

分类号：
学号：20192114102

密级
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



无针注射在 2 型糖尿病胰岛素治疗方案中 有效性及安全性的研究

学位申请人	王童瑶
指导教师	李军 教授
申请学位类别	专业硕士
专业名称	临床医学
研究领域	内科学
所在学院	石河子大学医学院

中国·新疆·石河子

2022 年 5 月

分类号：
学号：20192114102

密级
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



无针注射在 2 型糖尿病胰岛素治疗方案中 有效性及安全性的研究

学位申请人	王童瑶
指导教师	李军 教授
申请学位类别	专业硕士
专业名称	临床医学
研究领域	内科学
所在学院	石河子大学医学院

中国·新疆·石河子

2022 年 5 月

**Efficacy and safety of needle-free human insulin injection in the
treatment of type 2 diabetes mellitus**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

WangTongyao

(Medicine)

Dissertation Supervisor: Prof. Li Jun

May, 2022

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名: 王彦强 时间: 2022年5月30日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版纳和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名: 王彦强 时间: 2022年5月30日
导师签名: 李勇 时间: 2022年5月30日

摘要

目的：探讨无针注射在 2 型糖尿病（Type 2 Diabetes mellitus, T2DM）胰岛素治疗中的有效性及安全性。方法：纳入 2019 年 10 月-2021 年 3 月就诊于石河子大学医学院第一附属医院内分泌代谢科门诊及病房使用胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者。随机分组，有针注射 30R 组（A 组，n=30）；有针注射门冬 30 组（B 组，n=30）；无针注射 30R 组（C 组，n=30）。记录一般基线资料，包括性别、年龄、身高、体重，计算腰臀比（WHR）、体重指数（BMI=体重（Kg）/身高(m²))；使用罗氏全自动生化分析仪测定空腹血糖（Fasting plasma glucose, FPG）、餐后 2 小时血糖（2 hours postprandial blood glucose, 2hPBG）、甘油三酯（Triglycerides, TG）、总胆固醇（Total Cholesterol,TC），高压液相色谱法测定糖化血红蛋白（Glycated hemoglobin），并记录低血糖发生情况，脂肪增生（Lipohypertrophy, LH）情况。采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析，计量资料符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用方差分析；计数资料采用率表示，采用 χ^2 检验比较组间分类资料的差异性。结果：1. 组间性别、年龄、病程、BMI、WHR 无统计学差异，基线齐。2. 组间相比，FPG（10.18±4.62, 10.37±2.23, 11.17±4.29）、2hPBG（13.64±2.24, 11.43±2.11, 13.85±1.29）、HbA1c（8.55±1.52, 9.11±1.36, 9.27±1.61）、TG（1.49±0.90, 1.41±0.62, 1.68±0.91）、TC（4.44±1.09, 4.42±1.13, 4.62±1.19）、LDL-C（2.47±0.77, 2.52±0.94, 2.28±0.85）、HDL-C（1.30±0.29, 1.29±0.24, 1.28±0.43）均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。3. 胰岛素剂量组间比较（27.37±9.23, 29.87±9.29, 25.37±8.95）均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。4. 糖代谢指标试验前后比较，A 组，与治疗前相比，FPG、2hPBG、HbA1c（8.17±2.03 vs 9.11±2.89；10.60±2.23 vs 10.80±2.24；7.99±1.05 vs 8.44±1.42）；B 组，与治疗前相比，FPG、2hPBG、HbA1c（7.10±0.96 vs 9.35±2.41；9.40±1.16 vs 10.70±2.08；7.43±0.94 vs 8.33±1.36）；C 组，与治疗前相比，FPG、2hPBG、HbA1c（6.23±0.84 vs 9.82±2.30；8.37±1.27 vs 11.41±2.80；6.88±0.64 vs 8.32±0.99）均降低（ $P<0.05$ ）。5. 试验后组间比较，与 A 组相比，B、C 组 FPG（7.10±0.96, 6.23±0.84 vs 8.17±2.03, $P<0.05$ ）、2hPBG（9.40±1.16, 8.37±1.27 vs 10.60±2.23, $P<0.05$ ）、HbA1c（7.43±0.94, 6.88±0.64 vs 7.99±1.05, $P<0.05$ ）均降低（ $P<0.05$ ）。6. 试验后组间比较，与 A 组相比，胰岛素剂量（28.03±8.82, 22.53±8.35 vs 27.60±9.45）均降低（ $P<0.05$ ）。7. 组间降糖幅度的比较，与 A 组相比，B、C 组 Δ FPG（-2.25±2.18, -3.59±2.02 vs -0.95±1.83）、 Δ 2hPBG（-1.30±1.80, -1.30±1.80 vs -0.20±1.81）、 Δ HbA1c（-1.04（-1.63,-0.25），-1.40（-1.73,-1.05）vs -0.60（-1.13,0.35））均增多（ $P<0.05$ ）。8. 血糖达标率组间比较，与 A 组相比，C 组血糖达标率（60.0% vs 16.7%）高；与 B 组相比，C 组血糖达标率（60.0% vs 26.7%）高， $P<0.05$ 。9. 血糖安全达标率组间比较，与 A 组相比，C 组血糖安全达标率（60.0% vs 10%）高；与 B 组相比，C 组血糖安全达标率（60% vs 20%）高， $P<0.05$ 。10. 低血糖发生率组间比较，与 A 组相比，B、C 组低血糖发生率（16.7%, 0.0% vs 30.0%）低， $P<0.05$ 。11. 低血糖严重程度组间比较，1 级低血糖，与 A 组相比，C 组 1 级低血糖发生率（0.0% vs 23.3%）低，与 B 组相比，C 组 1 级低血糖发生率（0.0% vs 13.3%）；2 级低血糖，与 A 组相比，C 组 2 级低血糖发生率（0.0% vs 13.3%）低， $P<0.05$ 。12. 脂肪增生发生率组间比较，与 A 组相比，C 组的脂肪增生率较（0.0% vs 26.7%）低， $P<0.05$ 。结论：无针注射在 2 型糖尿病胰岛素治疗中的有效性好、安全性高、皮下脂肪增生发生率低，无针注射在 2 型糖尿病预混人胰岛素（30R）治疗中的有效性、安全性均优于有针注射预混人胰岛素类似物（门冬 30），且皮下脂肪增生发生率低。

关键词：2 型糖尿病；无针注射器；胰岛素

Abstract

Objective: To investigate the efficacy and safety of needle free injection in insulin treatment of Type 2 Diabetes mellitus (T2DM) . **Methods:** a total of 90 patients with type 2 diabetes were enrolled in the Endocrinology Department of the First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical College in October 2019 -2021 in March. Randomly divided into 30R group with needle injection (Group A, n = 30); BIAsp 30 groups were injected with needles (Group B, n = 30); Needle free injection 30R group (Group C, n = 30). Record the general baseline data, including gender, age, height and weight, and calculate the waist hip ratio (WHR) and body mass index (BMI = weight (kg) / height (m²)); Fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPBG), triglycerides (TG), total cholesterol (TC) were measured by Roche automatic biochemical analyzer, and glycohemoglobin (HbA1c) was measured by high pressure liquid chromatography. The number of patients with lipohyperplasia (LH) and hypoglycemia were recorded. SPSS 26.0 software was used for data analysis. The measurement data were in line with the normal distribution, expressed by $\bar{x} \pm s$, and the comparison among groups was analyzed by analysis of variance; The counting data is expressed by rate, and χ^2 test and compare the differences of classified data among the three groups. **Results:** 1. There was no significant difference in gender, age, course of disease, BMI and WHR among the three groups, and the baseline was the same. 2. A, B, and C compared with FPG (10.18 ± 4.62 , 10.37 ± 2.23 , 11.17 ± 4.29), 2h PBG (13.64 ± 2.24 , 11.43 ± 2.11 , 13.85 ± 1.29), HbA1c (8.55 ± 1.52 , 9.11 ± 1.36 , 9.27 ± 1.61), TG (1.49 ± 0.90 , 1.41 ± 0.62 , 1.68 ± 0.91), TC (4.44 ± 1.09 , 4.42 ± 1.13 , 4.62 ± 1.19), LDL-C (2.47 ± 0.77 , 2.52 ± 0.94 , 2.28 ± 0.85), HDL-C (1.30 ± 0.29 , 1.29 ± 0.24 , 1.28 ± 0.43) were not statistically significant ($P > 0.05$). 3. There was no significant difference in insulin dose (27.37 ± 9.23 , 29.87 ± 9.29 , 25.37 ± 8.95) among groups A, B and C ($P > 0.05$). 4. Comparison of glucose metabolism indexes in groups A, B and C before and after treatment. Compared with group A before treatment, FPG, 2hPBG and HbA1c (8.17 ± 2.03 vs 9.11 ± 2.89 ; 10.60 ± 2.23 vs 10.80 ± 2.24 ; 7.99 ± 1.05 vs 8.44 ± 1.42); Compared with group B before treatment, FPG, 2hPBG, HbA1c (7.10 ± 0.96 vs 9.35 ± 2.41 ; 9.40 ± 1.16 vs 10.70 ± 2.08 ; 7.43 ± 0.94 vs 8.33 ± 1.36); Compared with group C before treatment, FPG, 2hPBG and HbA1c (6.23 ± 0.84 vs 9.82 ± 2.30 ; 8.37 ± 1.27 vs 11.41 ± 2.80 ; 6.88 ± 0.64 vs 8.32 ± 0.99) decreased ($P < 0.05$). 5. After treatment, compared with group A, FPG (7.10 ± 0.96 , 6.23 ± 0.84 vs 8.17 ± 2.03 , $P < 0.05$), 2hPBG (9.40 ± 1.16 , 8.37 ± 1.27 vs 10.60 ± 2.23 , $P < 0.05$) and HbA1c (7.43 ± 0.94 , 6.88 ± 0.64 vs 7.99 ± 1.05 , $P < 0.05$) decreased in group B and C ($P < 0.05$). 6. After treatment, compared with group A, the insulin dose (28.03 ± 8.82 , 22.53 ± 8.35 vs 27.60 ± 9.45) decreased among the three groups ($P < 0.05$). 7. Compared with group A, Δ FPG (-2.25 ± 2.18 , -3.59 ± 2.02 vs -0.95 ± 1.83), Δ 2hPBG (-1.30 ± 1.80 , -1.30 ± 1.80 vs -0.20 ± 1.81), Δ HbA1c { -1.04 (-1.63 , -0.25), -1.40 (-1.73 , -1.05) vs -0.60 (-1.13 , 0.35)} in group B and C increased ($P < 0.05$). 8. Compared with group A, the blood glucose standard rate in group C (60.0% vs 16.7%) was higher; Compared with group B, the standard rate of blood glucose in group C (60.0% vs 26.7%) was higher, ($P < 0.05$). 9. Compared with group A, the blood glucose safety standard rate in group C (60.0% vs 10%) was higher; Compared with group B, the safe standard rate of blood glucose in group C (60% vs 20%) was higher, ($P < 0.05$). 10. Compared with group A, the incidence of hypoglycemia in group B and C (16.7%, 0.0% vs 30.0%) was lower ($P < 0.05$). 11. Comparing the severity of hypoglycemia among groups, the incidence of Grade 1 hypoglycemia in group C (0.0% vs 23.3%) was lower than that in group A, and the incidence of Grade 1 hypoglycemia in group C (0.0% vs 13.3%) was lower than that in group B; Grade 2 hypoglycemia: compared with group A, the incidence of Grade 2 hypoglycemia in group

C (0.0% vs 13.3%) was lower, ($P < 0.05$). 12. Compared with group A, the incidence of lipohypertrophy in group C was lower than that in group A (0.0% vs 26.7%), ($P < 0.05$). Conclusion: needle free injection is effective, safe and low lipohypertrophy in the treatment of T2DM. The effectiveness and safety of needle free injection in T2DM premixed human insulin (30R) are better than that of injection of premixed human insulin analogues (BIAsp 30), and the incidence of subcutaneous lipohypertrophy is low.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Needle free syringe; Insulin

目录

摘要	I
Abstract	II
英文缩略词	VI
第1章 前言	1
第2章 材料与方法	4
2.1 研究对象的收集及分组	4
2.1.1 病例收集及分组	4
2.1.2 纳入标准	4
2.1.3 排除标准	4
2.1.4 诊断标准	4
2.2 方法	5
2.2.1 材料	5
2.2.2 一般资料收集	5
2.2.3 临床指标收集及生化指标测定	6
2.2.4 无针注射器使用方法	6
2.3 统计方法	6
2.4 技术路线图	7
第3章 结果	8
3.1 一般基线资料组间比较	8
3.2 糖脂代谢基线指标组间比较	8
3.3 胰岛素用量基线组间比较	10
3.4 组内糖代谢指标自身前后比较	10
3.5 降糖有效性比较	12
3.5.1 试验后糖代谢指标组间比较	12
3.5.2 试验后胰岛素用量组间比较	13
3.5.3 降糖幅度组间比较	13
3.5.4 血糖达标率组间比较	14
3.5.5 血糖安全达标率组间比较	14
3.6 安全性的比较	14
3.6.1 低血糖发生率组间比较	14
3.6.2 低血糖发生严重程度组间比较	15

3.7 副作用比较	15
3.7.1 脂肪增生发生率组间比较	15
3.7.2 脂肪增生发生个数组间比较	15
第 4 章 讨论	17
4.1 无针注射在 2 型糖尿病胰岛素治疗中有效性的研究	17
4.2 无针注射在 2 型糖尿病胰岛素治疗中安全性的研究	18
4.3 无针注射在 2 型糖尿病胰岛素治疗中副作用的研究	20
4.4 无针注射预混人胰岛素与有针注射预混人胰岛素类似物有效性、安全性及副作用的研究	21
第 5 章 结论	22
文献综述	23
参考文献	27
致 谢	35
作者简介	36
石河子大学硕士研究生论文导师评阅表	37

英文缩略词

英文缩写	英文全名	中文全称
DM	Diabetes mellitus	糖尿病
T1DM	Type 1 Diabetes mellitus	1 型糖尿病
T2DM	Type 2 Diabetes mellitus	2 型糖尿病
BMI	Body mass index	身体质量指数
FPG	Fasting blood glucose	空腹血糖
HbA1c	Glycated hemoglobin	糖化血红蛋白
2hPBG	2 hours postprandial blood glucose	餐后 2 小时血糖
TG	Triglycerides	甘油三酯
TC	Total Cholesterol	总胆固醇
HDL-C	High-density-lipoprotein Cholesterol	高密度脂蛋白
LDL-C	Low-density-lipoprotein Cholesterol	低密度脂蛋白
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
IDF	International Diabetes Federation	国际糖尿病联盟
LH	lipohypertrophy	脂肪增生
EASD	European Association for the Study of Diabetes,	欧洲糖尿病研究协会
CDS	Chinese Diabetes Society	中华医学会糖尿病学分会
ADA	American Diabetes Association	美国糖尿病协会

第 1 章 前言

众所周知,糖尿病(Diabetes mellitus,DM)是一种多病因的慢性代谢性疾病,其发病机制与环境及遗传相关,其发病率随着国民经济的提升及膳食比例的改变逐渐升高。我国 DM 的患病人数占全球人数的 1/4,患病率占据榜首,由国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)在第 9 版糖尿病地图上指出^[1]。1999 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)^[2]对 DM 进行分类,其中以 2 型糖尿病(Type 2 Diabetic Mellium, T2DM)为主。一项全国多中心研究与于 2017 年完成,结果显示,初次诊断 DM 且年龄大于 30 岁的患者中,仅 5.8%的人为 1 型糖尿病(Type 1 Diabetes mellitus, T1DM),非 1 型糖尿病占 94.2%^[3],其中 T2DM 占 90%以上。

糖尿病治疗包括五驾马车:糖尿病教育、饮食治疗、运动治疗、血糖监测以及药物治疗。药物治疗包括:口服降糖药、胰岛素及胰岛素样肽-1 受体激动剂。在 T2DM 患者中,虽然胰岛素不是维持降糖的必要手段,但当口服药效果欠佳或无法口服药物降糖时,胰岛素的使用显得尤为重要^[4]。2009 年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)和欧洲糖尿病研究协会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)联合发布的 T2DM 的起始治疗和调节中说明,胰岛素的降糖效果最有效^[5]。

随着人智慧的不断提升,胰岛素注射装置更新换代,从患者最先使用的胰岛素专用注射器到后续使用最普遍的胰岛素注射笔,适用于血糖波动较大的患者的胰岛素泵,最后为了减轻痛感研制出了无针注射器。胰岛素专用注射器为一次性使用,且每次应用均需自动抽取胰岛素,剂量误差大,因储存和携带较不方便而逐渐淡出视野。胰岛素泵可持续 24 小时发挥作用,能够更好的模拟人生理性胰岛素释放曲线,精准降糖,但由于其价格昂贵,需长时间佩戴,常作为住院患者高血糖时的应急方案。目前糖尿病病人使用最多的为胰岛素注射笔。

现如今最常用的装置是可将胰岛素和注射装置合二为一的胰岛素注射笔,其可免去复杂的取药过程,使剂量更加精确,携带方便,但同时由于部分患者恐针而拒绝启用或长期使用胰岛素。我国一项研究表明^[6],使用胰岛素患者中仅约 37%患者血糖达标,其对针头的恐惧及注射方法不规范为重要因素。2014-2015 年一项全球注射技术^[7]调查显示长期注射胰岛素的患者的一半以上的人有脂肪增生(lipohypertrophy, LH),且血糖控制较无脂肪增生的糖尿病患者差。张伟^[8]等人对皮下脂肪和针头重复使用次数的 Meta 分析示减少针头的重复使用可降低脂肪增生的发生率,但由于经济及生活习惯等原因使得患者无法避免因重复使用针头带来的问题。一项对 2 型糖尿病患者拒绝使用

胰岛素的心理分析显示, 其中一大因素是患者对于注射的焦虑^[9]。段洁明^[10]对 100 例糖尿病患者使用胰岛素治疗的抵触分析中表示, 其中约 85% 的人恐惧针头, 害怕疼痛。胰岛素注射笔除了带来生理的疼痛, 其针头的使用可携带细菌, 使细菌进入笔芯, 在 Michelle L^[11]的一项研究中, 胰岛素笔芯中检测出鳞状细胞、巨噬细胞及红细胞, 细菌通过胰岛的注射进入体内。这一问题在 Frid^[12]等研究结果中同样得以证明。

无针注射是用高压动力源使药物注射到皮下的新兴注射方式, 由法国科学家于 1866 年首次提出, 与传统针头明显不同, 可用于医疗多个领域, 尤其是深得糖尿病患者喜爱。无针注射器在 2000 年以前因其价格及耗材昂贵, 销售不容乐观。无针注射器首次在中国打开新市场是 QS-M 型无针注射器, 可称为“中国创造”, 由北京快舒尔医疗技术有限公司在 2012 年上市^[13]。中华医学会糖尿病学分会 (Chinese Diabetes Society, CDS) 年会在 2015 年提出, 可推荐患者使用无针注射器代替有针注射器注射胰岛素^[14]。无针注射器作用机制是利用机械装置产生高压, 通过压力将胰岛素快速喷射入皮下, 随着产品的不断升级^[15-20], 可实现了一取多用的功能, 并提高压力控制、药物射速等功能, 更方便患者的使用。2011 年糖尿病注射技术指南建议采用无针注射器注射胰岛素^[21]。施卉等人研究发现, 有针注射胰岛素后在皮下形成水滴状, 吸收时间约 30 分钟; 而无针注射器在皮下形成三角形的散点样分布, 吸收面积增大、时间缩短, 加快胰岛素作用发挥, 使药物更快达到血药浓度, 从而让血糖加速达标^[22-23]。国外一项研究验证了上述观点, 其通过使用无针注射器对健康成年人注射速效胰岛素, 进行正糖钳夹实验, 显示吸收较快^[24]; 国内研究具有相似的试验结果^[25]。对于 BMI>24 的患者, 无针给予速效胰岛素治疗, 餐后血糖下降更加明显^[26]。

被人熟知的人胰岛素制剂, 其是按照人内源胰岛素氨基酸序列复制, 能有效控制血糖, 可分担胰岛 β 细胞分泌胰岛素的作用, 对其保护并在一定程度上修复其功能, 提高胰岛素敏感性^[27]。持续高糖状态可对细胞造成毒害, 尽早使用胰岛素可降低危害, 在胰岛细胞功能修复或改善的最佳时期使用可避免出现胰岛素抵抗^[28]。预混人胰岛素, 代表产品有甘舒霖 30R、诺和灵 30R 等, 注射时间为餐前 30min, 约 1 小时达最大药理学浓度, 若胰岛素峰值时间晚于血糖峰值时间, 低血糖出现次数会明显增加。而 Engwerda 等人^[29-30]研究结果表明, 与有针注射相比, 无针注射时胰岛素达峰值时间和最大葡萄糖输注率时间明显缩短, 这种优势可能对餐后胰岛素后移的患者带来了希望。Guo 等^[31]研究提示, 在无针注射与有针注射相比, 观察 0.5-3 h 的餐后血浆葡萄糖, 其偏移明显降低, 餐后胰岛素水平明显升高, 葡萄糖曲线下面积显著减少。更有研究证明, 预混人胰岛素通过使用无针注射器, 胰岛素用量较前减少, 提高了血糖达标率、减少了低血糖发生率^[32]。

基于以上背景, 为了更好的在 2 型糖尿病胰岛素治疗方案中提高胰岛素的有效性和安全性, 本研究拟通过对比有针注射预混人胰岛素及类似物, 无针注射预混人胰岛

素比较不同注射方式、不同胰岛素类型的治疗有效性、安全性及副作用，为探讨 2 型糖尿病胰岛素更好的注射方式奠定基础。

第 2 章 材料与amp;方法

2.1 研究对象的收集及分组

2.1.1 病例收集及分组

纳入 2019 年 10 月至 2021 年 03 月就诊于石河子大学医学院第一附属医院内分泌代谢科 2 型糖尿病患者。严格执行纳入和排除标准，将符合条件的患者分为 3 组：有针注射 30R 组（A 组，n=30）；有针注射门冬 30 组（B 组，n=30）；无针注射 30R 组（C 组，n=30）。本实验经石河子大学医学院第一附属医院医学伦理委员会批准，所有受试者均签署知情同意书。

2.1.2 纳入标准

- ①T2DM 符合 WHO1999 年 DM 诊断标准。
- ②所有患者均有三个月有针注射胰岛素的治疗史；
- ③患者年龄要求 ≥ 18 周岁；
- ④在饮食运动等生活方式干预基础上使用胰岛素治疗。

2.1.3 排除标准

- ①有糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗性昏迷等急性并发症患者；
- ②应激状态下需使用静脉胰岛素及胰岛素强化治疗的患者；
- ③拒绝使用胰岛素的 2 型糖尿病患者。
- ④胰岛素过敏。

2.1.4 诊断标准

T2DM 的诊断符合 WHO1999 年 DM 诊断标准（表 2-1）；低血糖分级按照《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》中提出的标准（表 2-2），血糖达标的标准按照《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》中提出 HbA1c $< 7\%$ 的标准。

表 2-1 T2DM 诊断标准
Table 2-1 Diagnostic criteria for type 2 diabetes mellitus

	诊断标准	静脉血浆葡萄糖水平
有 DM 典型症状者 +	随机血糖	$\geq 11.1 \text{ mmol/L}$
	或	
	空腹血糖	$\geq 7.0 \text{ mmol/L}$
	或	
	服 OGTT 后的 2 小时血糖	$\geq 11.1 \text{ mmol/L}$
无 DM 典型症状者 +	如血糖达到上述标准，需改日重复检查， 若重复检查仍符合上述诊断标准，即可确诊 T2DM	

注：DM 典型症状：烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降。

表 2-2 低血糖分级
Table 2-2 Classification of hypoglycemia

分级	诊断标准
1 级	$3.0 \leq \text{血糖} < 3.9 \text{ mmol/L}$
2 级	血糖 $< 3.0 \text{ mmol/L}$
3 级	没有明确的界限，伴有意识或躯体的严重事件，需要他人帮助的低血糖。

2.2 方法

2.2.1 材料

无针注射器使用京快舒尔医疗科技有限公司的快舒尔无针注射器（QS-P），批准文号为国械注 20173151383。

2.2.2 一般资料收集

收集受试者资料，如性别、年龄、身高、体重等一般资料，并计算体质量指数（body mass index, BMI）=体质量（kg）/身高（m²）；腰臀比（Waist-to-Hip Ratio, WHR）=腰围（cm）/臀围（cm）。

2.2.3 临床指标收集及生化指标测定

受试者禁食约 8 h，次日空腹抽取肘静脉血进行检测，使用罗氏全自动生化分析仪（型号 Modular DPP-H7600）测定空腹血糖（FBG），餐后 2h 血糖（2hPBG），甘油三酯（TG），总胆固醇（TC），高压液相色谱法（HPLC）测定糖化血红蛋白（HbA1c）。使用（罗氏血糖仪）监测七个时段（三餐前、三餐后 2 小时、24:00 血糖）指尖血糖。治疗 3 月后再次测定 FBG、2hPBG、HbA1c，统计并计算患者每日胰岛素用量，皮下脂肪增生次数。记录患者低血糖发生（有心悸、饥饿、手抖等症状并测血糖 $<3.9\text{mmol/L}$ ）次数并依据《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》对低血糖进行分级。

2.2.4 无针注射器使用方法

1. 加压

摘下注射器的端帽，拿出药管，避免手触碰到药管底部，将药管旋转拧紧到注射器上，向右旋转壳体，给注射器加压，直至旋转不动，可听见“咔”的一声，同时底部的安全锁及注射按钮按钮弹起。

2. 取药

拿出取药接口，将胰岛素笔芯插入接口有针的一端，再用无针的一端连接注射器上的药管，将注射器保持竖直，向左旋转壳体，直至刻度窗口显示所需胰岛素剂量为止。

3. 注射

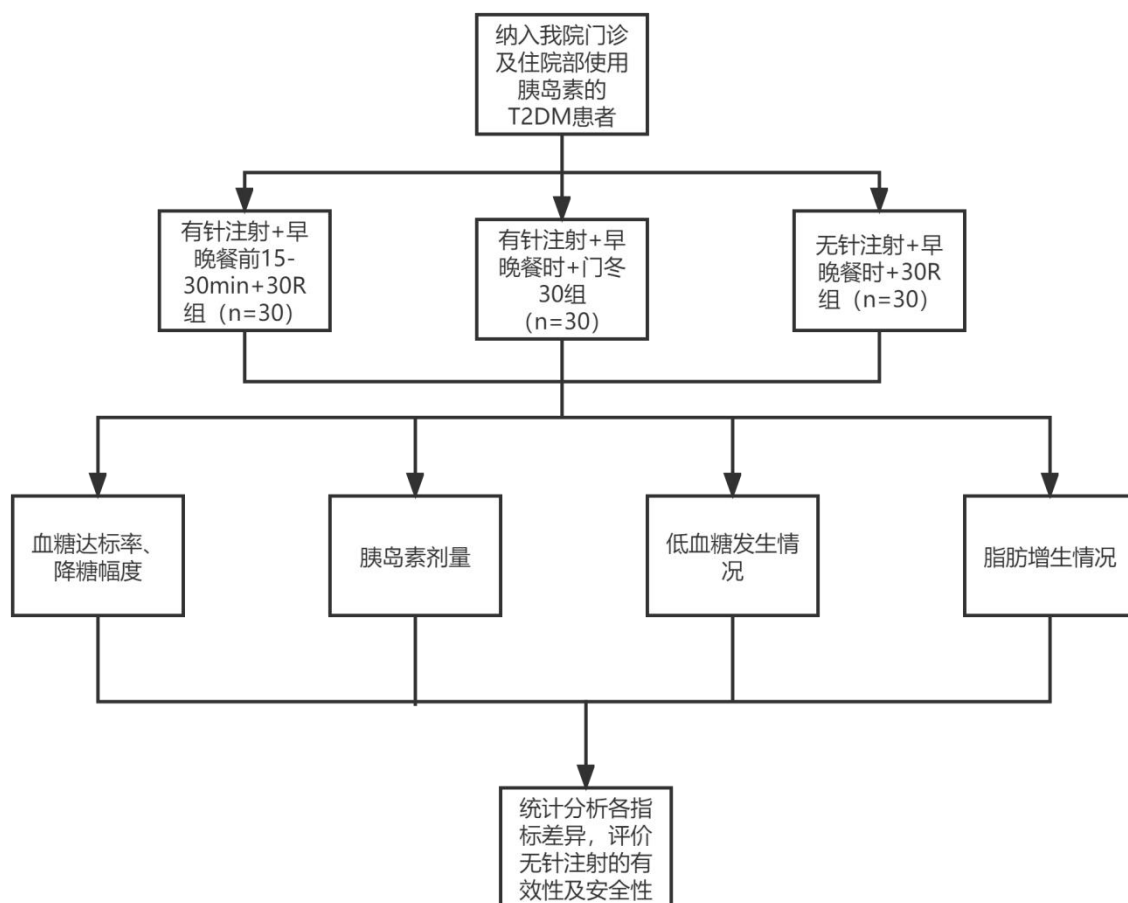
找到肚脐两侧 4cm 外脂肪层厚较为柔软的地方，用消毒棉片消毒，等消毒部位干燥后，用药管的前端用力抵住注射部位，同时保持注射器与腹部垂直，注射前，先用食指按住注射器侧面长方形的安全锁不松手，然后用拇指按下末端圆形的注射按钮，按下注射按钮时可听见“啪”的一声，保持注射时的力度 3s 以上，再移开注射器，用棉签按压 10s 以上。

再次注射同上述步骤。

2.3 统计方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析，符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用方差分析；分类变量采用率表示，组间比较采用 χ^2 检验。

2.4 技术路线图



第3章 结果

3.1 一般基线资料组间比较

三组间在性别、年龄、病程、BMI、WHR等基线资料上没有统计学差异， $P>0.05$ ，基线齐，具有可比性。见表3-1。

表3-1 一般基线资料组间比较

Table 3-1 Comparison of general data among groups

项目	A组	B组	C组	F/χ^2 值	P值
性别(男/女)	15/15	12/18	16/14	1.158	0.561
年龄(岁)	62.00±11.06	66.90±12.41	65.60±9.02	1.621	0.204
病程(年)	10.07±3.07	12.90±6.95	12.73±5.49	2.587	0.081
BMI(kg/m ²)	25.07±3.33	25.19±3.26	26.44±3.24	1.621	0.204
WHR	0.91±0.05	0.91±0.03	0.93±0.06	0.950	0.391

3.2 糖脂代谢基线指标组间比较

三组间FPG、2hPBG、HbA1c、TG、TC均无统计学意义， $P>0.05$ ，说明生化指标齐，具有可比性。见表3-2，图3-1,3-2。

表3-2 糖脂代谢基线指标组间比较

Table 3-2 Glucose and lipid metabolism indexes and insulin dosage between groups

项目	A组	B组	C组	F值	P值
FPG(mmL)	9.11±2.89	9.35±2.41	9.82±2.30	0.600	0.551
2hPBG(mmL)	10.80±2.44	10.70±2.08	11.41±2.80	0.735	0.483
HbA1c%	8.44±1.42	8.33±1.36	8.32±0.99	0.085	0.919
TG(mmL)	1.49±0.90	1.41±0.62	1.68±0.91	0.791	0.457
TC(mmL)	4.44±1.09	4.42±1.13	4.62±1.19	0.221	0.802
LDL-C(mmL)	2.47±0.77	2.52±0.94	2.28±0.85	0.933	0.398
HDL-C(mmL)	1.30±0.29	1.29±0.24	1.28±0.43	0.033	0.967

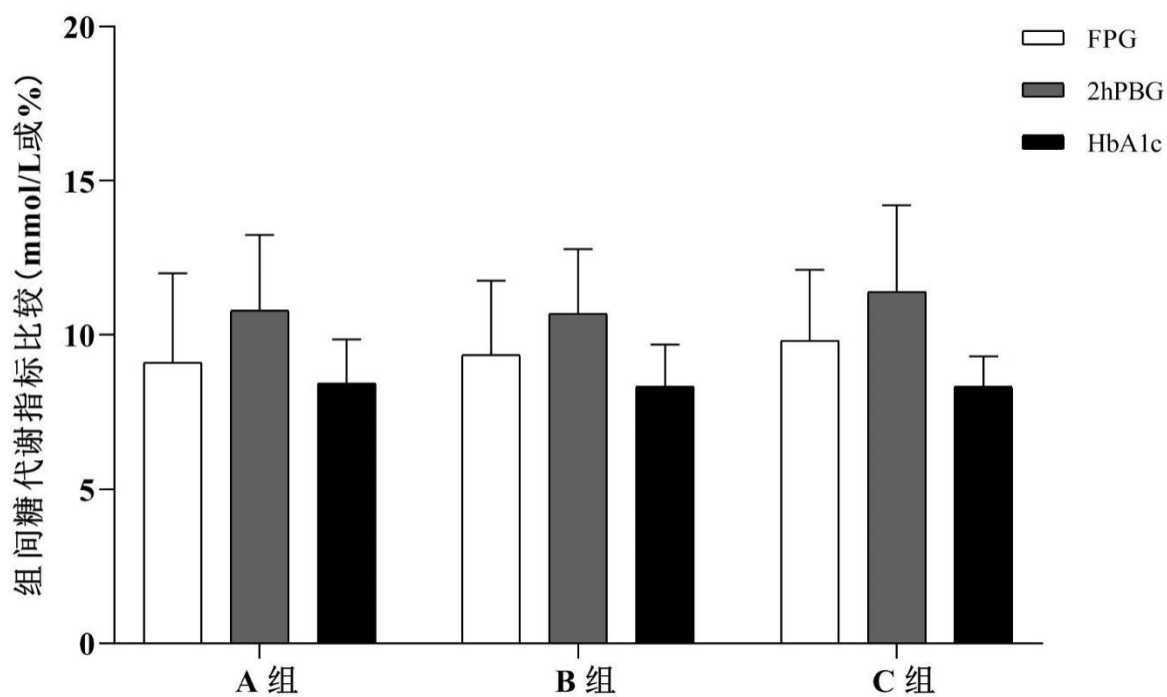


图 3-1 糖代谢基线指标组间比较

Figure 3-1 comparison of glucose metabolism indexes among groups

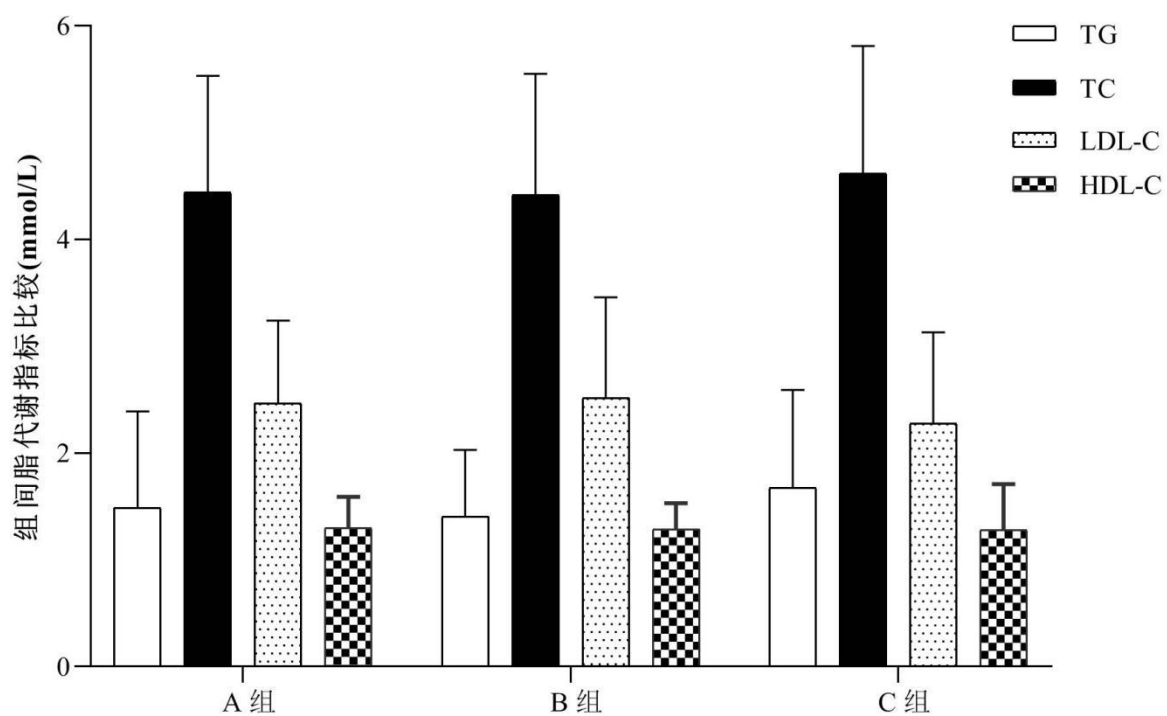


图 3-2 脂代谢基线指标组间比较

Figure 3-2 comparison of lipid metabolism indexes among groups

3.3 胰岛素用量基线组间比较

三组间胰岛素用量均无统计学差异, $P>0.05$, 具有可比性, 具体见表 3-3。

表 3-3 胰岛素用量基线组间比较
Table 3-3 Comparison of insulin dosage among groups

项目	A 组	B 组	C 组	F 值	P 值
胰岛素剂量 (IU/d)	27.37±9.23	29.87±9.29	25.37±8.95	1.189	0.168

3.4 组内糖代谢指标自身前后比较

A、B、C 三组治疗后 FPG、2hPBG、HbA1c 均较治疗前下降, 有统计学差异, $P<0.05$, 具体见表 3-4, 图 3-3, 图 3-4, 图 3-5。

表 3-4 组内糖代谢指标自身比较
Table 3-4 Comparison of glucose metabolism indexes between the three groups before and after treatment

组别	FPG (mmol/L)				2hPBG (mmol/L)				HbA1c%			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
A 组	9.11±2.89	8.17±2.03*	2.827	0.008	10.80±2.44	10.60±2.23*	0.606	0.049	8.44±1.42	7.99±1.05*	2.171	0.038
B 组	9.35±2.41	7.10±0.96*	5.648	0.000	10.70±2.08	9.40±1.16*	3.960	0.000	8.33±1.36	7.43±0.94*	4.107	0.000
C 组	9.82±2.30	6.23±0.84*	9.736	0.000	11.41±2.80	8.37±1.27*	6.721	0.000	8.32±0.99	6.88±0.64*	10.036	0.000

注: 与治疗前相比, * $P<0.05$ 。

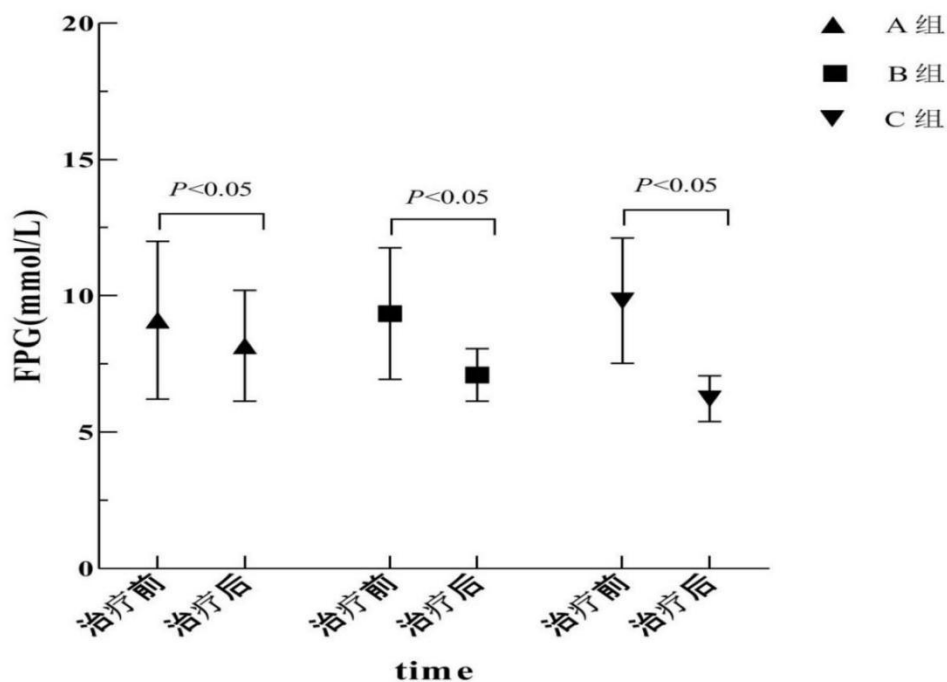


图 3-3 FPG 治疗前后的比较

Fig. 3-3 comparison before and after FPG treatment in each group

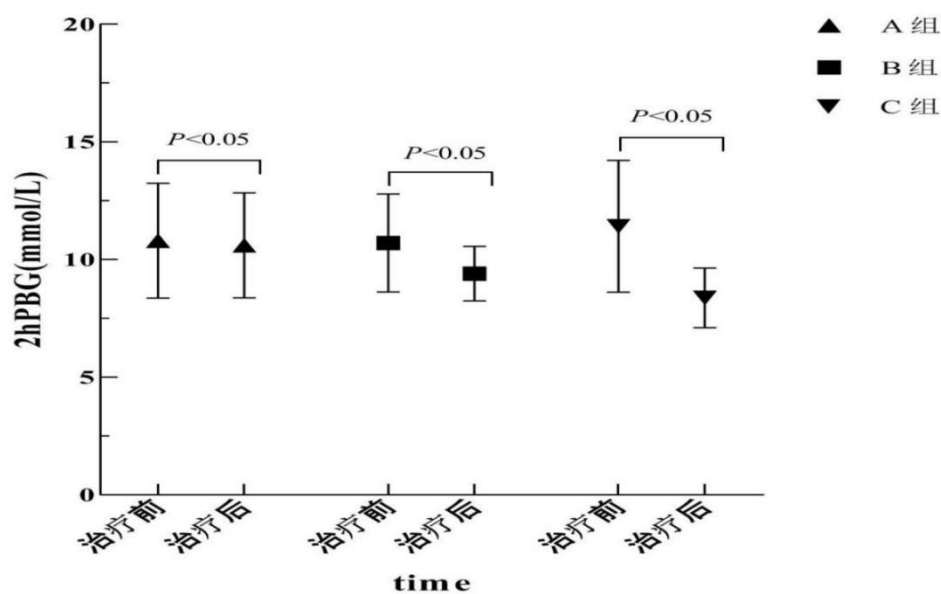


图 3-4 2hPBG 治疗前后的比较

Fig. 3-4 comparison before and after 2hPBG treatment in each group

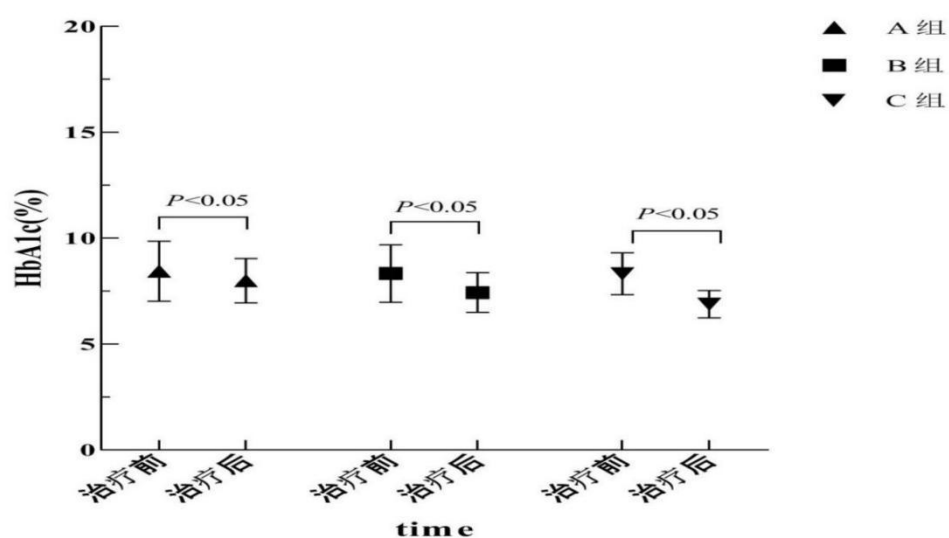


图 3-5 HbA1c 治疗前后的比较

Fig. 3-5 comparison before and after HbA1c treatment in each group

3.5 降糖有效性比较

3.5.1 试验后糖代谢指标组间比较

与 A 组相比, B、C 组 FPG、2hPBG、HbA1c 较低; 与 B 组相比, C 组 FPG、2hPBG、HbA1c 较低, 有统计学差异, $P < 0.05$ 。见表 3-5, 图 3-6。

表 3-5 试验后糖代谢指标组间比较

Table 3-5 Comparison of glucose metabolism indexes after three months of treatment

项目	A 组	B 组	C 组	F 值	P 值
FPG (mmol/L)	8.17±2.03	7.10±0.96*	6.23±0.84*#	14.731	0.000
2hPBG (mmol/L)	10.60±2.23	9.40±1.16*	8.37±1.27*#	14.078	0.000
HbA1c (%)	7.99±1.05	7.43±0.94*	6.88±0.64*#	11.603	0.000

注: 与 A 组相比, * $P < 0.05$; 与 B 组相比, # $P < 0.05$ 。

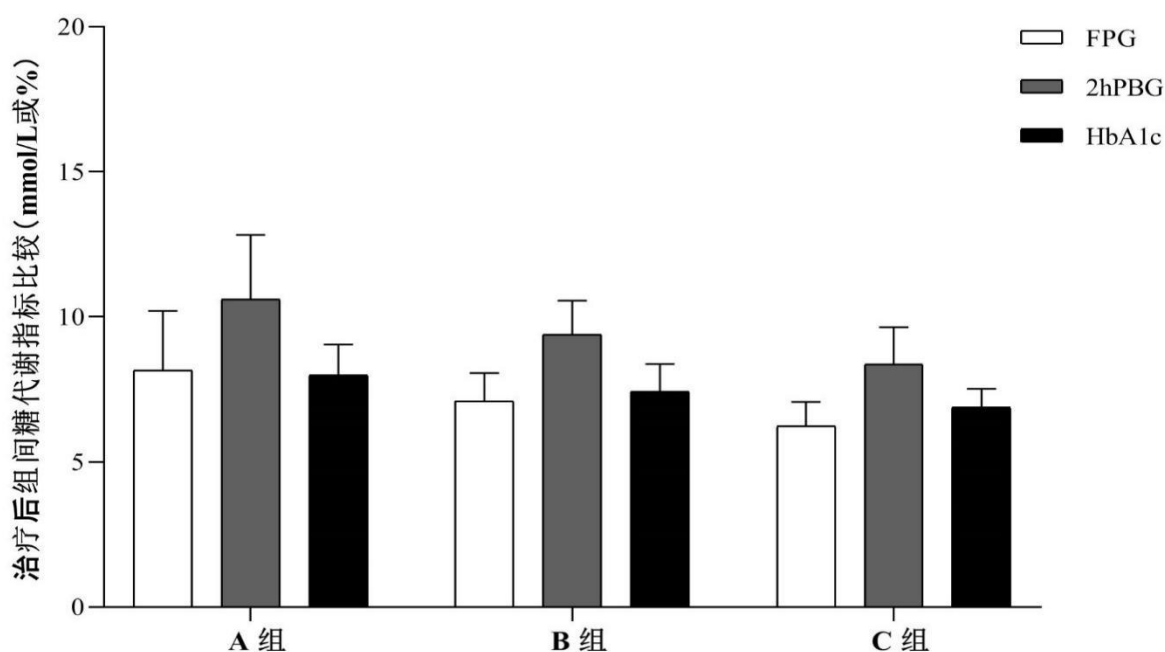


图 3-6 试验后糖代谢指标组间比较

Figure 3-6 comparison of glucose metabolism indexes after treatment

3.5.2 试验后胰岛素用量组间比较

与 A 组相比, C 组胰岛素剂量低; 与 B 组相比, C 组胰岛素剂量低, 有统计学意义, $P < 0.05$ 。见表 3-6。

表 3-6 试验后胰岛素用量组间比较

Table 3-6 Comparison of insulin dosage among groups after treatment

项目	A 组	B 组	C 组	F 值	P 值
胰岛素剂量 (IU/d)	27.60±9.45	28.03±8.82	22.53±8.35*#	3.354	0.033

注: 与 A 组相比, * $P < 0.05$; 与 B 组相比, # $P < 0.05$ 。

3.5.3 降糖幅度组间比较

与 A 组相比, B、C 组 Δ FPG、 Δ 2hPBG 低, C 组 Δ HbA1c 低; 与 B 组相比, C 组 Δ FPG、 Δ 2hPBG 低, 有统计学意义, $P < 0.05$ 。见表 3-7。

表 3-7 降糖幅度组间比较

Table 3-7 Comparison of glucose metabolism Δ values among three groups

	A 组	B 组	C 组	F/H 值	P 值
Δ FPG (mmol/L)	-0.95±1.83	-2.25±2.18*	-3.59±2.02*#	12.898	0.000
Δ 2hPBG (mmol/L)	-0.20±1.81	-1.30±1.80*	-3.04±2.48*#	14.602	0.000
Δ HbA1c 差值 (%)	-0.60 (-1.13,0.35)	-1.04 (-1.63,-0.25)	-1.40 (-1.73,-1.05) *	12.880	0.002

注: 与 A 组相比, * $P < 0.05$; 与 B 组相比, # $P < 0.05$ 。

3.5.4 血糖达标率组间比较

与 A 组相比, B、C 组血糖达标率高, 有统计学意义, $P < 0.05$ 。见表 3-8。

表 3-8 血糖达标率组间比较

Table 3-8 Comparison of blood glucose standard rate among three groups

项目	A 组 (n, %)	B 组 (n, %)	C 组 (n, %)	χ^2	P
血糖达标	5 (16.7)	8 (26.7)	18 (60.0) *#	13.680	0.001
血糖未达标	25 (83.3)	22 (73.3)	12 (40.0)		
合计	30	30	30		

注: 与 A 组相比, * $P < 0.05$; 与 B 组相比, # $P < 0.05$ 。

3.5.5 血糖安全达标率组间比较

与 A 组相比, C 组血糖安全达标率高; 与 B 组相比, C 组血糖安全达标率高, 有统计学意义, $P < 0.05$ 。

表 3-9 血糖安全达标率组间比较

Table 3-9 Comparison of blood glucose safety standard rate among three group

项目	A 组 (n, %)	B 组 (n, %)	C 组 (n, %)	χ^2	P
血糖安全达标	3 (10.0)	6 (20.0)	18 (60.0) *#	20.000	0.000
血糖未安全达标	27 (90.0)	24 (80.0)	12 (40.0)		
合计	30	30	30		

注: 与 A 组相比, * $P < 0.05$; 与 B 组相比, # $P < 0.05$ 。

3.6 安全性的比较

3.6.1 低血糖发生率组间比较

与 A 组相比, B、C 组低血糖发生率低; 与 B 组相比, C 组低血糖发生率低, 有统计学意义, $P < 0.05$ 。见表 3-10。

表 3-10 低血糖发生率组间比较

Table 3-10 Comparison of the incidence of hypoglycemia among the three groups

项目	A 组 (n, %)	B 组 (n, %)	C 组 (n, %)	χ^2	P
低血糖	9 (30.0)	5 (16.7) *	0 (0.0) *#	10.320	0.006
无低血糖	21 (70.0)	25 (83.3)	30 (100.0)		
合计	30	30	30		

注: 与 A 组相比, * $P < 0.05$; 与 B 组相比, # $P < 0.05$ 。

3.6.2 低血糖发生严重程度组间比较

与 A 组相比, C 组 1 级、2 级低血糖发生率均低, 与 B 组相比, C 组 1 级低血糖发生率低。见表 3-11。

表 3-11 低血糖发生严重程度组间比较

Table 3-11 Comparison of the incidence of hypoglycemia at all levels among the three groups

低血糖分级	A 组 (n, %)	B 组 (n, %)	C 组 (n, %)	χ^2	P 值
1 级低血糖发生率	7 (23.3)	4 (13.3)	0 (0.0) *#	7.664	0.022
2 级低血糖发生率	4 (13.3)	1 (3.3)	0 (0.0) *	5.506	0.064
3 级低血糖发生率	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	2.212	0.331

注: 与 A 组相比, *P<0.05; 与 B 组相比, #P<0.05。

3.7 副作用比较

3.7.1 脂肪增生发生率组间比较

与 A 组相比, C 组发生脂肪增生的发生率低; 与 B 组相比, C 组发生脂肪增生的发生率低, 有统计学意义, P<0.05。见表 3-12。

表 3-12 脂肪增生发生率组间比较

Table 3-12 Comparison of the incidence of fatty hyperplasia among the three groups

项目	A 组 (n, %)	B 组 (n, %)	C 组 (n, %)	χ^2	P
脂肪增生	8 (26.7)	9 (30)	0 (0.0) *#	10.588	0.005
无脂肪增生	22	21	30		
合计	30	30	30		

注: 与 A 组相比, *P<0.05; 与 B 组相比, #P<0.05。

3.7.2 脂肪增生发生个数组间比较

记录患者发生皮下脂肪增生的个数, 所有患者腹部皮下脂肪增生最多为 4 个, 与 A 组相比, C 组脂肪增生的发生率较低; 与 B 组相比, C 组脂肪增生的发生率低, 有统计学意义 (P<0.05)。见表 3-13。

表 3-13 脂肪增生发生个数组间比较

Table 3-13 Comparison of the number of fatty hyperplasia among the three groups

组别	A 组	B 组	C 组
0	30.1	28.8%	41.1%*#
皮下脂肪增生个数	0%	100%	0%
(%)	71.4%	28.6%	0%
3	50%	50%	0%
4	33.3%	66.7%	0%

注：与 A 组相比，* $P < 0.05$ ；与 B 组相比，# $P < 0.05$ 。

第 4 章 讨论

随着国家经济的提升，发展中国家 DM 的患病率的已经超越了发达国家，我国是排名第一位的糖尿病大国，患病率为 10.4%，IDF 报告，2018 年仅 18 岁及以上 DM 人数为 4.25 亿，平均每 11 人中就有一人患病^[33-35]。

T2DM 是由胰岛 β 细胞分泌胰岛素的相对分泌不足引起的血糖升高，同时高血糖引起的糖毒性可引起 T2DM 患者 β 细胞功能持续下降^[36]。健康人在高糖的刺激下可产生双时相的胰岛素分泌，而 T2DM 患者的特征为双时相分泌的缺失^[37,38]。据现有数据分析，对于初诊的 T2DM，尽早进行胰岛素强化治疗可更好的降低血糖，改善餐后血糖波动，并可改善胰岛 β 细胞功能，胰岛素的作用不容置疑，并且我国超过一半的糖尿病病人正在使用胰岛素治疗^[39,40]。我国初诊的 DM 主要是餐后血糖升高，考虑是由于饮食结构中碳水化合物比例较高所致^[41]。预混胰岛素及其类似物是由短效胰岛素及中效胰岛素混合而成，既保证降低全天基础血糖，又可更针对性的降低餐后血糖，因此，多数 T2DM 患者起始使用预混胰岛素及其胰岛素类似物治疗^[42,43]。胰岛素的治疗通过皮下注射的方式实现，但是由于对针头及疼痛恐慌，部分患者对胰岛素的使用十分抗拒，加上绝大多数患者反复使用针头，无法保证卫生，使得传统注射方式对胰岛素效能大打折扣，因此胰岛素注射装置尤为重要。幸运的是，随着科技水平的提高，近年来也推出了很多新型胰岛素注射装置，2012 年，中国食品药品监督管理局批准 QS-M 无针喷射注射器（中国北京 QS 医疗科技有限公司）用于胰岛素注射。但无针注射的有效性 & 安全性有待进一步研究。本研究拟经过对比无针胰岛素注射与有针胰岛素注射对患者的影响，研究无针注射胰岛素治疗方式的有效性 & 安全性。

4.1 无针注射在 2 型糖尿病胰岛素治疗中有效性的研究

T2DM 经过胰岛素治疗的有效性主要体现为血糖的降幅、血糖达标率及胰岛素剂量，判断血糖达标最常用的指标为 HbA1c，以 HbA1c<7%为血糖达标（参考《2020 年 2 型糖尿病防治指南》），尽管平均 HbA1c 水平呈下降趋势，但是血糖达标率仍不理想，2004 年我国患者血糖达标率仅为 25.9%，上述状况是由于糖尿病人一旦起始药物治疗后因惰性长期不随访，不调整药物剂量所致^[44]。在本研究结果显示：一般资料和糖脂代谢指标、胰岛素用量等基线资料比较均无统计学差异（ $P>0.05$ ），说明基线齐，具有可比性，在此基础上我们对试验三个月后糖代谢指标进行比较，结果显示：试验 3 个月后三组患者的 FPG、2hPBG、HbA1c 等糖代谢指标都较治疗前明显下降，这与既往时永强^[45]等人研究结果类似，使用胰岛素治疗可很好的降低血糖，改善餐后血糖波

动,并可改善胰岛 β 细胞功能,胰岛素的作用不容置疑。试验后糖代谢指标及胰岛素用量组间比较结果示:与 A 组相比, B、C 组 FPG、2hPBG、HbA1c 较低;与 B 组相比, C 组 FPG、HbA1c 较低 ($P<0.05$)。这与吴招娣等人^[46]的研究结果类似。对试验后前后糖代谢差值进行组间比较,结果示:与 A 组相比, C 组 Δ FPG、 Δ 2hPBG、 Δ HbA1c 大;与 B 组相比, Δ FPG、 Δ 2hPBG 差值大 ($P<0.05$),提示使用无针注射胰岛素比有针注射胰岛素对血糖的降幅更大,效果更好。我们对血糖达标率进行统计分析, A 组血糖达标率为 16.7%, B 组血糖达标率为 26.7%, C 组血糖达标率为 60.7%, C 组血糖达标率较 A、B 组高 ($P<0.05$)。将在不发生低血糖情况下的血糖达标定义为安全达标,结果显示, A 组血糖安全达标率为 10.0%, B 组血糖安全达标率为 20.0%, C 组血糖安全达标率为 60%, C 组血糖达率较 A、B 组高 ($P<0.05$)。顾仁莲^[47]等人用来得时胰岛素研究无针注射和有针注射在 2 型糖尿病的降糖疗效,结果显示治疗 15 天后使用无针注射笔的糖代谢指标明显低于有针注射。朱雪萍^[48]等人对 36 名患者进行自身对照研究,早晚分别使用无针和有针注射器在同一部位注射门冬胰岛素,测 FPG、2hPG、HbA1c 无针注射均低于有针注射。Guo^[31]等人对 60 例 2 型糖尿病患者进行 4 个周期的自身对照研究,对餐后血糖水平进行监测,结果显示,无针注射胰岛素类似物和普通胰岛素在 30min 时的血糖水平均低于有针注射。吕凌波^[49]等人通过使用门冬 30 胰岛素对无针注射器和诺和笔皮下注射做了自身交叉对照研究,结果显示,无针注射器组胰岛素用量比诺和笔组少 4-6U。本研究显示,对试验后胰岛素用量组间比较,结果显示, C 组胰岛素用量较 A、B 组低 ($P<0.05$)。健康人胰岛素分泌曲线有双相分泌,分别是一相及二相^[50]:一相分泌又称急性胰岛素反应是储存在胰岛 β 细胞中的胰岛素释放,在对健康人静脉输注葡萄糖时,储存的胰岛素 1-3min 迅速释放,约 10min 即可下降至基线水平,曲线高尖。临床上一般行 OGTT 试验代替静脉输注葡萄糖,在 30-45min 胰岛素可达高峰,称早相分泌,其与一相分泌呈正相关,因此可代替一相分泌。二相分泌又称后相分泌,胰岛素的分泌随着血糖升高而逐渐增多,已新合成胰岛素的释放为主。T2DM 的早期即可出现早相分泌的缺失^[51]。Engwerda^[22,24]等人在 18 名健康人中进行的一项研究发现,无针注射传统有针注射相比,达到葡萄糖输注速率的最大时间和血浆胰岛素浓度达到峰值的时间显著缩短,约 45 分钟可纠正患者高血糖,较有针注射提早 50 分钟,可加速其吸收,最大限度的发挥胰岛素的作用。因此,我们推测无针注射器可通过其机械作用,加快胰岛素吸收,弥补 T2DM 患者缺失的早相分泌,使外源性胰岛素更好地模拟生理性餐后胰岛素分泌,从而达到更好的降糖效果。

4.2 无针注射在 2 型糖尿病胰岛素治疗中安全性的研究

胰岛素在降低血糖的同时还可能导致低血糖,低血糖是糖尿病人使用胰岛素血糖

达标的障碍之一，低血糖症是以交感神经兴奋和脑细胞缺糖为病理生理机制的一种测血糖低于正常水平的临床综合征。ADA将低血糖定义为 ≤ 3.9 mmol/L^[52]，而欧洲药品评估机构将临界值放的更低，即 ≤ 3.0 mmol/L^[53]。低血糖在糖尿病患者中尤为常见，其原因可包含药物使用不当、饮食欠佳、饮酒等，其中药物以胰岛素导致的低血糖最为常见^[54]。低血糖症的临床表现有手抖、饥饿、心悸等，其危害最大的可影响脑供能。脑组织的能量提供由两部分组成，一是小部分在脑组织中的储存糖，其主要由血液中的游离葡萄糖，这部分糖仅供大脑工作5-10分钟，因此长时间的低血糖可造成脑细胞不可逆的死亡。李碧峰等人^[55]将血糖水平低于2.2 mmol/L和每天低血糖发作 >2 次定义为严重的低血糖，严重的低血糖可导致不可逆性脑损伤。低血糖严重时还会导致心律失常，以房颤最为常见^[56]。

一般的低血糖或许我们无法控制，但医源性的低血糖，在我们积极的预防下还是可以减少的。医源性低血糖症的发病机制主要是治疗性高胰岛素血症，随着血糖浓度下降，机体应激反应使胰岛素水平减少，替代以胰高血糖素水平升高纠正低血糖。低血糖还可以降低了交感神经对随后低血糖的反应，其中由于 β 细胞功能衰竭导致机体对胰岛素和胰高血糖素反应丧失。这个过程在T1DM中发生迅速，但在T2DM中发生缓慢，相应的糖调节缺陷和低血糖不敏感的综合征在T1DM早期发生，而在T2DM中晚期发生^[57]。这种血糖防御受损的时间模式解释了为什么随着患者接近胰岛素缺乏的终点，医源性低血糖症变得越来越频繁。俸东升^[58]等人采用德国INJEX30无针注射器和胰岛素笔进行胰岛素的强化治疗，结果显示，无针组未发生低血糖，与有针组相比有统计学差异。本研究结果：无针注射组均未发生低血糖，低血糖的发生率较有针组低。与许颖^[59]的研究结果相一致。本研究对不同级别低血糖发生率进行比较，在1级低血糖中，C组发生率低于A、B组，2级低血糖中，C组低血糖发生率低于A组（ $P < 0.05$ ），3级低血糖中，A组发生率为6.7%，B组发生率为3.3%，无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。目前国内外暂无对不同级别低血糖发生率在不同注射装置中的研究，本研究通过分级，进一步体现了无针注射的安全性高。医源性低血糖的发生有多种原因，其中包括：（1）运动量过大：糖尿病患者应根据身体情况进行适当运动，若在不调整胰岛素剂量的情况下过量运动，极易发生低血糖。（2）饮酒：酒精是低血糖的直接病因，尤其是空腹饮酒。（3）未按时进食：若注射胰岛素后未按时进食，则外源性胰岛素相对增多，导致低血糖的发生。国外一项对无针注射器注射速效胰岛素的研究显示，与有针注射相比无针注射器可提前出现胰岛素高峰，且曲线下面积无差异^[22,24]，因此我们认为无针注射器促进了胰岛素药效的提前发挥，使胰岛素高峰与餐后血糖高峰重合，使餐后血糖降低更快，且胰岛素高峰消退不延迟，因此低血糖发生率降低。

4.3 无针注射在 2 型糖尿病胰岛素治疗中副作用的研究

此外，胰岛素的皮下注射还可导致皮肤不良反应，其中以脂肪增生为主，胰岛素的吸收受其影响，导致血糖波动。脂肪增生是见于使用胰岛素患者皮下的一种增厚的“韧性结节”，是脂肪细胞增大和脂肪组织肿胀和（或）硬结，常见皮肤不良反应中的一种，在一些患者中，病变可能是硬的或疤痕状的^[60-64]。其病因尚不清楚，从形态学上看，它是异质性的，但主要是增大的脂肪细胞，带有不同程度的纤维组织。在一份组织病理报告中，增大的脂肪细胞似乎延伸至真皮^[65]。脂肪增生与胰岛素注射技术、针头长度、旋转部位、重复使用针头次数有关^[66,67]。针头的使用次数越多，脂肪增生的趋势越明显。刘余^[68]等人用 QS-M 型快舒尔无针注射器和诺和笔注射门冬 30 胰岛素进行比较，观察组脂肪增生次数较对照组少。一项西班牙的研究^[69]发现 T2DM 患者中脂肪增生患病率占 53.4%，意大利的研究^[70]中患病率为 48.7%，中国的研究^[71]中约 53.1% 的人有脂肪增生。对脂肪增生发生率进行分析，结果示 A 组发生脂肪增生的有 8 人，B 组发生脂肪增生的有 9 人，C 组无患者发生脂肪增生。C 组的脂肪增生的发生率较 A 组、B 组均低（ $P < 0.05$ ）。马春明^[72]等人对 200 例患者采用快舒尔无针注射器和常用胰岛素笔进行 2 个周期的交叉对照研究，结果显示采用无针注射器的患者未发生皮下脂肪增生，较有针组有统计学差异，与本研究结果一致。本研究中还对入组患者的皮下脂肪增生个数进行分析，患者腹部皮下脂肪增生数最多为 4 个，其中 C 组患者均未发生脂肪增生，与 A、B 组相比 C 组脂肪增生的发生率更低（ $P < 0.05$ ）。这与刘占峰^[73]等人的研究一致。我们考虑是无针注射器使胰岛素在皮下吸收的分布更加广泛，吸收更加迅速，这既避免了药物在皮下聚积，又因其无针头，创伤小，因此减少了脂肪增生的发生^[22,23]。使用纯化的人胰岛素或类似物、更换注射部位、更替针头可预防和治疗脂肪增生^[61]。中国第一个前瞻性研究关于胰岛素引起皮下脂肪增生的结果显示^[74]，长期使用有针胰岛素注射器可引起皮下脂肪组织增生，脂肪组织可抑制胰岛素的吸收，导致患者胰岛素剂量使用增加，加重了经济负担。来自 42 个国家的多中心研究显示^[75]，T2DM 患者平均每日总胰岛素剂量为 13.15IU，而有脂肪增生的患者平均每天多注射 10.1IU 的胰岛素，HbA1c 的水平更是平均高出 0.55%。本研究也对三组患者的胰岛素平均日剂量进行比较，结果与既往研究一致，无针注射组胰岛素日剂量偏低。因此无针注射不仅可避免患者因注射方式不当导致的脂肪增生，同时减少了脂肪增生所导致的胰岛素剂量增加以及降低了血糖变异性。

4.4 无针注射预混人胰岛素与有针注射预混人胰岛素类似物有效性、安全性及副作用的研究

预混人胰岛素是由短效的重组人胰岛素和中效的精蛋白锌重组人胰岛素组成，其中常用的是低剂型的30R胰岛素；预混人胰岛素类似物代表为低剂型的双时相门冬胰岛素30，是由30%的速效门冬胰岛素及70%的精蛋白锌门冬胰岛素组成^[76]。张雪莲^[77]等人在2018年纳入169项使用门冬30胰岛素及预混胰岛素的随机对照研究并进行Meta分析，结果显示，与预混人胰岛素相比，门冬30的FPG、2hPBG、HbA1c均较低，血糖达标率高，低血糖发生率低。郑忠文^[78]对诺和锐30胰岛素和诺和灵30R胰岛素进行疗效评价，结果显示3个月后诺和锐30胰岛素的降糖效果优于诺和灵30R。本研究显示，与有针注射胰岛素门冬30相比，无针注射胰岛素30R的有效性、安全性高，副作用小，因此我们推测无针注射可改善胰岛素的疗效，使胰岛素作用最大化。已有学者研究证明胰岛素的吸收和皮温、脂肪厚度、按摩等因素有关，皮温升高、按摩可促进胰岛素的吸收，而脂肪厚度增大则抑制胰岛素的吸收^[79]，胰岛素使用有针注射时，首先在皮下积聚成不规则球形，需30分钟才能被完全吸收，而无针注射使胰岛素以高压快速穿透皮下并迅速弥漫，约5分钟就可吸收^[80]。因此我们推测无针注射基于以上机制最大限度的发挥预混人胰岛素的作用。

综上所述，本研究立足于临床上的研究热点，经过对比无针胰岛素注射与有针胰岛素注射对患者的影响，研究无针注射胰岛素治疗方式的有效性、安全性及副作用，跟有针注射相比，无针注射器胰岛素使用剂量小，血糖达标率高，与此同时无针注射低血糖的发生次数少、患者注射部位的不良反应也减少，明显降低有针注射导致的恐惧或疼痛感，且无新发皮下脂肪增生或皮下硬结发生，提高病人对治疗的依从性。本研究很好的证明了无针注射在2型糖尿病胰岛素治疗中的有效性、安全性均高，副作用，但本研究设计上纳入的样本例数较少，不可避免一些混杂因素和偏倚现象，为减少这些因素的影响，将来可进行平行对照、交叉研究，增加研究的说服力将来在研究中可增加一些观察指标，如胰岛素水平和日间血糖变异系数等，以及进一步探索无针注射长效胰岛素是否会带来其药理作用的变化。

第 5 章 结论

1.无针注射在 2 型糖尿病治疗方案中能更好的发挥胰岛素的降糖有效性，增加胰岛素使用的安全性，降低脂肪增生的副作用。

2.无针注射在 2 型糖尿病预混人胰岛素（30R）治疗中的有效性、安全性均优于有针注射预混人胰岛素类似物（门冬 30），且皮下脂肪增生发生率低。

文献综述

胰岛素注射方式研究进展

摘要：截止至 2017 年，我国成年人糖尿病患者约 1.14 亿，位居全球第一^[81]，但超过一半以上患者血糖控制不达标。胰岛素注射在 T2DM 患者中尤为重要。由于传统的针头注射带来的疼痛恐惧心理及不及时更换针头引发的皮肤感染，导致患者注射胰岛素疗效欠佳。而无针注射器可消除患者对针头的恐惧心理，从而提高患者依从性。

关键词：糖尿病；胰岛素；注射方式；胰岛素与注射器的药代动力学

1、糖尿病

如今，全球患病人群的主要死因是非传染性疾病（noncommunicable diseases, NCD），DM 是其中第三大疾病^[82]。我国在 2004 年 DM 的直接卫生费用比非 DM 约高 342 亿，已达 574.69 亿元^[83]。糖尿病因其慢性病程且无法治愈困扰着全球人的健康，其病生机制是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞损伤导致的胰岛素分泌的相对或绝对不足^[84]。糖尿病有基因、肥胖、年龄、生活方式等危险因素。糖尿病为多基因遗传病，单基因只能决定遗传易感性，是否患病由多种基因与环境及生活方式的共同作用决定^[83]。流行病学研究显示，有糖尿病家族史的患者率较无家族史患病率高近 10%^[85]。如果血糖控制欠佳还会累及心血管等其他系统，甚至还会引发严重的器官衰竭以及功能丧失^[86,87]。

2. 胰岛素

胰岛素在 DM 的治疗中尤为重要，胰岛素按照其制备工艺分类，首先出现的是在猪、牛胰脏中提取并纯化的动物胰岛素，由于其纯度低易发生过敏等反应，逐渐退出市场；后续对动物胰岛素进行修饰提升，出现了半合成胰岛素；随着技术不断进步，为了疗效更好采用 DNA 复制技术完全复刻人胰岛素序列研制出合成胰岛素；在合成人胰岛素基础上进一步对多肽链进行改善，出现了更完美的人胰岛素类似物；以及为了延长作用时间，加入添加剂处理的胰岛素混悬液^[88]。按照胰岛素作用时间可又可分为 6 类，包括以门冬胰岛素为代表的超短效胰岛素，中性胰岛素为代表的短效胰岛素，鱼精蛋白锌等中效胰岛素，鱼精蛋白锌等长效胰岛素，甘精胰岛素等超长效胰岛素以及预混胰岛素及其类似物，其中预混胰岛素及其类似物的使用较为广泛。该类胰岛素因由基础胰岛素及餐时胰岛素混合而成，既可以降低餐后高血糖，又可以保持其他时间血糖的稳定性，在胰岛素中占据重要地位^[89]。预混胰岛素因其需解离成单体才能发挥作用，故需餐前 30min 注射，若餐后高血糖与胰岛素达峰时间不重合，则易出现低血糖^[90]。双时相门冬胰岛素 30 是预混人胰岛素类似物的代表之一，其发挥作用快，餐时注射即可，若遗忘注射，餐后 15min 内注射不会影响疗效^[91,92]。国外一项 meta 分析表明，预混胰岛素极易发生夜间低血糖和严重低血糖，降糖效果与其类似物

未见差异^[93]。

3.注射方式

临床中很多药物存在口服吸收差、易被肠道分解等现象，因此必须以溶液、混悬液的方式经注射给药，胰岛素亦是如此，国内外对胰岛素的摄入途径做了大量研究，经口服给药、口腔粘膜吸收、直肠给药等，但上述途径均存在很多局限性，目前胰岛素的最常用使用方法为注射给药^[94]。胰岛素的注射方式^[95]最先出现的是 1ml 玻璃注射器和金属针头，其因重复使用需自行消毒，且针头反复使用粗钝，加剧患者疼痛，因注射器刻度不同，每次抽取胰岛素均需自行换算胰岛素剂量，其使用逐渐被淘汰。1970 年胰岛素注射装置改为一次性塑料注射器，但其外出时需携带注射器及胰岛素，且自行抽取无法避免误差，也逐渐退出市场。胰岛素笔是目前最为常用的注射方式，其注射装置和笔芯一体并标有刻度，携带方便且抽取剂量准确，但仍存在许多的问题，例如部分患者因为有恐针心理而自行减少注射次数甚至停止注射，存在心理性的胰岛素抵抗，研究显示，针头扎入含大量的神经末梢的体毛根部及注射部位消毒酒精未干燥均可加剧患者疼痛，一半以上的糖尿病患者因害怕疼痛而拒绝使用胰岛素^[96]。其次糖尿病为慢性病，患者居家注射胰岛素会产生废弃针头且没有相应回收，其给广大人民的身体健康造成了极大的潜在危害^[97]。有针注射进行皮下胰岛素注射时极易扎到血管，造成出血、瘀伤^[98]，即使改变针头粗细及其他注射参数也依旧不会改变出血及瘀斑的频率^[99]。有研究表明^[100,101]，在注射胰岛素的过程中，红细胞、血红蛋白等其他血液成分可能会随着针头进入胰岛素笔芯，随着重复注射，笔芯中的细胞可能会再次回到针头内，病毒可通过针头和笔芯在皮肤组织进行传播。这一问题在 Frid 等^[75]研究结果中得以证明。有针注射胰岛素治疗中，胰岛素针头的反复使用会导致流血、刺痛、药效欠佳等问题^[102,103]，但由于贫困、繁琐等各种原因，大多数病人做不到每次更换针头^[104,105]。长期使用胰岛素笔还因胰岛素吸收缓慢及纯度低极易形成皮下脂肪增生和脂肪萎缩，患者因害怕疼痛而在脂肪增生部位多次注射，延缓了胰岛素的吸收，加大了胰岛素的剂量。由于胰岛素笔的针头极易导致针刺伤、出血、病毒传染等一系列损伤，同时无针注射系统可明显减少医护人员的针刺伤，因此无针注射器的出现无可替。

世界上第一支无针注射器是 1853 年由法国人 Charles G. Pravaz 和美国人 Alexander Wood 共同设计^[106,107]。被称为“无针注射器之父”的 Robert Hingson 在 1993 年发现输油管内的液体可通过高压由输油管表面的小孔喷出并能穿透皮肤射入体内，基于这一原理，研制了无针注射器并进行了一系列临床研究^[108]。无针注射器期间经过不断的改良、实验，到 1980 年，无针注射器相对成熟，除了注射胰岛素外还广泛应用于医学各个领域。（1）多汗症：肉毒杆菌毒素 A 是多汗症的治疗方式之一，许多医生注射肉毒杆菌毒素 A 治疗腋窝多汗症，但很少有医生用于手掌多汗症的治疗，因为手掌神经分布广泛，疼痛剧烈，国外一项研究显示无针注射可在不降低疗效的情况下减轻疼痛^[109]。

(2) 尖锐湿疣: 5-氨基乙酰丙酸 (ALA) 在光动力疗法 (PDT) 中的外部应用导致在厚的或广泛的尖锐湿疣 (CA) 病变中的穿透深度较浅, 因此对这些患者的治疗效果较差, Li 等人将 160 名 CA 患者分别通过使用无针注射和外用疗法的方式进行 ALA-PDT 治疗, 结果显示无针注射可缩短治疗时间并降低复发率^[110]。(3) 镇痛: 腰椎穿刺为脑膜炎的常用有创检查, 在 3 个月以下婴儿的发热检查中极其常见, 腰椎穿刺前虽需进行利多卡因麻醉, 但麻药的注射仍感疼痛, 国外一项随机、双盲研究显示, 对 3 个月以下婴儿进行腰椎穿刺, 与对照组相比, 通过无针注射 1% 缓冲利多卡因可减少婴儿 LP 的疼痛和哭闹时间, 为婴儿的诊治争取了时间^[111]。

市面上的无针注射器基本上由三部分组成, 其中包括: 动力源、动力储存装置、传动装置。无针注射器的工作原理^[112]: 由动力源通过传动装置将各种类型的能量转换的动能储存在动力储存装置中, 待收到触发信号后, 动力储存装置中的动能向前推动活塞中的药杆, 将药物以雾状射流喷出。射流出去的药液先在皮下形成一个半圆形压痕, 通过高速径流的剪切作用可在皮下撕裂一个孔洞, 随着孔洞的加深, 孔洞中的液体可缓冲进入的射流, 射流在孔端的停滞使液体以接近球形的形状分散到皮肤中^[113]。无针注射按给药剂型可分为液体型和粉末型, 液体型是通过动力使药物通过注射孔射出, 渗透于皮下或肌肉组织从而发挥作用, 常用于胰岛素、利多卡因、乙肝疫苗等药物^[114]; 粉末型是通过动力将粉末加速, 穿透皮肤从而到达皮下、肌肉等部位, 常用于基因药物、基因疫苗等^[115]。按动力源分类, 其中市面上最常见的是弹簧动力式、电池供电式和高压气体动力式。弹簧动力式将弹簧压缩的势能转换为药物喷射的动能, 其剂量可控, 代表有美国的 injex 注射器^[116]。电池供电式将电能转换为动能, 因其体积较大常用于畜牧业, 代表有加拿大艾克充电式无针注射器, 高压气体动力式则是将压缩气体的势能转换为动能, 代表有加拿大 MIT 无针注射器。国内出现的第一个“中国制造”的无针注射器是快舒尔无针注射器, 其创新的微孔注射技术, 使药物在注射时产生小于针头直径的射流, 减少了疼痛; 其压力释缓技术保证了药物的快速射入及后续的缓慢吸收。其缺点是价格相对较高, 瘦弱的患者可造成皮肤青肿^[117]。无针注射器打破了常规的注射思路, 解决了因恐针和惧怕疼痛而拒绝使用胰岛素的问题, 患者对胰岛素的接受度提高; 其次由于给药方式的独特, 可避免皮下脂肪增生、溢液等问题, 为需要胰岛素注射的糖尿病患者带来福音^[118]。

4. 胰岛素与注射器的药代动力学

人胰岛素 30-60min 起效, 2-3h 达高峰; 短效胰岛素类似物起效较迅速, 约 5-10min, 0.5-1.5h 达高峰, 但仍比内源性胰岛素释放缓慢, 依旧面临餐后高血糖和晚餐后低血糖的风险^[119]。因此, 有人建议, 胰岛素类似物应至少在饭前 15 分钟注射^[120]; 然而, 这在日常实践中似乎不切实际。餐后高血糖被认为是血糖控制不理想的重要因素^[121], 这可以解释为什么快速注射类似物对糖尿病患者的 HbA1c 的影响微乎其微^[122]。胰岛素笔针头刺入皮下后, 注射的胰岛素首先在皮下形成一个直径约为 5mm 的水滴,

吸收约需 30min^[123]。而无针注射通过高压气体将胰岛素喷射入皮下，吸收面积明显增大，较胰岛素笔吸收时间提早 20 分钟，使药效更快发挥作用，药物达峰时间更短，降糖更快^[124,125]。

参考文献

- [1]吕若琦. 最新版“全球糖尿病地图”里的中国景象[J]. 江苏卫生保健,2020(02):56.
- [2] Alberti K , Zimmet P Z . definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a who consultation original articles.
- [3]TangX,Yan X,Zhou H,etal.Prevalence and identification of type 1 diabetes in Chinese adults with newly diagnosed diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12:1527-1541.DOI:10.2147/DMSO.S202193.
- [4]Garber A J, Abrahamson M J, Barzilay J I, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2017 executive summary[J]. Endocrine Practice, 2017, 23(2): 207-238.
- [5]Nathan D M, Buse J B, Davidson M B, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. Diabetes care, 2009, 32(1): 193-203.
- [6]PAN C, YANG W, JIA W, et al. Management of Chinese patients with type 2 diabetes, 1998–2006: the Diabcare-China surveys[J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25(1):39-45
- [7]Frid A H, Hirsch L J, Menchior A R, et al. Worldwide injection technique questionnaire study: injecting complications and the role of the professional[C]//Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2016, 91(9): 1224-1230.
- [8]张伟, 朱冬梅, 费朝廷,等. 胰岛素针头使用次数与皮下脂肪增生发生关系的网状 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(34):7.
- [9] Polonsky W H, Jackson R A. What's so tough about taking insulin? Addressing the problem of psychological insulin resistance in type 2 diabetes[J]. Clinical diabetes, 2004, 22(3): 147-150.
- [10]段洁明. 糖尿病患者对胰岛素注射治疗抵触心理分析及护理对策[J]. 河北医药, 2014, 36(9): 1418-1419.
- [11]Herdman M L, Larck C, Schliesser S H, et al. Biological contamination of insulin pens in a hospital setting[J]. American journal of health-system pharmacy, 2013, 70(14): 1244-1248.
- [12]Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, et al. Worldwide injection technique questionnaire study: population parameters and injection practices [J] . Mayo Clinic proceedings, 2016, 91 (9) : 1212-1223.
- [13]科技日报记者. 新技术将开启胰岛素注射无针时代 [N] . 科技日报, 20150430(9)

- [14] 39 健康网无针注射胰岛素 CDS 年会上的中国证据[EB/OL].(2015-12-19) [2020-10-10].<http://drug39.net/a/151219/4746607.html>.
- [15] Inoue N, Todo H, Iidaka D, et al. Possibility and effectiveness of drug delivery to skin by needle-free injector [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 391(1/2): 65–72.
- [16] Sonia R, Alina T, Pedro M L, et al. Randomized controlled clinical trial of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally by needle-free device in Cuba[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2016, (9):1344–1400.
- [17] Patakfalvi L, Benohanian A. Treatment of palmar hyperhidrosis with needle-free injection of botulinum toxin A [J]. *Archives of Dermatological Research*, 2014, 306(1):101–102.
- [18] Seok J, Oh CT, Kwon HJ, et al. Investigating skin penetration depth and shape following needle-free injection at different pressures: A cadaveric study [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2016, 48(6):624–628.
- [19] Li X, Wang X, Gu J, et al. Needle-free injection of 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy for the treatment of condyle-mataacuminata [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2013, 6(1):236–240.
- [20] Rey M R, Undi M, Rodriguez-Lecompte J C, et al. A study of the effectiveness of a needle-free injection device compared with a needle and syringe used to vaccinate calves against bovine viral diarrhoea and infectious bovine rhinotracheitis viruses[J]. *The Veterinary Journal*, 2013, 198(1):235-238.
- [21] 中华医学会糖尿病学分会. 2011 中国糖尿病注射技术指南-对无针注射器的推荐 [J]. *糖尿病天地:教育刊*, 2011, (9): 39.
- [22] Hu J, Shi H, Zhao C, et al. Lispro administered by the QS-M Needle-Free Jet Injector generates an earlier insulin exposure [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2016 13(9):1203–1207.
- [23] 施卉. 无针注射器和胰岛素笔皮下注射赖脯胰岛素的药代动力学-药效学研究:一项随机交叉试验 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017
- [24] Engwerda EE, Abbink EJ, Tack CJ, et al. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8):1804–1808.
- [25] Jinbo Hu, Hui Shi, Changhong Zhao, et al. Lispro administered by the QS-M needle-free jet injector generates an earlier insulin exposure [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(9):1203–1207 21
- [26] DE Wit, HM, ENGWERDA, EEC, et al. Insulin administered by needle-free jet injection corrects marked hyperglycaemia faster in overweight or obese patients with diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11): 1093–1099.
- [27] 胡颜萍. 糖尿病治疗药物——胰岛素研究进展 [J]. *糖尿病新世界*, 2015, 35(5): 66.

- [28]景会玲.短期胰岛素泵强化治疗对新诊断2型糖尿病血糖的影响[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(2): 28-29.3
- [29]Engwerda EEC, Tack C J, de Galan B E. Needle-free jet injection of rapid-acting insulin improves early postprandial glucose control in patients with diabetes [J]. DIABETESCARE, 2013, 36:3436-3441
- [30]Engwerda E E C, Tack C J, de Galan B E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability of insulin when administered by jet injection [J]. J Diabetes Sci Technol, 2017, 11(5):947-952
- [31]Guo L, Xiao X, Sun X, et al. Comparison of jet injector and insulin pen in controlling plasma glucose and insulin concentrations in type 2 diabetic patients[J]. Medicine, 2017, 96(1):e5482.
- [32]刘余, 赵红, 等. 无针注射和有针注射预混胰岛素在2型糖尿病强化治疗的临床应用[J]. 黑龙江医学, 2018, 42(3):211-212.
- [33]World Health Organization. Global report on diabetes [EB/OL]. (2016-04-01) [2017-11-25]. <http://www.who.int/diabetes/global-report/zh/>.
- [34]WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [35]国际糖尿病联盟.糖尿病最新数据 [EB/OL]. (2018-02-04) [2018-08-01]. https://www.sohu.com/a/220903745_655881.
- [36]Wajchenberg B L. β -Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment[J]. Endocrine Reviews, 2007, 28(2):187-218.
- [37]邓琼综述, 梁瑜楨审校, 肖常青审校. 2型糖尿病胰岛素双相分泌的研究进展[J]. 中国医学文摘(肿瘤学), 2006, 020(001):91-92.
- [38]Cheng, K, Andrikopoulos, et al. First Phase Insulin Secretion and Type 2 Diabetes[J]. Current Molecular Medicine, 2013(9626):1753-1760.
- [39]Xiao-Hui G, Li Y, Qing-Qing L, et al. A nationwide survey of diabetes education, self-management and glycaemic control in patients with type 2 diabetes in China[J]. 中华医学杂志: 英文版, 2012(23):6.
- [40]Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial[J]. Lancet, 2008, 371(9626):1753-1760.
- [41]Yang S H, Dou K F, Song W J. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. The New England journal of medicine, 2010, 362(25):2425.
- [42]纪立农,冯波,苏青, 等. 使用口服降糖药血糖控制欠佳的中国2型糖尿病患者起始胰岛素治疗现状[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(10):746-751.
- [43]Linong J I, Jia W, Weng J. Glycemic Control in Insulinized Type 2 Diabetes Patients

- in China: One-Year Results from IDMPS[J].2009, 371(9626):1753-1760.
- [44]高妍. 早期合理应用胰岛素提高糖尿病患者血糖安全达标率[J]. 药品评价, 2008, 5(3):2.
- [45]时永强, 丁燕, 丁丽萍. 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[J]. 重庆医学, 2021, 50(22):5.
- [46]吴招娣, 彭华东. 无针注射和有针注射门冬胰岛素 30 在 2 型糖尿病强化中的应用[J]. 海峡药学, 2020, 04:158-160.
- [47]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):2.
- [48]朱雪萍. 无针注射和有针注射胰岛素在糖尿病治疗中的差别[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(09):2097.
- [49]吕凌波, 陈玉华, 池莲祥, 等. 无针注射器与诺和笔皮下注射胰岛素对糖尿病患者血糖控制的交叉对照研究[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(3):3.
- [50]赵昱, 刘素宾. 胰岛素第一时相分泌的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(005):317-318.
- [51]Prato S D , Marchetti P , Bonadonna R C . Phasic Insulin Release and Metabolic Regulation in Type 2 Diabetes[J]. Diabetes, 2002, 51 Suppl 1(Suppl 1):S109.
- [52]None. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes - A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia[J]. Diabetes Care, 2005, 28(5):1245-1249.
- [53]Cryer P E . Hypoglycemia in Type 2 Diabetes[J]. Humana Press, 2008(03):73-81.
- [54]Ahren B . Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes[J]. Vascular Health and Risk Management, 2013(9):155-163.
- [55]李碧峰, 侯宪云, 钟红, 等. 糖尿病患者发生低血糖脑损伤的相关危险因素分析[J]. 中国医学创新, 2016, 13(18):4.
- [56]糖尿病患者低血糖的危害及预防[J]. 健康管理, 2015(03):73-81.
- [57]Cryer P E , AM Arbeláez. Hypoglycemia in Diabetes[M]. John Wiley & Sons, Ltd, 2016.
- [58]俸东升, 李远, 邱锦媚, 等. 无针注射器和胰岛素笔皮下注射胰岛素控制初诊 2 型糖尿病患者血糖控制的效果的比较[J]. 广西医学, 2020, 42(20):5.
- [59]许颖. 无针胰岛素注射对糖尿病患者血糖及临床事件的影响[J]. 当代护士:学术版, 2018, 025(007):10-12.
- [60]Richardson T , Kerr D . Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies[J]. American Journal of Clinical Dermatology, 2003, 4(10):661-700.
- [61]Frid A , Hirsch L , Gaspar R , et al. New injection recommendations for patients with diabetes[J]. Diabetes & Metabolism, 2010, 36 Suppl 2(Suppl 2):S3-18.
- [62]Thow JC, Johnson AB, Marsden S, Taylor R, Home PH. Morphology of palpably abnormal

- injection sites and effects on absorption of isophane(NPH)insulinDiabet Med1990;7:795-9.
- [63]Richardson TKerr D.Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies.Am J Clin Dermatol 2003;4:661-7.
- [64] Frid A H , Kreugel G , Grassi G , et al. New Insulin Delivery Recommendations[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2016, 91(9):1231-1255.
- [65] Fujikura J , Fujimoto M , Yasue S , et al. Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology[J]. Endocrine Journal, 2005, 52(5):623-628.
- [66]De Coninck C, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, et al. Results and analysis of the 2008–2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. J Diabetes 2010 Sep;2:168–79.
- [67]Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes[J]. Diabetes & Metabolism, 2013, 39(5):445-453.
- [68]刘余, 赵红, 王旭萍,等. 无针注射和有针注射预混胰岛素在 2 型糖尿病强化治疗的临床应用[J]. 黑龙江医学, 2018, 42(3):2.
- [69]Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes[J]. Diabetes & Metabolism, 2013, 39(5):445-453.
- [70]Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control[J]. Journal of Clinical & Translational Endocrinology, 2014, 1(4).
- [71]Ji L , Sun Z , Li Q , et al. Lipohypertrophy in China: Prevalence, Risk Factors, Insulin Consumption, and Clinical Impact[J]. Diabetes Technology & Therapeutics, 2017, 19(1):61.
- [72]马春明, 程宇甫, 郭晓芬,等. 胰岛素无针弥散注射给药技术用于糖尿病病人治疗的效果观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(15):5.
- [73]刘占峰, 宋少卿, 任耘. 无针注射器和胰岛素笔注射胰岛素安全性的 Meta 分析[J]. 天津药学, 2019, 31(3):5.
- [74] Ji L , Sun Z , Li Q , et al. Lipohypertrophy in China: Prevalence, Risk Factors, Insulin Consumption, and Clinical Impact[J]. Diabetes Technology & Therapeutics, 2017, 19(1):61.
- [75] Frid A H , Hirsch L J , Menchior A R , et al. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2016, 91(9):1224-1230.
- [76]刘超, 时立新, 赵志刚. 预混胰岛素临床应用专家共识(2016 年版)[J]. 药品评价, 2016, 13(09):5-11.
- [77]张雪莲, 崔玲, 罗斌,等. 门冬胰岛素 30 与预混人胰岛素治疗中国 2 型糖尿病患者的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(9):10.
- [78]郑忠芹. 诺和锐 30 与诺和灵 30R 治疗初诊 2 型糖尿病患者的临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(30):2.
- [79]李世梅, 芦荣, 王汝萍, 赵君伟. 注射皮肤环境对胰岛素吸收作用的影响[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(09):3-5.

- [80] Wit HM, Engwerda EE, Tack CJ, et al. Insulin administered by needle-free jet injection corrects marked hyperglycaemia faster in overweight or obese patients with diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11):1093-1099.
- [81] 母义明, 贾伟平. 中国糖尿病研究进展专辑简介 [J]. *中国科学*, 2018, 48(8): 807-809.
- [82]. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(08):2-42.
- [83] 康继宏, TiaoGuan, 宁光, 等. 中国糖尿病防治研究的现状和挑战[J]. *转化医学研究: 电子版*, 2012, 2(3):24.
- [84] 沈蕾, 裴育, 巴建明. 2014ADA 糖尿病指南要点解析[J]. *中国药物应用与监测*, 2015, 12(1):1-4.
- [85] 车奎, 赵世华, 谭晓俊, 等. 山东沿海居民糖尿病及糖尿病前期患病率 10 年变迁研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(6):6.
- [86] 胡茗, 冯晖, 渠莉, 等. 联合应用诺和灵 30R 拜糖平二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床观察 (J). *检验医学与临床*, 2011, 8(14): 1759-1760.
- [87] 由翠霞, 陆慧, 张华. 诺和灵 30R 治疗 2 型糖尿病临床疗效观察 (J). *中外医学研究*, 2011, 9(35): 148-149.
- [88] 王强, 刘新月, 李乃适. 临床常用胰岛素制剂的分类及特点 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2005(06):47-52.
- [89] 杨文英, 李玉秀. 预混胰岛素在中国糖尿病治疗中的优势 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2011, 3(1):5.
- [90] 崔影, 邢桂红, 屈丹, 等. 诺和锐 30 与诺和灵 30 R 治疗初诊 2 型糖尿病疗效对比 [J]. *中国医药导刊*, 2011, 13(2): 278-279.
- [91] Kapitza C, Rave K, Ostrowski K, et al. Reduced postprandial glycaemic excursion with biphasic insulin Aspart 30 injected immediately before a meal [J]. *Diabetic Medicine*, 2010, 21(5):500-501.
- [92] Warren M L, Conway M J, Klaff L J, et al. Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients [J]. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 2004, 66(1):23-29.
- [93] Davidson J A, Liebl A, Christiansen J S, et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Clinical Therapeutics*, 2009, 31(8):1641-1651.
- [94] Owens D R, Zinman B, Bolli G. Alternative routes of insulin delivery [J]. *Diabetic Medicine*, 2010, 20(11).
- [95] 姜涛. 胰岛素注射工具的研制进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(17):1303-1305.
- [96] 郑桂玲. 注射胰岛素的副作用的原因分析及护理对策 [J]. *现代养生*, 2014(2):1.
- [97] 蓝颖茹, 余桂芳, 顾晓燕, 等. 门诊护理干预对 2 型糖尿病患者居家废弃胰岛素针头处置的影响 [J]. *护理学报*, 2016, 32(19):3.

- [98] Kahara T , Kawara S , Shimizu A , et al. Subcutaneous Hematoma Due to Frequent Insulin Injections in a Single Site[J]. *Internal Medicine*, 2004, 43(2):148.
- [99] Diagrams courtesy of Lourdes Saez-de Ibarra and Ruth Gaspar Diabetes Nurses and Specialist Educators from La Paz Hospital, Madrid,Spain.
- [100] Herdman ML, Larck C, Schliesser SH, et al. Biological contamination of insulin pens in a hospital setting [J] . *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70 (14) : 1244-1248.
- [101] Schaefer MK, Kossover RA, Perz JF. Sharing insulin pens: are you putting patients at risk? [J] . *Diabetes Care*, 2013, 36 (11) : e188-e189
- [102] 刘扬, 高园, 何俐. 自行注射胰岛素患者一次性胰岛素笔用针头使用情况研究[J]. *中国护理管理杂志*, 2012, 05: 368-369.
- [103] 李欣欣, 周明慧, 辛宇波, 等. 1例重复使用胰岛素注射针造成腹部严重感染的糖尿病病人的护理[J]. *中华现代护理杂志*, 2010, 16 (14) :1636-1637.
- [104] 李凤荷. 胰岛素泵与常规胰岛素注射治疗糖尿病疗效比较[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(16):2.
- [105] 张德桂. 胰岛素注射技术的研究现状[J]. *安徽医学*, 2010, 31(9):3.
- [106] Inoue N, Todo H, Iidaka D, et al. Possibility and effectiveness of drug delivery to skin by needle-free injector[J]. *Int J Pharm*, 2010, 391(1-2): 65–72.
- [107] Resik S, Tejada A, Lago PM, et al. Randomized controlled clinical trial of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally by needle-free device in Cuba[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(9): 1344–1352.
- [108] 邵文鹏, 王韵晴, 李闻涛, 等. 无针注射器的研究进展[J]. *中国医疗器械信息*, 2015, 21(5):5.
- [109] Vadeboncoeur S , Richer V , Mélissa Nantel-Battista, et al. Treatment of Palmar Hyperhidrosis With Needle Injection Versus Low-Pressure Needle-Free Jet Injection of OnabotulinumtoxinA: An Open-Label Prospective Study[J]. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery et al*, 2017, 43(2):264.
- [110] Li X , Wang X , Gu J , et al. Needle-free injection of 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy for the treatment of condylomata acuminata[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2013, 6(1):236-240.
- [111] Ferayorni A , Yniguez R , Bryson M , et al. Needle-free jet injection of lidocaine for local anesthesia during lumbar puncture: a randomized controlled trial[J]. *Pediatric Emergency Care*, 2012, 28(7):687-690.
- [112] 罗丽君, 侍晓云. 无针注射器的临床应用及研究现状[J]. *药物生物技术*, 2015, 22(05):468-470.
- [113] Mitragotri S . Current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2013, 6(1):256-280.

- [114] Tagawa Y, Oudalov N, Ghalbzouri A E, et al. Needle-free injection into skin and soft matter with highly focused microjets[J]. *Lab on a Chip*, 2013, 13(7):1357-.
- [115] Dean H J, Chen D. Epidermal powder immunization against influenza[J]. *Vaccine*, 2005, 23(5):681-686.
- [116] 陈凯, 吕永桂. 一种新型液体喷射注射器的研制[J]. *中国医疗器械杂志*, 2009, 33(06):410-412.
- [117] 纪立农, 郭晓蕙, 黄金, 姬秋和, 贾伟平, 李玲, 陆菊明, 单忠艳, 孙子林, 田浩明, 翁建平, 邢秋玲, 袁莉, 章秋, 张明霞, 周智广, 朱大龙, 邹大进. 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(02):79-105.
- [118] 周梅清, 张喜婷, 沈云峰, 毛启东, 刘双. 无针胰岛素注射器在糖尿病治疗中的应用研究[J]. *基层医学论坛*, 2017, 21(22):2945-2946.
- [119] Yamada S. Insulin glulisine in the management of diabetes[J]. *Diabetes Metabolic Syndrome & Obesity Targets & Therapy*, 2009, 2009(default):111.
- [120] Rassam AG, Zeise TM, Burge MR, Schade DS. Optimal administration of lispro insulin in hyperglycemic type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:133-136
- [121] Monnier L, Colette C, Owens D. Post-prandial and basal glucose in type 2 diabetes: assessment and respective impacts. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(Suppl. 1):S25-S32
- [122] Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD003287
- [123] 郭兴. 胰岛素注射无针与有针该咋选[J]. *江苏卫生保健*, 2018(09):17.
- [124] Hu J, Shi H, Zhao C, et al. Lispro administered by the QS-M Needle-Free Jet Injector generates an earlier insulin exposure [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2016 13(9):1203-1207.
- [125] 施卉. 无针注射器和胰岛素笔皮下注射赖脯胰岛素的药代动力学-药效学研究: 一项随机交叉试验 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017

致 谢

行文于此，落笔为终，已经写到了论文的最后一章节，三年的研究生生涯也即将结束，三年的时光仿佛弹指一挥间，逐梦石大，终要别离。回首三年光阴，如璀璨烟花，满眼繁华，目之所及，皆是回忆。在这座充满青春活力和历史厚重感的校园中，曾有过困顿、失落和迷茫，也有过喜悦认可和坚定，留下的是青春和汗水，收获的是知识和真情。

桃李不言，下自成蹊。感谢我的导师李军教授，三年的求学生涯，感谢您对我一路指导，谆谆教诲。您不仅传授了专业知识，还教会我许多为人处世的道理。从论文的选题、实验、数据处理和撰写成稿，您都倾注了大量的时间和精力。您渊博的专业知识，严谨的学术态度精益求精的工作精神，平易近人的人格魅力，都对我影响深远。

父母之爱女，则为之计深远。二十余载求学路，是你们含辛茹苦地将我培养成才，感谢我的父亲王朝阳先生及黄丽女士对我学业的鼓励以及生活中的关怀:是你们的默默付出与无条件的支持，成为我前行道路上最强大的后盾，给予了我向前的动力与勇气，让我内心充满力量。何其有幸，得家人如此，满是感恩，未来我将努力成为你们的依靠。

海内存知己，天涯若比邻。感谢我人生路上一直陪伴我、包容我、呵护我的刘先生，当我的人生面临苦难时，是你给了我快乐，给了我正确的方向。感谢我的闺蜜王颖，相识十余载，虽然各自忙碌，但仍旧心系彼此，我们分享了整个青春时光，经历了挫折与开心，见证了这一路的苦与乐。感谢我的室友刘宁、王雪萍、卿玲玲带给我这三年的潋潋时光，我们彼此包容，相互信任，互帮互助。在我的学业遇到困难时、生活遇到迷茫时，你们帮我解决困难，给予我安慰，这种陪伴的力量无懈可击。愿未来我们前程似锦，万事顺遂，再相逢时依然如故。韶光易逝，终有别离。感恩所有的相遇，相信这些经历都让我们的花样年华变得独一无二。

作者简介

王童瑶，性别女，1996年11月19日生人，本科就读于滨州医学院临床医学专业，毕业后考入石河子大学医学院内科学（内分泌与代谢性疾病）专业，为专业型硕士。

在学期间发表的文章

王童瑶，李思源，李军等，绝经后女性2型糖尿病合并骨质疏松与DKK1基因多态性关系的研究[J]糖尿病新世界 已录用。

获奖情况

2019-2020 学年 石河子大学校三等奖学金

2020-2021 学年 石河子大学校二等奖学金，医学院研究生案例大赛二等奖

2021-2022 学年 石河子大学校二等奖学金


石河子大学硕士研究生论文导师评阅表

石河子大学硕士论文

石河子大学硕士研究生论文导师评阅表

研究生姓名	王童瑶	学制	3年
专业	内科学	研究方向	内分泌与代谢性疾病

学术评语:
该课题设计严谨, 思路清楚, 技术路线及实验方法成熟可靠。该生论文撰写规范、结果真实可靠。该论文达到专业性硕士研究生培养目标要求, 同意参加毕业论文答辩。

指导教师签字: 
2022年5月24日

