

精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R)强化治疗初发2型糖尿病的临床研究[△]

王 郡^{*},周慧敏^{#a},董 斌,窦婵婵,陈志花,郭艺璇,吕晓静^{#b}(河北医科大学第一医院,石家庄 050031)

中图分类号 R857.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4522-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.18

摘要 目的:探讨精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R)(以下简称“诺和灵30R”)强化治疗对初发2型糖尿病患者血糖、糖化血红蛋白(HbA_{1c})及胰岛B细胞功能等的影响。方法:将68例2型糖尿病初发患者根据随机数字表法分为观察组和对照组,各34例。对照组患者口服阿卡波糖+格列美脲;观察组患者皮下注射诺和灵30R,根据血糖水平调整胰岛素注射剂量及次数。两组患者的血糖控制目标均为空腹血糖(FBG)3.9~7.2 mmol/L、餐后2 h血糖(2 hPG)7.8~10.0 mmol/L。比较两组患者的FBG、2 hPG、HbA_{1c}、血糖达标时间、体质量指数(BMI)和胰岛B细胞功能。结果:治疗前,两组患者的FBG、2 hPG、HbA_{1c}及BMI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的FBG、2 hPG和HbA_{1c}均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,血糖达标时间亦明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的BMI在治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素分泌指数(HOMA-B)、糖负荷后30 min胰岛素净增值与葡萄糖净增值的比值(I30/G30)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的HOMA-IR较治疗前明显降低,HOMA-B和I30/G30较治疗前明显升高,且观察组患者的上述指标明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:诺和灵30R强化治疗能够更为有效地降低初发2型糖尿病患者血糖和HbA_{1c}水平,缩短血糖达标时间,改善胰岛B细胞功能,且安全性较好。

关键词 精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R);初发2型糖尿病;强化治疗;血糖;糖化血红蛋白;胰岛B细胞

Clinical Study of Isophane Protamine Biosynthetic Human Insulin Injection (Premix 30R) in the Intensive Treatment of Primary Type 2 Diabetes

WANG Jun, ZHOU Hui-min, DONG Bin, DOU Chanchan, CHEN Zhihua, GUO Yixuan, LYU Xiaojing (The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of intensive treatment of Isophane protamine biosynthetic human insulin injection (premix 30R, called “Novolin 30R” for short) on blood glucose, HbA_{1c} and islet B cell function of patients with primary type 2 diabetes. **METHODS:** 68 patients with primary type 2 diabetes were divided into observation group and control group by random number table method, with 34 cases in each group. Control group received acarbose+glimepiride orally; observation group received Novolin 30R subcutaneously, and the dose and times of injection were adjusted according to blood glucose level. The target fasting blood glucose (FBG) and 2 h postprandial blood glucose (2 hPG) were 3.9-7.2 mmol/L and 7.8-10.0 mmol/L. FBG, 2 hPG, HbA_{1c}, the time of blood glucose reaching the standard, BMI and islet B cell function were compared between 2 groups. **RESULTS:** FBG, 2 hPG, HbA_{1c} and BMI of 2 groups had no statistical significance before treatment ($P>0.05$); compared to before treatment, FBG, 2 hPG and HbA_{1c} of 2 groups were decreased significantly after treatment, and observation group were significantly lower than those of control group; the time of blood glucose reaching the standard was significantly shorter than control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in BMI between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). Before treatment, HOMA-IR, HOMA-B and I30/G30 of 2 groups had no statistical significance ($P>0.05$); compared to before treatment, HOMA-IR of 2 groups were decreased significantly, while HOMA-B and I30/G30 were increased significantly after treatment; the indexes of observation group was significantly better than that of control group with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. **CONCLUSIONS:** Intensive treatment of Novolin 30R can effectively reduce blood glucose and HbA_{1c} levels of patients with primary type 2 diabetes, shorten the time of

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

[△] 基金项目:河北省科学技术研究与发展计划项目(No.07276101D-1)

^{*} 主管护师。研究方向:内分泌科学。电话:0311-85917201。

E-mail:467893122@qq.com

^{#a} 通信作者:主任医师,博士。研究方向:内分泌科学。电话:0311-85917203。E-mail:zhouhuimindocor@163.com

^{#b} 通信作者:副主任护师。研究方向:内分泌科学。电话:0311-85917201。E-mail:lvxiaojing2009@sina.com

blood glucose reaching standard and improve islet B cell function with good safety.

KEYWORDS Isophane protamine biosynthetic human insulin injection (premix 30R); Primary type 2 diabetes; Intensive treatment; Blood glucose; Glycated hemoglobin; Islet B cell

2型糖尿病是我国常见的内分泌系统慢性疾病,发病率逐年升高,随之发生的心血管系统、神经系统、肾脏并发症也越来越多见,对患者的生活质量和生命安全均造成严重影响^[1]。2型糖尿病最突出的病理生理特征是胰岛素分泌相对不足、外周组织和器官出现胰岛素抵抗,进而造成血糖水平升高^[2]。采用胰岛素强化治疗不仅能够控制血糖水平,还能够解除高糖环境的毒性作用,对胰岛B细胞的功能发挥保护和改善作用,有助于长期预防糖尿病慢性并发症的发生^[3]。本研究主要探讨了精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R)(以下用其商品名“诺和灵30R”作为简称)对初发2型糖尿病患者血糖、糖化血红蛋白及胰岛B细胞功能等的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)初诊为2型糖尿病,经口服葡萄糖耐量(OGTT)试验确诊为2型糖尿病的患者;(2)空腹血糖(FBG)≥7.8 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA_{1c})≥7.5%;(3)病程≤1年;(4)患者均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)糖尿病急性并发症患者;(2)严重心血管疾病与充血性心力衰竭患者;(3)严重肝、肾、心脏疾病的患者;(4)I型糖尿病和继发性糖尿病患者;(5)妊娠及哺乳期妇女。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选择2012年5月—2014年9月在我院诊治的初发2型糖尿病患者68例作为研究对象,其中男性44例、女性24例,年龄40~78岁。采用随机数字表法分为观察组和对照组,各34例,两组患者的性别、年龄、病程、体质量指数(BMI)、FBG、餐后2h血糖(2hPG)、HbA_{1c}等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s, n=34$)

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups ($\bar{x}\pm s, n=34$)

组别	性别,例		年龄,岁	病程,年	BMI,kg/m ²	FBG,mmol/L	2hPG,mmol/L	HbA _{1c} ,%
	男	女						
观察组	21	13	48.85±5.58	6.21±0.45	25.36±3.42	10.32±1.41	16.68±2.21	11.25±1.12
对照组	23	11	49.10±5.37	6.18±0.42	25.11±3.12	10.25±1.36	16.65±2.12	11.22±1.14
t/χ^2	0.258	0.188	0.284	0.315	0.208	0.057	0.105	
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

1.3 治疗方法

对照组患者给予阿卡波糖和格列美脲口服治疗。阿卡波糖片(商品名:拜唐苹,德国Bayer Vital GmbH,注册证号:H20130906,规格:50 mg)在进第一口餐时口服,开始剂量为50 mg,qd,随后增至50 mg,tid;格列美脲片(商品名:万苏平,江苏万邦生化医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20031079,规格:1 mg)餐前口服,开始剂量为1 mg,qd,后期根据血糖监测结果可调整为最高剂量5 mg,qd。观察组患者给予诺和灵30R(丹麦Novo Nordisk A/S,注册证号:国药准字J20120027,规格:400IU/10ml/支)皮下注射,根据血糖水平调

整注射剂量及次数,使每日剂量控制在0.3~1.0 IU/kg。两组患者的血糖控制目标均为:FBG 3.9~7.2 mmol/L、2 hPG 7.8~10.0 mmol/L,同时给予必要的饮食指导和运动指导。

1.4 观察指标

(1)治疗前后分别采用美国强生稳豪血糖仪检测两组患者的FBG和2 hPG,采用高效液相色谱仪检测HbA_{1c},并比较两组患者的血糖达标时间和BMI。(2)治疗前后分别采用胰岛素释放试验检测两组患者的空腹胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素分泌指数(HOMA-B)和糖负荷后30 min胰岛素净增值与葡萄糖净增值的比值(I30/G30)。HOMA-IR=(FBG×FINS)/22.5;HOMA-B=20×FINS/(FBG-3.5)。(3)观察两组患者的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖达标时间及治疗前后的血糖、HbA_{1c}及BMI比较

治疗后,观察组患者的血糖达标时间为(5.51±0.66)d,对照组患者的血糖达标时间为(9.28±0.97)d,观察组明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

治疗前,两组患者的FBG、2 hPG、HbA_{1c}及BMI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的FBG、2 hPG和HbA_{1c}均较治疗前明显降低,且观察组患者的FBG、2 hPG和HbA_{1c}均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的BMI在治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血糖、HbA_{1c}及BMI比较($\bar{x}\pm s, n=34$)
Tab 2 Comparison of blood glucose, HbA_{1c} and BMI between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=34$)

组别	时期	FBG,mmol/L	2 hPG,mmol/L	HbA _{1c} ,%	BMI,kg/m ²
对照组	治疗前	10.25±1.36	16.65±2.12	11.22±1.12	25.11±3.12
	治疗后	7.65±0.87*	8.86±0.75*	8.32±1.02*	25.34±3.25
观察组	治疗前	10.32±1.41	16.68±2.21	11.25±1.12	25.36±3.42
	治疗后	6.04±0.55**	8.12±0.65**	6.54±0.54**	25.01±2.45

注:与治疗前比较, $t=9.390\sim 22.088$, $*P<0.05$;与对照组比较, $t=4.348\sim 9.121$, $^{\#}P<0.05$

Note: vs. before treatment, $t=9.390\sim 22.088$, $*P<0.05$; vs. control group, $t=4.348\sim 9.121$, $^{\#}P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后胰岛B细胞功能比较

治疗前,两组患者的HOMA-IR、HOMA-B和I30/G30比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的HOMA-IR较治疗前明显降低,HOMA-B和I30/G30较治疗前明显升高,且观察组患者的HOMA-IR明显低于对照组,HOMA-B和I30/G30明显高于对照组,差异均有统计学意义

($P < 0.05$), 详见表3。

表3 两组患者治疗前后胰岛B细胞功能比较($\bar{x} \pm s, n=34$)

Tab 3 Comparison of islet B-cell function between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=34$)

组别	时期	HOMA-IR	HOMA-B	I30/G30
对照组	治疗前	3.12±0.52	11.42±1.24	2.45±0.36
	治疗后	2.63±0.45*	45.65±5.32*	3.25±0.34*
观察组	治疗前	3.13±0.55	11.39±1.32	2.46±0.68
	治疗后	2.04±0.36**	63.42±6.45**	4.52±0.65**

注:与治疗前比较, $t=4.155\sim 469.081$, $*P < 0.05$;与对照组比较, $t=5.970\sim 12.393$, $**P < 0.05$

Note: vs. before treatment, $t=4.155\sim 469.081$, $*P < 0.05$; vs. control group, $t=5.970\sim 12.393$, $**P < 0.05$

2.3 不良反应

两组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

近年来关于2型糖尿病的研究认为,对于初发的2型糖尿病患者而言,若能尽早给予胰岛素强化治疗,不仅有助于降低血糖水平、解除高糖环境的毒性作用,还能够保护胰岛功能并使其得到部分恢复^[4]。国外学者报道,部分初发的2型糖尿病患者在接受胰岛素强化治疗后,仅通过运动干预和饮食控制即可使血糖水平控制在理想范围^[5]。在2型糖尿病的初发阶段,胰岛B细胞功能的损伤是可逆的,此时进行胰岛素强化治疗能够减轻胰岛B细胞的负担,使胰岛功能在一定程度上得到改善和恢复,进而在停用胰岛素后的较长时间内继续发挥生理功能,使患者的病情得到长期有效的控制^[6]。

胰岛素强化治疗是相对于常规胰岛素治疗而言的。基础胰岛素注射是最常规的糖尿病治疗方案,能够补充胰岛素的基础需要量,但对餐后血糖高峰的控制并不理想^[7];联合使用口服降糖药物来控制血糖会进一步加重胰岛负担,内源性胰岛素不断分泌会造成胰岛功能过早衰竭,不利于长期血糖水平的控制^[8]。诺和灵30R是胰岛素强化治疗的常用药物,包含30%的中长效胰岛素和70%的短效胰岛素,每日2次或3次给予餐前皮下注射能够有效模拟生理性胰岛素的分泌,不仅能够控制餐后血糖高峰,还能够保持24h内胰岛素的基础需要量,有助于稳定血糖、减少低血糖事件的发生风险^[9]。本研究针对初发2型糖尿病患者制订了诺和灵30R的治疗方案,结果表明,治疗后观察组患者的FBG、2hPG和HbA_{1c}均明显低于对照组,血糖达标时间明显短于对照组,说明胰岛素强化治疗的降糖效率更高、时效性更强,能够根据患者血糖水平对药物剂量进行精确调整,使患者血糖在较短时间内降至理想水平。

胰岛B细胞功能异常与胰岛素抵抗是诱发2型糖尿病的最基本环节,2型糖尿病患者的胰岛素分泌不足,胰岛B细胞功能减退高达50%,而且随着病程的延长,胰岛B细胞功能将以每年6%~8%的速度下降^[10-11]。胰岛素强化治疗最突出的价值在于解除高糖毒性对胰岛B细胞功能的损伤作用,通过外源性补充胰岛素的方式来使胰岛B细胞得到充分休息、内分泌功能尽快恢复,从而有利于血糖水平的长期控制^[12]。本研究中,治疗后观察组患者的HOMA-IR明显低于对照组,HOMA-β和I/G30明显高于对照组,提示诺和灵30R有助于改善糖尿病患者的胰岛B细胞功能。

综上所述,诺和灵30R强化治疗能够更为有效地降低初发2型糖尿病患者血糖和HbA_{1c}水平,缩短血糖达标时间,改善胰岛B细胞功能,且安全性较好。本研究的局限性在于样本量较小,且缺乏对患者血糖与HbA_{1c}、胰岛B细胞功能的动态分析,可能会对结论造成偏倚,有待于扩大样本展开进一步研究。

参考文献

- [1] 王平,赵蕾,徐铤,等.地特胰岛素联合利拉鲁肽治疗血糖控制不佳2型糖尿病患者的临床观察[J].中国糖尿病杂志,2015,23(6):524.
- [2] Giugliano D, Tracz M, Shah S, et al. Initiation and gradual intensification of premixed insulin lispro therapy versus Basal {+/-} mealtime insulin in patients with type 2 diabetes eating light breakfasts[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2):372.
- [3] 陈进,刘秀珍,戴武,等.2种方案治疗口服降糖药无效2型糖尿病的数据包络分析[J].中国药房,2014,25(34):3169.
- [4] 刘玉红,李吉生.预混胰岛素类似物强化治疗2型糖尿病临床观察[J].实用糖尿病杂志,2013,9(6):51.
- [5] Moghissi E. Management of type 2 diabetes mellitus in older patients: current and emerging treatment options[J]. *Diabetes Ther*, 2013, 4(2): 239.
- [6] 张伟,廖琳.2型糖尿病治疗中预混胰岛素类似物剂量调整的探讨[J].中华糖尿病杂志,2015,7(6):398.
- [7] Farasiu E, Ivanyi T, Mozejko-Pastewka B, et al. Efficacy and safety of prandial premixed therapy using insulin lispro mix 50/50 3 times daily compared with progressive titration of insulin lispro mix 75/25 or biphasic insulin aspart 70/30 twice daily in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 16-week, open-label study[J]. *Clin Ther*, 2011, 33(11):1682.
- [8] 王宜文,伍俊妍,姚慧玲,等.胰岛素及其类似物在我院门诊2型糖尿病患者中的使用情况分析[J].中国药房,2013,24(28):2672.
- [9] 牛建生,张玲,郝尧,等.预混人胰岛素类似物等剂量3次餐时注射对糖尿病患者强化降血糖的疗效[J].中国老年学杂志,2014,34(15):4344.
- [10] 吴胜利,谢爱霞.胰岛素强化治疗对新诊断2型糖尿病胰岛功能的影响[J].新疆医学,2014,44(11):14.
- [11] 罗惠金,陈容平,杨锐,等.对比沙格列汀、二甲双胍联合罗格列酮三联方案与胰岛素强化方案治疗2型糖尿病患者的有效性及对α、β细胞功能的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(6):515.
- [12] Arai K, Takai M, Hirao K, et al. Present status of insulin therapy for type 2 diabetes treated by general practitioners and diabetes specialists in Japan: Third report of a cross-sectional survey of 15 652 patients[J]. *J Diabetes Invest*, 2012, 3(4):396.

(收稿日期:2015-12-09 修回日期:2016-05-25)

(编辑:胡晓霖)