

文章编号: 1001-098X(2005)06-0261-04

·论 著·

## 2 型糖尿病胃轻瘫患者胰岛 $\beta$ 细胞功能和胰岛素抵抗的评价及临床意义

邹钢<sup>1</sup> 邵豪<sup>1</sup> 陆泽元<sup>1</sup> 丁玉珍<sup>1</sup> 陈观榕<sup>2</sup> 傅娟<sup>3</sup>

**摘要** **目的** 探讨超重或肥胖的 2 型糖尿病胃轻瘫患者胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素抵抗及临床意义。**方法** 用放免分析法分别测定正常对照(NGT)组 31 例、葡萄糖耐量受损(IGT)组 32 例、2 型糖尿病(T2DM)组 38 例、糖尿病胃轻瘫(DGP)组 31 例空腹及食用馒头餐后 30min、60min、120min、180min 的血糖和胰岛素,考查胰岛素曲线下面积(INSUAUC)、校正的  $\beta$  细胞功能指数(MBCI)及 Homa 胰岛素抵抗(Homa-IR)指数的变化。**结果** IGT、T2DM、NGT、DGP 的 INSUAUC 值依次降低,四组两两比较,存在显著差异。NGT、IGT、T2DM、DGP 的 MBCI 值依次降低,两两比较存在显著差异。NGT、IGT、DGP、T2DM 的 Homa-IR 指数依次升高,除 T2DM 和 DGP 比较无统计学差异外,其余各组两两比较均存在显著差异。**结论** 糖尿病胃轻瘫患者胰岛  $\beta$  细胞功能较 NGT、IGT 和 T2DM 差,胰岛素抵抗较 NGT 和 IGT 强。

**关键词** 糖尿病胃轻瘫;  $\beta$  细胞功能; 胰岛素抵抗**中图分类号** R587.1 **文献标识码** A

### A study of the pancreatic islet $\beta$ -cell function and insulin resistance of type2 diabetic gastroparesis

ZOU Gang<sup>1</sup>, SHAO Hao<sup>1</sup>, LU Ze-yuan<sup>1</sup>, DING Yu-zhen<sup>1</sup>, CHEN Guan-rong<sup>2</sup>, FU Juan<sup>3</sup>

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Gastroenterology, 3. Ultrasound Department, The Fourth People's Hospital, Shenzhen 518033, China)

**Abstract** **Objective** To study the pancreatic islet  $\beta$ -cell function and insulin resistance of diabetic gastroparesis (DGP). **Methods** 31 subjects with normal glucose tolerance (NGT), 32 subjects with impaired glucose tolerance (IGT), 38 subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and 31 subjects with DGP were enrolled in the study, assessed by steamed bread meal tests, the plasma glucose and insulin at 0, 30, 60, 120 and 180 min were respectively measured by using glucose oxidase and radioimmunoassay, investigate the changes of area under insulin curve (INSUAUC), Homa-insulin resistance (Homa-IR) index and modified  $\beta$ -cell function index (MBCI). **Results** The INSUAUC of IGT, T2DM, NGT and DGP fell in turn, there were significantly differences among the groups. The MBCI of NGT, IGT, T2DM and DGP fell in turn, there were significantly differences among the groups. The Homa-IR index of NGT, IGT, DGP and T2DM rose in turn, there were significantly differences among the groups except between T2DM and DGP. **Conclusions** The pancreatic islet  $\beta$ -cell function of DGP was worse than NGT, IGT and T2DM, and the insulin resistance was stronger than NGT and IGT.

**Key Words** diabetic gastroparesis;  $\beta$ -cell function; insulin resistance

胰岛  $\beta$  细胞功能异常及胰岛素抵抗是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病的两个重要的病理生理学因素,而糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)作为 T2DM 的慢性并发症之一,主要经历葡萄糖耐量正常(normal glucose tolerance,

NGT)、葡萄糖耐量受损(impaired glucose tolerance IGT)、T2DM、DGP 等阶段,血糖不易控制,甚至部分患者口服降糖药失效。考查以上各阶段校正的  $\beta$  细胞功能指数(modified  $\beta$ -cell function index, MBCI)及胰岛素抵抗(Homa-insulin resistance, Homa-IR)指数的变化,从而了解 DGP 患者  $\beta$  细胞功能和胰岛素抵抗的情况及变化过程,为临床治疗提供参考依据。

作者单位: 518033, 1. 深圳市第四人民医院内分泌科; 2. 深圳市第四人民医院消化内科; 3. 深圳市第四人民医院超声室

1 对象与方法

1.1 DGP 诊断标准

参照张绍刚等<sup>[1]</sup>描述, ①糖尿病患者, 符合1985年WHO标准; ②胃镜检查排除胃黏膜损伤或幽门梗阻等消化道疾病, 肝功正常; ③B超检查餐后4h仍有食物残留(均食用100g富强粉馒头); ④存在明显的腹胀、早饱、厌食、返酸、恶心、呕吐等症状; ⑤可合并周围神经病变或视网膜病变等。其中, ①、②、③为主要标准, ④、⑤为次要标准。

1.2 对象

分为4组: NGT组31例, 男性12例、女性16例, 平均年龄为 $50.4 \pm 8.5$ 岁; IGT组32例, 男性15例、女性17例, 平均年龄为 $48.5 \pm 9.6$ 岁, 均为新确诊者, 无干预措施; T2DM组38例, 男性20例、女性18例, 平均年龄为 $51.4 \pm 10.4$ 岁, 病程为3~6年, 无明显并发症; DGP组33例, 均为T2DM患者(经以上标准确诊), 男性14例、女性17例, 平均年龄为 $53.4 \pm 7.8$ 岁, 病程为4~11年。为排除不同药物对试验结果的影响, 所有的T2DM、DGP患者, 在实验前1个月均用胰岛素强化治疗(三餐前诺和灵R、睡前诺和灵N皮下注射)。四组试验对象的体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高(m)<sup>2</sup>, >25.0 kg/m<sup>2</sup>, 且<30.5 kg/m<sup>2</sup>。

1.3 方法

四组受试者(有服用影响胃肠运动的药物者, 须禁服3d以上, T2DM、DGP患者检查前一天停用一次晚餐前诺和灵R和睡前诺和灵N)均须在检查前禁食、禁水12h, 次日清晨, 糖尿病患者先用强生稳步血糖仪测定指尖血糖, 血糖值>12mmol/L者查尿酮体, 如血糖值>16mmol/L或尿酮体阳性者, 停止以下实验, 继续用胰岛素治疗。结果有2例DGP患者被排除, 因此DGP组剩余31例。所有合格受试者空腹抽静脉血8ml, 并埋留置针。然后食

用100g馒头, 饮水200ml, 10min内饮用完毕, 分别于30min、60min、120min、180min各取静脉血8ml。各时相的标本均分为两份, 其中一份立即送检测定血糖, 另一份分离血清, 贮存于-30℃冰箱内, 采用放免法成批测定各时相的胰岛素。胰岛素试剂盒由天津市协和医药科技公司(批间变异系数<7%, 批内变异系数<6%)提供, 由天津德普公司γ计数仪测定。血糖采用葡萄糖氧化酶法, 由贝克曼CX-9全自动生化仪测定。馒头餐胰岛素曲线下面积(INS<sub>AUC</sub>)= $0.5 \times \text{FINS} + \text{INS}_{30} + \text{INS}_{60} + \text{INS}_{120} + 0.5 \times \text{INS}_{180}$ ,  $\text{MBCI} = (\text{FPG} \times \text{FINS}) / (22.5 \times \text{PG}_{60} + \text{PG}_{120} - 7.0)$ <sup>[2]</sup>, Homa-IR指数= $(\text{FPG} \times \text{FINS}) / 22.5$ <sup>[3]</sup>, 公式中, FPG为空腹血糖, FINS为空腹胰岛素, INS<sub>30</sub>~180分别为馒头餐后30~180min胰岛素, PG<sub>60</sub>和PG<sub>120</sub>为馒头餐后60min和120min血糖。

1.4 统计学处理

结果以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用t检验, 分析中有关胰岛素变量的数据, 均取自然对数进行转换。所有数据经spss 10.0 for windows软件进行方差分析。

2 结果

2.1 NGT、IGT、T2DM和DGP人群血糖比较

如表1所示, 从NGT、IGT、T2DM到DGP, 各时相比较, 血糖水平逐渐升高, 除T2DM和DGP组外, 各组两两间均有显著差异, NGT血糖水平的高点出现在30min, IGT在60min, T2DM和DGP在120min, 可见NGT、IGT、T2DM的血糖峰逐渐后移。

2.2 NGT、IGT、T2DM和DGP人群胰岛素释放试验比较

如表2所示, IGT各时相胰岛素水平均较NGT高, 差异显著。T2DM组空腹(0min)及30min的胰岛素水平较NGT低, 其余各时相较NGT高, 存在显著差异; T2DM组各时相的胰岛素水平均较IGT

表1 NGT、IGT、T2DM和DGP组用餐前后血糖比较

组别	例数 (n)	FPG (mmol/L)	PG30 (mmol/L)	PG60 (mmol/L)	PG120 (mmol/L)	PG180 (mmol/L)
NGT	31	4.78 ± 0.50	7.60 ± 1.33	6.40 ± 1.28	5.21 ± 1.08	4.73 ± 0.39
IGT	32	5.46 ± 0.12*	8.74 ± 0.14*	9.87 ± 0.20*	8.65 ± 0.13*	5.94 ± 0.08*
T2DM	38	9.74 ± 2.26*	13.80 ± 2.50*	15.88 ± 3.75*	18.55 ± 5.60*	14.90 ± 2.79*
DGP	31	11.43 ± 4.86**	14.99 ± 5.02**	17.40 ± 5.84**	16.98 ± 3.18**	16.03 ± 5.16**

注: FPG为空腹0min血糖, PG30~PG180分别为馒头餐试验30~180min血糖, 各时相血糖比较: 除T2DM和DGP组外(☆P>0.05), 其余各组两两比较, 均\*P<0.01。

表 2 NGT、IGT、T2DM 和 DGP 组不同用餐时间胰岛素水平的比较

组别	例数 (n)	FINS (mU/L)	INS30 (mU/L)	INS60 (mU/L)	INS120 (mU/L)	INS180 (mU/L)
NGT	31	2.71±0.08	4.83±0.13	4.76±0.12	4.43±0.11	3.15±0.10
IGT	32	3.11±0.10 <sup>▲</sup>	5.20±0.15 <sup>▲</sup>	5.53±0.16 <sup>▲</sup>	5.48±0.18 <sup>▲</sup>	4.76±0.11 <sup>▲</sup>
T2DM	38	2.51±0.07 <sup>▲</sup>	4.70±0.13 <sup>▲</sup>	4.96±0.14 <sup>▲</sup>	5.00±0.12 <sup>▲</sup>	3.94±0.09 <sup>▲</sup>
DGP	31	2.11±0.06 <sup>▲</sup>	3.99±0.10 <sup>▲</sup>	4.21±0.11 <sup>▲</sup>	4.47±0.10 <sup>▲</sup>	3.73±0.08 <sup>▲</sup>

注：FINS 为空腹(0min)胰岛素，INS30~INS180 分别为馒头餐后 30~180min 胰岛素。各时相胰岛素比较：各组两两比较，均▲*P*<0.01。表中胰岛素都是自然对数值。

低，差异显著。DGP 组与 NGT 组比较，空腹、30 min、60 min 的胰岛素水平较 NGT 低，120 min、180 min 的胰岛素水平较 NGT 高，差异显著；DGP 组各时相的胰岛素均较 IGT、T2DM 低，存在显著差异。NGT 的胰岛素高值出现在 30 min，IGT 在 60 min，T2DM 和 DGP 在 120 min，和血糖一致。

2.3 NGT、IGT、T2DM 和 DGP 人群胰岛 β 细胞功能比较

如表 3 所示，IGT、T2DM、DGP 的 INSAUC 值依次降低，IGT 和 T2DM 高于 NGT，DGP 低于 NGT，四组两两比较，存在显著差异。NGT、IGT、T2DM、DGP 的 MBCI 值依次降低，两两比较存在显著差异。NGT、IGT、DGP、T2DM 的 Homa-IR 指数依次升高，除 T2DM 和 DGP 比较无显著差异外，其余各组两两比较均存在显著差异。

表 3 NGT、IGT、T2DM 和 DGP 组 INSAUC、MBC、Homa-IR 指数的比较

组别	例数(n)	INSAUC	MBCI	Homa-IR
NGT	31	5.67±0.15	2.80±0.07	0.57±0.05
IGT	32	6.56±0.18 <sup>◇</sup>	1.47±0.05 <sup>◇</sup>	0.75±0.06 <sup>◇</sup>
T2DM	38	5.76±0.17 <sup>◇▲</sup>	0.94±0.04 <sup>◇</sup>	1.07±0.08 <sup>◇</sup>
DGP	31	5.11±0.14 <sup>◇</sup>	0.81±0.04 <sup>◇</sup>	1.05±0.08 <sup>◇*</sup>

注：除 DGP 与 T2DM 组的 Homa-IR (☆*P*>0.05)、T2DM 与 NGT 组比较的 INSAUC (Δ*P*<0.05) 外，其余两两比较均◇*P*<0.01。表中涉及胰岛素的变量都是自然对数值。

3 讨论

本研究显示，从 NGT、IGT、T2DM 到 DGP，各时相血糖水平逐渐升高，与之相对应的胰岛素分泌从 NGT 到 IGT 有一个升高的过程，之后开始下降，到 DGP 阶段最低，而 MBCI 水平依次降低，Homa-IR 指数水平以 T2DM 最高，NGT 最低。这说明从 NGT、IGT、T2DM 到 DGP，胰岛素抵抗持续存在，胰岛 β 细胞功能逐渐减低，其病理生理过程可能是：在 NGT 阶段，胰岛 β 细胞功能可以精确地调节由于食物吸收、应激等引起的血糖波动，保持血糖在正常水平。由于饮食、缺乏运动等环境因素的影响，导致胰岛素抵抗的发生，胰岛 β

细胞为了消除胰岛素抵抗对血糖的影响，势必代偿性地增加胰岛素分泌来保持血糖在较低水平，当发生失代偿时，血糖的轻微升高，IGT 发生，机体可表现为失代偿早期。如无干预措施，胰岛素抵抗的持续存在，胰岛 β 细胞功能不断受损，其代偿能力进一步下降，β 细胞分泌的胰岛素不足以消除胰岛素抵抗，即胰岛素的分泌相对不足，导致血糖进一步升高，T2DM 发生，机体可表现为失代偿中期。本研究表明，IGT 患者的 MBCI 和 Homa-IR 指数均与 NGT 组存在显著性差异，T2DM 的 MBCI 和 Homa-IR 指数与 NGT、IGT 存在显著差异，也论证了胰岛素抵抗的持续存在和胰岛细胞功能受损。从失代偿早期过渡到中期的时间长短至少取决于两个方面：胰岛素抵抗的程度(与环境因素有关，如饮食、运动、精神因素等)和胰岛 β 细胞的代偿能力(胰岛 β 细胞代偿能力的强弱可能取决于个体基因的差异等)。本试验结果还显示，IGT INSAUC 高于 NGT，甚至部分 T2DM 患者的胰岛素高于正常人，但这并不能说明其胰岛 β 细胞功能优于正常人，可能正好相反。由于这部分患者胰岛素抵抗远远高于 NGT，其胰岛 β 细胞势必分泌更多的胰岛素进行代偿，如果这种状态得不到改善，其胰岛 β 细胞功能必然会进一步受损，英国糖尿病前瞻性研究提出，新诊断未经治疗的 T2DM 患者平均 β 细胞功能已丧失 50% 左右<sup>[4]</sup>，故仅用 INSAUC 来评估胰岛 β 细胞功能将造成误差<sup>[5]</sup>。

T2DM 发生后，如血糖长期控制不良，可以导致胃肠功能失衡，造成 DGP 的发生<sup>[1]</sup>。在此阶段，胰岛素抵抗仍然存在或增强，而胰岛 β 细胞分泌功能不断衰竭，表现为代偿中期或代偿晚期(衰竭期)，导致血糖进一步升高。而血糖升高必然会促进新的并发症发生或加重 DGP 的病情，形成恶性循环。本研究显示，DGP 患者胰岛素抵抗较 NGT 和 IGT 强，胰岛 β 细胞功能较 NGT、IGT 和 T2DM 差，也说明这一变化过程。由此可见，DGP 发生和发展的病理生理学的特点是：胰岛素抵抗的持续

存在导致胰岛  $\beta$  细胞功能失代偿和受损, 血糖升高, T2DM 发生, 并损害全身各个系统, 其中包括消化系统, 导致 DGP 的发生和恶化。

鉴于 T2DM 多为超重或肥胖患者, 所以本研究选择对象的 BMI 介于  $25.0\text{ kg/m}^2$  和  $<30.5\text{ kg/m}^2$  之间, 各组间无统计学差异。至于体质量正常和偏轻的 T2DM 患者的胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素抵抗的关系, 有待进一步的考查。

#### 4 结论

综上所述, 肥胖或超重的 DGP 患者, 胰岛  $\beta$  细胞功能可经历以下四个时期: 正常期(无胰岛素抵抗)或正常代偿期(表现为 NGT)、失代偿早期(表现为 IGT)、失代偿中期(表现为 T2DM)和失代偿晚期(表现为 T2DM 或 DGP)。其发病机制在于胰岛素抵抗的持续存在(DGP 较 NGT 和 IGT 强), 导致了胰

岛  $\beta$  细胞功能受损、失代偿, 进而逐渐衰竭(DGP 胰岛  $\beta$  细胞功能较 NGT、IGT 和 T2DM 差), 临床表现为血糖的不断升高, 造成胃肠道血管和神经病变, 促进了 DGP 发生及发展。

#### 参考文献

- 1 张绍刚, 程留芳, 白梅, 等. 2 型糖尿病胃轻瘫患者胃肠激素水平的测定[J]. 中国综合临床, 2002, 18(5): 433-434.
- 2 李光伟, 杨文英, 胡英华, 等. 以 (FPG+FINS)/(PG60+PG120-2FPG) 评估胰岛  $\beta$  细胞分泌功能的可能性探讨[J]. 中华内科杂志, 2000, 39(5): 232-235.
- 3 Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico city diabetes study[J]. Diabetes Care, 1996, 19: 1138-1141.
- 4 杨文英. 胰岛素治疗临床实践中的经验和教训[J]. 国外医学内分泌学分册, 2003, 23(3): 169-170.
- 5 李光伟, Bennett PH. 糖尿病流行病学研究中应用 OGTT 资料评胰岛  $\beta$  细胞功能的可能性[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(1): 8-12.

(收稿日期: 2005-03-07)

文章编号: 1001-098X(2005)06-0264-03

### ·论著·

## 测量方法对 $^{125}\text{I}$ 密封籽源活度值的影响研究

阎尔坤

**摘要** 目的 研究各种因素(包括测量的几何位置、不同容器、自屏蔽、容器壁厚等)对  $^{125}\text{I}$  密封籽源表观活度测量的影响, 建立理想的测量条件。**方法** 将  $^{125}\text{I}$  密封籽源直立在 1ml 尖底放免管中, 放入 CRC-15R 活度计的小托盘中进行测量。**结果** 不同测量条件对  $^{125}\text{I}$  密封籽源表观活度测量有影响。**结论** 在最佳测量条件下, 测量的  $^{125}\text{I}$  密封籽源表观活度比较准确。

**关键词** 碘-125 密封籽源; 表观活度; 测量

**中图分类号** R817.5 **文献标识码** A

### Study of apparent activity measurement of Iodine-125 sealed seed source

YAN Er-kun

(Union Medical & Pharmaceutical Technology Limited Company, Tianjin 300192, China)

**Abstract Objective** Effect of all kinds of determined parameter (example for geometry seat, self-shield, container and thickness of wall of container, etc) on the apparent activity of  $^{125}\text{I}$  sealed seed source was briefly described in this paper, the optimal condition of measurement was established. **Methods** Iodine-125 sealed seed source is inserted erectly in the 1ml peaked bottom tube, and is determined with CRC-15 radioactive calibrator. **Results** The condition of measurement can affect the apparent activity value of  $^{125}\text{I}$  sealed seed source. **Conclusions** The apparent activity measurement of  $^{125}\text{I}$  sealed seed source was exact under the optimal condition.

**Keyword**  $^{125}\text{I}$  sealed seed source; apparent activity; measurement

$^{125}\text{I}$  密封籽源的组织间植入治疗肿瘤在 20 世纪 90 年代才引入国内, 并进行了初步的临床应用, 取得了很好的治疗效果, 但由于当时国内不能生产  $^{125}\text{I}$

密封籽源, 靠国外进口, 限制了该治疗方法在国内的推广应用。近年来, 国产化的  $^{125}\text{I}$  密封籽源已广泛应用于临床治疗<sup>[1]</sup>。  $^{125}\text{I}$  密封籽源的组织间植入治疗肿瘤中对  $^{125}\text{I}$  密封籽源的表观活度有严格的要求, 使