

甘精胰岛素联合门冬胰岛素治疗2型糖尿病的临床评价

赵 啸¹, 张媛媛²

1. 上海市长宁区天山中医医院 内分泌科, 上海 200051
2. 临沂市人民医院 内分泌科, 山东 临沂 276000

摘要: **目的** 评价甘精胰岛素联合门冬胰岛素治疗对2型糖尿病患者的血糖控制效果。**方法** 选取上海市长宁区天山中医医院内分泌科2013年1月—2016年1月治疗的2型糖尿病患者150例, 随机分为两组($n=75$)。其中对照组75例采用精蛋白生物合成人胰岛素注射液联合三餐门冬胰岛素治疗; 试验组75例采用甘精胰岛素联合三餐门冬胰岛素治疗, 均用药6个月。比较两组治疗前后空腹血糖、餐后2 h血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)水平、两组生存质量和不良反应情况。**结果** 治疗6个月时, 对照组和试验组患者的空腹血糖、餐后2 h血糖和HbA1c水平均较同组治疗前降低($P<0.05$), 且试验组的空腹血糖和HbA1c水平均低于对照组的($P<0.05$), 试验组生存质量明显优于对照组($P<0.05$); 治疗3个月时, 试验组的HbA1c水平低于对照组的, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。试验组轻微低血糖、夜间低血糖和心脑血管发生率明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 甘精胰岛素联合门冬胰岛素治疗对2型糖尿病患者的血糖控制效果显著, 可长时间将血糖稳定在正常水平, 患者不良反应发生率低、生存质量高。

关键词: 甘精胰岛素; 门冬胰岛素; 2型糖尿病; 血糖控制

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)02-0305-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.029

Clinical evaluation of insulin glargine combined with insulin aspart in treatment of patients with type 2 diabetes

ZHAO Xiao¹, ZHANG Yuanyuan²

1. Department of Endocrinology, Tianshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Changning District, Shanghai 200051, China
2. Department of Endocrinology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, China

Abstract: Objective To explore the effect of insulin glargine combined with insulin aspart treatment on blood glucose control in type 2 diabetic patients. **Methods** A total of 150 cases of patients with type 2 diabetes who underwent treatment in department of Endocrinology, Tianshan Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2013 to January 2016 were selected and divided into control group and experiment group by a random number table method, with 75 cases in each group. Patients in the control group were treated with Novolin N combined with insulin aspart. Patients in the experiment group were treated with the insulin glargine combined with insulin aspart. The levels of fasting blood glucose, postprandial 2 h blood glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were compared before and after treatment in the two groups, and the quality of life and adverse reactions in the two groups were analyzed. **Results** At treatment of six months, the levels of fasting blood glucose, postprandial 2 h blood glucose and HbA1c were lower in two groups than those before treatment ($P < 0.05$), while the levels of fasting blood glucose and HbA1c in the experimental group was lower than those in the control group ($P < 0.05$). The quality of life in the experimental group was obviously better than that of the control group ($P < 0.05$). At treatment of three months, the level of HbA1c in experiment group was lower than that in control group ($P < 0.05$), the differences in which were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of mild hypoglycemia, nocturnal hypoglycemia and cardio-cerebral vascularization in the experimental group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Insulin glargine combined with insulin aspart has a significant effect on blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus, which can stabilize blood glucose for a long time at a normal level, reduce the incidence of adverse reactions, and improve the quality of life.

Key words: insulin glargine; insulin aspart; type 2 diabetes; blood glucose control

糖尿病在世界大部分地区发病率极高, 随着社会经济的发展和生活水平的提高, 糖尿病的发病率在国内也居高不下^[1]。糖尿病危害很大, 其并发症如糖尿病性眼病、糖尿病性肾病和糖尿病足更

收稿日期: 2017-11-25

基金项目: 上海市长宁区天山中医医院特色专科项目(2017TSZK-02)

第一作者: 赵 啸, 女, 本科, 主治医师, 研究方向为内分泌疾病的临床诊治。E-mail: lihuihuil@sohu.com

使得患者的生存质量大打折扣^[2]。我国糖尿病以2型居多,约占95%^[3]。2型糖尿病的治疗一般以口服降糖药为主,但对于基础血糖较高患者,联合多种降糖药物血糖控制效果仍欠佳,过多的降糖药又会对肝肾功能有影响,且使患者发生夜间低血糖的几率升高^[4]。长期服用还会产生胰岛素抵抗,降低胰岛 β 细胞的分泌功能。因此,寻求有效、安全、平稳地控制血糖的治疗方案一直是糖尿病研究领域的热点和难点。

甘精胰岛素是一种人工合成的长效胰岛素,注射前在酸性条件下为溶液^[5],皮下注射到人体中性环境中变成颗粒状态,从最开始的六聚体慢慢转变为二聚体或单聚体再发挥药效^[6],其单次注射药效可达24 h,药动学模仿人体胰岛 β 细胞分泌胰岛素,可以长时间控制血糖^[7]。门冬胰岛素是超短效胰岛素,它的分子结构与人胰岛素仅稍有差别,即由门冬氨酸替代人胰岛素分子B链第28位的脯氨酸^[8]。这个结构改变降低了胰岛素分子形成多聚体的趋势,提高了吸收速率而仍保持了人胰岛素的生物特性。其特点是起效迅速、确切,但是持续时间短,经皮下注射后15~30 min起作用,30~90 min达到峰值,作用时间3~4 h^[9-10]。精蛋白生物合成人胰岛素注射液是一种生物合成的中效胰岛素制剂,注射后1.5 h起效,最大作用时间4~12 h,持续作用24 h^[11]。有研究指出甘精胰岛素联合门冬胰岛素治疗2型糖尿病,可将患者空腹及餐后2 h血糖水平稳定在正常范围,且极少发生低血糖^[12]。为了探寻更有效的控制血糖措施,本研究选取150例患者比较甘精胰岛素联合三餐门冬胰岛素治疗方案与精蛋白生物合成人胰岛素注射液联合三餐门冬胰岛素治疗方案的疗效,以期为临床联合用药治疗糖尿病提供更有安全而有效的指导方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例选取内分泌科2013年1月—2016年1月治疗的150例2型糖尿病患者。利用随机分组法将患者分为两组。其中对照组75例,男42例、女33例,平均年龄(54.6 ± 6.9)岁,平均体质量(66.3 ± 12.4) kg,平均空腹血糖(10.4 ± 2.3) mmol/L,平均糖化血红蛋白(9.6 ± 1.2)%。试验组75例,男41例、女34例,平均年龄(55.3 ± 7.4)岁,平均体质量(65.8 ± 11.6) kg,平均空腹血糖(10.7 ± 2.5) mmol/L,平均糖化血红蛋白(9.3 ± 1.4)%。两组患者在性别、年龄、体质量以及血糖等临床资料上

差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)经临床检查和辅助检查符合2型糖尿病诊断标准^[13]。(2)曾接受过口服降糖药治疗,治疗时间大于1个月,但空腹血糖仍 ≥ 7.0 mmol/L或餐后2 h血糖仍 ≥ 10.0 mmol/L。(3)对甘精胰岛素和门冬胰岛素、精蛋白生物合成人胰岛素注射液无过敏。(4)患者及其家属均知情同意。

排除标准:(1)合并严重器官功能障碍,如心、肺、肾疾病;(2)身体处于应激状态,如感染、外伤等;(3)垂体、甲状腺功能异常;(4)恶性肿瘤;(5)不能配合治疗与研究的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者采用门冬胰岛素(丹麦诺和诺德公司产品,规格3 mL:300 IU/支,产品批号BP51587)每日三餐前sc,初始剂量为6~8 IU/餐;每晚21点半~22点sc精蛋白生物合成人胰岛素注射液(丹麦诺和诺德公司产品,规格3 mL:300 IU/支,产品批号AVG0014),初始剂量为0.5 IU/(kg·d),根据血糖变化调整剂量。试验组患者采用甘精胰岛素(赛诺菲安万特制药有限公司,规格3 mL:300 IU/支,产品批号2F099A)联合门冬胰岛素强化治疗,门冬胰岛素用法用量同对照组;每晚21点半~22点sc甘精胰岛素,初始剂量为0.5 IU/(kg·d),根据患者餐前血糖水平调整用量。注射方式均为皮下注射。记录两组患者空腹、三餐后2 h血糖水平,所有患者均治疗6个月以上。

1.2.2 血糖检测^[14] 患者治疗前、治疗后3个月及6个月3个时间点抽取静脉血,采血前空腹8 h,采集静脉血测空腹血糖及糖化血红蛋白(HbA1c);并于餐后2 h取指血,测餐后2 h血糖。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前、治疗后3个月及治疗后6个月的空腹血糖、餐后2 h血糖及HbA1c水平。观察患者心理状态、生理情况、治疗依从性和日常行为,评估生存质量。观察低血糖和心脑血管疾病发生情况。

1.4 评价标准

生存质量评价:采用糖尿病患者生存质量特异性量表(DSQL)^[15],包含生理、心理、社会关系、治疗依从性4个维度;每个维度赋5分,最低1分,最高5分,分数越高,生存质量越好。

1.5 统计学方法

根据SPSS 13.0对数据进行统计,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用

$\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 治疗前后血糖和 HbA1c 水平

两组患者治疗前各项指标比较, 差异无统计学意义。治疗后, 对照组和试验组患者在治疗 6 个月时的空腹血糖、餐后 2 h 血糖和糖化血红蛋白水平均较治疗前减低 ($P < 0.05$), 且试验组患者的空腹血糖和 HbA1c 水平均低于对照组的 ($P < 0.05$); 治疗 3 个月时, 试验组的 HbA1c 水平低于对照组的,

差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者生活质量评分比较

治疗后试验组患者生活质量评分在生理、心理、社会关系、治疗依从性 4 个维度上都优于对照组的, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者不良反应比较

试验组轻微低血糖、症状性低血糖、夜间低血糖和心脑血管发生率方面的不良反应明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组治疗前后血糖和 HbA1c 水平比较 ($n = 75$, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on blood glucose and HbA1c levels between two groups before and after treatment ($n = 75$, $\bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)			餐后 2 h 血糖/(mmol·L ⁻¹)			HbA1c/%		
	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
对照	8.88 ± 1.89	7.59 ± 2.14	6.69 ± 2.24 [#]	15.03 ± 4.28	12.24 ± 4.36	10.24 ± 4.59 [#]	8.03 ± 1.41	7.64 ± 1.26	7.02 ± 1.47 [#]
试验	8.94 ± 2.01	6.89 ± 2.34	5.89 ± 1.98 ^{*#}	15.24 ± 3.98	11.02 ± 4.02	9.03 ± 4.12 [#]	8.11 ± 1.22	6.58 ± 1.54 [*]	5.87 ± 1.56 ^{*#}

与对照组治疗同期比较^{*} $P < 0.05$, 与同组治疗前比较[#] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group at same time, [#] $P < 0.05$ vs same group before treatment

表 2 两组患者生存质量评分的比较 ($n = 75$, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on survival treatment scores between two groups ($n = 75$, $\bar{x} \pm s$)

组别	生理评分	心理评分	社会关系评分	治疗依从性评分
对照	14.02 ± 6.69	14.31 ± 2.54	8.87 ± 1.31	9.12 ± 1.26
试验	19.74 ± 3.27 [*]	16.81 ± 2.36 [*]	12.24 ± 1.34 [*]	11.27 ± 3.47 [*]

与对照组比较^{*} $P < 0.05$, 下表同

^{*} $P < 0.05$ vs control group, same as below

表 3 两组患者不良反应比较 ($n = 75$)

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups ($n = 75$)

组别	轻微低血糖/例	症状性低血糖/例	夜间低血糖/例	低血糖昏迷/例	心脑血管病/例
对照	12	6	9	0	10
试验	2 [*]	2 [*]	1 [*]	0	2 [*]

3 讨论

我国糖尿病患者中 2 型糖尿病占了绝大多数, 对于基础血糖偏高的 2 型糖尿病的治疗方法首选胰岛素。尽管糖尿病及其并发症危害很大, 但是只要糖尿病患者控制好血糖水平完全可以避免血管、皮肤、眼和肾等器官的损害。目前 2 型糖尿病患者以中老年人为多^[16], 其免疫力和内分泌功能均不如青壮年, 对药物也易产生抵抗, 所以一般的胰岛素治疗很难将患者的血糖水平控制在稳定的正常水平, 常发生低血糖等不良反应^[17]。

有研究提出糖尿病患者发生低血糖情况比原有的高血糖状态危害更大^[18], 更易诱发心脑血管疾病。因此探索出一种能够将糖尿病患者的血糖水平稳定在一定水平, 又不诱发低血糖的治疗方案极为重要。甘精胰岛素注射液通过基因重组技术对人胰

岛素的氨基酸序列及结构进行局部修饰, 降血糖效果较为理想, 临床研究显示甘精胰岛素联合阿卡波糖可显著改善 2 型糖尿病患者氧化应激状态, 提高对胰岛素的敏感性, 改善胰岛功能, 低血糖不良反应发生低^[19]。另有研究^[12]指出甘精胰岛素联合门冬胰岛素和应用胰岛素泵持续注射门冬胰岛素均能迅速、有效、安全、平稳地控制血糖, 同样达到强化治疗目的, 而且甘精胰岛素联合门冬胰岛素治疗费用更低, 是更适合基层医院及广大低收入群体 2 型糖尿病患者的强化治疗方案。但该研究中的对照组患者采用的是胰岛素泵持续皮下注射门冬胰岛素, 由于现在较多患者采用精蛋白生物合成人胰岛素注射液联合三餐门冬胰岛素治疗作为对照, 基于此, 笔者设计了本项临床研究。

本研究结果显示试验组和对照组餐后 2 h 血糖较治疗前均有下降, 且两组对比差异不明显。说明门冬胰岛素对餐后血糖的控制效果非常明显, 也证实了门冬胰岛素短时间调节血糖水平的疗效确切。本研究还发现加用甘精胰岛素的试验组空腹血糖水平和糖化血红蛋白明显低于对照组。这可能是由于门冬胰岛素是超短效胰岛素, 而甘精胰岛素是长

效胰岛素^[20], 所以试验组患者血糖水平更加稳定, 因此患者的主观感受较为舒适, 体现在治疗效果中为: 试验组患者在生理、心理、社会关系、治疗依从性 4 个维度上的评分都优于对照组的 ($P < 0.05$), 且试验组轻微低血糖、症状性低血糖、夜间低血糖和心脑血管病的发生率均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。可见, 甘精胰岛素与门冬胰岛素联合应用可较为理想地控制血糖, 降低低血糖发生率, 是安全而有效的胰岛素强化治疗方案, 而且患者用药方便, 依从性好, 既往研究^[12, 21]也证实了这一点。

本研究虽然对临床治疗方案的选择有一定指导意义, 但还有需要改进之处, 如需进一步扩大样本量, 观察门冬胰岛素联合甘精胰岛素治疗的远期疗效; 更改两种胰岛素的联合使用剂量以观察治疗效果, 以及各种治疗方案在不同年龄段人群中的疗效对比等。

综上所述, 甘精胰岛素联合门冬胰岛素治疗对 2 型糖尿病患者的血糖控制效果显著, 可长时间将血糖稳定在正常水平, 患者的不良反应率较低, 生存质量较高, 值得进一步深入探讨。

参考文献

- [1] Paul S K, Maggs D, Klein K, et al. Dynamic risk factors associated with nonsevere hypoglycemia in patients treated with insulin glargine or exenatide once weekly [J]. J Diabetes, 2015, 7(1): 60-67.
- [2] Arai K, Matoba K, Hirao K, et al. Present status sulfonylurea treatment for type 2 diabetes in Japan: second report of across-sectional survey of 15652 patients [J]. Endocr J, 2010, 57(6): 499-507.
- [3] 马 剑, 王春儿. 胰岛素泵持续输注门冬胰岛素强化治疗对磺脲类药物继发性失效的 T2DM 患者胰岛功能与炎症因子的影响 [J]. 江苏医药, 2016, 42(14): 1592-1595.
- [4] 简树财, 刘 毅, 李明秀, 等. 甘精胰岛素与预混胰岛素联合瑞格列奈治疗 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(11): 1605-1607.
- [5] 李潇骁, 王新良, 魏 捷, 等. 膳食维生素 C 与 2 型糖尿病的关系 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2015, 40(10): 1109-1114.
- [6] 晋 瑞, 李 嫚, 张铁英, 等. 胰岛素生长因子-1 与老年 2 型糖尿病合并左室肥厚和高血压的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1759-1760.
- [7] 廖萌芽, 张先庚, 张泽菊, 等. 2 型糖尿病病人生活质量评估量表研究进展 [J]. 护理研究, 2015, 29(2): 139-141.
- [8] Li J, Feng Z, Li Q, et al. Insulin glargine effectively achieves glycemic control and improves insulin resistance in patients with early type 2 diabetes that exhibit a high risk for cardiovascular disease [J]. Exp Ther Med, 2014, 8(1): 147-152.
- [9] Zujko M E, Witkowska A M, Gorska M, et al. Reduced intake of dietary antioxidants can impair antioxidant status in type 2 diabetes patients [J]. Pol Arch Med Wewn, 2014, 124(11): 599-607.
- [10] Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis [J]. J Diabet Comp, 2014, 28(5): 662-666.
- [11] 朱禧星. 人胰岛素诺和灵的效能、安全性及生物利用度的临床观察 [J]. 中国糖尿病杂志, 1997(2): 127-129.
- [12] 徐爱花, 孙 霞, 毛皓愉, 等. 甘精胰岛素联合门冬胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效分析 [J]. 海峡药学, 2013, 25(4): 216-217.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 447-498.
- [14] 陈 妍, 刘建国, 徐 磊, 等. 空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白对糖尿病的诊断价值 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2012, 47(4): 534-537.
- [15] Luo P, Jiang Y T, Li X C, et al. The research progress of the efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus [J]. J Trop Med, 2015, 15(11): 1577-1579.
- [16] 张雨薇, 陈 稳, 张馨月, 等. 2015 年糖尿病重要临床进展回顾 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(6): 461-464.
- [17] 李冬玲, 李 远, 陈燕铭. 甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖治疗磺脲类药物治疗失败的 2 型糖尿病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 423-427.
- [18] Ghadge A, Harke S, Khadke S, et al. Effects of commonly used antidiabetic drugs on antioxidant enzymes and liver function test markers in type 2 diabetes mellitus subjects-pilot study [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015, 123(8): 500-507.
- [19] 区岛良, 陈世雄. 甘精胰岛素联合阿卡波糖对 2 型糖尿病患者胰岛功能的影响 [J]. 药物评价与研究, 2016, 39(1): 101-104.
- [20] 赵 倩, 陈 旭, 陈玉娟, 等. 老年 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白、空腹胰岛素水平与肥胖的关系 [J]. 山东医药, 2016, 56(1): 64-65.
- [21] 郭培红. 甘精胰岛素联合门冬胰岛素对血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者临床疗效分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(5): 99-101.