

## 2型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与胰岛素分泌及胰岛素抵抗的关系\*

张曙晴<sup>a</sup>, 李洪彬<sup>b</sup>, 张骆军<sup>a</sup>, 王峥骅<sup>a</sup>

(南通市第二人民医院 a. 检验科; b. 内分泌科, 江苏南通 226002)

**摘要:**目的 比较不同糖化血红蛋白(HbA1c)水平的2型糖尿病(T2DM)患者胰岛素分泌和胰岛素抵抗情况,了解葡萄糖毒性对胰岛 $\beta$ 细胞分泌功能的影响。方法 将137例T2DM患者,按HbA1c水平分为4组,即A组(HbA1c $\leq 7\%$ ),B组( $7\% < \text{HbA1c} \leq 9\%$ ),C组( $9\% < \text{HbA1c} \leq 11\%$ )和D组( $\text{HbA1c} > 11\%$ ),测定各组空腹血糖(FPG),HbA1c及精氨酸刺激前后各时点的胰岛素(INS)。用稳态模型评估法评价基础胰岛素分泌功能(HOMA- $\beta$ )和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),并用精氨酸刺激后血糖校正胰岛素增值( $\Delta \text{INS}/\text{FPG}$ )评估第一相胰岛素分泌功能。结果 各组T2DM患者FPG差异均有统计学意义( $F=15.633 \sim 106.154$ ,  $P$ 值均 $< 0.01$ ),且与HbA1c呈正相关( $r=0.627$ ,  $P < 0.01$ );HOMA- $\beta$ 和 $\Delta \text{INS}/\text{FPG}$ 均表现为A组、B组分别与其他各组差异有统计学意义( $F=4.106 \sim 16.255$ ,  $P$ 值均 $< 0.05$ ),但C组与D组之间差异无统计学意义( $F=0.761, 2.756$ ,  $P$ 值均 $> 0.05$ );A组HOMA-IR与C组、D组之间差异有统计学意义( $F=4.836, 8.524$ ,  $P$ 值均 $< 0.05$ );精氨酸刺激后胰岛素分泌不足检出率在HbA1c $> 9\%$ 时明显升高。结论 胰岛 $\beta$ 细胞功能的判断受长期糖毒性的干扰,故将T2DM患者的HbA1c控制在9%以下进行胰岛素分泌功能评估及精氨酸刺激试验,能较为准确地反映胰岛 $\beta$ 细胞功能。

**关键词:** 2型糖尿病;葡萄糖毒性;胰岛素分泌;胰岛素抵抗;糖化血红蛋白

中图分类号:R587.1;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)02-108-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.02.032

## Correlation between Insulin Secretion, Insulin Resistance and Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients with Type 2 Diabetic

ZHANG Shu-qing<sup>a</sup>, LI Hong-bin<sup>b</sup>, ZHANG Luo-jun<sup>a</sup>, WANG Zheng-hua<sup>a</sup>

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Nantong, Jiangsu Nantong 226002, China)

**Abstract:** **Objective** To compare insulin secretion and Insulin resistance of type 2 diabetic patients with different HbA1c levels, and to evaluate the effect of glucose toxicity on the islet  $\beta$  cell response. **Methods** 137 cases type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients were divided into 4 groups according to HbA1c levels: group A with  $\text{HbA1c} \leq 7\%$ , group B with  $7\% < \text{HbA1c} \leq 9\%$ , group C with  $9\% < \text{HbA1c} \leq 11\%$  and group D with  $\text{HbA1c} > 11\%$ . Detected fasting blood glucose (FPG), HbA1c and each time point of insulin (INS) after arginine stimulation. Homeostasis model assessment was used to evaluate basal insulin secretion (HOMA- $\beta$ ) and insulin resistance (HOMA-IR). The incremental value of insulin by blood glucose corrected ( $\Delta \text{INS}/\text{FPG}$ ) after arginine stimulation was used to evaluate the first phase insulin secretion. **Results** The level of FPG had significant difference in each group of T2DM patients ( $F=15.633 \sim 106.154$ ,  $P < 0.01$ ), and was positively correlated with HbA1c ( $r=0.627$ ,  $P < 0.01$ ). The level of HOMA- $\beta$  and  $\Delta \text{INS}/\text{FPG}$  were showed that group A and B were statistical significant difference with the other groups ( $F=4.106 \sim 16.255$ ,  $P < 0.05$ ), but the difference was not statistical significant between group C and group D ( $F=0.761, 2.756$ ,  $P > 0.05$ ). The level of HOMA-IR in group A was statistical significant comparing group C and group D ( $F=4.836, 8.524$ ,  $P < 0.05$ ). After arginine stimulation, the detection rate of the decreased function of insulin secretion increased significantly with  $\text{HbA1c} > 9\%$ . **Conclusion** The measurement of islet  $\beta$  cell's function was influenced by long-term high glucose toxicity. Therefore, patients with T2DM, which the level of HbA1c was less than 9%, were conducted with insulin secretion function evaluation and arginine stimulation test, this could reflect the function of islet  $\beta$  cell more accurately.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; glucose toxicity; insulin secretion; insulin resistance; glycosylated hemoglobin

糖尿病基本病理生理改变为胰岛 $\beta$ 细胞功能紊乱和胰岛素抵抗<sup>[1]</sup>,而血糖水平是胰岛 $\beta$ 细胞功能最直接的反映,长期的持续高血糖可导致胰岛 $\beta$ 细胞功能进行性衰退,并诱发或加重胰岛素抵抗,

\* 作者简介:张曙晴(1977-),女,学士学位,主管检验师,专业:生化检验, Tel:0513-85554340, E-mail: zhangshuqing9216@sina.com。

故胰岛 $\beta$ 细胞分泌功能、胰岛素抵抗与糖毒性三者之间关系错综复杂。目前国内外均有文献报道为避免糖毒性对胰岛 $\beta$ 细胞功能判断的干扰,空腹血糖应该控制的分界点,但罕有报道 HbA1c 此时的控制点以及与空腹血糖相比 HbA1c 的优越性。本研究探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者 HbA1c 水平与胰岛素释放(insulin secretion, IS)及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的关系,并找出避免高糖毒性干扰时 HbA1c 的阈值,为临床制定个体化、理性化治疗提供依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 6 月~2014 年 4 月间,本内分泌科住院 T2DM 患者 137 例,按 HbA1c 水平分为 4 组: A 组(HbA1c $\leq 7\%$ ), 24 例,男性 14 例,女性 10 例,年龄  $49.96 \pm 12.55$  岁; B 组( $7\% < \text{HbA1c} \leq 9\%$ ) 39 例,男性 24 例,女性 15 例,年龄  $58.74 \pm 11.58$  岁; C 组( $9\% < \text{HbA1c} \leq 11\%$ ) 52 例,男性 27 例,女性 25 例,年龄  $60.19 \pm 11.47$  岁; D 组( $\text{HbA1c} > 11\%$ ) 22 例,男性 11 例,女性 11 例,年龄  $56.64 \pm 13.37$  岁。所有受试对象均符合 WHO 糖尿病的诊断标准,且肝肾功能正常,无严重血液、心血管疾病及影响胰岛素分泌功能的其它慢性疾病。

1.2 试剂和仪器 FPG, HbA1c 使用日立 7600 全自动生化分析仪检测, FPG 为宁波美康试剂,检测方法为己糖激酶法,标本于 1 h 内完成检测; HbA1c 使用南京波音特试剂,胶乳凝集法; INS 使用贝克曼 DXI800 化学发光分析仪,贝克曼配套试剂,化学发光法。HbA1c 与 INS 均当日内完成检测。

## 1.3 方法

1.3.1 所有受试者试验前停止使用降糖药物: 12 h 禁食,于清晨空腹一侧肘部留置针采集静脉血,

用于检测 FPG, HbA1c 及空腹 INS。另一侧静脉注射盐酸精氨酸注射液 20 ml(5 g, 上海信谊金朱药业), 30 s~60 s 内推完,于留置针侧分别采集注射后 2, 4, 6 min 静脉血,检测各时点 INS。

1.3.2 判断基础状态胰岛分泌功能指标:  $\text{HOMA-}\beta$ (稳态模型法) = 空腹血清胰岛素(FINS,  $\text{m}\mu\text{L}$ )  $\times 20 / [\text{空腹血糖}(\text{FPG}, \text{mmol/L}) - 3.5]^{[2]}$ ; 判断基础状态胰岛素抵抗:  $\text{HOMA-IR}$ (稳态模型法) = 空腹血糖(FPG,  $\text{mmol/L}$ )  $\times$  空腹血清胰岛素(FINS,  $\text{m}\mu\text{L}$ ) / 22.5<sup>[2]</sup>; 判断胰岛第一相分泌功能指标:  $\Delta\text{INS}/\text{FPG}$  按 2, 4, 6 min INS 均值与空腹 INS 的差值除以 FPG<sup>[3]</sup>。以  $\Delta\text{INS} < 175.03 \text{ pmol/L}$ , 判断精氨酸刺激后第一相胰岛素分泌功能缺陷; 以  $\text{HOMA-IR} > 2.8$ , 判断机体存在胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>。

1.4 统计学分析 使用 SPSS16.0 软件统计, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 偏态分布经对数转换成正态分布后再统计分析。各组均数的比较采用方差分析, 相关性分析用 Pearson 相关性分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果 不同 HbA1c 水平组各参数比较见表 1: 各组 T2DM 患者 FPG 差异均有统计学意义( $F = 15.633 \sim 106.154$ ,  $P$  值均  $< 0.01$ ), 且与 HbA1c 呈正相关( $r = 0.627$ ,  $P < 0.01$ ); 各组  $\Delta\text{INS}$  差异均无统计学意义( $F = 0.342 \sim 2.029$ ,  $P$  值均  $> 0.05$ ); 而  $\text{HOMA-}\beta$  和  $\Delta\text{INS}/\text{FPG}$  均表现为 A 组、B 组分别与其他各组差异有统计学意义( $F = 4.106 \sim 16.255$ ,  $P$  值均  $< 0.05$ ), 但 C 组与 D 组之间差异无统计学意义( $F = 0.761, 2.756$ ,  $P$  值均  $> 0.05$ ); 仅 A 组  $\text{HOMA-IR}$  与 C 组、D 组之间差异有统计学意义( $F = 4.836, 8.524$ ,  $P$  值均  $< 0.05$ ), 而其他各组间差异均无统计学意义( $F = 0.150 \sim 1.981$ ,  $P$  值均  $> 0.05$ )。

表 1 不同 HbA1c 水平组各参数比较

项 目	A 组( $n=24$ )	B 组( $n=39$ )	C 组( $n=52$ )	D 组( $n=22$ )
FPG(mmL/L)	$7.48 \pm 2.29$	$10.35 \pm 2.78^*$	$12.98 \pm 3.30^{* \#}$	$14.83 \pm 2.43^{* \# \blacktriangle}$
$\Delta\text{INS}(\text{pmol/L})$	$146.00 \pm 119.72$	$128.84 \pm 83.56$	$116.97 \pm 73.97$	$106.06 \pm 71.78$
$\Delta\text{INS}/\text{FPG}(\text{pmol}/\text{mmol})$	$22.00 \pm 21.21$	$13.12 \pm 8.69^*$	$9.95 \pm 7.08^{* \#}$	$7.20 \pm 4.76^{* \#}$
$\text{HOMA-}\beta$	$45.24 \pm 34.43$	$31.53 \pm 40.56^*$	$18.11 \pm 17.74^{* \#}$	$14.36 \pm 14.65^{* \#}$
$\text{HOMA-IR}$	$2.48 \pm 1.82$	$3.73 \pm 3.75$	$4.00 \pm 2.91^*$	$4.67 \pm 2.94^*$
胰岛素分泌不足检出率(%)	66.67	71.79	84.61	86.36
胰岛素抵抗检出率(%)	25.00	43.59	48.08	86.36

注: \* 与 A 组比较,  $P < 0.05$ ; # 与 B 组比较,  $P < 0.05$ ;  $\blacktriangle$  与 C 组比较,  $P < 0.05$ 。

3 讨论 葡萄糖是促胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素的主要物质,在一定范围内胰岛素水平随血糖的升高而

升高。短暂的高血糖可刺激胰岛素的分泌,但超过一定界限后,持续的高血糖不仅导致胰岛功能受损,而且可引起胰岛 $\beta$ 细胞凋亡,使胰岛 $\beta$ 细胞衰退加速,加重胰岛素分泌不足<sup>[5,6]</sup>,从而形成高血糖 $\rightarrow\beta$ 细胞功能受损 $\rightarrow$ 高血糖的恶性循环,即葡萄糖毒性作用。积极地控制血糖,则该糖毒性作用可有一定程度减轻乃至消失。T2DM患者在较高血糖水平下测定胰岛 $\beta$ 细胞功能,较差的 $\beta$ 细胞功能反映的可能是患者胰岛 $\beta$ 细胞功能发生真正的衰竭,亦可能是长期高糖毒性作用的结果。有报道<sup>[7]</sup>空腹血糖应控制在11 mmol/L以下进行精氨酸刺激试验,能减少糖毒性作用的干扰,较为确切地反映真正的胰岛 $\beta$ 细胞功能。但T2DM患者空腹血糖波动大,且药物、饮食、情绪等诸多因素的影响也使其不稳定,不能客观地反映患者长期的血糖情况。HbA1c反映患者近2~3个月的血糖控制情况,且稳定不易受干扰。本文研究显示各组FPG均有显著差异,且与HbA1c呈良好的正相关,故HbA1c可以替代FPG来判断长期糖毒性对胰岛分泌功能的影响,且其更准确、更稳定、也更优越。

胰岛素分泌功能的评估指标HOMA- $\beta$ 主要反映基础胰岛素分泌,精氨酸刺激试验反映第一相胰岛素分泌功能<sup>[8]</sup>,可用作胰岛 $\beta$ 细胞储备功能的评估。本文研究显示随着HbA1c值的升高,HOMA- $\beta$ 相应下降,而当HbA1c $>9\%$ ,下降趋于平缓。考虑T2DM患者长期高血糖导致HbA1c升高,而基础胰岛分泌功能则相应下降,但当HbA1c $>9\%$ 后,看似基础胰岛素分泌功能损伤相当严重,但此时还应考虑长期糖毒性的影响。而精氨酸刺激试验的 $\Delta$ INS值在各组间差异无统计学意义,显示各组T2DM患者第一相胰岛素分泌功能无显著差别。但经空腹血糖校正后 $\Delta$ INS在各组间的差异与HOMA- $\beta$ 结果一致。说明T2DM患者HbA1c $>9\%$ 时,长期糖毒性同样干扰对胰岛储备功能的判断。从胰岛素分泌不足检出率可以看出,当HbA1c $>9\%$ 时,检出率也明显上升。我们考虑这部分人群胰岛素分泌不足受糖毒性的影响较大。故为排除糖毒性的影响,HbA1c应控制在 $9\%$ 以内才能较为准确地评估胰岛素分泌功能。

胰岛素敏感性经典评估方法为HOMA-IR,其与葡萄糖钳夹技术测定胰岛素敏感性呈良好的相关性<sup>[9]</sup>,可用来评估T2DM患者的胰岛素抵抗程度。葡萄糖毒性是诱发胰岛素抵抗的获得性因素,且血糖控制的好坏与胰岛素抵抗呈负相关<sup>[10]</sup>。本文研究显示当HbA1c $>9\%$ 时,HOMA-IR显著高于血糖控制较好人群,同时胰岛素抵抗检出率在HbA1c $\leq 7\%$ 时,仅为 $25\%$ ;当HbA1c $>11\%$ 时,

则高达 $86.36\%$ 。说明不同病情不同病程的T2DM患者均存在不同程度的胰岛素抵抗,但随着空腹血糖控制不良,HbA1c升高,糖毒性亦加重了胰岛素抵抗。

综上所述,对于T2DM患者而言,积极控制血糖水平,降低HbA1c,除了对疾病的发生、发展、预后有重要意义,而且对改善胰岛分泌功能,减轻胰岛素抵抗的作用亦不可忽视,同时,将T2DM患者的HbA1c控制在 $9\%$ 以下,进行基础胰岛素分泌功能评估及精氨酸刺激试验,可减少糖毒性的干扰,较为准确地判断胰岛 $\beta$ 细胞功能。

#### 参考文献:

- [1] De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. Med Clin North Am, 2004, 88(4): 787-835.
- [2] 李芳萍, 张四青, 王 斐, 等. 2型糖尿病和非酒精性脂肪肝病患者的胰岛素抵抗和胰岛 $\beta$ 细胞功能[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(11): 940-943.  
Li FP, Zhang SQ, Wang F, et al. Insulin resistance and islet beta cell function in type 2 diabetes mellitus and non alcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Intern Med, 2009, 48(11): 940-943.
- [3] 陆俊茜, 贾伟平, 包玉倩, 等. 空腹血糖水平与精氨酸刺激后胰岛素急性分泌的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2009, 1(2): 98-101.  
Lu JX, Jia WP, Bao YQ, et al. Fasting glucose level and acute insulin secretion stimulated by arginine[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2009, 1(2): 98-101.
- [4] 周 密, 周 健, 陆俊茜, 等. 新诊断的2型糖尿病患者血糖水平与胰岛素分泌及胰岛素抵抗的关系[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(3): 269-272.  
Zhou M, Zhou J, Lu JX, et al. Correlation between insulin secretion, insulin resistance and glucose levels in newly diagnosed type 2 diabetic patients[J]. Journal of Diagnostics Concepts Practice, 2009, 8(3): 269-272.
- [5] Mellado-Gil JM, Aguilar-Diosdado M. High glucose potentiates cytokine-and streptozotocin-induced apoptosis of rat islet cells: effect on apoptosis-related genes [J]. J Endocrinol, 2004, 183(1): 155-162.
- [6] Zeender E, Maedler K, Bosco D, et al. Pioglitazone and sodium salicylate protect human beta-cells against apoptosis and impaired function induced by glucose and interleukin-1 beta[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(10): 5059-5066.
- [7] 马晓静, 贾伟平, 周 健, 等. 空腹高血糖对2型糖尿病患者精氨酸刺激试验的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(1): 7-9.

- Ma XJ, Jia WP, Zhou J, et al. The effect of hyperglycemia on arginine stimulation test in type 2 diabetes [J]. Chin J Diabetes, 2007, 15(1): 7-9.
- [8] 张曙晴, 张骆军, 李洪彬, 等. 精氨酸刺激试验评估糖尿病患者第一相胰岛素分泌功能的临床价值[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(5): 70-72.
- Zhang SQ, Zhang LJ, Li HB, et al. Clinical value of arginine stimulation test in evaluating function of the first-phase insulin release in diabetic patients [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(5): 70-72.
- [9] 陈蕾, 贾伟平, 项坤三. 葡萄糖钳夹技术在糖尿病研究中的应用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(1): 74-76.
- Chen L, Jia WP, Xiang KS. Application of glucose clamp technique in the study of diabetes mellitus [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2003, 19(1): 74-76.
- [10] 张建功, 程桦, 黎峰, 等. 血糖控制对2型糖尿病患者胰岛 $\beta$ 细胞功能及胰岛素敏感性的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(1): 21-24.
- Zhang JG, Cheng H, Li F, et al. Effects of glycemic control on islet  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2003, 19(1): 21-24.
- 收稿日期: 2015-12-22  
修回日期: 2016-02-04

(上接 107 页) 药物敏感试验结果和微生物接种量密切相关。细菌药敏均以硫酸钡浊度标准管控制接种菌量, 但是支原体悬液无浊度, 故 CLSI M43-A 要求以 A8 琼脂培养计数或溯源于该法的可靠方法对药敏中的质控菌接种量加以控制。因此, 本文中一定期限内能稳定支原体活菌量的保存方法, 对临床实验室必带来极大便利。

改进后的 Mycovieview AST 药敏结果与 MYCOFAST<sup>®</sup> revolution 符合率良好。7 个不符合的结果可能与 2 个拭子标本采样或支原体菌液浓度分布不均匀等因素有关。改进后试剂的药物及浓度选择参考 CLSIM43-A 推荐的药物及折点浓度。克林霉素是林可霉素 7 位羟基被氯离子取代的半合成衍生物。两者抗菌谱相同, 抗菌活性比后者强 4~8 倍, 克林霉素临床用量增长很快, 已逐步取代了林可霉素的位置。莫西沙星 (Moxifloxacin) 是第 3 代喹诺酮类药物, 它既保持了早期喹诺酮类抗菌药对革兰阴性菌良好的抗菌活性, 又增强了对革兰阳性菌、厌氧菌及非典型微生物如支原体、衣原体和军团菌的抗菌活性<sup>[6]</sup>。左旋氧氟沙星 (Levofloxacin) 也是喹诺酮类药物, 具有广谱抗菌作用, 抗菌作用强, 为氧氟沙星的左旋体, 其体外抗菌活性约为氧氟沙星的两倍, 对支原体、肺炎衣原体也有抗菌作用。四环素 (Tetracycline) 是传统的大环内酯类抗生素, 由于其导致牙齿着色等副作用, 目前在临床上已很少使用, 但在细菌和支原体 CLSI 药敏法规中, 四环素都被选用, 因其药敏结果可代表其它目前广泛应用的大环内酯类抗生素的药敏结果。

#### 参考文献:

- [1] 荣仕成, 余伟香. 泌尿生殖道感染的解脲支原体 (Uu) 培养及药敏分析 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(21):

238.

- Rong SC, Yu WX. The culture and antibiotic sensitivity test of Uu in the urinary and genital tract infection [J]. Guide of China Medicine, 2014, 12(21): 238.
- [2] Redelinghuys MJ, Ehlers MM, Dreyer AW, et al. Comparison of the new *Mycoblast Revolution* assay with a molecular assay for the detection of genital mycoplasmas from clinical specimens [J]. BMC Infectious Diseases, 2013(13): 453.
- [3] Waites KB, Crabb LB, Duffy DM. Comparative in vitro susceptibilities of human mycoplasmas and ureaplasmas to a new investigational ketolide, CEM-101 [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009, 53(5): 2139-2141.
- [4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial susceptibility testing for human mycoplasmas; Approved guideline [S]. Wayne: PA, CLSI M43-A, 2011.
- [5] Waites KB, Duffy LB, Bebear CM, et al. Standardized methods and quality control limits for agar and broth microdilution susceptibility testing of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* [J]. Journal of Clinical Microbiology, 2012, 50(11): 3542-3547.
- [6] Bebear CM, Barbeyrac BD, Pereyre S, et al. Activity of moxifloxacin against the urogenital *Mycoplasmas* *Ureaplasma* spp. *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* [J]. Clinical Microbiology & Infection, 2008, 14(8): 801-805.

收稿日期: 2015-09-03

修回日期: 2015-11-29