

好方法。另外,该法在测定 GFR 的同时,还可以获得血流灌注图像、肾动态图像和肾图,分肾的功能得以体现,这也是其他测定方法无法比拟的,因此已被广泛应用于临床。但在一些基层医院,由于没有配备 SPECT 仪,限制了该法的应用。血清胱抑素 C 能够自由通过肾小球,肾小管不分泌排泄该物质。虽然它被肾小管上皮细胞重吸收,但随后便被分解代谢,因此,不会造成血清中浓度的升高^[7]。由于这种检测方法具有干扰因素少、操作简便以及价格相对便宜等优点,受到基层临床医生的关注。

本研究结果表明,两种方法所测得的 GFR 结果无明显差异,而且具有高度相关性。因此我们认为,两种方法在评估肾小球滤过功能方面是一致的。

参 考 文 献

- [1] 周前,中华影像医学影像核医学卷.北京:人民卫生出版社,2002:210.
- [2] 李玉艳,杨振坤.胱抑素 C 在临床中的应用进展.国际检验医学杂志,2006,27(9):812.
- [3] 方炜,张庆怡.肾小球滤过率的检测及进展.国外医学·泌尿系统分册,1997,17(4):178-180.
- [4] Dhamidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(2): 221-226.
- [5] 王学晶,徐国宾,李海霞,等.血清肌酐和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 及估算的肾小球滤过率在评价慢性肾病患者肾小球滤过功能中的比较研究.中华检验医学杂志,2007,30(4):415-418.
- [6] 官荣光,李繁,陈锦超,等.⁹⁹Tc-DTPA 测定肾小球滤过率在肾功能不全中的应用价值.海南医学,2007,18(6):147-148.
- [7] Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?. *Clin Chem*, 2002, 48(5): 699-707.
(收稿日期:2010-07-22)

双峰型胰岛素释放曲线的初步分析

郭永铁 耿洁

【摘要】目的 初步探讨双峰型胰岛素释放曲线(IRC)出现的原因。**方法** 以 63 例双峰型 IRC 2 型糖尿病患者为双峰组、18 名正常志愿者为对照组,进行口服葡萄糖耐量试验、胰岛素释放试验和 C-肽释放试验,并计算稳态模型指标。**结果** 两组受试者的空腹血糖、空腹胰岛素、1 h 胰岛素、空腹 C-肽、1 h C-肽、Homa-IR 差异无统计学意义;0.5 h 血糖、1 h 血糖、2 h 血糖、3 h 血糖、0.5 h 胰岛素、2 h 胰岛素、3 h 胰岛素、0.5 h C-肽、2 h C-肽、3 h C-肽、血糖曲线下面积、胰岛素曲线下面积、C-肽曲线下面积、胰岛素分泌指数、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$: 双峰组>对照组, $\Delta C-P_{30}/\Delta G_{30}$: 双峰组<对照组。**结论** 双峰组患者胰岛第一分泌相过度代偿,0.5 h 胰岛素形成假性峰值而导致血糖增高,胰岛第二分泌相形成正常峰值,此组患者应为糖耐量受损。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 糖耐量受损; 双峰型胰岛素释放曲线

Preliminary analysis of bimodal insulin release curve

GUO Yong-tie, GENG Jie.

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

【Abstract】Objective To investigate the reason for the appearance of bimodal insulin release curve (IRC). **Methods** Sixty-three cases of bimodal pattern of IRC (double hump group) were selected as experimental group; 18 normal volunteers as control group. Oral glucose tolerance test, insulin release test and C-peptide release test were performed, and the index of steady-state model was calculated. **Results** There were no significant difference among the two groups in fasting insulin, 1 h C-peptide, fasting plasma glucose, Homa-insulin resistance. 0.5 hIns: double hump group > control group. Fasting C-peptide: control

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.06.011

作者单位: 300193, 天津中医药大学第一附属医院检验科

通信作者: 郭永铁 (E-mail: guoyongtie@163.com)

l group > double hump group > normal Group. 0.5 h C-peptide: double hump group and control group > normal group. Fasting plasma glucose: normal group > double hump group and control group. 0.5 h plasma glucose: normal group > double hump group > control group. glucose area under curve: normal group > double hump group > control group; $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$: double hump group > control group > normal group. insulin area under curve and C-peptide area under curve: double hump group > control group and normal group. There were significant difference among the results. **Conclusions** The pancreatic island has an overcompensation in the first secretion phase in double hump group, and the insulin displayed the pseudo-peak value at 0.5 h which lead to the increase of blood glucose. The pancreatic island has a normal peak value in the second secretion phase, the patients in this group exists impaired glucose tolerance.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Impaired glucose toleration; Irregularity insulin release curve

胰岛素释放曲线 (insulin release curve, IRC) 是不同时相点胰岛素检测值连接起来的一条平滑的“倒钟型”曲线, 特点就是只有 1 个峰值。当某时相点胰岛素出现不恰当的降低或升高, 使 IRC 出现 2 个峰值, 其原因何在呢? 对此, 本研究通过相关指标的分析, 进行初步探讨。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择在我院门诊或住院的 1085 例 2 型糖尿病患者中筛选出的 63 例“双峰型”IRC 患者, 其中男性 41 例、女性 22 例, 年龄 32~55 岁, 病例纳入标准: 糖尿病初诊患者, 胰岛素释放试验 (insulin release test, IRT) 中的 1 h 胰岛素低于 0.5 h 胰岛素和 2 h 胰岛素, 经复检后认定结果准确无误, 并排除试验进行中食物和药物的影响。另选择 18 名健康志愿者为对照组 (全部来自本院职工, 其中男性 10 名、女性 8 名, 年龄 26~41 岁)。

1.2 检测方法

所有受检者于晨起空腹和口服 75 g 葡萄糖后各取血 5ml, 分别于空腹、0.5 h、1 h、2 h、3 h 测定血糖 [口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT)、胰岛素 [胰岛素释放试验 (insulin release test, IRT)、C-肽水平 [C-肽释放试验 (C-peptide release test, C-PRT)], 其中, 胰岛素和 C-肽用 cobas e411 型全自动电化学免疫分析仪检测, 其配套试剂、标准品、质控品均为德国 Roche 公司提供; 血糖用 HITACHI (日立) 7600 生化分析仪检测, 其检测配套试剂、标准品、质控品均由 HITACHI 公司提供。

1.3 稳态模型评估法

为了更加客观评估患者糖代谢各指标的情况,

计算以下各指标: 作为胰岛素抵抗指标, 稳态模型评估法胰岛素抵抗指数 (homeostasis model of assessment for insulin resistance index, Homa-IR) = 空腹血糖 \times 空腹胰岛素 / 22.5; 作为胰岛素基础分泌水平指标, 胰岛素分泌指数 (Homa- β) = 20 \times 空腹胰岛素 / (空腹血糖 - 3.5); 糖负荷后 30 min 胰岛素增值 (ΔI_{30})、C-肽增值 ($\Delta C-P_{30}$) 及其与葡萄糖增值 (ΔG_{30}) 的比值, 即 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、 $\Delta C-P_{30}/\Delta G_{30}$ 作为胰岛素第一分泌相指标, 采用不规则梯形公式计算对照组和双峰组葡萄糖曲线下面积 (glucose area under curve, GAUC)、胰岛素曲线下面积 (insulin area under curve, IAUC) 和 C-肽曲线下面积 (C-peptide area under curve, C-PAUC) 作为胰岛素第二分泌相指标^[1], $GAUC = (\text{空腹血糖} + 3 \text{ h 血糖}) / 2 + 0.5 \text{ h 血糖} + 1 \text{ h 血糖} + 2 \text{ h 血糖}$, $IAUC = (\text{空腹胰岛素} + 3 \text{ h 胰岛素}) / 2 + 0.5 \text{ h 胰岛素} + 1 \text{ h 胰岛素} + 2 \text{ h 胰岛素}$, $C-PAUC = (\text{空腹 C-肽} + 3 \text{ h C-肽}) / 2 + 0.5 \text{ h C-肽} + 1 \text{ h C-肽} + 2 \text{ h C-肽}$ ^[2]。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件, 计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析进行分析; 相关性分析采用 Pearson 双变量分析。

2 结果

(1) 与对照组比较, 双峰组 OGTT 各时相点血糖水平除空腹血糖外, 其余各时相点血糖水平均显著升高 (表 1)。

(2) 与对照组比较, 双峰组 IRT 各时相点胰岛素水平除空腹胰岛素和 1 h 胰岛素水平外, 其余各时相点胰岛素水平均显著升高 (表 2)。

(3) 与对照组比较, 除空腹和 1 h C-肽水平外, 双峰组 C-PRT 各时相点 C-肽水平, 均显著增高

(表3)。

表 1 糖尿病患者双峰组与对照组口服葡萄糖耐量试验各时相点血糖值($\bar{x}\pm s$)

	血糖 (mmol/L)				
	空腹	0.5 h	1 h	2 h	3 h
对照组	5.08±0.57	6.60±0.69	7.08±1.25	6.30±0.90	5.59±0.87
双峰组	4.97±0.64	10.44±2.73	12.60±3.74	9.46±3.19	6.46±1.51
t 值	0.65	5.42	11.73	4.09	2.22
P 值	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05

表 2 糖尿病患者双峰组与对照组胰岛素释放试验各时相点胰岛素检测值 ($\bar{x}\pm s$)

	胰岛素 (nU/L)				
	空腹	0.5 h	1 h	2 h	3 h
对照组	27.87±5.58	9.07±3.50	55.03±15.4	14.18±4.46	9.58±3.41
双峰组	11.06±4.18	119.21±53.41	58.10±29.81	105.76±48.34	47.09±29.54
t 值	1.716	4.262	0.407	5.657	3.216
P 值	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.05

表 3 糖尿病患者双峰组与对照组 C-肽释放试验各时相点 C-肽检测值($\bar{x}\pm s$)

	C-肽 ($\mu\text{g/L}$)				
	空腹	0.5h	1 h	2 h	3 h
对照组	1.61±0.96	5.62±1.03	11.25±2.16	2.74±1.02	2.57±1.02
双峰组	2.27±1.42	8.78±2.86	12.06±6.42	21.04±14.24	6.306±3.82
t 值	1.764	3.658	0.518	5.427	4.111
P 值	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.05

(4) 与对照组各项稳态指标比较, 双峰组 GAUC、IAUC、C-PAUC、Homa- β 、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 均显著升高, 而 $\Delta C-P_{30}/\Delta G_{30}$ 显著下降(表 4)。

(5) 相关性分析: 双峰组空腹血糖与空腹胰岛素和空腹 C-肽呈负相关 ($r=-0.626$ 、 $r=-0.605$, P 均 <0.05), 0.5 h 血糖与 0.5 h 胰岛素呈正相关 ($r=0.726$, $P<0.01$)、而与 0.5 h C-肽呈负相关 ($r=-0.596$, $P<0.05$), 1 h 血糖与 1 h 胰岛素、1 h C-肽均无相关性 ($r=0.115$ 、 $r=-0.227$, P 均 >0.05), 2 h 血糖与 2 h 胰岛素、2 h C-肽均呈正相关 ($r=0.739$ 、 $r=0.542$, P 均 <0.05), 3 h 血糖与 3 h 胰岛素、3 h C-肽均呈正相关 ($r=0.598$ 、 $r=0.611$, P 均 <0.05)。

3 讨论

IRT 对糖尿病的分型、胰岛功能的评估和指导临床用药有至关重要的意义。双峰型的 IRC 通常被认为是实验误差及 IRT 的操作失误所致, 而国内文献报道, 接受胰岛素治疗的患者可出现双峰型 IRC, 而且排除上述原因后, 仍有一部分不规则 IRC 无法解释^[3]。为此, 我们在 6 个月内从 1085 例病例中筛选出 63 例出现双峰型 IRC 的患者进行分析, 以期得到一个合理的初步解释。

双峰组患者的空腹胰岛素、空腹 C-肽和 Homa-IR 与对照组差异无统计学意义, 说明其胰岛素基础分泌功能基本正常。双峰组空腹血糖均值低于对照组, 似乎于理不通, 其实不然, 机体在夜间睡眠状态时只依靠糖原的储备提供能量, 因此空腹血糖代表的内源性葡萄糖水平不受胰岛素调节。由于睡眠状态葡萄糖无氧酵解的产能效率只是有氧氧化的 1/19, 由此出现了巨大的能量缺口, 机会通过释放胰高血糖素等途径调动大量糖原补充到循环系统中^[4], 血糖随之升高, 继而刺激胰岛素释放, 至清晨空腹血糖、空腹胰岛素和空腹 C-肽处于一个稳定状态, 并维持在参考值范围内。国内文献指出, Homa-IR 与葡萄糖钳夹技术在测定胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 时二者存在 20% 的差异^[4]。但这可能是一次糖代谢过程后的胰岛素和血糖, 双峰组 Homa- β 显著高于对照组及空腹血糖与空腹胰岛素、空腹 C-肽呈负相关可为这一推断提供间接的证据。

0.5 h 胰岛素为胰岛第一分泌相^[5], 在此时相点: 0.5 h 胰岛素、0.5 h 血糖和 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 显著高于对照组, 0.5 h C-肽与对照组差异无统计学意义, $\Delta C-P_{30}/\Delta G_{30}$ 显著低于对照组, 各指标的表达不同步。C-肽与胰岛素等分子释放, 检测不受胰岛素原 (proinsulin) 的干扰^[5], 0.5 h C-肽与 0.5 h 胰岛素分泌不同步, 说明双峰组患者分泌的胰岛素中含大量

表 4 糖尿病患者双峰组与对照组各项稳态指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

	GAUC	IAUC	C-PAUC	Homa-IR	Homa- β	$\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$	$\Delta C-P_{30}/\Delta G_{30}$
对照组	24.44±4.66	114.00±45.54	21.5±4.05	1.98±0.78	172.80±44.45	14.29±6.91	2.23±0.27
双峰组	34.69±6.88	311.24±182.69	46.89±26.30	2.28±1.05	261.00±147.26	89.01±80.74	1.24±1.01
t 值	8.129	5.876	5.419	1.072	3.184	12.322	3.095
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

注: 表中, GAUC 为葡萄糖曲线下面积; IAUC 为胰岛素曲线下面积; C-PAUC 为 C-肽曲线下面积; Homa-IR 为胰岛素抵抗指数; Homa- β 为胰岛素分泌指数; $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 为糖负荷 30 min 后胰岛素增值与血糖增值的比值; $\Delta C-P_{30}/\Delta G_{30}$ 为糖负荷 30 min 后 C-肽增值与血糖增值的比值。

无降糖作用的胰岛素原,因此0.5h时相点的胰岛素峰值可能只是虚高,患者存在潜在的IR。 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 与 $\Delta C-P_{30}/\Delta G_{30}$ 结果的矛盾也支持上述推断。经相关性分析,0.5h血糖与0.5h胰岛素呈正相关、与0.5hC-肽呈负相关。潜在的IR损害了胰岛 β 细胞内的酶系统^[6],大量胰岛素原蓄积,大量葡萄糖摄入使血糖急剧升高,胰岛 β 细胞受到强烈刺激,大量胰岛素原随胰岛素入血造成胰岛素假性增高,而C-肽水平代表了真胰岛素(true insulin)降解血糖的功能。 $\Delta C-P_{30}/\Delta G_{30}$ 能够反映胰岛第一分泌相的功能。同时胰岛素代偿性过度释放致使胰岛素原暂时短缺,造成胰岛 β 细胞储备不足,这可能是1h胰岛素显著低于0.5h胰岛素的原因。经相关性分析,1h血糖与1h胰岛素、1hC-肽均无相关性,可能是过度释放后胰岛 β 细胞的功能由个体和病程的差异决定。

2h胰岛素为胰岛第二分泌相,在此相点,2h胰岛素、2h血糖和2hC-肽显著高于对照组。2h胰岛素是双峰组真正的胰岛素分泌峰值,如去除0.5h时相点虚高的峰值,IRC则呈现一条峰值后延的“倒钟型”曲线。由于IR患者体内靶细胞的胰岛素受体亦存在缺欠,2h胰岛素虽然显著高于对照组,2h血糖仍旧控制得不理想但已经呈下降趋势,因此2h血糖与2h胰岛素、2hC-肽均呈正相关。IAUC可作为胰岛素第二相分泌指标^[7],IAUC、C-PAUC和GAUC均显著高于对照组,说明双峰组患者在一个糖代谢的过程中需要分泌更多胰岛素来保持血糖的平衡,IRC与OGTT曲线部分分离,IR患者表现为胰岛第一相分泌的受损^[8]。3h时相点的胰岛素、血糖大致延续了2h时相点的状况,一次糖代谢需要的时间过长,长时间高浓度的血糖对多脏器直接或间接造成损伤,首当其冲的胰

岛,不能在两次糖代谢的中间得到充分的休息,是以后的糖代谢紊乱的病理生理基础。

目前,诊断糖尿病仍以血糖值为绝对标准,IRT是对OGTT的补充。国际前瞻性研究发现,糖尿病确诊时胰岛 β 细胞的释放功能已经丧失50%左右^[9]。因此,早诊断、早治疗是目前学术界倡导的,但是出现双峰型IRT患者的糖代谢异常表现得非常隐蔽,本研究的63例双峰组患者的空腹血糖、空腹胰岛素和空腹C-肽均在参考值范围内。

参 考 文 献

- [1] 李军,李秀钧,张杰,等.糖耐量受损大鼠胰岛 α 细胞胰高血糖素及神经肽Y的表达.中华内分泌代谢杂志,2004,20(3):185-189.
- [2] Stefano Del Prato. 胰岛素早期分泌时相的丧失与餐后高血糖. 国外医学内分泌学分册,2003,23(3):153-154.
- [3] 徐准,段秋林,郑伦和.口服葡萄糖耐量试验曲线与胰岛素分泌曲线的联合分析.国际检验医学杂志,2006,27(11):1052-1053.
- [4] 贾伟平,陆俊茜,高鑫,等.新诊断2型糖尿病患者一相胰岛素分泌和胰岛素敏感性评估.中华内分泌代谢杂志,2007,23(2):100-103.
- [5] 葛正中,杨向军.高血压病患者血浆胰岛素原水平测定.苏州大学学报(医学版),2006,26(1):109-110.
- [6] 王保平,陈璐璐,王咏波,等.胰岛素治疗对高脂喂养的糖尿病大鼠胰岛B细胞分泌变化的影响.中国实用内科杂志,2006,26(2):105-107.
- [7] 马晓静,周健,贾伟平.葡萄糖耐量试验的原理及临床应用.上海医学,2009,32(5):440-443.
- [8] Vinik A. Advancing therapy in type 2 diabetes mellitus with early, comprehensive progression from oral agents to insulin therapy. Clin Ther, 2007, 29(6 Pt 1): 1236-1253.
- [9] Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. Diabetes, 2004, 53(Suppl 3): S16-S21.

(收稿日期:2010-08-20)

(上接第336页)

- [21] Ma Y, Huang BX, Channing MA, et al. Quantification of Kryptofix 2.2.2 in 2-[¹⁸F]FDG and other radiopharmaceuticals by LC/MS/MS. Nucl Med Biol, 2002, 29(1): 125-129.
- [22] 张锦明,田嘉禾.¹⁸F-FDG的质量控制及方法.中华核医学杂志,2005,25(6):383-384.
- [23] Hunter GJ, Hamberg LM, Alpert NM. Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. J Nucl Med, 1996, 37(6): 950-955.
- [24] Phelps ME, Hoffman EJ, Selin C, et al. Investigation of [¹⁸F] 2-fluoro-2-deoxyglucose for the measure of myocardial glucose metabolism. J Nucl Med, 1978, 19(12): 1311-1319.
- [25] Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, et al. Radiopharmaceuticals XXVII. ¹⁸F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. J Nucl Med, 1977, 18(10): 990-996.
- [26] 李彪,朱承谟.正电子放射性药物的临床应用与进展.诊断学理论与实践,2005,4(2):93-95.
- [27] 陈泽龙,王楷堂,李天然,等.¹⁸F-FDG显像剂的制备及其在肿瘤诊断中的作用评价.福建医药杂志,2006,28(1):1-3.

(收稿日期:2010-09-21)