

胰岛素强化治疗对 2 型糖尿病患者血浆 GPC-4 水平的影响*

蒋 辉¹, 李 钊^{2△}, 阳 皓³, 乐 曦⁴, 周青梅³, 刘红娟³, 黄汉忠³, 邹菁华³ (1. 重庆三峡医药高等专科学校附属医院, 重庆万州 404000; 2. 重庆医科大学附属第二医院 400010; 3. 重庆市九龙坡区第一人民医院 400050; 4. 重庆三峡中心医院, 重庆万州 404000)

【摘要】 目的 探讨胰岛素强化治疗对初诊 2 型糖尿病(T2DM)患者血浆磷脂酰基醇蛋白聚糖-4(GPC-4)水平的影响及其与胰岛素敏感性的关系。**方法** 随机选择 38 例初诊 T2DM 患者(T2DM 组), 于胰岛素强化治疗前及治疗 4 周后进行血浆 GPC-4 水平及其他指标检测, 采用高胰岛素-正葡萄糖钳夹术评价患者胰岛素敏感性的变化。以糖耐量正常的体检健康者 40 例(NGT 组)作为对照。**结果** T2DM 组空腹血浆 GPC-4 水平为 $(5.27 \pm 1.97) \mu\text{g/L}$, 低于 NGT 组 $[(7.33 \pm 2.36) \mu\text{g/L}, P < 0.05]$ 。胰岛素强化治疗后, T2DM 组空腹血浆 GPC-4 水平为 $(6.42 \pm 2.21) \mu\text{g/L}$, 较治疗前明显升高 $(P < 0.05)$ 。治疗后, T2DM 组葡萄糖代谢率明显升高, 胰岛素抵抗指数明显降低 $(P < 0.05)$, 且 GPC-4 水平升高程度与葡萄糖代谢率升高程度呈正相关。**结论** 胰岛素强化治疗不仅可升高初诊 T2DM 患者血浆 GPC-4 水平, 而且有助于改善患者的胰岛素敏感性; 血浆 GPC-4 水平可能与患者胰岛素敏感性有关。

【关键词】 磷脂酰基醇蛋白聚糖-4; 2 型糖尿病; 胰岛素强化治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.17.018 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)17-2384-03

Influence of intensive insulin therapy on plasma glypican-4 level in patients with new-onset type 2 diabetes mellitus*

JIANG Hui¹, LI Ke^{2△}, YANG Hao³, YUE Xi⁴, ZHOU Qing-mei³, LIU Hong-juan³, HUANG Han-zhong³, ZOU Jing-hua³ (1. Hospital Affiliated to Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404000, China; 2. the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 3. the First Hospital of Jiulongpo District, Chongqing 400050, China; 4. Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the influence of intensive insulin therapy on plasma level of glypican-4 (GPC-4) in patients with new-onset type 2 diabetes mellitus (T2DM), and its relationship with insulin sensitivity. **Methods** A total of 38 patients with new-onset T2DM were enrolled as T2DM group. Plasma GPC-4 and other indicators were detected before and 4 weeks after intensive insulin therapy. Euglycemic-hyperinsulinemic clamps were performed to evaluate the insulin sensitivity in all patients. A total of 40 healthy subjects with normal glucose tolerance (NGT) were enrolled as controls (NGT group). **Results** Fasting plasma GPC-4 level was $(5.27 \pm 1.97) \mu\text{g/L}$ in T2DM group, which was lower than the $(7.33 \pm 2.36) \mu\text{g/L}$ in NGT group $(P < 0.05)$. Intensive insulin therapy could significantly increase plasma GPC-4 level in T2DM group to $(6.42 \pm 2.21) \mu\text{g/L}$ $(P < 0.05)$, accompany with increased glucose metabolic rate and decreased insulin resistance index $(P < 0.05)$. The elevated plasma GPC-4 level was correlated positively with changes of glucose metabolic rate. **Conclusion** Intensive insulin therapy could elevate the plasma GPC-4 level and improve insulin sensitivity in patient with new-onset T2DM. GPC-4 might be associated with insulin sensitivity in T2DM patients.

【Key words】 glypican-4; type 2 diabetes mellitus; intensive insulin therapy

脂肪组织可分泌多种脂肪细胞因子, 其中脂联素、瘦素、内脂素均参与了代谢调控, 并与肥胖、胰岛素抵抗(IR)和 2 型糖尿病(T2DM)的发生、发展密切相关^[1-5]。磷脂酰基醇蛋白聚糖-4(GPC-4)也是一种脂肪细胞因子, 属于磷脂酰肌醇锚定的硫酸乙酰肝素蛋白多糖家族成员之一, 主要由白色脂肪组织分泌。Gesta 等^[6]发现 GPC-4 在内脏脂肪组织和皮下脂肪组织中的表达水平存在差异, 而且白色脂肪组织中 GPC-4 表达水平与体质量指数(BMI)和腰臀比(WHR)存在一定程度的相关性^[6]。另有研究证实外周血 GPC-4 水平不仅与 IR 有关, 而且 GPC-4 通过与胰岛素受体结合而增强胰岛素信号转导^[7-8]。然而, GPC-4 在 IR、T2DM 发生和发展中的具体作用机制尚未明

确。为此, 本研究分析了胰岛素强化治疗对初诊 T2DM 患者血浆 GPC-4 水平及胰岛素敏感性的影响, 旨在探讨 GPC-4 与 T2DM 及胰岛素敏感性之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择 T2DM 初诊患者 38 例纳入 T2DM 组, 男 18 例、女 20 例, 平均年龄 (52.9 ± 8.87) 岁, 均符合世界卫生组织 1999 年颁布的 T2DM 诊断标准。纳入标准: 年龄 40~75 岁; BMI $20 \sim 40 \text{ kg/m}^2$; 空腹血糖水平高于 11.0 mmol/L 。除外存在酮症酸中毒、感染等合并症的患者。体检健康者 40 例纳入正常糖耐量(NGT)组, 男 18 例、女 22 例, 平均年龄 (50.4 ± 9.14) 岁。性别构成、年龄分布等一般资料组间

* 基金项目: 重庆市万州区科委资助项目(wz0105007)。

作者简介: 蒋辉, 男, 主治医师, 本科, 主要从事糖尿病临床研究。 △ 通讯作者, E-mail: mikejodam@163.com。

比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法与评价指标 给予 T2DM 组患者赖脯胰岛素联合甘精胰岛素强化治疗。全天初始胰岛素剂量 = (0.4~0.6)U × 体质量; 甘精胰岛素初始剂量为总量的 30%, 睡前皮下注射; 赖脯胰岛素初始剂量为总量的 70%, 三餐前皮下注射, 每次注射剂量相同。血糖控制达标后继续维持胰岛素治疗 4 周。患者于治疗前及治疗后、体检者于体检当日采集空腹静脉血, 常规方法分离血浆标本后检测糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、游离脂肪酸 (FFA)、GPC-4 水平。随后进行口服糖耐量试验, 检测 2 h 血糖 (2hPBG) 和胰岛素 (PIIns) 水平。血浆 GPC-4 检测采用酶联免疫法, 葡萄糖检测采用氧化酶法, 胰岛素检测采用放射免疫法, FFA 检测采用酶法, HbA1c 检测采用高效液相法。计算 IR 指数 (HOMA-IR) 及胰岛素分泌指数 (HOMA-IS); $HOMA-IR = (FBG \times FINS) / 22.5$, $HOMA-IS = (20 \times FINS) / (FBG - 3.5)$ 。其他评价指标包括身高、体质量、血压、腰围、臀围、BMI 和 WHR。

1.2.2 胰岛素敏感性评价 胰岛素敏感性评价采用高胰岛

素-正葡萄糖钳夹术。胰岛素钳夹术于空腹 12 h 后进行。钳夹开始后输注胰岛素 ($1 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), 每隔 10 min 根据血糖水平调整葡萄糖输注量, 使血糖水平维持 $4.5 \sim 5.5 \text{ mmol/L}$, 并在 80、100、120 min 采集静脉血检测各项指标。以葡萄糖代谢率 (M 值) 及胰岛素敏感指数 (M/I) 评价胰岛素敏感性。 $M/I = M \text{ 值} / \text{胰岛素水平 (I)}$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理和统计学分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 非正态分布计量资料以中位数表示, 并在统计分析前进行自然对数转换。T2DM 组治疗前后计量资料比较采用配对 t 检验, T2DM 组与 NGT 组计量资料比较采用独立样本 t 检验; 相关分析采用线性相关分析, 回归分析采用多元回归分析。 $P<0.05$ 为比较差异有统计学意义或分析参数有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 组治疗前各指标水平与 NGT 组比较 T2DM 组治疗前 FFA、HbA1c、FBG、2hPBG 以及 HOMA-IR 水平高于 NGT 组, GPC-4、FINS、PIIns 和 HOMA-IS 水平低于 NGT 组 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 T2DM 组治疗前各指标水平与 NGT 组比较 [$\bar{x} \pm s$ 或中位数 (低值~高值)]

组别	n	BMI(kg/m ²)	WHR	FFA(μmol/L)	FBG(mmol/L)	2hPBG(mmol/L)	FIns(mU/L)
T2DM 组	38	24.34 ± 2.89	0.88 ± 0.06	0.83 ± 0.35*	13.87 ± 3.84*	20.96 ± 7.94*	6.69 (2.68~11.37)*
NGT 组	40	23.76 ± 3.04	0.86 ± 0.05	0.60 ± 0.21	5.23 ± 0.68	6.08 ± 1.08	7.03 (5.23~9.55)

注: 与 NGT 组比较, * $P<0.05$ 。

续表 1 T2DM 组治疗前各指标水平与 NGT 组比较 [$\bar{x} \pm s$ 或中位数 (低值~高值)]

组别	n	PIIns(mU/L)	HbA1c(%)	HOMA-IR	HOMA-IS	GPC-4(μg/L)
T2DM 组	38	16.25 (5.12~48.5)*	12.70 ± 2.35*	4.45 ± 2.38*	14.18 (10.7~29.5)*	5.27 ± 1.97*
NGT 组	40	35.90 (16.8~55.2)	5.68 ± 0.53	1.82 ± 0.97	88.30 (51.9~142.7)	7.33 ± 2.36

注: 与 NGT 组比较, * $P<0.05$ 。

表 2 T2DM 组胰岛素强化治疗前后各指标比较 [$\bar{x} \pm s$ 或中位数 (低值~高值)]

观察指标	治疗前	治疗后
BMI(kg/m ²)	24.34 ± 2.89	26.28 ± 3.79*
WHR	0.88 ± 0.06	0.91 ± 0.07
FFA(μmol/L)	0.83 ± 0.35	0.71 ± 0.26*
FBG(mmol/L)	13.87 ± 3.84	5.73 ± 1.22*
2hPBG(mmol/L)	20.96 ± 7.94	11.29 ± 4.06*
FINS(mU/L)	6.69 (2.68~11.37)	8.41 (4.12~19.35)*
PIIns(mU/L)	16.25 (5.12~48.5)	48.29 (12.37~118.51)*
HbA1c(%)	12.70 ± 2.35	10.10 ± 1.97*
HOMA-IR	4.45 ± 2.38	2.35 ± 1.16*
HOMA-IS	14.18 (10.7~29.5)	78.42 (20.70~138.39)*
GPC-4(μg/L)	5.27 ± 1.97	6.42 ± 2.21*
M 值($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	2.87 ± 0.39	5.22 ± 0.54*
M/I($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.18 ± 0.04	0.45 ± 0.07*

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

治疗后, FFA、HbA1c、FBG、2hPBG 和 HOMA-IR 水平明显降低, FINS、PIIns、BMI、HOMA-IS、M 值、M/I、GPC-4 水平明显升高 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 GPC-4 与其他指标相关性分析 在 NGT 组, GPC-4 与 BMI 呈正相关; 在 T2DM 组, GPC-4 与 BMI、M 值呈正相关。以 GPC-4 为因变量, 以 BMI、WHR、FFA、HOMA-IR、HOMA-IS、M 值等为自变量, 多元回归分析结果显示, WHR、BMI 和 HOMA-IR 是影响空腹 GPC-4 水平独立相关因素, β 值分别为 0.871、0.736、0.341 ($P<0.05$)。胰岛素强化治疗后, T2DM 患者血浆 GPC-4 水平升高程度与 M 值升高程度呈正相关 ($r = 0.754, P<0.05$)。

3 讨论

GPC-4 编码基因位于染色体 Xq26.1 区, 包括 9 个外显子编码, 共编码 556 个氨基酸。外周血 GPC-4 水平在腹型肥胖的超重人群中表达水平最高, 而腹型肥胖的肥胖人群 GPC-4 水平与体质量正常者相同, 均呈钟形分布。Mitchell^[9] 认为 GPC-4 水平与小鼠胰岛素敏感性密切相关。一项针对非糖尿病人群的研究显示, GPC-4、HOMA-IR、FINS、葡萄糖输注率等均与 IR 存在一定程度的相关性, 而且外周血 GPC-4 水平随着 HbA1c 水平升高而升高^[7]。本研究结果显示, T2DM 患者血浆 GPC-4 水平较糖耐量正常者明显降低 ($P<0.05$); 相关分析结果显示, 糖耐量正常者血浆 GPC-4 水平与 BMI 呈正相关, 而 T2DM 患者血浆 GPC-4 水平则与 BMI、M 值呈正相关; 进一步

2.2 T2DM 组治疗前后各指标比较 T2DM 组经胰岛素强化

的多元回归分析结果显示, T2DM 患者 WHR、BMI、HOMA-IR 是影响血浆 GPC-4 水平的独立相关因素。上述结果提示 GPC-4 可能与 T2DM 的发生、发生以及胰岛素敏感性存在一定的关系。

T2DM 患者胰岛素敏感性降低的原因之一是持续高血糖状态增加了 HbA_{1c} 的水平, 导致组织内己糖胺和细胞内二酰甘油水平升高, 阻断胰岛素信号传导通路, 导致 IR 的发生。胰岛素强化治疗不仅能迅速、有效地降低 T2DM 患者血糖水平, 解除高血糖对胰岛 β 细胞的毒性作用, 还可以明显改善高血糖诱导的 IR, 提高患者的胰岛素敏感性^[10-11]。为进一步探讨 GPC-4 在 T2DM 发生、发展中作用机制, 本研究对 T2DM 初诊患者给予胰岛素强化治疗 4 周, 高胰岛素-正葡萄糖钳夹术试验结果显示, 治疗后患者葡萄糖输注率明显增加, M 及 M/I 值也得到了明显改善, 提示外周组织对葡萄糖的摄取量增加, 胰岛素敏感性改善, IR 程度有所减轻。同时, 本研究还发现 T2DM 患者经胰岛素强化治疗后, 血浆 GPC-4 水平显著升高。尤需注意的是, T2DM 患者治疗后血浆 GPC-4 水平升高幅度与 M 值的升高幅度呈正相关, 进一步证实 T2DM 患者血浆 GPC-4 水平与胰岛素敏感性具有一定的相关性, GPC-4 水平升高可能有助于改善 T2DM 患者的胰岛素敏感性。由此可见, GPC-4 可能是反映 T2DM 患者胰岛素敏感性的重要指标。

综上所述, 本研究结果显示 T2DM 患者血浆 GPC-4 水平显著降低, 胰岛素强化治疗不仅可升高患者血浆 GPC-4 水平, 而且有助于改善患者的胰岛素敏感性。可以推测 GPC-4 可能是与胰岛素敏感性有关的脂肪细胞因子, 但其确切作用机制尚需进一步探索。

参考文献

- [1] Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(11 Suppl 1): 64-73.
- [2] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease [J]. *J Endocrinol*, 2014, 220(2): 47-59.
- [3] Menha S, Magda SM, Adel AFA. Clinical implications of adiponectin and inflammatory biomarkers in type 2 diabe-

tes mellitus [J]. *Dis Markers*, 2009, 27(6): 269-278.

- [4] Ghorban M, Nosratollah Z. Serum leptin level is reduced in non-obese subjects with type 2 diabetes [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2013, 11(1): 3-10.
- [5] Hossein H, Ahmad B. Lipid Profiles and serum visfatin concentrations in patients with type II diabetes in comparison with healthy controls [J]. *Int J Prev Med*, 2012, 3(5): 328-331.
- [6] Gesta S, Blüher M, Yamamoto Y, et al. Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(17): 6676-6681.
- [7] Ussar S, Bezy O, Blüher M, et al. Glypican-4 enhances insulin signaling via interaction with the insulin receptor and serves as a novel adipokine [J]. *Diabetes*, 2012, 61(9): 2289-2298.
- [8] Yoo HJ, Hwang SY, Cho GJ, et al. Association of glypican-4 with body fat distribution, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(7): 2897-2901.
- [9] Mitchell F. Obesity: glypican-4 role in insulin signalling [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(9): 505.
- [10] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1753-1760.
- [11] Hu Y, Li L, Xu Y, et al. Short-term intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes partially restores both insulin sensitivity and β -cell function in subjects with long-term remission [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8): 1848-1853.

(收稿日期: 2014-01-25 修回日期: 2014-03-13)

(上接第 2383 页)

- et al. The rate of symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective Iliizarov surgery and the cost of chemical prophylaxis [J]. *Bone Joint J*, 2014, 96(3): 426-430.
- [6] Horie H, Endo N, Sata N, et al. Postoperative venous thrombosis in general surgery patients and perioperative prophylaxis [J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 2005, 106(3): 232-236.
- [7] Eisenring CV, Neidert MC, Sabanes Bove D, et al. Reduction of thromboembolic events in meningioma surgery: a cohort study of 724 consecutive patients [J/OL]. *PLoS One*, 2013-11-14 [2014-05-12], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828295/>.
- [8] 黄新天. 腹部外科病人静脉血栓栓塞症的临床流行病学 [J]. *腹部外科*, 2010, 23(4): 201-202.
- [9] 李运太, 乔鹏涛, 李芝梅. 直肠癌术后下肢深静脉血栓形

成 16 例分析 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2007, 13(1): 36-37.

- [10] Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, et al. Surgical intervention for pulmonary metastases [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2012, 109(40): 645-651.
- [11] Mizuno T, Taniguchi T, Ishikawa Y, et al. Pulmonary metastasectomy for osteogenic and soft tissue sarcoma: who really benefits from surgical treatment [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(4): 795-799.
- [12] Salah S, Fayoumi S, Alibraheem A, et al. The influence of pulmonary metastasectomy on survival in osteosarcoma and soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis of survival outcomes, hospitalizations and requirements of home oxygen therapy [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17(2): 296-302.

(收稿日期: 2014-05-20 修回日期: 2014-06-13)