

论 著

(临床研究)

不同 HbA1c 水平 2 型糖尿病患者的胰岛细胞功能比较

王春华, 苏建彬, 王雪琴

【摘要】 目的 比较不同糖化血红蛋白(HbA1c)水平 2 型糖尿病患者的胰岛 α 、 β 细胞功能。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 7 月在南通市第一人民医院内分泌科住院就诊且资料完整的 2 型糖尿病患者 467 例的临床资料。根据 HbA1c 水平将患者分为 3 组: HbA1c $\leq 7\%$ 组(低 HbA1c 组)117 例、 $7.0\% < \text{HbA1c} < 9.0\%$ 组(中 HbA1c 组)149 例、HbA1c $\geq 9.0\%$ 组(高 HbA1c 组)201 例。统计各组一般临床指标,记录空腹及口服 75 g 葡萄糖耐量试验(OGTT)后 30、60、120、180 min 的血糖(GLU)、C 肽和胰高血糖素(GLA)。比较各组各时间点 C 肽、GLU/GLA、C 肽曲线下面积($\text{AUC}_{\text{C肽}}$)、GLU/GLA 曲线下面积($\text{AUC}_{\text{GLU/GLA}}$)的变化,并对 HbA1c、 $\text{AUC}_{\text{C肽}}$ 、 $\text{AUC}_{\text{GLU/GLA}}$ 等行相关性分析。**结果** 随着 HbA1c 的升高,空腹及 OGTT 后各时间点的 C 肽、 $\text{AUC}_{\text{C肽}}$ 均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),低 HbA1c 组、中 HbA1c 组、高 HbA1c 组 C 肽峰值均出现在口服 75 g 葡萄糖后 120 min,分别为 6.56 (5.02, 9.32) ng/mL、4.58 (2.96, 6.22) ng/mL、2.46 (1.45, 3.78) ng/mL。随着 HbA1c 的逐步升高,除空腹及 OGTT 后 30 min 时中 HbA1c 组与高 HbA1c 组 GLU/GLA 比较虽逐步上升,但差异无统计学意义($P > 0.05$),其余各组各时间点的 GLU/GLA、 $\text{AUC}_{\text{GLU/GLA}}$ 呈逐步上升趋势,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。各组均于口服 75 g 葡萄糖后 120 min 达高峰,峰值分别为 0.105 (0.067, 0.144) mmol/ng、0.146 (0.102, 0.209) mmol/ng、0.181 (0.138, 0.246) mmol/ng。Pearson 相关分析示 HbA1c 与 $\text{AUC}_{\text{C肽}}$ 呈负相关($r = -0.6093, P < 0.05$),与 $\text{AUC}_{\text{GLU/GLA}}$ 呈正相关($r = 0.3679, P < 0.05$); $\text{AUC}_{\text{C肽}}$ 与 $\text{AUC}_{\text{GLU/GLA}}$ 呈负相关($r = -0.3230, P < 0.05$)。多元逐步回归分析示 HbA1c 与 $\text{AUC}_{\text{C肽}}$ 呈负相关 [$\beta (SE) = -0.0031 (0.0002), P < 0.05$],与 $\text{AUC}_{\text{GLU/GLA}}$ 呈正相关 [$\beta (SE) = 0.0359 (0.0057), P < 0.05$]; $\text{AUC}_{\text{C肽}}$ 与 $\text{AUC}_{\text{GLU/GLA}}$ 呈负相关 [$\beta (SE) = -0.0133 (0.0023), P < 0.05$],且 $\text{AUC}_{\text{C肽}}$ 每下降 10%, $\text{AUC}_{\text{GLU/GLA}}$ 上升 7.8%。**结论** 2 型糖尿病患者 HbA1c 与胰岛细胞功能密切相关。

【关键词】 2 型糖尿病;糖化血红蛋白;胰岛 α 细胞;胰岛 β 细胞**【中图分类号】** R587.1**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1008-8199(2020)02-0156-05**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.02.010

Comparison of islet cell function in patients with type 2 diabetes at different HbA1c levels

WANG Chun-hua, SU Jian-bin, WANG Xue-qin

(Department of Endocrine, the Second Affiliated Hospital of Nantong University/the First People's Hospital of Nantong, Nantong 226001, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective Comparison of islet alpha and beta cell function in patients with type 2 diabetes at different HbA1c levels. **Methods** A total of 467 patients with type 2 diabetes were stratified into three groups according to the level of HbA1c: Low HbA1c group (L) $\leq 7.0\%$, Intermediate group (I), $7.0\% < \text{HbA1c} < 9.0\%$, High HbA1c group (H) $\geq 9.0\%$. Anthropometric variables such as height, weight, and blood pressure were measured. 75 g oral glucose tolerance tests (OGTTs) were performed to measure fasting and postprandial 30 min, 1 h, 2 h, as well as 3 h plasma glucose levels. Serum C-peptide and glucagon levels were also measured at each time point. ANOVA tests were performed to make comparison of C-peptide, plasma glucose/glucagon (GLU/GLA), area under the curve of C-peptide ($\text{AUC}_{\text{C-peptide}}$), and area under the curve of GLU/GLA ($\text{AUC}_{\text{GLU/GLA}}$) among the three groups. The association of HbA1c with $\text{AUC}_{\text{C-peptide}}$ and $\text{AUC}_{\text{GLU/GLA}}$ were analyzed by Pearson correlation and multiple linear regression tests. **Results**

The C-peptide and $\text{AUC}_{\text{C-peptide}}$ levels were both decreased at each time point during OGTTs as HbA1c increased ($P < 0.05$). C-peptide levels in three groups were all peaked at 2 h (C-peptide level was 6.56 [5.02, 9.32] ng/mL, 4.58 [2.96, 6.22] ng/mL, 2.46 [1.45, 3.78] ng/mL in L-, I-, and H-HbA1c group, respectively). There were significant difference in GLU/GLA and $\text{AUC}_{\text{GLU/GLA}}$ levels among the three groups ($P < 0.05$) at 1 h, 2 h and 3 h, as HbA1c in-

基金项目:江苏省卫生计生委医学科研课题(H201553);南通市卫生和计划生育委员会科研课题(MB2019010)

作者单位:226001 南通,南通大学第二附属医院/南通市第一人民医院内分泌科(王春华、苏建彬、王雪琴)

creased, GLU/GLA and $AUC_{GLU/GLA}$ increased. However, there was no difference in GLU/GLA and $AUC_{GLU/GLA}$ at fasting and 30 min between the I- and H-group ($P>0.05$). The value of GLU/GLA in three groups were all peaked at 2h (GLU/GLA was 0.105 [0.067, 0.144] mmol/ng, 0.146 [0.102, 0.209] mmol/ng, 0.181 [0.138, 0.246] mmol/ng in L-, I-, and H-HbA1c group, respectively). In addition, Pearson correlation revealed that HbA1c was negatively correlated with $AUC_{c-peptide}$ ($r=-0.6093$, $P<0.05$) whereas positively correlated with $AUC_{GLU/GLA}$ ($r=0.3679$, $P<0.05$). Certainly, $AUC_{c-peptide}$ was negatively associated with $AUC_{GLU/GLA}$ ($r=-0.3230$, $P<0.05$). After adjusting for covariates in multiple linear regression, the association did not change. We observed that $AUC_{c-peptide}$ and $AUC_{GLU/GLA}$ was negatively and positively associated with HbA1c, respectively ($\beta=-0.0031$, $P<0.05$ and $\beta=0.0359$, $P<0.05$). $AUC_{c-peptide}$ was negatively associated with $AUC_{GLU/GLA}$ ($\beta=-0.0133$, $P<0.05$). As $AUC_{c-peptide}$ fell by 10%, $AUC_{GLU/GLA}$ were up 7.8%.

Conclusion HbA1c had a close relationship with pancreatic cells function in patients with type 2 diabetes.

[Key words] type 2 diabetes; hemoglobin A1c; islet α -cell; islet β -cell

0 引言

糖尿病是一组由多种病因导致以慢性高血糖为特征的终身性代谢性疾病,很多因素参与糖尿病的发生发展,如饮食习惯、血脂异常、激素水平紊乱等,发病率在世界范围内呈上升趋势^[1-3]。糖尿病的慢性并发症不仅可影响患者的生活质量甚至可危及患者生命。目前中国成年人糖尿病患病率为 11.6%,而约有一半的中国人处于糖尿病边缘^[4]。糖尿病是一种“双激素”疾病,其发病不仅与胰岛素分泌及作用有关,同时与胰高血糖素 (glucagon, GLA) 密切相关,两者在血糖调节及能量代谢等方面的作用日益受到重视^[5]。2016 年美国糖尿病协会 (ADA) 指南糖尿病诊断主要基于空腹血糖 (FPG)、口服 75 g 葡萄糖耐量试验 (75 g OGTT)、2 小时血糖 (2hPG) 以及糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c), 由于国内有关 HbA1c 水平在种族差异、不同人群、不同年龄段的诊断切点及有效性等方面仍存在较多争议,限制了 HbA1c 在国内的广泛应用^[6]。但 HbA1c 反映既往 3 个月左右血糖波动水平,与糖尿病的慢性并发症关系密切相关^[7]。而 HbA1c 水平与糖尿病患者的血浆 C 肽、GLA 水平的关系报道却较少。本研究主要目的在于了解 2 型糖尿病患者不同水平的 HbA1c 与血浆 C 肽、GLA 变化的关系,探讨血糖控制与 2 型糖尿病患者胰岛 α 、 β 细胞功能的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 7 月在南通市第一人民医院内分泌科住院就诊的 467 例 2 型糖尿病患者临床资料。纳入标准:符合 2007 年中国 2 型糖尿病防治指南诊断标准:糖尿病症状+空腹血糖 ≥ 7 mmol/L (或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 或葡萄糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L)。排除标准:1 型糖尿病;糖尿病急性并发症如糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗性昏迷;合并有严重感染性

疾病;合并恶性肿瘤、结核活动期等消耗性疾病;有严重肝肾功能损害、贫血、急性心脑血管事件;近期使用糖皮质激素等影响血糖波动。根据 HbA1c 水平分为 3 组,即 HbA1c $\leq 7\%$ 组 (低 HbA1c 组) 117 例、 $7.0\% < \text{HbA1c} < 9.0\%$ 组 (中 HbA1c 组) 149 例、HbA1c $\geq 9.0\%$ 组 (高 HbA1c 组) 201 例。

1.2 研究方法 统计受试者的身高、体重、收缩压、舒张压。空腹 12 h 后取静脉血,全自动生化分析仪 (日立 7600) 测量肝肾功能、血脂、尿酸、血糖。糖化血红蛋白分析仪 (美国 BIO-RAD10) 检测 HbA1c (HPLC 法)。放免计数器 (SN-697 γ) 检测 GLA。使用 APVIA Centanv xp 检测 C 肽 (直接化学发光法)。行 75 g OGTT 前 1 天停用胰岛素及胰岛素促泌剂并禁食 12 h, 分别检测空腹及口服 75 g 葡萄糖后 30、60、120、180 min 后的血糖 (GLU)、C 肽和 GLA。采用同一时间点 GLU 与 GLA 的比值 (GLU/GLA) 校正高血糖对 GLA 的抑制作用。比较各组各时间点 C 肽曲线下面积 ($AUC_{C\text{肽}}$)、GLU/GLA 曲线下面积 ($AUC_{GLU/GLA}$) 的变化。曲线下面积 (area under the curve, AUC) 计算公式:

$$AUC = 15 \times \text{空腹值} + 30 \times (30 \text{ min 值} + 180 \text{ min 值}) + 45 \times 60 \text{ min 值} + 60 \times 120 \text{ min 值}$$

1.3 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布的计量资料以中位数 (四分位间距) [$M(QL, Qu)$] 表示;各组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验;多组间计数资料采用 χ^2 检验;采用 Pearson 法和多元线性回归分析进行相关因素的相关性分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较 3 组性别构成、年龄、三酰甘油、血红蛋白比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 3 组随 HbA1c 的逐步升高, 低密度脂蛋白胆固醇

(LDL-C)逐步升高,糖尿病病程时间逐步延长,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着 HbA1c 的逐步升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸逐步下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。中 HbA1c 组的收缩压、舒张压、BMI 均高于低 HbA1c 组及高 HbA1c 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 空腹及 OGTT 后各时间点 C 肽及 GLU/GLA 比较 随着 HbA1c 的逐步升高,空腹及 OGTT 后各时间点的 C 肽呈现逐步下降趋势,差异有统计学意义($P<0.05$),各组均于口服 75 g 葡萄糖后 120 min 达高峰。随着 HbA1c 的逐步升高,中 HbA1c 组与

高 HbA1c 组空腹及 OGTT 后 30 min 的 GLU/GLA 虽逐步上升,但差异无统计学意义($P>0.05$),其余各组各时间点的 GLU/GLA 呈逐步上升趋势,差异亦有统计学意义($P<0.05$),各组均于口服 75 g 葡萄糖后 120 min 达高峰。见表 2。

2.3 $AUC_{C肽}$ 及 $AUC_{GLU/GLA}$ 的比较 3 组 $AUC_{C肽}$ 及 $AUC_{GLU/GLA}$ 变化与各时间点 C 肽及 GLU/GLA 变化的趋势相一致,随着 HbA1c 的逐步升高, $AUC_{C肽}$ 呈现逐步下降趋势,而 $AUC_{GLU/GLA}$ 呈现逐步升高趋势,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 3。

表 1 不同 HbA1c 水平 2 型糖尿病患者一般资料比较

项目	低 HbA1c 组($n=117$)	中 HbA1c 组($n=149$)	高 HbA1c 组($n=201$)	P 值
男/女(n)	53/64	83/66	112/89	0.1480
年龄(岁)	51.74±15.94	53.85±13.19	55.23±15.08	0.1272
体重指数(kg/m^2)	25.0±3.80	26.01±3.93	24.53±3.16	0.0085
收缩压(mmHg)	130.50±16.65	135.91±18.18	132.65±15.49	0.0284
舒张压(mmHg)	75.97±9.97	79.44±10.57	78.95±10.77	0.0167
三酰甘油(mmol/L)	1.59(1.02, 2.61)	1.84(1.18, 2.97)	1.71(1.05, 2.66)	0.0705
总胆固醇(mmol/L)	4.28(3.81, 5.03)	4.68(4.06, 5.47)	4.64(3.73, 5.20)	0.0099
LDL-C(mmol/L)	2.22(1.94, 2.78)	2.54(1.96, 3.21)	2.56(1.91, 2.99)	0.0296
HDL-C(mmol/L)	1.14(0.91, 1.35)	1.05(0.89, 1.25)	0.98(0.82, 1.17)	0.0022
尿酸(mmol/L)	313.50(235.50, 395.00)	297.00(251.00, 351.00)	276.50(220.50, 328.50)	0.0019
血红蛋白(g/L)	141.1±13.2	139.6±15.2	143.7±14.5	0.7531
病程(年)	4.01±5.87	4.81±5.72	6.22±6.58	0.0096

1 mmHg=0.133 kPa

表 2 不同 HbA1c 水平 2 型糖尿病患者空腹及 OGTT 后各时间点 C 肽、GLU/GLA 的比较[M(QL,Qu)]

项目	低 HbA1c 组($n=117$)	中 HbA1c 组($n=149$)	高 HbA1c 组($n=201$)
C 肽(ng/mL)			
空腹	1.59 (1.13, 2.15)	1.29 (0.73, 1.86) *	0.60(0.37, 1.09) **
30 min	3.83(2.61, 5.51)	2.10(1.32, 3.01) *	1.02(0.59, 1.68) **
60 min	5.93(3.94, 7.59)	3.40(2.17, 4.77) *	1.55(0.93, 2.79) **
120 min	6.56(5.02, 9.32)	4.58 (2.96, 6.22) *	2.45(1.45, 3.77) **
180 min	4.69 (3.05, 6.46)	3.87 (2.48, 5.67) *	2.41(1.48, 3.56) **
GLU/GLA(mmol/ng)			
空腹	0.043 (0.030, 0.058)	0.048(0.037, 0.069) *	0.051(0.036, 0.075) *
30 min	0.080(0.055, 0.107)	0.091(0.071, 0.120) *	0.098(0.075, 0.134) *
60 min	0.103(0.072, 0.136)	0.123(0.098, 0.178) *	0.143(0.108, 0.188) **
120 min	0.105(0.067, 0.144)	0.146(0.102, 0.209) *	0.181(0.138, 0.246) **
180 min	0.072(0.046, 0.108)	0.110(0.072, 0.155) *	0.158(0.112, 0.229) **

与低 HbA1c 组比较, * $P<0.05$; 与中 HbA1c 组比较, # $P<0.05$

表 3 不同 HbA1c 水平 2 型糖尿病患者 $AUC_{C肽}$ 及 $AUC_{GLU/GLA}$ 的比较[M(QL,Qu)]

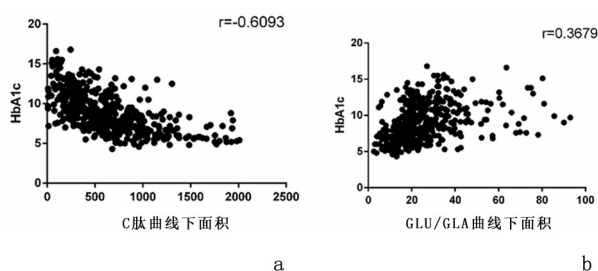
项目	低 HbA1c 组($n=117$)	中 HbA1c 组($n=149$)	高 HbA1c 组($n=201$)
$AUC_{C肽}$	960.30 (726.75, 1259.85)	636.90(437.55, 860.70) *	332.10(214.65, 524.10) **
$AUC_{GLU/GLA}$	16.61(12.47, 22.14)	20.99(16.51, 29.32) *	25.61(20.29, 35.87) **

$AUC_{C肽}$: C 肽曲线下面积; $AUC_{GLU/GLA}$: GLU/GLA 曲线下面积

与低 HbA1c 组比较, * $P<0.05$; 与中 HbA1c 组比较, # $P<0.05$

2.4 HbA1c 与 $AUC_{C肽}$ 、 $AUC_{GLU/GLA}$ 的相关性分析

Pearson 相关分析结果显示, HbA1c 与 $AUC_{C肽}$ 呈负相关($r = -0.6093$, $P < 0.05$), HbA1c 与 $AUC_{GLU/GLA}$ 呈正相关($r = 0.3679$, $P < 0.05$), 见图 1。以 $AUC_{C肽}$ 、 $AUC_{GLU/GLA}$ 、BMI、血压、总胆固醇、LDL-C、HDL-C、尿酸、病程作为自变量, 以 HbA1c 为因变量进行多元逐步回归分析, 结果提示 HbA1c 与 $AUC_{C肽}$ 呈负相关 [$\beta(SE) = -0.0031(0.0002)$, $P < 0.05$], HbA1c 与 $AUC_{GLU/GLA}$ 呈正相关 [$\beta(SE) = 0.0359(0.0057)$, $P < 0.05$]。



a: C 肽曲线下面积; b: GLU/GLA 曲线下面积

图 1 2 型糖尿病患者 HbA1c 与 C 肽曲线下面积、GLU/GLA 曲线下面积的相关性

2.5 $AUC_{C肽}$ 与 $AUC_{GLU/GLA}$ 的相关性分析 进一步将 $AUC_{C肽}$ 及 $AUC_{GLU/GLA}$ 行 Pearson 相关分析结果显示, $AUC_{C肽}$ 与 $AUC_{GLU/GLA}$ 呈负相关($r = -0.3230$, $P < 0.05$), 见图 2。以 $AUC_{C肽}$ 、HbA1c、BMI、血压、总胆固醇、LDL-C、HDL-C、尿酸、病程作为自变量, 以 $AUC_{GLU/GLA}$ 为因变量进行多元逐步回归分析, 结果提示 $AUC_{C肽}$ 与 $AUC_{GLU/GLA}$ 呈负相关 [$\beta(SE) = -0.0133(0.0023)$, $P < 0.05$]。进一步将 $AUC_{C肽}$ 10 等分, 作为等级变量入模型, 结果提示 [$\beta(SE) = -2.0558(0.3315)$, $P < 0.05$], 提示随着 $AUC_{C肽}$ 每下降 10%, $AUC_{GLU/GLA}$ 上升 2.0558(数值), 由于 $AUC_{GLU/GLA}$ 平均值为 26.5, 即 $AUC_{C肽}$ 每下降 10%, $AUC_{GLU/GLA}$ 上升 7.8%。

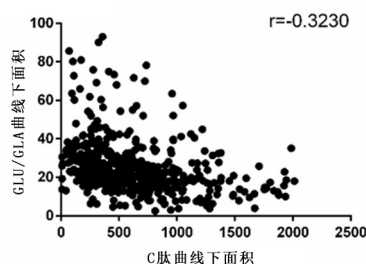


图 2 2 型糖尿病患者 C 肽曲线下面积与 GLU/GLA 曲线下面积的相关性

3 讨 论

HbA1c 是血红蛋白与糖类结合发生不可逆的非酶促反应的产物。其浓度主要取决于血红蛋白与葡萄糖, 可反映过去 3~4 个月的平均血糖水平, 不受饮食、运动及降糖药物等因素的影响^[8-10]。早在 2002 年美国糖尿病学会(ADA)就将 HbA1c 作为控制血糖的“金指标”。从 2010 年起, ADA 将 HbA1c $\geq 6.5\%$ 作为糖尿病的诊断标准之一。本研究发现 3 组在性别构成、年龄、三酰甘油、血红蛋白等均无明显统计学差异, 但 HbA1c 与 HDL-C、LDL-C 密切相关, 随 HbA1c 逐步升高, HDL-C 呈现逐步下降, LDL-C 逐步升高, 3 组之间存在统计学差异($P < 0.05$), 与英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)研究发现 HbA1c、HDL-C、LDL-C 均与糖尿病大血管并发症密切相关相符合。本研究还观察到随 HbA1c 水平逐步升高, 尿酸呈现逐步下降趋势, 3 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 其可能的机制为, 虽 2 型糖尿病患者, 因为胰岛素抵抗及糖酵解中间产物向 5-磷酸核糖转移, 使得血尿酸产生增多, 但高血糖导致的血渗透压升高使肾血流量增加, 尿酸通过肾脏排泄增多, 同时近端肾小管对尿酸的重吸收因为尿糖的增多而降低, 使得血尿酸降低。

胰岛细胞主要由胰岛 α 细胞和 β 细胞组成, α 细胞分泌 GLA, 具有升糖的作用, β 细胞分泌胰岛素, 具有降糖作用, 机体的葡萄糖代谢调节由两者共同参与完成, 即为目前研究较热的“双激素”模式^[11]。而血糖升高是因为“双激素”模式改变而引起的, 由于胰岛 α 细胞和胰岛 β 细胞功能改变, 使血糖赖以稳定的 GLA 与胰岛素的比值改变从而导致高血糖。

GLA 是“双激素”学说中糖代谢调控的主要升糖激素, 健康人 GLA 在餐后 30 min 略升高, 而后逐渐下降, 至 180 min 稍低于空腹水平^[12]。GLA 最为有效的调节因素为葡萄糖, 但严重的高血糖状态对胰岛 α 细胞有糖毒性, 使 α 细胞产生近似于对血糖无反应的状态, 葡萄糖丧失抑制 GLA 分泌的能力, 本研究使用 GLU/GLA 矫正高血糖对 GLA 的抑制作用用来评价胰岛 α 细胞功能。

“双激素”学说中主要的降糖激素为胰岛素, 胰岛素和 C 肽水平测定均是评价胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能的重要方法。胰岛素是由胰岛 β 细胞合成其前体, 经加工分泌的降糖激素。C 肽亦是胰岛 β 细胞的分泌产物, 它和胰岛素有一个共同的前体-胰岛素原。一个分子的胰岛素原在特殊的作用下,

裂解成一个分子的胰岛素和一个分子的 C 肽,理论上 C 肽和胰岛素是等同分泌的,但 C 肽不被肝脏摄取,半衰期较胰岛素长,且不受体内产生的胰岛素抗体和外源性胰岛素的干扰^[13],本研究使用血浆 C 肽水平代替胰岛素反映胰岛 β 细胞功能,3 h 内 C 肽曲线下面积反应总体胰岛素分泌指标^[14]。

本研究观察到随 HbA1c 逐步升高,3 组各时间点 C 肽及 C 肽曲线下面积均有统计学差异 ($P < 0.05$),且 HbA1c 与 $AUC_{C\text{肽}}$ 呈负相关 ($r = -0.6093$, $P < 0.05$),3 组 HbA1c 与 GLU/GLA 及 $AUC_{GLU/GLA}$ 亦均有统计学差异 ($P < 0.05$),呈正相关 ($r = 0.3679$, $P < 0.05$),且多元回归分析亦呈现相同结果,其机制可能为 HbA1c 随血糖浓度的升高而升高,对于糖尿病患者来讲,空腹血糖及餐后血糖对 HbA1c 均有影响。有研究^[15]认为 GLA/胰岛素是调节空腹血糖水平的主要因素,随着胰岛素的分泌减少和 GLA 的异常高分泌,空腹血糖可明显升高,同时对于正常人进餐后 30 min 时胰岛素水平迅速升高 5~10 倍,此时无论 GLA 是否受抑制均可导致肝脏门静脉中 GLA/胰岛素明显下降,可维持正常血糖。而对于 2 型糖尿病患者由于胰岛素第一时相分泌减弱,胰岛素仅升高 2~3 倍,无法抑制 GLA 的分泌,导致 GLA 异常高分泌,GLA/胰岛素升高,从而使餐后血糖明显升高。空腹及餐后血糖的升高导致全天血糖浓度明显升高进而导致 HbA1c 升高。

本研究发现 $AUC_{GLU/GLA}$ 的上升与 $AUC_{C\text{肽}}$ 的下降具有相关性 ($r = -0.3230$, $P < 0.05$),且具体阐述了随 $AUC_{C\text{肽}}$ (即胰岛 β 细胞功能) 每下降 10%, $AUC_{GLU/GLA}$ (即胰岛 α 细胞功能) 升高 7.8%。其可能的机制为 2 型糖尿病患者绝大部分均存在胰岛素抵抗和胰岛素分泌的绝对或相对不足, α 细胞表面亦存在胰岛素抵抗,葡萄糖需要在胰岛素的作用下进入 α 细胞代谢产生能量,从而抑制 GLA 的分泌,但存在胰岛素抵抗时,进入 α 细胞的葡萄糖不能产生足够的能量,不能有效抑制 α 细胞分泌 GLA;而 GLA 水平的升高,进一步刺激 β 细胞分泌胰岛素,长此以往, β 细胞数量逐步减少及功能逐步衰竭。

本研究的不足之处:首先,进入此研究样本量较少,没有采用多种、大样本的研究,且为回顾性分析,研究数据存在一定的局限性;其次,本研究患者均为住院患者,用药情况不均一,针对初发糖尿病未使用药物治疗患者进一步研究可弥补可这一局限。

综上所述,胰岛 α 细胞和 β 细胞分泌的胰岛素和 GLA 共同影响着体内葡萄糖的代谢,与 HbA1c 密切相关,调节双激素稳态平衡将更有利于血糖控制平稳,减少糖尿病慢性并发症的发生和发展。

【参考文献】

- [1] 王 宇,郑锦峰.低碳水化合物饮食用于营养治疗中的研究进展[J].东南国防医药,2018,20(2):172-176.
- [2] 欣 冰,郭 雯,李 杰,等.老年 2 型糖尿病患者甲状腺激素水平与胰岛素抵抗的关系[J].医学研究生学报,2015,28(1):61-63.
- [3] 朱小燕,苏建彬,王雪琴.糖尿病高危人群血糖波动的研究进展[J].东南国防医药,2016,18(6):640-644.
- [4] Xu Y, Wang LM, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9):948-958.
- [5] Li XC, Zhou JL. Targeting glucagon receptor signaling in treating metabolic syndrome and renal injury in Type 2 diabetes: theory versus promise[J]. Clin Sci (Lond), 2007, 113(4):183-193.
- [6] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016[J]. Diabetes Care, 2016, 39(Suppl 1):S1-S112.
- [7] 卢 娜,纪 莉,刘 炎,等.颈动脉与冠状动脉粥样硬化之间的相关性研究[J].中国老年学杂志,2010,30(21):3223-3226.
- [8] Peter A, Fritsche A, Stefan N, et al. Diagnostic value of hemoglobin A1c for type 2 diabetes mellitus in a population at risk[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011, 119(4):234-237.
- [9] 张岩松.糖化血红蛋白在糖尿病和空腹血糖受损及糖耐量异常中的诊断意义[J].医学综述,2015,21(15):2870-2872.
- [10] 刘和忠,孟 希,龚 铠,等.不同 HbA_{1c} 水平与糖尿病患者白内障术后角膜内皮形态的相关性分析[J].东南国防医药,2018,20(1):73-75.
- [11] 郭 航,常宝成,杨菊红,等.不同 HbA_{1c} 水平 2 型糖尿病患者药物干预胰岛 α 及 β 细胞功能评价[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(4):273-277.
- [12] Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. Joslin's Diabetes Mellitus [M]. 潘长玉,陈家伟,等译.14 版.北京:人民卫生出版社,2007:181-195.
- [13] 童南伟,邢小平.内科学(内分泌分册)[M].北京:人民卫生出版社,2015:217.
- [14] 刘 宁,叶小珍,卢 斌,等.初诊 2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D 水平与胰岛 α 细胞及 β 细胞功能的相关性[J].医学研究生学报,2016,29(1):57-60.
- [15] 刘艳杰,张丽侠,袁进磊,等.胰高血糖素与 2 型糖尿病的相关性研究[J].医学研究杂志,2016,45(5):148-151.

(收稿日期:2019-07-10; 修回日期:2019-08-13)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)