

## 地特胰岛素注射液联合短效胰岛素治疗学龄期儿童 1 型糖尿病疗效分析

刘芳, 沈凌花, 陈琼, 陈永兴, 卫海燕 (郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院, 河南郑州 450018)

**[摘要]** 目的: 观察地特胰岛素注射液联合短效胰岛素治疗学龄期儿童 1 型糖尿病(T1DM)的临床疗效, 为临床提供参考。方法: 选取 2012 年 1 月至 2017 年 1 月在郑州儿童医院内分泌遗传代谢科初诊住院、血糖控制稳定后出院门诊长期随访的学龄期 T1DM 患儿 64 例, 按治疗方案分为观察组和对照组各 32 例。观察组应用睡前地特胰岛素注射液联合三餐前短效胰岛素, 对照组采用传统治疗方案睡前中效胰岛素联合三餐前短效胰岛素治疗。观察两组患儿糖化血红蛋白、晨起空腹血糖、C 肽、胰岛素用量及低血糖、糖尿病酮症酸中毒发生情况。结果: 出院治疗 3 个月、6 个月时, 观察组糖化血红蛋白均低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组 C 肽、晨起空腹血糖、胰岛素用量比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。出院 6 个月内, 观察组发生非严重低血糖 12 例次, 对照组发生 62 例次 ( $\chi^2 = 7.14, P < 0.05$ )。两组均无严重低血糖、糖尿病酮症酸中毒发生。结论: 地特胰岛素注射液能够较好地控制学龄期 T1DM 患儿的血糖, 减少非严重低血糖发生率, 且不增加胰岛素用量, 值得临床推广应用。

**[关键词]** 1 型糖尿病; 地特胰岛素注射液; 学龄期; 儿童

[中图分类号] R725.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)06-0007-03

### Insulin Detemir Injection Combined with Short-Acting Insulin in the Treatment of School-Age Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Liu Fang, Shen Linghua, Chen Qiong, Chen Yongxing, Wei Haiyan (*Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Zhengzhou 450018, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of insulin detemir injection combined with short-acting insulin in the treatment of school-age children with type 1 diabetes mellitus (T1DM), so as to provide reference for the clinic. **Methods:** After the stability of blood glucose control, a long term following-up 64 school-age children with T1DM were extracted from endocrinology and metabolism department from Jan. 2012 to Jan. 2017, these children were divided into observation group and control group according to different treatment regimen, with 32 cases in each. The observation group received insulin detemir injection before bedtime combined with short-acting insulin before meals, while the control group was given traditional treatment regimen of short-acting insulin before meals combined with moderate-acting insulin before bedtime. The glycated hemoglobin, morning fasting blood glucose, c-peptide, insulin dosage and hypoglycemia incidence of diabetic ketoacidosis of two groups were observed. **Results:** After discharge therapy of 3, 6 months, the glycated hemoglobin of observation group was lower than that of control group ( $P < 0.05$ ); there was no statistically significant difference between two groups in c-peptide, morning fasting blood glucose and insulin dosage ( $P > 0.05$ ). Within the discharge therapy of 6 months, non-severe hypoglycemia was found in 12 cases in observation group, and 62 cases in control group ( $\chi^2 = 7.14, P < 0.05$ ). There was no severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis occurred in both groups. **Conclusion:** Insulin detemir injection can control the blood sugar of school-age children with T1DM, and reduce the incidence of non-severe hypoglycemia without increasing the insulin dose, which is worthy of clinical application

**[Keywords]** type 1 diabetes mellitus; insulin detemir injection; school-age; children

1 型糖尿病(T1DM)为儿童及青少年最常见的内分泌疾病, 目前没有确切的预防措施, 也没有根治的治疗方案。胰岛素治疗为 T1DM 的基础治疗<sup>[1-3]</sup>, 目前国内外有关三餐前应用短效胰岛素联合睡前地特胰岛素注射液(诺和平)研究很少, 故作者对学龄期 T1DM 儿童应用此方案对照传统治疗方案三餐前应用短效胰岛素联合睡前中效胰岛素治疗在糖化血红蛋白(HbA1c)、C 肽、晨起空腹血糖、胰岛素每日用量、低血糖发生频率方面进行了对照研究。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

经医院医学伦理委员会批准、患儿家长知情同意后收集 2012 年 1 月至 2017 年 1 月在郑州儿童医院内分泌遗传代谢科初诊住院, 血糖控制稳定后出院门诊长期随

访的学龄期 T1DM 患儿。诊断标准<sup>[4,5]</sup>: 有糖尿病症状(多饮、多尿及不能解释的体质量下降)且随机血糖  $\geq 11.1$  mmol/L, 或空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L, 或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L。通过体格检查和血浆胰岛素、C 肽及自身抗体测定排除 2 型糖尿病(T2DM)。从中选取病历资料完整的学龄期 T1DM 患儿共 64 例, 按治疗方案分为观察组和对照组各 32 例。两组均除外应用口服降糖药、糖皮质激素、噻嗪类等增加或降低胰岛素需要量药物史的患儿。住院期间均给予糖尿病饮食、运动等相关知识教育。两组患儿在初诊血糖控制稳定出院时的年龄、性别(男女各半)、病程、中晚餐间隔时间、胰岛素用量、HbA1c、C 肽、空腹血糖比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

基金项目: 河南省 2014 年科学技术厅发展计划项目, 编号 142102310139。

作者简介: 刘芳(1983.09-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事儿科内分泌遗传代谢病研究, E-mail: liufang09234567890@163.com。

通讯作者: 卫海燕(1968.10-), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事儿科内分泌遗传代谢病研究, E-mail: haiyanwei2009@163.com。

表 1 两组患儿基本情况比较

组别	例数	年龄/岁	病程/年	中晚餐间隔时间/h	胰岛素用量/[U/(kg·d)]	HbA1c/%	C 肽/(ng/mL)	空腹血糖/(mmol/L)
观察组	32	8.77±2.46	2.41±0.38	6.04±0.83	1.03±0.36	8.66±1.05	0.24±0.11	7.82±2.83
对照组	32	8.58±2.37	2.08±0.51	5.98±0.83	1.04±0.37	8.43±0.82	0.22±0.09	7.81±2.56
<i>t</i>		0.715	0.758	0.714	-0.542	0.712	1.41	0.723
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

## 1.2 方法

观察组患儿三餐前 30 min 皮下注射诺和灵 R(生物合成人胰岛素注射液, 丹麦诺和诺德公司, 国药准字 J20070043), 睡前皮下注射诺和灵 N(地特胰岛素注射液, 丹麦诺和诺德公司, 国药准字 J20090101); 对照组患儿三餐前 30 min 皮下注射诺和灵 R, 睡前皮下注射诺和灵 N(精蛋白生物合成人胰岛素注射液, 丹麦诺和诺德公司, 国药准字 J20070044)。采用血糖仪及配套试剂(美国强生公司)监测外周血微量血糖, 部位为指尖, 由家长操作, 每日监测 8 次(三餐前、三餐后 2 h、22 时、3 时), 根据血糖调整胰岛素剂量。出院 3 个月、6 个月时门诊复诊, 测定 HbA1c、C 肽、晨起空腹血糖, 查看血糖监测、胰岛素用量记录, 并记录患儿每日胰岛素用量、出现酮症酸中毒次数、非严重低血糖(血糖<3.9 mmol/L)次数、严重低血糖(血糖<2.8 mmol/L)次数。严重低血糖是指血糖<2.8 mmol/L 并出现意识丧失(半昏迷或昏迷)和(或)惊厥<sup>[5]</sup>。

## 1.3 统计学方法

应用 SPSS16.0 软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿出院治疗 3 个月、6 个月时的观察指标比较

出院治疗 3 个月、6 个月时, 观察组 HbA1c 均低于对照组(*P* 均<0.05), 两组 C 肽、晨起空腹血糖、胰岛素用量比较差异均无统计学意义(*P* 均>0.05)。见表 2。

表 2 两组患儿出院治疗 3 个月、6 个月时的观察指标比较

检测时间	指标	观察组 ( <i>n</i> =32)	对照组 ( <i>n</i> =32)	<i>t</i>	<i>P</i>
出院治疗 3 个月	HbA1c/%	7.06±1.24	7.50±1.19	5.338	<0.05
	C 肽/(ng/mL)	0.27±0.13	0.26±0.15	0.254	>0.05
	晨起空腹血糖/(mmol/L)	6.77±3.94	6.80±3.58	0.529	>0.05
出院治疗 6 个月	胰岛素用量/[U/(kg·d)]	0.94±0.27	1.02±0.29	0.641	>0.05
	HbA1c/%	6.86±1.47	7.47±1.25	5.474	<0.05
	C 肽/(ng/mL)	0.32±0.18	0.25±0.11	1.63	>0.05
6 个月	晨起空腹血糖/(mmol/L)	6.00±3.35	6.53±3.55	1.13	>0.05
	胰岛素用量/[U/(kg·d)]	0.82±0.44	1.00±0.34	0.921	>0.05

### 2.2 两组患儿不良反应发生情况比较

出院 6 个月内, 观察组发生非严重低血糖 12 例次, 对照组发生 62 例次( $\chi^2 = 7.14, P < 0.05$ )。两组均无严重低血糖、糖尿病酮症酸中毒发生。

## 3 讨论

研究表明, 儿童由于处于不断生长发育的阶段, 饮

食、运动不固定, 自我管理能力差, 容易出现外源性胰岛素应用与进食、运动不匹配, 导致血糖控制不佳、HbA1c 水平不达标, 高达 50% 的患儿在病程 12 年左右出现各种慢性并发症, 严重威胁患儿的健康<sup>[5-10]</sup>。胰岛素为 T1DM 的重要治疗药物, 最好的胰岛素治疗方案为能够模拟生理性胰岛素分泌, 避免严重低血糖、症状性高血糖及酮症酸中毒的发生, 降低慢性并发症, 使患儿获得正常生活方式, 改善其生活质量, 维持正常的生长发育<sup>[1, 6-7, 11-12]</sup>。由于经济、患儿年龄、皮下组织等原因, 胰岛素泵并不适用于每个患儿, 目前每日多次皮下胰岛素注射仍为主要方法<sup>[2, 6]</sup>。文献报道, T1DM 患者使用胰岛素类似物, HbA1c 可下降 0.1%, 并可降低低血糖发生率<sup>[6, 13]</sup>。地特胰岛素为长效胰岛素类似物, 可用于 6 岁以上儿童。地特胰岛素为可溶性的基础胰岛素类似物, 它的长效作用是通过在注射部位地特胰岛素分子之间强大的自身聚合以及通过脂肪酸侧链与白蛋白相结合而实现的。地特胰岛素分子向外周靶组织的分布较中效胰岛素更为缓慢, 故作用平缓, 可持续 24 h, 无明显峰值、变异, 有较好的胰岛素预期效应, 为强化治疗提供了平稳的基础胰岛素, 但因其不能降低餐后血糖, 故需要与短效或速效胰岛素联用。目前地特胰岛素注射液联合速效胰岛素控制 T1DM 研究较多, 但联合短效胰岛素的治疗方案研究较少。本研究发现地特胰岛素注射液联合短效胰岛素组治疗 3 个月、6 个月复诊时 HbA1c 及 6 个月内非严重低血糖发生率低于采用传统治疗方案的对照组, 而胰岛素用量无明显差异, 提示地特胰岛素注射液更能有效控制学龄期 T1DM 患儿血糖, 因其变异性小可有效减少低血糖发生, 且不增加胰岛素用量。但国外有关研究表明, 长效胰岛素类似物可显著减少胰岛素用量<sup>[14]</sup>。我国学龄期儿童因学校作息、家长工作时间导致中晚餐间隔时间长, 故午餐餐时胰岛素可能无法作用于傍晚晚餐时, 地特胰岛素的长效作用能够减少黄昏现象的发生, 有利于学龄期儿童血糖控制。

综上所述, 地特胰岛素联合短效胰岛素的治疗方案较传统治疗方案更有利于学龄期 T1DM 的血糖控制、可减少低血糖事件发生风险, 为学龄期儿童提供更安全、有效的血糖控制方案, 从而降低低慢性并发症、改善其生活质量。因本研究有一定的不足与局限性, 研究样本数较少、观察时间短, 其结论尚需进一步扩大样本量、延长观察时间进一步证实, 并应对长期的血管、视网膜、神经等并发症进一步进行研究。

## 参考文献:

[1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 《中华儿科学

- 志》编辑委员会. 儿童及青少年糖尿病的胰岛素治疗指南(2010年版)[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(6): 431-435.
- [2] 辛颖. 1型糖尿病的胰岛素规范化治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2010, 25(20): 1533-1536.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国1型糖尿病诊治指南: 胰岛素治疗、医学营养治疗、运动治疗、其他治疗方法[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(11): 48-56.
- [4] 向红丁, 张化冰, 译. ADA: 糖尿病医学诊治标准-2010(摘要)[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(3): 164-171.
- [5] 刘栋, 李堂. 基础加餐时胰岛素治疗儿童1型糖尿病的疗效[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(8): 572-574.
- [6] 侯凌, 罗小平. 儿童1型糖尿病的发病现状与诊疗进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(5): 472-474.
- [7] 梁雁, 罗小平. 我国儿童1型糖尿病诊治现状及面临的若干问题[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, (10): 721-724.
- [8] CAFEROĞLU Z, İNANÇ N, HATIPOĞLU N, et al. Health-related quality of life and metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [J]. Journal of clinical research in pediatric endocrinol, 2016, 8(1): 67-73.
- [9] ROMERO-AROCHA P, NAVARRO-GIL R, VALLS-MATEU A. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study [J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(10): 1346-1351.
- [10] 巩纯秀, 曹冰燕, 杨秋蓝. 儿童1型糖尿病血糖波动的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(8): 564-565.
- [11] CENGİZ E, XING D, WONG J C, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry [J]. Pediatric diabetes, 2013, 14(6): 447-454.
- [12] 张改秀, 胡东阳, 张明衬, 等. 儿童类固醇性糖尿病2例报道[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(9): 28-30.
- [13] DANNE T. Flexibility of rapid-acting insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus [J]. Clinical therapeutics, 2007, 29(1): S145-S152.
- [14] NAKAE R, KUSUNOKI Y, KATSUNO T, et al. Medium-term effects of insulin degludec on patients with type 1 diabetes mellitus [J]. Drugs R D, 2014, 14(2): 133-138.
- (编辑:刘雄志)  
(收稿日期:2017-12-14 修回日期:2018-01-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.06.004

· 论著 ·

## 新生儿病房不良事件筛查工具初探

游雪琴, 何华云, 陈新红, 文秋萍, 华子瑜 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家住院医师规范化培训示范基地, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014)

**[摘要]** 目的:探讨适合我国新生儿病房的不良事件筛查工具并验证其可行性。方法:结合文献及专家咨询形成筛查工具;通过2015年7月30日至9月30日两个月的回顾性研究及2016年5月9日至6月9日一个月的实时观察研究,记录筛查指标及不良事件,验证本工具可行性。结果:回顾性研究纳入病例782例,筛查指标总计887例次(1.13次/例),独立不良事件391例次(0.50次/例);筛查指标发现的不良事件占78.8%,筛查工具阳性预测值为0.39,其中新生儿普通病房为0.45,新生儿重症监护室(NICU)为0.26,二者比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。实时研究纳入筛查指标417例次,独立不良事件261例次,总阳性预测值0.64,高于回顾性研究阶段(0.45),其中阳性预测值有统计学差异的筛查指标为“皮肤完整性受损”及“抗生素应用”( $P$ 均 $< 0.01$ )。结论:本研究的筛查工具对新生儿普通病房不良事件监测具有较好的可行性,加强医务工作者如实、及时记录不良事件的培训,可提高本筛查工具的监测效果。

**[关键词]** 筛查工具;不良事件;新生儿病房

**[中图分类号]** R472

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1672-108X(2018)06-0009-05

### A Preliminary Study on Trigger Tool for Adverse Events in Neonatal Ward

You Xueqin, He Huayun, Chen Xinhong, Wen Qiuping, Hua Ziyu (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Demonstration Base of Standardized Training Base for Resident Physicians, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, China International Science and Technology Cooperation Base of Children Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish and test the neonatal-ward-focused trigger tool for adverse events detection in China. **Methods:** Trigger tool was established through the literature and expert consultation. Retrospective study from July 30<sup>th</sup> to Sept. 30<sup>th</sup>, 2015 and real-time observation study from May 9<sup>th</sup> to Sept. 9<sup>th</sup>, 2016 were conduct to record the triggers and adverse events, and the feasibility of trigger tool was verified. **Results:** During the retrospective study, 782 medical records revealed 887 triggers (1.13 per patient) and 391

**基金项目:** 国家临床重点专科-新生儿学项目资助,卫办医政函[2011]873号。

**作者简介:** 游雪琴(1991.10-),女,硕士,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: 1969156166@qq.com。

**通讯作者:** 华子瑜(1973.01-),女,博士,主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: h\_ziyu@163.com。