

# 预混胰岛素在2型糖尿病治疗中的地位综合评价

卢岩\*, 叶子平, 辛倩, 蔡万青, 郑义, 王焱琪, 孙利华<sup>#</sup>(沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R587.1;R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0571-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.34

**摘要** 目的:明晰预混胰岛素在2型糖尿病(T2DM)治疗中的地位,为临床合理用药及医疗卫生决策提供参考。方法:以“Type 2 diabetes mellitus”“Insulin”“Pre-mixed insulin”“Guideline”和“2型糖尿病”“胰岛素”“预混胰岛素”“糖尿病防治指南”等为关键词,通过计算机检索 PubMed、ScienceDirect、SpringerLink 及中国知网、万方、维普等数据库(检索时限均为建库起至2016年9月13日),收集和筛选相关研究文献,并登录 T2DM 防治指南/共识发布官方网站查阅相关资料,从预混胰岛素作用特点、T2DM 防治指南使用建议和相关使用情况等方面进行整理和归纳,对其在 T2DM 治疗中的地位进行综合评价。结果与结论:作用特点方面,预混胰岛素可同时改善基础和餐时胰岛素分泌不足,更好地模拟生理胰岛素的分泌曲线,用于 T2DM 患者可有效控制空腹血糖和降低餐后血糖;而预混胰岛素类似物相较于预混人胰岛素,具有快速吸收、快速达峰和快速消除等药理学优势,在体内的代谢更接近于胰岛素的生理性分泌,可显著降低夜间和严重低血糖发生风险,在有效性和安全性方面相对更具优势。T2DM 防治指南使用建议方面,我国及美国、英国、印度等国家和国际糖尿病联盟等国际组织的相关指南/共识在起始和强化胰岛素治疗阶段均有使用预混胰岛素的建议,其中印度的指南仅推荐使用预混胰岛素。相关使用情况方面,相比于在欧美等国家,在诸如印度、马来西亚和菲律宾等一些亚洲国家,预混胰岛素用于治疗 T2DM 更为普遍;而在我国,超过 60% 接受胰岛素治疗的 T2DM 患者使用预混胰岛素进行治疗。基于现有公开发表的证据,鉴于我国 T2DM 患者具有胰岛素早相分泌不足、餐后高血糖问题突出等特点,推荐使用预混胰岛素方案,尤其预混胰岛素类似物是其胰岛素治疗的适宜选择。

**关键词** 预混胰岛素;预混胰岛素类似物;2型糖尿病;综合评价

- pruriens and its major constituent L-DOPA recover spermatogenic loss by combating ROS, loss of mitochondrial membrane potential and apoptosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54655.
- [22] SURESH S, PRITHIVIRAJ E, LAKSHMI NV, et al. Effect of *Mucuna pruriens* (Linn.) on mitochondrial dysfunction and DNA damage in epididymal sperm of streptozotocin induced diabetic rat[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 32-41.
- [23] DUANGNIN N, PHITAK T, POTHACHAROEN P, et al. In vitro and in vivo investigation of natural compounds from seed extract of *Mucuna pruriens* lacking L-DOPA for the treatment of erectile dysfunction[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2017, 10(3): 238-252.
- [24] BHASKAR A, VIDHYA VG, RAMYA M. Hypoglycemic effect of *Mucuna pruriens* seed extract on normal and streptozotocin-diabetic rats[J]. *Fitoterapia*, 2008, 79(7/8): 539-543.
- [25] MAJEKODUNMI SO, OYAGBEMI AA, UMUKORO S, et al. Evaluation of the anti-diabetic properties of *Mucuna pruriens* seed extract[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2011, 4(8): 632-636.
- [26] 宋家东, 李佳星, 黄柳禹, 等. 猫豆乙醇提取物对糖尿病小鼠血糖和抗氧化能力的影响[J]. *食品科技*, 2017, 42(5): 213-218.
- [27] DENDUP T, PRACHYAWARAKORN V, PANSANIT A, et al.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activities of isoflavones, isoflavones, and pterocarpanes from *Mucuna pruriens*[J]. *Planta Med*, 2014, 80(7): 604-608.
- [28] TAN NH, FUNG SY, SIM SM, et al. The protective effect of *Mucuna pruriens* seeds against snake venom poisoning[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 123(2): 356-358.
- [29] SCIRÈ A, TANFANI F, BERTOLI E, et al. The belonging of gpMuc, a glycoprotein from *Mucuna pruriens* seeds, to the Kunitz-type trypsin inhibitor family explains its direct anti-snake venom activity[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(10): 887-895.
- [30] HOPE-ONYEKWERE NS, OGUÉLI GI, CORTELAZZO A, et al. Effects of *Mucuna pruriens* protease inhibitors on *Echis carinatus* venom[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(12): 1913-1919.
- [31] NGATCHIC JT, SOKENG SD, NJINTANG NY, et al. Evaluation of some selected blood parameters and histopathology of liver and kidney of rats fed protein-substituted mucuna flour and derived protein rich product[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 57: 46-53.

\* 硕士研究生。研究方向:药物经济学和医药政策。E-mail: dreamy\_luyan@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:药物经济学与医药政策、医药投资效益与管理。电话:024-23986553

(收稿日期:2017-10-17 修回日期:2018-01-15)

(编辑:周 箐)

糖尿病(Diabetes mellitus)系指由于胰岛素分泌绝对不足或相对不足,引起糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱的一种慢性疾病,以高血糖为特征,长期高血糖状态会导致患者各种组织器官,特别是眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害及功能障碍<sup>[1-2]</sup>。根据世界卫生组织(WHO)1999年的糖尿病分型体系,按照病因将糖尿病分为1型糖尿病(T1DM)、2型糖尿病(T2DM)、妊娠糖尿病和特殊类型糖尿病<sup>[3]</sup>。T1DM和T2DM为其中两种主要类型,而T2DM比T1DM更为常见,T2DM患者占全世界糖尿病患者的大多数<sup>[4]</sup>,占我国糖尿病患者总数的90.0%以上<sup>[2]</sup>。

糖尿病是威胁人类健康的最主要的慢性非传染性疾病之一。国际糖尿病联盟(IDF)的研究报告显示,2015年全球有4.15亿糖尿病患者,即每11人中便有1人患糖尿病,而预计到2040年会达到6.42亿<sup>[5]</sup>。2015年,我国20~79岁人群糖尿病的患病率高达10.6%,数量高达1.096亿人,居世界第一<sup>[6]</sup>。糖尿病及其并发症不仅严重危害患者健康,还给患者家庭和社会带来沉重的经济负担。IDF和中华医学会糖尿病学分会(CDS)共同发布的研究报告显示,2010年我国糖尿病直接医疗费用占卫生总费用的13.0%<sup>[7]</sup>。IDF估计2015年我国糖尿病相关卫生总费用将高达510亿美元,居世界第二<sup>[8]</sup>。目前,我国糖尿病患者的诊疗及血糖控制情况并不乐观。2010年我国的慢性病监测数据显示,18岁以上的成人T2DM患者中,只有30.1%知道自身患有糖尿病;接受降糖药物治疗的患者中,仅有39.7%血糖控制达标[糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)<7.0%]<sup>[9]</sup>。

糖尿病的现有治疗手段包括非药物治疗手段(饮食控制、合理运动等)和药物治疗手段(降糖药物)。当前,降糖药物根据给药途径可分为口服降糖药物和胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动药、胰岛素及其类似物等皮下注射降糖药物。其中,口服降糖药物根据作用机制不同又可分为以促进胰岛素分泌为主要作用的药物[磺脲类、格列奈类、二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂等]和通过其他机制降低血糖的药物[双胍类、噻唑烷二酮类(TZDs)、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂等]。胰岛素在糖尿病药物治疗中占有重要地位。其中,预混胰岛素是将短效(或速效)胰岛素与中效胰岛素按不同比例混合而制成。

本研究参考《中国药品综合评价指南参考大纲(第2版)》<sup>[10]</sup>,以“Type 2 diabetes mellitus”“Insulin”“Pre-mixed insulin”“Guideline”和“2型糖尿病”“胰岛素”“预混胰岛素”“糖尿病防治指南”等为关键词,通过计算机检索PubMed、ScienceDirect、SpringerLink及中国知网(CNKI)、万方、维普(VIP)等数据库(检索时限均为建库起至2016

年9月13日),收集和筛选相关研究文献,并登录T2DM防治指南/共识发布官方网站查阅相关资料,从预混胰岛素作用特点、T2DM防治指南使用建议和相关使用情况等方面进行整理和归纳,对其在T2DM治疗中的地位进行综合评价,为临床合理用药及医疗卫生决策提供参考。

## 1 预混胰岛素的作用特点

胰岛素根据作用时间可分为速效(超短效)胰岛素类似物、短效(常规)胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素(包括长效胰岛素类似物)和预混胰岛素(包括预混胰岛素类似物);根据效用特点可分为餐时胰岛素、基础胰岛素和预混胰岛素。其中,预混胰岛素由于是将短效(或速效)胰岛素与中效胰岛素按不同比例进行混合,应用后两种胰岛素各自发挥作用,故其具有双时相作用的特点。预混胰岛素中最主要的两种为预混人胰岛素[如精蛋白生物成人胰岛素注射液(预混30R)、精蛋白生物成人胰岛素注射液(预混50R)等]和预混胰岛素类似物[如门冬胰岛素30注射液、门冬胰岛素50注射液、精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)、精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(50R)等],前者是指将重组人胰岛素(短效)与精蛋白锌重组人胰岛素(中效)按一定比例混合而成的胰岛素制剂;后者是指将速效胰岛素类似物(赖脯胰岛素或门冬胰岛素)与精蛋白锌速效胰岛素类似物按一定比例混合而成的胰岛素制剂<sup>[11]</sup>。

预混胰岛素可同时改善基础和餐时胰岛素分泌不足,更好地模拟生理胰岛素的分泌曲线,既能有效控制空腹血糖,又能更好地降低餐后血糖<sup>[12]</sup>。此外,与基础+餐时胰岛素方案(每天4~5次)相比,预混胰岛素方案在保证疗效的基础上减少了注射次数(每天2~3次),提高了患者用药依从性,并降低了患者操作时出现错误的概率<sup>[13]</sup>。预混人胰岛素与预混胰岛素类似物同属于预混胰岛素,但由于后者含有速效胰岛素类似物,相较于前者其在药动学方面存在以下优势<sup>[14]</sup>:(1)起效更迅速、达峰更快,达到血浆峰浓度的时间相对缩短一半,与餐后血糖高峰同步,可有效降低餐后血糖,并减小餐后血糖的漂移,由此不易发生餐后高血糖;(2)消除更快,更符合就餐需要,降低了下一餐前低血糖的发生率,降糖效果更佳;(3)餐前或餐后立即注射,与预混人胰岛素必须在餐前20~40 min注射相比,使用更自如。因此,预混胰岛素类似物在体内的代谢相较于预混人胰岛素更接近于胰岛素的生理性分泌,从而在有效控制空腹血糖的同时能更有效地控制餐后血糖,降低HbA<sub>1c</sub>水平,有效减少低血糖事件的发生,特别是夜间和严重低血糖事件的

发生,较好地兼顾了T2DM治疗的有效性和安全性<sup>[15-16]</sup>。

## 2 T2DM防治指南对使用预混胰岛素的建议

### 2.1 国外T2DM防治指南/共识

本研究共纳入包含关于胰岛素治疗方案具体建议的6个国外临床指导性文件,分别为:IDF的《2型糖尿病全球治疗指南(2012)》<sup>[17]</sup>、美国糖尿病协会(ADA)/欧洲糖尿病研究协会(EASD)的《2型糖尿病治疗共识(2015)》<sup>[18]</sup>、美国临床内分泌学家协会(AACE)/美国内分泌协会(ACE)的《2型糖尿病临床实践指南(2016)》<sup>[19]</sup>、英国国家临床技术研究所(NICE)的《成人2型糖尿病管理指南(2015)》<sup>[20]</sup>、澳大利亚皇家全科医学院(RACGP)的《2型糖尿病管理指南(2014-2015)》<sup>[21]</sup>、印度国家共识集团(INCG)的《胰岛素使用国家指南(2013)》<sup>[22]</sup>。

通过对以上T2DM防治指南/共识进行对比研究发现, IDF、AACE/ACE、NICE、RACGP和INCG的指南在起始胰岛素和强化胰岛素治疗阶段均有使用预混胰岛素的建议,其中INCG的指南在起始胰岛素和强化胰岛素治疗阶段均限定只推荐使用预混胰岛素方案,而其他4个指南则根据患者血糖水平或偏好建议在起始胰岛素治疗阶段选择使用基础胰岛素或每天1~2次预混胰岛素方案,在强化胰岛素治疗阶段选择使用基础+餐时胰岛素或2~3次预混胰岛素方案。ADA/EASD的共识则仅在胰岛素强化治疗阶段有推荐使用预混胰岛素的建议。国外T2DM防治指南/共识推荐的预混胰岛素方案比较见表1。

### 2.2 我国T2DM防治指南

表1 国外T2DM防治指南/共识推荐的预混胰岛素方案比较

指南/共识	目标血糖	起始胰岛素治疗阶段		强化胰岛素治疗阶段	
		基础胰岛素方案	预混胰岛素方案	基础+餐时胰岛素方案	预混胰岛素方案
IDF指南 <sup>[17]</sup>	HbA <sub>1c</sub> <7.0%	每天注射1次基础胰岛素(包括中效胰岛素、地特胰岛素和甘精胰岛素)	每天注射1或2次预混胰岛素	血糖控制结果不达标时使用基础+餐时胰岛素方案	当血糖控制不理想时,预混胰岛素每天1次强化为每天2次或每天2次强化为每天3次
ADA/EASD共识 <sup>[18]</sup>	HbA <sub>1c</sub> ≤7.0%	基础胰岛素为最便捷的初始治疗方案,根据高血糖程度,起始剂量为10U或0.1~0.2U/kg	-	在基础胰岛素的基础上,外在在量最大的一餐前注射速效胰岛素;若血糖仍得不到控制,则使用基础+餐时胰岛素方案	基础胰岛素方案不能控制餐后血糖,则改用预混胰岛素类似物;若仍然不能控制血糖,则考虑使用基础+餐时胰岛素方案
AACE/ACE指南 <sup>[19]</sup>	HbA <sub>1c</sub> <7.0%;空腹和餐前血糖<110mg/dL	HbA <sub>1c</sub> <8%,注射基础胰岛素的剂量为0.1~0.2U/kg;HbA <sub>1c</sub> >8%,注射基础胰岛素的剂量为0.2~0.3U/kg	偏好更简单方案的患者选用预混胰岛素	外在在量最大的一餐前使用餐时胰岛素;若没有达到目标,进一步在2餐或3餐前注射餐时胰岛素	偏好更简单方案的患者选用预混胰岛素
NICE指南 <sup>[20]</sup>	HbA <sub>1c</sub> ≤7.0%	根据需要每天注射1次或2次中效胰岛素;尤其当HbA <sub>1c</sub> >9%时,考虑启动中效胰岛素联用短效胰岛素;考虑由中效胰岛素转为地特胰岛素或甘精胰岛素	当HbA <sub>1c</sub> ≥9%时,考虑启动预混胰岛素;对于偏好注射后立刻用餐或存在低血糖问题或用餐后血糖明显升高的患者,考虑使用预混胰岛素类似物代替预混胰岛素	监测使用基础胰岛素的T2DM患者对餐前短效胰岛素的需求;监测使用预混胰岛素的T2DM患者在血糖不达标时对于餐前短效胰岛素或基础+餐时胰岛素方案的需求	监测使用基础胰岛素的T2DM患者对预混胰岛素的需求
RACGP指南 <sup>[21]</sup>	HbA <sub>1c</sub> ≤7.0%(变化范围为6.5%~7.5%)	空腹血糖高于目标血糖时,每天注射1次基础胰岛素(如甘精胰岛素、低精蛋白锌胰岛素)	当空腹和餐后血糖均持续升高时,每天在量最大的一餐前注射1次预混胰岛素	采用基础胰岛素的患者增加餐前短效胰岛素(Basal plus);采用基础胰岛素的患者在每餐前均增加短效胰岛素(Basal-bolus)	增加注射预混胰岛素:每天2次或3次注射预混胰岛素或基础胰岛素转为预混胰岛素
INCG指南 <sup>[22]</sup>	HbA <sub>1c</sub> <7.0%;空腹血糖(FPG)<110mg/dL;餐后血糖(PPG)<180mg/dL	-	每天注射1次或2次预混胰岛素	-	每天注射1次或2次预混胰岛素转为每天注射2次或3次

注:“-”表示相应方案在该指南/共识中未被提及

随着我国对T2DM研究的不断深入及其防治临床证据的不断积累和完善,我国T2DM防治指南也经历了一个不断更新的过程。CDS于2004年制定了第1版《中国2型糖尿病防治指南》,并于2007、2010和2013年先后3次对该指南进行了修订和补充<sup>[16]</sup>。各版《中国2型糖尿病防治指南》中的胰岛素治疗路径见表2。

由表2可知,2004年版指南没有关于预混胰岛素的使用推荐。2007年版指南建议在饮食、运动和口服降糖药物的基础上,HbA<sub>1c</sub>较高的T2DM患者可直接使用预混胰岛素作为起始治疗方案(但胰岛素促泌剂应停用)<sup>[24]</sup>。2010年版指南建议每天1次基础胰岛素或每天1~2次预混胰岛素注射都可以作为两种口服降糖药物联合治疗血糖控制不达标患者的胰岛素起始治疗方案;

表2 各版《中国2型糖尿病防治指南》中的胰岛素治疗路径

指南版本	胰岛素治疗路径
2004年版 <sup>[23]</sup>	补充治疗:中效或长效胰岛素(基础胰岛素); 替代治疗:短效+中长效胰岛素(基础+餐时胰岛素)
2007年版 <sup>[24]</sup>	起始治疗:基础胰岛素睡前注射,HbA <sub>1c</sub> 较高时注射预混胰岛素; 强化治疗:基础+餐时胰岛素或持续皮下胰岛素输注(CSII)
2010年版 <sup>[25]</sup>	起始治疗:每天1次基础胰岛素或每天1~2次预混胰岛素注射; 强化治疗:基础+餐时胰岛素或每天3次预混胰岛素类似物注射或采用CSII方案
2013年版 <sup>[21]</sup>	起始治疗:每天1次基础胰岛素或每天1~2次预混胰岛素注射; 强化治疗:基础+餐时胰岛素或每天3次预混胰岛素类似物注射或采用CSII方案; 新诊断患者的短期强化治疗:基础+餐时胰岛素或每天2~3次预混胰岛素注射或采用CSII方案

同时,该版指南取消了2007年版指南对“HbA<sub>1c</sub>较高”的限定;此外,该版指南对胰岛素强化治疗的指导也作出了一些调整,建议每天3次预混胰岛素类似物注射也可

以作为强化治疗方案<sup>[25]</sup>。2013年版指南在2010年版基础上添加了新诊断患者的短期强化治疗方案,建议基础+餐时胰岛素或每天2~3次预混胰岛素注射或采用CSII方案<sup>[2]</sup>。

### 3 预混胰岛素的使用情况

#### 3.1 国外预混胰岛素的使用情况

在不同国家及地区,T2DM患者主要使用的胰岛素类别存在较大差异。总体而言,在欧美国家,患者以使用基础胰岛素方案为主;在诸如印度、马来西亚和菲律宾等一些亚洲国家,预混胰岛素方案的使用则更为普遍。这一现状可能由不同国家和地区的糖尿病特点、患者种族、生活方式等方面的差异所导致<sup>[26]</sup>。

一项为期2年的多国家胰岛素使用观察研究——MOSAic<sup>[27]</sup>,收集了来自真实世界(实际临床治疗而不涉及附加治疗和相关试验设计)的18个不同国家(包括英国、德国、美国、加拿大、日本、韩国、印度等)的4341例T2DM患者的糖尿病保健及健康结果等数据。基线数据(2012年)显示,在日本、墨西哥、西班牙、意大利、巴西和俄罗斯,超过2/3的患者仅使用基础胰岛素;在英国和阿根廷,分别有56%和64%的患者使用基础胰岛素,36%和23%的患者选用预混胰岛素;在德国和土耳其,与其他胰岛素相比预混胰岛素具有最高比例的使用人群,占比分别达到44%和43%;而在印度,超过1/2(57%)的患者仅使用预混胰岛素。

一项关于非西方(非发达)国家T2DM患者的非干预观察性研究——Alchieve<sup>[28]</sup>,分别开设了位于亚洲、非洲、拉丁美洲和欧洲28个国家的3166个中心,共纳入66726例起始使用或转用胰岛素类似物治疗的患者。其研究结果显示,在南亚,采用胰岛素类似物进行起始治疗的患者中有75%选择预混胰岛素类似物;而在拉丁美洲,采用胰岛素类似物进行起始治疗的患者中有54%选择用基础胰岛素类似物。

2011年欧洲五国开展的一项前瞻性、观察性、非干预、多中心、开放性研究——INSTIGATE<sup>[29]</sup>结果显示,在参与试验的1153例需胰岛素起始治疗的T2DM患者中,德国患者较多在患病初期就开始使用短效胰岛素(50.2%),在6个月后换为基础胰岛素;法国和西班牙患者大部分选择使用长效或中效胰岛素(84.2%、68.1%);英国患者除53.6%使用长效或中效胰岛素之外,还有30.1%使用预混胰岛素;而希腊患者48.4%使用预混胰岛素,38.7%使用长效或中效胰岛素。

一项关于马来西亚糖尿病治疗情况的横断面观察性研究——DiabCare 2008研究<sup>[30]</sup>(研究时间为2009年4

月6日—2009年12月30日,研究机构涵盖马来西亚国内各综合性医院、糖尿病诊所和转诊诊所)共纳入1670例T2DM患者。结果显示,在医院中治疗的糖尿病患者越来越多地采用强化胰岛素治疗,其中最常选用的为预混胰岛素(50.0%),其次为基础+餐时胰岛素(19.5%),最少使用的为基础胰岛素(9.6%)。

一项关于菲律宾糖尿病治疗情况的研究——DiabCare 2008<sup>[31]</sup>(研究时间为2008年12月—2009年5月,涵盖菲律宾的40个研究中心)共纳入综合性医院的770例糖尿病患者,其中724例为T2DM患者,接受胰岛素治疗的患者有304例,数据信息来源于直接的患者访问及病历记录。研究结果显示,胰岛素治疗中最常使用的为预混胰岛素,占43.4%(132/304);其次为基础胰岛素,占26.3%(80/304);另外,基础+餐时胰岛素占4.3%(13/304),餐时胰岛素占16.8%(51/304)。

#### 3.2 我国预混胰岛素类似物的使用情况

我国T2DM患者的特点为胰岛B细胞衰竭明显,因此胰岛素分泌功能尤其是早相分泌的轻度降低即可能引发血糖的升高,餐后高血糖问题更为突出<sup>[32]</sup>。此外,谷物等升糖指数高的食物在我国饮食中占很高比例,而脂肪、蛋白质摄入相对较少;这种与西方饮食结构不同的营养构成比可能导致我国T2DM患者的血糖波动极易受进食影响,糖尿病患者中糖调节受损和以餐后高血糖为特征者所占比例较高<sup>[33]</sup>。因此,为全面改善我国T2DM患者胰岛素分泌不足,尤其是早相分泌缺陷,除控制空腹血糖外,还应尤其重视控制餐后血糖。

全国范围内的患者调查和大型观察性研究均显示,预混胰岛素是我国T2DM患者最常用的胰岛素。CDS“糖化血红蛋白监测网”项目组于2009年7—9月在全国范围内选择具有代表性的75个城市的400家医院进行横断面研究,参加单位覆盖全国20个省、3个自治区及4个直辖市,研究采用问卷形式调查了143123例T2DM患者,其中应用口服降糖药联合胰岛素治疗的患者共52649例。调查数据显示,在应用口服降糖药物联合胰岛素治疗的T2DM患者中,使用最多的为预混胰岛素,占比高达65.5%(34487/52649);其次是基础胰岛素24.3%(12794/52649);仅有8.5%(4492/52649)的患者应用基础+餐时胰岛素;其他1.7%(876/52649)的患者采用其他治疗方案<sup>[34]</sup>。该项目组于2009—2012年连续4年在全国范围内选择在各省/市具有代表性的重点医院门诊就诊的T2DM患者进行横断面研究,各年参加调研的城市分别有89、97、129和104个,参加调研的医院分别为417、437、606和624家,参加调研的受试者分别为

143 123、172 199、238 656、223 114 例,2010 年仅入选了单纯口服降糖药物治疗的患者,2009、2011、2012 年所有单纯口服降糖药物和口服降糖药物联合胰岛素注射治疗的患者均入选。对口服降糖药物联合胰岛素注射治疗的 T2DM 患者的调查结果显示,其所采用的胰岛素主要为预混胰岛素,其次为基础胰岛素,餐时胰岛素和餐时+基础胰岛素使用比例最小<sup>[35]</sup>。

Ji LN 等<sup>[36]</sup>于 2011 年 4—6 月在我国(除西藏以外的其他大陆地区)606 家医院,对 238 656 例门诊 T2DM 患者进行了一项多中心、横断面调查,在 80 308 例(完成研究)接受口服降糖药物联合胰岛素注射治疗的患者中,52 643 例(65.55%)使用预混胰岛素,所占比例最高;13 739 例(17.11%)使用基础胰岛素,6 366 例(7.93%)使用基础+餐时胰岛素,另有不到 10% 的患者使用其他治疗方案。

纪立农等<sup>[37]</sup>于 2011 年开展的一项开放、非随机、非干预的多中心临床观察性研究[研究中心包括国内 68 家医院,共纳入 4 847 例 T2DM 患者,对研究对象进行了治疗前(基线)和治疗后(胰岛素治疗 16 周时)两次访视]结果显示,使用 2 种以上口服降糖药物血糖控制欠佳的中国 T2DM 患者不同起始胰岛素的治疗情况为:预混人胰岛素 1 845 例(38.06%),使用比例最高;预混胰岛素类似物 1 515 例(31.26%),居第二位;此外,基础人胰岛素 299 例(6.17%),基础胰岛素类似物 192 例(3.96%),基础+餐时人胰岛素 228 例(4.70%),基础+餐时胰岛素类似物 113 例(2.33%),其他胰岛素 655 例(13.51%)。

上述研究结果一致显示,在我国接受胰岛素治疗的 T2DM 患者中超过 60% (分别为 65.5%、65.55% 和 69.32%)使用了预混胰岛素进行治疗。

#### 4 结语

由上述分析可知,作用特点方面,预混胰岛素可同时改善基础和餐时胰岛素分泌不足,更好地模拟生理胰岛素的分泌曲线,用于 T2DM 患者既能有效控制空腹血糖,又能更好地降低餐后血糖;而预混胰岛素类似物相较于预混人胰岛素,具有快速吸收、快速达峰和快速消除等药理学方面的优势,在体内的代谢更接近于胰岛素的生理性分泌,可显著降低夜间和严重低血糖发生风险,更好地兼顾有效性与安全性,且注射方便、灵活,患者用药依从性较高。T2DM 防治指南使用建议方面,预混胰岛素(包括预混胰岛素类似物和预混人胰岛素)被我国及美国、英国、印度等国家和 IDF 等国际组织的相关指南/共识推荐用于 T2DM 患者,尤其是印度的相关指南仅推荐使用预混胰岛素。相关使用情况方面,预混胰

岛素是诸如印度、马来西亚和菲律宾等一些亚洲国家治疗 T2DM 使用最普遍的胰岛素类别,也是我国 T2DM 患者常用最主要的胰岛素类别。基于现有公开发表的证据,鉴于我国 T2DM 患者的主要病理生理特点为胰岛素早相分泌不足、餐后高血糖问题突出,故推荐使用预混胰岛素方案;而由于预混胰岛素类似物相较于预混人胰岛素所具有的药理学及有效性、安全性方面的优势,因此预混胰岛素类似物是 T2DM 患者胰岛素治疗的适宜选择。

#### 参考文献

- [1] 李端.药理学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2007:409-415.
- [2] 中华医学会糖尿病分会.中国 2 型糖尿病防治指南:2013 年版[J].中国糖尿病杂志,2014,22(7):447-498.
- [3] 中国 1 型糖尿病诊治指南制定委员会.中国 1 型糖尿病诊治指南[M].北京:人民卫生出版社,2013:12.
- [4] 世界卫生组织.有关糖尿病的 10 个事实[EB/OL].(2016-04) [2016-10-13]. <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/zh/>.
- [5] International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas seventh edition* 2015[EB/OL]. [2016-10-11]. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>.
- [6] International Diabetes Federation. *Chinese Diabetes Society*[EB/OL]. [2016-09-11]. <http://www.idf.org/membership/wp/china>.
- [7] International Diabetes Federation. *China spends rmb1734 billion us25 billion year diabetes treatment*[EB/OL]. [2016-07-27]. <http://www.idf.org/china-spends-rmb-1734-billion-us25-billion-year-diabetes-treatment>.
- [8] International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas: 2015 Atlas*[EB/OL]. [2016-09-11]. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
- [9] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948-959.
- [10] 中国药品综合评价指南项目组.中国药品综合评价指南参考大纲:第 2 版[J].药品评价,2015,12(8):6-7.
- [11] 刘超,时立新,赵志刚.预混胰岛素临床应用专家共识:2016 年版[J].药品评价,2016,13(9):5-11.
- [12] LEI Q, LIHONG XU, WANG X, et al. Early insulin secretion failure leads to diabetes in Chinese subjects with impaired glucose regulation[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(2):144-149.
- [13] 江孙芳.预混胰岛素在糖尿病治疗中的应用[J].上海医药,2012,33(8):15-17.

- [14] 杨婉花,彭倩雯.预混人胰岛素和预混胰岛素类似物的药代动力学特点[J].药品评价,2011,8(17):32-37.
- [15] 郭晓蕙.预混胰岛素类似物兼顾2型糖尿病降糖治疗的有效性和安全性综述[J].中国糖尿病杂志,2012,20(7):555-557.
- [16] 陆菊明.从CDS指南变迁看预混胰岛素在中国2型糖尿病的治疗地位[J].药品评价,2014,11(17):24-28.
- [17] International Diabetes Federation. *Global guideline for type 2 diabetes*[EB/OL]. [2016-09-13]. <http://www.idf.org/guideline-type-2-diabetes>.
- [18] INZUCCHI SE, BERGENSTAL RM, BUSE JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. *Diabetologia*, 2015,58(3):429-442.
- [19] GARBER AJ, ABRAHAMSON MJ, BARZILAY JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2016 executive summary[J]. *Endocr Pract*, 2016,22(1):84-113.
- [20] The National Institute for Health and Care Excellence. *Type 2 diabetes in adults: management*[EB/OL].[2016-09-13]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/about-this-guideline>.
- [21] The Royal Australian College of General Practitioners. *RACGP: general practice management of type 2 diabetes 2014-2015*[EB/OL]. [2016-09-13]. <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/diabetes/>.
- [22] DAS AK, SAHAY BK, SESHIAH V, et al. *Indian National Consensus Group: national guidelines on initiation and intensification of insulin therapy with premixed insulin analogs*[EB/OL]. (2014-11-06)[2016-09-13]. <http://mdrf-eprints.in/868/>.
- [23] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2004年版[S].北京:北京大学医学出版社,2004:19-23.
- [24] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2007年版[J].新医学,2010,41(3):208-210.
- [25] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2010年版[J].中国实用乡村医生杂志,2012,20(2):54-109.
- [26] KALRA S, BALHARA YP, SAHAY BK, et al. Why is premixed insulin the preferred insulin? Novel answers to a decade-old question[J]. *J Assoc Physicians India*, 2013,61(1 Suppl):9-11.
- [27] POLINSKI JM, KIM SC, JIANG D, et al. Geographic patterns in patient demographics and insulin use in 18 countries, a global perspective from the multinational observational study assessing insulin use: understanding the challenges associated with progression of therapy: MOSAIC [J]. *BMC Endocr Disord*, 2015,15(1):46.
- [28] HOME P, NAGGAR N E, KHAMSEH M, et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the Alchieve study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011,94(3):352-363.
- [29] LIEBL A, JONES S, BENROUBI M, et al. Clinical outcomes after insulin initiation in patients with type 2 diabetes: 6-month data from the INSTIGATE observational study in five European countries[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011,27(5):887-895.
- [30] MAFAUZY M, HUSSEIN Z, CHAN SP. The status of diabetes control in Malaysia: results of DiabCare 2008[J]. *Med J Malaysia*, 2011,66(3):175-181.
- [31] JIMENO CA, SOBREPENA LM, MIRASOL RC, et al. DiabCare 2008: survey on glycaemic control and the status of diabetes care and complications among patients with type 2 diabetes mellitus in the Philippines[J]. *Philipp J Intern Med*, 2012,50(1):15-22.
- [32] 孙侃.基于中国2型糖尿病患者的胰岛素分泌特点选择适宜的起始胰岛素治疗[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):766-768.
- [33] 谷伟军.预混胰岛素:更符合中国患者的饮食习惯和胰岛功能特性[J].药品评价,2014,11(19):12-15、26.
- [34] 郭晓蕙,纪立农,陆菊明,等.2009年中国成人2型糖尿病患者口服降糖药联合胰岛素治疗后血糖达标状况调查[J].中华糖尿病杂志,2012,4(8):474-478.
- [35] 高蕾莉,纪立农,陆菊明,等.2009-2012年我国2型糖尿病患者药物治疗与血糖控制状况调查[J].中国糖尿病杂志,2014,22(7):594-598.
- [36] JI LN, LU JM, GUO XH, et al. Glycemic control among patients in China with type 2 diabetes mellitus receiving oral drugs or injectables[J]. *BMC Public Health*, 2013,13(1):1-8.
- [37] 纪立农,冯波,苏青,等.使用口服降糖药血糖控制欠佳的中国2型糖尿病患者起始胰岛素治疗现状[J].中国糖尿病杂志,2011,19(10):746-751.

(收稿日期:2017-04-01 修回日期:2018-01-13)

(编辑:周 箐)