

· 论 著 ·

谷氨酰胺降低 2 型糖尿病患者血糖的机制探讨

杨 露¹, 成 玮¹, 丁长花¹, 宋敬云¹, 林红梅¹, 胡艳艳², 陈晶波¹, 黄 勤¹

〔摘要〕 **目的** 明确口服谷氨酰胺 (glutamine, Glu) 是否通过升高胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 对早期 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者餐后血糖和胰岛功能有改善作用。**方法** 选取 9 例血糖控制良好且病程小于 3 年的 T2DM 患者, 首次试验患者晨起空腹仅给予低脂餐 (作为对照组), 第二次试验用低脂餐前口服 100 mg 西格列汀, 第三次试验用低脂餐前口服 30 g Glu, 每次试验间隔 1~2 周, 观察进餐前后血糖、胰岛素、C 肽、胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 等水平及曲线下面积 (area under curve, AUC)。**结果** 与对照组比较, Glu 和西格列汀均可显著降低餐后血糖水平 (均 $P < 0.05$), 且 Glu 的早期降低血糖作用更为明显 ($P < 0.01$); 与对照组比较, Glu 组 GLP-1 水平在进餐后呈增高趋势, 葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP) 水平在餐后 60 min 到 180 min 间显著升高 ($P < 0.05$); 与自身基线值 (空腹) 比, 服用 Glu 后血游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 水平在餐后 60、120 和 180 min 均显著降低 (均 $P < 0.05$)。**结论** Glu 可升高 GLP-1 水平, 改善早期 T2DM 患者餐后血糖, 疗效与西格列汀相当, 但确切机制尚未阐明。

〔关键词〕 2 型糖尿病; 谷氨酰胺; 胰高糖素样肽-1; 葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽

〔中图分类号〕 R587.1 **〔文献标志码〕** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.02.005

A study on the action and mechanism of glutamine in reducing postprandial glycemia in type 2 diabetes mellitus

YANG Lu¹, CHENG Wei¹, DING Chang-hua¹, SONG Jing-yun¹, LIN Hong-mei¹, HU Yan-yan², CHEN Jing-bo¹, HUANG Qin¹. 1. Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Endocrinology, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China

〔Abstract〕 **Objective** To test whether glutamine (Glu) ameliorates postprandial glycemia and pancreatic islet function through elevation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with early-stage type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** We recruited 9 type 2 diabetics in good glycemic control and with duration less than 3 years. Subjects were given low-fat breakfast only on the first visit. 100 mg sitagliptin and 30g glutamine (Glu) were administered before the low-fat meal respectively on the second and the third visits. Visits were conducted 1–2 weeks apart. Blood glucose, insulin, C-peptide, GLP-1 of each patient before and after the meal were assayed. The measurement and area under curve (AUC) of each parameter were analyzed. **Results** Compared with control, Glu and sitagliptin both significantly reduced postprandial glycemic response (both $P < 0.05$) and it had a more obvious effect in reducing postprandial glycemia at an early stage ($P < 0.01$). Compared with control, Glu tended to increase postprandial GLP-1 levels and significantly increased glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) levels 60 to 180 minutes after the meal ($P < 0.05$). Compared with their own baseline values, subjects on glutamine tended to have higher postprandial levels of GLP-1 and significantly higher levels of GIP 60 to 180 minutes after the meal ($P < 0.05$). Compared with its baseline values, Glu caused a more pronounced reduction in serum free fatty acid (FFA) levels at the 60, 120 and 180 minutes postprandially (all $P < 0.05$). **Conclusion** Glu could increase circulating GLP-1 levels and alleviate postprandial glycemia in patients with early-stage T2DM. The therapeutic effect of Glu is close to that of sitagliptin but the exact mechanism remains to be elucidated.

〔Key words〕 type 2 diabetes mellitus; glutamine; glucagon-like peptide-1; glucose-dependent insulintropic peptide

谷氨酰胺 (glutamine, Glu) 是一种非必需氨基酸, 也是人体内最丰富的氨基酸之一, 在维持人体生命活动中起重要作用, 如维持酸碱平衡、增加机体免疫力、增强肌肉组织内蛋白质合成等。Glu 广泛存在于人体内, 其中约 60% 在骨骼肌, 其余在肺、肝、

脑和胃肠组织。应激状态下, Glu 消耗明显增加, 血浆浓度可下降达 50%, 因而 Glu 又被称为“条件必需氨基酸”^[1]。近年来有研究显示 Glu 不仅能刺激体外培养的小鼠肠道内分泌细胞系 GLUtag 细胞释放胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 并提高餐后血 GLP-1 水平^[2-3]。GLP-1 在介导餐后胰岛素释放中发挥重要作用, 约占糖负荷后胰岛素释放量的 25%~60%^[4]。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是威胁人类健康的重要疾病之一,

作者单位: 1. 200433 上海, 第二军医大学附属长海医院内分泌科; 2. 200072 上海, 上海市第十人民医院内分泌科

通讯作者: 黄 勤, E-mail: qxinyi1220@163.com

有研究表明 T2DM 患者血 GLP-1 水平明显降低,不利于患者餐后血糖的平稳控制^[5]。为探讨 Glu 能否降低 T2DM 患者的血糖,我们开展了相关研究,主要观察单次口服 Glu 对 T2DM 患者糖代谢及胰岛素释放功能的影响,并与二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)抑制剂西格列汀进行比较。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2011 年 12 月–2012 年 1 月收集长期在长海医院门诊就诊的 9 例 T2DM,其中仅生活方式干预者 5 例,单用二甲双胍者 3 例,单用吡格列酮者 1 例。所有患者均符合糖尿病诊断标准^[6]。入选标准:①病程小于 3 年;②经饮食控制及(或)单药治疗后空腹血糖 <7.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c) $<7\%$ 。排除标准:①合并肝脏疾病及(或)转氨酶异常者,但丙氨酸氨基转移酶及天冬氨酸氨基转移酶小于正常值上限 1.5 倍的非酒精性脂肪性肝病患者除外;②合并肾功能不全者,即血尿素氮(BUN) >7 mmol/L,血肌酐(Scr) >110 μ mol/L;③合并甲状腺疾病;④合并贫血,即成年男性血红蛋白(Hb) <120 g/L,成年女性 Hb <110 g/L;⑤酗酒者;⑥服用减肥药物和降脂药物者;⑦有胃肠道手术、慢性肠炎及吸收功能障碍者;⑧对 Glu 过敏者。本研究经我院伦理委员会批准,所有受试者均签署了知情同意书。

1.2 研究方法 收集包括患者基本信息,如性别、年龄、身高、体重、血压及糖尿病病程等数据;目前疾病情况包括血糖、胰岛素及 C-肽、HbA1c、尿酸(UA)、肝肾功能、三酰甘油(TG)和血游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)等水平。每例患者均于晨八点空腹试验,共 3 次,每次间隔 1~2 周,试验当日停服餐前降糖药物。每次试验前先在受试者肘前静脉处放置留置针,留取空腹静脉血后,分别给予低脂药物及早餐,并留取低脂餐后 15、30、45、60、90、120 及 180 min 的血标本。每次留血时均检测毛细血管血糖(以下简称血糖),每次前后共 8 次。首次试验时仅予低脂早餐[参考 D. Samocha-Bonet 等^[3]的低脂餐配方,含 30 g 玉米片及 250 mL 低脂奶(含碳水化合物 37.1 g、蛋白质 10.35 g 和脂肪 3.45 g,总热量为 1011.5 kJ)],不予药物作为对照组;第二次试验时先口服 100 mg 西格列汀,25 min 后予低脂早餐;第三次试验时先在 2 min 内口服 30 g Glu 后立即予低脂早餐。每次早餐时间均不超过 10 min。按时间顺序留取静脉血标本检测血糖、血脂、总 GLP-1、葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(glucose-dependent insulino-tropic polypeptide, GIP)、胰岛素及 C 肽水平等。

1.3 试验药物、仪器与试剂 所用 Glu 由重庆药友制药有限公司生产(安凯舒, 2.5 g \times 12 袋/盒)。以 DiaSTAT 糖化血红蛋白仪(美国 BioRad 公司)检测 HbA1c 水平;以 SN697 型双探头 γ 计数器(上海原子核研究所日环仪器一厂)及血清胰岛素和 C 肽水平检测试剂盒(天津九鼎医学生物工程有限公司)检测血清胰岛素和 C 肽水平;以总 GLP-1 和 GIP 酶联免疫试剂盒(德国 IBL 公司)检测血浆 GLP-1 和 GIP 水平。所有试验均按说明书进行。

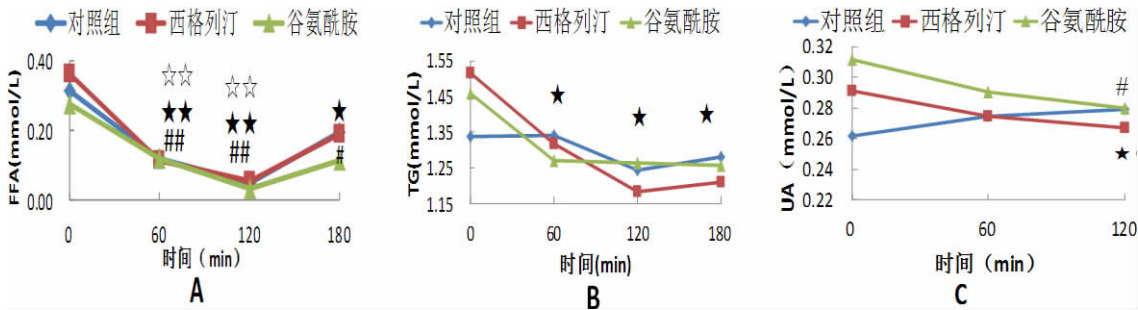
1.4 统计学处理 使用 SPSS 17.0 统计软件包和 Sigmaplot 10.0 进行数据分析和计算曲线下面积(AUC),计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。因胰岛素数据为非正态分布,故经 Log10 转换后分析。组间比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料 9 例中,男 5 例,女 4 例,年龄 24.2~62.8 (45.2 ± 12.1) 岁,病程为 (1.5 ± 1.2) 年,体质指数(BMI)为 (25.7 ± 4.0) kg/m^2 , HbA1c 为 (6.5 ± 0.3)%。所有受试者 3 次试验空腹指标:血糖 (6.1 ± 1.2) mmol/L,血浆 GLP-1 (4.5 ± 0.6) pmol/L,血浆 GIP (2252.9 ± 155.8) nmol/L;血清胰岛素 (25.1 ± 8.7) pmol/L,血清 C 肽 (3.1 ± 1.1) $\mu\text{g}/\text{L}$ 。

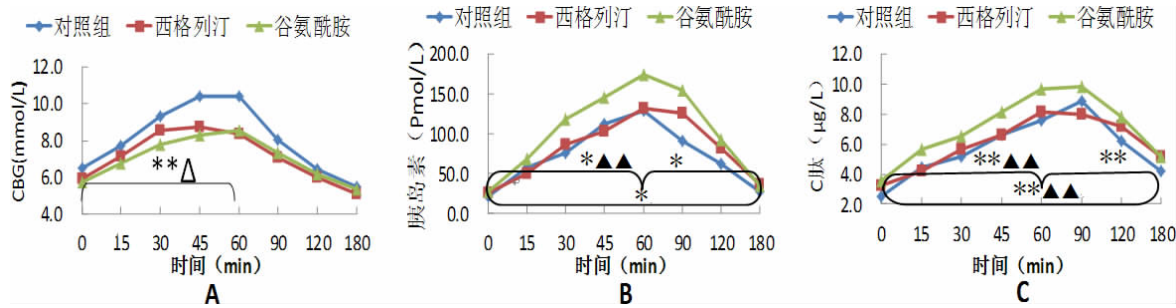
2.2 对糖脂代谢的影响 三组间餐后血清 FFA、TG 及 UA 的 AUC,差异均无统计学意义($P > 0.05$, 图 1)。与各组自身基线值(餐前)比较,西格列汀或 Glu 组的血 FFA 水平在餐后 60、120 和 180 min 均显著降低(均 $P < 0.05$),而对照组仅餐后 60 及 120 min 血 FFA 水平呈有统计学意义的下降(均 $P < 0.05$)。三组 TG 水平均呈降低趋势,但仅西格列汀组与基线比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。西格列汀组和 Glu 组餐后 120 min 血 UA 水平均明显降低($P < 0.05$)。与空腹指标相比, Glu 和西格列汀均可显著降低餐后血糖水平,且 Glu 的早期降低血糖作用更为明显($P < 0.01$, 图 2A)。

2.3 胰岛释放功能比较 进餐后,各组患者胰岛素和 C 肽水平与基线(餐前)时比较,均明显增高。与对照组相比, Glu 组餐后胰岛素和 C 肽水平显著升高(均 $P < 0.05$, 图 2),且餐后 0~60 min 内及餐后 60~180 min 段的 AUC 均明显增高(胰岛素分别为 $P < 0.05$ 和 0.01、C 肽均 $P < 0.05$);而西格列汀组任一时间段胰岛素和 C 肽水平与对照组相比差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。Glu 组餐后 60 min 内胰岛素及 C 肽水平明显高于西格列汀组($P < 0.05$)。



A: FFA; B: TG; C: UA. 对照组餐后测值与空腹值比, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 西格列汀组餐后值与空腹值比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; Glu 组餐后值于空腹值比较, $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$

图 1 各组 3 次试验时 FFA、TG 和 UA 变化



A: 血糖 (CBG); B: 胰岛素; C: C 肽。Glu 组与对照组比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 西格列汀组与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$; Glu 组与西格列汀组比较, $^{\blacktriangle}P < 0.05$, $^{\blacktriangle\blacktriangle}P < 0.01$

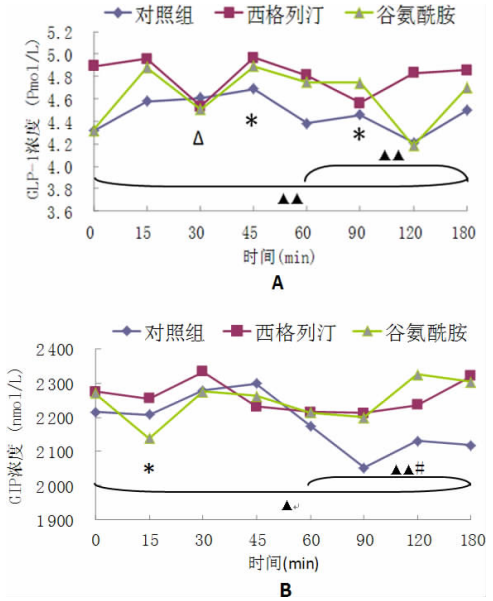
图 2 各组 3 次试验时血糖、胰岛素、C 肽变化

2.4 对 GLP-1 和 GIP 水平的影响 与对照组相比, 西格列汀显著升高餐后 GLP-1 和 GIP 水平 (分别 $P < 0.01$ 和 0.05), 均以餐后 60 到 180 min 尤为明显 (均 $P < 0.01$); 而 Glu 组 GLP-1 水平也呈增高之势, 但无统计学意义, GIP 水平在餐后 60 到 180 min 间显著升高 ($P < 0.05$)。各组分别与自身基线值相比, GIP 水平在 Glu 组仅餐后 15 min 下降有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组及西格列汀组 GIP 改变差异均无统计学意义; GLP-1 水平西格列汀组仅餐后 30 min 显著降低 ($P < 0.05$), 而 Glu 组显著升高餐后 45 min、90 min GLP-1 浓度 ($P < 0.05$), 见图 3。

2.5 不良反应 1 例服用西格列汀后出现低血糖反应, 测血糖 2.4 mmol/L, 立即予进食并终止试验。另 1 例服用 Glu 后即刻出现轻微恶心, 呕吐 1 次, 呕吐物为少量液体, 休息数分钟后无不适, 完成了后续试验。其余患者耐受性良好。

3 讨论

肠促胰岛素类药物在 T2DM 治疗中的作用越来越受到关注。本研究表明, 与 DPP-IV 抑制剂相比, 单次服用 30 g Glu 同样可有效降低餐后血糖、升高餐后胰岛素和 C 肽水平, 同时也显著升高餐后 GLP-1



A: GLP-1; B: GIP。与自身空腹值比较, 西格列汀组, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$; Glu 组, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ 。与对照组 AUC 值比较, 西格列汀组, $^{\blacktriangle}P < 0.05$, $^{\blacktriangle\blacktriangle}P < 0.01$; Glu 组, $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$

图 3 各组 3 次试验 GLP-1 和 GIP 水平变化

和 GIP 水平。研究显示餐后 GLP-1 释放呈双时相反应, 第一个高峰出现在餐后 30 ~ 60 min, 而第二个

高峰约出现在数 h 后,时间较难固定^[7-8]。其中第一个高峰可能是近端肠道吸收碳水化合物后刺激 GLP-1 释放,而第二个高峰可能是营养物质在肠内被微生物分解后产生的一系列短链脂肪酸(如乙酸、丙酸和丁酸等),它们激动相应受体引起 GLP-1 释放增加^[7]。故本实验依据 GLP-1 分泌规律将所有指标的 AUC 分为 0~60 min 和 60~180 min 两个阶段。比较各指标 AUC 发现, Glu 可有效升高餐后 3 h 血胰岛素和 C 肽水平,其降低餐后血糖的作用尤以餐后 0~60 min 较为明显,这与 Samocha-Bonet 等^[3]的报道一致,原因可能与 Glu 同时也刺激餐后胰高糖素释放^[9],因而抵消了其部分降糖作用。与 30 g Glu 相比,单次服用 100 mg 西格列汀仅对餐后 0~60 min 内血糖有一定改善作用,但与对照组胰岛素和 C 肽水平相比无明显影响。

Glu 除具有营养作用外,还可改善老年危重病患者的肠功能、营养状况和免疫功能,减少多脏器功能障碍的发生^[10]。在服药同时发现患者的血糖较前更易控制,且胰岛素抵抗有所缓解,提示 Glu 可能有改善糖代谢的作用,但机制不详^[11-13]。已有研究证实 Glu 同样具有抑制脂肪酸氧化、抑制脂肪分解、刺激肝糖原合成的作用,其对血糖和胰岛素的有益作用可能与此相关^[14]。Opara 等^[14]观察了长期服用 Glu 对小鼠血糖和胰岛素水平的影响,但并未观察单次口服 Glu 的疗效。本研究证实单次口服 Glu 能有效降低餐后血糖、升高餐后胰岛素和 C 肽水平,其作用与西格列汀相当,且降低餐后 1 h 内的血糖比西格列汀更为明显。

肠促胰素效应和肠促胰素系统异常在 T2DM 发生发展中的作用越来越受到关注。Greenfield 等^[9]研究发现 T2DM 患者服用 Glu 后, GLP-1 水平与正常人相似,提示作为一种小肠上皮细胞所必需的氨基酸—Glu,可能具有刺激小肠 L 细胞分泌 GLP-1 的作用,但机制不明。本实验也观察到服用 Glu 后患者在血糖降低、胰岛素水平增高的同时,餐后 GLP-1 水平也明显升高;服用 Glu 和西格列汀后, GIP 水平均明显高于对照组,但服用 Glu 后曲线下面积小于西格列汀组。GIP 和 GLP-1 均具有葡萄糖依赖性的促胰岛素分泌作用,都能刺激胰岛素分泌和 β 细胞增殖作用;但也有研究表明 GIP 在 T2DM 患者中促胰岛素分泌作用减弱或消失,且外源性补充 GIP 至生理浓度 5 倍时反可升高餐后血糖^[4,15]。近期亦有研究认为 Glu 降低餐后血糖的主要原因是直接减慢胃排空,而餐后肠促胰素浓度改变并非主要原因,但机制不清^[16]。本研究对于 Glu 与西格列汀在调节

糖代谢方面各自的优势,由于研究例数较少难以确认,且因药物治疗的个体差异,更需要深入研究。

T2DM 患者常伴随脂代谢异常,其中餐后血脂升高,对血管动脉粥样硬化的形成及发展起到加速作用^[17]。本文显示服用 Glu 和西格列汀餐后 TG 水平均明显降低,但仅服西格列汀后的差异有统计学意义。这与有关报道一致,同位素示踪技术表明西格列汀可通过抑制肠道富含 TG 的脂蛋白颗粒的产生,降低餐后血 TG 水平^[18]。而 Glu 是否能真正降低餐后 TG 水平及其机制,仍有待于深入的研究。西格列汀和 Glu 对餐后血 FFA 的影响类似,与基线相比,各时点均有显著下降。结合 Dimitriadis 等^[19]研究,推测 Glu 可能通过抑制脂解作用,降低餐后 FFA 水平,继而有可能通过减轻胰岛 β 细胞的脂毒性,从而改善胰岛素早时相的释放功能并降低患者的心血管疾病风险。本文亦观察到 Glu 能降低餐后血尿酸水平,其作用与西格列汀组相似,结合 Wasada 等^[20]研究结果,推测可能也与改善胰岛素抵抗有关。

临床应用表明 Glu 安全性及耐受性良好,连续给中老年人较高剂量应用亦无明显不良反应,患者肝肾功能、血乳酸、血氨的水平均无显著改变^[1]。本研究中 9 例服 Glu 后无一例发生低血糖等不良反应,仅有 1 患者服药后出现呕吐 1 次,考虑可能与 Glu 服用速度过快有关。

T2DM 是威胁人类健康的严重疾病,寻找安全有效的新型口服降糖药物非常重要^[21]。糖尿病患者对胰岛素和口服降糖药物的依从性较差,可能更愿意接受营养补充剂治疗^[22]。本研究表明肠道营养剂——谷氨酰胺,能安全有效地调节 GLP-1 浓度,对病程相对较短且血糖控制良好的 T2DM 患者,其降糖疗效类似于西格列汀,同时还有调节 GIP 浓度的作用,但其确切的降糖机制等问题仍未阐明,仍有待深入研究。

【参考文献】

- [1] Galera SC, Fecine FV, Teixeira MJ, et al. The safety of oral use of L-glutamine in middle-aged and elderly individuals [J]. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 2010, 26(4): 375-381.
- [2] Reimann F, Williams L, Da Silva Xavier G, et al. Glutamine potently stimulates glucagon-like peptide-1 secretion from GLUTag cells [J]. Diabetologia, 2004, 47(9): 1592-1601.
- [3] Samocha-Bonet D, Wong O, Synnott E-L, et al. Glutamine reduces postprandial glycemia and augments the glucagon-like peptide-1 response in type 2 diabetes patients [J]. J Nutr, 2011, 141(7): 1233-1238.

- 细胞株的抑制作用[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(4): 639-641.
- [15] 张 华, 罗荣城, 伍 婧, 等. 索拉非尼联合三氧化二砷对肝癌细胞株 HepG2 的作用[J]. 广东医学, 2008, 29(4): 552-555.
- [16] 张 华. 索拉非尼联合三氧化二砷对肝癌细胞株和肝癌裸鼠移植瘤模型作用的研究[D]. 南方医科大学博士学位论文, 2008.
- [17] 黄 强, 周建英. 索拉非尼联合三氧化二砷治疗肝癌的研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(7): 807-809.
- [18] 胡鸿涛, 黎海亮, 郭晨阳, 等. 索拉非尼联合三氧化二砷治疗原发性肝癌肺转移[C]. 2012 年 CSCO 学术年会论文汇编, 2012: 407-408.
- [19] 刘 非, 刘 健. 平消胶囊治疗恶性肿瘤研究概况[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(1): 142-143.
- [20] 蔡绍朋, 马振超. 平消胶囊联合索拉非尼片对老年肝癌患者免疫功能及 VEGF 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014(3): 146-149.
- [21] 陈毅文. 姜黄素纳米制剂的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(2): 237-238, 241.
- [22] 张阳德, 段菁华, 陈玉祥, 等. 一种新型的阳离子型姜黄素纳米粒对肝细胞癌增殖的影响[J]. 中国生物工程杂志, 2010, 30(12): 30-35.
- [23] 胡 博, 孙 超, 孙 鼎, 等. 姜黄素纳米粒(NanoCurc™)联合索拉非尼对肝细胞癌(HCC)的协同抑制作用[J]. 复旦学报: 医学版, 2014, 41(2): 143-148.
- [24] 张园园, 方肇勤, 王艳明, 等. 中药辨证论治联合介入及索拉非尼对 H22 肝癌荷瘤小鼠疗效的实验研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(1): 34-37.
- [25] 王雄文, 陈日辉. 索拉非尼配合辨证中药汤剂治疗晚期原发性肝癌 18 例临床观察[J]. 中国医药导报, 2009, 5(35): 48-49.
- [26] 张晓丽, 詹亚卿. 金银花预防索拉非尼肝癌患者手足皮肤反应的调查研究[J]. 护士进修杂志, 2013(8): 736-737.
- [27] 钱 丽, 华海清. 华海清教授运用中药治疗索拉非尼所致腹泻的经验[J]. 西部中医药, 2013, 26(7): 40-41.
- [28] 余 玲. 林丽珠中医药治疗原发性肝癌分子靶向药物不良反应的经验总结[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(1): 133-134.

(收稿日期: 2014-12-04; 修回日期: 2014-12-23)

(本文编辑: 张仲书)

(上接第 130 页)

- [4] Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. [J]. J Clin Invest, 1993, 91(1): 301.
- [5] Hayden MR, Patel K, Habibi J, et al. Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities[J]. J Cardiometab Syndr, 2008, 3(4): 234-243.
- [6] World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [S]. Geneva, World Health Organization, 1999.
- [7] Delzenne N, Blundell J, Brouns F, et al. Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans[J]. Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes, 2010, 11(3): 234-250.
- [8] Herrmann C, Göke R, Richter G, et al. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients[J]. Digestion, 1995, 56(2): 117-126.
- [9] Greenfield JR, Farooqi IS, Keogh JM, et al. Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects[J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89(1): 106-113.
- [10] 钟 雷, 李 娟. 谷氨酰胺在老年危重病患者中的应用价值[J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(3): 209-211.
- [11] Oliveira GP, Dias CM, Pelosi P, et al. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients[J]. An Acad Bras Ciênc, 2010, 82(2): 417-430.
- [12] Roth E. Nonnutritive effects of glutamine[J]. J Nut, 2008, 138(10): 2025S-2031S.
- [13] Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2011, 39(6): 1263-1268.
- [14] Opara EC, Petro A, Tevrizian A, et al. L-glutamine supplementation of a high fat diet reduces body weight and attenuates hyperglycemia and hyperinsulinemia in C57BL/6J mice[J]. J Nutr, 1996, 126(1): 273-279.
- [15] Chia CW, Carlson OD, Kim W, et al. Exogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide worsens postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2009, 58(6): 1342-1349.
- [16] Chang J, Wu T, Greenfield JR, et al. Effects of intraduodenal glutamine on incretin hormone and insulin release, the glycemic response to an intraduodenal glucose infusion, and antropyloroduodenal motility in health and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2013, 36(8): 2262-2265.
- [17] Van Wijk JPH, De Koning EJP, Castro Cabezas M, et al. Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2005, 28(4): 844-849.
- [18] Xiao C, Dash S, Morgantini C, et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, acutely inhibits intestinal lipoprotein particle secretion in healthy humans[J]. Diabetes, 2014, 63(7): 2394-2401.
- [19] Dimitriadis G, Boutati E, Lambadiari V, et al. Restoration of early insulin secretion after a meal in type 2 diabetes: effects on lipid and glucose metabolism[J]. Eur J Clin Invest, 2004, 34(7): 490-497.
- [20] Wasada T, Katsumori K, Saeki A, et al. Hyperuricemia and insulin resistance[J]. Nihon Rinsho Jpn J Clin Med, 1996, 54(12): 3293-3296.
- [21] 梁菁菁, 蒋 威, 邹大进. 羟氯喹治疗 2 型糖尿病[J]. 东南国防医药, 2012, 14(3): 267-267.
- [22] 杨燕玲, 吕飞娟. 电话随访对提高 2 型糖尿病胰岛素治疗依从性的影响[J]. 东南国防医药, 2011, 13(1): 63-63.

(收稿日期: 2014-12-18; 修回日期: 2015-01-28)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)