

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.11.018

睡前地特胰岛素注射液联合三餐前短效胰岛素治疗儿童1型糖尿病疗效观察*

全立元,李明丽,夏明月,黄伟,刘灵

(河北省秦皇岛市第一医院儿科,河北 秦皇岛 066000)

摘要:目的 探讨睡前地特胰岛素注射液联合三餐前短效胰岛素治疗儿童1型糖尿病(T1DM)的疗效。方法 选取医院2015年2月至2018年2月就诊的T1DM患儿180例,按住院号奇偶数法分为观察组与对照组,各90例。两组患儿均进行糖尿病饮食、运动指导,观察组患儿给予睡前地特胰岛素注射液(诺和平)联合三餐前短效胰岛素诺和灵R治疗,对照组患儿给予睡前诺和灵N联合三餐前短效胰岛素诺和灵R治疗,随访6个月。结果 两组患儿治疗3个月和6个月后的空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平均显著低于入院时($P < 0.05$),且观察组HbA_{1c}水平显著低于同时间点对照组($P < 0.05$);随访6个月期间,观察组非严重低血糖、严重低血糖发生例次均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患儿生存质量量表(PedsQL4.0)评分中生理功能、情感功能、社会功能、学校功能评分及总得分均显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 睡前地特胰岛素注射液联合三餐前短效胰岛素治疗儿童T1DM,有利于控制患儿血糖,降低非严重低血糖、严重低血糖的发生,提高其生存质量。

关键词:1型糖尿病;儿童;地特胰岛素;短效胰岛素;疗效

中图分类号:R969.4;R977.1*5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)11-0059-03

Clinical Observation on Insulin Detemir Injection Before Bedtime Combined with Rapid-Effect Insulin Before Three Meals in the Treatment of Children Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

QUAN Liyuan, LI Mingli, XIA Mingyue, HUANG Wei, LIU Ling

(Department of Pediatrics, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, China 066000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Insulin Detemir Injection before bedtime combined with rapid-effect insulin before three meals in the treatment of children patients with type 1 diabetes mellitus(T1DM). **Methods** Totally 180 children patients with T1DM admitted to our hospital from February 2015 to February 2018 were selected and randomly divided into the observation group and the control group according to the odd and even hospital numbers, 90 cases in each group. The children patients in the two groups were given diabetes diet and exercise guidance, on this basis, the children patients in the observation group were given Insulin Detemir Injection before bedtime combined with rapid-effect insulin Novolin R before three meals, while the children patients in the control group were given the Novolin N before bedtime combined with rapid-effect insulin Novolin R before three meals, and they were followed up for 6 months. **Results** After 3 and 6 months of treatment, the levels of fasting blood glucose(FBG) and glycosylated hemoglobin(HbA_{1c}) in the two groups were significantly lower than those at admission($P < 0.05$), and the levels of HbA_{1c} in the observation group were significantly lower than those in the control group at the same time points($P < 0.05$). During 6 months of follow-up, the incidence frequencies of non-severe hypoglycemia and severe hypoglycemia in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The scores of physiological function, emotional function, social function and school function and the total score of Pediatric Quality of Life Inventory(PedsQL4.0) scale in the observation group were significantly higher than those in control group($P < 0.05$). **Conclusion** Insulin Detemir Injection before bedtime combined with rapid-effect insulin before three meals in the treatment of children patients with T1DM is beneficial to children's blood glucose control, it can reduce the incidence of non-severe hypoglycemia and severe hypoglycemia, and improve the children's quality of life.

Key words: type 1 diabetes mellitus; children; insulin detemir; rapid-effect insulin; curative effect

1型糖尿病(T1DM)是一种胰岛素绝对缺乏的糖尿病,由机体自身免疫造成胰岛β细胞损伤是主要发病机制^[1]。儿童作为糖尿病特殊群体,因其疾病认知和自制力缺乏等,其血糖控制情况普遍较差,易造成各种并发症,给其生长发育、生活质量造成不良影响^[2]。胰岛素

治疗是儿童T1DM的基础治疗,2014版国际儿童青少年糖尿病协会(ISPAD)指南中推荐使用胰岛素强化治疗儿童T1DM,长效胰岛素类似物与短效胰岛素联合治疗是胰岛素强化治疗方案,其安全性和有效性已得到证实^[3]。地特胰岛素为长效胰岛素类似物,不仅能有效控

*基金项目:河北省秦皇岛市重点研发计划科技支撑项目[201703A070]。

第一作者:全立元,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为儿科内分泌学,(电话)0335-5908631(电子信箱)897295243@qq.com。

制血糖,还能降低低血糖等的发生概率^[4]。本研究中观察了睡前地特胰岛素联合三餐前短效胰岛素治疗儿童T1DM的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合T1DM诊断标准^[5],即患儿出现多尿、口渴、多饮、不明原因体重下降等典型糖尿病症状,检测空腹血糖(FBG) ≥ 7.0 mmol/L或随机血糖(RBG) ≥ 11.1 mmol/L或糖耐量试验2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L, C肽、血浆胰岛素、自身抗体等检测;年龄6~14岁;临床资料完整,患儿家属知情配合。

排除标准:2型糖尿病(T2DM);药源性、胰源性、肝源性等糖尿病;合并肾脏、眼底等微血管病变,伴有严重感染、心肝肾等脏器疾病、内分泌疾病;糖皮质激素、免疫抑制剂等用药史;智力障碍或精神异常,无法配合随访。

病例选择与分组:选取医院2015年2月至2018年2月就诊的T1DM患儿180例,按住院号奇偶数法分为观察组与对照组,各90例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较($n=90$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	体质量 ($\bar{X} \pm s$,kg)	HbA _{1c} ($\bar{X} \pm s$,%)	C肽 ($\bar{X} \pm s$,ng/mL)
观察组	49/41	9.35 $\pm$ 2.18	2.35 $\pm$ 1.16	23.87 $\pm$ 7.64	8.94 $\pm$ 1.67	0.23 $\pm$ 0.08
对照组	46/44	9.44 $\pm$ 2.36	2.28 $\pm$ 1.09	24.12 $\pm$ 8.12	8.78 $\pm$ 1.52	0.24 $\pm$ 0.10
χ^2/t 值	0.089	0.266	0.417	0.213	0.672	0.741
P 值	0.765	0.791	0.677	0.832	0.502	0.460

注:HbA_{1c}为糖化血红蛋白。

1.2 方法

两组均进行糖尿病饮食、运动疗法等基础指导,采取胰岛素基础-餐时治疗方案,以0.5~1.0 U/(kg·d)为起始量。观察组患儿给予地特胰岛素注射液(商品名诺和平,丹麦诺和诺德公司,国药准字J20140106,规格为每支3 mL:300 U),睡前皮下注射;生物合成胰岛素注射液(商品名诺和灵R,丹麦诺和诺德公司,国药准字J20160054,规格为每支3 mL:300 U),于三餐前0.5 h皮下注射。对照组患儿给予传统治疗方案,即睡前皮下注射精蛋白生物合成人胰岛素注射液(商品名诺和灵N,丹麦诺和诺德公司,国药准字J20160055,规格为每支3 mL:300 U);三餐前0.5 h皮下注射诺和灵R。两组均根据ISPAD指南儿童T1DM血糖控制目标^[6]调整胰岛素剂量。

1.3 观察指标

患儿出院后连续随访6个月,分别于治疗3个月、

治疗6个月时复查。血糖指标:比较两组患儿入院时、治疗3个月时、治疗6个月时的FBG和HbA_{1c}水平,其中FBG采用全自动生化仪检测,HbA_{1c}采用糖化血红蛋白仪检测。血糖相关不良事件:嘱患儿家属每日于三餐前、三餐后2 h、22:00、3:00检测患儿的血糖水平,稳定期可减少检测次数,每天2~4次,由研究者进行追踪。统计患儿血糖相关不良事件,包括非严重低血糖(血糖 < 3.9 mmol/L)、严重低血糖(血糖 < 2.8 mmol/L且伴惊厥或意识丧失)、酮症酸中毒^[7]。生存质量:随访结束前采用儿童生存质量量表(PedsQL4.0)^[8]评价患儿近1个月的生存质量,共23项内容,包括生理功能(8项)、情感功能(5项)、社会功能(5项)、学校功能(5项)4个维度,每项根据近1个月某事件发生频率分为“从未发生”“几乎没有”“有时出现”“经常出现”“一直有”5级,分别对应100,75,50,25,0分,各维度及总得分均为项目得分之和除以所含项目数,总得分越高,则生存质量越好。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件处理。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内对照行配对 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组6个月内血糖记录共33 284例次,对照组记录33 465例次。结果见表2至表4。

表2 两组患儿不同时间点FBG和HbA_{1c}水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=90$)

组别	时间	FBG(mmol/L)	HbA _{1c} (%)
观察组	入院时	12.28 $\pm$ 3.32	8.94 $\pm$ 1.67
	治疗3个月	6.81 $\pm$ 1.42 ^a	7.11 $\pm$ 1.44 ^{a*}
	治疗6个月	6.58 $\pm$ 1.26 ^a	6.82 $\pm$ 1.26 ^{a*}
对照组	入院时	12.11 $\pm$ 3.26	8.78 $\pm$ 1.52
	治疗3个月	6.95 $\pm$ 1.38 ^a	7.64 $\pm$ 1.38 ^a
	治疗6个月	6.72 $\pm$ 1.34 ^a	7.47 $\pm$ 1.13 ^a

注:与入院时比较,^a $P < 0.05$,与对照组同时点比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表3 两组患儿血糖相关不良事件发生情况比较[例次(%)]

组别	非严重低血糖	严重低血糖	酮症酸中毒
观察组($n=33\ 284$)	42(0.126)	3(0.009)	0(0)
对照组($n=33\ 465$)	96(0.287)	16(0.048)	2(0.006)
χ^2 值	20.882	8.827	0.495
P 值	< 0.001	0.003	0.482

表4 两组患儿PedsQL4.0评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=90$)

组别	生理功能	情感功能	社会功能	学校功能	总得分
观察组	82.42 $\pm$ 10.69	78.82 $\pm$ 9.64	80.62 $\pm$ 10.13	79.95 $\pm$ 10.56	80.68 $\pm$ 11.66
对照组	76.88 $\pm$ 9.84	75.15 $\pm$ 8.87	76.47 $\pm$ 9.96	76.25 $\pm$ 8.74	76.18 $\pm$ 9.94
t 值	3.617	2.658	2.771	2.561	2.786
P 值	< 0.001	0.009	0.006	0.011	0.006

3 讨论

T1DM 是儿童糖尿病主要类型,全球每年新增 2% ~ 3%, 尽管我国是儿童 T1DM 发病率较低国家,14 岁以下儿童年发病率约为 0.6 / 10 万,但仍处于逐年激增趋势^[9]。儿童正处于生长发育阶段,疾病认知及自我管理能力和较差,其饮食、运动欠规律,且易与胰岛素应用不匹配,使血糖、HbA_{1c} 水平控制较差。超过 50% 的 T1DM 患儿在其病程 12 年左右会发生各种并发症,严重威胁其健康,降低其生活质量^[10]。儿童 T1DM 管理目标是减少酮症酸中毒、低血糖、微血管病变等风险,降低低血糖、高血糖对患儿情绪、认知、生活质量等的影响^[11]。胰岛素泵是胰岛素强化治疗的有效方案,比常规皮下注射优势突出,但受患儿年龄、皮下组织、家庭经济条件等影响,其应用受到一定限制,当前仍以胰岛素每日多次皮下注射为主要治疗手段^[12],故寻找更安全、有效的胰岛素注射方案尤为重要。

FBG 是糖尿病最常见检测指标,HbA_{1c} 是血红蛋白与血糖结合的产物,能反映患儿近 8 ~ 12 周的血糖控制情况,ISPAD 指南建议,18 岁以下 T1DM 患儿 HbA_{1c} 应控制在 7.5% 以内^[13]。本研究结果显示,两组患儿治疗 3 个月和治疗 6 个月时的 FBG 和 HbA_{1c} 水平均低于入院时,且观察组患儿 HbA_{1c} 水平低于对照组同时间点;随访 6 个月期间,观察组非严重低血糖、严重低血糖发生例次均低于对照组,PedsQL4.0 评分中生理功能、情感功能、社会功能、学校功能评分及总得分均高于对照组,提示睡前地特胰岛素注射液联合三餐前短效胰岛素较传统治疗方案能更好地控制患儿血糖,降低低血糖不良事件,有利于改善生活质量。诺和灵 R 为短效胰岛素,可在 0.5 h 内起作用,常用于餐前,有利于抑制肝脏释放葡萄糖、促进葡萄糖吸收,控制患儿餐后血糖波动;诺和灵 N 为中效胰岛素制剂,睡前注射可作为患儿基础胰岛素治疗,有利于血糖控制^[14]。地特胰岛素为长效胰岛素类似物,本身有强大的自身聚合作用,还能与血清、皮下组织白蛋白结合,相对于诺和灵 N,其向外周靶组织分布更缓慢,作用时间更久,能更好地模拟生理性基础胰岛素分泌,是当前唯一经过批准可用于 6 岁及以上儿童糖尿病治疗的基础胰岛素类似物,安全性、有效性良好^[15]。国外有地特胰岛素能减少胰岛素用量的研究报道^[16];地特胰岛素不仅能有效控制血糖,降低低血糖事件发生,其长效作用还可减少糖尿病患儿“黄昏现象”发生^[17]。故观察组血糖控制优于对照组,血糖相关不良事件少于对照组。良好的血糖控制,可增强患儿治疗信心及自尊感,促进患儿坚持血糖管理,有利于患儿

身心健康,提高其生存质量^[8]。

综上所述,睡前地特胰岛素联合三餐前短效胰岛素治疗儿童 T1DM,可有效控制患儿血糖,减少低血糖事件,改善患儿生存质量,效果显著。

参考文献:

- [1] 王睿智,裴剑浩. 胰岛自身抗体检测与 1 型糖尿病[J]. 实用医学杂志,2016,32(9):1543-1545.
- [2] 孙丽伟,李明,陈志红. 中国儿童糖尿病管理项目对儿童 1 型糖尿病血糖控制的影响及相关因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(8):584-587.
- [3] 严晋华,章燕,郑雪璘,等. 1 型糖尿病患者胰岛素治疗方案与血糖控制的相关性[J]. 中华医学杂志,2017,97(8):587-591.
- [4] 杨萍,魏祎,陈艳霞. 地特胰岛素治疗儿童和青少年 1 型糖尿病的疗效观察[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(15):1180-1182.
- [5] 李红,时立新. 1 型糖尿病诊断和治疗的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2016,8(10):587-590.
- [6] ACERINI C, CRAIG ME, DE BEAUFORT C, et al. Introduction to ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium[J]. Pediatr Diabetes, 2014, 15(Suppl 20):1-3.
- [7] 徐玉善,张文华,李红. 糖尿病酮症酸中毒的诊治[J]. 中华内科杂志,2017,56(4):305-306.
- [8] 宋海晓,董肖萍,陈志红,等. 青岛地区 1 型糖尿病儿童及青少年血糖管理状况和生存质量的调查研究[J]. 中国儿童保健杂志,2017,25(5):459-462.
- [9] 郭立新. 关注 1 型糖尿病,改善治疗结局[J]. 中国糖尿病杂志,2016,8(10):577-579.
- [10] 董瑾. 儿童 1 型糖尿病的发病现状与诊疗研究进展[J]. 中国妇幼保健,2017,32(13):3088-3090.
- [11] 马建华. 1 型糖尿病强化治疗与胰岛素泵应用技巧[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(7):533-536.
- [12] 王兰英. 不同降糖方案治疗儿童 1 型糖尿病 77 例[J]. 中国药业,2014,23(5):68-69.
- [13] 侯凌,罗小平. 儿童 1 型糖尿病的发病现状与诊疗进展[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(5):472-474.
- [14] 高琳,徐晶,苏振丽,等. 糖尿病患者起始胰岛素治疗方案的选择及安全性评价[J]. 西部医学,2017(10):1385-1388.
- [15] 陆菊明. 回到基础——地特胰岛素的安全性评价[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(8):638-640.
- [16] NAKAE R, KUSUNOKI Y, KATSUNO T, et al. Medium-term effects of insulin degludec on patients with type 1 diabetes mellitus[J]. Drugs in R&D, 2014, 14(2):133-138.
- [17] 刘芳,沈凌花,陈琼,等. 地特胰岛素注射液联合短效胰岛素治疗学龄期儿童 1 型糖尿病疗效分析[J]. 儿科药理学杂志,2018,24(6):7-9.

(收稿日期:2018-09-20)