

## · 规范与指南 ·

## 2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识 (2021 年版)

《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识》编写委员会

通信作者:李延兵,中山大学附属第一医院内分泌科,广州 510080, Email:liyib@mail.sysu.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;朱大龙,南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科 210008, Email:zhudalong@nju.edu.cn

本共识由《中华糖尿病杂志》和《国际内分泌代谢杂志》于 2022 年 1 月同步发表

**【摘要】** 短期胰岛素强化治疗是强化血糖控制的重要方法之一,适用于糖化血红蛋白 $\geq 9.0\%$ 或空腹血糖 $\geq 11.1$  mmol/L,或伴有明显高血糖症状的新诊断 2 型糖尿病患者,以及已经使用多种口服降糖药联合治疗 3 个月以上血糖仍明显升高(如糖化血红蛋白 $\geq 9.0\%$ ),或使用胰岛素治疗并经过充分的剂量调整血糖仍未达标的 2 型糖尿病患者。实施短期胰岛素强化治疗有助于快速减轻高糖毒性,改善患者预后。从事相关内容研究的内分泌专家组成了《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识》编写委员会,以 2017 年《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见》为基础,结合最新的循证医学证据和研究新进展,形成了《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识(2021 年版)》。内容涵盖短期胰岛素强化治疗的定义和临床获益、治疗的适用人群、血糖控制目标和治疗方案、短期胰岛素强化治疗的后续血糖管理、2 型糖尿病特殊人群的短期胰岛素治疗注意事项、低血糖发生的原因及对策等,并给出了 2 型糖尿病患者的短期胰岛素强化治疗路径,以期指导临床治疗,使患者获益。

**【关键词】** 糖尿病,2 型;短期胰岛素强化治疗;专家共识

**基金项目:**国家重点研发计划(2018YFC1314100)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220114-01028

### Expert consensus on short-term insulin intensive therapy for type 2 diabetes mellitus (2021 edition)

Expert Consensus on Short-term Insulin Intensive Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus Writing Group

Corresponding author: Li Yanbing, Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China, Email: liyb@mail.sysu.edu.cn; Mu Yiming, Department of Endocrinology, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: muyiming@301hospital.com.cn; Zhu Dalong, Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China, Email: zhudalong@nju.edu.cn

**Fund program:** National Key Research and Development Program (2018YFC1314100)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220114-01028

短期胰岛素强化治疗是强化血糖控制的重要方法之一,有助于快速减轻高糖毒性和改善患者预后。尽管大型临床研究对“强化血糖控制能否降低 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者心血管疾病发生风险”的结果不完全一致<sup>[1-4]</sup>,但针对大型临床研究的荟萃分析结果提示,强化血糖控制可以使大血管事件的发生风险降低 9%,心肌梗死的发生风险降低 15%,尤其是年轻、未合并心血管疾病的个体更能从中获益<sup>[5]</sup>。当然,糖尿病大血管并发症不仅受血糖的影响,也受血压、血脂等多种代谢因素的影响。为了改善糖尿病患者的临床转归,临床

上应重视以血糖控制为基础兼顾多重心血管危险因素的综合治疗。

《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》<sup>[6]</sup>推荐,新诊断 T2DM 患者如糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA<sub>1c</sub>) $\geq 9.0\%$ 或空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) $\geq 11.1$  mmol/L,或伴有明显高血糖症状者,可行短期胰岛素强化治疗。临床上也在已经使用多种口服降糖药联合治疗血糖仍明显升高(如 HbA<sub>1c</sub> $\geq 9.0\%$ )或已起始胰岛素治疗但仍未达到个体化血糖控制目标的患者中,应用短期胰岛素强化治疗改善血糖控制以利于后续管理。2017

年,李延兵等<sup>[7]</sup>撰写了《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见》,该指导意见对临床医师合理规范地使用胰岛素进行短期强化治疗起到了积极作用。为了加速将临床证据向临床实践转化,从事相关临床和基础研究的专家组成《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识》编写委员会,对《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见》进行修订,并通过多次讨论达成共识,以期对短期胰岛素强化治疗在各级临床机构的应用提供参考。

### 短期胰岛素强化治疗的定义和临床获益

短期胰岛素强化治疗是指在生活方式干预的基础上,通过每日多次(3~4 次)皮下注射胰岛素或使用胰岛素泵持续皮下胰岛素输注(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII),使血糖快速达标的一种治疗方法。实施该治疗方案时需要调整胰岛素剂量进行精细化调整,减少低血糖不良事件。为确保患者安全和缩短达标时间,一般需要患者住院治疗。

短期胰岛素强化治疗通过快速解除高糖毒性,发挥促进  $\beta$  细胞功能恢复并改善靶器官胰岛素敏感性的作用。我国学者在新诊断 T2DM 患者中进行的大样本、多中心随机对照研究显示,2~3 周胰岛素强化治疗可显著修复  $\beta$  细胞功能并改善胰岛素敏感性,重塑第一时相胰岛素分泌,CSII 组和每日 4 次胰岛素注射组的患者分别有 51% 和 45% 获得了 1 年以上的糖尿病缓解,即无需使用降糖药物,仅依靠生活方式管理维持  $FPG < 7.0 \text{ mmol/L}$ 、餐后 2 h 血糖(2 h postprandial blood glucose, 2hPG)  $< 10.0 \text{ mmol/L}$  的状态<sup>[8]</sup>,这一作用已被国内外多项研究证实<sup>[9-12]</sup>。对于不同病程的 T2DM 患者,短期胰岛素强化治疗均可不同程度地改善胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[13-14]</sup>。

### 短期胰岛素强化治疗的适用人群、 血糖控制目标和治疗方案

#### 一、适用人群

1. 新诊断的 T2DM 患者当  $HbA_{1c} \geq 9.0\%$  或  $FPG \geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ,或伴有明显高血糖症状时可采用短期胰岛素强化治疗。有研究显示,基线 FPG 较低的患者在强化治疗后胰岛功能改善和血糖结局更好<sup>[8, 15]</sup>。

2. 正在接受降糖药物治疗持续 3 个月以上,出现血糖明显升高、血糖波动较大或出现高血糖症状甚至酮症的 T2DM 患者,可进行短期胰岛素强化治疗。具体包括:(1)应用  $\geq 2$  种口服降糖药最大耐受剂量联合治疗 3 个月以上  $HbA_{1c} \geq 9.0\%$  者;(2)已经使用基础胰岛素联合口服降糖药和(或)胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂规范治疗 3 个月以上、 $HbA_{1c}$  仍未达标的患者,或每日 2 次预混胰岛素治疗,经过充分的剂量调整 3 个月以上,血糖控制不佳( $HbA_{1c} \geq 7.0\%$ )或反复发生低血糖者。

以下人群不推荐常规进行短期胰岛素强化治疗:老年人、低血糖风险高、预期寿命短、伴有严重慢性并发症或伴发疾病的 T2DM 患者。

#### 二、治疗目的和分层血糖控制目标

T2DM 本身具有较大的异质性。因此,在实施强化治疗前需结合实际情况,明确实施强化治疗的目的,进而确定后续的院内和院外管理策略。处于不同病程阶段的 T2DM 患者进行短期胰岛素强化治疗的目的有所不同,应根据实际情况分层制定不同的血糖控制目标。

1. 对于年轻、肥胖、无显著并发症和伴发疾病的新诊断患者,可将 T2DM 缓解作为短期胰岛素强化治疗的目的,制定降糖目标时应考虑最大程度地去除高糖环境对胰岛  $\beta$  细胞功能的毒性作用。既往以诱导 T2DM 缓解为目的的临床研究多以  $FPG < 6.1 \text{ mmol/L}$ 、 $2hPG < 8.0 \text{ mmol/L}$  作为降糖目标<sup>[8-12]</sup>。国内研究显示,强化治疗期间平均血糖更低、控制更严格的患者,其  $\beta$  细胞功能恢复和 T2DM 缓解更好<sup>[12, 16]</sup>。因此,如以 T2DM 缓解为目的,推荐的 FPG 目标为  $4.4 \sim 6.0 \text{ mmol/L}$ 、2hPG 目标为  $< 8.0 \text{ mmol/L}$ 。

新诊断患者如血糖显著升高,不适宜或不具备条件实现糖尿病缓解时,短期胰岛素治疗的目的应为快速控制高血糖和纠正酮症,以期顺利过渡转换为简便、规范的长期治疗方案,维持血糖优化控制。

2. 对于已经使用多种口服降糖药联合治疗或经过充分的胰岛素剂量调整血糖仍未达标的患者,短期胰岛素强化治疗的目的是在较短时间内减轻高糖毒性,为后续治疗方案的精细化调整和长期血糖控制创造条件<sup>[14]</sup>。推荐大多数患者的血糖控制目标为  $FPG 4.4 \sim 7.0 \text{ mmol/L}$ 、 $2hPG < 10.0 \text{ mmol/L}$ <sup>[6]</sup>。

对于年龄较大、具有严重并发症或伴发疾病、低血糖风险较高、预期寿命较短的患者,应根据我国现行的指南,将血糖控制目标进一步放宽。

3. 短期胰岛素强化治疗的疗程较短,不足以让 HbA<sub>1c</sub> 充分降低。因此, HbA<sub>1c</sub> 不宜作为强化治疗期间的治疗目标。

葡萄糖目标范围内时间 (time in range, TIR) 指 24 h 内葡萄糖数值在目标范围内的时间或其所占的百分比,反映了治疗期间血糖控制和血糖波动的水平。一般 T2DM 患者的 TIR 控制目标为 > 70%<sup>[17]</sup>。我国一项初步研究也显示,在强化治疗期间 TIR > 70% 与新诊断 T2DM 缓解率较高有关<sup>[18]</sup>。因此,有条件的单位可将 TIR > 70% 作为强化治疗期间的血糖控制标准。

### 三、短期胰岛素强化治疗的方案

短期胰岛素强化治疗方案包括 CSII、基础-餐时胰岛素注射以及每日 3 次预混胰岛素类似物注射方案,3 种方案的特点和适用人群见表 1。

CSII 及基础-餐时胰岛素方案均可以模拟生理性的胰岛素分泌,达到接近外源性胰岛素替代的作用。在随机对照试验和荟萃分析中,已使用每日多次胰岛素注射但 HbA<sub>1c</sub> 仍显著升高的 T2DM 患者更换为 CSII,血糖控制得以改善,同时有助于减少低血糖风险和缩短住院时间,在 HbA<sub>1c</sub> > 10% 者中这一作用更显著<sup>[19-20]</sup>。因此,如条件允许,推荐将 CSII 作为短期胰岛素强化治疗的首选方案。基础-餐时胰岛素方案分别针对空腹血糖和三餐后血糖,因其调整基础和餐时胰岛素剂量方便、灵活,疗效确切,已

成为  $\beta$  细胞功能较差的 T2DM 患者最常用的胰岛素治疗方案<sup>[21-22]</sup>,适用于大多数院内强化治疗场景。此外,有研究显示,每日 3 次预混胰岛素类似物与基础-餐时治疗方式降糖疗效相仿,也可在部分患者中选择<sup>[23-24]</sup>。

一些临床研究探索了胰岛素强化治疗期间联合其他降糖药物治疗的效果,结果显示,联合二甲双胍、钠-葡萄糖共转运蛋白-2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂、阿卡波糖、GLP-1 受体激动剂等治疗均可以改善采用胰岛素强化治疗患者的血糖控制和血糖波动水平,并可能减少胰岛素用量<sup>[25-28]</sup>。临床上可根据患者的具体情况和血糖谱,在必要时联合上述药物治疗。短期胰岛素强化治疗期间应停用胰岛素促泌剂。

#### (一) CSII

胰岛素泵是人工智能控制的胰岛素输入装置。临床上应选择速效胰岛素类似物或具有胰岛素泵治疗适应证的短效胰岛素。CSII 治疗的初始剂量设定和剂量调整原则参考《中国胰岛素泵治疗指南 (2021 年版)》<sup>[29]</sup>。

1. 血糖监测:在治疗开始阶段,建议每日监测血糖 5~7 次,涵盖空腹、三餐前后及睡前血糖。如有低血糖表现,可随时测血糖。如出现不可解释的空腹高血糖或夜间低血糖,应监测凌晨 3 点前后血糖。达到治疗目标后建议每日监测血糖 2~4 次,主要涵盖空腹、睡前血糖,必要时测餐后血糖。

动态血糖监测技术可以显示即时的血糖值、波动情况和趋势,并可提供平均血糖、血糖波动以及

表 1 3 种短期胰岛素强化治疗方案的特点和适用人群

强化治疗方案	特点	适用人群
CSII	(1) 最接近生理胰岛素分泌模式;可根据患者的血糖情况灵活调整餐前大剂量及基础输注量 (2) 患者就餐时间和运动时间更有弹性 (3) 达标时间和住院时间短 (4) 费用高;对医护人员的操作技术和患者知识储备要求高	(1) 首选的院内短期胰岛素强化治疗方案 (2) 血糖显著升高 (如 HbA <sub>1c</sub> $\geq$ 10%)、血糖波动大的患者更具疗效优势 (3) 具备 CSII 技术和经济条件
基础-餐时胰岛素	(1) 能较好地模拟生理胰岛素分泌模式;针对患者的空腹和三餐后血糖值,方便灵活地调整基础和餐时胰岛素剂量 (2) 需要患者有良好的依从性,饮食组成相对固定,每天活动量变化不大 (3) 注射次数相对较多;需要注射两种胰岛素	(1) 适用于大多数院内强化治疗场景 (2) 多种口服降糖药治疗血糖仍显著升高或已起始胰岛素治疗仍未达标者 (3) 无条件应用 CSII 者
每日 3 次预混胰岛素类似物	(1) 在模拟生理胰岛素分泌方面逊于 CSII 和基础-餐时胰岛素方案 (2) 胰岛素剂量调整技术要求较高 (3) 注射次数相对较少;仅需要一种胰岛素 (4) 可住院或门诊实施,血糖监测要求较低	(1) 中度血糖升高 (如 HbA <sub>1c</sub> < 10%)、低血糖风险小的患者的简易强化治疗方案 (2) 每日注射 2 次预混胰岛素、午餐后血糖控制不佳者

注:CSII 为持续皮下胰岛素输注;HbA<sub>1c</sub> 为糖化血红蛋白

TIR 等指标。推荐有条件的中心在 T2DM 患者中应用动态血糖监测技术辅助强化治疗期间的血糖达标,并开展高质量的临床研究探讨其对临床结局的影响。

2. 注意事项:如治疗过程中血糖难以达标或血糖波动较大时应注意:(1)饮食结构、热量摄入以及运动情况是否与胰岛素输注量相匹配;(2)血糖监测的准确性;(3)是否存在严重的胰岛素抵抗;(4)胰岛素泵输注管路堵塞或折叠;(5)排除成人隐匿

性自身免疫性糖尿病等非T2DM的情况。

## (二)基础-餐时胰岛素方案

1. 胰岛素种类及特征:基础-餐时胰岛素方案即每日注射 1 次基础胰岛素+3 次餐时胰岛素,基础-餐时胰岛素方案是比较经典的胰岛素强化治疗方案,推荐选用长效和速效胰岛素类似物,以更贴近生理性胰岛素分泌模式。在我国上市的速度胰岛素类似物、重组人胰岛素和基础胰岛素种类和特征见表 2。

表 2 在我国上市的速度胰岛素类似物、重组人胰岛素和基础胰岛素种类和特征

胰岛素种类	起效时间	峰值时间	作用时间	适应证
<b>速效胰岛素类似物</b>				
门冬胰岛素	10~20 min	1~3 h	3~5 h	糖尿病,包括妊娠、老年、≥2 岁儿童和青少年
赖脯胰岛素	约 15 min	30~70 min	2~5 h	糖尿病,包括妊娠、老年、≥2 岁儿童和青少年
谷赖胰岛素	约 15 min	1.0~1.5 h	3~5 h	成人糖尿病
重组人胰岛素	30~60 min	2~4 h	5~8 h	糖尿病,包括妊娠、老年、儿童和青少年
<b>基础胰岛素</b>				
中效胰岛素(NPH)	2.5~3.0 h	5~7 h	13~16 h	糖尿病,包括妊娠、儿童和青少年
地特胰岛素	3~4 h	3~14 h	24 h	糖尿病,包括妊娠、≥6 岁儿童和青少年
甘精胰岛素 U100	2~3 h	无显著峰值	30 h	成人 2 型糖尿病、1 型糖尿病;≥6 岁儿童和青少年 1 型糖尿病
甘精胰岛素 U300	6 h	无显著峰值	36 h	成人 2 型糖尿病;≥6 岁儿童和青少年
德谷胰岛素	1 h	无显著峰值	42 h	成人 2 型糖尿病

2. 初始剂量设定和剂量调整:先前未使用胰岛素治疗、血糖明显升高(如  $HbA_{1c} \geq 9.0\%$ )、需短期内纠正高血糖的患者,应根据患者体重、血糖水平、胰岛素抵抗状态等,以每日 0.3~0.5 U/kg 体重估算胰岛素的初始每日总剂量。基础胰岛素占全天总量的 40%~60%,余下部分可按 1/3、1/3、1/3 或 1/5、2/5、2/5 的比例分配至三餐前注射。对于已经使用基础胰岛素或预混胰岛素治疗  $HbA_{1c}$  仍不达标的患者,短期胰岛素强化治疗初始剂量可按照以下原则:(1)基础胰岛素联合口服降糖药治疗的患者,若 FPG 达标,基础胰岛素可维持原剂量,停用口服降糖药并在三餐前给予餐时胰岛素 4~6 U;FPG 也未达标者,根据 FPG 测值调整基础胰岛素剂量(表 3)。(2)预混胰岛素转换为基础-餐时胰岛素方案时,可按照目前总剂量的 40%~50% 作为基础胰岛素起始剂量,余量作为餐时胰岛素,三餐平均分配。

参考空腹血糖、每餐后血糖波动幅度及下一餐餐前血糖水平调整基础胰岛素和餐时胰岛素用量(表 3,4)。一般先调整基础胰岛素剂量,再调整餐时胰岛素剂量,如果餐后血糖显著升高(比同一餐前升高  $\geq 3.0$  mmol/L)可以同时调整餐时胰岛素。

每 1~3 天调整 1 次,直至血糖达标。同时应注意低血糖(尤其是夜间低血糖)并查找原因。原因不明时,减少基础胰岛素剂量 10%~20%。

表 3 根据空腹血糖进行基础胰岛素剂量调整的方案

空腹血糖 (mmol/L)	基础胰岛素剂量调整 (U)
<4.4	-2
4.4~6.1	不调整
6.2~7.8	+2
7.9~10.0	+4
>10.0	+6

表 4 根据三餐前血糖进行餐时胰岛素剂量调整的方案

三餐前血糖 (mmol/L)	餐时胰岛素剂量调整 (U)
<4.4	-2
4.4~7.8	不调整
7.9~10.0	+2
>10.0	+4

3. 血糖监测:方案同 CSII。血糖控制不佳者可通过动态血糖监测更详细地了解血糖波动的情况,以指导治疗方案的调整。应用本方案仍难以理想控制血糖时可以改为 CSII 治疗。

## (三)每日 3 次预混胰岛素类似物方案

可作为一种简易的强化治疗起始方案用于既往未使用过胰岛素治疗的患者,也可作为每日 2 次预

胰岛素治疗者的短期强化升级方案。

1. 初始剂量设定和剂量调整:在预混胰岛素每日 2 次注射基础上升级为如下方案:早、晚餐前等剂量转换,或酌情减少早餐前剂量 2~4 U;午餐前加 2~4 U 或每日胰岛素总剂量的 10%。根据睡前和三餐前的血糖水平调整胰岛素剂量,住院患者每 1~3 天调整 1 次,每次调整 1~4 U,直至血糖达标。具体参考《预混胰岛素临床应用专家共识(2016 年版)》<sup>[30]</sup>。

每日 3 次预混胰岛素类似物用于起始治疗时,一般起始总量为每日 0.2~0.4 U/kg 体重,按 2:1:2 (每日 3 次)分配到早餐前、午餐前和晚餐前。国内两项关于每日 3 次预混胰岛素类似物治疗的大型临床研究显示,血糖达标时的每日胰岛素总剂量的中位数分别是 0.74 及 0.86 U/kg 体重<sup>[23-24]</sup>。临床医师必须根据患者具体情况,选择预混胰岛素类似物的种类(低预混或中预混制剂),制定个体化的剂量分配方案,密切监测血糖,严防低血糖事件。

2. 血糖监测:强化治疗期血糖监测方案同基础-餐时胰岛素治疗血糖监测方案;应主要根据三餐前及睡前血糖进行剂量调整。如出现不可解释的空腹高血糖或夜间低血糖时,应监测夜间血糖,并减少胰岛素剂量 10%~20%。若发现本方案治疗效果不

佳,应改用基础-餐时胰岛素方案或 CSII 治疗。

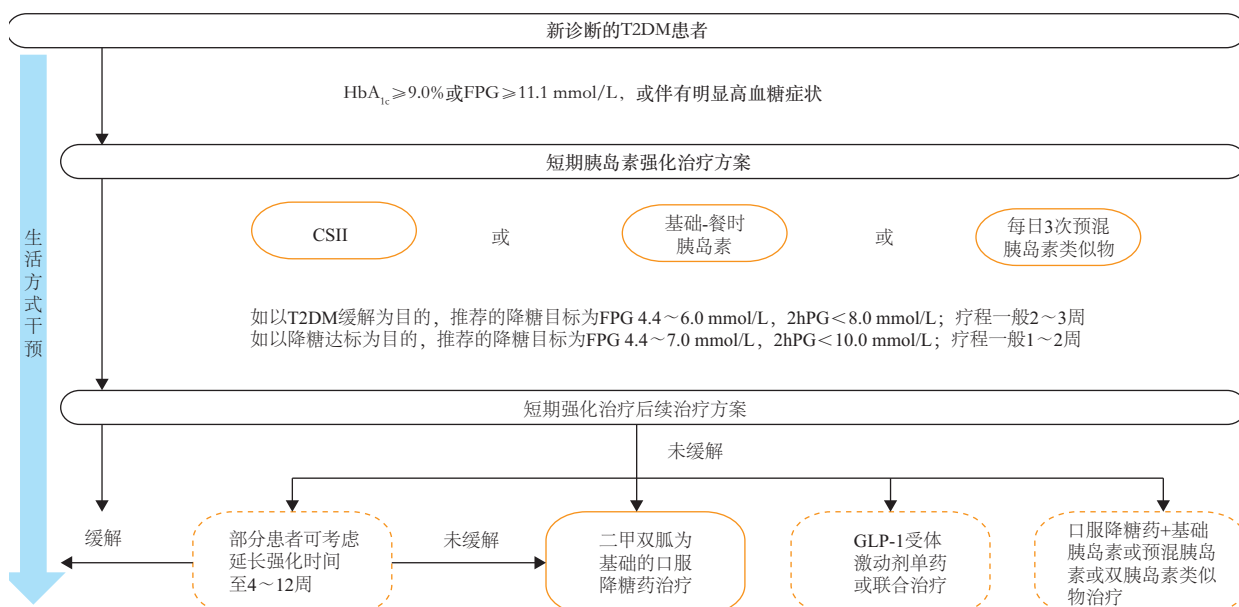
#### 四、短期胰岛素强化治疗的疗程

短期胰岛素强化治疗的具体疗程尚未统一。因不同阶段患者的治疗目的不同,治疗疗程也有所不同。

若以诱导 T2DM 缓解为目的,强化治疗需维持一定时长,以供  $\beta$  细胞功能和胰岛素敏感性充分恢复。既往在新诊断或短病程 T2DM 患者中进行的临床研究采用的疗程在 2 周到 3 个月之间,多数研究团队采用血糖达标后维持 2 周(总疗程 2~3 周)的疗程<sup>[8-12, 31]</sup>,部分患者可能需要延长强化时间至 4~12 周使病情充分恢复。如较长时间的院内治疗存在实施困难,可在血糖控制达标后,结合规范的随访管理在院外完成上述疗程。

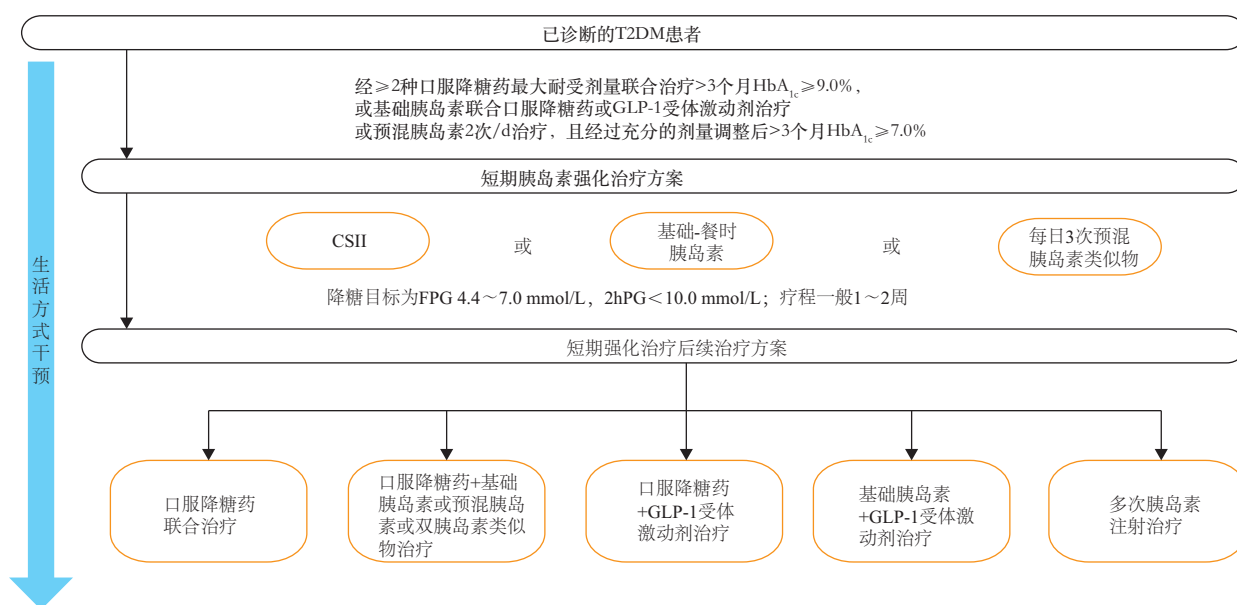
对于不以 T2DM 缓解为目标的新诊断患者或病程较长的患者而言,一般 1~2 周的胰岛素强化治疗即可起到减轻糖毒性的作用<sup>[14]</sup>,大多数患者经过这一过程可顺利转换到简便易行的院外治疗方案。更长时间的强化治疗将增加时间和经济成本,而能否进一步改善临床结局还缺乏高质量的证据。因此,推荐对这些患者实施 1~2 周的短期胰岛素强化治疗,然后选择合理的院外治疗方案,进行规范的糖尿病管理,以促进血糖长期稳定达标。

T2DM 患者的短期胰岛素强化治疗路径见图 1,2。



注:T2DM 为 2 型糖尿病;HbA<sub>1c</sub> 为糖化血红蛋白;FPG 为空腹血糖;CSII 为持续皮下胰岛素输注;2hPG 为餐后 2 h 血糖;GLP-1 为胰高糖素样肽-1

图 1 新诊断 T2DM 患者短期胰岛素强化治疗流程图



注:T2DM 为 2 型糖尿病;HbA<sub>1c</sub> 为糖化血红蛋白;GLP-1 为胰高糖素样肽-1;CSII 为持续皮下胰岛素输注;FPG 为空腹血糖;2hPG 为餐后 2 h 血糖

图 2 已诊断 T2DM 患者短期胰岛素强化治疗流程图

## 短期胰岛素强化治疗的后续血糖管理

### 一、血糖控制目标

T2DM 患者经过短期胰岛素强化治疗后,长期血糖控制目标应参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》<sup>[6]</sup>:一般患者控制目标为 FPG 4.4~7.0 mmol/L,非空腹血糖  $< 10.0$  mmol/L, HbA<sub>1c</sub>  $< 7.0\%$ 。年龄较轻、病程较短、预期寿命较长、无并发症、未合并心血管疾病的 T2DM 患者在确保安全的情况下可采取更严格的 HbA<sub>1c</sub> 控制目标。反之,可将 HbA<sub>1c</sub> 控制水平适当放宽。除血糖之外,其他心脑血管疾病危险因素的管理仍需要按指南严格实施,即使在获得糖尿病缓解的患者中亦如此。

### 二、后续治疗方案

在临床实际工作中,需根据患者对强化治疗后的结局进行预判,同时考虑患者的年龄、病程、血糖特点、胰岛功能、糖尿病并发症和伴发疾病等情况选择后续治疗方案。

#### (一)新诊断的 T2DM 患者

获得长期缓解的特征包括患者较年轻、体型超重或肥胖、基线 FPG 及 HbA<sub>1c</sub> 水平较低、治疗后胰岛功能改善更显著等<sup>[8, 11]</sup>。国内研究发现,获得 1 年缓解的预测因素包括基线较低的红细胞分布宽度和较高的稳态模型评估胰岛素抵抗指数<sup>[32-33]</sup>,在强化

治疗过程中胰岛素减量超过 50%<sup>[34]</sup>、治疗期间平均血糖更低( $< 6.1$  mmol/L)<sup>[16]</sup>,在强化治疗后停泵次日 FPG  $< 6.1$  mmol/L<sup>[35]</sup>、停药 1 个月时的 1,5 脱水山梨醇水平  $> 8.9$  mg/L 等<sup>[36]</sup>。在长期管理过程中,患者对疾病正面的认识和态度、良好的自我管理能力和对治疗依从性都与良好的结局相关<sup>[32]</sup>。具有上述多种特征的患者更可能获得无药缓解,尤其是在治疗期间胰岛素剂量减少 50% 以上、结束治疗次日 FPG  $< 6.1$  mmol/L 的患者,可仅采取生活方式干预。需要强调的是,强化治疗后高血糖复发的比例随时间推移逐渐增加,定期随访确保血糖控制维持在目标范围内是必要的。对于短期胰岛素强化治疗未能诱导长期缓解的患者,推荐优先选用二甲双胍为基础的单药或联合降糖治疗<sup>[37-38]</sup>,并根据指南进行升级,以维持长期的血糖控制。

#### (二)正在接受多种降糖药治疗的 T2DM 患者

针对这部分患者,强化治疗后如何选择后续治疗方案目前仍缺乏足够的证据。日本一项研究对 291 例病程 10 年以上的 T2DM 患者进行为期 7 d 的基础-餐时胰岛素强化治疗,之后先给予口服胰岛素促泌剂联合  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂治疗,3 d 后若早、晚餐前血糖均高于 7.8 mmol/L,则加用每日 2 次预混胰岛素治疗,单纯空腹血糖高于 7.8 mmol/L 则加用基础胰岛素治疗,研究期的第 14 天再次根据血糖水平



调整降糖方案<sup>[39]</sup>,这一模式可供临床参考。

临床上最常用的治疗模式是“先强化、后简化”。有明确诱因引起血糖升高的患者,诱因消除后可继续强化治疗前的原有治疗方案<sup>[40]</sup>。一部分病程短、体重指数高、胰岛功能尚好的患者,可以恢复对口服药的敏感性,维持口服降糖药治疗方案<sup>[39, 41-44]</sup>。对于短期强化前使用口服降糖药治疗但原方案不能维持降糖疗效的患者,大多需继续胰岛素治疗。年轻、体重指数高、强化治疗期间餐时胰岛素用量小、具有一定的胰岛功能的患者更适合转换为基础胰岛素联合口服降糖药治疗方案<sup>[45]</sup>或基础胰岛素联合 GLP-1 受体激动剂治疗<sup>[46]</sup>。肥胖 T2DM 患者可以考虑在二甲双胍的基础上予以包含 GLP-1 受体激动剂或 SGLT2 抑制剂的联合治疗方案。病程长、基线血糖水平高 ( $HbA_{1c} \geq 9.0\%$ )、胰岛功能差 (如空腹 C 肽  $< 0.4 \text{ nmol/L}$ , 刺激后  $< 0.6 \text{ nmol/L}$ ) 的患者,则可能需要序贯以每日 2 次以上的胰岛素治疗方案。

### (三)转换为长期胰岛素治疗的原则

1. 转换为基础胰岛素:强化治疗期间使用基础-餐时方案的患者可将基础胰岛素剂量直接转为每日胰岛素剂量;使用 CSII 的患者,如无低血糖风险,可选择在转换时将基础胰岛素剂量上调 10%;同时联合口服降糖药以改善餐后血糖。新型长效胰岛素如德谷胰岛素、甘精胰岛素 U300 具有作用时间长、注射时间灵活以及低血糖风险小的特点,可考虑优先选用。

2. 转换为基础胰岛素联合 GLP-1 受体激动剂治疗:基础胰岛素联合 GLP-1 受体激动剂治疗可兼顾空腹血糖和餐后血糖,并能够减少胰岛素的剂量<sup>[47]</sup>。研究表明,基础胰岛素联合 GLP-1 受体激动剂在胰岛素使用剂量更低或相同的情况下,降糖效果优于基础胰岛素,并且能减少低血糖风险,避免胰岛素治疗带来的体重增加等不良反应<sup>[48-49]</sup>。

3. 转换为预混胰岛素:(1)对于强化治疗期间

餐时胰岛素用量较小,但需兼顾空腹血糖和主餐(即摄入碳水化合物含量最高的一餐)后血糖的患者,可考虑按照起始每日 1 次预混胰岛素;(2)对于病程较长、胰岛功能较差、血糖水平较高,或胰岛素总量每日  $> 0.4 \text{ U/kg}$  的患者,可考虑更换为每日 2 次预混胰岛素类似物治疗。对于餐后血糖升高明显或餐时胰岛素用量较大的患者,推荐采用预混胰岛素 50 制剂。具体参考《2 型糖尿病起始胰岛素后方案转换的临床指导建议》<sup>[40]</sup>。

4. 转换为双胰岛素类似物:(1)强化治疗期间使用基础-餐时胰岛素方案的患者,可考虑转换为每日 1~2 次德谷门冬双胰岛素治疗;一般以相同单位数量的基础胰岛素剂量开始治疗。(2)强化治疗期间使用 CSII 方案的患者,可转换为每日 2 次德谷门冬双胰岛素治疗,早餐前德谷门冬双胰岛素剂量 = CSII 早餐前剂量 + (6:00 — 18:00 的基础率) + CSII 午餐前剂量;晚餐前德谷门冬双胰岛素剂量 = CSII 晚餐前剂量 + (18:00 — 6:00 的基础率)。(3)强化治疗期间使用预混胰岛素类似物方案的患者,可转换为每日 2 次德谷门冬双胰岛素治疗,总剂量不变<sup>[50]</sup>。

### 三、血糖监测

患者经过短期胰岛素强化治疗,根据患者的具体情况转换为相应的随访治疗方案之后,应依据指南进行血糖监测,以评估降糖疗效并指导治疗方案的调整,TIR 应纳入血糖控制目标(表 5)<sup>[6, 17]</sup>。

### T2DM 特殊人群的短期胰岛素强化治疗注意事项

#### 一、妊娠期糖尿病患者

妊娠期糖尿病患者孕期血糖控制目标更为严格,空腹、餐后 1 h 和餐后 2 h 的控制目标分别为 5.3、7.8、6.7 mmol/L。生活方式干预是妊娠期糖尿病管理的重要组成部分,必要时采用胰岛素治疗,CSII 和基础-餐时胰岛方案均可以采用<sup>[51]</sup>。胰岛素宜从小剂量起始,随着妊娠相关胰岛素抵抗的进展,

表 5 不同治疗方案人群血糖监测的原则

不同治疗方案人群	监测原则
生活方式干预者	可根据需要有目的地通过血糖监测了解饮食控制和运动对血糖的影响,从而调整饮食和运动方案
使用口服降糖药治疗者	可每周监测 2~4 次空腹血糖或餐后 2 h 血糖
使用基础胰岛素治疗者	应监测空腹血糖
使用预混胰岛素治疗者	应监测空腹和晚餐前血糖
特殊人群	个体化的监测方案

妊娠中、晚期对胰岛素需求量显著增加,应根据个体血糖监测结果,及时调整胰岛素用量。妊娠期间胰岛素调整的原则与非孕期相近<sup>[51]</sup>。

## 二、老年糖尿病患者

老年患者往往合并多种糖尿病并发症或伴发疾病,低血糖时可能造成严重的后果,故应该考虑“去强化”治疗。在 HbA<sub>1c</sub> > 10.0%、空腹血糖 > 16.7 mmol/L 或伴有高血糖症状或分解代谢证据时,可采用短期胰岛素治疗,但治疗期间的血糖控制目标需适当放宽。实施短期胰岛素治疗时建议住院进行。治疗结束后,应及时优化长期治疗方案,如确需长期使用胰岛素,则应尽可能减少治疗方案中的注射次数,并优先选择低血糖风险较低的基础胰岛素治疗方案<sup>[52]</sup>。

## 三、伴心、肾功能不全患者

低血糖易诱发心、肾功能不全患者的心血管相关急症,产生较严重的后果,严格的血糖正常化不是心、肾功能不全患者的主要考量指标。T2DM 合并肾功能不全患者胰岛素清除减慢,容易发生低血糖,此类患者应采用稍宽松的降糖目标。如果伴心、肾功能不全患者出现应激或明显的高血糖症状,可考虑短期胰岛素治疗,方案上优先考虑 CSII 或基础-餐时胰岛素治疗方案,并选择胰岛素类似物。短期胰岛素治疗后,后续管理方案应优先选择具有心、肾获益证据的药物,如 GLP-1 受体激动剂、SGLT2 抑制剂等。

## 低血糖发生的原因及对策

低血糖是胰岛素强化治疗的最大障碍,也是影响患者血糖控制达标的重要因素之一。低血糖轻则导致心悸、出虚汗等,重则导致昏迷,甚至死亡。临床医师应充分掌握低血糖的发生原因、预防措施和处理对策。低血糖的分级标准及诊断意义见表 6<sup>[6]</sup>。

### 一、原因

在短期胰岛素强化治疗过程中,多个因素均可能增加低血糖风险。

1. 血糖控制目标设定过于严格或片面追求短期达标。
2. 治疗方案或胰岛素剂量调整不合理。
3. 饮食结构不当、摄入热量过低或运动过量时未及时调整胰岛素剂量。
4. 血糖监测时间点有误或频次不足。
5. 同时应用能升高胰岛素水平或增强其作用的药物,如磺胺类、水杨酸制剂等。
6. 合并影响糖稳态的特殊情况,如呕吐、腹泻、分娩后、甲状腺功能减退症、肾上腺皮质功能减退症、肝功能不全、肾功能不全等。
7. 预混胰岛素制剂选择不恰当、预混制剂使用前未充分摇匀等。

### 二、对策

1. 尽量避免上述低血糖诱因,怀疑低血糖时立即测定血糖以确诊。
2. 处理低血糖:(1) 意识清楚者,迅速给予 15 ~ 20 g 糖类食品(葡萄糖为佳)。(2) 意识障碍者,给予静脉注射 50% 葡萄糖液 20 ~ 40 ml 或肌肉注射胰高血糖素 0.5 ~ 1.0 mg; 15 min 后复测指尖血糖,直至恢复到 > 3.9 mmol/L。(3) 使用胰岛素泵治疗的患者应暂停泵,检查泵是否工作正常、设定程序是否正确,核对胰岛素输注的时间、基础输注率、餐前大剂量、每日总量;检查状态屏和储药器,如储药器内的胰岛素量少于状态屏的显示量,可能为胰岛素泵输注过量。
3. 调整胰岛素用量:发生低血糖的患者可考虑临时减少基础胰岛素甚至停泵。根据低血糖发生的时间及其与进餐、运动和胰岛素输注的关系,调减胰岛素剂量。
4. 胰岛素剂量设置和调整时的注意事项:(1) 基础和餐时胰岛素用量在建议范围内宜从小剂量起始,逐渐加量直至血糖达标。(2) 纠正高血糖毒性后胰岛素敏感性会有一定程度的改善,尤其是一些新诊断的 T2DM 患者在使用胰岛素强化治疗后更易发生低血糖,胰岛素应及时减量。(3) 选择低血糖

表 6 低血糖的分级标准及诊断意义

低血糖分级	血糖标准	诊断意义
1 级	< 3.9 mmol/L 且 ≥ 3.0 mmol/L	需要易吸收的碳水化合物治疗,并调整降糖治疗剂量
2 级	< 3.0 mmol/L	提示存在严重、有临床意义的低血糖
3 级	没有特定血糖界限	需要他人帮助治疗的严重事件,伴有意识和(或)躯体改变



风险更小的胰岛素类似物治疗。(4)强化治疗前如有使用作用时间较长的降糖药物,如长效磺脲类、基础胰岛素、胰岛素增敏剂等,当日起始基础率应考虑下调 10%~30%,次日根据血糖监测情况再调整剂量,以避免降糖作用重叠所致的低血糖风险。

**执笔者:**李延兵(中山大学附属第一医院)

**编写委员会成员(按照姓氏拼音顺序):**陈莉明(天津医科大学朱宪彝纪念医院);陈璐璐(华中科技大学同济医学院附属协和医院);洪天配(北京大学第三医院);姬秋和(空军军医大学西京医院);匡洪宇(哈尔滨医科大学附属第一医院);李强(深圳大学总医院);李全民(火箭军总医院);李小英(复旦大学附属中山医院);李延兵(中山大学附属第一医院);李焱(中山大学附属孙逸仙纪念医院);刘铭(天津医科大学总医院);吕朝晖(解放军总医院第一医学中心);马建华(南京医科大学附属南京医院);母义明(解放军总医院第一医学中心);单忠艳(中国医科大学附属第一医院);沈洁(南方医科大学第三附属医院);石勇铨(上海长征医院);时立新(贵州医科大学附属医院);孙子林(东南大学附属中大医院);王广(首都医科大学附属朝阳医院);肖建中(清华大学附属北京清华长庚医院);肖新华(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);徐向进(联勤保障部队第九〇〇医院);许雯(中山大学附属第三医院);尹士男(解放军总医院第四医学中心);余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院);曾龙驿(中山大学附属第三医院);张波(中日友好医院);钟历勇(首都医科大学附属北京天坛医院);朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9131): 837-853.
- [2] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (24): 2560-2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.
- [3] Duckworth W, Abairra C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (2): 129-139. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.
- [4] ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (4): 319-328. DOI: 10.1056/NEJMoa1203858.
- [5] Turnbull FM, Abairra C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2009, 52 (11): 2288-2298. DOI: 10.1007/s00125-009-1470-0.
- [6] 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.
- [7] 李延兵, 马建华, 母义明. 2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见 [J]. *药品评价*, 2017, 14 (9): 5-12, 26. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2017.09.001.
- [8] 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.
- [9] Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycaemic 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.
- [10] Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1 (1): 28-34. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70006-8.
- [11] Stein CM, Kramer CK, Zinman B, et al. Clinical predictors and time course of the improvement in  $\beta$ -cell function with short-term intensive insulin therapy in patients with Type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2015, 32 (5): 645-652. DOI: 10.1111/dme.12671.
- [12] Wang H, Kuang J, Xu M, et al. Predictors of long-term glycaemic 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/je.2018-01468.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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  $\beta$  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.
- [16] Liu L, Liu J, Xu L, et al. Lower mean blood glucose during short-term intensive insulin therapy is associated with long-term glycaemic 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.
- [17] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (8): 1593-1603. DOI: 10.2337/dci19-

- 0028.
- [18] Liu LH, Xu LJ, Ke WJ, et al. Time-in-range during short-term intensive insulin therapy is associated with clinical outcomes in patients with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2020, 69 Suppl 1:1032. DOI:10.2337/db20-1032-P.
- [19] Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9950): 1265-1272. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61037-0.
- [20] Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic control during continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: individual patient data meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(5): 715-722. DOI:10.2337/dc16-2201.
- [21] Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9825): 1498-1507. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60205-0.
- [22] Suzuki J, Yamakawa T, Oba M, et al. Efficacy and safety of insulin degludec U100 and insulin glargine U100 in combination with meal-time bolus insulin in hospitalized patients with type 2 diabetes: an open-label, randomized controlled study [J]. *Endocr J*, 2019, 66(11): 971-982. DOI:10.1507/endocrj. EJ18-0309.
- [23] Yang W, Ji Q, Zhu D, et al. Biphasic insulin aspart 30 three times daily is more effective than a twice-daily regimen, without increasing hypoglycemia, in Chinese subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetes drugs [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(5): 852-856. DOI:10.2337/dc07-1992.
- [24] Jia W, Xiao X, Ji Q, et al. Comparison of thrice-daily premixed insulin (insulin lispro premix) with basal-bolus (insulin glargine once-daily plus thrice-daily prandial insulin lispro) therapy in east Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with twice-daily premixed insulin: an open-label, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(4): 254-262. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00041-8.
- [25] Hakoshima M, Yanai H, Kakuta K, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce prandial insulin doses in type 2 diabetic patients treated with the intensive insulin therapy [J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(6): 493-498. DOI:10.14740/jocmr3392w.
- [26] Li FF, Liu BL, Yin GP, et al. Metformin add-on continuous subcutaneous insulin infusion on precise insulin doses in patients with type 2 diabetes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9713. DOI:10.1038/s41598-018-27950-9.
- [27] Li LQ, Yao MY, Ma JX, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion combined with liraglutide reduced glycemic variability and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a study based on the flash glucose monitoring system [J]. *Endocr J*, 2019, 66(10): 871-880. DOI:10.1507/endocrj. EJ19-0016.
- [28] 李晓静, 高政南, 程丽静, 等. 采用 CGMS 评价阿卡波糖对胰岛素治疗血糖波动的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(2): 140-143. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.02.013.
- [29] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 中国胰岛素泵治疗指南 (2021 年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(8): 679-701. DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20210428-00265.
- [30] 中华医学会内分泌学分会. 预混胰岛素临床应用专家共识 (2016 年版) [J]. *药品评价*, 2016, 13(9): 5-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.09.002.
- [31] 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. DOI:10.1002/dmrr.343.
- [32] Chen A, Huang Z, Wan X, et al. Attitudes toward diabetes affect maintenance of drug-free remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after short-term continuous subcutaneous insulin infusion treatment [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 474-481. DOI:10.2337/dc11-1638.
- [33] Xu L, Wang L, Huang X, et al. Baseline red blood cell distribution width predicts long-term glycemic remission in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 131: 33-41. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.06.019.
- [34] Liu L, Ke W, Wan X, et al. Insulin requirement profiles of short-term intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and its association with long-term glycemic remission [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108(2): 250-257. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.011.
- [35] Liu J, Liu J, Fang D, et al. Fasting plasma glucose after intensive insulin therapy predicted long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients [J]. *Endocr J*, 2013, 60(6): 725-732. DOI:10.1507/endocrj. ej12-0315.
- [36] Liu L, Wan X, Liu J, et al. Increased 1,5-anhydroglucitol predicts glycemic remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes treated with short-term intensive insulin therapy [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(9): 756-761. DOI:10.1089/dia.2012.0055.
- [37] 杨彩娴, 黄启亚, 钟国权, 等. 新诊断 2 型糖尿病早期胰岛素强化治疗后三种治疗方案对胰岛  $\beta$  细胞功能及胰岛素抵抗的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(10): 613-617. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.10.009.
- [38] Cheng Q, Yang S, Zhao C, et al. Efficacy of metformin-based oral antidiabetic drugs is not inferior to insulin glargine in newly diagnosed type 2 diabetic patients with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy [J]. *J Diabetes*, 2015, 7(2): 182-191. DOI:10.1111/1753-0407.12167.
- [39] Fujiwara D, Takahashi K, Suzuki T, et al. Postprandial serum C-peptide value is the optimal index to identify patients with non-obese type 2 diabetes who require multiple daily insulin injection: Analysis of C-peptide values before and after short-term intensive insulin therapy [J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4(6): 618-625. DOI:10.1111/jdi.12103.
- [40] 《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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.02.001.

- [41] Dupuy O, Mayaudon H, Palou M, et al. Optimized transient insulin infusion in uncontrolled type 2 diabetes; evaluation of a pragmatic attitude [J]. *Diabetes Metab*, 2000, 26 (5): 371-315.
- [42] Suzuki T, Takahashi K, Fujiwara D, et al. A reliable serum C-peptide index for the selection of an insulin regimen to achieve good glycemic control in obese patients with type 2 diabetes; an analysis from a short-term study with intensive insulin therapy [J]. *Diabetol Int*, 2016, 7 (3): 235-243. DOI: 10. 1007/s13340-015-0239-6.
- [43] Yamamoto Y, Takahara M, Yasuda T, et al. Predictive factors for the efficacy of switch to oral hypoglycemic agents in Japanese type 2 diabetic patients with intensive insulin therapy temporarily introduced [J]. *Endocr J*, 2014, 61 (9): 911-919. DOI: 10. 1507/endocrj. ej14-0011.
- [44] Mu PW, Liu DZ, Lin Y, et al. The postprandial-to-fasting serum C-Peptide ratio is a predictor of response to basal insulin-supported oral antidiabetic drug (s) therapy; a retrospective analysis [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9 (3): 963-971. DOI: 10. 1007/s13300-018-0404-6.
- [45] Yoshihara T, Kumashiro N, Kanazawa Y, et al. Therapeutic efficacy of mitiglinide combined with once daily insulin glargine after switching from multiple daily insulin regimen of aspart insulin and glargine in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr J*, 2006, 53 (1): 67-72. DOI: 10. 1507/endocrj. 53. 67.
- [46] Price H, Blüher M, Prager R, et al. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (4): 954-962. DOI: 10. 1111/dom. 13182.
- [47] Li CJ, Li J, Zhang QM, et al. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 142. DOI: 10. 1186/1475-2840-11-142.
- [48] Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of ideglira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin; the DUAL VII randomized clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (5): 1009-1016. DOI: 10. 2337/dc17-1114.
- [49] Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin; the lixilan-I randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (11): 1972-1980. DOI: 10. 2337/dc16-1495.
- [50] 朱大龙, 赵维纲, 匡洪宇, 等. 德谷门冬双胰岛素临床应用专家指导意见 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (7): 695-701. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210506-00247.
- [51] American Diabetes Association. Introduction; standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 Suppl 1: S1-S2. DOI: 10. 2337/dc21-Sint.
- [52] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南 (2021 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (1): 14-46. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20201209-00707.

(收稿日期: 2022-01-14)

(上接第 44 页)

- [22] Cai HY, Yang JT, Wang ZJ, et al. Lixisenatide reduces amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuroinflammation in an APP/PS1/tau mouse model of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* [J]. 2018, 495 (1): 1034-1040. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2017. 11. 114.
- [23] Yoo M, Lee SJ, Kim YK, et al. Dehydrocorydaline promotes myogenic differentiation via p38 MAPK activation [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (4): 3029-3036. DOI: 10. 3892/mmr. 2016. 5653.
- [24] 杨栋, 莫中成. 姜黄素对过度训练大鼠骨骼肌 p38 MAPK 的表达及抗氧化能力的影响 [J]. *中国体育科技*, 2019, 55 (2): 76-80. DOI: 10. 16470/j. csst. 2019893.
- [25] 刘剑. 利拉鲁肽对高脂喂养大鼠胰岛素抵抗和骨骼肌脂质沉积的影响及相关机制的探讨 [D]. 承德医学院, 2016.
- [26] Cao HY, Xu F, Chen ZL, et al. Effect of exendin-4 on lipid deposition in skeletal muscle of diet-induced obese mice and its underlying mechanism [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2017, 97 (2): 131-136. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2017. 02. 011.
- [27] Madonna R, Confalone P, Doria V, et al. Effects of simulated hyperglycemia in vitro on insulin signaling in endothelial cells [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 103-105: 52-53. DOI: 10. 1016/j. vph. 2017. 12. 016.
- [28] Tan AWK, Subaran SC, Sauder MA, et al. GLP-1 and Insulin Recruit Muscle Microvasculature and Dilate Conduit Artery Individually But Not Additively in Healthy Humans [J]. *J Endocr Soc*, 2018, 2 (2): 190-206. DOI: 10. 1210/js. 2017-00446.
- [29] Smits MM, Muskiet MH, Tonneijck L, et al. GLP-1 Receptor Agonist Exenatide Increases Capillary Perfusion Independent of Nitric Oxide in Healthy Overweight Men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (6): 1538-1543. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 115. 305447.
- [30] Gurjar AA, Kushwaha S, Chattopadhyay S, et al. Long acting GLP-1 analog liraglutide ameliorates skeletal muscle atrophy in rodents [J]. *Metabolism*, 2020, 103: 154044. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2019. 154044.
- [31] 马美琳. miRNA-432 在成肌细胞增殖分化中的作用及机制研究 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2017.
- [32] 万小凤, 唐成林, 赵丹丹, 等. 推拿对失神经骨骼肌萎缩大鼠的治疗作用及其机制 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35 (3): 223-227, 267. DOI: 10. 12047/j. cjap. 5726. 2019. 048.
- [33] 刘玉琴, 刘元涛. 胰高血糖素样肽-1 及其相关药物与神经保护 [J]. *青岛大学学报 (医学版)*, 2018, 54 (4): 483-486. DOI: 10. 11712/jms201804027.

(收稿日期: 2020-10-26)