

不同 HbA_{1c} 水平 2 型糖尿病患者药物干预胰岛 α 及 β 细胞功能评价

郭航 常宝成 杨菊红 单春艳 郑妙艳 刘婕妤 孔岩 陈莉明

【摘要】 目的 了解不同 HbA_{1c} 水平 2 型糖尿病患者胰岛 α、β 细胞功能状况。方法 2 型糖尿病患者 288 例,按 HbA_{1c} 水平分为 4 组:A 组:HbA_{1c} ≤ 7.0%; B 组:7.0% < HbA_{1c} ≤ 9.0%; C 组:9.0% < HbA_{1c} ≤ 11.0%; D 组:HbA_{1c} > 11.0%。联合进行口服葡萄糖耐量试验及胰岛素、胰升糖素释放试验,比较各组间胰升糖素、胰升糖素/胰岛素比值、早时相胰岛素分泌指数(ΔI30/ΔG30)、第二时相胰岛素分泌(以胰岛素曲线下面积评价)等的变化,并对胰升糖素与胰岛 β 细胞功能、HbA_{1c} 等指标行相关性分析。**结果** (1) 随 HbA_{1c} 升高,空腹及餐后各时相胰升糖素、胰升糖素/胰岛素比值及胰升糖素曲线下面积均明显升高(均 $P < 0.05$)。 (2) 与 HbA_{1c} ≤ 7.0% 的 A 组比较,HbA_{1c} > 7.0% 的 B、C、D 组评价胰岛素抵抗的稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显升高,评价胰岛素敏感性的胰岛素敏感指数及评价胰岛分泌功能的稳态模型评估的胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)、ΔI30/ΔG30 及胰岛素曲线下面积均明显下降,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),以 ΔI30/ΔG30 最明显,4 组 ΔI30/ΔG30 自然对数值依次为(1.0 ± 0.15)、(0.5 ± 0.07)、(0.4 ± 0.05)、(0.1 ± 0.03)。 (3) 胰升糖素与 ΔI30/ΔG30、HOMA-β、体重指数、胰岛素敏感指数及胰岛素曲线下面积呈负相关(均 $P < 0.05$),与空腹血糖、葡萄糖曲线下面积、HOMA-IR、HbA_{1c} 及病程呈正相关(均 $P < 0.05$)。 **结论** 2 型糖尿病患者存在胰岛 α、β 细胞功能的异常,特别是对于 HbA_{1c} 水平过高的患者,关注胰升糖素的调控可能更容易使血糖达标。

【关键词】 胰升糖素; 胰岛 α 细胞; 胰岛 β 细胞; HbA_{1c}; 糖尿病, 2 型

Evaluation of islet α-cell and β-cell function at different levels of HbA_{1c} in patients with type 2 diabetes mellitus

GUO Hang, CHANG Bao-cheng, YANG Ju-hong, SHAN Chun-yan, ZHENG Miao-yan, LIU Jie-yu, KONG Yan, CHEN Li-ming. Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Metabolic Disease Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: CHEN Li-ming, Email: xfx22081@vip. 163. com

【Abstract】 Objective To investigate the change of islet α-cell and β-cell function at different levels of HbA_{1c} in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 288 cases of type 2 diabetic patients were divided into four groups according to their HbA_{1c} levels: HbA_{1c} ≤ 7.0% (Group A), 7.0% < HbA_{1c} ≤ 9.0% (Group B), 9.0% < HbA_{1c} ≤ 11.0% (Group C), and HbA_{1c} > 11.0% (Group D). Oral glucose tolerance test, insulin releasing test, and glucagon releasing test were performed to observe the differences in glucagon, glucagon/insulin, early insulin secretion index (ΔI30/ΔG30), and the second-phase insulin secretion index [using area under curve of insulin (AUC_I)] among the four groups, and a correlation analysis was performed between glucagon and other indicators. **Result** (1) Glucagon, glucagon/insulin, and area under curve of glucagon increased significantly with the increase of HbA_{1c} (all $P < 0.05$). (2) Compared with group A, homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) in group B, C, and D were significantly higher ($P < 0.05$), insulin sensitivity index, homeostasis model assessment for β cell function (HOMA-β), ΔI30/ΔG30, the AUC_I were significantly lower (all $P < 0.05$). Compared with group A, ΔI30/ΔG30 in group B and C dropped about 50% ($P < 0.05$), and ΔI30/ΔG30 in group D decreased 90% ($P < 0.05$). (3) Person correlation analysis showed that glucagon had a negative correlation with ΔI30/ΔG30, HOMA-β, body mass index, insulin sensitivity index, AUC_I (all $P < 0.05$), and a positive correlation with fasting plasma glucose, area under curve of glucose, HOMA-IR, HbA_{1c}, course of diabetes (all $P < 0.05$). **Conclusions** Abnormal function of islet α-cell and β-cell exist in patients with type 2 diabetes, especially in those with higher levels of HbA_{1c}, indicating that regulation of glucagon will make the blood glucose target be reached more easily.

【Key words】 Glucagon; Islet α-cell; Islet β-cell; HbA_{1c}; Diabetes mellitus, type 2

(Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29: 273-277)

胰岛素抵抗 (insulin resistance) 和胰岛 β 细胞分泌功能障碍是 2 型糖尿病发病的两个重要病理生理机制。长期以来对胰升糖素的相关作用考虑较少, 随着对肠促胰素研究的逐渐深入, 胰岛 α 细胞功能异常在 2 型糖尿病发生发展中的作用也日益受到关注。有关高血糖对胰岛 α 、 β 细胞功能的影响, 既往更多关注的是“点血糖”水平对 α 、 β 细胞功能的影响, 而 HbA_{1c} 水平与 α 、 β 细胞功能关系的研究尚不多见, 本研究回顾性分析了不同 HbA_{1c} 水平 2 型糖尿病患者 α 、 β 细胞功能变化。

对象和方法

一、对象

收集 2009 年 3 月至 2011 年 10 月资料完整的住院 2 型糖尿病患者 288 例 (男性 173 例, 女性 115 例), 平均年龄 (55.9 ± 10.2) 岁, 平均病程 (7.8 ± 2.4) 年, 均口服降糖药物治疗, 诊断根据 2007 年中国糖尿病防治指南建议的糖尿病诊断标准, 并除外肝肾功能异常、贫血、急性心脑血管事件、感染、酮症、应激状态及其他内分泌代谢疾病。按照 HbA_{1c} 水平分为 4 组: A 组: $\text{HbA}_{1c} \leq 7.0\%$; B 组: $7.0\% < \text{HbA}_{1c} \leq 9.0\%$; C 组: $9.0\% < \text{HbA}_{1c} \leq 11.0\%$; D 组: $\text{HbA}_{1c} > 11.0\%$ 。

患者用药情况: A 组: 15.7% 为单一用药 (单用二甲双胍者为 41.3%), 75.8% 联用 2 种口服药 (其中二甲双胍+促泌剂占 54.4%, 二甲双胍+糖苷酶抑制剂占 28.6%, 促泌剂+其他占 17.0%), 8.5% 联合 3 种以上口服药; B 组: 11.3% 为单一用药 (单用二甲双胍者为 37.4%), 59.6% 联用 2 种口服药 (其中二甲双胍+促泌剂占 63.4%, 二甲双胍+糖苷酶抑制剂占 20.1%, 促泌剂+其他占 16.5%), 30.1% 联合 3 种以上口服药; C 组: 4.8% 为单一用药 (单用二甲双胍者为 18.8%), 48.4% 联用 2 种口服药 (其中二甲双胍+促泌剂占 59.7%, 二甲双胍+糖苷酶抑制剂占 20.6%, 促泌剂+其他占 20.7%), 46.8% 联合 3 种以上口服药; D 组: 36.4% 联用 2 种口服药 (其中二甲双胍+促泌剂占 63.4%, 二甲双胍+糖苷酶抑制剂占 20.1%, 促泌剂+其他占 16.5%), 63.6% 联合 3 种以上口服药。以上 4 组中联合 3 种以上口服药者绝大多数为二甲双胍+促泌剂基础上联合糖苷酶抑制剂。

二、方法

患者均禁食 12 h, 次晨空腹取静脉血, 全自动生化仪 (德国 Bayer 公司) 测定肝肾功能、血脂等生化指标, 高效液相法测定 HbA_{1c} 。

口服葡萄糖耐量试验及胰岛素、胰升糖素释放试验: 抽血前 1 天停用胰岛素促泌剂, 禁食 10 ~ 12 h, 次

晨于空腹及口服 75 g 葡萄糖后 30、60、120、180 min 取血测血糖、胰岛素和胰升糖素, 血糖测定采用葡萄糖氧化酶法, 胰岛素测定 (德国罗氏) 采用电化学发光法, 胰升糖素采用放射免疫非平衡法测定。

用曲线下面积公式 [area under the curve = $15 \times$ 空腹值 + $30 \times (30 \text{ min 值} + 180 \text{ min 值}) + 45 \times 60 \text{ min 值} + 60 \times 120 \text{ min 值}$] 计算胰岛素曲线下面积及胰升糖素曲线下面积。用稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR = 空腹血糖 \times 空腹胰岛素 / 22.5) 来评价胰岛素抵抗, 以胰岛素敏感指数 [= $-\ln(\text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖})$] 评价胰岛素敏感性, 以稳态模型评估的胰岛 β 细胞功能指数 [HOMA- β = $20 \times$ 空腹胰岛素 / (空腹血糖 - 3.5)] 反映基础胰岛素的分泌, 通过糖负荷后 30 min 胰岛素和血糖净增值的比值 ($\Delta\text{I30}/\Delta\text{G30}$) 来评价早时相胰岛素分泌, 用胰岛素曲线下面积来评价第二时相胰岛素分泌。

三、统计学处理

用 SPSS 18.0 软件进行分析。正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布者进行自然对数转换正态化后再进行统计分析。不同组间不同时间点比较采用重复测量数据的方差分析, 多组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA) LSD 检验, 胰升糖素与各参数间的相关性分析均采用直线相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、受试者一般资料比较

4 组间年龄、性别构成、病程、体重指数、血红蛋白、高密度脂蛋白胆固醇、收缩压、舒张压差异无统计学意义。与 $\text{HbA}_{1c} \leq 7.0\%$ 的 A 组相比, $\text{HbA}_{1c} > 7.0\%$ 的 B、C、D 组空腹血糖、糖负荷后 2 h 血糖、甘油三酯、总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇均明显增高 (均 $P < 0.05$), 且 $\text{HbA}_{1c} > 9.0\%$ 的 C、D 组明显高于 $\text{HbA}_{1c} \leq 9.0\%$ 的 A、B 组 (均 $P < 0.05$), 但 $\text{HbA}_{1c} > 9.0\%$ 的 C 组和 D 组组间差异无统计学意义 (表 1)。

二、不同 HbA_{1c} 患者空腹及糖负荷后胰升糖素水平变化

随 HbA_{1c} 升高, B、C、D 组各时相的胰升糖素均有明显升高, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。B 组始终明显高于同时间点 A 组 [空腹: $(74.2 \pm 18.9$ 对 $67.3 \pm 22.7)$ pg/ml; 30 min: $(114.8 \pm 34.4$ 对 $101.5 \pm 35.5)$ pg/ml; 60 min: $(152.1 \pm 47.6$ 对 $129.8 \pm 46.3)$ pg/ml; 120 min: $(152.4 \pm 59.0$ 对 $115.9 \pm 63.3)$ pg/ml; 180 min: $(105.1 \pm 52.0$ 对 $79.1 \pm 56.0)$ pg/ml, 均 $P < 0.05$]; C 组除空腹外 ($P > 0.05$) 其他时间点均明显高于 B 组

表 1 不同 HbA_{1c} 患者临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

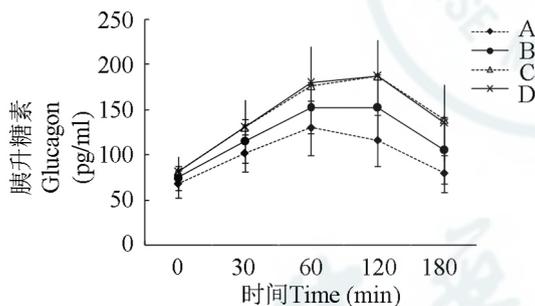
Tab 1 Comparison of clinical data among patients with different HbA_{1c} levels ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数(男/女) n (Male/Female)	年龄 (岁) Age (year)	病程 (年) Duration (year)	体重指数 Body mass index (kg/m ²)	空腹血糖 Fasting plasma glucose (mmol/L)	糖负荷后 2 h 血糖 2 h plasma glucose after glucose loading (mmol/L)	血红蛋白 Hemoglobin (g/L)
A	84(49/35)	57.4±9.5	6.8±2.3	25.8±4.3	6.7±1.5	15.5±4.9	140.7±14.1
B	106(65/41)	57.1±9.3	8.5±2.5	26.8±3.4	7.9±1.4 ^a	17.4±4.0 ^a	144.7±14.3
C	62(38/24)	56.9±9.5	8.6±2.9	26.2±3.8	8.9±2.4 ^{ab}	19.4±4.8 ^{ab}	147.4±18.6
D	36(21/15)	55.4±12.6	7.0±3.1	26.5±6.9	9.4±2.2 ^{ab}	20.3±3.7 ^{ab}	141.4±14.8

组别 Group	例数(男/女) n (Male/Female)	收缩压 Systolic blood pressure (mm Hg)	舒缩压 Diastolic blood pressure (mm Hg)	甘油三酯 Triglyceride (mmol/L)	总胆固醇 Total cholesterol (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
A	84(49/35)	126.7±19.3	76.1±9.0	1.6±0.2	4.7±0.9	1.3±0.2	2.9±0.5
B	106(65/41)	129.1±18.0	79.3±8.5	2.1±0.3 ^a	5.3±1.3 ^a	1.3±0.3	3.2±0.4 ^a
C	62(38/24)	130.6±19.6	79.2±8.6	2.4±0.5 ^{ab}	5.7±1.4 ^{ab}	1.3±0.3	3.3±0.4 ^{ab}
D	36(21/15)	127.5±15.4	77.0±9.1	2.5±0.6 ^{ab}	5.8±1.3 ^{ab}	1.3±0.2	3.6±0.4 ^{ab}

注:A:HbA_{1c}≤7.0%;B:7.0%<HbA_{1c}≤9.0%;C:9.0%<HbA_{1c}≤11.0%;D:HbA_{1c}>11.0%;1 mm Hg=0.133 kPa;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇 High density lipoprotein-cholesterol;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇 Low density lipoprotein-cholesterol;与 A 组比较 vs Group A,^aP<0.05;与 B 组比较 vs Group B,^bP<0.05

(均 P<0.05),D 组除 180 min 低于 C 组外其他时间点均略高于 C 组,差异无统计学意义。4 组餐后各时间点胰升糖素水平均较空腹明显升高,差异有统计学意义(均 P<0.05),A 组 60 min 达高峰,B、C、D 组高峰后移,120 min 时达高峰且较 A 组峰值升高,4 组峰值分别为(129.8±46.3)、(152.4±59.0)、(187.1±81.1)、(187.2±77.6)pg/ml(图 1)。



注:A:HbA_{1c}≤7.0%;B:7.0%<HbA_{1c}≤9.0%;C:9.0%<HbA_{1c}≤11.0%;D:HbA_{1c}>11.0%;0 min 时空腹 Fasting at 0 min

图 1 不同 HbA_{1c} 患者空腹及糖负荷后胰升糖素水平变化

Fig 1 Glucagon levels before and after oral glucose tolerance test among patients with different HbA_{1c}

三、2 型糖尿病患者不同 HbA_{1c} 胰升糖素曲线下面积水平变化

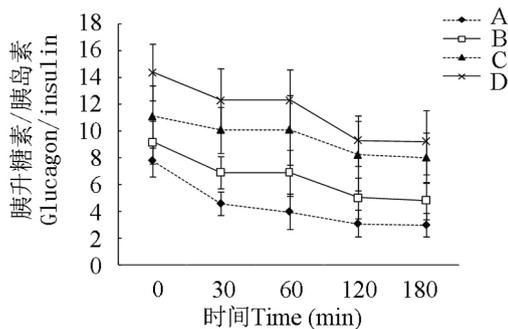
随 HbA_{1c} 升高,胰升糖素曲线下面积呈升高趋势。与 HbA_{1c}≤7.0 的 A 组[(9.7±0.4)h·pg⁻¹·ml⁻¹]相比,HbA_{1c}>7.0% 的 B 组[(10.0±0.3)h·pg⁻¹·ml⁻¹]、C 组[(10.1±0.3)h·pg⁻¹·ml⁻¹]、D 组[(10.1±0.3)h·pg⁻¹·ml⁻¹]明显升高(P<0.05);但 HbA_{1c}>7.0% 的各组间差异无统计学意义。

四、不同 HbA_{1c} 患者空腹及糖负荷后胰升糖素/胰

岛素水平变化

随 HbA_{1c} 升高,B、C、D 组各时相的胰升糖素/胰岛素比值均有明显升高,差异有统计学意义(均 P<0.05)。B 组除空腹与 180 min 外(P>0.05)其他时间点均明显高于 A 组(均 P<0.05);C 组始终明显高于同时间点 B 组[空腹:(11.1±0.8 对 9.2±0.8);30 min:(10.1±0.7 对 6.9±0.7);60 min:(9.3±0.5 对 6.2±0.5);120 min:(8.2±0.4 对 5.0±0.5);180 min:(8.0±0.4 对 4.8±0.3),均 P<0.05],D 组亦始终高于同时间点 C 组,差异有统计学意义(P<0.05)。空腹时 A、B、C、D 组胰升糖素/胰岛素比值分别为(7.8±0.6)、(9.2±0.8)、(11.1±0.8)、(14.4±0.7),糖负荷后各组胰升糖素/胰岛素比值均有明显下降,180 min 时分别为(3.5±0.3)、(4.8±0.3)、(8.0±0.4)、(9.7±0.5)(图 2)。

五、2 型糖尿病患者不同 HbA_{1c} 患者胰岛 β 细胞功能比较



注:A:HbA_{1c}≤7.0%;B:7.0%<HbA_{1c}≤9.0%;C:9.0%<HbA_{1c}≤11.0%;D:HbA_{1c}>11.0%;0 min 时空腹 Fasting at 0 min

图 2 不同 HbA_{1c} 患者空腹及糖负荷后胰升糖素/胰岛素水平变化

Fig 2 Glucagon/insulin ratio before and after oral glucose tolerance test among patients with different HbA_{1c}

表 2 不同 HbA_{1c} 患者胰岛 β 细胞功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab 2 Islet β-cell function among patients with different HbA_{1c} levels ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数 n	ln(HOMA-IR)	ln(ISI)	ln(HOMA-β)	ln(ΔI30/ΔG30)	ln(AUC _I)
A	84	4.5±0.5	-3.9±0.6	4.2±0.8	1.0±0.15	8.8±0.6
B	106	5.7±0.6 ^a	-4.2±0.6 ^a	3.9±0.8 ^a	0.5±0.07 ^a	8.6±0.6 ^a
C	62	5.7±0.4 ^a	-4.3±0.7 ^a	3.5±0.8 ^a	0.4±0.05 ^a	8.3±0.8 ^a
D	36	5.6±0.4 ^a	-4.2±0.4 ^a	3.4±0.8 ^a	0.1±0.03 ^{abc}	8.1±0.5 ^a

注: A: HbA_{1c} ≤ 7.0%; B: 7.0% < HbA_{1c} ≤ 9.0%; C: 9.0% < HbA_{1c} ≤ 11.0%; D: HbA_{1c} > 11.0%; HOMA-IR: 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 Homeostasis model assessment for insulin resistance; ISI: 胰岛素敏感性指数 Insulin sensitivity index; HOMA-β: 稳态模型评估的胰岛 β 细胞功能指数 Homeostasis model assessment for β cell function; ΔI30/ΔG30: 糖负荷后 30 min 胰岛素和血糖净增值的比值 Ratio of insulin increment and glucose increment 30 min after glucose-load; AUC_I: 胰岛素曲线下面积 Area under curve of insulin; 与 A 组比较 vs Group A, ^aP < 0.05; 与 B 组比较 vs Group B, ^bP < 0.05; 与 C 组比较 vs Group C, ^cP < 0.05

随 HbA_{1c} 升高, B、C、D 组与 A 组比较, HOMA-IR 明显升高, 胰岛素敏感指数、HOMA-β、ΔI30/ΔG30 及胰岛素曲线下面积均明显降低, 差异有统计学意义 (均 P < 0.05)。HOMA-β 和胰岛素曲线下面积在 B、C、D 组组间未见统计学差异, 而 ΔI30/ΔG30 则随 HbA_{1c} 的升高明显受到抑制, 与 HbA_{1c} ≤ 7.0% 的 A 组比, HbA_{1c} 在 7.0% ~ 11.0% 的患者, 其 ΔI30/ΔG30 下降约 50%, 而当 HbA_{1c} > 11.0% 时, ΔI30/ΔG30 仅相当于 A 组的 10% (表 2)。

六、胰升糖素与相关指标间的 Person 法相关系数分析

胰升糖素与 ΔI30/ΔG30、HOMA-β、体重指数、胰岛素敏感指数、胰岛素曲线下面积呈负相关 (r 值分别为 -0.229、-0.153、-0.151、-0.146 和 -0.136, 均 P < 0.05); 与空腹血糖、葡萄糖曲线下面积、HOMA-IR、HbA_{1c}、病程呈正相关 (r 值分别为 0.545、0.476、0.325、0.273 和 0.193, 均 P < 0.01)。

讨 论

胰岛 α 细胞分泌的胰升糖素和 β 细胞分泌的胰岛素在胰岛内形成的自身反馈系统共同调节血糖稳定。正常人口服葡萄糖后, 伴随着血糖快速升高, 胰岛素水平在 30 min 快速升高至高峰, 即早时相胰岛素的快速分泌, 180 min 时基本恢复到空腹水平, 早时相胰岛素的快速分泌, 有效地抑制了胰升糖素的过度升高, 因此, 正常人餐后 30 min 胰升糖素仅略有升高, 而后各时相逐渐下降, 180 min 稍低于空腹水平。胰升糖素/胰岛素与空腹相比, 餐后 30 min 迅速降低, 餐后 60 min 达最低, 餐后 180 min 升高至空腹水平^[1]。胰岛素的快速分泌和胰升糖素的分泌抑制共同控制了血糖过度升高。

2 型糖尿病患者血糖升高的背后是胰岛 α、β 细胞分泌模式的异常改变^[2]。2 型糖尿病患者 β 细胞分泌受损早期表现为早时相胰岛素分泌的受损或缺失^[3]。

这种胰岛素早时相分泌的受损或缺失一方面会导致病程较短的患者出现胰岛素第二时相的代偿性高分泌, 但这种代偿性高分泌随 β 细胞功能的进行性减退而受到明显抑制^[4]; 另外一方面会对胰升糖素的抑制减弱, 从而导致胰升糖素的过高分泌, 二者共同加剧了餐后高血糖^[5,6]。本研究结果也确实观察到了伴随着 HbA_{1c} 的升高, 早时相胰岛素分泌明显受损, 与 HbA_{1c} ≤ 7.0% 的 A 组比, HbA_{1c} 在 7.0% ~ 11.0% 的患者, 其 ΔI30/ΔG30 下降约 50%, 而当 HbA_{1c} > 11.0% 时, ΔI30/ΔG30 仅相当于 A 组的 10%。与之相对应, 从第二时相的分泌来看, 本研究的结果也同时观察到与 HbA_{1c} ≤ 7.0% 的 A 组相比, B、C、D 组伴随着 HbA_{1c} 的升高, 胰岛素曲线下面积出现不同程度下降, 考虑这部分患者 HbA_{1c} 水平逐渐升高, 且伴随着口服药物的长期大量使用, β 细胞分泌功能逐渐减退。从胰升糖素的分泌来看, 随 HbA_{1c} 升高, 空腹及餐后各时相胰升糖素均明显升高, 证明了胰升糖素与早时相胰岛素分泌间的相互调节作用。但是, α 细胞胰升糖素的过度分泌并不是无限制的, 当 HbA_{1c} > 11.0% 时, 与 9.0% < HbA_{1c} ≤ 11.0% 相比, 胰升糖素的分泌并没有明显升高 (P > 0.05), 考虑其原因与 α 细胞自身存在的胰岛素抵抗有关^[7-9]。α 细胞胰岛素抵抗是指 α 细胞对胰岛素的敏感性下降, 作用机制为: 胰岛素通过胰岛素受体底物 1-磷酸肌醇 3 激酶途径抑制胰岛 α 细胞胰升糖素的基因表达和释放, 造成细胞胰岛素信号通路受损的原因可能为血中的游离脂肪酸增加, 与脂毒性作用导致细胞的氧化应激反应有关^[10]。本研究亦证实随着 HbA_{1c} 的升高, 血脂、胰岛素抵抗均逐渐增加, 胰升糖素的不恰当分泌, 在升高血糖的同时, 也加剧了胰岛素抵抗。影响胰岛素抵抗的因素很多, 胰升糖素可能只是其中之一。因此, 临床对于 HbA_{1c} 过高的患者, 在改善血糖控制的同时, 应重视对其胰岛素抵抗的改善。

胰升糖素和胰岛素的比值是决定血糖浓度的一个

重要因素^[11,12]。2 型糖尿病患者由于胰岛素分泌功能受损以及胰升糖素的过度分泌,使胰升糖素/胰岛素的比例异常升高,从而加剧了高血糖。黎明现象是导致临床上 2 型糖尿病患者空腹血糖升高的一个重要原因,而导致黎明现象的最主要原因就是门静脉内胰升糖素/胰岛素比例失衡^[13]。由于二者比例的失衡,不能有效抑制肝糖输出,因此加剧了空腹高血糖,特别是当 HbA_{1c}>8.4% 时,空腹血糖成为导致 HbA_{1c} 不达标的最主要因素^[14],而调节空腹血糖的主要因素是门静脉胰升糖素和胰岛素的比例。本研究也观察到, HbA_{1c}>9.0% 的 C 组、D 组胰升糖素和胰岛素比值明显高于 HbA_{1c} 达标的 A 组,也高于 HbA_{1c} 轻度升高的 B 组,提示对于 HbA_{1c} 过度升高的患者,首先应控制空腹血糖,而空腹血糖取决于胰升糖素与胰岛素的比例。因此,要更好的控制空腹血糖,应通过补充基础胰岛素改善 β 细胞分泌功能,同时也要注意对 α 细胞分泌的升糖激素的调控,所以对于单纯应用胰岛素而空腹血糖不能达标的患者,要同时关注对胰升糖素异常的调控,肠促胰素的出现为我们提供了更多的选择^[15]。

本研究中收集的病历来自住院患者,故均有药物治疗干预,这是本研究的不足之处,另外,本研究无法回答 α 、 β 细胞功能改变与 HbA_{1c} 的因果关系,对此有待进一步的研究。

总之,胰岛 α 、 β 细胞分泌模式的异常共同影响了糖尿病的发生发展,对于 HbA_{1c} 水平过高的患者,同时调节胰升糖素和胰岛素的比例可更有效地使血糖控制达标,对 α 细胞功能的调节药物是临床治疗 2 型糖尿病的新靶点。

参 考 文 献

[1] 潘长玉,主译. Joslin 糖尿病学. 北京:人民卫生出版社,2007. 181-195.

- [2] Unger RH. Role of glucagon in the pathogenesis of diabetes: The status of the controversy. *Metabolism*, 1978, 27:1691-1709.
- [3] 庞臻,贾伟平. 空腹血糖和胰岛 β 细胞功能的关系. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22:附录 4a-5.
- [4] Kahn SE, Zraika S, Utzschneider KM, et al. The beta cell lesion in type 2 diabetes: there has to be a primary functional abnormality. *Diabetologia*, 2009, 52:1003-1012.
- [5] Quesada I, Tuduri E, Ripoll C, et al. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol*, 2008, 199:5-19.
- [6] Dunning BE, Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 2007, 28:253-283.
- [7] Diao J, Asghar Z, Chan CB, et al. Glucose-regulated glucagon secretion requires insulin receptor expression in pancreatic alpha-cells. *J Biol Chem*, 2005, 280:33487-33496.
- [8] Kawamori D, Kurpad AJ, Hu J, et al. Insulin signaling in alpha cells modulates glucagon secretion in vivo. *Cell Metab*, 2009, 9:350-361.
- [9] 郭云红,李秀钧,李宏亮,等. 高脂饮食肥胖大鼠胰岛细胞胰岛素抵抗机理的探讨. *中华医学杂志*, 2005, 85:1907-1910.
- [10] Leung YM, Ahmed I, Sheu L, et al. Insulin regulates islet alpha-cell function by reducing KATP channel sensitivity to adenosine 5'-triphosphate inhibition. *Endocrinology*, 2006, 147:2155-2162.
- [11] Meier JJ, Kjems LL, Veldhuis JD, et al. Postprandial suppression of glucagons secretion depends on intact pulsatile insulin secretion: further evidence for the intraislet insulin hypothesis. *Diabetes*, 2006, 55:1051-1056.
- [12] Bansal P, Wang Q. Insulin as a physiological modulator of glucagons secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295:E751-E761.
- [13] Hancock AS, Du A, Liu J, et al. Glucagon deficiency reduces hepatic glucose production and improves glucose tolerance in adult mice. *Mol Endocrinol*, 2010, 24:1605-1614.
- [14] Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003, 26:881-885.
- [15] Ali S, Drucker DJ. Benefits and limitations of reducing glucagon action for the treatment of type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296:E415-E421.

(收稿日期:2012-03-22)

(本文编辑:朱梅华)