

## • 临床检验研究论著 •

## 诺和锐 30 治疗 2 型糖尿病前后血糖及胰岛素抵抗指标变化及临床意义

汪娟

(重庆市铜梁县人民医院内分泌科, 重庆铜梁 402560)

**摘要:**目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者诺和锐 30 与诺和灵 30R 治疗前后血糖、胰岛素抵抗及血脂等指标间的相关性。方法 将 62 例口服降糖药血糖控制欠佳的 T2DM 患者随机分为诺和锐 30 组(32 例)和诺和灵 30R 组(30 例),分别给予诺和锐 30 及诺和灵 30R 治疗,共治疗 16 周,治疗前后行高胰岛素正糖钳夹试验,并测定糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、餐后 2 小时血糖(2hPBG)及计算葡萄糖输注率(M 值)等,同时评估低血糖发生率。结果 两组患者治疗后 HbA1c、FBG、2hPBG 下降( $P < 0.05$ )、M 值上升( $P < 0.05$ );诺和锐 30 组治疗后 2hPBG、HbA1c 低于诺和灵 30 组,M 值高于诺和灵 30R 组,低血糖事件发生率小于诺和灵 30R 组( $P < 0.05$ )。结论 诺和锐 30 能更好地模拟生理性胰岛素分泌,疗效确切,安全性高;血糖、胰岛素抵抗、低血糖发生率等指标的监测能有效评价药物疗效。

**关键词:**糖尿病,2 型; 诺和锐 30; 诺和灵 30R; 血糖; 胰岛素抵抗

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2012.19.016

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2012)19-2335-02

## Change of blood glucose and insulin resistance index in type 2 diabetes mellitus patients treated with Novomix30 versus Novolin30R

Wang Juan

(Department of Endocrinology, Tongliang County Hospital, Chongqing 402560, China)

**Abstract:**Objective To observe the changes of blood glucose, insulin resistance index, insulin and the relationship among each other in type 2 diabetes(T2DM) treated with Novomix30 and Novolin30R. **Methods** Sixty-two T2DM patients with sufficiently controlled blood glucose were randomly divided into two groups, treated respectively with Novomix30(32 cases) and Novolin30R(30 cases) for 16 weeks. Glycosylated hemoglobin A1c(HbA1c), fasting blood glucose, 2 h postprandial glucose(2hPBG) and M value by hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique were measured pre- and after-treatment. Safety was assessed by incidence of adverse events or hypoglycemia. **Results** HbA1c, FBG and 2hPBG were decreased significantly in both groups( $P < 0.05$ ) and M value was significantly increased after treatment( $P < 0.05$ ). In addition, 2hPBG and HbA1c were reduced significantly in Novomix30 group, M value were increased significantly in Novomix30 group than in Novolin30R group, incidence of hypoglycemia was lower in this group. **Conclusion** Novomix30 could better simulate the physiological insulin secretion, with definite efficacy and highly safety. Blood glucose, insulin resistant index and hypoglycemia incidences rate etcetera could be valuable to evaluate clinical efficacy of both insulin.

**Key words:**diabetes mellitus,type 2; Novomix30; Novolin 30R; blood glucose; insulin resistance

随着 2 型糖尿病(T2DM)病程发展,胰岛 B 细胞功能逐渐衰退,导致口服降糖药难以实现血糖控制达标,此时补充外源胰岛素是血糖控制达标的重要手段。由于 T2DM 患者 B 细胞功能受损,尤其是早时相分泌缺失更为严重,多数伴有餐后血糖升高<sup>[1]</sup>。预混胰岛素能有效降低餐后血糖,使用灵活方便。诺和锐 30 和诺和灵 30R 均为双时相预混胰岛素,含有 30%短效胰岛素和 70%中效胰岛素,前者为胰岛素类似物,后者为人胰岛素。本研究旨在评价两种治疗方案的有效性 & 安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** T2DM 患者 62 例(男 32 例,女 30 例),均符合 1999 年糖尿病诊断标准,平均年龄(53.2±2.8)岁,平均病程(6±4)年,分为诺和锐 30 治疗组和诺和灵 30R 治疗组。入选标准:(1)年龄至少 35 岁;(2)经严格饮食运动控制或服用两种及其以上口服降糖药物至少 3 个月,空腹血糖(FBG)大于 7.0 mmol/L,糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)至少 7.5%,血糖未达标;(3)既往未使用胰岛素治疗。排除标准:(1)有妊娠计划,妊娠或哺乳期间,在试验过程中拒绝采取避孕措施;(2)既往曾使用胰岛素,或对胰岛素及辅料过敏;(3)有急性并发症及严重心、肝、肾、胰腺疾病症状和体征,或丙氨酸氨基转氨酶(ALT)高于正常上限 2 倍,血清肌酐大于正常上线,或最近 6 月内发生过心衰,心功能 3 级以上;(4)正在接受类固醇皮质激素治疗

或接受恶性肿瘤治疗;(5)过去 2 年内有滥用药物史及酗酒史;(6)有严重的无意识性低血糖病史;(7)有精神疾病。退出标准:不能遵医嘱用药,或对胰岛素及辅料过敏。两组年龄、性别、体重指数、空腹血糖、餐后血糖及 HbA1c 比较无显著性( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 两组患者停用口服降糖药,行糖尿病饮食运动控制,起始剂量为 0.2~0.3 U/kg,诺和锐 30 组于早晚餐前皮下注射,诺和灵 30R 组于早晚餐前 30 min 注射。根据血糖情况调整胰岛素剂量,使 FBG 维持 4~7 mmol/L,2h 血糖(2hPBG)维持 6~10 mmol/L。血糖达标后不再调整剂量,每 2 周随访 1 次,治疗 16 周。收集患者病史资料及测量治疗前后身高、体质量,计算体质量指数(BMI),检测治疗前后 FBG、2hPBG、HbA1c、血脂等指标。治疗过程中记录低血糖反应事件,以患者出现低血糖(Whipple)三联征且血糖低于 3.9 mmol/L 为低血糖反应诊断标准。清晨 6:00~8:00 采集研究对象空腹血 5 mL 进行 FBG、HbA1c、血脂检测,酶法测定血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及 FBG。HbA1c 检测采用胶乳凝集法试剂。采用日立 7600-120 全自动生化分析仪及北京里德曼生物有限公司试剂。

治疗前后均行高胰岛素正葡萄糖钳夹试验,患者于试验前

一天 20:00 点后禁食,于次日晨起安静空腹状态下静息平躺 30 min 后建立静脉通道,给予人胰岛素(诺和灵 R 400 U/mL,丹麦诺和诺德公司)起始负荷量抑制内源性胰岛素分泌,同时输注 20%葡萄糖注射液抑制内源性肝糖原输出及糖异生,每 5 min 采取动脉化静脉血 1 次,以拜耳血糖仪测量 PBG,根据 PBG 调节葡萄糖输注率,使 PBG 维持 5.0 mmol/L±10%,以进入稳态后 80~120 min 数据计算葡萄糖利用率即 M 值:M (mg/kg/min)=平台期葡萄糖输注量/平台期持续时间,评估胰岛素敏感性。

**1.3 统计学处理** 用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,治疗前后比较采用配对 *t* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,显著性检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

**2 结 果**

治疗前两组间各项指标比较无统计学差异,具有可比性(见表 1)。两组治疗前后血脂、BMI 无变化( $P>0.05$ )。两组患者治疗后 FBG、2hPBG、HbA1c 均较治疗前下降( $P<0.05$ ,见表 1),诺和锐 30 组 HbA1c、2hPBG 低于诺和灵 30R 组( $P<0.05$ ,见表 1),治疗后 M 值明显上升,诺和锐 30 组较诺和灵 30R 组上升更明显( $P<0.05$ ,见表 1)。整个研究过程中共出现 13 例低血糖事件,诺和锐 30 组共 3 例(白天 2 例,夜晚 1 例);诺和灵 30R 组共 10 例(白天 6 例,夜晚 4 例),低血糖事件发生率分别为 9.4% 和 33%,两组比较有统计学差异( $P<0.05$ )。两组治疗使用胰岛素剂量无统计学差异,诺和锐 30 组达标时间较诺和灵 30R 组短( $P<0.05$ )。

表 1 两组治疗前后血糖及生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	性别(男/女, n/n)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
诺和锐 30(n=32)	治疗前	52±7.8	18/15	23.5±2.4	2.61±3.07	5.48±1.65	1.44±0.98
	治疗后			23.9±1.0	2.12±1.46	5.87±1.93	1.43±0.52
诺和灵 30R(n=30)	治疗前	51±8.0	14/16	25.5±2.3	2.67±2.57	5.57±1.39	1.35±0.57
	治疗后			24.9±1.9	2.54±2.16	5.52±1.71	1.38±0.70

续表 1 两组治疗前后血糖及生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HbA1c (%)	FBG (mmol/L)	2hPBG (mmol/L)	M 值 (mg/kg/min)	药物剂量 (U)	血糖达标时间 (d)
诺和锐 30 组(n=32)	治疗前	8.37±0.95	8.65±1.58	15.14±3.76	4.21±1.90	37.3±2.5
	治疗后	7.12±1.02 <sup>#</sup>	5.81±1.78 <sup>*</sup>	8.53±3.78 <sup>#</sup>	5.45±1.20 <sup>#</sup>	
诺和灵 30R 组(n=30)	治疗前	8.42±0.75	8.54±1.26	15.12±2.91	4.24±1.32	38.9±3.7
	治疗后	7.57±1.06 <sup>*</sup>	6.28±2.34 <sup>*</sup>	9.26±4.36	5.11±1.41 <sup>*</sup>	7.1±2.3

\*:与治疗前比较,  $P<0.05$ ; #:与诺和灵 30R 组治疗后比较,  $P<0.05$ 。

**3 讨 论**

T2DM 发病率呈上升趋势,且随着病程发展,胰岛 B 细胞逐渐凋亡、功能减退、自身胰岛素分泌不足等导致口服降糖药物逐渐失效,最终需补充外源性胰岛素。高血糖是糖尿病并发症的独立危险因素,与心绞痛、心肌梗死、卒中等心脑血管疾病发生率及脂质代谢紊乱密切相关,把 FBG 和餐后血糖稳定在理想范围、减少血糖波动是预防和减少糖尿病各种并发症的有效措施,且血糖改善也可降低心血管事件发生率。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)已证实 HbA1c 每下降 1%,可使糖尿病相关死亡率下降 25%,可使所有原因引起的死亡率下降 7%,还可减少 18%致死或非致死性心肌梗死<sup>[2]</sup>。

诺和锐 30 用天门冬氨酸代替人胰岛素 B 链第 28 位脯氨酸,30%由可溶性门冬胰岛素组成,与诺和灵 30R 的可溶性人胰岛素相比,皮下吸收更快;另外 70%结晶相是精蛋白门冬胰岛素,与人 NPH 胰岛素类似,具有较长吸收作用时间。诺和锐 30 最大血清胰岛素浓度比诺和灵 30R 平均高 50%。诺和锐 30 达最大浓度的时间平均是诺和灵 30R 的一半,能够模拟人体正常生理状态下胰岛素释放所具备的药代动力学特征,比预混人胰岛素诺和灵 30R 具有更好的代谢动力学。本研究结果显示两组患者治疗后 FBG、2hPBG、HbA1c 均明显下降。诺和锐 30 组 HbA1c 平均下降 1.15%,2hPBG 平均下降 2.84 mmol/L;诺和灵 30R 组 HbA1c 平均下降 0.85%,2hPBG 平均

下降 2.26 mmol/L;诺和锐 30 组 HbA1c 及 2hPBG 改变幅度高于诺和灵 30 组( $P<0.05$ ),提示诺和锐 30 降糖效果优于诺和灵 30R,血糖达标耗时短,且诺和锐 30 低血糖事件发生率低,具有更好的成本-效益结果<sup>[3-4]</sup>。高胰岛素-正糖钳夹技术是目前反映胰岛素敏感性的金指标<sup>[5]</sup>。本研究用高胰岛素正葡萄糖钳夹技术评价了诺和锐 30 和诺和灵 30R 用药前后患者胰岛素敏感情况,结果显示经过 16 周的治疗,患者 M 值较治疗前明显升高,提示胰岛素抵抗改善,以诺和锐 30 组显著。分析其原因可能与外源性胰岛素可使 B 细胞功能逐渐恢复,胰岛素敏感性增强,抵抗减轻有关。

本研究结果显示,预混人胰岛素类似物比传统预混人胰岛素能达到更快、更高胰岛素峰值,能更有效、方便地控制 T2DM 患者 FBG、2hPBG 以及减少夜间低血糖的发生<sup>[6-8]</sup>。在使用以上两种预混胰岛素治疗 T2DM 过程中,监测血脂、胰岛素抵抗及血糖等指标,有利于评价药物临床效果及药物价值。

**参考文献**

[1] Heinemaml L. Variability of insulin absorption and insulin action [J]. Diabetes Technol Ther, 2002, 4(5): 673-682.  
 [2] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational (下转第 2339 页)

### 3 讨论

水痘是由 VZV 初次感染引起,以全身出现水疱疹为特征的急性传染病,具有高度传染性,可通过飞沫或直接接触疱液而传染,人群普遍易感。免疫功能缺陷者可侵犯心、肝、肺、肾和肾上腺等,并发皮肤感染、肺炎、脑炎、肝炎、心肌炎、肾炎、瑞氏综合征等<sup>[4]</sup>。

回顾分析患者资料,发现该例患者外周血总 T 细胞、 $T_8$  细胞含量均升高, $T_4$  细胞含量下降, $CD4^+/CD8^+$  比值呈明显波动,但整体呈下降趋势,且均小于 1;B 细胞含量降低,NK 细胞升高,患者体内存在细胞免疫功能紊乱<sup>[5]</sup>。外周血 T 细胞亚群水平,特别是  $CD4^+/CD8^+$  比值是反映人体免疫内环境稳定的重要标志。VZV 可长期潜伏于脊髓神经节,当机体抵抗力下降时被激活,通过复制、增殖、变异表现出抗原性,诱发机体免疫应答,进而导致特异性细胞免疫抑制, $CD4^+/CD8^+$  比值下降<sup>[6]</sup>。综上所述,水痘患者体内存在不同程度免疫异常。

研究结果表明,该列患者以 T 细胞免疫为主,B 细胞和 NK 细胞免疫被抑制;T 细胞免疫以  $T_4$  细胞含量降低、 $T_8$  细胞含量升高、 $CD4^+/CD8^+$  下降为典型特征,DPT 明显升高,DNT 保持正常;临终前总 T 细胞、 $T_8$  细胞突然显著降低, $T_4$  细胞也明显下降; $CD4^+/CD8^+$  与患者临床情况具有良好相关性。抢救过程中,患者出现 4 次昏迷,与此同时  $CD4^+/CD8^+$  降至 0.2 以下,伴随临床抢救有效, $CD4^+/CD8^+$  明显升高。因此,可以认为总 T 细胞、 $T_4$  细胞及  $T_8$  细胞含量和  $CD4^+/CD8^+$  是反映水痘患者体内免疫功能状态的灵敏指标并可作为抗病毒治疗、激素治疗和输血治疗的参考指征。 $CD4^+/CD8^+ \leq 0.8$  表明抗病毒免疫亢进,提示病毒含量不低,需进行有效的抗病毒治疗,甚至有必要采取激素冲击治疗; $CD4^+/CD8^+ \leq 0.5$  提示病毒含量很高,应提高激素治疗剂量,若同时伴总 T 细胞数量减少则需及时给予输血治疗; $CD4^+/CD8^+ \leq 0.2$  伴总 T 细胞数量减少,提示患者已处于危急状态,需实施紧急抢救。可见,T 细胞及其亚群动态监测对于及时掌握水痘患体内的细胞免疫状态、推断病情、进行适时的治疗调整等具有重要意义。

本研究还发现水痘患者外周血 DNT 细胞含量正常,DPT 细胞含量升高,未见类似报道。T 细胞首先在骨髓中分化发育成熟,再迁移到胸腺中继续分化发育成为表面标志不同、能够区分出亚群的完全成熟 T 细胞,再释放至外周血中。胸腺内 T 细胞初始阶段已有 TCR 和 CD3 表达,但 CD4 和 CD8 尚未表达,即  $TCR+CD3^+CD4^-CD8^-$ ,随着 CD4 和 CD8 开始表达并逐渐增强,T 细胞免疫标志为  $TCR+CD3^+CD4^+CD8^+$ ,经阳性选择后,确定其分化为  $T_4$  细胞 ( $TCR+CD3^+CD4^+CD8^-$ ) 或  $T_8$  细胞 ( $TCR+CD3^+CD4^-CD8^+$ ),即单阳性 T 细

胞(SPT);SPT 经自身耐受性选择后,成为完全成熟 T 细胞亚群,再进入外周血。水痘患者外周血 DNT 含量始终正常,DPT 却维持较高水平,如胸腺中尚未完成亚群分化的 T 细胞进入外周血,则应 DNT 和 DPT 均升高,由此可推测外周血 DPT 有胸腺以外的来源,值得进一步研究。

该例水痘患者除存在 T 细胞亚群上述改变外,也存在其他生命重要体征指标的大幅度波动性改变,如反映肝脏功能的 AST 和 ALT、反映止血状态的 DD、反映血气的  $PO_2$ 、反映心肌损伤的 cTnI、反映感染的 hsCRP,以及反映肾脏功能的 BUN 等,表明患者体内存在由于抗病毒细胞免疫异常活跃及药物毒副作用造成机体多脏器、多系统损伤,上述指标的反复波动更提示病毒与临床救治措施之间的相互影响,从而判断临床救治措施是否为最佳选择。值得注意的是,一般认为病毒感染时 hsCRP 仅轻度升高,细菌感染时大幅度增高。而该水痘患者 hsCRP 水平多为参考范围的 20~30 倍,临终前最后 1 周高达参考范围的近 80 倍。因此,hsCRP 与 T 细胞亚群均为水痘患者病情监测、疗效和预后判断的最佳指标,对临床治疗方案选择也具有说服力。

虽然 VZV 感染的实验诊断方法较多<sup>[7]</sup>,但仍需尽快开展早期病原学快速诊断技术研究。成人水痘起病初期与感冒极为类似,如能在感染极早期明确诊断,有助于尽早采取针对性治疗措施,更有利于降低成人水痘死亡率。

### 参考文献

- [1] Traylen CM, Patel HR, Fondaw W, et al. Virus reactivation: a panoramic view in human infections[J]. *Future Virol*, 2011, 6(4): 451-463.
- [2] Spadlora L, Novellino E, Folkers G, et al. Homology modeling and docking studies on varicella zoster virus thymidine kinase[J]. *Eur J Med Chem*, 2003, 38(4): 413-419.
- [3] 吴丽娟. 临床流式细胞学检验技术[M]. 北京:人民军医出版社, 2010:78-88, 119-121, 124-126.
- [4] 胡志刚. 水痘-带状疱疹病毒的流行病学研究现状[J]. *国外医学流行病学传染病学分册*, 1991, 7(5): 195-200.
- [5] 杨美蓉, 蒋亦明. 水痘患者细胞免疫功能的检测及意义[J]. *内蒙古中医药*, 2008, 11(1): 107-108.
- [6] 朱汉民, 沈霞, 吕元, 等. 临床实验诊断学[J]. 上海:上海科学技术出版社, 2004:695-734.
- [7] Lu ZL, Wang GQ, Cheng B, et al. The progress of research on laboratory methods of varicella-zoster virus infection[J]. *International J Virol*, 2010, 17(1): 15-18.

(收稿日期:2012-06-09)

(上接第 2336 页)

study[J]. *Br Med J*, 2000, 321(7258): 405-412.

- [3] Breum L, Almdal T, Eiken P, et al. Initiating or switching to biphasic insulin aspart 30/70 therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus. An observational study[J]. *Rev Diabet Stud*, 2002, 5(3): 154-162.
- [4] 罗蓓, 梁勇前. 2 种预混胰岛素治疗 2 型糖尿病的成本-效益分析[J]. *今日药学*, 2010, 20(14): 54-56.
- [5] 陈蕾. 葡萄糖钳夹技术在糖尿病研究中的应用[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, 19(1): 74-76.
- [6] 程宇甯. 双相门冬胰岛素与预混人胰岛素有效性和安全性对比研

究[J]. *山西医药杂志*, 2006, 35(5): 404-405.

- [7] Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes[J]. *Clin Ther*, 2006, 28(14): 1569-1581.
- [8] Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(8): 1641-1651.

(收稿日期:2012-04-26)