

- [6] Sasaki N, Kusano E, Ando Y, et al. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(3):479-482.
- [7] Miyanishi K, Yamamoto T, Iriya T, et al. Bone marrow fat cell enlargement and a rise in intraosseous pressure in steroid-treated rabbits with osteonecrosis[J]. *Bone*, 2002, 30(1):185-190.
- [8] Borovecki F, Jelic M, Grgurevic L, et al. Bone morphogenetic protein-7 from serum of pregnant mice is available to the fetus through placental transfer during early stages of development[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2004, 97(1):26-32.
- [9] 蒋淑君, 崔存德, 许兰芝. 肾虚大鼠下丘脑-垂体-性腺轴钙调蛋白的基因表达及补肾中药的调整作用[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(24):5 056-5 057.
- [10] 杨远友, 刘宁, 莫正纪, 等. 淫羊藿对大鼠内脏器官 PDC 钙通道及其心肌缺血性损伤的影响[J]. *四川大学学报*, 2005, 42(1):122-127.
- (收稿日期:2007-05-23 修回日期:2007-06-22)

门诊门冬胰岛素强化治疗初诊 2 型糖尿病的疗效观察

杨 华 龚海英 唐志浩

(广西省玉林市红十字会医院内分泌科, 玉林市 537000)

【摘要】 目的 探讨在门诊用门冬胰岛素多次皮下注射强化治疗初诊 2 型糖尿病的价值。方法 62 例初诊 2 型糖尿病患者随机分成两组, 治疗组三餐前即时皮下注射门冬胰岛素, 对照组三餐前 0.5 h 皮下注射可溶性人胰岛素, 两组均睡前皮下注射中效人胰岛素, 患者自行监测血糖。结果 两组主要代谢指标均显著改善、血糖达标时间治疗组优于对照组 ($P < 0.05$); 两组 C 肽、胰岛素分泌曲线变化相类似, 1、2 h C 肽、胰岛素均显著升高 ($P < 0.001$), 3 h C 肽、胰岛素均显著下降 ($P < 0.05$); 2 个月 after 两组分别有 45.16% 和 41.92% 仅饮食和运动治疗仍可维持血糖达标控制, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组低血糖事件显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 门冬胰岛素比可溶性人胰岛素疗效好、更安全、依从性高, 是门诊胰岛素强化治疗初诊 2 型糖尿病的一种更好选择。

【关键词】 2 型糖尿病; 门冬胰岛素; 强化治疗; 门诊

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2007)07-0989-03

Effect of intensive insulin apart therapy on newly diagnosed type 2 diabetic mellitus patients in outpatient clinic

YANG Hua, GONG Hai-ying, TANG Zhi-hao

(Department of Endocrinology, the Red Cross Hospital of Yulin City, Yulin 537000, China)

【Abstract】 Objective To study the effect of insulin aspart injections in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients in outpatient clinic. **Methods** Sixty two newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients were divided into two groups, one group treated by injections of insulin aspart before meals, the other group treated by injections of soluble human insulin half an hour before meals. Both groups were injected with latent human insulin at bedtime. Patients were requested to monitor glucose at home by themselves. **Results** Glucose and major metabolic index of the treatment group were significantly superior to those of the control group ($P < 0.05$). In both groups, the level of 1-, 2-hour insulin and C-peptide were significantly increased ($P < 0.001$), and the level 3-hour of insulin and C-peptide were significantly decreased ($P < 0.05$). But the difference between the two groups was not significantly ($P > 0.05$). There were 45.16% and 41.92% of patients had good glucose control only with diet control and exercises after 2 months in the two groups, respectively. Although the effects of the two groups were the same, the incidence of low glucose was significantly lower in the insulin aspart group. **Conclusion** Multiple daily injections of insulin aspart are more effective, safe and of high compliance, and is a better choice for the treatment of newly diagnosed type 2 diabetic mellitus in outpatient clinic.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Insulin aspart; Intensive insulin therapy; Outpatient clinic

2 型糖尿病的早期阶段胰岛 B 细胞的损害是可逆的^[1], 采用胰岛素泵持续皮下注射 (CSII)、多次皮下注射胰岛素 (MDII) 强化治疗, 均能诱导其功能部分恢复^[2-4], 使新发 2 型糖尿病成为了胰岛素治疗的适应证。胰岛素强化治疗的主要问题是低血糖事件, 因此, 目前报告的 CSII、MDII 强化治疗新

发 2 型糖尿病都住院观察。由于住院费用高, 初诊患者对强化治疗的意义不了解, 大多不易接受, 限制了其在临床的应用。本院在门诊对初诊 2 型糖尿病患者用门冬胰岛素 MDII 强化治疗, 低血糖事件少, 疗效满意。

作者简介: 杨华 (1963 ~), 男, 籍贯: 广西玉林, 汉族, 大学本科, 主治医师, 内分泌科主任。研究方向: 内分泌代谢病临床治疗。E-mail: yyhy308@sina.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 初诊2型糖尿病患者62例,均为本院内分泌科2005年4月至2006年10月门诊患者,男39例,女24例,年龄(48±9.5)岁,符合WHO 1999年关于糖尿病的诊断与分型标准,未进行过饮食控制和规律的运动治疗,未接受过降糖药物治疗,排除严重肝肾疾病、心功能不全及严重感染,无糖尿病相关急性并发症。随机分为治疗组和对照组各31例,两组患者性别、年龄、体重指数、空腹血糖(FPG)或/和餐后2h血糖(2h BG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})的差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 观测指标:拟诊患者来诊后,按平时饮食,空腹10~12h,于早晨抽静脉血行血脂、肝肾功能、HbA_{1c}等检测,同时行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)和C肽、胰岛素释放试验,分别检测0、1、2、3h血糖、C肽和胰岛素。治疗结束1周内重复检查上述指标1次,2个月后抽静脉血复查FPG、早餐后2h BG和HbA_{1c}。所有检查均在门诊完成。

1.2.2 胰岛素强化治疗:符合入选标准的病例,随即开始饮食运动治疗和胰岛素强化治疗。胰岛素选用丹麦诺和诺德公司产品诺和锐(门冬胰岛素)特充、诺和灵R(基因重组可溶性人胰岛素)特充和诺和灵N(基因重组人中性鱼精蛋白锌胰岛素)特充。治疗组用诺和锐特充三餐前即时皮下注射,对照组用诺和灵R特充三餐前20~30min皮下注射;同时,两组均于睡前(22时)皮下注射诺和灵N特充。两组均由病者或家属在家自行完成注射。治疗中患者自行每1~3d用强生随手测血糖仪监测(血糖仪可以从科室租借)FPG及三餐后2h BG各1次,监测结果随时报医师,指导调整各时段胰岛素用量,以FPG 4.8~7.0 mmol/L、2h BG 7.8~10.0 mmol/L为达标控制,观察并记录血糖达标控制时间。血糖达标控制后维持治疗1个月。

1.2.3 疗程观察:设立由专科护士、专科医生组成的治疗观察组,于治疗前教会患者诺和锐特充、诺和灵R特充和诺和灵N特充皮下注射的部位和方法、强生随手测血糖仪使用方法、低血糖的观察和处理方法、饮食和运动治疗方法等。公布观

察组所有人员的联系电话,每天24h接受患者咨询,患者每3~4d到门诊随访,记录症状、血糖变化及低血糖发生情况。

1.2.4 随访:治疗结束后继续饮食和运动治疗,并在不用任何降糖药物的情况下随访,自行监测FPG和三餐后2h BG 2个月,按照血糖变化情况进行不同的处理:(1)FPG ≤7.0 mmol/L、2h BG均≤11.1 mmol/L者继续在无降糖药物治疗下观察。(2)FPG ≥7.0 mmol/L、或者多次(超过3次)2h BG ≥11.1 mmol/L者,开始加用口服降糖药,并随访至2个月。

1.2.5 标本检测:C肽测定用放免法,试剂由中国原子能研究所提供;胰岛素测定采用化学发光法,试剂由雅培公司提供,批内、批间差异分别为5%和6%;HbA_{1c}采用基于高效液相方法测定,批内差异1%,批间差异2%;血糖、血脂、肝肾功能测定采用7170型全自动生化分析仪。

1.3 统计学处理 使用SPSS 10.0软件进行。两组间治疗前后计量资料比较用重复测量资料的方差分析,各组内治疗前后测量资料差异显著性用 t 检验;率的差异显著性用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 降糖效果 两组治疗前后FPG、2h BG、HbA_{1c}等主要代谢指标均显著下降(P 均 <0.001),而两组下降程度的差异无统计学意义(FPG: $F=0.044$, $P=0.834$;2h BG: $F=0.786$, $P=0.378$;HbA_{1c}: $F=0.469$, $P=0.496$);血糖达标控制时间治疗组快于对照组(FPG: $t=2.73$, $P=0.03$;2h BG: $t=3.05$, $P=0.005$)。具体情况见表1。随访2个月结束时,治疗组45.16%(14/31),对照组41.92%(13/31)仅饮食和运动治疗仍可维持血糖达标控制,两组差异无统计学意义($\chi^2=0.021$, $P=0.884$)。需服药者大多低剂量二甲双胍或拜唐平即能达标控制。

2.2 低血糖事件 治疗组2例共3次发生低血糖,显著低于对照组的5例14次($t=4.279$, $P=0.043$)。两组低血糖病例,经进食糖果均能缓解,无严重低血糖事件发生,无其他不良反应。

表1 治疗前后主要代谢指标变化、血糖达标时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of main metabolic indexes, blood glucose control time before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG(mmol/L)				2h BG(mmol/L)				HbA _{1c} (%)				血糖达标时间(d)	
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	FPG	2h BG
治疗组	13.19±2.28	5.35±0.45	16.44	0.00	16.7±82.45	7.05±1.01	24.30	0.000	10.31±2.26	6.7±20.66	10.44	0.000	6.71±1.13	7.35±1.05
对照组	12.80±1.61	5.60±0.46	34.86	0.000	16.8±41.74	7.40±0.65	48.22	0.000	10.30±2.12	6.90±0.34	10.64	0.000	7.32±1.33	8.61±1.49

2.3 对胰岛B细胞功能的影响 两组治疗前后C肽、胰岛素分泌曲线变化相类似:0h无变化($P>0.05$),1、2h显著增高($P<0.001$),3h则显著下降。具体见表2和表3。

表2 治疗组治疗前后C肽、胰岛素分泌曲线变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Alteration in C-peptide and insulin secretion curve of treatment group before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	C肽(nmol/L)				胰岛素(pmol/L)			
	0h	1h	2h	3h	0h	1h	2h	3h
治疗前	1.52±0.45	2.88±0.98	3.86±1.00	2.43±1.14	127.71±34.96	369.70±107.15	489.58±103.81	253.21±61.80
治疗后	1.59±0.43	3.65±0.93	4.63±1.34	2.27±0.97	129.35±36.55	429.29±113.57	545.19±94.71	214.42±59.81
t 值	-1.20	-9.26	-5.03	2.74	-0.30	-21.54	-7.84	2.72
P 值	0.24	0.000	0.000	0.01	0.769	0.000	0.000	0.011

表3 对照组治疗前后C肽、胰岛素分泌曲线变化($\bar{x} \pm s$)Table 3 Alteration in C-peptide and insulin secretion curve of control group before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	C肽(nmol/L)				胰岛素(pmol/L)			
	0 h	1 h	2 h	3 h	0 h	1 h	2 h	3 h
治疗前	1.68 ± 0.69	2.88 ± 0.98	3.81 ± 1.00	2.43 ± 1.14	126.17 ± 34.96	368.51 ± 110.51	482.93 ± 97.63	236.33 ± 62.56
治疗后	1.53 ± 0.37	3.62 ± 0.89	4.46 ± 1.01	2.27 ± 0.97	129.11 ± 37.1	427.82 ± 118.23	542.29 ± 107.46	214.18 ± 60.54
t 值	-0.29	-9.27	-4.61	2.75	-0.25	-20.08	-25.36	3.047
P 值	0.773	0.000	0.000	0.01	0.802	0.000	0.000	0.005

3 讨论

本组在门诊实施 MDII 强化治疗,结果治疗前后两组 FPG、2 h BG、HbA_{1c} 等主要代谢指标均有相同程度的显著改善;1、2 h C 肽、胰岛素显著升高,3 h C 肽、胰岛素则显著下降;2 个月仅饮食和运动治疗仍可维持血糖达标控制的比率分别达到 45.16% 和 41.92%;两组均无严重低血糖事件,表明两组均能良好控制血糖、改善胰岛 B 细胞功能,使部分病例诱导出相当时间的病情缓解期,与祝方、张雅中等^[5,6]的研究结果相似。理论上,CSII 强化治疗较 MDII 能更好地模拟胰岛素的生理性分泌,疗效应更好,而本研究 MDII 强化治疗取得与 CSII 相似疗效,我们推测这与本组疗程的延长有关。国内外有关胰岛素强化治疗初诊 2 型糖尿病的研究,多强调“短期”,疗程一般为 2 周,这可能与考虑治疗费用有关。作者认为 2 周疗程过短,因为体内糖毒性产物如糖蛋白、糖脂等,其代谢半衰期远远超过 2 周,仅 2 周强化治疗不能最大限度地消除糖毒性,必将影响疗效。本研究将疗程延长至有效控制后 1 个月,观察到代谢较慢的 HbA_{1c} 已经显著下降($P > 0.001$),说明糖毒性已经得到一定程度解除,因而能取得较好的疗效。

本研究胰岛素制剂选用诺和诺德公司专门为家庭治疗而研发的系列“特充”制剂,该“特充”制剂为胰岛素制剂和注射器具一体化的一次性产品,其注射剂量精确、操作简单,易教易学,患者乐于接受。同时,采用租借方式给患者配备血糖监测仪,大大减轻了治疗费用,因此,本方案比较容易在门诊推广使用。

门冬胰岛素是基因重组技术生产的人胰岛素类似物(insulin aspart)^[7],通过用门冬氨酸残基替换人胰岛素 B 链上第 28 位的脯氨酸,改变了胰岛素结构的稳定性,使胰岛素相对稳定的六聚体结构松散,从而能迅速地解离为单体利于吸收,而胰岛素的生物学效应没有改变。皮下注射门冬胰岛素后 T_{max} 为 52 min, C_{max} 为 41 mU/L,使血糖降至最低水平需 65 min,

作用时间 3~5 h,与对照组使用的可溶性人胰岛素相比,吸收更快,更快达到最大血药浓度,能更好模拟体内胰岛素生理性分泌,理论上可以降低血糖控制标准而又不产生低血糖。本研究结果,虽然两组主要代谢指标改善程度差异无统计学意义,但治疗组血糖达标时间优于对照组,发生低血糖的例数和次数均显著低于对照组,证明门冬胰岛素比可溶性人胰岛素有优势。由于门冬胰岛素有上述生物学特性,使其可以餐前、餐时或餐后即时注射,比可溶性人胰岛素需餐前 20~30 min 注射方便。可见,门冬胰岛素 MDII 强化治疗比可溶性人胰岛素疗效好、安全性高、依从性好,是门诊胰岛素强化治疗初诊 2 型糖尿病的一种更好选择。

参 考 文 献

- [1] Laedtke T, Kjems L, Porksen N, et al. Overnight inhibition of insulin secretion restores pulsatility and proinsulin/insulin ratio in type 2 diabetes [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000, 279(3): 520-528.
- [2] Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2004, 27(5): 1028-1032.
- [3] 翁建平, 李延兵, 许雯, 等. 短期持续胰岛素输注治疗对初诊 2 型糖尿病患者胰岛素 B 细胞功能的影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(1): 10-15.
- [4] 乔文颖, 朱本章. 短期强化胰岛素治疗对高血糖毒性作用的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(6): 453-454.
- [5] 祝方, 纪立农, 韩学尧, 等. 短期胰岛素强化治疗诱导初诊 2 型糖尿病患者血糖长期良好控制的临床试验 [J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(1): 5-9.
- [6] 张雅中, 房辉, 裴玉梅, 等. 两种胰岛素强化治疗方案对初诊 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. 临床荟萃, 2005, 20(10): 551-554.
- [7] 潘素琼, 张丽娜, 白艳婷. 诺和锐 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(5): 378-388.

(收稿日期: 2007-03-08 修回日期: 2007-06-10)

● 卫生部发出警示防范暑期水污染

入夏以来,我国防汛形势严峻,一些地方水藻暴发,水污染情况时有发生,对饮用水安全和人民群众生活造成较大影响。卫生部近日发布 2007 年第 14 号公告,提示公众为防范暑期水污染造成严重健康损害,要养成良好饮水习惯,注意自我健康防护。