

# TNF- $\alpha$ 对短期胰岛素强化治疗诱导短病程 2型糖尿病长期缓解的预测作用

张波<sup>1</sup> 王亚非<sup>2</sup> 刘雪丽<sup>1</sup> 安雅莉<sup>1</sup> 巩秋红<sup>1</sup> 卜石<sup>1</sup> 帅英<sup>1</sup> 张金革<sup>1</sup> 李光伟<sup>1,3</sup>

**摘要** 目的:研究短病程2型糖尿病患者经短期胰岛素强化治疗获长期缓解的预测因素。方法:入选36例病程不超过半年的初诊2型糖尿病患者,给以2周的胰岛素强化治疗。强化治疗前及结束24h后分别进行标准餐试验和静脉葡萄糖耐量试验。治疗后不用任何降糖药物血糖能良好控制1年视为长期缓解。结果:长期缓解率为80.6%(29/36)。缓解组基线TNF- $\alpha$ 水平(1.86 $\pm$ 1.90ng/L, n=29)强化治疗后降至1.39 $\pm$ 2.18ng/L,  $P$ <0.001。未缓解组(n=7)TNF- $\alpha$ 水平无显著降低。 $\Delta$ TNF- $\alpha$ (基线-治疗后)水平与长期缓解显著正相关,  $r=0.428$ ,  $P=0.010$ 。结论:短期胰岛素强化治疗可使大多数患者长期缓解。TNF- $\alpha$ 下降幅度大的患者获长期缓解可能性大。

**关键词** 2型糖尿病;肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;胰岛素强化治疗;长期缓解

中图分类号:R493,R587.1 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2009)-06-0547-03

**Predictors of long-term remission induced by short-term intensive insulin treatment in type 2 diabetic patients of short course/ZHANG Bo, WANG Yafei, LIU Xueli, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2009, 24(6):547-549**

**Abstract Objective:** To investigate the predictors for the long-term remission of type 2 diabetes of short course induced by means of short-term intensive insulin treatment. **Method:** 36 cases of diabetic patients with high level of hyperglycemia and duration no more than 0.5 year received the two-week long intensive insulin treatment. Remission meant that the diabetic patients should maintain the desired glycaemic control without any hypoglycaemic agents within one year. **Result:** The remission rate was up to 80.6% (29/36). The TNF- $\alpha$  at baseline in remission group was 1.86 $\pm$ 1.90ng/L (n=29), and the level after intensive treatment decreased to 1.39 $\pm$ 2.18ng/L,  $P$ <0.001. No significant decrease was observed in non-remission group (n=7).  $\Delta$ TNF- $\alpha$  level (at baseline minus that after treatment) was positively correlated with the long-term remission event in Spearman analysis,  $r=0.428$ ,  $P=0.010$ . **Conclusion:** The long-term remission can be induced in most newly-diagnosed type 2 diabetic patients.  $\Delta$ TNF- $\alpha$  is the most important predictor for the long-term remission event.

**Author's address** Department of Endocrinology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, 100029

**Key words** type 2 diabetes; tumor necrosis factor; intensive insulin treatment; long-term remission

短期胰岛素强化治疗诱导2型糖尿病的长期缓解(临床康复)成为国内外研究的热点。有报告认为2型糖尿病病程是决定能否获得长期缓解的关键因素<sup>[1]</sup>。但就短病程的新发2型糖尿病而言,迄今未找到很好的长期缓解的预测指标。长期高血糖可以引起 $\beta$ 细胞分泌衰减并产生胰岛素抵抗。两者均可在高血糖经短期胰岛素强化治疗得到控制后发生逆转,从而诱导了长期缓解。而肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 在肥胖2型糖尿病胰岛素抵抗中占有中心地位,与 $\beta$ 细胞胰岛素分泌的关系近来又引起更多关注<sup>[2]</sup>,本研究探讨TNF- $\alpha$ 水平与短病程患者长期缓解的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2003年1月—2005年4月我院内分泌科住院的36例为初诊2型糖尿病患者,病程不超过0.5

年。入选标准:空腹血糖 $\geq 11.0$ mmol/L及/或PG2h $\geq 15.0$ mmol/L,除外1型糖尿病、酮症酸中毒、感染等应激情况。除外其他自身免疫疾病、肝肾疾病。入选患者均签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 静脉葡萄糖耐量试验**(intravenous glucose tolerance test, IVGTT):25g葡萄糖,0,1,2,3,5,10min分别取血测定血浆葡萄糖、胰岛素水平。IVGTT检查后予胰岛素泵(MiniMed507c或508, Medtronic, 美国)或多次皮下胰岛素注射强化治疗,空腹血糖(FPG)<6.5mmol/L和餐后2h血糖(PG2h)<8.0mmol/L为治疗达标,达标后维持治疗2周,停胰岛素治疗

1 卫生部中日友好医院内分泌代谢病中心,北京,100029

2 卫生部中日友好医院营养科

3 通讯作者

作者简介:张波,男,博士,副主任医师,硕士生导师

收稿日期:2009-04-08

24h 后重复基线检查。基线空腹血糖测定胰岛细胞抗体和谷氨酸脱羧酶抗体,进一步除外 1 型糖尿病。

基线及强化治疗后空腹血浆用 ELISA 方法测定 TNF- $\alpha$  (R&D Systems, 美国)。高敏试剂,灵敏度 0.12ng/L, TNF- $\alpha$  批内 CV5.3%—8.8%, 批间 CV10.8%—12.6%。

**1.2.2 随诊:**出院后继续饮食控制、适当运动、监测血糖。每周中等强度运动至少 5 次,每次至少 30min。中等强度的体力活动包括快走、打太极拳、骑车、园艺活动等。1 年时复查标准餐试验, FPG < 7.0mmol/L 及 PG2h < 10mmol/L 且 1 年内未服用降糖药物为长期缓解,否则为未缓解。

### 1.3 疗效评定

①胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index, HOMA-IR) 评估胰岛素抵抗,空腹血糖 (mmol/L)  $\times$  空腹胰岛素 (mU/L) / 22.5。②急性胰岛素反应 (acute insulin secretory response, AIR) 评估胰岛  $\beta$  细胞第一时相胰岛素分泌,用梯形法计算空腹基线到 IVGTT 10min 时胰岛素增加面积<sup>[3]</sup>。

### 1.4 统计学分析

非正态分布变量经取自然对数或开平方转为正态分布后进行统计分析。强化治疗前后变量均值差异显著性用配对  $t$  检验。长期缓解组与非缓解组变量均值差异显著性用单因素方差检验。相关分析用

Spearman 相关分析。计数资料分析用  $\chi^2$  检验。统计软件采用 SPSS 11.0。

## 2 结果

### 2.1 长期缓解组与未缓解组一般资料比较

1 年时无失访病例,缓解率 80.6% (29/36)。两组年龄、性别、BMI、治疗达标后维持时间、治疗最后 1 天胰岛素剂量差异无显著性意义,见表 1。

### 2.2 缓解组与未缓解组临床参数比较

见表 2。在两组中, HOMA-IR, AIR 治疗后均值较治疗前显著改善 ( $P < 0.01$ )。但组间比较,治疗前和治疗后差异均无显著性。治疗前 FPG 在两组中差异无显著性意义,治疗后缓解组 FPG 水平显著低于未缓解组。

TNF 水平与长期缓解的关系:缓解组基线 TNF 水平 ( $1.86 \pm 1.90$  ng/L,  $n=29$ ), 降至强化治疗后的  $1.39 \pm 2.18$  ng/L,  $n=29$ ,  $t=4.272$ ,  $P < 0.001$ 。未缓解组基线 TNF 水平 ( $1.32 \pm 1.40$  ng/L,  $n=7$ ), 治疗后为 ( $1.48 \pm 1.43$  ng/L,  $n=7$ ),  $t=-0.807$ ,  $P=0.456$ 。

相关分析显示基线 TNF 水平与长期缓解不相关 ( $r=0.240$ ,  $P=0.165$ ,  $n=36$ )。治疗后 TNF 水平与长期缓解不相关 ( $r=-0.015$ ,  $P=0.932$ ,  $n=36$ )。 $\Delta$  TNF $\alpha$  水平 (基线-治疗后) 与长期缓解显著正相关 ( $r=0.428$ ,  $P=0.010$ ,  $n=36$ )。

表 1 缓解组与未缓解组基线一般临床情况比较

| 组别              | 例数 | 性别(例) |   | 年龄<br>(岁)         | 体重指数<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 达标后<br>治疗时间(d)   | 治疗最后一天<br>胰岛素剂量(U/kg) | 病程<br>(月)       |
|-----------------|----|-------|---|-------------------|------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------|
|                 |    | 男     | 女 |                   |                              |                  |                       |                 |
| 缓解组             | 29 | 21    | 8 | 41.14 $\pm$ 14.07 | 26.95 $\pm$ 2.69             | 12.27 $\pm$ 2.41 | 0.56 $\pm$ 0.13       | 1.67 $\pm$ 1.71 |
| 未缓解组            | 7  | 5     | 2 | 47.43 $\pm$ 5.91  | 24.90 $\pm$ 4.41             | 11.26 $\pm$ 2.36 | 0.61 $\pm$ 0.12       | 3.02 $\pm$ 2.41 |
| F 值或 $\chi^2$ 值 |    | 0.003 |   | 1.318             | 2.965                        | 0.990            | 0.579                 | 3.015           |
| 组间 P 值          |    | 0.958 |   | 0.259             | 0.094                        | 0.327            | 0.452                 | 0.092           |

表 2 基线、强化治疗后缓解组与未缓解组临床参数比较

|      | 例数 | LnHoma-IR  | AIR(mU $\cdot$ min)                               | LnTNF(ng/L)                                      | FPG(mmol/L)                   |
|------|----|--|---|--|-------------------------------|
| 缓解组  | 29 |  |   |  |                               |
| 治疗前  |    | 1.67 $\pm$ 0.75(5.31) <sup>①</sup>               | 1.63 $\pm$ 2.02(2.66) <sup>②</sup>                | 0.62 $\pm$ 0.64(1.86) <sup>①</sup>               | 13.39 $\pm$ 3.12              |
| 治疗后  |    | 0.91 $\pm$ 0.53 <sup>③</sup> (2.48) <sup>①</sup> | 8.66 $\pm$ 3.85 <sup>③</sup> (75.00) <sup>②</sup> | 0.33 $\pm$ 0.78 <sup>③</sup> (1.39) <sup>①</sup> | 6.28 $\pm$ 0.74 <sup>③④</sup> |
| 未缓解组 | 7  |  |   |  |                               |
| 治疗前  |    | 1.57 $\pm$ 0.96(4.81) <sup>①</sup>               | 1.78 $\pm$ 2.15(3.17) <sup>②</sup>                | 0.28 $\pm$ 0.34(1.32) <sup>①</sup>               | 13.54 $\pm$ 3.13              |
| 治疗后  |    | 1.30 $\pm$ 0.78 <sup>⑤</sup> (3.67) <sup>①</sup> | 6.67 $\pm$ 3.94 <sup>⑤</sup> (44.49) <sup>②</sup> | 0.39 $\pm$ 0.36(1.48) <sup>①</sup>               | 6.97 $\pm$ 1.21 <sup>③</sup>  |

①括号内数值为该指标均数的反自然对数值;②括号内数值为该指标均数的平方值;③与治疗前比较  $P < 0.01$ ;④与未缓解组比较  $P < 0.05$ ;⑤与治疗前比较  $P < 0.05$

## 3 讨论

短期胰岛素强化治疗诱导初发 2 型糖尿病的缓解是一个值得深入探讨的课题。这给 2 型糖尿病的治疗提示了一种新的思路<sup>[4-6]</sup>。通过短期胰岛素强化治疗,迅速缓解高糖毒性,使初发 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能得以恢复,胰岛素抵抗获得改善。在控制饮食,适当运动的前提下,可依靠患者自身胰岛素的分泌,使血糖在较长时间内维持在理想水平。本

文发现短病程 2 型糖尿病患者,随访 1 年时缓解率高达 80.6%。病程大于 1 年的 2 型糖尿病,短期胰岛素强化治疗后的 1 年缓解率仅 11.1%,病程是影响长期缓解最重要的影响因素。强化治疗应选择病程在半年以内的初发 2 型糖尿病,这样会取得满意的治疗效果。本文中,缓解组病程平均值为 1.7 个月,未缓解组为 3.0 个月 ( $P > 0.05$ )。表明即使在短病程的患者中,也存在病程越短,缓解率越高的趋势。葡

葡萄糖对胰岛  $\beta$  细胞葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose stimulated insulin secretion, GSIS) 影响的恢复程度与其前超生理浓度葡萄糖中接触时间负相关, 时间越短, 恢复程度越大。这就可以解释为什么糖尿病病程是强化治疗糖尿病长期缓解最重要的预测因素。在 2 型糖尿病的早期阶段就采取强化干预措施使血糖正常, 防止出现不可逆的细胞功能改变, 也可以使葡萄糖失敏感状态得以逆转<sup>[7-9]</sup>。

另一个明显的特征是缓解组体重指数平均值为 27.0kg/m<sup>2</sup>, 高于未缓解组的 24.9kg/m<sup>2</sup>, 尽管差异无显著性意义, 但提示肥胖者短期强化治疗后长期缓解的可能性更大。在韩国学者的一项研究中<sup>[10]</sup>, 发现缓解组体重指数为 23.8kg/m<sup>2</sup>, 显著高于未缓解组的 22.6 kg/m<sup>2</sup> ( $P < 0.05$ )。如果按基线 BMI 分组, 受试者分为:  $< 20.0\text{kg/m}^2$ ,  $21.0\text{—}26.0\text{kg/m}^2$ ,  $> 27.0\text{kg/m}^2$  三组, 则长期缓解率分别为 9.0%, 31.4% 和 50.0%,  $P < 0.05$ 。基线 BMI 与长期缓解的相关性  $r = 0.36$ ,  $P < 0.05$ 。本文中如果按 BMI 分成  $< 27.0\text{kg/m}^2$ ,  $\geq 27.0\text{kg/m}^2$  两组, 长期缓解率分别为 1/7 (14.3%) 和 16/29 (55.2%) ( $P > 0.05$ )。BMI 与长期缓解的相关性为  $r = 0.324$ ,  $P = 0.054$ , 受标本量限制差异无显著性意义。

新近研究发现 TNF- $\alpha$  是肥胖相关 2 型糖尿病中胰岛素抵抗的中心环节。TNF- $\alpha$  通过作用于胰岛素信号转导系统, 减少酪氨酸磷酸化; 降低葡萄糖转运子 4 (GLUT4) 的表达及转运<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$  也参与胰岛  $\beta$  细胞上的胰岛素抵抗机制。新近研究开始关注 TNF- $\alpha$  对胰岛  $\beta$  细胞功能的直接影响。胰岛  $\beta$  细胞上存在 1 型 TNF 受体, 在 HIT-T15 胰岛  $\beta$  细胞系中 TNF- $\alpha$  可以显著抑制基础胰岛素分泌, GSIS 和胰岛素原 mRNA 的转录, 这种影响呈剂量依赖性。TNF- $\alpha$  对从成人胰腺分离的胰岛组织也有细胞毒性作用。这些发现表明, TNF- $\alpha$  可以直接抑制胰岛素分泌, 可以诱导细胞凋亡, 因此直接参与 2 型糖尿病胰岛细胞功能紊乱的形成<sup>[2]</sup>。强化治疗后 TNF- $\alpha$  显著下降, 胰岛素敏感性显著增加, GSIS 恢复程度也大于 TNF- $\alpha$  降幅低者。GSIS 和胰岛素敏感性的同时改善使葡萄糖处置能力接近正常, 可获得临床长期缓解。这可以解释,  $\Delta\text{TNF}\alpha$  (基线-治疗后) 与长期缓解显著正相关 ( $r = 0.428$ ,  $P = 0.010$ )。TNF- $\alpha$  下降幅度大者, 长期缓解可能性大。肥胖患者, TNF- $\alpha$  水平高, 这样肥胖患者, TNF 下降幅度大, BMI 与 TNF- $\alpha$  均与长期缓解相关有着内在的统一性。

运动在长期缓解的获得及维持中也发挥着重要作用。在对大鼠的研究中发现, 运动组大鼠脂肪组织中 TNF- $\alpha$  蛋白含量显著下降, 这可能是由于 TNF-

$\alpha$  具有促进脂肪分解的作用, 长期有氧运动过程中 TNF- $\alpha$  消耗增多, 从而造成脂肪组织中 TNF- $\alpha$  含量下降。而脂肪组织中 TNF- $\alpha$  蛋白含量的下降, 这说明脂肪组织中促进脂肪细胞凋亡的能力减弱, 更利于脂肪细胞的分化<sup>[12]</sup>。运动还可以提高具有改善胰岛素抵抗作用的另一种脂肪细胞因子-脂联素的表达<sup>[13]</sup>。综合性康复医疗, 如生活规律、膳食合理、控制体重、心理指导、运动锻炼、行为矫正, 对 2 型糖尿病长期缓解的维持至关重要<sup>[14]</sup>。

总之, 在短病程 (不超过半年) 的 2 型糖尿病患者中, 短期强化治疗可以使高达 80.6% 的患者获长期缓解。其中, 脂肪细胞因子 TNF- $\alpha$  下降幅度大、病程短、肥胖的患者获长期缓解成功可能性大。TNF- $\alpha$  在胰岛素强化治疗诱导 2 型糖尿病长期缓解的机制中有着重要地位。

## 参考文献

- [1] 张波, 安雅莉, 巩秋红, 等. 短期胰岛素强化治疗诱导 2 型糖尿病患者长期缓解的预测因素[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(2):134—138.
- [2] Zhao YF, Feng DD, Chen C. Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2006, 38(5—6):804—819.
- [3] Floch JPL, Escuyer P, Baudin E, et al. Blood glucose area under the curve: methodological aspects[J]. Diabetes Care, 1990, 13(2):172—175.
- [4] Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment[J]. Diabetes Care, 1997, 20(9):1353—1356.
- [5] 李光伟, 宁光, 周智广. 2 型糖尿病早期胰岛素强化治疗改善胰岛  $\beta$  细胞功能-是现实还是梦想 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(4):309—312.
- [6] Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of  $\beta$ -cell function [J]. Diabetes Care, 2004, 27(11):2597—2602.
- [7] Kilpatrick ED, Robertson RP. Differentiation between glucose-induced desensitization of insulin secretion and beta-cell exhaustion in the HIT-T15 cell line [J]. Diabetes, 1998, 47(4):606—611.
- [8] Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction[J]. J Clin Invest, 2003, 112(12):1788—1790.
- [9] Rustenbeck I, Wienbergen A, Bleck C. Desensitization of insulin secretion by depolarizing insulin secretagogues [J]. Diabetes, 2004, 53(2): S140—150.
- [10] Park S, Choi SB. Induction of long-term normoglycemia without medication in Korean type 2 diabetes patients after continuous subcutaneous insulin infusion therapy [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2003, 19(2):124—130.
- [11] Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance[J]. Diabetologia, 2003, 46(12): 1594—1603.
- [12] 焦广发, 何玉秀, 陈玉娟. 长期有氧游泳运动对大鼠脂肪组织 TNF- $\alpha$  含量和 PPAR $\gamma$  蛋白表达量的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(9):779—781.
- [13] 邹利江, 屈红林. 脂联素在运动疗法防治 2 型糖尿病中的干预研究[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(10):960—后插 2.
- [14] 余秀兰, 陈伟强, 赵华云, 等. 运动治疗对伴代谢综合征高血压患者疗效、血内皮素及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(6):547—548.