

· 规范与指南 ·

2 型糖尿病胰岛 β 细胞功能评估与保护 临床专家共识

中华医学会糖尿病学分会胰岛 β 细胞学组 江苏省医学会内分泌学分会

通信作者: 马建华, 南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院内分泌科, 南京 210012, Email: majianhua@china.com; 朱大龙, 南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科, 南京 210008, Email: zhudalong@nju.edu.cn; 母义明, 解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100853, Email: muyiming@301hospital.com.cn

【摘要】 胰岛 β 细胞功能缺陷是 2 型糖尿病的基本病理生理学特征之一, 正确评估胰岛 β 细胞功能对于糖尿病的诊断分型和治疗具有重要价值, 保护胰岛 β 细胞功能对于延缓 2 型糖尿病进展具有重要的临床意义。因此, 中华医学会糖尿病学分会胰岛 β 细胞学组、江苏省医学会内分泌学分会组织专家撰写了《2 型糖尿病胰岛 β 细胞功能评估与保护临床专家共识》。本共识提出临床上可以通过基于血糖的方法简单评估, 或结合血糖、内源性胰岛素、C 肽检测的方法评估胰岛 β 细胞功能; 强调通过减轻体重、及早干预并持久平稳控制血糖等代谢指标均可有效保护胰岛 β 细胞功能, 部分药物还可能具有降糖之外的改善胰岛 β 细胞功能的作用。

【关键词】 胰岛; β 细胞; 功能评估; 减轻体重; 胰岛素强化治疗; 专家共识

Expert consensus on the assessment and protection of pancreatic islet β -cell function in patients with type 2 diabetes mellitus

Pancreatic Islet β -cell Expert Panel of Chinese Diabetes Society, Endocrinology Society of Jiangsu Medical Association

Corresponding authors: Ma Jianhua, Department of Endocrinology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing First Hospital, Nanjing 210012, China, Email: majianhua@china.com; Zhu Dalong, Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China, Email: zhudalong@nju.edu.cn; Mu Yiming, Department of Endocrinology, First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: muyiming@301hospital.com.cn

我国成人糖尿病患病率已升至 11.2%, 其中 90% 以上为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[1]。尽管 T2DM 的具体发病机制尚未完全阐明, 胰岛 β 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗被认为是 T2DM 最基本的病理生理学特征。横断面研究显示, 我国 T2DM 患者的胰岛 β 细胞功能以每年 2% 的速度下降, 病程在 10 年以上的患者, 胰岛 β 细胞功能下降更为明显^[2], 从胰岛 β 细胞功能代偿到完全失代偿往往需要较长的时间。因此, 正确评估胰

岛 β 细胞功能、早期干预并制订合适的治疗方案对于延缓 T2DM 的进展具有重要的临床意义。目前我国尚缺乏专门针对 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能评估及保护策略的指导性文件。鉴于此, 中华医学会糖尿病学分会胰岛 β 细胞学组、江苏省医学会内分泌学分会组织部分专家, 围绕胰岛 β 细胞功能障碍的发生机制、胰岛 β 细胞功能的评估方法以及胰岛 β 细胞功能保护相关的治疗策略等重要临床问题, 检索了美国国立医学图书馆 (PubMed)、医学文

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220104-00005

收稿日期 2022-01-04 本文编辑 张志巍

引用本文: 中华医学会糖尿病学分会胰岛 β 细胞学组, 江苏省医学会内分泌学分会. 2 型糖尿病胰岛 β 细胞功能评估与保护临床专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(6): 533-543. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220104-00005.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



摘数据库(EMbase)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库和中国期刊全文数据库(CNKI),并经过专家组多次深入讨论,最终形成共识。旨在进一步提升临床医师对胰岛 β 细胞功能评估方法的理解和运用,并及时采取行之有效的措施以保护胰岛 β 细胞功能,从而改善T2DM患者的临床结局。

胰岛 β 细胞功能的概念及其损伤机制概述

要点提示:

1. 胰岛 β 细胞功能是指 β 细胞合成、储存以及脉冲式分泌胰岛素维持血糖正常的能力。
2. 糖脂毒性、血糖波动、环境内分泌干扰化合物引发的慢性非特异性炎症反应、氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍等是导致胰岛 β 细胞胰岛素分泌能力下降的关键因素。

狭义而言,胰岛 β 细胞功能是指 β 细胞合成、储存以及脉冲式分泌胰岛素维持血糖正常的能力^[34]。胰岛素脉冲式分泌是胰岛 β 细胞功能正常的标志。给予刺激物负荷后,胰岛 β 细胞以双相模式分泌胰岛素,通常称为第一时相和第二时相。正常人经静脉给予葡萄糖刺激后1~2 min,门静脉血胰岛素水平上升,3~5 min时周围静脉血胰岛素可达峰值,持续约10 min(第一时相);而口服葡萄糖时,多在20~30 min后出现胰岛素峰值,通常称为早期分泌相,第一时相或早期分泌相胰岛素分泌量占 β 细胞内胰岛素总量的2%~3%,在第一时相或早期分泌相之后亦即10~30 min后,胰岛素分泌缓慢增高,在2~3 h达到平台并且持续数小时,此为第二时相,该时相胰岛素分泌量约占胰岛 β 细胞内胰岛素总量的20%^[3]。胰岛 β 细胞除了分泌胰岛素以外,还分泌多种其他激素及肽类物质。一般认为,胰岛 β 细胞功能受损首先表现为失去对葡萄糖刺激的敏感性,特别是第一时相或早期分泌相的消失,而非葡萄糖刺激的胰岛素分泌(non-glucose-stimulated insulin secretion, NGSIS)反应可以依然存在,但随着病程的延长,NGSIS功能亦明显下降。

胰岛 β 细胞功能障碍的发生机制较为复杂。环境和遗传因素共同导致胰岛 β 细胞功能衰竭。

糖脂毒性、血糖波动、环境内分泌干扰化合物引发的慢性非特异性炎症反应、氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍等是导致胰岛 β 细胞胰岛素分泌能力下降、细胞衰老的关键因素^[5-7]; β 细胞凋亡、向胰腺内分泌祖细胞的去分化、向 α 细胞样细胞的转分化是胰岛 β 细胞数量减少的主要原因^[8]。此外,多个易感基因变异也与胰岛 β 细胞功能减退密切相关^[9]。

评估胰岛 β 细胞功能的临床意义

要点提示:

正确评估胰岛 β 细胞功能对糖尿病的诊断分型、预后判断和制订个体化治疗方案有重要的临床意义。

一、对于糖尿病诊断分型、判断预后的价值

评估胰岛 β 细胞功能是糖尿病诊断分型的重要依据之一。不同人群胰岛素分泌的特点如下。

1. 糖代谢正常人群:葡萄糖负荷后,胰岛素峰值可达空腹值的5~10倍,C肽峰值可达空腹值的5~8倍,3~4 h逐渐恢复至空腹水平。

2.1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM):空腹血清胰岛素水平低于正常,口服葡萄糖后血糖显著升高,胰岛素和C肽水平无明显上升,常呈无峰低平曲线^[10]。

3.T2DM:早期正常体型者多数空腹胰岛素水平正常,葡萄糖刺激后胰岛素分泌曲线上缓慢,早期典型者早期分泌相消退,峰值延迟至1~2 h,可高于或低于正常,3~4 h胰岛素和C肽仍不能回落至空腹水平;超重或肥胖者胰岛素分泌曲线与非超重或非肥胖者类似,但空腹及糖负荷后胰岛素分泌水平常显著升高。随着病程延长,胰岛 β 细胞功能逐渐衰退,可类似T1DM^[11]。

4.成人隐匿性自身免疫糖尿病:胰岛素和C肽释放曲线介于T1DM和T2DM之间,胰岛 β 细胞功能常在起病数年内快速衰退^[12]。

此外,胰岛 β 细胞功能可以作为糖尿病患者预后判断的重要参数。胰岛 β 细胞功能与糖尿病微血管并发症存在负相关关系^[13-14]。

二、对于选择治疗方案的价值

正确评估胰岛 β 细胞功能对制订个体化治疗



方案有重要价值。以胰岛素抵抗为主的 T2DM 患者,需进一步分析胰岛素抵抗严重程度,治疗上选择二甲双胍、胰岛素增敏剂等,以增强胰岛素敏感性。胰岛素分泌不足的患者需进一步分析是糖脂毒性暂时抑制胰岛 β 细胞功能,还是疾病进展所致胰岛 β 细胞功能减退。临床上可以通过结合病程、NGSIS(如精氨酸)反应对两者进行简要区分。对于前者,尤其是新发 T2DM、具有一定的 NGSIS 者,可以通过积极强化降糖治疗解除高糖毒性,显著改善 β 细胞功能,然后根据胰岛 β 细胞功能重新评估的结果,优化治疗方案^[15];对于后者,特别是病程较长、NGSIS 反应较差者,应该合理选择胰岛素补充或替代治疗^[16]。

胰岛 β 细胞功能的评估方法

要点提示:

胰岛 β 细胞功能检测方法各有优势和局限性,临床应用时需要综合考虑评估的目的和不同检测方法在糖尿病自然病程中的敏感性和特异性,扬长避短,合理使用。在糖调节正常的高危人群中优选高葡萄糖钳夹试验、静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT)等敏感性较高的糖负荷试验有助于评估糖尿病的发生风险。临床表现为糖尿病前期者优选 IVGTT、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)联合胰岛素释放试验计算不同的参数进行评估。临床诊断为糖尿病者可用 OGTT 相应参数、精氨酸或胰高糖素试验判断残存的 β 细胞功能。

一、胰岛 β 细胞功能评估方法

1. 基于血糖的评估方法:临床上可以简单地应用血糖水平,比如空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A_{1c} , HbA_{1c})来反映患者的 β 细胞功能,血糖越高,提示患者 β 细胞功能损害越严重。近年来,持续葡萄糖监测中的平均血糖波动幅度可以作为评估 β 细胞功能的一个间接指标,它与 β 细胞功能呈负相关关系,血糖波动幅度越大,提示患者的 β 细胞功能越差^[17-18]。

2. 结合血糖、内源性胰岛素、C 肽检测的评估方法:如空腹胰岛素、C 肽水平、胰岛素原/胰岛素比值及稳态模型评估 β 细胞功能指数(homeostasis model assessment β cell function, HOMA- β)等指标。

负荷试验可以更为全面、动态地检测胰岛 β 细胞功能,根据刺激物种类不同,分为葡萄糖刺激和非葡萄糖刺激的胰岛素释放试验两大类,其中,葡萄糖刺激的胰岛素释放试验主要包括高葡萄糖钳夹试验、静脉葡萄糖耐量试验(intravenous glucose tolerance test, IVGTT)以及临床常用的口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT);非葡萄糖刺激的胰岛素释放试验主要包括精氨酸试验、胰高糖素试验。最后通过数学模型、公式计算出反映 β 细胞功能的相应指标。

二、胰岛素、C 肽的临床检测方法

目前实验室检测胰岛素的方法较多,常用方法包括放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)、酶联免疫分析法、化学发光免疫分析法、电化学发光免疫分析法等。其中 RIA 为经典的手工检测法,其余均为自动化检测法。在胰岛素检测精密度方面,RIA 最低,而自动化检测法均较高,手工操作可能是导致 RIA 测量偏差较大的主要因素。非 RIA 由于抗体特异性高导致胰岛素检测的结果比 RIA 要低 20%~40%。尽管不同的胰岛素检测方法结果存在显著差异,但仍呈现高度相关性。胰岛素类似物、抗胰岛素抗体和异嗜性抗体等可能会与胰岛素检测抗体存在交叉反应,但如果用同一种检测方法分析胰岛素数值、尤其进行动态分析时,在整体上对胰岛 β 细胞分泌功能的判断不会产生显著影响^[19]。

实验室检测 C 肽的常用方法包括 RIA、酶联免疫分析法、化学发光免疫分析法、电化学发光免疫分析法。血清 C 肽峰值与基础值的倍数和出现的时间段在不同检测方法中具有较好的一致性,对于临床医师判断患者胰岛 β 细胞分泌功能没有显著差别^[20]。

三、基于胰岛素、C 肽的胰岛 β 细胞功能的评估方法

基于胰岛素、C 肽的胰岛 β 细胞功能的评估方法见表 1。

四、检测胰岛 β 细胞功能的临床方法推荐

选择合适的方法是正确评估 β 细胞功能的前提。需要综合考虑评估的目的和不同的胰岛 β 细胞功能检测方法在糖尿病自然病程中的敏感性和特异性。在糖调节尚处于正常阶段的高危人群中可以优先选用高葡萄糖钳夹试验、IVGTT 等敏感性较高的糖负荷试验以发现潜在的 β 细胞功能损害,有助于评估糖尿病的发生风险。临床表现为糖尿



表 1 基于胰岛素、C 肽的胰岛 β 细胞功能的评估方法

评估方法	主要参数和计算公式	临床意义	优点	局限性
FINS	—	非胰岛素治疗的糖尿病患者可用于评估基线的胰岛功能	简单,方法成熟	国内检测方法、单位不统一
FCP	—	胰岛素治疗或产生胰岛素抗体的糖尿病患者可用于评估基线的胰岛功能	简单,测定不受胰岛素的干扰	C 肽水平受年龄、性别、体型及糖耐量水平的影响,具有较长的生物半衰期
PI/FINS	—	正常值 7%~9%,由 NGT → IGT → 糖尿病发展过程中该比值进行性增加	简单	国内检测方法、单位不统一,胰岛素原检测尚未商业化、标准化
HOMA-β	$HOMA-\beta = 20 \times FINS / (FPG - 3.5)$; $HOMA-\beta (\text{正常人群}) = 0.27 \times FCP (\mu\text{mol/L}) / (FPG - 3.5) + 50$; $HOMA-\beta (\text{糖尿病人}) = 0.27 \times FCP (\mu\text{mol/L}) / (FPG - 3.5)$	是对 FINS/FPG 简化指数的修正	适合于流行病学研究以及临床治疗后的评估(胰岛素、磺脲类药物等促泌剂治疗除外);如考虑外源性胰岛素的影响,可使用 C 肽来代替胰岛素进行评估	受胰岛素抵抗的干扰,会高估 β 细胞功能
MBCI	$MBCI = (FINS \times FPG) / (PG_{120} + PG_{60} - 2 \times FPG)$	反映葡萄糖刺激下的胰岛素分泌	考虑了胰岛素分泌受血糖水平的影响	只代表胰岛 β 细胞对葡萄糖的反应,受胰岛素敏感性的影响
Ip/I_0	—	正常人在糖负荷后峰值胰岛素水平可比基础值升高 5~10 倍,低者认为胰岛素分泌相对不足 ^[21]	反映刺激后的胰岛素分泌能力	IGT 人群可能代偿性增加
糖负荷后胰岛素增值与血糖增值的比值	$(I_{30} - I_0) / (G_{30} - G_0)$	反映早期时相胰岛素分泌	计算简单	不能比较胰岛素分泌曲线平坦人群的 β 细胞功能,受胰岛素抵抗的干扰
AUC _t	$AUC_t = (I_0 + 2 \times I_{30} + 3 \times I_{60} + 4 \times I_{120} + 2 \times I_{180}) / 4$	粗略判定 β 细胞胰岛素分泌功能	较为全面地反映胰岛素分泌数量	不能反映其达峰时间,受胰岛素抵抗影响,会误判 IGT 人群 β 细胞功能亢进
微小模型法:第一时相胰岛素分泌	$AIR(I_0 + I_1 + I_4 + I_5 + I_8 + I_{10})$	反映了静脉高糖刺激下胰岛 β 细胞急性反应能力,受胰岛素抵抗影响小	去除了胃肠道激素和胃排空的影响,适用于样本量较小的精确研究	结果受到胰岛素清除变异性以及血糖水平的影响;未考虑营养物质、糖调节激素的影响 ^[25]
高葡萄糖钳夹试验	第一时相、第二时相胰岛素分泌量	代表胰岛 β 细胞真实的胰岛素分泌功能	准确反映各个时相的胰岛素分泌量,是胰岛 β 细胞功能评估的金指标 ^[23,24]	操作复杂、耗时,需要专业的技术人员
精氨酸刺激试验	$(I_1 + I_4 + I_5) / 3 - I_0$; $(C_2 + C_4 + C_6) / 3 - C_0$	反映非葡萄糖刺激下的 β 细胞胰岛素分泌功能;常用于判断 β 细胞的储备功能以及使用促泌剂是否有效 ^[22]	简单、易行、经济、安全、易于规范、重复性好	对于 T2DM 血糖 > 11 mmol/L 者,本试验结果存在倚倚
胰高糖素试验	$C_6 - C_0$	反映残存的 β 细胞功能	用于 T1DM 的 β 细胞功能评估	胰高糖素不易获取

注: FINS 为空腹血清胰岛素; FCP 为空腹血清 C 肽; PI 为胰岛素原; HOMA-β 为稳态模型评估 β 细胞功能指数; MBCI 为修正的胰岛 β 细胞功能指数; Ip 为胰岛素峰值; I_0 为胰岛素基础值; AUC_t 为糖负荷后胰岛素曲线下面积; FPG 为空腹血浆葡萄糖; PG(*n*) 为特定时间的餐后血糖, *n* 代表抽血时间(分钟); I(*n*) 为特定时间的胰岛素, *n* 代表抽血时间(分钟); G(*n*) 为特定时间的血糖, *n* 代表抽血时间(分钟); AIR 为急性胰岛素反应; C(*n*) 为特定时间的 C 肽, *n* 代表抽血时间(分钟); NGT 为糖耐量正常; IGT 为糖耐量减低; T1DM 为 1 型糖尿病; T2DM 为 2 型糖尿病; — 为无此项内容

病前期者优选 IVGTT、OGTT 联合胰岛素释放试验计算不同的参数进行评估。临床诊断为糖尿病患者可用 OGTT 相应参数、精氨酸或胰高糖素试验判断残存的 β 细胞功能。

尽管目前有多种试验及参数可以反映胰岛素分泌量和分泌时相的变化,但因食物中营养成分或药物刺激的胰岛素分泌反应不同,胰岛素分泌受糖负荷和胰岛素抵抗双重调节,均使得胰岛 β 细胞功能评估只能“粗略”定性。目前规定一个切点或正

常范围反而容易引起误读,动态评估可能更有助于比较判断。各种评估方式均具有优点和一定的局限性,使用时应当扬长避短,合理使用。尽量做好以下 3 点: (1) 精心选择合适的研究对象; (2) 精心选择检测指标; (3) 精心地做统计分析,排除混杂因素干扰。当一种方法不足以反映 β 细胞功能全貌时,可依据研究目的联合多种试验。力求准确、科学、全面地评价胰岛 β 细胞功能状态,为制订个体化的治疗方案提供参考。



保护胰岛 β 细胞功能的治疗策略

要点提示:

保护胰岛 β 细胞功能的措施包括:(1)通过强化生活方式干预、减重药物、代谢手术等减轻体重;(2)通过短期胰岛素强化治疗及早快速消除糖脂毒性,联合不同作用机制的降糖药物维持血糖长期平稳达标,减少血糖波动;(3)关注他汀类调脂药、糖皮质激素以及免疫检查点抑制剂等药物长期使用对胰岛 β 细胞的损害作用。

通过不同方法消除糖脂毒性、减少血糖波动、控制慢性低度炎症、改善胰岛 β 细胞的生存环境,抗氧化应激、内质网应激等均可以有效地保护胰岛 β 细胞功能。

一、减轻体重

肥胖或与之相关的代谢紊乱会导致 β 细胞功能障碍,内脏脂肪通过释放大量游离脂肪酸损害 β 细胞功能。有研究比较了不同减重程度(减重 5%、10%、15%)的代谢改变效应,结果显示,体重减轻 5% 即可明确改善 β 细胞功能以及多种心血管疾病危险因素,并且体重下降越多,改善程度越大^[26]。临床上可以通过强化生活方式干预、减重药物、代谢手术等措施进行减重,以减少肝脏、肌肉及胰腺的异位脂肪沉积^[27],优化血糖控制^[28],减轻胰岛素抵抗,改善胰岛 β 细胞功能。

(一)强化生活方式干预

强化生活方式干预可以控制体重、解除糖脂毒性^[29]、减轻机体慢性非特异炎症反应^[30-31],从而减少胰岛 β 细胞凋亡、转分化与去分化,诱导胰岛 β 细胞再分化^[32]。超重或肥胖的 T2DM 患者接受为期 3~5 个月的低热量饮食管理后,在 1、2 年后随访时分别有 46% 和 36% 的患者获得了临床缓解。进一步分析表明,体重下降 >15 kg 的患者糖尿病完全缓解率可达 86%。通过高葡萄糖钳夹试验与精氨酸刺激试验评估临床缓解组患者的 β 细胞功能时发现,其第一时相胰岛素分泌量和胰岛素最大分泌速率已接近于非糖尿病个体的水平^[33]。极低热量饮食同样能够有效改善超重或肥胖 T2DM 患者的胰岛 β 细胞功能^[34]。

科学合理的运动锻炼可以改善糖脂代谢,对受损的胰岛 β 细胞功能具有修复作用^[35]。新诊断的

肥胖 T2DM 患者通过增加运动量可使 HOMA- β 较基线值上升 22%^[36]。中等强度的有氧运动有助于减轻体重和内脏脂肪,显著改善患者的胰岛素分泌能力^[37]。

(二)药物减重

接受生活方式干预和二甲双胍治疗的肥胖 T2DM 患者,加用减重药物奥利司他 52 周后,与安慰剂组相比,能够明显减轻体重(分别为 -5.0% 和 -1.8%, $P < 0.000 1$),降低血糖、血脂, HOMA- β 从基线时的 $50.4\% \pm 38.5\%$ 上升到 $58.2\% \pm 37.5\%$,而安慰剂组 HOMA- β 反而出现下降趋势^[38]。国内一项小规模研究亦发现,在联合生活方式干预和二甲双胍治疗的肥胖 T2DM 患者中,短期(12 周)加用奥利司他后可以进一步减轻体重, HOMA- β 的改善幅度为对照组的 1.8 倍^[39]。

胰高糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 可以通过抑制摄食中枢、延缓胃排空,促进白色脂肪褐色重塑和脂肪细胞褐变活化等机制导致体重减轻。利拉鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽、司美格鲁肽等 GLP-1RA 均以剂量依赖方式减轻肥胖患者的体重,与安慰剂组相比, GLP-1RA 大剂量使用时基线体重减轻 5% 的比例明显升高^[40-42],可以显著改善胰岛 β 细胞功能^[43-45]。

(三)代谢手术

1. T2DM 患者代谢手术适应证^[46]:(1)存有一定的胰岛素分泌功能。(2)体重指数 (body mass index, BMI) $\geq 32.5 \text{ kg/m}^2$, 建议积极手术; $27.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 32.5 \text{ kg/m}^2$, 推荐手术; $25.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 27.5 \text{ kg/m}^2$, 经改变生活方式和药物治疗难以控制血糖,且至少符合 2 项代谢综合征组分,或存在合并症,慎重开展手术。(3)建议手术年龄为 16~65 岁。体重减轻是代谢手术获益的主要原因^[47-48]。

2. 代谢手术获益:代谢手术可以不同程度地改善肥胖患者的胰岛 β 细胞功能,有利于实现糖尿病临床缓解^[49]。研究显示,肥胖 T2DM 患者行胃旁路术后,空腹与餐后血糖水平明显下降,代偿性高胰岛素分泌显著缓解,胰岛素达峰时间大幅缩短;术后 3 个月、1 年葡萄糖处置指数分别增加 5 倍和 8 倍,餐后 GLP-1 分泌峰值达到基线时的 10 倍^[50]。肥胖 T2DM 患者行胆胰分流联合胃旁路术后 3 个月、1 年, IVGTT 中的急性胰岛素反应分别增加 770% 和 935%^[51]。



二、及时、持久、平稳控制血糖等代谢紊乱

高糖毒性、血糖波动是胰岛 β 细胞功能损伤的重要原因,早期干预和持久平稳的血糖控制有利于胰岛 β 细胞功能的长期保护。

(一)短期胰岛素强化治疗

已有多项研究证实,短期胰岛素强化治疗(intensive insulin therapy, IIT)可以明显改善初发 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能,部分患者可获得较为长期的临床缓解^[52-54]。具有一定病程的 T2DM 患者经过 IIT 后,其胰岛 β 细胞功能也可以得到部分恢复^[55-56]。最大限度地消除高糖毒性和高脂毒性所诱导的胰岛 β 细胞功能损伤是 IIT 改善胰岛 β 细胞功能的主要机制。IIT 过程中,胰岛 β 细胞代谢应激和内源性分泌需求的减轻程度与其治疗效应密切相关。IIT 期间血糖严格达标、平均血糖更低,精氨酸刺激后的 C 肽增加值(C 肽峰值-血清空腹 C 肽)受抑制的程度越大,在 IIT 结束后患者 β 细胞功能的恢复更好,临床缓解率更高^[55, 57]。

(二)保持血糖长期平稳达标,减少血糖波动

根据患者的年龄、病程、胰岛 β 细胞功能、是否合并肥胖等特点,及时、合理地联合不同作用机制的降糖药物是保持血糖长期稳定和达标的关键,也是保护胰岛 β 细胞功能的重要举措。不同的降糖药物,包括传统降糖药物如二甲双胍、磺脲类、格列奈类、 α -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类以及近年来开发的新型降糖药物,均可以通过解除糖毒性间接地发挥保护胰岛 β 细胞功能的作用。基础研究提示, GLP-1RA、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2i)还具有降糖之外的改善胰岛 β 细胞功能的途径。

1. GLP-1RA:动物实验表明,利拉鲁肽、度拉糖肽、苏帕鲁肽等 GLP-1RA 不仅具有葡萄糖浓度依赖性增强胰岛素分泌的作用,还可以促进胰岛 β 细胞胰岛素原向胰岛素的转化,促进 β 细胞增殖,抑制 β 细胞凋亡^[58-60]。基于人类胰岛细胞的体外研究发现, GLP-1RA 可以恢复由棕榈酸^[61]、高糖^[62]、炎症细胞因子^[63]损害的胰岛 β 细胞的胰岛素分泌能力;轻度增加未分选的人类胰岛细胞中的 β 细胞的增殖率与数量^[64-65]。临床研究表明,利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽等 GLP-1RA 可以显著提高 T2DM 患者的 HOMA- β ,改善第一时相和第二时相胰岛素分泌功能^[43-45]。GLP-1RA 还可以通过减轻体重,促进白色脂肪褐色重塑,减少内脏脂肪的方式保护胰岛 β 细胞功能^[66]。

2. SGLT2i: SGLT2i 通过抑制肾脏近曲小管对

葡萄糖的重吸收,促进尿糖排泄而发挥降糖作用。该类药物可通过减轻糖脂毒性、减轻体重、降低血压、改善胰岛素敏感性从而减少胰岛 β 细胞负荷,抑制炎症反应,缓解胰岛 β 细胞氧化应激而间接保护胰岛 β 细胞功能。基础研究还发现, SGLT2i 可以促进 α 细胞分泌的 GLP-1、促使 α 细胞向 β 细胞转化、激活内分泌前体细胞向 β 细胞分化^[67]。多项临床研究评估了 SGLT2i 治疗对胰岛 β 细胞功能的影响。小样本研究发现, T2DM 患者接受恩格列净治疗 2 周后, C 肽浓度曲线下的增量面积约增加 61% $\pm$ 10%,胰岛素分泌/胰岛素抵抗指数上调 112% $\pm$ 20%^[68]。随机对照试验发现, T2DM 患者服用卡格列净 26 周后, HOMA- β 较基线提高 [9.9% $\pm$ 2.0% (100 mg/d)、20% $\pm$ 2.0% (300 mg/d)]、混合餐耐量试验中 C 肽曲线下面积/血糖曲线下面积增加、胰岛素原/胰岛素比值明显下降^[69];而达格列净治疗 24 周后, HOMA- β 较基线提升 17.0% (95%CI 12.7%~21.4%)^[70]。

3. 二肽基肽酶 IV 抑制剂(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4i): DPP-4i 通过抑制内源性肠促胰岛素 GLP-1 的降解而发挥调节血糖的作用,其对胰岛 β 细胞功能的保护可能主要源于 GLP-1 介导所致^[71]。近来研究发现,人胰岛 β 细胞中存在 DPP-4 的表达, DPP-4i MK-0626 可以通过部分不依赖 GLP-1 的方式阻止细胞因子对非糖尿病患者 β 细胞的毒性作用,减少细胞凋亡并改善 T2DM 患者 β 细胞的超微结构缺陷^[72]。临床研究发现,不同种类的 DPP-4i,如西格列汀、利格列汀、沙格列汀等,可明显降低 T2DM 患者胰岛素原/胰岛素比值、提高 HOMA- β ^[73]。与二甲双胍单药相比,利格列汀联合二甲双胍可以显著改善患者的 β 细胞功能^[74]。

4. 葡萄糖激酶激活剂(glucokinase activator, GKA): GKA 多格列艾汀可通过葡萄糖浓度依赖性地促进胰岛素分泌、抑制胰高糖素释放、促进 GLP-1 分泌和肝糖原合成,维持人体血糖稳态。除了降糖作用外,动物实验还显示多格列艾汀可以显著提升胰岛素阳性细胞数量,修复胰岛 β 细胞功能^[75]。小样本的探索性研究显示, T2DM 患者接受多格列艾汀治疗 28 d 后, HOMA- β 较基线提高 36.31%~40.59%, C 肽 30 min 分泌功能动态参数提升 24.66%~167.67%^[76]。随机对照试验显示,多格列艾汀可显著改善患者的葡萄糖处置指数和稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR)^[77]。2 项注



册 3 期试验显示,对于初治 T2DM 患者或二甲双胍足量稳定治疗仍血糖控制不佳的 T2DM 患者,多格列汀可显著改善新的稳态模型评估胰岛 β 细胞功能指数(HOMA2- β)^[78-79]。

5. 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)激动剂:PPAR 包括 α 、 γ 、 δ 3 个亚型,其中 PPAR γ 可直接参与调节胰岛 β 细胞功能。体外细胞研究显示,激活 PPAR γ 可以降低高糖诱导的 β 细胞凋亡^[80],激活 PPAR δ 可以减轻软脂酸诱导的 β 细胞线粒体肿胀,减少 β 细胞凋亡^[81]。PPAR 泛激动剂兼具 PPAR γ δ 激动剂的胰岛素增敏作用及 PPAR α 激动剂的调脂作用。动物研究显示,PPAR 泛激动剂西格列他钠能有效抑制胰岛细胞纤维化,降低胰岛内脂质沉积,增加胰岛体积^[82]。两项随机对照试验显示,西格列他钠可显著降低 T2DM 患者的空腹血浆胰岛素、HOMA-IR 及血浆游离脂肪酸水平,增加 HOMA- β 的效果优于安慰剂或西格列汀^[83-84]。

三、其他保护策略

减轻胰岛内部慢性非特异性低度炎症、阻断局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统以及改善胰岛微循环等均有助于保护胰岛 β 细胞功能。此外,部分药物的长期使用可能对胰岛 β 细胞功能产生损害作用,需要给予关注。

研究显示,T2DM 患者接受重组人白细胞介素(interleukin, IL)-1 受体拮抗剂 anakinra 治疗后,胰岛素原/胰岛素比值均大幅降低,C 肽分泌显著增加,停药 39 周后, β 细胞功能仍有一定程度的改善^[85]。糖耐量减低者经过为期 4 周的 anakinra 治疗,第一时相胰岛素分泌功能提高 20%^[86]。荟萃分析显示,抗 IL-1 β 抗体 canakinumab 能够上调 T2DM 患者餐后 4 h 的 C 肽曲线下面积、轻度升高受试者的 HOMA- β ^[87]。肾素-血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 及 I 型 Ang II 受体(angiotensin II receptor type 1, AT1)广泛分布于人胰腺的内、外分泌部,并参与维持胰腺的生理功能^[88]。高水平的 Ang II 可促进葡萄糖、脂质引起的氧化应激、促进 β 细胞凋亡,醛固酮可以通过非盐皮质激素受体依赖途径损害 β 细胞功能,阻断 Ang II 作用的药物缬沙坦可以改善 T2DM 患者胰岛 β 细胞的胰岛素分泌功能^[89-90]。此外,动物实验显示,改善微循环的药物胰激肽原酶可以显著提高自身免疫性糖尿病小鼠空腹 C 肽水平^[91],改善肥胖糖尿病小鼠的胰岛 β 细胞功能、控制血糖^[92]。

此外,在临床实践中,还需要关注相关药物对 β 细胞功能可能造成的损害,平衡药物的风险获益比。

1. 糖皮质激素(glucocorticoid, GC):可诱发糖尿病,与 GC 剂量、剂型及疗程相关。短期全身应用 GC 诱发的胰岛素抵抗常伴有 β 细胞的补偿性增生。长期应用 GC 可能直接影响葡萄糖感知和代谢所必需的分子的表达,降低胰岛素基因转录,增强 β 细胞上 α 肾上腺素能信号,增加 β 细胞凋亡^[93]。

2. 他汀类药物:他汀类药物的使用与新发糖尿病的风险增加有关。该作用与他汀类药物的水溶性或脂溶性、半衰期和代谢酶无关,而与治疗强度密切相关^[94-96]。他汀类药物会抑制葡萄糖诱导的钙离子内流、阻止辅酶 Q10 的合成,降低异戊二烯的细胞内浓度从而干扰胰岛素的分泌^[97]。

3. 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICPi):目前应用于临床的 ICPi 主要有程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂、程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)抑制剂,用于不可切除或转移性黑色素瘤、转移性非小细胞肺癌、转移性小细胞肺癌、晚期肾细胞癌、难治性经典霍奇金淋巴瘤等肿瘤的治疗。ICPi(主要为 PD-1/PD-L1 抑制剂)相关糖尿病的发生率约为 1%,起病后多数患者存在一种及以上的胰岛自身抗体,常以糖尿病酮症酸中毒起病,可能与 ICPi 选择性地引起胰岛 β 细胞的快速衰亡有关^[98]。

4. 噻嗪类利尿剂:可造成细胞内失钾从而影响 β 细胞膜的极化状态,导致胰岛素分泌障碍;低浓度氢氯噻嗪可以直接抑制离体胰岛葡萄糖刺激的胰岛素分泌功能^[99]。

5. β 受体阻滞剂:可以通过阻断 β 细胞的 β_2 受体信号传导而抑制胰岛素分泌^[100]。

总结与展望

糖尿病的发生发展与胰岛 β 细胞功能损伤密切相关,胰岛 β 细胞功能的评估结果有助于糖尿病的诊断分型及治疗方案的选择。胰岛 β 细胞功能的评估方法繁多,每种方法各有利弊,适应人群亦有所差异,需要综合考虑评估的目的、患者糖耐量所处的阶段单独或联合使用。糖尿病治疗方案及其部分伴随用药的选择对胰岛 β 细胞功能有着不同的影响,通过早期胰岛素强化治疗、代谢手术等可以显著改善相应人群的胰岛 β 细胞功能,促使部分糖尿病患者达到临床缓解,但完全逆转糖尿病仍



存在困难。将来还需要开展更多的工作以建立标准化的胰岛 β 细胞功能评估方法,明确相关基因和通路对胰岛 β 细胞功能的影响,针对糖代谢不同阶段和不同靶点采取相应的干预方法以最大限度地保护和恢复胰岛 β 细胞功能。

撰写组成员(按姓氏笔画排序)

朱剑(南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院)

刘烈华(中山大学附属第一医院)

刘煜(南京医科大学附属逸夫医院)

许雯(中山大学附属第三医院)

李晓牧(复旦大学附属中山医院)

杨琳(中南大学湘雅二医院)

顾榕(南京医科大学第一附属医院)

唐伟(南京医科大学附属老年医院)

韩峻峰(上海交通大学附属第六人民医院)

专家委员会(按姓氏笔画排序)

马建华(南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院)

石勇铨(海军军医大学附属长征医院)

叶山东(安徽省立医院)

母义明(解放军总医院第一医学中心)

朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院)

华飞(常州市第一人民医院)

向光大(中部战区总医院)

刘铭(天津医科大学总医院)

孙子林(东南大学中大医院)

苏青(上海交通大学医学院附属新华医院)

李小红(复旦大学附属中山医院)

李玉秀(北京协和医院)

李延兵(中山大学附属第一医院)

李红(昆明医科大学第一附属医院)

李益明(复旦大学附属华山医院)

杨涛(南京医科大学第一附属医院)

杨静(山西医科大学第一医院)

时立新(贵黔国际总医院)

余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

陈丽(山东大学齐鲁医院)

邵加庆(东部战区总医院)

梁军(徐州市中心医院)

韩晓(南京医科大学基础医学院)

薛耀明(南方医科大学南方医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [2] Gao Z, Yan W, Fang Z, et al. Annual decline in β -cell function in patients with type 2 diabetes in China[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2021, 37(2): e3364. DOI: 10.1002/dmrr.3364.
- [3] 项坤三. 特殊类型糖尿病[M]. 上海: 上海科学技术出版社,

2011.

- [4] Hannon TS, Kahn SE, Utzschneider KM, et al. Review of methods for measuring β -cell function: design considerations from the Restoring Insulin Secretion (RISE) Consortium[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(1): 14-24. DOI: 10.1111/dom.13005.
- [5] Yang Y, Kim JW, Park HS, et al. Pancreatic stellate cells in the islets as a novel target to preserve the pancreatic β -cell mass and function[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(2):268-280. DOI: 10.1111/jdi.13202.
- [6] Ying W, Fu W, Lee YS, et al. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(2):81-90. DOI: 10.1038/s41574-019-0286-3.
- [7] Weir GC, Gaglia J, Bonner-Weir S. Inadequate β -cell mass is essential for the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(3): 249-256. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30022-X.
- [8] Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure [J]. Cell, 2012, 150(6): 1223-1234. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.029.
- [9] 田勃, 洪天配. 胰岛素分泌功能缺陷的病理生理学与治疗对策[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(11):872-874. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2012.11.021.
- [10] Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus, a chronic autoimmune disease[J]. N Engl J Med, 1986, 314(21): 1360-1368. DOI: 10.1056/NEJM198605223142106.
- [11] DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. Med Clin North Am, 2004, 88(4): 787-835. ix. DOI: 10.1016/j.mcna.2004.04.013.
- [12] Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel[J]. Diabetes, 2020, 69(10):2037-2047. DOI: 10.2337/dbi20-0017.
- [13] Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, et al. Relationship of residual beta-cell function, metabolic control and chronic complications in type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 2000, 37(3):125-129. DOI: 10.1007/s005920070014.
- [14] Tung TH, Shih HC, Tsai ST, et al. A community-based study of the relationship between insulin resistance/ β -cell dysfunction and diabetic retinopathy among type II diabetics in Kinmen, Taiwan[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2007, 14(3):148-154. DOI: 10.1080/09286580601139220.
- [15] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial[J]. Lancet, 2008, 371(9626): 1753-1760. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X.
- [16] 朱小鹏, 颜红梅, 常薪霞, 等. 精氨酸刺激试验评估胰岛 β 细胞 1 相分泌功能的价值及对 2 型糖尿病治疗的指导作用[J]. 中国临床医学, 2017, 24(4):548-553. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170602.
- [17] Chen T, Xu F, Su JB, et al. Glycemic variability in relation to oral disposition index in the subjects with different stages of glucose tolerance[J]. Diabetol Metab Syndr, 2013, 5:38. DOI: 10.1186/1758-5996-5-38.
- [18] Fang FS, Cheng XL, Gong YP, et al. Association between glycemic indices and beta cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. Curr Med Res Opin, 2014, 30(8):1437-1440.



- DOI: 10.1185/03007995.2014.918030.
- [19] 罗雪娇, 陆汉魁, 高云朝, 等. 血清胰岛素检测方法的对比分析及其临床意义[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(6): 622-625. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2009.06.012.
 - [20] 罗雪娇, 陆汉魁, 高云朝, 等. 血清 C 肽免疫检测方法的对比分析及临床意义探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2009, 16(3): 175-178. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1703.2009.03.017.
 - [21] 刘娟, 李延兵, 邵虹, 等. 不同糖耐量个体胰岛 β 细胞功能观察及评价[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(18): 1252-1255. DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2007.18.009.
 - [22] 马晓静, 吴松华. 精氨酸与胰岛 β 细胞功能[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(6): 437-439. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2003.06.016.
 - [23] 包玉倩, 贾伟平, 朱敏, 等. 应用高葡萄糖钳夹技术检测肥胖伴糖耐量异常者胰岛 β 细胞的功能变化[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(21): 1781-1784. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2004.21.007.
 - [24] Osundiji MA, Lam DD, Shaw J, et al. Brain glucose sensors play a significant role in the regulation of pancreatic glucose-stimulated insulin secretion[J]. Diabetes, 2012, 61(2): 321-328. DOI: 10.2337/db11-1050.
 - [25] 贾伟平, 项坤三. 第二部分: 胰岛 β 细胞功能与糖稳态异常——高葡萄糖钳夹技术的建立及应用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(4): 95-97.
 - [26] Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity[J]. Cell Metab, 2016, 23(4): 591-601. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.02.005.
 - [27] Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, et al. Remission of human type 2 diabetes requires decrease in liver and pancreas fat content but is dependent upon capacity for β cell recovery[J]. Cell Metab, 2018, 28(4): 547-556.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.07.003.
 - [28] Li D, Zou H, Yin P, et al. Durability of glycaemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis for its association with body weight changes[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(1): 208-217. DOI: 10.1111/dom.14217.
 - [29] Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol[J]. Diabetologia, 2011, 54(10): 2506-2514. DOI: 10.1007/s00125-011-2204-7.
 - [30] Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction[J]. Mol Aspects Med, 2011, 32(3): 159-221. DOI: 10.1016/j.mam.2011.07.001.
 - [31] de Lemos ET, Oliveira J, Pinheiro JP, et al. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus[J]. Oxid Med Cell Longev, 2012, 2012: 741545. DOI: 10.1155/2012/741545.
 - [32] Sheng C, Li F, Lin Z, et al. Reversibility of β -cell-specific transcript factors expression by long-term caloric restriction in db/db mouse[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 6035046. DOI: 10.1155/2016/6035046.
 - [33] Zhyzhneuskaya SV, Al-Mrabeh A, Peters C, et al. Time course of normalization of functional β -cell capacity in the diabetes remission clinical trial after weight loss in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2020, 43(4): 813-820. DOI: 10.2337/dc19-0371.
 - [34] Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Steven S, et al. Morphology of the pancreas in type 2 diabetes: effect of weight loss with or without normalisation of insulin secretory capacity[J]. Diabetologia, 2016, 59(8): 1753-1759. DOI: 10.1007/s00125-016-3984-6.
 - [35] 曹雯, 范尧夫, 孙洪平, 等. 运动对胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2020, 40(1): 27-29. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.006.
 - [36] 孔宪如, 蔡燕, 谢菲. 增加运动量对新诊断肥胖 2 型糖尿病患者影响的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(9): 663-666. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2012.09.009.
 - [37] Dela F, von Linstow ME, Mikines KJ, et al. Physical training may enhance beta-cell function in type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 287(5): E1024-E1031. DOI: 10.1152/ajpendo.00056.2004.
 - [38] Berne C, Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study Group. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with type 2 diabetes treated with metformin[J]. Diabet Med, 2005, 22(5): 612-618. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01474.x.
 - [39] 菅小红, 徐建宾, 刘洋, 等. 奥利司他胶囊联合二甲双胍片治疗肥胖型 2 型糖尿病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(7): 756-759. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.07.008.
 - [40] Ottney A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss in adult patients without diabetes[J]. Am J Health Syst Pharm, 2013, 70(23): 2097-2103. DOI: 10.2146/ajhp130081.
 - [41] Ard J, Fitch A, Fruh S, et al. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists[J]. Adv Ther, 2021, 38(6): 2821-2839. DOI: 10.1007/s12325-021-01710-0.
 - [42] O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial[J]. Lancet, 2018, 392(10148): 637-649. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2.
 - [43] Anholm C, Kumarathurai P, Pedersen LR, et al. Liraglutide effects on beta-cell, insulin sensitivity and glucose effectiveness in patients with stable coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(6): 850-857. DOI: 10.1111/dom.12891.
 - [44] Mari A, Del Prato S, Ludvik B, et al. Differential effects of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide and metformin on pancreatic β -cell and insulin sensitivity during a standardized test meal in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(8): 834-839. DOI: 10.1111/dom.12671.
 - [45] Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, et al. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Diabetologia, 2017, 60(8): 1390-1399. DOI: 10.1007/s00125-017-4289-0.
 - [46] 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会. 中国肥胖及 2 型糖尿病外科治疗指南(2019 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(4): 301-306. DOI: 19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.04.01.
 - [47] Wilding J. Weight loss is the major player in bariatric surgery benefits[J]. Nat Med, 2020, 26(11): 1678-1679.



- DOI: 10.1038/s41591-020-1117-8.
- [48] Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, et al. Effects of diet versus gastric bypass on metabolic function in diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 721-732. DOI: 10.1056/NEJMoa2003697.
 - [49] Zhang Y, Zhu C, Wen X, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy improves body composition and alleviates insulin resistance in obesity related acanthosis nigricans [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 209. DOI: 10.1186/s12944-017-0598-z.
 - [50] Jørgensen NB, Jacobsen SH, Dirksen C, et al. Acute and long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes and normal glucose tolerance [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(1):E122-E131. DOI: 10.1152/ajpendo.00073.2012.
 - [51] Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, et al. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery [J]. *Diabetes*, 2003, 52(5):1098-1103. DOI: 10.2337/diabetes.52.5.1098.
 - [52] 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. DOI: 10.2337/diacare.27.11.2597.
 - [53] Wang H, Kuang J, Xu M, et al. Predictors of long-term glycemic remission after 2-week intensive insulin treatment in newly diagnosed type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 2153-2162. DOI: 10.1210/jc.2018-01468.
 - [54] 李延兵, 曾龙驿, 时立新, 等. 早期强化治疗对不同血糖水平新诊断 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能和预后的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(1): 9-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.01.004.
 - [55] 刘娟, Jasmeen Tuladhar, 柯伟健, 等. 短期胰岛素泵强化治疗期间 2 型糖尿病患者胰岛功能变化对预后的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(5): 293-298. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.05.005.
 - [56] Liu L, Yang S, Liu J, et al. Fasting plasma glucose indicates reversibility of the acute insulin response after short-term intensive insulin therapy in patients with various duration of type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018:9423965. DOI: 10.1155/2018/9423965.
 - [57] Liu L, Liu J, Xu L, et al. Lower mean blood glucose during short-term intensive insulin therapy is associated with long-term glycemic remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: evidence-based recommendations for standardization [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(4): 908-916. DOI: 10.1111/jdi.12782.
 - [58] Ding M, Fang QH, Cui YT, et al. Liraglutide prevents β -cell apoptosis via inactivation of NOX2 and its related signaling pathway [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(4): 267-277. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.12.013.
 - [59] Kimura T, Obata A, Shimoda M, et al. Durability of protective effect of dulaglutide on pancreatic β -cells in diabetic mice: GLP-1 receptor expression is not reduced despite long-term dulaglutide exposure [J]. *Diabetes Metab*, 2018, 44(3): 250-260. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.10.007.
 - [60] Cui Q, Liao Y, Jiang Y, et al. Novel GLP-1 analog supaglutide improves glucose homeostasis in diabetic monkeys [J]. *J Endocrinol*, 2021, 248(2): 145-154. DOI: 10.1530/JOE-20-0255.
 - [61] Chowdhury AI, Bergsten P. GLP-1 analogue recovers impaired insulin secretion from human islets treated with palmitate via down-regulation of SOCS2 [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 439: 194-202. DOI: 10.1016/j.mce.2016.08.034.
 - [62] Park YJ, Ao Z, Kieffer TJ, et al. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide restores impaired pro-islet amyloid polypeptide processing in cultured human islets: implications in type 2 diabetes and islet transplantation [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(3): 508-519. DOI: 10.1007/s00125-012-2802-z.
 - [63] Son DO, Liu W, Li X, et al. Combined effect of GABA and glucagon-like peptide-1 receptor agonist on cytokine-induced apoptosis in pancreatic β -cell line and isolated human islets [J]. *J Diabetes*, 2019, 11(7): 563-572. DOI: 10.1111/1753-0407.12881.
 - [64] Toso C, McCall M, Emamullee J, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide 1 analogue, improves human islet survival in culture [J]. *Transpl Int*, 2010, 23(3): 259-265. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00984.x.
 - [65] Rutti S, Sauter NS, Bouzakri K, et al. In vitro proliferation of adult human beta-cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35801. DOI: 10.1371/journal.pone.0035801.
 - [66] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 胰高糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂用于治疗 2 型糖尿病的专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(11): 836-846. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200704-00646.
 - [67] 王康丽, 洪天配, 魏蕊. SGLT2 抑制剂对胰岛 β 细胞的保护作用及潜在机制 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 297-300. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20200814-00577.
 - [68] Al Jobori H, Daniele G, Adams J, et al. Empagliflozin treatment is associated with improved β -cell function in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4): 1402-1407. DOI: 10.1210/jc.2017-01838.
 - [69] Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(4): 372-382. DOI: 10.1111/dom.12054.
 - [70] Ekholm E, Hansen L, Johnsson E, et al. Combined treatment with saxagliptin plus dapagliflozin reduces insulin levels by increased insulin clearance and improves β -cell function [J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(3): 258-265. DOI: 10.4158/EP161323.OR.
 - [71] Chen X, Lv X, Yang G, et al. Polyethylene glycol loxenate injections added to metformin effectively improve glycemic control and exhibit favorable safety in type 2 diabetic patients [J]. *J Diabetes*, 2017, 9(2): 158-167. DOI: 10.1111/1753-0407.12397.
 - [72] Bugliani M, Syed F, Paula F, et al. DPP-4 is expressed in human pancreatic beta cells and its direct inhibition improves beta cell function and survival in type 2 diabetes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 473: 186-193. DOI: 10.1016/j.mce.2018.01.019.
 - [73] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12): 2638-2643. DOI: 10.2337/dc06-0706.



- [74] Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(3): 258-267. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01350.x.
- [75] Wang P, Liu H, Chen L, et al. Effects of a novel glucokinase activator, HMS5552, on glucose metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 5812607. DOI: 10.1155/2017/5812607.
- [76] Zhu XX, Zhu DL, Li XY, et al. Dorzagliatin (HMS5552), a novel dual-acting glucokinase activator, improves glycaemic control and pancreatic β -cell function in patients with type 2 diabetes: a 28-day treatment study using biomarker-guided patient selection [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9): 2113-2120. DOI: 10.1111/dom.13338.
- [77] Zhu D, Gan S, Liu Y, et al. Dorzagliatin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes: a dose-ranging, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8): 627-636. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30105-0.
- [78] Zhu D, Li X, Ma J, et al. Dorzagliatin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(5): 965-973. DOI: 10.1038/s41591-022-01802-6.
- [79] Yang W, Zhu D, Gan S, et al. Dorzagliatin add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(5): 974-981. DOI: 10.1038/s41591-022-01803-5.
- [80] Zhang X, Tong N, Li Y. Concurrently using rosiglitazone prevents glucosamine-induced islet β -cell apoptosis and dysfunction [J]. *Cell Biochem Funct*, 2010, 28(6): 509-514. DOI: 10.1002/cbf.1684.
- [81] Wan J, Jiang L, Lü Q, et al. Activation of PPAR δ up-regulates fatty acid oxidation and energy uncoupling genes of mitochondria and reduces palmitate-induced apoptosis in pancreatic β -cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(3): 1567-1572. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.127.
- [82] Li PP, Shan S, Chen YT, et al. The PPAR α /gamma dual agonist chiglitazar improves insulin resistance and dyslipidemia in MSG obese rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148(5): 610-618. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706745.
- [83] Ji LN, Song WH, Fang H, et al. Efficacy and safety of chiglitazar, a novel peroxisome proliferator-activated receptor pan-agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (CMAP) [J]. *Science Bulletin*, 2021, 66(15): 1571-1580. DOI: org/10.1016/j.scib.2021.03.019.
- [84] Jia WP, Ma JH, Miao H, et al. Chiglitazar monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 3 trial (CMAS) [J]. *Science Bulletin*, 2021, 66(15): 1581-1590. DOI: org/10.1016/j.scib.2021.02.027.
- [85] Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1663-1668. DOI: 10.2337/dc09-0533.
- [86] van Poppel PC, van Asseldonk EJ, Holst JJ, et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(12): 1269-1273. DOI: 10.1111/dom.12357.
- [87] Huang J, Yang Y, Hu R, et al. Anti-interleukin-1 therapy has mild hypoglycaemic effect in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(4): 1024-1028. DOI: 10.1111/dom.13140.
- [88] Tahmasebi M, Puddefoot JR, Inwang ER, et al. The tissue renin-angiotensin system in human pancreas [J]. *J Endocrinol*, 1999, 161(2): 317-322. DOI: 10.1677/joe.0.1610317.
- [89] Luther JM, Brown NJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(12): 734-739. DOI: 10.1016/j.tips.2011.07.006.
- [90] van der Zijl NJ, Moors CC, Goossens GH, et al. Valsartan improves β -cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired glucose metabolism: a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 845-851. DOI: 10.2337/dc10-2224.
- [91] Maneva-Radicheva L, Amatya C, Parker C, et al. Autoimmune diabetes is suppressed by treatment with recombinant human tissue kallikrein-1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107213. DOI: 10.1371/journal.pone.0107213.
- [92] Kolodka T, Charles ML, Raghavan A, et al. Preclinical characterization of recombinant human tissue kallikrein-1 as a novel treatment for type 2 diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103981. DOI: 10.1371/journal.pone.0103981.
- [93] Fichna M, Fichna P. Glucocorticoids and β -cell function [J]. *Endokrynol Pol*, 2017, 68(5): 568-573. DOI: 10.5603/EP.2017.0060.
- [94] Shah RV, Goldfine AB. Statins and risk of new-onset diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2012, 126(18): e282-e284. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122135.
- [95] Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305(24): 2556-2564. DOI: 10.1001/jama.2011.860.
- [96] Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(10): 1924-1929. DOI: 10.2337/dc09-0738.
- [97] Galicia-García U, Jebara S, Larrea-Sebal A, et al. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: from clinical evidence to mechanistic insights [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4725. DOI: 10.3390/ijms21134725.
- [98] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors [J]. *Diabetes*, 2018, 67(8): 1471-1480. DOI: 10.2337/dbi18-0002.
- [99] Sandström PE. Inhibition by hydrochlorothiazide of insulin release and calcium influx in mouse pancreatic β -cells [J]. *Br J Pharmacol*, 1993, 110(4): 1359-1362. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13969.x.
- [100] Lacey RJ, Cable HC, James RF, et al. Concentration-dependent effects of adrenaline on the profile of insulin secretion from isolated human islets of Langerhans [J]. *J Endocrinol*, 1993, 138(3): 555-563. DOI: 10.1677/joe.0.1380555.

