

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.017

肥胖、IGT、2 型糖尿病患者与健康人血浆胰多肽水平的观察

何 雷, 年碧霄, 赵星辰, 周 斌, 谭泽世, 尹翰鹏, 欧阳奋竞, 叶仁青[△]

(南方医科大学珠江医院内分泌科, 广州 510282)

[摘要] **目的** 探讨肥胖、糖耐量异常(IGT)、2 型糖尿病患者与健康人血浆胰多肽(PP)水平的变化及意义。**方法** 肥胖、IGT、2 型糖尿病患者及健康对照组共 47 例,测定其基础、标准蛋白餐后 15、30、60、120 min 血浆 PP 及空腹血糖、胰岛素,比较并观察在肥胖、IGT、2 型糖尿病患者中不同水平 PP 的意义。**结果** 单纯肥胖组 PP 水平最低,肥胖伴糖耐量异常组及 2 型糖尿病组 PP 水平升高。**结论** 肥胖、IGT、2 型糖尿病患者中可能出现了影响 PP 分泌的自主神经功能改变。

[关键词] 糖尿病, 2 型;胰多肽;胰岛素;自主神经**[中图分类号]** R587.1;R446**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)13-1777-02**Observation on plasma pancreatic polypeptide level in patients with obesity, IGT and T2DM and healthy persons**He Lei, Nian Bixiao, Zhao Xingchen, Zhou Bin, Tan Zeshi, Yin Hanpeng, Ouyang Fengjing, Ye Renqing[△]

(Department of Endocrinology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510282, China)

[Abstract] **Objective** To explore the changes and significance of plasma pancreatic polypeptide(PP) levels in the patients with obesity or impaired glucose tolerance(IGT) or type 2 diabetes mellitus(T2DM) and the healthy controls. **Methods** Forty-seven persons of T2DM or IGT or obesity or normal control were determined plasma PP in the basic condition, at 15, 30, 60, 120 min after standard protein dinner and the significance of different levels of PP in the patients with obesity, IGT and T2DM was observed and compared. **Results** The plasma PP level in the obesity group was lowest and which in the IGT group and the T2DM group was increased. **Conclusion** The autonomic nervous function change affecting the PP secretion could be appeared in the patients with obesity, IGT and T2DM.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; pancreatic polypeptide; insulin; autonomic nerve

研究显示,早在糖尿病自主神经病变发生之前,2 型糖尿病患者已经出现自主神经功能的改变,自主神经负责机体脂肪代谢、影响胰岛细胞的分泌功能。在脂肪代谢方面:交感神经促进脂肪分解,副交感神经促进脂肪合成,文献报道干涉迷走神经功能可明显降低肥胖大鼠的脂肪积累^[1],切断迷走神经可有效控制胃旁路术后患者血糖^[2]。在胰岛内分泌方面:交感神经抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素,促进胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,副交感神经促进 β 细胞分泌胰岛素,抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素;另外副交感神经兴奋亦会促使胰岛 pp 细胞分泌胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)。

PP 是胰岛 pp 细胞分泌的 36 个氨基酸的多肽,PP 的释放为迷走-胆碱能依赖性^[3],受迷走神经调节并可被迷走神经干切除术和抗胆碱能药物所抑制。除迷走神经外,运动和饮食影响也会影响 pp 的分泌,蛋白质类食物刺激 PP 释放的作用最强,脂肪次之,葡萄糖最弱,PP 的分泌几乎不受葡萄糖影响;另外也受激素,如胃泌素、胰泌素、胆囊收缩素、蛙皮素、血管活性肠肽、抑胃肽等的影响,其中胆囊收缩素是 PP 释放的主要调节剂^[4]。假饲促进 PP 的释放,可被迷走神经切断术阻断。由于 PP 的分泌主要受副交感神经支配,上世纪 80 年代以来 PP 被认为是判断副交感神经功能变化的金标准^[5]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院门诊或住院男性患者 47 例,年龄 40~45 岁(排除性别与年龄对 PP 基础水平的影响),体质指数(BMI) $\geq 26 \text{ kg/m}^2$,根据葡萄糖耐量试验分为单纯肥胖组(11 例)、肥胖伴糖耐量异常组(IGT, 12 例)、2 型糖尿病组(12 例),

健康对照组(12 例),见表 1。其中糖尿病诊断符合世界卫生组织 1999 年糖尿病的诊断标准。各组均无吸烟史,无心血管、呼吸、消化系统疾病史,无肝肾功能障碍及其他内分泌代谢性疾病史。排除消化道溃疡、慢性胰腺炎(十二指肠溃疡刺激迷走神经,PP 升高,胃溃疡时迷走神经张力降低,PP 降低;慢性胰腺炎者外分泌功能受损,PP 肽对餐后胰泌素的反应受损,对胆囊收缩素的刺激作用反应减弱,PP 值下降)、肝肾功能不全、其他消化系统疾病(胃癌、胰腺炎、肝硬化等)、pp 细胞瘤及抑郁症等影响 PP 分泌的疾病。

1.2 方法 抽取受检者空腹肘静脉血 4 mL,并予以标准蛋白餐(75 g 烤肉,1 个水煮蛋),采集餐后 15、30、60、120 min 血清,分别检测血液生化、PP、胰岛素、葡萄糖等指标。利用美国 RD 公司人 PP 酶联免疫分析试剂盒检测 PP,血糖采用葡萄糖氧化酶法,胰岛素采用美国 RD 公司生产的人血清胰岛素试剂盒,总胆固醇(TC)采用胆固醇氧化酶法,三酰甘油(TG)采用甘油磷酸氧化酶法,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)采用一步清除法,高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析 One-way ANOVA,非正态分布变量经对数转换正态化后分析,多重比较采用 LSD 法;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

单纯肥胖组 PP 水平最低,与其他 3 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);IGT 组及 2 型糖尿病组 PP 较健康对照组及

表 1 各组人群一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	健康对照组	单纯肥胖组	IGT 组	2 型糖尿病组
年龄(岁) [*]	43.00±1.45	42.00±1.64	43.00±1.27	42.00±1.13
BMI(kg/m ²)	22.80±1.10	27.80±0.60 ^a	28.10±0.90 ^a	27.40±0.30 ^a
HbA1c(%)	4.6	5.1	6.4	7.2 ^{ab}
空腹胰岛素(mIU/L) [#]	8.30±1.20	7.40±4.30	44.70±5.30 ^{ab}	37.30±10.60 ^{ab}
2 小时胰岛素(mIU/L) [#]	22.20±6.70	21.70±8.20	186.80±24.20 ^{ab}	152.50±33.20 ^{ab}
TC(mmol/L)	4.11±1.41	5.41±0.56	6.31±0.37	5.12±0.30
TG(mmol/L) [#]	1.56±0.62	1.38±0.32	1.71±0.50	2.00±0.78 ^a
LDL-C(mmol/L)	2.32±0.34	3.24±0.22	3.73±0.78 ^a	2.82±1.00
HDL-C(mmol/L)	1.10±0.37	1.12±0.20	1.32±0.10	1.00±0.20
收缩压(mm Hg)	125.00±21.00	120.00±16.00	132.00±19.00	127.00±31.00
舒张压(mm Hg)	76.00±5.00	72.00±6.00	73.00±10.00	75.00±9.00

^{*}: 方差不齐, 使用近似 *F* 检验 Welch 法; [#]: 不符合正态分布, 经自然对数转换; ^a: $P < 0.05$, 与健康对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与单纯肥胖组比较。

表 2 各组标准餐后 PP 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	基础量	15 min	30 min	60 min	120 min
健康对照组	12	165.0±28.0	534.0±60.0	494.0±60.0	309.0±33.0	381.0±49.0
单纯肥胖组	11	106.0±31 ^{acd}	311.0±16.0 ^{acd}	273.0±46.0 ^{acd}	178.0±61.0 ^{acd}	233.0±43.0 ^{acd}
IGT 组	12	206.0±20.0 ^{ab}	651.0±56.0 ^{ab}	569.0±20.0 ^{ab}	403.0±56.0 ^{ab}	495.0±62.0 ^{ab}
2 型糖尿病组	12	193.0±22.0 ^{ab}	594.0±70.0 ^{ab}	530.0±63.0 ^{abc}	387.0±41.0 ^{ab}	445.0±59.0 ^{ab}
<i>F</i>		21.789	52.631 [#]	49.532	31.977	38.748 [#]
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[#]: 不符合正态分布, 经自然对数转换; ^a: $P < 0.05$, 与健康对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与单纯肥胖组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 IGT 组比较; ^d: $P < 0.05$, 与 2 型糖尿病组比较。

单纯肥胖组升高; 2 型糖尿病组与 IGT 组在标准蛋白餐后 30 min PP 水平有差异, 2 型糖尿病组 PP 较 IGT 组低($P < 0.05$), 见表 2。

3 讨 论

长期以来, 2 型糖尿病自主神经病变被认为是发生于糖尿病出现之后的一种并发症, 由于高血糖所致的代谢障碍引起, 然而上世纪 80 年代, 已有人注意到早在糖尿病发生之前, 机体就已出现了自主神经功能的改变, 自主神经可影响机体脂肪代谢和胰岛细胞的内分泌功能。研究证实, 干扰副交感神经功能可减少胰岛素介导的葡萄糖和脂肪酸的摄取, 减少腹部脂肪的合成^[6], 副交感神经亦通过乙酰胆碱与毒蕈样受体结合, 促使胰岛素和 PP 释放^[7]。而交感神经则通过去甲肾上腺素、肾上腺素激活在 B 细胞膜上的 $\alpha 2$ 受体抑制胰岛素的分泌, 刺激胰高血糖素的分泌^[8]。

PP 的生理作用主要是抑制餐后胰液和胆汁分泌、抑制胆囊收缩素和胰酶的排放, 也可抑制胃酸分泌, 抑制消化道肌电活动。既往 PP 在肥胖患者升高或降低都有报道^[9-11], 本试验发现单纯性肥胖患者 PP 水平较对照组明显降低, 肥胖合并糖耐量异常及糖尿病的患者 PP 水平出现升高, 提示在肥胖而无血糖改变的患者可能出现了副交感神经功能降低, 从而减少脂肪积累; 而血糖升高的 IGT 和糖尿病患者, PP 升高提示机体可能出现副交感神经功能亢进, 刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素。

自主神经与机体脂肪代谢和胰岛细胞的内分泌功能密切相关, 可能参与了 2 型糖尿病的发生, 近年新开发的预测及检

测糖尿病的人体生物监测仪(EZSCAN)即是根据自主神经功能变化预测和检测机体的 IGT 及糖尿病的发生^[12]。本研究发现肥胖、糖尿病前期及糖尿病患者 PP 水平均有不同程度的改变, 提示自主神经功能改变并不仅发生在糖尿病期的血糖改变之后, 可能与机体脂肪代谢、血糖调节有关。此外, 本试验还发现 2 型糖尿病组与 IGT 组相比 PP 水平在标准蛋白餐后 30 min 结果有差异, 2 型糖尿病组 PP 较 IGT 组低($P < 0.05$), 可能与糖尿病自主神经功能改变有关, 机体进入糖尿病后升高的血糖对自主神经造成影响, 出现自主神经功能紊乱^[13]——交感神经功能亢进、迷走神经功能减退现象, 也不排除高血糖对胰岛 PP 细胞分泌功能的影响, 有待进一步研究。

2 型糖尿病的发生是多因素的, 其中自主神经影响机体脂肪代谢, 影响胰岛细胞的内分泌功能, 与 2 型糖尿病的发生密切相关, 目前 2 型糖尿病发病过程中自主神经功能变化的研究较少, 值得探讨。

参考文献

- [1] Stearns AT, Balakrishnan A, Radmanesh A. Relative contributions of afferent vagal fibers to resistance to diet-induced obesity[J]. Dig Dis Sci, 2012(57): 1281-1290.
- [2] 王平瑜, 白雪峰, 常乐, 等. 迷走神经切断协同改良胃旁路术治疗正常体重糖尿病研究应用[J]. 中华普外科手术学杂志, 2012, 6(2): 38-43.
- [3] Simpson K, Parker J, Plumer J, et al. The (下转第 1781 页)

本研究显示:口服阿那曲唑后 3 个月体内血脂、血糖、APN、LPN 水平无明显变化,而在 6 个月仅 LDL-C 明显升高,而在 12 个月,TC、LDL-C、FPG、LPN 明显升高,APN 水平则明显降低,进一步分析显示:血清 APN 水平与血脂有明显的正相关性,而 LPN 水平与血脂有明显的负相关性。说明阿那曲唑对血脂有一定程度上的影响,尤其是内分泌治疗时间超过 1 年的患者,且长期服用阿那曲唑患者体内 APN 水平显著减低、LPN 明显升高,提示出现心脑血管病变危险性增加。一项国际乳腺癌研究组(BIG)1-98 试验中,随访 26 个月的结果显示,服用阿那曲唑患者出现不同程度的心血管事件及心、脑血管死亡事件,与本研究结果一致。

综上所述,阿那曲唑作为第三代芳香化酶抑制剂的代表,能明显降低血清雌激素水平,但长期口服能影响机体血脂代谢,降低血清 APN 水平,升高血清 LPN 水平,因而应在服用同时长期监测血脂,预防冠心病等心脑血管疾病的发生。

参考文献

- [1] Newman LA, Mamotmas EP. Review of breast cancer clinical trials conducted by the National Surgical Adjuvant Breast Project[J]. Surg Clin North Am, 2007, 87(2):279-305.
- [2] Cordera F, Jordan VC. Steroid receptors and their role in the biology and control of breast cancer growth[J]. Semin Oncol, 2006, 33(6):631-641.
- [3] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group(EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. Lancet, 2005(365):1687-1717.
- [4] 陆汉红,李青,徐兵河,等.阿那曲唑对绝经后乳腺癌患者血脂的影响[J].中华肿瘤杂志,2011,33(7):520-525.
- [5] 谢瑞莲,王茂源,赖政,等.阿那曲唑和他莫昔芬对绝经后

乳腺癌患者血脂影响的对比研究[J].实用医学杂志,2012,28(24):4153-4155.

- [6] 焦路阳,王宇,袁宇.冠心病患者血清内脂素和脂联素水平的变化及临床意义[J].检验医学,2012,27(5):349-352.
- [7] 张博雅.不同剂量阿托伐他汀对冠脉介入术后血脂、脂联素和炎性因子的影响研究[J].中国实验诊断学,2014,18(4):605-607.
- [8] 陈瑛,王楠,万颖,等.绝经后女性子宫内膜增厚连续 3 年随访研究[J].重庆医学,2014,43(31):3321-3322.
- [9] Dieudonne MN, Bussiere M, Dos Santos E, et al. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 345(1):271-279.
- [10] 安富荣,崔岚,曹惠明,等.阿那曲唑的药理作用及临床应用[J].中国临床药理学杂志,2001,17(5):367-369.
- [11] 洪军,赵明芬,汪建萍,等.泽泻丹明饮对高脂血症大鼠血脂、脂联素水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(24):300-303.
- [12] 姜伟华.老年冠心病患者血清瘦素、脂联素、血脂水平分析及其与冠状动脉病变的关系[J].中国血液流变学杂志,2013,23(4):625-627.
- [13] 王学英,高炜,薛军,等.血浆瘦素水平与冠心病患者冠状动脉病变程度及预后的相关性分析[J].中国心血管杂志,2011,16(1):12-15.
- [14] 杨军,王光辉,丁赛良,等.血清瘦素水平与冠心病危险分层及冠脉病变程度的相关性[J].重庆医学,2014,43(2):158-160.

(收稿日期:2014-09-08 修回日期:2015-02-21)

(上接第 1778 页)

- control of energy balance[J]. Handb Exp Pharmacol, 2012(209):209-230.
- [4] 矫叔华,杜宝恒.胰多肽与糖尿病性自主神经病变[J].国外医学:内分泌学分册,1990,10(2):75-77.
- [5] Schwartz TW. Pancreatic polypeptide: a unique model for vagal control of endocrine systems[J]. J Auton Nerv Syst, 1983, 9(1):99-111.
- [6] Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat functional implications[J]. J Clin Invest, 2002, 110(9):1243-1250.
- [7] Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion: implications for health and disease[J]. Diabetologia, 2000, 43(4):393-410.
- [8] Wierup N, Richards WG, Bannan AW, et al. CART knock out mice have impaired insulin secretion and glucose intolerance, altered beta cell morphology and increased body

weight[J]. Regul Pept, 2005, 129(1/2/3):203-211.

- [9] 邓尚平,汪秀琼,周文璧,等.单纯性肥胖者和糖尿病患者血清胰多肽水平观察[J].中内分泌杂志,1989,5(4):199-200.
- [10] Glaser B, Zoghlin G, Pienta K, et al. Pancreatic polypeptide response to secretin in obesity: effects of glucose intolerance[J]. Horm Metab Res, 1988, 20(5):288-292.
- [11] Glasbrenner B, Dominguez-Munoz E, Riepl RL, et al. Cholecystokinin and pancreatic polypeptide release in diabetic patients with and without autonomic neuropathy[J]. Dig Dis Sci, 1995, 40(2):406-411.
- [12] Ramachandran A, Moses A, Shetty S, et al. A new non-invasive technology to screen for dysglycaemia including diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010(88):302-306.
- [13] 黄娅茜,王宪,孔炜.糖尿病心脏病发病机制的研究进展[J].生理科学进展,2010,41(1):31-36.

(收稿日期:2014-10-27 修回日期:2015-02-17)