

2型糖尿病胰岛素强化治疗后胰岛β细胞功能变化及影响因素分析

王若梅¹, 陈婧¹, 雷远¹, 刘燕¹, 杜娟¹, 汪睿¹, 张静漪¹, 王佑民²

作者单位:¹安徽医科大学第四附属医院内分泌与代谢病科, 安徽 合肥 238000;

²安徽医科大学第一附属医院内分泌与代谢病科, 安徽 合肥 230022

通信作者: 王佑民, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为内分泌与代谢病, E-mail: 971359183@qq.com

摘要:目的 了解2型糖尿病(T2DM)病人经胰岛素多次皮下注射(multiple daily injections, MDI)强化治疗后胰岛β细胞的功能变化并分析可能的影响因素。方法 选取2018年9月至2019年11月在安徽医科大学第四附属医院内分泌与代谢病科住院治疗的T2DM病人, 收集相关基线资料并行馒头餐试验, 所有病人给予5~7 d MDI强化治疗, 待血糖达标后再次行馒头餐试验, 计算治疗期间0 h C肽下降幅度($\Delta 0$ h CP%)、馒头餐试验C肽增加值(CPi)及其下降幅度差值(Δ CPi%)、C肽曲线下面积(AUC_{CP})及其上升幅度(Δ AUC_{CP}%)、2.0 h C肽/0 h C肽及 $\Delta 2.0$ h C肽/ $\Delta 2.0$ h血糖等指标以评估病人胰岛β细胞功能, 采用Spearman法分析两组变量间的相关性。结果 (1)MDI强化治疗后, 馒头餐试验各点血糖及血糖曲线下面积降低, CPi、2.0 h C肽/0 h C肽及 $\Delta 2.0$ h C肽/ $\Delta 2.0$ h血糖升高, 其中治疗前比治疗后0 h血糖、2.0 h血糖、CPi、2.0 h C肽/0 h C肽、 $\Delta 2.0$ h C肽/ $\Delta 2.0$ h血糖分别为[(9.35±3.47)mmol/L比(5.87±1.67)mmol/L, $t = 8.435, P = 0.000$], [(17.33±4.18)mmol/L比(12.98±3.09)mmol/L, $t = 7.808, P = 0.000$], [(1.38±1.27)ng/mL比(1.91±1.17)ng/mL, $t = -2.896, P = 0.004$], [(2.61±2.89)比(4.02±3.37), $t = -2.959, P = 0.004$], [(16.44±20.39)比(27.82±22.35), $t = -3.507, P = 0.001$]; (2)0 h C肽水平与体质量指数(BMI)水平正相关($r = 0.375, P = 0.000$), 与糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平、 $\Delta 0$ h CP%水平及病程负相关, 其相关系数依次为($r = -0.344, P = 0.001$)、($r = -0.508, P = 0.000$)、($r = -0.257, P = 0.016$); (3)有症状T2DM病人血糖高于无症状T2DM病人, C肽水平反之, 其中无症状比有症状T2DM病人治疗前3.0 h血糖曲线下面积、治疗后3.0 h血糖曲线下面积、治疗前3.0 h AUC_{CP}、治疗后3.0 h AUC_{CP}分别为[(40.16±8.06)比(51.35±11.12), $t = -5.437, P = 0.000$], [(30.56±5.66)比(35.18±9.36), $t = -2.848, P = 0.006$], [(6.48±4.16)比(4.15±2.27), $t = 3.110, P = 0.003$], [(7.05±3.98)比(4.49±2.79), $t = 3.380, P = 0.001$]; (4) $\Delta 0$ h CP%、 Δ CPi%水平与MDI治疗前0 h血糖水平正相关, 其相关系数依次为($r = 0.507, P = 0.000$)、($r = 0.387, P = 0.000$); 与病程负相关, 其相关系数依次为($r = -0.474, P = 0.000$)、($r = -0.456, P = 0.000$)。结论 MDI强化治疗可改善T2DM病人血糖水平及胰岛功能。MDI治疗后胰岛功能改善程度与治疗前血糖水平及病程相关。

关键词:糖尿病, 2型/治疗; 葡萄糖耐量试验; C肽; 血红蛋白A, 糖基化; 强化治疗; 胰岛β细胞功能

Analysis of the change in islet β-cell function and influencing factors after intensive insulin treatment in type 2 diabetes

WANG Ruomei¹, CHEN Jing¹, LEI Yuan¹, LIU Yan¹, DU Juan¹, WANG Rui¹, ZHANG Jingyi¹, WANG Youmin²

Author Affiliations: ¹Department of Endocrinology and Metabolism Disease, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 238000, China; ²Department of Endocrinology and Metabolism Disease, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: Objective To explore the change of islet β cell function during multiple daily injections (MDI) of insulin in type 2 diabetic mellitus (T2DM) and analyze the possible influencing factors. **Methods** Collected the relevant baseline data of the selected type 2 diabetic patients who hospitalized in the Department of Endocrinology and Metabolism Disease of The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University from September 2018 to November 2019. The steamed bread meal test was performed. All patients were given 5-7 days MDI treatment. Conducted the test again after the blood glucose reached the standard level. Calculated the declined range of the 0 h C-peptide ($\Delta 0$ h CP%), the C-peptide increase value (CPi) of the steamed bread meal test and the difference in the decrease (Δ CPi%), the area under the C-peptide curve (AUC_{CP}) and its ascensional range (Δ AUC_{CP}%), 2.0 h CP/0 h CP and $\Delta 2.0$ h CP/ $\Delta 2.0$ h BG etc to assess the patients' islet β-cell function. Spearman method was used to analyze the correlation between the two groups of variables. **Results** (1) The blood glucose (BG) and the area under the glucose curve of each steamed bread meal test time point decreased after the MDI treatment, while CPi, 2.0 h CP/0 h CP and $\Delta 2.0$ h CP/ $\Delta 2.0$ h BG increased. The

indexes before and after treatment were respectively $[(9.35 \pm 3.47) \text{ mmol/L vs. } (5.87 \pm 1.67) \text{ mmol/L}, t = 8.435, P = 0.000]$, $[(17.33 \pm 4.18) \text{ mmol/L vs. } (12.98 \pm 3.09) \text{ mmol/L}, t = 7.808, P = 0.000]$, $[(1.38 \pm 1.27) \text{ ng/mL vs. } (1.91 \pm 1.17) \text{ ng/mL}, t = -2.896, P = 0.004]$, $[(2.61 \pm 2.89) \text{ vs. } (4.02 \pm 3.37), t = -2.959, P = 0.004]$, $[(16.44 \pm 20.39) \text{ vs. } (27.82 \pm 22.35), t = -3.507, P = 0.001]$; (2) 0 h CP positively related to the body mass index (BMI) ($r = 0.375, P = 0.000$), negatively related to glycosylated hemoglobin (HbA1c), $\Delta 0$ h CP% and course of disease respectively [$(r = -0.344, P = 0.001)$, $(r = -0.508, P = 0.000)$, $(r = -0.257, P = 0.016)$]; (3) The blood glucose level of symptomatic T2DM patients was higher than that of asymptomatic T2DM patients, and the c-peptide level was on the contrary. Among them, the 3.0 h areas under the glucose curve (3.0 h AUC_{BC}) before the treatment in asymptomatic and symptomatic T2DM patients were $[(40.16 \pm 8.06) \text{ vs. } (51.35 \pm 11.12), t = -5.437, P = 0.000]$, the 3.0 h AUC_{BC} after the treatment in asymptomatic and symptomatic T2DM patients were $[(30.56 \pm 5.66) \text{ vs. } (35.18 \pm 9.36), t = -2.848, P = 0.006]$, the 3.0 h AUC_{CP} before the treatment in asymptomatic and symptomatic T2DM patients were $[(6.48 \pm 4.16) \text{ vs. } (4.15 \pm 2.27), t = 3.110, P = 0.003]$, the 3.0 h AUC_{CP} after the treatment in asymptomatic and symptomatic T2DM patients were $[(7.05 \pm 3.98) \text{ vs. } (4.49 \pm 2.79), t = 3.380, P = 0.001]$; (4) $\Delta 0$ h CP%, Δ CPi% positively related to the 0 h BG before the MDI treatment [$(r = 0.507, P = 0.000)$, $(r = 0.387, P = 0.000)$], negatively related to the course of disease [$(r = -0.474, P = 0.000)$, $(r = -0.456, P = 0.000)$]. **Conclusions** MDI treatment can significantly improve blood glucose levels and islet function in patients with T2DM. The degree of improvement in islet function after MDI treatment was related to the blood glucose level and the course of disease before treatment.

Key words: Diabetes mellitus, type 2/therapy; Glucose tolerance test; C-peptide; Hemoglobin A, glycosylated; Intensive insulin therapy; β -cell function

随着生活方式的改变以及人口老龄化的发展,全球有超过4.25亿人患有糖尿病,我国的糖尿病患病率亦居高不下,甚至有逐年增长的趋势。2型糖尿病(T2DM)病人若出现无明显诱因的体质量下降,或在生活方式和口服降糖药治疗基础上,血糖仍不达标者,应尽早使用胰岛素治疗^[1-2]。短暂强化胰岛素治疗后,随着血糖水平的正常化,胰岛素介导的葡萄糖代谢率显著提高^[3]。早期实施短期胰岛素强化治疗对血糖控制、缓解“高血糖毒性”、改善胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗均有裨益^[4]。其中胰岛素多次皮下注射(multiple daily injections, MDI)强化治疗方案能够更好地模拟生理胰岛素分泌模式,病人出院后能够更方便地在医务人员的指导下调整降糖方案,且对低血糖风险及生活质量无过多不良影响^[5],因此广泛使用于临床,然而有关MDI治疗后胰岛功能改善情况影响因素的报道相对较少。本研究以87例在院期间使用MDI强化治疗方案的T2DM病人为研究对象,比较其治疗前后血糖、C肽等,了解胰岛 β 细胞功能变化情况及其与部分参数的相关性,以期找出相关影响因素,指导降糖方案的选择,预判及评估MDI治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自2018年9月至2019年11月在安徽医科大学第四附属医院内分泌与代谢病科住院治疗的T2DM病人87例,诊断符合1999年WHO诊断标准。入选标准:初诊及在治的、未使用胰岛素强化治疗的18岁以上糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 7.0\%$ 的T2DM病人。排除标准:妊娠或准备妊娠、

哺乳期妇女;严重的肝肾功能异常、心脏疾病、胃肠道疾病、血液系统疾病、内分泌系统疾病等;有手术、严重外伤等应激情况者;有慢性缺氧性疾病等。87例入选病人中男50例,女37例;受试者的年龄(50.52 ± 13.51)岁,范围为18~74岁;体质量指数(BMI) (24.58 ± 3.38) kg/m²,范围为15.05~34.24 kg/m²;病程(57.33 ± 70.65)月,范围为0~260月;HbA1c (10.96 ± 2.18)%,范围为7.0%~17.0%;空腹血糖(9.89 ± 3.63) mmol/L。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 研究方法 所有入选者入院后停用原降糖方案,收集病人病程、有无糖尿病典型症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体质量下降等)、身高、体质量等基线资料,计算病人BMI水平。禁食8~12 h后于次晨空腹采静脉血,分别检测空腹血糖、HbA1c等,并给予100 g馒头餐试验,检测0、0.5、1.0、2.0、3.0 h血糖、C肽。给予病人餐时+基础胰岛素MDI方案降糖,根据病人睡前及空腹血糖水平调整基础胰岛素剂量,根据病人餐前及餐后血糖水平调整餐时胰岛素剂量。MDI治疗5~7 d血糖达标(空腹血糖4.4~7.0 mmol/L;餐后2 h血糖 < 10.0 mmol/L)后复查100 g馒头餐试验(试验时暂停所有降糖药物),再次检测0、0.5、1.0、2.0、3.0 h血糖、C肽。

空腹血糖、HbA1c等生化指标应用SIEMENS ADVIA Chemistry XPT生化分析仪检测。葡萄糖测定使用SIEMENS Healthineers葡萄糖测定试剂盒,采用己糖激酶法测定。HbA1c使用BIO-RAD糖化血红蛋白A1c检测试剂盒采用高效液相色谱法

(HPLC法),应用 BIO-RAD D-10 仪器进行检测。C 肽使用罗氏 C 肽检测试剂盒采用电化学发光法,应用罗氏 cobas e 602 电化学发光分析仪进行检测。

1.3 观察指标 采用 Graphpad Prism 5 软件计算 MDI 治疗前 0.5 h、2.0 h、3.0 h 血糖及 C 肽曲线下面积(分别为前 0.5 h AUC_{BG}、前 2.0 h AUC_{BG}、前 3.0 h AUC_{BG} 及前 0.5 h AUC_{CP}、前 2.0 h AUC_{CP}、前 3.0 h AUC_{CP}),MDI 治疗后 0.5 h、2.0 h、3.0 h 血糖及 C 肽曲线下面积(分别为后 0.5 h AUC_{BG}、后 2.0 h AUC_{BG}、后 3.0 h AUC_{BG} 及后 0.5 h AUC_{CP}、后 2.0 h AUC_{CP}、后 3.0 h AUC_{CP})。计算治疗期间 0 h C 肽下降幅度($\Delta 0$ h CP%)=(治疗前 0 h C 肽-治疗后 0 h C 肽)/治疗前 0 h C 肽 $\times 100\%$;馒头餐试验 C 肽增加值(CPi)=C 肽峰值(CP_{peak})-0 h C 肽;计算治疗前后 CPi 的下降幅度差值(Δ CPi%)=(治疗后 CPi-治疗前 CPi)/治疗前 CPi $\times 100\%$ 。计算 AUC_{BG} 差值(Δ AUC_{BG})=前 3.0 h AUC_{BG}-后 3.0 h AUC_{BG} 及 AUC_{CP} 差值(Δ AUC_{CP})=后 3.0 h AUC_{CP}-前 3.0 h AUC_{CP}; AUC_{CP} 上升幅度(Δ AUC_{CP}%)=(后 3.0 h AUC_{CP}-前 3.0 h AUC_{CP})/前 3.0 h AUC_{CP} $\times 100\%$ 。另外,计算 MDI 治疗前及治疗后 2.0 h C 肽/0 h C 肽及 $\Delta 2.0$ h C 肽/ $\Delta 2.0$ h 血糖水平=(2.0 h C 肽-0 h C 肽)/(2.0 h 血糖-0 h 血糖)。采用上述参数评估病人胰岛 β 细胞功能及变化情况。根据病人有无糖尿病典型症状,将病人分为无症状组及有症状组。

1.4 统计学方法 正态分布资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料以中位数表示平均水平,正态分布资料用 *t* 检验行两组间比较,非正态分布资料经对数转换后符合正态分布用 *t* 检验,转换后仍不符合正态分布使用非参数秩和检验。使用 Spearman 法分析两组变量间的相关性。全部统计分析采用双

侧检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义,使用 SPSS 23.0 统计软件完成数据分析。

2 结果

2.1 胰岛素 MDI 强化治疗前后血糖及胰岛功能变化情况 胰岛素 MDI 强化治疗后,病人复查馒头餐试验,结果显示病人 0、0.5、1.0、2.0、3.0 h 血糖及 0.5 h、2.0 h、3.0 h AUC_{BG} 均较治疗前明显降低。MDI 强化治疗后 CPi、2.0 h C 肽/0 h C 肽、 $\Delta 2.0$ h C 肽/ $\Delta 2.0$ h 血糖均较 MDI 强化治疗前明显升高($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 MDI 治疗前后 C 肽水平与相关指标分析 分析发现 MDI 治疗前 0 h C 肽水平与 BMI 水平正相关($P < 0.01$),与 HbA1c 水平及病程负相关($P < 0.01$ 或 0.05)。MDI 治疗后 0 h C 肽水平与 BMI 水平正相关($P < 0.01$),与 HbA1c 水平、 $\Delta 0$ h CP% 水平及病程负相关($P < 0.01$ 或 0.05)。见表 2。

表 2 2 型糖尿病经胰岛素多次皮下注射(MDI)治疗前后 0 h C 肽与体质指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、病程及治疗期间 0 h C 肽下降幅度($\Delta 0$ h CP%)的 Spearman 相关性分析

0 h C 肽	BMI		HbA1c		$\Delta 0$ h CP%		病程	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
MDI 前	0.450	0.000	-0.344	0.001	0.144	0.185	-0.242	0.024
MDI 后	0.375	0.000	-0.344	0.001	-0.508	0.000	-0.257	0.016

2.3 按有无糖尿病症状分组,两组病人血糖、C 肽水平比较 两组病人 MDI 治疗前 0、0.5、1.0、2.0、3.0 h 血糖及 C 肽水平,MDI 治疗后 0、0.5、1.0、2.0、3.0 h C 肽水平及 2.0、3.0 h 血糖差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05)。两组病人 MDI 治疗前 0.5 h、2.0 h、3.0 h AUC_{BG} 及 0.5 h、2.0 h、3.0 h AUC_{CP},MDI 治疗后 2.0 h、3.0 h AUC_{BG} 及 0.5 h、2.0 h、3.0 h AUC_{CP} 差异有统计学

表 1 2 型糖尿病经胰岛素多次皮下注射(MDI)治疗前后血糖、C 肽变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血糖/(mmol/L)					C 肽/(ng/mL)				
		0 h	0.5 h	1.0 h	2.0 h	3.0 h	0 h	0.5 h	1.0 h	2.0 h	3.0 h
治疗前	87	9.35 \pm 3.47	11.90 \pm 3.48	15.18 \pm 3.83	17.33 \pm 4.18	16.10 \pm 4.29	1.00 \pm 0.58	1.28 \pm 0.80	1.66 \pm 1.09	2.22 \pm 1.63	2.24 \pm 1.55
治疗后	87	5.87 \pm 1.67	8.05 \pm 2.08	11.15 \pm 2.90	12.98 \pm 3.09	11.96 \pm 3.40	0.86 \pm 0.63	1.22 \pm 0.82	1.74 \pm 0.82	2.56 \pm 1.58	2.59 \pm 1.56
<i>t</i> 值		8.435	8.624	7.779	7.808	7.015	1.508	0.456	-0.585	-1.400	-1.486
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.133	0.649	0.559	0.163	0.139
组别		血糖曲线下面积			C 肽曲线下面积			CPi/(ng/mL)	2.0 h C 肽/0 h C 肽	$\Delta 2.0$ h C 肽/ $\Delta 2.0$ h 血糖	
		0.5 h	2.0 h	3.0 h	0.5 h	2.0 h	3.0 h				
治疗前		5.31 \pm 1.69	28.33 \pm 7.13	45.05 \pm 10.98	0.57 \pm 0.34	3.23 \pm 2.11	5.46 \pm 3.64	1.38 \pm 1.27	2.61 \pm 2.89	16.44 \pm 20.39	
治疗后		3.51 \pm 0.84	20.36 \pm 4.62	32.58 \pm 7.80	0.52 \pm 0.34	3.41 \pm 2.19	5.93 \pm 3.72	1.91 \pm 1.17	4.02 \pm 3.37	27.82 \pm 22.35	
<i>t</i> 值		8.954	8.758	8.634	0.943	-0.554	-0.847	-2.896	-2.959	-3.507	
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.347	0.580	0.398	0.004	0.004	0.001	

注:CPi 为馒头餐试验 C 肽增加值

意义($P < 0.01$ 或 0.05)。见表3。两组 $\Delta 0\text{ h CP}\%$ 、 $\Delta\text{CPi}\%$ 及 $\Delta\text{AUC}_{\text{CP}}\%$ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),其中无症状组比有症状组 $\Delta 0\text{ h CP}\%$ 、 $\Delta\text{CPi}\%$ 及 $\Delta\text{AUC}_{\text{CP}}\%$ 分别为 $[(3.68 \pm 38.28)\%$ 比 $(18.14 \pm 52.96)\%$, $t = -1.470, P = 0.145$], $[(72.46 \pm 94.66)\%$ 比 $(69.78 \pm 67.27)\%$, $t = 0.148, P = 0.883$], $[(14.59 \pm 29.10)\%$ 比 $(11.31 \pm 35.73)\%$, $t = 0.472, P = 0.638$]。

2.4 $\Delta 0\text{ h CP}\%$ 、 $\Delta\text{CPi}\%$ 及 $\Delta\text{AUC}_{\text{CP}}\%$ 水平与血糖、C肽、病程的相关分析 $\Delta 0\text{ h CP}\%$ 、 $\Delta\text{CPi}\%$ 及 $\Delta\text{AUC}_{\text{CP}}\%$ 水平与 MDI 治疗前 0 h 血糖水平正相关,与 MDI 治疗前 3.0 h AUC_{CP} 水平负相关。 $\Delta 0\text{ h CP}\%$ 、 $\Delta\text{CPi}\%$ 与 MDI 治疗前 3.0 h AUC_{BG} 水平及病程负相关。 $\Delta\text{AUC}_{\text{CP}}\%$ 水平与 MDI 治疗前 0 h C 肽水平负相关。见表4。

3 讨论

胰岛素强化治疗方案是糖尿病的有效治疗方法,它可通过准确的匹配病人胰岛素分泌周期及分泌幅度来模拟正常的胰腺功能,从而改善乃至解除“高血糖毒性”,改善胰岛功能^[6]。为探讨短期胰岛素强化治疗后血糖、胰岛功能变化情况及其与相关

指标之间的关系,我们观察了 87 例住院 MDI 强化治疗的 T2DM 病人。

研究发现 MDI 强化治疗后,病人馒头餐试验的各点血糖值及 AUC_{BG} 均明显下降,MDI 强化治疗降糖效果显著。而可代表胰岛 β 细胞功能的指标,如 CPi 、2 h C 肽/0 h C 肽及 $\Delta 2\text{ h C 肽}/\Delta 2\text{ h 血糖}$ 均明显升高,说明短期胰岛素强化治疗后胰岛 β 细胞功能获得了明显改善,此结果与陆德川等^[7-8]研究相一致。Tang 等^[9]研究发现病人经 7 d 持续皮下胰岛素输注方式(CSII)治疗后,基础及迟发胰岛 β 细胞功能相关指标均有所改善。短期强化胰岛素治疗有助于降低炎症反应、氧化应激,改善新诊断的 2 型糖尿病病人的 β 细胞和 α 细胞功能^[10-13]。本研究结果同样佐证了随着高血糖状态的纠正、“高糖毒性”的解除,病人的 β 细胞功能得到修复从而改善胰岛功能。

刘丹、吴红艳^[14]在其以 MDI 为基础治疗方法的研究中发现,基线 BMI 与 HbA1c 变化值正相关。我们的观察发现 MDI 治疗前及治疗后 0 h C 肽水平与 BMI 水平正相关,与 HbA1c 水平、病程负相关,提示

表3 两组 2 型糖尿病经胰岛素多次皮下注射(MDI)治疗前后馒头餐试验各点血糖及 C 肽情况比较/ $\bar{x} \pm s$

分组	例数	MDI治疗前血糖/(mmol/L)					MDI治疗后血糖/(mmol/L)				
		0 h	0.5 h	1.0 h	2.0 h	3.0 h	0 h	0.5 h	1.0 h	2.0 h	3.0 h
无症状	49	8.30±2.77	10.60±2.79	13.70±3.11	15.43±3.04	14.18±3.04	5.75±0.89	7.77±1.81	10.68±2.49	12.27±2.10	10.89±2.12
有症状	38	10.70±3.83	13.58±3.59	17.08±3.87	19.78±4.21	18.58±4.42	6.02±2.32	8.64±2.31	11.75±3.28	13.90±3.85	13.28±4.17
<i>t</i> 值		-3.401	-4.365	-4.516	-5.603	-5.506	-0.750	-1.979	-1.717	-2.517	-3.427
<i>P</i> 值		0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.455	0.051	0.090	0.014	0.001

分组	MDI治疗前C肽/(ng/mL)					MDI治疗后C肽/(ng/mL)				
	0 h	0.5 h	1.0 h	2.0 h	3.0 h	0 h	0.5 h	1.0 h	2.0 h	3.0 h
无症状	1.11±0.62	1.47±0.88	1.94±1.22	2.67±1.91	2.67±1.77	1.04±0.69	1.42±0.88	2.07±1.28	3.09±1.67	3.12±1.69
有症状	0.85±0.49	1.02±0.60	1.25±0.75	1.65±0.91	1.69±0.86	0.62±0.45	0.96±0.66	1.32±0.97	1.89±1.18	1.94±1.09
<i>t</i> 值	2.109	2.706	3.095	3.058	3.148	3.205	2.731	2.981	3.749	3.722
<i>P</i> 值	0.038	0.008	0.003	0.003	0.002	0.002	0.008	0.004	0.000	0.000

分组	MDI治疗前血糖曲线下面积			MDI治疗后血糖曲线下面积			MDI治疗前C肽曲线下面积			MDI治疗后C肽曲线下面积		
	0.5 h	2.0 h	3.0 h	0.5 h	2.0 h	3.0 h	0.5 h	2.0 h	3.0 h	0.5 h	2.0 h	3.0 h
无症状	4.72±1.34	25.36±5.45	40.16±8.06	3.38±0.58	19.41±3.36	30.56±5.66	0.65±0.36	3.81±2.37	6.48±4.16	0.62±0.37	4.05±2.32	7.05±3.98
有症状	6.07±1.79	32.17±7.27	51.35±11.12	3.66±1.07	21.59±5.68	35.18±9.36	0.47±0.27	2.48±1.41	4.15±2.27	0.39±0.26	2.57±1.69	4.49±2.79
<i>t</i> 值	-4.010	-4.996	-5.437	-1.595	-2.233	-2.848	2.517	3.048	3.110	3.112	3.315	3.380
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.114	0.028	0.006	0.014	0.003	0.003	0.003	0.001	0.001

表4 2 型糖尿病经胰岛素多次皮下注射(MDI)治疗治疗期间 0 h C 肽下降幅度($\Delta 0\text{ h CP}\%$)、治疗前后 CPi 的下降幅度差值($\Delta\text{CPi}\%$)及 AUC_{CP} 上升幅度($\Delta\text{AUC}_{\text{CP}}\%$)水平与血糖、C 肽、病程的 Spearman 相关分析

分组	治疗前 0 h 血糖		治疗前 3.0 h AUC_{BG}		治疗前 0 h C 肽		治疗前 3.0 h AUC_{CP}		病程	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
$\Delta 0\text{ h CP}\%$	0.507	0.000	0.364	0.001	0.144	0.185	-0.072	0.511	-0.474	0.000
$\Delta\text{CPi}\%$	0.387	0.000	0.266	0.013	-0.009	0.934	-0.289	0.007	-0.456	0.000
$\Delta\text{AUC}_{\text{CP}}\%$	0.359	0.001	0.179	0.097	-0.290	0.007	-0.218	0.042	-0.108	0.318

相较于体型瘦或体型正常的病人,超重或肥胖的病人C肽水平更高,胰岛功能损伤程度及病情相对较轻,另外也有可能与胰岛素抵抗有关。有研究发现随着HbA1c水平升高,胰岛素分泌功能逐步减退^[15]。治疗前HbA1c水平越高,“糖毒性”越明显,C肽水平越低,胰岛功能损伤越明显。刘娟等^[16]发现在胰岛素强化治疗期间,胰岛β细胞功能受到一定的抑制,其抑制的幅度与治疗前β细胞功能改善程度相关。我们的观察中同样发现MDI治疗后0h C肽水平与Δ0h CP%及胰岛功能改善情况负相关。

短期胰岛素强化治疗后血糖明显改善,胰岛素介导的葡萄糖代谢率明显提高^[3]。MDI治疗前病人血糖水平越高,治疗期间病人血糖下降越明显,其治疗期间0h C肽、CPi以及AUC_{CP}改善越明显,提示胰岛功能改善程度越佳。临床上无明显“三多一少”症状的T2DM病人不在少数,我们的观察发现,有明显症状的T2DM病人往往有更高的血糖水平及更低的C肽水平,但MDI治疗后胰岛功能的改善情况无明显差异,提示在此治疗中,是否出现典型临床症状并非评判治疗效果的预测因素。

T2DM的病理生理机制虽以胰岛素抵抗为主,但β细胞功能仍存在进行性损伤,随着病程的延长,胰岛β细胞功能逐渐降低^[17-18]。达到T2DM在诊断时,胰岛β细胞功能仅为正常的50%左右,病程3~6年后,可降至正常的40%~30%左右^[19]。可见病程越长者胰岛功能越差。本研究中我们发现胰岛功能的改善情况与病程负相关,因此针对诊断明确的T2DM病人,应尽早应用MDI等强化治疗,以促进胰岛功能恢复,而对于病程较长、胰岛功能已明显降低的T2DM,则建议长期胰岛素治疗。

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(2017年版)[S].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [2] LAITEERAPONG N, HAM SA, HUANG ES, et al. Response to comment on LAITEERAPONG et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the diabetes & aging study). *Diabetes Care* 2019;42:416-426[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3):e46-e47. DOI: 10.2337/doi18-0036.
- [3] ZHANG B, CHEN YY, YANG ZJ, et al. Improvement in insulin sensitivity following intensive insulin therapy and association of glucagon with long-term diabetes remission [J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(6): 1543-1550.
- [4] KRAMER CK, ZINMAN B, RETNAKARAN R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(1):28-34.
- [5] EMERY A, YE C, CHOI H, et al. Intermittent intensive insulin therapy for type 2 diabetes: effects on hypoglycemia, weight gain and quality of life over 2 years [J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(9):899-907.
- [6] DONG S, LAU H, CHAVARRIA C, et al. Effects of periodic intensive insulin therapy: an updated review [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2019, 90:61-67.
- [7] 陆德川, 缪从庆, 杜鹏, 等. C肽在血糖控制不佳的中长病程2型糖尿病患者胰岛素强化治疗后续降糖方案选择中的应用 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(5):335-338.
- [8] LIU L, YANG S, LIU J, et al. Fasting plasma glucose indicates reversibility of the acute insulin response after short-term intensive insulin therapy in patients with various duration of type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 9423965. DOI: 10.1155/2018/9423965.
- [9] TANG W, ZHANG B, WANG H, et al. Improved skeletal muscle energy metabolism relates to the recovery of β cell function by intensive insulin therapy in drug naïve type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(7):e3177. DOI: 10.1002/dmrr.3177.
- [10] LIU HT, GAO Y. Efficacy of short-term intensive treatment with insulin pump to improve islet β-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes via inhibition of oxidative stress [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3):2293-2298.
- [11] LIN Y, YE S, HE Y, et al. Short-term insulin intensive therapy decreases MCP-1 and NF-κB expression of peripheral blood monocyte and the serum MCP-1 concentration in newly diagnosed type 2 diabetics [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2018, 62(2):212-220.
- [12] BIOLO G, MASSOLINO B, DI GIROLAMO FG, et al. Intensive insulin therapy increases glutathione synthesis rate in surgical ICU patients with stress hyperglycemia [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190291. DOI: 10.1371/journal.pone.0190291.
- [13] NUNEZ LOPEZ YO, RETNAKARAN R, ZINMAN B, et al. Predicting and understanding the response to short-term intensive insulin therapy in people with early type 2 diabetes [J]. *Mol Metab*, 2019, 20:63-78.
- [14] 刘丹, 吴红艳. 西格列汀治疗脆性糖尿病的有效性及其安全性观察 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(5):954-957.
- [15] 张倩, 李际敏, 李琳娜, 等. 不同糖化血红蛋白水平的新诊断2型糖尿病患者胰岛功能的临床观察 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(2):108-112.
- [16] 刘娟, JASMEEN TULADHAR, 柯伟健, 等. 短期胰岛素泵强化治疗期间2型糖尿病患者胰岛功能变化对预后的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(5):293-298.
- [17] 向鹏月, 张华, 罗朝阳, 等. 不同病程2型糖尿病患者血清同型半胱氨酸及尿酸的水平变化及其意义 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(1):135-136.
- [18] 郭哲, 常薪霞, 夏明锋, 等. 不同病程2型糖尿病伴脂肪肝患者代谢参数与胰岛功能的相关性分析 [J]. *中国临床医学*, 2018, 25(1):65-69.
- [19] No authors listed. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group [J]. *Diabetes*, 1995, 44(11):1249-1258.

(收稿日期:2020-01-19,修回日期:2020-02-13)