

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.04.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211029.1235.013.html\(2021-10-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211029.1235.013.html(2021-10-29))

## 住院 2 型糖尿病患者皮下胰岛素泵降糖后 血糖波动的影响因素分析\*

刘晴晴,孙殿静,侯丽萍,徐怡,荣义华

(衡水市人民医院/哈励逊国际和平医院内分泌科,河北衡水 053000)

**[摘要]** **目的** 分析住院 2 型糖尿病患者皮下胰岛素泵强化降糖后血糖波动的影响因素,为临床治疗提供预测因素从而更好地控制血糖。**方法** 选取 2018 年 11 月至 2020 年 6 月于该院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 165 例,入院给予皮下胰岛素泵强化降糖,血糖达标后给予撤泵,其中 96 例患者给予地特+门冬胰岛素注射液(Det+Asp),69 例患者给予门冬胰岛素 30 注射液(Asp30)。皮下注射胰岛素 3 d 后,于第 4 天记录餐后血糖波动幅度(aPPGE)。以 aPPGE=2.2 mmol/L 为临界值,将患者分为组 1(aPPGE<2.2 mmol/L)和组 2(aPPGE≥2.2 mmol/L)。比较两组的一般临床资料、撤泵当日的血糖变异指标:血糖水平的标准差(bSDBG)、bPPGE、最大血糖波动幅度(bLAGE)。相关分析采用 Pearson 或 Spearman 相关分析,采用多因素 logistic 回归分析确定 aPPGE 的影响因素。**结果** 组 1 有 74 例,组 2 有 91 例。组 2 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显高于组 1( $Z=-2.046, P=0.041$ )。组 2 胰岛功能指数对数值[Lg(HOMA-β)]明显低于组 1( $Z=3.295, P=0.001$ )。组 2 撤泵当日 bSDBG、bPPGE、bLAGE 明显高于组 1( $t=-3.161, P=0.002; Z=-2.574, P=0.010; t=-2.743, P=0.007$ )。aPPGE 与 Lg(HOMA-β)呈负相关( $r=-0.166, P=0.034$ ),与 HOMA-IR 无明显相关性( $P>0.05$ ),与 bSDBG、bPPGE、bLAGE 呈正相关( $r=0.243, 0.209, 0.186, P=0.002, 0.008, 0.018$ )。Lg(HOMA-β)为减少 aPPGE 波动的保护性因素[OR(95%CI):0.043(0.009, 0.193),  $P<0.001$ ], HOMA-IR、bSDBG 为 aPPGE 波动的危险因素[OR(95%CI):4.650(2.071, 10.440),  $P<0.001$ ; OR(95%CI):4.013(1.653, 9.747),  $P=0.002$ ]。**结论** 住院 2 型糖尿病患者经皮下胰岛素泵强化降糖后的血糖波动主要受胰岛 β 细胞功能、胰岛素抵抗及撤泵时 bSDBG 的影响。

**[关键词]** 2 型糖尿病;胰岛素;血糖波动;血糖变异;影响因素**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)04-0601-05

## Analysis of factors influencing blood glucose fluctuations after hypoglycemic therapy with subcutaneous insulin pump in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus\*

LIU Qingqing, SUN Dianjing, HOU Liping, XU Yi, RONG Yihua

(Department of Endocrinology, Hengshui Peolpe's Hospital/Harrison International Peace Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the factors influencing blood glucose fluctuation after intensive hypoglycemic therapy with subcutaneous insulin pump in hospitalized patients with type 2 diabetic, and to provide predictors for clinical treatment so as to better control blood glucose. **Methods** A total of 165 patients with type 2 diabetes mellitus hospitalized in the endocrinology department of this hospital from November 2018 to June 2020 were selected. Subcutaneous insulin pumps were given on admission for intensive hypoglycemic therapy, and the pumps were withdrawn after the blood glucose reached the standard. Among them, 96 patients were given Det+Menthol insulin injection (Det+Asp), and the other 69 patients were given Menthol insulin 30 injection (Asp30). After subcutaneous insulin injection for three days, the amplitude of postprandial glucose fluctuations (aPPGE) was recorded on the fourth day. Using aPPGE=2.2 mmol/L as the threshold value, patients were divided into group one (aPPGE<2.2 mmol/L) and group two (aPPGE≥2.2 mmol/L). The general clinical data and glucose variables on the day of pump withdrawal, including standard deviation of blood glucose (bSDBG), bPPGE, and maximum blood glucose fluctuation amplitude (bLAGE) were compared

\* 基金项目:河北省医学科学研究课题(20200184)。 作者简介:刘晴晴(1988-),主治医师,硕士,主要从事糖尿病、甲状腺疾病研究。

between the two groups. Correlation analysis was performed using Pearson or Spearman correlation analysis, and multi-factor logistic regression analysis was used to determine the factors influencing aPPGE.

**Results** There were 74 cases in group one and 91 cases in group two. The insulin resistance index (HOMA-IR) in group two was significantly higher than that in group one ( $Z = -2.046, P = 0.041$ ). The logarithm of the  $\beta$  cell function index [ $\text{Lg}(\text{HOMA-}\beta)$ ] in group two was significantly lower than that in group one ( $Z = 3.295, P = 0.001$ ). The bSDBG, bPPGE and bLAGE on the day of pump withdrawal in group two were significantly higher than those in group one ( $t = -3.161, P = 0.002; Z = -2.574, P = 0.010; t = -2.743, P = 0.007$ ). aPPGE was negatively correlated with  $\text{Lg}(\text{HOMA-}\beta)$  ( $r = -0.166, P = 0.034$ ), had no significant correlation with HOMA-IR ( $P > 0.05$ ), while was positively correlated with bSDBG, bPPGE and bLAGE ( $r = 0.243, 0.209, 0.186, P = 0.002, 0.008, 0.018$ ).  $\text{Lg}(\text{HOMA-}\beta)$  was a protective factor for reducing the fluctuation of aPPGE [ $OR(95\%CI): 0.043(0.009, 0.193), P < 0.001$ ], and HOMA-IR, bSDBG were risk factors for the fluctuation of aPPGE [ $OR(95\%CI): 4.650(2.071, 10.440), P < 0.001; OR(95\%CI): 4.013(1.653, 9.747), P = 0.002$ ]. **Conclusion** Glycemic fluctuations after intensive hypoglycemic therapy by subcutaneous insulin pump in hospitalized patients with type 2 diabetic are mainly influenced by islet  $\beta$ -cell function, insulin resistance and bSDBG at the time of pump withdrawal.

**[Key words]** type 2 diabetes mellitus; insulin; glucose fluctuation; glycemic variability; influencing factor

住院 2 型糖尿病患者因院外血糖控制差在入院后往往给予皮下胰岛素泵强化降糖,在血糖达标后予以撤泵并改为皮下胰岛素注射方案,但在诊疗过程中发现患者的血糖波动情况不一,究竟是哪些因素影响了血糖波动从而最终影响临床疗效需要进一步探讨。血糖波动也称血糖变异性,近年来受到极高的重视。目前学界已认识到,只用糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、餐后血糖(PPG)、低血糖事件等无法全面解释糖尿病并发症的发生、发展。MONNIER 等<sup>[1]</sup>提出血糖波动是独立于 HbA1c、FBG、PPG 之外的血糖变化信息。以往研究多以动态血糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS)提供的血糖变异指标来比较不同降糖方案、胰岛  $\beta$  细胞功能、生活方式等因素对血糖波动的影响<sup>[2-5]</sup>,但由于 CGMS 成本较高、操作相对复杂,不易普及。我国于 2017 年制订了《糖尿病患者血糖波动管理专家共识》<sup>[6]</sup>(以下简称共识),其中提出了由自我血糖监测(self-monitoring of blood glucose, SMBG)来计算日内血糖变异指标,包括血糖水平的标准差(standard-deviation of blood glucose, SDBG)、餐后血糖波动幅度(postprandial glucose excursion, PPGE)、最大血糖波动幅度(largest amplitude of glycemic excursions, LAGE)。本研究选用了由 SMBG 计算得出的血糖变异指标来代表血糖波动情况。其中,由于 PPGE 与 CGMS 的血糖波动指标具有良好的相关性,又是影响糖尿病并发症发生、发展的重要因素<sup>[7]</sup>,故本研究着重分析影响 PPGE 的因素,以指导临床医生更早地发现或改善这些因素从而提高临床治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 11 月至 2020 年 6 月于本院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 165 例。诊断标准:糖尿病

诊断符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准。入组标准:院外应用  $\geq 2$  种降糖药物且经过饮食控制及运动血糖仍控制不佳[FBG  $\geq 9.0$  mmol/L, 餐后 2 h 血糖(2 h PG)  $\geq 11.0$  mmol/L]的 2 型糖尿病患者。排除标准:(1)已知对胰岛素过敏者;(2)合并糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态者;(3)合并严重糖尿病慢性并发症者;(4)合并肝肾功能不全、心力衰竭、感染者等。剔除标准:(1)撤皮下胰岛素泵改为皮下胰岛素治疗后住院时间小于 4 d 者;(2)住院血糖监测次数小于 7 次/天者。患者均签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 胰岛素泵治疗和撤泵后的胰岛素治疗

入选患者均给予糖尿病饮食,进行糖尿病知识宣教、运动指导,入院当天开始停用院外降糖药物,给予皮下胰岛素泵(美国美敦力公司 712E 型)持续皮下输注(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)门冬胰岛素注射液(丹麦诺和诺德公司)强化治疗。起始剂量按  $0.4 \sim 0.6 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  计算,根据院外血糖情况、口服降糖药种类等适当增减总量的 10%。其中全天量的 50%为基础量,剩下 50%为三餐前负荷量。依据 SMBG 指标调整胰岛素泵用量,并根据不同患者的血糖监测情况选择联合二甲双胍肠溶胶囊(每粒 0.5 g, 每天 3 次)或阿卡波糖片(每片 50 mg 或 100 mg, 3 次/天)。其余种类口服降糖药物本研究不予以加入。血糖达到预期值予以撤泵,预期血糖为 FBG  $5.0 \sim 8.0$  mmol/L, 2 h PG  $7.0 \sim 10.0$  mmol/L。临床住院 2 型糖尿病患者在皮下胰岛素泵强化降糖后多给予“三短一长”或预混胰岛素多次皮下注射两个方案,不同治疗方案对血糖波动是否会产生影响亦需明确。在撤皮下胰岛素泵后,96 例患者给予地特胰岛素注射液(丹麦诺和诺德公司)+门冬胰

胰岛素注射液,三餐时皮下注射(Det+Asp);69例患者给予门冬胰岛素30注射液(丹麦诺和诺德公司),2次/天,早晚餐时皮下注射(Asp30)。分配到Det+Asp治疗的患者三餐时门冬胰岛素用量与撤泵时餐时负荷量等量转换,地特胰岛素用量与基础量等量转换。分配到Asp30治疗的患者门冬胰岛素30注射液早餐前剂量=[CSII早餐前剂量+(6:00-18:00的基础量)+CSII午餐前量];晚餐前剂量=[CSII晚餐前剂量+(18:00-6:00基础量)]<sup>[8]</sup>。转换后依据血糖调整胰岛素用量。

1.2.2 研究分组

撤泵后所有入组患者皮下胰岛素注射3d,依据撤泵后第4天的aPPGE将患者分为两组,界值为2.2mmol/L,<2.2mmol/L为组1,≥2.2mmol/L为组2<sup>[7]</sup>。

1.2.3 观察指标

记录两组患者性别、年龄、病程、体重指数(BMI)、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、丙氨酸氨基转移酶(AST)、血清肌酐(Scr)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化清蛋白比值(glycosylated albumin ratio,GAR)、HbA1c(高效液相色谱法)、FPG、空腹C肽、联合口服降糖药物(二甲双胍、阿卡波糖)等指标。记录每日多点指尖血糖:三餐前、三餐后2h、睡前血糖。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=1.5+FBG×空腹C肽/2800,胰岛功能指数(HOMA-β)=0.27×空腹C肽/(FBG-3.5)<sup>[9]</sup>。记录撤泵当日及撤泵后第4天的日内血糖变异指标(SDBG、PPGE、LAGE)、当日胰岛素总量(total insulin,Tins)及当日最小血糖数值(minimum blood glucose,minGlu),其中SDBG为1天内多点血糖的标准差,PPGE为三餐

后2h的血糖与其相应餐前血糖差值绝对值的平均值,LAGE为日内最大和最小血糖值之差<sup>[2]</sup>。撤泵当日的血糖变异指标标记为bSDBG、bPPGE、bLAGE,Tins标记为bTins,当日minGlu标记为bminGlu;给予撤泵后第4天的血糖变异指标标记为aSDBG、aPPGE、aLAGE,Tins简写为aTins,minGlu标记为aminGlu。日内多点血糖由稳豪倍优型血糖仪(强生医疗器械有限公司)测定。

1.3 统计学处理

用SPSS24.0统计软件进行统计学分析,符合正态分布及方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本t检验;不符合正态分布及方差齐性的计量资料以中位数及其四分位数[M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]表示,组间比较采用Mann-Whitney检验。计数资料以频数和率表示,组间比较采用χ<sup>2</sup>检验。相关性分析采用Pearson相关分析或Spearman相关分析。采用多因素logistic回归分析日内血糖波动的危险因素,计算OR值及其95%CI。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较

根据aPPGE将患者分为两组,其中组1有74例(aPPGE<2.2mmol/L),组2有91例(aPPGE≥2.2mmol/L)。两组患者年龄、性别、病程、BMI、ALT、AST、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Scr、HbA1c水平及GAR、bTins、bminGlu比较,差异均无统计学意义(P>0.05);组2患者HOMA-IR明显高于组1(Z=-2.046,P=0.041),Lg(HOMA-β)明显低于组1(Z=3.295,P=0.001);两组患者口服药物构成、应用胰岛素种类构成比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表1。

表1 两组患者一般临床资料比较

指标	组1(n=74)	组2(n=91)	t/Z	P
年龄[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),岁]	61(52,67)	58(52,66)	-0.668	0.504
性别(男/女,n/n)	35/39	51/40	1.645	0.200
病程[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),年]	7.5(2.5,12.5)	8.0(2.5,12.5)	-0.329	0.742
BMI[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),kg/m <sup>2</sup> ]	26.10(24.4,29.3)	26.90(25.0,28.1)	-0.155	0.877
ALT( $\bar{x} \pm s$ ,U/L)	19.53±6.74	18.63±7.16	0.820	0.413
AST[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),U/L]	16(13,19)	16(13,18)	-0.604	0.546
TC( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	4.82±1.22	4.75±1.10	0.422	0.674
TG[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mmol/L]	1.82(1.07,2.51)	1.47(1.02,2.17)	-0.993	0.321
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	1.14±0.31	1.21±0.31	-1.469	0.144
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	2.99±0.91	3.06±0.85	-0.510	0.611
GAR( $\bar{x} \pm s$ ,%)	27.20±7.95	27.75±6.32	-0.481	0.631
Scr[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),μmol/L]	57.30(51.1,62.2)	61.25(53.1,71.5)	-1.348	0.178
HbA1c( $\bar{x} \pm s$ ,%)	9.30±2.01	9.48±1.62	-0.629	0.530
HOMA-IR[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	2.21(1.98,2.54)	2.36(2.01,2.91)	-2.046	0.041
Lg(HOMA-β)( $\bar{x} \pm s$ )	1.63±0.31	1.47±0.28	3.295	0.001
bTins( $\bar{x} \pm s$ ,IU)	32.11±8.85	33.49±8.30	-1.024	0.307
bminGlu( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	6.37±0.91	6.33±1.00	0.289	0.773

续表 1 两组患者一般临床资料比较

指标	组 1(n=74)	组 2(n=91)	t/Z	P
口服药物情况[n(%)]			—	0.378
1	3(4.0)	6(6.6)		
2	15(20.3)	21(23.1)		
3	3(4.0)	4(4.4)		
4	9(12.2)	6(6.6)		
5	41(55.4)	46(50.5)		
6	3(4.0)	8(8.8)		
胰岛素种类[n(%)]			0.083	0.774
Det+Asp	44(59.4)	52(57.1)		
Asp30	30(40.5)	39(42.8)		

口服药分类 1:未口服二甲双胍肠溶胶囊和阿卡波糖片;2:未口服二甲双胍肠溶胶囊,口服阿卡波糖片 50 mg,每天 3 次;3:未口服二甲双胍肠溶胶囊,口服阿卡波糖片 100 mg,每天 3 次;4:口服二甲双胍肠溶胶囊 0.5 g,每天 3 次,未口服阿卡波糖片;5:口服二甲双胍肠溶胶囊 0.5 g,每天 3 次,口服阿卡波糖片 50 mg,每天 3 次;6:口服二甲双胍肠溶胶囊 0.5 g,每天 3 次,口服阿卡波糖片 100 mg,每天 3 次;—:Fisher 精确概率法,无数据。

## 2.2 两组患者各时间点血糖变异指标、胰岛素及最小血糖比较

组 2 患者撤泵当日 bSDBG、bPPGE、bLAGE 高于组 1,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。组 2 撤泵后第 4 天 aSDBG、aPPGE、aLAGE 高于组 1,aminGlu 低于组 1,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组 aTins 无明显差异( $P > 0.05$ ),见表 3。

## 2.3 aPPGE 与其他变量的相关性分析

aPPGE 与年龄、病程、BMI、ALT、AST、TC、TG、HDL-C、LDL-C、GAR、Scr、HbA1c、HOMA-IR、bminGlu、bTins 均无明显相关性( $P > 0.05$ ),与 Lg

(Homa- $\beta$ )呈负相关( $r = -0.166, P = 0.034$ ),与 bSDBG、bPPGE、bLAGE 呈正相关( $r = 0.243, P = 0.002; r = 0.209, P = 0.008; r = 0.186, P = 0.018$ ),见表 4。

表 2 两组间患者撤泵当日血糖变异指标比较(mmol/L)

组别	n	bSDBG ( $\bar{x} \pm s$ )	bPPGE [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	bLAGE ( $\bar{x} \pm s$ )
组 1	74	1.43 $\pm$ 0.41	1.9(1.4,2.4)	3.98 $\pm$ 1.17
组 2	91	1.63 $\pm$ 0.39	2.2(1.7,3.0)	4.44 $\pm$ 1.00
t/Z		-3.161	-2.574	-2.743
P		0.002	0.010	0.007

表 3 两组间患者撤泵后第 4 天血糖变异指标、胰岛素及最小血糖比较

组别	n	aSDBG [ $M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$ ]	aPPGE [ $M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$ ]	aLAGE ( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	aTins ( $\bar{x} \pm s, \text{IU}$ )	aminGlu ( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )
组 1	74	1.30(1.10,1.60)	1.60(1.20,2.00)	3.75 $\pm$ 1.06	32.37 $\pm$ 9.79	6.38 $\pm$ 0.95
组 2	91	2.00(1.70,2.20)	2.95(2.50,3.300)	5.55 $\pm$ 1.19	33.98 $\pm$ 8.80	5.94 $\pm$ 0.98
t/Z		-8.76	-10.972	-10.082	-1.103	2.905
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.272	0.004

表 4 aPPGE 与其他变量的相关性分析

变量	年龄	病程	BMI	ALT	AST	TC	TG	HDL-C	LDL-C	
r	-0.031	0.003	-0.019	-0.105	-0.091	0.011	-0.136	0.125	0.086	
P	0.690 <sup>a</sup>	0.972 <sup>a</sup>	0.808 <sup>a</sup>	0.182 <sup>a</sup>	0.246 <sup>a</sup>	0.891 <sup>b</sup>	0.083 <sup>a</sup>	0.112 <sup>b</sup>	0.276 <sup>b</sup>	
变量	GAR	Scr	HbA1c	Lg(HOMA- $\beta$ )	HOMA-IR	bminGlu	bSDBG	bPPGE	bLAGE	bTins
r	0.117	0.013	0.115	-0.166	0.105	-0.016	0.243	0.209	0.186	0.049
P	0.137 <sup>a</sup>	0.868 <sup>a</sup>	0.142 <sup>b</sup>	0.034 <sup>b</sup>	0.182 <sup>a</sup>	0.836 <sup>b</sup>	0.002 <sup>a</sup>	0.008 <sup>a</sup>	0.018 <sup>b</sup>	0.533 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:Spearman 相关性分析所得 P 值;<sup>b</sup>:Pearson 相关性分析所得 P 值。

## 2.4 aPPGE 影响因素的 logistic 回归分析

以 aPPGE 是否小于 2.2 mmol/L 为因变量(aPPGE < 2.2 mmol/L = 0, aPPGE  $\geq$  2.2 mmol/L = 1),将可能影响 aPPGE 的因素:Lg(HOMA- $\beta$ )、HOMA-

IR、bSDBG、bPPGE、bLAGE 引入 logistic 回归模型,其中 Lg(Homa- $\beta$ )、Homa-IR、bSDBG、bPPGE、bLAGE 为连续性变量,采用向前 LR 回归方法分析,以  $\alpha < 0.05$  为入选标准,最终进入方程的自变量为

Lg(HOMA- $\beta$ )、HOMA-IR、bSDBG, 其中 Lg(HOMA- $\beta$ )为减少 aPPGE 波动的保护性因素[OR(95%CI):0.043(0.009,0.193), $P < 0.001$ ], HOMA-IR、bSDBG 为 aPPGE 波动的危险因素[OR(95%CI):4.650(2.071,10.440), $P < 0.001$ ;OR(95%CI):4.013(1.653,9.747), $P = 0.002$ ],见表 5。

表 5 aPPGE 影响因素的 logistic 回归分析

因素	<i>b</i>	SE	Wald	<i>P</i>	OR(95%CI)
HOMA-IR	1.537	0.413	13.866	<0.001	4.650(2.071,10.440)
Lg(HOMA- $\beta$ )	-3.154	0.770	16.778	<0.001	0.043(0.009,0.193)
bSDBG	1.390	0.453	9.423	0.002	4.013(1.653,9.747)

### 3 讨论

近年来对血糖波动即血糖变异的认识逐渐加深<sup>[10-12]</sup>。学者认识到控制血糖已不再仅仅是 HbA1c、FBG、PPG 达标及减少低血糖事件的发生频率,因为即使有着良好的 HbA1c 控制也可能发生糖尿病并发症<sup>[13-14]</sup>。现用来评估血糖波动的监测方法主要为 CGMS 和 SMBG,其中由 CGMS 获得的平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursion, MAGE)已被公认为评估血糖波动的“金标准”。此外,共识中提出 SMBG 与动态血糖有较好的相关性,且国内外均有研究证实相关结论<sup>[15-16]</sup>。本研究采用了由 SMBG 计算出的日内血糖变异指标来反映血糖波动。ROSEN-STOCK 等<sup>[17]</sup>将 PPG<2.2 mmol/L 作为截点进行研究。急性 PPG 峰值引起的氧化应激可造成大血管损伤<sup>[18]</sup>,并可能加重心血管疾病<sup>[19]</sup>。WANG 等<sup>[20]</sup>研究结果显示,MAGE 与 PPG 具有良好的相关性。另有研究同样证实,MAGE 与 PPG 及午餐后与晚餐后点血糖水平均呈明显正相关<sup>[21]</sup>。由此可见,PPG 无论在糖尿病并发症影响方面还是在评估血糖变异方面的作用不容忽视。

本研究结果显示,住院 2 型糖尿病患者撤泵后 PPG 波动的主要影响因素是胰岛  $\beta$  细胞功能、胰岛素抵抗及撤泵时的 bSDBG。其中胰岛素抵抗、bSDBG 为血糖波动的危险因素,而相对好的胰岛  $\beta$  细胞功能是减少 PPG 波动的保护因素。周淑晶<sup>[22]</sup>研究发现,MAGE 与 HOMA-IR 呈正相关( $r = 0.405$ , $P < 0.05$ ),与 HOMA- $\beta$  呈负相关( $r = -0.526$ , $P < 0.05$ )。PENG 等<sup>[23]</sup>研究亦得到相似结果。另外,撤泵时的血糖波动程度亦不容忽视,本研究显示以 SDBG 最为明显。本研究中撤泵时血糖预期目标为 FBG 5~8 mmol/L、PPG 7~10 mmol/L,由此可见撤泵时仅参考 FBG、PPG 是不够的,还需结合撤泵当日的 SDBG,尤其在患者同时有胰岛素抵抗、相对较差的胰岛  $\beta$  细胞功能时,可以适当延长佩戴皮下胰岛素泵的时间来减少撤泵后的血糖波动问题。区洪炎等<sup>[24]</sup>研究结果显示,1 周胰岛素强化治疗可促进胰岛  $\beta$  细胞休

整,其中 CSII 亚组血糖达标更快。WANG 等<sup>[25]</sup>研究发现,随着降糖治疗的进行,在解除持续高血糖对胰岛  $\beta$  细胞的损伤后,已经发生去分化现象的胰岛  $\beta$  细胞,可以从分化的其他类型细胞重新变为具有正常胰岛  $\beta$  细胞功能的细胞。

本研究未发现撤泵后不同胰岛素降糖方案及联合口服药情况(本研究仅限于二甲双胍或阿卡波糖)对血糖波动的影响。从口服药物构成比可看出二甲双胍肠溶胶囊(0.5 g,每天 3 次)联合口服阿卡波糖片(50 mg,每天 3 次)者与未口服二甲双胍肠溶胶囊但口服阿卡波糖片(50 mg,每天 3 次)者所占比例最大,在两组中分别各占 55.4%、20.3%与 50.5%、23.1%。国外糖尿病 PPG 管理指南中提到几种药效学上优先降低 PPG 的药物<sup>[26]</sup>: $\alpha$  糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4(DDP-4)抑制剂、格列奈类、短效磺脲类、胰升糖素样多肽-1(GLP-1)类似物、短效人胰岛素/速效胰岛素类似物、预混人胰岛素/胰岛素类似物。另有研究报道,阿卡波糖可减少 PPG 的漂移<sup>[27]</sup>。故临床上应该重视相关药物的应用以减少血糖波动。

综上所述,本文主要以住院 2 型糖尿病患者皮下胰岛素泵强化降糖之后的短期治疗作为研究阶段,探讨了影响 PPG 波动的因素。结果显示,PPG 波动主要受胰岛  $\beta$  细胞功能、胰岛素抵抗及撤泵时的 bSDBG 的影响,对于胰岛素抵抗明显、胰岛  $\beta$  细胞功能相对差的患者,可延长佩戴皮下胰岛素泵时间,进一步改善胰岛  $\beta$  细胞功能,减少胰岛素抵抗,使撤泵后血糖控制得以保障。

### 参考文献

- [1] MONNIER L, COLETTE C, OWENS D R. Integrating glycaemic variability in the glycaemic disorders of type 2 diabetes: a move towards a unified glucose tetrad concept[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2009, 25(5): 393-402.
- [2] 黎健南. DPP-4 抑制剂对胰岛素治疗 2 型糖尿病患者血糖波动的影响[D]. 湛江: 广东医科大学, 2015.
- [3] 翟小方, 李惠琴, 苏晓飞, 等. 应用动态血糖监测评价甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病患者血糖控制的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(4): 272-275.
- [4] 祝聪. 运用动态血糖监测系统评估糖尿病患者血糖波动与糖化血红蛋白及胰岛功能的关系[D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [5] 吴秋霞, 蒋兰兰, 沈赞, 等. 胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者适量饮酒后的血糖波动及其影响因素[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(7): 569-572.

- [6] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者血糖波动管理专家共识[J]. 药品评价, 2017, 14(17): 5-8, 14.
- [7] 刘涛, 姬秋和. 餐后血糖波动幅度在自我血糖监测中的管理价值(附案例点评)[J]. 药品评价, 2018, 15(1): 14-19.
- [8] 《2 型糖尿病起始胰岛素后方案转换的临床指导建议》编写委员会. 2 型糖尿病起始胰岛素后方案转换的临床指导建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(2): 97-102.
- [9] 祝盼. 住院 2 型糖尿病患者空腹低血糖情况及肾小球滤过率影响因素分析[D]. 青岛: 青岛大学, 2020.
- [10] SARTORE G, CHILELLI N C, BURLINA S, et al. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(3): 437-442.
- [11] BENALIA M, ZELLER M, MOUHAT B, et al. Glycaemic variability is associated with severity of coronary artery disease in patients with poorly controlled type 2 diabetes and acute myocardial infarction[J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45(5): 446-452.
- [12] 余芳. 2 型糖尿病患者血糖波动与踝肱指数的相关性分析[J]. 中国现代医生, 2017, 55(27): 12-15.
- [13] 周健, 贾伟平, 马晓静, 等. 糖化血红蛋白控制理想的 2 型糖尿病患者血糖波动特征及其与微量白蛋白尿的关系[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(42): 2977-2981.
- [14] ZHOU J J, KOSKA J, BAHN G, et al. Glycaemic variation is a predictor of all-cause mortality in the Veteran Affairs Diabetes Trial[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2019, 16(2): 178-185.
- [15] 吕丽芳, 王椿, 刘关键, 等. 自我血糖监测对预测糖调节异常者与糖尿病患者的日内血糖波动的价值[J]. 四川大学学报(医学版), 2011, 42(1): 95-100.
- [16] RAMA CHANDRAN S, TAY W L, LYE W K, et al. Beyond HbA1c: comparing glycemic variability and glycemic indices in predicting hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2018, 20(5): 353-362.
- [17] ROSENSTOCK J, SORLI C H, TRAUTMANN M E, et al. Once-weekly efpeglenatide dose-range effects on glycemic control and body weight in patients with type 2 diabetes on metformin or drug naive, referenced to liraglutide[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(9): 1733-1741.
- [18] ARYANGAT A V, GERICH J E. Type 2 diabetes: postprandial hyper-glycemia and increased cardiovascular risk[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 6: 145-155.
- [19] CERIELLO A, HANEFELD M, LEITER L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(19): 2090-2095.
- [20] WANG C, LV L, YANG Y, et al. Glucose Fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2012, 76(6): 810-815.
- [21] 卢燕红, 龙杰文, 谢明, 等. 2 型糖尿病患者住院期间血糖波动相关因素分析[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(4): 450-452.
- [22] 周淑晶. 血糖波动对 2 型糖尿病冠脉病变严重程度的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [23] PENG C S, CAO Y A, TIAN Y H, et al. Features of continuous glycemic profile and glycemic variability in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 134: 106-112.
- [24] 区洪炎, 罗导航, 刘娟, 等. 不同胰岛素强化治疗时间和模式对 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(5): 326-330.
- [25] WANG Z, YORK N W, NICHOLS C G, et al. Pancreatic  $\beta$  cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(5): 872-882.
- [26] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 256-268.
- [27] VAN DE LAAR F A, LUCASSEN P L, AKKERMANS R P, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): CD003639.