子宫内膜上皮细胞的增生,诱导子宫内膜癌的产生;而ERβ却可抑制ERα的功能[12],由于异黄酮对ERβ的亲和力或选择性远远高于ERα[13],因此异黄酮不促进子宫内膜上皮细胞的增殖。异黄酮明显区别于E_2的作用机制,决定其发挥雌激素活性的同时不促进子宫内膜组织的增殖,因此,异黄酮改构化合物F11有可能成为新型雌激素受体调节剂应用于临床。

综上,本实验表明:F11在增加去双卵巢大鼠子宫湿质量、阴道上皮成熟及子宫内膜ER的表达等方面均表现出剂量相关的雌激素样活性。由于F11结构类同于异黄酮,其可能主要与ERβ结合后发挥雌激素效应,其对子宫内膜组织促增殖作用弱,因此F11可能成为新型雌激素受体调节剂。

参考文献:

[1] Bitto A, Granese R, Triolo O, *et al*. Genistein aglycone: a new therapeutic approach to reduce endometrial hyperplasia[J]. Phytomedicine, 2010, 17(11): 844-850.
[2] 陈诚, 常青, 张丽龙, 等. 4种异黄酮改构化合物对人离体子宫内膜腺上皮细胞增殖活性的比较[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(16): 1553-1556.
[3] 徐淑云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 368-376.
[4] 萨姆布鲁克J, 拉塞尔D W. 分子克隆实验指南[M]. 黄培堂, 译. 北京: 科学出版社, 2002: 27-99.
[5] Munro M G, Critchley H O, Broder M S, *et al*. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age[J]. Int J Gynecol Obstet, 2011, 113(1): 3-13.
[6] Wirakiat W, Udomuksorn W, Vongvatcharanon S, *et al*. Effects of estrogen *via* estrogen receptors on parvalbumin levels in cardiac myocytes of ovariectomized rats[J]. Acta Histochem, 2012, 114(1): 46-54.
[7] Mehasseb M K, Panchal R, Taylor A H, *et al*. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis[J]. Fertil Steril, 2011, 95(7): 2228-2235.
[8] Gibson D A, Saunders P T. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues-a role for estrogen receptors and estrogen related receptors[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 348(2): 361-372.
[9] Neese S L, Korol D L, Katzenellenbogen J A, *et al*. Impact of estrogen receptor alpha and beta agonists on delayed alternation in middle-aged rats[J]. Horm Behav, 2010, 58(5): 878-890.
[10] Song X, Pan Z Z. Estrogen receptor-beta agonist diarylpropionitrile counteracts the estrogenic activity of estrogen receptor-alpha agonist propylpyrazole-triol in the mammary gland of ovariectomized Sprague Dawley rats[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2012, 130(1/2): 26-35.
[11] Li W, Liu Y H. Effects of phytoestrogen genistein on genioglossus function and oestrogen receptors expression in ovariectomized rats[J]. Arch Oral Biol, 2009, 54(11): 1029-1034.
[12] Wang H, Li M C, Yang J, *et al*. Estrogenic properties of six compounds derived from Eucommia ulmoides Oliv. and their differing biological activity through estrogen receptors α and β[J]. Food Chem, 2011, 129(2): 408-416.
[13] Cvoro A, Paruthiyil S, Jones J O, *et al*. Selective activation of estrogen receptor-beta transcriptional pathways by an herbal extract[J]. Endocrinology, 2007, 148(2): 538-547.

(**收稿**:2012-02-21;**修回**:2012-04-10)
(编辑 邓强庭)

文章编号:1000-5404(2012)17-1753-01

个案与短篇

胃大部切除术致糖尿病患者反复低血糖1例

周厚地,童 强,段 炼,陈 卫,郑宏庭 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院内分泌科)

[**关键词**] 胃转流;糖尿病;胃大部切除;低血糖
[**中图法分类号**] R587.1; R656.61 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者,女性,68岁,因"发现血糖高10年,控制不佳加重1月"入院。10年前,患者偶然查血糖16.2 mmol/L,无明显"三多一少"症状,于某三甲医院检查确诊为"2型糖尿病",予"二甲双胍"等口服降糖药治疗,患者反复于餐前及夜间发生低血糖,而餐后血糖偏高,5年前因"糖尿病神经病变"换用预混胰岛素降糖,后再次交替使用各种口服降糖药及预混胰岛素(类似物)降糖,血糖始终控制不佳,低血糖频繁发生,最多1晚出现4次低血糖,夜间血糖最低1.6 mmol/L。患者于1年前换为甘精胰岛素9 U,瑞格列奈0.25 mg,2次/d(中晚餐前),阿卡波糖50 mg 3次/d口服,低血糖仍常于餐后6~8 h发生,并持续存在(纠正1次后,低血糖仍可再次发生),后又分别换用"优泌乐50"或甘精胰岛素加口服降糖药(二甲双胍及阿卡波糖)治疗,血糖控制不佳,遂收住入院治疗。其父母及5个兄弟姐妹均有"糖尿病"史,入院查体:Bp 135/78 mmHg,BMI 22.6 kg/m^2,发育正常,心肺腹查未见明显异常,神经系统查体阴性。入院后完善检查,HbA1c 7.2%;馒头餐试验:0 min 3.8 mmol/L,30 min 7.61 mmol/L,60 min 6.42 mmol/L,120 min 6.07 mmol/L,180 min 4.07 mmol/L;胰岛素释放试验:0 min 4.6 μU/ml,30 min 42.00 μU/ml,60 min 18.74 μU/ml,120 min 12.49 μU/ml,180 min 4.47 μU/ml;C肽释放试验:0 min 0.641 ng/ml,30 min 3.54 ng/ml,60 min 3.69 ng/ml,120 min 2.83 ng/ml,180 min 1.32 ng/ml。余肾功电解质、肝功血脂、三大常规等均未见明显异常。询问病史得知,患者曾于46年前和39年前因"胃十二指肠溃疡急性出血"行胃大部切除术(毕罗Ⅰ式)和胃部分切除术(毕罗Ⅱ式)。考虑患者不宜口服降糖药治疗,遂建议患者

(下转1757页)

[**通信作者**] 郑宏庭,电话:(023)68774254,E-mail:fnf7703@hotmail.com

的蛋白表达水平增高。研究表明,10N 投射至胃的神经元中,通过细胞膜上的 D1 或 D2 样受体介导,DA 可分别与 28% 或 43% 的神经元产生兴奋性或抑制性的效应[3]。NE 则可作用于 10N 神经元上的 α1 和 α2 受体,多数情况下,NE 可激活 α2 受体引起细胞膜超级化[12]。因此,Sol 中儿茶酚胺释放量的增多可能会抑制胆碱能神经元细胞膜的兴奋性效应,引起胆碱能神经元的减少,这可能是 PD 大鼠胃运动功能障碍的主要原因。具体的机制尚需进一步的研究。

本实验利用免疫荧光染色和 Western blot 检测技术,用 6-OHDA 损伤双侧 SN 中的 DA 能神经元,10N 中 ChAT 表达减少,TH 增多,二者含量的变化可能与胃排空障碍存在一定的联系,为揭示 PD 患者胃排空障碍的发病机制提供了依据。

参考文献:

[1] Hayakawa T, Takanaga A, Tanaka K, *et al*. Distribution and ultrastructure of dopaminergic neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus projecting to the stomach of the rat[J]. Brain Res, 2004, 1006(1): 66 - 73.

[2] Tsukamoto K, Hayakawa T, Maeda S, *et al*. Projections to the alimentary canal from the dopaminergic neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus of the rat[J]. Auton Neurosci, 2005, 123(1/2): 12 - 18.

[3] Zheng Z, Travagli R A. Dopamine effects on identified rat vagal motoneurons[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(4): G1002 - G1008.

[4] 伊宏亮, 郭文琼, 孙卫忠, 等. 雌激素上调神经营养因子增加雄性小鼠中脑多巴胺神经元数量的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(7): 663 - 666.

[5] Zhao D Q, Lu C L, Ai H B. The role of catecholaminergic neurons in the hypothalamus and medullary visceral zone in response to restraint water-immersion stress in rats[J]. J Physiol Sci, 2011, 61(1): 37 - 45.

[6] Pfeiffer R F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17(1): 10 - 15.

[7] Zheng L F, Mi X L, Zhang X H, *et al*. Weakened gastric motor activity and enhanced peripheral dopaminergic system in the rodent model of Parkinson's disease[J]. Gastroenterology, 2009, 136(5): A - 145.

[8] Walters J R, Hu D, Itoga C A, *et al*. Phase relationships support a role for coordinated activity in the indirect pathway in organizing slow oscillations in basal ganglia output after loss of dopamine[J]. Neuroscience, 2007, 144(2): 762 - 776.

[9] Tanaka T, VanKlompenberg L H, Sarr M G. Selective role of vagal and nonvagal innervation in initiation and coordination of gastric and small bowel patterns of interdigestive and postprandial motility[J]. J Gastrointest Surg, 2001, 5(4): 418 - 433.

[10] Korchounov A, Meyer M F, Krasnianski M. Postsynaptic nigrostriatal dopamine receptors and their role in movement regulation[J]. J Neural Transm, 2010, 117(12): 1359 - 1369.

[11] Babic T, Browning K N, Travagli R A. Differential organization of excitatory and inhibitory synapses within the rat dorsal vagal complex[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 300(1): G21 - G32.

[12] Martinez-Pena-y-Valenzuela I, Rogers R C, Hermann G E, *et al*. Norepinephrine effects on identified neurons of the rat dorsal motor nucleus of the vagus[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 286(2): G333 - G339.

(**收稿**:2012-02-09;**修回**:2012-04-25)

(编辑 王小宾)

(上接 1753 页)

患者予胰岛素泵治疗,由于其自身原因,未使用,故予甘精胰岛素 + 诺和锐 3 餐前注射,根据血糖调整,出院时患者的方案为甘精胰岛素 9 U/晚,诺和锐 4 U/早,14 U/中,11 U/晚,出院 4 个月后,患者自行在家严格控制饮食,规律运动,监测血糖调整胰岛素用量为甘精胰岛素 9 U/晚,诺和锐 4 U/早,8 U/中,7 U/晚,现血糖控制为空腹 5 ~ 6 mmol/L,餐后 2 h 6 ~ 8 mmol/L,极少发生低血糖,即便发生也可很快纠正,无严重低血糖出现,患者生活质量明显提高。

2 讨论

胃大部切除术使残胃容量小,术后残胃与空肠吻合,食物迅速通过胃排空而到空肠,吸收面积增大,易于消化,使餐后血糖迅速升高,因此使用口服降糖药即便是"餐时调节剂"——瑞格列奈,30 min 起效,1 h 内血浆药物浓度达峰值,然后血浆浓度迅速下降,4 ~ 6 h 被清除,代谢物无降糖作用,但在该患者身上用 0.25 mg 的小剂量仍可致其 6 ~ 8 h 后持续发生低血糖。因此,对这类患者,使用口服降糖药是不合理的。由患者目前使用的胰岛素剂量可以看出,其基础胰岛素与餐时胰岛素的比例(9∶19≈1∶2)离 1∶1相去甚远,患者餐前所需量较大,基础量较小,而目前我们使用的预混胰岛素(类似物),基础与餐时的比例最小为 1∶1,也达不到 1∶2,因此,对她而言,使用预混胰岛素(类似物)也不合理。由此,我们有理由认为,胃大部切除术后的糖尿病患者要控制血糖,用胰岛素泵或者基础胰岛素(长效胰岛素) + 餐时胰岛素(速效胰岛素)是比较合理的方案。近年出现的有望可治愈 2 型糖尿病的胃转流术[1],它与胃大部切除术有类似之处,但荟萃分析表明[2-3],其治疗 2 型糖尿病的治愈率为 78%,因此那些没有被治愈的 2 型糖尿病患者术后仍需要降糖治疗,那么这部分患者我们在予以降糖方案的选择时要考虑肠吸收与胃吸收的不同,予口服降糖药可能导致持续性低血糖的发生,此时,也许胰岛素是更好的选择,而预混胰岛素(类似物)比例固定,不能个体化的满足每个患者的具体需求,因此,我们认为,在这种情况下,应当首先考虑胰岛素泵或者长效胰岛素 + 速效胰岛素的方案控制患者血糖。

参考文献:

[1] Couzin J. Medicine. Bypassing medicine to treat diabetes[J]. Science, 2008, 320(5875): 438 - 440.

[2] Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, *et al*. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Med, 2009, 122(3): 248 - 256.

[3] Purnell J Q, Flum D R. Bariatric surgery and diabetes: who should be offered the option of remission?[J]. JAMA, 2009, 301(15): 1593 - 1595.

(**收稿**:2012-06-16;**修回**:2012-07-16)

(编辑 栾 嘉)