

· 论 著 ·

血脂异常对胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性的影响

李 佳, 徐 玲, 蒋 岚

(泸州医学院附属医院内分泌科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 用 Botnia 钳夹术评价血脂异常患者胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性。方法 对糖耐量正常的 15 例血脂正常者和 15 例高脂血症患者分别进行 Botnia 钳夹术, 评价高脂血症患者胰岛细胞功能和胰岛素敏感性。以正糖钳夹稳态期胰岛素介导的葡萄糖利用率(Rd)来判定周围组织胰岛素敏感性, 以 IVGTT 测定的第一时相胰岛素分泌(FPIR)与 Rd 值的乘积——处置指数来判定胰岛 β 细胞功能。结果 血脂异常组 Rd 明显低于血脂正常组($P=0.009$), 基础胰岛素水平明显高于血脂正常组($P=0.002$), Botnia 钳夹术测定的 FPIR, 血脂正常者和血脂异常者差异无统计学意义($P>0.05$), 但用 Rd 校正后得出的处置指数, 血脂异常者明显低于血脂正常者($P=0.011$)。Rd 与血清游离脂肪酸明显负相关($r=-0.577$), FPIR 与游离脂肪酸、尿酸明显负相关($r=-0.446$; $r=-0.391$)。结论 血糖正常的血脂异常患者存在外周胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞功能异常, 高游离脂肪酸血症可能在其中发挥重要作用。

关键词: 静脉葡萄糖耐量试验; 葡萄糖钳夹技术; 血脂异常; 胰岛素抵抗; 胰岛 β 细胞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.010

中图分类号: R589.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)17-2264-03

Evaluation of insulin resistance and islet B cell function in dyslipidemia subjects with normal blood glucose

LI Jia, XU Ling, JIANG Lan

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To detect the influence between peripheral insulin resistance and islet β cell function in dyslipidemia subjects with normal blood glucose. **Methods** The Botnia clamp, an intravenous glucose tolerance test followed by a euglycemic-hyperinsulinemic clamp, was performed in 15 normal subjects and 15 cases of dyslipidemia with normal glucose tolerance. The rate of insulin-mediated glucose disposal(Rd) during the steady state of glucose clamp was used to assess the peripheral tissue insulin sensitivity. The disposition index (DI) was used to measure insulin secretion adjusting for insulin sensitivity and was calculated from the product of the FPIR and the Rd. **Results** Dyslipidemia patients showed decreased Rd($6.27 \pm 2.59 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ vs $9.03 \pm 2.78 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $P=0.009$), but similar FPIR, compared with healthy people. However, insulin secretion adjusting the degree of insulin resistance was significantly impaired ($P=0.011$). The Rd was significantly correlated negatively with free fatty acids (FFA) ($r=-0.577$, $P<0.05$). FPIR was significantly correlated negatively with the FFA and uric acid ($r=-0.446$, $r=-0.391$, $P<0.05$). **Conclusion** In dyslipidemia subjects with normal blood glucose, there are severe peripheral insulin resistance and relative deficiency of cell first-phase insulin release. It is logical to deduce that both insulin resistance and the cell changes could be, at least partially, secondary to high levels of serum FFAs.

Key words: intravenous glucose tolerance test; glucose clamp technique; dyslipidemia; insulin resistance; islet β cell

胰岛 β 细胞的胰岛素分泌缺陷和(或)靶组织对胰岛素敏感性的降低即胰岛素抵抗(IR)是 2 型糖尿病发生的重要病理、生理机制。近年来, 脂代谢紊乱、脂毒性学说在 2 型糖尿病的发生、发展过程中起到的作用日益受到重视, 但部分体外研究发现, 脂毒性只在高血糖的背景下才对 β 细胞功能发生明显影响, 而在体研究, 特别是对血脂异常患者进行的研究尚无明确结论。因此, 本研究对糖耐量完全正常的高脂血症患者进行胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性评价, 以探讨单纯的血脂异常对 IR 和胰岛 β 细胞功能的影响。临床常用的静脉注射葡萄糖耐量试验(intravenous glucose tolerance test, IVGTT)能测定第一时相胰岛素分泌(first-phase insulin response, FPIR), 因而在胰岛 β 细胞功能轻度受损的早期即可得到反映, 但该试验结果要受 IR 的干扰, 在调整胰岛素敏感性后, 可恰当评估机体胰岛 β 细胞功能^[1]。本研究在临床建立 Botnia 钳夹术^[2]以测定受试者 IR 水平和胰岛 β 细胞功能, 即先进行 IVGTT, 随后再进行高胰岛素正葡萄糖钳夹术(简称正糖钳夹术), 并且用正糖钳夹术测定的胰岛素敏感性调整 IVGTT 值, 使得测定的胰岛 β 细胞功能更为准确、可靠。

1 对象与方法

1.1 研究对象 正常糖耐量者 30 例, 按 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》诊断标准分为两组: 血脂正常组 15 例, 男 9 例, 女 6 例。血脂异常组 15 例, 男 8 例, 女 7 例。血脂异常标准为: TC $\geq 5.18 \text{ mmol/L}$; TG $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$; HDL-C $< 1.04 \text{ mmol/L}$; LDL-C $\geq 3.37 \text{ mmol/L}$, 4 项指标至少符合 1 项。试验前将试验的目的以及可能产生的不良反应告知研究对象, 并填写知情同意书。

1.2 研究方法 所有受试对象空腹 12 h, 测定身高、体质指数(BMI)、腰围(W), 排空小便后仰卧。分别在双前臂正中静脉穿刺并留置导管, 以备抽血及输注胰岛素、葡萄糖。将受试者一侧前臂置于恒温箱中(温度 50°C)以保证静脉血动脉化。整个试验在受试者安静、清醒的状态下进行。

1.2.1 Botnia 钳夹术 钳夹过程持续 180 min, 分为第 1 阶段 IVGTT(0~60 min)和第 2 阶段正糖钳夹术(60~180 min)。在置管后测定空腹血糖(FPG)并留取血清样本。在 1~3 min 内静脉推注完 0.3 g/kg 的葡萄糖(50%葡萄糖), 推注完开始计时, 分别留取 1、2、4、6、8、10、20、30、40、50、60 min 的血样标本

2 mL,用于测定葡萄糖、胰岛素浓度。在 60 min 结束时开始进行正糖钳夹术,前 10 min(即 60~70 min)内注入初始负荷剂量(45 $\mu\text{u}/\text{m}^2$)胰岛素溶液(丹麦诺和诺德公司常规诺和灵 R 40 u/mL)使血浆胰岛素水平迅速升高,在随后的 70~180 min 里以 120 $\mu\text{u}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$ 速率持续输注胰岛素。每 5 分钟测定 1 次动脉化的静脉血浆葡萄糖(葡萄糖氧化酶法,贝朗血糖检测仪),输注并调整 20%葡萄糖溶液输注率,使钳夹血糖接近正常 FPG 值,通常设置在 4.4~5.5 mmol/L。以 150~180 min 为稳态期。钳夹期间每 10 分钟取血标本测胰岛素,每 30 分钟取血测定皮质醇、胰升糖素。所有血样均经离心分离血清, -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存待测。

计算方法:计算钳夹过程稳态期葡萄糖消失率(又称葡萄糖利用率, Rd)。周围组织的胰岛素敏感性以胰岛素导的 Rd 表示,它等于钳夹稳态期的 Rd。胰岛 β 细胞功能以处置指数(disposition index DI)表示^[3-4], $\text{DI} = \text{FPIR} \times \text{Rd}$ 。FPIR 以 2、4、6 min 的血清胰岛素浓度之和来进行计算。

1.2.2 其他临床指标测定 血红蛋白(HbA1c)用微柱层析法测定。血浆胰岛素、胰高糖素采用放免法测定(药盒购自中国原子能科学研究院同位素研究所)。血清总游离脂肪酸(FFA)采用酰基辅酶 A 氧化酶比色法测定,药盒由英国 Randox 试验公司提供。

1.3 统计学处理 所有统计应用 SPSS12.0 软件完成。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,检验各组变量正态分布情况。两组间比较采用独立样本 t 检验。以 Pearson 相关对各指标间相关性进行分析。并以多元逐步回归分析影响 Rd、FPIR 的因素。

2 结 果

2.1 Botnia 钳夹试验的建立 所有受试者在试验开始静脉推注葡萄糖后血中胰岛素水平迅速升高,约 2~4 min 达到峰值,以后逐步下降,随着第 2 阶段正糖钳夹试验的开始,血中胰岛素水平再次迅速升高,约 10 min 达到峰值,以后均维持于一相对稳定水平至整个钳夹过程结束。两组患者试验前基础胰岛素水平有差异,但在钳夹稳态期两组胰岛素水平差异无统计学

意义($P > 0.05$)。所有受试者试验开始后 1 min 血浆葡萄糖水平达到高峰,以后逐步下降,在第 2 阶段正糖钳夹试验开始后逐步趋向稳定,在钳夹稳态期中始终维持在 4.4~5.5 mmol/L。试验开始静脉推注葡萄糖后皮质醇、胰高糖素水平迅速降低,以后逐渐升高,在稳态期维持稳定水平,但仍明显低于试验前,见表 1。

2.2 血脂异常患者与血脂正常者各临床指标比较 血脂异常组 TC、TG 和 LDL-C 明显高于血脂正常组($P < 0.05$),在两组 BMI、腰围、血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]、FPG、尿酸(UA)水平无差异的情况下,血脂异常组空腹胰岛素(FINS)水平明显高于血脂正常对照组($P = 0.002$),而 Rd 值明显低于血脂正常组,两者差异有统计学意义($P = 0.009$)。两组 FPIR 值差异无统计学意义($P = 0.305$),但对其用胰岛素敏感性进行校正之后,两者显示明显差异,血脂异常组 DI 值明显低于血脂正常组($P = 0.011$),见表 2。

2.3 所有进行 Botnia 钳夹试验者的 Rd、FPIR 值与各临床指标的相关及回归分析 对所有进行 Botnia 钳夹试验者的 Rd、FPIR 值与各临床指标进行 Pearson 相关分析结果显示,Rd 与 FFA、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、TG、LDL-C、FINS 呈具有统计学意义的明显负相关, r 值分别为:-0.577、-0.553、-0.478、-0.404、-0.442, P 值均小于 0.05。FPIR 值与 FFA、HOMA-IR、TG、UA 呈具有统计学意义的明显负相关, r 值分别为:-0.446、-0.387、-0.393、-0.391, P 值均小于 0.05。

以 Rd 值为因变量,其余各临床指标为自变量(FPG、FINS 两个指标由于直接参与 HOMA-IR 的计算,不作为自变量纳入分析),进行多元逐步回归分析(纳入标准 $P < 0.05$,排除标准 $P > 0.10$),结果仅 FFA、HOMA-IR 两指标进入回归方程。回归方程如下: $\text{Rd} = 16.712 - 0.013 \times \text{FFA} - 0.927 \times \text{HOMA-IR}$ FFA 标准化回归系数为:-0.424,HOMA-IR 标准化回归系数为:-0.384。同样方法得出 FPIR 回归方程如下: $\text{FPIR} = 479.051 - 0.172 \times \text{FFA} - 0.265 \times \text{UA}$ FFA、UA 标准化回归系数分别为:-0.409、-0.348。

表 1 两组 Botnia 钳夹试验的各指标情况($\bar{x} \pm s$)

组别	试验前血糖 (mmol/L)	试验前胰岛素 (mU/L)	试验 1 min 血糖 (mmol/L)	试验 2~4 min 胰岛素峰值(mU/L)	试验 60 min 血糖 (mmol/L)	试验 60 min 胰岛素 (mU/L)
血脂正常组	4.47 \pm 0.66	11.29 \pm 1.80	17.35 \pm 3.23	123.08 \pm 19.55	4.86 \pm 0.57	12.59 \pm 3.07
血脂异常组	4.61 \pm 0.72	16.82 \pm 5.66	20.04 \pm 3.08	131.47 \pm 16.95	4.79 \pm 0.50	15.16 \pm 3.97

表 1(续) 两组 Botnia 钳夹试验的各指标情况($\bar{x} \pm s$)

组别	稳态期血糖 (mmol/L)	稳态期胰岛素 (mU/L)	试验前皮质醇 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	稳态期皮质醇 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	试验前胰高糖素 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	稳态期胰高糖素 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
血脂正常组	4.95 \pm 0.33	329.86 \pm 63.24	142.91 \pm 58.30	76.28 \pm 41.17	67.53 \pm 35.41	39.68 \pm 19.38
血脂异常组	5.17 \pm 0.26	369.81 \pm 48.75	173.92 \pm 62.04	88.83 \pm 49.62	88.92 \pm 43.17	50.01 \pm 18.44

表 2 血脂正常者与血脂异常患者各临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	BMI (kg/m^2)	W(cm)	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	HbA1c (%)	试验前 FPG (mmol/L)
血脂正常组	15	55.13 \pm 7.70	22.40 \pm 2.47	78.39 \pm 7.83	120.33 \pm 16.45	78.20 \pm 8.03	4.69 \pm 0.48	4.47 \pm 0.66
血脂异常组	15	56.33 \pm 7.04	23.67 \pm 3.72	81.26 \pm 6.77	121.40 \pm 16.35	77.87 \pm 9.21	4.87 \pm 0.49	4.61 \pm 0.72
两组比较 t 值		-0.445	-1.099	-1.075	-0.178	0.106	-0.982	-0.528
两组比较 P 值		0.660	0.282	0.292	0.860	0.917	0.335	0.602

表 2(续) 血脂正常者与血脂异常患者各临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	试验前 FINS (mU/L)	HOMAR-IR	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-c (mmol/L)	LDL-c (mmol/L)
血脂正常组	15	11.29±1.80	2.26±0.58	4.30±0.62	1.42±0.20	1.17±0.09	2.40±0.32
血脂异常组	15	16.82±5.66 [#]	3.47±1.43 [#]	5.24±1.50 [#]	3.21±1.54 [#]	1.10±0.17	2.93±0.64 [#]
两组比较 t 值		-3.607	-3.029	-2.255	-4.466	1.415	-2.819
两组比较 P 值		0.002	0.007	0.036	0.000	0.172	0.010

表 2(续) 血脂正常者与血脂异常患者各临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FFA (μ mol/L)	UA (μ mol/L)	Rd [mg/(kg·min)]	FPIR (mU/L)	DI (mg·mU·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ ·L ⁻¹)
血脂正常组	15	480.64±79.18	310.92±54.44	9.03±2.78	312.15±22.57	2 805.27±863.77
血脂异常组	15	539.21±113.61	346.46±52.73	6.27±2.59 [#]	295.85±55.44	1 883.75±974.63 [#]
两组比较 t 值		-1.638	-1.816	2.813	1.054	2.741
两组比较 P 值		0.114	0.080	0.009	0.305	0.011

与正常组相比,[#]: $P<0.05$;[#]: $P<0.01$ 。

3 讨 论

IR 和胰岛 β 细胞功能受损是糖尿病发生的两个最重要的病理生理因素。在不同的患者,在疾病的不同阶段这两种因素的重要性有所差别。目前多数研究均认为,糖调节异常是划分胰岛 β 细胞功能正常与异常的切点,但胰岛 β 细胞功能的衰变是一个动态的过程,血糖正常的糖尿病高危人群可能已经存在轻度的胰岛 β 细胞功能受损,充分了解 IR 和胰岛 β 细胞功能的动态变化特点对指导特异性干预,预防和延缓 2 型糖尿病的发生将起到重要的作用。因此本研究对血糖正常的高脂血症患者进行 Botnia 钳夹术以观察其胰岛 β 细胞功能与 IR 水平,并探讨脂毒性作用的存在是否依赖于高血糖。

目前国内外公认的评价胰岛 β 细胞功能的最好方法是高葡萄糖钳夹技术(简称高糖钳夹术)。评价 IR 的金指标是正糖钳夹术。但由于这两种钳夹术方法复杂,价格昂贵且费时,难以实现对受试者在同一天进行高糖和正糖钳夹术。本研究在临床成功建立 Botnia 钳夹术,即先进行 IVGTT 再进行正糖钳夹术。在首先进行的 IVGTT 过程中,随着静脉血糖的升高,血皮质醇、胰升糖素水平均较试验前有所降低,以后缓慢回升,在随后进行的正糖钳夹试验过程中,血皮质醇、胰升糖素水平保持稳定。这均提示整个钳夹过程中无低血糖等应激因素的存在。评价正糖钳夹技术是否成功建立的指标包括^[5]:(1)当血胰岛素达到优势浓度时,血糖钳夹在正常血糖状态并保持稳定;(2)内源性胰岛素完全被抑制;(3)升糖激素无明显释放;(4)肝糖产生被抑制。既往研究发现,在葡萄糖钳夹过程中,正常人群血浆胰岛素浓度达到 50 mIU/L 以上,糖尿病患者以及其他严重 IR 患者血浆胰岛素达到 200 mIU/L,几乎能完全抑制肝糖的产生,此时葡萄糖输注率等于葡萄糖的利用率,即葡萄糖输注率可作为评价外周组织对胰岛素敏感性的指标^[6-7]。本研究正糖钳夹试验的建立达到以上标准。不同实验室采用相同胰岛素输注率时稳态期胰岛素浓度相差较大,可能与试验具体操作、胰岛素测定方法等因素有关。钳夹稳态期胰岛素浓度不同,Rd 值也不同,一般稳态期胰岛素浓度越高,Rd 值越大。本研究两组稳态期胰岛素浓度差异无统计学意义($P>0.05$),两组 Rd 值具有可比性^[5]。

既往研究已证实,Botnia 钳夹术能准确反映机体 IR 水平,开始进行的 IVGTT 并不影响随后进行的正糖钳夹术,而且有较好的重复性^[2]。研究还发现对 IVGTT 测定的 FPIR 能

进行 IR 的校正,用 DI 能更真实地反映胰岛 β 细胞的功能^[3,8],由此可见 Botnia 钳夹术的建立,不仅能准确测定胰岛素敏感性,而且能用该指标校正 IVGTT 测定的胰岛 β 细胞功能,使胰岛 β 细胞功能的评估也更为可靠。

本研究血脂异常组 Rd 值明显低于正常组($P=0.009$)。可见在 BMI、腰围、血糖、血压、血尿酸水平无差异的情况下,血脂异常患者 IR 明显重于正常者,这与既往报道相符。对胰岛 β 细胞的功能评价,血脂异常者空腹胰岛素水平较正常者有明显升高($P=0.002$),Botnia 钳夹术测定的 FPIR,血脂异常患者较正常者已有下降趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$),在引入 IR 指标后的 DI 值比较,血脂异常者 DI 值较正常者已有明显降低($P=0.011$)。可见,血脂异常者在血糖水平正常时已经有一定程度的胰岛 β 细胞功能受损,表现为 FPIR 减少,而基础胰岛素分泌有所增加,这在既往文献中很少报道。对所有进行 Botnia 钳夹术的受试者进行的相关分析中,Rd 值与 FFA、TG、LDL-C、HOMA-IR、FINS 呈明显负相关,具有统计学意义,在以 Rd 值为因变量的多元逐步回归分析中仅 FFA、HOMA-IR 两指标进入回归方程。可见 Botnia 钳夹术测定的 IR 与 HOMA 模型的 IR 之间存在良好的相关性。IR 与 FFA 之间的明显相关性在以前的研究中早已得到证实。本研究中 Botnia 钳夹术测定的 FPIR 与 FFA、HOMA-IR、TG、UA 呈明显负相关,在以 FPIR 为因变量的多元回归分析中 FFA、UA 进入回归方程。可见高 TG 血症特别是高 FFA 水平对胰岛 β 细胞的功能特别是早相胰岛素的分泌存在不良影响。TG、FFA 与 IR 和胰岛 β 细胞功能的这种关系可以用脂毒性学说得到解释,血液中高浓度的 TG 在脂蛋白脂酶的作用下水解成 FFA,过多的 FFA 以 TG 的形式在非脂肪组织过度沉积,可通过神经酰胺、蛋白激酶 C、胰岛素受体底物-2、胰十二指肠同源异型盒-1、过氧化物酶体增殖物激活受体、内质网应激等途径损害细胞功能并促进其凋亡,从而造成该组织的损伤。在胰岛中过多沉积可以使胰岛 β 细胞凋亡加速并使其功能减退,而在胰岛素作用的靶组织如肝脏、肌肉中过度沉积将造成 IR。本研究还发现血尿酸与早相胰岛素分泌之间的负相关关系,这在以往文献中很少报道^[9-10],且结论不一,值得进一步研究。

两组受试者 FPG、HbA1c 差异无统计学意义,在对 Rd 和 FPIR 进行的相关及回归分析中,二者均与 FPG、HbA1c 不具有统计学意义的相关性,可见本研究得出的(下转第 2269 页)

本研究中先用 MTT 法检测到阿司匹林使吉西他滨对胰腺癌细胞的生存抑制率降低,而且通过核形态染色发现阿司匹林减少了吉西他滨引起的细胞凋亡,说明阿司匹林能引起胰腺癌细胞株 SW1990 对吉西他滨耐药。阿司匹林引起耐药的主要机制可能是 PI3K/AKT 通路的激活。因为 PI3K/AKT 是著名的细胞内促存活途径^[12],是多种细胞产生耐药的主要分子,且阿司匹林在保护结肠癌细胞免受去血清培养或者抗癌药物处理引起的凋亡的过程中起着主导作用^[5]。本研究用蛋白免疫印迹的方法检测到阿司匹林能明显活化 PI3K 和 AKT 激酶,而且,此通路的特异性抑制剂 LY294002 的应用能消除阿司匹林在胰腺癌细胞上抑制凋亡的作用,进一步表明 PI3K/AKT 通路是阿司匹林发挥作用的主要分子机制。

综上所述,阿司匹林能引起胰腺癌细胞 SW1990 产生对吉西他滨的耐药,此发现对临床合理用药有非常重要的指导作用。为此,需要在其他人胰腺癌细胞株上实验并在动物实验上得到验证,以明确阿司匹林对吉西他滨临床用药的影响。

参考文献:

[1] 李耀波. 胰腺癌与慢性胰腺炎的 CT 鉴别诊断[J]. 广西医学, 2001, 23(3): 497.

[2] Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, 34(5): 238.

[3] Arlt A, Gehrz A, Muerkoster S, et al. Role of NF-kappaB and Akt/PI3K in the resistance of pancreatic carcinoma cell lines against gemcitabine-induced cell death[J]. *Oncogene*, 2003, 22(21): 3243.

[4] El Maalouf G, Le Tourneau C, Batty GN, et al. Markers involved in resistance to cytotoxics and targeted therapeutics in pancreatic cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35

(2): 167.

[5] di Palma A, Matarese G, Leone V, et al. Aspirin reduces the outcome of anticancer therapy in Meth A-bearing mice through activation of AKT-glycogen synthase kinase signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(5): 1318.

[6] 史文昕, 赵秋. 221 例胰腺癌早期诊断临床分析[J]. 重庆医学, 2007, 36(12): 27.

[7] Li L, Aggarwal BB, Shishodia S, et al. Nuclear factor-kappaB and IkappaB kinase are constitutively active in human pancreatic cells, and their down-regulation by curcumin (diferuloylmethane) is associated with the suppression of proliferation and the induction of apoptosis[J]. *Cancer*, 2004, 101(10): 2351.

[8] 陈轶. 胰腺癌 71 例临床分析[J]. 海南医学, 2005, 16(9): 95.

[9] Gilroy DW. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2005, 73(3-4): 203.

[10] 朱志霞, 张为民. 吉西他滨与靶向药物联合治疗胰腺癌研究进展[J]. 广东医学, 2009, 30(7): 1188.

[11] Ricchi P, Palma AD, Matola TD, et al. Aspirin protects Caco-2 cells from apoptosis after serum deprivation through the activation of a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/p21Cip/WAF1 pathway[J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 64(2): 407.

[12] Wendel HG, De Stanchina E, Fridman JS, et al. Survival signalling by Akt and eIF4E in oncogenesis and cancer therapy[J]. *Nature*, 2004, 428(6980): 332.

(收稿日期: 2009-11-11 修回日期: 2010-02-24)

(上接第 2266 页)

结论完全不受血糖水平的影响。

综上所述, 血脂异常患者除了存在明显的 IR 外, 已出现轻度的胰岛 β 细胞功能损害, 而血清 FFA 的增高在其中发挥重要作用。

参考文献:

[1] 李光伟. 胰岛 β 细胞功能评价[J]. 国外医学内分泌学分册, 2001, 21(5): 225.

[2] Tripathy D, Wessman Y, Gullstrom M, et al. Importance of obtaining independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test: results with the Botnia clamp[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5): 1395.

[3] Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function[J]. *Diabetes*, 1993, 42: 1663.

[4] Vrbkova J, Bendlova B, Hill M, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(7): 1217.

[5] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp tech-

nique: a method for quantifying insulin secretion and resistance[J]. *AM J Physiol*, 1979, 237(3): E214.

[6] Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man[J]. *Am J Physiol*, 1981, 240(6): E630.

[7] DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes[J]. *Diabetes*, 1982, 31(9): 795.

[8] 白晓苏, 程庆丰, 刘秀蓉, 等. 应用 Botnia 钳夹术对格华止改善多囊卵巢综合征患者的胰岛素敏感性和 β 细胞功能的研究[J]. 重庆医学, 2006, 35(10): 868.

[9] Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Failure of beta-cell function to compensate lack of insulin action in hyperuricemic subjects[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(6): 535.

[10] Jia SD, Wang YG, Li J. An analysis of islet beta-cell function in hyperuricemia[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2006, 45(6): 456.

(收稿日期: 2009-11-17 修回日期: 2010-02-13)