

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.22.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211102.1439.002.html\(2021-11-03\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211102.1439.002.html(2021-11-03))

无针注射甘精胰岛素对 2 型糖尿病的控糖效果及胰岛 β 细胞功能的影响*

时永强,丁燕,丁丽萍

(宁夏回族自治区石嘴山市第二人民医院内分泌科 753000)

[摘要] **目的** 探讨无针注射甘精胰岛素对 2 型糖尿病的控糖效果及胰岛 β 细胞功能的影响。**方法** 选取 2018 年 10 月至 2020 年 10 月在该院住院的 2 型糖尿病患者 100 例为研究对象,分为无针组和有针组,每组 50 例。有针组采用胰岛素笔注射甘精胰岛素治疗,无针组采用无针注射器注射甘精胰岛素治疗,均治疗 3 个月。比较两组治疗前后血糖水平[空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)]、胰岛素用量、胰岛 β 细胞功能[空腹胰岛素(FINS)、C 肽(CP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血糖波动[血糖标准差(SD)、血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)],以及不良反应发生率。**结果** 无针组治疗后 FPG、2hPG、胰岛素用量、HbA1c 均明显低于有针组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后 FINS、CP 明显高于治疗前,HOMA-IR 明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后 SD、MAGE、MODD 明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。无针组不良反应总发生率 14.00%明显低于有针组 32.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 无针注射甘精胰岛素对 2 型糖尿病患者有较高的临床价值。

[关键词] 2 型糖尿病;胰岛素注射;无针注射**[中图分类号]** R232 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)22-3883-04

Effect of insulin glargine by needle-free injection on glucose control effect and islet β -cell function in type 2 diabetes mellitus*

SHI Yongqiang, DING Yan, DING Liping

(Department of Endocrinology, Shizuishan Municipal Second People's Hospital, Shizuishan, Ningxia 753000, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of insulin glargine by needle-free injection on glucose control effect in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its effect on islet β -cell function. **Methods** One hundred inpatients with T2DM hospitalized in this hospital from October 2018 to October 2020 were selected as the research subjects and divided into the needle-free group and needle group, 50 cases in each group. The needle group adopted the insulin pen to inject insulin glargine, and the needle-free group adopted the needle-free syringe to inject insulin glargine. Both groups were treated for 3 months. The blood glucose levels (FPG), 2hPG, insulin dosage, insulin β cell function (FINS, CP, HOMA-IR, HbA1c) and blood glucose fluctuation (SD, MAGE, MODD) before and after treatment were compared between the two groups. The incidence rates of adverse reactions were also compared. **Results** FPG, 2hPG, insulin dose and HbA1c after treatment in the needle-free group were significantly lower than those in the needle group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). FINS and CP after treatment in the two groups were significantly higher than those before treatment, HOMA-IR was significantly lower than that before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). SD, MAGE and MODD after treatment in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total incidence rate of adverse reactions in the needle-free group was 14.00%, which was significantly lower than 32.00% in the needle group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Insulin glargine by needle-free injection has high clinical value in the patients with T2DM.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; insulin injection; needle-free injection

* 基金项目:宁夏回族自治区卫生计生重点研究课题项目(2018-NW-078)。 作者简介:时永强(1982-),主治医师,硕士,主要从事糖尿病及并发症的诊疗研究。

糖尿病是一种以胰岛功能减退、胰岛素抵抗为特征的慢性终身性疾病,可能引起高血糖、脂肪及蛋白质等一系列代谢紊乱综合征,严重影响患者身体健康及生活质量^[1]。糖尿病在国际上通常分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠期糖尿病及其他特殊类型糖尿病 4 种类型,其中 2 型糖尿病约占糖尿病总人数的 95%^[2]。血糖的控制是首要问题,胰岛素治疗作为当前临床用于糖尿病治疗的重要方式,有着较好的控糖效果,但鉴于当前临床胰岛素注射方式多样,不同注射方式可能影响患者控糖效果^[3]。无针注射器作为一种不同于传统注射针头穿刺皮肤给药的新型注射装置,可通过压力产生高压将药物以喷射方式注入皮下,其已在疫苗接种、手汗症患者治疗、美容药物注射等方面有了较为广泛的应用,可能有比传统有针注射更高的应用价值^[4]。本研究探讨无针注射甘精胰岛素对 2 型糖尿病的控糖效果及胰岛 β 细胞功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月至 2020 年 10 月在本院住院的 100 例 2 型糖尿病患者为研究对象,分为无针组和有针组,每组 50 例。纳入标准:(1)参照《中国 2 型糖尿病防治指南》^[5] 诊断标准;(2)年龄 30~70 岁;(3)病程大于或等于 3 年,且每天接受稳定的甘精胰岛素治疗大于或等于 1 年。排除标准:(1)近 6 个月内发生严重心血管事件;(2)治疗期间同时应用激素或免疫抑制剂,且存在免疫力缺陷或低下;(3)既往有肝肾功不全病史;(4)合并严重水电解质紊乱、良恶性肿瘤、血液系统疾病;(5)因精神疾病或其他原因无法配合本次研究;(6)1 型糖尿病、妊娠期糖尿病或其他类型糖尿病。本研究经医院伦理委员会批准(20180420-3),患者及家属知情同意。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 患者一般资料比较

指标	无针组($n=50$)	有针组($n=50$)	χ^2/t	P
性别(n)			0.372	0.542
男	28(56.00)	31(62.00)		
女	22(44.00)	19(38.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	53.24 \pm 5.23	52.89 \pm 4.67	0.353	0.725
病程($\bar{x}\pm s$,年)	6.18 \pm 2.13	6.07 \pm 2.32	0.247	0.806
体重指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.01 \pm 2.10	24.93 \pm 1.96	0.197	0.844
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	143.45 \pm 22.14	141.56 \pm 22.31	0.425	0.672
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	84.67 \pm 9.87	83.86 \pm 9.74	0.413	0.681

1.2 方法

基础治疗:所有患者在入院后进行全身检查,同时对其进行宣教,使其规范生活方式,能更好地配合治疗;分组治疗前先给予患者胰岛素强化治疗 3 d,均于三餐前 30 min 进行腹部皮下注射,注射剂量 0.5 IU \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,3 d 后进行分组治疗,以 3 个月为 1 个疗程,治疗 1 个疗程后对疗效进行评价。有针组:采用胰岛素笔注射甘精胰岛素(珠海联邦制药股份有限公司,国药准字 S20160009,生产批号 20161223),起始剂量与强化治疗后基础胰岛素剂量相同,3 d 后根据血糖水平进行调整。无针组:采用无针注射器(中国北京快舒尔公司,QS-M 型)注射甘精胰岛素,起始剂量为强化治疗后基础胰岛素剂量的 70%,3 d 后根据血糖水平进行调整。

1.3 观察指标

(1)比较两组治疗前后血糖水平及胰岛素用量。分别抽取两组治疗前后空腹、餐后 2 h 静脉血 5 mL,离心后采取葡萄糖氧化酶偶联比色法检测空腹血糖

(FPG)及餐后 2 h 血糖(2hPG)水平。(2)比较两组治疗前后胰岛 β 细胞功能。将患者治疗前后空腹静脉血离心后采用全自动化学发光法检测空腹胰岛素(FINS)、C 肽(CP)水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),数值越高表明其胰岛素抵抗越严重;采用免疫抑制透射比浊法检测血清糖化血红蛋白(HbA1c)水平。(3)比较两组患者治疗前后血糖波动情况,选择动态血糖监测仪在治疗前后分别测定患者血糖水平,每次测量均连续监测 3 d,每天 8 个时间段(早餐前 30 min、早餐后 2 h、午餐前 30 min、午餐后 2 h、晚餐前 30 min、晚餐后 2 h、睡前 30 min、凌晨 3 点),根据血糖动态监测结果计算两组血糖标准差(SD)、血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)。(4)比较两组治疗期间不良反应发生情况,主要包括疼痛^[6]、注射处皮肤反应^[7]、漏液、低血糖。检测仪器采用 ADVIA 2400 全自动生化仪(德国西门子股份公司),MMT-722 动态血糖监测仪(美国美敦力公司)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖水平及胰岛素用量比较

无针组治疗后 FPG、2hPG、胰岛素用量均明显低于有针组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后血糖水平及胰岛素用量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		胰岛素用量(IU/d)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
无针组	50	10.42±2.18	6.76±0.87*	12.92±2.04	8.37±1.14*	21.46±3.67	15.21±3.14*
有针组	50	10.10±1.86	7.28±0.91*	13.07±2.11	9.24±1.06*	20.87±4.01	18.67±3.23*
t		0.790	2.921	0.361	3.952	0.767	5.431
P		0.432	0.004	0.729	<0.001	0.445	<0.001

* : $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.2 两组治疗前后血糖波动情况

两组治疗后 SD、MAGE、MODD 水平明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗前后各指标组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后 FINS、CP 水平明显高于治疗前,HOMA-IR 明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.3 两组治疗前后胰岛素 β 细胞功能比较

无针组治疗后 HbA1c 水平明显低于有针组,差

2.4 两组不良反应发生情况

无针组不良反应总发生率 14.00%明显低于有针组 32.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 3 两组治疗前后血糖波动情况($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	n	SD		MAGE		MODD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
无针组	50	6.74±1.24	2.25±0.54*	8.86±1.34	3.24±0.78*	5.24±0.89	2.35±0.51*
有针组	50	7.01±1.34	2.31±0.51*	8.76±1.53	3.41±0.67*	5.22±0.77	2.41±0.53*
t		1.046	0.571	0.348	1.169	0.120	0.577
P		0.298	0.569	0.729	0.245	0.905	0.565

* : $P < 0.05$,与治疗前比较。

表 4 两组治疗前后胰岛素 β 细胞功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	无针组 (n=50)	有针组 (n=50)	t	P
FINS(IU/L)				
治疗前	6.23±0.74	6.19±0.67	0.283	0.778
治疗后	9.23±1.46*	8.87±1.29*	1.307	0.194
HOMA-IR				
治疗前	4.75±0.75	4.68±0.61	0.512	0.610
治疗后	1.98±0.35*	2.08±0.41*	1.312	0.193
HbA1c(%)				
治疗前	9.67±1.41	9.72±1.43	0.176	0.861
治疗后	6.88±1.15*	7.41±1.21*	2.245	0.027
CP(ng/mL)				
治疗前	1.16±0.24	1.20±0.28	0.767	0.445
治疗后	1.44±0.31*	1.38±0.38*	0.865	0.389

* : $P < 0.05$,与治疗前比较。

表 5 两组不良反应发生情况[n(%)]

组别	n	疼痛	注射处 皮肤反应	漏液	低血糖	合计
无针组	50	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	3(6.00)	7(14.00)
有针组	50	5(10.00)	4(8.00)	4(8.00)	3(6.00)	16(32.00)
χ^2						4.574
P						0.032

3 讨论

随着社会发展,人们生活方式改变,我国糖尿病患病率逐步升高。据 WHO 预测,到 2025 年全世界糖尿病患者将达到 3 亿人,因而加强对糖尿病患者有效治疗方案的研究已成为临床重要课题^[8]。目前无针注射技术已基本成熟,涉及各个领域,并取得了一定研究成果,也有不少研究证实无针注射速效及短效胰岛素能有效控制餐后血糖^[9-10]。但目前对于其

是否有长期、稳定的降糖效果还未可知。

本研究显示,无针组治疗后 FPG、2hPG、胰岛素用量均明显低于治疗前及有针组,提示无针注射器可在长期有效控糖的同时减少胰岛素注射量,节省了医疗成本。两组均在分组治疗前进行 3 d 强化治疗,使血糖控制在一定水平。机体的血糖水平一般受术后胰岛功能的影响,当胰岛素与其受体结合后会使得细胞膜的葡萄糖通道打开,让细胞外的葡萄糖转运到细胞内,再把葡萄糖变成糖原的形式储存起来,从而降低机体血糖水平。无针注射将甘精胰岛素喷射入皮肤后药物会因为高速射流使胰岛素瞬间穿透皮肤,在皮下以类圆锥形均匀分布,从而增加吸收面积,药物沿机体缝隙均匀分布吸收更快,药物利用率更高,而甘精胰岛素在注射入人体后通过模拟人体胰岛素功能,促使组织、细胞对葡萄糖的摄取和利用增加,加速葡萄糖合成为糖原,进而减少患者血液中葡萄糖浓度,且因为无针操作下药物的高利用性,注射入机体的胰岛素能更好地促进葡萄糖转化,从而使得血糖控制效果更好^[11]。而传统胰岛素笔注射会使药物在皮下形成一个直径约为 5 mm 的不规则水滴,被周围毛细血管吸收的时间会更长,药物利用率相对较低,因对血糖的控制效果略弱于无针注射。糖尿病患者多为肥胖,脂肪组织血流降低会延迟传统注射时胰岛素的吸收,但无针注射使得药物在皮下呈弥散方式吸收,通过加大吸收面积来提高机体对药物的吸收速度,有效减少后期胰岛素注射剂量^[12],这与王莹等^[13]的研究相一致。

无针组治疗后 HbA1c 水平明显低于治疗前及有针组,两组治疗后 FINS、CP 水平明显高于治疗前,HOMA-IR 水平明显低于治疗前,提示无针注射在改善血糖的同时不会影响胰岛素 β 细胞正常功能的恢复。HbA1c 可反映患者 2~3 个月平均血糖变化,无针注射后患者平均水平明显更低,表明无针注射甘精胰岛素有更长期、稳固的治疗效果^[14]。CP 作为一种具有 31 个氨基酸的内源性多肽,其前体胰岛素原的肽链在胰岛中断裂形成 CP 和 FINS,因而对 FINS 水平表达有协同作用。甘精胰岛素注入人体后可模拟生理性基础胰岛素分泌,具有平稳、无峰值的特点,从而促进患者胰岛 β 细胞功能的恢复,两种注射方式并不影响其对胰岛 β 细胞功能的改善效果。

两组治疗后 SD、MAGE、MODD 水平明显低于治疗前,两组治疗前后 SD、MAGE、MODD 水平组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。血糖波动可加速并发症发展,损害胰岛素分泌功能,但本研究显示无针注射并没有明显增加血糖波动的发生,这可能是由于无针注射被喷射入皮下,可缓慢稳定发挥作用,保持原有代谢特征,从而更加稳定地控制血糖^[15]。

无针组不良反应总发生率 14.00% 明显低于有针组 32.00%。无针注射喷出的射流极细,在皮肤表面留下的创伤比传统胰岛素笔更小,因此对神经末梢的刺激更小,疼痛感减轻,且注射后短时间的停留能增加胰岛素吸收,减少漏液的发生。注射后偶有红点、瘀斑,但弥散后可尽快吸收,不会增加不良反应,这与谢晓敏等^[16]的研究相符。

综上所述,无针注射甘精胰岛素可改善 2 型糖尿病患者血糖水平,减少胰岛素注射量,提高药物利用率,在改善胰岛 β 细胞功能的同时减少不良反应发生,值得临床推广。

参考文献

- [1] VERMA S, MATHEW V, FARKOUH M E. Targeting inflammation in the prevention and treatment of type 2 diabetes[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(21):2402-2404.
- [2] MAHAJAN A, WESSEL J, WILLEMS S M, et al. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes[J]. Nat Genet, 2018, 50(4):559-571.
- [3] 何媛. 不同胰岛素给药方法治疗糖尿病的疗效观察[J]. 中国急救医学, 2018, 38(1):133.
- [4] 顾仁莲, 孙岩, 张薇. 无针注射器(QS-M)相对于胰岛素笔治疗糖尿病的疗效评价[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(2):183-184.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [6] REICH A, RIEPE C, ANASTASIADOU Z, et al. Itch assessment with visual analogue scale and numerical rating scale: determination of minimal clinically important difference in chronic itch[J]. Acta Derm Venereol, 2016, 96(7):978-980.
- [7] 纪立农, 郭晓惠, 黄金, 等. 中国糖尿病药物注射技术指南(2016 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(2):79-105.
- [8] 吴毅, 吴军发. 运动疗法防治 2 型糖尿病作用机制的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 7(3):184-186.
- [9] 钟诚, 汪丽萍. 复方利多卡因乳膏超前镇痛在低压无针注射器瘢痕内注射中的应用[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(2):190-192. (下转第 3891 页)

- ring growth factor-131 on cystatin C concentrations[J]. *Int Med Res*, 2010, 38(4):1365-1373.
- [6] IX J H, SHLIPAK M G, CHERTOW G M, et al. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease; data from the heart and soul study[J]. *Circulation*, 2007, 115(2):173-179.
- [7] SHLIPAK M G, SAMAK M J, KATZ R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(20):2049-2060.
- [8] NICCOLI G, CONTE M, DELLA B R, et al. Cystatin C is associated with an increased coronary atherosclerotic burden and a stable plaque phenotype in patients with ischemic heart disease and normal glomerular filtration rate[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198(2):373-380.
- [9] ZHAO R, LI Y, DAI W. Serum cystatin C and the risk of coronary heart disease in ethnic Chinese patients with normal renal function[J]. *Lab Med*, 2016, 47(1):13-19.
- [10] WU H, DU Q, DAI Q, et al. Cysteine protease cathepsins in atherosclerotic cardiovascular diseases[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(2):111-123.
- [11] MULVEY C K, MCNEILL A M, GIRMAN C J, et al. Differential associations of oral glucose tolerance test-derived measures of insulin sensitivity and pancreatic- β -cell function with coronary artery calcification and microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1):327-332.
- [12] KIM J J, HWANG B H, CHOI I J, et al. A prospective two-center study on the associations between microalbuminuria, coronary atherosclerosis and long-term clinical outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus; evaluation by coronary CT angiography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 31(1):193-203.
- [13] OZYOL A, YUCEL O, EGE M R, et al. Microalbuminuria is associated with the severity of coronary artery disease independently of other cardiovascular risk factors[J]. *Angiology*, 2012, 63(6):457-460.
- (收稿日期:2021-04-11 修回日期:2021-09-11)
-
- (上接第 3886 页)
- [10] JIANG J, RAMOS S J, BANGALORE P, et al. Integration of needle-free jet injection with advanced electroporation delivery enhances the magnitude, kinetics, and persistence of engineered dna vaccine induced immune responses[J]. *Vaccine*, 2019, 37(29):3832-3839.
- [11] 武全莹, 郭立新. 胰岛素无针注射的研究进展[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2019, 39(3):178-181.
- [12] 黄若蓁, 陈骏, 陈向东. 无针注射器在皮肤科的临床应用及进展[J]. *临床皮肤科杂志*, 2015, 44(7):461-463.
- [13] 王莹, 吴东红, 窦春侠, 等. 糖尿病患者胰岛素治疗过程中应用无针注射器与胰岛素注射笔的临床效果差异比较[J]. *中国医药*, 2017, 12(7):1015-1017.
- [14] 吴让兵, 王华, 杜小梅, 等. 甘精胰岛素结合阿卡波糖治疗对老年糖尿病患者糖化血红蛋白和空腹 C 肽水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(6):1281-1283.
- [15] 黄汉伟, 黎健南, 蔡雪, 等. DPP-4 抑制剂对胰岛素治疗 2 型糖尿病患者血糖波动的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46(17):2365-2368.
- [16] 谢晓敏, 时永强, 白桂荣, 等. 无针注射甘精胰岛素对 2 型糖尿病患者血糖及胰岛素用量的影响[J]. *宁夏医学杂志*, 2018, 40(9):769-771.
- (收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-07-26)