

# 胰岛素泵强化治疗对初治 2 型糖尿病患者 $\beta$ 细胞功能和预后的影响

张文胜 郑文 朱少华

武汉市江夏区中医院药剂科, 武汉 430200

**[摘要]** 目的: 探讨胰岛素泵强化治疗对新诊断 2 型糖尿病患者  $\beta$  细胞功能和预后的影响。方法: 60 例 2 型糖尿病初治患者随机分为两组, A 组(胰岛素泵组,  $n=28$  例)、B 组(间断胰岛素皮下注射组,  $n=32$  例)。A、B 两组患者予胰岛素泵及间断胰岛素皮下注射 2 周, 之后根据患者血糖变化情况调整治疗方法。分别于治疗前、治疗后 2 周、治疗后 3 个月监测患者体重指数(BMI)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、C 反应蛋白(CRP)、糖化血红蛋白(GhbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPBG), 计算治疗前后胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛  $\beta$  细胞指数(HOMA- $\beta$ ) 的变化, 并统计两组患者治疗期间胰岛素平均用量、血糖达标时间及低血糖的发生情况。结果: 治疗 3 个月后 BMI、TC、TG、CRP 与治疗前相比明显降低, 差异有统计学意义; 两组患者治疗 3 个月的血糖指标及胰岛素功能指标与治疗前相比差异有统计学意义, 且 A 组治疗 3 个月的 FPG 及 2hPBG 明显低于 B 组, 差异有统计学意义; A 组患者平均胰岛素用量、血糖达标时间及低血糖的发生明显低于 B 组患者, 差异有统计学意义。结论: 新诊断的 2 型糖尿病患者采用胰岛素泵强化治疗不仅有助于胰岛  $\beta$  细胞功能恢复、减低患者体重、血糖、血脂和炎症反应, 而且与间断胰岛素皮下注射相比可降低平均胰岛素用量、血糖达标时间和低血糖的发生。

**[关键词]** 2 型糖尿病; 胰岛素泵; 强化治疗;  $\beta$  细胞功能

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 2095-5200(2018)01-097-03

DOI: 10.11876/mimt201801038

2 型糖尿病主要发病机制是胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷和胰岛素抵抗, 患者胰岛功能抑制与高血脂、高血糖有关, 解除这些抑制因素, 胰岛细胞功能将获得恢复<sup>[1-2]</sup>。2 型糖尿病阶梯疗法, 先通过饮食和运动控制血糖, 再逐渐加用降糖药物, 最后过渡到胰岛素, 这种治疗方式常导致患者血糖剧烈波动, 不利于胰岛细胞的功能恢复<sup>[3-4]</sup>。有研究表明早期使用胰岛素强化治疗可以改善胰岛细胞功能, 减少并发症<sup>[5]</sup>。目前胰岛素强化治疗主要有两种方式: 胰岛素泵和间断胰岛素皮下注射, 现探讨两种方式对新诊断 2 型糖尿病患者  $\beta$  细胞功能和预后的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 60 例 2 型糖尿病初治患者, 所有患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 随机分为两组, A 组(胰岛素泵组,  $n=28$  例)、B 组(间断胰岛素皮下注射组,  $n=32$  例)。排除 1 型糖尿病、既往接受过降糖药物、降脂药物、胰岛素治疗的患者、肝肾功能障碍、心肺严重疾病、肿瘤、妊娠(女性患者)以及其他内分泌系统疾病患者。两组患者一般情况(年龄、性别比、患病时间)相比差异无统计学意义, 本研究经我院伦理委员会批准, 所有患者及家属

均知情同意签署同意书。

### 1.2 方法

两组均在第一次 IVGTT 试验完成后予胰岛素治疗, A 组采用胰岛素泵(韩国 DANA 泵)持续输注门冬胰岛素(初始总剂量: 0.44U/kg.d, 基础量与餐前量 1:1 给予, 餐前量 1:1:1 分配三餐), B 组间断皮下注射门冬胰岛素 3 次/d(初始总剂量: 0.5U/kg.d, 按 3:1:2 分配于三餐前), 并根据患者血糖情况调整胰岛素的用量。治疗两周后, 两组患者停用胰岛素仅通过饮食及运动控制血糖, 根据血糖监测结果调整治疗, 若  $FPG \leq 7\text{mmol/L}$ ,  $2\text{hPBG} \leq 11\text{mmol/L}$  则继续饮食和运动控制, 若  $FPG \leq 7\text{mmol/L}$ ,  $2\text{hPBG} \geq 11\text{mmol/L}$ , 则加用二甲双胍(0.25g/次, 3 次/d), 根据血糖调整二甲双胍的用量。两组患者分别于治疗前、治疗后 2 周、治疗后 3 个月监测 BMI、TC、TG、CRP、GhbA1c、FPG、2hPBG, 计算治疗前后胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛  $\beta$  细胞指数(HOMA- $\beta$ ) 的变化, 并统计两组患者治疗期间胰岛素平均用量、血糖达标时间及低血糖的发生情况。

采用 SPSS19.0 进行统计学分析, 计量资料采用  $t$  检验或方差分析, 计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后 BMI、TC、TG、CRP 比较

两组患者治疗 3 个月后各指标与治疗前相比明显降低, 差异有统计学意义,  $P < 0.05$ , 两组患者不同时间点各指标相比差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 BMI、TC、TG、CRP 比较

指标	A 组		
	治疗前	治疗 2 周	治疗 3 个月
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.6 ± 1.4	24.5 ± 1.3	23.0 ± 1.5 <sup>a</sup>
TC(mmol/L)	5.5 ± 0.5	5.1 ± 0.3	4.6 ± 0.3 <sup>a</sup>
TG(mmol/L)	1.9 ± 0.5	1.5 ± 0.3	1.2 ± 0.2 <sup>a</sup>
CRP(mg/L)	7.4 ± 2.8	6.5 ± 0.5	3.4 ± 0.9 <sup>a</sup>
指标	B 组		
	治疗前	治疗 2 周	治疗 3 个月
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.7 ± 1.5	24.4 ± 1.6	23.2 ± 1.5 <sup>a</sup>
TC(mmol/L)	5.4 ± 0.6	5.0 ± 0.5	4.8 ± 0.7 <sup>a</sup>
TG(mmol/L)	1.8 ± 0.4	1.6 ± 0.5	1.3 ± 0.3 <sup>a</sup>
CRP(mg/L)	7.9 ± 3.2	6.3 ± 0.3	3.5 ± 1.1 <sup>a</sup>

注: a 表示与治疗前相比差异有统计学意义,  $P < 0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后血糖、胰岛 β 细胞功能比较

两组患者治疗 3 个月后血糖指标及胰岛素功能指标与治疗前相比差异有统计学意义, 且 A 组患者治疗 3 个月后 FPG 及 2hPBG 明显低于 B 组患者, 差异有统计学意义, 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血糖指标及胰岛 β 细胞功能指标比较

指标	A 组		
	治疗前	治疗 2 周	治疗 3 个月
GhbA1c (%)	11.6 ± 0.6	8.5 ± 0.3	6.3 ± 0.5 <sup>a</sup>
FPG(mmol/L)	12.5 ± 1.2	6.5 ± 0.3	5.7 ± 0.2 <sup>ab</sup>
2hPBG(mmol/L)	18.9 ± 1.5	8.5 ± 0.4	7.2 ± 0.3 <sup>ab</sup>
HOMA-IR	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1 <sup>a</sup>
HOMA-β	1.4 ± 0.1	1.9 ± 0.1	1.9 ± 0.2 <sup>a</sup>
指标	B 组		
	治疗前	治疗 2 周	治疗 3 个月
GhbA1c (%)	11.2 ± 0.5	8.4 ± 1.6	6.2 ± 0.6 <sup>a</sup>
FPG(mmol/L)	11.4 ± 1.0	6.2 ± 0.5	6.9 ± 0.7 <sup>a</sup>
2hPBG(mmol/L)	17.8 ± 2.4	7.6 ± 0.4	7.9 ± 0.3 <sup>a</sup>
HOMA-IR	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2 <sup>a</sup>
HOMA-β	1.5 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.1 <sup>a</sup>

注: a 表示与治疗前相比差异有统计学意义,  $P < 0.05$ , b 表示与 B 组相比差异有统计意义,  $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组围治疗期其他指标比较

A、B 组平均胰岛素用量为 (27.5 ± 1.6)U/d VS (38.4 ± 2.7)U/d、血糖达标时间为 (4.6 ± 0.6)d VS (7.9 ± 1.3)d、发生低血糖 0.2 人次 VS 0.9 人次, A 组指标均明显低于 B 组患者, 差异有统计学意义。

## 3 讨论

糖尿病患者长期暴露于高血糖的环境可使胰岛 β 细胞发生改变, 进一步加重其凋亡及不可逆的细胞功能损伤, 增加胰岛素抵抗<sup>[6-7]</sup>。高脂血症及炎症反应也是胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能凋亡的主要因素<sup>[8]</sup>。有效解除糖毒性、脂毒性及炎症反应可以明显改善胰岛细胞功能<sup>[9]</sup>。本研究中两组患者经过两周的胰岛素治疗 GhbA1c、FPG、2hPBG、HOMA-IR 降低, HOMA-β 显著升高, 且治疗 3 个月后两组 FPG、2hPBG 均处于正常水平, HOMA-IR 进一步降低, HOMA-β 进一步升高, 这主要是由于新发的 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能受损处于可逆阶段, 早期行胰岛素强化治疗可以显著改善其功能<sup>[10-11]</sup>。两组患者 BMI、TC、TG、CRP 均明显低于治疗前水平, 主要是由于早期胰岛素强化治疗改善了胰岛细胞功能, 促进第一时相胰岛素分泌, 进而减少了脂肪分解代谢及炎症反应, 而脂毒性及炎症反应的降低可以进一步减轻胰岛素抵抗, 促进胰岛 β 细胞功能的恢复<sup>[12-13]</sup>。

A 组患者总体改善情况优于 B 组患者, 主要原因是由于胰岛素泵持续输注可以模拟人体胰岛素分泌, 起效平稳、迅速, 避免了胰岛素皮下蓄积和运动等因素导致胰岛素吸收增加, 因而降低了平均胰岛素用量、血糖达标时间及低血糖的发生<sup>[14-15]</sup>。由于患者血液中胰岛素水平恒定, 也避免了高胰岛素血症的毒素作用<sup>[16]</sup>, 使患者血糖达标时间更短, 增加了胰岛素的敏感性<sup>[17]</sup>, 加快胰岛 β 细胞功能的恢复。总体而言强化治疗采用胰岛素泵优于间断胰岛素皮下注射。

### 参 考 文 献

- [1] SHIMODAIRA M, MUROYA Y, KUMAGAI N, et al. Effects of shortterm intensive glycemic control on insulin, glucagon, and glucagon-like peptidel secretion in patients with Type 2 diabetes[J]. J Endocrinol Invest, 2013,36(9):734-738.
- [2] LI T, FRANCL JM, BOEHME S, et al. Glucose and insulin induction of bile acid synthesis:mechanisms and implication in diabetes and obesity[J]. J Biol Chem, 2012,287(3):1861-1873.
- [3] HOLST JJ, MCGILL MA. Potential new approaches to modifying intestinal GLP-1 secretion in patients with type 2 diabetes mellitus:focus on bile acid sequestrants[J]. Clin Drug Investing, 2012,32(1):1-14.
- [4] WU T, BOUND MJ, STANDFIELD SD, et al. Effects of rectal administration of taurocholic acid on glucagon-like peptidel and peptide YY secretion in healthy humans[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(5):474-477.
- [5] KUMAR DP, RAJAGOPAL S,MAHAVADI S, et al. Activation of trasmembrane bile acid receptor TGR5 stimulates insulin secretion in pancreatic beta cells[J].Biochem Biophys Res Commun, 2012, 427(3):600-605.
- [6] GOLDEN SH, SAPIR T.Methods for insulin delivery and glucose monitoring ind diabetes: summary of a comparative effectiveness review[J]. J Manag Care Pharm, 2012,18(6):1-17.

(下转第101页)

- Indian Orthod Soc, 2016, 50(5): 55.
- [11] 初可嘉, 王海慧, 郑之峻, 等. 3种无托槽隐形矫治器附件粘接方法的比较研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2015, 33(5): 497-499.
- [12] DUMBRYTE I, LINKEVICIENE L, LINKEVICIUS T, et al. Does orthodontic debonding lead to tooth sensitivity? Comparison of teeth with and without visible enamel microcracks[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2017, 151(2): 284-291.
- [13] RIBEIRO A A, ALMEIDA L F, MARTINS L P, et al. Assessing adhesive remnant removal and enamel damage with ultraviolet light: An in-vitro study[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2017, 151(2): 292-296.
- [14] SHALISH M, COOPER-KAZAZ R, IVGI I, et al. Adult patients' adjustability to orthodontic appliances. Part I: a comparison between Labial, Lingual, and Invisalign™. [J]. Eur J Orthod, 2012, 34(6):724-30.
- [15] DAS S K. Simplified manual setup and customization by resin core indirect bonding technique: Lingual orthodontics on your own[J]. J Indian Orthod Soc, 2016, 50(5): 23.
- [16] 李炎钊, 谭家莉, 郑钰婷, 等. 初戴无托槽隐形矫治器与 Damon Q 自锁托槽成年女性正畸疼痛对比研究[J]. 中国实用口腔科杂志, 2017, 10(2): 92-94.
- [17] JUNG W S, YANG I L H, LIM W H, et al. Adhesion of mutans streptococci to self-ligating ceramic brackets: in vivo quantitative analysis with real-time polymerase chain reaction[J]. Eur J Orthod, 2015, 37(6): 565-569.
- [18] GRÜNHEID T, GAALAAS S, HAMDAN H, et al. Effect of clear aligner therapy on the buccolingual inclination of mandibular canines and the intercanine distance[J]. Angle Orthod, 2015, 86(1): 10-16.

## (上接第87页)

- [13] FANG D H, FAN C H, Li J, et al. Ratios of CD64 expressed on neutrophils, monocytes, and lymphocytes may be a novel method for diagnosis of neonatal sepsis[J]. J Infect Dev Ctries, 2015, 9(02): 175-181.
- [14] 刘光华, 赖乾坤, 叶红, 等. 外周血中性粒细胞 CD64 表达在儿童社区获得性肺炎早期病原学鉴别诊断中的应用价值[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(7): 476-479.
- [15] QIAN W, HUANG G Z. Neutrophil CD64 as a Marker of Bacterial Infection in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Immunol Invest, 2016, 45(6): 490-503.
- [16] CURNOW R T. Clinical experience with CD64-directed immunotherapy. An overview[J]. Cancer Immunol Immunother, 1997, 45(3-4):210-215.
- [17] QIAN L, LI S B, ZHOU Y, et al. Determination of CD64 for the diagnosis of bacterial chronic prostatitis[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 74(4): 309-312.
- [18] MUZLOVIC I, IHAN A, STUBLJAR D. CD64 index on neutrophils can diagnose sepsis and predict 30-day survival in subjects after ventilator-associated pneumonia[J]. J Infect Dev Ctries, 2016, 10(03): 260-268.

## (上接第98页)

- [7] AJALA O, ENGLISH P, PINKNEY J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type2 diabetes[J]. Am J Clin Nutr, 2013,97(3):505-516.
- [8] NEUMANN A, NORBERG M, SCHOFFER O, et al. Risk equations for the development of worsened glucose status and type2 diabetes mellitus in a swedish intervention program[J]. BMC Public Health, 2013,13(1):1014.
- [9] WU CS, GAU SS, LAI MS. Long-term antidepressant use and the risk of type2 diabetes mellitus: a population-based, nested case-control study in Taiwan[J]. J Clin Psychiatry, 2014,75(1):31-38.
- [10] AHMED YA, ELTAYEB A. Clinical challenges:myeloma and concomitant type 2 diabetes[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2013,7(1):34-41.
- [11] PAWAR K, THOMPSON DK. Multiple functional ingredient approach in formulating dietary supplement for management of diabetes: a review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2014,54(7):957-973.
- [12] GLAUBER HS, RISHE N, KARNIELI E. Introduction to personalized medicine in diabetes mellitus[J]. Rambam Maimonides Med J, 2014,5(1):2-12.
- [13] SAN MMI, RUIZ LAM, CAMINA MM, et al. Chromium supplementation in patients with type 2 diabetes and high risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nutr Hosp, 2016,33(1):27-35.
- [14] COSTELLO RB, DWYER JT, BAILEY RL. Chromium supplements for glycemic control in type 2 diabetes: limited evidence of effectiveness[J]. Nutr Rev, 2016,31(5):11-19.
- [15] OGO A, HIRAMATSU S, WATANABE A, et al. Short term intensive insulin therapy improve insulin secretion significantly in type 2 diabetic patients[J]. Fukuoka Igaku Zasshi, 2006,97(9):277 ~ 294.
- [16] 徐孝旺, 徐孝兴. 糖肾降浊颗粒对糖尿病肾病大鼠肾组织 AGEs 和转移因子  $\beta 1$  的影响及作用机制探讨[J]. 中医药信息, 2017,34(5):34-37.
- [17] ELINAV H, WOLF Z, SZALAT A, et al. In-hospital treatment of hyperglycemia: effects of intensified subcutaneous insulin treatment[J]. Curr Med Res Opin, 2007,23(4):757-765.