

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170602

# 精氨酸刺激试验评估胰岛β细胞1相分泌功能的价值及对2型糖尿病治疗的指导作用

朱小鹏<sup>1,2</sup>, 颜红梅<sup>1,2</sup>, 常薪霞<sup>1,2</sup>, 夏明锋<sup>1,2</sup>, 王柳<sup>1,2</sup>, 卞华<sup>1,2\*</sup>, 高鑫<sup>1,2</sup>

1. 复旦大学附属中山医院内分泌科, 上海 200032

2. 复旦大学代谢性疾病研究所, 上海 200032

**[摘要]** **目的:**探讨精氨酸刺激试验评估胰岛β细胞1相分泌功能的价值及其对2型糖尿病治疗的指导作用。**方法:**选择复旦大学附属中山医院内分泌科及体检中心诊治的新诊断2型糖尿病(NT2DM)80例, 饮食运动或口服降糖药物治疗有效(LIODT)62例, 胰岛素治疗(IT)160例和正常对照(NC)40例。采用精氨酸刺激试验评估β细胞1相分泌功能, 测定空腹0 min与精氨酸刺激后2、4、6 min时血糖(G)、胰岛素(I)和C肽(CP)水平。**结果:**与NC组相比, NT2DM组、LIODT组、IT组精氨酸刺激试验中ΔI、ΔI/G和ΔCP/G明显降低( $P<0.01$ )。不同阶段2型糖尿病中, IT组ΔI、ΔCP、ΔI/G、ΔCP/G较NT2DM组、LIODT组明显降低( $P<0.01$ )。AIR正常截点为 $\Delta I \geq 23.09$  mU/L。校正了性别、年龄、体质指数(BMI)后, ΔI、ΔI/G、ΔCP/G与空腹血糖(FPG)及HbA1c负相关, ΔI、ΔCP、ΔI/G、ΔCP/G与每日口服降糖药种类及口服降糖药剂量负相关。在已诊断2型糖尿病中(包括LIODT组、IT组), ΔI、ΔCP评判需要使用胰岛素治疗2型糖尿病的最佳临界值分别为12.23 mU/L、0.97 ng/mL( $P<0.01$ )。**结论:**精氨酸刺激试验可有效评估胰岛β细胞1相分泌功能, 2型糖尿病患者达到功能临界值( $\Delta I \leq 12.23$  mU/L,  $\Delta CP \leq 0.97$  ng/mL)时需行胰岛素治疗。

**[关键词]** 精氨酸刺激试验; 2型糖尿病; 胰岛细胞功能**[中图分类号]** R 587.1 **[文献标志码]** A

## The value of arginine stimulation test in evaluating the first-phase insulin secretion and its guiding role for the treatment of type 2 diabetes mellitus

ZHU Xiao-peng<sup>1,2</sup>, YAN Hong-mei<sup>1,2</sup>, CHANG Xin-xia<sup>1,2</sup>, XIA Ming-feng<sup>1,2</sup>, WANG Liu<sup>1,2</sup>, BIAN Hua<sup>1,2\*</sup>, GAO Xin<sup>1,2</sup>

1. Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Institute of Metabolic Disease, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the value of arginine stimulation test in evaluating the first-phase insulin secretion and its guiding role for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods:** Totally 80 cases with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (NT2DM), 162 type 2 diabetes subjects with effective treatment by lifestyle intervention or oral hypoglycemic drugs therapy(LIODT), 160 subjects with insulin therapy (IT), and 40 subjects with normal glucose level (NC) were admitted in the study in Department of Endocrinology, and the Physical Examination Center of Zhongshan Hospital, Fudan University. Arginine stimulation test was performed to assess the first-phase insulin secretion. Fasting and 2, 4, 6 min glucose (G), insulin (I) and c-peptide (CP) after arginine stimulating were tested. **Results:** The  $\Delta I$ ,  $\Delta I/G$ ,  $\Delta CP/G$  in arginine stimulation test were decreased significantly in the patients with NT2DM, LIODT and IT groups than those in the NC group ( $P<0.01$ ). Among different groups of type 2 diabetes,  $\Delta I$ ,  $\Delta CP$ ,  $\Delta I/G$ ,  $\Delta CP/G$  were decreased significantly in the IT group than the other two groups ( $P<0.01$ ). The normal cut-off point of AIR was  $\Delta I \geq 23.09$  mU/L.  $\Delta I$ ,  $\Delta I/G$ ,  $\Delta CP/G$  negatively correlated with fasting plasma glucose (FPG) and HbA1c, and  $\Delta I$ ,  $\Delta CP$ ,  $\Delta I/G$ ,  $\Delta CP/G$  were negatively correlated with daily dose and numbers of oral diabetic medications after adjustment for gender, age, BMI. In the known type 2 diabetes groups (including LIODT and IT group), the optimal cut-off values from ROC curve for initiating insulin therapy were  $\Delta I \leq 12.23$  mU/L, and  $\Delta CP \leq 0.97$  ng/mL ( $P<0.01$ ). **Conclusions:** Arginine stimulation test can effectively assess the first-phase

**[收稿日期]** 2017-07-19**[接受日期]** 2017-08-07

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81471073), 上海市科委项目(13441900303), 复旦大学附属中山医院优秀骨干计划(2015ZSYXGG15). Supported by National Natural Science Foundation of China (81471073), Shanghai Science and Technology Committee Program (13441900303), and Excellent Member Program of Zhongshan Hospital, Fudan University (2015ZSYXGG15).

**[作者简介]** 朱小鹏, 硕士生. E-mail: zhuxp200@foxmail.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: bianhuaer@126.com

insulin secretion. In type 2 diabetes,  $\Delta I \leq 12.23$  mU/L or  $\Delta CP \leq 0.97$  ng/mL suggest severely lost of first-phase insulin secretion, and need insulin therapy.

**[Key Words]** arginine stimulation test; type 2 diabetes; islet  $\beta$  cell function

近年来,糖尿病患病率在世界范围内迅速上升<sup>[1]</sup>。我国糖尿病发生率也呈上升趋势<sup>[2-4]</sup>;20岁以上成年人中2型糖尿病患病率达9.7%,糖调节受损达15.5%<sup>[3]</sup>。糖尿病已成为危害健康的重要疾病<sup>[5-7]</sup>。胰岛 $\beta$ 细胞分泌功能障碍是糖尿病发病机制中的重要环节。糖尿病临床诊治中需要根据患者的 $\beta$ 细胞功能状态进行分型及治疗。在糖尿病自然病程中,胰岛的分泌缺陷最初表现为对葡萄糖刺激的不敏感,即选择性“葡萄糖盲”。但精氨酸等非糖物质因作用于不同位点, $\beta$ 细胞仍可保留对它的反应性<sup>[8]</sup>。精氨酸对胰岛 $\beta$ 细胞较葡萄糖有更强的兴奋作用,对葡萄糖刺激反应很差者,精氨酸刺激后仍有良好反应,提示机体尚存在一定程度继续分泌胰岛素的能力。如果对精氨酸刺激也无反应,则表明机体胰岛 $\beta$ 细胞功能已严重丧失,不再适宜使用磺脲类等促泌剂降糖治疗,而需使用胰岛素治疗。但目前关于精氨酸试验(经典法)对胰岛 $\beta$ 细胞功能严重丧失的具体评判标准相关研究几乎为空白。本研究旨在通过分析健康人及不同阶段2型糖尿病人群中精氨酸刺激试验(经典法)的结果,探讨精氨酸刺激试验指导临床选择治疗方案的价值,并建立判断标准。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 采用病例对照研究,对复旦大学附属中山医院内分泌科病房及体检中心的446例受试者的临床数据及其精氨酸刺激试验的结果进行比较。将受试者分为新诊断2型糖尿病(NT2DM)组80例,饮食运动或口服降糖药物治疗有效(LIODT)组162例,胰岛素治疗(IT)组160例和正常对照组(NC)40例。入组标准:(1)所有2型糖尿病患者均符合2003年ADA糖尿病诊断标准,除外1型糖尿病、其他特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病;(2)肝肾功能正常;(3)NT2DM指距糖尿病诊断0~3个月;(4)LIODT指单纯饮食运动或服用降糖药物良好控制血糖,出院时空腹血糖 $<8.0$  mmol/L或糖化血红蛋白(HbA1c) $<7.0\%$ ;(5)IT为磺脲类继发性失效,使用胰岛素治疗者,需除外肝肾功能受损等其他原因需要使用胰岛素治疗的情况;(6)NC指经

75 g OGTT证实为正常糖耐量,患者体质指数(BMI) $<25$  kg/m<sup>2</sup>,无高血压、冠心病、血脂紊乱(TG $<1.7$  mmol/L)及肝肾疾病史,且无糖尿病家族史。因糖尿病受试者均为住院患者,均已给予饮食及运动指导。

1.2 观察指标及测定方法 (1)研究对象过夜空腹状态下测量体质量、身高、腰围、血压,采血测定空腹血糖(FPG,葡萄糖氧化酶法)、糖化血红蛋白(HbA1c,高效液相色谱法)、血脂谱(TC, TG, HDL-C, LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)。其中,NC组未检测HbA1c。(2)采用精氨酸刺激试验评估研究对象的胰岛 $\beta$ 细胞1相分泌功能,为避免糖毒性对 $\beta$ 细胞分泌功能的影响,所有受试者均在FPG $\leq 11$  mmol/L下进行精氨酸刺激试验,此时能较准确反映胰岛 $\beta$ 细胞功能<sup>[8]</sup>。胰岛素测定:电化学发光法,批内变异系数 $<5\%$ ,批间变异系数 $<10\%$ 。胰岛 $\beta$ 细胞1相分泌功能评估<sup>[9]</sup>:胰岛素(I)或C肽(CP)增值( $\Delta I$ ,  $\Delta CP$ ),即2、4、6 min I(CP)均值与空腹I(CP)的差值。I(CP)/G增值( $\Delta I/G$ ,  $\Delta CP/G$ ),即2、4、6 min I(CP)/G均值与空腹I(CP)/G的差值。

因入院NT2DM受试者血糖常较高,ADA指南推荐高血糖状态下短期使用胰岛素治疗,所以该人群精氨酸刺激试验结果与是否需要长期使用胰岛素无关。本研究仅对已诊断的2型糖尿病(LIODT组与IT组)建立需要使用胰岛素治疗的最佳临界点。

1.3 统计学处理 采用SPSS 20.0进行统计分析。计量资料符合正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布时采用中位数(四分位间距)表示。非正态分布的胰岛素、C肽Log转换为正态分布后分析。多因素分析采用方差分析。非正态分布数据用非参数统计。采用ROC曲线了解精氨酸刺激试验正常截点及指导治疗方案中的诊断价值,并制定临界值。

## 2 结果

2.1 各组基线资料对比 结果(表1)表明:NC组、NT2DM组、LIODT组、IT组性别、年龄、BMI、腰围、TG、HDL-C、LDL-C、FPG差异有统计学意义

( $P < 0.01$ ), 糖尿病病程和 HbA1c 在 NT2DM 组、 LIODT 组、IT 组组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 1 各组患者基线资料的对比

指标	正常对照组 (NC, n = 40)	新诊断 2 型糖尿病组 (NT2DM, n = 80)	饮食运动或口服降糖药物治疗 有效组(LIODT, n = 162)	胰岛素治疗组 (IT, n = 160)
性别(男性/女性)	5/35	79/83**	63/97**	54/26***#▲▲
年龄/岁	48.3 ± 10.8	52.5 ± 14.2	60.5 ± 12.2***#	60.2 ± 14.1***#
糖尿病病程		15(5.5-30) d	(7.3 ± 6.0)年##	(10.3 ± 7.2)年##▲▲
BMI	22.2 ± 1.7	24.2 ± 3.2**	25.0 ± 3.8**	23.4 ± 3.8▲▲
腰围 l/cm	73.0 ± 7.3	92.5 ± 10.0**	91.1 ± 11.9**	90.0 ± 12.3**
TC <sub>CB</sub> /(mmol · L <sup>-1</sup> )	4.3 ± 0.7	4.6 ± 1.4	4.3 ± 0.9	4.6 ± 1.1▲
TG <sub>CB</sub> /(mmol · L <sup>-1</sup> )	1.0(0.7-1.1)	1.5(1.2-2.2)**	1.5(1.0-2.1)**	1.4(1.0-2.0)**
HDL-C <sub>CB</sub> /(mmol · L <sup>-1</sup> )	1.6 ± 0.3**	1.1 ± 0.2**	1.2 ± 0.4**#	1.3 ± 0.4***#▲
LDL-C <sub>CB</sub> /(mmol · L <sup>-1</sup> )	2.3 ± 0.5	2.6 ± 1.2*	2.3 ± 0.7##	2.6 ± 0.8▲▲
FPG <sub>CB</sub> /(mmol · L <sup>-1</sup> )	5.1 ± 0.3	9.3 ± 4.0**	6.5 ± 1.4***#	8.5 ± 3.4***▲▲
HbA1c/%		10.4 ± 2.1	7.7 ± 1.6##	9.0 ± 1.9##▲▲

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  与正常对照组相比; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$  与新诊断 2 型糖尿病组相比; ▲  $P < 0.05$ , ▲▲  $P < 0.01$  与饮食运动或口服降糖药有效组相比

2.2 各组精氨酸刺激试验结果比较 NC 组、 (  $P < 0.01$  )。不同阶段的 2 型糖尿病中, IT 组较 NT2DM 组、 LIODT 组、 IT 组  $\Delta I$ 、  $\Delta CP$ 、  $\Delta I/G$ 、 NT2DM 组、 LIODT 组  $\Delta I$ 、  $\Delta CP$ 、  $\Delta I/G$ 、  $\Delta CP/G$  下降 ( $P < 0.01$ )。而 NT2DM 组与 LIODT 组  $\Delta I$ 、 IT 组  $\Delta CP$  较 NC 组下降 ( $P < 0.01$ ) , NT2DM 组、  $\Delta CP$ 、  $\Delta I/G$ 、  $\Delta CP/G$  差异无统计学意义(表 2)。 LIODT 组、 IT 组  $\Delta I$ 、  $\Delta I/G$ 、  $\Delta CP/G$  较 NC 组下降

表 2 各组精氨酸刺激试验结果比较

指标	正常对照组 (NC, n = 40)	新诊断 2 型糖尿病组 (NT2DM, n = 80)	饮食运动或口服降糖药物治疗 有效组(LIODT, n = 162)	胰岛素治疗组 (IT, n = 160)
$\Delta I$ $\mu$ B/(mU · L <sup>-1</sup> )	31.1(23.1~44.3)	18.6(10.0~28.2)**	17.6(11.3~30.1)**	10.6(5.7~19.6)***#▲▲
$\Delta CP$ $\rho$ B/(ng · mL <sup>-1</sup> )	1.96(1.63~2.73)	1.61(1.15~2.33)	1.44(0.96~2.22)**	1.03(0.66~1.70)***#▲▲
$\Delta I/G$ (mU · L <sup>-1</sup> )/(mmol · L <sup>-1</sup> )	5.86(4.58~7.86)	2.44(1.06~3.93)**	2.67(1.63~4.27)**	1.37(0.60~2.52)***#▲▲
$\Delta CP/G$ (ng · mL <sup>-1</sup> )/(mmol · L <sup>-1</sup> )	0.37(0.29~0.45)	0.20(0.13~0.33)**	0.19(0.13~0.29)**	0.12(0.17~0.19)***#▲▲

\*\*  $P < 0.01$  与正常对照组相比; #  $P < 0.01$  与新诊断 2 型糖尿病组相比; ▲▲  $P < 0.01$  与饮食运动或口服降糖药有效组相比

2.3 急性胰岛素分泌反应(AIR)正常截点 以 NC 组 1/4 位点为截点, 探讨 AIR 正常截点, 分别为:  $\Delta I$  23.09 mU/L;  $\Delta CP$  1.63 ng/mL;  $\Delta I/G$  4.58 (mU · L<sup>-1</sup>)/(mmol · L<sup>-1</sup>);  $\Delta CP/G$  0.29 (ng · mL<sup>-1</sup>)/(mmol · L<sup>-1</sup>), AIR 低于该值, 则提示胰岛  $\beta$  细胞 1 相分泌功能受损。

2.4 精氨酸刺激试验 AIR 与血糖及降糖药物种类、剂量间的关系

2.4.1 精氨酸刺激试验 AIR 与血糖的关系 校正了性别、年龄、BMI 后, 偏相关分析显示  $\Delta I$  ( $r = -0.10, P = 0.033$ ),  $\Delta I/G$  ( $r = -0.25, P = 0.000$ ),  $\Delta CP/G$  ( $r = -0.20, P = 0.000$ ) 与 FPG 呈负相关,  $\Delta I$  ( $r = -0.19, P = 0.033$ ),  $\Delta I/G$  ( $r = -0.30, P =$

0.000),  $\Delta CP/G$  ( $r = -0.22, P = 0.000$ ) 与 HbA1c 呈负相关。

2.4.2 精氨酸刺激试验 AIR 与糖尿病口服降糖药种类、剂量、胰岛素使用剂量间的关系 在单纯饮食控制或口服降糖药物有效组中校正了性别、年龄、BMI 后, 偏相关分析显示  $\Delta I$  ( $r = -0.22, P = 0.003$ ),  $\Delta CP$  ( $r = -0.18, P = 0.022$ ),  $\Delta I/G$  ( $r = -0.23, P = 0.001$ ),  $\Delta CP/G$  ( $r = -0.21, P = 0.007$ ) 与每日的口服降糖药种类呈负相关关系。  $\Delta I$  ( $r = -0.28, P = 0.000$ ),  $\Delta CP$  ( $r = -0.23, P = 0.000$ ),  $\Delta I/G$  ( $r = -0.34, P = 0.000$ ),  $\Delta CP/G$  ( $r = -0.30, P = 0.000$ ) 与口服降糖药物剂量呈负相关关系。在胰岛素治疗组中, 校正了性别、年龄、BMI

后,偏相关分析显示每日的胰岛素使用剂量与  $\Delta I$ 、 $\Delta CP$ 、 $\Delta I/G$ 、 $\Delta CP/G$  无相关关系。

2.5 2型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞分泌功能衰竭需要使用胰岛素治疗精氨酸刺激试验 AIR 的临

界点 结果(表 3,图 1)表明:在 2 型糖尿病受试者中(不包括新诊断糖尿病), $\Delta I$ 、 $\Delta CP$  判断需要使用胰岛素治疗 2 型糖尿病的最佳临界值分别为 12.23 mU/L、0.97 ng/mL。

表 3 精氨酸刺激试验 AIR 判断是否需要胰岛素治疗的价值

指标	切点	ROC 曲线下面积	灵敏度	特异度	P 值
$\Delta I$	12.23	0.675	0.73	0.59	<0.001
$\Delta CP$	0.97	0.623	0.75	0.48	<0.001
$\Delta I/G$	2.05	0.725	0.68	0.70	<0.001
$\Delta CP/G$	0.12	0.677	0.81	0.51	<0.001

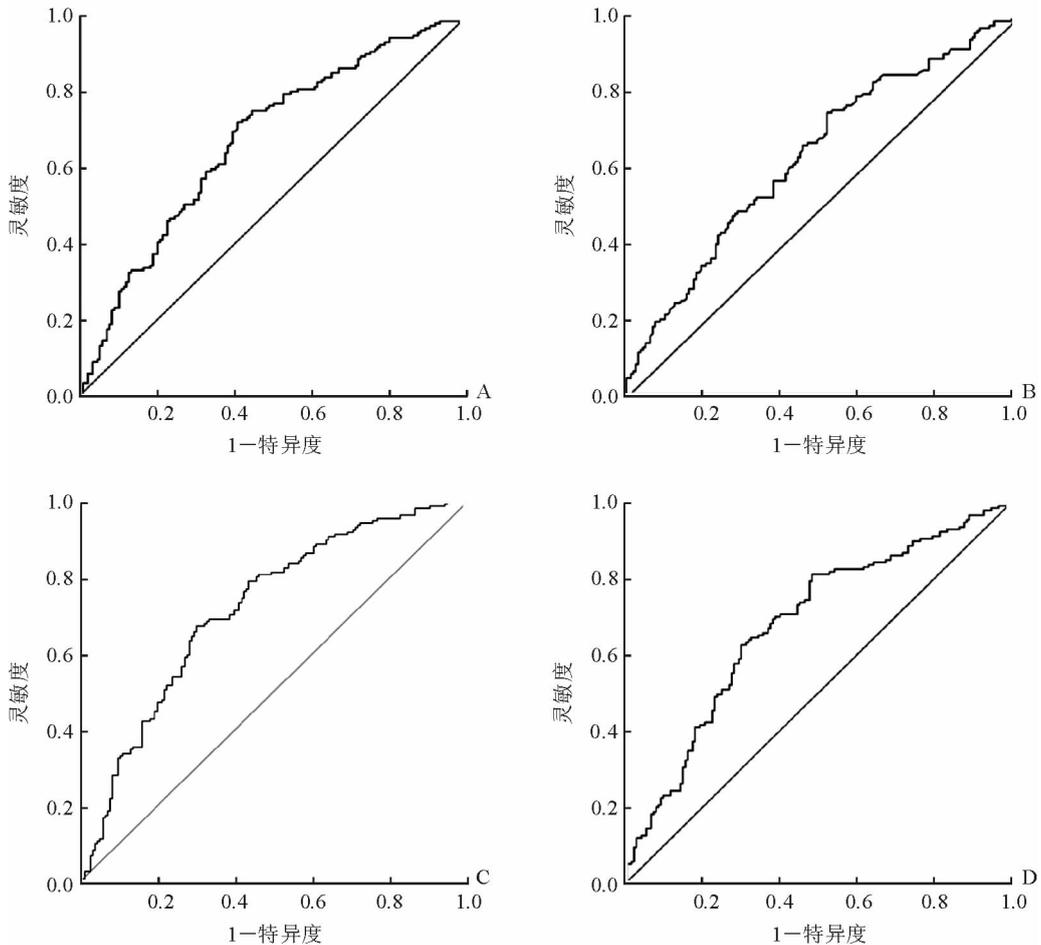


图 1 各指标判断是否需要使用胰岛素的 ROC 曲线

A:  $\Delta I$  判断是否需要使用胰岛素; B:  $\Delta CP$  判断是否需要使用胰岛素; C:  $\Delta I/G$  判断是否需要使用胰岛素; D:  $\Delta CP/G$  判断是否需要使用胰岛素

### 3 讨论

静脉快速推注精氨酸可诱发快速胰岛素分泌相。精氨酸对胰岛  $\beta$  细胞较葡萄糖有更强的兴奋作用,如果对精氨酸刺激试验无反应,则表明胰岛  $\beta$  细胞功能严重损害,需要胰岛素治疗,而不再适宜磺

脲类等促泌剂降糖治疗。精氨酸试验为临床治疗的选择提供了良好的依据。精氨酸试验主要有 3 种方法。(1)静脉注射法(经典法):静脉快速注射精氨酸诱发快速胰岛素分泌相;(2)静脉滴注法:静脉滴注精氨酸可以诱发胰岛素和胰高糖素双相分泌,但长时间滴注精氨酸可能存在诱发酸中毒的风险;

(3)精氨酸刺激试验联合葡萄糖钳夹试验:高糖钳夹试验血糖在空腹 14 mmol/L 及  $>25$  mmol/L 状态下,分别行精氨酸刺激试验,其中  $>25$  mmol/L 时精氨酸刺激试验的结果可说明  $\beta$  细胞最大分泌能力,但因其技术复杂,临床应用受限<sup>[8, 10-12]</sup>。目前,临床上有应用价值的为静脉注射法(经典法)。

包玉倩等<sup>[13]</sup>对 28 例正常体质量、正常糖耐量的个体分别进行高葡萄糖钳夹试验及经典法精氨酸刺激试验,发现精氨酸刺激试验的结果与高葡萄糖钳夹试验 AIR 结果明显相关。正常人注射精氨酸后,血胰岛素可迅速升高,但血糖仅轻度升高,两者不平行。目前以 2~6 min I(或 CP)均值与空腹 I(或 CP)的差值或 6 min 内 I(或 CP)曲线下面积来评价  $\beta$  细胞 1 相分泌功能。因均值与曲线下面积两者相关性非常好( $r=0.99$ ),所以本研究仅用 2~6 min I(或 CP)均值与空腹 I(或 CP)的差值来评估。C 肽与胰岛素都是由胰岛素原分裂而成的等分子肽类物。由于 C 肽半衰期长,较 C 肽而言,胰岛素变化能更敏感地反映精氨酸刺激后  $\beta$  细胞的分泌率。但对于用胰岛素治疗的糖尿病患者,C 肽检测值不受外源性胰岛素的影响,能较为真实地反映此类人群  $\beta$  细胞功能。因本研究中使用  $\Delta I$  表示  $\beta$  细胞 1 相分泌功能,计算时要减去空腹胰岛素,去除了外源性胰岛素对检测值的影响,且本研究中  $\Delta I$  与  $\Delta CP$ ( $r=0.78, P<0.01$ )、 $\Delta I/G$  与  $\Delta CP/G$ ( $r=0.78, P<0.01$ )相关性强,因此在外源性胰岛素的情况下, $\Delta I$  也能反映  $\beta$  细胞 1 相分泌功能。

本研究显示 IT 组较 NT2DM 组、LIODT 组精氨酸刺激的 1 相胰岛素分泌有统计学意义的下降( $P<0.01$ )。精氨酸刺激试验 AIR 与 FPG、HbA1c、每日的口服降糖药种类及剂量均呈负相关关系,进一步证实精氨酸刺激试验 1 相胰岛素分泌功能可以作为评判是否存在胰岛  $\beta$  细胞功能下降及指导临床是否选择胰岛素治疗。虽然经典精氨酸刺激试验简便易行,对临床选择治疗方案贡献很大,但因对其研究有限,目前尚无统一的判断标准。本研究首先以 NC 组中 1/4 位点为截点,建立了 AIR 正常截点,分别为: $\Delta I$  23.09 mU/L、 $\Delta CP$  1.63 ng/mL、 $\Delta I/G$  4.58 (mU · L<sup>-1</sup>)/(mmol · L<sup>-1</sup>)、 $\Delta CP/G$  (0.29 ng · mL<sup>-1</sup>)/(mmol · L<sup>-1</sup>)。若低于上述值,则提示胰岛  $\beta$  细胞 1 相分泌功能受损。以往有研究<sup>[14]</sup>建议精氨酸刺激试验中 AIR 正常切点为  $\Delta I$  24.95 mU/L,与本研

究结果类似,该研究采用双抗体夹心法测定胰岛素。本研究发现,采用临床广泛使用的电化学发光法,发现  $\Delta I \leq 23.09$  mU/L、 $\Delta CP \leq 1.63$  ng/mL、 $\Delta I/G \leq (\text{mU} \cdot \text{L}^{-1})/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ 、 $\Delta CP/G \leq 0.29$  (ng · mL<sup>-1</sup>)/(mmol · L<sup>-1</sup>),存在胰岛  $\beta$  细胞 1 相分泌功能受损。在已诊断 2 型糖尿病受试者中,使用 ROC 曲线了解需要使用胰岛素治疗 2 型糖尿病的最佳临界点,发现当  $\Delta I \leq 12.23$  mU/L、 $\Delta CP \leq 0.97$  ng/mL、 $\Delta I/G \leq 2.05$  (mU · L<sup>-1</sup>)/(mmol · L<sup>-1</sup>)、 $\Delta CP/G \leq 0.12$  (ng · mL<sup>-1</sup>)/(mmol · L<sup>-1</sup>)时, $\beta$  细胞 1 相分泌功能已丧失,用促泌剂刺激也无济于事,需要胰岛素治疗。目前关于精氨酸试验指导选用胰岛素治疗切点的研究几乎为空白,既往仅有 1 项小样本研究<sup>[15]</sup>通过精氨酸刺激试验(经典法)评判 113 例 2 型糖尿病患者胰岛素治疗的 AIR 临界点的研究报道。该研究发现,若以既往报道的胰高血糖素刺激后 3 min C 肽水平 0.2 ng/mL 作为精氨酸试验的切点,可较好区分 1 型和 2 型糖尿病,并作为 2 型糖尿病选择治疗的参考。但该研究未建立符合精氨酸试验的切点。

本研究也存在一些不足:(1)入组的正常人群中男女性别失衡,建立的 AIR 正常值可能存在偏差,但以往的研究并未发现 AIR 有性别差异,所以本研究 AIR 正常值相对可信;(2)精氨酸试验(经典法)只能了解胰岛  $\beta$  细胞 1 相分泌功能,T2DM 患者往往同时伴有第 2 时相胰岛素分泌缺陷,故经典法只能部分反映胰岛  $\beta$  细胞功能损害。

本研究建立了精氨酸刺激试验 AIR 正常值,同时制定 2 型糖尿病患者是否需要使用胰岛素治疗的 AIR 临界点,为临床治疗选择提供了依据,使胰岛素治疗通过精氨酸刺激试验量化,并推广至采用同类方法检测胰岛素及 C 肽的基层医院。综上所述,精氨酸刺激试验可有效评估胰岛  $\beta$  细胞 1 相分泌功能,对糖尿病的临床治疗方案的选择有指导作用,相关结论仍有待前瞻性研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] ZHOU B, LU Y, HAJIFATHALIAN K, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants[J]. Lancet, 2016,387(10027):1513-1530.
- [2] WANG L, GAOP, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017,317(24):2515-2523.

- [3] YANG W, LU J, WENG J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090-1101.
- [4] 陈云,卞华,高鑫. 2型糖尿病患者冠状动脉病变的危险因素分析[J]. *中国临床医学*, 2012, 19(5):536-538.
- [5] LOTFY M, ADEGHATE J, KALASZ H, et al. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2017, 13(1):3-10.
- [6] BOS M, AGYEMANG C. Prevalence and complications of diabetes mellitus in Northern Africa, a systematic review[J]. *BMC Public Health*, 2013, 13:387.
- [7] CAMERON F J, WHERRETT D K. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus[J]. *Lancet*, 2015, 385(9982):2096-2106.
- [8] WAJCHENBERG B L. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment[J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(2):187-218.
- [9] 马晓静,吴松华,项坤三,等. 精氨酸刺激试验在不同糖代谢状态人群的临床应用[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(3):215-218.
- [10] PALMER J P, BENSON J W, WALTER R M, et al. Arginine-stimulated acute phase of insulin and glucagon secretion in diabetic subjects[J]. *J Clin Invest*, 1976, 58(3):565-570.
- [11] SHANKAR S S, VELLA A, RAYMOND R H, et al. Standardized mixed-meal tolerance and arginine stimulation tests provide reproducible and complementary measures of  $\beta$ -cell function; results from the Foundation For The National Institutes Of Health Biomarkers Consortium Investigative Series[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(9):1602-1613.
- [12] ROBERTSON R P, RAYMOND R H, LEE D S, et al. Arginine is preferred to glucagon for stimulation testing of  $\beta$ -cell function[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(8):E720-E727.
- [13] 包玉倩,贾伟平,朱敏,等. 快速相胰岛素分泌功能的评价[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(2):129-131.
- [14] 贾伟平,陆俊茜,高鑫,等. 新诊断2型糖尿病患者一相胰岛素分泌和胰岛素敏感性评估[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(2):100-103.
- [15] 刘湘茹,杨斌,胡德龙. 精氨酸刺激试验评估胰岛 $\beta$ 细胞功能的临床价值[J]. *中国医师进修杂志*, 2010, 33(19):9-12.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军

