

- 学,2018,46(1):80~82.
- [10] 冯众一,高鹏,谭文翔,等.原发性肝癌 TACE 介入治疗后血清 VEGF 和 bFGF 水平变化及临床意义[J].中国现代普通外科进展,2015,18(2):154~158.
- [11] 王雨,唐腾骞,张辉,等.CT 及多层螺旋 CT 对索拉菲尼治疗原发性肝癌前后的评判对比研究[J].肿瘤药学,2016,6(6):451~455.
- [12] 黄长山,余伟,王谦,等.索拉菲尼与 TACE 联合治疗原发性肝癌的临床效果及对 bFGF、VEGF 水平的影响[J].实用癌症杂志,2017,32(6):943~945.

【文章编号】1006-6233(2019)01-0018-05

## 预混胰岛素联合二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病患者 胰岛功能恢复的影响

刘佳<sup>1</sup>, 崔旭红<sup>1</sup>, 王丽艳<sup>1</sup>, 徐以康<sup>2</sup>

(1.辽宁省沈阳市第四人民医院老年医学中心, 辽宁 沈阳 110031

2.沈阳医学院附属第二医院 CCU, 辽宁 沈阳 110031)

**【摘要】目的:**分析预混胰岛素联合二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病患者胰岛功能恢复的影响。**方法:**90 例新诊断 2 型糖尿病患者按简单随机数字表法分为 48 例对照组和 42 例研究组。对照组采用二甲双胍治疗,研究组在对照组基础上采用预混胰岛素治疗。比较两组血糖达标时间,治疗前、治疗 8 周及 12 周后血糖代谢指标,胰岛功能,肝肾功能,和不良反应情况。**结果:**研究组血糖达标时间高于对照组(7.41±1.02)和(11.78±1.90)d,比较有统计学差异(P<0.05)。治疗治疗 8 周及 12 周后,两组血糖代谢指标均下降,研究组低于对照组(P<0.05)。研究组空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)低于对照组、胰岛 β 细胞功能(HOMA-β)高于对照组,比较有统计学差异(P<0.05)。两组治疗前后肝肾功能比较无统计学差异(P>0.05)。两组均有低血糖、胃肠道反应发生,组间总不良反应发生率比较无统计学差异(P>0.05)。**结论:**预混胰岛素联合二甲双胍作为新诊断 2 型糖尿病患者的治疗方案是有效安全的,可有效控制血糖,促进胰岛素功能恢复。

**【关键词】** 新诊断 2 型糖尿病; 预混胰岛素; 二甲双胍; 胰岛功能

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.01.005

## Effects of Premixed Insulin Combined with Metformin on Islet function Recovery in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Jia, CUI Xuhong, WANG Liyan, et al

(Shenyang Fourth People's Hospital, Liaoning Shenyang 110031, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the effect of premixed insulin combined with metformin on islet function recovery in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. **Methods:** 90 patients with newly diagnosed type 2 diabetes who according to simple random number table method were divided into 48 control group and 42 research group. The control group was treated with metformin, and the research group was treated with premixed insulin based on the control group. Then blood glucose compliance time, blood glucose metabolism indicators, islet function, liver and kidney function before and after treatment after 8 weeks and 12 weeks after treatment, and adverse reaction in both group were compared. **Results:** blood glucose compliance time of research group was higher than that in the control group (7.41±1.02) and (11.78±1.90) days (P<0.05). After 8 weeks and 12 weeks treatment, the blood glucose metabolism indexes in both groups was decreased, and the research group was lower than the control group (P<0.05). The fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) in research group were lower than the control group, while the islet beta cell function (HOMA-β) was higher than the control group, there was a statistically significant difference (P<0.05). liver and kidney

function before and after treatment in both group was no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). Both groups had hypoglycemia and gastrointestinal reactions, the incidence of total adverse reactions in both groups was no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Insulin pretreatment combined with metformin is effective and safe for the new diagnosis of type 2 diabetes, which can effectively control blood glucose and promote the recovery of insulin function.

**【Key words】** Newly diagnosed type 2 diabetes; Premixed insulin; Metformin; Islet function

新诊断2型糖尿病是一种具有系列特征性生理病理改变,可引起多种临床症状,长期高血糖可导致胰岛细胞功能退化及衰竭,并引起程度不同的胰岛素抵抗,导致并发症的发生,从而明显危及患者生命安全<sup>[1]</sup>。目前临床尚无特效疗法,血糖控制是其重要手段,二甲双胍作为一种口服降糖药,给药方便,能够抑制肝糖输出,加强组织胰岛素的利用率,但对部分患者的疗效不甚理想<sup>[2]</sup>。外源性胰岛素是2型糖尿病补充及替代治疗手段,近年来有研究发现<sup>[3]</sup>,其在改善胰岛素敏感性及保护胰岛 $\beta$ 细胞功能方面有重要作用。预混胰岛素为新诊断2型糖尿病的常用方案之一,通过混合两种胰岛素可起到双时相作用,操作方便,在临床运用中有独特优势,更有利于餐后血糖的控制,降低低血糖发生危险性<sup>[4]</sup>。但预混胰岛素联合二甲双胍对新诊断2型糖尿病患者胰岛功能的影响尚不清楚,本研究通过分析二者联合应用后胰岛功能恢复功能的改变,探讨其作用机理。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**选择我院2015年1月至2017年6月收治的90例新诊断2型糖尿病患者,纳入标准<sup>[5]</sup>:空腹血糖(FBG)在6.8mmol/L以上,或者空腹胰岛素水平正常,口服降糖药后血糖无变化,临床需依赖胰岛素注射;初诊2型糖尿病;未应用抗高血糖药物;心肝肾等功能无明显异常。排除标准:1型糖尿病;乳酸酸中毒、酮症酸中毒等糖尿病严重急性并发症;糖尿病肾病、糖尿病神经病变等糖尿病慢性并发症;消化系统、活动性风湿性疾病等影响血糖病变;酗酒或者药物成瘾性;妊娠或者哺乳阶段。90例患者按简单随机数字表法分为48例对照组和42例研究组。对照组男26例,女22例;年龄30~71岁,平均(43.12±8.10)岁;平均体重指数(23.10±1.84)kg/m<sup>2</sup>。研究组男24例,女18例;年龄31~70岁,平均(42.08±9.34)岁;平均体重指数(23.83±1.51)kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比较无差异( $P>0.05$ )。

**1.2 方法:**对照组采用二甲双胍治疗,餐中即刻口服2000mg/d盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有

限公司,规格:500mg/片,批号:140712),每天2~3次。研究组在对照组基础上联合预混胰岛素治疗,取优伴笔在餐前即刻皮下注射0.3~0.4U/kg预混胰岛素(优泌林70/30)(礼来苏州制药有限公司,规格:3mL:300单位,批号:140319),每天2次,并参照血糖水平调整胰岛素剂量。两组均持续治疗12周,以餐后2h血糖(2hPG)<10.0mmol/L、FPG<7.0mmol/L为控制目标,定期监测患者血糖。计量患者血糖达标时间(糖化血红蛋白(HbA1c)<7.0%)。

**1.3 观察指标:**于治疗前、治疗8周及治疗12周时用TD-4103-A血糖仪(北京宏润达科技发展有限公司)测定FBG、2hPG及HbA1c浓度。收集患者治疗前及结束时外周静脉血2mL,以GF105血液分离机(广州富一液体分离技术有限公司)按3000转/min分离10min,将上清液放置于低温箱中待检。用酶联免疫法测定空腹胰岛素(FINS)、胰岛 $\beta$ 细胞功能(HOMA- $\beta$ ),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FBG×FINS/22.5、HOMA- $\beta$ =20×FINS/(FINS-3.5),试剂盒均来自深圳市科润达生物工程有限公司。采用ZX6020全自动生化分析仪(郑州南北仪器设备有限公司)测定谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、内生肌酐清除率(CCr)、尿素氮(BUN)。

**1.4 统计学分析:**数据处理选用SPSS18.0进行,用( $\bar{x}\pm s$ )表示计量资料,比较选用独立样本t检验进行,治疗前后不同是点的计量资料选用重复测量方差分析,用n(%)表示计数资料,比较用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血糖达标时间比较:**研究组血糖达标时间高于对照组(7.41±1.02)d和(11.78±1.90)d,比较有统计学差异( $t=13.315, P<0.05$ )。

**2.2 两组治疗前后血糖代谢指标比较:**治疗前,两组血糖代谢指标比较无统计学差异( $P>0.05$ );治疗8周及12周后两组血糖代谢指标均下降,研究组低于对照组,比较有统计学差异( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组治疗前后血糖代谢指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | FBG(mmol/L)       |           |           | 2hPG(mmol/L)       |            |           | HbA1c(%)          |           |           |
|----------|-------------------|-----------|-----------|--------------------|------------|-----------|-------------------|-----------|-----------|
|          | 治疗前               | 治疗后8周     | 治疗后12周    | 治疗前                | 治疗后8周      | 治疗后12周    | 治疗前               | 治疗后8周     | 治疗后12周    |
| 对照组      | 10.57±1.42        | 8.60±1.17 | 7.73±0.96 | 15.80±2.59         | 13.21±2.08 | 9.25±1.52 | 9.86±1.32         | 8.77±1.65 | 7.40±0.91 |
| 研究组      | 10.03±1.85        | 7.95±0.93 | 6.45±0.81 | 16.21±2.31         | 10.86±1.27 | 8.04±1.03 | 9.45±1.64         | 8.10±1.20 | 6.73±0.80 |
| 组间       | F=81.654, P=0.000 |           |           | F=265.109, P=0.000 |            |           | F=47.082, P=0.000 |           |           |
| 不同时间点    | F=73.209, P=0.000 |           |           | F=223.108, P=0.000 |            |           | F=42.101, P=0.000 |           |           |
| 组间·不同时间点 | F=78.651, P=0.000 |           |           | F=265.431, P=0.000 |            |           | F=45.309, P=0.000 |           |           |

2.3 两组治疗前后胰岛功能情况比较:治疗前,两组胰岛功能情况比较无统计学差异( $P>0.05$ );治疗8周及12周后两组 FINS、HOMA-IR 均下降,研究组低于

对照组,两组 HOMA-β 均上升,研究组高于对照组,比较有统计学差异( $P<0.05$ ),见表2。

表2 两组治疗前后胰岛功能情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | FINS(μIU/mL)      |           |           | HOMA-IR            |           |           | HOMA-β(%)         |            |            |
|----------|-------------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|-----------|-------------------|------------|------------|
|          | 治疗前               | 治疗后8周     | 治疗后12周    | 治疗前                | 治疗后8周     | 治疗后12周    | 治疗前               | 治疗后8周      | 治疗后12周     |
| 对照组      | 10.29±1.90        | 9.90±1.86 | 8.20±0.96 | 3.78±0.51          | 3.10±0.36 | 2.45±0.30 | 42.90±6.78        | 43.21±5.72 | 50.68±7.42 |
| 研究组      | 10.68±1.35        | 9.21±1.42 | 7.14±0.84 | 3.59±0.45          | 2.67±0.29 | 1.83±0.21 | 44.08±5.77        | 47.29±7.49 | 55.32±9.13 |
| 组间       | F=85.403, P=0.000 |           |           | F=290.118, P=0.000 |           |           | F=24.107, P=0.000 |            |            |
| 不同时间点    | F=45.302, P=0.000 |           |           | F=165.774, P=0.000 |           |           | F=20.986, P=0.000 |            |            |
| 组间·不同时间点 | F=76.420, P=0.000 |           |           | F=265.139, P=0.000 |           |           | F=22.176, P=0.000 |            |            |

2.4 两组治疗前后肝肾功能比较:两组治疗前及治疗8周、12周后肝肾功能比较无统计学差异( $P>0.05$ ),

见表3。

表3 两组治疗前后肝肾功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | ALT(U/L)             |            |            | AST(U/L)         |            |            | TBIL(μmol/L)     |            |            |
|----------|----------------------|------------|------------|------------------|------------|------------|------------------|------------|------------|
|          | 治疗前                  | 治疗后8周      | 治疗后12周     | 治疗前              | 治疗后8周      | 治疗后12周     | 治疗前              | 治疗后8周      | 治疗后12周     |
| 对照组      | 28.21±4.14           | 26.89±3.90 | 27.10±3.77 | 25.09±3.02       | 24.10±3.09 | 24.28±3.11 | 12.51±1.64       | 11.98±1.87 | 12.31±1.53 |
| 研究组      | 27.90±4.98           | 27.10±3.81 | 26.14±3.20 | 24.38±3.79       | 23.83±3.21 | 23.17±4.20 | 12.07±1.80       | 12.26±1.65 | 11.89±1.76 |
| 组间       | F=1.569.203, P=0.865 |            |            | F=1.415, P=0.091 |            |            | F=1.102, P=0.301 |            |            |
| 不同时间点    | F=1.906, P=0.165     |            |            | F=1.065, P=0.342 |            |            | F=1.298, P=0.087 |            |            |
| 组间·不同时间点 | F=1.865.421, P=0.865 |            |            | F=1.865, P=0.861 |            |            | F=0.452, P=0.663 |            |            |

| 组别             | CCr( mL/min)         |              |              | BUN(mmoL/L)          |           |           |
|----------------|----------------------|--------------|--------------|----------------------|-----------|-----------|
|                | 治疗前                  | 治疗后 8 周      | 治疗后 12 周     | 治疗前                  | 治疗后 8 周   | 治疗后 12 周  |
| 对照组            | 101.08±12.17         | 102.19±10.75 | 104.92±10.25 | 5.60±0.80            | 5.84±0.75 | 5.30±0.84 |
| 研究组            | 103.27±10.88         | 102.15±12.18 | 100.88±13.19 | 5.43±0.76            | 5.82±0.84 | 5.61±0.77 |
| 组间             | F = 1.543, P = 0.086 |              |              | F = 1.524, P = 0.902 |           |           |
| 不同时间点          | F = 0.408, P = 0.675 |              |              | F = 2.871, P = 0.075 |           |           |
| 组间 · 不同<br>时间点 | F = 0.681, P = 0.096 |              |              | F = 2.521, P = 0.104 |           |           |

2.5 两组安全性比较:两组均有低血糖、胃肠道反应发生,两组第血糖发生率、胃肠道反应发生率及总不良反应发生率比较无统计学差异( $P>0.05$ ),见表 4。

表 4 两组安全性比较 n (%)

| 组别       | 低血糖     | 胃肠道反应   | 合计       |
|----------|---------|---------|----------|
| 对照组      | 4(8.51) | 3(6.38) | 7(14.89) |
| 研究组      | 2(4.76) | 1(2.38) | 3(7.14)  |
| $\chi^2$ | 0.459   | 0.789   | 1.256    |
| P        | 0.498   | 0.374   | 0.263    |

### 3 讨论

2 型糖尿病是一种内分泌代谢性疾病,为糖尿病的主要类型,多于中老年人群发生,研究发现,近年来随着人们生活方式的改变其发生率呈上升趋势。新诊断的 2 型糖尿病有一定程度的可逆性,一旦进展为临床阶段,其功能障碍多难以逆转。因此积极治疗对此类患者预后的改善极为重要。口服降糖药为其重要治疗手段,其中二甲双胍为临床指南推荐的一线降糖药,主要通过通过脂肪及组织对葡萄糖的提取及利用率,抑制糖原分解及糖异生,调控葡萄糖输出,增强葡萄糖转化功能<sup>[6]</sup>。动物试验发现<sup>[7]</sup>,二甲双胍在肾脏及心血管系统保护方面有一定作用。但有研究报道<sup>[8]</sup>,二甲双胍的用药剂量有明显的依赖性,随着其服用剂量的增加,胃肠道等不良反应也随之加重。

2 型糖尿病患者机体胰岛素相对缺乏,可通过外源性补充方式刺激胰岛素分泌。胰岛素为目前降糖稳定快速、副作用小的降糖药物,能够增加机体对血液中葡萄糖的提取与利用,并可抑制机体内糖原的分解,降低血糖。其中预混胰岛素是中效及短效胰岛素的混合制剂,是作用时间介于二者之间的药物,既可纠正餐时

胰岛素分泌不足,又可补充基础胰岛素,全面的控制空腹和餐后血糖<sup>[9]</sup>。预混人胰岛素在有效控糖的同时可降低夜间低血糖的风险,操作更为灵活方便,为简单有效的胰岛素强化方案<sup>[10]</sup>。相关研究报道<sup>[11]</sup>,二甲双胍和胰岛素联合能够通过不同的药物机制,产生优势互补作用。本结果显示,预混胰岛素联合二甲双胍组血糖达标时间较单用二甲双胍组短,说明二者联合后更有利于血糖的控制,作用更为突出。新诊断 2 型糖尿病的治疗目标在于尽可能的降血糖控制在正常范围内。FBG、2hPG 及 HbA1c 为血糖达标的重要因素,可评估血糖控制程度,预测并发症发生情况<sup>[12]</sup>。本研究发现,治疗后两组 FBG、2hPG 及 HbA1c 浓度均下降,但联合预混胰岛素组下降更明显,进一步说明二者联合应用在血糖控制方面的优越性。

2 型糖尿病作为一种进展缓慢的疾病,胰岛  $\beta$  细胞功能异常是其发生的必要环节,其受损后可影响胰岛素分泌水平,加剧血糖波动,导致餐后血糖急剧上升。加上糖尿病发生后, $\beta$  细胞功能出现进行性降低,导致胰岛  $\beta$  细胞损伤。有关研究表明<sup>[13]</sup>,短期高浓度葡萄糖能够引起  $\beta$  细胞出现可逆性功能受损,长时间高浓度葡萄糖能够降低  $\beta$  细胞对血糖的感知力,影响  $\beta$  细胞对胰岛素的分泌及合成,导致其发生不可逆的改变。FINS 能够直观反映机体胰岛素状态,HOMA-IR 可客观反映胰岛素抵抗情况。HOMA- $\beta$  能够调节机体胰岛素的分泌,其浓度下降可引起胰岛素分泌不足,加剧病情。徐芬娟等<sup>[14]</sup>研究报道,新诊断 2 型糖尿病患者经胰岛素强化治疗后其胰岛素敏感性可有程度不一的增加。本研究显示,治疗后两组 FINS、HOMA-IR 及 HOMA- $\beta$  均有改善,但联合预混胰岛素组改善更为明显,考虑与二者联合应用对血糖的控制性更好,从而利于胰岛素的分泌,改善胰岛功能,减轻胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性有关。同时本研究发现,两组治疗前后肝肾功能均无明显改变,说明安全性较

高,仅少数患者出现轻微低血糖及胃肠道反应。但本研究尚存在观察指标不全面、样本量有限等局限性,因此结果有待进一步研究分析及论证。

综上所述,预混胰岛素联合二甲双胍作为新诊断2型糖尿病患者的治疗方案是有效安全的,可有效控制血糖,促进胰岛素功能恢复。

#### 【参考文献】

[1] Kang YM, Cho YK, Lee SE, et al. Cardiovascular diseases and life expectancy in adults with type 2 diabetes: a korean national sample cohort study [J]. Clin Endocrinol Metab, 2017,102(9):3443~3451.

[2] 戴筱君, 高斯, 施克新. 地特胰岛素联合二甲双胍治疗2型糖尿病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(1):75~77.

[3] 杨彩娟, 黄启亚, 钟国权, 等. 新诊断2型糖尿病早期胰岛素强化治疗后三种治疗方案对胰岛β细胞功能及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 8(10):613~617.

[4] 吴雁翔, 许忆峰, 单鸿, 等. 格列美脲联合预混胰岛素治疗2型糖尿病患者临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(12):133~135.

[5] 梁峰, 胡大一, 沈珠军. 2014美国糖尿病指南: 糖尿病诊疗标准[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(6):1182~1190.

[6] 陈亮, 姚志灵, 刘文浩. 甘精胰岛素联合二甲双胍对老年2型糖尿病患者氧化应激的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45

(11):1502~1504.

[7] 翟丽敏, 叶山东, 顾俊菲, 等. 二甲双胍对2型糖尿病大鼠肾小球足细胞标志蛋白表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(40):3313~3316.

[8] 应文华, 叶爱玲, 叶韩镛. 门冬胰岛素30联合二甲双胍治疗2型糖尿病观察[J]. 中国药师, 2015, 18(2):277~279.

[9] 叶景璐, 钟兴, 杜益君, 等. 艾塞那肽与预混胰岛素治疗新诊断2型糖尿病患者临床疗效和安全性比较[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(9):817~821.

[10] 张东铭, 钱镭. 低中比例预混胰岛素类似物在2型糖尿病患者治疗中的应用与选择[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(9):800~803.

[11] 孙毅宏, 张永莉, 石洁. 甘精胰岛素联合二甲双胍治疗初发2型糖尿病的疗效观察[J]. 中国临床研究, 2014, 27(5):544~545.

[12] Kaneko S, Oura T, Matsui A, et al. Efficacy and safety of subgroup analysis stratified by baseline HbA1c in a Japanese phase 3 study of dulaglutide 0.75 mg compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes [J]. Endocr, 2017, 64(12):1165~1172.

[13] 谢飞, 郑卫华. 地特胰岛素联合二甲双胍对2型糖尿病患者胰岛功能、胰岛素抵抗的影响[J]. 河北医药, 2014, 36(16):2487~2488.

[14] 徐芬娟, 朱娟飞, 沈中秋, 等. 预混胰岛素联合不同口服降糖药对2型糖尿病患者胰岛细胞功能及胰岛素敏感性的影响[J]. 浙江医学, 2017, 39(23):2121~2124.

【文章编号】1006-6233(2019)01-0022-04

## 急性痛风性关节炎患者血清 IL-1β IL-6 IL-8 与疼痛的相关性

梁 晖, 张意侗, 解纪惠, 李 倩, 魏鹏洲, 王冠军

(河北省石家庄市中医院骨科, 河北 石家庄 050051)

**【摘要】**目的:探讨急性痛风性关节炎患者血清 IL-1β、IL-6、IL-8 与疼痛的相关性。方法:回顾性研究分析石家庄市中医院骨科自2017年3月至2018年6月收治的痛风性关节炎患者60例,作为观察组,同期选取30名健康人员,作为对照组。将两组人员的血清 IL-1β、IL-6、IL-8 水平进行检测并比较,同时分析观察组中不同疼痛程度患者的白介素水平,并以 Pearson 相关分析处理血清 IL-1β、IL-6、IL-8 与患者疼痛的关系。结果:观察组的血清 IL-1β、IL-6、IL-8 水平均显著地高于对照组,经 Pearson 相关分析显示,观察组患者的疼痛与 IL-1β、IL-6、IL-8 的水平呈正相关,差异均具有统计学意义(P<0.05)。结论:急性痛风性关节炎患者血清 IL-1β、IL-6、IL-8 与其疼痛呈正相关的关系,在急性痛风性关节炎中具有较高的临床检测价值。

**【关键词】** 急性痛风性关节炎; IL-1β; IL-6; IL-8; 疼痛程度

**【文献标识码】** A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2019.01.006

## Study on the Relationship between Serum IL-1β IL-6 IL-8 and