

中国医师协会内分泌代谢科医师分会

中华医学会内分泌学分会

中华医学会糖尿病学分会

组织编写

# 胰岛素泵

# 规范治疗教程

主 编 ■ 母义明 尹士男 纪立农

YIDAOSUBENG

GUIFAN ZHILIAO JIAOCHENG



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

中国糖尿病防治指南(2020年版)  
中华医学会糖尿病学分会编 中华医学会  
内分泌学分会糖尿病学组编

# 胰岛素泵

## 规范治疗教程

主编：梅长明 尹建群 编委：

中华医学会糖尿病学分会胰岛素泵治疗学组



# 胰岛素泵规范治疗教程

YIDAOSUBENG GUIFAN ZHILIAO JIAOCHENG

中国医师协会内分泌代谢科医师分会  
中华医学会内分泌学分会 组织编写  
中华医学会糖尿病学分会

主 编 母义明 尹士男 纪立农

副主编 翁建平 郭晓蕙 赵家军  
刘 敏 周智广 王卫庆



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

---

**图书在版编目(CIP)数据**

胰岛素泵规范治疗教程/母义明,尹士男,纪立农主编. —北京:人民军医出版社,2011.6  
ISBN 978-7-5091-4846-4

I. ①胰… II. ①母… ②尹… ③纪… III. ①糖尿病—胰岛素—药物治疗—教材 IV.  
①R587.105

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 099850 号

---

策划编辑:张怡泓 文字编辑:刘 斌 责任审读:余满松

出 版 人:石 虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

---

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:13.75·彩页 2 面 字数:329 千字

版、印次:2011 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

印数:00001~14000

定价:42.00 元

---

**版权所有 侵权必究**

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

# 内 容 提 要

---

本书在中国医师协会内分泌代谢科医师分会、中华医学会内分泌学分会和中华医学会糖尿病学分会的支持下由国内众多的在胰岛素泵治疗方面具有坚实理论基础和丰富临床经验的学者共同编写而成。共分 14 章,介绍了胰岛素泵强化治疗、胰岛素泵的基本知识、治疗的适应证、血糖控制目标的设定、胰岛素泵治疗宜选用的胰岛素、初始剂量设定、胰岛素泵剂量的调整、胰岛素泵调整血糖的注意事项、胰岛素泵操作和维护、胰岛素泵的管理、基本技术指标、胰岛素泵的未来展望、病例分析、疑难临床问题解答等。附录是国际上第一本“胰岛素泵治疗指南”的详细内容。内容新颖、信息量大、编写规范、临床指导性强,可供内分泌代谢科和糖尿病科临床医师和相关人员参考阅读。

# 序 一

---

胰岛素泵的问世和研发历程体现了临床治疗要求和科技创新发展相结合的成果。胰岛素泵确实能够造福糖尿病患者,但随着中国的胰岛素泵应用不断普及,也暴露出很多问题,反映出医护人员的胰岛素泵使用水平亟待提高。

2009年,为了规范我国胰岛素泵的治疗和提高我国胰岛素泵治疗的水平,由中国医师协会内分泌代谢科医师分会、中华医学会内分泌学分会和糖尿病学分会合作制定了国际上第一本“胰岛素泵治疗指南”(见附录)并在美敦力大学的大力支持下在全国范围内进行了推广。

由中国医师协会内分泌代谢科医师分会、中华医学会内分泌学分会和糖尿病学分会的43位在胰岛素泵治疗方面具有坚实的理论基础和丰富的临床经验的学者参与,在“胰岛素泵治疗指南”的基础上共同编撰共计30余万字的《胰岛素泵规范治疗教程》即将正式出版。本书的发布为广大医师提供了合理治疗指导的行业规范。希望此书能在具体指导胰岛素泵的合理临床使用和提高糖尿病控制水平方面发挥重要作用。在此基础上,学会积极规划建立胰岛素泵规范培训中心,旨在提高医护人员的胰岛素泵使用水平。

2010年12月18日,胰岛素泵规范化培训项目已在北京正式启动。全国将建立北京大学人民医院、中国人民解放军总医院、第四军医大学西京医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海市第六人民医院、四川大学华西医院、中山大学附属第一医院、中南大学附属湘雅第二医院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院、哈尔滨医科大学附属第二医院等10个培训基地。这些培训基地都是经过严格遴选而建立的,其必须是具有一定区域影响力,具有内分泌学重点学科的大型三甲教学医院。10个培训基地将形成一个“由大带小”的全国培训网络,培训活动将正确“选泵、安泵、用泵”的规范及技能逐级覆盖到各级医院和专科医师。

相信本书的出版能够起到规范胰岛素泵的使用,合理利用医疗资源,让更多的患者从胰岛素泵的使用中获益,实现控制糖尿病、减少并发症、提高生活质量的目标。

中国医师协会内分泌代谢科医师分会 会长  
北京大学附属第一医院内分泌科 主任、教授



2011年4月

## 序 二

---

胰岛素泵治疗在中国开展已经有十几年了。

通过实际应用,很多内分泌科医师都认可:作为一种特殊的胰岛素输入装置,胰岛素泵治疗能够有效控制糖尿病患者的高血糖,减少糖尿病急、慢性并发症发生的危险。相对于常规的胰岛素治疗方法,胰岛素泵治疗可更长期、平稳、安全地控制血糖,减少低血糖的发生,提高患者生活质量。

尽管使用效果得到认可,但之前仍是把胰岛素泵简单地当作一种装置,并没有把它当做是一种治疗方法。实际上,与传统的胰岛素治疗相比,使用胰岛素泵能够模拟胰岛素的生理性分泌,精确调节胰岛素的给药剂量和给药时间,这种治疗模式已经有了质的飞跃。因此,在2009年推出的全球首个《中国胰岛素泵治疗指南》(见附录)里,明确提出把胰岛素泵的使用当做一种疗法。

不过我们的内分泌科医师仍然面临着一些具体问题:住院和门诊使用胰岛素泵时,管理流程有何不同?针对不同患者,剂量如何调整?在产品服务和质量方面,对胰岛素泵有哪些基本要求?

为此,中国医师协会内分泌代谢科医师分会、中华医学会糖尿病学分会和内分泌学分会联合组织专家,参考国外使用经验,总结了大量国内的临床实践和文献,结合中国的糖尿病诊治特点,更深入制定了在医院住院和门诊使用胰岛素泵的管理规范。

推广本书的目的是使胰岛素泵指南的应用更加规范和标准,更有利于指导临床医师规范和合理使用胰岛素泵治疗,最终使广大糖尿病患者能减轻疾病的痛苦,从新疗法的应用中获益。

感谢各位专家在本书编写过程中的全力支持。感谢美敦力大学在编撰本书时给予的协助。

上海交通大学医学院附属瑞金医院 副院长、教授  
中华医学会内分泌学分会主任委员



2011年4月

# 前 言

---

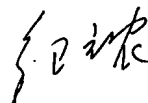
糖尿病是一种以高血糖为特征的慢性代谢性疾病。控制高血糖不但可以消除高血糖的症状,长期控制血糖还可减少糖尿病慢性并发症发生的风险。胰岛素治疗是糖尿病治疗中控制高血糖的重要手段,在糖尿病的临床管理中占有重要的地位,更是维持1型糖尿病患者生命和控制高血糖的惟一手段。在2型糖尿病的晚期,胰岛素治疗也是很多糖尿病患者维持血糖控制不可或缺的药物。自从胰岛素被发现以来,胰岛素已经拯救了无数糖尿病患者的生命并使无数糖尿病患者免受并发症的侵害。胰岛素虽然是强有力的控制高血糖的药物,但是因胰岛素治疗所伴有的高、低血糖发生的风险,接受胰岛素治疗者的血糖往往不能得到非常满意的控制。虽然在近20年来不断出现的胰岛素类似物在减少胰岛素治疗中低血糖风险方面有重要的改进,但是低血糖仍然是阻碍胰岛素治疗中血糖达标的重要障碍。

胰岛素泵治疗是采用人工智能控制的胰岛素输注装置,通过持续皮下胰岛素输注,模拟胰岛素的生理性分泌模式来控制高血糖,相比于传统的多次胰岛素注射,胰岛素泵治疗可有效规避低血糖发生的风险。此外,胰岛素泵可以显著减少注射次数,患者的生活质量可获明显提高。

但是,相比于常规的胰岛素注射,胰岛素泵治疗要复杂得多,它不但要求实施治疗的医师和相关医务人员,也要求接受胰岛素泵治疗的患者掌握更多与胰岛素泵治疗相关的知识和技巧。胰岛素泵已经在十多年前引入我国并在临床上有了较多的应用,但是目前尚没有系统阐述胰岛素泵治疗的教材,使得胰岛素泵治疗的更广泛和更规范的使用受到限制。2009年,为了规范我国胰岛素泵的治疗和提高我国胰岛素泵治疗的水平,由中国医师协会内分泌代谢科医师分会和中华医学会内分泌学分会合作制定了国际上第一部“胰岛素泵治疗指南”(见附录)并在美敦力大学的大力支持下在全国范围内进行了推广。本书是在中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中华医学会内分泌学分会和糖尿病学分会的支持下由国内众多的在胰岛素泵治疗方面具有坚实理论基础和丰富临床经验的学者在“胰岛素泵治疗指南”的基础上共同编写而成。希望本书能在指导胰岛素泵的合理使用和提高糖尿病控制水平方面发挥重要作用。

衷心感谢各位编者所付出的心血和宝贵时间。也感谢美敦力大学对编写本书所提供的大力协助。

北京大学人民医院内分泌科主任、教授  
中华医学会糖尿病学分会主任委员



2011年4月



# 目 录

第 1 章 胰岛素泵强化治疗概述	(1)
第一节 中国糖尿病患者治疗现状	(1)
第二节 胰岛素强化治疗的地位和发展方向	(3)
第 2 章 胰岛素泵	(9)
第一节 生理胰岛素的分泌	(9)
第二节 胰岛素泵的治疗定义	(12)
第三节 胰岛素泵的工作原理	(13)
第四节 胰岛素泵的发展历史	(18)
第五节 胰岛素泵国内外应用现状	(20)
第六节 胰岛素泵的治疗优势	(23)
第 3 章 胰岛素泵治疗的适应证	(28)
第一节 短期胰岛素泵应用的适应证	(28)
第二节 不宜短期应用胰岛素泵治疗者	(31)
第三节 长期胰岛素泵治疗的适应证	(31)
第四节 不宜长期使用胰岛素泵治疗者	(33)
第 4 章 胰岛素泵血糖控制目标的设定	(34)
第一节 胰岛素泵治疗的目的	(34)
第二节 目标血糖的设定原则	(35)
第三节 胰岛素泵的个体化血糖控制目标	(36)
第 5 章 胰岛素泵治疗需选择的胰岛素	(40)
第一节 短效胰岛素	(40)
第二节 速效胰岛素类似物	(40)
第三节 不宜应用于胰岛素泵治疗的胰岛素制剂	(41)
第 6 章 胰岛素泵的初始剂量设定	(43)
第一节 每日胰岛素用量的计算	(43)
第二节 未接受过胰岛素治疗的患者胰岛素剂量的计算	(43)
第三节 已接受胰岛素治疗的患者胰岛素剂量的计算	(44)
第四节 剂量分配	(45)
第五节 基础输注量和基础输注率的设定	(46)
第六节 餐前大剂量的设定	(49)
第七节 剂量分配的注意事项	(50)
第 7 章 胰岛素泵剂量的调整	(52)

第一节	补充大剂量 .....	(52)
第二节	校正大剂量 .....	(60)
第三节	胰岛素泵剂量调整的时机 .....	(62)
第四节	胰岛素泵剂量调整注意事项 .....	(67)
第五节	临时基础率 .....	(69)
第六节	由短期胰岛素泵治疗向多次皮下注射胰岛素治疗的转换 .....	(71)
第七节	胰岛素泵剂量和程序设定的一些方式 .....	(75)
第八节	特殊情况下胰岛素泵的应用 .....	(78)
<b>第 8 章</b>	<b>胰岛素泵调整血糖的注意事项</b> .....	(97)
第一节	如何进行血糖监测 .....	(97)
第二节	动态血糖监测系统介绍 .....	(104)
第三节	发生低血糖的处理 .....	(106)
第四节	降糖药物的洗脱期 .....	(110)
<b>第 9 章</b>	<b>胰岛素泵操作和维护</b> .....	(112)
第一节	胰岛素泵操作 .....	(112)
第二节	选择输注部位 .....	(115)
第三节	胰岛素泵的安装 .....	(117)
第四节	胰岛素泵报警的处理 .....	(122)
第五节	意外高血糖的处理 .....	(125)
<b>第 10 章</b>	<b>胰岛素泵如何管理</b> .....	(130)
第一节	胰岛素泵耗材使用及护理 .....	(130)
第二节	医院胰岛素泵管理 .....	(131)
第三节	个人胰岛素泵管理规范 .....	(135)
第四节	门诊胰岛素泵管理 .....	(137)
<b>第 11 章</b>	<b>基本技术指标</b> .....	(139)
第一节	胰岛素泵的基本技术指标 .....	(139)
第二节	耗材的基本技术指标 .....	(142)
第三节	胰岛素泵售后服务规范 .....	(142)
<b>第 12 章</b>	<b>胰岛素泵的未来展望</b> .....	(144)
<b>第 13 章</b>	<b>案例分析</b> .....	(149)
<b>第 14 章</b>	<b>疑难临床问题解答</b> .....	(179)
<b>参考文献</b>	.....	(183)
附录 1	中国胰岛素泵治疗指南 .....	(191)
附录 2	补充大剂量计算 .....	(202)
附录 3	校正大剂量 .....	(203)
附录 4	由胰岛素泵治疗转化为多次皮下注射胰岛素治疗 .....	(204)
附录 5	胰岛素泵剂量和程序设定的方式 .....	(205)
附录 6	胰岛素泵使用中常见的故障及解决方法 .....	(206)

# 第1章 胰岛素泵强化治疗概述

## 第一节 中国糖尿病患者治疗现状

在当前全球糖尿病快速流行的大环境下,中国糖尿病的患病率也呈现飞速增长的发展趋势,目前中国已成为仅次于印度的世界第二糖尿病大国。而且,不仅糖尿病发病形势十分严峻,对糖尿病病情的控制也不容乐观。

### 一、中国糖尿病发病形势严峻

最近几十年中,全球糖尿病患者数以惊人的速度增长,糖尿病特别是2型糖尿病已经成为严重影响人类身心健康的主要公共卫生问题之一。2003年的流行病学调查显示,全球有近2亿糖尿病患者,估计到2025年这一数字将增加至超过3亿。目前美国大约有2000万糖尿病患者,另外有4200万人处于糖尿病前期阶段。随着我国经济的迅猛发展,糖尿病患者数也呈现飞速增长,根据《中国糖尿病防治指南》中的数据,2型糖尿病发病率1979年仅为1.00%,1996年迅速增长至3.21%,到2002年将达4%~5%。

国家卫生部的调查结果显示,我国每天新增糖尿病患者约3000例,每年大约增加110万例糖尿病患者。根据国际糖尿病联盟的报告,2003年中国约有糖尿病患者2260万,以目前的增长趋势,预计到2025年,中国的糖尿病患者将超过5000万。目前中国已成为仅次于印度的世界第二糖尿病大国,专家预测,由于我国人口基数大、社会经济发展迅速、肥胖者显著增加、人口老龄化等因素的影响,在不久的将来,我国的糖尿病病人数量将超过印度,成为世界上糖尿病患者最多的国家。

由于糖尿病可以引起冠心病、脑卒中、失明、肾衰竭、肢体坏死等严重后果,糖尿病及其并发症的防治已经给各国造成了严重的经济负担和社会压力。2002年美国居民糖尿病直接或间接费用共计达1320亿美元,而我国城市治疗2型糖尿病及其并发症的年直接医疗费用也高达187.5亿元,占卫生总费用的3.94%。特别是已经存在并发症的糖尿病患者,其医疗费用较无并发症的糖尿病患者更是显著增加。中华医学会糖尿病学分会糖尿病慢性并发症调查组对我国1991—2000年30个省市共24496例住院糖尿病患者的调查发现,糖尿病并发症的总发生率为73.2%,其中2型糖尿病患者并发症的总发生率高达75.5%,有并发症患者的年直接医疗费用为每例13833元,是无并发症患者3726元的3.71倍。此外,糖尿病还显著增加各种原因引起的死亡。美国的一项研究发现,近年来由于对心血管危险因素进行降压、调脂及戒烟等多种医学干预,加之控制手段的进步,由卒中、心脏病引起的死亡有所减少,但由于肥胖患病率的增加和血糖控制差导致糖尿病死亡却增加了45%。根据调查结果,2000年全球大约有290万人死于糖尿病,糖尿病已经成为导致死亡的主要原因。

因此,糖尿病的防治已经成为刻不容缓的任务。加强糖尿病的防治,主要是严格控制血糖、血压、血脂等代谢指标,减少糖尿病并发症的发生,延长患者的寿命,改善患者的生活质量。

预防与糖尿病相关的并发症,不仅对患者有益,而且可以明显减少国家卫生总费用的支出。

## 二、中国糖尿病控制现状堪忧

目前,不仅糖尿病发病形势十分严峻,对糖尿病病情的控制也不乐观,糖尿病患者血糖的控制率普遍偏低,这不仅是中国糖尿病控制的现状,也是全球的普遍问题。来自意大利的一份资料显示,1型糖尿病仅有25.5%的患者糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)能够控制到 $\leq 7.0\%$ ,而2型糖尿病患者中HbA<sub>1c</sub> $\leq 7.0\%$ 的人数不足45%。另外,对3658例使用胰岛素治疗的英国糖尿病患者的调查发现,其平均HbA<sub>1c</sub>水平为8.4%,其中78%的患者HbA<sub>1c</sub> $\geq 7.0\%$ ,接近20%的患者HbA<sub>1c</sub> $\geq 10\%$ 。

中国糖尿病患者的血糖控制达标情况同样不容乐观。亚洲糖尿病管理中国协作组在2001—2002年调查了中国华北、华南、华东、华西以及东北5大地区的49家市级中心医院的2248例糖尿病患者,调查结果发现,患者的平均HbA<sub>1c</sub>水平为7.7%,仅有25.9%的患者血糖控制理想,HbA<sub>1c</sub>能够达到6.5%以下,有高达44.6%的糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>在7.5%以上。对比1998年、2001年和2003年中国糖尿病控制情况调查的结果发现,虽然我国2型糖尿病患者的平均HbA<sub>1c</sub>水平在近5年呈逐渐下降趋势,但是2003年的调查结果显示,平均HbA<sub>1c</sub>水平仍高达7.5%,平均空腹血糖为7.9mmol/L,餐后血糖为11.1mmol/L,仅有11.5%的患者血糖控制理想(HbA<sub>1c</sub> $< 6.5\%$ ),大部分的患者血糖控制仍然不达标,而且HbA<sub>1c</sub> $> 7.5\%$ 的患者占到了38.6%。

糖尿病患者的血糖控制不理想,其他代谢指标的控制也不令人满意。合并高血压的糖尿病患者中仅有约2/5的患者接受了降压治疗,其中80%的患者血压控制不达标(收缩压 $\geq 130$  mmHg或舒张压 $\geq 80$  mmHg)。在1998—2003年间,接受治疗的高血压病患者比例提高了4%,但是血压的控制达标率仍然没有明显改善。另外,只有约60%的患者在1年内曾经检测过血脂水平,在检测过血脂水平的患者中,有约一半的患者存在血脂紊乱,其中仅有1/4的患者接受了调脂治疗,5年中糖尿病患者的血脂控制也无明显改善。此外,糖尿病的各项合并症和并发症的控制也不令人满意,5年中除了背景期糖尿病视网膜病变和微量蛋白尿的发生率有显著下降外,白内障和脑卒中的发生率都有所上升,神经病变的发生率则没有明显变化。

## 三、规范糖尿病治疗

我国糖尿病控制情况不理想的原因是多方面的。首先与糖尿病患者的自我管理能力较差有关,被调查的糖尿病患者中,有23%的患者体重控制较差(男性BMI $\geq 27$ kg/m<sup>2</sup>,女性BMI $\geq 26$ kg/m<sup>2</sup>),自述进行饮食控制者为77.1%和坚持体育锻炼为61.8%,有17.2%的患者吸烟,11.3%的患者饮酒。仅有35%和19%的患者在家中自我监测血糖或尿糖,自我监测血糖的患者平均每月只做9次血糖测定。另外,糖尿病控制不理想与治疗药物的选择和胰岛素的合理应用密切相关。

我国的糖尿病患者各项代谢指标的监测和并发症的筛查也存在严重不足,欧洲糖尿病费用调查显示,64%的患者在过去6个月中曾经检查过HbA<sub>1c</sub>,而我国糖尿病患者中在过去1年内检查过HbA<sub>1c</sub>的比例不足55%。2003年的调查中,有64%、50%及58%的患者在过去1年中分别检测过血清肌酐、微量蛋白尿或蛋白尿,仅有65%的患者在过去1年中进行过眼科检查,31%的患者进行过四肢检查。

综上所述,在我国糖尿病工作者的不懈努力下,尽管糖尿病患者的总体血糖水平得到了相当大的改善,空腹血糖水平从 1998 年的 9.1mmol/L 下降到了 2003 年的 7.9mmol/L, HbA<sub>1c</sub> 也下降了 1.2%。然而,当前我国糖尿病的形势还是不容乐观,糖尿病的防治工作还面临着巨大挑战。并发症是影响 2 型糖尿病年治疗费用的重要因素。因此,应该进一步提高对糖尿病的控制水平,使患者得到早期规范治疗,并长期管理好糖尿病患者,进一步降低并发症的发生率,从根本上降低糖尿病的治疗费用,延长患者的生存寿命,改善患者的生活质量。

(纪立农)

## 第二节 胰岛素强化治疗的地位和发展方向

### 一、胰岛素强化治疗的概念

胰岛素强化治疗是指每日皮下多针注射(3 次以上的胰岛素注射)或者胰岛素泵治疗。经典意义上的胰岛素强化治疗,是胰岛 B 细胞功能衰竭的糖尿病患者(1 型糖尿病患者或 2 型糖尿病晚期患者)的一种替代治疗方案;“模拟生理性胰岛素分泌模式”是临床工作者对胰岛素强化方案的终极追求。近年来,随着糖尿病治疗领域突飞猛进的发展,胰岛素强化治疗的益处愈加明显,适应证也逐步拓宽。

### 二、胰岛素强化治疗的历史

“胰岛素强化治疗”这一概念最初来源于 1 型糖尿病的研究。糖尿病控制与并发症研究(DCCT)试验之前,虽然有流行病学调查显示了高血糖与慢性并发症发生有关,但并无大型临床试验证实强化治疗能使患者获益。DCCT 的研究结果为糖尿病治疗带来新的视野,DCCT 试验研究者创新性地提出强化治疗的概念,其目的在于将血糖控制在尽可能正常的范围,而使用的手段为强化胰岛素治疗——每日 3 次以上的皮下注射,或者胰岛素泵治疗。而与此相对应的是 1 型糖尿病的常规治疗方案,即每日 1 次和(或)2 次胰岛素皮下注射。

### 三、胰岛素强化治疗的地位

胰岛素强化治疗带给患者的益处是有循证医学依据的。糖尿病历史上里程碑式的大型临床试验证实,强化胰岛素治疗不仅给 1 型糖尿病患者带来了“记忆效应”,也给 2 型糖尿病患者带来了希望和光明。

#### (一) 1 型糖尿病与胰岛素强化治疗

20 世纪 90 年代发表的 DCCT 系列研究结果是糖尿病诊疗史上里程碑式的重大事件,为胰岛素强化治疗的治疗学地位奠定了坚实基础。1983—1989 年间在 29 家临床中心 DCCT 试验入选了就诊的 1 441 位 13~39 岁的 1 型糖尿病患者,按随机原则将患者分为胰岛素强化治疗组(每日 3 次以上皮下胰岛素注射治疗,或胰岛素泵治疗)和传统胰岛素治疗,平均随访 6.5 年,观察患者的并发症发生情况。试验结果发现,相比传统胰岛素治疗而言,胰岛素强化治疗可以使糖尿病视网膜病变风险下降 63%,糖尿病肾病风险下降至 54%,糖尿病神经病变风险下降 60%,糖尿病大血管并发症风险下降 41%。在 1993 年 DCCT 试验随访结束后,试验机构对 93% 的受试者继续随访至 2005 年 2 月 1 日,并将后续试验名称命名为 EDIC 试验(epidemi-

ology of diabetes interventions and complications)。随着 DCCT 试验的停止,两组患者的疗法差异逐渐减小并消失,HbA1c 的差异也逐渐消失。但 DCCT 试验中早期强化治疗带来的微血管并发症益处仍然得以保持,而在 DCCT 试验随访过程中并未凸现的大血管并发症益处也得以显现(心血管事件发生风险下降 42%, $P=0.02$ ;非致死性心肌梗死、脑卒中或心血管事件死亡风险下降 57%, $P=0.02$ )。故有学者将这种现象称为早期强化血糖控制的“记忆效应”——在合适的治疗时间窗内及时对患者进行强化血糖控制,患者将长期获益。

胰岛素泵疗法作为胰岛素强化治疗的有效手段,在 DCCT 研究中占有重要地位。在强化治疗组中,试验初始第 1 年,有 29.8% 的患者使用胰岛素泵疗法;而试验观察终止时,41.4% 的患者使用胰岛素泵疗法作为强化手段。至 EDIC 随访第 12 年,使用胰岛素泵的患者占 48.4%。

但是,在获得 HbA1c 下降以及微血管并发症减少的同时,胰岛素的两大不良反应——体重增加和医源性低血糖发生率上升也在胰岛素强化治疗组中暴露出来。医源性低血糖方面,强化胰岛素治疗组的发生率较常规治疗组高 3 倍,强化胰岛素治疗组的严重低血糖(需要外援性帮助的低血糖定)为 62 次/(100 人·年),而传统胰岛素治疗组中的低血糖发生率仅为 19 次/(100 人·年)。体重增加是阻碍血糖控制的另一个重大的胰岛素不良反应。在 DCCT 研究的强化治疗组中,超重的患者人数增加 33%[强化胰岛素治疗组中超重率为 12.7 例/(100 人·年),而传统胰岛素治疗组为 9.3 例/(100 人·年)]。随访 5 年时,强化胰岛素治疗组的体重较传统胰岛素治疗组重 4.6kg。

综上所述,DCCT 试验证实了胰岛素强化治疗可以显著降低糖尿病微血管并发症的发生率,为胰岛素强化治疗成为 1 型糖尿病最佳治疗方案的地位奠定了重要基础。然而,在胰岛素强化治疗作为 1 型糖尿病患者最佳治疗方案这一观点已被广大临床工作者接受的今天,医源性低血糖和体重增加两大不良反应是妨碍糖尿病患者理想降糖的主要障碍。两者的出现主要与外源性胰岛素替代的非生理性有关——弹丸式注射的给药模式易造成胰岛素波峰的形成,且短效或速效胰岛素的一次性给药使餐时胰岛素无法与就餐时间和(或)就餐食物成分完全吻合,造成医源性低血糖发生的增多;而皮下胰岛素给药的模式与生理性胰岛素分泌不同,可导致外周胰岛素浓度过高,外周组织合成增加,最终造成病理性体重增加。因此,为减少胰岛素不良反应的发生,合理应用胰岛素这一降糖利器,需要一种符合生理性分泌模式的胰岛素输注装置。

## (二) 2 型糖尿病与胰岛素强化治疗

与以 1 型糖尿病患者为主要研究对象的 DCCT 试验相对应,在 2 型糖尿病患者中进行的熊本研究(Kumamoto 研究)也获得了相似的试验结果。这是一项发表于 2000 年的日本临床试验。试验选择了 110 位 2 型糖尿病患者,将其随机分为强化胰岛素治疗组和传统胰岛素治疗组,并进行了为期 8 年的前瞻性观察。试验结果显示,强化治疗组中,患者的糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病进展率显著低于常规治疗组;与试验基线相比,强化胰岛素治疗组患者的神经系统检查结果显著改善,而常规治疗组则出现恶化(与基线相比, $P$  均 $<0.05$ )。

另一个在 2 型糖尿病患者中进行的里程碑式的临床试验为 UKPDS 试验。该试验选取 5 402 位 2 型糖尿病患者,随机分为标准治疗组(饮食控制)和强化治疗组,其中胰岛素治疗是强化治疗的三种方案之一(其余两种方案分别为磺脲类、二甲双胍)。10 年随访结果发现,强化治疗组的 HbA1c 控制在 7.0%,而常规治疗组为 7.9%。强化治疗组中,胰岛素与磺脲类药物在降糖作用方面同样有效。与常规治疗组相比,强化治疗组的患者糖尿病相关终点事件的

发生率低 12% ( $P=0.029$ ), 而微血管并发症事件低 25% ( $P=0.0099$ )。

不良反应方面, 强化治疗组的低血糖发生率显著高于常规治疗组, 其中胰岛素组低血糖发生率为 1.8%。强化治疗组的患者体重增加显著高于常规治疗组 ( $P<0.0001$ ), 其中胰岛素治疗组的体重增加为 4.0kg, 显著高于磺脲类药物。

由此可见, 2 型糖尿病患者中, 使用胰岛素降糖是一种安全、廉价、有效的控制血糖手段。但胰岛素应用所致的体重增加, 会加重外周的胰岛素抵抗, 造成胰岛 B 细胞功能进一步衰竭的恶性循环。胰岛素和磺脲类所致的医源性低血糖, 从一个侧面反映了降糖过程中血糖监测和患者教育的重要性。

无论是 DCCT 试验还是 UKPDS 试验, 强化治疗的不良反应——医源性低血糖和体重增加, 与胰岛素剂型、种类、血糖监测技术及胰岛素泵输注技术的发展水平相关。以低血糖为例, 在 2003 年 Lepore 的报道中, 使用胰岛素泵强化治疗的 1 型糖尿病患者, 严重低血糖发生率为 0.12 次/(人·年); 在 2005 年 Hoogma 的报道中, 严重低血糖发生率为 0.2 次/(人·年)。不考虑试验方案和入组人群的差异, 仅对低血糖事件进行比较, 两者均低于 DCCT 试验时患者的低血糖发生率。相信随着胰岛素种类的多样化和输注模式的生理化, 低血糖的发生率会进一步减少。同样, 更为符合生理性输注模式的应用, 可以增大胰岛素的利用度, 减少胰岛素用量, 从而减轻体重增加等不良反应的发生。

### (三) 初发 2 型糖尿病患者中的短期胰岛素强化治疗

我国目前有 1.482 亿成年人处于糖尿病前期, 每年都有数以万计的新诊断 2 型糖尿病患者, 面对这个庞大的患者群, 临床医师应该采取何种手段? 单纯进行生活方式干预, 还是同时进行药物治疗? 是采用传统阶梯治疗模式还是早期胰岛素强化治疗?

2 型糖尿病患者是否应早期接受强化胰岛素治疗? 国内多位学者对这一策略进行了积极的研究和探索。2003 年, 北京大学人民医院纪立农教授和中山大学附属第一医院翁建平教授同期证实早期胰岛素泵强化治疗可明显改善新诊断 2 型糖尿病患者的胰岛 B 细胞第一时相胰岛素分泌功能, 之后他们对新诊断 2 型糖尿病患者早期强化胰岛素治疗后的随访研究再次证实, 这一治疗方案可诱导部分糖尿病患者缓解病情。

为进一步比较胰岛素和口服降糖药早期强化治疗对新诊断 2 型糖尿病自然病程和胰岛 B 细胞功能的影响, 中山大学附属第一、第二、第三医院, 南京大学鼓楼医院, 贵阳医学院附属医院, 四川大学华西医院, 广西医科大学附属第一医院, 中南大学湘雅二院、福建医科大学附属第一医院等多家医院进行了深入的研究。该研究采用多中心随机对照平行组设计, 共入选了 382 名 25~70 岁、血糖浓度为 7.0~16.7mmol/L 的患者, 将他们随机分配到胰岛素泵治疗组、胰岛素 4/d 注射组或口服降糖药治疗组来进行高血糖的初始纠正治疗。治疗在血糖恢复正常并维持 2 周后停止, 然后所有患者只进行饮食和锻炼上的调整。新诊断的 2 型糖尿病患者经过血糖达标后维持 2 周的持续皮下胰岛素输注(CSII)强化治疗显示出快速稳定的降血糖效果, 胰岛 B 细胞功能在治疗后获得显著改善: 静脉注射葡萄糖后 10min 内出现了明显增高的胰岛素、C 肽分泌水平, 甚至有部分患者可以见到典型的第一时相胰岛素分泌尖峰, 胰岛素、C 肽曲线下面积及由 HOMA 模型计算的 HOMA- $\beta$  值均较治疗前明显提高, 而胰岛素原、胰岛素原与胰岛素比值则较治疗前明显下降。反映胰岛素抵抗 HOMA-IR 也较治疗前明显降低。上述结果提示, 对于伴有明显高血糖的初诊 2 型糖尿病患者, 短期 CSII 强化治疗具有快速稳定控制血糖和显著改善胰岛 B 细胞功能的作用。此外, 上述三组患者在停用胰岛素后 1

年不需用药物治疗(仅需饮食运动控制)的比例依次为 51.1%、44.9%、26.7%，这一结果与早期胰岛素分泌或 B 细胞功能改善相关。

经过长期细致的观察对比发现,胰岛素治疗组的患者达到血糖控制目标的人数比口服降糖药治疗组更多,时间也更短;患者 1 年后的高血糖缓解率与口服组相比明显提高;高血糖缓解率与糖尿病的病程(从出现糖尿病症状到诊断糖尿病的时间)和胰岛素强化治疗时的血糖控制水平密切相关。因此,相较于传统的阶梯式疗法,早期强化使用胰岛素治疗或口服降糖药物强化治疗均能使新诊断的 2 型糖尿病患者 B 细胞功能更好地恢复并得到维持。此外,新诊断的 2 型糖尿病患者早期接受胰岛素治疗较之于口服降糖药物治疗,似乎在诱导病情缓解方面更具优势。

2 型糖尿病是一种缓慢进展性疾病,早期存在的胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞功能异常无可置疑受遗传因素的影响,而 B 细胞功能进行性下降是其发病和病情进展的基础。B 细胞功能进行性下降与 B 细胞耗竭、胰岛淀粉样沉积及 B 细胞凋亡增加有关,而慢性高血糖和血脂异常所致的糖毒性和脂毒性在其中起了主要的作用。但 B 细胞在高血糖和各种有害因素的压力下,并不是像我们以前认为的已经“死亡”,而只是“休眠”。因此,尽早使用胰岛素进行强化治疗完全有可能“唤醒”被抑制的 B 细胞功能。早期强化代谢控制可明显减轻糖毒性和脂毒性,保护 B 细胞功能,从而有效缓解糖尿病病情,可能有助于降低慢性并发症的发病风险。目前,早期胰岛素强化治疗在延长糖尿病病情缓解方面优于口服降糖药的具体机制尚未完全阐明。基础和临床研究结果提示,早期强化胰岛素治疗由于抑制了由炎症、糖毒性、脂毒性所致的毒性效应,改变了糖尿病并发症的自然病程,从而具有持久益处。

#### 四、胰岛素强化治疗的适应证

基于丰富的临床经验和大量循证医学证据,胰岛素在 1 型和 2 型糖尿病患者降糖方案中的地位也日渐明晰。多国纷纷将胰岛素强化治疗写入糖尿病治疗指南中。

##### (一)美国临床内分泌医师协会指南

2007 年版的美国临床内分泌医师协会指南指出:未经降糖治疗的初发 2 型糖尿病患者中,如果其 HbA<sub>1c</sub>>10%,则可启用胰岛素降糖方案,其中包括基础—餐时胰岛素的治疗模式。而在已经使用降糖药物的 2 型糖尿病患者中,HbA<sub>1c</sub>>8.5%,则可启用基础—餐时胰岛素的治疗模式。

##### (二)中国 2 型糖尿病防治指南

《中国 2 型糖尿病防治指南(2007 版)》中明确指出,出现以下情况的患者适用胰岛素强化治疗:

(1)在基础胰岛素和口服药物联合治疗后餐后血糖控制欠佳或者需要进餐时间灵活的患者应该进行每日多次胰岛素注射(餐时+基础胰岛素)。

(2)在预混胰岛素治疗的基础上血糖仍然未达标或反复出现低血糖者,需进行多次胰岛素注射。

值得一提的是,胰岛素强化治疗的应用并不仅限于口服降糖药失效和使用预混胰岛素血糖不达标的患者。基于高级别的循证医学证据,指南同样指出,对于血糖较高的初发 2 型糖尿病患者,由于口服药物很难使血糖得到满意的控制,而高血糖毒性的迅速缓解可以部分减轻胰岛素抵抗和逆转 B 细胞功能,故新诊断的 2 型糖尿病伴有明显高血糖时可以使用胰岛素强化



治疗。方案可以选择各种胰岛素强化治疗方案。如多次皮下注射、胰岛素泵注射等。应注意加强血糖的监测,及时调整胰岛素剂量,使各点血糖在最短时间接近正常,同时尽量减少低血糖的发生。

## 五、2008 年三大临床试验及启示

继 DCCT、Kumamoto 及 UKPDS 试验后,为进一步证实 2 型糖尿病患者中的强化降糖治疗与大血管并发症发生之间的关系,控制糖尿病心血管危险因素研究 (ACCORD),强化控制与 2 型糖尿病患者血管转归研究 (ADVANCE) 及退伍军人糖尿病研究 (VADT) 三大试验陆续开展,并于 2008 年相继公布结果。

三大临床试验均以中老年、糖尿病病程较长、具有心血管危险因素或既往有心血管事件史的 2 型糖尿病患者为主要研究人群;干预手段为多种降糖干预手段的联合应用,试验设定目标为 HbA1c 达标。试验设计和研究结果,详见表 1-1。

表 1-1 三大临床试验的入组患者情况和试验结果

	ACCORD	ADVANCE	VADT
<b>入试者基本特征</b>			
入组人数	10 251	11 140	1 791
平均年龄(岁)	62	66	60
糖尿病病程(年)	10	8	11.5
性别(男性/女性)	39/61	42/58	97/3
心血管事件者所占比例(%)	35	32	40
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	32	28	31
基线 A1C 中位数(%)	8.1	7.2	9.4
基线胰岛素使用比例(%)	35	1.5	52
<b>血糖控制目标</b>			
A1c 控制目标(%)	<6.0 vs 7.0~7.9(强化组 vs 标准组)	≤6.5 vs 当地指南要求	<6.0 vs 计划中两组差距为 1.5
<b>体重增加情况(kg)</b>			
强化治疗组	+3.5	-0.1	+7.8
标准治疗组	+0.4	-1.0	+3.4
<b>严重低血糖比例(%)</b>			
强化治疗组	16.2	2.7	21.2
标准治疗组	5.1	1.5	9.9
<b>预后</b>			
首要终点事件	非致死性心梗,非致死性卒中,CVD 死亡	微血管和大血管并发症	非致死性心梗,非致死性卒中,CVD 死亡,心力衰竭入院,血管重建
首要终点事件的 HR 值(95% CI)	0.90(0.78~1.04)	0.9(0.82~0.98); 大血管并发症 0.94(0.84~1.06)	0.88(0.74~1.05)
死亡率 HR 值(95% CI)	1.22(1.01~1.46)	0.93(0.83~1.06)	1.07(0.81~1.42)