

· 论 著 ·

## 口服降糖药物失效糖尿病患者胰岛素治疗方案选择分析

江丽华, 韩晓骏, 苏如婷

(南通大学附属海安医院内分泌科, 江苏南通 226600)

**摘要:**目的 比较分析两种不同胰岛素治疗方案对口服降糖药物失效糖尿病患者的控糖效果。方法 采用随机数字表法将 100 例口服降糖药物失效糖尿病患者分为观察组与对照组, 观察组采用门冬胰岛素 30 治疗, 对照组则采用原有降糖药物+甘精胰岛素治疗, 比较两组治疗前后血糖指标、体质量指数(BMI)及胰岛  $\beta$  细胞功能(HOMA- $\beta$ )变化, 记录两组糖化血红蛋白(HbA1c)达标率、低血糖发生率及胰岛素用量。结果 与治疗前比较, 两组治疗后空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c 均明显下降, BMI、HOMA- $\beta$  均明显上升, 治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但两组治疗后组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组治疗前 HbA1c  $> 10\% \sim 13\%$ , 治疗后 HbA1c  $< 7.0\%$  达标率 62.96%, 明显高于对照组的 35.71%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组低血糖发生率、平均胰岛素用量均明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 加用甘精胰岛素、门冬胰岛素 30 皮下注射均能良好控制口服降糖药物失效糖尿病患者血糖水平及改善其 HOMA- $\beta$ , 前者相比后者胰岛素用量明显减少, 低血糖发生率明显降低, 但后者 HbA1c  $> 10\%$  的患者治疗有明显优势。

**关键词:**糖尿病; 口服降糖药物失效; 胰岛素

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.016 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)19-2858-03

## Selection of initial insulin therapeutical scheme in diabetic patients with oral glucose control failure

JIANG Lihua, HAN Xiaojun, SU Ruting

(Department of Endocrinology, Affiliated Haian Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226600, China)

**Abstract:** **Objective** To compare and analyze the glucose control effect between two different initial insulin treatment schemes in diabetic patients with oral hypoglycemic agents glucose control failure. **Methods** A total of 100 diabetic patients with oral hypoglycemic agents glucose control failure were divided into the observation group and control group by the random number table method. The observation group adopted insulin aspart 30, while the control group was treated with original hypoglycemic drugs combined with insulin glargine. The blood glucose indexes, body mass index and pancreatic  $\beta$ -cell function were compared between the two groups before and after treatment. The HbA1c standard reaching rate, incidence rate of hypoglycemia and insulin dosage were recorded in the two groups. **Results** Compared with those before treatment, the levels of FPG, 2 h HPG and HbA1c in the two groups after treatment were significantly decreased, while BMI and HOMA- $\beta$  were significantly increased, the differences between before and after treatment were statistically significant ( $P < 0.05$ ), but there was no statistically significant difference between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). The HbA1c level before treatment in the observation group was  $> 10\% - 13\%$ , which after treatment was  $< 7.0\%$ , the standard reaching rate was 62.69%, which was significantly higher than 35.71% in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the incidence rate of hypoglycemia and average insulin dosage in the observation group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**

Adding insulin glargine and instead of subcutaneous injection of insulin aspart 30 can better control the blood glucose level and improves HOMA- $\beta$  in diabetic patients with oral hypoglycemic agents glucose control failure. Compared with the latter, the insulin dosage of the former is significantly decreased and the incidence rate of hypoglycemia is significantly decreased, but the latter has obvious advantages in the treatment of the patients with HbA1c  $> 10\%$ .

**Key words:** diabetes; oral hypoglycemic drug failure; insulin

2 型糖尿病发病机制复杂, 与不良生活方式、环境因素、胰岛素抵抗等密切相关<sup>[1]</sup>, 治疗以生活方式指导、药物干预为主<sup>[2]</sup>。受 2 型糖尿病病程延长、病情进行性发展、胰岛  $\beta$  细胞功能(HOMA- $\beta$ )异常的影响, 单纯降糖药物口服治疗效果不是很理想, 部分甚至失效, 为此需借助胰岛素或其他药物干预<sup>[3]</sup>。中华医学会糖尿病学分会建议糖化血红蛋白(HbA1c)的控糖目标应  $< 7\%$ , 若口服降糖药物后 HbA1c 水平仍  $> 7\%$  则需给予胰岛素治疗, 使血糖得以良好控制。但由于部分患者出现焦虑、抑郁等不良情绪, 影响其治疗依从性, 加上胰岛素药物种类多且疗效不一, 在一定程度上影响患者起始胰岛素治疗。因此, 笔者拟前瞻性研究, 通过比较分析两种不同起始胰岛素治

疗方案对口服降糖药物失效糖尿病患者血糖 HOMA- $\beta$  的影响, 为临床糖尿病胰岛素用药提供依据, 最终控制患者血糖水平, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月本院确诊降糖药物口服失效糖尿病患者 100 例, 采用随机数字表法将其分为观察组与对照组, 各 50 例。观察组中男 20 例, 女 30 例; 年龄 20~74 岁, 平均(48.6 $\pm$ 10.2)岁; 病程 6 个月至 10 年, 平均(7.0 $\pm$ 1.5)年; 体质量指数(BMI) 19~26 kg/m<sup>2</sup>, 平均(23.53 $\pm$ 1.41)kg/m<sup>2</sup>。对照组中男 21 例, 女 29 例; 年龄 21~75 岁, 平均(49.0 $\pm$ 10.4)岁; 病程 5 个月至 11 年, 平均(7.3 $\pm$

1.2)年;BMI 20.0~26.5kg/m<sup>2</sup>,平均(23.60±1.52)kg/m<sup>2</sup>。两组患者的年龄、病程、BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)符合 1999 年世界卫生组织制定的 2 型糖尿病诊断标准;(2)病程超过 3 个月,单一或两种降糖药物口服后不达标;(3)HbA1c 为 7%~13%,空腹血糖(FPG)7.8 mmol/L 及以上;(4)患者知情同意治疗。排除标准:(1)肝肾功能不全;(2)严重心血管疾病、妊娠期或哺乳期女性;(3)近期(3 个月内)有胰岛素使用史、相关药物过敏者;(4)因用药依从性差等中途退出研究者、临床资料不全者。

**1.3 方法** 观察组采用门冬胰岛素 30(诺和锐 30,丹麦诺和诺德公司生产,国药准字 J20100037)治疗:起始剂量 0.4~0.6 U/(kg·d)皮下注射,2 次/天,早晚餐前各 1 次,停止使用全部口服降糖药物;根据患者血糖变化合理调节用药剂量,间隔 3 d 每次增减胰岛素 1~4 U,待 FPG 水平接近 6.1 mmol/L 时调整为 1 次/2 周,每次增减 2~4 U。(根据 FPG、早餐后血糖和晚餐前后血糖分别调整早餐前和晚餐前的胰岛素用量,每 3~5 d 调整 1 次,根据血糖水平每次调整的剂量为 1~4 U,直到血糖达标)<sup>[4]</sup>。对照组则采取原有降糖药物口服+基础胰岛素(甘精胰岛素)治疗,其中甘精胰岛素[赛诺菲安万特(北京)制药有限公司生产,国药准字 J20140052]起始剂量 0.2 U/(kg·d)皮下注射,1 次/天,晚上 10:00 注射;根据次日 FPG 水平适当调节用药剂量,间隔 3 d 每次增减胰岛素 2~4 U,待 FPG 水平接近 6.1 mmol/L 时调整为 1 次/2 周,每次增减 1~4 U。(通常每 3~5 d 调整剂量 1 次,根据血糖水平每次调整 1~4 U,直至 FPG 达标)。1 个疗程 8 周,两组均干预 3 个疗程。

**1.4 观察指标** 治疗前、治疗后 24 周对两组患者 FPG、餐后 2 h 血糖(2 hHPG)、HbA1c、BMI、HOMA-β 进行测定,其中 HbA1c 通过高效液相层析法测定,HOMA-β=1.5+FPG×空腹 C 肽(FCP)/2 800,其中 FCP 由电化学发光法测定。记录各组 HbA1c<7% 达标率、胰岛素用量及低血糖(HPG≤3.9 mmol/L,<2.8 mmol/L 表示重度低血糖)发生率。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件分析数据,计数资料以 % 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组患者治疗前后血糖指标比较** 治疗前,两组 FPG、2 hHPG、HbA1c 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组 FPG、2 hHPG、HbA1c 较治疗前均明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**表 1 两组患者治疗前后血糖指标比较( $\bar{x}\pm s$ )**

组别	n	FPG(mmol/L)	2 hHPG(mmol/L)	HbA1c(%)
观察组	50			
治疗前		9.95±3.60	15.03±4.00	9.05±2.68
治疗后		6.13±3.01*	10.24±3.85*	6.94±2.09*
对照组	50			
治疗前		10.02±3.48	14.89±4.02	9.12±2.37
治疗后		6.05±2.50*	10.15±3.80*	6.72±2.00*

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$

**2.2 两组患者治疗前后 BMI、HOMA-β 比较** 治疗前,两组 BMI、HOMA-β 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两

组 BMI、HOMA-β 较治疗前均明显上升,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但两组组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

**表 2 两组患者治疗前后 BMI、HOMA-β 比较( $\bar{x}\pm s$ )**

组别	n	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	HOMA-β
观察组	50		
治疗前		23.53±1.41	40.36±2.65
治疗后		24.78±1.28*	119.10±2.73*
对照组	50		
治疗前		23.60±1.52	39.58±2.84
治疗后		24.72±1.34*	120.59±2.63*

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$

**2.3 两组患者 HbA1c<7% 达标率比较** 两组患者 HbA1c<7.0% 达标率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组治疗后 HbA1c<7.0% 达标率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

**表 3 两组患者 HbA1c<7.0% 达标率比较[% (n/n)]**

组别	n	治疗前	治疗后	合计
观察组	50	60.87(14/23)	62.96(17/27) <sup>#</sup>	62.00(31/50)
对照组	50	86.36(19/22)	35.71(10/28)*	58.00(29/50)

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

**2.4 两组患者胰岛素用量及低血糖发生率比较** 胰岛素用量及低血糖发生率显示,观察组平均胰岛素用量、低血糖发生率均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

**表 4 两组患者胰岛素用量及低血糖发生率比较**

组别	n	胰岛素用量( $\bar{x}\pm s$ ,U/kg)	低血糖[n(%)]
观察组	50	0.88±0.36*	8(16.00)*
对照组	50	0.57±0.23	2(4.00)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

**3 讨 论**

《中国糖尿病防治指南(2011)》对 2 型糖尿病用药作出以下要求:降糖药物口服后血糖仍控制不理想者,需联合基础胰岛素治疗,若血糖控制仍不尽人意则需改为多次胰岛素注射干预。为此本研究主要比较分析原有降糖药物口服+甘精胰岛素与门冬胰岛素 30 皮下注射两种不同起始胰岛素方案,对降糖药物口服失效患者的疗效及安全性进行比较分析。

目前临床常见的基础胰岛素包括地特胰岛素、甘精胰岛素等,其中甘精胰岛素主要是通过形成胰岛素沉淀物后缓慢、持续、平稳释放胰岛素单体达到增多机体胰岛素分泌量,降低血糖的目的<sup>[4]</sup>。门冬胰岛素 30(即诺和锐 30)主要成分为门冬胰岛素,具有起效快的特点。由于观察组、对照组患者治疗前 HbA1c 为 10%~13% 分别占 54%、56%,与指南推荐控制目标 HbA1c<7% 有较大的差异,表明本研究 2 型糖尿病患者胰岛素起始治疗开始时间相对较晚,这可能导致胰岛素起始治疗时间延长,为此本研究选择治疗后 24 周为观察点。结果显示,原有降糖药物口服+甘精胰岛素治疗与门冬胰岛素 30 干预均能明显降低口服降糖药物失效糖尿病患者血糖水平。低血糖方面,有研究表明,甘精胰岛素与诺和灵 N(精蛋白生物合成中效人胰岛素)在血糖达标上效果类似,但甘精胰岛素用药后低

血糖事件明显较少<sup>[5]</sup>。Retnakaran 等<sup>[6]</sup>认为甘精胰岛素、地特胰岛素能有效避免或减少低血糖发生。本研究结果显示,采用门冬胰岛素 30 治疗患者低血糖发生率明显比降糖药物口服+甘精胰岛素治疗者高,与黄玉等<sup>[7]</sup>研究结果基本一致。分析其原因可能与门冬胰岛素 30 起效快、短时间内能快速降低血糖水平有关,由于低血糖会损伤神经系统,影响血糖稳定控制效果,为此胰岛素起始治疗时需通过健康宣教、预防措施等防治低血糖发生<sup>[8]</sup>。临床上糖尿病经胰岛素干预后易出现体质量上升现象,而体质量上升在一定程度上影响胰岛素抵抗,不利于降糖干预<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,两组治疗后 BMI 较治疗前上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),且治疗后 BMI 基本在正常范围 25 kg/m<sup>2</sup> 内,因而对降血糖治疗效果影响不大。

2 型糖尿病降糖药物口服失效主要与 HOMA- $\beta$  异常有关,HOMA- $\beta$  异常导致胰岛素分泌不足,进而导致单纯降糖药物口服治疗效果不理想<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,经原有降糖药物口服+甘精胰岛素治疗或门冬胰岛素 30 治疗后患者 HOMA- $\beta$  均明显恢复,有利于胰岛素灵敏度提高,促进血糖恢复。HbA<sub>1c</sub> 被认为是评价 2 型糖尿病患者血糖控制良好与否的主要指标之一<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,采用门冬胰岛素 30 治疗后 24 周患者 HbA<sub>1c</sub> < 7% 达标率为 62%,且 HbA<sub>1c</sub> 达标率与治疗前 HbA<sub>1c</sub> 水平关系不大;而降糖药物口服+甘精胰岛素治疗后 24 周患者 HbA<sub>1c</sub> < 7% 达标率与治疗 HbA<sub>1c</sub> 水平相关,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组治疗前 HbA<sub>1c</sub> > 10% 患者治疗后 HbA<sub>1c</sub> < 7% 达标率明显高于对照组,表明门冬胰岛素 30 对 HbA<sub>1c</sub> > 10% 的 2 型糖尿病患者治疗效果更明显。

综上所述,加用甘精胰岛素与门冬胰岛素 30 在控制口服降糖药物失效糖尿病患者血糖水平及改善其 HOMA- $\beta$  上效果类似,前者相比后者胰岛素用量及低血糖发生明显较少,但后者在治疗前 HbA<sub>1c</sub> > 10% 患者干预方面有明显优势。

## 参考文献

[1] 侯波,肖小艳,肖艳,等. 2 型糖尿病胰岛素注射患者夜间低血糖的血糖水平及药物调整效果探讨[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2015,12(2):131-133.

(上接第 2857 页)

- [2] 王永霞,王霞,王宝力,等. 儿童慢性咳嗽 126 例病因与相关因素分析[J]. 广东医学,2014,35(3):439-441.
- [3] 陆权,刘恩梅. 中国儿童慢性咳嗽诊治之我见[J]. 中华儿科杂志,2014,52(3):161-162.
- [4] 蒋丕萍,周凌,张熙洋. 孟鲁司特钠联合苏黄止咳胶囊治疗上气道咳嗽综合征疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(16):1808-1809.
- [5] 孙琦,徐祖龙,张亚明,等. 对儿童咳嗽变异型哮喘两个问题的看法[J]. 中华全科医师杂志,2016,15(7):575-576.
- [6] 李晶,郑跃杰,林梅芳. 310 例不同年龄慢性咳嗽患儿病因分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(11):1141-1142.
- [7] 刘春香. 180 例不同年龄慢性咳嗽患儿的发病原因分析

- [2] 蒙雪兰,蒙碧辉. 初诊与口服降糖药继发性失效的 2 型糖尿病患者胰岛素治疗效果比较[J]. 中国基层医药,2011,18(23):3227-3228.
- [3] 赵红霞,刘安东. 口服降糖药治疗失败的 2 型糖尿病患者的胰岛素的选择分析[J]. 中国医药导刊,2011,13(9):1539.
- [4] 冯春萍,卓丽荣,王明芳,等. 初诊 2 型糖尿病两种胰岛素强化治疗方法的比较[J]. 医学临床研究,2012,29(3):460-462.
- [5] Cryer PE. Elimination of hypoglycemia from the lives of people affected by diabetes[J]. Diabetes,2011,60(1):24-27.
- [6] Retnakaran R, Qi Y, Opsteen C, et al. Initial short-term intensive insulin therapy as a strategy for evaluating the preservation of beta cell function with oral antidiabetic medications: a pilot study with sitagliptin[J]. Diabetes Obes Metab,2010,12(10):909-915.
- [7] 黄玉,梅远伦,沈海龙,等. 口服降糖药治疗失败的 2 型糖尿病患者胰岛素的选择[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(30):3232-3234.
- [8] 吕骅,张星光,吕肖锋. 胰岛素泵与皮下注射胰岛素对初诊 2 型糖尿病患者血管内皮功能的影响[J]. 解放军医药杂志,2014,26(4):74-76.
- [9] 钟莉,黎珂. 胰岛素泵与多次皮下注射强化治疗 II 型糖尿病的疗效对比分析[J]. 西部医学,2012,24(9):1735-1737.
- [10] 陈玥竹,程海涛,曹贵文,等. 基础胰岛素起始联合口服药治疗 2 型糖尿病 112 例临床分析[J]. 成都医学院学报,2014,9(4):457-459.
- [11] 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:2017-03-11 修回日期:2017-05-20)

[J]. 中国慢性病预防与控制,2015,23(4):297-298.

- [8] 于兴梅,朱海艳,郝创利,等. 不同病因儿童慢性咳嗽气道高反应的特征[J]. 中华结核和呼吸杂志,2015,38(1):55-58.
- [9] 姜红. 小儿慢性咳嗽的病因分布及相关影响因素[J]. 热带医学杂志,2016,16(11):1426-1428.
- [10] 马迪将,诸琦,杨金维,等. 鼻喷激素联合鼻腔冲洗对儿童上气道咳嗽综合征的疗效观察[J]. 中国全科医学,2014,17(2):217-219.
- [11] 焦路燕,曹玲. 儿童上气道咳嗽综合征[J]. 中国实用儿科杂志,2016,12(3):179-182.

(收稿日期:2017-01-29 修回日期:2017-03-28)