

高血糖对脑葡萄糖代谢的影响研究

陈海龙 邵小南 王跃涛

【摘要】目的 通过比较不同血糖水平人群脑 PET 图像, 分析高血糖对脑葡萄糖代谢的影响。**方法** 回顾性地分析行全身 PET/CT 检查发现的血糖增高者 236 例, 按照有无糖尿病史分为两组: 高血糖无糖尿病组 131 例和高血糖有糖尿病组 105 例; 并以血糖增高者的平均年龄 ± 5 岁为范围选择血糖正常对照组 292 例。测量所有受检者的身高、体重, 计算体重指数。用 Scenium 软件进行图像归一化并勾画脑区, 得到 3 组人群各脑区的 SUV 平均值(SUV_{mean})后进行分析。**结果** 高血糖无糖尿病组与高血糖有糖尿病组的体重指数差异无统计学意义($t=0.464$, $P>0.05$), 但均高于正常对照组($t=4.742$ 和 3.244 , P 均 <0.05); 比较 3 组的各脑区代谢发现, 距状裂及周围皮层的代谢水平最高, 而内侧颞叶、小脑的代谢水平较低; 随着 3 组间血糖水平的升高, 不同脑区 SUV_{mean} 逐步降低, 即: 正常对照组 $>$ 高血糖无糖尿病组 $>$ 高血糖有糖尿病组。**结论** 高血糖能降低大脑的葡萄糖代谢水平, 有助于临床理解糖尿病脑病的发病机制。

【关键词】 高血糖症; 脑; 正电子发射断层显像术; 葡萄糖代谢

Influence of the high level of blood glucose on the metabolism of brain glucose Chen Hailong, Shao Xiaonan, Wang Yuetao. Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Wang Yuetao, Email: yuetao-w@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the influence of the high level of blood glucose on the metabolism of brain glucose by comparing the brain PET images of the groups with different level of blood glucose. **Methods** Two hundred and thirty-six consecutive patients with high level of blood glucose were divided into two groups by with the history of diabetes mellitus(DM) or not: one hundred and five patients with DM, while one hundred and thirty-one patients without DM. Two hundred and ninety-two healthy people with similar age were selected as a normal control group. All the people were underwent PET/CT imaging. Body mass index (BMI) was counted. The brain imaging was analyzed by the Siemens Scenium software to get and analyze the SUV means(SUV_{mean}) of the brain zones in the three groups. **Results** The BMI between the two groups with high level of blood glucose has no significant difference ($t=0.464$, $P>0.05$), while they were higher than that in the normal control group($t=4.742$ and 3.244 , both $P<0.05$). Comparing the cerebral metabolism of the brain zones, the metabolism of calcarine fissure and surrounding cortex were the highest, while the metabolism of mesial temporal lobe and cerebellum were lower. As the blood glucose levels increased, the SUV_{mean} in the normal control group, the high level of blood glucose group(without DM) and the high level of blood glucose(with DM) were gradually decreased. **Conclusion** High level of blood glucose can reduce the metabolism of glucose in the brain, it can be helpful to investigate the pathogenesis of diabetic encephalopathy.

【Key words】 Hyperglycemia; Brain; Positron-emission tomography; Glucose metabolism

在发展中国家, 糖尿病的发病率逐年提高, 其伴随的严重的肾、视网膜、末梢神经及血管等并发症给人们的健康带来很大的危害。近年来, 糖尿病

的中枢神经系统并发症“糖尿病脑病”逐渐被人们认识^[1]。大量流行病学研究发现, 糖尿病会增加阿尔茨海默病的发病率^[2], 而脑能量代谢障碍是导致神经退行性变疾病的重要原因之一。本研究通过对不同血糖人群脑 PET 图像的比较, 分析高血糖对脑葡萄糖代谢的影响。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.004

作者单位: 213003, 常州市第一人民医院核医学科

通信作者: 王跃涛(Email: yuetao-w@163.com)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 9 月至 2013 年 3 月在我中心行全身 PET/CT 检查发现的血糖增高(高血糖)者 236 例[依据《全国临床检验操作规程》第 3 版中的诊断标准:高血糖是指血糖(葡萄糖)水平 >6.1 mmol/L], 年龄 28~74 岁, 平均年龄(51.9 \pm 8.5)岁。按照既往有无糖尿病史再分成两组:高血糖无糖尿病组 131 例和高血糖有糖尿病组 105 例;并以血糖增高者的平均年龄 ± 5 岁为范围选择血糖正常对照组 292 例, 年龄 47~57 岁, 所有入选正常对照组的受检者必须符合以下条件:①既往身体健康, 近期无身体不适;②本次 PET 及 CT 检查未发现脑部异常占位、畸形及脑血管疾病, 未发现身体其他部位有恶性肿瘤等重大器质性疾;③PET 检查前空腹血糖水平 <6.1 mmol/L;④无脑血管意外、癫痫、脑外伤、脑肿瘤史;⑤无精神异常史;⑥无酒精或药物滥用史;⑦无甲状腺功能亢进症、糖尿病等代谢性疾病史;⑧右利手。

所有患者或其家属均于检查前签署了知情同意书。

1.2 图像采集

显像仪器为德国 Siemens 公司 Biograph mCT 64 型 PET/CT 仪, ^{18}F -FDG 由南京江原安迪科正电子研究发展有限公司提供, 放化纯度 $>95\%$ 。受检者于检查前日 20:00 开始禁食, 检查前夜保证充足睡眠。注射显像剂前检测葡萄糖水平, 测量身高、体重, 计算体重指数, 计算公式为:体重指数=体重(kg)/身高(m) 2 。根据体重按 5.55 MBq/kg 计算显像剂剂量并静脉注射 ^{18}F -FDG。注射后受检者保持静息 30 min, 佩戴眼罩及耳塞以减少外界声光的刺激。显像时受检者处于安静、光线较暗的环境中, 闭眼、塞耳。先行 Topogram 定位扫描, 电流 35 mA, 电压 120 kV, 扫描层厚 0.6 mm, 扫描时间 2.8 s; 选取范围(1 个 PET 床位)后接着行 CT 扫描, 电流 370 mA, 电压 120 kV, 准直 0.6 mm, 扫描时间 16.01 s, 重建层厚 3.0 mm; 然后行 PET 扫描, 采集 1 个床位, 时间 5 min。采用后处理工作站 TureD 系统进行图像重建, 形成横断面、冠状面、矢状面断层图像及三维投影图像。

1.3 图像处理

使用德国 Siemens 公司脑功能分析软件(Scen-

nium 软件)在 Leonardo 工作站中对 PET 图像进行处理。导入 PET 图像至 Scenium 软件, 点击“Fusion to Normal”, 将 PET 图像标准化到蒙特利尔神经学研究所的标准脑图谱。点击“Analysis”, 根据软件自带的脑区划分模板, 将标准化后的脑 PET 图像划分为 20 个基本脑区(额叶 L/R、颞叶 L/R、顶叶 L/R、扣带回 L/R、中央区 L/R、枕叶 L/R、距状裂及周围皮层 L/R、基底节 L/R、内侧颞叶 L/R、小脑 L/R)。对每个 PET 图像进行上述处理, 得到每位受检者的脑区 SUV 平均值(SUV_{mean})。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析, 计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。3 组数据间均数的比较采用方差分析, 组内的两两比较采用 S-N-K 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

正常对照组、高血糖无糖尿病组和高血糖有糖尿病组 3 组间年龄差异无统计学意义($F=2.149$, $P>0.05$); 3 组间体重指数差异有统计学意义($F=13.154$, $P<0.05$), 2 个高血糖组间体重指数差异无统计学意义($t=0.464$, $P>0.05$), 但均明显高于正常对照组($t=4.742$ 和 3.244 , P 均 <0.05); 3 组的葡萄糖水平逐渐升高, 即:正常对照组 $<$ 高血糖无糖尿病组 $<$ 高血糖有糖尿病组, 且差异有统计学意义($F=477.453$, $P<0.05$)(表 1)。

通过比较同一组内不同脑区的 SUV_{mean} 发现, 距状裂及周围皮层 L/R 代谢水平最高, 而内侧颞叶 L/R、小脑 L/R 的代谢水平较低。随着各组平均葡萄糖水平的升高, 不同脑区的 SUV_{mean} 逐步降低, 正常对照组 $>$ 高血糖无糖尿病组 $>$ 高血糖有糖尿病组, 且 3 组间差异有统计学意义($F=59.995\sim 74.201$, P 均 <0.05)(表 1)。

3 讨论

^{18}F -FDG 作为揭示体内葡萄糖代谢情况的显像剂, 其影像不仅能反映组织、器官的形态解剖学结构, 更重要的是能反映其摄取及利用葡萄糖的功能状况。脑质量约占体质量的 2%, 但其耗氧量与耗能量却占全身的 20%, 且 99% 以葡萄糖为能源, 耗糖量占全身供糖量的 25%^[3]。虽严重饥饿时随着体内酮体的增加, 脑组织也能逐步利用酮体作为部

表 1 高血糖组与正常对照组各项指标的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 The comparison of indicators between the group of high blood glucose and normal control($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	葡萄糖水平 (mmol/L)	体重指数 (kg/m ²)	不同脑区 SUV 平均值			
					额叶 L	额叶 R	颞叶 L	颞叶 R
正常对照组	292	51.0±3.1	5.32±0.42	24.50±2.92	8.11±2.22	8.03±2.19	7.34±2.06	7.94±2.09
高血糖无糖尿病组	131	51.5±8.5	6.60±0.67	25.97±3.01	7.36±2.06	7.28±2.06	6.99±1.88	7.18±1.96
高血糖有糖尿病组	105	52.4±8.4	8.17±1.56	25.78±3.61	5.55±1.46	5.49±1.38	5.31±1.40	5.45±1.39
F 值		2.149	477.453	13.154	59.995	61.279	62.698	63.882
P 值		P>0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05

组别	不同脑区 SUV 平均值							
	顶叶 L	顶叶 R	扣带回 L	扣带回 R	中央区 L	中央区 R	枕叶 L	枕叶 R
正常对照组	7.98±2.15	7.88±2.10	7.82±2.00	7.69±1.99	7.91±2.11	7.67±2.00	8.43±2.24	8.51±2.27
高血糖无糖尿病组	7.12±2.02	7.05±2.00	7.05±1.88	6.98±1.94	7.12±1.98	6.91±1.91	7.55±2.03	7.61±2.09
高血糖有糖尿病组	5.40±1.38	5.36±1.34	5.41±1.32	5.32±1.32	5.35±1.39	5.24±1.31	5.65±1.45	5.73±1.50
F 值	65.483	65.355	65.921	62.695	66.348	66.567	70.742	68.209
P 值	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05

组别	不同脑区 SUV 平均值							
	距状裂及周 围皮层 L	距状裂及 周围皮层 R	基底节 L	基底节 R	内侧颞叶 L	内侧颞叶 R	小脑 L	小脑 R
正常对照组	10.00±2.70	9.60±2.68	7.98±2.11	8.07±2.11	5.05±1.17	5.15±1.21	6.52±1.48	6.36±1.46
高血糖无糖尿病组	8.94±2.42	8.57±2.46	7.13±1.96	7.26±1.95	4.61±1.07	4.68±1.07	6.05±1.40	5.89±1.40
高血糖有糖尿病组	6.59±1.78	6.38±1.74	5.45±1.43	5.57±1.43	3.66±0.78	3.72±0.79	4.63±0.97	4.48±0.99
F 值	73.696	66.133	65.195	63.916	64.164	64.978	73.335	74.201
P 值	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05

分能量底物,但在生理状态下,葡萄糖是脑唯一的能量底物,并且不受激素水平的影响。由此可以看出,血糖浓度是影响生理状态下正常脑组织 ¹⁸F-FDG 摄取的重要因素。

本研究中,两组高血糖组体重指数明显高于正常对照组。国内学者通过大样本的研究也发现,体重指数与高血糖的高检出率密切相关^[4],且体重指数与糖尿病的患病率有显著的相关性^[5];本研究中高血糖有糖尿病组体重指数略低于高血糖无糖尿病组,但差异无统计学意义,原因可能与患者自身的药物控制有关。既往研究发现,脑内消耗葡萄糖较高的区域有皮层、丘脑、内外侧膝状体、中脑的上丘和下丘;而消耗葡萄糖较低的区域有下丘脑、脑桥灰质、大脑白质。脑功能活跃的区域其血流量和葡萄糖消耗量较多^[6]。本研究 3 组的 20 个脑区中,距状裂及周围皮层的代谢水平最高,而内侧颞叶及小脑代谢水平最低,这与上述观点基本相符。

Hirvonen 等^[7]研究发现,对于空腹状态的正常人,胰岛素可以最大程度地刺激脑葡萄糖代谢;而

对于糖耐量受损的人群,胰岛素的这种作用减低。本研究中,高血糖无糖尿病组的空腹血糖水平高于正常对照组,其可能存在一定程度的糖耐量异常(减低),其脑葡萄糖代谢较正常对照组减低,原因可能就与胰岛素刺激作用减弱有关,而糖耐量减低是糖尿病发展中的一个阶段。对于高血糖有糖尿病组,胰岛素的脑代谢刺激作用还将进一步减低,这就能解释为何高血糖有糖尿病组的脑代谢水平低于高血糖无糖尿病组。

糖尿病引起的脑代谢改变主要有两方面原因:一是能量代谢,二是物质转运。临床及动物实验均表明,高血糖可使正常脑组织对 ¹⁸F-FDG 的摄取下降。这可能与高血糖体内环境中葡萄糖与 ¹⁸F-FDG 竞争转运载体和己糖激酶有关,同时,也可能因为胰岛素水平升高导致了葡萄糖代谢的加快^[8]。在未控制的糖尿病患者中,血脑屏障对葡萄糖的运输能力会下调^[9]。Simpson 等^[10]认为上述观点仍存在争议,因为缺乏更多的人类研究的数据。另外,糖尿病脑病患者脑内存在大量细胞凋亡和胆碱能系统障碍,而基于胶质细胞源性神经营养因子显著的抗凋

亡作用以及对胆碱能系统的营养支持,胶质细胞源性神经营养因子有可能参与糖尿病脑病的发生及发展过程。尹国平和陈丽^[1]研究发现,长期慢性高血糖可下调海马和大脑皮层中胶质细胞源性神经营养因子的表达,从而可能引起中枢神经病变。

从影像学诊断的角度出发,血糖水平对脑¹⁸F-FDG显像影响的利弊,可因检查目的的不同而异,在以检查颅内胶质瘤为目的时,高血糖可提高肿瘤与正常脑皮质¹⁸F-FDG摄取的比值,因此有利于残余及复发肿瘤的检出;但高血糖对¹⁸F-FDG显像的共同不利之处在于此时要得到高质量影像需增加采集时间或增加¹⁸F-FDG的注射剂量^[2]。

随着对糖尿病及糖尿病脑病的进一步研究,利用PET进行高血糖下脑代谢变化的研究可能为深入了解糖尿病脑病的发病机理提供帮助,对其诊断和治疗具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Biessels GJ, Luchsinger JA. Diabetes and the brain[M]. New York: Humana Press, 2009.
- [2] Sima AA. Encephalopathies: the emerging diabetic complications [J]. Acta Diabetol, 2010, 47(4): 279-293.
- [3] Raichle ME, Gusnard DA. Appraising the brain's energy budget

[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(16): 10237-10239.

- [4] 张云, 马骢, 刘敏, 等. 体重指数与血糖、脂类代谢的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2009, 19(8): 1849-1850.
- [5] 郭丽敏, 杨毅. 体重指数与糖尿病患病率的相关性研究[J]. 实用糖尿病杂志, 2010, 6(2): 9-10.
- [6] Sokoloff L. The relationship between function and energy metabolism: its use in the localization of functional activity in the nervous system[J]. Neurosci Res Prog Bull, 1981, 19: 159.
- [7] Hirvonen J, Virtanen KA, Nummenmaa L. Effects of insulin on brain glucose metabolism in impaired glucose tolerance[J]. Diabetes, 2011, 60(2): 443-447.
- [8] 郭万华, 张剑戈, 江旭峰, 等. 影响正常脑¹⁸F-FDG代谢数个因素的统计参数图分析[J]. 中华核医学杂志, 2002, 22(5): 316-318.
- [9] Mooradian AD. Central nervous system complications of diabetes mellitus—a perspective from the blood-brain barrier[J]. Brain Res Rev, 1997, 23(3): 210-218.
- [10] Simpson IA, Appel NM, Hokari M, et al. Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited[J]. J Neurochem, 1999, 72(1): 238-247.
- [11] 尹国平, 陈丽. 糖尿病大鼠海马和大脑皮层GDNF蛋白表达的变化[J]. 江苏医药, 2011, 37(22): 2621-2623.
- [12] 付占立, 王荣福. 能量底物环境对¹⁸F-FDG显像的影响[J]. 国外医学放射医学核医学分册, 2000, 24(2): 55-58.

(收稿日期: 2013-11-11)

《国际放射医学核医学杂志》出版纪念专刊约稿函

·读者·作者·编者·

2015年2月,中华医学会将迎来百年华诞,《国际放射医学核医学杂志》将积极参与中华医学会百年华诞纪念活动。中华医学会核医学分会与《国际放射医学核医学杂志》计划围绕“分子影像与核素靶向治疗”和“电离辐射损伤防护与救治”出版百年纪念专刊或者重点号(2015年第1~2期),期望通过这一难得的历史契机,为广大的核医学、放射医学及相关领域的工作者搭建更高、更强的学术交流平台。

期刊介绍:《国际放射医学核医学杂志》创刊于1977年,双月刊,曾用刊名《国外医学:放射医学核医学分册》,2006年更名为现刊名。自创刊至今已出版达200期,历时38年。在本刊总50期专辑上,卫生部陈敏章部长为此题词“快速而正确地传播科学信息,热诚地推动国内国际学术交流,为放射医学与核医学的发展作贡献”。

自创刊后的专辑有:1995年第19卷第5期“纪念伦琴发现X射线100周年专辑”;1996年第26卷第3期“分子核医学专辑”;1997年第21卷第5/6期和1998年第22卷第1期“创刊20周年暨出版总100期纪念专辑”;1999年第23卷第3期“热烈祝贺中国医学科学院放射医学研究所成立四十周年”专辑;2012年第36卷第4期“放射性疾病诊断标准解读专刊”。

征稿范围:分子影像与核素靶向治疗;电离辐射损伤防护与救治(论著、综述均可)。

投稿须知:

1. 来稿请使用word排版,并注明作者姓名、单位、通讯地址、邮编、电子信箱、联系电话等。
2. 所投稿件请保证文章版权的独立性,无抄袭、署名排序无争议、文责自负,请勿一稿多投!
3. 来稿请注明“专刊投稿”。
4. 其他具体须知可登陆本刊网站(<http://www.ijrmnm.com>)的“稿约”查看。

投稿截止日期:2014年10月30日

投稿邮箱: gjfh2006@sina.com, 或者登陆本刊网站在线投稿。

咨询电话: 022-87890607, 87898702

编辑部地址: 天津市南开区白堤路238号, 300192

中华医学会核医学分会 本刊编辑部