

- 5 Pisop P, Werner U, Lang H, *et al.* Proximal versus distal gastric carcinoma what are the difference? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 7 (7): 520 - 525
- 6 赵德利, 陈万青, 于婷婷, 等. 贲门癌发病危险因素的病例对照研究[J]. *中华肿瘤*, 2011, 33(10): 775 - 778
- 7 Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006, 20(4): 633 - 649
- 8 张林, 王孟薇, 吴本俨, 等. 贲门胃底部癌与胃体、胃窦部癌临床及病理学特点的比较分析[J]. *中国综合临床*, 2006, 22(4): 364 - 367
- 9 张梅玲, 王建, 施伟, 等. 肿瘤直径对胃癌患者预后判断价值的分析[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2011, 31(2): 229 - 234
- 10 Lee IS, Yook JH, Kim TH, *et al.* Prognostic factors and recurrence pat - term in nod - negative advanced gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(2): 136 - 140
- 11 袁政, 唐伟, 沈切斌, 等. 不同部位胃癌患者根治术的临床病理分析
- 析及预后比较[J]. *临床外科杂志*, 2014, 22(10): 726 - 728
- 12 Zeng YD, Zhang CD, Dai DQ. Impact of lymph node micrometastasis on gastric carcinoma prognosis: a meta - analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(5): 1628 - 1635
- 13 Bilici A, Seker M, Vstaaliogla BB, *et al.* Prognostic Significance of Perineural Invasion in Patients with Gastric Cancer Who Underwent Curative Resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8): 2037 - 2044
- 14 徐扬, 王文义, 王玉. 脉管癌栓对 T3 期胃癌术后患者预后的影响[J]. *中国实用医刊*, 2013, 40(12): 229 - 234
- 15 Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, *et al.* Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non - small - cell lung cancer patients treated with gefitinib [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(16): 2549 - 2506
- 16 高杰, 邓为民. 胃癌局部神经侵犯的临床研究[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2014, 20(4): 353 - 355
- (收稿日期: 2015 - 10 - 14)
- (修回日期: 2015 - 11 - 03)

胰高血糖素与 2 型糖尿病的相关性研究

刘艳杰 张丽侠 袁进磊 张贝贝 翟绍忠

摘 要 目的 探讨 2 型糖尿病患者空腹及糖负荷后血浆胰高血糖素(Gg)、血糖、C 肽的变化及三者之间的动态关系,并分析 2 型糖尿病患者血脂、体重指数(BMI)的变化及病程、年龄、BMI、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白、血脂与胰高血糖素的相关性。**方法** 对照组和糖尿病组清晨空腹测量身高、体重后行糖耐量实验(OGTT),分别于空腹、糖负荷后 30、60、120、180min 测定血浆 Gg、血糖、C 肽的水平,并对 Gg 与 C 肽、糖化血红蛋白、血脂等指标进行相关性分析。**结果** 两组 C 肽和 Gg 的分泌量随着血糖的升降而升降。糖尿病患者空腹及餐后血浆 Gg 水平均高于对照组($P < 0.05$)。糖尿病组 BMI、总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)水平高于对照组,高密度脂蛋白(HDL)水平低于对照组($P < 0.05$)。糖尿病组, Gg 与病程、年龄、BMI、糖化血红蛋白、FBG、CHOL、TG、LDL 呈正相关,与 HDL 呈负相关。**结论** Gg 的绝对或相对分泌增多,是 2 型糖尿病患者高血糖症的因素之一。血糖、C 肽、胰高血糖素相互促进分泌为三者之间的关系。在糖尿病患者中随着病程、年龄、BMI、血脂水平的增长,胰岛 β 细胞功能受损和 Gg 水平升高并存,对于保护胰岛 β 细胞功能和调控胰高血糖素双管齐下才能使血糖达到理想水平。

关键词 胰高血糖素 2 型糖尿病 C 肽

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.05.037

Correlation between Glucagon and Type 2 Diabetes Mellitus. Liu Yanjie, Zhang Lixia, Yuan Jinlei, *et al.* The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan 450052, China

Abstract Objective To investigate the variation of plasma glucagon, blood sugar, C - peptide in patients with type 2 diabetes mellitus and dynamic relationship between them, and analyze the variation of lipid, BMI of type 2 diabetes patients. In addition, to analyze the correlation between glucagon and disease course, age, BMI, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin and lipid. **Methods** Subjects in healthy control group and diabetes group do an oral glucose tolerance test respectively after measuring height and weight on an empty stomach in the early morning, then those of both group were tested for plasma glucagon, blood glucose and C - peptide at fasting and 30, 60, 120 and 180 minutes after sugar load. The correlation analysis was made between glucagon and C - peptide, glycosylated hemoglobin and lipid. **Results** In both group, C - peptide and glucagon level was up and down with glucose. Diabetes group, fasting and post-

作者单位: 450052 郑州大学第一附属医院内分泌科

通讯作者: 翟绍忠, 电子信箱: zhaisz@163.com

prandial plasma glucagon level was higher than those in control group ($P < 0.05$). BMI, CHOL, TG and LDL level in diabetes group were higher than those in control group, while HDL level was on the contrary. In diabetes group, disease course, age, BMI, glycosylated hemoglobin, FBG, CHOL, TG and LDL had positive correlation with glucagon, however, HDL had negative correlation with glucagon. **Conclusion** The absolute or relative secretion of increased glucagon is one of the factors that lead to hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. The relationship between glucose, C-peptide and glucagon is promoting secretion mutually. In diabetes group, with the growth of disease course, age and lipid level, the islet β -cell function damaged accompanied with high secretion of α -cell. In order to make blood glucose control at target easier, we need to protect β -cell function and pay attention to controlling α -cell function at the same time.

Key words Glucagon; Type 2 diabetes; C-peptide

胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足是 2 型糖尿病发病的重要机制。Unger 提出的“双激素异常”学说认为,胰岛素缺乏和 Gg 分泌抑制受损共同参与了糖尿病发病过程。然而国内对于 Gg 的研究尚处于初级阶段,本研究旨在探讨糖尿病患者胰岛 α 、 β 功能的关系,Gg 与 2 型糖尿病的相关性及影响 Gg 的相关因素。

对象与方法

1. 研究对象:2 型糖尿病诊断标准依据 2010 年中国糖尿病防治指南推荐的 2 型糖尿病诊断标准,并除外贫血、急性心脑血管疾病、感染、酮症及其他内分泌代谢疾病。收集 2014 年 9 月~2015 年 9 月于笔者医院内分泌科就诊且空腹血糖低于 10.0mmol/L 的 2 型糖尿病患者 150 例作为糖尿病组,平均年龄 55.36 ± 12.96 岁,其中男性 93 例,女性 57 例。对照组为来笔者医院体检的健康者 76 例,平均年龄 56.23 ± 15.15 岁,其中男性 41 例,女性 35 例。两组年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 方法:受试者均禁食 8~10h 测量并记录身高、

体重,而后 5min 内服完 75g 葡萄糖粉,配温开水 350ml,测空腹及服糖后 30、60、120、180min 的 Gg、血糖、C 肽值,空腹时同时测血脂、糖化血红蛋白。血浆胰高血糖素采用放射性免疫法测定,C 肽采用电化学发光法测定,糖化血红蛋白采用高压液相层析法测定,血糖采用氧化酶法测定,CHOL、TG、HDL、LDL 均采用生化法测定。体重指数(BMI) = 体重(kg)/身高²(m²)。

3. 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间差异用单因素方差分析,各组间不同时间点差异采用重复测量资料的多因素方差分析,胰高血糖素与各相关因素之间的相关性采用 *Pearson* 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

糖尿病组与对照组各时点血糖、C 肽、胰高血糖素水平的变化见表 1。糖尿病组与对照组血脂、BMI 的比较见表 2。

表 1 两组 OGTT 实验时测血糖、C 肽、胰高血糖素水平比较

组别	项目	OGTT 试验				
		空腹	30min	60min	120min	180min
对照组($n = 76$)	血糖 (mmol/L)	5.38 ± 0.26	7.91 ± 0.83	8.70 ± 1.37	6.39 ± 1.25	4.99 ± 1.10
	C 肽 (ng/ml)	1.29 ± 0.85	3.09 ± 2.03	4.97 ± 1.14	2.03 ± 1.23	1.54 ± 0.79
	胰高血糖素 (pg/ml)	78.32 ± 3.65	71.34 ± 2.98	80.72 ± 3.76	58.76 ± 4.12	50.35 ± 2.63
糖尿病组($n = 150$)	血糖 (mmol/L)	7.42 ± 4.02	12.49 ± 3.42	15.98 ± 3.36	17.30 ± 3.93	14.06 ± 4.27
	C 肽 (ng/ml)	1.38 ± 0.97	2.12 ± 1.25	2.90 ± 1.69	3.94 ± 2.39	3.79 ± 2.18
	胰高血糖素 (pg/ml)	126.32 ± 42.14 *	160.43 ± 40.01 *	158.46 ± 42.99 *	146.96 ± 45.02 *	127.05 ± 39.86 *

与对照组比较, * $P < 0.05$

表 2 两组 BMI、血脂的比较

组别	BMI (kg/m ²)	CHOL (mmol/L)	TG (mmol/L)	VLD (mmol/L)	HDL (mmol/L)
对照组($n = 76$)	23.46	5.0 ± 0.8	1.6 ± 0.2	2.8 ± 0.3	1.5 ± 0.2
糖尿病组($n = 150$)	25.75 *	5.6 ± 1.1 *	2.1 ± 0.5 *	3.3 ± 0.5 *	1.2 ± 0.2 *

与对照组比较, * $P < 0.05$

糖尿病组病程、年龄、BMI、糖化血红蛋白、FBG、血脂水平同不同时间 Gg 的 *Pearson* 相关性分析,详见表 3。

表 3 不同时间 Gg 与相关因素的 *Pearson* 相关性分析

项目	相关系数				
	空腹	30min	60min	120min	180min
HbA1c	0.177	0.311	0.122	0.101	0.186
病程	0.202	0.167	0.146	0.100	0.100
年龄	0.163	0.382	0.369	0.407	0.365
空腹血糖	0.121	0.104	0.177	0.181	0.167
BMI	0.189	0.170	0.140	0.175	0.225
CHOL	0.231	0.197	0.257	0.243	0.154
TG	0.157	0.133	0.235	0.210	0.176
LDL	0.136	0.143	0.234	0.146	0.126
HDL	-0.235	-0.243	-0.261	-0.135	-0.134

讨 论

C 肽是含 31 个氨基酸残基的多肽,它和胰岛素的 A、B 链组成胰岛素原,一分子胰岛素原在特殊作用下,裂解成一分子胰岛素和一分子 C 肽,二者以等分子分泌,但 C 肽不被肝脏破坏,半衰期较长,不受外源性胰岛素及胰岛素抗体的干扰,且 C 肽与胰岛素比值在血中恒定(5:1~10:1),二者的峰值曲线相同,故 C 肽较胰岛素更能反映 β 细胞功能^[1]。

Gg 是胰岛 α 细胞分泌的一种含 29 个氨基酸残基的短肽激素,可与肝细胞膜上相应受体结合,通过多种途径促进肝糖原分解,抑制肝糖元合成,增强糖异生,使血糖升高,是胰岛素的主要拮抗激素,其水平可反应胰岛 α 细胞功能。Gg 分泌受血糖水平、胰岛素、生长抑素等的影响。其中血糖是调节 Gg 分泌的重要因素,当血糖升高时,Gg 分泌受抑制,反之分泌增加;胰岛内的胰岛素、生长抑素通过旁分泌直接抑制 α 细胞分泌 Gg,胰岛素还可通过降低血糖间接促进其分泌^[2,3]。研究表明,血糖水平与 Gg 分泌之间的剂量反应关系是呈“U”形的,即血糖水平轻度升高,会抑制 Gg 分泌;明显的高血糖(血糖 > 10mmol/L)对胰岛 α 细胞有糖毒性,引起 α 、 β 细胞对血糖的敏感度下降,使 α 细胞产生近似于对血糖无反应的状态,导致葡萄糖抑制 Gg 分泌的能力丧失,空腹及餐后 Gg 均偏高^[4-6]。在生理情况下,进食后胰岛素快速分泌至高峰,餐后 2h 左右下降至空腹水平;而 Gg 水平受高血糖抑制先下降,后逐渐上升至空腹水平,两者生物学效应相反,C 肽值与 Gg 变化曲线亦不同。由表 1 研究结果显示,两组 C 肽和 Gg 水平

随着血糖的升降而升降,二者同血糖变化曲线一致,但是糖尿病组 Gg 水平高于对照组,C 肽值低于对照组。

本研究中不存在低血糖发生及高蛋白饮食,且有研究表明,一定浓度的血糖可刺激 β 细胞分泌胰岛素,但 α 细胞对同浓度的血糖不产生生物电反应,那么本研究结果将如何解释? 细胞水平研究认为,胰岛为 β 细胞位于中心,周围环以 1~3 层非 β 细胞的细胞团结构,血流从胰岛核心流向周围非 β 细胞框架,血糖及高浓度胰岛素也从中心流向周边。血糖随动脉血流进入胰岛核心,刺激 β 细胞分泌胰岛素,胰岛素随血流到达胰岛周围,刺激 α 细胞分泌 Gg,同时葡萄糖在胰岛素的作用下进入 α 细胞内进行能量代谢,如有足够的能量产生就会抑制 α 细胞分泌 Gg。2 型糖尿病患者由于胰岛素抵抗和胰岛素分泌的不足,葡萄糖不能充分进入 α 细胞产生足够的能量,故不能有效抑制 α 细胞分泌 Gg;而 Gg 水平的增高,进一步刺激 β 细胞分泌胰岛素,逐渐导致 β 细胞数量减少及衰竭,最终胰岛素的分泌量不足以维持正常血糖,导致空腹及餐后血糖均升高,进而出现本研究表 1 的结果。

肥胖是 2 型糖尿病的独立危险因素,90% 以上糖尿病患者存在超重或肥胖,临床上常用 BMI 检测肥胖^[7,8]。本研究结果显示,糖尿病组 BMI、血脂水平较对照组明显增高。这是由于糖尿病患者体内胰岛素的绝对或相对不足,摄取葡萄糖及清除 TG 的能力降低,引起脂代谢紊乱^[9]。表 3 结果提示 BMI、CHOL、TG、VDL 同 Gg 呈正相关,HDL 同 Gg 呈负相关,目前的解释为 Gg 通过影响血糖、胰岛素抵抗,进而影响脂质代谢。据文献报道,胰岛素和胰岛素受体(IR)结合后主要通过胰岛素受体底物(IRS)和磷脂酰肌醇-3-激酶(PI₃K)途径发挥生物学作用,而 β 细胞的分泌是随着肥胖程度递增的,然而由于体脂堆积,胰岛素抵抗加重,外周组织(肝脏、骨骼肌及脂肪组织)对胰岛素敏感度下降,导致血糖偏高。近来有研究发现, α 细胞上也存在着 IR、IRS 及 PI₃K 的表达,并通过 IRS-1-PI₃K 途径抑制 α 细胞 Gg 基因表达和释放,2 型糖尿病患者存在 α 细胞胰岛素抵抗^[10]。随着体重增加,外周组织及 α 细胞胰岛素抵抗加重,导致 Gg 抑制减弱,引起血中 Gg 升高。因此,减轻体重可改善胰岛素抵抗、降低血脂,有效改善 α 及 β 细胞功能,有利于血糖控制^[9]。

本研究显示,糖尿病病程、年龄与 Gg 呈正相关。

有研究显示,在糖尿病早期, β 细胞代偿增生,但由于 α 细胞存在胰岛素抵抗,导致 Gg 相对增加;随着病程进展, β 细胞存在不同程度衰竭,对 α 细胞的抑制作用减弱,导致 Gg 增高^[11,12]。本研究也与英国 (UKPDS) 的研究结果一致,提示 2 型糖尿病在诊断后 7~10 年 C 肽水平才降低,胰岛功能才表现出明显的衰竭^[13]。

本研究结果显示,糖尿病 FPG 与糖化血红蛋白水平与胰岛 α 细胞功能呈正相关。糖化血红蛋白与血糖浓度呈正比,对于糖尿病患者来讲,FBG 对糖化血红蛋白贡献非常大。FPG 受多种因素影响,研究认为 Gg/胰岛素是调节 FBG 水平的主要因素,正常人餐后 30min 时胰岛素水平迅速升高 10 倍,此时无论 Gg 是否受抑制均可导致门静脉 Gg/胰岛素明显下降,维持正常血糖^[14,15]。而在 T2DM 患者由于胰岛素第一时相分泌减弱,胰岛素仅升高 2~3 倍,无法有效抑制 Gg 的分泌,导致 Gg/胰岛素异常升高,从而加剧了高血糖。

综上所述,胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足导致了胰岛素对胰高血糖素的抑制减弱,出现高胰高血糖素血症;血中 Gg 增加,使血糖升高,胰岛素的生物效应下降,胰岛素抵抗进一步加重;胰岛素对胰高血糖素的抑制进一步减弱,血糖更加难以控制,形成恶性循环,这是 2 型糖尿病发病的重要机制。目前对胰岛 β 细胞功能的研究已取得较大成就,但要打破此循环,获得 2 型糖尿病的突破性进展,调控 Gg 的药物的应用及后续研究将起重要作用。

参考文献

- 1 邓尚平. 提高胰岛 β 细胞功能的临床检测水平[J]. 中华内分泌代谢杂志,1999,15(2): 65-66
- 2 Bansal P, Wang Q. Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2008,295(4):751-761

(上接第 49 页)

参考文献

- 1 Meyer MA. Malignant gliomas in adults[J]. New England Journal of Medicine,2008,359(17):1850
- 2 Chen J, McKay RM, Parada LF. Malignant glioma: lessons from genomics, mouse models, and stem cells[J]. Cell,2012,149(1):36-47
- 3 Murphy AM, Rabkin SD. Current status of gene therapy for brain tumors[J]. Translat Res,2013,161(4):339-354
- 4 Duarte S, Carle G, Faneca H, et al. Suicide gene therapy in cancer: where do we stand now? [J]. Cancer Lett,2012,324(2):160-170
- 5 Ostertag D, Amundson KK, Lopez EF, et al. Brain tumor eradication and prolonged survival from intratumoral conversion of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil using a nonlytic retroviral replicating vector[J]. Neuro-Oncol,2012,14(2):145-159

- 3 Brunicardi FC, Kleinman R, Moldovan S, et al. Immunoneutralization of somatostatin, insulin and glucagon causes alterations in islet cell secretion in the isolated perfused human pancreas[J]. Pancreas,2001,23(3):302-308
- 4 Salehi A, Vieira E, Gylfe E. Paradoxical stimulation of glucagon secretion by high glucose concentrations[J]. Diabetes,2006,55(8):2318-2323
- 5 Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Fasting hyperglycemia impairs glucose-but not insulin-mediated suppression of glucagon secretion[J]. J Clin Endocrinol Metab,2007,92(5):1778-1784
- 6 杨篷,韩玉麒,程晓芸,等. 胰高血糖素与 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 同济大学学报:医学版,2005,26(06):50-53
- 7 刘俊,郭毅,刘晴,等. 超重、肥胖与 2 型糖尿病相关性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2013,13(2):190-195
- 8 牟晓华,王家琳. 肥胖型 2 型糖尿病胰岛素抵抗机制及治疗研究[J]. 中医药临床杂志,2015,12(08):1063-1066
- 9 Arce-Cerezo A, Garcia M, Rodriguez-Nuevo A, et al. HMGA1 overexpression in adipose tissue impairs adipogenesis and prevents diet-induced obesity and insulin resistance[J]. Sci Rep,2015,5(3):144-187
- 10 Araujo EP, Amaral ME, Souza CT, et al. Blockade of IRS1 in isolated rat pancreatic islets improves glucose-induced insulin secretion[J]. FEBS Lett,2002,531(3):437-442
- 11 杜菲菲,李社莉. 从病理生理学上探讨胰高血糖素与 2 型糖尿病[J]. 医学综述,2014,20(20):3768-3770
- 12 Quesada I, Tuduri E, Ripoll C, et al. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes[J]. J Endocrinol,2008,199(1):5-19
- 13 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). XI: Biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects[J]. Diabet Med,1994,11(6):534-544
- 14 Sloop KW, Michael MD, Moyers JS. Glucagon as a target for the treatment of type 2 diabetes[J]. Expert Opin Ther Targets,2005,9(3):593-600
- 15 Meier JJ, Kjemis LL, Veldhuis JD, et al. Postprandial suppression of glucagon secretion depends on intact pulsatile insulin secretion: further evidence for the intraislet insulin hypothesis[J]. Diabetes,2006,55(4):1051-1056

(收稿日期:2015-12-06)

(修回日期:2015-12-17)

- 6 Jin G, Zhou Y, Chai Q, et al. VP22 and cytosine deaminase fusion gene modified tissue-engineered neural stem cells for glioma therapy[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2013,139(3):475-483
- 7 Wakimoto H, Kesari S, Farrell C J, et al. Human glioblastoma-derived cancer stem cells: establishment of invasive glioma models and treatment with oncolytic herpes simplex virus vectors[J]. Cancer Res,2009,69(8):3472-3481
- 8 Zhu G, Su W, Jin G, et al. Glioma stem cells targeted by oncolytic virus carrying endostatin-angiostatin fusion gene and the expression of its exogenous gene in vitro[J]. Brain Res,2011,1390:59-69
- 9 Zhang GB, Jin GS, Nie XT, et al. Enhanced antitumor efficacy of an oncolytic herpes simplex virus expressing an endostatin-angiostatin fusion gene in human glioblastomas stem cell xenografts[J]. PLoS One,2014,9(4):e95872

(收稿日期:2015-12-09)

(修回日期:2015-12-23)