

短期胰岛素泵强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者血清 IL-22 水平的影响

彭湾湾 钟 雯 薛君力 曾姣娥

摘 要 **目的** 探讨短期胰岛素泵强化治疗对初诊 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者血清白介素-22 (interleukin-22, IL-22) 水平的影响。**方法** 选取 2018 年 5 月~2019 年 5 月荆州市中心医院内分泌科住院收治的 80 例初诊 T2DM 患者 (T2DM 组) 及同期健康体检者 80 例 (对照组)。测定两组空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c)、空腹 C 肽 (fasting C-peptide, FCP)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 及血清 IL-22 水平, 同时计算胰岛 β 细胞功能指数 (homa islet beta cell function index, HOMA- β)、胰岛素抵抗指数 (homa insulin resistance index, HOMA-IR)。T2DM 组给予胰岛素泵强化降糖治疗 14 天, 血糖达标后复测 FBG、FCP 及血清 IL-22 水平。**结果** 治疗前, T2DM 组血清 IL-22 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。胰岛素泵强化治疗 14 天后血清 IL-22 水平较治疗前显著上升 ($P < 0.05$), 但仍低于对照组 ($P < 0.05$)。相关分析显示, 血清 IL-22 水平与 FBG、HbA1c 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 FCP、FINS 呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** 初诊 T2DM 患者血清 IL-22 水平显著降低, 短期胰岛素泵强化治疗后可明显升高。血清 IL-22 水平可能对胰岛 β 细胞功能受损有预测价值。

关键词 白介素-22 胰岛素强化治疗 2 型糖尿病 初诊

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.017

Effect of Short-term Intensive Insulin Pump Therapy on Serum IL-22 Levels in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. Peng Wanwan, Zhong Wen, Xue Junli, et al. Department of Endocrinology, Jingzhou Central Hospital, Hubei 434000, China

Abstract Objective To explore the effect of short-term intensive insulin pump therapy on the level of serum interleukin-22 (IL-22) in newly diagnosed type 2 diabetes (T2DM) patients. **Methods** From May 2018 to May 2019, eighty newly diagnosed T2DM patients (T2DM group) and eighty healthy subjects (control group) admitted to the Department of Endocrinology, Jingzhou Central Hospital were selected. The fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA1c), fasting C-peptide (FCP), fasting insulin (FINS) and serum IL-22 levels in the two groups were measured, and the homa islet beta cell function index (HOMA- β) and homa insulin resistance index (HOMA-IR) were calculated. The T2DM group was treated with insulin pump for 14 days. After the blood glucose reached the standard, the levels of FBG, FCP and serum IL-22 were reexamined. **Results** Before treatment, the level of serum IL-22 in T2DM group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After 14 days of intensive insulin pump treatment, the level of serum IL-22 was significantly higher than before treatment ($P < 0.05$), but still lower than that in the control group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that serum IL-22 levels were negatively correlated with FBG and HbA1c ($P < 0.05$) and positively correlated with FCP and FINS ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of serum IL-22 in patients with newly diagnosed T2DM decreased significantly, but increased significantly after short-term intensive treatment with insulin pump. The level of serum IL-22 may have a predictive value for the impairment of islet β -cell function.

Key words Interleukin-22; Intensive insulin therapy; Type 2 diabetes mellitus; Newly diagnosed

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发生的中心环节为胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞分泌受损。胰岛素泵是胰岛素强化降糖治疗的一种重要方法, 能有效调节初诊 T2DM 患者的糖脂代谢, 缓解氧化应激

反应, 减轻胰岛素抵抗, 改善胰岛 β 细胞功能^[1,2]。研究发现, 白介素-22 (interleukin-22, IL-22) 可保护胰岛 β 细胞免受炎症和葡萄糖诱导的毒性不良反应影响, 甚至可逆转高血糖对胰岛细胞的损害作用^[3]。IL-22 的低表达被认为是 T2DM 发生的危险因素^[4]。目前关于初诊 T2DM 患者血清 IL-22 水平与胰岛 β 细胞功能的关系及胰岛素泵治疗对血清 IL-22 的影响尚未见报道, IL-22 在 T2DM 发生过

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 (2017CPB736)

作者单位: 434020 荆州市中心医院内分泌科

通讯作者: 薛君力, 电子信箱: 302474717@qq.com

程中扮演的角色仍未揭开神秘面纱。因此,本研究选择初诊 T2DM 患者为研究对象,观察短期胰岛素泵强化治疗前后血清 IL-22 水平变化,并探讨胰岛素泵强化治疗对其影响,旨在为 T2DM 及其并发症的早期诊治提供帮助。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2018 年 5 月~2019 年 5 月荆州市中心医院内分泌科住院收治的 80 例初诊 T2DM 患者,其中男性 48 例,女性 32 例。对照组为笔者医院健康管理中心同期健康体检者 80 例,其中男性 44 例,女性 36 例。T2DM 诊断符合中国 T2DM 防治指南(2017 年版)诊断标准^[5];年龄 30~60 岁;未服用口服降糖药、降脂药,且未接受任何胰岛素治疗。排除标准:1 型糖尿病、特殊类型糖尿病;胰岛素自身抗体阳性;合并糖尿病急性及慢性并发症;严重的全身系统性疾病、恶性肿瘤;冠心病、高血压病史;肝功能不全、肾功能不全、慢性炎症性疾病、血液系统疾病;妊娠期、哺乳期。所有研究对象均签署知情同意书。

2. 研究方法:(1)采集两组研究对象的年龄、身高、体重,计算体重指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/[身高(m)]²。(2)空腹 8~12h,次日清晨空腹抽取肘静脉血,一部分血直接送检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、空腹 C 肽(fasting C-peptide, FCP)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS),一部分血放入常规试管 1500r/min 离心 3min 后取血清 2ml,置于-80℃冰箱保存待查 IL-22,采用葡萄糖氧化酶法检测 FBG,采用放射免疫分析法检测 FCP、FINS,采用高效液相色谱法检测 HbA1c,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测 IL-22[科鹿(武汉)生物科技有限公司产品],严格按照试剂盒说明书进行操作。(3)稳态模型评估法计算胰岛 β 细胞功能指数(homa islet beta cell function index, HOMA-β)与胰岛素抵抗指数(homa insulin resistance index, HOMA-IR), $HOMA-β = 20 \times FINS / (FBG - 3.5)$, $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$ 。(4)T2DM 组患者给予胰岛素泵持续皮下输注胰岛素(门冬胰岛素,商品名:诺和锐,丹麦诺和诺德制药有限公司,规格:300IU/支)治疗,起始总量按 0.5IU/(kg·d)计算,50%作为基础量输注,余 50%分配于 3 餐前大剂量泵入。(5)每天采用博士医生血糖仪监测指尖血糖,根据血糖监测值(3 餐前、3 餐后 2h、睡前、凌晨 3 点)调整胰岛素泵剂量,直至血糖达标(FBG < 6.1mmol/L,餐后 2h 血糖 <

8.0mmol/L),达标后维持治疗 14 天,停胰岛素泵 1 天,次日清晨空腹复测 FBG、FCP、IL-22。(6)研究期间不加用口服降糖药、调脂药等。

3. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,定量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;定性资料组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 IL-22 与各临床指标的关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料的比较:对照组和 T2DM 组患者的性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。入院时,T2DM 组患者 FBG、HbA1c、HOMA-IR 显著高于对照组,FCP、FINS、HOMA-β 显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 两组一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	T2DM 组	t/χ^2	P
性别(男性/女性)	44/36	48/32	0.409	0.522
年龄(岁)	44.06 ± 9.55	46.53 ± 10.21	1.507	0.136
BMI(kg/m ²)	23.41 ± 2.76	23.82 ± 2.36	0.965	0.337
FBG(mmol/L)	5.13 ± 0.41	11.54 ± 2.39*	23.438	0.000
HbA1c(%)	5.62 ± 0.42	11.51 ± 1.56*	30.270	0.000
FCP(ng/ml)	2.61 ± 0.65	1.70 ± 0.86*	-7.791	0.000
FINS(mIU/L)	7.69 ± 1.73	6.24 ± 1.82*	-5.395	0.000
HOMA-β	104.78 ± 46.39	17.64 ± 8.88*	-16.543	0.000
HOMA-IR	1.73 ± 0.30	3.05 ± 0.57*	19.844	0.000

与对照组比较,* $P < 0.05$

2. 血清 IL-22 水平的比较:T2DM 组患者治疗前 IL-22 水平为 127.56 ± 74.63pg/ml,显著低于对照组 353.98 ± 93.94pg/ml,差异有统计学意义($t = -17.239, P < 0.05$),接受胰岛素泵强化降糖治疗 14 天后,IL-22 水平升高至 171.97 ± 92.68pg/ml,较治疗前显著上升($t = -9.816, P < 0.05$),但仍显著低于对照组($t = -12.042, P < 0.05$)。

3. Pearson 相关性分析:对照组中,IL-22 与 FBG 呈负相关($r = -0.703, P < 0.05$),与 FINS、FCP 呈正相关($r = 0.761, P < 0.05; r = 0.946, P < 0.05$),而与 HbA1c 无明显相关性($r = 0.046, P > 0.05$,图 1)。T2DM 组治疗前,IL-22 与 FBG、HbA1c 呈负相关($r = -0.622, P < 0.05; r = -0.520, P < 0.05$),与 FINS、FCP 呈正相关($r = 0.618, P < 0.05; r = 0.832, P < 0.05$,图 2)。T2DM 组胰岛素泵强化治疗 14 天后,IL-22 与 FBG 仍呈负相关($r = -0.387, P < 0.05$),与 FCP 呈正相关($r = 0.820, P < 0.05$,图 3)。

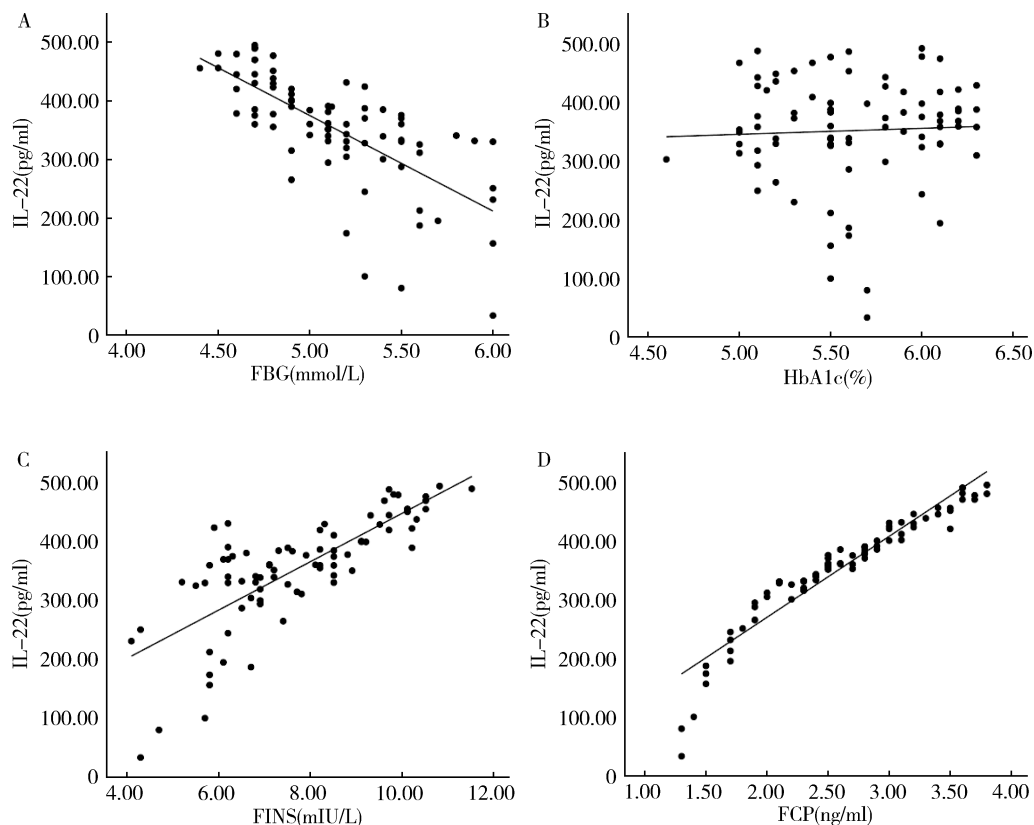


图1 对照组患者血清 IL-22 水平与 FBG、HbA1c、FINS、FCP 的相关性分析

A. FBG; B. HbA1c; C. FINS; D. FCP

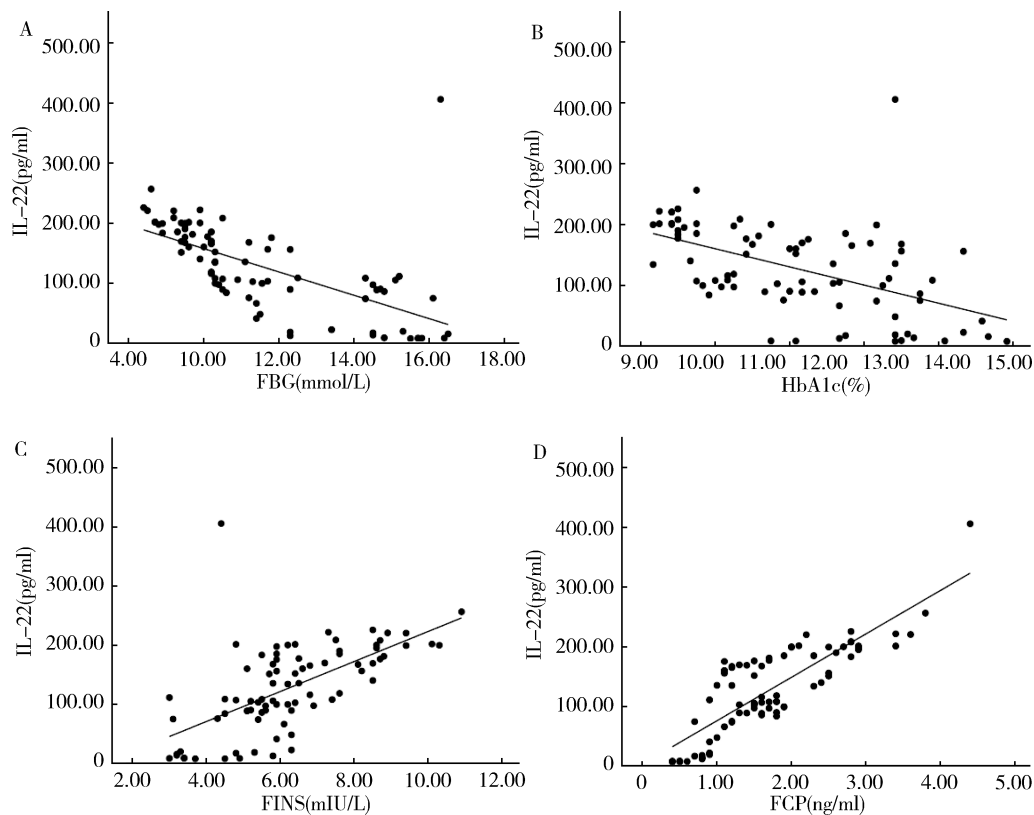


图2 T2DM 组患者治疗前血清 IL-22 水平与 FBG、HbA1c、FINS、FCP 的相关性分析

A. FBG; B. HbA1c; C. FINS; D. FCP

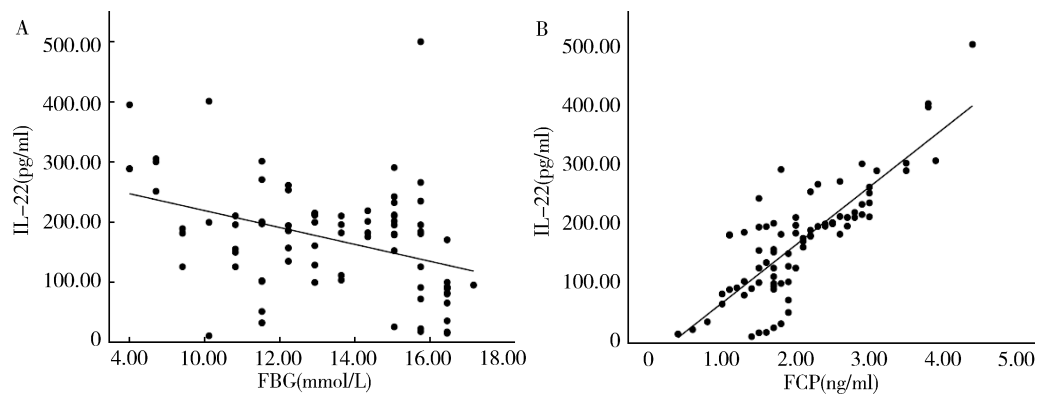


图3 T2DM 组患者胰岛素泵治疗后血清 IL-22 水平与 FBG、FCP 的相关性分析
A. FBG; B. FCP

讨 论

炎症学说认为,T2DM 是一种细胞因子参与的慢性炎症性疾病,而抗炎治疗可改善 T2DM 患者血糖及胰岛 β 细胞功能^[6]。IL-22 是一种新型细胞因子,属于白介素-10 家族的成员,胰腺、肝脏、肠道等组织中均有高度表达,具有抗炎特性,通过与 IL-22 受体结合发挥生物学作用^[7]。研究表明,IL-22 途径可能是 T2DM 患者进行治疗干预的新靶标^[8]。IL-22 治疗能够促进糖尿病伤口的愈合,对治疗糖尿病性溃疡有一定潜力^[9]。越来越多的研究表明,IL-22 可以改善糖尿病患者的胰岛素敏感度并保护 β 细胞免受氧化和内质网应激,从而改善血糖控制^[11,12]。因此,探讨血清 IL-22 在 T2DM 患者中的表达以及与胰岛 β 细胞功能的关系具有重要意义。

本研究比较了 T2DM 组和对照组血清 IL-22 水平,发现 T2DM 组患者血清 IL-22 水平显著低于对照组,短期胰岛素泵强化治疗后,T2DM 组血糖显著下降,血清 IL-22 水平显著上升,但仍低于对照组,说明初诊 T2DM 患者血清中 IL-22 呈低表达。Asadikaram 等^[4]分别检测了 115 例初诊 T2DM 患者(第 1 组)、434 例病程 2 年以上 T2DM 患者(第 2 组)及 104 例健康对照组血清 IL-22 水平,结果证实第 1 组和第 2 组血清 IL-22 水平明显低于健康对照组。Wang 等^[13]研究发现,血清 IL-22 水平在糖尿病肾脏病变患者中明显降低,随着病情进展,IL-22 水平降低更显著。另外 Shen 等^[14]研究关于 IL-22 水平与汉族人群糖尿病前期和 T2DM 的相关性发现,IL-22 在糖尿病前期和 T2DM 患者中呈低表达,IL-22 水平与血糖、BMI 等糖尿病危险因素呈负相关,这与本研究结果一致。

本研究的相关性分析显示,T2DM 组和对照组 IL

-22 均与 FBG 呈负相关,与 FINS、FCP 呈正相关,T2DM 组经过短期胰岛素泵强化治疗后,即使 IL-22 较前明显上升,但与 FBG 仍呈负相关,与 FCP 仍呈正相关。T2DM 组 IL-22 与 HbA1c 呈负相关,而对照组中 IL-22 水平与 HbA1c 无显著相关性,笔者分析可能是 HbA1c 在健康体检人群中个体差异性不明显导致。

初诊 T2DM 患者受“糖毒性”及血糖波动的影响,体内氧化应激与炎症反应加剧,胰岛 β 细胞功能受损^[15]。短期胰岛素强化治疗初诊伴有高血糖的 T2DM 患者,能快速、安全、有效地解除“糖毒性”对胰岛 β 细胞的破坏,修复或改善胰岛 β 细胞功能。IL-22 在防止 β 细胞氧化应激和促进 β 细胞再生中起关键作用。Hasnain 等^[12]研究证明,IL-22 是胰腺胰岛氧化和内质网应激的强大内源性旁分泌抑制因子,其上调超氧化物歧化酶-2、谷胱甘肽过氧化物酶-5 等抗氧化基因及下调铁蛋白重链-1、一氧化氮合酶-2 等氧化应激诱导基因,抑制胰岛 β 细胞中亚硝酸盐与活性氧的产生与蓄积,减少炎症因子的产生,从而调节 β 细胞胰岛素的生物合成和分泌。由于早期胰岛 β 细胞功能的损伤是可逆的,所以当高血糖状态下 β 细胞功能受损且被抑制时,IL-22 表达下降,胰岛素强化治疗后 β 细胞功能得以改善,IL-22 水平也逐渐上升。因此笔者在 T2DM 组观察到了 IL-22 与 FBG、HbA1c 呈负相关,T2DM 组和对照组中 IL-22 与 FINS、FCP 均呈正相关。

综上所述,初诊 T2DM 患者血清 IL-22 水平明显降低,短期胰岛素泵强化治疗后血清 IL-22 水平上升,胰岛 β 细胞功能有所恢复,提示血清 IL-22 水平与胰岛 β 细胞功能受损存在相关性,可能对胰岛 β 细胞功能受损有预测价值。但由于本研究临床干预

时间较短,未检测 T2DM 组胰岛素泵治疗后的 HbA1c 水平和 FINS 水平,不能反映较长时间内 IL-22 与血糖水平及胰岛 β 细胞功能的关系,这也是本研究的不足之处。今后笔者将延长观察时间并扩大样本量,对 IL-22 进行深入研究,为今后 T2DM 及其并发症的防治提供新的临床依据。

参考文献

- 1 林秀红,熊稀霖,徐明彤,等.新诊断 2 型糖尿病患者血脂比值特点及短期胰岛素强化治疗对其影响[J].实用医学杂志,2017,33(11):1781-1785
- 2 徐建宾,申晶,菅小红,等.胰岛素泵对初诊肥胖型 2 型糖尿病患者抗氧化应激能力、胰岛素抵抗及脂质代谢的影响[J].国际检验医学杂志,2019,40(9):1103-1106
- 3 Abadpour S, Halvorsen B, Sahraoui A, *et al.* Interleukin-22 reverses human islet dysfunction and apoptosis triggered by hyperglycemia and light[J]. J Mol Endocrinol, 2018, 60(3): 171-183
- 4 Asadikaram G, Akbari H, Safi Z, *et al.* Downregulation of IL-22 can be considered as a risk factor for onset of type 2 diabetes[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(11): 9254-9260
- 5 Chinese Diabetes Society. China guideline for type 2 diabetes(2017) [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2018, 10(1): 4-67
- 6 Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, *et al.* The effects of sal-salate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2010, 152(6): 346-357
- 7 Xuan X, Tian Z, Zhang M, *et al.* Diverse effects of interleukin-22 on pancreatic diseases[J]. Pancreatology, 2018, 18(3): 231-237
- 8 Tripathi D, Radhakrishnan RK, Sivanagala Thandi R, *et al.* IL-22 produced by type 3 innate lymphoid cells (ILC3s) reduces the mortality of type 2 diabetes mellitus (T2DM) mice infected with mycobacterium tuberculosis[J]. PLoS Pathog, 2019, 15(12): 1-21
- 9 Avitabile S, Odorisio T, Madonna S, *et al.* Interleukin-22 promotes wound repair in diabetes by improving keratinocyte pro-healing functions[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(11): 2862-2870
- 10 Hu M, Yang S, Yang L, *et al.* Interleukin-22 alleviated palmitate-induced endoplasmic reticulum stress in ins-1 cells through activation of autophagy[J]. PLoS One, 2016, 11(1): 1-13
- 11 Ježek P, Jabůrek M, Plecítá - Hlavatá L. Contribution of oxidative stress and impaired biogenesis of pancreatic β -cells to type 2 diabetes[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31(10): 722-751
- 12 Hasnain SZ, Borg DJ, Harcourt BE, *et al.* Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic manipulation of cytokines that regulate beta cell stress[J]. Nat Med, 2014, 20(12): 1417-1426
- 13 Wang S, Li Y, Fan J, *et al.* Interleukin-22 ameliorated renal injury and fibrosis in diabetic nephropathy through inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(7): 1-10
- 14 Shen J, Fang Y, Zhu H, *et al.* Plasma interleukin-22 levels are associated with prediabetes and type 2 diabetes in the Han Chinese population[J]. J Diabetes Investig, 2018, 9(1): 33-38
- 15 周建华,李晓华.初诊 2 型糖尿病患者胰岛功能影响因素分析[J].兰州大学学报:医学版,2019,45(3):66-70

(收稿日期:2020-05-29)

(修回日期:2020-06-07)

《医学研究杂志》专家论坛栏目约稿启事

《医学研究杂志》由国家卫生健康委员会主管、中国医学科学院主办的国内外公开发行的国家级医学学术刊物。本杂志为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。为进一步推广科学研究成果,扩大学术交流,《医学研究杂志》专家论坛栏目在此特向广大医学专家约稿。

来稿要求如下:论文第一作者为博士生导师或者硕士生导师,正高职称。文章内容为所研究的某一领域的最新研究进展,来稿为综述形式,不必写中英文摘要。字数 5000 字左右,并附 200 字左右的个人简历,一并刊登。来稿请发送至编辑部电子信箱:xyjzz@imicams.ac.cn,请注明“专家论坛栏目约稿”及第一作者联系方式。专家论坛栏目稿件采用后不收版面费,论文发表后付给稿费。

《医学研究杂志》编辑部