维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2005)04-0598-03

正常女性 Botnia 钳夹术的建立

程庆丰,李启富,白晓苏,冯 静,黄健康,刘秀容

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

【摘 要】目的:建立一种能同时独立评价胰岛 B 细胞功能和胰岛素敏感性的方法。方法:联合静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT)与高胰岛素-正常葡萄糖钳夹术(简称正糖钳夹术)—即 Botnia 钳夹术,评估 13 例健康女性志愿者的胰岛 B 细胞功能与胰岛素敏感性,并与常规正糖钳夹术进行比较。结果:Botnia 钳夹术与常规正糖钳夹术稳态期(150~180 min)葡萄糖代谢率分别为(13.11±1.71)mg/(kg·min)和(13.34±1.41)mg/(kg·min),$P>0.05$;稳态期血糖浓度分别为(5.14±0.12)mmol/L 和(5.15±0.14)mmol/L,$P>0.05$。结论:IVGTT 并不影响随后正糖钳夹术中稳态葡萄糖代谢率。Botnia 钳夹术可同时评价胰岛 B 细胞功能和胰岛素敏感性,是一种值得推广的方法。

【关键词】静脉葡萄糖耐量试验;高胰岛素-正葡萄糖钳夹术;胰岛 B 细胞功能;胰岛素敏感性

【中国图书分类法分类号】Q95-33;R335.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2004-12-04

Establishment of Botnia clamp technique in healthy women

CHENG Qingfeng, et al

(*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To establish a method for independent assessment of insulin secretion and insulin sensitivity (SI) simultaneously. *Methods*: B-cell function and insulin sensitivity in 13 healthy feminine subjects were assessed by applying intravenous glucose tolerance test combined with hyperinsulinemic-euglycemic-clamp and the test was compared with regular hyperinsulinemic-euglycemic-clamp. *Results*: There was no signal statistical difference when campared the stable (150~180 min) M-value obtained during the Botnia clamp with the stable M-value from a regular hyperinsulinemic-euglycemic-clamp (13.11±1.71mg/(kg·min), 13.34±1.41mg/(kg·min), respectively, $P>0.05$). Stable glucose concentrations were (5.14±0.12)mmol/L and (5.15±0.14)mmol/L, respectively, $P>0.05$. *Conclusion*: The prior glucose bolus does not affect the following euglycemic clamp. The Botnia clamp is a useful method for simultaneous independent assessment of insulin secretion and insulin sensitivity.

【Key words】Intravenous glucose tolerance test; Hyperinsulinemic-euglycemic-clamp; B-cell function; Insulin sensitivity

如何评估胰岛素敏感性与 B 细胞功能是研究糖尿病时常遇到的问题,由于 B 细胞功能和机体胰岛素敏感性相互影响,最理想的办法就是在同一状态下同时获得评价这两者的参数,但是能达到这种要求的试验并不多。为了同时获得评价这两者的参数,我们根据国外相关资料[1~3],建立了 Botnia 钳夹术(先进行 IVGTT,随后再进行正糖钳夹术),对 13 例健康女性志愿者进行 Botnia 钳夹术测定 B 细胞功能与胰岛素敏感性,并与常规正糖钳夹术进行比较,观察 IVGTT 是否会影响随后进行的正糖钳夹术。

作者介绍:程庆丰(1976-),男,住院医师,硕士,主要研究方向:胰岛素抵抗。

1 材料与方法

1.1 对象与分组

由于不同性别可能对试验的结果产生干扰,我们选择了 13 例正常重庆地区中国人,均为非肥胖、女性,BMI 为 21.3±1.9kg/m^2,年龄为 28.6±3.3 岁,月经正常。研究对象均无糖尿病、高血压病史,以及相关家族史,无肝、肾疾病,未使用过任何影响胰岛素敏感性的药物。OGTT 和胰岛素释放试验证实无糖尿病或糖耐量减低。试验前将试验的性质、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。实验分 Botnia 组(13 名)与正糖钳夹组(13 名)两组。

1.2 方法

1.2.1 分组

受试对象空腹 12h 后,于次日清晨 8 时到实验室,测定身高、体重、腰臀围及血压,并排空小便,取仰卧位,分别在双

维普资讯 http://www.cqvip.com

前臂头静脉或正中静脉穿刺，并留置导管以生理盐水维持静脉通道，以备抽血和输注各种试验用液。将其中一侧手和前臂置于 60℃的恒温箱中，使静脉血动脉化。整个试验过程中受试者保持清醒状态。

1.2.1.1 Botnia 钳夹术组

钳夹过程持续 180min，分为第一阶段 IVGTT（0～60min）和第二阶段正糖钳夹术（60～180min）。受试者置管后安静休息 30min，留取空腹血清样本。在 3min 内推注完 0.3g/kg 的葡萄糖，以推完开始记时，分别留取 1、2、4、6、8、10、20、30、40、50、60min 的血样标本 2ml，用于测定葡萄糖、胰岛素浓度。在 60min 结束时开始进行正糖钳夹术，前 10min（即 60～70min）内注入初始负荷剂量胰岛素溶液（美国礼来公司正规人胰岛素，40U/ml）使血浆胰岛素迅速升高[1]，随后以 120 mU/(m·min)速率持续输注胰岛素。在此期间，每 5min 测定一次动脉化的静脉血浆葡萄糖，调整 25%葡萄糖溶液输注率，使血糖值波动在 5.2mmol/L 左右（4.9～5.5mmol/L）。试验结束后收集试验期间的尿样本，测定尿糖，以校正机体的葡萄糖利用率。

葡萄糖利用率 M＝葡萄糖输注速率－葡萄糖空间校正值－尿糖校正值。B 细胞功能以 2、4、6min 的血清胰岛素浓度之和来表示。

1.2.1.2 常规正糖钳夹术组

0～60min 输注生理盐水，60～180min 同上述 Botnia 钳夹术组第二阶段正糖钳夹术实验方法。

1.2.1.3 各项指标测定方法

血浆葡萄糖和尿糖（葡萄糖氧化酶法，德国 Necar 公司）；血胰岛素（放免法，北方生物公司）；皮质醇（放免法，中国原子能科学研究院）；游离睾酮（美国 DSL 公司）。

1.3 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS10.0 软件进行统计处理。各项指标比较采用配对 t 检验。

2 结 果

2.1 Botnia 钳夹术

2.1.1 Botnia 钳夹术中血胰岛素水平 基础血清胰岛素水平为(4.35±2.5)mIU/L。推完葡萄糖后血胰岛素水平迅速升高，在 2～4min 达到高峰(105.5±78.2)mIU/L，此后逐步下降，在 60min 为(4.32±2.6)mIU/L。第二阶段钳夹开始后血浆胰岛素水平再次迅速升高，在 120min 后达到高峰(314.7±67.3)mIU/L，此后维持在(305.3±56.2)mIU/L，直到钳夹结束，见图 1。常规正糖钳夹术组血清胰岛素水平从 60min 开始迅速升高，稳态期浓度为(334.8±54.1)mIU/L，见图 2。

2.1.2 Botnia 钳夹术中血浆葡萄糖水平 基础状态血浆葡萄糖水平为(5.03±0.43)mmol/L。1min 达到高峰(17.54±2.1)mmol/L，到 60min 时为(4.7±0.4)mmol/L，在 150～180min 钳夹稳态期中血浆葡萄糖水平始终维持在(5.14±0.12)mmol/L 左右，与基础状态差异无显著性，见图 1。常规正糖钳夹术组血浆葡萄糖水平始终维持在(5.14±0.12)mmol/L，也与基础状态无显著差异性见图 2。

2.1.3 Botnia 钳夹术与传统正糖钳夹术比较 两组在 150～180min 钳夹稳态期的葡萄糖代谢率 M、血糖、胰岛素浓度差异无显著性。这证明 Botnia 钳夹术中 IVGTT 对随后进行的正糖钳夹术并无影响，见表 1。

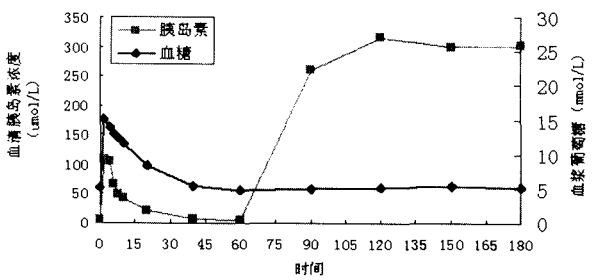


图 1 Botnia 钳夹术血糖和胰岛素浓度变化曲线

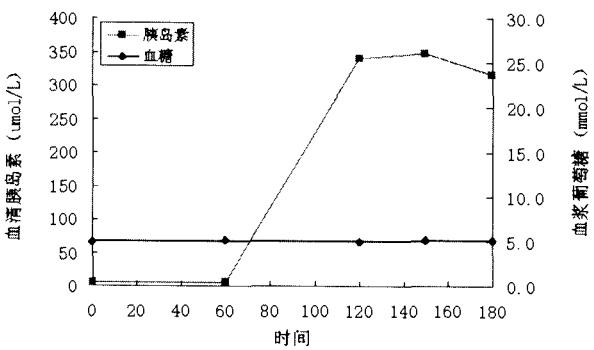


图 2 常规正糖钳夹术中葡萄糖和胰岛素变化曲线

表 1 13 例受试者实验结果与比较

	空腹血糖	稳态血糖	稳态 M 值	稳态胰岛素	空腹胰岛素
Botnia 组	5.12±0.44	5.14±0.12	13.11±1.71	308.7±40.8	4.35±2.5
正糖钳夹组	5.03±0.43	5.15±0.14	13.34±1.41	334.8±54.1	4.52±2.6
配对 t 检验	$P=0.236$	$P=0.895$	$P=0.593$	$P=0.215$	$P=0.752$

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.2 Botnia 钳夹术中皮质醇浓度变化

空腹皮质醇浓度(179.8±71.2)ng/ml,稳态期(150～180min)为(89.4±35.6)ng/ml 与基础空腹点相比较,存在统计显著性。常规正糖钳夹术组稳态期皮质醇浓度为(94±39.6)ng/ml,与 Botnia 钳夹术稳态期皮质醇浓度相比较,无统计显著性。

3 讨 论

胰岛素的分泌与胰岛素敏感性相互影响,同时测定这两项指标有着重要的科研意义。高胰岛素正葡萄糖钳夹技术是目前评价胰岛素敏感性的金标准,具有定量准确、重复性好的优点。但是当前尚无测定 B 细胞功能的金标准,目前广为接受的是高葡萄糖钳夹技术。如果受试者在同一天进行高糖和正糖钳夹术是最为理想的,但是由于这两种实验方法均费时、费物在现实中难以进行。Botnia 钳夹术包含了测定 B 细胞功能的 IVGTT 以及评价胰岛素敏感性的金标准—正糖钳夹术,因而能够同时较为准确的反映 B 细胞功能与胰岛素敏感性这两项指标。从本实验提供的数据看,Botnia 钳夹术中 IVGTT 并不影响随后进行的正糖钳夹术,两者完全可以联合在一起,在同一时间先后进行。在本研究的钳夹过程中血浆胰岛素达到优势浓度时,血浆葡萄糖浓度可保持稳定,升糖激素如皮质醇没有异常升高,提示钳夹过程中无低血糖等应激发生。

高胰岛素－正葡萄糖钳夹术主要研究外源性胰岛素对机体组织的作用,反映机体对外源性葡萄糖的代谢情况。正常人群中,当血浆胰岛素达到一定水平(如 50mIU/L 以上),肝糖的输出几乎完全被抑制[4,5]。无论是糖尿病患者还是其他严重胰岛素抵抗患者,当血浆胰岛素达到 200mIU/L 以上,肝糖输出几乎完全被抑制。因此,采用大于 100 mU/(m2·min)的胰岛素输注速率,使血浆胰岛素达到 200mIU/L 以上,可以避免肝糖输出对结果的影响。IVGTT 作为一项评估 B 细胞功能的检测方法,沿用已久,如果患者存在中、重度 B 细胞功能受损,通过直接比较急性时相胰岛素分泌,一般可以得出正确的结论。如果研究对象是轻度 B 细胞功能受损,同时还存在胰岛素抵抗,例如 IGT、IFG、多囊卵巢综合征患者,此时仅仅用急性时相胰岛素分泌来比较 B 细胞功能,可能会得出错误结论[6],这时可以用处置指数(Disposition Index,DI,=B 细胞功能×胰岛素敏感性)校正胰岛素抵抗之后,再进行 B 细胞功能的比较,这样可以发现 B 细胞功能的细微变化,得出的结论就能比较真实的反映患者的 B 细胞功能[7]。我们建立的正常人 Botnia 钳夹术方法,在同一时间测定机体的 B 细胞功能与胰岛素敏感性,而且钳夹时胰岛素输注速率为 120 mU/(m^2·min),使稳态血浆胰岛素浓度超过了 200mIU/L,这样无论是正常人或是糖尿病患者,在钳夹稳态期均可抑制肝糖输出而使结果具有可靠性。此外,由于在同一时间提供了准确的胰岛素敏感性指标,这样在计算处置指数 DI 时保证了数据的可靠性,不仅为糖尿病研究而且也为既存在胰岛素抵抗又有轻度 B 细胞功能障碍的疾病(如 IGT、IFG、多囊卵巢综合征等)研究提供了一个比较可靠的试验方法。

参 考 文 献

[1] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance [J]. Am J Physiol, 1979; 273(3): 214－223.

[2] DeFronzo RA, Cunnarsson R, Bfokman O, et al. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulin－dependent (type Ⅱ) diabetes mellitus[J]. J Clin Invest, 1985; 76(1): 149－155.

[3] Devjit Tripathy. Importance of obtaining Independent Measures of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity During the Same Test[J]. Diabetes Care, 2003; 26(5): 1395－1401.

[4] Rizza RA, Manadrino LJ, GerichJE. Dose－response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man[J]. Am J Physiol, 1981; 240(6): 630－639.

[5] DeFronzo RA, Hendler R, simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin－dependent diabetes[J]. Diabetes, 1982; 31(9): 795－801.

[6] 李光伟. 当前胰岛素敏感性评估及胰岛素抵抗研究中的某些误区[J]. 中华内科杂志, 1998; 37(2): 81－83.

[7] Jana V. Insulin Sensitivity and B－Cell Function in Women With Polycystic Ovary Syndrome[J]. Diabetes Care, 2002; 25(7): 1217－1222.