



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.003

· 综述与讲座 ·

根据胰岛 β 细胞功能调整临床胰岛素治疗方案

虞睿琪 肖新华

[摘要] 糖尿病患者胰岛功能下降,必要时需加用胰岛素帮助患者控制血糖,延缓并发症的发生。制定治疗方案时要结合患者的疾病类型、胰岛功能、年龄、体型等因素制定个体化方案,其中胰岛 β 细胞功能是调整胰岛素治疗方案的重要依据。本文对胰岛功能的检测方法、糖尿病患者的胰岛功能障碍及胰岛素方案的选择进行综述。

[关键词] 糖尿病; 胰岛素; 胰岛细胞功能

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

胰岛素治疗是糖尿病治疗的重要手段。1 型糖尿病(T1DM)患者终身需要胰岛素治疗。2 型糖尿病(T2DM)患者随病程延长,胰岛功能逐渐下降,部分患者也需加用胰岛素治疗。部分新生儿糖尿病(NDM)患者虽有胰岛素释放障碍,仍可通过口服磺脲类药物控制血糖。因此,临床进行胰岛素治疗方案选择时,要结合胰岛 β 细胞功能和糖尿病分型等多方面因素综合考虑。本文对胰岛素治疗方案的选择进行探讨,以期临床胰岛素使用提供参考。

一、胰岛 β 细胞功能的检测

胰岛功能指胰岛 β 细胞分泌胰岛素的能力,胰岛素的分泌量与利用情况影响血糖水平的高低。空腹血糖升高,C 肽、胰岛素降低提示胰岛 β 细胞功能受损。糖耐量减低或早期糖尿病的患者尽管胰岛 β 细胞功能降低,但空腹胰岛素或 C 肽水平可能高于正常。因此,通过空腹胰岛素或 C 肽水平评估胰岛 β 细胞时容易高估胰岛功能。可以通过 $HOMA-\beta = 20 \times FINS / (FPG - 3.5)$ 来计算胰岛素的分泌指数,但该方法只反映空腹状态下的胰岛素分泌,不能反映餐后胰岛素储备功能^[1]。

目前临床常用的胰岛细胞功能评估方法是口服葡萄糖耐量试验(OGTT)同时检测胰岛素或 C 肽水平,检测的时间点包括 0 min、30 min、60 min、120 min 和 180 min^[2]。该方法可评估胰岛 β 细胞功能,且操作简

单,符合生理状态。临床上也可仅检测空腹及餐后 2 h 的血糖、胰岛素及 C 肽水平来评估。基础胰岛素和 C 肽水平较高提示存在胰岛素抵抗,基础胰岛素和 C 肽水平均较低提示胰岛素分泌缺陷。需要注意的是,在评估胰岛功能时不能单纯依据胰岛素或 C 肽的数值,还需要结合同步的血糖水平判断。

葡萄糖激发后胰岛素与血糖高峰一致,在服糖后 30 ~ 60 min 为基础值的 5 ~ 10 倍,180 min 恢复至基础水平。目前通常以糖负荷后 30 min 的胰岛素增量(ΔIRI)和血糖增量(ΔBS)比值来评价早时相胰岛素分泌情况,正常参考值为 1.49 ± 0.62 ,1 型糖尿病患者 < 0.5 ^[3]。以胰岛素曲线下面积评价第二时相胰岛素分泌情况^[1]。C 肽高峰在 30 ~ 60 min 为基础值的 2 ~ 3 倍,180 min 降至基础水平。负荷后胰岛素升高 10 倍以上或 C 肽升高 5 倍以上提示存在负荷后胰岛素抵抗和高胰岛素血症。负荷后胰岛素峰值是基础值的 2 倍以下,即提示存在明显的胰岛功能功能障碍^[2]。T1DM 患者空腹及餐后 C 肽均明显降低。T2DM 患者早期 C 肽水平正常或升高,曲线高峰后移,胰岛功能降低后 C 肽水平逐渐降低^[3]。

二、糖尿病患者的胰岛功能障碍

正常的胰岛素分泌分为基础胰岛素分泌和餐时胰岛素分泌。基础胰岛素分泌指在空腹或无葡萄糖负荷下的胰岛素分泌,维持空腹血糖和餐前血糖。餐时胰岛素分泌指进餐或葡萄糖负荷后的胰岛素分泌^[3]。胰岛功能障碍指胰岛素分泌的节律和时相、胰岛素数量和质量的改变,胰岛素分泌量的减少可能是由胰岛

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 国家卫生和计划生育委员会内分泌重点实验室

通讯作者:肖新华,E-mail:xiaoxh2014@vip.163.com

β 细胞数量减少及分泌能力下降共同导致^[4]。

T1DM 患者由于胰岛细胞破坏和功能衰竭,胰岛 β 细胞功能明显下降,表现为胰岛素绝对缺乏,因此确诊后即可开始胰岛素治疗。部分患者可能出现“蜜月期”,期间仅需要小剂量胰岛素或不需要胰岛素治疗。“蜜月期”结束后由于胰岛 β 细胞大量破坏,完全依赖外源性胰岛素维持血糖稳定^[3]。诊断后胰岛 β 细胞功能随时间持续下降,起病年龄、代谢异常的控制情况、免疫状态、遗传等因素均会影响胰岛功能的下降速率。

T2DM 的特征是胰岛素抵抗和进行性胰岛 β 细胞功能减退,最终导致胰岛素缺乏,主要表现为胰岛素分泌脉冲绝对幅度下降及规律性降低。与非糖尿病性胰岛相比,T2DM 患者胰岛组织中 β 细胞数量减少约 40%,且随病程的延长减少更明显。而 β 细胞功能在 T2DM 发病时减少约 80%,故 β 细胞功能障碍作为 T2DM 发病的早期因素独立于 β 细胞数量减少发生^[5]。有研究对 432 例新诊断 T2DM 患者的胰岛功能评估显示,患者的胰岛功能平均自诊断前 15 年即开始缓慢下降^[6]。T2DM 患者在诊断时第一时相胰岛素分泌丧失;从糖耐量减低、早期糖尿病到晚期糖尿病,第二时相胰岛素分泌随着病情的进展呈不断下降趋势^[1]。当 T2DM 患者胰岛功能下降,口服降糖药物效果不佳或存在口服药物使用禁忌时,需要在此基础上增加基础胰岛素,根据血糖监测的结果调整剂量以控制高血糖,并减少糖尿病并发症的发生风险^[7]。

在正常的妊娠期间,为了保证胎儿的营养供应,妊娠晚期的胰岛素敏感性较妊娠前降低。胰岛 β 细胞需要产生更多的胰岛素以维持正常的血糖,胰岛素抵抗会在分娩后数天内消退。而妊娠期糖尿病(GDM)患者由于胰岛素抵抗过重,和(或)胰岛 β 细胞不能对妊娠期升高的血糖充分反应导致高血糖。GDM 的治疗旨在逆转高血糖,降低相关不良妊娠结局的风险,并降低平均出生体重和巨大儿的发生率^[8]。

三、胰岛素治疗方案的选择

胰岛 β 细胞功能是决定是否加用胰岛素治疗及调整胰岛素治疗方案的重要指标,但临床上不能仅仅根据胰岛功能决定胰岛素治疗方案,需要结合糖尿病类型、体型、年龄、低血糖风险高低等综合评估。制定治疗方案时,首先需要准确判断糖尿病的类型,不能仅因患者的胰岛功能障碍而盲目加用胰岛素。例如,部分 NDM 患者虽然测得的胰岛功能较差,但可以通过仅口服磺脲类药物控制血糖,无需胰岛素治疗。

T1DM 患者自身胰岛素分泌绝对缺乏,从发病起即需要外源性胰岛素治疗,需结合个体胰岛功能的衰

竭程度和胰岛素敏感性的差异制定具体治疗方案。基础加餐时胰岛素治疗是首选的方案,包括每日多次胰岛素注射(MDI)和持续皮下胰岛素输注(CSII)^[9]。少数初发或“蜜月期”患者仍残存一定的胰岛功能,可选用基础胰岛素治疗^[3]。脆性糖尿病阶段胰岛 β 细胞功能完全衰竭,需要使用每日多次胰岛素注射方案或 CSII 方案,以模仿生理性胰岛素分泌模式^[3]。《中国 1 型糖尿病胰岛素治疗指南》推荐的初始 MDI 方案为:(1)体重在成年理想体重 $\pm 20\%$ 以内的 T1DM 患者,无特殊情况每日胰岛素需要总量为 $0.4 \sim 0.8 \text{ U/kg}$,也可以从 $12 \sim 18 \text{ U}$ 起始;(2)每日胰岛素基础量 = 全天胰岛素总量 $\times (40\% \sim 60\%)$,长效胰岛素每日 1 次注射,中效胰岛素可每日 1 ~ 2 次注射;(3)每日餐时量一般按餐时总量的 35%、30%、35% 分配在早、中、晚餐前^[9]。随着胰岛功能的下降,基础和高峰的 C 肽水平均会明显降低,当 MDI 方案无法有效控制血糖时需要改为 CSII 治疗。频发低血糖或黎明现象,或患者对胰岛素极度敏感等情况也是胰岛素泵使用的适应证。与 MDI 方案相比,CSII 能够更有效地模拟生理胰岛素分泌模式,减少胰岛素吸收的变异度和血糖波动^[3]。

T2DM 经足量口服降糖药物治疗 3 个月后糖化血红蛋白(HbA1c)仍不达标时,可考虑启动胰岛素治疗^[7]。通过口服葡萄糖或 100 g 馒头餐耐量试验联合胰岛素和 C 肽释放试验评估胰岛 β 细胞功能,以空腹胰岛素分泌缺陷为主者考虑基础胰岛素替代^[2],包括中效胰岛素和长效胰岛素类似物。后者经皮下注射后能更好地模拟生理基础胰岛素作用,低血糖发生风险较低。起始剂量为 $0.1 \sim 0.2 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (HbA1c $> 8.0\%$ 者可考虑 $0.2 \sim 0.3 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 起始, BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 者 $0.3 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 起始),根据空腹血糖水平每 3 ~ 5 天调整 1 次,每次调整 1 ~ 4 U,最大剂量为 $0.5 \sim 0.6 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[7]。3 个月空腹血糖控制理想但 HbA1c 不达标,或每天基础胰岛素用量已经达到最大剂量但血糖仍未达标时,应考虑调整胰岛素的治疗方案^[7],可选择添加餐时胰岛素、加用新型降糖药物及转为预混胰岛素方案等。而以餐后胰岛素分泌缺陷为主者可加用餐时胰岛素替代,同时有空腹及餐后胰岛素分泌缺陷者则可以考虑胰岛素泵或基础胰岛素联合餐时胰岛素^[2]。

对于 HbA1c $\geq 9.0\%$ 或空腹血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 同时伴明显高血糖症状的新诊断 T2DM 患者,可考虑实施短期(2 周 ~ 3 个月)胰岛素强化治疗^[7],可以采用基础 + 餐时(1 ~ 3 次)注射或 CSII 方法。在新诊断的 T2DM 患者中,短期胰岛素强化治疗可以迅速使血

糖恢复正常,改善胰岛 β 细胞功能及第一时相胰岛素分泌^[12]。有研究纳入了 382 例新诊断 T2DM 患者,随机分为胰岛素组(CSII 或 MDI)或口服降糖药物治疗。血糖正常 2 周后,所有患者的第一时相胰岛素分泌均增加,胰岛素治疗组的 1 年缓解率(CSII 组为 51.1%,MDI 组为 44.9%)高于口服治疗组(26.7%)^[12]。动物实验提示原因可能是强化治疗能使去分化的胰岛 β 细胞再分化为成熟的胰岛 β 细胞。空腹血糖低、BMI 高、早期胰岛素分泌好和外源性胰岛素需求量低的患者更可能缓解^[12]。但强化治疗的缺点是低血糖事件发生风险更高,且患者对胰岛素治疗的依从性较差^[12]。短期强化治疗后需要根据患者的胰岛 β 细胞功能状况优化后续治疗。

成人晚发自身免疫性糖尿病(LADA)患者在诊断时 C 肽尚可测得,病程中 C 肽的下降速度比 T1DM 患者慢,但比 T2DM 患者快。LADA 个性化治疗的总体目标是实现良好的血糖控制及保护 β 细胞功能。LADA 患者在治疗过程中可根据血糖、 β 细胞功能以及并发症等情况选择除了磺脲类药物以外的口服降糖药物。期间也应定期复查 C 肽,根据 C 肽水平确定是否进展为胰岛素缺乏。需要注意的是,测定 C 肽水平时需避免血糖值过低或过高的影响。

临床制定胰岛素治疗方案时,除患者的胰岛功能外,更需要结合其分型、年龄、体型等制定个体化治疗方案。如在妊娠糖尿病中,控制血糖为治疗首位,在胰岛素治疗中也应依据血糖水平调节胰岛素的使用。糖尿病孕妇经饮食治疗 3~5 d 后检测血糖,如空腹或餐前血糖 ≥ 5.3 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 6.7 mmol/L,或调整饮食后出现饥饿性酮症,增加热量摄入后血糖又超过妊娠期标准者,应及时加用胰岛素治疗。胰岛素初始剂量为 $0.3 \sim 0.8 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,妊娠中、晚期对胰岛素需要量有不同程度增加:妊娠 32~36 周胰岛素需要量达高峰,妊娠 36 周后稍下降,应根据血糖监测结果调整胰岛素用量^[13]。

而在 NDM 中,部分患者是由于 *KCNJ11* 基因和 *ABCC8* 基因突变导致介导 β 细胞释放胰岛素的 K_{ATP} 通道对 ATP/ADP 比例变化不敏感,从而使胰岛素无法正常释放。磺脲类药物可以直接作用于 K_{ATP} 通道,使胰岛素分泌增加。90% 的 K_{ATP} 通道基因突变导致的 NDM 可以由皮下注射胰岛素成功转换为口服磺脲类药物单药治疗,早期行遗传学诊断明确病因才能选择更加合理的治疗方案^[3]。

在体型方面,一般认为体型偏瘦的患者更适合选择胰岛素治疗,不仅可以控制血糖水平,还可改善食欲,避免体重进一步减轻。而对于体型肥胖、有严重胰岛素抵抗的患者,在治疗中更应注意减轻体重,增加胰岛素敏感性。如患者每日胰岛素用量已超过生理剂量,但血糖控制仍未达标,说明可能存在胰岛素抵抗,此时盲目增加胰岛素用量会导致高胰岛素血症、低血糖风险升高及体重增加。高胰岛素血症还会造成心肌损害、低钾血症,加重脂肪肝及动脉粥样硬化等,并进一步加重胰岛素抵抗。因此这种情况下需要通过减轻体重,或联用双胍类等药物以减轻胰岛素抵抗^[2],减少患者的胰岛素用量。

综上,胰岛功能障碍和胰岛功能衰竭在糖尿病发生、发展过程中逐步恶化,因此阻断和延缓胰岛功能障碍和胰岛功能衰竭的进展是糖尿病治疗中重要的目标^[4]。在决定胰岛素治疗方案时,胰岛 β 细胞功能是重要依据,但还需综合考虑糖尿病类型、患者年龄、体型等多方面因素,制定个体化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 吴木潮,严励,程桦. 胰岛 β 细胞——基础与临床[M]. 广东广州,广东科技出版社,2017.
- [2] 刘晓云,杨涛. 糖尿病患者胰岛素治疗方案的优化[J]. 国际内分泌代谢杂志,2010,30(4):286-288.
- [3] 肖新华,实用糖尿病治疗学[M]. 北京:科学出版社,2021. 35-38.
- [4] 付麒,杨涛. 重视胰岛功能障碍的临床评估[J]. 中华糖尿病杂志,2017,9(9):537-540.
- [5] Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020,16(7):349-362.
- [6] Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model[J]. QJM,2003,96(4):281-288.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [8] Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications[J]. Trends Endocrinol Metab,2018,29(11):743-754.
- [9] 杨涛,郭立新,翁建平,等. 中国 1 型糖尿病胰岛素治疗指南[J]. 中华糖尿病杂志,2016,8(10):591-597.
- [10] Reid T, Gao L, Gill J, et al. How much is too much? Outcomes in patients using high-dose insulin glargine[J]. Int J Clin Pract,2016,70(1):56-65.
- [11] 肖新华. 基础胰岛素控制不佳后的优化治疗方案选择[J]. 药品评价,2020,17(16):4-7.
- [12] Weng J. Short-term intensive insulin therapy could be the preferred option for new onset Type 2 diabetes mellitus patients with HbA1c > 9[J]. J Diabetes,2017,9(10):890-893.
- [13] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(8):561-569.

(收稿日期:2021-07-26)

(本文编辑:张一冰)