

甘精胰岛素联合二甲双胍与胰岛素泵持续皮下输注治疗2型糖尿病合并肺结核的效果比较

邵立群¹, 赵飒^{2*}

(1. 沈阳市第十人民医院 结核内科, 沈阳 110044; 2. 沈阳医学院附属第二医院 内分泌科, 沈阳 110004)

【摘要】目的: 比较甘精胰岛素联合二甲双胍与胰岛素泵持续皮下输注对2型糖尿病合并肺结核的疗效与安全性。**方法:** 选择2016年10月至2017年10月在沈阳市第十人民医院住院治疗的2型糖尿病合并肺结核患者100例, 随机分为甘精胰岛素联合二甲双胍组(Gla + Mel)和胰岛素泵组(CSII), 治疗8周。对比两组治疗前后痰菌转阴率、病灶有效吸收率、血糖控制情况、低血糖事件发生率及患者满意率等情况。**结果:** 治疗后, 两组痰菌转阴率、病灶有效吸收率、空腹血糖、2h餐后血糖、糖化血红蛋白均较同组治疗前明显改善($P < 0.05$); Gla + Mel组的低血糖事件发生率明显低于CSII组($P < 0.05$), 患者满意率明显高于CSII组($P < 0.05$)。**结论:** 对于2型糖尿病合并肺结核的患者, 甘精胰岛素联合二甲双胍可以良好控制血糖, 有利于肺结核痰菌转阴及病灶吸收, 低血糖发生率低, 并且治疗满意度高。

【关键词】 肺结核; 2型糖尿病; 甘精胰岛素; 二甲双胍; 胰岛素泵

【中图分类号】 R587.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)06-0052-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.013

Efficacy comparison of glargine insulin plus metformin and continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes mellitus with pulmonary tuberculosis

SHAO Li-qun¹, ZHAO Sa^{2*}

(1. Department of Internal Medicine-Tuberculosis, the Tenth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110044, China; 2. Department of Endocrinology, the Second Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang 110004, China)

【Abstract】 Objective: To compare the efficacy and safety between glargine insulin plus metformin and continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes mellitus with pulmonary tuberculosis. **Methods:** A total of 100 patients with pulmonary tuberculosis with type 2 diabetes were enrolled in from October 2016 to October 2017, and randomly divided into Gla + Mel group (glargine insulin plus metformin) and CSII group (continuous subcutaneous insulin infusion) treated for 8 weeks. The rate of sputum negative conversion, effective absorption rate, blood glucose level, incidence of hypoglycemia, and patient satisfaction rate were measured and compared before and after 8 weeks therapy. **Results:** After the treatment, the rate of sputum bacteria negative conversion, effective absorption rate, and the levels of fasting plasma glucose (FPG), postprandial blood glucose (PBG) and hemoglobin A1c (HbA1c) were significantly improved; the incidence of hypoglycemia in Gla + Mel group was much lower than CSII group ($P < 0.05$); the patients' satisfaction rate in Gla + Mel group was much higher than CSII group ($P < 0.05$). **Conclusion:** For pulmonary tuberculosis with type 2 diabetes mellitus, glargine insulin plus metformin could control blood glucose, be helpful for tuberculous sputum bacteria turning negative or focus of infection absorbed, decrease the incidence of hypoglycemia, and improve the satisfaction rate of treatment.

【Key words】 pulmonary tuberculosis; type 2 diabetes mellitus; glargine insulin; metformin; insulin pump

糖尿病在临床上属于常见病和多发病, 我国近几年糖尿病的发病率呈逐年升高的趋势。由于糖尿病可导致患者机体免疫力下降, 易于感染结核杆

菌, 故糖尿病患者肺结核感染率较高, 受到医学界越来越多的关注。已有大量研究表明^[1], 有效的血糖控制可改善糖尿病合并肺结核患者的预后和转

[收稿日期] 2018-03-06

[作者简介] 邵立群, 男, 主治医师; 研究方向: 肺结核的诊断、鉴别及治疗; Tel: 18102487772; E-mail: xkyyslq7772@163.com

[通讯作者] *赵飒, 女, 主治医师; 研究方向: 糖尿病、甲亢的诊断、鉴别及治疗; Tel: 18002452483; E-mail: sally8369@163.com

归,对肺结核的康复具有积极作用,但是目前临床治疗的目标早已不是单纯将血糖水平降低,更重要的是用药简便,避免发生低血糖,提高患者的依从性^[2]。因此,本研究选择甘精胰岛素联合二甲双胍与胰岛素泵持续皮下输注对2型糖尿病合并肺结核的疗效与安全性进行观察研究,从而有助于发现和推广更适合个体化的降糖方案,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2016年10月至2017年10月在沈阳市第十人民医院住院治疗的2型糖尿病合并肺结核患者100例作为研究对象。纳入标准:①初治菌阳性肺结核依据《肺结核诊断和治疗指南》初治肺结核诊断标准^[3];②2型糖尿病依据《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》2型糖尿病诊断标准^[4];③入组前均获得患者的知情同意,并获得伦理委员会的许可。排除标准:①有严重脏器损害者;②有自身免疫性疾病者;③妊娠或哺乳期妇女;④对抗结核药物过敏者。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 采用随机数字表法将纳入研究的100例患者随机分为Gla+Mel组(甘精胰岛素联合二甲双胍)和CSII组(胰岛素泵),每组各50例。

1.2.2 治疗方法 两组患者抗结核治疗依据《肺结核诊断和治疗指南》采用2H3R3Z3E3/4H3R3方案治疗^[2],其中H为异烟肼(山西云鹏制药有限公司,批号:H14020769)、R为利福平(上海信谊天平药业有限公司,批号:H31020346)、Z为吡嗪酰胺(广东台城制药股份有限公司,批号:H44020947)、E为乙胺丁醇(广东台城制药股份有限公司,批号:H44023635)。血糖控制方法:Gla+Mel组采用二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司,批号:H20023370)0.5g,每日3次口服;甘精胰岛素[赛诺菲安万特(北京)制药有限公司,批号:S20160010]每日21:00时皮下注射,起始剂量为10u。CSII组采用胰岛素泵持续皮下输注门冬胰岛素(丹麦诺和诺德公司,批号:S20133006),起始剂量为每日0.4~0.6u·kg⁻¹。两组患者均需要根据血糖调整药物剂量,直至血糖达到控制目标:空腹血糖4.4~7.0mmol·L⁻¹,非

空腹血糖<10.0mmol·L⁻¹。两组治疗时间均为8周。

1.2.3 观察指标 治疗后复查痰菌转阴情况、病灶吸收情况、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、2h餐后血糖(2h postprandial blood glucose, 2h-PBG)及糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c),记录低血糖事件发生率及患者满意率。

1.2.4 评价标准 肺结核痰菌转阴标准:连续3次痰涂片抗酸杆菌阴性及痰培养结核分支杆菌阴性。病灶吸收评定标准:①病灶吸收≥50%为显效,②病灶吸收<50%为有效,③病灶无明显改变为无效;病灶有效吸收率=(显效+有效)人数/本组人数×100%。低血糖诊断标准^[5]:血糖≤3.9mmol·L⁻¹,伴或不伴有低血糖症状;所有患者每天使用美国强生稳豪倍优型血糖仪监测血糖7次,分别为3餐前、3餐后2h及睡前的血糖。满意率评价采用调查问卷形式,内容包括:①用药是否简便,②是否发生低血糖反应,③治疗效果是否满意,④治疗费用是否满意;每项1~10分由患者打分,平均分>6分为满意,患者满意率=组内评分>6分的患者人数/本组人数×100%。

1.2.5 统计学方法 本研究统计学分析采用SPSS 14.0软件,用表示计量资料,组间比较采用t检验,采用 χ^2 检验进行计数资料组间比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

Gla+Mel组:男性24例,女性26例,年龄38~66岁,平均年龄(47.5±6.2)岁,糖尿病病程8~20年,平均病程(13.8±3.8)年,空腹血糖8.7~15.1mmol·L⁻¹,平均(11.2±1.6)mmol·L⁻¹,餐后2h血糖13.2~26.6mmol·L⁻¹,平均(17.5±4.4)mmol·L⁻¹,糖化血红蛋白7.0%~9.6%,平均8.0%±1.6%。CSII组:男性25例,女性25例,年龄40~62岁,平均(48.5±5.8)岁,糖尿病病程7~19年,平均(12.8±3.7)年,空腹血糖7.8~14.7mmol·L⁻¹,平均(10.8±1.9)mmol·L⁻¹,餐后2h血糖12.9~25.3mmol·L⁻¹,平均(17.8±4.6)mmol·L⁻¹,糖化血红蛋白7.1%~9.5%,平均8.1%±0.8%。两组间上述指标相比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后 FBG、2h-PBG 及 HbA1c 水平的比较

两组患者治疗 8 周后, FBG、2h-PBG、HbA1c 均明显下降, 与本组治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 FBG、2h-PBG 及 HbA1c 水平的比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

项目	Gla + Mel 组		CSII 组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FBG (mmol · L ⁻¹)	11.2 ± 1.6	5.6 ± 0.8 *	10.8 ± 1.9	6.2 ± 0.8 *
2 h-PBG (mmol · L ⁻¹)	17.5 ± 4.4	9.0 ± 2.2 *	17.8 ± 4.6	8.7 ± 2.3 *
HbA1c (%)	8.0 ± 1.6	6.7 ± 0.8 *	8.1 ± 0.8	7.2 ± 1.1 *

注: * 与本组治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 两组患者肺结核治疗效果比较

治疗 8 周后, 两组患者痰菌转阴率、病灶有效吸收率组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); Gla + Mel 组低血糖发生率明显低于 CSII 组, 患者满意率明显高于 CSII 组, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者肺结核治疗效果的比较 [$n = 50, n (%)$]

项目	Gla + Mel 组	CSII 组
痰菌转阴率	45 (90.0)	46 (92.0)
病灶有效吸收率	44 (88.0)	43 (86.0)
低血糖发生率	1 (2.0)	8 (16.0) *
患者满意率	50 (100.0)	38 (76.0) *

注: * $P < 0.05$

3 讨论

随着人们生活水平的提高, 饮食习惯的改变, 我国糖尿病患病率不断增长^[1,6]。与此同时, 最近的一次结核病流行病学调查结果显示, 在我国约有 5 亿以上人口受到过结核杆菌的感染, 每年死于结核病患者达 25 万人。糖尿病合并肺结核的发病率每年以 24.75% 的速度增加, 对人类的健康和生命安全构成了严重的威胁, 给患者个人、家庭及社会均带来了巨大的挑战, 已引起了社会各界的广泛关注。两种疾病相互影响, 糖尿病患者体内代谢紊乱, 高血糖为结核分枝杆菌繁殖提供有利条件, 加之蛋白质合成减少, 分解增多, 使体内免疫功能紊乱, 减弱了对结核

杆菌的抑制作用, 进而促进肺结核发生、发展^[7-8]。而结核病又可作为感染因素加重糖尿病的代谢紊乱, 形成恶性循环, 使治疗难度更大, 疗程更长, 复发率更高^[9]。

近年来, 国内外众多学者都在 2 型糖尿病合并肺结核的治疗研究中取得了很大进展。多项研究结果表明^[10-11], 良好的血糖控制是改善活动性肺结核合并糖尿病临床表现和治疗转归的关键因素, 可以阻断肺结核和糖尿病之间的恶性循环, 对减少传染源、控制结核病疫情也具有重大意义。规范的抗结核治疗加上胰岛素强化治疗是控制疾病的有效途径。然而, 胰岛素多次注射或胰岛素泵的强化治疗模式也给患者带来了很大困扰。其中多次注射、反复出现低血糖、经济条件不允许等诸多因素都大大降低了患者的依从性, 进而可能影响肺结核的治疗效果。目前, 以患者为中心的个体化治疗模式越来越被人们提倡和推崇, 患者自身体验逐渐成为一个重要的考量因素, 如何选择更易被患者接受并长期依从的降糖方案值得思考。为此, 本研究为减少胰岛素注射次数, 选择甘精胰岛素皮下注射, 其主要优点是甘精胰岛素每日仅需注射 1 次, 注射时间比较灵活, 使用方便。甘精胰岛素是采用重组 DNA 技术生产的新型胰岛素类似物, 吸收缓慢平稳, 24h 无峰值, 可显著减少低血糖的发生, 使用更安全。同时, 本研究综合考虑有效性及经济效益, 选择联合二甲双胍口服。大量循证医学证据显示^[12], 二甲双胍具有良好的降糖作用和突出的性价比。近年来有研究发现二甲双胍可作为抗结核联合治疗方案, 其作用机理是通过在免疫细胞中激活 AMPK 通路^[13], 从而调节免疫系统自噬机能, 清除被细菌感染的细胞以保持机体健康。另有实验数据表明, 二甲双胍能通过抑制下游 mTORC1 及降低线粒体氧化应激 ROS 产生等方式^[14], 减轻组织炎症, 增强免疫反应。本研究通过甘精胰岛素联合二甲双胍与经典的降糖方案胰岛素泵进行疗效对比, 结果表明两组均能有效降糖、使血糖达标。同时, 通过对低血糖事件发生率及患者满意率的调查, 发现甘精胰岛素联合二甲双胍方案低血糖发生率更低、治疗满意度更高。针对低血糖发生率的报道, 早有英国前瞻性糖尿病研究小组 (UKPDF) 研究表明, 使用普通胰岛素治疗和口服格列苯脲患者的低血糖发生率分别为 36% 和 18%^[15]。近年来随着胰岛素泵的广泛应用, 低血糖的发生率

明显下降,在《中国胰岛素泵治疗指南》中说明,胰岛素泵强化降糖有利于血糖达标,减少血糖波动。但在本研究中发现,胰岛素泵组的低血糖发生率并不低,分析考虑其主要原因可能是糖尿病合并肺结核患者不能在普通内分泌科住院治疗,而是需要在结核内科住院,无法由更专业的内分泌科医护人员对胰岛素泵的使用、胰岛素剂量的调整进行指导,进而影响了胰岛素泵组低血糖的发生率。在对患者满意度的调查中发现,多数不满意的患者主要是因为胰岛素泵操作相对复杂、佩戴不方便、经济费用较高。甘精胰岛素联合二甲双胍方案解决了以上问题,极大地提高了患者对治疗的依从性,医患配合程度更佳,效率更高,更符合人性化、个体化治疗的理念,值得临床推广和应用。

【参考文献】

- [1] 佚名.IDF全球糖尿病概览(第6版)中文版公布[J].中国全科医学, 2014, 26(9):3124.
- [2] 王小丽.影响社区糖尿病患者药物治疗依从性的因素及护理[J].现代实用医学, 2016, 28(1):114-115.
- [3] 张培元.肺结核诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2):70-74.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中华糖尿病杂志, 2014, 6(7):447-498.
- [5] 葛均波, 徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社, 2013:733-769.
- [6] 王长江.糖尿病的流行现状与预防[J].安徽医学, 2014, 35(10):1335-1337.
- [7] 荣艳, 尹冬梅, 凌敏, 等.糖尿病并肺结核与单纯肺结核患者临床分析比较[J].临床肺科杂志, 2014, 19(1):66-68.
- [8] 陆恩词, 朱颖蔚.肺结核合并糖尿病患者T淋巴细胞亚群及红细胞免疫功能的变化及意义[J].中国老年学杂志, 2017, 37(3):648-649.
- [9] 武剑, 舒薇, 李世元, 等.肺结核合并糖尿病流行现状及其危险因素研究进展[J].疾病监测与控制, 2015, 9(2):93-94.
- [10] 王科文, 来力伟, 南鹏飞.强化血糖控制治疗肺结核合并糖尿病患者疗效分析[J].临床肺科杂志, 2015, 20(2):210-213.
- [11] 王岫峥, 董丽娜.胰岛素不同给药方式治疗肺结核合并2型糖尿病的临床观察[J].临床肺科杂志, 2017, 22(12):2226-2229.
- [12] 母义明, 纪立农, 宁光, 等.二甲双胍临床应用专家共识[J].中国糖尿病杂志, 2014, 22(8):673-681.
- [13] 李黛, 刘云峰, 梁栋, 等.二甲双胍对LPS诱导THP1细胞所产生的相关炎症因子的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6):737-739.
- [14] Alhaider A A, Korashy H M, Sayed-Ahmed M M, et al. Metformin attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rat through modulation of oxidative stress genes expression[J]. Chem Biol Interact, 2011, 192(3):233-242.
- [15] UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33)[J]. Lancet, 1998, 352(9131):837-853.