

门冬胰岛素与人普通胰岛素及胰岛素泵在 2 型糖尿病患者围手术期的疗效比较

王紫晨¹ 冯 明¹ 李 耘¹ 钱玉英¹ 鲁梅花² 马雅辉²

(1 首都医科大学宣武医院综合科 北京 100053 2 首都医科大学宣武医院内分泌科 北京 100053)

摘要 目的 探讨速效胰岛素类似物(门冬胰岛素,诺和锐)与人普通胰岛素(诺和灵 R)及胰岛素泵在 2 型糖尿病(T2DM)围手术期治疗中的有效性和安全性。方法:158 例围手术期 T2DM 患者随机分为胰岛素泵输注门冬胰岛素治疗 CSII 组 52 例,门冬胰岛素多次皮下注射治疗 MSII(A)组 56 例,人普通胰岛素多次皮下注射治疗 MSII(B)组 50 例。观察各组患者治疗前后空腹和餐后 2h 血糖变化、血糖达标时间、胰岛素用量、低血糖发生率及术后并发症发生率。结果 3 组治疗后血糖均明显低于治疗前,CSII 组治疗后血糖低于 MSII(A)组($P<0.05$),MSII(A)组治疗后血糖低于 MSII(B)组($P<0.05$) 术后并发症 CSII 组低于 MSII(A)组($P<0.05$),MSII(A)组低于 MSII(B)组($P<0.05$)。结论 门冬胰岛素对 T2DM 围手术期血糖控制有较好的有效性、安全性和顺应性,胰岛素泵是 2 型糖尿病患者围手术期胰岛素输注的最佳模式。

关键词 2 型糖尿病 胰岛素泵 门冬胰岛素 围手术期

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)19-3738-04

Comparison Between Infusion Use of Insulin Aspart and Novolin R during Perioperative Period of Patients with Type2 Diabetes Mellitus

WANG Zi-chen¹, FENG Ming¹, LI Yun¹, QIAN Yu-ying¹, LU Mei-hua², MA Ya-hui²

(1 Geriatrics department of Xuanwu Hospital, Capital Medical University, 100053, Beijing, China;

2 Endocrinologic department of Xuanwu Hospital, Capital Medical University, 100053, Beijing)

ABSTRACT Objective: To compare the efficacy and safety of rapid-acting human insulin analogue (Aspart) and regular human insulin (Novolin R) delivered with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pump and multiple subcutaneous insulin infusion (MSII) on perioperative period of patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** 158 perioperative patients with poorly-controlled type 2 diabetes in hospital were randomized to Group CSII ($n=52$, treated with insulin Aspart), Group MSII(A) ($n=56$, treated with insulin Aspart) and Group MSII(B) ($n=50$, treated with insulin Novolin R). All patients were treated to achieve target glycaemic control. The blood glucose, the time and the dose of insulin needed for good glycaemia control were compared of the three groups, the complications of surgery and incidence of hypoglycemia were evaluated too. **Results:** The levels of blood glucose in all groups were reduced after the treatments. The time for good glycaemia control was shorter in Group CSII than that in Group MSII(A) and Group MSII(B) ($P<0.05$). The mean of the postprandial blood glucose was significantly lower in Group CSII than that in Group MSII(A) and Group MSII(B) ($P<0.01$). The complications of surgery and incidence of hypoglycemia were significantly lower in Group CSII than that in Group MSII(A) and Group MSII(B) ($P<0.05$). **Conclusion:** For the perioperative period of patients with type 2 diabetes mellitus, insulin Aspart provides a more effective and safety control of blood glucose, it can control the hyperglycemia rapidly with lower fluctuations of blood glucose than Novolin R. The insulin pump could be the best mode of insulin infusion for perioperative type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Continuous subcutaneous insulin infusion pump; Aspart; Perioperative

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)19-3738-04

前言

随着糖尿病患病率的不断增高,因各种疾病而需手术治疗的 2 型糖尿病(T2DM)患者也日渐增多^[1]。糖尿病患者由于存在以高血糖为主的代谢紊乱,手术、麻醉中发生危险及术后伤

口不愈合、感染等发生率明显增高。严格控制糖尿病患者围手术期的血糖是保障手术成功及减少术后并发症的关键。本文通过观察持续皮下胰岛素泵注射(CSI) 门冬胰岛素、多次皮下注射胰岛素(MSI) 门冬胰岛素与人普通胰岛素对 2 型糖尿病患者围手术期血糖控制情况,探讨 T2DM 患者围手术期最佳血糖控制方法及药物选择,以利于其更安全地度过围手术期。

1 资料与方法

作者简介 王紫晨(1981-),女,硕士。E-mail:zichen_zi@sina.com

Tel: 18611195833

(收稿日期 2011-04-20 接受日期 2011-05-15)

1.1 研究对象

本研究 T2DM 围手术期的患者共 158 例,为我院 2008 年 11 月至 2009 年 8 月住院治疗的外科和骨科择期手术的 T2DM 患者,均符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准,所有患者无严重心、肝、肾功能障碍,无糖尿病急性并发症,包括酮症酸中毒和高渗性昏迷,无感染、外伤等应激情况。年龄 36-75 岁。随机分为 3 组 CSII 组 持续皮下胰岛素泵注射门冬胰岛素(诺和锐) 52 例,男 29 例,女 23 例;MSII(A)组 多次皮下注射门冬胰岛素(诺和锐) 56 例,男 26 例,女 30 例;MSII(B)组:多次皮下注射人普通胰岛素(诺和灵 R) 50 例,男 26 例,女 24 例。所有患者入选时测定肝功能、肾功能、电解质。同时排除糖皮质激素使用等影响血糖及胰岛素代谢的因素。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 CSII 组 给予持续皮下胰岛素泵注射诺和锐治疗,胰岛素泵选用美国 Minimed 公司的 508 型。胰岛素选择丹麦诺和诺德公司的门冬胰岛素(诺和锐)(100 U/ml)。胰岛素泵设置分为基础量和餐前大剂量给药,胰岛素起始量(0.4-0.6) U/体重(kg) / d,其中总量的 50%为基础量,由泵持续 24 h 输入皮下,剩余的 50%分配为三餐前的负荷量,并根据患者的血糖水平适当调整胰岛素用量。手术前后需禁食时则只给予基础胰岛素,术中补液应用生理盐水。MSII(A)组 用门冬胰岛素术前术后餐前即刻注射或餐后注射。MSII(B)组 用人普通胰岛素术前术后均餐前 30min 注射,不进餐不注射。MSII(A)、MSII(B)两组

均在睡前(22:00)加用低精蛋白人胰岛素(诺和灵 N)注射,手术前禁食时停止皮下注射胰岛素,术中补液应用生理盐水,术后禁食时给予静脉补液加胰岛素调节血糖。

患者住院期间均由同一营养师进行严格饮食指导。所有患者均监测空腹、餐后 2 h 及睡前血糖,部分患者加测凌晨 0-3 点血糖,根据血糖变化及时调整胰岛素用量。观察期至术后拆线。

1.2.1 观察指标 比较 3 组患者治疗前后空腹及餐后 2 h 血糖控制情况、血糖达标时间、每日胰岛素用量、低血糖发生率、术后并发症发生率等情况。血糖控制良好标准为:空腹血糖在 4.4-7.0 mmol/L;餐后 2 h 血糖在 4.4-10.0mmol/L;如血糖 < 3.5mmol/L,无论有无症状均定为低血糖。

1.3 统计学分析

各分组所得计量数据采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 SPSS13.0 软件处理数据,两组间均数比较用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者的一般情况(表 1)

研究对象 CSII 组、MSII(A)组和 MSII(B)组间年龄、性别、糖尿病病程、体重指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c) 均无显著性差异($P > 0.05$) (见表 1)。

表 1 3 组患者的一般情况($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The general situation of the 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

	CSII	MSII(A)	MSII(B)
N	52	56	50
Sex			
Male	29	26	26
Female	23	30	24
Age (year)	57.18± 9.81	57.43± 8.98	57.89± 9.16
Course of disease (year)	5.60± 3.52	5.59± 3.67	5.61± 3.45
BMI (kg/m ²)	24.35± 1.02	24.24± 1.03	24.21± 1.03
FPG (mmol/L)	12.98± 1.15	13.0± 1.06	12.99± 1.04
2hPG (mmol/L)	18.46± 2.01	18.52± 1.87	18.48± 1.92
HbA1c (%)	9.49± 1.04	9.51± 1.01	9.50± 1.12

注 3 组间比较 $P > 0.05$

Note : compared among the 3 groups $P > 0.05$

2.2 空腹及餐后 2h 血糖变化(表 2)

全部病例手术均成功,术后病情平稳,无死亡病例。3 种治疗方法均能有效地控制高血糖,各组治疗后空腹及餐后 2h 血糖水平明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 CSII 组、MSII(A)组空腹及餐后 2h 血糖水平均低于 MSII(B)组,CSII 组低于 MSII(A)组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 其他疗效指标比较(表 3)

CSII 组与 MSII(A)组的胰岛素用量、血糖达标时间、低血

糖发生率、术后并发症等指标均优于 MSII(B)组,CSII 组优于 MSII(A)组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

糖尿病患者存在不同程度的代谢异常,合并外科疾病需要手术治疗时,因为住院环境因素,对手术恐惧而出现的心理紧张,疾病疼痛、手术激惹、禁食等使机体处于高度的应激状态,使肾上腺素和糖皮质类固醇分泌增多,导致应激性高血糖,使

T2DM 患者血糖难以控制,易出现糖尿病急性并发症^[2,3]。此外,当血糖升高时,白细胞的趋化性受抑制,吞噬细胞的吞噬能力减弱,机体免疫力减退,抵抗力降低,高血糖有利于细菌的生长,极易继发感染或导致感染加重^[4]。因此,糖尿病患者必须在手术前后良好控制血糖,才能安全进行手术,并保证术后切口的愈合。

表 2 3 组治疗前后的血糖比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 The levels of blood glucose before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	N	FPG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)	
		Before treated	After treated	Before treated	After treated
CSII	52	12.98± 1.15	5.82± 1.02 ^{▲●#}	18.46± 2.01	7.56± 2.03 ^{▲●#}
MSII(A)	56	13.01± 1.06	6.61± 1.32 [▲]	18.52± 1.87	8.53± 2.31 [▲]
MSII(B)	50	12.99± 1.04	7.34± 1.44 [▲]	18.48± 1.92	8.98± 2.76 [▲]

注 :▲P<0.05 治疗前比较 ;●P<0.05 治疗后 CSII 与 MSII(A)组比较 ;#P<0.05 治疗后 CSII 与 MSII(B)组间比较 ,#P<0.05
Note : ▲P<0.05 after treated compared with before treated ;●P<0.05 CSII group compared with MSII(A) group ;#P<0.05 CSII group compared with MSII(B) group

表 3 3 组治疗情况比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 The dosage, time, hypoglycemia and complications changes after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	N	Dosage of insulin (IU/d)	Time for glycemia control (d)	Hypoglycemia (%)	Complications (%)
CSII	52	34± 5.7	4± 2	9.8	10.8
MSII(A)	56	39± 6.2	7± 3	16.2	15.3
MSII(B)	50	45± 7.3	9± 3	22.8	20.6

注 :▲P<0.05 CSII 组与 MSII(A)组比较 ;●P<0.05 CSII 组与 MSII(B)组比较
Note : ▲P<0.05 CSII group compared with MSII(A) group ;●P<0.05 CSII group compared with MSII(B) group

一般大中型手术在围手术期必须应用胰岛素强化治疗。常规胰岛素皮下注射会给围手术期的糖尿病患者带来诸多不便,且血糖波动较大,不利于手术。而胰岛素泵则可以有效对控制血糖,正在世界范围内广泛应用。众多研究表明,CSII 是目前糖尿病患者围手术期胰岛素强化治疗对最佳手段^[5,6]。使用胰岛素泵持续皮下输注胰岛素可以更好的模拟正常人体生理性胰岛素分泌的模式,24 小时输注基础胰岛素,进餐时再按需要输入餐前达剂量胰岛素,是最符合生理状态的胰岛素注射方式^[7,8]。由于胰岛素泵输注基础量胰岛素是分段输入,使胰岛素的治疗更具个体化。程序化的设置有利于夜间血糖控制,有效解决了 "黎明现象"。它的胰岛素吸收稳定性更好,无皮下胰岛素蓄积,从而减少低血糖等不良事件的发生^[9]。所以,CSII 为糖尿病患者围手术期提供了安全、可靠、灵活并有效的胰岛素治疗方案^[10,11]。

但由于胰岛素泵价格昂贵,常规围手术期亦多采用 MSII 的治疗方法。传统 MSII 应用短效胰岛素(如 诺和灵 R),因药代动力学影响,患者通常被建议在餐前 30 分钟固定时间注射,使用很不方便,并且如果进餐耽搁易造成餐前低血糖,故在使用方便性,患者顺从性方面均存在很大问题。诺和锐的出现很好的解决了这一问题。诺和锐是用门冬氨基酸替代人胰岛素 B28 脯氨酸而成的速效胰岛素类似物,其吸收曲线较好的模拟了生理进餐时胰岛素分泌^[12],能够在餐前、餐时甚至餐后立即注射,而不影响疗效,患者顺应性很好,非常适合手术后饮食不固定者^[13,14]。本研究表明 诺和锐皮下注射低血糖发生较诺和灵 R

少,胰岛素剂量的调整更容易。如 CSII 应用诺和锐则使进餐时胰岛素输注时间更灵活,剂量调整更方便^[15]。

综上所述,CSII 和 MSII 两种方法均可以使 2 型糖尿病病人围手术期血糖达到较好控制。CSII 的血糖控制优于 MSII,胰岛素泵持续皮下输注诺和锐则能更加安全、平稳、快速、方便的控制 2 型糖尿病病人围手术期血糖,是糖尿病病人围手术期控制血糖首选的治疗手段和药物。

参 考 文 献(References)

[1] 陈非, 张南雁, 赵魁彦, 等. 持续皮下胰岛素输注在糖尿病患者围手术期应用价值的评估 [J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(2): 126-128
Chen Fei, Zhang Nan-yan, Zhao Kui-yan. Value of continuous subcutaneous insulin infusion during perioperation of diabetic patients[J]. Journal Of The Fourth Military University, 2007, 28 (2) : 126-128(In Chinese)

[2] 张瑜庆, 郝 明, 王养维. 胰岛素持续皮下注射在肝硬化合并糖尿病患者围手术期的应用 [J]. 陕西医学杂志, 2008, 37(10): 1427-1428
Zhang Yu-qing, Hao Ming, Wang Yang-wei. The application of continuous subcutaneous insulin infusion in perioperative diabetic patients with cirrhosis [J]. Shanxi Medical Journal, 2008, 37 (10): 1427-1428(In Chinese)

[3] Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting[J]. N Engl J Med, 2006, 355(18): 1903

[4] 刘岩, 黄丽青. 骨折并 2 型糖尿病患者围手术期血糖控制对策 [J]. 中国临床医学, 2004, 11(3): 415-416

- Liu Yan, Huang Li-qing. Perioperative Strategy of Controlling Serum Glucose of Bone Fracture Patients with Type 2 Diabetes [J]. Chinese Journal Of Clinical Medicine, 2004, 11(3): 415-416(In Chinese)
- [5] Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2004, 20(3): 178-188
- [6] 刘锐, 李可心, 孙立娟, 徐光影. 甘精胰岛素对老年 2 型糖尿病患者围手术期的临床观察 [J]. 吉林医学, 2010, 31(7): 914-916
- Liu Rui, Li Ke-xin, Sun Li-juan, Xu Guang-ying. A clinical afications of glargine in perioperative period of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Jilin Medical. 2010, 31(7): 914-916(In Chinese)
- [7] Edmond AR, Shardeen I, Clarissa W. Term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2004, 27: 1028-1032
- [8] 许雯, 李延兵, 翁建平. 速效胰岛素类似物临床应用进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(4): 304-306
- Xu Wen, Li Yan-bing, Weng Jian-ping. Available clinical application of Insulin Analogues [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2008, 28(4): 304-306 (In Chinese)
- [9] Le SW, Im R, Magbual R. Current perspectives on the use of continuous subcutaneous insulin infusion in the acute care setting and overview therapy[J]. Crit Care Nuts Q, 2004, 27(2):172
- [10] 武晋晓, 吕肖峰, 刘福平. 胰岛素泵治疗糖尿病的临床观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(3): 276-277
- Wu Jin-xiao, Lv Xiao-feng, Liu Fu-ping. Clinical observation on insulin pump in the treatment of diabetes mellitus [J]. Chinese Journal Of Endocrinology And Metabolism. 2005, 21(3): 276-277(In Chinese)
- [11] Girard J. The inhibitory effects of insulin on hepatic glucose production are both direct and indirect[J]. Diabetes, 2006, 55(1): 65
- [12] 李忠梅, 荣维, 李伟, 等. 诺和锐强化治疗 2 型糖尿病临床体会 [J]. 实用糖尿病杂志, 2004, 12(4): 40
- Li Zhong-mei, Rong Wei, Li Wei, et al. The clinical experience of strengthen treatment of type 2 diabetes by Aspart [J]. Journal Of Practical Diabetology, 2004, 12(4): 40 (In Chinese)
- [13] Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, et al. Better long term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given mealtime lispro insulin [J]. Diabet Med, 2004, 21(11): 1213
- [14] Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, et al. The post-prandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effect of insulin aspart [J]. Diabet Med, 2004, 21(2): 171-175
- [15] 李志勇, 陈德智, 程昌琴, 等. 糖尿病患者围手术期使用胰岛素泵治疗 47 例临床分析 [J]. 重庆医学, 2009, 38: 2610-2611
- Li Zhi-yong, Chen De-zhi, Cheng Chang-qin, et al. The clinical analysis of 47 cases in perioperative diabetic patients using insulin pump therapy [J]. Chongqing Medical Journal, 2009, 38: 2610-2611 (In Chinese)

(上接第 3718 页)

- [12] Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2005, 26 (21) : 2232-2237
- [13] Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22 (10) : 2900-2908
- [14] Westenbrink BD, Lipsic E. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization [J]. Eur Heart J, 2007, 28 (16) : 2018-2027
- [15] Westenbrink BD, Oeseburg H, Kleijn L, et al. Erythropoietin stimulates normal endothelial progenitor cell-mediated endothelial turnover, but attributes to neovascularization only in the presence of Local ischemia [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2008, 22 (4) : 265-274