

· 专题笔谈 ·

胰岛素抵抗评估及其临床应用

李光伟

胰岛素抵抗一般是指胰岛素的糖代谢作用在机体受到阻碍(即机体的胰岛素敏感性降低),它是“代谢综合征”(也称胰岛素抵抗综合征)赖以存在的基础,而代谢综合征又涵盖了涉及内、外、妇、儿各科疾病如肥胖、高血压、脂类代谢紊乱、胆石症、冠心病、脑卒中、糖尿病多囊卵巢等诸多疾病。这种错综复杂的关系不仅使人们对胰岛素敏感性发生浓厚的兴趣,而且不得不寻找可靠的方法来定量地评估它。胰岛素敏感性测定法可按测定(葡萄糖对)外源性胰岛素的代谢反应还是测定(葡萄糖对)内源性胰岛素的代谢反应分为直接测定法和间接法。

1 直接的胰岛素敏感性测定法

1.1 正常血糖高胰岛素钳技术(以下简称“正糖钳”技术) 它测定的胰岛素介导的葡萄糖代谢率[M 值, $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]是国际上评估胰岛素抵抗的金标准。这一技术由 DeFronzo 于 1979 年创立,可定量测定胰岛素抵抗。具体做法是经静脉同时输入胰岛素和葡萄糖,使体内胰岛素达到某特定的浓度(纠正胰岛素缺乏)。同时调整葡萄糖输入速度,使血葡萄糖水平逐渐稳定在 $80 \sim 90 \text{ mg/dl}$ ($4.48 \sim 5.04 \text{ mmol/L}$)称为稳态(steady state)。在稳态情况下,机体的葡萄糖代谢率等于葡萄糖的输注量。葡萄糖输注量越大表明机体的胰岛素敏感性越好。实验期间频繁取血测定血糖及胰岛素浓度,计算稳态情况下单位体表面积(或每千克代谢体重)每分钟代谢葡萄糖的量。血浆胰岛素浓度接近 $100 \mu\text{U/ml}$ 时维持正常血糖所需的外源葡萄糖不足 $150 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$ 时为胰岛素抵抗。这一技术以同时输入外源胰岛素及葡萄糖的方法避免了“内源性胰岛素缺乏”(如在糖尿病患者)及“低血糖”(如在胰岛素耐量试验中)对胰岛素敏感性测定的影响,成为在糖耐量正常、糖耐量减低及糖尿病人群均可信赖的技术。但这种测定因取血次

数太多和昂贵费时,难于被患者接受,即使在国外大的研究中心也只用于少量病例的研究。

1.2 胰岛素耐量试验 由 Reaven 于 1993 年提出,具体做法是静脉注射胰岛素,测定注射胰岛素后 $30 \sim 40 \text{ min}$ 血中葡萄糖下降率。因屡次发生低血糖、低血糖的反调节使血糖下降幅度减少,其结果与正糖钳技术测定的胰岛素敏感性相关较差而一度被废止。近年将胰岛素剂量由 0.1 U/kg 降为 0.05 U/kg ,但实践中在糖耐量正常者仍不乏发生低血糖者。该试验的优点是在某种程度上纠正了胰岛素缺乏对胰岛素敏感性测定的影响,但这种“纠正”有时并不完全。此外胰岛素耐量试验过程中如血糖值仍超过肾糖阈,从肾脏“漏”出的糖也会被计入血葡萄糖下降率之中,从而夸大了机体的胰岛素敏感性。

2 间接胰岛素敏感性测定法

2.1 微小模型(minimal model)计算公式 这是另一公认的胰岛素敏感性测定方法。给受试者经静脉连续输入 10% 葡萄糖,输糖前以每分钟的间隔取 3 个点的基线血标本,输糖后于前 10 min 每隔 2 min 取血,以后每 10 min 取一次,直到 60 min 。 $50, 55, 60 \text{ min}$ 的平均血糖及胰岛素值被用于计算机体的胰岛素敏感性。实验全程需要取血 32 次,将血糖值输入计算机数学模型中进行计算。该法主要缺点是取血次数太多,且测定的胰岛素敏感性受胰岛素缺乏(即 β 细胞功能衰竭)的影响。在胰岛素分泌功能受损者,是胰岛素缺乏而非胰岛素抵抗使糖清除率下降,在这种情况下,此模型会高估胰岛素敏感性。这一缺点即使是在 1986 年增加甲苯磺丁脲(tolbutamide) $300 \sim 500 \text{ mg}$ 注射后也不能克服。所以 1990 年又修正该法,给糖耐量正常者输 0.02 U/kg ,给糖尿病患者输 0.05 U/kg 胰岛素试图纠正在糖尿病患者中胰岛素分泌不足对准确测定的影响。关于取血次数,1993 年以来人们进行了减少为 22 点,14 点,12 点的试验。结论是这种减少次数到 12 点的模型仅能适用于非糖尿病人群,常规用于糖尿病人群前需进一步研究。

收稿日期:2003-12-18

作者单位:100029 北京市,中日友好医院内分泌科

作者简介:李光伟,男,1945 年 3 月生,河北省秦皇岛市人,医学本科,主任医师,教授,博士生导师,科主任。Tel:010-64221122-4539

微小模型及正糖钳技术都因复杂、费时、价格贵,在群体研究中较难使用,这就是为什么自正常血糖胰岛素钳技术问世以来,人们不断呼吁寻找适合流行病学研究的简单的胰岛素敏感性指数,及为什么近 20 年来有近 20 种指数陆续显露头角的原因。

2.2 空腹血糖胰岛素 空腹高胰岛素血症被认为是胰岛素抵抗标志,其理由是:假定胰岛对葡萄糖刺激的胰岛素的分泌反应未减弱,那么胰岛素就会升高到与胰岛素抵抗相应的水平以维持血糖水平正常。在非糖尿病人群空腹血糖胰岛素是很好的胰岛素抵抗指数,它与正糖钳测定 M 值密切相关,相关系数 0.7~0.8,曾应用于国外许多著名的研究。在糖尿病人群,因有胰岛素分泌缺乏,此时降低了的空腹血糖胰岛素水平不再能代表肌体的胰岛素抵抗情况。

2.3 稳态模型(homa model)的胰岛素抵抗指数(Homa IR) 1985 年首次发表。机体的胰岛素抵抗指数 $Homa\ IR = FINS/22.5 \cdot e^{-\ln FPG}$ 。该模型的基本假设是:(a)胰岛素缺乏时空腹血糖升高的程度与正常胰岛素分泌对血糖的反应形态相似;(b)空腹胰岛素水平与胰岛素抵抗程度相称。因仅涉及空腹状态下血糖和胰岛素值,操作简单、价格便宜,对患者几乎无损伤而受到广泛欢迎。1996 年 Haffner 将原表达式改换为 $FPG \times FINS/22.5$ 并取其自然对数值,应用于大量病例的前瞻性研究,但仍始终局限于非糖尿病人群,因为作者担心在糖尿病人群中常规 RIA 法测定的胰岛素内含有过多的胰岛素原(proinsulin)会使结果出现偏差。1999 年 Emoto 等在磺脲类药治疗和单纯饮食治疗的数量较多的 2 型糖尿病中分析了 Homa IR 与 Clamp IR 的相关性,结果发现在这两组糖尿病患者 Homa IR 对数转换值与 Clamp IR 密切相关($r=0.73$),从而认为 Homa IR 在 2 型糖尿病也是可用的。

2.4 空腹血糖胰岛素乘积的倒数 IAI = 1/(FPG × FINS) 系李光伟与美国 NIH 的糖尿病流行病学专家 Peter H. Bennett 于 1993 年共同提出,所依据的基本原理为:从生理学角度看,胰岛素是目前已知的唯一负性调整血糖的激素,其降糖作用的发挥有赖于机体的胰岛素敏感性。在清晨空腹状态下,血糖、胰岛素和组织胰岛素敏感性间达到稳定平衡,血浆胰岛素及组织胰岛素敏感性都与血糖呈负相关,即 $FPG \propto 1/(FINS \times sensitivity)$,变成等式即为 $FPG = K \times 1/(FINS \times sensitivity)$ 。在评估相对胰岛素敏感性时平衡常数 K 可略去,得出 $FPG = 1/(FINS \times sensitivity)$,由此可转换为 $sensitivity = 1/(FINS \times FPG)$,计算时取

其自然对数。我们用美国两种族 320 例胰岛素钳技术研究的资料证实,以上述公式评估的胰岛素敏感性在糖耐量正常、糖耐量低减和 2 型糖尿病人群与正糖钳测定的胰岛素敏感性显著相关(r 分别为 0.78,0.71,0.71)。

2.5 QUICK 胰岛素敏感性指数 美国 NIH 肺、心脏、血压研究所的 Katz 于 2000 年提出 $QUICK = 1/(\lg I_0 + \lg G_0)$,称之为定量胰岛素敏感性检测指数。 I_0 为空腹血糖胰岛素, G_0 为空腹血糖,这一指数使用价值与 $FINS/22.5 \cdot e^{-\ln FPG}$ 及 $1/(FPG \times FINS)$ 无异。

2.6 从 OGTT 试验计算胰岛素敏感性 $ISI = 10000/[(G_0 \times I_0)^{1/2} (G_{Mean} \times I_{Mean})^{1/2}]$,其中 G_0, I_0 分别为空腹血糖和空腹胰岛素, G_{Mean}, I_{Mean} 分别为 OGTT 平均血糖和平均胰岛素。这一公式是由 Matsuda M 等于 1999 年提出的,据称用它评估的胰岛素敏感性与正糖钳技术测定的胰岛素敏感性高度相关,优于 Homa IR。

3 科研工作中评估胰岛素敏感性应该注意的一些问题

直接的和间接的胰岛素敏感性测定法都有某些不足之处。对间接测定法的一个主要的批评是在糖耐量正常和糖尿病人群所测定的胰岛素中胰岛素原的含量相差较大;直接测定法除正糖钳技术外都可能有外源性胰岛素补充不够充分致内源性胰岛素缺乏纠正不足的情况,而这些都会影响测定的准确性。涉及葡萄糖耐量试验的胰岛素敏感性测定指数的共同缺点是不能区别胰岛素缺乏与胰岛素抵抗,将胰岛素缺乏误判为胰岛素敏感。研究者在使用中要特别注意各位作者提出某些指数的特定条件及所选研究对象的实际范围,详细了解公式使用中的某些限制,以避免误用。使用简单指数重要的先决条件就是准确的胰岛素测定,如空腹胰岛素在 $5 \mu U/L$ 以下往往差之毫厘,谬以千里,要避免在研究中涉及这类人群。测定药盒质量要高,而且应作重复测定,取均值以确保准确。

有些人很急于将某些公式用到临床工作中,用以判定个体胰岛素抵抗的有无,这在胰岛素测定未标准化的今天不会有多少益处,只能引起混乱。同一个体在某医院因 FINS 值为 $15 \mu U/L$,在另一医院测定为 $10 \mu U/L$,就可能被分别判为有胰岛素抵抗和无胰岛素抵抗,这种人为的划分往往会把事情弄糟。