

不会破坏所测定的蛋白质,检测简便,特异性和灵敏度高,且可将传统方法检测不到的蛋白或多肽检出^[3,4]。细胞内数以万计的不同蛋白质及其裂解或修饰形式是细胞生理或病理活动的反映,这种蛋白质和蛋白质片段随着周围的血液和淋巴液进入循环,因而在血清蛋白质中,除大分、高丰度的驻留蛋白(resident protein)如白蛋白和其它载体蛋白(carrier protein)外,还有低丰度的小分子蛋白质或蛋白质片段,后者包含着大量的诊断信息^[5]。对照分析患者和正常人的质谱图,可发现在 30 个差异蛋白峰中,多数蛋白峰下调。如捕获到质荷比为 4903.01 蛋白可能是 MM 早期进展相关一种标志蛋白。因此,鉴定出这些蛋白分子,并进一步研究其构象、氨基酸组成及生物学功能,将有助于探讨疾病的发生机制,并为设计治疗靶点提供依据,对蛋白质数据库的进一步完善具有重要意义。

3.3 SELDI-TOF-MS 应用于临床研究为时不长,

且在多发性骨髓瘤中的研究国内尚无类似报道,本组病例不够多,虽能供统计学分析,也显示其可喜的前景,但仍有必要继续积累病例资料。

参考文献

- 1 Li J, Zhang Z, Rosenzweig J, et al. Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer [J]. Clin Chem, 2002, 48(8): 1296 - 1304.
- 2 Banez LL, Prasanna P, Sun L, et al. Diagnostic potential of serum proteomic patterns in prostate cancer[J]. J Urol, 2003, 170(2 Pt 1): 442 - 446.
- 3 Merchant M, Weinberger SR. Recent advancements in surface - enhanced laser desorption/ ionization - time of flight mass spectrometry [J]. Electrophoresis, 2000, 21(6): 1164 - 1177.
- 4 Srinivas PR, Srivastava S, Hanash S, et al. Proteomics in early detection of cancer[J]. Clin Chem, 2001, 47(10): 1901 - 1911.
- 5 Liotta LA, Ferrari M, Petricoin E. Clinical proteomics: written in blood [J]. Nature, 2003, 425(6961): 905.

[收稿日期 2009-03-18][本文编辑 韦挥德 黄晓红]

论 著

持续性皮下胰岛素输注对初诊 2 型糖尿病患者 β 细胞第一时相功能的影响

陈根本, 陈孺子, 陈坚贞, 林 权, 陈永松, 陈介东

基金项目:广东省第三批科技计划项目(编号:2008146)

作者单位:515638 广东潮安县人民医院内科(陈根本,陈孺子,陈坚贞,林 权);515041 汕头大学医学院第一附属医院内分泌科(陈永松);515438 揭西县棉湖华侨医院(陈介东)

作者简介:陈根本,大学本科,副主任医师,大内科副主任兼急诊科主任,研究方向:内分泌疾病急症处理。

E-mail: cgb3390463@126.com

[摘要] 目的 探讨持续性皮下胰岛素输注(CSII)对初诊 2 型糖尿病患者 β 细胞第一时相功能的影响。方法 将 42 例初诊 2 型糖尿病患者随机分为治疗组和对照组,治疗组采用 CSII,对照组仅皮下胰岛素注射,两组治疗前及治疗后 2 周采用 IVGTT 试验胰岛素曲线下面积进行疗效评估。结果 治疗组 2 周后,对照组及治疗组与治疗前对比 IVGTT 试验胰岛素曲线下面积均显著升高,治疗组比较对照组 IVGTT 试验胰岛素曲线下面积升高更明显,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 持续性皮下胰岛素输注能快速有效地提高初诊 2 型糖尿病患者 β 细胞第一时相胰岛素分泌功能。

[关键词] 持续性皮下胰岛素输注; 糖尿病; β 细胞

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)06-0561-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.06.06

Effect of continuous subcutaneous insulin infusion on the first - phase insulin secretion function of β cell in newly diagnosed type 2 diabetes' s patients CHEN Gen - ben, CHEN Ru - zi, CHEN Jian - zhen, et al. Depart-

ment of Internal Medicine, the Chaoan County People's Hospital, Guangdong 515638, China

[Abstract] **Objective** To study the effects of (CSII) on the first-phase insulin secretion function of β cell in newly diagnosed type 2 diabetes patients. **Methods** Forty-two newly diagnosed type 2 diabetes patients were randomly divided into therapy group and control group. The twenty-one patients in therapy group were treated with CSII, while 21 patients in control group were treated with insulin injection alone. Area under the curve of insulin (AUC) during IVGTT were compared between therapy group and control group. **Results** The AUC in control or therapy groups increased after week 2 of the treatment, and the AUC in therapy group were significantly better than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion** CSII in the treatment of newly diagnosed diabetes is effective for raising the first phase insulin secretion function of β -cell.

[Key words] CSII; Diabetes; β cell

2型糖尿病是一种缓慢进展性疾病,其发病的中心环节是胰岛素的抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷。胰岛素抵抗贯穿在2型糖尿病发生发展的始终, β 细胞分泌功能的缺陷则是其发病的必要条件,而 β 细胞功能逐渐衰竭又是糖尿病病情逐渐进展的驱动力。持续性高血糖为诱发和加重胰岛 β 细胞功能衰竭的最主要因素,还可进一步增加胰岛素抵抗。对 β 细胞功能和胰岛素敏感性的变化与糖尿病自然病程的关系及保护 β 细胞功能,改善胰岛素敏感性与防治糖尿病进展的研究已成为近年来糖尿病研究的热点。本研究通过观察新诊断的2型糖尿病患者接受短期胰岛素强化治疗前后胰岛 β 细胞对葡萄糖刺激后的胰岛素第一时相分泌的变化,了解葡萄糖毒性对胰岛 β 细胞功能及获得性胰岛素抵抗的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2005-01~2008-05新诊断的2型糖尿病患者(根据1999年WHO糖尿病诊断和分型标准),空腹血糖 >11.1 mmol/L,排除严重感染、严重肝肾疾病、心功能不全、糖尿病酮症酸中毒,未接受空腹降糖药、降脂药和胰岛素治疗。病例数为42例,均为住院治疗患者,将符合入选条件的42例患者随机分为治疗组21例和对照组21例。治疗组采用持续性皮下胰岛素输注(CSII),对照组仅多次皮下注射胰岛素治疗。

1.2 治疗及检验方法

1.2.1 病人饮食控制 1~3 d后,次日空腹一侧肘静脉以50%葡萄糖溶液50 ml行静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT),于葡萄糖输注完毕后1、2、4、6、10 min由套管针抽血查胰岛素。

1.2.2 强化胰岛素治疗 在IVGTT后立即进行,治疗组患者采用胰岛素泵(H-TRON Plus V-100型,瑞士制造)进行CSII,对照组采用多次皮下注射胰岛素治疗,即餐前短效胰岛素、睡前或晨早中效胰

岛素皮下注射。根据微量血糖仪监测血糖情况调整胰岛素剂量,目标血糖控制在空腹血糖(FPG) <6.1 mmol/L,餐后2 h血糖(2 h PG) <8.0 mmol/L。血糖的监测:胰岛素治疗24 h后,监测6~8次血糖,即三餐前、三餐后2 h、睡前及凌晨;或测5次,分别为空腹、三餐后2 h、睡前(简称一轮)。每2~3天监测一轮血糖并调整胰岛素量。在强化治疗2周后停止强化治疗,行第二次IVGTT试验,再次检测上述项目并随访;在第2次IVGTT实验后,患者在不采用任何降糖药的情况下随访,并按照血糖变化的情况进行不同的处理:(1)患者如在停止强化治疗后1周内,空腹血糖为4.0~6.0 mmol/L,餐后血糖4.4~8.0 mmol/L者被定义为成功者,继续在无口服降糖药物治疗下观察;(2)患者如在停止强化治疗后1周内多次(超过3次)餐后血糖(2hPG) ≥ 9 mmol/L者,被定义为失败者,加用口服降糖药,并随访;65岁以上者血糖可放宽至空腹 <7.8 mmol/L,非空腹 <11.1 mmol/L,下限不小于4.4 mmol/L。比较治疗、对照两组治疗前后的胰岛素分泌第一时相出现情况,即IVGTT后胰岛素曲线下面积等。

1.3 统计学处理

1.3.1 数据分析中采用的各种参数的计算公式: (1)IVGTT曲线下面积 $AUC_{0-10} = (S_0 + 2 \times S_1 + 2 \times S_2 + 8 \times S_3 + 7 \times S_{10})/2$; (2) S_0 、 S_1 、 S_2 、 S_3 、 S_{10} 分别代表0、1、2、3、10 min的胰岛素水平。

1.3.2 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用SPSS11.0统计软件进行分析。组间比较采用 t 检验,取 $\alpha = 0.05$ 为显著性检验标准。若曲线下面积呈非正态分布,统计学处理前,先进行对数转换。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组性别、病程、年龄,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组IVGTT评分比较 两组患者治疗前IVGTT评分比较治疗前差异无统计学意义($P >$

0.05)。治疗组治疗 2 周后与治疗前相比,差异有统计学意义($P < 0.01$)。对照组治疗 2 周后与治疗前相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗 2 周前后组间差值评分比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(月)
治疗组	21	11/10	59.14 ± 9.59	7.27 ± 2.59
对照组	21	10/11	58.21 ± 11.23	8.63 ± 2.36
t/χ^2	-	0.0952	0.7744	1.7786
P	-	0.7576	0.2886	0.0829

表 2 两组治疗前、后 IVGTT 量化评分比较及差值($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前 ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	治疗 2 周 ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	差值
治疗组	21	763 ± 323	1287 ± 495	457 ± 154
对照组	21	831 ± 386	1091 ± 287	164 ± 109
t	-	4.0626	2.477	7.1166
P	-	0.0002	0.0176	0.0000

3 讨论

3.1 胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能衰竭是 2 型糖尿病发病的两个最主要因素,胰岛 β 细胞功能缺陷在早期主要表现为胰岛素分泌第一时相消失^[1],随着病程进展, β 细胞功能逐渐衰竭,胰岛素第二时相曲线出现低平,胰岛素分泌量严重不足,最终出现胰岛 β 细胞功能丧失。而导致 β 细胞功能进行性衰退的原因则是由于持续存在的胰岛素抵抗加上葡萄糖毒性和脂毒性对胰岛 β 细胞功能的不断损伤,其中高血糖为诱发和加重上述变化的最主要因素^[2]。

3.2 本研究发现,治疗组或对照组间应用胰岛素干预治疗 2 周后,其 IVGTT 曲线下面积的 C 肽或胰岛素比治疗前要显著改善,而且治疗组改善情况要好于对照组,与既往多项研究相似^[3,4],说明对于早期初发的 2 型糖尿病应用 CSII 强化治疗,能显著恢复胰岛 β 细胞胰岛素第一分泌时相,其机制可能是在确诊 2 型糖尿病时,胰岛 β 细胞功能已经下降至原来的 50%,其后 β 细胞功能逐渐衰竭至丧失,在糖尿病早期 β 细胞的损伤常表现为患者胰岛素分泌第一时相的缺失^[5]。目前认为, β 细胞功能进行性

下降与慢性高血糖及血脂异常所致糖毒性和脂毒性关系密切,而糖毒性和脂毒性作用对胰岛 β 细胞功能的损害在糖尿病早期是部分可逆的。补充胰岛素可使高血糖得到有效控制,解除糖脂毒性的影响,使 β 细胞功能得到恢复,缓解糖尿病病情^[6]。胰岛素泵治疗带来的理想血糖控制则使胰岛素的这一作用更为明显。近年来一些对新诊断的 2 型糖尿病患者的研究显示,短期使用胰岛素泵强化治疗可使部分患者,甚至伴严重高血糖的患者重建“对饮食治疗的反应性”(即单纯饮食、运动治疗便可维持良好的血糖控制),诱导出一定时期的病情缓解期,多数患者恢复了不同程度的第一时相胰岛素分泌,说明早期的胰岛素泵强化治疗可使 2 型糖尿病自然病程向后倒退到几年前的“糖调节异常”阶段^[7]。进一步观察证明,强化治疗后胰岛 β 细胞功能显著改善,胰岛素抵抗减轻与高糖毒性和脂毒性得到迅速缓解和解除有关。

参考文献

- 1 Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia,2001, 44(8):929-945.
- 2 Purrello F, Rabuazza AM. Metabolic factors that affect beta cell function and survival[J]. Diabet Nutr Metab,2000,13(2):84-91.
- 3 李延兵,翁建平,许 雯,等. 短期持续胰岛素输注治疗对初诊 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2003,11(1):10-15.
- 4 Matheny ME, Shubina M, Kimmel ZM, et al. Treatment intensification and blood glucose control among hospitalized diabetic patients [J]. J Gen Intern Med,2008,23(2):184-189.
- 5 Vinik A. Advancing therapy in type 2 diabetes mellitus with early, comprehensive progression from oral agents to insulin therapy [J]. Clin Ther,2007,29(6 Pt 1):1236-1253.
- 6 Karter AJ, Moffet HH, Liu J, et al. Glycemic response to newly initiated diabetes therapies[J]. Am J Manag Care,2007,13(11):598-606.
- 7 Cook CB, Castro JC, Schmidt RE, et al. Diabetes care in hospitalized noncritically ill patients: more evidence for clinical inertia and negative therapeutic momentum[J]. J Hosp Med,2007,2(4):203-211.

[收稿日期 2009-02-15][本文编辑 韦挥德 刘京虹]