

某些放射免疫测定在糖尿病诊断和机理探讨中的意义

苏州市第二人民医院 杨永青综述

天津医学院附属医院 卢佩章审

提 要: 糖尿病是一类十分复杂的代谢性疾病, 病因不明。为此, 本文介绍灵敏度高、特异性强和正确性佳的放射免疫分析技术进行甲状腺激素、GIP、 β_2m 、RAA系统、 TXB_2 、6-酮-PGF $_{1\alpha}$ 、胰高血糖素、性激素、PRL、GH等的测定, 以研究在该病诊断和机理探讨中的临床意义。

糖尿病是一类以糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱为其特征, 主要症状为多尿、多饮和多食, 且经常合并肾病、心血管病、视网膜病、神经病、结核病、急性化脓性感染和其他感染的普遍常见的代谢紊乱疾病或内分泌疾病。据1978年报道, 美国糖尿病病人有1000万人, 占总人数的4~5%, 其发病机制尚不完全明确。现将放射免疫分析在糖尿病诊断和机理探讨中的意义作一综述。

一、甲状腺激素

Alexander等报道, 将54例糖尿病按症状轻重分为四组, 第一组为经治疗而无症状病人(35例), 其 T_3 和 rT_3 与正常对照组无差别, 血糖、尿糖与 T_3 和 rT_3 无关; 第二组为未治疗非酮症病人(11例), T_3 略低、 rT_3 稍增高, 在胰岛素治疗后变化不显著; 第三组为酮症酸中毒症状短于1周者(4例), 其 T_3 降低似第二组, rT_3 中度升高, 范围为50~60ng%(正常水平为34.5±17ng%), T_3 和 rT_3 在治疗的第二天恢复正常; 第四组为酮症酸中毒症状平均3.3周的新病例(4例), T_3 明显低于第二、三组, rT_3 升高为83±2ng%, 明显高于一~三组($P<0.001$), 经5天治疗后恢复正常。从而发现糖尿病症状越严重, T_3 降低越明显, 而 rT_3 增高越显著, 如果治疗越晚, 治疗后其恢复到正常所需的时间也就越长^[1]。Pittman亦发现胰岛素依赖型糖尿病中, 低 T_3 经治疗后恢复正常。Vagenokis亦认为 T_3 和 rT_3 尤其是 T_3/rT_3 比

值为判断糖尿病疗效的一种有用的指标^[2]。Beckett研究了15例青年型糖尿病, 血清 T_3 明显降低, rT_3 明显增高。Derchy等亦报道64例无酮症的单纯I型糖尿病儿童和少年具有“低 T_3 综合症”。血清 T_3 降低的原因, 目前认为与甲状腺激素的外用代谢异常有关, 可由①肝肾组织5'-脱碘酶活性降低; ②激素代谢速率异常; ③载体蛋白浓度异常或结合异常等引起。而血糖与 T_3 之间的负相关说明高血糖是造成糖尿病病人低 T_3 的关键^[3]。

二、抑胃肽

Ebert等报道, 无论成年型或幼年型糖尿病, 其抑胃肽(GIP)均升高, 至于餐后GIP的水平, 不同类型的糖尿病反应不一, 例如口服蔗糖+TRIS180分钟后, 未治疗的幼年型糖尿病者为10.1±0.3pg/ml, 治疗后的幼年型糖尿病者为136.4±15.8pg/ml, 成年型糖尿病者餐后GIP明显升高, 如给以优降糖治疗3周, 可使GIP反应正常, 同时伴有胰岛素水平的升高和糖耐量的改善。未经治疗的幼年型糖尿病虽然基础水平很高(正常人30~500pg/ml, 平均250pg/ml), 但进食后不再继续升高。这种病人需给以胰岛素治疗, 方可使GIP基础水平和餐后反应恢复正常。

三、 β_2 -微球蛋白

β_2 -微球蛋白(β_2m)是体内细胞合成的一种低分子量蛋白质, 显示于电泳 β_2 区而得

此名。血清正常值为 $1.61 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$, 健康儿童为 $1.25 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ 。

近年来, 伏见尚子等^[7]发现血 $\beta_2\text{m}$ 与糖尿病血糖控制情况及病程非常平行, 控制不良与病程长的糖尿病患者血 $\beta_2\text{m}$ 较高, 出现微血管病变患者血 $\beta_2\text{m}$ 更高, 提示血 $\beta_2\text{m}$ 与微血管病变关系密切。糖尿病伴蛋白尿、单纯视网膜病变和无并发症血清的 $\beta_2\text{m}$ 分别为 $5.65 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.01 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ 和 $2.44 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ (正常人为 $2.31 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$)。这些结果提示血清 $\beta_2\text{m}$ 是检测糖尿病患者早期轻度肾功能减退的一项敏感指标。

四、肾素-血管紧张素-醛固酮(RAA)

RAA 对维持体内血压、水、电解质内环境的稳定起重要作用。国外已有不少关于糖尿病患者在不同情况下体内该系统变化的报道, 但结果不一。Sullivan等报道, 控制不良的非酮症糖尿病患者血管紧张素Ⅱ(AT-Ⅱ)水平升高, 随血糖的下降可恢复正常; 而 Christlieb 则认为, 糖尿病合并高血压和肾脏病变所致的低肾素低醛固酮可能通过以下四种机制: ①肾脏入球小动脉或球旁细胞的玻璃样变, 使肾素的产生与释放减少; ②糖尿病植物神经病变导致儿茶酚胺减少, 使对肾素分泌的刺激降低; ③伴有肾病的糖尿病患者血浆中大分子量的无生物活性肾素原(prorenin)增高, 可能存在着由肾素底物合成肾素的酶缺乏; ④胃功能受损使游离水(free water)的清除率降低及继发于高血糖的高渗性改变, 可能引起细胞外液和血容量增加。Christlieb还指出, 这种低肾素低醛固酮症可能缓和高血压的发展, 防止恶性高血压的形成。AT-Ⅱ和醛固酮与糖尿病患者血糖变化间似存在平行趋向, 表明二者在一定程度上反映糖尿病的控制情况。糖尿病酮症酸中毒时, AT-Ⅱ和醛固酮增高, 并随着病情的控制(或血糖的下降)而迅速下降, 这是酮症酸中毒引起的脱水使细胞外液

容量和肾血流量减少, 从而刺激球旁装置而致肾素分泌增加之故^[4, 8~10]。

五、血栓素 B_2 和6-酮-前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}$

正常生理状态下, 血液中血栓素 $\text{A}_2(\text{TXA}_2)$ 和前列环素的浓度处于相对平衡, 当平衡失调时易发生血小板凝集和血栓形成等多种疾病。 TXA_2 是由血小板微粒体合成并释放出的一种生物活性物质, 具有强烈的促血小板聚集和引起血管收缩的作用, 其半衰期为30秒, 迅速代谢为无活性的 TXB_2 。前列环素是由血管壁内皮细胞合成和释放出的一种具有抗血小板聚集和扩张血管效应的物质, 其半衰期为2~3分钟, 很快水解为稳定的6-酮- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 。糖尿病患者由于糖、蛋白质、脂肪代谢紊乱, 存在着高凝状态导致血管病变的发生已为许多学者所证实, 其中前列腺素代谢失衡也是主要原因之一。陈玉心等报道, 88例糖尿病患者血浆 TXB_2 为 $226.98 \pm 134.30 \text{pg/ml}$, 与对照组($143.47 \pm 44.34 \text{pg/ml}$)比较差异显著($P < 0.05$); 有、无血管病变分别为 $245.40 \pm 153.78 \text{pg/ml}$ 和 $191.37 \pm 73.98 \text{pg/ml}$, 与对照组比较亦差异显著($P < 0.05$), 说明糖尿病患者血小板活力增强, 前列腺代谢产物增高, 存在着高凝状态, 易伴发血管病变或隐伏血管病变的可能性。糖尿病血管病变的6-酮- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 为 $14.44 \pm 8.16 \text{pg/ml}$, 与对照组($20.41 \pm 5.1 \text{pg/ml}$)比较差异显著($P < 0.05$)。因此, TXB_2 和6-酮- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 测定可作为糖尿病高凝状态或有无血管病变检测指标之一。正常人两者是趋于平衡状态的, 而糖尿病患者则伴有血管病变时出现的 TXB_2 增高和6-酮- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 降低, 此乃血小板活动增强及血管内皮损伤后前列腺素合成酶释放减少所致^[11]。

六、胰高血糖素

在糖尿病发病原理中, 除胰岛B细胞功能障碍这一重要因素外, 胰岛A细胞功能失调也不容忽视。Unger等报道, 糖尿病患者

胰高血糖素增高, 其值为 $192.9 \pm 129.6 \text{ pg/ml}$, 而正常人为 $132.8 \pm 65.0 \text{ pg/ml}$ ($P < 0.01$)。由于正常人血糖升高对胰高血糖素的释放有抑制作用, 因此即使糖尿病患者的胰高血糖素基值未明显高于正常, 对增高的血糖而言, 仍有相对胰高血糖素血症。胰高血糖素能促进肝释放葡萄糖, 故胰高血糖素血症可能是糖尿病时致血糖升高的因素之一^[12]。Ensinck 等给 6 例正常人静注胰岛素 (0.15 U/kg) 后, 血胰高血糖素平均增加 153 pg/ml , 其中 I 型糖尿病患者静注胰岛素后产生低血糖, 而血胰高血糖素水平无明显升高, 以致低血糖持续的时间亦较长^[13]。Geremia 等亦观察到 I 型糖尿病患者胰岛素所致低血糖时, 血胰高血糖素无明显改变, 提示患者有葡萄糖平衡调节的缺陷^[14], 而 Paolisso 等则认为, 6 例 I 型糖尿病静注胰岛素后引起的低血糖效应, 取决于循环的血浆胰高血糖素水平^[15]。

七、性激素

Szpunar 报道女性糖尿病患者多毛的发生率为 29%, 各种雄激素测定中, 无多毛者雄烯二酮及脱氢异雄酮水平增高, 糖尿病伴特发性多毛者睾酮浓度也增高。病情较轻, 控制较好的糖尿病患者妊娠时的雄激素浓度及变化情况与正常妇女相应时期极为相似。而 I 型糖尿病患者妊娠时, HCG、 E_2 和 PRA 在血中的水平均低于正常。若用分次注射胰岛素或用血糖监测, 使血糖浓度正常后, E_2 于 2 周内恢复正常, 血清 PRA 及 HCG 恢复正常的情况则与 HbA_{1c} 的浓度相平行, 正常男性和糖尿病男性患者进行口服葡萄糖耐量试验, 随着血糖的升高, 血睾酮浓度呈有意义的下降, 正常人的下降幅度为 34.4%, 糖尿病患者的下降更为明显。最近还发现男性 I 型糖尿病患者血浆 E_2 浓度和 E_2 与睾酮的比值较正常对照组显著增高, 在合并冠心病、其他大血管病变和性功能减退的糖尿病患者

中, 升高则更为明显, 且与血糖、血胆固醇的升高及胰岛素释放的增加有关。上述情况均可归因于性激素内环境稳定的改变所致^[16]。

八、催乳素(PRL)

为了探讨胰岛素依赖型糖尿病患者血中 PRL 和生长激素(GH)与病程及失代偿状态和代偿过程中糖尿病性微血管病变明显程度之间的关系, 有人报道如下实验结果: 28 例胰岛素依赖型糖尿病(无糖尿病性微血管病变)失代偿状态时, 血浆 PRL 含量为对照组的 1.7 倍 ($P < 0.05$), GH 含量仅有增高趋势, PRL/GH 比值稍有增高。进一步分析表明, 病程较短 (0.5 ± 0.08 年) 的患者, GH 和 PRL 含量无显著改变, PRL/GH 比值略增加, 病程长 (4.3 ± 0.6 年) 的患者, PRL 含量显著增高 ($P < 0.05$), GH 含量有增高趋势, PRL/GH 比值也增高。在代偿过程中, GH 含量比原始值和相应对照值降低, PRL 含量基本无变化, PRL/GH 比值较原始值显著增高。38 例胰岛素依赖型糖尿病, 有不同程度(从初期变化到显著程度)的糖尿病性微血管病变, 在失代偿状态下, GH 为对照组的 3 倍 ($P < 0.05$), PRL 含量无明显改变, PRL/GH 比值较对照组降低, 对微血管病变表现程度不同的患者进行比较时发现, 有初期糖尿病性微血管病变患者的 GH 含量有增高趋势, PRL 无明显改变, PRL/GH 比值稍降低; 而有显著糖尿病性微血管病变的患者, 其 GH 含量为对照组的 4 倍 ($P < 0.05$), PRL 有下降趋势, PRL/GH 比值低于对照组。在代偿过程中, 血中 GH 含量低于原始水平, 但仍高于对照组, PRL 无明显改变, PRL/GH 比值增高。

上述结果表明, 胰岛素依赖型糖尿病在代偿过程中 GH 水平降低, 这可能是糖尿病的代偿指标之一; GH 含量的增加与糖尿病性微血管病变的明显程度之间有直接的依从

关系;PRL 含量增高仅见于胰岛素依赖型糖尿病未合并糖尿病性微血管病变的患者^[17]。Mooradian 等报道了 72 例男性糖尿病人的空腹血清 PRL 水平为 $13.1 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$, 较之 67 例健康男性为 $9.9 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$ 和非糖尿病性阳痿病人为 $7.7 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$ 明显增高, 而且 PRL 水平与空腹血浆葡萄糖之间具有相关关系($r = 0.26$, $P < 0.05$)。血清 PRL 水平与糖尿病的病程($r = 0.076$)、糖化血红蛋白($r = 0.202$)与临床视网膜病变无相关关系。37 例有视网膜病变的糖尿病 PRL 为 $12.2 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$, 无视网膜病变的糖尿病 PRL 为 $13.7 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$ 。胰岛素依赖型和胰岛素非依赖型糖尿病 PRL 水平(分别为 $12.4 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$ 和 $13.5 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$)亦无区别。作者认为, 糖尿病的空腹 PRL 水平升高, 并偶尔发生高催乳素血症的原因不清, 通过分析, 可能与病人的饮食习惯有关, 有些饮食可影响血清 PRL 水平, 还有一些其它变化可导致垂体柄微血管梗塞, 进而影响了对兴奋 PRL 分泌因素的抑制, 使 PRL 分泌增加。1980 年, Saller 和 Chiodo 报道给大鼠葡萄糖后, 能抑制其中枢的多巴胺神经递质释放, 因此推想慢性糖尿病的血糖升高可使 PRL 水平的升高是通过抑制多巴胺神经递质的活性所致, 而此物质又是 PRL 释放的抑制剂, 作者还认为, 糖尿病的血清 PRL 水平升高, PRL 正常均值上限应为 30 ng/ml 较为恰当^[18]。

九、生长激素(GH)

Barnes 等^[19]报道, 糖尿病患者的 GH 和生长介素(SM)均有增高, 视网膜合并症者更高。也曾有人报告血糖控制不好, GH 浓度升高, 而血糖下降时随之降低。此发现提示 GH 为糖尿病合并症的主要发病原因。Krassowski 等^[20]报道了胰岛素依赖型糖尿病给予生长激素释放激素(GHRH)刺激后 GH 分泌的结果: 糖尿病患者基础 GH 水

平($3.7 \mu\text{g/L}$)显著高于健康受试者($0.4 \mu\text{g/L}$)的水平($P < 0.05$)。当患者和健康受试者经静脉注入 $50 \mu\text{g}$ GHRH 后 15~60 分钟, 糖尿病患者的 GH 平均浓度($39.5 \mu\text{g/L}$)明显高于健康受试者($14.7 \mu\text{g/L}$, $P < 0.02$)。而无视网膜病变($44.6 \mu\text{g/L}$)和有视网膜病变($34.2 \mu\text{g/L}$)之间虽有不同, 但无显著差异。GH 最高水平与糖尿病的代谢控制无关, 也与病人的年龄、体重和病期无关。从而表明, 胰岛素依赖型糖尿病患者 GHRH 呈现超常的 GH 应答, 而这种应答似乎不依赖于糖尿病的代谢控制。

十、其它

糖尿病一般为老年病, 50~69 岁者血浆胰多肽(PP)为 $155.5 \pm 11.9 \text{ pg/ml}$, ≥ 70 岁者为 $235.2 \pm 36 \text{ pg/ml}$, 严重的糖尿病患者治疗前血浆 PP 增高, 空腹及餐后的数值均为正常人的 2~3 倍。胰岛素治疗好转后, 血浆 PP 也恢复正常。

Press 等报道, 生长激素(GH)分泌过多可以是糖尿病控制不佳的结果, 也可以是其他代谢紊乱的原因之一, 从而有可能提高糖尿病患者胰岛素的治疗效果^[21]。

松野一彦报道, 糖尿病多并发心、脑、肾、视网膜等血管病变, 血小板功能异常为主要原因之一。糖尿病血清 β -血栓球蛋白(正常人男性为 $43 \pm 12 \text{ ng/ml}$, 女性为 $57 \pm 14 \text{ ng/ml}$)和血小板 IV 因子(正常人男性 $11 \pm 3.6 \text{ ng/ml}$, 女性 $14 \pm 22 \text{ ng/ml}$)水平升高, 如发生并发症者则更高^[22, 23]。

胰岛素在糖尿病机理中的意义和 C-肽在 B 细胞功能诊断中的价值此处不再赘述。

参考文献

1. Alexander CM, et al; J Clin Endocrinol Metab, 1982, 54 (2): 302
2. Pittman M, et al; ibid 1979, 43: 354
3. Derckx H, et al; Acta Paediatr Scand 1985,

- 74:386
4. Mbaaya JCN, et al; Lancet 1988, I(8588):733
5. Goo YS, et al; Gastroenterology 1989, 96 (3):690
6. 杨永青、肖祥熊编著:放射免疫分析的正常值和异常值, 同济大学出版社 1988, p130
7. 伏见尚子; 最新医学 1982, 37:128
8. 朱建民,等:中华内分泌代谢杂志 1987, 3(2):83
9. Christlieb AR, et al; Diabetes 1978, 27 (7):732
10. Christlieb AR, et al; Am J Med 1982, 6:1372
11. 陈玉心,等:南京医学院学报 1987, 7 (2):114
12. 吴增常,等:中华内分泌代谢杂志 1987, 3(4):211
13. Ensink JW, et al; Diabetes Care 1980, 3:285
14. Geremia BB, et al; J Clin Invest 1984, 73:1532
15. Paolisso G, et al; Diabetes 1987, 36(5):566
16. 陈名道:国外医学内分泌分册 1982, 2:60
17. Press M, et al; N Engl J Med 1984, 310 (13):810
18. 松野一彦ラ:临床病理 1981, 29(4):364
19. Barnes AJ, et al; Lancet I 1985, (8444):1465
20. Krassowski J, et al; Acta Endocrinologica 1988, 117:255
21. Press M, et al; N Engl J Med 1984, 310 (13):810
22. 松野一彦ラ:临床病理 1981, 29(4):364
23. Singer DE, et al; Diabetes 1989, 38:350

(上接第76页)

9. Goodwin DA, et al; J Nucl Med 1985, 26(5):493-502
10. Krejcarek GE, et al; Biochem Biophys Res Commun 1977, 77:581~585
11. Paik CH, et al; J Nucl Med 1985, 26 (5):482~487
12. Childs RL, et al; J Nucl Med 1985, 26 (3):293~299
13. Hnatowich DJ, et al; J Nucl Med 1983, 24:544
14. Ballou B, et al; J Surg Oncol 1986, 31 (1):1~12
15. Larson SM, et al; J Nucl Med 1983, 24:123~129
16. Larson SM, et al; JAMA 1983, 149:811~812
17. Larson SM, et al; In Proc 3rd World Cong Nucl Med Biol, Paris 1982, IV:3666~3669
18. Halpern SE, et al; Int J Nucl Med Biol 1986, 13(2):195~201
19. Kanellos J, et al; JNCI 1986, 77(2):431~439
20. Wessels BW, et al; Med Phys 1984, 11:638~645
21. Larson SM, et al; In Current Concepts in Diagnostic Nuclear Medicine 1984, 1:13~16
22. Fawwaz RA, et al; J Nucl Med 1984, 25:796
23. Hnatowich DJ, et al; J Nucl Med 1985, 26:503~509
24. Martin, DT, et al; Am J Surg 1985, 150 (12):672~675
25. O'Dwyer PJ, et al; Arch Surg 1986, 121 (12):1391~1394
26. Sickle - Santanello BJ, et al; Dis Colon Rectum 1987, 30:761~764