

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.10.017  
文章编号: 1005-8982 (2021) 10-0084-05

临床研究·论著

## 超短期胰岛素强化治疗对住院T2DM患者胰岛β细胞功能的影响\*

杜娟<sup>1</sup>, 王若梅<sup>1</sup>, 陈婧<sup>1</sup>, 雷远<sup>1</sup>, 王琼<sup>1</sup>, 汪睿<sup>1</sup>, 刘燕<sup>1</sup>, 胡红琳<sup>2</sup>

(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 230012;  
2. 安徽医科大学第一附属医院 内分泌代谢科, 安徽 合肥 230022)

**摘要:** **目的** 探讨超短期多次胰岛素皮下注射(MDI)对2型糖尿病(T2DM)患者胰岛β细胞的临床疗效。**方法** 选取2018年1月—2019年12月就诊于安徽医科大学第四附属医院内分泌与代谢病科的住院T2DM患者69例。比较多次胰岛素皮下注射治疗前后胰岛β细胞功能[HOMA-β(C-P)In]变化。根据糖化血红蛋白(HbA1c)和体重指数(BMI)分为高糖化组、低糖化组和超重组、非超重组。比较各组多次胰岛素皮下注射治疗前后HOMA-β(C-P)In水平及其他临床指标变化,并探讨HOMA-β(C-P)In差值和其他临床指标的相关性。**结果** T2DM患者多次胰岛素皮下注射治疗后FBG、FC-PIn和HOMA-IR(C-P)In较注射前下降( $P < 0.05$ ),HOMA-β(C-P)In较注射前升高( $P < 0.05$ )。高糖化组患者多次胰岛素皮下注射前后FBG和HOMA-β(C-P)In差值水平较低糖化组高( $P < 0.05$ ),不同HbA1c组患者多次胰岛素皮下注射前后其余指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。非超重组患者多次胰岛素皮下注射前后FC-PIn和HOMA-β(C-P)In差值水平FC-PIn差值较超重组高( $P < 0.05$ ),HOMA-β(C-P)In差值较超重组低。不同BMI组患者多次胰岛素皮下注射前后其余指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Pearson相关性分析显示,HOMA-β(C-P)In差值水平与多次胰岛素皮下注射前FBG水平、HOMA-IR(C-P)In水平、HbA1c水平及多次胰岛素皮下注射后HOMA-IR(C-P)In水平、HOMA-β(C-P)In水平呈正相关( $r = 0.570, 0.0331, 0.237, 0.307, 0.560, P < 0.05$ );与多次胰岛素皮下注射后FBG水平、多次胰岛素皮下注射前HOMA-β(C-P)In水平呈负相关( $r = -0.495, -0.400, P < 0.05$ )。**结论** 多次胰岛素皮下注射治疗改善住院T2DM患者胰岛β细胞功能,且胰岛β细胞恢复和多种临床指标密切相关。

**关键词:** 糖尿病, 2型; 胰岛素; 注射, 皮下

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## The effects of ultra-short-term intensive insulin treatment on β-cell function in inpatients with type 2 diabetes mellitus\*

Juan Du<sup>1</sup>, Ruo-mei Wang<sup>1</sup>, Jing Chen<sup>1</sup>, Yuan Lei<sup>1</sup>, Qiong Wang<sup>1</sup>, Rui Wang<sup>1</sup>, Yan Liu<sup>1</sup>, Hong-lin Hu<sup>2</sup>  
(1. Department of Endocrinology, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230012, China; 2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the effects of ultra-short-term intensive insulin treatment with the multiple daily injection (MDI) regimen on β-cell function in inpatients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** We enrolled 69 cases of T2DM inpatients admitted to the Department of Endocrinology of the Forth Affiliated Hospital

收稿日期: 2020-11-22

\* 基金项目: 安徽省科技厅公益性联动项目 (No: 1704f080402)

[通信作者] 胡红琳, E-mail: hhl1994@sina.com; Tel: 13966650236

of Anhui Medical University from January 2018 to December 2019. The changes of  $\beta$ -cell function [HOMA- $\beta$ (C-P) ln] in the 69 inpatients before and after MDI treatment were compared. According to the different levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and body mass index (BMI), they were divided to high/low HbA1c subgroups and overweight/non-overweight subgroups. We compared the levels of HOMA- $\beta$ (C-P)ln and other indicators before and after the treatment in different subgroups, and then evaluated the correlations between the difference of HOMA- $\beta$ (C-P)ln before and after the treatment and other clinical factors. **Results** After MDI treatment, fasting blood glucose (FBG), FC-Pln and HOMA-IR(C-P)ln were decreased ( $P < 0.05$ ), while HOMA- $\beta$ (C-P)ln was increased ( $P < 0.05$ ). The differences of FBG and HOMA- $\beta$ (C-P)ln before and after the treatment in high HbA1c subgroup were higher than those in low HbA1c subgroup ( $P < 0.05$ ). Compared with overweight group, the difference of FC-Pln before and after the treatment was higher, while the difference of HOMA- $\beta$ (C-P)ln before and after the treatment was lower in non-overweight subgroup ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the difference of HOMA- $\beta$ (C-P)ln before and after the treatment positively correlated with FBG ( $r = 0.570, P < 0.05$ ), HOMA-IR(C-P)ln ( $r = 0.331, P < 0.05$ ), and HbA1c ( $r = 0.237, P < 0.05$ ) prior to MDI treatment, as well as HOMA-IR(C-P)ln ( $r = 0.307, P < 0.05$ ) and HOMA- $\beta$ (C-P)ln ( $r = 0.560, P < 0.05$ ) after the treatment. However, the difference of HOMA- $\beta$ (C-P)ln before and after the treatment negatively correlated with FBG ( $r = -0.495, P < 0.05$ ) after MDI treatment and HOMA- $\beta$ (C-P)ln ( $r = -0.400, P < 0.05$ ) before the treatment. **Conclusions** Ultra-short-term intensive insulin treatment with MDI regimen can improve  $\beta$ -cell function in T2DM inpatients, and the improvement of  $\beta$ -cell function is associated with multiple clinical factors, though the specific mechanisms remain to be further investigated.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; intensive insulin treatment;  $\beta$ -cell function

胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发生、发展的病理和生理基础, 而胰岛  $\beta$  细胞数量进行性减少是外源性胰岛素替代治疗的基础。近年来, 众多研究证实为期数周至数月的多次胰岛素皮下注射对改善 T2DM 患者胰岛  $\beta$  细胞功能有益, 甚至部分患者达到缓解。针对这一现象, 细胞凋亡机制难以解释, 亦有学者提出“去分化”学说<sup>[1-2]</sup>, 胰岛  $\beta$  细胞去分化可能较细胞凋亡更为重要<sup>[1]</sup>。由于体内胰岛素测定受到外源性影响因素众多、住院期间观察超短期多次胰岛素皮下注射治疗的研究少见, 同时为进一步减少患者住院时间和经济费用。本研究选取 C-肽 (C-peptide, C-P) 替代胰岛素纳入改良稳态模型评估公式<sup>[3]</sup>, 在 5~7 d 的超短期多次胰岛素皮下注射后, 重新评估住院 T2DM 患者胰岛  $\beta$  细胞功能 HOMA- $\beta$  (C-P) 的恢复情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月就诊于安徽医科大学第四附属医院内分泌与代谢病科的住院 T2DM 患者 69 例。其中, 男性 35 例, 女性 34 例; 平均年龄 ( $51.25 \pm 11.61$ ) 岁; 平均体重指数 (body

mass index, BMI) ( $24.40 \pm 3.12$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; 平均糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) ( $11.25 \pm 2.07$ )%; 病程中位数 28 (4.5, 90.0) 个月; 初诊初治者 32 例, 口服降糖药 > 3 个月血糖不达标者 37 例。根据不同的 HbA1c 水平将 HbA1c < 11.0% 患者作为低 HbA1c 组, 共 36 例, 平均 HbA1c ( $9.73 \pm 0.84$ )%, 病程中位数 48 (5.25, 99.00) 个月; 将 HbA1c  $\geq 11.0\%$  患者者作为高 HbA1c 组, 共 33 例, 平均 HbA1c ( $12.92 \pm 1.71$ )%, 病程中位数 24 (2.50, 84.00) 个月。根据不同的 BMI 水平将 BMI < 25  $\text{kg}/\text{m}^2$  患者作为非超重组, 共 37 例; BMI  $\geq 25$   $\text{kg}/\text{m}^2$  者作为超重组, 共 32 例。纳入标准: ① T2DM 诊断明确; ② 初诊、初治糖尿病患者空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)  $\geq 11.1$  mmol/L 或 HbA1c  $\geq 9\%$ 、复诊血糖控制不佳 (口服降糖药 3 个月后 HbA1c  $\geq 7\%$ )、尚未采取多次胰岛素皮下注射治疗。排除标准: ① 1 型糖尿病、特殊类型糖尿病; ② 糖尿病酮症酸中毒和高血糖高渗状态; ③ 严重心脏、肝脏、肾脏功能不全或严重基础病、应激状态及恶性高血压; ④ 严重感染; ⑤ 精神系统疾病。本研究经安徽医科大学第四附属医院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 一般临床指标测定** 由专人测量受试者身高 (cm)、体重 (kg)，计算BMI。隔夜禁食8 h后，采集受试者晨空腹肘静脉血5~10 ml，送检FBG、空腹C肽 (FC-PIn) 和HbA1c。用FC-P代替空腹胰岛素纳入改良稳态模型评估法 (HOMA) 公式，计算胰岛β细胞功能 [HOMA-β (C-P) In] 和胰岛素抵抗指标 [HOMA-IR (C-P) In]， $HOMA-β (C-P) In = 0.27 \times FC-P / (FPG - 3.5)$ 、 $HOMA-IR (C-P) In = 1.5 + FPG \times FC-P / 2800^{[3]}$ 。

**1.2.2 多次胰岛素皮下注射** 参照《中国2型糖尿病防治指南 (2017)》<sup>[4]</sup>中多次胰岛素皮下注射标准，FBG≥11.1 mmol/L或HbA1c≥9%的初诊、初治疗T2DM患者及口服降糖药3个月后HbA1c≥7%者，均入院启动多次胰岛素皮下注射 (长效胰岛素+三餐前速效胰岛素)；依据指南推荐的T2DM高血糖管理路径，适当加用二甲双胍、阿卡波糖；血糖控制标准为餐前血糖或FBG 4.4~7.8 mmol/L，餐后2 h血糖6.1~10.0 mmol/L；诊断糖尿病慢性并发症及其他合并症者均予以对症处理；有阿司匹林及他汀适应证者，排除禁忌后，尽早启动心脑血管疾病二级预防。

**1.2.3 临床指标复测** 多次胰岛素皮下注射治疗5~7 d，复测FBG、FC-PIn，抽血前1天停用长效胰岛素，重新评估受试者HOMA-β (C-P) In和HOMA-IR (C-P) In。

## 1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量资料以均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，比较用配对t检验或独立样本t检验；相关性分析用Pearson法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 多次胰岛素皮下注射前后临床指标比较

T2DM患者多次胰岛素皮下注射前后FBG、FC-PIn、HOMA-β (C-P) In和HOMA-IR (C-P) In比较，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，FBG、FC-PIn和HOMA-IR (C-P) In治疗后较注射前下降，HOMA-β (C-P) In较注射前升高。见表1。

表1 多次胰岛素皮下注射前后临床指标比较 ( $n=69, \bar{x} \pm s$ )

时间	FBG/(mmol/L)	FC-PIn	HOMA-β (C-P)In	HOMA-IR (C-P)In
注射前	9.31 ± 2.82	5.75 ± 0.51	2.82 ± 0.58	0.97 ± 0.26
注射后	5.99 ± 1.68	5.46 ± 0.76	3.40 ± 0.64	0.87 ± 0.21
t值	7.979	4.148	-8.183	4.576
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.2 不同HbA1c组患者多次胰岛素皮下注射前后临床指标比较

不同HbA1c组患者多次胰岛素皮下注射前后FBG和HOMA-β (C-P) In的差值比较，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，高HbA1c组较低HbA1c组高。不同HbA1c组患者多次胰岛素皮下注射前后其余指标比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表2。

### 2.3 不同BMI组患者多次胰岛素皮下注射前后临床指标比较

不同BMI组患者HbA1c比较，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，非超重组较超重组高，不同BMI组患者多次胰岛素皮下注射前后FC-PIn和HOMA-β (C-P) In的差值比较，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，非超重组FC-PIn差值较超重组高，HOMA-β (C-P) In差值较超重组低。不同BMI组患者多次胰岛素皮下注射前后其余指标比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表3。

表2 多不同HbA1c组患者多次胰岛素皮下注射前后临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	FBG差值/(mmol/L)	FC-PIn差值	HOMA-β(C-P)In差值	HOMA-IR(C-P)In差值
低HbA1c组	36	24.87 ± 3.04	4.11 ± 1.06	0.41 ± 0.13	0.48 ± 0.11	0.15 ± 0.02
高HbA1c组	33	23.84 ± 3.19	7.78 ± 2.07	0.37 ± 0.09	0.73 ± 0.15	0.17 ± 0.01
t值		1.360	3.241	2.473	2.016	1.280
P值		0.178	0.001	0.078	0.042	0.205

表 3 多次胰岛素皮下注射前后超重组和非超重组的临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HbA1c/%	FBG 差值/(mmol/L)	FC-PIn 差值	HOMA- $\beta$ (C-P)In 差值	HOMA-IR(C-P)In 差值
非超重组	37	12.04 $\pm$ 2.16	3.44 $\pm$ 0.87	0.35 $\pm$ 0.06	0.54 $\pm$ 0.09	0.13 $\pm$ 0.06
超重组	32	10.36 $\pm$ 1.57	3.28 $\pm$ 0.95	0.23 $\pm$ 0.08	0.73 $\pm$ 0.14	0.11 $\pm$ 0.04
t 值		3.642	3.110	4.783	8.562	1.564
P 值		0.001	0.757	0.024	0.019	0.401

## 2.4 相关性分析

Pearson 相关性分析显示, HOMA- $\beta$  (C-P) In 差值水平与多次胰岛素皮下注射前 FBG 水平、HOMA-IR (C-P) In 水平、HbA1c 水平及多次胰岛素皮下注射后 HOMA-IR (C-P) In 水平、HOMA- $\beta$  (C-P) In 水平呈正相关 ( $r=0.570, 0.331, 0.237, 0.307$  和  $0.560, P=0.000, 0.005, 0.049, 0.010$  和  $0.000$ )。HOMA- $\beta$ (C-P)In 差值水平与多次胰岛素皮下注射后 FBG、多次胰岛素皮下注射前 HOMA- $\beta$ (C-P)In 水平呈负相关 ( $r=-0.495$  和  $-0.400, P=0.000$  和  $0.001$ )。

## 3 讨论

T2DM 是遗传和后天环境等多重因素共同导致的代谢性疾病, 而胰岛  $\beta$  细胞功能进行性衰竭是 T2DM 进展的关键环节, 也是外源性胰岛素替代进行性增加的病理基础<sup>[2]</sup>。有研究显示早期 T2DM 胰岛  $\beta$  细胞损伤是可逆的, 越早改善血糖, 越能保护胰岛  $\beta$  细胞功能并延缓其衰竭<sup>[5]</sup>。不仅如此, 初诊 T2DM 患者起始胰岛素治疗对改善 FBG 和胰岛  $\beta$  细胞功能显著优于口服降糖药物治疗<sup>[6]</sup>。尽管早期多次胰岛素皮下注射的具体机理尚不明确, 但对于胰岛  $\beta$  细胞功能的保护及改善作用已达成共识。

本研究发现, 1 周左右的超短期多次胰岛素皮下注射仍对住院 T2DM 患者胰岛素  $\beta$  细胞功能、FBG 和胰岛素抵抗有极大改善。已经凋亡的胰岛  $\beta$  细胞不能再生, 但多次胰岛素皮下注射后胰岛 HOMA- $\beta$  显著改善的原因到底是什么呢? 2012 年, TALCHAI 等<sup>[7]</sup>首次通过胰岛  $\beta$  细胞 *FoxO1* 基因敲除的糖尿病小鼠模型, 发现高糖作用下胰岛  $\beta$  细胞出现增殖、凋亡、脱颗粒丧失内分泌功能、转分化为  $\alpha$  细胞和去分化为祖细胞或前体细胞这五大去路。去分化的内分泌前体细胞, 可表达 *Nanog*、*L-Myc*、*Neurogenin3*、*Oct4* 等基因, 但失去分泌胰岛

素的功能和细胞表型, 最后出现功能性胰岛  $\beta$  细胞数量下降和血糖进行性升高。其在后续试验中亦首次证实, 人体中也存在  $\beta$  细胞去分化现象, 胰岛  $\beta$  细胞去分化程度越高, 胰岛素分泌下降越明显, 且去分化评分与糖尿病病程、年龄、BMI 等均无相关性<sup>[8]</sup>。故有学者推断: 高糖毒性下部分胰岛  $\beta$  细胞出现去分化, 尽早启用多次胰岛素皮下注射可以“唤醒”或“诱导”去分化的胰岛  $\beta$  细胞实现“逆转”, 即再分化为具有合成和内分泌功能的胰岛  $\beta$  细胞, 实现血糖缓解, 为 T2DM 患者的治疗提供思路<sup>[2]</sup>。而这一设想也在动物模型中得到验证, 即多次胰岛素皮下注射解除高糖毒性后, KATP-GOF 糖尿病小鼠标注的去分化  $\beta$  细胞数量显著下降, 而胰岛素分泌功能得到改善<sup>[9]</sup>。细胞去分化可能是细胞应激状态下逃避死亡的一种适应性机制, 这种机制同样存在于癌细胞和植物细胞中, 而高糖毒性正是 T2DM 患者的应激环境<sup>[10]</sup>。故笔者推断, 住院 T2DM 患者超短期多次胰岛素皮下注射治疗后, 胰岛  $\beta$  细胞功能改善可能与胰岛  $\beta$  细胞去分化有紧密联系, 但具体机制仍待进一步研究。

超短期多次胰岛素皮下注射治疗难以对 HbA1c 和 BMI 造成较大影响, 故纳入分组研究。由于 BMI 存在差异, 胰岛  $\beta$  细胞受损和胰岛素抵抗不均一; BMI 越小,  $\beta$  细胞受损越严重; 多次胰岛素皮下注射对于肥胖患者胰岛  $\beta$  细胞改善更显著<sup>[11]</sup>。本研究中, 超重组差值 FC-PIn、差值 HOMA- $\beta$  (C-P) In 差值水平均显著高于非超重组, 与上述试验结果存在一致性。高 HbA1c 组差值 FBG 和差值 HOMA- $\beta$  (C-P) In 差值水平高于低 HbA1c 组, 这提示多次胰岛素皮下注射后 HOMA- $\beta$  (C-P) In 水平恢复和血糖改善相关。王双双等<sup>[12]</sup>报道称患者以血糖控制不佳、血糖波动大和慢性并发症构成入院主要原因, 多次胰岛素皮下注射后整体疗效显著。但 HOMA- $\beta$  (C-P) In 差值水平和众多临床指标均有相关性, 提示人体内胰岛  $\beta$  功能的恢复是多种临

床因素和病理机制共同作用的结果。

综上所述,超短期多次胰岛素皮下注射治疗显著改善住院 T2DM 胰岛  $\beta$  细胞功能,且胰岛  $\beta$  细胞恢复和多种临床指标均有相关性。但本研究的不足是:有待大样本、长周期的研究进一步验证。笔者也会进一步观察随访,超短期多次胰岛素皮下注射患者未来血糖缓解程度和达标率。无论细胞凋亡机制还是去分化学说,T2DM 患者在不同阶段的不同胰岛素治疗方案中,均可带来不同程度的胰岛  $\beta$  功能改善。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 谭明红,魏平. 2 型糖尿病的胰岛  $\beta$  细胞衰竭新机制—胰岛  $\beta$  细胞去分化[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(1): 88-90.
- [2] 王斌. 从胰岛  $\beta$  细胞"去分化"看胰岛素治疗地位变更[J]. 药品评价, 2018, 15(9): 9-12.
- [3] 李霞,周智广,元海英,等. 用空腹 C 肽代替胰岛素改良 Homa 公式评价胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能[J]. 中南大学学报(医学版), 2004, 29(4): 419-423.
- [4] 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)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-66.
- [5] 王如容. 诺和锐 30 强化治疗 2 型糖尿病临床分析[J]. 中外医学研究, 2011, 9(1): 88-89.
- [6] 张倩,曹瑛,高方,等. 地特胰岛素联合二甲双胍治疗新诊断 2 型糖尿病的疗效分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(3): 202-205.
- [7] TALCHAI C, XUAN S, LIN H V, et al. Pancreatic  $\beta$  cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic  $\beta$  cell failure[J]. Cell, 2012, 150(6): 1223-1234.
- [8] CINTI F, BOUCHI R, KIM-MULLER J Y, et al. Evidence of  $\beta$ -cell dedifferentiation in human type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(3): 1044-1054.
- [9] WANG Z, YORK N W, NICHOLS C G, et al. Pancreatic  $\beta$  cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy[J]. Cell Metab, 2014, 19(5): 872-882.
- [10] MOHAMMED B, JEAN-CHRISTOPHE J, D ROSS L, et al. Mechanisms of  $\beta$ -cell dedifferentiation in diabetes: recent findings and future research directions[J]. J Endocrinol, 2018, 236(2): R109-R143.
- [11] 翟迎九,周丽诺,方铭喜,等. 短期多次胰岛素皮下注射对新诊断 2 型糖尿病相关指标的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(2): 166-168.
- [12] 王双双,陈康,安平,等. 中国住院 2 型糖尿病患者多次胰岛素皮下注射现况调查及因素分析[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(8): 1162-1164.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 杜娟,王若梅,陈婧,等. 超短期胰岛素强化治疗对住院 T2DM 患者胰岛  $\beta$  细胞功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(10): 84-88.

**Cite this article as:** DU J, WANG R M, CHEN J, et al. The effects of ultra-short-term intensive insulin treatment on  $\beta$ -cell function in inpatients with type 2 diabetes mellitus[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(10): 84-88.