

甘精胰岛素对新诊断 2 型糖尿病患者血清炎症反应的影响

吕劲松¹, 陈艳²

1. 南华大学附属第二医院内分泌科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学附属第二医院超声影像科, 湖南 衡阳 421001

摘要: **目的** 研究新诊断 2 型糖尿病患者经甘精胰岛素治疗前后血清炎症因子白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的变化,探究甘精胰岛素治疗对慢性炎症反应的影响。**方法** 选择 2012 年 1 月至 2013 年 2 月新诊断的 2 型糖尿病患者 60 例,按随机数字表法分为甘精胰岛素治疗组 and 二甲双胍治疗组,同时选择基线资料匹配的健康体检者 24 例作为对照组。观察各组对象在治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后血糖(PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)以及血清 IL-6、TNF- α 等指标的变化。**结果** (1)与对照组比较,治疗前甘精胰岛素组和二甲双胍组 FPG、PBG、HbA1c、TG、IL-6、TNF- α 均明显升高(P 均 < 0.05);(2)与治疗前相比,治疗后甘精胰岛素组和二甲双胍组 FPG、PBG、TG、HbA1c、IL-6、TNF- α 均降低(P 均 < 0.05);(3)治疗后甘精胰岛素组 FPG、HbA1c、IL-6、TNF- α 的降低差值大于二甲双胍组(P 均 < 0.05)。**结论** 甘精胰岛素和二甲双胍治疗均能有效降低新诊断 2 型糖尿病患者的血糖水平,同时能降低血清 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平,从而改善慢性炎症反应,且甘精胰岛素的作用更为明显。

关键词: 2 型糖尿病; 甘精胰岛素; 白介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)01-0040-03

越来越多的研究证实,在糖尿病的发病机制中,胰岛 β 细胞凋亡和胰岛素抵抗均与机体的慢性炎症相关,同时随着糖尿病病程的延长,炎症反应持续存在,并参与糖尿病多种慢性并发症的发生发展^[1]。甘精胰岛素作为起始胰岛素被越来越广泛地应用于临床,本文通过观察甘精胰岛素治疗新诊断的 2 型糖尿病患者前后血清白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平的变化,探讨其对患者慢性炎症反应的影响,从而为糖尿病治疗方案的选择提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 1 月至 2013 年 2 月在我院门诊新诊断的 2 型糖尿病患者 60 例,其中男性 34 例,女性 26 例;年龄 45 ~ 67 岁,平均(53 \pm 6)岁。入选标准:符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,且空腹血糖(FPG)在 7.0 ~ 10 mmol/L,餐后血糖(PBG)在 11.1 ~ 16.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)在 7.0% ~ 10%。排除标准:存在急、慢性炎症性疾病,1 型糖尿病,严重的心、脑、肝、肾等脏器功能不全,伴有糖尿病各种急性并发症,存在外伤、感染等各种应激,

以及入组前 1 个月服用维生素 E、维生素 C 等抗氧化剂者。

1.2 研究方法 将 60 例新诊断的 2 型糖尿病患者按随机数字表法分为甘精胰岛素治疗组和二甲双胍治疗组,每组 30 例。研究结束时,甘精胰岛素组失访 3 例,二甲双胍组失访 1 例。从我院体检中心选取健康体检者 24 例作为对照组。治疗前及治疗后 12 周各组分别监测 FPG、PBG、体质指数(BMI)、HbA1c、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、IL-6、TNF- α 等指标。每周随访 2 次,随访指标为 FPG、PBG、饮食及运动情况,并根据血糖水平,指导患者进行药物剂量的调整以及饮食控制和运动治疗。

1.2.1 甘精胰岛素组 患者予以甘精胰岛素注射液,起始剂量为 10 U,睡前皮下注射。每天分别测空腹、三餐后及睡前手指末梢血糖,药物剂量根据 FPG 调整,每 3 天调整 1 次剂量。直至 FPG 控制在 4.4 ~ 6.0 mmol/L。根据 PBG 指导患者进行严格的饮食控制和运动治疗,尽可能将 PBG 控制在 8.0 ~ 10.0 mmol/L。

1.2.2 二甲双胍治疗组 患者予以二甲双胍(剂型为 250 mg/片)1 片/次,2 ~ 3 次/d 起始治疗,每天分别测空腹、三餐后手指末梢血糖,如果患者无明显消化道不良反应,根据 FPG 及 PBG 调整服药剂量,最大剂量不超过 2 000 mg/d,每 3 天调整 1 次剂量,尽可

能将 FPG 控制在 4.4 ~ 6.0 mmol/L, PBG 控制在 8.0 ~ 10.0 mmol/L。

1.2.3 观察指标 治疗前及治疗后 12 周测定 FBG、PBG; 血脂用全自动生化分析仪测定, 采用高压液相法测定血浆 HbA1c 的水平, 采用放射免疫法测定 IL-6、TNF- α 的水平, 手指末梢血糖监测用雅培血糖仪测定, BMI 测定采用公式: BMI = 体重 (kg)/身高 (m)², 受试者清晨空腹排尿后赤足测定身高和体重 3 次, 取平均值。血压的测定使用手动水银血压计测量, 受试者均在不同时间测量 3 次或 3 次以上, 取平均值。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 14.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内治疗前后比较用配对 t 检验, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 q 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者治疗前一般情况比较 3 组研究对象的性别构成及年龄、舒张压、收缩压、BMI 等水平比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 3 组治疗前后各指标的比较 与对照组比较, 甘精胰岛素组和二甲双胍组 FPG、PBG、HbA1c、TG、IL-6、TNF- α 均明显升高, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。与治疗前比较, 甘精胰岛素组治疗后 FPG、PBG、HbA1c、TG、IL-6、TNF- α 明显下降, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 二甲双胍组治疗后 FPG、PBG、HbA1c、TG、IL-6、TNF- α 亦下降明显, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 二甲双胍组和甘精胰岛素组治疗前后各指标差值的比较 治疗后甘精胰岛素组 FPG、HbA1c、IL-6、TNF- α 的降低差值大于二甲双胍组 (P 均 < 0.05)。见表 3。

表 1 受试者一般情况比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	DBP(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	SBP(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	24	14/10	52.67 \pm 6.82	23.15 \pm 3.93	80.67 \pm 7.84	126.80 \pm 12.34
二甲双胍组	29	17/12	53.28 \pm 5.97	24.68 \pm 3.53	79.38 \pm 6.59	125.79 \pm 11.89
甘精胰岛素组	27	14/13	54.12 \pm 6.31	23.46 \pm 3.72	79.51 \pm 7.27	128.25 \pm 13.55

注: 1 mm Hg = 0.133 kPa。

表 2 3 组治疗前后各指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 ($n = 24$)	二甲双胍组 ($n = 29$)		甘精胰岛素组 ($n = 27$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FPG (mmol/L)	5.32 \pm 0.61	8.84 \pm 3.41 ^a	7.16 \pm 1.18 ^b	9.25 \pm 3.09 ^a	5.82 \pm 1.32 ^b
PBG (mmol/L)	6.38 \pm 2.42	15.76 \pm 3.81 ^a	11.69 \pm 2.74	15.62 \pm 3.06 ^a	11.23 \pm 2.21
HbA1c (%)	5.28 \pm 0.40	8.87 \pm 1.28 ^a	7.52 \pm 0.78 ^b	8.79 \pm 1.12 ^a	6.88 \pm 0.86 ^b
TG (mmol/L)	1.05 \pm 0.46	4.89 \pm 2.24 ^a	2.22 \pm 0.93 ^b	4.73 \pm 2.48 ^a	2.17 \pm 1.01 ^b
TC (mmol/L)	4.08 \pm 0.76	5.25 \pm 1.13	4.98 \pm 1.06	5.20 \pm 1.15	4.79 \pm 1.21
IL-6 (ng/L)	6.35 \pm 1.42	19.67 \pm 3.86 ^a	14.57 \pm 2.78 ^b	19.73 \pm 3.64 ^a	10.25 \pm 2.38 ^b
TNF- α (μ g/l)	0.47 \pm 0.18	4.21 \pm 0.26 ^a	3.27 \pm 0.19 ^b	4.29 \pm 0.21 ^a	2.36 \pm 0.18 ^b

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 3 二甲双胍组和甘精胰岛素组治疗前后各指标差值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (μ g/L)
二甲双胍组	29	1.68 \pm 0.61	1.27 \pm 0.28	5.29 \pm 1.86	0.92 \pm 0.32
甘精胰岛素组	27	3.39 \pm 0.74 ^a	2.01 \pm 0.24 ^a	9.46 \pm 1.98 ^a	1.35 \pm 0.41 ^a

注: 与二甲双胍组比较, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

近年来, 多项研究表明, 糖尿病患者体内长期存在慢性低度炎症反应, 并且它与糖尿病的发病机制及其慢性并发症的发生、发展有关^[2]。Yudkin^[3]认为糖尿病可能就是一种炎症因子介导的慢性疾病。IL-6 和 TNF- α 是体内重要的炎症因子, 在参与并调节机

体炎症反应过程中起着重要作用^[4]。这些炎症因子与糖尿病发生、发展的相关性受到越来越受到关注。

本研究发现新诊断的 2 型糖尿病患者体内 IL-6 和 TNF- α 的水平明显高于正常对照组, 这与国内外多项研究结果一致^[5-6], 提示患者在发生糖尿病之前, 体内就存在炎症因子水平的升高, 并引起机体发生慢性炎症反应。然而, 这种慢性低度的炎症反应有可能正是糖尿病发病的启动因素。Chois 等^[7]研究发现, 适宜浓度的 IL-6 可以保护胰岛 β 细胞, 并促进胰岛素的分泌, 但是高浓度的 IL-6 则可以产生细胞毒作用, 并促进 B 淋巴细胞分化, 从而引起胰岛 β 细胞的凋亡。另外, 高浓度 IL-6 还可能通过抑制胰岛素信号转导进而降低胰岛素敏感性^[8]。有研究发

现,肥胖型 2 型糖尿病患者 TNF- α 在脂肪组织和血循环中的浓度均有所增加,而 TNF- α 可能通过增加游离脂肪酸、下调脂肪细胞葡萄糖转运蛋白-4 等机制增加胰岛素抵抗,进而参与糖尿病的发病^[9]。

本研究对新诊断的 2 型糖尿病患者分别给予二甲双胍和甘精胰岛素治疗,发现治疗 12 周后,两组患者的血糖、HbA1c、TG、IL-6、TNF- α 均有明显下降,提示这两种药物的治疗除了降低血糖外,还降低了患者血清炎症因子的水平,可能有利于减轻体内存在的慢性炎症反应,从而起到改善胰岛 β 细胞功能,减轻胰岛素抵抗,延缓糖尿病并发症发生、发展的作用。由于高血糖本身可以引起葡萄糖的有氧氧化、糖基化终末产物增加等,从而使体内氧自由基增多,引起氧化应激^[10],因此良好的血糖控制,对于减轻机体氧化应激是有益的。Isoda 等^[11]研究发现,二甲双胍可通过阻断磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 途径抑制核因子- κ B 表达,从而起到抗炎作用,而这种作用是独立于降糖效应之外的。同时,我们发现甘精胰岛素治疗组 FPG、HbA1c、IL-6、TNF- α 的下降较二甲双胍组更为明显,提示新诊断的 2 型糖尿病患者接受甘精胰岛素治疗,除了更有利于血糖的控制外,也更有利于减轻其体内慢性低度炎症反应。这种作用除了得益于更为良好的血糖控制外,可能提示甘精胰岛素还具有更强的抗炎作用。有研究表明胰岛素具有调节 CD4-Th1/Th2 比例失调、减少炎症因子的分泌、减轻胰岛炎症的作用,从而有利于保护胰岛 β 细胞功能^[12]。Rakatzi 等^[13]报道,甘精胰岛素能通过激活胰岛素底物-2,显著抑制炎症因子和游离脂肪酸所诱导的胰岛 β 细胞凋亡,且这种抑制凋亡的作用比普通胰岛素、门冬胰岛素以及赖脯胰岛素更为明显。

综上所述,甘精胰岛素治疗新诊断的 2 型糖尿病患者不仅能有效控制患者血糖^[14],还能有效降低血清 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平,从而起到改善糖尿病患者慢性炎症反应的作用,但其具体的机制仍有待进一步深入研究。

参考文献

[1] 李秀钧,邹云红. 糖尿病是一种炎症性疾病? [J]. 中华内分泌代谢杂志,2003,19(4):251-253.

- [2] Kajitani N, Shikata K, Nakamura A, et al. Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(2):171-176.
- [3] Yudkin JS. Insulin resistance and the metabolic syndrome -or the pitfalls of epidemiology [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(8):1576-1586.
- [4] Kiener PA, Moran-Davis P, Rankin BM, et al. Stimulation of CD40 with purified soluble gp39 induces proinflammatory responses in human monocytes [J]. *Immunol*, 1995, 155(10):4917-4925.
- [5] Lee JM, Kim SR, Yoo SJ, et al. The Relationship between adipokines, metabolic parameters and insulin resistance in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes [J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(6):1803-1812.
- [6] 刘洋,金建秋,袁振芳,等. 2 型糖尿病伴口腔扁平苔藓患者唾液白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 水平 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2011, 43(4):596-599.
- [7] Choi E, Choi KM, Yoon IH, et al. IL-6 protects pancreatic islet beta cells from pro-inflammatory cytokines-induced cell death and functional impairment in vitro and in vivo [J]. *Transplant Immunol*, 2004, 13(1):43-53.
- [8] Yaspelkis B, Kvasha IA, Figueroa TY. High-fat feeding increases insulin and IRS-1 co-immunoprecipitation with SOCS-3, IKK alpha/beta phosphorylation and decreases PI-3 kinase activity in muscle [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 296(6):R1709-R1715.
- [9] Tomada N, Tomada I, Botelho F, et al. Endothelial function in patients with metabolic syndrome and erectile dysfunction: a question of angiopoietin imbalance? [J]. *Andrology*, 2013, 1(4):541-548.
- [10] 俞璐,罗敏. 氧化应激与糖尿病血管并发症 [J]. *国外医学:内分泌学分册*, 2005, 25(6):396-398.
- [11] Isoda K, Young JL, Zirlik A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B in human vascular wall cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3):611-617.
- [12] Bergerot I, Arreaza GA, Cameron MJ, et al. Insulin B-chain reactive CD4⁺ regulatory T-cells induced by oral insulin treatment protect from type 1 diabetes by blocking the cytokine secretion and pancreatic infiltration of diabetogenic effector T-cells [J]. *Diabetes*, 1999, 48(9):1720-1729.
- [13] Rakatzi I, Seipke G, Eckel J. [LysB3, GluB29] insulin: a novel insulin analog with enhanced beta-cell protective action [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 310(3):852-859.
- [14] 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.

收稿日期:2014-09-24 修回日期:2014-10-20 编辑:石嘉莹