

文章编号: 1672-3384 (2009) -01-0058-03

临床常见胰岛素及其类似物合理应用举例

【作者】 王波

中国人民解放军总医院药品保障中心 (北京 100853)

【中图分类号】 R977.15

【文献标识码】 B

胰岛素治疗的适应证有^[1]: ①1型糖尿病人, 由于自身胰岛 β 细胞功能受损, 胰岛素分泌绝对不足, 必须依赖外源性胰岛素治疗以维持生命; ②口服降糖药物失效的2型糖尿病人, 多已有较长时间的糖尿病病史, 且口服降糖药物血糖控制不佳, 测定自身胰岛素分泌水平很低; ③妊娠糖尿病及糖尿病合并妊娠的妇女, 妊娠期、分娩前后、哺乳期, 如血糖不能单纯通过饮食控制达到目标时, 需用胰岛素治疗, 禁用口服降糖药; ④糖尿病人合并急性感染、慢性重症感染(结核、病毒性肝炎等)、外伤、手术、急性心、脑血管梗塞等情况时应暂时或阶段性改用胰岛素治疗, 待病情平稳2~3周后改回原治疗方案; ⑤糖尿病人合并任何原因的慢性肝、肾功能不全者, 及其他原因(如对口服药物过敏)不能接受口服降糖药治疗者; ⑥明显消瘦的2型糖尿病患者, 适量胰岛素治疗有助于食物的吸收、利用, 增加体重; ⑦部分其他类型糖尿病人, 尤其是垂体性来源的肿瘤、胰腺疾病、 β 细胞功能缺陷致病者; ⑧新诊断的糖尿病人空腹血糖 $>10\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 为解除高血糖对胰岛 β 细胞的毒性作用, 提倡直接短期胰岛素强化治疗, 尽快控制血糖到正常范围, 以后酌情改用口服降糖药, 少数患者 β 细胞功能得以良好恢复, 甚至可以停用降糖药, 单纯饮食控制即可控制血糖在良好达标范围数年。

1 临床常见的胰岛素及其类似物

可供使用的胰岛素及其类似物有4种基本类型, 分别为速效、短效、中效和长效胰岛素及其类似物。每一种的起效速度和作用持续时间各不

相同, 其药代动力学特点见表1。

1.1 速效胰岛素

常见的有赖脯胰岛素和门冬胰岛素, 两者皮下注入糖尿病患者体内后, 迅速发挥作用, 达峰时间和作用时间均较短, 是一类是用于解决餐后高血糖状态的一类胰岛素。赖脯胰岛素和门冬胰岛素结构上的区别在于: 赖脯胰岛素是将天然人胰岛素B链第28、29位的赖氨酸与脯氨酸互换位置, 而门冬胰岛素是将人胰岛素B链第28位的脯氨酸用天门冬氨酸置换, 其余的分子结构均未改变^[3]。

1.2 短效胰岛素

此类胰岛素系生物合成人胰岛素(诺和灵R等), 该类药物起效时间较速效胰岛素慢, 作用时间稍长, 也适合餐后血糖稍高的患者。

1.3 中效胰岛素

主要有精蛋白生物合成人胰岛素注射液(诺和灵N)等, 该类胰岛素作用时间长, 无明显的作用高峰, 不用来解决餐后血糖高的问题, 主要用于补充体内的基础胰岛素, 因此, 皮下注射的时间可以选择在早上或晚睡前, 若在晚睡前注射, 需要预防夜间低血糖的发生。

1.4 长效胰岛素

代表药物有甘精胰岛素和地特胰岛素, 该类药物与中效胰岛素相比, 作用时间更长, 作用更加平稳, 也用于补充基础胰岛素, 可固定于每日任何时间注射。

1.5 预混胰岛素

此类药物有诺和灵30R、诺和灵50R、诺和锐30等。此类药物是短效或速效胰岛素与中效胰岛素成分的混合制剂, 使用时需要先混匀再注射,

表1 常见胰岛素及类似物制剂的药动学特点^[2]

胰岛素	起效时间 (min)	达峰时间 (h)	维持时间 (h)
门冬胰岛素	5~15	1~1.5	3~3.5
生物合成人胰岛素注射液	<30	1.5~2.5	7~8
胰脯胰岛素注射液	15	约0.5	5
精蛋白生物合成人胰岛素注射液	90	4~12	24
甘精胰岛素	30	—	48
精蛋白生物合成人胰岛素(30R)注射液	<30	2~8	24
精蛋白生物合成人胰岛素(50R)注射液	<30	1.5~2.5	24
门冬胰岛素30注射液	10~20	1~4	24
普通胰岛素	10~30	0.25~0.5	0.5~1

30或50的含义是指药液中所含短效或速效的成分占总量的30%或50%，其余成分即为中效成分。该类药物即能利用短效或速效胰岛素解决餐后高血糖，又有中效胰岛素延长血糖控制时间，因此，临床使用非常广泛。

2 胰岛素及其类似物合理应用举例

2.1 合理应用案例1

2.1.1 基本资料 患者男性，2型糖尿病病史4年，42岁，身高174cm，体重83Kg。肝肾功能正常。长期血糖控制不佳，2007年12月改为胰岛素治疗，目前降糖治疗方案为诺和灵30R，皮下注射，早餐前20u，晚餐前16u，盐酸二甲双胍片0.5g，口服，tid。血糖控制水平不佳，空腹血糖(FBG)波动于6~8mmol·L⁻¹，晚餐前血糖波动于8~10mmol·L⁻¹。患者为控制晚餐前血糖，自行将早餐前胰岛素用量增加至24u，随后，频发午餐前低血糖，最低达2.0mmol·L⁻¹，晚餐前血糖较前未见明显下降。

2.1.2 原因分析及解决方案 预混胰岛素是目前最为常用的胰岛素治疗模式，其既能控制餐后高血糖又能延长血糖控制时间。此种治疗模式一般采取每日2次皮下注射，往往根据空腹血糖调整晚餐前胰岛素用量，根据晚餐前血糖调整早餐前胰岛素用量。由于每日给药2次而进食3餐，因此该方案最大的不足之处是午餐后的高血糖不易控制。因此，采用此方案治疗的患者必须配合严

格的饮食控制才能发挥胰岛素的最佳疗效。患者为解决晚餐前高血糖而盲目增加早餐前胰岛素剂量是错误的，主要原因为不清楚晚餐前血糖高的原因所在。盲目增加胰岛素剂量，只会增加低血糖风险，而无益于晚餐前血糖的控制。

患者晚餐前血糖控制不佳，首先应该了解患者午餐的进食情况，若患者午餐进食量多且餐后无适当活动，就会造成晚餐前血糖偏高。解决方法一：嘱患者午餐减少进食量或餐后适当运动；方法二：增加午餐时的口服药物，例如加用阿卡波糖片50mg或餐时血糖调节剂。

2.2 合理应用案例2

2.2.1 基本资料 患者女性，48岁，确诊糖尿病2年，有糖尿病家族史。因血糖控制欠佳，改用胰岛素治疗2月。目前降糖治疗方案为优泌林R早餐前20u，午餐前10u，晚餐前14u，晚睡前优泌林N6u；自我血糖测定：FBG10~15mmol·L⁻¹，午餐前4~8mmol·L⁻¹，晚餐前8~10mmol·L⁻¹，晚睡前6~8mmol·L⁻¹。

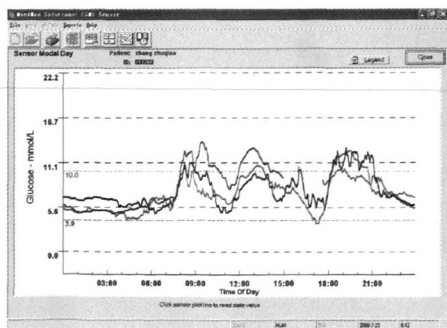
2.2.2 原因分析及解决方案 患者采用白天3针短效胰岛素加夜间1针中效胰岛素强化治疗方案，但血糖仍然控制不佳。现血糖谱的特点是：早餐前空腹血糖控制较差，午餐前和睡前血糖尚可，晚餐前血糖也稍高。此种治疗方案作为一种强化治疗方案，常见于1型糖尿病患者、胰岛细胞功能衰竭严重或控制较差的2型糖尿病患者。患者需要监测每

餐前血糖以评价上一餐前胰岛素剂量合适与否。例如：午餐前血糖高，可以增加早餐前胰岛素用量；晚餐前出现了低血糖，可以减少午餐前的胰岛素用量。但空腹血糖的调整稍复杂，需要判断患者出现了夜间低血糖还是患者有黎明现象。夜间低血糖可以导致早晨空腹反应性高血糖；黎明现象是指糖尿病患者在夜间血糖控制平稳即无低血糖的情况下，于清晨出现的高血糖状态或维持正常血糖所需胰岛素输注量明显增加的现象。

在调整治疗方案前首先应该先了解患者夜间又没有低血糖发生，建议患者监测夜间2~3点的血糖水平，如果有低血糖发生，则应该首先减少晚餐前胰岛素剂量4~6u，观察3d空腹血糖水平，再进行胰岛素用量的调整。如果患者夜间没有低血糖发作，则需要增加中效胰岛素用量2~4u，观察空腹血糖水平再做调整。如果将早餐前空腹血糖水平调整较好，可以将午餐前的胰岛素用量增加2~4，以降低晚餐前血糖。睡前血糖尚可，无需调整晚餐前血糖。

2.3 合理应用案例3

2.3.1 基本资料 患者男性，82岁，糖尿病病史26年，同时合并有冠心病、高血压等病史。使用胰岛素治疗多年，自理能力较差，饮食控制严格。目前降糖治疗方案为瑞格列奈早餐前2mg，午餐前3mg，晚餐前2mg，甘精胰岛素36u，早餐前皮下注射。自测空腹血糖波动于 $5.9 \sim 6.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，餐后血糖 $10 \sim 14 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。行动态血糖监测如图所示：



2.3.2 原因分析及解决方案 患者的血糖特点是：空腹血糖较好，餐后血糖在使用较大剂量的瑞格列奈的情况下，仍然控制不理想。甘精胰岛素是目前临床上广泛使用的长效胰岛素，用于补充患者基础胰岛素。其作用时间可达24~48h，是目前作用时间最长的胰岛素，但该种胰岛素没有作用高峰，适用于基础胰岛素分泌不足、进餐对血糖影响不大的患者。但该患者进餐对血糖的影响较大，不太适合此种治疗方案。

可以考虑为患者实行分餐，将每天3餐改为每天3主餐、3副餐，将主餐的一半碳水化合物分配至副餐时服用。口服药物在主餐前服用，这样就可以避免每餐引起的高血糖。这种方法较为繁琐，患者往往依从性较差。对于该老年患者，有充足的时间合理安排饮食，可以进行尝试。还可以调整患者的胰岛素治疗方案：换甘精胰岛素为预混胰岛素或联合甘精胰岛素和门冬胰岛素治疗，前者每日需要皮下注射2次，虽可以有效控制患者餐后高血糖，但其容易引起夜间和午餐前的低血糖，对于合并有多种危险因素的老年患者风险较大；后者需要每日皮下注射4针胰岛素，对于高龄且自理能力较差的患者也有一定难度。单独使用胰岛素或配合非磺脲类胰岛素促泌剂长期应用可能会增加患者体重，在患者肝肾功能允许的情况下可适当补充盐酸二甲双胍治疗，该药物既可以减轻体重，又可以减少胰岛素用量。

总结

胰岛素及其类似物是治疗糖尿病的强有力武器，目前市场上流通的胰岛素种类繁多，不同的患者都应该接受个体化的治疗方案。医生在为患者选择治疗方案时应该熟悉所用胰岛素的作用特点，在最大限度地避免低血糖的情况下，发挥胰岛素的最大疗效。

【参考文献】

- [1] 胡绍文，郭瑞林. 实用糖尿病学. 人民军医出版社，2005年
- [2] 钱荣立. 糖尿病临床指南. 北京医科大学出版社，2000年
- [3] 赵明. 胰岛素类似物的研究和临床应用. 肠内和肠外营养，2006，13（2）：113-116