

短期胰岛素强化治疗对 2 型糖尿病的疗效

韩辰宇, 李 灿, 金海英, 张 敏

[摘要] **目的:**探讨短期胰岛素强化治疗对 2 型糖尿病(T2DM)的短期疗效及长期影响。**方法:**收集 T2DM 病人 130 例,进行 2 周的胰岛素强化治疗,随访 12 个月。比较治疗前后病人的空腹血糖(FPG)、2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、白细胞介素 6、降钙素原水平以及稳态评估法测量的胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能,并统计随访 12 个月时的缓解率。**结果:**与治疗前比较,治疗后病人 FPG、2hPG、HbA1c、白细胞介素 6、降钙素原水平和胰岛素抵抗均明显下降($P < 0.01$),胰岛 β 细胞功能明显上升($P < 0.01$)。而随访 12 个月时,病人 FPG、2hPG、HbA1c、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇亦均较治疗前明显下降($P < 0.01$)。随访 12 个月时,病人总缓解率为 42.31% (55/130),其中病程 < 3 个月、3 个月至 1 年、 $> 1 \sim 5$ 年、 $> 5 \sim 10$ 年、 $> 10 \sim 15$ 年以及 > 15 年病人的缓解率分别为 81.82% (18/22)、71.43% (15/21)、54.55% (12/22)、31.82% (7/22)、13.64% (3/22) 和 0.00% (0/21)。缓解组病人的病程明显短于未缓解组($P < 0.01$)。**结论:**短期胰岛素强化治疗可保护 T2DM 病人胰岛 β 细胞功能,改善胰岛素抵抗,使病人长期获益。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 胰岛素; 血糖

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.04.014

Effect of short-term intensive insulin therapy on type 2 diabetes

HAN Chen-yu, LI Can, JIN Hai-ying, ZHANG Min

(Department of Endocrinology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the short-term effects and long-term influences of short-term intensive insulin therapy on type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** One hundred and thirty patients with T2DM were treated with intensive insulin for 2 weeks, and followed up for 12 months. The levels of fasting plasma glucose (FPG), 2 h plasma glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), blood lipid, interleukin-6 (IL-6) and procalcitonin in patients between before and after treatment were compared. The insulin resistance and islet β -cell function were evaluated using homeostasis method. The alleviating rate was counted during the 12 months of following up. **Results:** Compared with before treatment, the levels of FPG, 2hPG, HbA1c, IL-6, procalcitonin and insulin resistance significantly decreased ($P < 0.01$), and the islet β -cell function significantly increased after treatment ($P < 0.01$). Compared with before treatment, the levels of FPG, 2hPG, HbA1c, low density lipoprotein cholesterol and high density lipoprotein cholesterol significantly decreased ($P < 0.01$), and the total alleviating rate of patients was 42.31% (55/130) after 12 months of following up. The alleviating rate in patients with disease course < 3 months, 3 months to 1 year, > 1 to 5 years, > 5 to 10 years, > 10 to 15 years and > 15 years were 81.82% (18/22), 71.43% (15/21), 54.55% (12/22), 31.82% (7/22), 13.64% (3/22) and 0.00% (0/21), respectively. The disease course in alleviating patients was significantly shorter than that in nonalleviating patients ($P < 0.01$). **Conclusions:** The short-term intensive insulin therapy can protect the islet function and improve the insulin resistance of T2DM patients.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; insulin; blood glucose

近年 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发病率显著增加, 已成为世界范围内的重要公共健康问题^[1]。我国目前有 11.6% 的成年人患有糖尿病, 然而只有不到 40% 的病人能够达到控制目标, 即糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c, HbA1c) $\leq 7\%$ 。单纯口服降糖药的治疗作用会随

着糖尿病病程延长而不断减弱, 最终可能导致血糖无法控制。而病人体内长期的高血糖状态会产生糖毒性, 进一步加重胰岛 β 细胞的损伤^[2]。有研究^[3-4]显示, 早期的强化血糖控制可以改善早时相胰岛素分泌和胰岛素抵抗, 并可使 T2DM 病人得到长期的微血管和大血管获益。近几年, 短期胰岛素强化治疗已被广泛用于新诊断的 T2DM 病人, 但其对于已诊断的, 特别是病程较长的 T2DM 病人的治疗效果以及远期影响还鲜有报道。本文观察短期胰岛素强化治疗对于已诊断和新诊断 T2DM 病人的短期疗效和长期影响, 以期为临床有效治疗提供参考。现作报道。

[收稿日期] 2016-07-19

[作者单位] 复旦大学附属中山医院青浦分院 内分泌科, 上海 201700

[作者简介] 韩辰宇 (1988 -), 女, 住院医师。

[通信作者] 张 敏, 主任医师. E-mail: zhangmin730713@126.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014年我科收治的T2DM病人130例,均根据WHO 1999年标准确诊。其中男76例,女54例;年龄24~81岁;病程0~20年。纳入标准:空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L和/或餐后2h血糖(2hPG) ≥ 10.0 mmol/L。排除1型糖尿病、糖尿病急性并发症及近期使用糖皮质激素治疗病人。

1.2 方法 病人均进行2周的胰岛素泵(美国Medtronic)治疗,采用诺和灵R。基础量分6段给予:(1)0:00~3:00给药0.6 U;(2)3:00~7:00给药0.8 U;(3)7:00~11:00给药0.8 U;(4)11:00~17:00给药0.6 U;(5)17:00~21:00给药0.7 U;(6)21:00~24:00给药0.4 U。根据病人餐后血糖情况调整给药剂量。随访12个月。

1.3 观察指标 (1)治疗前后及随访12个月时口服葡萄糖耐量试验(OGTT)中的FPG、2hPG、HbA1c水平;(2)治疗前后的白细胞介素6(IL-6)、降钙素

原(PCT)水平和稳态评估法测量的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β),其中HOMA-IR = FPG \times FINs/22.5, HOMA- β = 20 \times FINs/(FPG - 3.5), FINs为空腹胰岛素水平;(3)随访12个月时总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平;(4)随访12个月时缓解率:将FPG < 7.0 mmol/L及2hPG < 11.1 mmol/L视为长期缓解,否则为未缓解。

1.4 统计学方法 采用 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 病人治疗前后各项指标比较 与治疗前比较,治疗后病人FPG、2hPG、HbA1c、HOMA-IR、IL-6和PCT均明显下降($P < 0.01$),HOMA- β 明显上升($P < 0.01$)(见表1)。而随访12个月时,病人FPG、2hPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C及HDL-C亦均较治疗前明显下降($P < 0.01$)(见表2)。

表1 病人治疗前后相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 时间 | FPG/(mmol/L) | 2hPG/(mmol/L) | HbA1c/% | HOMA-IR | HOMA- β | IL-6/(pg/mL) | PCT/(ng/mL) |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| 治疗前 | 12.7 \pm 3.5 | 18.2 \pm 5.9 | 9.7 \pm 2.2 | 3.2 \pm 1.9 | 19.9 \pm 14.4 | 8.04 \pm 3.2 | 0.095 \pm 0.500 |
| 治疗后 | 6.30 \pm 1.0 | 8.5 \pm 1.7 | 8.3 \pm 1.9 | 2.0 \pm 0.8 | 49.7 \pm 31.9 | 6.96 \pm 2.5 | 0.057 \pm 0.100 |
| $\bar{d} \pm s_d$ | -6.4 \pm 2.6 | -9.7 \pm 5.2 | -1.4 \pm 1.1 | -1.2 \pm 0.8 | 29.8 \pm 15.4 | -1.10 \pm 0.9 | -0.038 \pm 0.012 |
| t | 28.07 | 21.27 | 14.51 | 17.10 | 22.06 | 13.94 | 36.11 |
| P | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 |

表2 病人治疗前与随访12个月时相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 时间 | FPG/(mmol/L) | 2hPG/(mmol/L) | HbA1c/% | TG/(mmol/L) | TC/(mmol/L) | LDL-C/(mmol/L) | HDL-C/(mmol/L) |
|-------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
| 治疗前 | 12.7 \pm 3.5 | 18.2 \pm 5.9 | 9.7 \pm 2.2 | 2.0 \pm 1.0 | 5.0 \pm 1.0 | 3.0 \pm 0.8 | 1.2 \pm 0.3 |
| 随访12个月时 | 6.8 \pm 1.4 | 7.7 \pm 2.7 | 7.9 \pm 1.5 | 1.6 \pm 0.7 | 4.9 \pm 0.9 | 2.8 \pm 0.8 | 1.3 \pm 0.4 |
| $\bar{d} \pm s_d$ | -5.9 \pm 2.4 | -10.5 \pm 4.8 | -1.8 \pm 1.1 | -0.4 \pm 0.2 | -0.1 \pm 0.1 | -0.2 \pm 0.13 | -0.1 \pm 0.1 |
| t | 28.03 | 24.94 | 18.66 | 22.80 | 12.67 | 17.54 | 16.29 |
| P | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 |

2.2 随访12个月时病人缓解情况 随访12个月时,病人总缓解率为42.31%(55/130),其中病程 < 3 个月、3个月至1年、 $> 1 \sim 5$ 年、 $> 5 \sim 10$ 年、 $> 10 \sim 15$ 年以及 > 15 年病人的缓解率分别为81.82%(18/22)、71.43%(15/21)、54.55%(12/22)、31.82%(7/22)、13.64%(3/22)和0.00%(0/21)。缓解组病人的病程明显短于未缓解组($P < 0.01$),但2组病人年龄、性别、体质量指数(BMI)、FPG、2hPG和HbA1c差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见

表3)。

3 讨论

T2DM主要由胰岛素抵抗合并相对性胰岛素分泌不足所致,持续的高血糖会导致胰岛 β 细胞功能受损和胰岛素抵抗,进一步加重病人的高血糖状态。葡萄糖刺激下的胰岛素分泌大体分为3个阶段^[4]。第一阶段为胰岛 β 细胞对葡萄糖刺激的敏感性下降,但合成胰岛素的功能正常,在病人血糖升高时不

表 3 缓解与未缓解病人的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | n | 年龄/岁 | 男 | 女 | BMI/(kg/m ²) | FPG/(mmol/L) | 2hPG/(mmol/L) | HbA1c/% | 病程/月 |
|------|----|-------------|-------|-------|--------------------------|--------------|---------------|-----------|------------|
| 缓解组 | 55 | 49.7 ± 10.3 | 31 | 24 | 25.5 ± 3.8 | 12.6 ± 4.6 | 18.9 ± 6.2 | 9.6 ± 2.3 | 13.5 ± 2.3 |
| 未缓解组 | 75 | 53.4 ± 11.4 | 45 | 30 | 24.7 ± 3.1 | 12.8 ± 4.0 | 17.6 ± 6.0 | 9.8 ± 2.3 | 47.1 ± 2.2 |
| t | — | 1.90 | 0.17* | 1.32 | 0.26 | 1.20 | 0.49 | 84.39 | |
| P | — | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | <0.01 |

* 示 χ^2 值

能及时释放足够量的胰岛素^[5], 往往表现为餐后血糖升高和下一餐前的低血糖。第二阶段为胰岛 β 细胞合成胰岛素的能力下降, 此阶段由于持续的高血糖刺激, 胰岛 β 细胞无法合成足够数量的胰岛素, 但功能减弱只是暂时性的, 如果胰岛 β 细胞得到休息尚可恢复^[6]。但如果高血糖状态长期不能解除, 则会进入第三阶段, 即不可逆的胰岛 β 细胞功能损害^[7]。此阶段病人胰岛 β 细胞数量锐减, 尚存的胰岛 β 细胞合成胰岛素的功能也进行性丧失, 病人完全依赖外源性胰岛素。

短期的高血糖状态仅影响胰岛 β 细胞对葡萄糖的感知及后续的胰岛素释放, 且胰岛 β 细胞对葡萄糖的感知能力受损是暂时的和可逆的, 所以葡萄糖失敏和疲劳阶段是逆转胰岛 β 细胞功能的关键时期^[8]。此时对病人进行胰岛素强化治疗, 可在短时期内使病人的血糖恢复到正常水平, 减弱对胰岛 β 细胞的反复刺激, 恢复胰岛 β 细胞对葡萄糖刺激的敏感性。而晚期的胰岛素强化治疗仅能发挥控制血糖的作用, 大剂量使用还可能增加病人水肿风险。因此, 胰岛素强化治疗强调其早期性和短时性^[9]。本研究中, 随访 12 个月时, 病人总缓解率为 42.31% (55/130), 随病程延长, 缓解率逐渐降低; 缓解组病人的病程明显短于未缓解组 ($P < 0.01$)。提示病程越短, 病人获得长期临床缓解的可能性越大。有报道^[10]显示, T2DM 病人胰岛 β 细胞功能对葡萄糖的敏感性缺陷在血糖水平正常 20 h 后即可得到改善。本研究中, 病程 > 5 年病人给予短期胰岛素强化治疗后, 在 HOMA- β 升高的同时, HOMA-IR 也显著下降。提示短期的胰岛素强化治疗在改善胰岛 β 细胞功能的同时, 也可增加外周细胞的胰岛素敏感性, 即使是对于病程较长无法获得长期缓解的病人, 也可短期获益。

临床随机试验^[11]显示, 早期胰岛素强化治疗可以降低糖尿病并发症的发生率, 包括微血管并发症和大血管并发症。英国前瞻性研究^[12]亦表明, 糖尿病病人微血管病变的发生率随 HbA1c 下降而下降,

一旦 HbA1c 超过 7%, 病人发生心脑血管疾病的危险度可增加 50% 以上。如果糖尿病病人长期处于高血糖状态, 即使以后血糖水平恢复到正常, 相较于病程相当而从未长期暴露于高血糖的病人, 仍然更易患糖尿病相关并发症, 这种现象称为“代谢记忆”^[13]。目前, “代谢记忆”产生的具体生物学机制尚未被阐明, 有学者^[14]认为, 其与细胞内高血糖诱导的线粒体过氧化有关。病人的血糖得到控制后, 并不能使线粒体去糖化, 被糖化的线粒体依然会产生负氧超离子, 激活与糖尿病慢性并发症相关的通路, 引起糖尿病并发症的发生。因此, 在糖尿病防治的二级预防中, 专家强调降糖的早期性和平稳性, 避免病人长期暴露于高血糖当中。本研究中, 病人治疗后和随访 12 个月时的 FPG、2hPG、HbA1c、TC、TG、LDL、HDL 水平均较治疗前明显改善 ($P < 0.01$)。提示短期胰岛素强化治疗可为 T2DM 病人带来长期获益。

研究^[15]表明, 致炎因子 IL-6、PCT 和肿瘤坏死因子 α 等均参与了 T2DM 的病理过程, 因此, T2DM 是一种慢性低度的炎症反应。T2DM 病人体内 IL-6、PCT 等炎症指标明显升高, 升高的 IL-6、PCT 可以诱导超氧化物阴离子的产生, 从而灭活 NO 和前列环素, 进而产生外周细胞的胰岛素抵抗, 诱导内皮细胞的损伤和微血管并发症的产生^[16]。本研究对 T2DM 病人短期胰岛素强化治疗前后的炎症指标进行检测, 结果显示, 病人治疗后的 IL-6 和 PCT 水平较治疗前明显下降 ($P < 0.01$)。因此, 对于病程超过 5 年的病人, 也可以应用短期的胰岛素强化治疗, 以改善病人体内慢性低度的炎症状态和胰岛素抵抗。

综上, 对于病程较短的 T2DM 病人, 短期胰岛素强化治疗可以逆转胰岛 β 细胞功能, 使病人获得长期的临床缓解; 对于病程较长病人, 则有助于改善体内慢性低度的炎症反应状态和外周胰岛素抵抗, 延缓糖尿病慢性并发症的发生。因此, 无论是对于新诊断还是已诊断的 T2DM 病人, 进行短期的胰岛素

强化治疗均可获益,值得临床推广。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(7):447.
- [2] XU Y, WANG L, HE J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA,2013,310(9):948.
- [3] 纪立农, 陆菊明, 郭晓蕙, 等. 中国 2 型糖尿病药物治疗现状与血糖控制的调查研究[J]. 中华糖尿病杂志,2012,4(7):397.
- [4] ORCHARD TJ, SECREST AM, MILLER RG, *et al.* In the absence of renal disease, 20-year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study[J]. Diabetologia,2010,53(11):2312.
- [5] FOX CS, MATSUSHITA K. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis[J]. Lancet,2012,380(9854):1662.
- [6] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013[J]. Diabetes Care,2013,36(suppl 1):11.
- [7] NATHAN DM, BAYLESS M, CLEARY P, *et al.* Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions[J]. Diabetes,2013,62(12):3976.
- [8] DE BOER IH. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study[J]. Diabetes Care,2014,37(1):24.
- [9] INKER LA, SCHMID CH, TIGHIOUARY H, *et al.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. N Engl J Med,2012,367(1):20.
- [10] BRASACCHIO D, OKABE J, TIKELLIS C, *et al.* Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail[J]. Diabetes,2009,58(5):1229.
- [11] PERKINS BA, FICOCIELLO LH, SILVA KH, *et al.* Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes[J]. N Engl J Med,2003,348(23):2285.
- [12] HOLM RR, PAUL SK, BTHEL MA, *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2008,359(15):1577.
- [13] ISMAIL-BEIGI F, CRAVEN T, BANERJI MA, *et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial[J]. Lancet,2010,376(9751):1466.
- [14] Advance Collaborative Group, PATEL A, MACMAHON S, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2008,358(24):2560.
- [15] DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T, *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med,2009,360(2):129.
- [16] PERKOVIC V, HEERSPINK HL, CHALMERS J, *et al.* Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. Kidney Int,2013,83(3):517.
- (本 文 编 辑 卢 玉 清)
-
- (上 接 第 464 页)
- [3] LEC HJ, YEOMANS DC. Opioid induced hyperalgesia in anesthetic settings[J]. Korean J Anesthesiol,2014,67(5):299.
- [4] KREUER S, BIEDLER A, LARSEN R, *et al.* Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia [J]. Anesthesiology,2003,99(1):34.
- [5] SONG JW, LEE YW, YOON KB, *et al.* Magnesium sulfate prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy[J]. Anesth Analg,2011,113(2):390.
- [6] LIU ZF, CHAI XQ, CHEN KZ. Flurbiprofen axetil enhances analgesic effect of fentanyl associated with increase in b-endorphin levels[J]. J Anesth,2011,25(5):679.
- [7] HAO J, WANG K, SHAO Y. Intravenous flurbiprofen axetil to relieve cancer related multiple breakthrough pain: a clinical study [J]. J Palliat Med,2013,16(2):190.
- [8] GALLOWAY FM, VARMA S. Double blind comparison of intravenous doses of dezocine, butorphanol, and placebo for relief of postoperative pain[J]. Anesth Analg,1986,65(3):283.
- [9] 高东艳. 氟比洛芬酯超前镇痛对瑞芬太尼拔管期的影响[J]. 中国药物与临床,2009,9(11):1096.
- [10] STARK DT, BAZAN NG. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors differentially modulate neuronal cyclooxygenase-2 function lipid peroxidation and neuroprotection[J]. J Neurosci,2011,31(39):13710.
- [11] NAKAYAMA M, ICHINOSE H, YAMAMOTO S. Perioperative intravenous flurbiprofen reduces postoperative pain after abdominal hysterectomy[J]. Can J Anesth,2001,48(3):234.
- [12] 李浩, 连庆泉. 不同剂量氟比洛芬酯用于小儿扁桃体剥除术后镇痛[J]. 临床麻醉学杂志,2011,27(2):189.
- [13] 李晓芳, 巩红岩, 张永强, 等. 不同剂量氟比洛芬酯用于小儿单侧腹股沟斜疝修补术后的镇痛效果[J]. 新乡医学院学报,2014,31(4):278.
- [14] 于向鸿, 黄盛, 肖剑鹏. 不同剂量地佐辛减轻全麻拔管期心血管反应的比较[J]. 临床麻醉学杂志,2013,29(3):251.
- [15] 向爱芹. 地佐辛与芬太尼应用于术后静脉镇痛的临床效果比较[J]. 江苏医药,2011,37(7):857.
- [16] 赵永军. 不同剂量地佐辛预防鼻道手术全身麻醉苏醒期不良反应的效果评价[J]. 临床误诊误治,2015,28(2):102.
- (本 文 编 辑 刘 璐)