

· 临床研究 ·

两种胰岛素强化治疗方案在 2 型糖尿病合并恶性肿瘤患者放化疗期的对比研究

南映瑜, 陈 瑜, 黄 恬, 钟艺华, 张宇琳, 龙 波
(重庆市肿瘤研究所内科 400030)

摘要:目的 比较甘精胰岛素联合门冬胰岛素(G+A)与门冬胰岛素 30 多次皮下注射(MSII)治疗 2 型糖尿病合并恶性肿瘤患者化疗及放疗期的疗效及安全性。方法 将 71 例患者随机分为两组:G+A 组 36 例,MSII 组 35 例,比较两组患者治疗前、后血糖变化、血糖达标时间、胰岛素用量、低血糖发生率及放化疗并发症的发生率。结果 G+A 组血糖控制效果优于 MSII 组($P < 0.01$),低血糖及放化疗并发症发生率低于 MSII 组($P < 0.01$),血糖达标时间较 MSII 组缩短($P < 0.01$)。结论 G+A 治疗 2 型糖尿病合并恶性肿瘤患者化疗及放疗期的血糖控制平稳,安全,达标迅速。

关键词:糖尿病,2 型;强化治疗;恶性肿瘤;门冬胰岛素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.28.016

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)28-2943-02

A comparison of two kinds of insensive insulin treatment in radiotherapy and chemotherapy of type 2 diabetes with malignant tumor

Nan Yingyu, Chen Yu, Huang Tian, Zhong Yihua, Zhang Yulin, Long Bo

(Department of Internal Medicine, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of insulin glargine united with Insulin aspart(G+A) with multiple subcutaneous injections by premixed insulin aspart 30(MSII) in radiotherapy and chemotherapy of type 2 diabetes with malignant tumor. **Methods** Seventy-one patients were randomly divided into G+A group and MSII group. We compared blood glucose level before and after treatment, the time needed for the same glycemia control, the dose of insulin for daily use, frequency of hypoglycemia and the incidence of complication. **Results** The blood glucose was controlled better in G+A group than MSII group($P < 0.01$), frequency of hypoglycemia and the incidence of complication were all significantly lower in G+A group than MSII group($P < 0.01$), the time needed for the same glycemia control was significantly shorter in G+A group than MSII group($P < 0.01$). **Conclusion** The blood glucose is controlled steadily, safely and quickly by insulin glargine united with Insulin aspart in radiotherapy and chemotherapy of type 2 diabetes with malignant tumor.

Key words: diabetes mellitus, type 2; intensification therapy; malignant tumor; Insulin aspart

随着糖尿病患病率的不断增高,糖尿病合并恶性肿瘤的患者也日渐增多。据统计,大约有 8%~18% 的恶性肿瘤患者患有糖尿病,糖尿病及恶性肿瘤已成为全球性的健康威胁^[1-2]。而多数恶性肿瘤患者均需要进行疗程不等的化疗及放疗来控制肿瘤的生长,由于糖尿病患者存在以高血糖为主的代谢紊乱,化疗及放疗过程中发生感染等并发症的发生率明显增高,因此,良好的血糖控制是预防 2 型糖尿病合并恶性肿瘤患者化疗及放疗并发症,增加疗效,改善预后的关键。本文通过对本院 2 型糖尿病合并恶性肿瘤患者化疗及放疗过程中应用甘精胰岛素联合门冬胰岛素与门冬胰岛素 30 多次皮下注射的比较,探讨血糖控制的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2008 年 3 月至 2011 年 8 月住院治疗的 2 型糖尿病合并恶性肿瘤进行化疗及放疗的患者 71 例,其中肺癌 24 例,乳腺癌 22 例,肝癌 7 例,结直肠癌 7 例,恶性淋巴瘤 5 例,子宫内膜癌 3 例,鼻咽癌 3 例。全部观察对象均符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准,拟进行化放疗或正处于化放疗期。随机分为两组,甘精胰岛素联合门冬胰岛素(G+A)组 36 例,其中男 20 例,女 16 例,年龄(55.2 ± 12.0)岁;门冬胰岛素 30 多次皮下注射(MSII)组 35 例,其中男 21 例,女 14 例,年龄(54.1 ± 12.2)岁。全部患者肝功能、肾功能、电解质等均正常。

1.2 方法 两组患者入选时测定空腹血糖(FBG)及餐后 2 h

血糖(2 h PG),糖化血红蛋白(HBA1C),体质指数(BMI),肝肾功能及癌胚抗原(CEA)。两组患者间年龄、性别、FBG、2 h PG、HBA1C、BMI 及 CEA 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。G+A 组用睡前皮下注射一次甘精胰岛素加三餐前皮下注射门冬胰岛素(诺和锐),MSII 组采用早、中、晚餐前皮下注射门冬胰岛素 30(诺和锐 30),中餐前剂量为 4~8 U。每日监测餐前、餐后 2 h 及睡前 10:00 血糖。部分患者加测凌晨 2:00 血糖。

1.3 观察指标 以早晨 FBG 6.0~8.0 mmol/L、2 h PG < 11 mmol/L、睡前血糖小于 10 mmol/L 为控制目标。如血糖小于 4.0 mmol/L,无论有无症状均定为低血糖。观察两组患者 FBG、2 h PG 及睡前血糖水平、胰岛素用量、血糖达标时间、低血糖发生率、放化疗并发症发生率等,观察期至本疗程化疗或放疗结束,时间 3~8 周。

1.4 统计学处理 所有观察结果计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS10.0 统计软件进行分析,治疗前、后比较用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖控制情况 两组患者治疗后 FBG 及 2 h PG 水平明显低于治疗前($P < 0.01$)。治疗后 G+A 组 FBG 及 2 h PG 水平明显低于 MSII 组($P < 0.01$),见表 1。

2.2 其他指标检测结果 G+A 组的血糖达标时间、胰岛素用量、低血糖发生率、放化疗并发症发生率等指标均优于 MSII

组 ($P < 0.01$), 见表 2~3。

表 1 两组患者治疗前、后 FBG 和 2 h PG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	FBG		2 h PG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
G+A 组	36	15.6±4.6	6.8±1.8	19.2±4.9	8.0±2.4
MSII 组	35	14.8±4.2	8.0±2.5	18.0±5.1	9.6±2.8

表 2 两组患者血糖达标时间、胰岛素用量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血糖达标时间(d)	胰岛素用量(U/d)
G+A 组	36	10±3	57.2±6.3
MSII 组	35	15±4	52.3±7.0

表 3 两组患者低血糖发生率、放化疗并发症发生率比较 (%)

组别	n	低血糖发生率	放化疗并发症发生率
G+A 组	36	8.9	16.5
MSII 组	35	16.8	21.2

3 讨论

随着人们生活水平的提高及生活方式的改变,糖尿病的发生率逐年升高,而糖尿病合并各种恶性肿瘤的患病率也在增加。据统计,糖尿病合并恶性肿瘤患者的 5 年生存率仅为 30%,而非糖尿病恶性肿瘤患者可达 50% 以上^[3]。因此,良好的血糖控制是提高糖尿病合并恶性肿瘤患者生存率的重要手段之一。由于 2 型糖尿病主要以胰岛素分泌缺陷或胰岛素抵抗致血糖升高为主要特征,其长期高血糖可作为营养基促进肿瘤细胞的生长^[4]。同时,糖尿病患者存在免疫功能紊乱,免疫监视作用减弱,使得突变细胞能逃逸宿主的免疫监视而继续存活,增生及诱发恶性肿瘤^[5-6]。因此,2 型糖尿病合并恶性肿瘤患者在化疗或放疗期间必须控制以高血糖为主的代谢紊乱,才能使放化疗顺利进行,达到预期的疗效,从而提高生存率^[7]。而在放化疗期间,经常需应用糖皮质激素,其进一步增加胰岛素抵抗,抑制胰岛素合成及分泌,使餐后血糖升高。所以,治疗上应给予基础和餐时胰岛素,且剂量为既往剂量的 2~3 倍^[8-9]。甘精胰岛素是一种模拟人生理胰岛素分泌的长效胰岛素类似物^[10]。它在胰岛素 A 链 21 位的门冬氨酸换成甘氨酸,并在 B 链 C 末端加两分子精氨酸,使等电点偏酸性,在生理 pH 体液中溶解度降低,皮下注射后局部形成微沉淀,缓慢分解吸收^[11]。这些微沉淀在较长的时间里持续、稳定的释放胰岛素单体。其作用时间可持续 24 h,没有明显的峰值,提供了相当恒定的基础胰岛素供应,使血糖平稳,低血糖的发生率低^[12-13]。门冬胰岛素(诺和锐)为速效胰岛素类似物,其在胰岛素 B 链 28 位的脯氨酸换成门冬氨酸,使其六聚体或二聚体迅速解离成单体发挥作用。达峰时间短,更符合生理性胰岛素分泌。与甘精胰岛素二者结合控制血糖疗效显著。

本研究显示,在 2 型糖尿病合并恶性肿瘤患者化疗及放疗过程中应用甘精胰岛素联合门冬胰岛素治疗,控制血糖效果明显好于门冬胰岛素 30 多次 MSII,同时使血糖达标时间明显缩

短,低血糖及放化疗并发症的发生率降低,该方法是一种经济、安全、可靠的理想强化治疗方案,可作为 2 型糖尿病合并恶性肿瘤患者化疗及放疗期的常规治疗手段。

参考文献:

- [1] Vinikoor LC, Long MD, Keku TO, et al. The association between diabetes, insulin use, and colorectal cancer among whites and african americans[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(14): 1239-1242.
- [2] Seow A, Yuan JM, Koh WP, et al. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer in the Singapore Chinese Health Study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(2): 135-138.
- [3] 王煜, 李秀均. 恶性肿瘤合并糖尿病化疗期间血糖控制策略[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 12-18.
- [4] Jamal MM, Yoon EJ, Vega KJ. Diabetes mellitus as a risk factor for gastrointestinal cancer among American veterans. Diabetes mellitus as a risk factor for gastrointestinal cancer among American veterans[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(42): 5274-5278.
- [5] Kuriki K, Himse K, Tajima K. Diabetes and cancer risk for all and specific sites among Japanese men and women [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2007, 16(1): 83-89.
- [6] Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women[J]. *JAMA*, 2005, 293(2): 194-202.
- [7] Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(1): 276-280.
- [8] Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(2): 276-280.
- [9] 郎江明, 魏爱生. 糖尿病强化治疗学[M]. 广州: 广东科技出版社, 2005: 143-148.
- [10] Hamann A, Matthaer S, Rosak C, et al. A randomized clinical trial comparing Breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(6): 1738-1744.
- [11] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 785-790.
- [12] Hirsch IB, Bode BW, Garg S, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion(CSII) of Insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 Diabetic patients previously treated with CSII[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(3): 533-538.
- [13] 姜文清, 杨丽萍. 长效基础胰岛素类似物甘精胰岛素[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(6): 778-781.

(收稿日期: 2012-02-09 修回日期: 2012-04-09)