

## Meta分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000162

## 持续皮下胰岛素输注治疗初诊 2 型糖尿病有效性和安全性的系统评价

韩琳娜, 李一梅, 谢 波, 刘 静, 江 莲, 罗天勇, 刘 水, 郑泰浩, 胡乾佩  
(重庆医科大学附属永川医院全科医学科, 永川 402160)

**【摘要】目的:**系统评价持续皮下胰岛素输注(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)治疗初诊 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的有效性和安全性。**方法:**计算机检索 PubMed、Medline、EMbase、Cochrane Library、ISI、CBM、CNKI、VIP、万方等数据库,检索时间从建库至 2012 年 12 月;手工检索相关杂志纸质版。纳入所有 CSII 与口服药物治疗初诊 T2DM 的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。根据 Cochrane 系统评价方法,由 2 名评价员按照纳入排除标准独立进行质量评价和资料提取,核对后采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 10 个 RCTs, 802 例新诊断 T2DM 患者。Meta 分析结果显示,CSII 治疗对初诊 T2DM 患者血糖疗效优于口服药物组[空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG):MD=0.90, 95%CI=0.52~1.27,  $P=0.000$ ; 2 h 餐后血糖(2 hour plasma glucose, 2hPG):MD=2.76, 95%CI=1.66~3.68,  $P=0.000$ ; 糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)3 个月疗效:MD=0.96, 95%CI=0.19~1.73,  $P=0.010$ ; 血糖达标时间:MD=-5.20, 95%CI=-5.98~-4.43,  $P=0.000$ ; 1 年血糖缓解率:OR=3.98, 95%CI=2.48~6.38,  $P=0.000$ ]。CSII 治疗对胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IR)的效果较口服药物组好(MD=1.02, 95%CI=0.37~1.67,  $P=0.002$ ),对  $\beta$  细胞功能指数(homeostasis model assessment for  $\beta$  cell function, HOMA- $\beta$ )的短期疗效与口服药物组相比尚无统计学差异(MD=-8.10, 95%CI=-23.10~6.90,  $P=0.290$ )。CSII 治疗组低血糖发生率高于口服药物治疗组( $RR=1.63$ , 95%CI=1.07~2.48,  $P=0.020$ )。**结论:**初诊 T2DM 患者 CSII 对血糖的疗效明显优于口服药物,有利于降低 HOMA-IR 和恢复胰岛  $\beta$  细胞的功能;CSII 相对容易引发低血糖,需要注意预防。

**作者介绍:**韩琳娜, Email: 170729858@qq.com,

研究方向:糖尿病等社区常见疾病治疗。

**通信作者:**李一梅, Email: 973808699@qq.com。

**基金项目:**重庆医科大学附属永川医院科研课题资助项目(编号: YJYB201008)。

**优先出版:** <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000162.html>

术前化疗方案的研究[J].国际医药卫生导报, 2005, 15: 39-41.

[14] 李苏霞, 曾 谦, 刘洁凡, 等. 紫杉醇联合顺铂或奥沙利铂方案在非小细胞肺癌中的对比研究[J]. 现代实用医学, 2009, 21(2): 151-151.

[15] 谢国明, 郭建新. 紫杉醇联合草酸铂或顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 48 例[J]. 中国肿瘤, 2006, 15(5): 333-334.

[16] 郭守俊, 曾红学, 康昭洵. 紫杉醇联合奥沙利铂与顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(14): 2634-2636.

[17] 谢传华, 曾红学, 康昭洵, 等. 泰素联合草酸铂与泰素联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 赣南医学院学报, 2009, 29(4): 540-541.

[18] 何牧群, 庄 武, 黄 诚. 紫杉醇联合顺铂与紫杉醇联合奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效的对比观察[J]. 海峡药学, 2008, 20(6): 110-111.

[19] 李明毅, 黄 河, 谭洁媚, 等. 紫杉醇联合草酸铂对比紫杉醇联合顺铂一线治疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(5): 452-454.

[20] 李明毅, 梁 颖, 黄 河, 等. 紫杉醇联合不同铂类治疗晚期非

小细胞肺癌临床研究[J]. 疑难病杂志, 2009, 8(8): 465-467.

[21] 王朝霞, 王继荣, 王 莉, 等. 紫杉醇联合奥沙利铂与紫杉醇联合顺铂治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察(附 72 例)[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(11): 2134-2136.

[22] 葛 燕. 紫杉醇联合奥沙利铂和顺铂治疗进展期非小细胞肺癌的疗效对比观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(33): 46-48.

[23] 韩守恒, 戴文香, 伍尤华. PL 和 PC 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察. 南华大学学报: 医学版, 2007, 35(3): 368-370.

[24] 刘建华. 紫杉醇联合铂类治疗非小细胞肺癌疗效及安全评价[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(10): 2331-2332.

[25] Klastersky J, Senlier JP. Dose-finding study of paclitaxel plus cisplatin in patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 1995, 12(S2): 117-125.

[26] Piché N, Leblond F A, Sidéris L, et al. Rationale for heating oxaliplatin for the intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis: a study of the effect of heat on intraperitoneal oxaliplatin using a murine model[J]. Ann Surg, 2011, 254(1): 138-144.

(责任编辑: 冉明会)

【关键词】初诊;2 型糖尿病;胰岛素持续皮下输注;系统评价

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-05-07

## Continuous subcutaneous insulin infusion versus oral drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a systematic review

Han Linna, Li Yimei, Xie Bo, Liu Jing, Jiang Lian, Luo Tianyong, Liu Shui, Zheng Taihao, Hu Qianpei

(Department of General Practice, Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in newly diagnosed type 2 diabetes (T2DM). **Methods:** Literature was retrieved online since December 2012 in PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane Library, ISI, CBM, CNKI, VIP and Wan Fang databases. Documents retrieval was hand-searched in print edition of related journals. All randomized controlled trials (RCTs) of CSII and oral medication in the treatment of newly diagnosed T2DM were included in the study. According to the method of Cochrane systematic review, the selection of studies, extraction of data and assessment of methodological quality were performed independently by two reviewers. Meta analyses were performed using Review Manager 5.2 software. **Results:** Ten RCTs involving 802 newly-diagnosed T2DM patients were included. Results of meta analyses showed that in the treatment of newly diagnosed T2DM, blood glucose efficacy of CSII was superior to that of oral drug (fasting plasma glucose (FPG): MD=0.90, 95%CI=0.52 to 1.27,  $P=0.000$ ; 2 hours plasma glucose (2hPG): MD=2.76, 95%CI=1.66 to 3.68,  $P=0.000$ ; hemoglobin A1c (HbA1c) at 3 months: MD=0.96, 95%CI=0.19 to 1.73,  $P=0.010$ ; the time of blood glucose reaching the target range: MD=-5.20, 95%CI=-5.98 to -4.43,  $P=0.000$ ; 1 year glycemic remission rate: OR=3.98, 95%CI=2.48 to 6.38,  $P=0.000$ ). Homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR) efficacy of CSII group was superior to that of oral drug group (MD=1.02, 95%CI=0.37 to 1.67,  $P=0.002$ ). There was no statistical difference between two group in the short-term efficacy of the homeostasis model assessment for  $\beta$  cell function (HOMA- $\beta$ ) (MD=-8.10, 95%CI=-23.10 to 6.90,  $P=0.290$ ). Incidence of hypoglycemia in CSII group was higher than that in oral drug group ( $RR=1.63$ , 95%CI=1.07 to 2.48,  $P=0.020$ ). **Conclusion:** CSII therapy for newly diagnosed patients with T2DM is more effective than oral medication and can lower HOMA-IR and promote pancreatic  $\beta$  cell functional recovery. CSII is relatively easy to cause hypoglycemia and more attention should be paid to its prevention.

【Key words】newly diagnosed; type 2 diabetes mellitus; continuous subcutaneous insulin infusion; systematic review

对于初诊 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者, 是在饮食和运动疗法后, 患者血糖不能得到改善时加用口服药物治疗, 这种传统的阶梯治疗方案使患者从确诊到控制血糖在正常范围内大多需经过半月至更长的时间。不同口服降糖药物都有一定的降低血糖的效果, 但在慢性高糖血症毒性作用下, 即使是使用胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 激动剂或二肽基肽酶-4 (dipeptide peptidase-4, DPP-4) 抑制剂<sup>[1]</sup>, 对胰岛  $\beta$  细胞功能的保护和改善作用也不明显。英国 1 项前瞻性糖尿病研究<sup>[2]</sup>显示, 早期控制血糖, 可保护胰岛  $\beta$  细胞功能, 延缓 T2DM 并发症的发生与发展。胰岛素泵持续皮下胰岛素输注 (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) 通过模拟生理模式分泌胰岛素, 持续提供全天所需基础输注量及餐前追加输注量, 保持体内胰岛素水平, 使患者在短期内获得理想的血糖范围。有研究证明<sup>[3-5]</sup>, 早期对初诊 T2DM 患者

使用强化治疗, 可快速消除高糖血症毒性作用, 一些患者胰岛  $\beta$  细胞功能可得到改善, 进入长时间不用药物治疗的“蜜月期”。但大多使用 CSII 治疗初诊 T2DM 患者的临床研究的样本量较小, 效果及安全性并不一致<sup>[6-7]</sup>。为此, 本研究采用 Cochrane 系统评价方法, 对初诊 T2DM 患者 CSII 强化治疗对比口服药物治疗的效果和安全性进行评价, 为临床决策提供更可靠的证据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 纳入所有比较 CSII 与口服药物治疗初诊 T2DM 的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 无论发表或未发表、是否采用分配隐藏及盲法; 研究文献为全文文献, 语种为中、英文, 时间不限。

1.1.2 研究对象 初诊 T2DM 患者; 种族、年龄、性别不限; 未接受过口服降糖药物或胰岛素治疗; 无糖尿病并发症及其

他严重疾病。

1.1.3 干预措施 CSII 治疗组给予 2~3 周的 CSII 强化治疗,治疗结束后,不续用其他降糖药物,在随访期间若血糖升高则可给予一定的降糖药物治疗;口服药物治疗组使用任何口服降糖药物治疗。除控制血糖的药物不同外,CSII 治疗组与口服药物治疗组其他治疗措施一致。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IR)、随访 1 年的血糖缓解率、低血糖发生率;次要结局指标:空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hour plasma glucose, 2hPG)、 $\beta$ 细胞功能指数(homeostasis model assessment for  $\beta$  cell function, HOMA- $\beta$ )、血糖达标时间、其他不良反应等;结局测量时间:治疗结束时,和(或)随访至 3 月、1 年时。

1.1.5 排除标准 接受过糖尿病药物治疗者;有糖尿病并发症者;严重脏器功能不全、急性代谢紊乱、严重感染、创伤或重大手术等全身状态差者;妊娠、哺乳期妇女;患有影响试验的其他疾病者。

## 1.2 检索策略

计算机检索 PubMed (1966~2012.12)、Medline (1966~2012)、EMbase (1984~2012)、Cochrane Library (2012.11)、ISI (1995~2012)、CBM (1978~2012)、CNKI (1979~2012)、VIP (1989~2012)、万方 (1998~2012) 等数据库。中文检索词 14 个,主要有糖尿病、2 型、T2DM、胰岛素泵、持续皮下胰岛素输注治疗、强化治疗等;英文检索词 33 个,主要有 diabetes mellitus, type 2, type 2 diabetes, insulin pump, continuous subcutaneous insulin infusion, therapy, therapies, treatment, intensive therapy, randomized controlled trial, randomly, trial。手工检索《中华内分泌代谢杂志》、《中华糖尿病杂志》等相关杂志。追查已获全文的参考文献,联系作者和生产厂家,收集未正式发表的文献。

## 1.3 原始文献的筛选方法

首先由 2 名研究人员独立阅读文献题目和摘要,筛选出与本系统评价相关的 RCTs;然后仔细阅读初选定文献的全文,筛选出符合纳入标准的文献。筛选过程中,如意见不一致,双方讨论解决,必要时由第三方(项目负责人)仲裁。

## 1.4 文献偏倚评估

由 2 名研究人员根据 Cochrane Review's Handbook 5.1.0 推荐的简单方法对纳入研究进行质量评价,如有不确定,则由第三方仲裁。评价内容包括随机方法是否正确、分配隐藏方案是否正确、是否采用盲法、结果数据是否完整、有无选择性报告研究结果、有无其他偏倚来源等。用“是”表示低度偏倚,“否”表示高度偏倚,“不清楚”表示中度偏倚。

## 1.5 资料提取

由 2 名评价员独立完成,若有争议则通过讨论解决。提取内容包括研究对象的基本特征、干预措施、测量指标、随访期间失访病例数及其原因等。资料不全则与文献作者联系。对于涉及多组研究的 RCT,只提取与本研究相关的 CSII 治疗组与口服药物治疗组。若纳入研究的指标单位不同,则换算成统一单位,如将“小时(h)”换算成“天(d)”等。多个研究

未给出连续性变量资料差值的均数和标准差,使用下列公式进行转换: $d_i = X_{11} - X_{12}$ ;  $s_i = \sqrt{s_{11}^2 + s_{12}^2 - 2 \times s_{11} \times s_{12} \times 0.4}$ 。

注: $d_i$  为差值的均数,  $X_{11}$  治疗前均数,  $X_{12}$  为治疗后均数;  $s_i$  为差值的标准差,  $s_{11}$  为治疗前标准差,  $s_{12}$  为治疗后标准差。

## 1.6 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 统计软件进行 Meta 分析。首先对纳入文献用  $\chi^2$  检验进行统计学异质性检验。当各研究无统计学异质性( $P > 0.1$ ,  $P \leq 50\%$ )时,采用固定效应模型进行 Meta 分析。当各研究间存在统计学异质性( $P \leq 0.1$ ,  $P > 50\%$ )时,尽可能找出异质性的来源。对无法消除统计学异质性但具有临床同质性的文献,采用随机效应模型合并处理,如异质性过大或无法找寻数据来源,则进行描述性分析;二分类变量用相对危险度(relative risk, RR)或比值比(odds ratio, OR)表示,连续性变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)或标准均数差(standardized mean difference, SMD)表示,区间估计均采用 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI)。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

最初检索出相关文献 9 450 篇;其中,中文 5 164 篇,英文 4 286 篇。过去重、阅读题目和摘要,排除研究目的与本研究纳入标准不符合的文献、综述、基础研究、同一研究重复发表的或雷同文献共计 9 405 篇。45 篇进入全文筛选,其中不符合纳入标准 27 篇,重复发表 3 篇,未找到全文 1 篇,数据不全 2 篇,雷同文献 2 篇,最终纳入研究文献 10 篇,包括 1 篇为英文,9 篇为中文,共计 826 例患者,中途退出、失访、中止治疗 24 例,实际纳入 802 例。各个研究中基线情况无统计学差异。文献筛选流程图见图 1,纳入研究的基本情况见表 1。

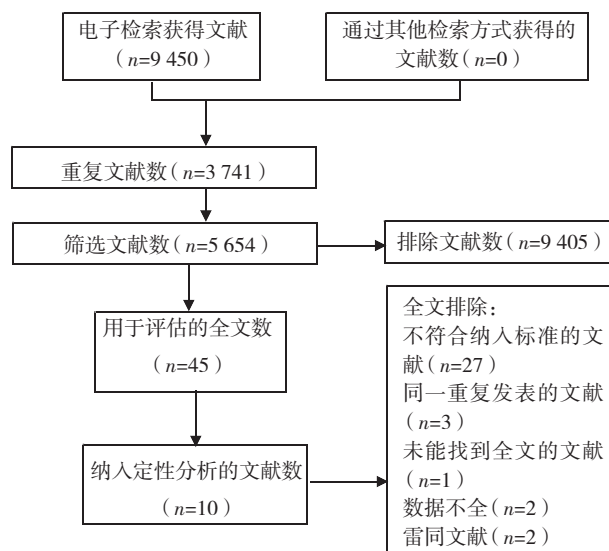


图 1 文献筛选流程图

Fig.1 Flow chart of literature screening



## 2.2 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究的 10 篇文献<sup>[4,8-16]</sup>均提及“随机分配”,但除 1 个研究<sup>[4]</sup>描述了随机分配由计算机生成外,其余 9 个均未描述。1 个研究<sup>[4]</sup>描述分配方案隐藏用密闭不透光信封,其余 9 个均未报道分配方案隐藏情况。所有研究均未报道盲法情况。1 个研究<sup>[4]</sup>有退出或失访,都报告了原因,数据完整,其余 9 个研究无失访或缺失,且报告了完整的结果数据。所有研究均无选择性报道结果。所有研究因提供的信息不全,对有无其他偏倚尚不能判断。

## 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 血糖的疗效 8 个研究<sup>[4,8-12,14-15]</sup>比较了使用 CSII 治疗后的 FPG 疗效,研究间存在异质性( $P=0.010$ , $I^2=61\%$ ),剔除可能引起异质性的研究<sup>[9]</sup>后异质性可以接受( $P=0.140$ , $I^2=$

39%),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 CSII 治疗组治疗后 FPG 的疗效优于口服药物组( $MD=0.90$ , $95\%CI=0.52\sim 1.27$ , $P=0.000$ )。只有 1 个研究比较了治疗 3 个月<sup>[10]</sup>和随访 1 年<sup>[8]</sup>时的 FPG 疗效,结果显示 CSII 治疗组明显优于口服药物组。

8 个研究<sup>[4,8-12,14,15]</sup>比较了使用 CSII 治疗后的 2hPG 疗效,研究间存在异质性( $P=0.000$ , $I^2=76\%$ ),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,CSII 治疗组对 2hPG 的改善优于口服药物组( $MD=2.760$ , $95\%CI=1.66\sim 3.68$ , $P=0.000$ ),分别剔除 8 个研究进行敏感性分析,发现合并效应量差异仍然具有统计学意义,森林图结果方向无改变。1 个研究<sup>[8]</sup>比较了随访 1 年的 2hPG 疗效,结果显示 CSII 治疗组优于口服药物组治疗。

表 1 纳入研究的基本情况

Tab.1 General condition of the included studies

| 纳入研究                     | 病例数<br>(CSII/口服药物) | 年龄(岁)                    | 基线 HbA1c<br>(CSII/口服药物, %)   | 血糖控制目标<br>(mmol/L)          | 治疗时间(周) | 干预措施       |                       | 结果测量指标      |
|--------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------|------------|-----------------------|-------------|
|                          |                    |                          |                              |                             |         | CSII治疗组    | 口服药物治疗组               |             |
| Weng 2008 <sup>[4]</sup> | 133/101            | T:50±11<br>C:52±9        | T:9.8±2.3<br>C:9.5±2.5       | FBG<6.1<br>2hPG<8.0         | 2       | 门冬胰岛素持续泵入  | 磺脲类或(+)双胍类            | ①③④⑤<br>⑥⑦⑧ |
| 张晓凡 2011 <sup>[8]</sup>  | 30/30              | 45±8                     | T:12.4±3.1<br>C:12.3±2.8     | FPG≤6.0<br>2hPG≤8.0         | 2       | 门冬胰岛素持续泵入  | 双胍类、磺脲类、α-糖苷酶抑制剂或格列奈类 | ①③④⑤<br>⑦   |
| 农红青 2010 <sup>[9]</sup>  | 36/32              | 25-65                    | 未提及                          | 未提及                         | 2       | 门冬胰岛素持续泵入  | 胰岛素促泌剂+糖苷酶抑制剂或(+)双胍类  | ①⑥          |
| 陈晓倩 2010 <sup>[10]</sup> | 30/30              | T:47±17.1<br>C:46.9±18.2 | T:10.5±2.1<br>C:10.4±1.8     | FPG:4.4~6.1<br>2hPG:5.6~8.0 | 2+      | 优泌林 R 持续泵入 | 双胍类+磺脲类               | ①③④⑥<br>⑧   |
| 李莉蓉 2010 <sup>[11]</sup> | 16/13              | T:49.6±6.9<br>C:46.6±7.3 | T:9.4±1.8<br>C:10.0±2.4      | FPG<6.0<br>2hPG<8.0         | 2+      | 胰岛素持续泵入    | 磺脲类或(+)双胍类            | ①②③④<br>⑤⑥⑧ |
| 曾世敏 2009 <sup>[12]</sup> | 21/21              | 51±7                     | 9.5±1.5                      | FPG≤7.0<br>2hPG≤11.1        | 3       | 诺和灵 R 持续泵入 | 双胍类、磺脲类或 α-糖苷酶抑制剂     | ①⑤          |
| 颜晓芳 2008 <sup>[13]</sup> | 6/6                | 53.86±9.35               | T:6.9±1.23<br>C:7.0±1.64     | FBG<6.1<br>2hPG<8.0         | 2+      | 胰岛素持续泵入    | 双胍类或(+)磺脲类            | ④⑤⑦⑧        |
| 徐娜 2008 <sup>[14]</sup>  | 30/31              | T:46±12<br>C:49±13       | T:11.3±4.7<br>C:11.0±4.3     | FPG<7.0<br>2hPG<10.0        | 2       | 优泌林 R 持续泵入 | 磺脲类                   | ①④⑧         |
| 唐奇志 2008 <sup>[15]</sup> | 80/80              | T:55.7±8.9<br>C:56.6±9.5 | T:10.98±2.77<br>C:10.56±2.58 | 未提及                         | 2       | 门冬胰岛素持续泵入  | 磺脲类                   | ①⑦⑧         |
| 金文波 2005 <sup>[16]</sup> | 42/58              | T:48.2±7.8<br>C:50.1±4.5 | T:8.9±3.6<br>C:8.7±4.2       | 未提及                         | 2       | 门冬胰岛素持续泵入  | 磺脲类或(+)其他类口服降糖药       | ①           |

注:①FPG;②2hPG;③HbA1c;④Homa-IR;⑤HOMA-β;⑥低血糖反应;⑦糖尿病缓解率;⑧血糖达标时间

表 2 纳入研究的偏倚风险评价

Tab.2 Risk of bias and quality assessment of the included studies

| 纳入研究                     | 随机分配 | 分配隐藏 | 盲法  | 结果数据完整 | 无选择性报告 | 其他偏倚 | 偏倚风险 |
|--------------------------|------|------|-----|--------|--------|------|------|
| Weng 2008 <sup>[4]</sup> | 是    | 是    | 不清楚 | 是      | 是      | 不清楚  | 不确定  |
| 张晓凡 2011 <sup>[8]</sup>  | 是    | 不清楚  | 不清楚 | 是      | 是      | 不清楚  | 不确定  |
| 农红青 2010 <sup>[9]</sup>  | 是    | 不清楚  | 不清楚 | 是      | 是      | 不清楚  | 不确定  |
| 陈晓倩 2010 <sup>[10]</sup> | 是    | 不清楚  | 不清楚 | 是      | 是      | 不清楚  | 不确定  |
| 李莉蓉 2010 <sup>[11]</sup> | 是    | 不清楚  | 不清楚 | 是      | 是      | 不清楚  | 不确定  |
| 曾世敏 2009 <sup>[12]</sup> | 是    | 不清楚  | 不清楚 | 是      | 是      | 不清楚  | 不确定  |
| 颜晓芳 2008 <sup>[13]</sup> | 是    | 不清楚  | 不清楚 | 是      | 是      | 不清楚  | 不确定  |
| 徐娜 2008 <sup>[14]</sup>  | 是    | 不清楚  | 不清楚 | 是      | 是      | 不清楚  | 不确定  |
| 唐奇志 2008 <sup>[15]</sup> | 是    | 不清楚  | 不清楚 | 是      | 是      | 不清楚  | 不确定  |
| 金文波 2005 <sup>[16]</sup> | 是    | 不清楚  | 不清楚 | 是      | 是      | 不清楚  | 不确定  |

4 个研究<sup>[4,11,14-15]</sup>比较了使用 CSII 治疗后的 HbA1c 疗效,研究间存在异质性( $P=0.000$ ,  $I^2=85\%$ ),剔除可能引起异质性的研究<sup>[15]</sup>后发现研究间异质性可能系测量工具的不同所致( $P=0.120$ ,  $I^2=54\%$ ),选用 SMD 效应指标后异质性消失( $P=0.190$ ,  $I^2=40\%$ ),故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,2 组之间 HbA1c 改善无统计学差异( $SMD=0.14$ ,  $95\%CI=-0.08\sim0.36$ ,  $P=0.220$ )。2 个研究<sup>[10,16]</sup>比较了治疗后 3 个月时 HbA1c 疗效,研究间同质性好( $P=0.570$ ,  $I^2=0\%$ ),故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,CSII 治疗组 HbA1c 的疗效优于口服药物组( $MD=0.96$ ,  $95\%CI=0.19\sim1.73$ ,  $P=0.010$ )。1 个研究<sup>[8]</sup>比较了随访 1 年时的 HbA1c 疗效,结果显示 CSII 治疗组明显优于口服药物组。

6 个研究<sup>[4,10,11,13-15]</sup>比较了治疗期间血糖达标时间,各个研究间存在异质性( $P=0.000$ ,  $I^2=100\%$ ),剔除可能产生异质性的研究<sup>[14-15]</sup>后,异质性消失( $P=0.600$ ,  $I^2=0\%$ ),故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,CSII 治疗组血糖达标时间比口服药物组短( $MD=-5.20$ ,  $95\%CI=-5.98\sim-4.43$ ,  $P=0.000$ )。

对血糖疗效的 Meta 分析结果见表 3。

**2.3.2 HOMA-IR 的疗效** 7 个研究<sup>[4,8,10-14]</sup>比较了使用 CSII 治疗后的 HOMA-IR 疗效,研究间存在异质性( $P=0.000$ ,  $I^2=82\%$ ),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,2 组疗效差异有统计学意义( $MD=1.02$ ,  $95\%CI=0.37\sim1.67$ ,  $P=0.002$ ),结果利于 CSII 治疗组。分别剔除 7 个研究进行敏感

性分析,发现合并效应量差异仍然具有统计学意义,森林图结果方向无改变,见图 2。1 个研究<sup>[8]</sup>比较了随访 1 年时的疗效,CSII 治疗组明显优于口服药物组。

**2.3.3 HOMA- $\beta$  的疗效** 5 个研究<sup>[4,8,11-13]</sup>比较了使用 CSII 治疗后的 HOMA- $\beta$  疗效,研究间存在异质性( $P=0.000$ ,  $I^2=99\%$ ),故采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示,CSII 治疗组与口服药物组之间 HOMA- $\beta$  的改善无统计学差异( $MD=-8.10$ ,  $95\%CI=-23.10\sim6.90$ ,  $P=0.290$ ),见图 3。1 个研究<sup>[8]</sup>比较了随访 1 年时的疗效,研究表明 CSII 治疗组明显优于口服药物组。

**2.3.4 低血糖发生率及其他不良反应** 4 个研究<sup>[4,9-11]</sup>比较了低血糖发生率,各研究间有统计学异质性( $P=0.070$ ,  $I^2=58\%$ ),剔除可能引起异质性的研究<sup>[9]</sup>进行敏感性分析,异质性消失( $P=0.980$ ,  $I^2=0\%$ ),故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,CSII 治疗组低血糖发生率高于口服药物组( $RR=1.63$ ,  $95\%CI=1.07\sim2.48$ ,  $P=0.020$ ),见图 4。1 个研究<sup>[11]</sup>报道了口服药物组有 2 例发生胃肠道反应,其余 9 个研究均未有报道。所有研究均未报道其他不良反应。

**2.3.5 随访 1 年的血糖缓解率** 共 4 个研究<sup>[4,8,13,15]</sup>比较了随访 1 年血糖缓解率,各研究有统计学异质性( $P=0.020$ ,  $I^2=71\%$ ),剔除可能产生异质性的研究<sup>[8]</sup>后异质性可以接受( $P=0.140$ ,  $I^2=49\%$ ),故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,CSII 治疗组 1 年血糖缓解率优于口服药物组( $OR=3.98$ ,  $95\%CI=2.48\sim6.38$ ,  $P=0.000$ ),见图 5。

表 3 血糖疗效的 Meta 分析  
Tab.3 Meta analysis of the glycemetic efficacy

| 血糖指标       | 纳入研究的篇数 | 发生人数    |         | 异质性检验 |                    | 模型分析   | 结果估计                            |       | 临床意义           |
|------------|---------|---------|---------|-------|--------------------|--------|---------------------------------|-------|----------------|
|            |         | CSII治疗组 | 口服药物治疗组 | P 值   | I <sup>2</sup> (%) |        | WMD/SMD, 95%CI                  | P 值   |                |
| FPG        | 7       | 340     | 306     | 0.140 | 39                 | 固定效应模型 | WMD=0.90,<br>95%CI=0.52~1.27    | 0.000 | CSII治疗组优于口服药物组 |
| 2hPG       | 8       | 356     | 327     | 0.000 | 76                 | 随机效应模型 | WMD=2.76,<br>95%CI=1.66~3.68    | 0.000 | CSII治疗组优于口服药物组 |
| HbA1c      | 3       | 179     | 145     | 0.190 | 40                 | 固定效应模型 | SMD=0.14,<br>95%CI=-0.08~0.36   | 0.220 | 2组无差别          |
| HbA1c (3月) | 2       | 72      | 88      | 0.570 | 0                  | 固定效应模型 | WMD=0.96,<br>95%CI=0.19~1.73    | 0.010 | CSII治疗组优于口服药物组 |
| 血糖达标时间     | 4       | 185     | 150     | 0.600 | 0                  | 固定效应模型 | WMD=-5.20,<br>95%CI=-5.98~-4.43 | 0.000 | CSII治疗组优于口服药物组 |

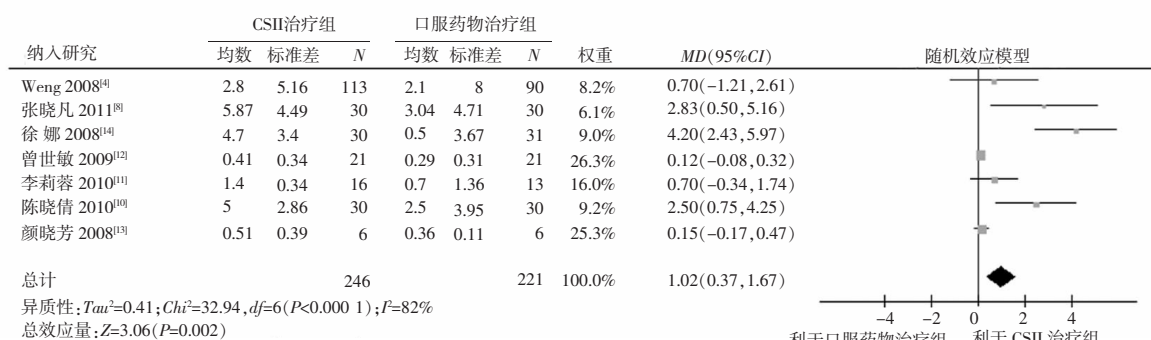


图 2 HOMA-IR 疗效的 Meta 分析

Fig.2 Meta analysis of the HOMA-IR efficacy

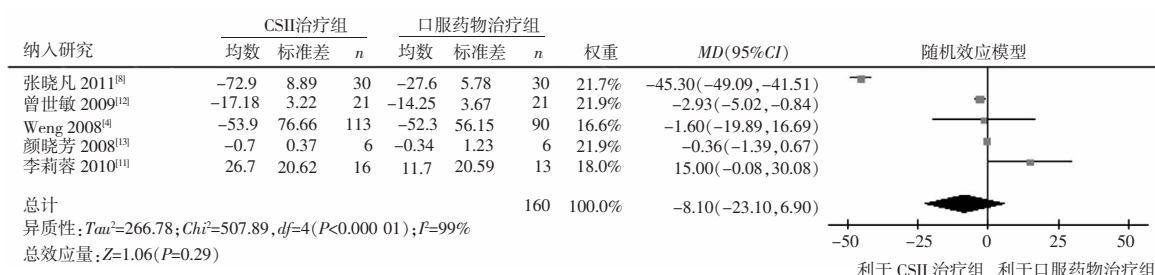
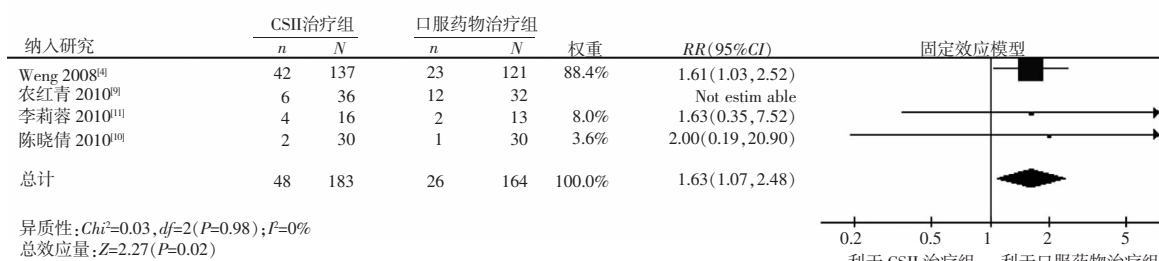
图 3 HOMA- $\beta$  疗效的 Meta 分析Fig.3 Meta analysis of the HOMA- $\beta$  efficacy

图 4 低血糖发生率的 Meta 分析

Fig.4 Meta analysis of the incidence of hypoglycemia

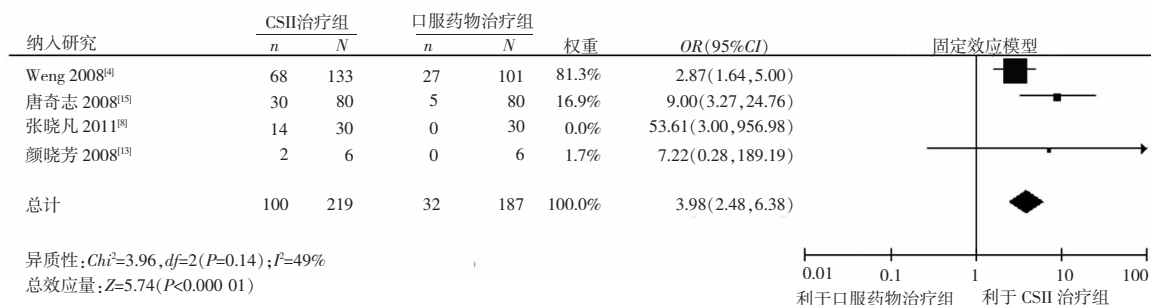


图 5 1 年血糖缓解率的 Meta 分析

Fig.5 Meta analysis of one year glycemic remission rate

### 3 讨论

本研究共纳入 10 个 CSII 治疗组与口服药物治疗方案的 RCTs, 其疗程均为 2~3 周的短疗程, 评价指标的测量时间有治疗结束、随访 3 个月及随访 1 年。本研究结果表明, 与口服药物组相比, CSII 治疗组治疗方案对初诊 T2DM 患者效果更好, 治疗结束时 FPG、2hPG、HOMA-IR 的疗效明显优于口服药物组, HbA1c 在随访 3 个月时效果优于口服药物组, 随访 1 年的缓解率也明显高于口服药物组。本研究结果还表明, CSII 治疗组低血糖发生率较口服药物组高, 不如口服药物组安全。

胰岛素抵抗是多种原因所致的胰岛素效应缺

陷状态, 其产生与肥胖、氧化应激、细胞内在机制障碍等因素有关<sup>[17]</sup>。有研究表明, T2DM 早期胰岛  $\beta$  细胞功能损害和胰岛素抵抗是可逆的, 快速控制高血糖有助于维护与恢复  $\beta$  细胞的功能以及缓解胰岛素抵抗<sup>[18]</sup>。本研究也显示在短时间内 CSII 治疗组对比口服药物组治疗能有效地改善胰岛素抵抗, 这可能与 CSII 能迅速缓解糖毒性、脂毒性等有关, 同时胰岛素对脂肪细胞因子和炎症过程的作用, 以及对内质网应激反应的调节也起到积极作用<sup>[18-19]</sup>。显然, 胰岛素抵抗的缓解可有效减轻胰岛  $\beta$  细胞的分泌负荷, 有利于其功能的恢复, 从而实现血糖缓解。CSII 对 HOMA- $\beta$  的改善, 与口服药物相比在短时间内并不显著, 需要较长时间才能显现出来。在本系统评价中, 虽然只有 1 个纳入研究<sup>[8]</sup>直接证实了 1 年时

HOMA- $\beta$  的改善明显优于口服药物治疗组,但多个纳入研究随访 1 年的血糖缓解率显著高于口服药物治疗组,可间接证明 CSII 可使胰岛  $\beta$  细胞功能得到改善。裴先锋的研究<sup>[20]</sup>也表明,随着时间推移 HOMA- $\beta$  的改善明显好于口服药物组。

低血糖反应是胰岛素治疗最常见、危害最大的不良反应。在治疗中常因用药不当、饮食不规律、合并症或并发症等而发生<sup>[21]</sup>。CSII 治疗的低血糖发生率比口服药物组高,应当引起重视。有研究<sup>[22]</sup>认为,如果 CSII 治疗配合传感器实时连续监测血糖变化,患者低血糖发生将减少,其安全性将大大提高。

本系统评价还存在着一些不足。大多数纳入研究对随机方案、分配隐藏及盲法等情况未作具体描述;干预措施如使用的胰岛素种类及其生产厂家不一致;纳入研究的随访时间较短,未能对远期心血管事件发生率、死亡率等终末指标进行有效观测等。这些可能会产生偏倚风险,使研究结果真实性受到影响。口服药物治疗组的治疗方案以磺脲类加双胍类为主,但个别研究未对药物种类和剂量<sup>[9]</sup>作具体描述,也可能影响评价结果的真实性。

综上所述,与口服药物治疗相比,CSII 治疗初诊 T2DM 能更有效地降低血糖,改善胰岛素抵抗,使胰岛  $\beta$  细胞的功能得到恢复,获到较长时期的血糖缓解。CSII 相对容易引发低血糖,需要加强预防。但本系统评价的结果还需要对更高质量的长期随访研究进行系统评价予以验证。

## 参 考 文 献

- [1] Nauck MA, Vilsboll T, Gallwitz B, et al. Incretin-based therapies: viewpoints on the way to consensus[J]. Diabetes Care, 2009, 32(s2): 223-231.
- [2] No authors listed. 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.
- [3] Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment[J]. Diabetes Care, 1997, 20(9): 1353-1356.
- [4] Weng JP, 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.
- [5] Harrison LB, Adams-Huet B, Raskin P, et al. beta-cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy[J]. Diabetes Care, 2012, 35(7): 1406-1412.
- [6] 石群, 顾红霞, 徐建华. 短期胰岛素强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能的影响[J]. 现代预防医学, 2011, 38(9): 1798-1799, F0003.
- [7] 邢倩, 白然, 蒋召芹, 等. 短期胰岛素泵强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者预后及胰岛  $\beta$  细胞功能的影响[J]. 大连医科大学学报, 2012, 34(3): 274-276, 296.
- [8] 张晓凡, 李素霞, 蒋向丽, 等. 初诊 2 型糖尿病患者胰岛素泵强化治疗的长期疗效观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(24): 6-7.
- [9] 农红青. 不同方案强化血糖控制对初发 2 型糖尿病患者的疗效观察[J]. 中外医学研究, 2010, 8(25): 50-51.
- [10] 陈晓倩, 王亚梅, 欣冰. 胰岛素泵强化治疗初诊 2 型糖尿病的临床观察[J]. 中外医学研究, 2010, 8(24): 41-42.
- [11] 李莉蓉, 胡云, 沈山梅, 等. 不同干预方式对初发 2 型糖尿病患者胰岛功能和胰岛素敏感性的影响[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(1): 93-96.
- [12] 曾世敏, 曾晓华, 王珩. 短期胰岛素治疗对初诊 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能及脂肪代谢的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(20): 3158-3161.
- [13] 颜晓芳, 杨立勇, 严孙杰, 等. 不同干预治疗对新诊断 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能的改善作用[J]. 福建医科大学学报, 2008, 42(5): 425-428.
- [14] 徐娜, 金文波. 半月疗法恢复初发 2 型糖尿病患者血糖稳态的临床研究[J]. 中国实用医药, 2008, 3(9): 12-14.
- [15] 唐奇志, 廖志山, 冯妙坚, 等. 胰岛素泵精细调控血糖短期强化治疗逆转初发型 2 型糖尿病自然病程的疗效[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(5): 759-761.
- [16] 金文波, 黄文平, 徐娜, 等. 强化治疗对初诊 2 型糖尿病  $\beta$  细胞功能影响的研究[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2005, 19(1): 14-15.
- [17] 窦梅, 马爱国. 胰岛素抵抗主要原因及机制的研究进展[J]. 国外医学: 卫生学分册, 2009(3): 174-179.
- [18] 毕艳, 孙卫平, 翁建平. 初发 2 型糖尿病病人短期强化胰岛素治疗胰岛素抵抗改善的可能机制[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(18): 1284-1286.
- [19] 刘石平, 莫慧, 刘碧莲, 等. 短期持续皮下胰岛素输注对新诊断 2 型糖尿病患者胰岛功能、胰岛素抵抗和血管内皮细胞损伤的作用及其机制[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5): 405-409.
- [20] 裴先锋. 胰岛素泵强化治疗对初发 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(10): 1367-1368.
- [21] Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention[J]. Drugs Aging, 2004, 21(8): 511-530.
- [22] Zhou J, Lv X, Mu Y, et al. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in Chinese diabetes patients: a multicenter study[J]. Diabetes Technol Ther, 2012, 14(8): 710-718.

(责任编辑: 冉明会)