

危重症应激性高血糖患者炎症反应与胰岛素组分关系的研究

马春霞 曹相原

【摘要】 目的 研究应激性高血糖(SHG)患者炎症反应与胰岛素组分的关系,探讨炎症反应对胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞分泌功能的影响。方法 选择 SHG 患者 45 例,根据其临床炎症反应状态分为应激期和应激消除期,并选择 25 例健康体检者作为对照;分别测定血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血糖、胰岛素组分[包括胰岛素原(PI)、免疫反应性胰岛素(IRI)、真胰岛素(TI)、C-肽(C-P)]浓度及功能指标[包括胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)]水平,比较组间血糖、TNF- α 、胰岛素组分及功能指标,并进行 TNF- α 与血糖、胰岛素组分及功能指标的相关性分析。结果 ①SHG 应激期、应激消除期及健康对照组 TI 水平比较差异无统计学意义[3.68(1.57, 7.70), 3.42(2.41, 7.40), 1.46(0.35, 4.90) mU/L, 均 $P > 0.05$], 应激期血糖[(10.04 \pm 2.43) mmol/L]、TNF- α [13.70(11.77, 20.00) ng/L]、PI[6.20(3.22, 9.27) pmol/L]、IRI[13.45(9.88, 19.88) mU/L]及 C-P[3.01(2.37, 4.00) μ g/L]水平均明显高于应激消除期[血糖:(6.09 \pm 0.84) mmol/L, TNF- α : 11.58(8.80, 13.22) ng/L, PI: 1.54(0.36, 11.82) pmol/L, IRI: 10.80(5.35, 12.60) mU/L, C-P: 2.42(1.17, 3.56) μ g/L]和健康对照组[血糖:(4.87 \pm 0.56) mmol/L, TNF- α : 9.27(7.48, 12.16) ng/L, PI: 2.20(1.88, 4.54) pmol/L, IRI: 5.50(4.00, 8.00) mU/L, C-P: 1.15(0.87, 1.76) μ g/L, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。②SHG 应激期 HOMA-IR[5.17(3.41, 11.51)]明显高于应激消除期[3.24(1.51, 6.95)]及健康对照组[1.14(0.81, 1.79)], $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$]; 应激期 HOMA- β [10.80(3.72, 31.40)]明显低于应激消除期[28.42(6.46, 125.01)]及健康对照组[21.94(7.77, 62.01)], $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$]。③SHG 患者 TNF- α 与 PI、IRI、C-P 及 HOMA-IR 呈正相关($r_1 = 0.292, r_2 = 0.344, r_3 = 0.397, r_4 = 0.324, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与 HOMA- β 呈负相关($r = -0.235, P < 0.05$)。结论 危重症 SHG 患者炎症反应越重,胰岛素组分 PI、IRI、C-P 升高越明显,而 TI 相对分泌不足,炎症反应可影响危重症 SHG 患者胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌功能。

【关键词】 危重症; 应激性高血糖; 炎症反应; 胰岛 β 细胞; 胰岛素组分

An investigation of the relationship of inflammatory response and insulin and its components during stress hyperglycemia in critically ill patients MA Chun-xia*, CAO Xiang-yuan. * Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China

Corresponding author: CAO Xiang-yuan, Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China, Email: c_xyuan@sina.com.cn

【Abstract】 Objective To observe the relationship between inflammatory response and the constituents of islet β cell secretion during stress hyperglycemia (SHG) in critically ill patients, in order to study the impact of inflammatory response on insulin resistance and the secretion function of islet β cells. Methods According to the state of inflammatory response, 45 critical patients with SHG were divided into two groups: stress and the convalescence period. Twenty-five healthy individuals were enrolled as control group. The blood levels of tumour necrosis factor- α (TNF- α), blood glucose (BG), and insulin components including proinsulin (PI), immunoreactive insulin (IRI), true insulin (TI), C-peptide (C-P) were measured respectively. The levels of BG, TNF- α , insulin components, insulin resistance index (HOMA-IR) and the secretion index (HOMA- β) were compared among groups. The relationship between TNF- α and BG, insulin components, HOMA-IR, HOMA- β were analyzed. Results ①There was no difference in concentrations of TI among stress period, convalescence stage and control group [3.68 (1.57, 7.70), 3.42 (2.41, 7.40), 1.46 (0.35, 4.90) mU/L, all $P > 0.05$], whereas the concentration of BG [(10.04 \pm 2.43) mmol/L], TNF- α [13.70 (11.77, 20.00) ng/L], PI [6.20 (3.22, 9.27) pmol/L], IRI [13.45 (9.88, 19.88) mU/L] and C-P [3.01 (2.37, 4.00) μ g/L] in stress period were significantly higher than those in the convalescence stage [BG: (6.09 \pm 0.84) mmol/L, TNF- α : 11.58 (8.80, 13.22) ng/L, PI: 1.54 (0.36, 11.82) pmol/L, IRI: 10.80 (5.35, 12.60) mU/L, C-P: 2.42 (1.17, 3.56) μ g/L] and control group [BG: (4.87 \pm 0.56) mmol/L, TNF- α : 9.27 (7.48, 12.16) ng/L, PI: 2.20 (1.88, 4.54) pmol/L, IRI: 5.50 (4.00, 8.00) mU/L, C-P: 1.15 (0.87, 1.76) μ g/L, $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. ②The HOMA-IR [5.17 (3.41, 11.51)] in stress period was significantly higher than that in the convalescence [3.24 (1.51, 6.95)] and control group [1.14 (0.81, 1.79)], $P < 0.05$ and $P < 0.01$. The HOMA- β [10.80 (3.72, 31.40)] of islet β cell in stress period was significantly lower than that in the convalescence [28.42 (6.46, 125.01)] and

control group [21.94 (7.77, 62.01), $P < 0.01$ and $P < 0.05$]. ③ There were positive correlations between the concentration of TNF- α and PI, IRI, C-P and HOMA-IR ($r_1 = 0.292$, $r_2 = 0.344$, $r_3 = 0.397$, $r_4 = 0.324$, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). There were negative correlation between concentration of TNF- α and HOMA- β ($r = -0.235$, $P < 0.05$). **Conclusion** The severer the inflammatory response, the higher PI, IRI and C-P, while the secretion of TI is relatively deficient. Inflammatory response could affect insulin resistance and the secretion function of islet β cell during SHG in critically ill patients.

【Key words】 Critical illness; Stress hyperglycemia; Inflammatory response; Islet β cell; Insulin secretion builder

应激性高血糖(SHG)是危重病患者在多种应激因素(如感染、休克、创伤、手术)等强烈刺激下出现的常见病理现象。有研究显示,创伤后 SHG 与炎症反应程度一致^[1];本课题组前期的研究也显示,炎症介质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与 SHG 的发生具有相关性^[2]。本研究中采用前瞻性研究方法,动态监测危重症 SHG 患者应激期及应激消除期 TNF- α 和胰岛素组分的变化及其相关性,分析炎症反应对胰岛素抵抗(IR)及胰岛 β 细胞分泌功能的影响,探讨 SHG 的发生机制,为临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 诊断标准:①纳入标准:年龄18~78岁者;糖化血红蛋白(HbA1c)4.5%~6.1%者;体质指数(BMI) ≤ 25 kg/m²者;随机测定2次以上血糖,空腹血糖(FPG) > 6.1 mmol/L或者随机血糖 > 10 mmol/L者。②排除标准:有糖尿病史者;甲状腺疾病、肾上腺疾病及其他内分泌疾病者;入院后予免疫抑制剂治疗者。③SHG危重症诊断符合文献^[3]标准:患者由各种疾病或创伤等引起机体内环境失衡,单个或多器官功能障碍。

1.2 一般资料:选取2009年11月至2010年6月宁夏医科大学附属医院重症监护病房(ICU)的SHG患者。共计45例符合标准者入选,其中男35例,女10例;年龄22~78岁,平均(49.6 \pm 15.5)岁;BMI 18.2~24.8 kg/m²,平均(22.8 \pm 2.3) kg/m²;APACHE I 评分5~38分,平均(15.3 \pm 9.2)分。原发病:急性创伤25例,肠梗阻及腹腔感染5例,脑血管疾病4例,重症肺炎4例,颅内肿瘤术后2例,消化道出血2例,其他危重症3例。健康对照组:选取同期健康体检者25例,其中男20例,女5例;年龄26~65岁,平均(43.0 \pm 11.9)岁;BMI 19.2~24.6 kg/m²,平均(21.6 \pm 1.8) kg/m²。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.03.013

基金项目:宁夏回族自治区医疗卫生科研计划项目(2009035)

作者单位:750004 银川,宁夏医科大学(马春霞);宁夏医科大学附属医院 ICU(曹相原)

通信作者:曹相原,Email:c_xyuan@sina.com.cn

1.3 SHG 分期:根据临床炎症反应状态,将45例SHG患者按病程分为应激期和应激消除期。应激期:发病24 h内入科的危重症SHG患者。应激消除期:休克纠正,血压正常[平均动脉压 ≥ 65 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)];缺氧纠正,停用呼吸机下动脉血氧分压(PaO₂) ≥ 60 mm Hg或恢复到以前水平;乳酸正常;全身炎症反应综合征(SIRS)消除。

1.4 检测指标及方法:应激期患者采血前2 h控制使用任何直接引起血糖升高的液体和药物(如胰岛素、葡萄糖、氨基酸、脂肪乳、激素等),并在采血前8 h禁食。应激消除期患者达到应激消除条件,采血前6 h未给予任何剂型胰岛素治疗,采血前8 h禁食、未静脉滴注任何直接引起血糖升高的液体和药物。健康对照组采血前8 h禁食。分别记录应激期与应激消除期患者生命体征及治疗情况,取外周血5~6 ml,注入两个未加抗凝剂的预冷试管中,一管用于检测血糖等实验室指标;另一管待血液凝固后离心15 min取血清,置-80℃下冻存待测。

1.4.1 TNF- α 的检测:采用单克隆双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定TNF- α 含量,试剂盒由上海船夫公司提供。

1.4.2 胰岛素组分及血糖的检测:胰岛素原(PI)和真胰岛素(TI)采用ELISA法测定,试剂盒均由美国DRG公司提供;免疫反应性胰岛素(IRI)采用放射免疫法测定,试剂盒由北京原子高科股份有限公司提供;C-肽(C-P)测定采用化学发光免疫分析法,试剂盒由美国SMSD公司提供;血糖测定采用己糖激酶法。

1.4.3 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)的计算:HOMA-IR=空腹真胰岛素(FINS) \times FPG/22.5, HOMA- β =20 \times FINS/(FPG-3.5)。

1.5 统计学处理:采用SPSS 15.0统计软件。对数据进行正态性检验,符合正态分布的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;对呈偏态分布的数据进行自然对数处理后,若呈正态分布则以几何均数[1个标准差(1 s)区间]表示,若仍呈偏态分布则以中位数

表 1 SHG 患者应激前后及健康对照组血糖、TNF- α 、胰岛 β 细胞分泌组分比较

组别	例数	血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TNF- α [M(Q _R), ng/L]	胰岛 β 细胞分泌组分[M(Q _R)]			
				PI(pmL/L)	IRI(mU/L)	C-P(μ g/L)	TI(mU/L)
SHG 应激期	45	10.04 \pm 2.43 ^{ad}	13.70(11.77, 20.00) ^{ad}	6.20(3.22, 9.27) ^{ac}	13.45(9.88, 19.88) ^{ac}	3.01(2.37, 4.00) ^{ac}	3.68(1.57, 7.70)
SHG 应激消除期	33	6.09 \pm 0.84	11.58(8.80, 13.22)	1.54(0.36, 11.82)	10.80(5.35, 12.60)	2.42(1.17, 3.56) ^b	3.42(2.41, 7.40)
健康对照组	25	4.87 \pm 0.56	9.27(7.48, 12.16)	2.20(1.88, 4.54)	5.50(4.00, 8.00)	1.15(0.87, 1.76)	1.46(0.35, 4.90)
F 值		57.184	15.509	4.466	17.951	19.323	2.976
P 值		0.000	0.000	0.015	0.000	0.000	0.226

注:SHG:应激性高血糖, TNF- α :肿瘤坏死因子- α , PI:胰岛素原, IRI:免疫反应性胰岛素, C-P: C-肽, TI:真胰岛素, 与健康对照组比较, * $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与 SHG 应激消除期比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

(四分位数间距)[M(Q_R)]表示。满足正态分布及方差齐性时采用单因素方差分析, 两两比较采用 q 检验, 不满足者采用非参数检验; 相关性分析采用 Spearman 相关; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况: 45 例患者住 ICU 时间 1~30 d, 平均(9.06 \pm 8.12) d; 机械通气时间 1~28 d, 平均(7.68 \pm 6.45) d; 28 d 时存活 33 例, 死亡 12 例。

2.2 血糖及 TNF- α (表 1): SHG 患者应激期血糖及 TNF- α 水平显著高于应激消除期及健康对照组(均 $P < 0.01$)。

2.3 胰岛 β 细胞分泌组分(表 1): SHG 患者应激期 PI、IRI 及 C-P 水平均高于应激消除期和对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而 3 组间 TI 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4 HOMA- β 及 HOMA-IR(表 2): SHG 应激期 HOMA-IR 明显高于健康对照组及应激消除期, HOMA- β 则明显低于健康对照组及应激消除期($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且应激消除期 HOMA-IR 明显高于健康对照组($P < 0.01$)。

表 2 SHG 患者应激前后及健康对照组胰岛 β 细胞功能指标比较[几何均数(1 s 区间)]

组别	例数	HOMA-IR	HOMA- β
SHG 应激期	45	5.17(3.41, 11.51) ^{ac}	10.80(3.72, 31.40) ^{bd}
SHG 应激消除期	33	3.24(1.51, 6.95) ^a	28.42(6.46, 125.01)
健康对照组	25	1.14(0.81, 1.79)	21.94(7.77, 62.01)
F 值		2.120	5.152
P 值		0.046	0.008

注:SHG:应激性高血糖, HOMA-IR:胰岛素抵抗指数, HOMA- β :胰岛 β 细胞功能指数; 与健康对照组比较, * $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与 SHG 应激消除期比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

2.5 SHG 患者 TNF- α 与胰岛 β 细胞分泌组分及 HOMA-IR、HOMA- β 的相关性分析(表 3): TNF- α 与 PI、IRI、C-P 及 HOMA-IR 呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 与 HOMA- β 呈负相关($P < 0.05$), 但

与血糖及 TI 无相关性(均 $P > 0.05$)。

表 3 SHG 患者 TNF- α 与胰岛 β 细胞分泌组分及功能指标的相关性分析

指标	r 值	P 值	指标	r 值	P 值
TNF- α 与血糖	0.225	0.057	TNF- α 与 TI	-0.059	0.624
TNF- α 与 PI	0.292	0.013	TNF- α 与 HOMA-IR	0.324	0.005
TNF- α 与 IRI	0.344	0.003	TNF- α 与 HOMA- β	-0.235	0.049
TNF- α 与 C-P	0.397	0.000			

注:SHG:应激性高血糖, TNF- α :肿瘤坏死因子- α , PI:胰岛素原, IRI:免疫反应性胰岛素, C-P: C-肽, TI:真胰岛素, HOMA-IR:胰岛素抵抗指数, HOMA- β :胰岛 β 细胞功能指数

3 讨论

SHG 是危重病患者常见的病理现象, 且随着血糖的升高, 并发症发生率和病死率显著增加。研究显示, SHG 的发生是 IR 及胰岛 β 细胞功能减退联合作用的结果^[4]。有关糖尿病的研究显示, TNF- α 通过抑制胰岛素受体底物-1(IRS-1)的酪氨酸磷酸化而介导 IR^[5]; TNF- α 通过减少葡萄糖转运因子 4(GLUT-4)的 mRNA 表达, 抑制 GLUT-4 翻译, 使 GLUT-4 合成减少^[6], 从而抑制胰岛素刺激的葡萄糖转运; TNF- α 还可直接或间接引起胰岛 β 细胞损害^[6-7]。在胰腺缺血/再灌注(I/R)损伤模型大鼠中发现, 血 TNF- α 水平升高与细胞凋亡指数有相关性; 使用抗 TNF- α 单克隆抗体后可阻止细胞凋亡的发生, 并减轻细胞损伤, 说明 TNF- α 是造成胰腺细胞凋亡及损伤的重要介质^[7]。Roggli 等^[8]研究发现, TNF- α 可改变胰岛基因的表达, 生成微小的 RNA(MicroRNA), 使胰岛 β 细胞分泌障碍及细胞凋亡, TNF- α 与其他细胞因子的协同作用可加速 β 细胞功能损伤和破坏。Wachlin 等^[9]将鼠胰岛 β 细胞与 TNF- α 、白细胞介素-1(IL-1)和 γ -干扰素(IFN- γ)组合预处理, 可诱导产生大量的一氧化氮(NO), 引起 DNA 链断裂, 并抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌。

本研究结果显示危重症 SHG 患者存在 IR 及

胰岛 β 细胞功能不全现象,提示 IR 合并胰岛素分泌功能障碍在 SHG 发生中发挥重要作用,这与国内学者王占科等^[10]研究结果一致;而且应激期患者血清 TNF- α 水平的升高与 HOMA- β 呈显著负相关,与 HOMA-IR 呈显著正相关,提示 TNF- α 在危重症 SHG 患者胰岛 β 细胞功能不全和 IR 中发挥重要作用。本课题组前期的临床研究显示,SHG 患者胰岛 β 细胞功能存在着分泌组分的异常^[11]。本研究结果显示,应激期时 PI、IRI 及 C-P 水平明显高于应激消除期和健康对照组,而 TI 无明显差异。TI 是胰岛素中真正有生物活性的部分,与胰岛素受体结合后可激活一系列信号转导过程,从而发挥其降血糖等生理作用。外源性胰岛素为 TI,故可以补充体内 TI 含量来发挥降血糖作用。马博清等^[12]研究表明,随着胰岛 β 细胞功能减退, TI 与 IRI 的相关性逐渐降低,当胰岛 β 细胞功能受损较严重时, TI 与 IRI 测定值的差距增大,相关性较差,此时 IRI 水平不能真实反映胰岛 β 细胞功能,会因 PI 的影响而过高估计 IRI 水平。既往高胰岛素原血症被认为是由于 IR 和持续的高血糖导致未成熟分泌颗粒释放较多的相关 PI 和中间转换产物。但 Røder 等^[13]研究发现, IR 并不能解释 PI 分泌增高和不成比例的增高。Rachman 等^[14]研究发现, 2 型糖尿病存在着高胰岛素原血症,是原发的胰岛 β 细胞功能受损的表现,是 PI 向胰岛素转化过程中出现障碍所致。正常情况下, PI 经胰岛素原转换酶(PC1、PC2)和羧基肽酶(CPH)转换为等克分子数的胰岛素和 C-P^[15]。而本研究表明,应激期 TI 分泌量相对升高的血糖及 IR 而言仍显不足,但应激期 C-P 水平显著高于应激消除期及健康对照组, TI 和 C-P 的分泌水平未呈现出一致的趋势。说明危重症 SHG 患者应激期胰岛 β 细胞分泌组分 PI 和 C-P 存在异常,推断 PI 在转换为胰岛素和 C-P 的过程中出现障碍。本研究还提示, TNF- α 可能影响 PI 转化的某些环节,从而引起 PI 转化异常。Hostens 等^[16]用炎症因子培育人胰岛 β 细胞,发现 IL-1 β 加 IFN- γ 、IL-1 β 加 TNF- α 可引起 PI 不成比例的增高,而胰岛素浓度降低, PC1、PC2 表达降低,这说明在炎症过程中,炎症因子促使胰岛 β 细胞表型变化,虽仍能合成 PI,但由于 PC1、PC2 的缺乏, PI 转化成胰岛素及 C-P 过程中出现障碍。

综上所述,炎症细胞因子不仅介导了 IR,导致葡萄糖利用障碍,还可引起胰岛 β 细胞功能损伤。因此,早期抗炎治疗,有效地降低 TNF- α 等炎症因子过度升高,可降低 IR,保护胰岛 β 细胞功能,从而改

善危重症 SHG 患者糖代谢障碍。

参考文献

- [1] 赵晓东,孟海东,姚咏明,等.严重创伤患者早期胰岛素强化治疗对血清炎症介质水平的影响.中国危重病急救医学,2005,17:406-408.
- [2] 曹相原,王晓红,马少林,等.应激性高血糖症与胰岛素抵抗的相关因素研究.中国危重病急救医学,2006,18:751-754.
- [3] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes, a systematic overview. *Lancet*, 2000, 355: 773-778.
- [4] Wallander M, Bartnik M, Efendic S, et al. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia*, 2005, 48: 2229-2235.
- [5] Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 1996, 271: 665-668.
- [6] Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem*, 1997, 272: 971-976.
- [7] 薛东波,吕洪光,邢军,等.胰腺缺血-再灌注损伤细胞凋亡及相关因素的研究.中华实验外科杂志,2001,18:125.
- [8] Roggli E, Britan A, Gattesco S, et al. Involvement of microRNAs in the cytotoxic effects exerted by proinflammatory cytokines on pancreatic beta-cells. *Diabetes*, 2010, 59: 978-986.
- [9] Wachlin G, Augstein P, Schröder D, et al. IL-1 β , IFN- γ and TNF- α increase vulnerability of pancreatic beta cells to autoimmune destruction. *J Autoimmun*, 2003, 20: 303-312.
- [10] 王占科,胡新勇,柴长春,等.创伤失血后多器官功能障碍综合征患者胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能的变化及临床价值.中国危重病急救医学,2003,15:43-44.
- [11] 王煜,曹相原,易峰,等.危重症应激患者胰岛 β 细胞分泌第一时相组分的变化及分析.内科急危重症杂志,2008,14:308-310,313.
- [12] 马博清,宋光耀,叶蔚,等.血清真胰岛素与免疫反应性胰岛素、C 肽的相关性分析.中华内分泌代谢杂志,2003,19:291-292.
- [13] Røder ME, Dinesen B, Hartling SG, et al. Intact proinsulin and β -cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22: 609-614.
- [14] Rachman J, Levy JC, Barrow BA, et al. Relative hyperproinsulinemia of NIDDM persists despite the reduction of hyperglycemia with insulin or sulfonylurea therapy. *Diabetes*, 1997, 46: 1557-1562.
- [15] Goodge KA, Hutton JC. Translational regulation of proinsulin biosynthesis and proinsulin conversion in the pancreatic beta-cell. *Semin Cell Dev Biol*, 2000, 11: 235-242.
- [16] Hostens K, Pavlovic D, Zambre Y, et al. Exposure of human islets to cytokines can result in disproportionately elevated proinsulin release. *J Clin Invest*, 1999, 104: 67-72.

(收稿日期:2010-10-31)

(本文编辑:李银平)

作者: 马春霞, 曹相原, MA Chun-xia, CAO Xiang-yuan

作者单位: 马春霞, MA Chun-xia(宁夏医科大学, 银川, 750004), 曹相原, CAO Xiang-yuan(宁夏医科大学附属医院ICU)

刊名: 中国危重病急救医学 

英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE

年, 卷(期): 2011, 23(3)

参考文献(16条)

1. 赵晓东, 孟海东, 姚咏明, 等. 严重创伤患者早期胰岛素强化治疗对血清炎症介质水平的影响. 中国危重病急救医学, 2005, 17:406-408.
2. 曹相原, 王晓红, 马少林, 等. 应激性高糖血症与胰岛素抵抗的相关因素研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18:751-754.
3. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet, 2000, 355:773-778.
4. Wallander M, Bartnik M, Efendic S, et al. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. Diabetologia, 2005, 48: 2229-2235.
5. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha-and obesity-induced insulin resistance. Science, 1996, 271: 665-668.
6. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. J Biol Chem, 1997, 272: 971-976.
7. 薛东波, 吕洪光, 邢军, 等. 胰腺缺血-再灌注损伤细胞凋亡及相关因素的研究. 中华实验外科杂志, 2001, 18:125.
8. Roggli E, Britan A, Gattesco S, et al. Involvement of microRNAs in the cytotoxic effects exerted by proinflammatory cytokines on pancreatic beta-cells. Diabetes, 2010, 59:978-986.
9. Wachlin G, Augstein P, Schröder D, et al. IL-1beta, IFN-gamma and TNF-alpha increase vulnerability of pancreatic beta cells to autoimmune destruction. J Autoimmun, 2003, 20:303-312.
10. 王占科, 胡新勇, 柴长春, 等. 创伤失血后多器官功能障碍综合征患者胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能的变化及临床价值. 中国危重病急救医学, 2003, 15:43-44.
11. 王煜, 曹相原, 易峰, 等. 危重症应激患者胰岛β细胞分泌第一时相组分的变化及分析. 内科急危重症杂志, 2008, 14: 308-310, 313.
12. 马博清, 宋光耀, 叶蔚, 等. 血清真胰岛素与免疫反应性胰岛素、C肽的相关性分析. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19:291-292.
13. Røder ME, Dinesen B, Hartling SG, et al. Intact proinsulin and β-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. Diabetes Care, 1999, 22: 609-614.
14. Rachman J, Levy JC, Barrow BA, et al. Relative hyperproinsulinemia of NIDDM persists despite the reduction of hyperglycemia with insulin or sulfonylurea therapy. Diabetes, 1997, 46:1557-1562.

15. Goode KA, Hutton JC. Translational regulation of proinsulin biosynthesis and proinsulin conversion in the pancreatic beta-cell. Semin Cell Dev Biol, 2000, 11 : 235-242.
16. Hostens K, Pavlovic D, Zambre Y, et al. Exposure of human islets to cytokines can result in disproportionately elevated proinsulin release. J Clin Invest, 1999, 104 : 67-72.

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201103013.aspx