

# 双相门冬胰岛素30和预混人胰岛素30/70短期疗效的动态血糖监测比较

陈素芳 李华

**【摘要】** 目的 比较每日2次注射双相门冬胰岛素30(BIAsp 30)和预混人胰岛素30/70(BHI 30)治疗老年2型糖尿病(T2DM)的血糖控制和血糖波动情况。方法 选择52例口服降糖药效果不佳的老年T2DM患者随机分为两组,分别每日早、晚餐前皮下注射BIAsp 30和BHI 30,三餐前及睡前指尖血糖达标后进行动态血糖监测,比较两组整体血糖控制水平、血糖波动系数、餐后血糖漂移、低血糖发生等情况。结果 两组三餐前、午餐后及平均血糖水平的差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。BIAsp 30组较BHI 30组血糖波动系数减小[( $1.69 \pm 0.42$ ) mmol/L vs. ( $2.07 \pm 0.51$ ) mmol/L,  $t=-3.013$ ,  $P<0.01$ ];早、晚餐后血糖漂移幅度减小,分别为[( $2.89 \pm 1.32$ ) mmol/L vs. ( $3.83 \pm 1.18$ ) mmol/L,  $t=-2.705$ ,  $P<0.01$ ], [( $2.69 \pm 1.37$ ) mmol/L vs. ( $3.55 \pm 1.40$ ) mmol/L,  $t=-2.232$ ,  $P<0.05$ ];血糖漂移至11.1 mmol/L以上的时间百分数减低[( $6.21 \pm 6.04$ )% vs. ( $10.01 \pm 6.80$ )%,  $t=-2.132$ ,  $P<0.05$ ]。BIAsp 30组较BHI 30组低血糖频率减少,但两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 对于老年T2DM患者,每日2次注射BIAsp 30和BHI 30同样有效,但前者能更明显降低餐后血糖和减少血糖波动,减少低血糖风险。

**【关键词】** 胰岛素类似物;双相门冬胰岛素;预混胰岛素;动态血糖监测

**Comparison on the efficacy of biphasic insulin aspart 30 and premixed human insulin 30/70 through continuous glucose monitoring system** CHEN Su-fang, LI Hua. Department of Elderly Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China  
Corresponding author: CHEN Su-fang, Email: c-sf2008@163.com

**【Abstract】** **Objective** To compare the blood glucose levels and variability of premixed insulin aspart (BIAsp 30) with human insulin premix (BHI 30) used in a twice a day injection regimen in elderly type 2 diabetes patients. **Methods** 52 cases of inadequate glycemia controlled by oral anti-diabetic drugs were randomly divided into two groups, treated on a twice-daily regimen with BIAsp 30 ( $n=26$ ) and BHI 30 ( $n=26$ ) respectively. After achieving the target goal, a continuous glucose monitoring system (CGMS) was used to compare the blood glucose levels, blood glucose fluctuant coefficient (BGFC), postprandial glucose excursion (PPGE), and occurrence of hypoglycemia. **Results** BIAsp 30 was as effective as BHI 30 in controlling glycaemia. Detected by CGMS, there was no statistical differences in blood glucose levels among pre-three main meals, post-lunch and the mean blood glucose (MBG) (all  $P>0.05$ ). The BGFC levels were significantly lower in the BIAsp 30 group than in the BHI 30 group [( $1.69 \pm 0.42$ ) mmol/L vs. ( $2.07 \pm 0.51$ ) mmol/L,  $t=-3.013$ ,  $P<0.01$ ]. The blood glucose increment over breakfast, dinner and the percentage of time at hyperglycaemia (BG $>11.1$  mmol/L) were lower in the BIAsp 30 group than in the BHI 30 group [( $2.89 \pm 1.32$ ) mmol/L vs. ( $3.83 \pm 1.18$ ) mmol/L,  $t=-2.705$ ,  $P<0.01$ ; ( $2.69 \pm 1.37$ ) mmol/L vs. ( $3.55 \pm 1.40$ ) mmol/L,  $t=-2.232$ ,  $P<0.05$ ; ( $6.21 \pm 6.04$ )% vs. ( $10.01 \pm 6.80$ )%,  $t=-2.132$ ,  $P<0.05$ ]. The frequency of hypoglycemia was lower in the BIAsp 30 group than in the BHI 30 group, but there was no statistical difference ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Pre-meal injection of BIAsp 30 in a twice-daily regimen could significantly improve the control of postprandial glucose level and reduce the overall glucose excursions so as to lower the risk of hypoglycaemia when compared to BHI 30.

**【Key words】** Insulin analogue; Biphasic insulin aspart; Premixed insulin; Continuous glucose monitoring

预混人胰岛素30/70(BHI 30)因其每日仅需注

射2次及较好的血糖控制,长期以来是2型糖尿病(T2DM)患者中应用最为广泛的胰岛素剂型。近年研制的预混人胰岛素类似物双相门冬胰岛素30(BIAsp 30)与预混人胰岛素相比具有更好的药动

力学,在控制餐后血糖和减少低血糖发生率方面更具优势<sup>[1]</sup>。本研究应用动态血糖监测系统(CGMS)比较老年 T2DM 患者应用两种预混胰岛素治疗的血糖水平控制及血糖波动情况。

### 对象与方法

1. 研究对象:选择郑州大学第一附属医院老年内分泌科住院老年 T2DM 患者 52 例。入选标准:符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,联合 2 种或 2 种以上口服降糖药治疗 3 个月以上,糖化血红蛋白(HbA1c)≥7.5%。排除标准:饮食、运动治疗不配合者,合并糖尿病急性并发症、严重慢性并发症或伴发病,肝、肾功能受损,反复发作严重低血糖,合并感染等其他影响糖代谢的疾病。

#### 2. 研究方法:

(1)入组患者情况:所有患者常规进行糖尿病教育,严格糖尿病饮食治疗,每日活动量相对恒定。入选患者随机分为两组:BIAsp 30 组(26 例)早、晚餐前 10 min 内皮下注射 BIAsp 30(诺和锐 30,丹麦诺和诺德公司生产),BHI 30 组(26 例)早、晚餐前 30 min 皮下注射 BHI 30(诺和灵 30R,丹麦诺和诺德公司生产)。胰岛素起始剂量根据受试者试验前糖尿病治疗情况进行个体化评估后决定,按 1:1 比例分配到早餐前和晚餐前。治疗期间不再口服降糖药,对并存症(高血压、血脂异常等)予以相应治疗,根据三餐前、睡前血糖调整胰岛素用量,直至达到控制目标(餐前血糖 4.4~7.2 mmol/L,睡前血糖 5.6~8.0 mmol/L)。空腹血糖(FBG)连续达标 2 d 后行 72 h 动态血糖监测。记录达标时间、胰岛素用量和低血糖事件。

(2)动态血糖监测:采用圣美迪诺医疗科技(湖州)有限公司生产的 CGMS(该系统每 3 min 记录一次血糖值,每日记录 480 个数据)。血糖测试有效范围:1.7~25.0 mmol/L。主要观察指标:三餐前血糖、餐后血糖峰值、最低血糖、平均血糖(MBG,总体有效葡萄糖浓度的算术平均值)、血糖波动系数(BGFC,总体葡萄糖浓度变化的统计波动程度和幅度)、高血糖时间比(PT 11.1,血糖浓度高于 11.1 mmol/L 的时间与总有效时间之比)、低血糖时间比(PT 3.9,血糖浓度低于 3.9 mmol/L 的时间与总有效时间之比)。

(3)其他糖代谢指标测定:采用葡萄糖氧化酶法测定指端毛细血管血糖(罗氏血糖仪)。HbA1c 测定采用高压液相法(日本产 HA-8160)。

3. 统计学分析:应用 SPSS 17.0 统计分析软件。正态分布数据资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,偏态分布数据取其自然对数转化为正态后进行分析。两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,组间频率比较采用  $\chi^2$  检验。

### 结 果

1. 一般资料:入组时两组患者性别、年龄、病程、BMI、FBG、餐后 2 h 血糖(2hBG)、HbA1c 差异均无统计学意义,具有较好的可比性(表 1)。

表 1 两组患者一般资料

项 目	组 别		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	BIAsp 30	BHI 30		
例数	26(15/11)	26(15/11)	-	-
年龄(岁) <sup>a</sup>	69.10±4.50	68.40±6.40	0.475	0.637
病程(年) <sup>a</sup>	9.30±4.60	9.10±4.90	0.145	0.885
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	24.57±1.80	24.62±1.75	-0.115	0.909
FBG(mmol/L) <sup>a</sup>	9.44±1.88	9.47±2.01	-0.057	0.955
2hBG(mmol/L) <sup>a</sup>	15.26±2.15	15.18±2.33	0.132	0.896
HbA1c(%) <sup>a</sup>	9.67±1.52	9.58±1.61	0.211	0.833

注:括号内数据为男/女性例数;<sup>a</sup>为  $\bar{x} \pm s$

2. 两组患者达标时间:BIAsp 30 组、BHI 30 组的达标时间分别为(9.4±2.6)、(9.8±3.2)d,达标时胰岛素用量分别为(0.54±0.14)、(0.59±0.17)U·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。

3. 两组患者治疗达标后 CGMS 检查的比较:见表 2。

表 2 两组患者治疗后 CGMS 资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	组 别		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	BIAsp 30	BHI 30		
早餐前血糖值 <sup>a</sup>	6.32±0.84	6.35±0.69	-0.138	0.891
早餐后血糖峰值 <sup>a</sup>	9.21±1.49	10.18±1.20	-2.578	0.013
午餐前血糖值 <sup>a</sup>	6.47±0.91	6.35±0.94	0.465	0.644
午餐后血糖峰值 <sup>a</sup>	10.91±1.35	10.92±1.28	-0.014	0.989
晚餐前血糖值 <sup>a</sup>	6.41±0.95	6.55±0.90	-0.567	0.573
晚餐后血糖峰值 <sup>a</sup>	9.10±1.20	10.03±1.54	-2.422	0.019
最低血糖值 <sup>a</sup>	4.85±1.12	4.29±1.05	1.869	0.067
MBG <sup>a</sup>	7.77±0.98	7.65±0.93	0.459	0.648
BGFC <sup>a</sup>	1.69±0.42	2.07±0.51	-3.013	0.004
早餐后血糖漂移值 <sup>a</sup>	2.89±1.32	3.83±1.18	-2.705	0.009
午餐后血糖漂移值 <sup>a</sup>	4.45±1.51	4.57±1.48	-0.299	0.766
晚餐后血糖漂移值 <sup>a</sup>	2.69±1.37	3.55±1.40	-2.232	0.030
PT 11.1(%)	6.21±6.04	10.01±6.80	-2.132	0.038
PT 3.9(%)	2.11±1.67	2.70±1.99	-0.369	0.694

注:<sup>a</sup>单位为 mmol/L

(1)两组患者三餐前血糖及平均血糖水平均控制良好,差异无统计学意义(均 *P*>0.05);BIAsp 30 组早、晚餐后血糖峰值低于 BHI 30 组,差异有统计学意义(均 *P*<0.05),两组午餐后血糖峰值水平相似且偏高(*P*>0.05);BIAsp 30 组较 BHI 30 组血糖波动系数减小(*P*<0.01),早、晚餐后血糖漂移幅度降低

( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 血糖漂移至 11.1 mmol/L 以上的时间缩短( $P < 0.05$ ); BIAsp 30 组血糖最低值不过低, 但两组差异无统计学意义( $P = 0.067$ )。

(2) 在治疗期间及达标后监测期间无一例患者诉低血糖症状。两组患者在 0:00 至 06:00 均是一天中血糖较低的时段。BIAsp 30 组 3 人 4 次血糖  $\leq 3.9$  mmol/L (15.38%), 均发生于 0:00 至 06:00; BHI 30 组 4 人 6 次血糖  $\leq 3.9$  mmol/L (23.08%), 2 次发生于午餐前, 4 次发生在夜间。两组低血糖频率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.495$ ,  $P = 0.482$ ),  $BG \leq 3.9$  mmol/L 的时间百分比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 讨 论

HbA1c 是血糖控制的“金标准”。近年的研究表明, 血糖波动是独立于 HbA1c 之外影响糖尿病慢性并发症发生、发展的独立重要因素, 其风险甚至超过血糖绝对水平<sup>[2,3]</sup>。糖尿病患者血糖的波动变化主要归因于餐后急性高血糖和各种原因引发的低血糖。餐后高血糖与大血管和微血管并发症的关系较 FBG 更为密切, 与糖尿病相关的死亡率独立相关<sup>[3-5]</sup>。老年人易发生无症状低血糖, 其危害性较高血糖更大。因此, 良好的血糖控制不仅要考虑 HbA1c、FBG, 还要考虑餐后血糖和血糖波动<sup>[3,5]</sup>。

胰岛素治疗是 T2DM 治疗的主要手段之一。理想的胰岛素治疗应能模拟生理性胰岛素分泌, 提供基础和餐时两部分胰岛素的补充。BHI 30 是短效和中效胰岛素混悬液的混合物, 每日 2 次注射可提供基础和餐时胰岛素, 但其吸收、起效缓慢(约 30 min), 不能很好模拟人体生理胰岛素分泌模式, 难以保证胰岛素水平高峰与餐后血糖代谢相匹配, 容易出现餐后高血糖和吸收后低血糖。BIAsp 30 由 30% 可溶性门冬胰岛素和 70% 精蛋白门冬胰岛素组成, 其活性成分门冬胰岛素是利用生物技术将人胰岛素氨基酸链 B28 位的脯氨酸用天门冬氨酸替代, 引入天门冬氨酸的阴离子通过电荷排斥来阻止胰岛素单体或二聚体自我聚合, 可迅速解离成单体而被吸收, 与 BHI 30 相比, 可提供更快、更高的餐时胰岛素分泌高峰, 且峰型尖锐, 达峰时间仅为 BHI 30 的一半, 而最大血清胰岛素浓度比 BHI 30 高约 50%<sup>[6]</sup>; 精蛋白结合的结晶门冬胰岛素释放缓慢, 可以替代基础胰岛素。两者所合成的曲线更接近生理条件下胰岛素的分泌模式, 使餐后胰岛素吸收峰与餐后血糖高峰同步, 可有效降低餐后血糖的过度漂移, 减少餐前低血糖风险。

血糖监测是血糖控制的指导和见证。CGMS 是

近年发展起来的新的血糖检测技术, 通过葡萄糖感应器监测皮下组织间液的葡萄糖浓度而反映血糖水平, 可以提供连续、全面、可靠的全天血糖信息, 揭示常规血糖测定方法所未能显示的血糖漂移变化及波动趋势, 发现不宜被传统方法所探测的高血糖和低血糖, 犹如血糖的“Holter”监测仪<sup>[7]</sup>, 成为传统血糖监测方法的有效补充。本研究应用 CGMS 评价 BIAsp 30 (诺和锐 30) 与 BHI 30 (诺和灵 30R) 治疗老年 T2DM 患者的血糖控制情况, 结果证实两者每日 2 次注射方案均可有效控制血糖。两组达标时间及胰岛素剂量相当, 治疗后 FBG、餐后血糖峰值、MBG 均达到较为理想水平。但与 BHI 30 相比, BIAsp 30 控制血糖更为平稳, 表现为血糖波动系数减小, 餐后血糖漂移幅度降低, 高血糖时间百分比减少, 低血糖发生率较低和最低血糖水平不过低。两组低血糖发生率及最低血糖水平差异无统计学意义, 考虑与本研究设计以餐前和睡前血糖为达标目标以及样本量较小有关。另外本研究也显示两者每日 2 次注射方案有共同的局限性, 即午餐后血糖控制不理想。考虑到本研究的目的, 于研究结束后午餐前/时加用餐时促泌剂或糖苷酶抑制剂治疗, 多数患者午餐后血糖得到良好控制。

BIAsp 30 每日 2 次注射可以有效地控制整体及餐后血糖, 减少血糖波动, 更少引起低血糖发作; 且用药灵活、方便, 餐前即刻注射, 无需等待, 对餐前遗漏注射者, 餐后 15 min 内注射也可达到控制餐后血糖的目的<sup>[8]</sup>。因此, BIAsp 30 是需要胰岛素治疗的 T2DM 患者较为理想的选择。

## 参 考 文 献

- [1] Boehm BO, Home PD, Behrend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 2002, 19: 393-399.
- [2] Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA*, 2006, 295: 1707-1708.
- [3] Del Prato S. In search of normoglycaemia in diabetes: controlling postprandial glucose. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, 26: S9-17.
- [4] DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 397-405.
- [5] Monnier L, Colette C, Owens DR. Integrating glycaemic variability in the glycaemic disorders of type 2 diabetes: a move towards a unified glucose tetrad concept. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25: 393-402.
- [6] Jacobsen LV, Søgaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56: 399-403.
- [7] Steil GM, Rebrin K, Mastrototaro J, et al. Determination of plasma glucose during rapid glucose excursions with a subcutaneous glucose sensor. *Diabetes Technol Ther*, 2003, 5: 27-31.
- [8] Halimi S, Raskin P, Liebl A, et al. Efficacy of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*, 2005, 27: S57-74.

(收稿日期: 2011-06-19)

(本文编辑: 张林东)