

· 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(2026 版)

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; 郭立新,北京医院内分泌科,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730, Email: glx1218@163.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,中国人民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】 随着胰岛 β 细胞功能调控与损伤机制研究的持续深化、传统评估手段优劣的再认识、新型评价方法的涌现,加之减重策略的多元化与创新药物的快速迭代,临床对 β 细胞的精准评估与有效保护已拥有更为丰富的选择。基于此,中华医学会糖尿病学分会胰岛 β 细胞学组联合江苏省医学会内分泌学分会,在 2022 版专家共识基础上,组织多学科专家,经多轮严谨论证与反复修订,完成本次共识更新。共识强调:临床上可以通过静态或动态的方法,简单地或从多角度、多维度更为全面地评估胰岛 β 细胞功能;优化体重管理、严格血糖控制、改善胰岛微环境是保护胰岛 β 细胞功能的核心策略;同时,临床治疗允许的前提下,应尽量避免使用可能损害 β 细胞的药物。本共识旨在为临床实践提供更具针对性、科学性与可操作性的专业指导。

【关键词】 胰岛; β 细胞; 功能评估; 专家共识

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2026CN635)

Clinical expert consensus on the assessment and protection of pancreatic islet β -cell function in type 2 diabetes mellitus (2026)

Pancreatic Islet β -cell Expert Panel of Chinese Diabetes Society, Endocrinology Branch 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; Guo Lixin, Department of Endocrinology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: glx1218@163.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

【Abstract】 Recent studies have deepened our understanding of the regulatory and injury mechanisms of pancreatic β -cell function. Moreover, traditional assessment tools have been reappraised, and novel evaluation methods have been developed. These advances have greatly expanded the therapeutic landscape. Meanwhile, the diversification of weight management

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20251230-00675

收稿日期 2025-12-30 本文编辑 朱瑶

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(2026 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2026, 18(5): 417-432. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20251230-00675.



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

版权所有 违者必究



strategies and the emergence of innovative pharmacotherapies have provided clinicians with unprecedented opportunities for accurate assessment and effective preservation of β -cell function. In response to these developments, the Pancreatic Islet β -Cell Expert Panel of the Chinese Diabetes Society, in collaboration with the Endocrinology Branch of the Jiangsu Medical Association, convened a multidisciplinary panel to update the consensus originally published in 2022, following multiple rounds of rigorous expert deliberation and revision. This updated version emphasizes: (1) assessment of β -cell function using both static and dynamic methods; (2) optimization of weight management, achievement of early and sustained near-normoglycemic control, and improvement of the islet microenvironment as fundamental to β -cell protection; and (3) minimization of the use of drugs potentially harmful to β -cells within clinical constraints. This consensus aims to provide more targeted, evidence-based, and practical guidance for clinical practice.

【Key words】 Islet; β -cell; Function assessment; Expert consensus

Practice guideline registration: Practice Guide Registration for Transparency (PREPARE-2026CN635)

我国糖尿病年龄标化患病率已攀升至 13.7%，较 2005 年的 7.53% 增幅近 50%；据此估算，全国糖尿病患者约达 2.33 亿人，其中 $\geq 90\%$ 为 2 型糖尿病 (T2DM)^[1]。尽管 T2DM 发病机制错综复杂，胰岛 β 细胞功能衰竭始终是疾病进展的核心驱动力。纵向随访显示，我国 T2DM 患者 β 细胞功能以年均约 2% 的速率递减，且现行常规治疗难以遏制该衰退轨迹；病程越长，衰减越显著^[2]。早发 T2DM (诊断年龄 < 40 岁) 人群 β 细胞衰竭速度显著快于晚发 (> 40 岁) 人群^[3]。值得庆幸的是，T2DM 患者的胰岛 β 细胞功能从代偿状态到完全失代偿通常经历较长时间，为临床干预提供了宝贵的“时间窗”^[4]。因此，建立标准化、可重复的 β 细胞功能评估体系，早期识别其功能减退并实施精准干预，是延缓 T2DM 进展、改善远期预后的关键策略。2022 年，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协作制订并发布了《2 型糖尿病胰岛 β 细胞功能评估与保护临床专家共识 (2022 版)》。

四年来，随着胰岛 β 细胞功能调控与损伤机制研究的持续深化、传统评估手段优劣的再认识、新型评价方法的涌现，加之减重策略的多元化与创新药物的快速迭代，临床对 β 细胞的精准评估与有效保护已拥有更为丰富的选择。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再次成立专家团队重新修订新版共识。

共识制订方法学

一、共识制订流程

共识由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于 2025 年 3 月发

起，严格遵循美国医学研究所最新指南定义和《世界卫生组织指南制订手册》的临床实践指南制订方法学，参考《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版)》和《循证临床实践指南的制订与实施》的制订流程，符合指南研究与评价工具 II 的报告要求。按照指南科学性、透明性和适用性评级工具清单和卫生保健实践指南的报告条目制作共识实施方案和共识全文。

二、共识工作组

共识制订工作组由专家委员会、撰写组、秘书组构成。专家团队包括内分泌科、基础医学及循证医学方法学专家。围绕重点临床问题，给出要点提示。共识制订全程由南京医科大学公共卫生学院流行病学系提供方法学支持，所有参与成员均已进行利益冲突声明。

三、共识使用者与目标人群

本共识以 T2DM 患者为拟实施的目标人群，适用于各级医疗机构内分泌科、内科等相关学科的临床工作者。

四、问题的遴选与确定

专家组通过系统性讨论和对以往相关共识回顾，提出候选问题，其中临床终点问题的重要性由专家委员会成员进行打分 (范围：1~5 分，其中 5 分为最重要，1 分为最不重要)；并在全体专家委员会中通过德尔菲法和 Likert 五分法对候选问题重要性进行评分，最终结合问题重要性和共识专家团队能力进行问题遴选。其中，在临床证据遴选时采用德尔菲法进行遴选，专家组根据各自学科特征，在方法学专家指导下，将入选临床问题结构化为一个或多个人群、干预、对照、结局的循证问题，最终确定 8 个核心问题。



五、文献检索

检索数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方医学数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、美国国立医学图书馆(MEDLINE)、荷兰医学文摘数据库(Embase),检索截止日期为建库至2026年1月31日。纳入队列研究、病例对照研究等高质量原始研究;系统评价、Meta分析;相关临床指南及专家共识文件。排除病例报告、病例系列;质量较低的综述类文献;重复发表或无法获取全文的文献。中文检索词为“糖尿病”“2型糖尿病”“胰岛 β 细胞功能”“ β 细胞功能”“ β 细胞”。英文检索词为“diabetes mellitus”“type 2 diabetes mellitus”“pancreatic islet β -cell function”“ β -cell function”“ β -cell”,限定文献语言为中文和英文。

六、共识形成方法

采用了专家会议和德尔菲法,通过专家一致性原则,投票超过80%的专家同意则形成25项要点提示。

胰岛 β 细胞功能的概念

要点提示:

1. 胰岛 β 细胞功能是指 β 细胞合成、储存以及适量分泌胰岛素维持血糖正常的能力。
2. 静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT)是评估胰岛 β 细胞第一时相胰岛素分泌的重要方法。口服葡萄糖耐量试验(OGTT)时,胰岛素分泌峰值出现较晚,故称为早时相胰岛素分泌。
3. 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、第一时相或早期分泌相消失,而非葡萄糖刺激的胰岛素分泌(NGSIS)功能暂时保留,随病程延长NGSIS能力亦显著下降。
4. C肽与胰岛素等摩尔分泌,但无肝脏首过效应,在接受外源性胰岛素治疗或存在胰岛素抗体时能更准确地反映机体的胰岛 β 细胞功能。

狭义而言,胰岛 β 细胞功能是指 β 细胞合成、储存以及适量分泌胰岛素维持血糖正常的能力^[5]。胰岛素脉冲式分泌是胰岛 β 细胞功能正常的关键特征。IVGTT是评估胰岛 β 细胞第一时相胰岛素分泌的重要方法^[6]。在健康个体中,静脉注射葡萄糖后1~2 min,

门静脉血胰岛素水平开始上升,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OGTT时,因循环内血糖等分泌刺激物浓度增高较缓,峰值较低,故胰岛素分泌峰值多在20~30 min出现,通常称为早时相胰岛素分泌。第一时相或早时相胰岛素分泌量占 β 细胞内胰岛素总量的2%~3%,在第一时相或早时相胰岛素分泌之后亦即10~30 min后,胰岛素分泌缓慢增高,在2~3 h达到平台并可持续数小时,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%。通常情况下,胰岛 β 细胞功能受损最初表现为对葡萄糖刺激的敏感性丧失,尤其是第一时相或早期分泌相的消失,而NGSIS功能可能仍然存在,但随着病情的发展,NGSIS能力也会显著下降^[7]。

胰岛 β 细胞以等摩尔比例释放胰岛素和C肽。胰岛素经肝脏首过代谢,半衰期仅2~5 min;而C肽主要在外周(主要为肾)清除,在肾功能正常时其半衰期为20~30 min。在接受外源性胰岛素治疗或存在胰岛素抗体的情况下,C肽能更准确地反映机体的内源性胰岛素分泌水平^[8]。

胰岛 β 细胞的起源、分化与成熟

要点提示:

1. 胰岛 β 细胞起源于胚胎干细胞,发育分化经历4个关键阶段,限定性内胚层细胞、胰腺祖细胞、内分泌祖细胞、成熟 β 细胞。
2. 胰岛 β 细胞是在出生后,经历“母乳-离乳”饮食结构的转变后迅速建立葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)功能。

胰岛 β 细胞起源于胚胎干细胞,其发育分化历经4个关键阶段:限定性内胚层细胞、胰腺祖细胞、内分泌祖细胞及终末分化的胰岛 β 细胞^[9]。以小鼠为模型,胰腺发育起始于胚胎第8.5天(E8.5),此时特化程序启动;E9.5~E12.5期间,前肠背侧与腹侧先后形成背胰芽和腹胰芽,随后融合为完整胰腺。E9.5时,胰腺祖细胞标志物胰腺十二指肠同源框蛋白1(PDX-1)开始表达,驱动胰腺原基形成;E12.5起,内分泌主控因子神经发生素3激活,诱导胰腺祖细胞向内分泌谱系命运转变。E13.5之后,PDX-1、NK6同源框蛋白1与肌腱膜纤维肉瘤癌基因同系物A构建核心转录网络,协同维持胰岛素基因表达及 β 细胞功能的完整性^[10]。除经典转录调



控外, DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 及 RNA 甲基化等表观遗传事件动态微调分化基因, 间接精细控制 β 细胞的营养感知、胰岛素合成与分泌能力。器官发育后期, 胰岛通过新生与增殖并行扩增; 出生后 3 周内, 小鼠 β 细胞仍具较强增殖活性, 尚不具备感知葡萄糖刺激的能力。哺乳期, 新生儿主要能量来源是母乳中的脂肪, β 细胞功能以维持基础代谢和应对氨基酸等非葡萄糖刺激为主。断奶后, 食物中的碳水化合物成为主要能量来源, 这种持续的葡萄糖刺激, 使胰岛 β 细胞迅速建立完善的 GSIS 功能^[11]。

胰岛 β 细胞功能的调控机制

要点提示:

1. 葡萄糖、部分氨基酸、长链脂肪酸、胰高血糖素 (GCG)、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性胰岛素释放肽 (GIP) 及副交感神经兴奋时释放的乙酰胆碱可以刺激胰岛素分泌。
2. 生长抑素、肾上腺素与交感神经释放的去甲肾上腺素降低 cAMP 或阻断去极化, 从而直接抑制胰岛素分泌。

葡萄糖、氨基酸及长链脂肪酸等营养底物、GLP-1 和 GIP、神经递质 (乙酰胆碱、去甲肾上腺素) 以及 α 细胞来源的 GCG 是调控 β 细胞胰岛素分泌功能的关键信号。

GSIS 是成熟 β 细胞的核心生理特征。血糖超过阈值后, 葡萄糖转运蛋白 2 迅速将葡萄糖摄入胞内; 葡萄糖激酶催化其磷酸化为 6-磷酸葡萄糖, 经糖酵解与氧化磷酸化生成大量 ATP。ATP/ADP 比值升高关闭 ATP 敏感钾通道, 膜电位去极化, 激活电压门控钙通道, 细胞外 Ca^{2+} 快速内流。 Ca^{2+} 浓度骤升触发胰岛素囊泡沿细胞骨架运输、锚定、成熟并与质膜融合, 最终以胞吐形式释放胰岛素^[5]。

某些氨基酸, 如亮氨酸和精氨酸, 通过激活细胞内的信号通路促进胰岛素颗粒的融合和释放。长链脂肪酸也可以通过增高胞内游离 Ca^{2+} 水平, 参与胰岛素分泌过程。此外, GLP-1、GIP 能够通过环磷酸腺苷-蛋白激酶 A 信号通路增强 GSIS 功能; 反之, 生长抑素、肾上腺素则降低 cAMP 水平抑制胰岛素分泌。胰岛还受到自主神经的支配, 副交感神经兴奋释放乙酰胆碱促进胰岛素分泌, 而交感神经

兴奋释放的去甲肾上腺素则抑制胰岛素分泌^[12]。

胰岛 α 细胞可以合成并分泌 GCG、GLP-1、神经递质 (如乙酰胆碱、谷氨酸盐)、炎症因子、细胞因子等。这些信号分子通过旁分泌途径参与调控 β 细胞的数量与功能。生理状态下, GCG 和 GLP-1 分别激活 β 细胞相应受体, 协同增强胰岛素分泌^[13]。但在糖脂毒性等代谢应激条件下, GCG 反而会诱导 β 细胞去分化和功能受损^[14]。阻断 GCG 受体信号不仅可降低糖尿病模型及患者的血糖, 还能促进 α 细胞大量产生 GLP-1^[15], 并驱动 α 细胞向 β 细胞转分化^[16]。

胰岛 β 细胞功能损伤机制

要点提示:

1. 遗传易感性叠加环境因素, 代谢毒性 (糖毒性+脂毒性) 是触发 β 细胞功能障碍的始动与核心驱动力。
2. 氧化应激、内质网应激、慢性低度炎症反应是 β 细胞功能损伤的主要病理机制, 蛋白质翻译后修饰异常、铁死亡及肠道菌群紊乱亦深度参与 β 细胞功能衰退的过程。

胰岛 β 细胞功能障碍是遗传易感、环境因素与多重代谢应激交织作用的结局, 其分子机制涵盖氧化应激、内质网应激、慢性炎症、蛋白质翻译后修饰异常、铁死亡及肠道菌群失衡等^[17-20]。糖脂毒性是 T2DM 中 β 细胞功能进行性下降的核心机制, 两者可通过氧化应激、内质网应激和炎症反应等途径协同作用, 导致 β 细胞凋亡、自噬、去分化、转分化以及功能障碍^[18, 21-22]。高糖毒性可以: (1) 导致线粒体氧化磷酸化过度, 活性氧大量生成, 损伤线粒体 DNA 和膜结构, 减少 ATP 合成, 影响胰岛素分泌的钙离子信号通路; (2) 抑制胰岛细胞发育和成熟关键转录因子 (如 PDX-1) 的活性, 减少胰岛素基因转录和翻译; (3) 过度激活未折叠蛋白反应, 引起内质网应激, 抑制胰岛素合成, 触发 C/EBP 同源蛋白依赖的凋亡途径, 促进 β 细胞死亡。脂毒性主要包括: (1) 游离脂肪酸积累, 通过激活 Toll 样受体 4 和核因子 κB 通路, 诱导胰岛局部炎症反应; (2) 游离脂肪酸代谢生成神经酰胺, 干扰胰岛素分泌颗粒的胞吐作用, 并诱导 β 细胞凋亡; (3) β 细胞内脂滴过度堆积导致脂质过氧化, 破坏细胞膜结构和功能; (4) 胰腺内脂肪过量通过招募 T 细胞、激活炎症与



丝裂原活化蛋白激酶信号,诱导 β 细胞去分化并向 α 细胞转分化^[23]。胰岛淀粉样蛋白(IAPP)毒性:生理状态下,IAPP以可溶性单体形式延缓胃排空,协同胰岛素维持血糖稳态;然而,IAPP在高血糖、棕榈酸等代谢应激条件下易形成跨 β 片层寡聚体并沉积于胰岛,破坏质膜完整性,触发氧化应激、内质网应激及线粒体功能障碍,并放大炎症信号,最终导致细胞功能衰竭与死亡^[24]。

评估胰岛 β 细胞功能的临床意义

要点提示:

1. 鉴别价值:胰岛 β 细胞功能评估是鉴别1型糖尿病(T1DM)、T2DM及单基因糖尿病的重要依据。成人疑似T1DM、胰岛自身抗体阴性且病程超过3年,随机C肽 ≥ 200 pmol/L者,需鉴别单基因糖尿病可能,随机C肽 ≥ 600 pmol/L提示T2DM。
2. 指导价值:新发T2DM伴GSIS差而NGSIS保留者,先强化降糖解除糖毒性,再依据 β 细胞功能复评结果调整方案;NGSIS亦差者及早启动胰岛素补充/替代治疗。
3. 预测价值:基线胰岛素或C肽水平降低、分泌峰值延迟,可预测糖尿病前期向T2DM的转化风险; β 细胞功能受损程度与T2DM微血管并发症风险密切相关。

胰岛 β 细胞功能评估对糖尿病诊断分型、治疗方案选择、并发症预测等具重要临床意义,其准确评估可助力糖尿病个体化治疗,延缓并发症发生发展。

一、糖尿病的诊断分型重要依据

胰岛 β 细胞功能状态是糖尿病诊断分型的重要依据。健康个体口服葡萄糖负荷后,餐后血糖、胰岛素、C肽的峰值多在20~30 min后出现,胰岛素峰值可达空腹水平的5~10倍,C肽为5~8倍,3~4 h回落至基线水平。C肽与胰岛素等摩尔分泌,且不受肝首过效应及外源性胰岛素干扰,在肾功能正常时能稳定地反映胰岛 β 细胞的功能。成人疑似T1DM患者,胰岛自身抗体阴性,年龄 < 35 岁,C肽 < 200 pmol/L,提示T1DM;年龄 > 35 岁,分类不明确者,3年后测随机C肽 > 600 pmol/L,提示T2DM;C肽200~600 pmol/L,需结合临床特征、动态随访再行诊断,必要时进一步与单基因糖尿病相鉴别^[25]。

1. T1DM:在已进入3期的T1DM患者,空腹胰岛素、C肽水平低于正常参考下限,糖刺激后曲线低平,无明显峰值。成人隐匿性自身免疫性糖尿病的胰岛素/C肽释放曲线介于T1DM与T2DM之间;尽管起病初期无需外源性胰岛素,其胰岛 β 细胞功能多在随后数年内快速衰退^[26]。临床具有疑似T1DM的特征、胰岛自身抗体阴性且病程超3年仍未确诊分型,随机C肽 < 200 pmol/L,考虑特发性T1DM^[27]。若患者高血糖症状出现后迅速(约7 d内)发生糖尿病酮症或酮症酸中毒;初诊时血糖水平 ≥ 16.0 mmol/L,且糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $< 8.7\%$;空腹C肽 < 100 pmol/L或GCG刺激后(或进餐后)C肽 < 170 pmol/L,考虑暴发性T1DM^[27]。

2. T2DM:正常体型者空腹胰岛素、C肽多在参考范围内,糖刺激后胰岛素、C肽分泌曲线上升缓慢,早期分泌相消退,峰值延迟至1~3 h,峰/空腹比值下降,3~4 h仍不能回落至基线水平;超重、肥胖者胰岛素分泌曲线形态与正常体重者类似,但空腹及糖负荷后水平显著升高。随病程延长, β 细胞功能逐渐减退,后期可进展到功能衰竭。初发的糖尿病患者,受糖脂毒性影响,胰岛素、C肽显著降低,纵使具有疑似T1DM特征,若分型抗体阴性,病程超3年随机C肽 > 600 pmol/L,仍倾向诊断为T2DM^[25]。

3. 妊娠糖尿病:妊娠期胰岛素抵抗增加, β 细胞代偿性增加胰岛素分泌;空腹及餐后水平明显升高,但第一时相(快速分泌相)常减弱,提示相对储备不足。

4. 特殊类型糖尿病:单基因糖尿病(如青少年的成人起病型糖尿病):部分基因缺陷直接导致 β 细胞的发育、功能障碍,表现为早期相减弱或缺失,但衰退速度较T1DM缓慢。有研究发现,32.4%的长病程T1DM患者可检测到残存的C肽,而其中27.5%以上的患者实际为单基因糖尿病。因此,对于疑似T1DM、长病程仍残存胰岛功能的患者,需要考虑单基因糖尿病的可能^[28]。胰腺外分泌疾病或继发性糖尿病:胰岛破坏程度不一, β 细胞功能呈异质性降低,需结合影像、病史及遗传学综合判定。

二、个体化治疗方案的重要基础

评估胰岛 β 细胞功能是制定个体化降糖方案的核心环节。当功能明显受损时,需鉴别“可逆性糖脂毒性抑制”与“不可逆疾病进展性衰竭”。临床上可以通过病程、NGSIS(如精氨酸刺激)反应对两者进行区分。新发T2DM且NGSIS尚存者,提示毒性抑制为主,可予短期胰岛素强化治疗快速解除糖



脂毒性,随后重新评估 β 细胞功能并优化方案^[29];若病程较长、NGSIS已明显低下,则预示 β 细胞功能衰竭可能,宜及时启动胰岛素补充或替代治疗。

三、预测糖尿病及其并发症发生风险

在空腹血糖(FPG)受损或糖耐量异常人群中,基线C肽水平低或胰岛素分泌延迟可独立预测T2DM发生风险^[30-31]。对已确诊患者, β 细胞功能衰退可显著增加血糖波动幅度与达标难度,并加速微血管(肾脏病变、视网膜病变)和大血管(冠心病、脑卒中)并发症进程^[32-33]。因此,监测 β 细胞储备功能有助于早期识别高危个体、优化干预时机并改善远期预后。

胰岛 β 细胞功能的评估方法

要点提示:

1. 胰岛 β 细胞功能可通过静态(FPG、空腹C肽、胰岛素等)和动态(IVGTT、OGTT、精氨酸或GCG刺激试验)两种方法进行评估。
2. FPG越高提示 β 细胞功能越差:FPG 5.0 mmol/L时IVGTT第一时相胰岛素分泌已丧失约70%,随后每升高0.1 mmol/L再降4%。早期胰岛素分泌指数 $(I_{30}-I_0)/(G_{30}-G_0)$ 于FPG 4.4 mmol/L达峰,6.1 mmol/L即减半,7.2 mmol/L仅存25%,180 min胰岛素曲线下面积(AUC-I)于FPG 5.56 mmol/L达峰,FPG 9.44 mmol/L降至峰值50%。
3. 根据糖尿病病程阶段选择敏感性匹配的评估方法——高危人群优先高葡萄糖钳夹或IVGTT,糖尿病前期用OGTT-胰岛素释放试验,已确诊者可用OGTT参数或精氨酸/GCG刺激试验判断残存功能。
4. 任何单一指标均受胰岛素抵抗等因素干扰,只能“粗略”评估胰岛功能,推荐联合多个指标、动态观察并排除混杂因素,才能较为准确地评价 β 细胞功能并指导个体化治疗。
5. 胰岛 β 细胞功能标化指数(PIFI)整合空腹稳态、OGTT峰值与反应斜率三维参数,可以预测糖尿病发病风险,为 β 细胞功能标准化、多维度评价提供了新工具。

一、评估胰岛 β 细胞功能的方法

1. 胰岛 β 细胞功能评估方法(图1):(1)静态评估方法:通过单次采血,通常为空腹采血测量血糖、胰岛

素、C肽、胰岛素原等,以单个指标的绝对值或衍生公式,如胰岛素原/胰岛素比值、稳态模型评估- β 细胞功能指数(HOMA- β)等反映 β 细胞功能。临床上可以简单地采用血糖水平,如FPG、餐后血糖、HbA_{1c}作为间接指标来粗略反映患者的 β 细胞功能,血糖越高,提示患者胰岛 β 细胞功能越差^[34]。研究发现,当FPG由4.4 mmol/L升至5.0~5.4 mmol/L时,IVGTT第一时相胰岛素分泌量已丧失约70%,随后每升高0.1 mmol/L,分泌能力下降约4%^[35]。国内OGTT-胰岛素释放试验显示: $(I_{30}-I_0)/(G_{30}-G_0)$ 在FPG 4.44 mmol/L达峰,FPG 6.11 mmol/L降至峰值50%,7.22 mmol/L仅余25%;180 min AUC-I于FPG 5.56 mmol/L达峰,其下降速率慢于 $(I_{30}-I_0)/(G_{30}-G_0)$,至FPG 9.44 mmol/L降至峰值50%^[36]。临床上还可以采用空腹C肽的绝对值粗略判断胰岛 β 细胞功能,空腹C肽<200 pmol/L,常提示胰岛素绝对缺乏,需考虑胰岛素替代治疗^[8]。(2)动态评估方法:通过刺激试验可以更为全面、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糖刺激物两大类,其中,葡萄糖刺激的胰岛素释放试验主要有IVGTT、OGTT及高葡萄糖钳夹试验;非糖刺激物试验主要有精氨酸刺激试验、GCG刺激试验;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^[34, 37]。近期,杨涛教授团队^[30]基于代谢完全正常个体的性别、年龄、体重指数(BMI)等变量,整合空腹稳态值(PIF-S)、OGTT负荷峰值(PIF-L)以及胰岛功能反应速度——斜率(PIF-A),构建出PIFI,该指数通过中国江苏队列(代谢异常人群、T2DM患者)和芬兰METSIM前瞻性队列验证,可有效区分糖尿病风险并预测糖尿病心肾并发症发生风险,有望用于糖尿病精准分型,并提升糖尿病发生风险评估模型效能。

2. 胰岛素、C肽的临床检测:多种方法可用于胰岛素、C肽检测,电化学发光法因操作简便、快速且重复性好,已成为目前胰岛素和C肽测定的常用方法。空腹样本需在隔夜禁食 ≥ 8 h后采集;刺激试验可任选(1)口服75 g无水葡萄糖;(2)进食含 ≥ 75 g碳水化合物混合餐或馒头餐替代(由100 g面粉制成馒头,约含糖75 g);(3)静脉注射5 g精氨酸;(4)静脉注射1 mg GCG。检测前应将空腹血糖控制在较为理想状态(5~10 mmol/L),过低或过高均会抑制内源性分泌,低估胰岛 β 细胞功能。尽管胰岛素、C肽峰值出现的时段以及峰/基比值在不同方法中具有较好的一致性^[38-40],动态评估胰岛 β 细胞功能时,仍建议采用同一种检测方法以保持较好的可比性。接受外源胰岛素(尤其类



似物)者,免疫反应性胰岛素测定易出现交叉干扰,需联合 C 肽水平共同判断真实 β 细胞分泌能力。

二、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地评估 β 细胞功能的前提。需要综合考虑评估的目的和不同的 β 细胞功能检测方法在糖尿病自然病程中的灵敏度和特异度。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 等灵敏度较高的糖负荷试验从而发现潜在的 β 细胞功能损害,更早期地评估糖尿病的发生风险。糖尿病前期者优先选 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 GCG 刺激试验判断残存的 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 β 细胞功能评估只能“粗略”定性,单一切点或“正常范围”易致误读;动态纵向比较比绝对值更具临床意义。表 1 罗列了各种评估方式的临床意义和注意事项,使用时应当扬长避短,合理使用。尽量做好以下 3 点:(1)选择合适的研究对象;(2)精心选择检测指标;(3)做数据分析时,排除混杂因素干扰,例如肾功能对 C 肽肾脏排泄的影响。若单一方法难以反映 β 细胞功能,建议以临床问题为导向,联合多种刺激试验,构建多维度评估体系,为个体化治疗提供科

学、可靠的决策依据。

保护胰岛 β 细胞功能的治疗策略

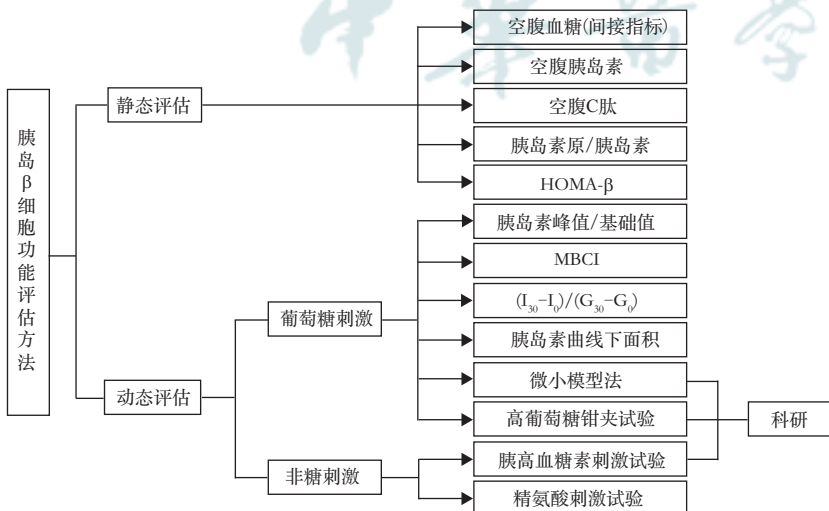
要点提示:

1. 超重或肥胖 T2DM 患者,体重下降 $\geq 5\%$ 即可明确改善胰岛 β 细胞功能,体重下降越多,改善作用更为明显。
2. 热量限制、运动、减重药物及代谢手术通过中枢-外周多靶点减重机制,降低肝脏、胰腺等异位脂肪含量并改善早/晚期胰岛素分泌;其中代谢手术优先推荐 Roux-en-Y 胃旁路术,以实现胰岛 β 细胞功能的最大程度获益。
3. 不同的降糖药物均可以通过解除糖毒性、维持血糖长期平稳达标,减少血糖波动间接地发挥保护胰岛 β 细胞功能的作用。
4. 短期胰岛素强化治疗(IIT)及早快速消除糖脂毒性,后续使用简化的口服药方案,可以相对长期保护胰岛 β 细胞功能。
5. 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、改善胰岛微循环、激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的药物可不依赖降糖作用而直接保护 β 细胞功能。

通过多种措施及早并快速消除糖脂毒性,实现长期平稳的血糖与体重控制,降低肝脏、胰腺及肌肉的异位脂肪沉积量,减轻慢性低度炎症,优化胰岛 β 细胞的生存环境,缓解氧化应激与内质网应激均能有效保护胰岛 β 细胞功能。

一、优化体重管理

超重/肥胖及其相关代谢紊乱是胰岛 β 细胞功能衰竭的核心驱动因素。内脏脂肪组织持续大量释放的游离脂肪酸可以直接损害 β 细胞的胰岛素分泌能力,并触发氧化应激与内质网应激,加速其凋亡与去分化。多项“糖尿病缓解”研究证实,采用强化生活方式干预^[41]、减重药物或代谢手术^[42]等策略使体重下降 $\geq 5\%$,即可显著恢复 β 细胞第一时相分泌;体重降幅越大, β 细胞功能逆



注: HOMA- β 为稳态模型评估- β 细胞功能指数; MBOI 为修正胰岛 β 细胞功能指数;
 $(I_{30}-I_0)/(G_{30}-G_0)$ 为早期胰岛素分泌指数

图1 胰岛 β 细胞功能评估方法



表1 胰岛β细胞功能评估方法详解

方法	主要参数和计算公式	临床意义	应用注意事项
空腹血糖 (FPG)	—	作为间接指标反应胰岛β细胞功能	临床工作中,特别是基层单位,排除应激状态后,作为间接的粗略评估指标,受胰岛素抵抗的干扰
空腹血清胰岛素 (FINS)	—	评估基线的胰岛β细胞功能	适用于非胰岛素治疗糖尿病患者
空腹血清C肽 (FCP)	—	评估基线的胰岛β细胞功能	简单,测定不受胰岛素的干扰,未使用外源性胰岛素时,空腹C肽<200 pmol/L,提示内源性胰岛素分泌缺乏
空腹血清胰岛素原/胰岛素比值 (PI/FINS)	—	评估基线的胰岛β细胞功能	正常值 7%~9%,由正常糖代谢→糖调节受损→糖尿病发展过程中该比值进行性增加
HOMA-β 功能指数	$\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{FINS} / (\text{FPG} - 3.5)$ $\text{HOMA-}\beta (\text{正常人}) = 0.27 \times \text{FCP} (\text{pmol/L}) / (\text{FPG} - 3.5) + 50;$ $\text{HOMA-}\beta (\text{DM}) = 0.27 \times \text{FCP} (\text{pmol/L}) / (\text{FPG} - 3.5)$ $\text{MBCI} = (\text{FINS} \times \text{FPG}) / (\text{FCP}_{120} + \text{FCP}_{60} - 2 \text{FPG})$ I_p / I_0	对 FINS/FCP 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、磺脲类药物等促分泌剂治疗除外);受胰岛素抵抗的干扰,会高估β细胞功能
修正的胰岛β细胞功能指数	—	反映葡萄糖刺激下的胰岛素分泌	只代表β细胞对葡萄糖的反应,受胰岛素抵抗的干扰
胰岛素峰值与基础值的比值	—	反映葡萄糖刺激下的胰岛素分泌	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
糖负荷后胰岛素增值与血糖增值的比值	$(I_{30} - I_0) / (G_{30} - G_0)$	反映早期相胰岛素分泌	正常人空腹基础血浆胰岛素为 35~145 pmol/L (5~20 mU/L),口服 75 g 无水葡萄糖后,血浆胰岛素在 20~30 min 上升至高峰,峰值为基础值的 5~10 倍,3~4 h 恢复到基础水平;正常人空腹C肽为基础值的不小于 400 pmol/L,高峰时间同上,峰值为基础值的 5~8 倍;该参数不能比较胰岛素分泌低平曲线人群的β细胞功能,受胰岛素抵抗的干扰
糖负荷后胰岛素曲线下面积	$\text{AUCI} = (I_0 + 2 \times I_{30} + 3 \times I_{60} + 4 \times I_{120} + 2 \times I_{180}) / 4$	较为全面地反映胰岛素分泌量	不能反映其达峰时间,受胰岛素抵抗的干扰
胰岛β细胞功能标准化指数 (PIFI)	整合 (1) 空腹状态下的稳态值 PIF-S; INS0/GO、C-P0/GO; (2) OGTT 负荷状态下的响应值 PIF-L 即 OGTT 过程中胰岛素或C肽峰值与对应血糖的比值; (3) 胰岛功能反应速度-斜率 PIF-A 即从基础到峰值的上升速率。上述参数经性别、年龄、身高校正,采用百分制评分。在线工具供临床使用	个体化:不同性别、年龄、身高的个体有各自的标准 标准化:百分制便于医生快速理解和比较,无需记忆复杂单位 可视化:直观展示β细胞功能状态,辅助判断DM风险或并发症倾向 可推广:适配常规 OGTT 数据,适合推广使用	局限性:建模人群为中国江苏地区,需进一步在更大、更多种族人群中验证;受胰岛素抵抗的干扰 采用百分制评分 ≥100%,功能优于或等于理想水平 80%~99%,功能略低,但仍接近正常 60%~79%,功能中度下降,需关注 <60%,功能明显减退,可能提示早期β细胞功能障碍
微小模型法:第一时相胰岛素分泌	$\text{AIR} (I_0 + I_3 + I_4 + I_5 + I_8 + I_{10})$	反映了静息血糖刺激下胰岛β细胞第一时相胰岛素分泌	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
高葡萄糖钳夹试验	第一时相、第二时相胰岛素分泌,最大胰岛素分泌量 (INS-Max)	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	操作复杂、耗时,需要专业的技术人员
精氨酸刺激试验	$(I_2 + I_4 + I_6) / 3 - I_0; (C_2 + C_4 + C_6) / 3 - C_0$	常用于判断β细胞的储备功能以及使用促泌剂是否有效	方法:试验日先采集受试者空腹血糖样测定即刻葡萄糖、胰岛素、C肽水平;随后夹管按生理盐水推注,确定无外渗后予精氨酸试剂 5 g (20 ml/支) 静脉注射,30 s 内完成;静注时并于注射后 2、4、6 min 采集血糖样测定葡萄糖、胰岛素、C肽水平;简单、易行、经济、安全、易于规范、重复性好
胰高血糖素刺激试验	$C_6 - C_0$	反映残存的β细胞功能	用于评估T1DM的β细胞功能,胰高血糖素药物不易获取

注:表中的数字代表抽血时间(分钟);FINS为空腹血清胰岛素;FCP为空腹血清C肽;HOMA-β为HOMA稳态模型-β;FPG为空腹血糖;I_p为胰岛素峰值;I(n)为特定时间的胰岛素;G(n)为特定时间的血糖;PG(n)为特定时间的餐后血糖;C(n)为特定时间的C肽

转越显著^[43]。其机制主要源于肝脏、胰腺及骨骼肌异位脂肪含量的显著降低,胰岛素敏感性随之改善,从而解除“脂毒性”对 β 细胞的持续损害^[44]。

1. 热量限制与运动:热量限制通过降低体重、解除糖脂毒性并抑制慢性低度炎症,从而减少胰岛 β 细胞凋亡、去分化和转分化,并诱导其再分化。临床研究显示,超重或肥胖 T2DM 患者接受 3~5 个月低热量饮食管理后,1 年和 2 年随访时糖尿病缓解率分别为 46% 与 36%;体重下降 >15 kg 者完全缓解率高达 86%。高葡萄糖钳夹联合精氨酸刺激证实,缓解组第一时相胰岛素分泌量及最大分泌速率已接近健康个体水平^[45]。极低热量饮食(600~800 kcal/d)同样可显著改善此类患者的胰岛 β 细胞功能^[46]。

科学、规律的运动有助于胰岛 β 细胞功能的保护。中等强度有氧运动可以降低体重与肝脏、胰腺等脂肪含量,改善早期相胰岛素分泌功能^[45]。10 周中等强度耐力训练(4 次/周,45~60 min/次,强度为 Vo_{2peak} 的 70%~75%)可以降低 T2DM 患者胰岛素原与 C 肽的比例,提高晚期处置指数(胰岛素敏感性校正的 β 细胞功能指标)水平 38%,并且,训练后 Vo_{2peak} 增加个体的晚期处置指数提高更为显著^[47]。在等效热量限制(-25%)基础上叠加 16 周结构化运动,新诊断 T2DM(病程 <7 年)患者的晚期处置指数呈运动量依赖性提升:单纯限食组升高 58%,每周 3 次运动组增幅达 105%,每周 6 次运动组进一步跃升至 137%^[41]。

2. 药物减重:GLP-1 受体激动剂(GLP-1RA)通过抑制中枢摄食、延迟胃排空及诱导白色脂肪褐色重塑等机制,发挥减重效应^[48]。GIP/GLP-1/GCG 三受体激动剂(瑞他鲁肽)、GIP/GLP-1 双受体激动剂(替尔泊肽)、GCG/GLP-1 双受体激动剂(苏沃度肽/玛仕度肽)及 GLP-1RA(司美格鲁肽等)的减重效果均呈剂量依赖性,与安慰剂组相比,高剂量组体重下降 $\geq 5\%$ 的受试者比例明显升高^[49]。为期 72 周头对头研究表明,最大耐受剂量的 GIP/GLP-1 双受体激动剂(替尔泊肽)较 GLP-1RA(司美格鲁肽)等实现更优的减重效果^[50]。临床研究发现,替尔泊肽(15 mg)可以明显改善 T2DM 患者高糖钳夹的第一时相、第二时相胰岛素分泌以及处置指数,优于司美格鲁肽(1 mg)^[51]。另一项为期 28 周的头对头研究证实,玛仕度肽(4 mg、6 mg)减重、降糖疗效优于度拉糖肽(1.5 mg),但改善受试者稳态模型评估 2- β 细胞功能(HOMA2- β)的程度

类似^[52]。对接受生活方式干预及二甲双胍治疗的超重/肥胖 T2DM 患者,加用奥利司他(12 周或 52 周)后可额外减重约 5%,并部分改善胰岛 β 细胞功能。

3. 减重代谢手术:T2DM 患者减重代谢手术适应证^[53]:(1)存有一定的胰岛素分泌功能。(2) $BMI \geq 32.5$ kg/m²,强烈推荐; 27.5 kg/m² $\leq BMI < 32.5$ kg/m²,推荐; 25.0 kg/m² $\leq BMI < 27.5$ kg/m²,改变生活方式和药物治疗难以控制血糖,且伴有肥胖相关合并症,慎重开展手术。(3)建议手术年龄为 18~70 岁。Roux-en-Y 胃旁路术和胆胰转流十二指肠转位术是减重及降糖效果优异的术式,但后者操作更为复杂,术后营养要求更高。减重代谢手术对胰岛 β 细胞功能的保护效应呈现显著的时相依赖性,早期(<3 个月)是以肠激素驱动分泌改善为主,而长期(>1 年)则以代谢负荷改善及炎症缓解为主导^[54],对于具备一定胰岛功能残存 C 肽 ≥ 600 pmol/L 且糖尿病病程 <8 年者,推荐优先选择 Roux-en-Y 胃旁路术以获得最大胰岛 β 细胞功能获益。

二、严格血糖控制

高糖及血糖波动通过氧化应激、内质网应激与炎症信号级联,直接加速 β 细胞凋亡与去分化,是功能衰退的关键驱动因素。临床须结合年龄、病程、 β 细胞储备及肥胖表型,启动个体化、多靶点降糖方案,及时、持久地控制血糖。所有降糖药物均可通过解除糖毒性间接减轻 β 细胞负荷;而基础研究显示,GLP-1RA、GIP/GLP-1 双受体激动剂及钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)尚可能具有降糖之外的改善胰岛 β 细胞功能的途径。

(一)短期 IIT

短期(2 周至 3 个月)IIT 可以有效地消除糖脂毒性导致的胰岛 β 细胞功能损伤及 β 细胞去分化,改善初发 T2DM 患者的 β 细胞功能,部分患者可获得较为长期的临床缓解^[29, 55]。队列研究证实,基线空腹血糖越高,IIT 改善 β 细胞功能的效应更为显著^[56];多数 IIT 临床研究以空腹或餐前血糖 <6.1 mmol/L,餐后 2 h 血糖 <8.0 mmol/L 作为降糖目标,治疗期间血糖控制越严格(如平均血糖更低^[57]、TIR 更高^[58]),患者结局也更好。IIT 的独特作用使其可作为伴有显著高血糖的早期 T2DM 患者管理的基石。我国指南推荐,IIT 适用于 $HbA_{1c} \geq 9.0\%$ 或空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L 伴明显高血糖症状的新诊断 T2DM 患者^[59]。采用 IIT 改善胰岛功能后继续使用简化的口服药方案(强化-简化治疗模式,比如二



甲双胍单独或联合利格列汀)^[55, 60], 可继续保护新诊断 T2DM 患者 β 细胞功能而非再次快速下滑, 获得更为持久的降糖效果。

(二)降糖药物及时、持久、平稳控糖

1. GLP-1RA 及多受体激动剂: 临床研究证实, GLP-1RA 可以显著改善 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能^[51, 61]。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。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、高糖、炎症细胞因子损害的胰岛 β 细胞的胰岛素分泌能力^[62-65]; 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^[66-67]。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。GIP/GLP-1 双受体激动剂, GCG/GLP-1 双受体激动剂在临床中显示出比 GLP-1RA 更显著的降糖和减重效果^[49-52], 多受体激动剂在临床前期^[68-69]以及临床研究^[51]中表现出更强的 β 细胞功能恢复能力。

2. SGLT2i: 临床证据表明, SGLT2i 可显著改善 T2DM 患者的多项胰岛 β 细胞功能指标, 包括 HOMA- β 、混合餐耐量试验中 C 肽 AUC/葡萄糖 AUC 比值以及胰岛素原/胰岛素比值等^[70]。其保护机制不仅限于通过降低血糖缓解高糖毒性的间接作用, 还涉及不依赖于降糖效应的直接途径: 促进 α 细胞分泌 GLP-1, 诱导 α 细胞向 β 细胞表型转化, 激活内分泌前体细胞向 β 细胞分化; 同时重塑肠道菌群, 升高 L-色氨酸水平, 经 GLP-1 受体信号通路促进 β 细胞再生^[71]。

3. 二肽基肽酶 4 (DPP4) 抑制剂: DPP-4 抑制剂可显著改善 T2DM 患者胰岛素原/胰岛素比值、HOMA- β 等多项胰岛 β 细胞功能指标^[72]。该保护效应由 GLP-1 依赖与非依赖双重途径介导。基础研究证实, 人胰岛 β 细胞自身表达 DPP-4, 其抑制剂 MK-0626 可在 GLP-1 非依赖状态下阻断细胞因子对非糖尿病供体 β 细胞的毒性作用, 减少凋亡并修复 T2DM 患者 β 细胞的超微结构缺陷^[73]。

4. 葡萄糖激酶激活剂: 探索性研究 (28 d 治疗 + 3 d 洗脱) 显示, 多格列艾汀 (75 mg, 1 次/d) 使 HOMA2- β 较基线提升 40.59%, 早相分泌指数 $\Delta C30/\Delta G30$ 跃升 167.67%, 提示其可促进 β 细胞对葡萄糖的敏感性与第一时相分泌功能^[74]。后续 III 期临床研究进一步证实, 该药可以改善初治或二

甲双胍控制不佳 T2DM 患者的 HOMA2- β ^[75-76]; 部分初治者 HOMA2- β 、 $\Delta C30/\Delta G30$ 及处置指数等多重胰岛 β 细胞功能指数协同改善, 实现糖尿病缓解^[77]。

5. 过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 泛激动剂: PPAR 泛激动剂同时靶向 α 、 γ 、 δ 三种亚型, 其中 PPAR γ 可直接增强胰岛 β 细胞存活: 体外实验显示, 其激活可抑制高糖诱导的 β 细胞凋亡; PPAR δ 则减轻棕榈酸引起的线粒体肿胀并降低脂毒性凋亡。由于兼具 PPAR γ/δ 的胰岛素增敏与 PPAR α 的调脂作用, 泛激动剂临床作用比单一 PPAR γ 激动剂更为全面。PPAR 泛激动剂西格列他钠显著抑制糖尿病鼠的胰岛纤维化、减少脂质沉积并增加胰岛体积。两项随机对照试验证实, 西格列他钠较安慰剂或西格列汀更能显著地降低 T2DM 患者空腹胰岛素、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数及游离脂肪酸水平, 并提升 HOMA- β , 提示其通过多重机制改善 β 细胞功能与胰岛素敏感性^[78-79]。

6. 联合增效: 在二甲双胍控制稳定的 T2DM 患者中, 随机接受达格列净、艾塞那肽或两药联合治疗 4 个月, 以 OGTT-衍生 β 细胞功能指数 (胰岛素分泌指数 $\times$ 校正 Matsuda 指数) 评估显示, SGLT2i 联合 GLP-1RA 协同提升胰岛素敏感性与 β 细胞功能, 联合组 β 细胞功能指数较艾塞那肽单药高 25%、较达格列净单药高 3 倍, 并带来更优且持久的血糖下降和体重控制^[80]。GRADE 研究对 4 801 例二甲双胍单药控制不佳的 T2DM 患者随机加用甘精胰岛素、格列美脲、西格列汀或利拉鲁肽, 随访 1、3、5 年结果显示, 利拉鲁肽组胰岛素分泌率、葡萄糖敏感性 & 增强指数在首年升幅最大, 尽管随后呈下降趋势, 研究结束时仍高于基线^[81]。

三、改善胰岛微环境

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、改善胰岛微循环以及激活 AMPK 等均有助于保护胰岛 β 细胞功能。

重组人 IL-1 受体拮抗剂 anakinra 使 T2DM 患者胰岛素原/胰岛素比值显著下降, C 肽分泌增加, 停药 39 周后 HOMA- β 仍高于基线水平^[82]; 糖耐量减低者接受 4 周 anakinra 后第一时相胰岛素分泌提升 20%^[83], 抗 IL-1 β 抗体 canakinumab 荟萃分析显示可上调餐后 4 h C 肽曲线下面积并轻度增加 HOMA- β ^[84]。肾素-血管紧张素 II 及其 1 型受体广泛分布于胰腺内、外分泌部, 参与维持胰腺正常生



理功能;高水平血管紧张素 II 可加剧糖脂毒性诱导的氧化应激并促进 β 细胞凋亡,醛固酮亦通过非盐皮质激素受体途径直接损害 β 细胞,而醛固酮受体阻滞剂-缬沙坦能显著改善 T2DM 患者的胰岛素分泌能力^[85-87]。胰激肽原酶改善胰岛微循环,在自身免疫性及肥胖糖尿病动物模型中均显著提高空腹 C 肽、改善 β 细胞功能并降低血糖^[88-89]。酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼通过轻度抑制线粒体呼吸链降低 ATP/AMP 比值,激活 AMPK-硫氧还蛋白相互作用蛋白-自噬轴,减少胰岛淀粉样沉积和炎症应激,保护 β 细胞^[90],临床观察证实其可改善糖尿病患者血糖水平^[91]。

临床常用药物引起的 β 细胞功能损害

要点提示:

1. 糖皮质激素、他汀类药物、噻嗪利尿剂、 β 受体阻滞剂、部分抗精神病、抗肿瘤药物可抑制 GSIS、诱发氧化应激,加速 β 细胞凋亡与衰竭。
2. 免疫检查点抑制剂通过解除 T 细胞抑制引发自身反应性杀伤,导致急性、不可逆的 β 细胞功能衰竭和终身胰岛素依赖。

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

一、糖皮质激素

致糖尿病风险与剂量、剂型及疗程密切相关;该类物质通过下调胰岛 β 细胞电压依赖性钙通道活性与葡萄糖转运蛋白 2 表达直接抑制 GSIS。短期全身应用可诱发胰岛素抵抗、刺激 β 细胞代偿性增生;而长期暴露则启动多重损伤机制,例如触发内质网应激、激活炎症小体、加剧氧化应激、加重外周胰岛素抵抗,持续增加 β 细胞负荷,最终加速其凋亡及功能衰竭^[92]。妊娠期地塞米松暴露可抑制 β 细胞增殖和胰岛形态重塑,导致产后胰岛素分泌不足^[93],胎儿期糖皮质激素暴露可通过编程效应减少成年后 β 细胞数量^[94]。

二、他汀类药物

与新发糖尿病风险及糖尿病患者病情进展呈显著剂量-反应关系^[95-96]。其机制涵盖氧化应激加剧、线粒体功能障碍、低密度脂蛋白受体上调、葡萄糖诱导的钙内流受阻、辅酶 Q10 合成受限及异戊二

烯水平下降,共同导致 β 细胞体积与质量减少、成熟胰岛素颗粒数量降低,最终损害胰岛 β 细胞功能^[97]。在细胞及动物模型中,补充辅酶 Q10 可显著减轻他汀诱导的 β 细胞活力下降与胰岛素分泌受损^[98];尽管如此,他汀类药物对心血管的保护效益远超过其对血糖的不利影响,在无禁忌证时应优先考虑长期应用以显著降低心血管事件风险。

三、免疫检查点抑制剂

主要包括程序性死亡受体 1、程序性死亡配体-1 及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原抑制剂,广泛用于多种肿瘤的免疫治疗。该类物质通过解除 T 细胞抑制,激活自身反应性 T 细胞攻击胰岛 β 细胞,导致急性 β 细胞功能衰竭;免疫检查点抑制剂相关糖尿病发生率约 1%,常骤然起病,伴严重高血糖及酮症酸中毒,需终身胰岛素替代,且起病时多数患者可检出至少一种胰岛自身抗体^[99-100]。

四、噻嗪类利尿剂

通过抑制 β 细胞线粒体碳酸酐酶 5b 干扰能量代谢,直接损害胰岛 β 细胞,该作用与其利尿效应无关;离体实验表明,低浓度氢氯噻嗪即可显著抑制胰岛 GSIS 功能^[101]。

五、 β 受体阻滞剂

对胰岛 β 细胞的影响呈浓度依和背景依赖性(如糖尿病状态)。常规剂量经 β 受体-cAMP 通路抑制胰岛素分泌,而高剂量可能通过非经典途径激活 cAMP 反常刺激胰岛素分泌^[102]。临床长期使用引起氧化应激及微环境改变损害 β 细胞存活。个别 β 受体阻滞剂(卡维地洛,因兼具抗氧化作用),可通过调节炎症因子改善胰岛局部微环境保护 β 细胞^[103]。

六、抗精神病药物

奥氮平通过诱导胰岛素原在内质网中错误折叠并形成异常寡聚体,阻碍其成熟与分泌,从而在无体重增加的情况下直接引发胰岛 β 细胞功能障碍^[104];氯氮平^[105]、阿立哌唑^[106]直接抑制 β 细胞的钙离子流,影响胰岛素胞吐过程,同时上调 β 细胞中色氨酸羟化酶 1 的表达,促进 5-羟色胺合成,进一步损害 GSIS 功能。三环类抗抑郁药地昔帕明亦被证实可激活凋亡通路促进 β 细胞凋亡,抑制胰岛素分泌^[107]。

七、抗肿瘤药物

顺铂通过抑制线粒体功能并调控胰岛素分泌通路关键基因,直接干扰 β 细胞能量代谢及胰岛素合成与释放,使接受该药的癌症患者新发 T2DM 风



险显著高于普通人群;L-门冬酰胺酶则借助毒性效应和免疫介导机制,直接损伤胰岛 β 细胞,同样诱发严重糖代谢紊乱。

总结与展望

胰岛 β 细胞功能进行性衰退是糖尿病的发生发展的核心机制,其评估不仅可指导诊断分型、治疗决策和预测并发症风险,也对疗效监测和缓解判定至关重要;现有评估方法众多、受胰岛素抵抗干扰,需依据评估目的、糖耐量阶段单独或联合使用。早期采用胰岛素强化、体重优化等措施以延缓 β 细胞衰竭进程,促使部分糖尿病患者达到临床缓解。将来还需要开展更多的工作:(1)解决现有评估方法易受胰岛素抵抗干扰的问题;(2)发展整合多种生物标志物的动态评估体系;(3)建立更精准的胰岛功能-质量关系模型,推动多模态评估框架的标准化,制订适用于不同病程的评估流程,明确不同评估方法的临床适用边界;(4)开发基于影像学的胰岛功能评估新方法;(5)系统阐明胰腺脂肪沉积、纤维化对胰岛功能的病理作用,建立可临床转化的精准检测技术,并开发靶向“减脂-抗纤”的创新治疗策略^[108];(6)开发针对多重损伤机制的联合疗法,研发新药的同时、探索老药新用的可能;(7)阐明肠道菌群及其产物对胰岛功能的影响,开发新的干预靶点;(8)设立临床研究观察干预前后胰岛功能变化时,联合采用多项动态与静态指标,以全面反映 β 细胞分泌能力,并在试验用药充分洗脱后统一采集血样测定胰岛素及C肽,避免药物对分泌曲线的即时干扰,确保结果客观可比;(9)开展干细胞对胰岛细胞功能保护的临床转化研究;(10)评价中医药干预措施对胰岛 β 细胞功能的调控作用。形成“精准评估-机制干预-功能再生”闭环,面向不同特征人群和疾病阶段,制订个体化 β 细胞保护方案,从源头延缓甚至逆转糖尿病进展。本共识是基于文献和专家的意见制订,不具有法律效力,其内容也将随着医学证据的演进而不断更新,实施时应结合临床具体情况综合考虑。

执笔专家(按姓氏笔画排序)

朱 剑(江南大学附属医院内分泌科)
朱云霞(南京医科大学大学生化与分子生物学系)
朱凌燕(南昌大学第一附属医院内分泌代谢科)
刘烈华(中山大学附属第一医院内分泌科)
刘 煜(南京医科大学附属逸夫医院内分泌科)
许 雯(中山大学附属第三医院内分泌科)
李晓牧(浙江大学医学院附属第一医院内分泌科)

杨 琳(中南大学湘雅二医院内分泌科)
顾 榕(南京医科大学第一附属医院内分泌科)
唐 伟(南京医科大学附属老年医院内分泌科)
韩峻峰(同济大学附属同济医院内分泌科)
魏 蕊(北京大学第三医院内分泌科)

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 南京市第一医院内分泌科)
尹先勇(南京医科大学公共卫生学院流行病学系)
叶山东(安徽省立医院内分泌科)
母义明(中国人民解放军总医院第一医学中心内分泌科)
朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科)
华 飞(常州市第一人民医院内分泌科)
刘 铭(天津医科大学总医院内分泌科)
孙子林(东南大学中大医院内分泌科)
苏 青(上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科)
李延兵(中山大学附属第一医院内分泌科)
李 玲(东南大学附属中大医院内分泌科)
杨 涛(南京医科大学第一附属医院内分泌科)
杨 静(山西医科大学第一医院内分泌科)
邵加庆(东部战区总医院内分泌科)
周红文(南京医科大学第一附属医院内分泌科)
胡 吉(苏州大学附属第二医院内分泌科)
郭立新(北京医院内分泌科)
袁国跃(江苏大学附属医院内分泌科)
梁 军(徐州市中心医院内分泌科)
韩 晓(南京医科大学基础医学院)
利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhou Y, Liu J, Zhao Z, et al. The national and provincial prevalence and non-fatal burdens of diabetes in China from 2005 to 2023 with projections of prevalence to 2050[J]. *Mil Med Res*, 2025, 12(1): 28. DOI: 10.1186/s40779-025-00615-1.
- [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] Fan Y, Fan B, Lau ESH, et al. Comparison of beta-cell function between Hong Kong Chinese with young-onset type 2 diabetes and late-onset type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 205: 110954. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110954.
- [4] Cui D, Feng X, Lei S, et al. Pancreatic β -cell failure, clinical implications, and therapeutic strategies in type 2 diabetes [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(7): 791-805. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003034.
- [5] Zhu J, Han J, Liu L, et al. Clinical expert consensus on the assessment and protection of pancreatic islet β -cell function in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 197:110568. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110568.
- [6] Cefalo C, Succurro E, Riccio A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with first-phase insulin release[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,



- 2023, 199:110633. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110633.
- [7] 朱敏. 胰岛 B 细胞功能的检测方法及临床意义 [J]. 国外医学. 内分泌学分册, 2002(4): 211-214.
- [8] Ernesto M, Bolli Geremia B, Frier Brian M, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: a clinical perspective[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(10): 1912-1926. DOI: 10.1111/dom.14785.
- [9] Sneddon JB, Borowiak M, Melton DA. Self-renewal of embryonic-stem-cell-derived progenitors by organ-matched mesenchyme[J]. *Nature*, 2012, 491(7426): 765-768. DOI: 10.1038/nature11463.
- [10] Wong A, Alejandro EU. Post translational modification regulation of transcription factors governing pancreatic β -cell identity and functional mass[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1562646. DOI: 10.3389/fendo.2025.1562646.
- [11] Jacovetti C, Matkovich SJ, Rodriguez-Trejo A, et al. Postnatal β -cell maturation is associated with islet-specific microRNA changes induced by nutrient shifts at weaning[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8084. DOI: 10.1038/ncomms9084.
- [12] Jimenez-Gonzalez M, Li R, Pomeranz LE, et al. Mapping and targeted viral activation of pancreatic nerves in mice reveal their roles in the regulation of glucose metabolism [J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(11): 1298-1316. DOI: 10.1038/s41551-022-00909-y.
- [13] Zhu L, Dattaroy D, Pham J, et al. Intra-islet glucagon signaling is critical for maintaining glucose homeostasis [J]. *JCI Insight*, 2019, 5(10): e127994. DOI: 10.1172/jci.insight.127994.
- [14] Wang K, Cui X, Li F, et al. Glucagon receptor blockage inhibits β -cell dedifferentiation through FoxO1[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(1): E97-E113. DOI: 10.1152/ajpendo.00101.2022.
- [15] Wang D, Wei T, Cui X, et al. Fam3a-mediated prohormone convertase switch in α -cells regulates pancreatic GLP-1 production in an Nr4a2-Foxa2-dependent manner[J]. *Metabolism*, 2025, 162: 156042. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.156042.
- [16] Wei T, Cui X, Jiang Y, et al. Glucagon acting at the GLP-1 receptor contributes to β -cell regeneration induced by glucagon receptor antagonism in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2023, 72(5):599-610. DOI: 10.2337/db22-0784.
- [17] Chen Q, Gao Y, Li F, et al. The role of gut-islet axis in pancreatic islet function and glucose homeostasis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(4): 1676-1692. DOI: 10.1111/dom.16225.
- [18] Miao L, Miao R, Yao Y, et al. Metabolic reprogramming of pancreatic beta cells in type 2 diabetes and its therapeutic strategy[J]. *Ageing Res Rev*, 2026, 113: 102938. DOI: 10.1016/j.arr.2025.102938.
- [19] Zhang J, Song J, Li H, et al. SLC25A12-mediated glutamate translocation contributes to NaAsO₂-induced ferroptosis and islet β -cell dysfunction[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 306:119351. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2025.119351.
- [20] Alcibahy Y, Darwish R, Butler AE, et al. Pancreatic β -cell turnover in health and disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2026, 28(1):27-49. DOI: 10.1111/dom.70191.
- [21] Aoyama S, Nishida Y, Uzawa H, et al. Monitoring autophagic flux in vivo revealed its physiological response and significance of heterogeneity in pancreatic beta cells[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(6):658-671.e4. DOI: 10.1016/j.chembiol.2023.03.001.
- [22] Bensellam M, Jonas J, Laybutt DR. Mechanisms of β -cell dedifferentiation in diabetes: recent findings and future research directions[J]. *J Endocrinol*, 2018, 236(2): R109-R143. DOI: 10.1530/JOE-17-0516.
- [23] Zhang N, Sun Q, Zhang J, et al. Intrapancreatic adipocytes and beta cell dedifferentiation in human type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2025, 68(6): 1242-1260. DOI: 10.1007/s00125-025-06392-9.
- [24] Hsu C, Templin AT, Prosswimmer T, et al. Human islet amyloid polypeptide-induced β -cell cytotoxicity is linked to formation of α -sheet structure[J]. *Protein Sci*, 2024, 33(2):e4854. DOI: 10.1002/pro.4854.
- [25] Diabetes* ADAPPCf. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2026[J]. *Diabetes Care*, 2026, 49(Supplement_1): S27-S49. DOI: 10.2337/dc26-S002.
- [26] 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.
- [27] 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, 中华医学会内分泌学分会, 等. 中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(11):1143-1250. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220916-00474.
- [28] Yu MG, Keenan HA, Shah HS, et al. Residual β cell function and monogenic variants in long-duration type 1 diabetes patients[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3252-3263. DOI: 10.1172/JCI127397.
- [29] Jianping W, Yanbing L, Wen X, 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(8)60762-X.
- [30] Fu Q, Dai H, Wang J, et al. Multidimensional pancreatic islet β -cell function assessment improves predictive effect of diabetes risk scores[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2026, 111(2):541-552. DOI: 10.1210/clinem/dgaf372.
- [31] Wang X, Zhao X, Zhou R, et al. Delay in glucose peak time during the oral glucose tolerance test as an indicator of insulin resistance and insulin secretion in type 2 diabetes patients[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(6): 1288-1295. DOI: 10.1111/jdi.12834.
- [32] Stidsen JV, Christensen DH, Henriksen JE, et al. Risk of cardiovascular events associated with pathophysiological phenotypes of type 2 diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(2):279-291. DOI: 10.1530/EJE-22-0020.
- [33] Zhao L, Ma J, Wang S, et al. Relationship between β -cell function, metabolic control, and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17(1): 29-34. DOI: 10.1089/dia.2014.0214.
- [34] Cao C, Koh HE, Reeds DN, et al. Critical evaluation of indices used to assess β -cell function[J]. *Diabetes*, 2024, 73(3):391-400. DOI: 10.2337/db23-0613.
- [35] Godsland IF, Jeffs JAR, Johnston DG. Loss of beta cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(7): 1157-1166. DOI: 10.1007/s00125-004-1454-z.



- [36] Pang C, Bao YQ, Wang C, et al. Relationship between the level of fasting plasma glucose and beta cell functions in Chinese with or without diabetes [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(21): 2119-2123.
- [37] Shankar SS, Vella A, Raymond RH, et al. Standardized mixed-meal tolerance and arginine stimulation tests provide reproducible and complementary measures of β -cell function: results from the foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Investigative Series[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(9): 1602-1613. DOI: 10.2337/dc15-0931.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Bonnet-Serrano F, Jaoude MA, Laguillier C, et al. Pattern of C-peptide response to oral glucose tolerance test: Interest and cut-off values[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022, 83(2): 95-102. DOI: 10.1016/j.ando.2021.12.006.
- [41] Legaard GE, Lyngbæk MPP, Almdal TP, et al. Effects of different doses of exercise and diet-induced weight loss on beta-cell function in type 2 diabetes (DOSE-EX): a randomized clinical trial[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(5): 880-895. DOI: 10.1038/s42255-023-00799-7.
- [42] 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.
- [43] Rothberg AE, Herman WH, Wu C, et al. Weight loss improves β -cell function in people with severe obesity and impaired fasting glucose: a window of opportunity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4): e1621-e1630. DOI: 10.1210/clinem/dgz189.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Umphonsathien M, Prutanopajai P, Aiam-O-Ran J, et al. Immediate and long-term effects of a very-low-calorie diet on diabetes remission and glycemic control in obese Thai patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(3): 1113-1122. DOI: 10.1002/fsn3.956.
- [47] Zhang H, Simpson LK, Carbone NP, et al. Moderate-intensity endurance training improves late phase β -cell function in adults with type 2 diabetes[J]. *iScience*, 2023, 26(7): 107226. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107226.
- [48] Dowsett GKC, Yeo GSH. Are GLP-1R agonists the long-sought-after panacea for obesity? [J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(10): 777-779. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.06.008.
- [49] Xie Z, Zheng G, Liang Z, et al. Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polyagonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Metabolism*, 2024, 161: 156038. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.156038.
- [50] Aronne Louis J, Bade HD, le Roux Carel W, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(1): 26-36. DOI: 10.1056/NEJMoa2416394.
- [51] Heise T, Mari A, DeVries JH, et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(6): 418-429. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00085-7.
- [52] Lixin G, Bo Z, Xia X, et al. Mazdutide versus dulaglutide in Chinese adults with type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2026, 652(8108): 181-188. DOI: 10.1038/s41586-025-10031-z.
- [53] 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代谢病外科专家工作组, 刘金钢, 等. 中国肥胖及代谢疾病外科治疗指南(2024 版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(8): 841-849.
- [54] Liu T, Zou X, Ruze R, et al. Bariatric surgery: targeting pancreatic β cells to treat type II diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1031610. DOI: 10.3389/fendo.2023.1031610.
- [55] Retnakaran R, Pu J, Emery A, et al. Determinants of sustained stabilization of beta-cell function following short-term insulin therapy in type 2 diabetes[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4514. DOI: 10.1038/s41467-023-40287-w.
- [56] Retnakaran R, Pu J, Ye C, et al. A glycemic threshold above which the improvement of β -cell function and glycemia in response to insulin therapy is amplified in early type 2 diabetes: the reversal of glucotoxicity[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(11): 2017-2023. DOI: 10.2337/dc24-1375.
- [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] Liu L, Ke W, Xu L, et al. Evaluating the role of time in range as a glycemic target during short-term intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. *J Diabetes*, 2023, 15(2): 133-144. DOI: 10.1111/1753-0407.13355.
- [59] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(1): 16-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705.
- [60] Liu L, Ke W, Li H, et al. Intense simplified strategy for newly diagnosed type 2 diabetes in patients with severe hyperglycaemia: multicentre, open label, randomised trial[J]. *BMJ*, 2024, 387: e080122. DOI: 10.1136/bmj-2024-080122.
- [61] Mari A, Stefanski A, van Raalte DH, et al. Tirzepatide treatment and associated changes in β -cell function and insulin sensitivity in people with obesity or overweight with prediabetes or normoglycemia: a post hoc analysis from the SURMOUNT-1 Trial[J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(9): 1622-1627. DOI: 10.2337/dc25-0763.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] Egan JM, Bulotta A, Hui H, et al. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2003, 19(2): 115-123. DOI: 10.1002/dmrr.357.
- [65] 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.
- [66] Toso C, McCall M, Emamaullee 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.
- [67] 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.
- [68] Zhao S, Yan Z, Du Y, et al. A GLP-1/glucagon (GCG)/CCK2 receptors tri-agonist provides new therapy for obesity and diabetes[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(17): 4360-4377. DOI: 10.1111/bph.15860.
- [69] Yang Q, Tang W, Sun L, et al. Design of Xenopus GLP-1-based long-acting dual GLP-1/Y2 receptor agonists [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(20): 14201-14220. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01385.
- [70] Jobori HA, 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.
- [71] Yafei J, Jin Y, Li X, et al. Gut microbiota-tryptophan metabolism-GLP-1 axis participates in β -cell regeneration induced by dapagliflozin[J]. *Diabetes*, 2024, 73(6): 926-940. DOI: 10.2337/db23-0553.
- [72] Lyu X, Zhu X, Zhao B, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44865. DOI: 10.1038/srep44865.
- [73] Bugliani M, Syed F, Paula FMM, 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.
- [74] Xiao-Xue Z, Da-Long Z, Xiao-Ying L, 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.
- [75] Wenying Y, Dalong Z, Shenglian G, 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.
- [76] Dalong Z, Xiaoying L, Jianhua M, 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.
- [77] Zeng J, Gan S, Mi N, et al. Diabetes remission in drug-naïve patients with type 2 diabetes after dorzagliatin treatment: a prospective cohort study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(10): 2878-2887. DOI: 10.1111/dom.15179.
- [78] Linong J, Weihong S, Hui F, 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]. *Sci Bull (Beijing)*, 2021, 66(15): 1571-1580. DOI: 10.1016/j.scib.2021.03.019.
- [79] Weiping J, Jianhua M, Heng M, 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]. *Sci Bull (Beijing)*, 2021, 66(15): 1581-1590. DOI: 10.1016/j.scib.2021.02.027.
- [80] Curtis T, Eugenio C, Mariam A, et al. Changes in β -cell function and insulin sensitivity during treatment with dapagliflozin alone or in combination with exenatide in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2026, 48(9):1545-1552. DOI: 10.2337/dc25-0490.
- [81] Rasouli N, Younes N, Ghosh A, et al. Longitudinal effects of glucose-lowering medications on β -cell responses and insulin sensitivity in type 2 diabetes: the GRADE randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(4): 580-588. DOI: 10.2337/dc23-1070.
- [82] 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.
- [83] van Poppel PCM, van Asseldonk EJP, 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.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] van der Zijl NJ, Moors CCM, 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.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] Elksnis A, Schiffer TA, Palm F, et al. Imatinib protects against human beta-cell death via inhibition of mitochondrial respiration and activation of AMPK[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(19): 2243-2263. DOI: 10.1042/CS20210604.
- [91] Duijvelaar E, Pan X, Bogaard HJ, et al. Imatinib treatment improves hyperglycaemic dysregulation in severe COVID-19: a secondary analysis of blood biomarkers in a randomised controlled trial[J]. Crit Care, 2024, 28(1): 65. DOI: 10.1186/s13054-024-04829-y.
- [92] Fichna M, Fichna P. Glucocorticoids and beta-cell function [J]. Endokrynol Pol, 2017, 68(5):568-573. DOI: 10.5603/EP2017.0060.
- [93] Teixeira CJ, Santos-Silva JC, de Souza DN, et al. Dexamethasone during pregnancy impairs maternal pancreatic β -cell renewal during lactation[J]. Endocr Connect, 2019, 8(2):120-131. DOI: 10.1530/EC-18-0505.
- [94] Riveline J, Baz B, Nguewa J, et al. Exposure to glucocorticoids in the first part of fetal life is associated with insulin secretory defect in adult humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(3): dgz145. DOI: 10.1210/clinem/dgz145.
- [95] Brandts J, Müller-Wieland D. Debate: lipid-lowering therapies and diabetes development[J]. Curr Atheroscler Rep, 2025, 27(1):24. DOI: 10.1007/s11883-024-01270-y.
- [96] Lai KZH, Harris SB, Retnakaran R, et al. Longitudinal association of statin treatment with insulin sensitivity and beta-cell function in the PROMISE Cohort[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2025, 110(10): e3442-e3452. DOI: 10.1210/clinem/dgaf031.
- [97] Galicia-Garcia U, Jebari 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] Lorza-Gil E, de Souza JC, García-Arévalo M, et al. Coenzyme Q10 protects against β -cell toxicity induced by pravastatin treatment of hypercholesterolemia[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 11047-11059. DOI: 10.1002/jcp.27932.
- [99] Luisa PA, Songyan D, Du Katherine C, et al. Immune cells and their inflammatory mediators modify β cells and cause checkpoint inhibitor-induced diabetes[J]. JCI Insight, 2022, 7(17): e156330. DOI: 10.1172/jci.insight.156330.
- [100] Nagy S, Beckler MD, Hussein A, et al. The development of diabetes and diabetic ketoacidosis following immunotherapy treatment: a systematic review of case reports[J]. Cureus, 2024, 16(4): e57894. DOI: 10.7759/cureus.57894.
- [101] Kucharczyk P, Albano G, Deisl C, et al. Thiazides attenuate insulin secretion through inhibition of mitochondrial carbonic anhydrase 5b in β -islet cells in mice[J]. J Am Soc Nephrol, 2023, 34(7): 1179-1190. DOI: 10.1681/ASN.000000000000122.
- [102] Murao N, Morikawa R, Seino Y, et al. β -adrenergic blockers increase cAMP and stimulate insulin secretion through a PKA/RYR2/TRPM5 pathway in pancreatic β -cells in vitro[J]. Pharmacol Res Perspect, 2025, 13(2): e70092. DOI: 10.1002/prp2.70092.
- [103] Amirshahrokhi K, Zohouri A. Carvedilol prevents pancreatic β -cell damage and the development of type 1 diabetes in mice by the inhibition of proinflammatory cytokines, NF- κ B, COX-2, iNOS and oxidative stress[J]. Cytokine, 2021, 138: 155394. DOI: 10.1016/j.cyt.2020.155394.
- [104] Ninagawa S, Tada S, Okumura M, et al. Antipsychotic olanzapine-induced misfolding of proinsulin in the endoplasmic reticulum accounts for atypical development of diabetes[J]. Elife, 2020, 9: e60970. DOI: 10.7554/eLife.60970.
- [105] Wen-Han W, Hao Z, Wen-Ke F, et al. Clozapine impaired glucose-stimulated insulin secretion partly by increasing plasma 5-HT levels due to the inhibition of OCT1-mediated hepatic 5-HT uptake in mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(3): 687-701. DOI: 10.1038/s41401-024-01401-w.
- [106] Grajales D, Vázquez P, Ruíz-Rosario M, et al. The second-generation antipsychotic drug aripiprazole modulates the serotonergic system in pancreatic islets and induces beta cell dysfunction in female mice[J]. Diabetologia, 2022, 65(3): 490-505. DOI: 10.1007/s00125-021-05630-0.
- [107] Hu M, Cai J, He Y, et al. Protective effects of curcumin on desipramine-induced islet β -cell damage via AKAP150/PKA/PP2B complex[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(2): 327-338. DOI: 10.1038/s41401-023-01176-6.
- [108] Dyson Nicola J, Nicole K, Yara A, et al. Quantitative analysis of human adult pancreatic histology reveals separate fatty and fibrotic phenotypes in type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2025, 68(12):2840-2853. DOI: 10.1007/s00125-025-06547-8.

