对这些新靶点的潜在治疗策略尚未经过临床验证,其长期效果、潜在不良反应,以及在不同人群中的安全性仍需进一步研究。

3 IR 的检测方法

3.1 临床检测指标 目前,临床常用的 IR 检测指标包括稳态模型评估法 HOMA-IR 和高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术。HOMA-IR 是基于空腹血糖和空腹胰岛素水平且通过数学模型计算 IR 的指标,易受昼夜节律、饮食和应激状态的影响。在 Pre-DM 及 DM 患者中 HOMA-IR 的准确性可能受到限制,因其假设肝脏和外周组织的 IR 是同步的,但实际上二者的 IR 可能并不一致,在 Pre-DM 及 DM 患者中肝脏的 IR 可能更为明显,而外周组织的 IR 可能相对较轻。IR 的“金标准”检测方法为高胰岛素-正常血糖钳夹技术,该技术通过静脉输注胰岛素,使血糖维持在正常水平,直接测量全身葡萄糖处置率(M 值),但由于其操作复杂、费用较高,难以在临床广泛应用。

3.2 新兴检测技术 近年来,随着生物技术的发展,一些新兴的检测技术为 IR 的评估提供了新的手段。以皮肤晚期糖基化终产物荧光检测和呼吸丙酮分析为代表的无创光学技术为早期筛查开辟了新路径,前者通过特定波长激发皮肤胶原蛋白糖基化产物,其荧光强度反映血糖控制时间,可能间接关联 IR^[29];后者利用选择性离子流动管质谱实现 ppb 级精度检测,已被用于 DM 等代谢性疾病的监测,如李青原等^[30]利用选择离子流动管质谱法检测 T2DM 患者呼吸丙酮浓度时发现,其与血糖水平存在一定的相关性,且检测灵敏度高,能为疾病的早期诊断和管理提供帮助。基于基因检测的 IR 标志物研究取得了重要进展。PPAR γ 基因的 Pro12Ala 多态性已被证实与胰岛素敏感性明显相关^[28],转录因子 7 样蛋白 2 基因变异可明显增加 T2DM 和 IR 风险^[31]。近年来研究发现,脂联素(ADIPOQ)基因多态性与 IR 明显相关,其编码的脂联素水平降低是 IR 的重要标志^[32]。此外,线粒体 DNA 突变(m. 3243A>G)可通过干扰氧化磷酸化效率导致能量代谢异常,提示线粒体功能障碍可能是 IR 的重要诱因之一,为能量代谢异常提供了新的遗传学解释^[33]。通过检测与胰岛素信号传导通路相关的基因多态性可预测个体发生 IR 的风险。代谢组学技术也为 IR 的检测提供了新的思路。有研究表明,血浆游离脂肪酸^[34]、支链氨基酸^[35]、TyG 指数^[36] 等代谢物组合模型能有效预测 IR。这些代谢标志物不仅能反映 IR 的状态,还能提供关于代谢紊乱的相关信息,有助于 Pre-DM 的 IR 早期诊断和风险评估。有研究发现,TyG 指数结合空腹甘油三酯和血糖水平在人群中的 IR 诊断效能优于 HOMA-IR^[37]。影像学技术也为 IR 的评估提供了无创手段。磁共振波谱(MRS)能定量测定肝内脂质含量,从而间接反映肝脏

的 IR^[38]。与传统有创检测方法比较, MRS 技术具有无创、可重复性强等优势, 适用于长期监测。并且 MRS 技术还可用于评估其他组织(如肌肉和脂肪组织)的代谢状态, 为全面了解 IR 的病理生理机制提供了可能^[39-40]。

4 IR 的影响因素

4.1 传统影响因素 在 Pre-DM 多种传统影响因素均可导致 IR。在增龄与遗传方面有研究表明, 40~<60 岁人群 Pre-DM 患病率为 48.6%, 60~<80 岁人群 Pre-DM 患病率增加为 68.7%^[41]; DM 具有一定的家族聚集性, 这种家族聚集性可能归因于遗传因素的传递。王巍等^[42] 研究分析有 T2DM 家族史但自身血糖正常者的基因表达谱时发现, 这些个体的胰岛素敏感性明显下降了 41%, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明家族遗传史与 IR 密切相关。肥胖也是关键因素, 如黄彩艳等^[43] 探讨了 Pre-DM 合并肥胖患者血脂水平与 IR 的关联, 其将 80 例 Pre-DM 患者按身体质量指数(BMI)分为肥胖组和非肥胖组, 检测多项生理指标后发现, 肥胖组患者 BMI、空腹胰岛素水平、HOMA-IR、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇水平均明显高于非肥胖组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 表明肥胖在 Pre-DM 患者中可能加剧 IR 及血脂代谢异常。当人体肥胖时脂肪细胞会发生变化, 影响胰岛素信号通路。运动不足同样会增加 IR 风险, 规律运动能调节脂肪代谢、改善胰岛素敏感性。美国 DM 预防计划开展的一项为期 3 年的调查也提供了有力证据, 证实了体力活动在预防 DM 方面的积极效应, 其发现在那些通过饮食控制及达到运动目标的患者中 DM 发病率降低了 58%^[44]。吸烟对胰岛 β 细胞分泌胰岛素的能力具有负面影响, 同时还会增加 IR。有研究表明, 与非吸烟者比较, 每天吸烟者表现出更高的 IR 指数, 且其胰岛素分泌指数则明显低于非吸烟者^[45]。另外, 饮酒与 Pre-DM 的关系也备受关注, 瑞典的一项随访研究表明, 过量饮酒与 Pre-DM 发病风险的明显增加存在关联, 相比之下, 当饮酒量处于较低或中等水平时 Pre-DM 发病风险则相对较低^[46]。在代谢因素中高血压、高血脂、高尿酸血症等均与 IR 密切相关。对这些传统影响因素进行研究有助于深入理解 Pre-DM 的 IR 机制, 为防治提供依据。

4.2 新兴影响因素

4.2.1 睡眠质量与神经内分泌调控 在探讨 Pre-DM 向 T2DM 转化的众多风险因素中睡眠质量差日益受到学术界的广泛关注。有对 Pre-DM 患者进行 3 年随访研究表明, 与睡眠质量较差的患者比较, 睡眠质量良好者转归为正常糖耐量的比例明显更高^[47]。深入探究这一现象的潜在机制认为, 长期睡眠不足与质量欠佳可能通过加重机体的应激反应进而促进 IR 的发展。应激反应作为机体对外部或内部挑战的一

种适应性反应涉及多种激素和信号的释放以维持内环境的稳定。然而, 当应激反应持续存在或过度激活时其可能导致一系列代谢紊乱, 包括 IR。在睡眠质量差的情况下机体可能长期处于应激状态, 引起下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活、交感神经的兴奋和皮质醇等应激激素分泌升高^[48]。皮质醇等激素具有拮抗胰岛素的作用, 能抑制 INSR 的表达和信号传导, 从而降低机体对胰岛素的敏感性^[49]。此外, 睡眠质量差还可能影响其他与代谢相关的激素, 如生长激素、褪黑素等, 进一步加剧代谢紊乱^[50]。因此, 对糖调节受损患者而言改善睡眠质量不仅是提升生活质量的重要措施, 更是预防 T2DM 发生的关键策略。

4.2.2 维生素 D 营养状况 维生素 D 这一脂溶性维生素在人体生理活动中发挥着至关重要作用。近年来, 维生素 D 对代谢性疾病, 尤其是与 DM 的关联受到广泛关注。人体内维生素 D 的主要存在形式是 25 羟维生素 D [25(OH)D], 其是评估个体维生素 D 状态的核心指标。有研究表明, 相较于糖代谢正常者, Pre-DM 患者维生素 D 水平普遍较低, 且维生素 D 缺乏与 Pre-DM 风险增加存在一定关联^[51]。临床干预研究进一步证实, 对 25(OH)D < 15 ng/mL 的 Pre-DM 患者给予骨化三醇(0.25 μ g/d, 3 个月)治疗后 IR 状况和胰岛功能均得到明显改善^[52]。维生素 D 改善 IR 的分子机制呈多维度调控特征, 一方面, 维生素 D 能与胰岛 β 细胞上的膜受体结合, 从而激活这些细胞的钙离子通道, 使钙离子内流^[53]。这一过程能刺激胰岛素的释放, 并对胰岛 β 细胞起到保护作用, 提高其分泌胰岛素的效率。另一方面, 维生素 D 还展现出强大的抗炎作用, 能抑制炎症因子的合成, 从而减轻体内的炎症反应^[54]。炎症反应是 IR 发生和发展的一个重要因素, 因此, 维生素 D 的这一抗炎作用有助于改善 IR 状态。此外, 维生素 D 还能调节免疫细胞和炎症细胞的增殖与分化, 并通过上调抗炎途径进一步发挥其抗炎作用^[55]。同时, 维生素 D 可上调 INSR 的表达, 这一作用能增强胰岛素信号通路的传导, 从而加强胰岛素对葡萄糖的转运作用, 进一步改善 IR^[56]。因此, 保持适当的维生素 D 水平对维护人体健康, 特别是预防代谢性疾病(如 DM)具有重要意义。

4.2.3 肠道菌群 肠道菌群是定植于人体肠道内的微生物菌群, 与宿主能量代谢、免疫调节、疾病发展密切相关。近年来, 其在疾病诊疗和个性化营养干预方面的独特作用日益受到学界关注。有研究表明, 肠道微生物群的失调是 DM 发生和发展的诱因之一^[57]。处于 Pre-DM 阶段的人群肠道菌群通常呈有益菌减少、条件致病菌增多、整体微生物多样性降低等特征。王智峰等^[58] 研究进一步证实, 相较于健康者, 糖耐量受损患者肠道内主导菌群(如拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门)丰度明显下降。最新的研究表明, 肠道菌

群的碳水化合物代谢在 IR 中发挥着重要作用。日本理研综合医学中心研究表明,某些肠道细菌,如毛螺菌科会促进单糖在肠道的积累,进而加剧 IR 和低度炎症;而拟杆菌目丰度较高的个体则表现出更低的 IR 水平^[59]。在 Pre-DM 患者中肠道菌群的失调往往伴随着革兰阴性菌数量的增加,这些细菌的细胞壁成分内毒素(LPS)会释放进入血液,引发代谢性 LPS 血症,LPS 可通过激活 TLR4/核因子- κ B 通路促进炎症因子释放,导致胰岛 β 细胞功能障碍和凋亡,进而引发胰岛素分泌不足,从而加剧了 IR 的发生和发展^[60]。基于上述机制益生菌干预成为潜在的治疗策略。一项随机对照试验表明,对 Pre-DM 及早期 T2DM 患者补充特定的益生菌 12 周后可能有助于预防和降低 DM 并发症风险^[61],这将为益生菌在 DM 预防和治疗领域的应用提供了科学依据,表明靶向调节肠道菌群可能成为改善 Pre-DM 患者 IR、延缓 DM 进展的有效手段。

5 小 结

Pre-DM 作为 DM 发展的重要阶段,其高患病率和潜在风险不容忽视。IR 作为 Pre-DM 核心病理机制,涉及经典信号通路异常、脂肪-肝脏轴、ERS 与炎症、肠-脑轴、表观遗传修饰、线粒体动力学异常等多维度调控网络。在检测技术方面,传统指标存在局限性,基因检测、代谢组学、影像学等新兴手段为 IR 精准评估提供了无创高效途径。在影响因素方面,除遗传、肥胖等传统风险外,睡眠质量、维生素 D 水平、肠道菌群等新兴领域研究表明,其通过神经内分泌、抗炎、代谢调节等机制协同加剧 IR。

目前,IR 的研究已拓展至多器官交互网络,但仍存在诸多科学问题及研究缺口,如菌群代谢物的剂量效应和宿主遗传背景的交互作用未明确、缺乏明确的分子标志物预测疾病转化阈值、现有分类依赖血糖指标、未整合器官特异性 IR 分子特征、缺乏生物标志物指导个性化干预时机、针对 Pre-DM 特异靶点药物稀缺等。未来需进行多维度、跨科学研究,围绕机制解析、精准干预和临床转化三大方向突破,全面而深入地揭示这些风险因素的相互作用机制,加速新型检测技术临床转化,创新靶向干预策略,制定个体化防控方案,并推动跨学科交叉研究,探索新型靶点药物与生活方式干预的协同策略。通过多学科交叉整合有望实现 Pre-DM 的精准逆转,降低 DM 发病风险。

参考文献

- [1] GENITSARIDI I, SALPEA P, SALIM A, et al. 11th edition of the IDF diabetes atlas: global, regional and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2026, 14(2): 149-156.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8): 668-695.
- [3] SAFARI S, AMINI M, AMINORROAYA A, et al. Patterns of changes in serum lipid profiles in prediabetic subjects: results from a 16-year prospective cohort study among first-degree relatives of type 2 diabetic patients[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 193.
- [4] ROONEY M R, RAWLINGS A M, PANKOW J S, et al. Risk of progression to diabetes among older adults with prediabetes[J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(4): 511-519.
- [5] WANG L, SUN M Y, CAO Y, et al. miR-34a regulates lipid metabolism by targeting SIRT1 in non-alcoholic fatty liver disease with Iron overload[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 695: 108642.
- [6] FU T, KEMPER J K. MicroRNA-34a and impaired FGF19/21 signaling in obesity[J]. *Vitam Horm*, 2016, 101: 175-196.
- [7] ŹBIKOWSKI A, BŁACHNIO-ZABIELSKA A, GALLI M, et al. Adipose-derived exosomes as possible players in the development of insulin resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7427.
- [8] THOMOU T, MORI M A, DREYFUSS J M, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues[J]. *Nature*, 2017, 542(7642): 450-455.
- [9] OZCAN U, CAO Q, YILMAZ E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes[J]. *Science*, 2004, 306(5695): 457-461.
- [10] LI X H. Endoplasmic reticulum stress regulates inflammation in adipocyte of obese rats via toll-like receptors 4 signaling[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(5): 502-507.
- [11] SOKOLOWSKI E K, KURSAWE R, SELVAM V, et al. Multi-omic human pancreatic islet endoplasmic reticulum and cytokine stress response mapping provides type 2 diabetes genetic insights[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(11): 2468-2488.
- [12] FOCK E, PARNOVA R. Mechanisms of blood-brain barrier protection by microbiota-derived short-chain fatty acids[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 657.
- [13] DANG G Q, WU W D, ZHANG H F, et al. A new paradigm for a new simple chemical: butyrate & immune regulation[J]. *Food Funct*, 2021, 12(24): 12181-12193.
- [14] LI Z, YI C X, KATIRAEI S, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit[J]. *Gut*, 2018, 67(7): 1269-1279.
- [15] MAŁODOBRA-MAZUR M, CIERZNIAK A, KALISZEWSKI K, et al. PPARG hypermethylation as the first epigenetic modification in newly onset insulin resistance in human adipocytes[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(6): 889.
- [16] ZHAO J Y, GOLDBERG J, BREMNER J D, et al. Global DNA methylation is associated with insulin resistance: a monozygotic twin study[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 542-546.
- [17] GAO X K, SHENG Z K, LU Y H, et al. VAPB-mediated

- ER-targeting stabilizes IRS-1 signalosomes to regulate insulin/IGF signaling[J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1):83.
- [18] YUZHUBASHIAN E, DE CAMPOS ZANI S C, ZARKASH M, et al. Elevated miR-143 and miR-34a gene expression in human visceral adipose tissue are associated with insulin resistance in non-diabetic adults: a cross-sectional study[J]. *Eat Weight Disord*, 2022, 27(8):3419-3428.
- [19] 翟倩倩, 覃艳, 朱云峰, 等. 2 型糖尿病患者 miR-375、miR-126 表达水平及与胰岛素抵抗关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(4):693-696.
- [20] 柳华, 孙静, 于晓涵, 等. 运动诱导的 miR-126 对糖尿病小鼠心肌的保护作用及机制研究[J]. *中国体育科技*, 2022, 58(6):74-80.
- [21] CHEN Y, CHEN H, WANG Y, et al. LncRNA LINK-A remodels tissue inflammatory microenvironments to promote obesity[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(10):2303341.
- [22] 赵斐, 靳庆勋, 乔海荣, 等. 有氧运动改善高脂膳食诱导的胰岛素抵抗; 增强骨骼肌线粒体融合与分裂及功能[J]. *中国运动医学杂志*, 2012, 31(1):24-30.
- [23] LIM J H, LEE J I, SUH Y H, et al. Mitochondrial dysfunction induces aberrant insulin signalling and glucose utilisation in murine C2C12 myotube cells[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(8):1924-1936.
- [24] SANGWUNG P, PETERSEN K F, SHULMAN G I, et al. Mitochondrial dysfunction, insulin resistance, and potential genetic implications[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(4):bqaa017.
- [25] KUGLER B A, LOURIE J, BERGER N, et al. Partial skeletal muscle-specific Drp1 knockout enhances insulin sensitivity in diet-induced obese mice, but not in lean mice[J]. *Mol Metab*, 2023, 77:101802.
- [26] YU L, XU M C, YAN Y P, et al. ZFYVE28 mediates insulin resistance by promoting phosphorylated insulin receptor degradation via increasing late endosomes production[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6833.
- [27] JIN J Y, HE Y Q, GUO J Y, et al. BACH1 controls hepatic insulin signaling and glucose homeostasis in mice[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):8428.
- [28] YUAN Q, TANG B, XIE Y R, et al. PRDM16 deficiency promotes podocyte injury by impairing insulin receptor signaling[J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(8):1536-1554.
- [29] ZHANG Y, JIANG T, LIU C, et al. Effectiveness of early advanced glycation end product accumulation testing in the diagnosis of diabetes: a health risk factor analysis using the body mass index as a moderator[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:766778.
- [30] 李青原, 孙美秀, 王储记, 等. 呼吸丙酮用于糖尿病监管的研究进展及临床应用前景[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2019, 42(3):231-238.
- [31] HU W X, JIANG C J, KIM M, et al. Isoform-specific functions of PPAR γ in gene regulation and metabolism[J]. *Genes Dev*, 2022, 36(5/6):300-312.
- [32] SRINIVASAN S, KAUR V, CHAMARTHI B, et al. TCF7L2 genetic variation augments incretin resistance and influences response to a sulfonylurea and metformin: the study to understand the genetics of the acute response to metformin and glipizide in humans (SUGAR-MGH)[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(3):554-561.
- [33] AL-NBAHEEN M S. Effect of genetic variations in the ADIPOQ gene on susceptibility to type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15:2753-2761.
- [34] ZONG Y, LI H, LIAO P, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):124.
- [35] 陈效琴, 任静. 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与代谢综合征相关因素的关系[J]. *检验医学*, 2016, 31(7):553-558.
- [36] ASGHARI G, FARHADNEJAD H, TEYMOORI F, et al. High dietary intake of branched-chain amino acids is associated with an increased risk of insulin resistance in adults[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(5):357-364.
- [37] 侯党敏, 王新诚, 李周慧灵, 等. 胰岛素抵抗新模型与心血管代谢性疾病的相关性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2024, 40(4):283-290.
- [38] 阳静, 朱晨燕, 袁璐, 等. TyG 指数及 TyG-肥胖联合指数与缺血性心脏病发生风险的关联研究[J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2024, 55(5):1123-1132.
- [39] HABIBI J, HOMAN C, NAZ H, et al. Endothelial MRs mediate western diet-induced lipid disorders and skeletal muscle insulin resistance in females[J]. *Endocrinology*, 2023, 164(7):bqad091.
- [40] DESHMUKH S, SUBHAWONG T, CARRINO J A, et al. Role of Mr spectroscopy in musculoskeletal imaging[J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2014, 24(3):210-216.
- [41] YAN Z H, CAI M J, HAN X, et al. The interaction between age and risk factors for diabetes and prediabetes: a community-based cross-sectional study[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16:85-93.
- [42] 王巍, 吴丽苹, 赵咏桔, 等. 2 型糖尿病家族史风险通路识别及功能分析[J]. *诊断学理论与实践*, 2016, 15(5):477-481.
- [43] 黄彩艳, 谢冠聪, 陆文松. 糖尿病前期合并肥胖患者血脂水平与胰岛素抵抗的关系[J]. *中国医药科学*, 2018, 8(10):214-216.
- [44] KNOWLER W C, BARRETT-CONNOR E, FOWLER S E, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(6):393-403.
- [45] 丁甘玲, 陈冲, 汪嘉琦, 等. 吸烟对职业人群胰岛素分泌和胰岛素抵抗功能影响[J]. *中国公共卫生*, 2021, 37(5):887-892.
- [46] CULLMANN M, HILDING A, ÖSTENSON C G. Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(4):441-452.
- [47] 蔡清颜. 睡眠质量与糖尿病前期患者临床转归的相关性研究[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2018, 5(12):1479-1481.

- [48] BALBO M, LEPROULT R, VAN CAUTER E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity[J]. *Int J Endocrinol*, 2010, 2010:759234.
- [49] HIROTSU C, TUFIK S, ANDERSEN M L. Interactions between sleep, stress, and metabolism; From physiological to pathological conditions[J]. *Sleep Sci*, 2015, 8(3): 143-152.
- [50] KIM T W, JEONG J H, HONG S C. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015:591729.
- [51] 张红梅, 孔曼, 曹晓萍, 等. 血清 25-羟维生素 D 水平与糖尿病前期的关系研究[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(1): 71-74.
- [52] 石晓聪, 彭宇辉, 陈雪, 等. 骨化三醇对不同 VitD 水平糖尿病前期患者胰岛功能影响的研究[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(5):16-20.
- [53] MUÑOZ-GARACH A, GARCÍA-FONTANA B, MUÑOZ-TORRES M. Vitamin D status, calcium intake and risk of developing type 2 diabetes; an unresolved issue[J]. *Nutrients*, 2019, 11(3):642.
- [54] MARCOTORCHINO J, GOURANTON E, ROMIER B, et al. Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(12):1771-1782.
- [55] WANG M Y, ZHOU T, LI X, et al. Baseline vitamin D status, sleep patterns, and the risk of incident type 2 diabetes in data from the UK biobank study[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(11):2776-2784.
- [56] GARBOSSA S G, FOLLI F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(2):243-258.
- [57] ZHOU Z, SUN B, YU D S, et al. Gut microbiota; an important player in type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:834485.
- [58] 王智峰, 徐心悦, 姜玫, 等. 糖耐量异常患者与糖耐量正常人肠道菌群差异性研究[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(7):55-57.
- [59] TAKEUCHI T, KUBOTA T, NAKANISHI Y, et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance[J]. *Nature*, 2023, 621(7978):389-395.
- [60] LAUGERETTE F, VORS C, PERETTI N, et al. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation[J]. *Biochimie*, 2011, 93(1):39-45.
- [61] PALACIOS T, VITETTA L, COULSON S, et al. The effect of a novel probiotic on metabolic biomarkers in adults with prediabetes and recently diagnosed type 2 diabetes mellitus; study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1):7.

(收稿日期:2025-06-29 修回日期:2025-10-27)

(上接第 571 页)

- [20] LIU J X, LIU X G, LI Y P, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3):BSR20180172.
- [21] HUANG Q H, WU H, WO M Y, et al. Monocyte-lymphocyte ratio is a valuable predictor for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(19):e20190.
- [22] ZHANG F, HAN Y, MAO Y H, et al. The systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index are useful for predicting mortality in patients with diabetic nephropathy [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1):282.
- [23] TASLAMACIOGLU DUMAN T, OZKUL F N, BALCI B. Could systemic inflammatory index predict diabetic kidney injury in type 2 diabetes mellitus? [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(12):2063.
- [24] ZHOU Y Y, WANG Y Q, WU T T, et al. Association between obesity and systemic immune inflammation index, systemic inflammation response index among US adults; a population-based analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1):245.
- [25] ZHANG J, LIU C, PENG Y, et al. Impact of baseline and trajectory of the atherogenic index of plasma on incident diabetic kidney disease and retinopathy in participants with type 2 diabetes: a longitudinal cohort study [J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1):11.
- [26] LI Z, HUANG Q, SUN L, et al. Atherogenic index in type 2 diabetes and its relationship with chronic microvascular complications[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018:1765835.
- [27] KASSAB H S, OSMAN N A, ELRAHMANY S M. Assessment of triglyceride-glucose index and ratio in patients with type 2 diabetes and their relation to microvascular complications[J]. *Endocr Res*, 2023, 48(4):94-100.
- [28] LI X, WANG Y. Associations of the TyG index with albuminuria and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2024, 19(10):39466812.
- [29] LUO H, YANG Q, XU H L, et al. Association between triglyceride-glucose index and the risk of type 2 diabetes mellitus [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2025, 69(2):e230493.
- [30] LI W P, SHEN C N, KONG W Y, et al. Association between the triglyceride glucose-body mass index and future cardiovascular disease risk in a population with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome stage 0-3; a nationwide prospective cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1):292.

(收稿日期:2025-06-04 修回日期:2025-10-23)