

显著改善其免疫功能异常。T 淋巴细胞亚群及 Treg 的检测分析可以作为判断成人 PNS 病情轻重及治疗反应的重要参考指标。但须注意的是,激素治疗后的缓解初期免疫功能异常可能持续存在,甚至加重,因此坚持足量、足疗程服用标准量激素是治疗 PNS 的基本原则。

#### 参考文献

- 1 丁楠,郝丽,黎淮,等.原发性肾病综合征患者免疫指标变化的临床意义探讨[J].中国免疫学杂志,2011,27(4):356-359.
- 2 李肖甫,李雁青,智艳芳,等.成人原发性肾病综合征 T 细胞亚群、NK 细胞及 B 细胞的变化及临床意义[J].实用检验医师杂志,2011,3(2):86,104-105.
- 3 Pichler R, Sfetos K, Badics B, et al. Lymphocyte imbalance in vitiligo patients indicated by elevated CD4 + /CD8 + T-cell ratio[J]. Wien Med Wochenschr, 2009, 159(13-14): 337-341.
- 4 Kobayashi K, Yoshikawa N, Nakamura H. T-cell subpopulations in childhood nephrotic syndrome[J]. Clin Nephrol, 1994, 41(5): 253-258.
- 5 蓝程,杨锡强,李永柏,等. CD4 + T 淋巴细胞在激素敏感型肾病综合征发病中的作用研究[J].中华儿科杂志,2001,39(4): 240-243.
- 6 Frank C, Herrmann M, Fernandez S, et al. Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood[J]. Kidney Int, 2000, 57(2): 510-517.
- 7 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. J Immunol, 1995, 155(3): 1151-1164.
- 8 姚智燕,单宝恩,赵瑞景,等. CD4 + 调节性 T 细胞与自身免疫性甲状腺疾病[J].中国免疫学杂志,2009,25(9):858-862.
- 9 于金香,刘云启,王艳春.肾病综合征患者外周血中 CD4 + CD25 + 调节性 T 细胞的表达和意义[J].中华肾脏病杂志,2010,26(12): 929-929.
- 10 毕玉娜,嵇金花,尹立岩,等.原发性肾病综合征患儿外周血 CD4 + CD25 + 调节性 T 细胞及 CD19 + CD23 + 细胞水平的变化及其意义[J].实用儿科临床杂志,2012,27(5): 349-350.
- 11 Shao XS, Yang XQ, Zhao XD, et al. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24(9): 1683-1690.

[收稿日期 2013-02-19][本文编辑 刘京虹 吕文娟]

## 课题研究·论著

# 2 型糖尿病患者胰高血糖素及生长抑素功能变化分析

徐琳,肖正华,陈定宇

基金项目:广州市医药卫生科技资助项目(编号:201102A213092)

作者单位:510080 广东,广州市第一人民医院内分泌科

作者简介:徐琳(1979-),女,研究生学历,硕士学位,主治医师,研究方向:内分泌代谢疾病诊治。E-mail:4199299@qq.com

**[摘要]** 目的 检测 2 型糖尿病患者(T2DM 组)及健康人(NC 组)的胰岛素(INS)、C 肽(C-P)、胰高血糖素(GLC)、生长抑素(SS)的水平,探讨 2 型糖尿病患者胰岛功能受损可能的机制。方法 T2DM 组 40 例和 NC 组 19 名均行口服 75 g 葡萄糖耐量试验(OGTT),于 0、30、120 min 采静脉血,分别测定空腹及口服葡萄糖后 30、120 min 血糖及 INS、C-P、GLC、SS。结果 (1)与 NC 组比较,T2DM 组 INS、C-P 明显降低( $P < 0.01$ );(2)T2DM 组各时间点 GLC 较 NC 组显著升高( $P < 0.01$ )。 (3)T2DM 组口服葡萄糖后 30 min、120 min 的 SS 水平均较 0 min 显著升高,30 min 较 NC 组低( $P < 0.05$ ),120 min 较 NC 组高( $P < 0.01$ )。结论 T2DM 患者 INS、C-P 分泌水平较正常人显著下降;GLC 分泌亢进;SS 分泌紊乱。

**[关键词]** 2 型糖尿病;胰岛素;胰高血糖素;生长抑素

**[中图分类号]** R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)07-0628-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.07.05

**Changes of glucagon and somatostatin in T2DM patients** XU Lin, XIAO Zheng-hua, CHEN Ding-yu. Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Guangzhou, Guangdong 510080, China

**[Abstract]** **Objective** To test the level of serum insulin (INS), C-peptide (C-P), glucagon (GLC) and somatostatin (SS) in the type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients and the control group in order to find out the possible mechanisms of pancreas islet function impairment in T2DM patients. **Methods** Forty T2DM patients were used as T2DM group and 19 healthy subjects as control group. All subjects fasted for 10 hours, and received 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) at 07:00 hrs. Then the level of PG, INS, C-P, GLC and SS were tested at baseline, 30 mins and 120 mins after oral glucose. The level of PG, INS, C-P, GLC and SS were compared between 2 groups statistically. **Results** (1) Compared with the control group, the level of INS and C-P decreased significantly in T2DM group ( $P < 0.05$ ). (2) The level of GLC at different time point was higher in the T2DM group than that in the control group ( $P < 0.01$ ). (3) The SS level at 30 and 120 mins after glucose intake in the T2DM groups were significantly higher than that at baseline compared with the control group, the SS level was lower at 30 mins ( $P < 0.05$ ) and higher at 120 mins ( $P < 0.01$ ) in T2DM group. **Conclusion** Compared with healthy people the level of the INS and C-P decreased and the level of GLC increased in the T2DM patients. The secretion of the SS in T2DM patients is disorderly.

**[Key words]** Type 2 diabetes mellitus (T2DM); Insulin; Glucagon; Somatostatin

随着经济发展及生活方式的改变,2型糖尿病(T2DM)正以快速增长的速度在全球范围内蔓延。糖尿病及慢性并发症给国家和家庭带来极为沉重的经济负担。糖尿病的发病机制复杂,其病理生理基础包括胰岛素抵抗、胰岛素绝对(相对)不足、胰高血糖素血症,常伴有胃排空异常及肥胖等。胰腺是一个相当复杂的腺体,同时有内分泌功能及外分泌功能,分泌胰高血糖素(GLC)的 $\alpha$ 细胞与分泌生长抑素(SS)的 $\gamma$ 细胞平行排列,居于中心的是大量分泌胰岛素(INS)的 $\beta$ 细胞,三者互相调控。本研究通过比较2型糖尿病和正常人之间三种激素分泌区别,探讨2型糖尿病可能的发病机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机抽取在广州市第一人民医院住院的40例T2DM患者为T2DM组,其中男18例,女22例,年龄( $49.7 \pm 9.1$ )岁,体质指数( $24.1 \pm 3.2$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,病程( $6.3 \pm 3.2$ )年。健康人(NC组)19名,男9名,女10名,年龄( $50.7 \pm 13.3$ )岁,体质指数( $23.9 \pm 3.1$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。NC组均为来自广州市第一人民医院经葡萄糖耐量试验(OGTT)证实血糖完全正常,同意参加本实验,签署知情同意书的健康体检者。两组性别、年龄和体质指数比较差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 入选标准** T2DM患者的诊断和分型根据1999年WHO标准,谷氨酸脱羧酶抗体(GADAb)、胰岛细胞自身抗体(ICA)均为阴性,且经门诊 $>3$ 个月指导饮食和运动治疗,联合使用最大剂量的磺脲类降糖药、二甲双胍和(或)阿卡波糖治疗后,血糖仍控制不佳,糖化血红蛋白(HbA1c) $>7\%$ ,空腹血

糖 $>10\text{ mmol}/\text{L}$ 。入选患者依从性较好,签署知情同意书,能配合各项检查。

**1.3 排除标准** (1)严重感染;(2)严重肝肾疾患及心功能不全;(3)1型糖尿病;(4)胃肠疾病史;(5)胰腺疾病史;(6)胃肠手术史;(7)酮症酸中毒及高渗性昏迷;(8)甲状腺功能异常;(9)孕妇及哺乳期妇女。

## 1.4 实验方法

**1.4.1** 所有T2DM患者入院后均接受糖尿病饮食,每天饮食中碳水化合物含量不低于150g,并且维持正常活动。入院后第2天或第3天隔夜禁食10~14h后于次日早晨空腹行75g口服葡萄糖耐量实验(将75g葡萄糖溶于300ml水中,5min内饮完)。分别采集0、30、120min静脉血标本,测定INS、C肽(C-P)、GLC和SS。

**1.4.2** 葡萄糖负荷后每次静脉取血2ml,随后以1000rpm离心10min,分离血清,于 $-80^\circ\text{C}$ 冰箱内保存。血糖立即采用已糖激酶法测定;C-P、INS用化学发光免疫分析法测定;GLC、SS用酶联免疫吸附法测定,批内CV15%。所有检测均由专人操作。

**1.4.3** 于清晨、空腹状态下脱鞋、免冠测量体重及体质指数(BMI)。BMI=体重(kg)/身高(m) $^2$ 。

**1.5 统计学方法** 应用SPSS13.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两样本均数比较采用独立样本 $t$ 检验,两组不同时点比较采用重复测量设计两因素多水平方差分析,均数间两两比较采用SNK- $q$ 检验,计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** T2DM组与NC组INS、C-P、GLC分泌比较

T2DM 组和 NC 组比较,INS、C-P、GLC 分泌存在组间、时点及交互的差别( $P < 0.01$ );SS 仅存在时点及交互的差别( $P < 0.01$ ),组间不存在差别( $P = 0.356$ )。说明 T2DM 组和 NC 组比较 INS、C-P、GLC 的分泌是有差别的,考虑时点因素区别更为显著,SS 的分泌差别主要在于时点上的差别,即分泌曲线的不同。

**2.2 T2DM 组与 NC 组不同时点四项观察指标变化比较** T2DM 组  $INS_{30}$ 、 $INS_{120}$  较  $INS_0$  均明显升高,与 NC 组比较  $INS_0$ 、 $INS_{30}$  均明显下降,相反  $INS_{120}$  显著

升高,呈现波峰后移的分泌曲线。T2DM 组  $C-P_{30}$ 、 $C-P_{120}$  较  $C-P_0$  均明显升高,比较 NC 组  $C-P_0$ 、 $C-P_{30}$ 、 $C-P_{120}$  均明显下降,胰岛素分泌功能受损。T2DM 组  $GLC_{30}$ 、 $GLC_{120}$  均较  $GLC_0$  升高,与 NC 组比较 GLC 三个时间点较 NC 组均显著升高,GLC 分泌水平升高,且在高血糖情况下分泌不受抑制。T2DM 组  $SS_{30}$ 、 $SS_{120}$  较  $SS_0$  显著升高,较 NC 组  $SS_{30}$  下降( $P < 0.05$ ),而  $SS_{120}$  升高( $P < 0.01$ ),分泌呈现峰值下降,高峰后移的特点,见表 1。

表 1 T2DM 组与 NC 组不同时点四项观察指标变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别               | 时点(min) | INS(pmol/L)                  | C-P(nmol/L)               | GLC(pg/ml)                  | SS(pg/ml)                    |
|------------------|---------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| T2DM 组<br>(n=40) | 0       | 33.01 ± 10.78 <sup>#</sup>   | 0.48 ± 0.16 <sup>#</sup>  | 60.62 ± 9.07 <sup>#</sup>   | 89.11 ± 8.59                 |
|                  | 30      | 75.70 ± 33.49 <sup>▲*</sup>  | 0.76 ± 0.34 <sup>▲*</sup> | 69.78 ± 10.00 <sup>▲*</sup> | 110.23 ± 13.35 <sup>▲△</sup> |
|                  | 120     | 129.41 ± 57.69 <sup>▲*</sup> | 1.29 ± 0.69 <sup>▲*</sup> | 68.45 ± 10.18 <sup>▲*</sup> | 107.43 ± 14.16 <sup>▲*</sup> |
| NC 组<br>(n=19)   | 0       | 47.39 ± 14.09                | 0.75 ± 0.31               | 43.02 ± 6.19                | 82.96 ± 11.86                |
|                  | 30      | 233.35 ± 68.88               | 2.95 ± 1.19               | 48.16 ± 6.30                | 119.02 ± 18.96               |
|                  | 120     | 66.78 ± 22.6                 | 3.24 ± 1.03               | 34.01 ± 6.09                | 96.45 ± 16.34                |
| $F_A$            |         | 17.37                        | 104.23                    | 110.39                      | 0.87                         |
| $F_B$            |         | 189.24                       | 176.36                    | 91.71                       | 102.13                       |
| $F_{AB}$         |         | 178.45                       | 64.83                     | 95.66                       | 13.2                         |
| $P_A$            |         | <0.01                        | <0.01                     | <0.01                       | >0.05                        |
| $P_B$            |         | <0.01                        | <0.01                     | <0.01                       | <0.01                        |
| $P_{AB}$         |         | <0.01                        | <0.01                     | <0.01                       | <0.01                        |

注:组内与 0 min 比较,▲ $P < 0.01$ ;与 NC 组同一时点比较,△ $P < 0.05$ ,\* $P < 0.01$

### 3 讨论

**3.1 胰岛 β 细胞、α 细胞与 γ 细胞分别分泌 INS、GLC、SS,目前认为是岛内互相制约,保持分泌平衡的三因素。**GLC 可刺激 INS 分泌,也可刺激 SS 的分泌;INS 可抑制 GLC 的分泌,SS 对 GLC 及 INS 的分泌均有抑制作用。INS 尚不能肯定能否抑制 SS 的分泌。这三种细胞的相互制约,有助于在一定的代谢环境中,保持这三种激素的适当比例,这对于体内代谢平衡的调节可能具有重要意义。由于胰岛内 α、β、γ 细胞互相毗邻,它们的分泌物都可能影响相邻细胞的分泌功能,即一种细胞对其近旁的分泌,不经过血液循环而直接进入其相邻细胞,从而调节其功能,这就是旁分泌的典型例子。胰腺作为内分泌器官,含有三种不同的内分泌细胞,但可视为一个统一的功能单位。血糖的稳定,有赖于这三种激素作用的协调,并保持一定比例,以维持体内营养物质的

稳态<sup>[1]</sup>。

**3.2 T2DM 是一种复杂的疾病,具有双重病理机制,即胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷,GLC 在这两方面均有影响。**在 2 型糖尿病患者中,血浆葡萄糖水平的升高不能正常抑制胰高血糖素的分泌<sup>[2]</sup>。Larsson 等<sup>[3]</sup>对绝经后的糖耐量异常(IGT)妇女进行口服葡萄糖耐量试验研究时发现,胰岛素敏感性同胰高血糖素的分泌呈反比关系;在糖耐量正常的肥胖者中,高胰岛素血症与高胰高血糖素血症同时存在,胰岛素水平的升高并不能抑制胰高血糖素的分泌。以上研究均提示可能存在着 α 细胞的胰岛素抵抗。肥胖患者经过减肥后,在胰岛素敏感性增加的同时,胰高血糖素的水平也出现相应的下降<sup>[4]</sup>,这些都从某种程度上证实了 α 细胞胰岛素抵抗的存在。造成 α 细胞胰岛素信号通路受损的原因可能与血中的游离脂肪酸增加,脂毒性作用导致细胞

的氧化应激反应有关,但具体的机制有待于进一步研究。SS 不仅能够抑制生长激素、促甲状腺素、胰岛素、胰高血糖素、胃泌素等激素的释放,同时也能够抑制许多激素和生长因子对靶细胞增生的活性的作用。生理分泌或静脉注射的 SS,均可抑制 INS、GLC 的分泌,使血中两种激素水平降低<sup>[5]</sup>;静脉注射 SS 抗血清则引起相反的效应,SS 在胰岛素分泌的绝对或相对不足及胰岛素抵抗中都有作用。T2DM 患者空腹 SS 处于高水平,OGTT 中 30 min SS 峰值和上升幅度均小于正常对照组,提示 SS 分泌相对不足,不能充分抑制 INS、C-P、GLC 高分泌状态,三者峰值下降缓慢。因此,空腹状态下高 SS 水平和高糖状态下 SS 分泌相对不足可能是糖尿病发病机制之一。

**3.3** 本研究中对有较长病程且口服药疗效不佳的 T2DM 患者及正常人三种激素的分泌特点进行了初步探讨。正常人 INS 在糖负荷后 30 min 时出现高峰,120 min 时下降明显,但高于 0 min 水平;C-P 在糖负荷后 30 min 时出现明显升高,120 min 时出现高峰,说明 INS 和 C-P 在正常对照组中代谢的速度是不同的,INS 分泌的高峰可能在糖负荷后 30 ~ 120 min 之间,而 C-P 可能分泌的高峰在 120 min 左右。T2DM 患者 INS<sub>0</sub> 较正常对照组明显下降,INS<sub>30</sub> 分泌增加,但仅为 INS<sub>0</sub> 两倍左右,INS<sub>120</sub> 较 INS<sub>30</sub> 仍有进一步升高,但峰值均低于正常人。C-P 的分泌也出现类似的情况,C-P<sub>0</sub> 较正常对照组低,分泌高峰出现在 C-P<sub>120</sub>,且分泌峰值较正常对照组低。与早期 T2DM 患者胰岛素抵抗后出现代偿性胰岛素分泌增加,产生高胰岛素血症不同<sup>[6]</sup>,在此类的 T2DM 患者中  $\beta$  细胞分泌功能已明显受损,INS 分泌处于低水平。正常对照组 GLC 在糖负荷后 30 min 时出现高峰,120 min 时下降明显,低于 0 min 水平,随着血糖的升高 GLC 分泌受到抑制。T2DM 患者 GLC<sub>0</sub> 显著高于正常对照组,糖负荷后 30 min 时 GLC 水平升高,120 min 时无明显下降,仍高于 0 min 水平,与 30 min 水平相当,随着血糖的升高 GLC 分泌未受到抑制,GLC 在胰岛素抵抗中处于重要地位。

**3.4** 本研究中,正常对照组 SS 的 30 min 出现分泌高峰,120 min 时较 30 min 降低,但高于 0 min 水平。T2DM 患者 SS<sub>0</sub> 高于正常对照组,SS<sub>30</sub>、SS<sub>120</sub> 水平相当,未出现明显高峰,两者均低于正常对照组 SS<sub>30</sub>。T2DM 患者 SS 的分泌也出现延迟现象,且 120 min 时仍处于高值,可能和患者血糖、GLC 120 min 时仍处于高值有关。2 型糖尿病患者 SS<sub>30</sub>、SS<sub>120</sub> 水平相当,未出现明显高峰,两者均低于正常对照组 SS<sub>30</sub>,提示 SS 分泌相对不足,不能充分抑制 INS、C-P、GLC 高分泌状态,SS 分泌有无高峰对胰岛素敏感性高低有可能相关,空腹高 SS 可能和胰岛素抵抗相关,SS 的分泌功能紊乱有可能参与糖尿病的发病机制。

**3.5** 本研究表明糖尿病患者 INS、GLC、SS 的分泌均出现紊乱,集中表现在分泌的数量及分泌的速度上,INS 分泌下降及高峰延迟;GLC 基础高值及高血糖下不受抑制;SS 高峰延迟均是胰腺内分泌功能紊乱的表现,它们可能参与了 2 型糖尿病的发病机制。但本研究中样本量较小,故本研究结论需进一步行更大样本量的、多中心的研究来证实。

#### 参考文献

- 1 杨 钢. 内分泌生理与病理生理学[M]. 天津:天津科学技术出版社,1996:433.
- 2 Shah P, Vella A, Basu A, et al. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(11):4053 - 4059.
- 3 Larsson H, Ahrén B. Islet dysfunction in insulin resistance involves impaired insulin secretion and increased glucagon secretion in postmenopausal women with impaired glucose tolerance[J]. Diabetes Care, 2000, 23(5):650 - 657.
- 4 Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003, 284(4):E671 - E678.
- 5 Gauna C, van der Lely AJ. Somatostatin, cortistatin, ghrelin and glucose metabolism[J]. J Endocrinol Invest, 2005, 28(11 Suppl International):127 - 131.
- 6 马莉敏,夏芳珍,朱 惠,等. 2 型糖尿病患者口服糖耐量试验胰岛素和生长抑素水平的变化[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(9):749 - 751.

[收稿日期 2013-03-14][本文编辑 杨光和 韦所苏]