

· 论 著 ·

短期胰岛素泵强化治疗对 2 型糖尿病患者血清 miR-503 和 miR-29a 表达的影响

翟铁¹, 郝凤杰¹, 张宗群², 王立冬¹, 王晓军¹

1. 承德市中心医院内分泌科, 河北 承德 067000; 2. 承德市中心医院神经内科, 河北 承德 067000

摘要: **目的** 探讨短期胰岛素泵强化治疗对 2 型糖尿病(T2DM)患者血清微小核糖核酸(microRNA, miR)-503 和 miR-29a 表达的影响。**方法** 选取 2016 年 3 月至 2017 年 3 月收治的 118 例 T2DM 患者为研究对象,按照随机分组原则,将其分为治疗组与对照组,每组 59 例。治疗组给予短期胰岛素泵强化治疗,对照组给予口服降糖药进行治疗。用全自动生化分析仪检测两组治疗前后血糖血脂指标,计算胰岛素分泌指数(HOMA- β)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测血清 miR-503 和 miR-29a mRNA 表达水平。**结果** 治疗前,两组血清空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后 2h 血糖(2hPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和 HOMA- β 、HOMA-IR 值及血清 miR-503 mRNA、miR-29a mRNA 相对表达量比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后,两组各指标较治疗前均明显改善,差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),且治疗组 HOMA-IR 值、血清空腹血糖、HbA1c、2hPG、TG、TC、LDL-C 水平和 miR-503、miR-29a mRNA 相对表达量均低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),HDL-C 水平、HOMA- β 值均高于对照组($P < 0.05, P < 0.01$)。Spearman 秩相关分析示,T2DM 患者血清 miR-503、miR-29a mRNA 表达水平与空腹血糖($r = 0.398, r = 0.419$)、HbA1c($r = 0.596, r = 0.531$)、2hPG($r = 0.370, r = 0.421$)水平分别呈正相关(P 均 < 0.01),与 TG、TC、LDL-C、HDL-C、HOMA-IR、HOMA- β 无相关性(P 均 > 0.05);血清 miR-503 与 miR-29a mRNA 表达水平呈正相关($r = 0.534, P < 0.05$)。**结论** 短期胰岛素泵强化治疗可显著降低 T2DM 患者血清 miR-503、miR-29a mRNA 表达水平,miR-503、miR-29a 的表达与 T2DM 发生发展有关。

关键词: 2 型糖尿病; 短期胰岛素泵强化治疗; 微小核糖核酸-503; 微小核糖核酸-29a; 胰岛素分泌指数; 胰岛素抵抗指数

中图分类号: R 587.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)11-1459-05

Effects of short-term intensive insulin pump therapy on serum miR-503 and miR-29a expressions in patients with T2DM

ZHAI Tie*, HAO Feng-jie, ZHANG Zong-qun, WANG Li-dong, WANG Xiao-jun

* Department of Endocrinology, Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei 067000, China

Corresponding author: HAO Feng-jie, E-mail: haofengjie@medmail.com.cn

Abstract: Objective To investigate the effects of short-term intensive therapy with insulin pump on serum microRNA (miR)-503 and miR-29a expressions in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 118 patients with T2DM between March 2016 and March 2017 were selected as research objects and were divided into treatment group and control group randomly ($n = 59$ each). Short-term intensive therapy with insulin pump was given in treatment group, and oral hypoglycemic drug was given in control group. Blood glucose and blood lipid indexes were detected with fully automatic biochemical analyser, and insulin secretion function index [homeostasis model assessment (HOMA- β)] and insulin resistance index (HOMA-IR) were calculated. Real-time fluorescence quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expression levels of serum miR-503 mRNA and miR-29a mRNA. **Results** Before treatment, there were no significant differences in fasting serum glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), postprandial 2h blood glucose (2hPG), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), HOMA- β , HOMA-IR and the expression levels of serum miR-503 and

miR-29a between two groups (all $P > 0.05$). After treatment, aforementioned indexes improved in both two groups ($P < 0.05, P < 0.01$), and HOMA-IR, levels of serum FPG, HbA1c, 2hPG, TG, TC, LDL-C and relative expression levels of serum miR-503 mRNA and miR-29a mRNA in treatment group were all lower than those in control group ($P < 0.05, P < 0.01$), and HDL-C and HOMA- β in treatment group were all statistically higher than those in control group ($P < 0.05, P < 0.01$). Spearman rank correlation analysis showed that serum miR-503 and miR-29a expression levels were significantly positively correlated with FPG ($r = 0.398, r = 0.419$), HbA1c ($r = 0.596, r = 0.531$) and 2hPG ($r = 0.370, r = 0.421$) (all $P < 0.01$) and not significantly correlated with TG, TC, LDL-C, HDL-C, HOMA-IR and HOMA- β (all $P > 0.05$), and serum miR-503 mRNA expression level was significantly positively correlated with miR-29a mRNA expression level ($r = 0.534, P < 0.05$) in T2DM patients. **Conclusion** The short-term intensive therapy with insulin pump can significantly decrease serum miR-503 mRNA and miR-29a mRNA expression levels in T2DM patients. The expressions of miR-503 and miR-29a are related to the occurrence and development of T2DM.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Short-term intensive insulin pump therapy; Micro ribonucleic acid-503; Micro ribonucleic acid-29a; Insulin secretion function index; Insulin resistance index

2 型糖尿病 (T2DM) 是临床上最常见的一种内分泌代谢性疾病^[1-2]。流行病学调查显示,全球范围内 T2DM 发病率呈现出明显逐年上升趋势^[3-4],其导致的冠心病、出血性脑血管病等并发症,严重威胁人们身体健康及生命安全。目前,T2DM 发病机制尚未完全清楚,普遍认为胰岛素抵抗及胰岛素分泌功能缺陷是其病理机制^[5]。胰岛素及口服降糖药是治疗 T2DM 的主要手段,研究表明,短期胰岛素强化治疗可以有效缩短 T2DM 患者血糖达标时间^[6-7],但临床研究多集中于初诊患者,且存在观察指标较少、机制研究不清等不足。本研究旨在探讨短期胰岛素泵强化治疗对 T2DM 患者血糖、血脂指标、胰岛素 β 细胞功能、血清微小核糖核酸(miR)-503 及 miR-29a 表达的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2016 年 3 月至 2017 年 3 月我院收治的 118 例 T2DM 患者为研究对象,其中男性 71 例,女性 47 例;年龄 46~72 (52.31 ± 6.27) 岁。按照随机分组原则,将其分为治疗组与对照组。治疗组 59 例,其中男性 35 例,女性 24 例;年龄 47~70 (51.70 ± 6.13) 岁。对照组 59 例,其中男性 36 例,女性 23 例;年龄 46~72 (52.04 ± 6.17) 岁。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合中国 T2DM 防治指南(2013 年版) T2DM 诊断标准^[8];(2)年龄 >40 岁,性别不限;(3)了解本研究,并同意签署知情同意书者。排除标准:(1)伴有心脏、肝脏、肾脏、肿瘤等严重疾病;(2)妊娠及哺乳期妇女;(3)伴有其他自身免疫性疾病;(4)有其他影响糖代谢疾病史或者用药史;(5)糖尿病肾病、糖尿病足、糖尿病酮症酸中毒等严重并发症;(6)同期参与其他研究者。本研究经本院伦理委员会批准进行。

1.3 治疗方法 治疗组给予短期胰岛素泵强化治疗,罗氏智动型胰岛素泵由 Roche 公司提供,重组人胰岛素注射液(规格 300 IU:3 ml,国药准字:S20020039)由深圳科兴生物工程有限公司提供,根据血糖水平动态调整胰岛素使用量,目标血糖:血清空腹血糖 ≤ 6.1 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2hPG) ≤ 8 mmol/L,治疗过程中不给予其他降脂、降糖药物。对照组给予口服降糖药二甲双胍缓释片(规格:0.5 g/片,国药准字:S20031104)进行治疗,由江苏正大天晴药业有限公司提供。目标血糖与治疗组相同。两组患者均治疗 4 周。

1.4 常规指标检测 采集患者治疗前后外周静脉血,采用 AU5800 全自动生化分析仪,严格按照仪器及试剂说明书,检测以下指标。(1)血糖指标:血清空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、2hPG;(2)血脂指标:血清甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC);(3)计算胰岛素分泌指数(HOMA- β)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.5 实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测血清 miR-503、miR-29a mRNA 相对表达量 miR-503、miR-29a RT-PCR 扩增引物序列见表 1。采用 Trizol 法提取患者 100 μ l 血清总 RNA,所提 RNA 经紫外分光光度计测定光密度(OD),OD260/OD280 比值均在 1.8~2.0,28 s 和 18 s 两条条带亮度比值基本符合比值 2:1,所提 RNA 完整性好。按照反转录试剂盒进行反转录,Trizol、反转录试剂盒、焦碳酸二乙酯(DEPC)均购自于日本 TaKaRa 公司。反转录得到 cDNA,用作 RT-PCR 模板,RT-PCR 反应总体积 10 μ l:cDNA 1 μ l,SYBR Primix Ex Taq TM 5 μ l,引物 0.4 μ l,RNase H₂O 3.6 μ l。RT-PCR 反应条件为:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min,95 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 60 s,72 $^{\circ}$ C 30 s

进行 30 个循环。SYBR PrimeScript RT-PCR Kit 购自于日本 TaKaRa 公司, RT-PCR 仪 ABI7700, 购自于美国 ABI 公司。以 U6 为内参, 每个样品均设置 3 个复孔, 结果采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法处理, 其中 $\Delta\Delta CT = (CT_{mir} - CT_{U6})_{治疗组} - (CT_{mir} - CT_{U6})_{对照组}$ 。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 19.1 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 *t* 检验和配对样本 *t* 检验进行组间和治疗前后的比较; 采用 Spearman 秩相关法进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者一般资料及治疗前各指标比较 两组患者年龄、性别、血清血脂、血糖指标、胰岛素 β 细胞功能值以及血清 miR-503 及 miR-29a mRNA 相对表达水平比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有均衡性、可比性。见表 2~4、图 1。

2.2 两组血糖指标比较 治疗后, 两组血清空腹血糖、HbA1c、2hPG 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 且治疗组明显低于对照组 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 两组血脂指标比较 与治疗前比较, 治疗后两组血清 TG、TC、LDL-C 水平降低, HDL-C 水平增加 ($P < 0.05, P < 0.01$), 且治疗组 TG、TC、LDL-C 水平低于对照组, HDL-C 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 两组 HOMA- β 、HOMA-IR 比较 治疗后, 两组 HOMA- β 值较治疗前明显升高 (P 均 < 0.01), HOMA-IR 值明显降低 (P 均 < 0.05); 且治疗组 HOMA- β 值明显高于对照组 ($P < 0.01$), HOMA-IR 值明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组 miR-503、miR-29a mRNA 相对表达水平比较 治疗后, 两组 miR-503、miR-29a mRNA 相对表达水平较治疗前明显降低 (P 均 < 0.05); 且治疗组明显低于对照组 (P 均 < 0.01)。见图 1。

2.6 Spearman 秩相关分析 T2DM 患者血清 miR-503、miR-29a mRNA 表达水平与空腹血糖、HbA1c、2hPG 水平呈明显正相关 (P 均 < 0.01), 与 TG、TC、LDL-C、HDL-C、HOMA-IR、HOMA- β 无明显相关性 (P 均 > 0.05)。见表 5。血清 miR-503 与 miR-29a mRNA 表达水平呈显著正相关 ($r = 0.534, P < 0.05$)。

表 1 miR-503、miR-29a RT-PCR 扩增引物序列

miRNAs	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-503	CCTATTTCCCATGATTCCTTCATA	GTAATACGGTTATCCACGCCG
miR-29a	GCCCTAGCACCATCTGAAAT	GTGCAGGGTCCGAGG
U6	TACCCTGTAGAACCGAATTTGTG	TGGTGTCTGGAGTCC

表 2 治疗前后两组血糖指标比较 ($n = 59, \bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖 (mmol/L)	HbA1c (%)	2hPG (mmol/L)
治疗组			
治疗前	12.43 \pm 2.75	9.91 \pm 2.03	18.47 \pm 4.52
治疗后	4.36 \pm 0.41 ^{***}	7.68 \pm 1.43 ^{##}	6.21 \pm 0.32 ^{***}
对照组			
治疗前	12.49 \pm 2.80	9.87 \pm 2.01	18.53 \pm 4.27
治疗后	5.50 \pm 0.61 ^{**}	8.53 \pm 1.57 [*]	7.75 \pm 0.64 ^{**}

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同一时间比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 治疗前后两组血脂指标比较 ($n = 59, \text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	TG	TC	HDL-C	LDL-C
治疗组				
治疗前	3.91 \pm 0.80	6.52 \pm 1.58	1.14 \pm 0.35	3.82 \pm 0.81
治疗后	1.36 \pm 0.31 ^{***}	3.89 \pm 0.71 ^{***}	2.06 \pm 0.34 ^{##}	1.52 \pm 0.40 ^{***}
对照组				
治疗前	3.89 \pm 0.82	6.46 \pm 1.63	1.16 \pm 0.32	3.78 \pm 0.79
治疗后	1.76 \pm 0.33 ^{**}	4.43 \pm 0.42 ^{**}	1.64 \pm 0.36 [*]	1.83 \pm 0.47 ^{**}

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同一时间比较, # $P < 0.05$ 。

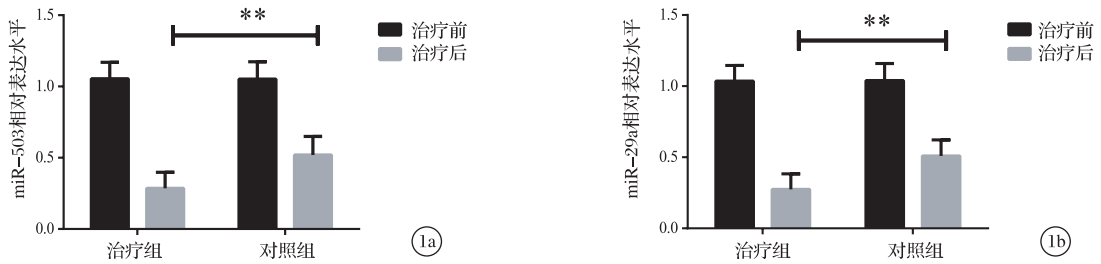
表 4 治疗前后两组 HOMA- β 、HOMA-IR 比较 ($n = 59, \bar{x} \pm s$)

组别	HOMA- β (%)	HOMA-IR
治疗组		
治疗前	10.49 \pm 3.51	3.40 \pm 1.57
治疗后	50.03 \pm 14.56 ^{***}	2.19 \pm 1.12 ^{##}
对照组		
治疗前	10.52 \pm 3.56	3.37 \pm 1.49
治疗后	39.47 \pm 12.03 ^{**}	2.74 \pm 1.10 [*]

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同一时间比较, # $P < 0.05$, * $P < 0.01$ 。

表 5 Spearman 秩相关分析结果

指标	miR-503 mRNA		miR-29a mRNA	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
空腹血糖	0.398	0.000	0.419	0.000
HbA1c	0.596	0.000	0.531	0.000
2hPG	0.370	0.000	0.421	0.000
TG	0.025	0.873	0.127	0.375
TC	0.169	0.213	0.238	0.102
LDL-C	0.152	0.372	0.253	0.115
HDL-C	0.136	0.340	0.078	0.831
HOMA-IR	0.096	0.721	0.126	0.372
HOMA- β	0.124	0.362	0.245	0.129



注: 1a: miR-503; 1b: miR-29a; * * 表示两组治疗后比较, $P < 0.01$ 。

图 1 治疗前后 miR-503、miR-29a mRNA 相对表达水平比较

3 讨论

T2DM 是一组以高血糖为共同特征, 由遗传及环境因素共同作用引起的内分泌代谢性疾病, 临床可导致心脑血管性疾病、失明、肾功能衰竭等各种严重并发症的发生^[9]。近年来, 我国 T2DM 有逐年上升趋势, 严重影响了我国居民的身体健 康及生活质量^[10]。目前普遍认为, 胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞分泌功能缺陷是 T2DM 的主要病理发病机制^[11-12], 临床治疗主要以稳定血糖、促进胰岛 β 细胞功能恢复为主。

短期胰岛素泵强化治疗是利用外源性重组人胰岛素模拟人生理性胰岛素分泌规律, 使 T2DM 患者血糖迅速达标治疗手段。研究表明, 短期胰岛素泵强化治疗 T2DM 患者, 可有效降低患者血糖, 改善患者胰岛功能^[13-14]。但临床研究大多倾向于初治 T2DM 患者, 且存在观察指标较少等不足之处。本研究选取 118 例 T2DM 患者, 治疗组采用短期胰岛素泵强化治疗, 对照组采用口服降糖药治疗, 对比两组患者各项指标, 结果可见, 治疗前两组血糖、血脂、胰岛功能等指标比较无统计学差异, 治疗后治疗组空腹血糖、HbA1c、2hPG 水平均明显低于对照组, 说明短期胰岛素泵强化治疗可有效控制 T2DM 患者血糖水平, 且效果明显优于口服降糖药, 与刘佳等^[15]研究结果一致。T2DM 血糖升高同时, 常伴有脂质代谢异常等情况, 脂质代谢紊乱与 T2DM 发生心血管疾病等并发症存在密切关系。治疗后, 治疗组 TG、TC、LDL-C 水平明显低于对照组, HDL-C 水平明显高于对照组, 提示短期胰岛素泵强化治疗 T2DM 在迅速控制血糖水平的同时, 还可纠正患者脂质代谢异常, 有利于患者机体代谢的平衡, 且其治疗效果优于口服降糖药, 与靳瑾等^[16]研究结果一致。HOMA-IR 是评估糖尿病患者胰岛素抵抗水平的重要指标^[17], HOMA- β 是评估胰岛细胞功能的重要指标^[18-19], 治疗后治疗组 HOMA- β 高于对照组, HOMA-IR 低于对照组, 提示短期胰岛素泵强化治疗可有效促进 T2DM 患者胰岛 β 细胞分泌功能恢复, 改善胰岛素抵抗状态, 临床疗效显著优于口服降糖药, 与梁德志等^[20]研究结果一致。

miRNA 是一类真核生物内源性非蛋白质编码的单链 RNA^[21-22], 仅占人类基因组序列 1% ~ 3%, 却参与调控生物体 30% 以上基因编码, 在生物体胚胎发育、细胞增殖、分化、凋亡等方面都扮演着重要角色^[23]。研究表明, miR-503 是与内皮细胞缺血后血管新生关系密切的 miRNA, 其在糖尿病大鼠模型心肌内皮细胞中呈明显高表达, 可以通过靶向调节促血管新生重要因子, 负性调控糖尿病大鼠血管新生^[24]。miR-29a 在机体胚胎时期组织中呈现低表达或者不表达, 在肾脏、肺脏、心脏等组织中呈明显表达, 在机体葡萄糖摄取, 维持机体葡萄糖平衡等重要生理过程中发挥重要作用, 对机体胰岛素分泌及抵抗过程中起重要调控作用^[25-26]。本研究检测两组治疗前后 miR-503、miR-29a mRNA 表达水平, 结果显示治疗前两组比较无差异; 治疗后, 治疗组 miR-503、miR-29a mRNA 水平明显低于对照组; 相关分析显示, T2DM 患者血清 miR-503、miR-29a 表达水平与空腹血糖、HbA1c、2hPG 呈明显正相关, 说明短期胰岛素泵强化治疗 T2DM 可显著降低患者血清 miR-503、miR-29a mRNA 表达水平, 且血清 miR-503、miR-29a 表达水平随着 T2DM 患者空腹血糖、HbA1c、2hPG 水平升高而呈现明显上升, 提示 miR-503、miR-29a 与 T2DM 血糖改变存在密切关系, 参与 T2DM 的发生发展, 与梁国威、田晓蕾等^[27-28]研究结果一致。

综上所述, 短期胰岛素泵强化治疗 T2DM 患者可迅速达到目标血糖水平, 改善胰岛素抵抗, 显著降低 T2DM 患者血清 miR-503、miR-29a 表达水平, 推测 miR-503、miR-29a 与 T2DM 发生发展有关, 二者有望成为 T2DM 诊断及治疗的新靶点, 值得进一步深入探讨。

参考文献

- [1] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2 型糖尿病报告发病率研究进展 [J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37-39, 57.
- [2] 郭超, 高文斌. 2 型糖尿病患者内脏型肥胖与胰岛素抵抗的相关性研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(15): 1702-1704.

- [3] 廖涌. 中国糖尿病的流行病学现状及展望[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(7): 1042 - 1045.
- [4] 王冰, 刘明川, 李欣宇, 等. 大连市 40 岁以上城市人群 2 型糖尿病及糖尿病前期患病情况及其影响因素分析[J]. 大连医科大学学报, 2016, 38(4): 334 - 339.
- [5] 杨进, 魏蕊, 洪天配. 2 型糖尿病发病机制的新视角: 胰岛 β 细胞去分化[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(9): 692 - 695.
- [6] 樊文萍, 张茜, 马建平, 等. 短期胰岛素强化治疗诱导初诊 2 型糖尿病患者血糖长期良好控制的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(1): 38 - 39.
- [7] 邓学军, 魏淑芬, 谷小云, 等. 短期胰岛素强化治疗对 2 型糖尿病患者血糖、血脂及胰岛功能的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(13): 1937 - 1939.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227 - 1245.
- [9] Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence; a scientific statement from the american heart association and the american diabetes association[J]. Circulation, 2015, 132(8): 691 - 718.
- [10] 彭聪. 2 型糖尿病住院患者血糖控制现状及慢性并发症的流行病学调查[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(21): 3153 - 3155, 3158.
- [11] 刘艳杰, 张丽侠, 袁进磊, 等. 胰高血糖素与 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(5): 148 - 151.
- [12] 赵建宇, 杨杰, 刘学亮, 等. 2 型糖尿病合并肥胖症患者胰岛素抵抗与血清肝酶及胆汁酸的关系[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(8): 1356 - 1357.
- [13] 林秀雯. 早期胰岛素泵强化治疗新诊断 2 型糖尿病对胰岛 B 细胞功能及血糖达标时间的影响[J]. 中国医学创新, 2016, 13(9): 65 - 67.
- [14] Kramer CK, Zinman B, Choi H, et al. Effect of short-term intensive insulin therapy on post-challenge hyperglucagonemia in early type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8): 2987 - 2995.
- [15] 刘佳, 钟成福, 张勇. 胰岛素泵短期强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者糖脂代谢及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(6): 1018 - 1021.
- [16] 靳瑾, 罗荔, 李晓岚, 等. 短期胰岛素泵强化治疗对 2 型糖尿病患者脂糖代谢及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(32): 6313 - 6315, 6219.
- [17] 孙剑, 杜群, 王国萍, 等. 2 型糖尿病胰岛 β 细胞分泌功能与胰岛素抵抗指数的变化及其临床意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(7): 592 - 594.
- [18] 侯庆宁, 周海燕, 白云贤, 等. 2 型糖尿病 1 级亲属血清维生素 D 水平与胰岛素抵抗指数及胰岛 β 细胞分泌指数的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(9): 1025 - 1027, 1031.
- [19] 朱凯凯, 刘戈力, 杨箐岩, 等. 肥胖儿童糖负荷后血糖和胰岛素分泌特点及胰岛 β 细胞功能预测分析[J]. 天津医药, 2016, 44(12): 1468 - 1471.
- [20] 梁德志, 关培珍, 萧梓楷. 短期胰岛素泵强化治疗对新诊断 2 型糖尿病胰岛 B 细胞功能与胰岛素抵抗的影响分析[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(13): 1474 - 1476.
- [21] 廖启彬, 朱凌燕, 张晓燕, 等. 微小 RNA 与人类免疫缺陷病毒 1 型感染: 生物标记及抗病毒治疗[J]. 微生物与感染, 2015(5): 318 - 323.
- [22] 曹参, 颜灿群, 龙佳, 等. 微小 RNA 与糖尿病及其并发症关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(9): 845 - 848.
- [23] 吴学平, 王海杰, 谭玉珍. 微小 RNA 对自噬的调控作用及其与心血管疾病发生发展的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(6): 565 - 568.
- [24] 陈琴, 黄铭涵, 张在保, 等. microRNA-503 在糖尿病大鼠心肌梗死后血管新生过程中的变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(3): 261 - 265.
- [25] 刘长征, 李静静, 焦涛, 等. MicroRNA-29 抑制胰岛素刺激的大鼠 L6 细胞葡萄糖吸收[J]. 基础医学与临床, 2013, 33(5): 562 - 566.
- [26] 王秀娟, 孙尧. 乏氧条件下 miR-29a 通过 AMPK 调控胰岛 β 细胞功能的研究[J]. 中国医学创新, 2014, 11(18): 69 - 71.
- [27] 梁国威, 宋燕, 邵冬华, 等. 初诊 2 型糖尿病患者血清中 miR-29a 和 miR-375 表达变化及其与糖、脂标志物相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(3): 475 - 478.
- [28] 田晓蕾, 于易. miR-29a 在妊娠期糖尿病中的表达及与血糖水平的相关性研究[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(11): 54 - 55.

收稿日期: 2017 - 05 - 19 修回日期: 2017 - 06 - 15 编辑: 石嘉莹