

从科研角度探索胰岛功能的评估

菲
越
2017
BEYOND FORUM
论今思辨 道本合鸣
论道

4M编号：SACN.DIA.17.06.4146 本材料有效期至 2018 年 12 月

该信息仅作医学和科研参考，赛诺菲不建议以任何所批准的处方信息不符的方式使用本品。本材料仅供医疗卫生专业人士使用

CONTENTS

目 录

01

科研工作中胰岛功能研究进展与热点

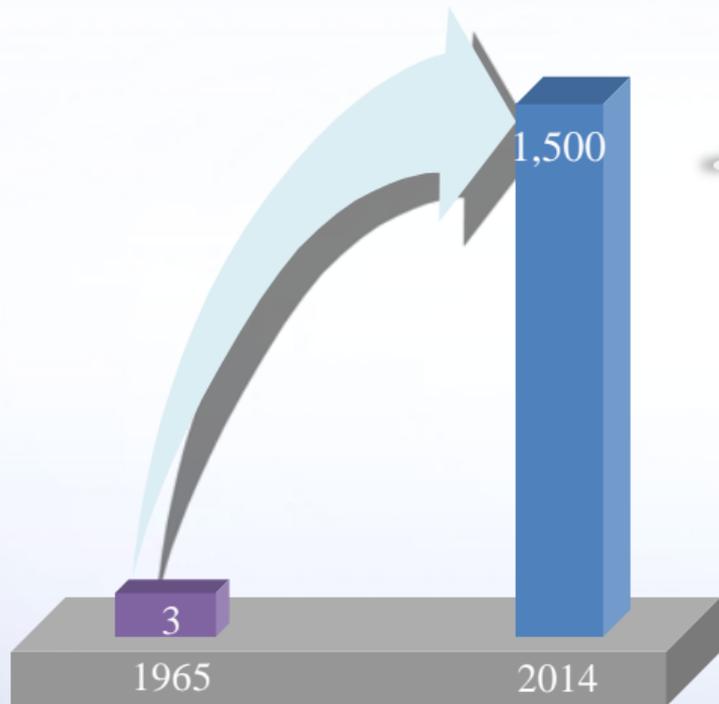
02

科研工作中胰岛功能评估方法的应用

01

科研工作中胰岛功能研究进展与热点

近半个世纪 β 细胞研究现状



根据PubMed检索发现，早在1965年，仅有**3篇**关于 β 细胞的文献，而在2014年，则有**1,500篇**相关文献，而在1965年至2014年期间， β 细胞相关的文献累计**超过20,000篇**

是什么原因带动了对 β 细胞研究的热潮？

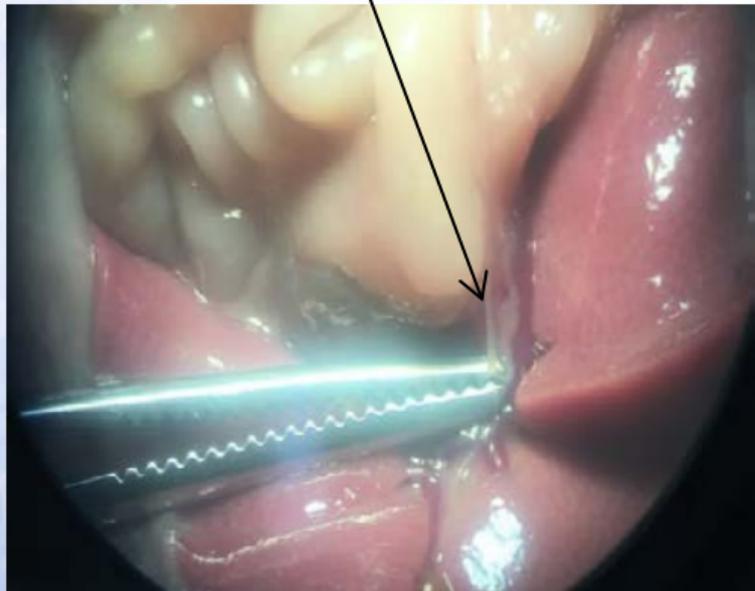
20世纪60年代，首次获得用于体外试验的胰岛

20世纪60年代，Lacy 和 Kostianovsky 通过胶原酶消化技术，分离大鼠胰腺，首次获得了用于体外研究的胰岛

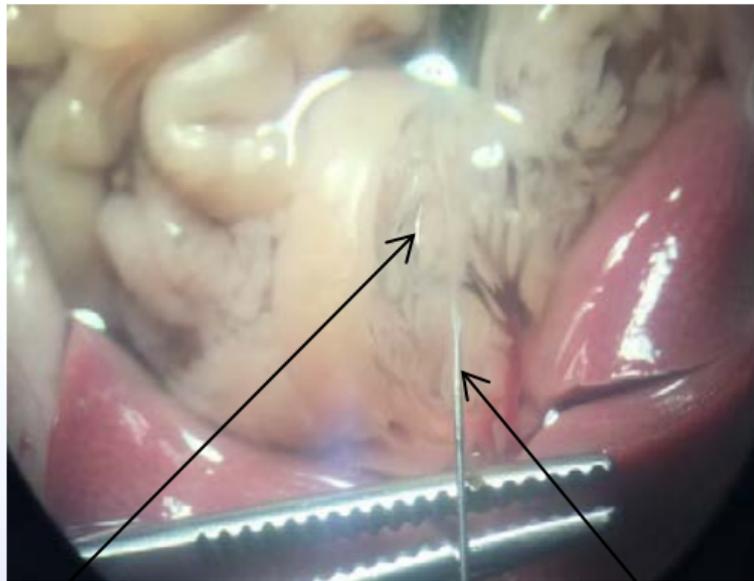
这一成果打开了 β 细胞功能和分子机制、胰岛移植等领域研究的大门

小鼠胰岛分离技术

胆总管



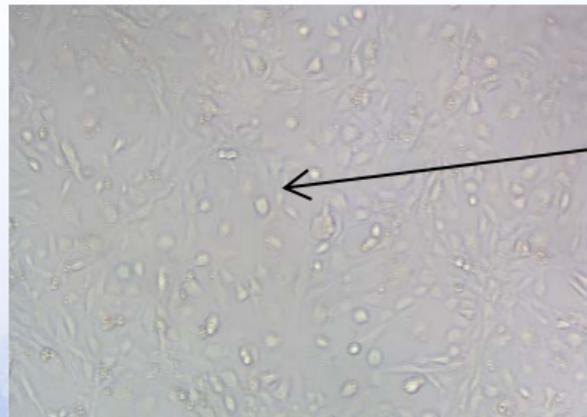
肿胀的胰腺



注射胶原酶V



分离的胰岛

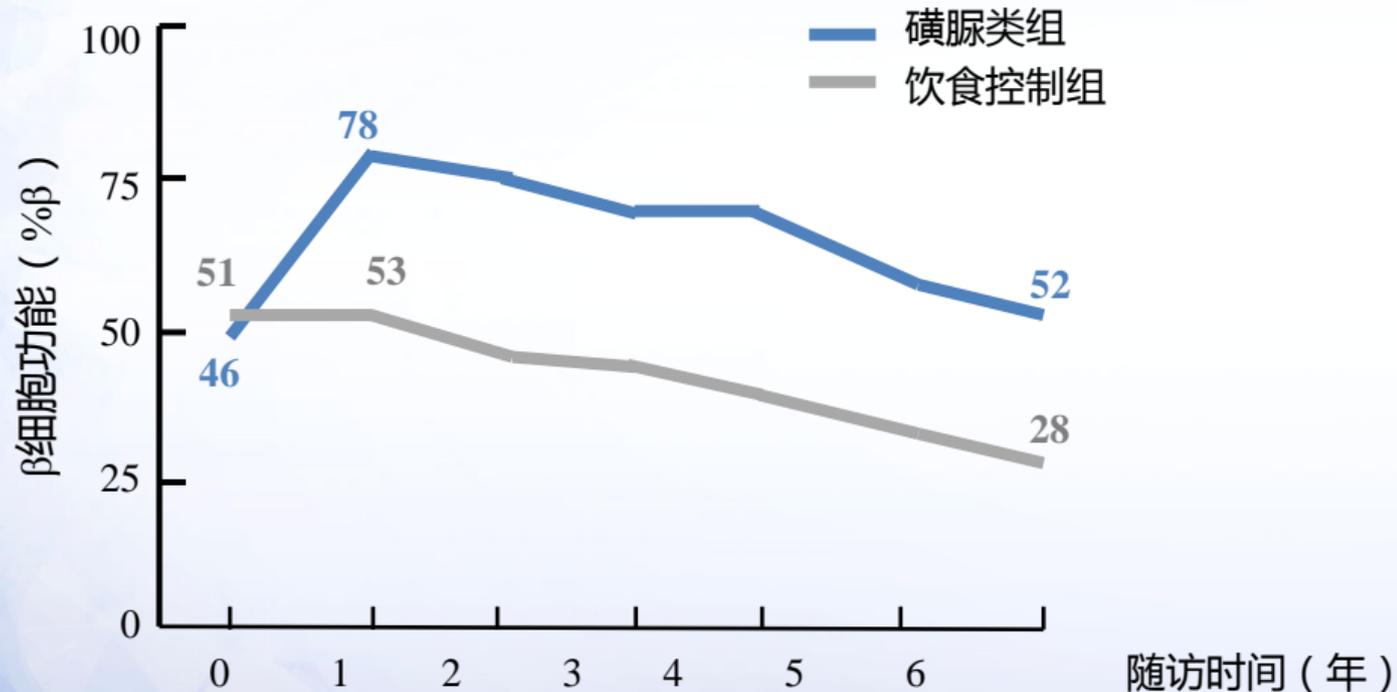


胰岛β细胞

UKPDS

胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能衰竭是T2DM的发病基础，著名的**英国糖尿病前瞻性研究（UKPDS）**结果的发表，使得 β 细胞功能的评估广受瞩目

UKPDS作为一项证实代谢控制价值的里程碑式糖尿病研究，首次使用空腹血糖与**稳态模型（HOMA）**来追踪不同治疗方式的长期有效性

饮食控制组与磺脲类组患者 β 细胞功能变化情况

- UKPDS研究中：
 - 仅接受饮食控制的初诊T2DM患者，在0、1、6年， β 细胞功能分别保留51%、53%和28%
 - 持续使用磺脲类的患者，第一年 β 细胞功能从46%上升至78%，但第6年下降至52%



关于胰岛领域的国际奖项的设立
体现了科研工作中对胰岛功能的重视



Albert Renold教授



Albert Renold奖

- Albert Renold是著名糖尿病专家、EASD创始人之一，先后担任EASD名誉秘书和主席
- 为纪念Albert Renold，EASD于2006年11月设立Albert Renold奖，并于2007年首次颁发，旨在表彰在胰岛领域做出卓越贡献的研究者

2011



Prentki M教授

β细胞与刺激因素诱导的胰岛素分泌的耦联机制
Tricycling along the beta cell and its coupling mechanisms for fuel induced insulin secretion

2012



Eizirik DL教授

糖尿病β细胞凋亡：通向疾病恶化的复杂之路
Beta cell apoptosis in diabetes: a complex road to disaster

2013



Roesman P教授

胰岛：不仅仅是各部分的简单叠加？
The pancreatic islet: more than the sum of its parts?

2014



Kahn S教授

T2DM的β细胞：始于临床实践的经验教训
The beta cell in type 2 diabetes: lessons starting at the bedside

2015



Hattersley A教授

深入了解单基因糖尿病患者的β细胞功能
Insights into the beta cell from patients with monogenic diabetes

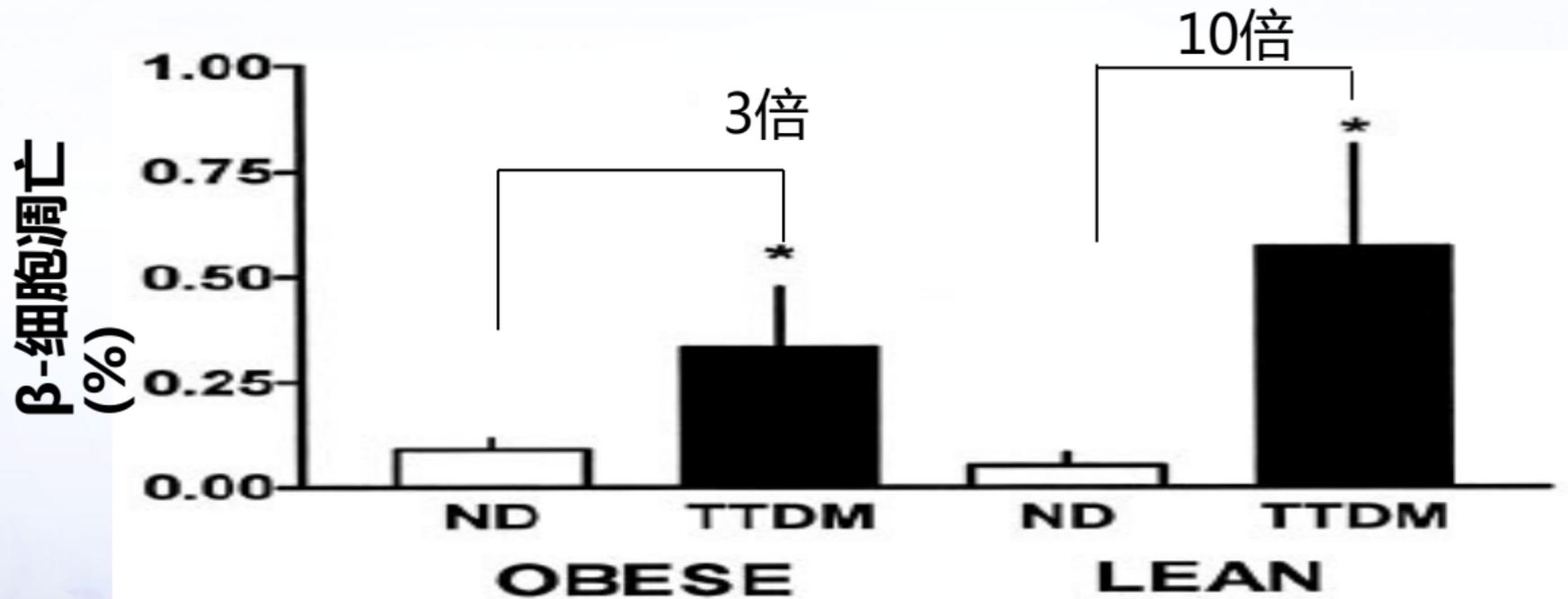
2016



German MS教授

平衡β细胞的量：生成、退化和再生
Balancing beta cell mass: generation, degeneration and regeneration

β 细胞凋亡可能是2型糖尿病 β 细胞衰竭的主要原因



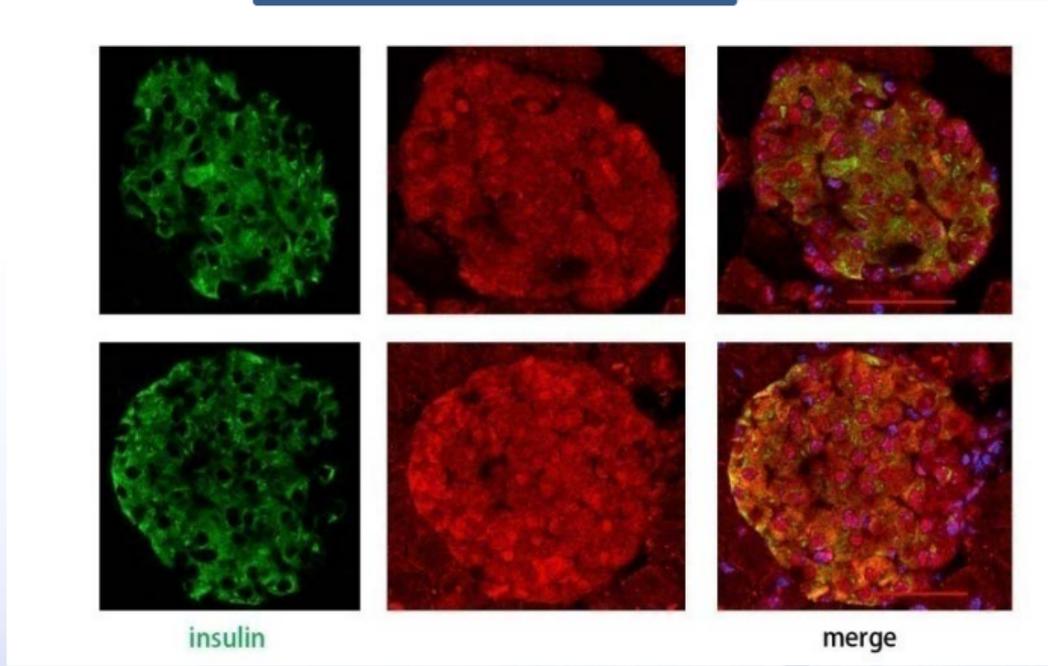
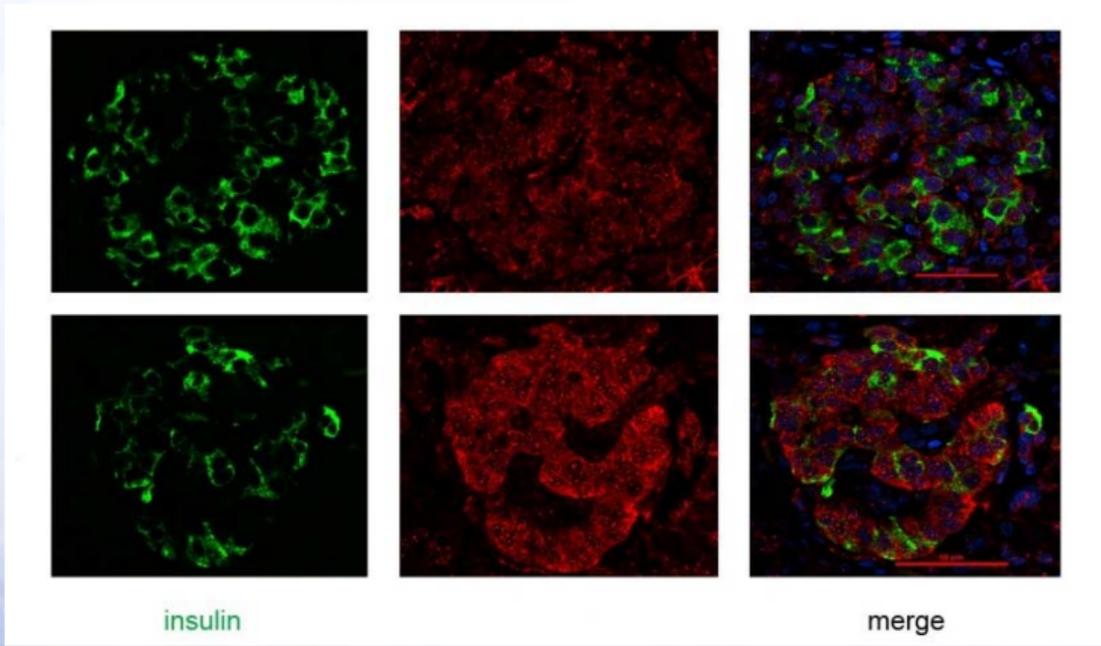
*P < 0.05

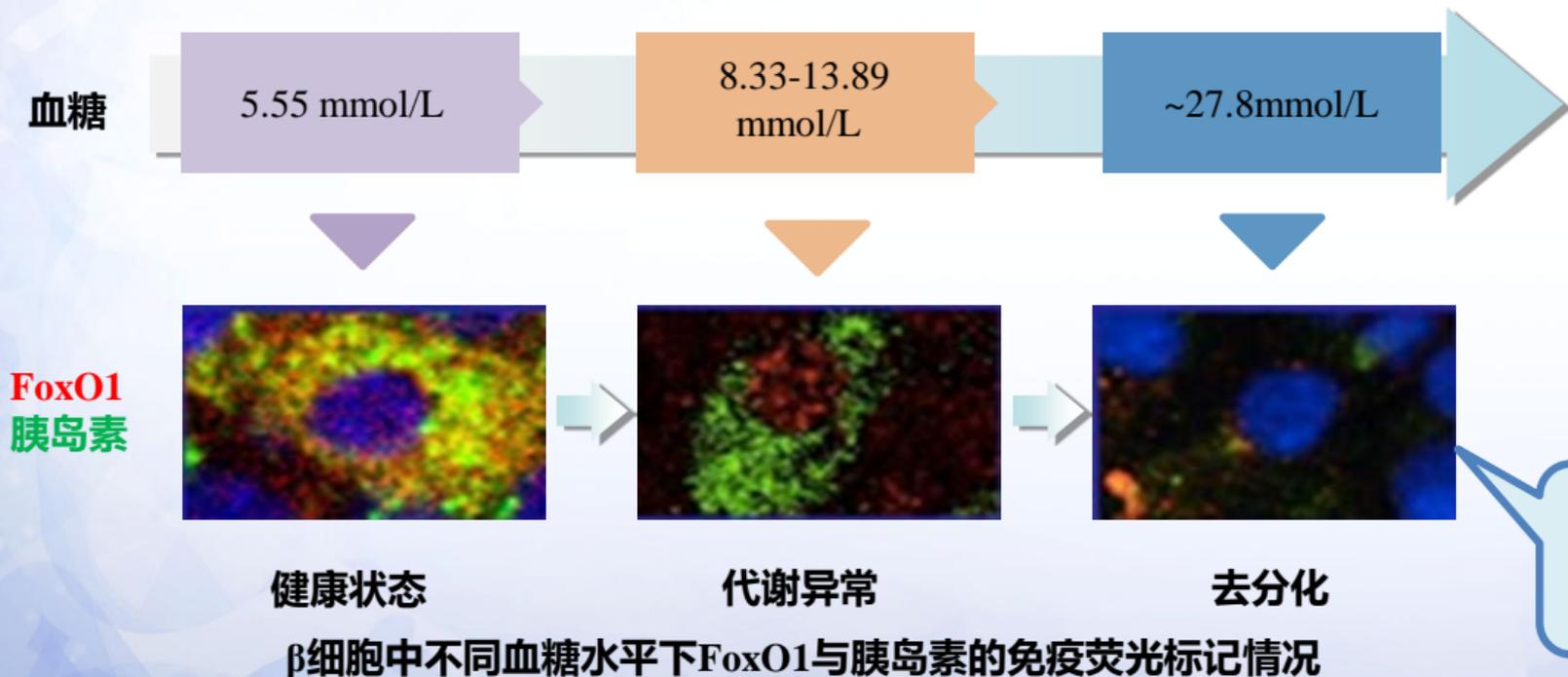
肥胖非糖尿病vs肥胖2型糖尿病；
体瘦非糖尿病vs体瘦2型糖尿病

对124名尸检的胰腺组织进行检测，其中91名肥胖个体(BMI > 27 kg/m²; 41名T2DM, 15名IFG, 35非DM)和33名体瘦个体(BMI < 25 kg/m²) 16T2DM和17名非DM)，检测了细胞体积，细胞凋亡和复制率以及B细胞新生。

人体胰腺组织

小鼠胰腺组织

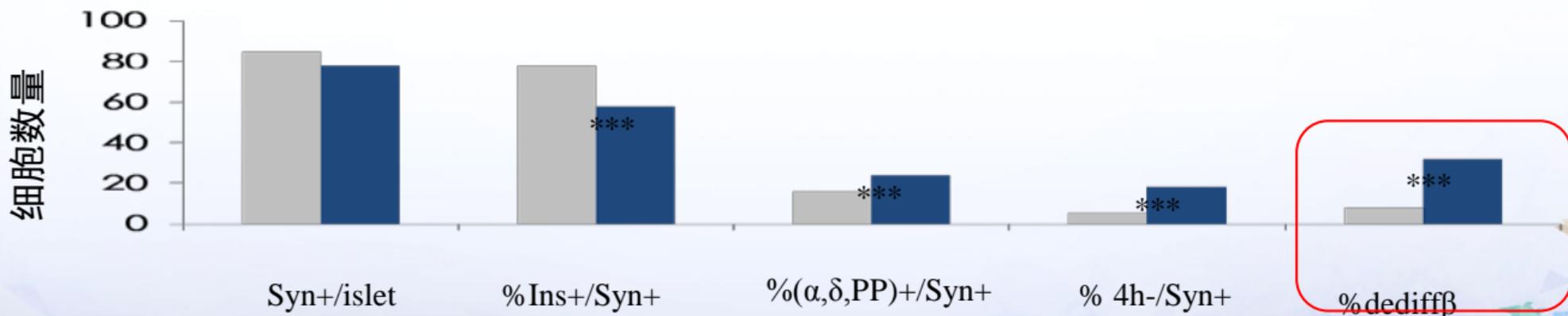
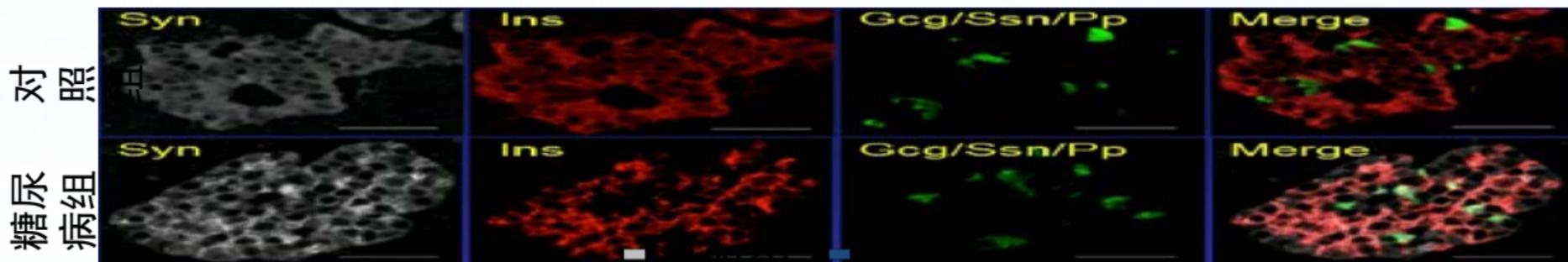




- 一般认为 β 细胞衰竭的主要原因是凋亡，而Domenico Accili教授团队揭秘“ β 细胞只是通过**去分化**在胰腺中休眠了，暂时成为无胰岛素分泌功能的细胞，但很有可能被唤醒**重新再分化**为可分泌胰岛素的 β 细胞，重建胰岛素分泌”

随着糖尿病的进展， β 细胞中FoxO1的活性发生明显改变， β 细胞功能逐渐衰竭

2型糖尿病患者的β细胞去分化数量增加



Syn, 突触素(一种神经内分泌标志物); Gcg, 胰高血糖素(胰岛 α 细胞分泌); Ssn, 生长抑素(胰岛 δ 细胞分泌); Pp, 胰多肽(胰岛PP细胞分泌); islet, 胰岛; dediff β , 去分化胰岛 β 细胞

基础研究

- 分析发现了**胰岛素储存和分泌的细胞通路**
- **在**细胞形态学变化研究的支持下，通过生化方法确定胰岛素合成的前体——**胰岛素原**的存在，发现了**胞内钙依赖性的刺激胰岛素分泌的耦联机制**等
- 有研究发现了 **β 细胞去分化**现象，引起了对于 **β 细胞生成、退化和再生**的研究热潮 🔥 *HOT*

临床研究

- 确认了T2DM主要发病机制： **β 细胞功能和数量受损**，导致胰岛素分泌不足
- T2DM患者 **β 细胞数量变化、凋亡情况** 🔥 *HOT*
- 临床中降糖治疗对 **β 细胞的影响**
- 特殊糖尿病人群 **β 细胞功能变化** 🔥 *HOT*

β 细胞仍是研究的
最热点

02

科研工作中胰岛功能评估方法的应用

**β 细胞数量
检测技术**

**β 细胞功能
检测技术**

光学分子成像技术

- **类型**：在体生物发光成像（BLI）、在体荧光成像
- **特征**：BLI是用荧光素酶基因标记细胞或DNA，而在体荧光成像技术则采用荧光报告基因进行标记
- **研究进展与局限性**：应用于β细胞数量定量检测研究领域，但由于荧光组织穿透能力较差，深部器官的成像受到影响，目前处于动物研究阶段

磁共振成像技术（MRI）

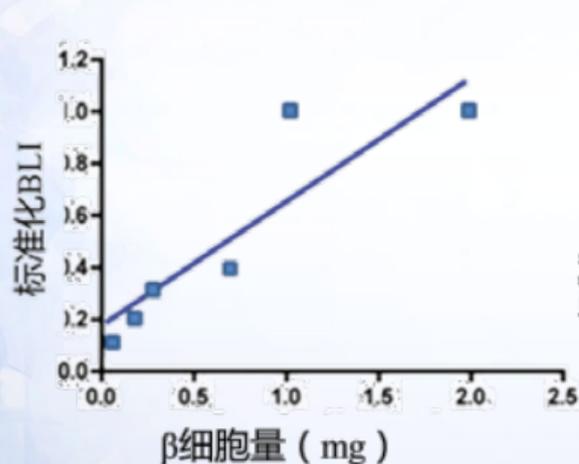
- **特征**：使用强振荡磁场激发氢原子，激发态氢原子发射可以被接收器检测的射频信号，并转化成图像，可以靶向标记β细胞可能的特异性结构，通过不同机制来增强对比度，实现高分辨率成像
- **研究进展**：在小动物模型中用于胰岛炎、胰岛β细胞数量以及胰岛移植后β细胞数量检测

核素分子显像技术

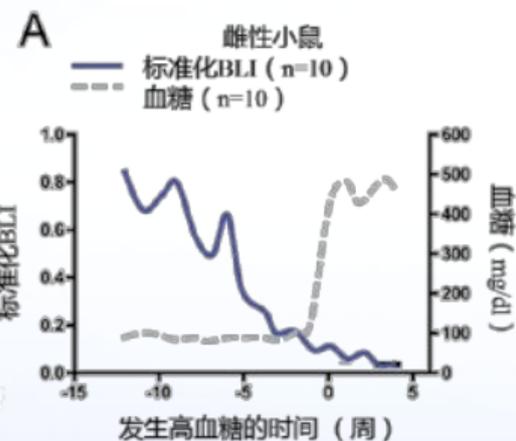
- **类型**：SPECT/CT、PET/CT和PET/MRI等新型多模态显像设备将传统显像模式与核医学显像模式相结合，实现优势互补
- **特征**：通过注射放射性核素标记物对活体进行显像，可以无创地在分子水平检测体内细胞功能及代谢，具有高灵敏度和高特异性
- **研究进展**：主要涉及转运蛋白显像、受体显像等方法，其中以GLP-1R显像为代表的受体显像的研究进展较快

SPECT：单光子发射断层成像；CT：电子计算机断层扫描；PET：正电子发射断层成像；GLP-1R：胰岛血糖素样肽1受体

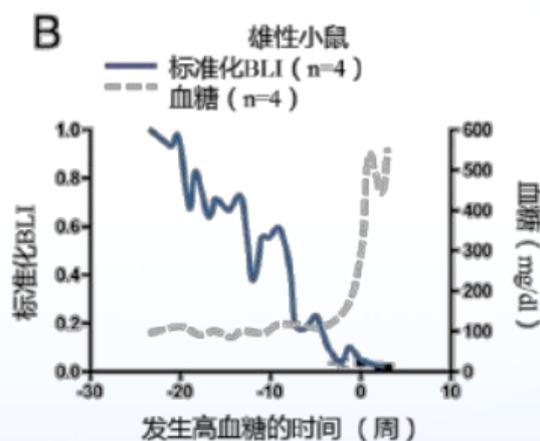
据卉君,等.上海交通大学学报:医学版, 2016, 36(1):119-123; Jodal A, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017,44(4):712-727; Di Gialleonardo V, et al. Endocr Rev 2012,33(6):892-919; 李佳蓁,等. 评估胰岛β细胞功能的影像学方法. 中华糖尿病杂志 2011,3(2):178-181



标准化BLI与 β 细胞质量的关系

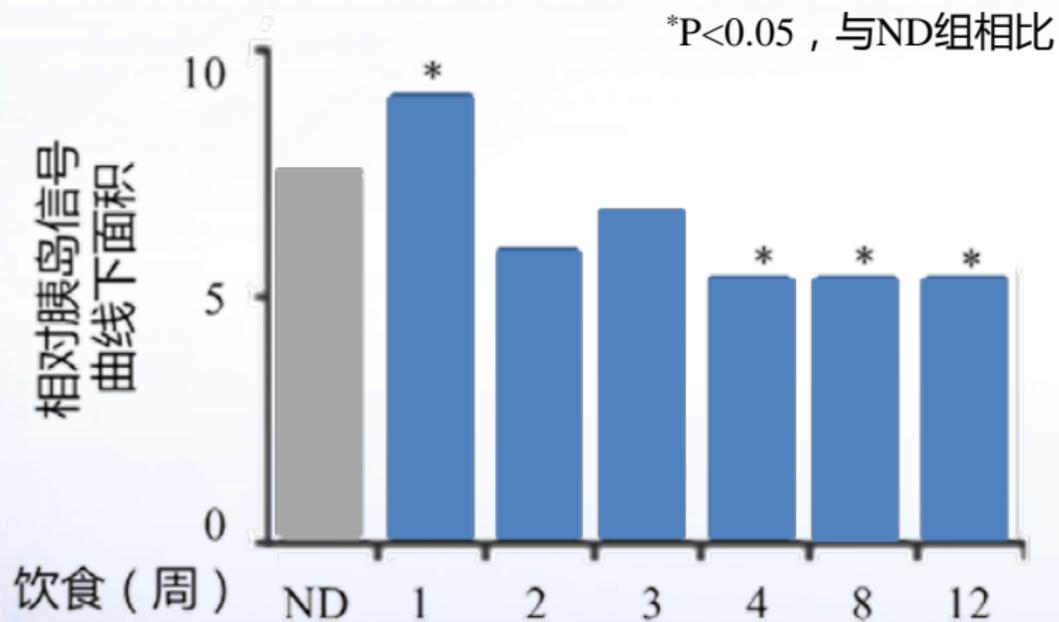


BLI信号与血糖水平随时间的变化



- 小鼠体内随年龄递减的发光信号与 β 细胞量有关，且生物发光信号在小鼠血糖升高之前衰减，因此BLI可在高血糖发生前检测 β 细胞量的减少

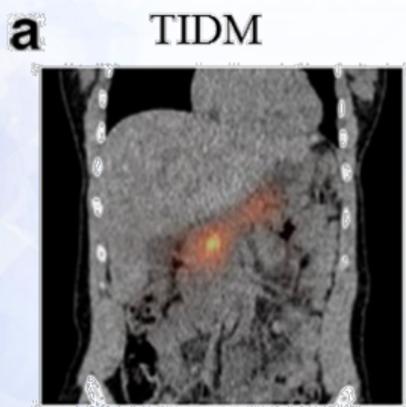
研究建立了可在胰岛素受体调控下表达荧光素酶的转基因非肥胖糖尿病小鼠模型 (MIP-Luc-VU-NOD)，通过在体生物发光成像技术检测 β 细胞量的变化



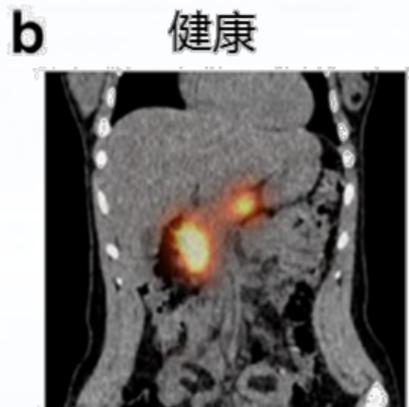
ND组与HFD组小鼠12周MRI信号强度变化

研究选择C5781/6J小鼠模型，分别给予高脂高糖饮食（HFD）或正常饮食（ND）喂食12周，通过Mn²⁺介导的MRI检测两组小鼠体内β细胞数量变化

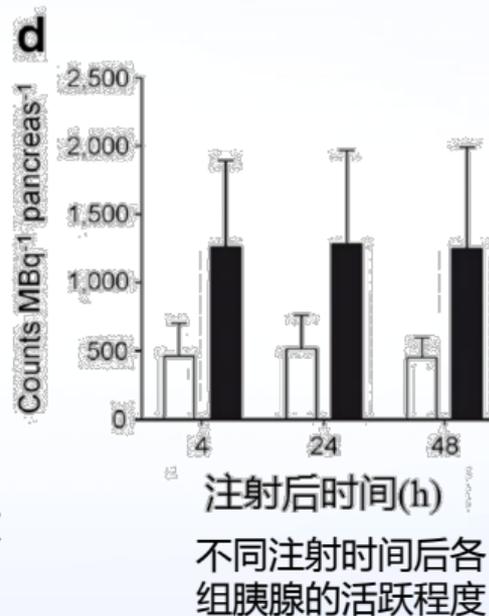
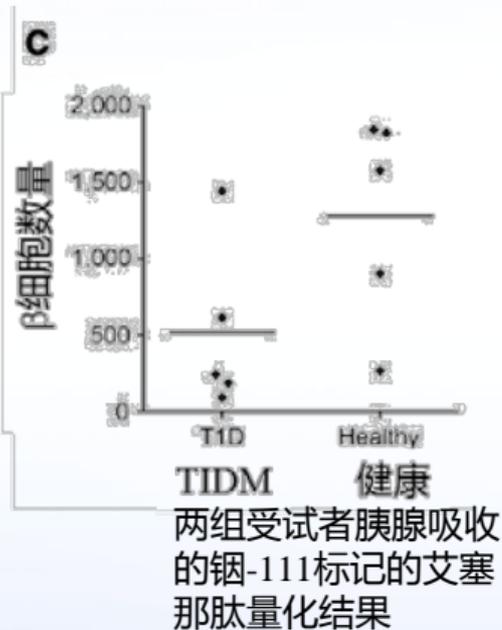
- 在第1周，HFD小鼠体内MRI信号强度暂时大于ND组，第2周后，HFD组MRI信号强度开始下降，第4周后，HFD组MRI信号强度显著降低，而ND组MRI信号强度则稳定维持12周



T1DM患者成像结果

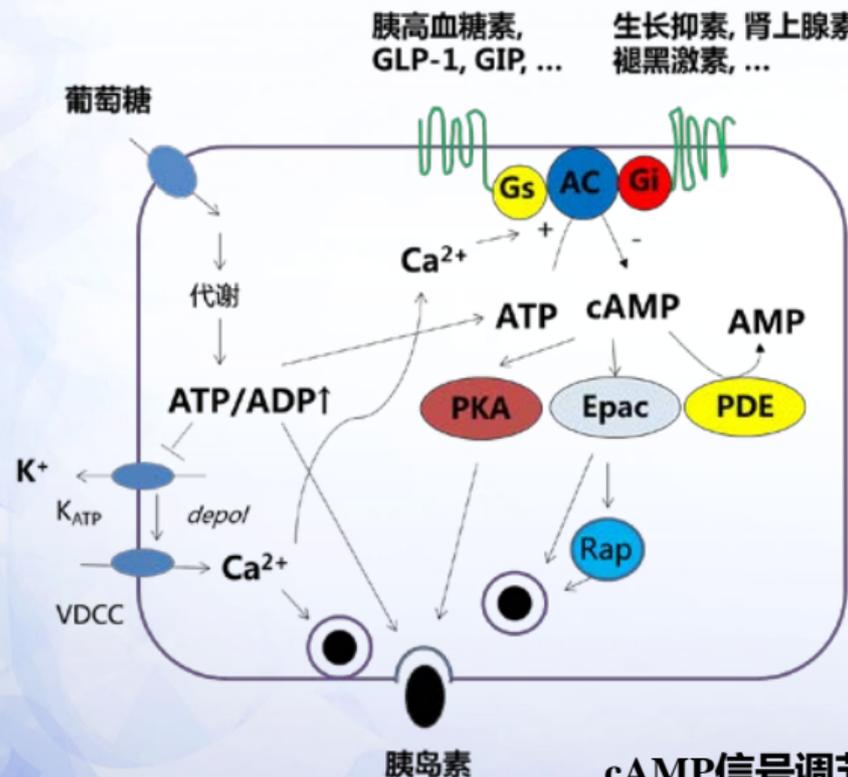


健康受试者成像结果



- GLP-1R富集于胰岛β细胞，同时不存在于α、δ和PP等胰岛内细胞和其他胰腺组织细胞，是β细胞数量检测极具价值的靶点
- 与健康受试者相比，T1DM患者胰腺吸收的铟-111标记的艾塞那肽显著更少

在5名T1DM和5名健康受试者体内注射铟-111标记的艾塞那肽，通过SPECT技术对其成像及定量



胰高血糖素, GLP-1, GIP, ...
生长抑素, 肾上腺素, 褪黑激素, ...

GLP-1 : 胰高血糖素样肽-1
GIP : 糖依赖性胰岛素释放肽
AC : 腺苷酸环化酶
Gs/Gi : 激活型和抑制型调节G蛋白
AMP : 磷酸腺苷
ATP : 三磷酸腺苷
ADP : 二磷酸腺苷
PKA : 蛋白激酶A
PDE : 磷酸二酯酶
Epac : cAMP调节的鸟嘌呤核苷酸交换因子 II
VDCC : 电压依赖性钙通道
Rap : Ras家族小分子G蛋白

cAMP信号调节β细胞的胞吐作用

- 亚膜cAMP信号成像提供了正常β细胞功能和生理病理学过程的信息, 及控制cAMP效应活化和亚细胞定位的相关分子机制
- 葡萄糖、Ca²⁺和代谢因子刺激β细胞内cAMP的生成, 亚膜cAMP升高是β细胞响应葡萄糖的重要环节, 对于正常的胰岛素分泌应答非常必要
- 长期暴露于棕榈酸可减少葡萄糖诱导的cAMP的形成, 导致胰岛β细胞功能受损

β 细胞数量
检测技术

β 细胞功能
检测技术



- T1DM和T2DM疾病过程中，一相胰岛素分泌受损，特别是葡萄糖刺激的胰岛素分泌延迟
- 胰岛素敏感性与 β 细胞胰岛素分泌反应之间呈非线性相关。这种双曲线关系意味着 β 细胞功能的评估需要知晓胰岛素敏感性和胰岛素分泌反应



操作流程

- **试验前**：**禁食一夜**，受试者插入导管，从右肘前静脉采集血样，左肘前静脉输注浓缩葡萄糖
- **开始后**：血糖浓度迅速上升，并在14 min时达到至预期的高糖平台，以体表面积函数计算葡萄糖输注率
- **血糖监测**：**每5 min测定**床旁血糖水平，调节葡萄糖输注率，维持高糖平台



评估指标

- **胰岛素分泌**：
 - ✓ **1相胰岛素分泌**：前10 min胰岛素浓度总和；
 - ✓ **2相胰岛素分泌**：20-150 min平均胰岛素浓度；最大胰岛素分泌量：120-150 min的平均胰岛素浓度
- **胰岛素敏感性**：
 - ✓ **葡萄糖清除率 (M值)**：120-150 min葡萄糖输注率减去空间校正值及尿糖
 - ✓ **胰岛素敏感指数 (ISI)**：120-150 min平均M值与平均胰岛素浓度 (I) 的比值 $\times 100$ ($M/I \times 100$)



优缺点

- **优点**：可检测随着时间变化，同一个体胰腺胰岛素对血糖变化的反应，是检测 β 细胞的“金标准”
- **缺点**：
 - ✓ 受胰岛素抵抗影响，所评估的是胰岛素分泌量，而非真正 β 细胞功能
 - ✓ 方法复杂，技术要求高，费时长，设备特殊，仅用于科研

静脉葡萄糖耐量试验 (IVGTT)

操作流程

- 禁食一夜后，通过**静脉葡萄糖注射**，使葡萄糖负荷引起可变的**双相胰岛素分泌**。
- 测基线及注射葡萄糖后**1, 3, 5, 7, 10min**以及之后每**20min**采血至**120min**后的**血糖、C肽及胰岛素浓度**，根据模型计算注射后的**1相和2相胰岛素分泌量**

优缺点

- 优点**：了解**1相胰岛素分泌**
- 缺点**：难以反映**糖尿病晚期**的β细胞功能

口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)

操作流程

- 禁食一夜，给予**75 g标准葡萄糖负荷**，刺激可变的**双相胰岛素分泌反应**
- 检测基线，**30, 60, 90, 120 min**后的**血糖、C肽以及胰岛素浓度**

优缺点

- 优点**：OGTT易于实行，可**评估胰岛β细胞功能**，适用于**糖尿病的筛查研究**
- 缺点**：操作时需**排除外源性胰岛素**的作用

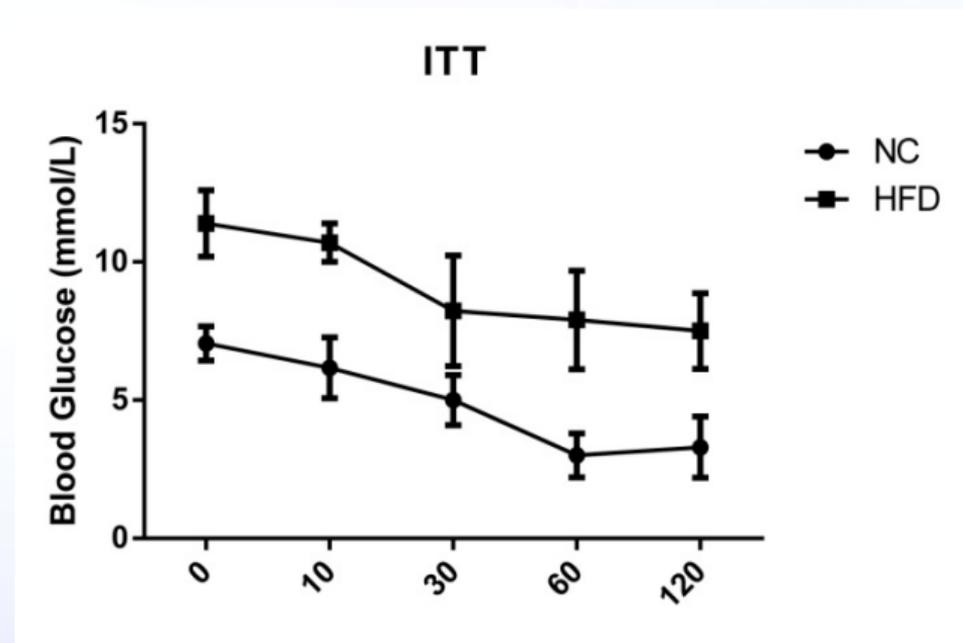
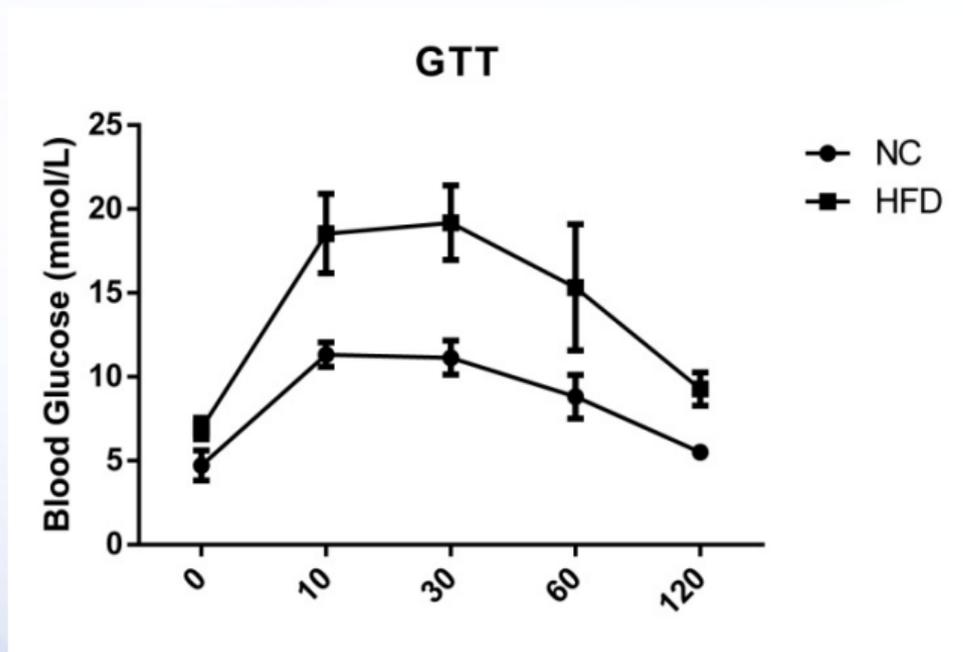
混合餐耐量试验 (MMTT)

操作流程

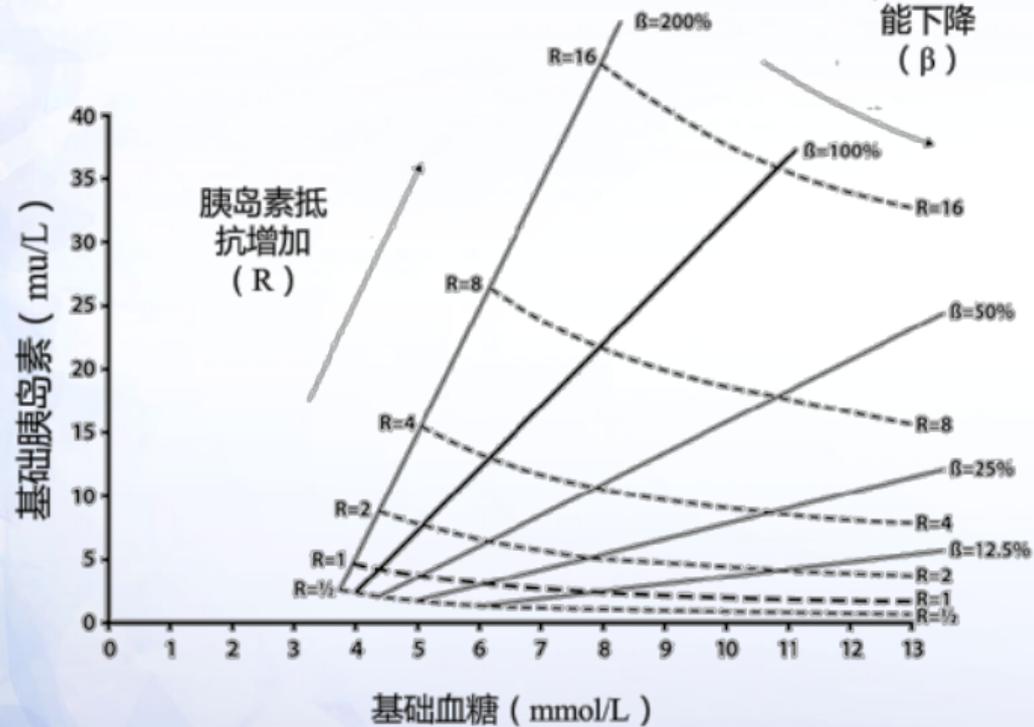
- 禁食一夜，规定时间内**进食标准混合餐**，刺激可变的**双相胰岛素分泌反应**
- 检测基线，**30, 60, 90, 120 min**后的**血糖、C肽及胰岛素浓度**

优缺点

- 优点**：提供**正常生理相关**的数据，营养成分可调整
- 缺点**：个体间差异较高，难以标准化，且受**胃排空速率**影响



稳态模型HOMA



评估方法

利用稳态空腹血糖和空腹胰岛素浓度评估 β 细胞损伤和胰岛素敏感性

优点 缺点

- 可调整胰岛素敏感性的影响，适用于大型流行病学调查或临床治疗评估研究
- 易高估胰岛 β 细胞功能

稳态模型评估预测基础或空腹状态 β 细胞损伤或胰岛素敏感性

操作流程

操作：于一侧肘部留取静脉留置针获取空腹血样；另一侧静脉注射10%盐酸精氨酸溶液50 ml，于30-45 s内注射完

测定：注射后2、4、6 min分别测定血胰岛素和（或）C肽、胰岛素原、胰高血糖素等水平

优缺点

- **优点：**可了解1相胰岛素分泌情况
- **缺点：**难以反映糖尿病晚期的β细胞功能

盐酸精氨酸
试验
(AST)

胰高血糖素
试验
(GST)

操作流程

操作：静脉注射**最大刺激量**的胰高血糖素1 mg
测定：分别测定0、6 min血糖、C肽和（或）胰岛素水平

优缺点

- **优点：**可用于协助糖尿病分型，预测T1DM的发生，估计残存的胰岛功能
- **缺点：**对早期β细胞功能异常的个体敏感性较低，无法了解中晚期T2DM患者2相胰岛素分泌受损程度，部分患者难以耐受

2017 ADA年会上，Palmer JP教授指出，与GST相比，MMTT**刺激性更强、对残留胰岛素分泌更敏感、重现性更好、耐受性更佳且副作用较少**，因此MMTT比GST更适合评估β细胞功能

指标	评估内容
$\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$	糖负荷后30min净增胰岛素与净增葡萄糖的比值，可用于评价1相胰岛素分泌功能，评估时受胰岛素抵抗干扰
葡萄糖处置指数 (DI)	<ul style="list-style-type: none"> 各研究中常用OGTT获得的DI来评估β细胞功能，公式：$DI = \Delta I_{30}/\Delta G_{30} \times 1/HOMA-IR$ ($HOMA-IR = 22.5/I0 \times G0$) DI排除了胰岛素抵抗的影响，但忽视了人群的变异性
PI/I	空腹状态下胰岛素原与总胰岛素的比值，可预测T2DM的发生
空腹C肽	<ul style="list-style-type: none"> C肽检测优于胰岛素，同样通过免疫方法测定，血糖值3.9-11.1mmol/L范围内检测最佳 缺乏标准化及变量特异性
胰岛素曲线下面积 (AUC-I)	<ul style="list-style-type: none"> 可检测2相胰岛素分泌功能 但只能反映分泌数量，不能反映达峰时间，因而不能区分曲线下面积相同，但达峰时间不同的正常人和T2DM的β功能差异 受胰岛素抵抗影响，会误判糖耐量减退人群β细胞功能亢进
HOMA-β	公式： $20 \times \text{空腹胰岛素} / (\text{空腹血糖} - 3.5)$ ，简单但不完善，所报告的“正常”比例和“正常值”只适用于某一人群
MBCI	公式： $(\text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖}) / (\text{餐后2h血糖} + \text{餐后1h血糖} - 2 \times \text{空腹血糖})$ ，其中空腹血糖可用3.5mmol/L代替

Table 2. Comparison of clinical indices between women with PCOS- and BMI-matched controls

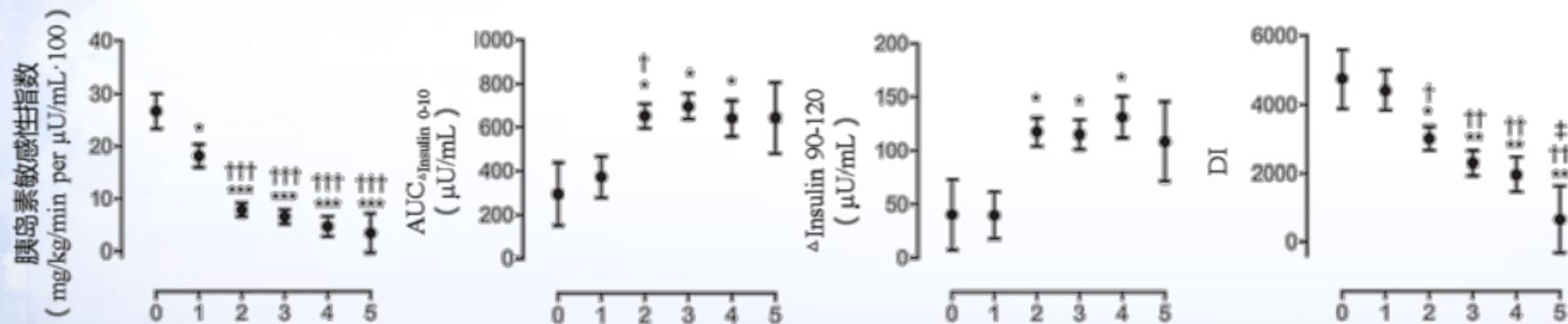
Indices	PCOS (<i>n</i> = 83)		Controls (<i>n</i> = 52)		<i>P</i>	
	Lean (<i>n</i> = 35)	Overweight/obese (<i>n</i> = 48)	Lean (<i>n</i> = 31)	Overweight/obese (<i>n</i> = 21)	<i>P</i> ₁	<i>P</i> ₂
Age(years)	25 ± 5	26 ± 5	25 ± 2	26 ± 2	0.645	0.658
Weight (kg)	50.4 ± 5.8	66.2 ± 4.7	51.5 ± 3.4	64.1 ± 4.2	0.325	0.083
BMI(kg/m ²)	19.9 ± 2.1	27.7 ± 4.3	20.3 ± 2.0	26.1 ± 3.0	0.347	0.140
HOMA-β(mU/l, mM)	150.2 ± 90.5	255.3 ± 133.1	133.7 ± 56.5	211.5 ± 84.2	0.373*	0.178*
ΔIns ₃₀ / ΔGlu ₃₀ (mU/l, mM)	23.3 ± 13.4	32.0 ± 18.6	17.4 ± 9.1	28.8 ± 11.5	0.037*	0.392*
AUC _{ins/glu} (mU/l, mM)	8.7 ± 4.1	15.37 ± 4.9	6.3 ± 2.5	12.2 ± 3.0	0.021	0.001
DI ₀	69.4 ± 31.0	52.9 ± 27.2	134.2 ± 77.8	94.9 ± 63.1	0.000*	0.001*
DI ₃₀	13.1 ± 11.3	8.3 ± 7.3	19.9 ± 14.2	12.7 ± 9.4	0.033*	0.048*
DI ₁₂₀	697.7 ± 203.3	520.4 ± 238.4	964.9 ± 161.0	734.4 ± 133.9	0.000	0.000
Matsuda index (mM, mU/l)	84.4 ± 42.7	38.7 ± 28.0	128.2 ± 58.4	103.4 ± 44.1	0.001*	0.000*
HOMA-IR (mM, mU/l)	2.1 ± 1.4	6.6 ± 4.3	1.4 ± 0.5	1.9 ± 0.7	0.032*	0.000*
I (mU/l)	76.1 ± 6.9	84.5 ± 7.2	69.3 ± 4.1	74.4 ± 3.6	0.000	0.000
<i>M</i> (mg/kg/min)	7.7 ± 3.3	4.2 ± 1.5	12.1 ± 2.9	8.6 ± 2.4	0.000	0.000
<i>M</i> value/Ins _{clamp} [mg/(kg.min) per mU/l]	10.5 ± 5.1	5.2 ± 2.0	16.8 ± 4.3	11.5 ± 3.0	0.000	0.000
TXNIP (pg/ml)	403.9 ± 53.2	487.4 ± 45.4	225.6 ± 32.4	289.2 ± 35.7	0.000	0.000

如何根据研究类型选择合适的评估方法或指标？



0-5：存在的代谢综合征特征的个数

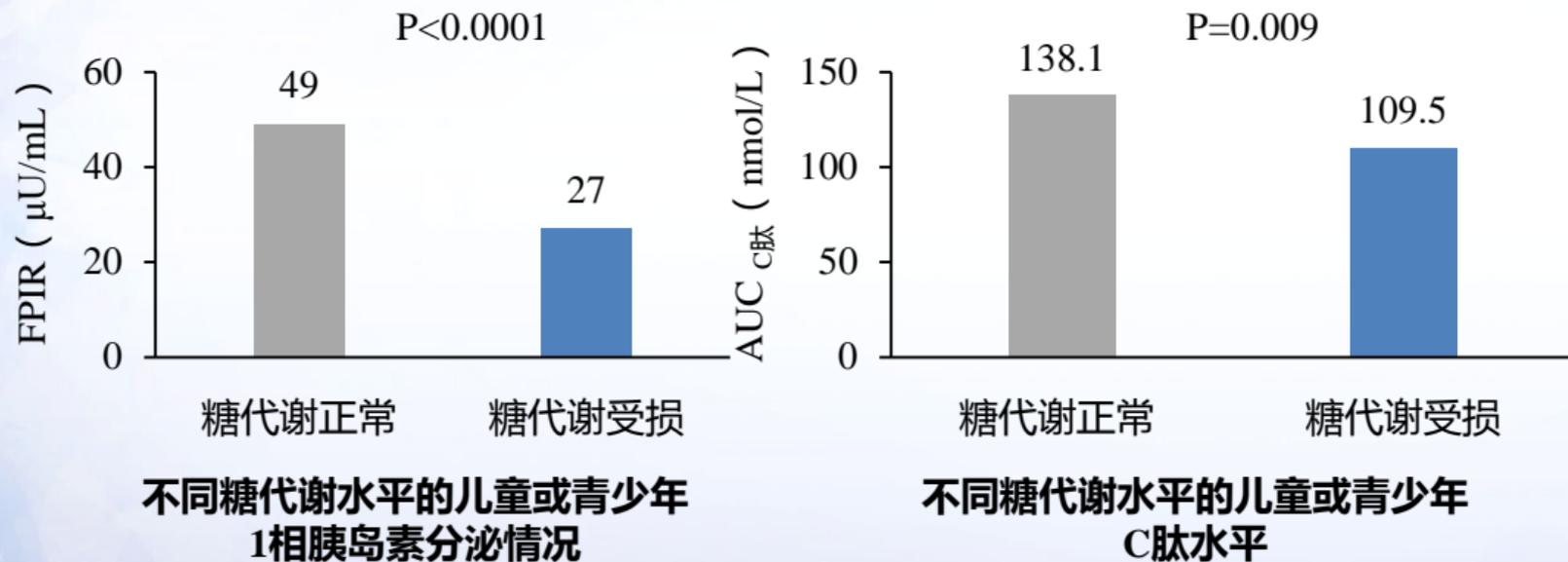
*P<0.05, **P<0.01, 与0比较; †P<0.05, ††P<0.01, †††P<0.001, 与1比较; ‡P<0.05, 与2比较



不同程度代谢综合征受试者的各评估指标情况

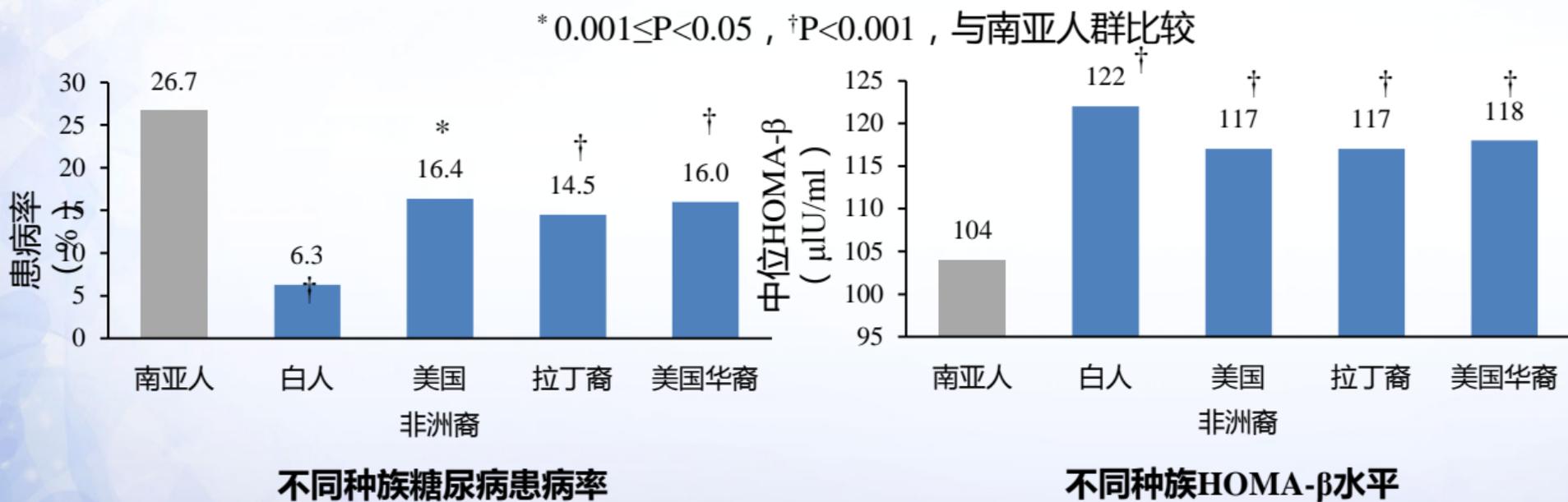
- 研究纳入98例受试者，通过高葡萄糖钳夹试验评估受试者胰岛素分泌情况
- 使用的指标有AUC_{Δ胰岛素0-10}（0-10min胰岛素曲线下面积）、胰岛素敏感性指数（ISI）、处置指数（DI）、Δ胰岛素90-120（90-120min平均空腹胰岛素水平）等

检测胰岛素分泌的同时应该校正胰岛素敏感性，而高葡萄糖钳夹技术作为评估β细胞功能的“金标准”，可以更好地同时评估这两个方面；但方法复杂，技术要求高，费时长，设备特殊，因此较适用于小型研究



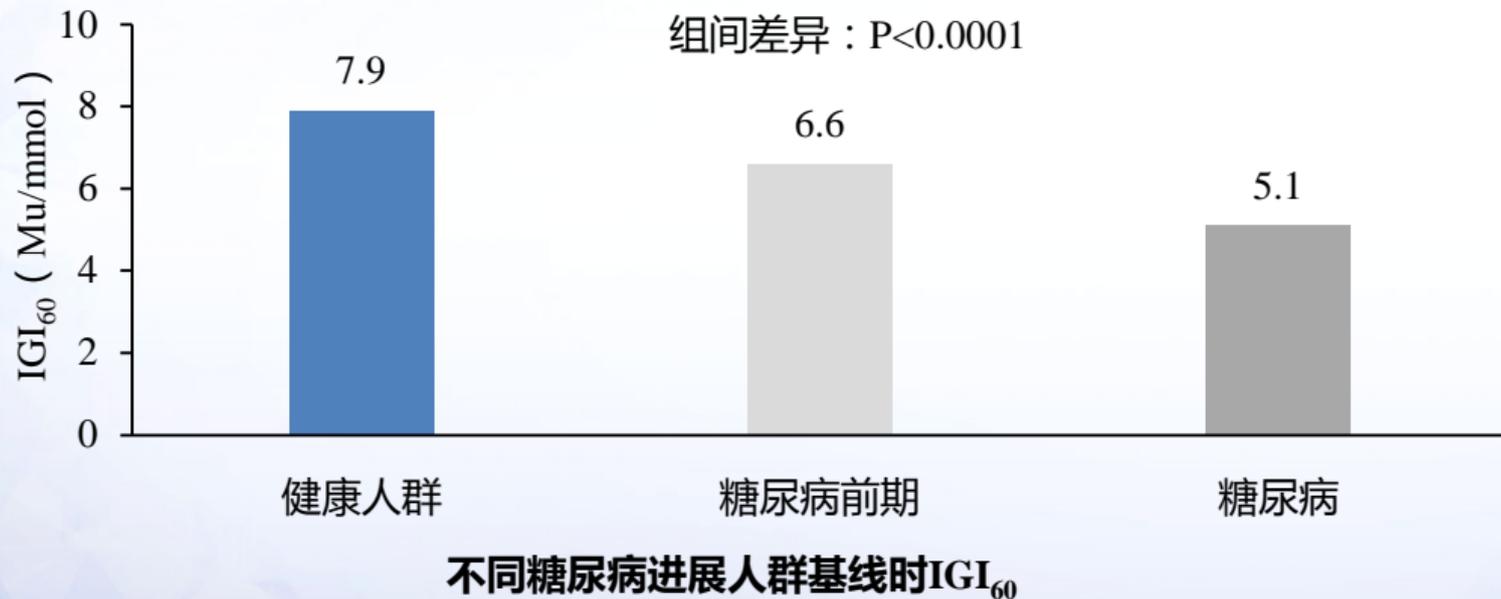
- 研究纳入47例存在T1DM遗传风险、谷氨酸脱羧酶抗体 (GAD65) 和至少一个胰岛自身抗体的儿童或青少年, 进行IVGTT评估β细胞功能, 测量静脉葡萄糖、C肽和胰岛素水平, 计算葡萄糖消失率 (K值) 和1相胰岛素分泌 (FPIR)

IVGTT可以精确测量营养刺激的1相胰岛素分泌反应, 但操作复杂, 成本较高, 因此适用于小型研究中对β细胞功能的精细评估



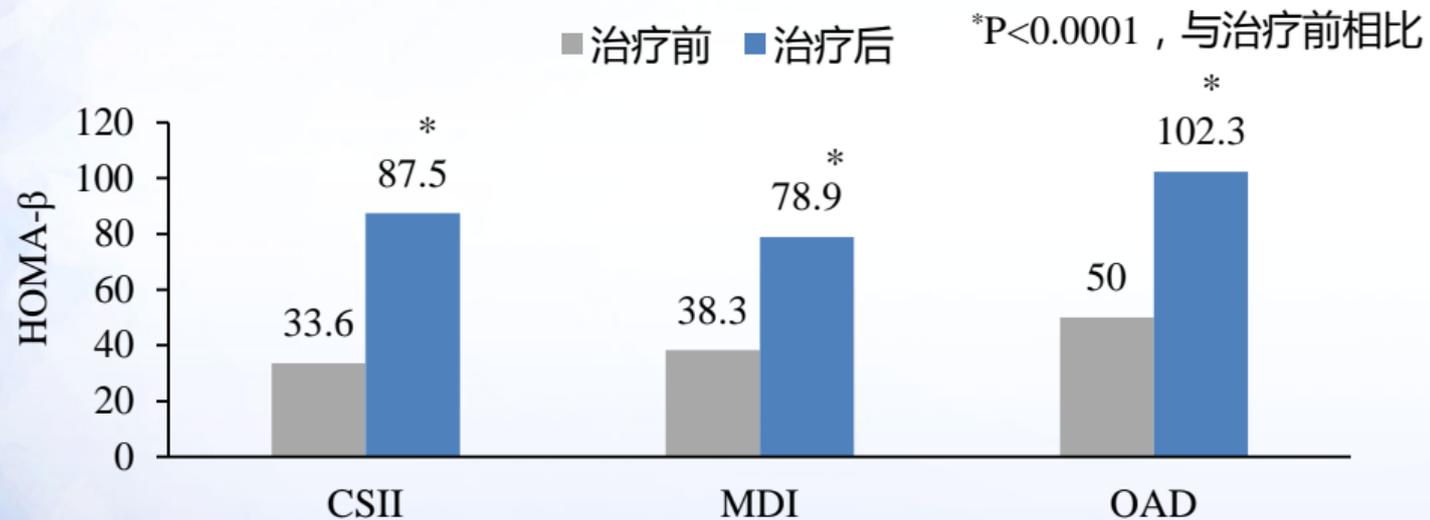
- 研究纳入799例南亚人群、2,611例美裔白人、1,897例美国非洲裔、1,493例美国拉丁裔和801例美国华裔，通过HOMA-β来评估受试者β细胞功能，比较不同种族糖尿病发生率及相关风险因素的差异

HOMA的计算相对简单，且成本较低，使用方便，在胰岛β细胞功能评估中可同时调整胰岛素敏感性影响而使结果更接近于真实情况，因此特别适用于大型流行病学调查研究，但易高估胰岛β细胞功能



- 韩国基因组与流行病学研究中，纳入4,106例40-69岁糖耐量正常的受试者，进行OGTT，计算60 min胰岛素生成指数（IGI₆₀）来评估基线时β细胞功能

OGTT不需要静脉输注葡萄糖，并且相较于基础稳态测量，能够提供葡萄糖和胰岛素动态反应的更多信息，但是会误判糖耐量减退人群β细胞功能亢进



三种治疗方式治疗前后 HOMA-β变化

MDI：每日多次皮下注射胰岛素；CSII：胰岛素持续皮下输注

- 研究纳入382例新诊断T2DM患者，随机接受胰岛素（MDI或CSII）或OAD治疗，使用HOMA计算HOMA-β来评估三种治疗对患者β细胞功能的改善情况

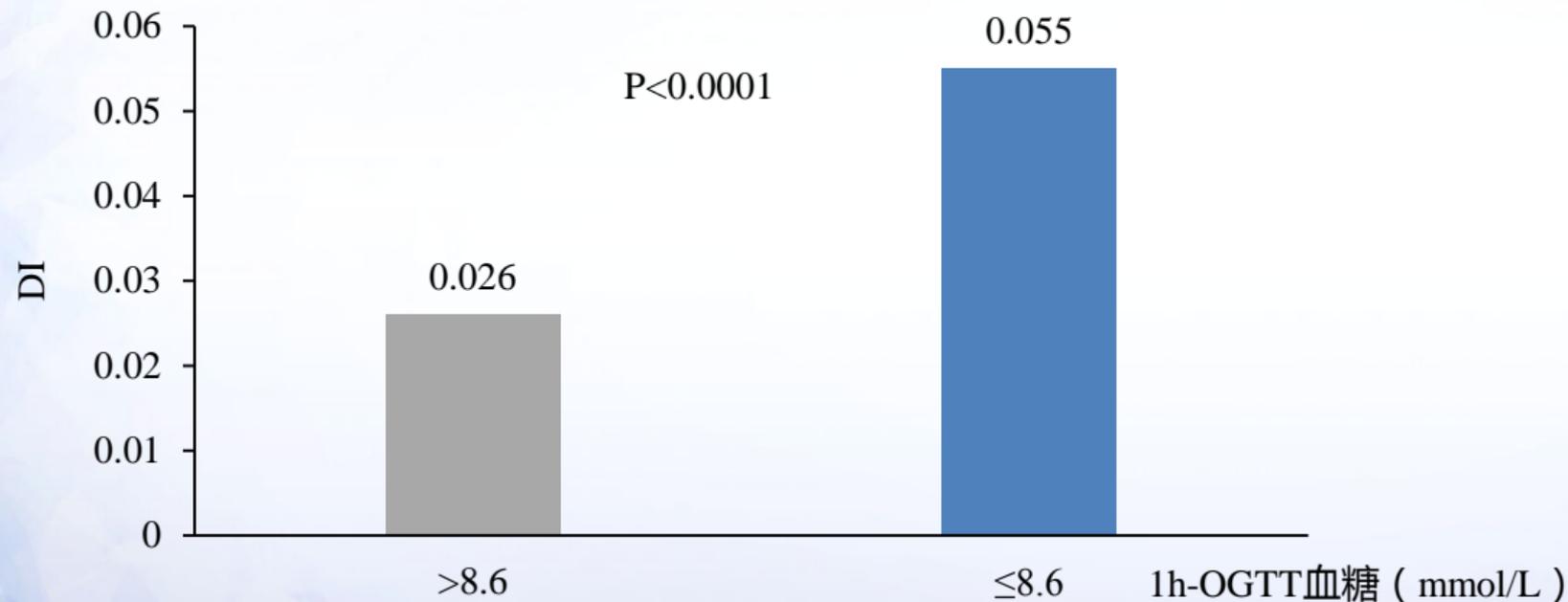
HOMA的计算相对简单，且成本较低，使用方便，因此特别适用于临床治疗评估研究

参数	基线 (先起始利司那肽)	TP1	TP2
$AUC_{\text{胰岛素}} (10-120 \text{ min})$ ($\text{mU}\cdot\text{h/L}$)	0.24 ± 0.06	$1.03\pm 0.28^*$	$2.00\pm 0.37^{*\dagger}$
$AUC_{\text{胰岛素}} (10-120 \text{ min})$ ($\text{mU}\cdot\text{h/L}$)	13.80 ± 2.69	$49.58\pm 10.10^*$	$43.96\pm 9.00^*$
$AUC_{\text{C肽}} (0-10 \text{ min})$ ($\text{nmol}\cdot\text{h/L}$)	0.005 ± 0.001	$0.028\pm 0.008^*$	$0.059\pm 0.008^{*\dagger}$
$AUC_{\text{C肽}} (10-120 \text{ min})$ ($\text{nmol}\cdot\text{h/L}$)	0.686 ± 0.102	$2.435\pm 0.308^*$	$2.432\pm 0.305^*$
$AUC_{\text{胰岛素分泌率}} (0-10 \text{ min})$ ($\text{pmol}\cdot\text{h/L}$)	0.050 ± 0.017	$0.386\pm 0.092^*$	$0.741\pm 0.098^*$
$AUC_{\text{胰岛素分泌率}} (10-120 \text{ min})$ ($\text{pmol}\cdot\text{h/L}$)	2.760 ± 0.467	$9.803\pm 1.397^*$	$8.805\pm 1.348^*$

- 研究纳入28例接受二甲双胍治疗的T2DM患者，前4周分别接受甘精胰岛素或利司那肽治疗（TP1），后4周接受甘精胰岛素联合利司那肽治疗（TP2），进行IVGTT
- 计算 $AUC_{\text{ISEC}} (0-10 \text{ min})$ （0-10 min胰岛素分泌率曲线下面积）、0-10 min和10-120 min的C肽水平和C肽曲线下面积（ $AUC_{\text{C-PEPT}}$ ）、胰岛素曲线下面积（ AUC_{INS} ）评估 β 细胞功能变化

IVGTT可以精确测量营养刺激的1相胰岛素分泌反应，因此适用于样本量较小的临床治疗疗效研究

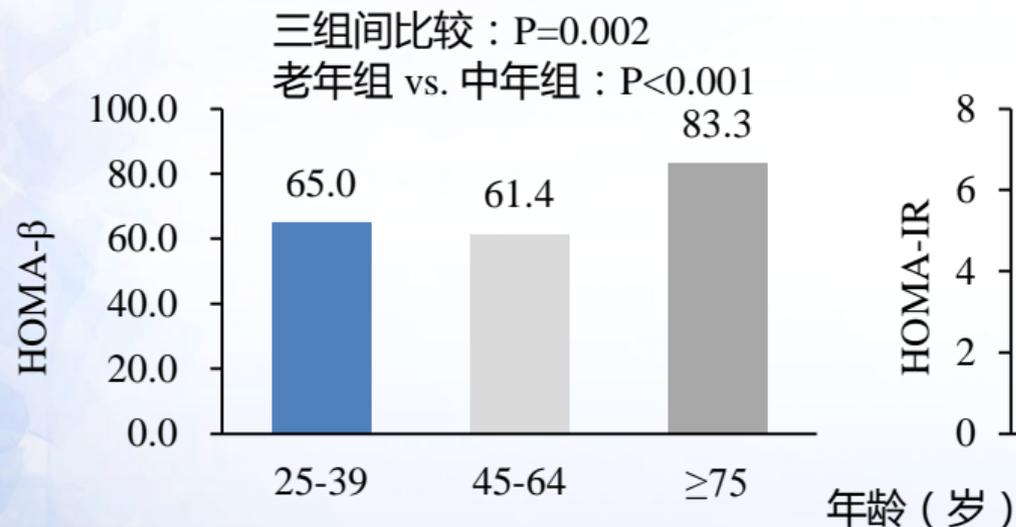
* $P < 0.05$ ，与基线相比； $\dagger P < 0.05$ ，与TP1相比



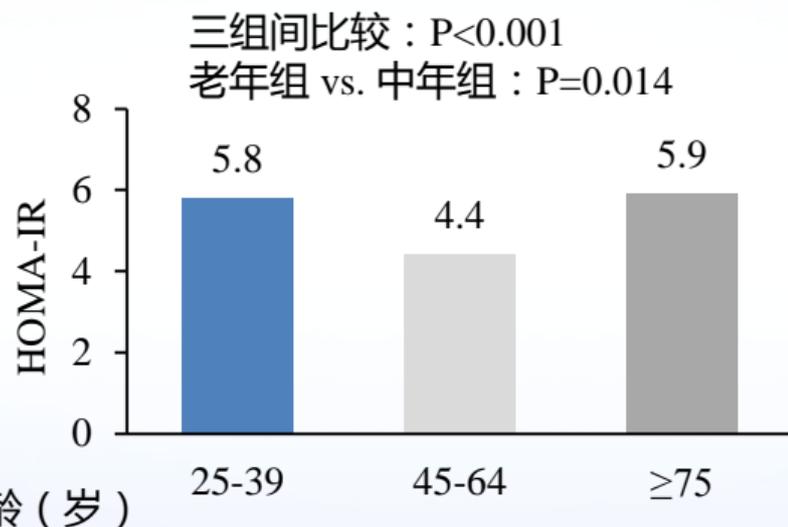
不同1h-OGTT血糖水平的健康人群DI指数

- 遗传学，病理生理学和T2DM发展 (GENFIEV) 研究纳入926例受试者，通过OGTT试验评估受试者糖耐量受损情况，分析不同糖耐量者的β细胞功能差异

OGTT常用于识别可以通过生活方式干预或药物治疗获益的高危人群，而OGTT 1h的血糖可以更好地预测T2DM的发生



不同年龄段糖尿病患者HOMA-β



不同年龄段糖尿病患者HOMA-IR

HOMA同样适用于横断面研究

- **研究目的**：评估吸烟与饮酒对β功能损伤的影响
- **研究类型**：基于人群的横断面研究
- **纳入人群**：3,957例≥40岁的中国男性人群
- **评估方法**：利用HOMA计算HOMA-β指数来评估纳入人群的β细胞功能，β细胞功能受损定义为HOMA-β指数低于最低四分卫分界点 (≤40.3%)

从韩国国家健康与营养调查研究 (KNHANES) 中纳入690例新发T2DM患者，分为3个年龄段：25-39岁，45-64岁和≥75岁，通过HOMA-β和HOMA-IR评估比较不同年龄段患者β细胞功能和胰岛素抵抗的差异

研究类型	评估方法	优势
小型研究	高葡萄糖钳夹技术	评估β细胞功能“金标准”
	IVGTT	精确测量营养刺激的1相胰岛素分泌反应
大型流行病学调查研究	HOMA	计算简单，成本较低，使用方便，结果更接近于真实情况
	OGTT	无需静脉输注葡萄糖，并且相较于基础稳态测量，能够提供葡萄糖和胰岛素动态反应的更多信息
临床治疗疗效研究	HOMA	计算简单，成本较低，使用方便，结果更接近于真实情况
	IVGTT	可精确测量营养刺激的1相胰岛素分泌反应
风险预测研究	OGTT	通常用于识别可以通过生活方式干预或药物治疗获益的高危人群，而1h-OGTT可以更好地预测T2DM的发生
	HOMA	计算简单，成本较低，使用方便，结果更接近于真实情况
横断面研究	HOMA	计算简单，成本较低，使用方便，结果更接近于真实情况

自UKPDS研究后，对于胰岛功能的评估越发受到重视

科研中针对胰岛功能的评估分为β细胞数量检测与β细胞功能评估

- β细胞数量检测：光学分子成像技术、磁共振成像技术（MRI）、核素分子显像技术
- β细胞功能评估：高葡萄糖钳夹技术、IVGTT、HOMA、OGTT和非糖物质刺激试验等，评估指标有 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 、DI、PI/I、AUC-I等

不同的方法和指标适用于不同的研究，如小型研究可选择高葡萄糖钳夹技术或IVGTT精确检测β细胞功能，而大型流行病学调查则可选择HOMA或OGTT为评估方法

了解胰岛功能及相关评估方法，可以启发科研工作胰岛领域取得更好进展

THANK YOU