

## 烧伤后胰岛素抵抗的实验研究

陈新龙, 夏照帆\*, 韦多, 田建广, 郇京宁, 路卫, 唐洪泰, 朱世辉

(第二军医大学长海医院烧伤科, 上海 200433)

**[摘要]** 目的: 探讨大鼠烧伤后葡萄糖耐量, 胰岛素敏感性指数和正常血糖高胰岛素钳夹的变化情况, 证实烧伤后存在胰岛素抵抗。方法: 6周龄SD大鼠(体质量160~170g)随机分为假烫伤组和烫伤组, 每组8只, 烫伤组大鼠制成烧伤面积为30%的III度烫伤模型, 伤后第3天禁食12h后采血, 用自动血糖仪测定血糖; 用大鼠胰岛素ELISA试剂盒测血浆胰岛素水平和胰岛素敏感性指数(ISI); 测0、30、60、90、120min血糖值, 观察葡萄糖耐量的变化; 伤后第4天观察正常血糖高胰岛素葡萄糖钳夹技术10%葡萄糖总输注率的变化情况。结果: 与假烫伤组相比, 大鼠烧伤后第3天血糖和血浆胰岛素水平显著升高[血糖( $8.94 \pm 2.22$ ) vs ( $6.10 \pm 0.62$ ) mmol/L, 血浆胰岛素浓度( $3.14 \pm 1.08$ ) vs ( $1.06 \pm 0.45$ ) ng/ml,  $P < 0.01$ ], 而ISI显著下降[( $0.58 \pm 0.23$ ) vs ( $1.23 \pm 0.16$ ),  $P < 0.01$ ]。烫伤后第3天葡萄糖耐量实验显示烫伤大鼠对于外源性葡萄糖耐受性在各时间点均明显降低。烫伤后第4天正常血糖高胰岛素钳夹技术检测显示10%葡萄糖输注率较假烫伤组显著下降[( $7.23 \pm 1.35$ ) vs ( $12.31 \pm 0.54$ ) mg/(kg·min),  $P < 0.01$ ]。结论: 大鼠烧伤后可引起糖代谢异常并导致胰岛素抵抗发生。

**[关键词]** 烧伤; 胰岛素抵抗; 葡萄糖耐量; 胰岛素敏感性指数; 正常血糖高胰岛素钳夹

**[中图分类号]** R 644

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2004)10-1049-03

### Insulin resistance following thermal injury: an animal study

CHEN Xin-Long, XIA Zhao-Fan\*, WEI Duo, TIAN Jian-Guang, HUAN Jing-Ning, LU Wei, TANG Hong-Tai, ZHU Shi-Hui  
(Department of Burns, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To investigate the changes of glucose tolerance, insulin sensitivity index and Euglycemic-Hyperinsulinemic glucose clamps after burn in rats, further confirming the existence of insulin resistance following thermal injury.

**Methods:** Sprague-Dawley rats, weighing 160-170 g, were randomized into burn group and control group ( $n = 8$ ). The animals in burn group received 30% total burn surface area (TBSA) full thickness burn injury. After 12 h overnight fasting, plasma insulin concentration and blood glucose were assayed and insulin sensitivity index was calculated 3 d after burn. The rats were injected with 5% glucose (2 g/kg, i.p.) to observe the change of glucose tolerance 3 d after burn. Euglycemic-Hyperinsulinemic Glucose Clamps was performed 4 d after burn. **Results:** The levels of plasma insulin and blood glucose elevated significantly, and insulin sensitivity index reduced significantly 3 d after burn ( $0.58 \pm 0.23$  vs  $1.23 \pm 0.16$ ,  $P < 0.01$ ). Significant difference of glucose tolerance was observed between the 2 groups and the glucose infused rate [mg/(kg·min)] in burned rats was significantly decreased compared with that in control group 4 d after injury ( $7.23 \pm 1.35$  vs  $12.31 \pm 0.54$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Burn causes significant change of glucose metabolism and results in insulin resistance in rats.

**[KEY WORDS]** burn; insulin resistance; glucose tolerance tests; insulin sensitivity index; euglycemic-hyperinsulinemic glucose clamps

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(10): 1049-1051]

\* 研究者已经发现烧伤后存在胰岛素功能和糖代谢异常, 通过葡萄糖耐量实验证实烧伤后存在胰岛素抵抗<sup>[1]</sup>。而葡萄糖耐量实验测定的胰岛素敏感性受到胰岛素缺乏的影响, 胰岛素分泌功能减弱, 此模型高估胰岛素敏感性<sup>[2]</sup>。空腹胰岛素、空腹血糖与胰岛素比值、葡萄糖耐量等指标有明显的缺点, 这些指标有的不适用于B细胞功能不良的患者, 有的即使在非糖尿病中使用也造成“误判”和“失真”<sup>[2]</sup>。目前世界公认的测定机体胰岛素抵抗的“金标准”是正常血糖高胰岛素葡萄糖钳夹技术(euglycemic insulin clamp), 而除此以外的任何胰岛素敏感性评估方法

都不能与之相比拟<sup>[2]</sup>。本研究采用3项胰岛素抵抗的检测指标探讨烧伤后胰岛素抵抗的存在, 为进一步探讨烧伤后胰岛素抵抗的机制提供基础。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料和试剂 大鼠胰岛素ELISA试剂盒

\* [基金项目] 国家自然科学基金(30271340); 国家重点基础研究规划(“973”计划)课题(G1999054309); 国家高新技术发展规划(“863”计划)课题(2001AA21604)。

[作者简介] 陈新龙(1966-), 男(汉族), 博士, 主治医师

\* Corresponding author. E-mail: xiazhaofan@hotmail.com

(SPBD); 微量输液泵(WZ-50C2, 浙江大学医学仪器厂); 自动血糖测定仪(Hitachi, 7600-020)。

1.2 烫伤动物模型的制备 SD 大鼠(本校实验动物中心提供), 6 周龄, 体质量 160~170 g, 雌雄不拘, 随机分为烫伤组和假烫伤组, 自由进食水, 每组 8 只大鼠。腹腔注射 2% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉, 背部剔毛, 烫伤组大鼠背部置于 100 沸水中烫 12 s, 制成烫伤面积为 30% 的 III 度烫伤模型(病理证实), 伤后腹腔立即注射乳酸钠林格注射液 5 ml 进行液体复苏; 假烫伤组置于 28~30 温水中假烫 12 s。

1.3 胰岛素敏感性指数 (ISI) 测定 烧伤后第 3 天, 禁食 12 h 后的大鼠, 腹腔注射 2% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉, 心脏采血, 采用自动血糖测定仪测定血糖值; 血液 1 500 r/min 离心 10 min 后采用大鼠胰岛素 ELISA 试剂盒测定血浆胰岛素浓度。ISI 采用适当修饰的公式<sup>[3]</sup>计算:  $ISI = \lg[100 / (\text{血糖值} \times \text{血浆胰岛素浓度})]$ 。

1.4 葡萄糖耐量实验 烧伤后第 3 天, 禁食 12 h 后的大鼠, 腹腔注射 2% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉, 腹腔注射 5% 葡萄糖(2 g/kg)后, 鼠尾采血, 采用自动血糖测定仪测定 0、30、60、90、120 min 的血糖值, 绘制葡萄糖耐量曲线。

1.5 正常血糖高胰岛素葡萄糖钳夹实验 采用 Fisher 等<sup>[4]</sup>的方法进行正常血糖高胰岛素钳夹实验。烧伤后第 4 天, 禁食 5 h 后的大鼠腹腔注射 2% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉, 沿颈部正中切口, 分离出颈静脉, 采用一次性使用静脉留置针穿刺, 插管、固定。一次性使用静脉留置针预先注入少量稀释的肝素钠溶液, 接通静脉输液装置, 然后连接微量输液泵。沿大鼠大腿前内上方行纵形切口, 分离出股静脉, 采用同样方法留置静脉插管, 连接到同一微量输液泵上。由静脉留置针注入少量稀释的肝素钠溶液, 预防血栓形成。稳定 80 min 后, 尾静脉采血测定基础血糖值。采用微量输液泵通过股静脉插管恒速输注生理盐水稀释的胰岛素溶液 [20 mU / (kg · min)]; 通过颈静脉插管输注 10% 葡萄糖溶液。通过尾静脉采血, 用手握型电子血糖仪测定血糖浓度, 根据血糖浓度调整葡萄糖总输注率 (GIR), 以维持血糖浓度稳定在 5.5~6.0 mmol/L。血糖浓度持续稳定 30 min 后, 间隔 10 min 测定血糖值, 计算 5~6 次平均 GIR。

1.6 统计学处理 数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS 11.0 软件进行 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 烧伤后第 3 天两组血糖值、血浆胰岛素浓度和

ISI 结果见表 1。烧伤后第 3 天, 禁食 12 h 大鼠的血糖、胰岛素浓度较对照组显著增加 ( $P < 0.01$ ), ISI 较对照组显著下降 ( $P < 0.01$ )。

表 1 烧伤后第 3 天两组血糖值、血浆胰岛素浓度和 ISI  
Tab 1 Glucose, insulin and insulin sensitivity index between burn and control group 3 d after burn  
( $n = 8, \bar{x} \pm s$ )

Group	Glucose (CB/mm <sup>3</sup> · L <sup>-1</sup> )	Insulin (β <sub>g</sub> /ng · mL <sup>-1</sup> )	ISI
Burn	8.94 ± 2.22**	3.14 ± 1.08**	0.58 ± 0.23**
Control	6.10 ± 0.62	1.06 ± 0.45	1.23 ± 0.16

\*\*  $P < 0.01$  vs control group

2.2 烧伤后第 3 天葡萄糖耐量的变化 结果见图 1。烧伤后第 3 天禁食过夜大鼠, 葡萄糖注射后 0、30、60、90、120 min 各时间点烫伤组血糖值均显著地高于假烫伤组 ( $P < 0.05$ )。

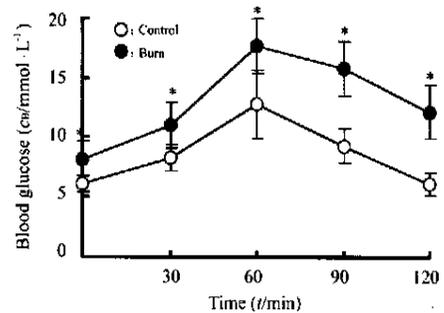


图 1 大鼠烧伤后第 3 天葡萄糖耐量变化

Fig 1 Changes of glucose tolerance 3 d after rats burn

\*  $P < 0.05$  vs control group;  $n = 8$

2.3 烧伤后第 4 天正常血糖高胰岛素葡萄糖钳夹技术的检测 烫伤组大鼠 10% 葡萄糖总输注率 (GIR) 较假烫伤组显著下降 [ $(7.23 \pm 1.35)$  vs  $(12.31 \pm 0.54)$  mg / (kg · min),  $P < 0.01$ ]。

## 3 讨论

血糖水平的稳定有赖于机体葡萄糖产生和利用之间的平衡, 并通过血中激素和细胞因子等物质的调节实现。在正常生理状态下, 胰岛素抵抗的出现标志着机体对于葡萄糖处理能力 (GDR) 的增加滞后于循环中胰岛素水平的增加, 并且伴有胰岛素功能的下降, 包括葡萄糖耐量消减<sup>[5]</sup>。Li 等<sup>[3]</sup>首先在非肥胖、非糖尿病患者中采用胰岛素敏感性指数指标, 并且证实其预测胰岛素抵抗的存在是可信的。

本研究发现大鼠烧伤后第 3 天血糖和血浆胰岛素水平明显升高, 而胰岛素敏感性指数明显下降。因

为本研究在禁食大鼠中进行, 血糖的升高主要由于肝脏葡萄糖产生的增加和胰岛素敏感性组织(骨骼肌和脂肪组织)对葡萄糖利用下降, 烧伤后血浆胰岛素水平伴随血糖升高而反应性地升高。有研究表明血浆葡萄糖升高 0.6 mmol/L 可导致血浆胰岛素水平升高 2 倍<sup>[6]</sup>。本研究结果表明烧伤不仅引起代谢的升高, 而且伴有机体组织对胰岛素敏感性的下降, 然而并不能精确反映胰岛素敏感性组织(骨骼肌和脂肪组织)对于外源性葡萄糖利用率的变化。同时发现烧伤引起葡萄糖耐量明显异常, 表明烧伤导致胰岛素敏感性组织对于外源性葡萄糖的处理能力的下降。正常血糖高胰岛素葡萄糖钳夹技术早已被证实是定量评价胰岛素抵抗和组织对于外源性胰岛素敏感性的一种方法<sup>[7]</sup>。本研究发现在正常血糖高胰岛素葡萄糖钳夹实验中, 烫伤组总葡萄糖输注速率较假烫伤组显著下降, 提示机体在外源性胰岛素刺激下对于外源性葡萄糖利用能力的减弱。这 3 项指标可以从不同的方面来反映烧伤后葡萄糖代谢和胰岛素敏感性的变化, 可以更精确科学地证实了烧伤后出现了葡萄糖代谢的异常和存在明显的胰岛素抵抗现象。

Ikezu 等<sup>[7]</sup>采用离体模型发现烧伤后第 3 天肌肉组织葡萄糖代谢明显异常, 存在胰岛素抵抗现象, 并证实胰岛素抵抗主要在于胰岛素受体后机制的异

常。我们还发现烧伤后胰岛素抵抗呈现动态变化的规律(结果待发表), 严重烧伤后第 3 天达高峰。

### [参考文献]

- [1] Turinsky J, Saba TM, Scovill WA, et al. Dynamics of insulin secretion and resistance after burns[J]. *J Trauma*, 1977, 17(5): 344-350
- [2] 李光伟. 胰岛素敏感性评估及其应用[A]. 见: 李秀钧 主编. 胰岛素抵抗综合征[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 44-54
- [3] LI GW, Lillioja S, Bennett PH, et al. Introduction of a new index of insulin sensitivity. The reciprocal of fasting plasma glucose and insulin product[A]. In Kobe: Proceedings of the 5th International Diabetes Federation Congress, 1994, 167.
- [4] Fisher SJ, Kahn CR. Insulin signaling is required for insulin's direct and indirect action on hepatic glucose production[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(4): 463-468
- [5] Bloomgarden ZT. Insulin resistance, exercise, and obesity[J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(3): 517-522
- [6] Cherrington AD. Control of glucose uptake and release by the liver *in vivo*[J]. *Diabetes*, 1999, 48(5): 1198-1214
- [7] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance[J]. *Am J Physiol*, 1979, 237(3): E214-E223
- [8] Ikezu T, Okamoto T, Yonezawa K, et al. A analysis of thermal injury induced insulin resistance in rodents. Implication of postreceptor mechanisms[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(40): 25289-25295.

[收稿日期] 2004-05-09

[修回日期] 2004-07-19

[本文编辑] 尹 茶

## · 个案报告 ·

### 全内脏反位伴先天性胆总管囊状扩张一例报告

Congenital choledochocyst accompanied by visceral inversion: a case report

秦洪真, 邓高月, 李永焕, 苏苗雷 (解放军第 305 医院普通外科, 北京 100017)

[关键词] 内脏反位; 先天性胆总管囊状扩张

[中图分类号] R 5 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X (2004) 10-1051-01

\*1 临床资料 患者女性, 32 岁, 主因“上腹痛 9 年, 加重 2 周”入院。不伴有发热及腹泻, 无皮肤巩膜黄染病史。查体: 皮肤巩膜无黄染, 心脏各听诊区呈镜影样对称位于右侧, 未闻及杂音。腹平坦, 未见肠型及胃蠕动波, 全腹无压痛, 未触及包块, 肝脾肋下未及, “肝区”无叩痛, 莫非征阴性, 双肾区无叩击痛, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常。

入院后行胸片示: 右位心; 双肺未见异常。MRCP(磁共振水成像): 先天性内脏转位, 肝内胆管、胆囊管、肝总管及胆总管扩张, 胆总管扩张明显(图 1)。上消化道造影: 胃的走行反向。诊断: 先天性胆总管囊状扩张; 右位心、腹腔内脏反位。计划行 Roux-en-Y 手术, 但患者及其家属拒绝手术, 出院。随访半年, 患者无腹痛、发热、黄疸。



图 1 全内脏反位伴先天性胆总管囊状扩张

示胃走行反向, 肝脏位于右侧,  
肝内胆管、胆囊管、肝总管及胆总管扩张

(下转第 1061 页)

\* [作者简介] 秦洪真(1975-), 女(汉族), 主治医师