

## · 临床研究 ·

## 肝脏清除胰岛素减少相关的糖代谢衰老

傅朝平<sup>1\*</sup>, 王新生<sup>2</sup>, 张 弢<sup>1</sup>(解放军第458医院: <sup>1</sup>院部, <sup>2</sup>干部病房, 广州 510602)

**【摘要】目的** 探索葡萄糖代谢(GM)的衰老现象。**方法** 纳入2007年3月至2009年10月住解放军第458医院两内科综合病区的空腹受检病例383例及行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的受检病例87例。根据两因素析因方案, 将空腹受试者按GM因素分为2型糖尿病组(T2D)、糖尿病前期组(PD)和正常血糖(EG)组, 按年龄分为老年组、中年组、青年组; 同时将行OGTT者按GM因素分为T2D组、非糖尿病组, 按年龄分为老年组、非老年组。检测受试者血糖、胰岛素(Ins)、C肽水平。**结果** 空腹状态下T2D、PD和EG组中, T2D组血糖最高, PD组Ins和C肽水平最高( $P < 0.05$ ); 老、中、青3组中, 中年组血糖和C肽水平最高, 老年组Ins水平最高( $P < 0.05$ ); 观察指标均存在GM与年龄两因素的交互作用( $P < 0.05$ )。OGTT刺激后, T2D组Ins早相分泌不足( $P < 0.01$ ); OGTT后1, 2, 3h老年组血糖低于非老年组, Ins和C肽水平老年组高于非老年组( $P < 0.05$ )。**结论** GM存在衰老现象, 即随年龄增加, 空腹Ins升高, GM与年龄两因素存在交互作用; 老年人肝脏清除Ins减少, 致刺激性分泌的Ins入血增多。

**【关键词】** 葡萄糖; 代谢; 衰老; 胰岛素; 肝脏**【中图分类号】** R587.1**【文献标识码】** A**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00157

## Senescence of glycometabolism with reduced hepatic clearance of insulin

FU Chaoping<sup>1\*</sup>, WANG Xinsheng<sup>2</sup>, ZHANG Tao<sup>1</sup>(<sup>1</sup>Department of Hospital Administration, <sup>2</sup>Cadre's Ward, Chinese PLA 458th Hospital, Guangzhou 510602, China)

**【Abstract】 Objective** To study the senescence of glycometabolism(GM) with reduced hepatic clearance of insulin. **Methods** Totally 383 patients admitted in Chinese PLA 458th Hospital between March 2007 and October 2009 were recruited in the study, including 383 fasting cases and 87 oral glucose tolerance test(OGTT) cases. According to method of two factorial experiment, fasting patients were divided into type 2 diabetes(T2D), pre-diabetes(PD) and euglycemia group by GM; aged, middle and young group by age. Meanwhile, OGTT patients were divided into T2D and non-diabetes group by GM; aged and non-aged group by age. Biochemical assays including plasma glucose(PG), insulin(Ins) and C-peptide(C) were carried out for all patients. The quantitative data of assays were analyzed by SPSS13.0 software with ANOVA or S-N-K. **Results** In fasting state, patients of T2D group had highest level of plasma glucose, and PD group had the highest Ins and C-peptide levels ( $P < 0.05$ ); middle age group had highest PG and C-peptide levels ( $P < 0.05$ ), and the highest Ins was found in aged group; there was interaction of assays between GM and age ( $P < 0.05$ ). With OGTT stimulation, early phase secretion of Ins was deficient in T2D group( $P < 0.01$ ); PG in aged group was lower than that in non-aged group, but Ins and C-peptide in aged group exceeded that in non-aged group 1-3h after OGTT( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There is senescence on GM: fasting Ins increases with age, and there is interaction between GM and senescence. More Ins released in blood is observed due to the reduced hepatic clearance in aged patients.

**【Key words】** glucose; metabolism; senescence; insulin; liver

葡萄糖代谢(glycometabolism, GM)是否存在衰老现象? 血糖(plasma glucose, PG)、胰岛素(insulin, Ins)和C肽作为GM指标有否随之发生变化? 随着人口老龄化这个问题越来越受关注<sup>[1,2]</sup>。本研究采用GM与衰老两因素交互组合分析方法, 通过检测研究对象PG、Ins和C肽水平, 分析了糖代谢的衰老现象及其特征, 并初步对其机制进行了探讨。

## 1 对象与方法

## 1.1 对象

于2007年3月至2009年10月住解放军第458医院两内科综合病区的连续病例中, 选取查空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、Ins和C肽者383例和2008年进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance

test, OGTT)者87例纳入研究;除外1型糖尿病、体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ 、医嘱有Ins治疗和病危病重者。男334例,女49例,85~20岁,平均年龄( $50.73 \pm 17.10$ )岁。

### 1.2 分组

1.2.1 空腹受试者分组 以GM和年龄两因素析因进行分组:按GM因素分为2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)组( $\text{FPG} \geq 7.0 \text{ mmol/L}$ )、糖尿病前期(pre-diabetes, PD)组( $5.6 \text{ mmol/L} < \text{FPG} < 6.9 \text{ mmol/L}$ )和正常血糖(euglycemia, EG)组( $\text{FPG} \leq 5.5 \text{ mmol/L}$ )<sup>[3,4]</sup>;按衰老因素分老年组( $\geq 65$ 岁)、中年组(41~64岁)和青年组(20~40岁)。GM与衰老两因素共9种交互组合(表1)。

1.2.2 行OGTT受试者分组 以GM和年龄两因素析因进行分组:按GM因素分为T2D组( $\text{FPG} \geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 或任何时间 $\text{PG} \geq 11.1 \text{ mmol/L}$ )和不符合T2D诊断的非糖尿病(non-diabetes, ND)组<sup>[3,4]</sup>;按衰老因素分为老年组( $\geq 60$ 岁)和非老年组(20~59岁)。GM与衰老两因素共4种交互组合(表2)。

表1 空腹受试者以GM、年龄两因素分组情况  
Table 1 Grouping of fasting subjects on GM and senescence (n)

因素	T2D	PD	EG	总计
老年	19	19	76	114
中年	46	19	62	127
青年	6	20	116	142
总计	71	58	254	383

注:GM:葡萄糖代谢;T2D:2型糖尿病;PD:糖尿病前期;EG:正常血糖

表2 行OGTT受试者以GM、年龄两因素分组  
Table 2 Grouping of OGTT subjects on GM and Senescence (n)

因素	T2D	ND	总计
老年	33	16	49
非老年	28	10	38
总计	61	26	87

注:OGTT:口服葡萄糖耐量试验;GM:葡萄糖代谢;T2D:2型糖尿病;ND:非糖尿病

### 1.3 观察指标

晚餐后禁食10h以上,翌日清晨空腹抽上肢静脉血检测PG、Ins、C肽水平。行OGTT者5min内

口服250~300ml 75g葡萄糖溶液,在1,2,3h复测PG、Ins、C肽。采用酶法于Beckman自动生化仪测定PG水平;采用放射免疫方法于SN 682B型电脑计数仪测定Ins和C肽水平,试剂盒由中国同位素公司北方免疫试剂研究所提供,质量控制符合要求。

### 1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SSPS13.0软件进行两因素方差分析,计算衰老和GM两因素的均方(mean squares, MS)、 $\nu$ 、 $F$ 、 $P$ 值,S-N-K法两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 空腹受试者GM与年龄两因素的作用

空腹GM因素由EG(健康)经PD(亚健康)到T2D(疾病)年龄逐渐增大。PG水平由高到低依次为T2D,PD,EG组;Ins、C肽水平不随PG发生变化,在PD组最高,EG组最低;空腹Ins水平T2D组小于PD组;两两比较和方差分析显示,在3组间PG水平差异显著基础上,PD组Ins、C肽水平增加更显著;Ins在T2D组分泌不足(表3,表4)。

青、中、老3组空腹年龄因素由小变大,Ins从低到高与年龄一致,而PG和C肽在中年组最高,显示Ins与PG、C肽的变化不关联;两两比较证实青年组此3个指标都显著低于中、老年人( $P < 0.05$ ;表3)。方差分析年龄间仅PG差异显著,提示老年人与青年人Ins的差别除PG因素外还有其他因素(表4)。空腹GM与衰老两因素有交互作用,说明GM影响衰老进程,反之亦然(表4)。

### 2.2 行OGTT受试者中GM与年龄两因素的作用

受试者行OGTT时T2D组在2h出现PG峰值,2~3h出现Ins和C肽峰值;ND组在1h出现PG峰值,1~2h出现Ins和C肽峰值;T2D组上述3个指标峰值出现后移。方差分析证实,T2D各时点PG显著高于ND,同时存在刺激后1h Ins显著分泌不足(表5,表6)。

表3 空腹受试者不同组别PG、Ins和C肽水平  
Table 3 PG, Ins and C peptide level of fasting subjects in different groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	年龄因素			GM因素		
	老年组	中年组	青年组	T2D组	PD组	EG组
PG(mmol/L)	$5.25 \pm 1.47$	$5.78 \pm 2.15^*$	$5.07 \pm 1.29^{\#}$	$7.31 \pm 2.96$	$5.99 \pm 0.26^{\Delta}$	$4.67 \pm 0.50^{\Delta\Delta}$
Ins(mIU/L)	$10.51 \pm 7.73$	$10.18 \pm 7.63$	$6.91 \pm 6.04^{\#*}$	$9.30 \pm 9.55$	$13.15 \pm 8.18^{\Delta}$	$8.07 \pm 5.92^{\Delta}$
C肽( $\mu\text{g/L}$ )	$2.09 \pm 1.33$	$2.12 \pm 1.72$	$1.48 \pm 1.08^{\#*}$	$1.84 \pm 1.49$	$2.44 \pm 1.93^{\Delta}$	$1.76 \pm 1.38^{\Delta}$

注:GM:葡萄糖代谢;PG:血糖;Ins:胰岛素;T2D:2型糖尿病;PD:糖尿病前期;EG:正常血糖。与老年组比较,\* $P < 0.05$ ;与中年组比较, $\#P < 0.05$ ;与T2D组比较, $\Delta P < 0.05$ ;与PD组比较, $\Delta\Delta P < 0.05$

表4 空腹受试者 GM、年龄两因素加权方差分析  
Table 4 Analysis of variance for fasting GM and senescence in fasting subjects

因素	观察指标	MS	$\nu$	F	P
年龄	PG	13.610	2	7.964	0.000
	Ins	41.754	2	0.901	0.407
	C肽	2.135	2	1.153	0.317
GM	PG	185.196	2	108.356	0.000
	Ins	560.790	2	12.096	0.000
	C肽	8.951	2	4.835	0.008
年龄和 GM 交互作用	PG	10.338	4	6.049	0.000
	Ins	200.804	4	4.331	0.002
	C肽	4.928	4	2.662	0.032
误差	PG	1.709	374		
	Ins	46.361	374		
	C肽	1.851	374		

注: GM: 葡萄糖代谢; PG: 血糖; Ins: 胰岛素

OGTT 受试者老年与非老年组上述 3 个指标各时点曲线形态类似, 但 PG 绝对值老年组低于非老年组, Ins、C 肽水平老年组高于非老年组, 显示出老年人 Ins 的增高。方差分析显示, 在 OGTT 后 1, 2, 3h 两组 Ins 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 表 5), 证明存在衰老现象; PG、C 肽两组间差异无统计学意义。行 OGTT 时 GM 与衰老因素无交互作用, 说明 Ins 的衰老变化与 GM 疾病无关 (表 6)。

### 3 讨论

衰老不可避免, 疾病可防可治, 本研究旨在探讨 GM 衰老现象, 同时考量了其相关疾病与年龄两个因素, 相当于互设对照, 可减少偏倚和样本量, 提高 GM 衰老结论的可信度。葡萄糖是刺激 Ins 分泌的最强因子, 故 OGTT 为最敏感的 GM 刺激试验, 统一把握空腹和刺激态 GM 更贴近真实世界<sup>[3,5]</sup>。采用 T2D 分期和自然年龄分组, 能排除人为界定的干

扰, 减少研究因素外其他因子对结论的影响。

GM 最多见的疾病为 T2D, 临床上对高血压、心脑血管疾病、有 (或怀疑) 代谢综合征及 Ins 抵抗者, 统称为 T2D 易感人群, 应检测 FPG、Ins 和 C 肽; 怀疑 GM 紊乱或欲了解胰岛功能者需进一步进行 OGTT<sup>[6-9]</sup>。本文资料显示, T2D 患者空腹 Ins 已不能满足 PG 稳态调节需求, OGTT 刺激的 Ins 早相分泌不足或“肠促胰岛素”效应已发生了变化, 这些 T2D 的 GM 特征已有报道<sup>[3,10]</sup>。

在老年人体内存在 Ins 抵抗, Ins 降糖效率下降<sup>[2-4]</sup>, GM 衰老即表现在空腹时 Ins 升高, 而血糖正常。Ins 为人体唯一降糖激素, 由胰岛  $\beta$  细胞分泌, 与 C 肽等分子释放入血。受糖刺激分泌的 Ins 经门静脉入肝后, 50% 被清除, 而 C 肽仅 10% 被清除, 故肝脏首过效应后血液中 C 肽含量高于 Ins 含量, 加之 C 肽主要经肾脏清除, 肾小球滤过率随年龄增长而下降, 因此老年人糖刺激性分泌入血的 C 肽水平理论上

表5 行 OGTT 受试者不同组别 PG、Ins 和 C 肽水平  
Table 5 PG, Ins and C peptide level of OGTT subjects in different groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	年龄因素		GM 因素	
	老年组	非老年组	T2D	ND
FPG(mmol/L)	5.82 ± 2.69	6.92 ± 3.25	7.18 ± 3.15	4.23 ± 0.65 <sup>#</sup>
1h PG	11.15 ± 4.42	11.91 ± 5.71	13.26 ± 4.95	7.30 ± 1.29 <sup>#</sup>
2h PG	13.72 ± 7.17	14.32 ± 7.42	17.11 ± 6.35	6.65 ± 1.95 <sup>#</sup>
3h PG	10.26 ± 6.51	11.57 ± 6.92	13.54 ± 6.13	4.48 ± 1.94 <sup>#</sup>
空腹 Ins(mIU/L)	8.95 ± 9.55	7.11 ± 3.98	7.70 ± 6.74	9.20 ± 9.54 <sup>#</sup>
1h Ins(mIU/L)	37.90 ± 42.18	20.69 ± 23.96 <sup>*</sup>	23.82 ± 30.20	45.77 ± 44.48 <sup>#</sup>
2h Ins(mIU/L)	51.87 ± 48.39	25.58 ± 23.91 <sup>*</sup>	35.76 ± 38.25	51.25 ± 47.39
3h Ins(mIU/L)	38.01 ± 47.35	18.59 ± 10.08 <sup>*</sup>	30.64 ± 39.87	26.92 ± 30.87
空腹 C 肽( $\mu$ g/L)	1.95 ± 2.33	1.38 ± 0.67	1.64 ± 1.29	1.84 ± 2.71
1h C 肽( $\mu$ g/L)	4.97 ± 3.61	3.51 ± 2.41	4.08 ± 3.30	4.90 ± 2.96
2h C 肽( $\mu$ g/L)	7.72 ± 5.49	5.27 ± 3.39	6.57 ± 5.05	6.83 ± 4.33
3h C 肽( $\mu$ g/L)	6.46 ± 4.97	4.48 ± 2.75	5.98 ± 4.57	4.70 ± 3.28

注: FPG: 空腹血糖; PG: 血糖; Ins: 胰岛素; T2D: 2 型糖尿病; ND: 非糖尿病。与老年组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与 T2D 比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$

表6 OGTT刺激GM、衰老两因素加权方差分析  
Table 6 Analysis of variance for OGTT GM and senescence

因素	指标	MS	$\nu$	F	P	
年龄	FPG	7.859	1	1.122	0.293	
	1h PG	0.002	1	0.000	0.993	
	2h PG	0.075	1	0.002	0.960	
	3h PG	8.411	1	0.299	0.586	
	空腹 Ins	14.337	1	0.245	0.622	
	1h Ins	5248.463	1	4.418	0.039	
	2h Ins	13024.562	1	8.325	0.005	
	3h Ins	4850.909	1	3.662	0.059*	
	空腹 C肽	4.663	1	1.404	0.239	
	1h C	14.894	1	1.532	0.219	
	2h C	74.369	1	3.326	0.072	
	3h C	43.068	1	2.540	0.115	
	GM	FPG	156.231	1	22.303	0.000
		1h PG	652.281	1	36.288	0.000
		2h PG	1919.097	1	63.355	0.000
3h PG		1426.554	1	50.672	0.000	
空腹 Ins		53.213	1	0.908	0.343	
1h Ins		7094.200	1	5.971	0.017	
2h Ins		2855.684	1	1.825	0.180	
3h Ins		254.801	1	0.192	0.662	
空腹 C肽		0.523	1	0.157	0.693	
1h C肽		15.217	1	1.565	0.214	
2h C肽		1.112	1	0.050	0.824	
3h C肽		25.650	1	1.513	0.222	
两因素交互作用		FPG, 1, 2, 3h PG	< 15.083	1	< 0.876	> 0.352
		空腹 Ins, 1, 2, 3h Ins	< 947.249	1	< 1.211	> 0.274
		空腹 C肽, 1, 2, 3h C肽	< 24.290	1	< 2.445	> 0.122
误差	FPG, 1, 2, 3h PG	< 30.291	83			
	空腹 Ins, 1, 2, 3h Ins	< 1564.421	83			
	空腹 C肽, 1, 2, 3h C肽	< 22.358	83			

注: GM: 糖代谢; FPG: 空腹血糖; PG: 血糖

应更高于 Ins 水平。本研究中, OGTT 刺激后老年组 Ins 升高显著大于非老年组, 而 PG 水平低于非老年组, 说明 Ins 的升高不单由 PG 刺激引起; 另外, 老年组糖刺激后 Ins 的增加比 C 肽的增加更显著, 说明胰岛β细胞将 Ins 和 C 肽等分子释放后, 二者在入血循环途中发生了改变, 分析其原因可能为老年人肝脏清除 Ins 减少, 导致肝代谢后入血的 Ins 量显著增加。

空腹受试者 GM 因素从 EG、PD 到 T2D 分期伴随着年龄的增长, 考虑到 GM 疾病与年龄的关联性, 我们探讨了 GM 疾病与年龄两个因素在空腹受试者中存在的交互作用。本研究结果表明, 空腹状态下不同 GM 时期与不同年龄时段存在相互影响, 随年龄增长老年人 GM 与年青人 GM 差别增大, 即在 20~85 岁的 T2D 易感人群中, 随年龄增长 T2D 有增加趋势, 与文献报道相同<sup>[3,4]</sup>, 换言之, 空腹状态 GM 异常有加速衰老进程的态势。

综上所述, 空腹下 T2D 患者 Ins 分泌不足, 老年人 Ins 水平升高、降糖效率减弱, 存在 Ins 抵抗, GM 疾病与衰老有交互作用; OGTT 时 T2D 患者早相 Ins 分泌不足, 老年人因肝脏清除 Ins 减少, 糖刺激性 Ins 分泌入血量较非老年人显著增多。老年人 GM 的衰老特征, 必将对老年人的各种病理生理进程产生影响<sup>[11,12]</sup>。

【参考文献】

[1] Gunasekaran U, Gannon M. Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell[J]. *Aging*, 2011, 3(6): 565-575.  
 [2] Mooijaart SP, van Heemst D, Noordam R, et al. Polymorphisms associated with type 2 diabetes in familial longevity: The Leiden Longevity Study[J]. *Aging*, 2011, 3(1): 55-62.  
 [3] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(Supple 1):

- S62-S69.
- [4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2011[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(Suppl 1): S11-S61.
- [5] Hawthorne G. Diabetes, the glycaemic index and older people[J]. *Age Ageing*, 2011, 40(6): 655-656.
- [6] García-Puig J, Ruilope LM, Luque M, *et al.* Glucose metabolism in patients with essential hypertension[J]. *Am J Med*, 2006, 119(4): 318-326.
- [7] 缺血性卒中/短暂性脑缺血发作血糖管理的中国专家共识组. 缺血性卒中/短暂性脑缺血发作血糖管理的中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(4): 361-365.
- [8] Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC, *et al.* Evolution of the lipid trial protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(12A): 56i-67i.
- [9] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome[J]. *Diabetes*, 2001, 50(8): 1844-1850.
- [10] Chia CW, Egan JM. Role and development of GLP-1 receptor agonists in the management of diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2009, 2(1): 37-49.
- [11] Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, [Epub ahead of print].
- [12] Vlasselaers D. Glucose-insulin-potassium: much more than enriched myocardial fuel[J]. *Circulation*, 2011, 123(2): 129-130.
- (编辑: 任开环)

## · 消息 ·

### 诚征广告

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、中国人民解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办、国内外公开发行的医学学术期刊, 主要交流老年心血管疾病, 尤其是老年心血管疾病合并其他疾病、老年两个以上器官疾病以及其他老年多发疾病的诊治经验与教训。刊登内容包括心血管系统、呼吸系统、神经系统、内分泌系统、肾脏系统、消化系统、骨骼系统等各个方面疾病, 涉及临床和基础研究等诸多领域, 为从事老年医学及其相关疾病专业的医疗、科研及教学人员必读的刊物。

过去的几年, 本刊以严谨的态度、诚实的信誉赢得了厂商和读者的信赖, 与许多公司建立了良好的长期合作关系。

《中华老年多器官疾病杂志》真诚欢迎国内外厂商来此发布药物、产品、技术和服务信息。我刊除彩色四封外, 还有精美彩色、黑白插页供选择。

需要刊登广告的客户, 可电话告知您的传真, 我们会立即将报价单传真给您, 洽商确定版位后, 将与您签订正式的刊登合同。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号, 解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街 83 号德胜国际中心 B 座 301 室, 中国科技出版传媒股份有限公司

电话: 010-66936756/59790736-8087

E-mail: zhlnqg@mode301.cn