[2] Wiens A, Lenzi L, Venson R, *et al*. Comparative efficacy of oral nucleoside or nucleotide analog monotherapy used in chronic hepatitis B: a mixed-treatment comparison meta-analysis[J]. Pharmacotherapy, 2013, 33(2): 144 - 151.
[3] Petersen J, Buti M. Considerations for the long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogs[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 6(6): 683 - 694.
[4] Levrero M, Pollicino T, Petersen J, *et al*. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2009, 51(3): 581 - 592.
[5] Honkoop P, de-Man R A, Niesters H G, *et al*. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy[J]. Hepatology, 2000, 32(3): 635 - 639.
[6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(9): 643 - 646.
[7] Borroto-Esoda K, Miller M D, Arterburn S. Meta-analysis across adefovir clinical trials demonstrates the absence of novel adefovir-associated mutations and confirms the role of the rtA181V and rtN236T mutations in HBV polymerase in association with virologic failure[J]. Hepatology, 2006, 44(4): 552A.
[8] Tenney D J, Langley D R, Oliver A J, *et al*. Hepatitis B virus resistance to entecavir involves novel changes in the viral polymerase[J]. Hepatology, 2004, 40(4): 245A.
[9] Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure[J]. Hepatol Int, 2008, 2(2): 147 - 151.
[10] Marinos G, Naoumov N V, Williams R. Impact of complete inhibition of viral replication on the cellular immune response in chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 1996, 24(5): 991 - 995.

（**收稿**:2014-01-13;**修回**:2014-02-07）
（编辑　王　红）

文章编号:1000-5404(2014)08-0815-01

个案与短篇

短程持续胰岛素治疗改善初诊 2 型糖尿病 β 细胞分泌与炎症反应的观察

曾　建,陈晓军,李艳敏,胡丹丹　　(350003 福州,武警福建总队医院内分泌科)

[**关键词**]　胰岛素治疗;初诊 2 型糖尿病;β 细胞分泌;炎症反应
[**中图法分类号**]　R587.1　　[**文献标志码**]　B

短程持续胰岛素治疗初诊 2 型糖尿病可以改善胰岛 β 细胞功能,具体表现在 β 细胞第一时相分泌的恢复[1]。通常认为其机制是改善高糖毒性,解除对胰岛 β 细胞的抑制。但是,同样程度改善血糖的口服降糖药长期缓解率却不及强化胰岛素治疗者[2]。本研究旨在探讨短程持续胰岛素治疗对初诊 2 型糖尿病患者 β 细胞功能与炎症因子的影响。

1　资料与方法

1.1　临床资料

根据 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,选择我科 2009 年1 月至 2012 年 12 月初诊 2 型糖尿病住院患者 155 例,入院前均未接受降糖、降压、降脂等治疗。排除标准:糖尿病急性或严重慢性并发症、合并心、肝、肾及神经系统等严重疾病、谷氨酸脱羧酶抗体检测阳性、青少年起病的成年型糖尿病以及线粒体糖尿病患者,合并急慢性感染者以及入院前 6 个月曾患严重感染性疾病。按随机数字表法分成接受胰岛素泵强化治疗(CSⅡ组,丹纳胰岛素泵、门冬胰岛素)与口服降糖药治疗(OHA 组,瑞格列奈或瑞格列奈 + 二甲双胍)2 组,两组治疗前 FPG、2hPG、PI/IRI、HOMA-IR、HOMA B、hsCRP 、TNF-α、IL-6 无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

表 1　初诊 2 型糖尿病两组治疗前后 β 细胞功能及炎症因子的比较

组别		PI/IRI (%)	HOMA B	HOMA IR	hsCRP (mg/L)	TNF-α (ng/L)	IL-6 (ng/L)
CSⅡ组($n=83$)							
	治疗前	25.8 ± 18.5	38.3 ± 25.6	6.5 ± 4.6	2.5 ± 0.9	2.9 ± 0.7	3.2 ± 1.1
	治疗后	12.3 ± 6.3[a]	80.5 ± 57.2[a]	3.2 ± 1.9[a]	1.6 ± 0.8[b]	1.7 ± 0.7[b]	1.5 ± 0.5[b]
OHA 组($n=72$)							
	治疗前	27.4 ± 20.2	50.5 ± 30.6	6.9 ± 6.6	2.3 ± 0.7	2.7 ± 0.5	3.1 ± 0.9
	治疗后	21.4 ± 18.2[a]	98.6 ± 60.5[a]	4.7 ± 3.1[a]	2.1 ± 0.9	2.5 ± 0.6	2.6 ± 1.0

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与治疗前比较

1.2　研究方法

治疗前所有患者用奥林巴斯 AU6400 全自动生化仪测定 FPG、2 hPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c(高压液相法);测量身高、体质量;化学发光法测定空腹胰岛素原(PI)、空腹免疫原性胰岛素(IRI) 、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6),并计算体质指数(BMI)、PI/IRI、HOMA B = 20 × Fins/(FPG -3.5)、HOMA-IR = FPG × Fins/22.5。试验期间两组均在血糖降至理想范围(FPG < 6.1 mmol/L、2 hPG < 7.8 mmol/L)后持续两周,再次测定 PI、IRI 、hsCRP、TNF-α、IL-6、并计算PI/IRI、HOMA-B、HOMA-IR、各组治疗前后 ΔPI/IRI、ΔhsCRP、ΔTNF-α、ΔIL-6。

1.3　统计学处理

统计使用 SPSS 13.0 软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验,非正态分布资料取对数后进行比较,方差不齐资料采用非参数检验。在胰岛素治疗组:以表示 β 细胞分泌质量的 ΔPI/IRI 为应变量,△hsCRP、△TNF-α、△IL-6、△FPG、△2hPG 为自变量(负数取绝对值),进行多元回归分析。

(下转 820 页)

[**通信作者**]　曾　建,电话: 0591-83128132;E-mail:zj7011@ medmail. com. cn
[**优先出版**]　http://www. cnki. net/kcms/detail/51. 1095. R. 20140415. 1508. 003. html(2014-04-15)

stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden[J]. Cancer, 2005, 103(4): 821-829.
[4] Chan K H, Chan C W, Chow W H, *et al*. Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(14): 2223-2228.
[5] Yeh C N, Hwang T L, Huang C S, *et al*. Clinical practice guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumor in Taiwan[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 246.
[6] Demetri G D, von Mehren M, Antonescu C R, *et al*. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(Suppl 2): S1-S41.
[7] von-Mehren M, Benjamin R S, Bui M M, *et al*. Soft tissue sarcoma, version 2. 2012: featured updates to the NCCN guidelines[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(8): 951-960.
[8] Casali P G, Jost L, Reichardt P, *et al*. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2009, 20(Suppl 4): 64-67.
[9] Kang Y K, Kang H J, Kim K M, *et al*. Clinical practice guideline for accurate diagnosis and effective treatment of gastrointestinal stromal tumor in Korea[J]. Cancer Res Treat, 2012, 44(2): 85-96.
[10] Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, *et al*. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors[J]. J Surg Oncol, 2008, 98(5): 384-392.
[11] 中国胃肠道间质瘤专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38(10): 697-702.
[12] 戎龙, 张齐联, 年卫东, 等. 胃间质瘤不同侵袭危险性的超声内镜图像特点[J]. 中华消化内镜杂志, 2009, 26(1): 15-19.
[13] 郎翠翠, 李玉红, 董新茜. 超声内镜下胃间质瘤特征与病理诊断相关性研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2011, 28(6): 305-308.
[14] Bruno M, Carucci P, Repici A, *et al*. The natural history of gastrointestinal subepithelial tumors arising from muscularis propria: an endoscopic ultrasound survey[J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(9): 821-825.
[15] Gill K R, Camellini L, Conigliaro R, *et al*. The natural history of upper gastrointestinal subepithelial tumors: a multicenter endoscopic ultrasound survey[J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(8): 723-726.
[16] Lachter J, Bishara N, Rahimi E, *et al*. EUS clarifies the natural history and ideal management of GISTs[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(86/87): 1653-1656.

(收稿:2013-11-13;修回:2013-12-19)
(编辑 王 红)

(上接815页)

2 结果

CSⅡ组治疗后FPG、2hPG[(5.2±1.0)、(7.1±1.9)mmol/L]比治疗前[(11.2±3.3)、(16.5±4.8)mmol/L]显著降低,OHA组治疗后FPG、2hPG[(5.4±1.1)、(7.3±2.0mmol/L]比治疗前[(10.9±2.9)、(16.3±5.0)mmol/L]显著降低。相比治疗前:两组治疗后PI/IRI、HOMA-IR明显降低,而HOMA B明显增高($P<0.05$);CSⅡ组治疗后hsCRP、TNF-α、IL-6均明显下降($P<0.01$);而OHA组差异不显著($P>0.05$),见表1。两组间ΔPI/IRI、ΔhsCRP、ΔTNF-α、ΔIL-6比较差异显著,同时血清慢性炎症因子水平也显著降低($P<0.05$),而ΔFPG,Δ2 hPG比较无显著差异($P>0.05$),见表2。CSⅡ组多元回归分析提示胰岛β细胞分泌质量的改善与血糖的降低以及3个炎症因子的变化成独立相关($P<0.05$)。

表2 初诊2型糖尿病两组间PI/IRI、血糖及炎症因子的比较

组别	n	ΔPI/IRI	ΔhsCRP (mg/L)	ΔTNF-α (ng/L)	ΔIL-6 (ng/L)	ΔFPG (mmo/L)	Δ2hPG (mmol/L)
CSⅡ组	83	8.5±2.0	1.0±0.5	1.3±0.3	1.8±0.2	6.7±2.3	10.2±5.1
OHA组	72	4.0±1.7[a]	0.3±0.2[b]	0.5±0.3[b]	0.5±0.2[b]	6.5±1.9	9.8±4.9

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与CSⅡ组比较

3 讨论

2型糖尿病的炎症学说认为慢性炎症因子参与了糖尿病及其并发症的发生和发展[3]。炎症和单核细胞的激活是2型糖尿病胰岛素抵抗和胰岛素分泌降低的必要条件,这两者均受异常血脂、脂肪酸以及各种脂肪因子水平的影响[4]。TNF-α和IL-6由脂肪细胞分泌并促进肝脏合成hsCRP,它们通过与肌细胞或肝细胞的同源受体结合,干扰胰岛素的信号通路,降低胰岛素敏感性,发生胰岛素抵抗。TNF-α和IL-6同时能促进胰岛β细胞的凋亡,从而减少胰岛素的分泌[5]。胰岛素具有包括抗炎在内的多种非降糖作用。

本研究两组患者的胰岛β细胞功能都有改善,但CSⅡ组更明显,尤其是反映胰岛素分泌质量的PI/IRI改善得更好,血清慢性炎症因子水平也显著降低。虽然OHA组的血糖下降程度与CSⅡ组相等,但是两组间的炎症反应却有不同的变化。因此,可以认为血清炎症因子水平下降可能不仅依赖于血糖的下降,治疗方式的不同是其主要原因之一,可能依赖胰岛素降糖外作用。同时CSⅡ的给药方式可以使患者的血糖更加稳定,减少波动,从而进一步减轻氧化应激,减少炎症反应,并最终改善胰岛β细胞功能[6]。这可能可以解释使用胰岛素强化治疗能够获得比口服降糖药更长的缓解期。

参考文献:

[1] Kramer C K, 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.
[2] Harrison L B, Adams-Huet B, Li X, *et al*. Intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: results of a 6-year randomized trial[J]. J Investig Med, 2014, 62(4): 676-686.
[3] Calle M C, Fernandez M L. Inflammation and type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2012, 38(3): 183-191.
[4] Piya M K, McTernan P G, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin[J]. J Endocrinol, 2013, 216(1): T1-T15.
[5] Akash M S, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(3): 525-531.
[6] Li N, Frigerio F, Maechler P. The sensitivity of pancreatic beta-cells to mitochondrial injuries triggered by lipotoxicity and oxidative stress[J]. Biochem Soc Trans, 2008, 36(Pt 5): 930-934.

(收稿:2013-12-12;修回:2014-03-18)
(编辑 栾 嘉)