维普资讯 http://www.cqvip.com

糖尿病，高血糖病，脂肪酸，代谢异常

325-328

重庆医科大学学报 1992年第17卷第4期

游离脂肪酸代谢异常在Ⅱ型糖尿病高糖血症发生中的作用

第二医院 钟珍 综述 徐葆元 严钟德 审校 R587.102

中图分类号 R587.1；R591.5

在非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)中，高糖血症的发生是由于存在胰岛素(INS)分泌和作用的缺陷。但近年来的研究发现游离脂肪酸(FFA)的代谢异常在NIDDM的高糖血症中也起着重要的作用。

一、INS分泌和作用的缺陷在NIDDM的高糖血症发生中所起的作用

NIDDM的主要特征是空腹高糖血症。以往认为这是由于摄取葡萄糖时存在对INS的抵抗，从而导致空腹高血糖症的发生。现在多数认为有三方面的因素可能引起NIDDM的高糖血症。

1. INS受体或受体后缺陷，即INS抵抗。INS敏感组织如肌肉、脂肪组织的葡萄糖摄取和利用减少，以致血糖增高。即使INS分泌过多，血中INS浓度升高，但由于存在INS抵抗，降糖作用减弱，致使血糖升高。

2. INS相对不足和拮抗INS的激素增多，肝糖原合成减少和分解增多，糖异生加强，导致血糖持续升高。

3. 胰岛β细胞功能缺陷，INS分泌迟缓，分泌高峰延迟或消失，或分泌异常结构的INS而致高血糖。

从上述三方面推测INS分泌与作用的缺陷对NIDDM高糖血症发生中的机制，除INS刺激葡萄糖摄取的抵抗对NIDDM高糖血症的发生是必需的以外，但还并不足以产生全部症状[1]。

二、NIDDM的游离脂肪酸的代谢异常

1. 糖耐量降低(IGT)与NIDDM的代谢差异

Golay等使用葡萄糖夹技术分别在有正常糖耐量、IGT、NIDDM中测定INS刺激葡萄糖摄取[2]，得出以下的结论：

(1) 在IGT与NIDDM组，INS刺激葡萄糖摄取远远低于正常糖耐量组($P<0.01$)。

(2) 在IGT与NIDDM组，INS刺激葡萄糖摄取的抵抗程度是相似的。

再对IGT与NIDDM组的INS水平、餐后血糖、INS刺激葡萄糖的摄取和游离脂肪酸水平测定的结果显示：尽管两组都有相当高的INS水平，且NIDDM的INS水平约为IGT的2倍，INS刺激葡萄糖摄取的抵抗程度相似，但两者的血糖与FFA水平明显不同，NIDDM有相当高的餐后血糖和FFA水平($P<0.01$)。因此，从上述结果可以看出INS刺激葡萄糖摄取的抵抗本身并不能说明IGT与NIDDM之间葡萄糖耐量异常程度的不同，在NIDDM可能还存在FFA代谢异常，且FFA水平对高糖血症的产生有影响。

2. NIDDM的FFA抵抗

维普资讯 http://www.cqvip.com

FFA是血浆脂类的一种形式，它在血液中与白蛋白结合，在饥饿或血糖降低时，或在持久的肌肉活动时作为组织供能的原料。

虽然从50年代就开始了对FFA的研究，但对FFA代谢在NIDDM中的作用有不同的认识。Howard[3]等认为在Pima印地安肥胖型NIDDM患者，虽然存在着INS刺激葡萄糖的抵抗，但INS调节血浆FFA的能力并没有任何异常，FFA水平受到正常抑制。Bagdade等[4]则认为在肥胖型NIDDM中，在给予INS后，FFA水平并不降到正常水平。近来Bogardus等[5]和Fraze等[6]又发现NIDDM的FFA水平与空腹血糖的高低之间呈直接关系，INS抑制FFA的能力也减损，并且INS抑制FFA的抵抗与刺激葡萄糖摄取的抵抗密切相关，而且各有特点。

3. NIDDM的游离脂肪酸代谢异常的特点

在NIDDM空腹与餐后FFA水平都明显高于正常人，说明在NIDDM存在INS抑制FFA的抵抗。Reaven等[1]观察正常人和有不同程度葡萄糖耐量异常的NIDDM患者的血糖、INS和FFA对口服葡萄糖和一般饮食的反应，发现以下特点：

（1） 血糖和FFA随INS的降低而不断升高，其中FFA与高糖血症的程度有关，轻度NIDDM(FBS<7.78mmol/L)的高INS血症能维持接近正常水平的FFA，而严重的NIDDM (FBS>13.89 mmol/L)其餐后FFA水平明显增高。

（2） 在NIDDM患者，尽管早、中餐后的血浆INS水平类似，但早餐后FFA降低程度要比中餐后明显，其原因不明。交换两餐的饮食，其结果不变，说明这是由于时间的关系，并非与食物的热卡有关。

（3） 不论胖瘦，NIDDM患者空腹和餐后血浆FFA水平都明显高于正常人，即FFA的降低明显低于正常人。说明在NIDDM普遍存在FFA的增高。

4. 在NIDDM胰岛素抑制FFA的抵抗特点及与刺激葡萄糖的抵抗之间的关系

Swislock等[7]对健康对照组、轻微NIDDM患者 (FBS<9.72mml/L)和严重NIDDM患者 (FBS>13.89mmol/L)静脉滴注INS 280min，每70min增加一次滴速，并保持血糖浓度不变，每70min后测定FFA水平，结果发现：

（1） 当INS浓度从6μu/ml上升到50μu/ml时，FFA浓度逐渐下降，而血糖仍保持不变。

（2） INS抑制FFA水平在一个较狭窄的浓度范围内，当INS大约在20μu/ml时，INS虽增加较少，FFA却明显降低，出现最大半量抑制 (half-maximal suppression)；当INS水平大约在50μu/ml时，FFA达到最大量抑制。因此，相对较小的INS浓度的变化却导致FFA水平明显的变化。

上述特点与INS刺激葡萄糖摄取的剂量——效应曲线完全不同[8]，INS刺激葡萄糖摄取的最大剂量(maximal stimulation of glucose uptake)为675μu/ml，最大半剂量为60μu/ml。因此，抗脂解作用所需INS的量仅为刺激葡萄糖摄取的INS量的$\frac{1}{3}$左右。而在INS刺激葡萄糖摄取的抵抗程度相似的IGT与NIDDM中，虽然INS量只有微小的差异，INS刺激葡萄糖摄取的变化也不大，却导致了FFA水平的明显变化。

5. 在NIDDM脂肪酸代谢缺陷的环节

血中FFA水平取决于两个方面（1）FFA的产生：由于脂肪组织的脂解和血中富含甘油三酯 (TG) 的脂质水解。(2) FFA的清除：脂质的再酯化和脂质氧化。

在NIDDM尽管大多数患者都肥胖，FFA来源虽然增多，但主要存在清除障碍。由于INS刺激葡萄糖摄取的抵抗，葡萄糖在INS敏感组织如肌肉、脂肪组织中的利

维普资讯 http://www.cqvip.com

用减少，糖酵解、氧化降低，α—磷酸甘油浓度降低，脂肪组织中酯化降低，相应的脂肪动员增加，血中FFA升高。在NIDDM中，INS抑制FFA氧化也是受损的[9,10]；此外，还存在其他INS拮抗激素的代谢异常[11]，这些都造成脂肪组织的动员增加。以上三方面即富含TG的脂质水解增加、脂质的再酯化和氧化减少以及INS拮抗激素的代谢异常的联合作用，导致了血中FFA水平的异常增高。

6. NIDDM中异常增高的FFA水平与糖耐量异常的关系：

Reaven等[1]认为空腹血糖与FFA有关，FFA增高是内源性肝糖产生增加和反应性空腹高糖血症的原因。*Groop*等[13]对NIDDM的空腹血糖(FBS)，肝糖产生(HGP)，FFA水平进行测定后发现：

（1） 空腹血糖与肝糖产生之间呈正相关。NIDDM高糖血症是继发于肝葡萄糖的过渡生成，INS和高糖血症对肝糖输出的抑制与自身抑制作用出现抵抗。

（2） FFA与HGP之间呈明显正相关，说明FFA代谢是肝脏生糖的一个重要决定因素，有关这一现象在体内与体外的观察结果是一致的。在体内观察中[10]，当血中FFA急剧升高，HGP也升高，且高糖血症抑制基础肝糖产生的能力也受损，这与在肥胖型NIDDM患者中[2,6]的报道一致。在体外观察中，在培养的肝细胞中加入FFA，糖异生加强。FFA的增减调节葡萄糖的产生率[13,14]。这是因为① FFA氧化增强，乙酰辅酶A堆积，激活了糖异生的关键酶：丙酮酸羧化酶；且乙酰COA也是丙酮酸脱氢酶的抑制剂，致大量丙酮酸异生成糖。② FFA氧化增强导致了大量高能磷酸键ATP的堆积，为糖异生提供了必需的能量。③ FFA氧化、消耗了NAD，使NAD/NADH的比值降低，促进了丙酮酸的糖异生。

（3） 空腹血糖与FFA之间也呈正相关，即外周FFA的异常增高导致了严重的空腹高糖血症。其原因如下①外周FFA升高，HGP增高，从而空腹血糖增加。②Randle等[15]1963年就提出了葡萄糖、脂肪酸循环的理论，他们认为如果血浆葡萄糖降低，则FFA从脂肪组织动员出来，血中FFA升高，导致肌肉中脂肪酸氧化加强，从而减少了葡萄糖的利用，结果血中葡萄糖又升高了；血中葡萄糖的升高，又促进脂肪组织中葡萄糖的酯化，限制了脂肪酸的动员，导致血浆与肌肉中脂肪酸氧化都降低。这一理论说明葡萄糖与FFA之间存在底物竞争。在NIDDM中这种底物竞争现象引起了INS刺激葡萄糖摄取的抵抗和抑制FFA的抵抗[16]。FFA的氧化增强导致了INS刺激葡萄糖摄取的缺陷，碳水化合物的氧化受到限制，血中葡萄糖摄取减少，血糖升高。

但是对FFA氧化的增强是否先于葡萄糖摄取的受损，目前仍然不明。既存的事实是脂肪细胞中葡萄糖摄取的减少，α—磷酸甘油的减少，导致脂肪酸动员增强，再酯化减少，FFA入血增多。因此，FFA升高导致了NIDDM的严重空腹和餐后高糖血症。

参 考 文 献

[1] Reaven G M, et al. Am J Med 1988; 85(suppl5A):106

[2] Golay A, et al. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62:1081

[3] Howard B V, et al. Metabolism 1979; 28:744

[4] Bagdada J D, et al. Diabetes 1969; 18:759

[5] Bogardus J D, et al. J Clin Invest 1984; 74:1238

[6] Fraze E, et al. J Clin Endocriol Metab 1985; 61:807

[7] Swislocki A C, et al. Diabetologia 1987; 30(8):622

[8] Rizza R A, et al. Am J physiol 1981; 240:630

维普资讯 http://www.cqvip.com

氨利酮，心功能

重庆医科大学学报 1992年第17卷第4期

328-331

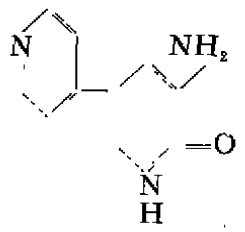
临床使用氨利酮对心功能作用的评价

第二医院内科 高大忠 综述 李德旺 审校

R972

中图分类号 R972

氨利酮（Amrinone，简写为AMR，是一种非洋地黄甙、非儿茶酚胺类的正性变力剂，[1]化学结构为5-氨基-3，4′-双吡啶-6-（1氢）一酮，结构式为



该药静脉或口服使用都有效。从1979年起，国内外陆续将其投入临床观察，并采用各种心功能检查技术，对AMR的血流动力学效应作了估价。本文对此作一综述。

有创性心功能检查技术对AMR的评价

1. 心导管检查

Benotti等[2]曾对8例难治性心衰患者，于服AMR前后作了心导管检查。发现：AMR减少左、右心室充盈压的同时，持续增加每分心输出量（CO）和左心室压力上升的最大峰值速度（LVdP/dtmax）。并且每搏量（SV）也增高，肺毛细血管楔压（PCWP）减低。同时也表明，即使在用了足量洋地黄的情况下，AMR仍能增强心肌收缩力。

一年后，Benotti等[3]为了了解因广泛冠脉疾患造成充血性心力衰竭（CHF）的病人，给予氨利酮是否会加重心肌缺血，故采用心导管从冠状静脉抽血，发现AMR造成患者动脉-冠状静脉窦氧差明显变小，心肌氧耗量（MVO_2）显著下降，未引起心肌缺血加重。

而Wilmshurst等[4]发现，从冠脉内注射AMR，只造成左室射血分数（EF）轻微增加，轻微扩张冠脉，说明冠脉内注射AMR对血流动力学影响较小，而从静脉内给予AMR，病人血流动力学指标均有改善。因此他断言，AMR并无直接的正性肌力效应，改善血流动力学主要是血管扩张造成的。而且他发现，对于基础心功能很好的病人，AMR反造成心脏作功降低和心肌缺

[9] Groop L C, et al. Diabetes 1986; 35 (suppl, 1):39A

[10] Ferrannini E, et al. J Clin Invest 1983; 72:1737

[11] 沈稚舟，等. 国外医学内科学分册 1989; 16(6)262

[12] Groop L C, et al. J Clin Invest 1989; 84(7):205

[13] Bevilacqua S, et al. Metabolism 1987; 36:502

[14] Reaven G M, et al. Am J physiol 1988; 254:E23

[15] Randle P J, et al. lancet 1963; i:785

[16] Bevilacqua S, et al. Diabetes 1990; 39 (3)383

（收稿日期 1991-11-19）