

初诊 2 型糖尿病患者胰岛素强化治疗前后 海马区 NAA/Cr、Cho/Cr 的变化

章 容¹ 戴 武¹ 张 继² 王 松² 廖芳芳³ 叶 军¹ 曹永红¹ 刘 燕¹ 汪运生¹ 张苏皖¹ 匡 蕾¹ 邹玲玲¹

摘要 目的 研究初诊 2 型糖尿病患者胰岛素强化治疗前后海马区 N-乙酰天门冬氨酸复合物(NAA)/肌酸(Cr)、胆碱复合物(Cho)/Cr 的变化。方法 氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)检测 30 例初诊 2 型糖尿病患者双侧海马区 NAA/Cr、Cho/Cr,同时检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、三酰甘油(TG)、胆固醇(CHO)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、HOMA-β 细胞功能指数(HOMA-β)和 HOMA-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。胰岛素强化降糖 10~14 d,血糖达标后复查上述指标予以对比。结果 胰岛素强化治疗后,患者 FPG、2 hPG、TG、CHO、LDL、HOMA-IR 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),HOMA-β 水平升高($P < 0.05$);左右侧海马区 NAA/Cr 升高($P < 0.05$),右侧海马区 Cho/Cr 降低($P < 0.05$),左侧海马区

Cho/Cr 呈下降趋势,但差异无统计学意义;NAA/Cr、Cho/Cr 与血糖、HOMA-β、HOMA-IR 有一定相关性。结论 胰岛素强化治疗初诊 2 型糖尿病,可改善患者血糖、血脂,同时可升高双侧海马区 NAA/Cr、降低右侧海马区 Cho/Cr,其机制可能与血糖降低、胰岛素分泌增加、胰岛素抵抗改善有关。

关键词 磁共振波谱;2 型糖尿病;胰岛素强化;海马

中图分类号 R 445.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)04-0515-04

2 型糖尿病患者存在学习、记忆减退等认知损害^[1],而海马与人类学习、记忆活动密切相关,主管人类的近期记忆^[2]。因此研究海马的功能对于阐明糖尿病患者认知功能障碍的原因十分重要,但是对活体海马的研究一直缺乏有效方法。目前可利用氢质子磁共振波谱(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)测定海马部位的代谢化合物^[3],如 N-乙酰天门冬氨酸复合物(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱复合物(choline compound, Cho)与肌酸(creatine, Cr)等,无创性和无辐射性。研究^[4]表明

2015-01-19 接收

基金项目:安徽省科技厅重点科研项目(编号:12070403043)

作者单位:安徽医科大学附属合肥医院(合肥市第二人民医院)¹ 内分泌科、² 磁共振室、³ 院感科,合肥 230011

作者简介:章 容,男,硕士,主治医师;

戴 武,男,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: dai-wuhf@126.com

regulatory T cells (Treg) and lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with acute myelocytic leukemia (AML). **Methods** The level of peripheral blood lymphocyte subsets and Treg of untreated AML patients and complete remission (CR) patients were tested by flow cytometry and were compared with that of 30 normal controls. **Results** The proportions of Treg were much higher in untreated AML patients and CR patients than in normal controls, while the mean proportion of Treg in untreated AML patients was higher than that in CR patients ($P < 0.05$). The proportions of NK (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) cells in untreated AML patients and CR patients were both decreased compared with normal controls, and the mean proportion of NK cells in untreated AML patients was lower than that in CR patients ($P < 0.05$). Compared with the normal controls, the proportions of CD3⁺T cell, CD4⁺T cell and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ decreased in untreated AML patients ($P < 0.05$), but the proportions of CD8⁺T cell was higher than in normal controls; the proportions of CD3⁺T cell, CD4⁺T cell, CD8⁺T cell and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in CR patients were close to the proportions in normal controls, but there was significant difference between CR patients and untreated AML patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The increase of Treg, CD8⁺T cell and decrease of NK cells, CD3⁺T cell, CD4⁺T cell, and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood of patients with AML indicate that the immune function of patients with AML is depressed. Treg control the immune response of CD8⁺T cells at the same time inhibit the natural immune response of NK cells, playing a major role in the disorders of CD4⁺T cells and CD8⁺T cell balance and closely relate with the development of AML. The immune treatment of patients with AML will be optimised by reducing the amount of Treg or removing the suppression function.

Key words acute myelocytic leukemia; Treg; lymphocyte subsets; NK cells; tumor immunity

胰岛素影响认知功能,目前关于胰岛素治疗,特别是胰岛素强化治疗对初诊2型糖尿病患者海马神经生化指标变化的影响鲜有报道。该研究采用 ^1H -MRS评估胰岛素强化治疗前后初诊2型糖尿病患者海马区NAA/Cr、Cho/Cr的变化,并阐明其与血糖、血脂水平和胰岛素的相关性。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2013年1月~2014年6月在合肥市第二人民医院内分泌科住院的初诊2型糖尿病患者30例,其中男16例,女14例;年龄 $37 \sim 59$ (46.93 ± 6.13)岁;均符合1999年WHO糖尿病诊断标准诊断。入选患者空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 11.1 mmol/L和(或)餐后2h血糖(2 hour postprandial glucose, 2 h PG) ≥ 16.7 mmol/L,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) $\geq 9\%$ 。排除标准:①已服用降糖、降脂药物;②服用改善认知及抗抑郁和抗精神病药物;③中枢神经系统疾病;④感染、创伤、酮症酸中毒、高血糖高渗等应激状态;⑤严重心、肝、肾疾病;⑥肿瘤、结核等消耗性疾病;⑦甲状腺功能指标异常;⑧酒精和(或)药物依赖史;⑨体内安装金属材料不能接受磁共振检查。经患者知情同意和医院伦理道德委员会同意。

1.2 方法 所有受试者试验前1d实行糖尿病饮食,避免剧烈活动,禁止吸烟和饮用兴奋性饮料。入组次日检测FPG、2h PG、HbA1c、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、三酰甘油(triglyceride, TG)、胆固醇(cholesterol, CHO)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL),计算HOMA- β 细胞功能指数(HOMA-beta cell function index, HOMA- β)和HOMA-胰岛素抵抗指数(HOMA-insulin resistance index, HOMA-IR)。HOMA- $\beta = 20 \times \text{FINS} / (\text{FPG} - 3.5)$; HOMA-IR = $\text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$ 。 ^1H -MRS(德国西门子高场强1.5 T超导磁共振)检测双侧海马区NAA/Cr、Cho/Cr。采用门冬胰岛素(丹麦诺和诺德公司),经胰岛素泵(美国MinMed 712)皮下持续输注强化治疗10~14d,使FPG < 6.1 mmol/L、2h PG < 7.8 mmol/L。血糖达标后停用胰岛素,隔天复查FPG、2h PG、FINS、TG、CHO、LDL、HDL,计算HOMA- β 、HOMA-IR。 ^1H -MRS复测NAA/Cr、Cho/Cr,并与治疗前相比较。同期用 ^1H -MRS检测健康体检者16例作为健康对照组,其中男8例,女8例;年龄 $40 \sim 55$ (45.81

± 5.64)岁。

1.3 成像方法和技术 研究对象静息15 min,摆好扫描位置, ^1H -MRS检查:①常规扫描:应用SE序列行头颅磁共振扫描。常规扫描用于 ^1H -MRS采集的定位,同时除外所选对象中有脑积水、脑梗塞、颅内肿瘤等病变。② ^1H -MRS采集技术参数:自动预扫描程序完成增益调节、匀场、水抑制和无水抑制扫描。磁共振扫描仪自带软件自动完成基线校准、信号磁共振扫描仪自带软件自动完成基线校准、信号平均、代谢物识别、各代谢物波峰值计算。见图1。各代谢物的化学频移位置:NAA 2.0 ppm、Cho 3.2 ppm、Cr 3.0 ppm,以Cr为内参照计算各代谢物的相对浓度。

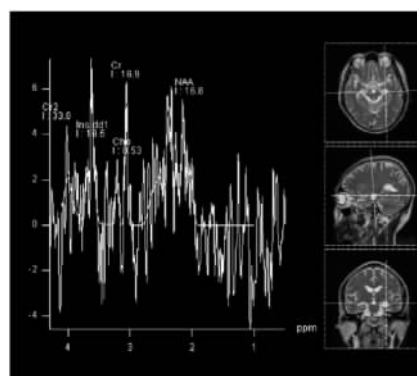


图1 ^1H -MRS检测NAA、Cho、Cr波谱值示意图

1.4 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;部分数据经对数转换后进行统计分析,治疗前后比较采用配对 t 检验,两组均数比较采用两独立样本 t 检验,相关指标采用Spearman相关系数分析。

2 结果

2.1 胰岛素强化治疗前后血糖、血脂、HOMA- β 、HOMA-IR结果比较 胰岛素强化治疗后,FPG、2h PG明显降低($P < 0.01$),TG、CHO、LDL、HOMA-IR降低($P < 0.05$),HOMA- β 较治疗前明显升高($P < 0.05$),HDL有所下降,但差异无统计学意义。见表1。

2.2 健康对照组和胰岛素强化治疗前后海马区磁共振波谱值比较 初诊2型糖尿病患者与健康对照组相比,左右侧海马区NAA/Cr明显降低($P < 0.01$),Cho/Cr明显升高($P < 0.05$);与治疗前相比,胰岛素强化治疗后左右侧海马区NAA/Cr明显升高($P < 0.05$),右侧海马区Cho/Cr降低($P <$

0.05) 左侧海马区 Cho/Cr 虽呈下降趋势,但差异无统计学意义。见表2。

表1 胰岛素强化治疗前后血糖、血脂、
HOMA- β 、HOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	胰岛素治疗前	胰岛素治疗后	t 值
FBG (mmol/L)	13.75 $\pm$ 1.86	5.20 $\pm$ 0.52**	10.652
2 h PG (mmol/L)	22.58 $\pm$ 2.95	7.02 $\pm$ 0.61**	11.103
TG (mmol/L)	2.48 $\pm$ 1.02	2.13 $\pm$ 1.24*	6.528
CHO (mmol/L)	4.58 $\pm$ 0.75	4.09 $\pm$ 0.80*	5.249
LDL (mmol/L)	2.70 $\pm$ 0.78	2.07 $\pm$ 0.68*	6.324
HDL (mmol/L)	1.05 $\pm$ 0.32	0.98 $\pm$ 1.19	1.979
HOMA- β	37.72 $\pm$ 8.94	98.68 $\pm$ 10.60*	4.980
HOMA-IR	9.97 $\pm$ 1.61	4.12 $\pm$ 0.85*	4.542

与治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表2 海马区磁共振波谱值比较($\bar{x} \pm s$)

项目	健康对照组	胰岛素治疗前	胰岛素治疗后
左侧海马			
NAA/Cr	1.68 $\pm$ 0.75	0.84 $\pm$ 0.20**	1.13 $\pm$ 0.58 Δ
Cho/Cr	0.58 $\pm$ 0.18	0.95 $\pm$ 0.42*	0.89 $\pm$ 0.24
右侧海马			
NAA/Cr	2.42 $\pm$ 0.87	1.41 $\pm$ 0.57**	2.12 $\pm$ 0.93 Δ
Cho/Cr	0.76 $\pm$ 0.33	1.13 $\pm$ 0.56*	0.90 $\pm$ 0.27 Δ

与健康对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与治疗前比较: $\Delta P < 0.05$

2.3 NAA/Cr、Cho/Cr 分别与年龄、血糖、血脂、HOMA- β 、HOMA-IR 的相关分析 $r \geq 0.7$ 为高度相关, $0.4 \leq r < 0.7$ 为中度相关, $r < 0.4$ 为低度相关。NAA/Cr、Cho/Cr 与年龄高度相关,与血糖、HOMA- β 、HOMA-IR 有一定相关性,与血脂相关性较小。见表3。

表3 NAA/Cr、Cho/Cr 分别与年龄、血糖、血脂、
HOMA- β 、HOMA-IR 相关分析

项目	NAA/Cr		Cho/Cr	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	-0.789	0.009	0.804	0.014
FBG	-0.581	0.032	0.601	0.027
2 hPG	-0.635	0.033	0.628	0.021
TG	-0.388	0.042	0.374	0.086
CHO	-0.269	0.120	0.274	0.055
LDL	-0.387	0.025	0.352	0.064
HDL	0.218	0.044	-0.259	0.037
HOMA- β	0.412	0.036	-0.498	0.044
HOMA-IR	-0.473	0.047	0.474	0.028

3 讨论

本研究检测的糖尿病患者海马区神经递质为

NAA、Cho 和 Cr。现认为 NAA 主要在神经细胞线粒体内合成代谢,可作为神经细胞破坏程度的一种标志物,反映神经细胞的密度和完整性;Cho 是乙酰胆碱的前体,与情绪、识别、记忆等行为有关,破坏胆碱能神经系统可损害中枢神经系统功能^[5];Cr 主要存在于神经细胞和胶质细胞中,是能量代谢的产物,通常不受各种病理状态的影响,常被用作与其他代谢物比较的标准^[6]。以 Cr 为参照的 NAA/Cr 和 Cho/Cr 比值可很好地反映 NAA 和 Cho 的浓度变化。

研究^[7]提示糖尿病患者常出现神经细胞丢失和损伤,线粒体功能失调,NAA 浓度降低,糖尿病能加速海马区的萎缩以及脑的衰老。本研究中初诊2型糖尿病患者治疗前左右侧海马区 NAA/Cr 已显示降低,提示糖尿病患者在早期海马区神经细胞可能已有退行性改变或一定程度损害。研究同时显示患者海马区 Cho/Cr 升高,可能是脑组织对乙酰胆碱合成和利用减少的一种适应性反应。有研究^[8]表明认知功能损害患者胆碱酯酶活性增强,促使 Cho 增高以代偿胆碱能神经细胞功能及完整性的损害。本研究表明2型糖尿病患者在初诊断时可能已经存在脑功能退化的高风险,故糖尿病患者容易发生认知功能障碍。胰岛素强化治疗后,左右侧海马区 NAA/Cr 升高,右侧海马 Cho/Cr 下降,同时血糖水平明显降低,血脂有所改善,胰岛素分泌增加以及胰岛素抵抗水平下降,提示短期胰岛素强化治疗初诊2型糖尿病可改善患者血糖、血脂水平,同时有延缓患者中枢神经系统认知功能损害的可能。此外,本研究表明胰岛素强化治疗后患者左侧海马区 Cho/Cr 下降不明显,这可能是由于人类绝大多数为左侧优势半球,其血供相对丰富,如果因高血糖等因素导致神经细胞代谢障碍,左侧海马可能相对右侧海马更不容易耐受,损伤后更不容易恢复^[9]。

本实验相关性分析显示 NAA/Cr、Cho/Cr 与年龄、血糖相关,与相关研究^[10]结果基本一致。有研究^[11]表明糖尿病患者血脂水平升高与认知功能损伤有关,本研究显示血脂相关性较小,可能因为入选患者均为初诊糖尿病,予以胰岛素强化治疗,随着血糖降低,脂代谢紊乱同时得到纠正,长期高脂血症对认知功能影响情况有待进一步研究。研究^[12]提示认知功能与高胰岛素血症有关,本研究显示 NAA/Cr、Cho/Cr 与 HOMA- β 、HOMA-IR 有一定相关性,目前认为胰岛素不仅是影响能量合成的重要激素,同时其在脑内发挥着神经营养作用。胰岛素的应用对于胰岛素受体分布密集的神细胞有支持和保护

作用,但使用不当可带来高胰岛素血症和低血糖,故也有研究^[13]表明使用胰岛素有可能加重糖尿病患者的认知损害。本研究采用胰岛素泵进行短期胰岛素强化治疗,故高胰岛素血症和低血糖风险相对较低。

参考文献

- [1] Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia [J]. *Diabet Med* 1999, 16(2):93-112.
- [2] Foster T C. Involvement of hippocampal synaptic plasticity in age-related memory decline [J]. *Brain Res Brain Res Rev* 1999, 30(3):236-49.
- [3] Sinha S, Ekka M, Sharma U, et al. Assessment of changes in brain metabolites in Indian patients with type-2 diabetes mellitus using proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *BMC Res Notes* 2014(7):41.
- [4] Park C R. Cognitive effects of insulin in the central nervous system [J]. *Neurosci Biobehav Rev* 2001, 25(4):311-23.
- [5] Rosen C J, Klibanski A. Bone, fat and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis [J]. *Am J Med* 2009, 122(5):409-14.
- [6] Théberge J, Al-Semaan Y, Williamson P C, et al. Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS [J]. *Am J Psychiatry* 2003, 160(12):2231-3.
- [7] Frederick B D, Lyoo I K, Satlin A, et al. *In vivo* proton magnetic resonance spectroscopy of the temporal lobe in Alzheimer's disease [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004, 28(8):1313-22.
- [8] den Heijer T, Sijens P E, Prins N D, et al. MR spectroscopy of brain white matter in the prediction of dementia [J]. *Neurology* 2006, 66(4):540-4.
- [9] 周红, 卢万俊, 滕皋军, 等. 2型糖尿病患者认知功能及海马氢质子磁共振波谱研究 [J]. *中国医学影像技术* 2009, 25(8):1367-70.
- [10] Brooks J C, Roberts N, Kemp G J, et al. A proton magnetic resonance spectroscopy study of age-related changes in frontal lobe metabolite concentrations [J]. *Cereb Cortex* 2001, 11(7):598-605.
- [11] 牛明佳, 方元, 尹福在, 等. 2型糖尿病患者血糖、血脂与轻度认知功能损害的关系 [J]. *医学临床研究* 2011, 28(11):2071-3.
- [12] Zhong Y, Miao Y, Jia W P, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance and cognitive decline in older cohort [J]. *Biomed Environ Sci* 2012, 25(1):8-14.
- [13] Zhao Q H, Luo Y M, Zhou B, et al. Insulin aggravates amyloid deposition and cognition impairment in an AD-like rat model [J]. *Neuroscience Bulletin* 2005, 21(6):408-12.

Changes of Cho/Cr and NAA/Cr in hippocampus, before and after intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients

Zhang Rong¹, Dai Wu¹, Zhang Ji², et al

(¹Dept of Endocrinology, ²Magnetic Resonance Image Room Hospital, Hefei Hospital Affiliated to Medical University of Anhui. The Second People's Hospital of Hefei Hefei 230011)

Abstract Objective Changes in hippocampus N-acetyl aspartic acid compound (NAA)/creatinine (Cr), choline compound (Cho)/Cr before and after treatment of intensive insulin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. **Methods** Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) was detected in 30 cases of newly diagnosed type 2 diabetic patients with bilateral hippocampal NAA, Cho and Cr ratio, the simultaneous detection of FPG, 2 hPG, HbA_{1c}, TG, CHO, LDL, HDL, HOMA-β and HOMA-IR. Treated with insulin pump intensive 10 ~ 14 days, the blood glucose level after the review index was compared. **Results** After intensive insulin therapy, patients with FPG, 2 hPG, TG, CHO, LDL, HOMA-IR decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), HOMA-β increased ($P < 0.05$); the left and right hippocampus NAA/Cr increased ($P < 0.05$), the right hippocampus Cho/Cr decreased ($P < 0.05$), left hippocampus Cho/Cr area decreased, but no statistical difference. The relationship between NAA/Cr, Cho/Cr and blood glucose, HOMA-β, HOMA-IR. **Conclusion** Intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes can improve blood glucose, blood lipids, and elevate NAA/Cr, bilateral hippocampus decreased Cho/Cr on the right side of the hippocampus, and its mechanism may be related to decrease of blood sugar, increase in insulin secretion, insulin resistance improvement.

Key words magnetic resonance spectroscopy; type 2 diabetes mellitus; intensive insulin treatment; hippocampus