

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.17.016

糖尿病前期患者 GLP-1 及胰高血糖素的分泌特点分析

郭佳¹, 罗瑞^{2△}

1. 重庆市大渡口区人民医院老年科, 重庆 400084; 2. 重庆青年职业技术学院医学院, 重庆 400712

摘要:目的 探讨糖尿病前期(PS)患者胰高血糖素样肽-1(GLP-1)与胰高血糖素(GC)的分泌特点。方法 回顾分析 2018 年 1—12 月 54 例 PS 患者及同期 54 例健康人员的临床资料。对比两组不同状态下 GLP-1、GC 水平变化。结果 PS 组中 IFG 合并 IGT 组患者空腹 GLP-1 水平显著低于 IFG 组、IGT 组和对照组, GC 水平显著高于其他 3 组($P < 0.05$)。餐后 2 h, IFG 组患者 GLP-1 水平升高明显, 但 IFG 合并 IGT 组 GLP-1 水平显著低于其他 3 组($P < 0.05$); PS 组所有患者餐后 GC 水平均高于对照组, 且 IFG 合并 IGT 组 GC 水平高于 IFG 组和 IGT 组($P < 0.05$)。结论 PS 患者 GLP-1、GC 水平异常, 当患者存在 IFG 合并 IGT 时, 要注意关注患者代谢情况, 避免病情进展。

关键词:糖尿病前期; 胰高血糖素样肽-1; 胰高血糖素; 分泌特点

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)17-2482-03

Analysis of secretion characteristics of glucagon-like peptide-1 and glucagon in prediabetes patients

GUO Jia¹, LUO Rui^{2△}

1. Department of Geriatrics, Chongqing Dadukou District People's Hospital, Chongqing 400084, China;

2. Medical School, Chongqing Youth Vocational Technical College, Chongqing 400712, China

Abstract: Objective The secretion characteristics of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucagon (GC) in patients with diabetes mellitus (PS) were analyzed. **Methods** From January to December 2018, the clinical data of 54 patients with PS and 54 healthy patients were reviewed. Comparison of GLP-1 and GC levels in different time groups after eating. **Results** The fasting GLP-1 in patients with IFG combined with IGT in the PS group was significantly lower than the IFG group, IGT group, and control group. The GC level was significantly higher than the other three groups ($P < 0.05$). At 2 h after meal, GLP-1 was the most obvious in the IFG group, but GLP-1 was significantly lower in the IFG combined with IGT group than in the other three groups ($P < 0.05$). All patients in the PS group had higher postprandial GC than the control group, and the IFG combined with IGT group was higher GC than the IFG group and the IGT group ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with pre-diabetes have abnormal GLP-1 and GC levels. When patients have IFG combined with IGT, they should pay attention to the metabolic status of patients and avoid aggravating the condition.

Key words: pre-diabetes; glucagon-like peptide-1; glucagon; secretory characteristics

糖尿病(DM)按照其发展可分为 3 个阶段, 包括高危人群、糖尿病前期(PS)、DM, PS 患者往往存在空腹血糖受损(IFG)、糖耐量减低(IGT)等潜在的 DM 风险, 而不同类型的前期状态转化为 DM 的风险也可能不同^[1]。据美国临床内分泌协会(AACE)指南指出, 每年 IGT 患者以 6%~10% 的速度转向 DM, IFG 的转向速度大约为 2.25%; 这种风险可能与胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰高血糖素(GC)的分泌特点有一定的关系^[2]。本研究以 2018 年 1—12 月 54 例 PS 患者和 54 例健康人士为例展开分析, 观察 PS 患者 GLP-1、GC 的分泌特点与其转向 DM 的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 1—12 月 54 例

PS 患者及同期 54 例健康人员的临床资料。PS 组患者中, 男 30 例、女 24 例, 平均年龄(42.35 ± 4.47)岁, 其中单纯 IGT 16 例(IGT 组)、单纯 IFG 18 例(IFG 组)、IGT 合并 IFG 20 例(IFG 合并 IGT 组)。对照组中, 男 28 例、女 26 例, 平均年龄(43.08 ± 5.12)岁。本研究已上报本院伦理委员会, 并获得批准。PS 组与对照组受试者基线资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 所有受试者均测定空腹时、葡萄糖耐量试验(OGTT)后 2 h GLP-1、GC 水平。根据时间, 采集患者静脉血 3 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 于 -80 °C 保存, 采用芬兰雷柏酶标仪和 Adlittel 公司提供的试剂盒, 以 ELISA 测定 GLP-1 的

水平;西安国营 262 厂生产的 20003/50p γ 全自动双探头放射免疫检测仪,以天津市协和医药科技有限公司提供的相应诊断试剂盒检测 GC 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料以 [*n* (%)]表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

表 1 两组不同时间段 GLP-1、GC 水平 ($\bar{x} \pm s$, pmol/L)

组别	n	GLP-1		GC	
		空腹	餐后 2 h	空腹	餐后 2 h
PS 组	54				
IFG 组	18	18.47 ± 3.42*	48.67 ± 2.28*	0.54 ± 0.23	1.32 ± 0.25 ^{ab}
IGT 组	16	18.79 ± 3.56*	45.32 ± 2.21* [#]	0.58 ± 0.13	1.34 ± 0.29 ^{ab}
IFG 合并 IGT 组	20	15.67 ± 3.12	34.85 ± 1.80 [#]	0.62 ± 0.11	1.55 ± 0.30 ^a
对照组	54	20.68 ± 8.47*	45.23 ± 2.58* [#]	0.46 ± 0.12	1.07 ± 0.15 ^b

注:与 IFG 合并 IGT 组比较,* $P < 0.05$,^b $P < 0.05$;与 IFG 组比较,[#] $P < 0.05$;与对照组比较,^a $P < 0.05$

3 讨 论

DM 的发生与遗传因素、环境因素有直接联系,属于内分泌代谢性疾病,长期的高血糖容易对血液系统、内分泌系统产生影响,引发一系列的并发症^[3]。而血糖是一种连续的变量,在 DM 出现之前,存在一段胰岛素抵抗增加和胰岛素 β 细胞损伤加重的时期,也就是 PS,此时,血糖水平介于正常和 DM 诊断标准之间,也可称之为糖调节受损(IGR)^[4]。IGR 状态主要包括 IFG 和 IGT,IFG 和 IGT 状态下,患者何时进展为 DM 受到广泛关注,有研究者提出,对 DM 高危人群也就是存在 IFG 和 IGT 状态的患者实施适当的干预可显著延迟或预防 DM 的发生^[5]。有美国研究者付诸实践,对这类患者实施为期 3 年的干预后,IGT 进展为 DM 的风险下降了 58%^[6]。

IFG 的发生与胰岛素(INS)的合成、分泌,以及 β 细胞增殖、细胞数量增加有关,而 GLP-1 主要是由肠段 L 细胞分泌的胰高糖素原衍生物,是最强的肠促 INS,可作用于胰岛细胞膜特异性受体促进 INS 的合成和分泌,抑制 β 细胞凋亡^[7]。而 IGT 的发生与 GC 升高、胰岛素受体障碍等因素有关,也就是说,我们可以通过观察 PS 患者 GLP-1 及 GC 的分泌特点,了解患者的状态,从而实施相应的对策,干预或预防 DM 的发生^[8]。本研究结果显示,PS 组中 IFG 合并 IGT 组患者空腹 GLP-1 水平显著低于 IFG 组、IGT 组和对照组,GC 水平显著高于其他 3 组($P < 0.05$)。这可以提示 GLP-1 水平降低,GC 水平升高可能是 PS 患者的主要前期症状,因 PS 患者胰岛细胞功能衰竭,因此 PS 组患者 GLP-1 水平明显低于对照组,且 IFG 合

并 IGT 患者更加严重;PS 患者存在胰岛素抵抗和胰岛素受体障碍情况,因此 GC 水平升高,并且 IFG 合并 IGT 组患者更加严重^[9]。餐后 2 h,IFG 组患者 GLP-1 升高最明显,但 IFG 合并 IGT 组 GLP-1 水平显著低于其他 3 组($P < 0.05$);PS 组所有患者餐后 GC 水平均高于对照组,且 IFG 合并 IGT 组 GC 水平高于 IFG 组和 IGT 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

并 IGT 患者更加严重;PS 患者存在胰岛素抵抗和胰岛素受体障碍情况,因此 GC 水平升高,并且 IFG 合并 IGT 组患者更加严重^[9]。餐后 2 h,IFG 组患者 GLP-1 升高最明显,但 IFG 合并 IGT 组 GLP-1 水平显著低于其他 3 组($P < 0.05$);PS 组所有患者餐后 GC 水平均高于对照组,且 IFG 合并 IGT 组 GC 水平高于 IFG 组和 IGT 组($P < 0.05$)。这是因为空腹状态下肝脏糖原分解及糖异生主要在 INS 和 GC 激素调节下,维持一个相对稳定的血糖水平,而进餐后 PS 患者早期 INS 分泌减少,进餐后 1~2 h 内不会出现峰值,因此 GC 非但不受限制,反而会进一步升高^[10]。而 IFG 餐后 GLP-1 升高最明显可能是因为 GLP-1、GC 及血糖、INS 在 PS 中并非简单的线性关系,可能同时存在多种内在调节^[11]。健康人群随着进餐后葡萄糖负荷后,GLP-1 分泌增加,但 PS 患者增加幅度低于健康人,从而导致餐后 INS 峰值降低,血糖过高,这与 DM 患者餐后血糖升高的机制和原理相符合^[12]。

综上所述,PS 患者 GLP-1、GC 水平异常,当患者合并存在 IFG 合并 IGT 时,要注意关注患者代谢情况,避免病情进展。

参考文献

[1] 隋春华,陆颖理,郭郁郁,等.胰高血糖素样肽 1 类似物对 2 型糖尿病大鼠肾脏功能及超微结构的影响[J].上海交通大学学报(医学版),2018,38(1):48-51.
 [2] 罗莎,李军文,曹璐璐,等.2 型糖尿病患者自我管理效果的研究进展[J].现代临床医学,2018,44(6):73-76.
 [3] 谭照光,高维鸿,蔡祥胜,等.胰高血糖(下转第 2486 页)

活性多肽,能调节脑循环、刺激兴奋型氨基酸释放、间接加速缺血区神经细胞死亡,导致缺血区域供血更差^[10]。急性脑梗死病理基础是脑动脉粥样硬化,既往研究发现,CD62P是急性脑梗死的危险因子^[11],这与本研究发现的结果一致。

本研究发现,观察组患者的血清 CD62P、sTLT-1 和 ET-1 表达水平较高,显著高于对照组患者。不同神经功能缺损程度患者的 CD62P、sTLT-1 和 ET-1 水平差异明显,神经功能缺损程度越严重患者的 CD62P、sTLT-1 和 ET-1 水平越高。相关性分析发现,CD62P、sTLT-1 和 ET-1 水平与神经功能缺损程度呈正相关($P < 0.05$)。且多因素 Logistic 回归分析发现,CD62P、sTLT-1 和 ET-1 水平是急性脑梗死的独立危险因素,说明其参与了急性脑梗死病理生理改变的发生、发展,这与已有的研究结果相似^[12]。因此,可认为 CD62P、sTLT-1 和 ET-1 直接或间接参与动脉粥样硬化性血栓形成,是促进急性脑梗死的重要细胞因子。

综上所述,急性脑梗死患者血清 CD62P、sTLT-1 及 ET-1 的表达水平较高,其表达水平与急性脑梗死严重程度有关,神经功能缺损程度越严重的患者其表达水平越高。检测 CD62P、sTLT-1 和 ET-1 表达水平能更好地指导临床治疗策略的制订,改善患者预后。

参考文献

[1] ARBOIX A, ALIO J. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2012, 8(1): 54-67.

[2] 王宇, 赵珊珊, 郑玉敏, 等. 红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效及对血清 IL-8、ET-1、NO 水平和血液流变学的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 14

(1): 86-89.

[3] 文贵斌. 高压氧治疗对急性脑梗死患者血清细胞因子、血管新生以及脑血流灌注的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(10): 1427-1430.

[4] 陆丽丽, 刘丹, 庞春燕, 等. 急性脑梗死患者体内血小板 CD62P 和 sTLT-1 的表达水平[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(2): 105-107.

[5] 路芳, 刘翠, 聂忆秋. 抗血小板药对急性脑梗死患者血小板膜糖蛋白 CD62P、CD63 表达的调控作用[J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(1): 68-70.

[6] 吴芳, 刘悦, 蔡志友. 急性脑梗死患者神经功能缺损程度与血清 H-FABP、CD62P 水平的关系[J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25(2): 28-31.

[7] 邱伟庆. 血浆 ADMA 和血小板膜糖蛋白在急性脑梗死患者中的表达及关系的研究[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(10): 2547-2549.

[8] 李琳芸, 李滔, 王昌富, 等. 急性脑梗死患者各类血小板-白细胞聚集体的检测及在临床诊断中的应用[J]. *检验医学*, 2017, 32(2): 122-126.

[9] 李明霞, 赵轶峰, 王俊芳, 等. 丹红注射液治疗糖尿病肾病的临床效果及对血小板 CD62p、PAC-1 表达的影响[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(19): 92-95.

[10] ZHANG Q, ZHANG L, YANG X, et al. The effects of exercise preconditioning on cerebral blood flow change and endothelin-1 expression after cerebral ischemia in rats [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1696-1702.

[11] JAREMO P, ERIKSSON M, LINDAHL T L, et al. Platelets and acute cerebral infarction [J]. *Platelets*, 2013, 24(5): 407-411.

[12] WANG Q, ZHAO W, BAI S. Association between plasma soluble P-selectin elements and progressive ischemic stroke [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(5): 1427-1433.

(收稿日期: 2019-03-04 修回日期: 2019-05-20)

(上接第 2483 页)

素样多肽-1 改善 2 型糖尿病大鼠的学习和记忆能力[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(10): 1345-1351.

[4] 赵辰荷. 胰高血糖素样肽-1 对骨代谢的影响和潜在机制[J]. *复旦学报(医学版)*, 2017, 44(3): 369-373.

[5] 雷雨, 郑宏华, 陈小红, 等. GLP-1 防治糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(12): 1193-1196.

[6] 雷雨, 郑宏华, 陈小红, 等. 胰高血糖素样肽-1 治疗早期糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(7): 656-659.

[7] 李霞, 雷康, 俞海波, 等. 体外艾塞那肽对 1 型糖尿病患者外周血单个核细胞的免疫调节作用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(10): 617-621.

[8] 杨雪蓉, 张振华, 徐杰, 等. 健康方通过调控胰高血糖素样肽-1 表达改善糖尿病大鼠胰岛细胞功能的研究[J]. *广州*

中医药大学学报, 2017, 34(2): 213-218.

[9] 阮莹莹, 闫彩凤. GLP-1 对 2 型糖尿病患者骨骼的影响[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2018, 38(4): 275-278.

[10] 骆海燕, 谭璇瑰, 张亚楠, 等. 胰高血糖素样肽 1 及其类似物治疗 2 型糖尿病的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(23): 3290-3294.

[11] 许晓娜, 乔虹. 胰高血糖素样多肽-1 在 2 型糖尿病治疗中的新进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2017, 36(2): 244-248.

[12] 李莉, 金军华, 邹丽辉, 等. 西格列汀及胰高血糖素样肽 1 对脐静脉内皮细胞铁代谢相关基因的调控作用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(5): 292-297.

(收稿日期: 2019-02-14 修回日期: 2019-07-17)