

两种短效胰岛素对糖尿病酮症酸中毒的疗效对比

习涛,程泽君,邢新军,顾伟*

北京市垂杨柳医院急诊科,北京 100021

摘要 以北京市垂杨柳医院 2017 年 5 月至 2020 年 5 月收治的 50 例糖尿病 DKA 患者为研究对象,分为赖脯组和门冬组($n=25$),赖脯组使用重组赖脯胰岛素,门冬组使用门冬胰岛素。结果显示,两组的血糖达标时间、不良反应发生情况无统计学差异($P>0.05$);赖脯组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖水平低于门冬组,且尿酮体转阴时间、pH 值恢复时间短于门冬组。说明赖脯胰岛素治疗 DKA 具有一定的优势,其控制血糖、纠正 DKA 的速度更快,效果更好。

关键词 酮症酸中毒;赖脯胰岛素;门冬胰岛素;疗效评价;安全性评价

糖尿病是以胰岛素分泌异常为主要病因的一种慢性代谢性疾病,病程伴随终身,易引起多种并发症。现阶段,中国糖尿病防治工作不容乐观,截至 2019 年,中国的成人糖尿病患者高达 1.164 亿(人群患病率近 10%),数量居全球首位^[1],且并发症的发生率较高^[2-4]。酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)是糖尿病患者最常见的并发症,指患者在各种诱因的作用下(如劳累、感染、发生其他疾病等),其胰岛素相对不足,升糖激素不适当升高,所造成的高血糖、高血酮、酮尿、脱水、电解质紊乱、代谢性酸中毒等病理改变的症候群,为内科常见急症之一^[5],常危及生命^[6]。在临床治疗中,DKA 通常采用抗炎、纠正水-电解质紊乱、营养支持等对症支

持治疗。在此基础上,可配合小剂量的胰岛素^[7-8]。本研究对比了重组赖脯胰岛素、门冬胰岛素治疗 DKA 的疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取北京市垂杨柳医院 2017 年 5 月至 2020 年 5 月收治的 50 例 DKA 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》中 2 型糖尿病的诊断标准^[9];(2)DKA 诊断标准为血糖 >13.9 mmol/L,尿酮体阳性,血气分析提示外周血 pH 值 <7.35 且二氧化碳结合力降低;(3)

收稿日期:2022-02-07;修回日期:2022-04-20

基金项目:北京市朝阳区科技计划项目(CYSF2049)

作者简介:习涛,主治医师,研究方向为急诊内科及糖尿病诊疗,电子信箱:jianjia325@163.com;顾伟(通信作者),主任医师,研究方向为急诊危重症,电子信箱:banditgu@163.com

引用格式:习涛,程泽君,邢新军,等.两种短效胰岛素对糖尿病酮症酸中毒的疗效对比[J].科技导报,2022,40(12):118-122;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2022.12.011

年龄 20~60 岁, 体重指数 $I_{\text{bm}} \leq 31$; (4) 既往已使用胰岛素进行糖尿病治疗; (5) 患者对纳入研究知情同意。排除标准: (1) 对胰岛素类药物过敏; (2) 有严重心律失常、或心肺功能不全者、肾功能不全者; (3) 合并严重的糖尿病并发症, 如血管炎、指/趾坏死、糖尿病肾病; (4) 患有恶性肿瘤、精神疾病; (5) 哺乳及妊娠期患者。将研究对象按照随机化原则, 分为赖脯胰岛素组(赖脯组)和门冬胰岛素组(门冬组)。本研究已获院内伦理委员会的审查和批准(KY-CYSF2049-2017), 所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 分组

赖脯组患者使用重组赖脯胰岛素(规格: 3 mL, 300 单位, 国药准字 S20063004)进行治疗, 具体方法: 使用胰岛素泵(507 型胰岛素泵, 美国美敦力公司)皮下连续泵入治疗, 全天胰岛素总量按照 $0.05 \sim 0.1 \text{ U}(\text{kg} \cdot \text{h})$ 计算, 其中, 基础胰岛素剂量为全天总量的 $1/2$ 连续泵入, 餐时胰岛素按总量的 $1/2$ (三餐平分, 每餐为总量的 $1/6$) 在餐前泵入。当患者的血糖降到 13.9 mmol/L 时, 为了均衡血糖、消除酮体, 同时防止低血糖、脑水肿等并发症, 更换 5% 葡萄糖胰岛素溶液(胰岛素含量为 $2 \sim 4$ 个单位/500 mL 的 5% 葡萄糖)静脉滴注。

门冬组患者使用门冬胰岛素(规格: 3 mL, 300 单位, 国药准字 J20150073)进行治疗, 具体治疗方法与赖脯组相同。

1.3 观察指标

衡量患者基线水平的指标为: 入院时的随机血糖值、糖化血红蛋白、血酮体和尿酮体。

疗效指标包括控制血糖及纠正 DKA 两方面。衡量控制血糖的疗效指标包括: 治疗期间的平均空腹血糖值(fasting blood glucose, FPG)、平均餐后 2 h 血糖值(postprandial 2h blood glucose, P2hBG)和血糖达标时间。衡量纠正 DKA 速度的指标包括: 尿酮体转阴时间和 pH 值恢复时间。

记录两组患者的发生不良反应情况, 包括胃肠道反应(腹胀、肠鸣音亢进)、低血糖反应, 及总体不良反应的例数和发生率。

1.4 统计学软件

数据采用 SPSS19.0 统计学软件进行处理和分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料以率(%)或例数(n)表示。计量资料的组间比较采用独立样本 t 检验和 Levene 方差同质性分析, 计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。定义 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况与基线值

赖脯组($n=25$): 男性 12 例, 女性 13 例, 平均年龄 43.74 ± 5.42 岁, I_{bm} 为 23.41 ± 2.29 , 平均病程 7.12 ± 3.35 年; 门冬组($n=25$): 男性 15 例, 女性 10 例, 平均年龄 47.25 ± 4.03 岁, I_{bm} 为 24.06 ± 2.35 , 平均病程 6.84 ± 2.91 年。两组的上述一般情况均无显著差异($P > 0.05$), 具有可比性。

治疗前两组患者的随机血糖、糖化血红蛋白、血酮体、尿酮体均无显著性差异(表 1)。

表 1 治疗前两组患者的基线水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	随机血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	糖化血红蛋白/%	血酮体/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	尿酮体/个 \cdot 高倍视野 $^{-1}$
赖脯组($n=25$)	21.61 ± 1.78	9.12 ± 1.36	4.71 ± 0.12	2.70 ± 0.50
门冬组($n=25$)	22.16 ± 2.03	8.96 ± 1.47	4.58 ± 0.11	2.60 ± 0.50
t	0.231	0.721	0.666	0.120
P	0.856	0.438	0.602	0.899

2.2 两组的疗效比较

在控制血糖方面, 赖脯组患者的 FPG、P2hBG 均显著低于门冬组水平, 但两组患者最终的血糖达

标时间未见组间差异(表 2)。在纠正 DKA 方面, 赖脯组患者的尿酮体转阴时间、pH 值恢复时间均低于门冬组水平(表 2)。

表2 两组患者的DKA疗效指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	FPG/mm \cdot L $^{-1}$	P2hBG/mm \cdot L $^{-1}$	血糖达标时间/h	尿酮转阴时间/h	pH值恢复时间/h
赖脯组(n=25)	6.16 \pm 0.75	8.21 \pm 0.78	22.97 \pm 4.03	39.27 \pm 3.62	26.43 \pm 3.13
门冬组(n=25)	7.24 \pm 0.89	9.16 \pm 0.75	21.32 \pm 3.27	47.75 \pm 4.88	30.55 \pm 3.22
<i>t</i>	4.213	4.201	1.326	7.123	6.488
<i>P</i>	0.045	0.047	0.605	0.023	0.034

2.3 两组患者的不良反应

两组患者各种不良反应发生率及总发生率均无统计学意义,但门冬组的低血糖发生率(0例,0%)较赖脯组(2例,8%)具有降低的趋势(表3)。

表3 两组患者不良反应率比较[n(%)]

组别	腹胀	低血糖	肠鸣音亢进	总发生率
赖脯组(n=25)	1(4.00)	2(8.00)	1(4.00)	4(16.00)
门冬组(n=25)	2(8.00)	0(0)	1(4.00)	3(12.00)
χ^2	0.355	2.803	—	0.166
<i>P</i>	0.552	0.149	—	0.648

3 讨论

胰岛素是人体重要的促合成激素,可促进细胞将糖类物质合成为脂肪,从而发挥了降血糖作用。糖尿病患者的胰岛素敏感性差,胰岛素相对不足,导致细胞内的生物合成减少,分解增多,故糖尿病是一种慢性消耗性疾病。慢性糖尿病患者如遇劳累、感染、疾病等特殊事件,此时机体对能量物质的需求更高,而胰岛素又不能及时地将血液循环中的葡萄糖转运至靶器官的细胞内,导致细胞内分解代谢进一步加重,脂肪分解供能产生大量的酮体(酸性代谢物),引发DKA^[10]。DKA属于内科急症,严重影响人体的酸-碱、水-电解质平衡等内环境的稳定性。由于胰岛素相对不足是DKA发生的首要环节,临床上DKA的急救治疗将外源性胰岛素作为一线药物使用。

门冬胰岛素和赖脯胰岛素是临床上最常用的人胰岛素类似物,两者均为基因技术生物合成的新型短效胰岛素,相较于其他传统的短效人胰岛素,达到血浆浓度峰值的时间更短、疗效更迅速,且半

衰期更短^[11],更加适用于DKA的急救治疗。本研究发现,使用赖脯胰岛素的赖脯组患者在治疗过程中的FPG、P2hBG低于门冬组,且尿酮体转阴时间、pH值恢复时间也显著低于门冬组,说明赖脯胰岛素在稳定患者血糖、避免血糖波动及促进酮体转阴的速度等方面的疗效优于门冬胰岛素。两组胰岛素的分子结构十分类似,将人胰岛素B链上第28位的脯氨酸和第29位的赖氨酸位置互换,即形成了赖脯胰岛素,而将第28位的脯氨酸替换为天冬氨酸,则形成了门冬胰岛素^[12]。可见,人胰岛素B链上第28位的氨基酸分子可影响人胰岛素类似物的临床疗效。药理学研究发现,赖脯胰岛素皮下注射进入人体后可迅速解离为单体,在5~15 min后即可发挥降糖作用,在30~60 min后达到血浆浓度的峰值,其药代动力学曲线与人体餐后血糖的曲线特征基本相似^[13]。因此,赖脯胰岛素能够模拟人体进食后的胰岛素分泌模式,其发挥降血糖的速度更快、稳定血糖的能力更强,这可能是本研究中赖脯组的平均FPG、P2hBG低于门冬组患者的潜在原因和机制。由于赖脯胰岛素发挥降血糖疗效的速度更快,导致其抑制酮体产生的速度更快,因此赖脯组的尿酮体的转阴时间、pH值恢复时间短于门冬胰岛素。

赖脯胰岛素及门冬胰岛素的给药模式是模拟天然胰岛素分泌、有效发挥疗效的另一个重要环节。门冬胰岛素和赖脯胰岛素均为短效胰岛素,在DKA的救治过程中,需配合胰岛素泵使用。本研究使用的胰岛素泵有24个基础率(单位),可设置每小时的基础率,也可以在餐前随时增加胰岛素剂量。这种皮下缓慢、小剂量连续泵入的方式,可24 h不间断地向患者输入本底胰岛素,还可以根据需要在餐前补充胰岛素,模拟了天然胰岛素的生理

分泌模式,安全性良好^[14]。低血糖是临床上胰岛素类似物治疗糖尿病最常见的并发症。本研究中,全天胰岛素总量的1/2被连续、缓慢地皮下泵入,模拟了胰岛素的本底水平,而全体总量的另外1/2用于三餐前(每餐1/6)泵入,模拟了人体进食后胰岛素的脉冲式分泌。研究发现:胰岛素泵连续小剂量泵入,可有效、持续地控制患者的夜晚和清晨的血糖,减少了血糖值对内源性胰岛素分泌的刺激,从而减少了胰岛素分泌,降低了血浆本底胰岛素浓度,改善了胰岛素抵抗;在进食后外源性给与胰岛素替代物后,血浆中的有效胰岛素并不会堆积,从而有效地避免了高胰岛素水平带来的低血糖^[15-17]。此外,皮下连续泵入的方式也避免了静脉或皮下多次注射胰岛素带来的不适感,大大改善了患者的生活质量^[18]。结果显示,在配合胰岛素泵的前提下,两组低血糖的发生率无显著性差异,但门冬胰岛素组(0例)比赖脯胰岛素组(2例)有降低低血糖发生率的趋势。在后续治疗中,更换5%葡萄糖胰岛素溶液(胰岛素含量为2~4个单位/500 mL的5%葡萄糖)静脉滴注后,出现低血糖患者的症状及指标立刻恢复。有研究报道,门冬胰岛素非常适合配合胰岛素泵使用,可以更好地控制餐后血糖,缩短住院时间,减少胰岛素消耗,减少低血糖发生率^[19-20]。有研究发现,门冬胰岛素联合胰岛素泵治疗不明原因的高血糖症和/或堵塞导管所需要的剂量比赖脯胰岛素少^[21],因此,其引起低血糖的不良反应极低。总之,无论是赖脯胰岛素还是门冬胰岛素,其联合胰岛素泵治疗DKA患者均可获得良好的安全性,但门冬胰岛素的低血糖发生率具有降低的趋势。

4 结论

中国计划到2030年实现全人群、全生命周期的慢性病健康管理,其中一个重要目标是基本实现糖尿病患者管理干预全覆盖^[22]。本研究结果表明,胰岛素泵注射方式可模拟胰岛素生理分泌的模型,通过提供小剂量的胰岛素连续输入来更理想地控制血糖。此外,将基本剂量与餐前补充量结合的给药模式可以使患者体内的胰岛素浓度保持稳定,血

糖控制理想,发生低血糖的不良反应极少,安全性好。本研究发现,虽然两种胰岛素的血糖达标时间、总体不良反应发生情况无统计学差异,但赖脯组患者的空腹血糖、餐后2 h血糖水平、尿酮体转阴时间、pH值恢复时间显著低于门冬组,但门冬组低血糖发生率(0例,0%)较赖脯组(2例,8%)具有降低的趋势。说明两组胰岛素治疗DKA的疗效各有优势,赖脯胰岛素在控制血糖、纠正DKA的速度方面更快,但门冬胰岛素的低血糖发生率可能更低。

参考文献(References)

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019, 157: 107843.
- [2] 贾伟平. 2018年我国糖尿病防治进展[J]. *中华医学信息导报*, 2018, 33(24): 14.
- [3] 刘叶青, 芦晶晶, 周亚茹. 糖尿病大血管病变的综合管理进展[J]. *中国医刊*, 2018, 53(4): 355-358.
- [4] 邢小燕. 努力提高糖尿病血管并发症的防治水平[J]. *中国医刊*, 2018, 53(4): 349-350.
- [5] Garrett C J, Choudhary P, Amiel S A, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis and a brief history of brittle diabetes research: Contemporary and past evidence in diabetic ketoacidosis research including mortality, mental health and prevention[J]. *Diabetic Medicine*, 2019, 36(11): 1329-1335.
- [6] Shen H, Zhu W K, Lu Z, et al. Hotspot analysis of traditional drugs in diabetes treatment literature[J]. *中国结合医学杂志(英文版)*, 2021, 27(4): 304-312.
- [7] 魏瑾然. 大柴胡汤保留灌肠联合胰岛素泵治疗对糖尿病酮症酸中毒并发急性胰腺炎的疗效观察[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(9): 1120-1122.
- [8] 马宇航, 彭永德. 2型糖尿病降糖药物治疗进展[J]. *中国临床保健杂志*, 2020, 23(4): 437-445.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [10] 蒋景敏. 糖尿病酮症酸中毒的研究进展[J]. *家庭医药, 就医选药*, 2018(6): 92-93.
- [11] Yang X B, Deng H R, Zhang X Z, et al. Insulin require-

- ment profiles and related factors of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes[J]. Science China (Life Sciences), 2019, 62(11): 96–103.
- [12] 李军. 胰岛素联合中医药急救治疗糖尿病酮症酸中毒的可行性及安全性[J]. 四川中医, 2018, 36(2): 102–104.
- [13] 周瑾, 纪立伟. 不同种类餐时胰岛素联合基础胰岛素方案治疗2型糖尿病的成本-效果分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(5): 580–582.
- [14] 刘春英, 刘彩霞. 采用胰岛素泵治疗2型糖尿病的疗效及对患者生活质量的影响[J]. 中国基层医药, 2015, 22(3): 419–421.
- [15] 李素娟. 胰岛素泵的工作原理[J]. 解放军健康, 2010(5): 18.
- [16] Alderisio A, Bozzetto L, Franco L, et al. Long-term body weight trajectories and metabolic control in type 1 diabetes patients on insulin pump or multiple daily injections: A 10-year retrospective controlled study[J]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2019, 29(10): 1110–1117.
- [17] 孔令兰. 胰岛素泵治疗新诊断2型糖尿病患者42例疗效分析[J]. 贵州医药, 2016, 40(6): 640–642.
- [18] 黄葶, 崔巍. 长期带胰岛素泵与不带泵2型糖尿病患者抑郁与生活质量比较[J]. 中华现代护理杂志, 2020, 26(23): 3222–3225.
- [19] 张筠, 路素丽, 王建平. 微量白蛋白尿期2型DKA患者使用胰岛素泵治疗的疗效观察与分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(11): 4943–4948.
- [20] Evans M, Ceriello A, Danne T, et al. Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice[J]. Wiley-Blackwell Online Open, 2019, 21(9): 2039–2047.
- [21] Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, et al. Investigation of pump compatibility of fast-acting insulin aspart in subjects with type 1 diabetes[J]. Journal of Diabetes Science and Technology, 2018, 12(1): 145–151.
- [22] 张嵩, 陈宽, 闵栋, 等. 发展数字生态系统, 提升糖尿病管理水平[J]. 中国医刊, 2020, 55(6): 3.

Clinical efficacy of different insulin regimens in the treatment of diabetic ketoacidosis

XI Tao, CHENG Zejun, XING Xinjun, GU Wei*

Emergency Department of Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100021, China

Abstract In this study, 50 DKA patients admitted in our hospital from May 2017 to May 2020 are included as the subjects in this study, and they are divided into the Insulin Lispro group and the Insulin Aspart group. It is shown that there is no significant difference in the recovering time of the blood glucose, and the complication rates between the two groups ($P>0.05$); in the Lispro group, the fasting blood glucose and the postprandial 2 h blood glucose levels are lower than those in the Aspart group, and the recovery times of the negative urinary ketone and the bloody pH value are shorter than those in the Aspart group. It is suggested that the insulin Lispro has certain advantages in the treatment of the DKA, with higher speeds of controlling the blood glucose and correcting the DKA.

Keywords diabetic ketoacidosis; insulin Lispro; insulin Aspart; efficacy evaluation; safety evaluation ●



(责任编辑 傅雪)