

· 综述 ·

孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症的诊疗进展

杨成艳¹ 李新培² 马晓庆³¹山东第一医科大学研究生部, 济南 250000; ²济宁医学院临床医学院, 济宁 272100;³济宁市第一人民医院内分泌科, 济宁 272100

通信作者: 马晓庆, Email: 984654637@qq.com

【摘要】 孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症 (IAD) 是一种罕见病, 表现为单纯的下丘脑-垂体-肾上腺轴受累, 血清皮质醇水平降低, 促肾上腺皮质激素水平绝对或相对不足, 甲状腺轴、生长激素轴及性腺轴功能正常。IAD 的具体发病机制尚不明确, 可能与机体自身免疫性破坏、垂体缺血性损伤、促肾上腺皮质激素释放激素缺乏、POMC 基因缺陷、转录因子基因突变、激素原转化酶 1 结构突变, 以及药物性损伤有关; IAD 的临床表现缺乏特异性, 成人及部分型的 IAD 患者多表现为乏力、纳差、恶心, 以及不同程度的低血糖、低血钠, 完全型 IAD 的患者症状相对较重, 常见有严重低血糖、癫痫发作、胆汁淤积性黄疸; IAD 的诊断关键在于腺垂体和靶腺激素水平的测定, 治疗以补充糖皮质激素为主。临床上, 很多患者症状反复发作, 长期得不到确诊, 严重影响了生活质量。因此, 本综述通过对 IAD 临床特点的讨论, 以提高医生对该疾病的认识, 使患者能够得到早期诊断、早期治疗, 获得良好的预后。

【关键词】 孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症; 发病机制; 诊疗**基金项目:** 济宁市重点研发计划项目 (2021YXNS123)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220420-04050

The progress of diagnosis and treatment of isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency Yang Chengyan¹, Li Xinpei², Ma Xiaoping³. ¹Graduate Department, Shandong First Medical University, Jinan 250000, China; ²Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining 272100, China; ³Department of Endocrinology, Jining First People's Hospital, Jining 272100, China

Corresponding author: Ma Xiaoping, Email: 984654637@qq.com

【Abstract】 Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency (IAD) is a rare disease characterized by pure involvement of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, decreased serum cortisol level, absolute or relative deficiency of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level, but normal functions of the thyroid axis, growth hormone axis and gonad axis. The specific pathogenesis of IAD is still unclear, and may be related to autoimmune destruction, ischemic injury to the pituitary, CRH deficiency, POMC gene defects, transcription factor gene mutations, abnormal structure of PC1, and drug-related injuries. The clinical manifestations of IAD are lack of specificity; adult idiopathic isolated ACTH deficiency patients and partial congenital isolated ACTH deficiency patients mostly manifested as fatigue, poor appetite, nausea, varying degrees of hypoglycemia and hyponatremia. Patients with complete congenital isolated ACTH deficiency have relatively severe symptoms, including severe hypoglycemia, seizures, and cholestatic jaundice. The key to the diagnosis of IAD is to measure the hormone levels of pituitary and target gland, and glucocorticoid supplementation is the main treatment. Many IAD patients remain undiagnosed for a long time, which seriously affects the quality of their life. Therefore, this paper systematically describes the characteristics of IAD to improve our understanding of the disease, so that patients can receive early diagnosis and treatments and obtain a good prognosis.

【Keywords】 Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency; Pathogenesis; Diagnosis and treatments**Fund program:** Key Research and Development Program of Jining City (2021YXNS123)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220420-04050

孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症(isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency, IAD)是一种罕见病,分为获得性孤立性促肾上腺皮质激素(ACTH)缺乏症(acquired isolated ACTH deficiency, AIAD)和特发性孤立性 ACTH 缺乏症(idiopathic isolated ACTH deficiency, IIAD),IIAD 又可分为成人特发性孤立性 ACTH 缺乏症(adult idiopathic isolated ACTH deficiency, AIIAD)和先天性特发性孤立性 ACTH 缺乏症(congenital isolated ACTH deficiency, CIIAD),CIIAD 又可分为部分缺乏型和完全缺乏型。IAD 在日本的发病率高于其他国家,每年的发病率为 0.09/10 万人,患病率为 1.91/10 万人^[1],我国以个案报道为主。本文结合文献复习,对该疾病的发病机制、临床特点及治疗进行综述,以加深医生对该疾病的了解,提高诊断率,减少漏诊率。

1 病因及发病机制

ACTH 由垂体 ACTH 细胞合成及分泌,是由阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC)基因经转录、翻译、再裂解而来的一种多肽激素,此过程需要促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、相关转录因子及激素原转化酶 1(prohormone convertase 1, PC1)的参与,下丘脑、垂体损伤以及 CRH、ACTH、POMC 基因转录、翻译、合成、分泌、运输等任一环节发生异常都有可能致 ACTH 的缺乏。

1.1 ACTH 生成场所的破坏

1.1.1 自身免疫性破坏 自身免疫性机制证据如下:(1)IAD 患者的尸检病理中发现垂体有淋巴细胞浸润^[2],Fujita 等^[3]的研究中,58%的 IAD 患者存在抗 ACTH 抗体。(2)2 例创伤性脑损伤患者被诊断为 IAD,推测创伤导致 ACTH 细胞的微损伤及暴露,继而触发了自身免疫,造成 ACTH 细胞的破坏^[4]。(3)IAD 患者常合并其他自身免疫性疾病,如原发性甲状腺功能减退症、Graves 病等^[2]。(4)免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗后有 0.8%的患者出现 IAD^[5],ICIs 是近年来应用较多的新型抗肿瘤药物,其通过激活免疫系统对抗肿瘤细胞,但过度活化的免疫细胞也会导致自身免疫损伤,涉及甲状腺、垂体、肾上腺等内分泌腺体。(5)部分 IAD 患者的垂体 MRI 呈现空泡蝶鞍,研究提出空蝶鞍的形成可能与自身免疫有关^[6]。以上均提示自身免疫参与了 IAD。

1.1.2 垂体缺血性损伤 垂体 ACTH 细胞主要分

布于腺垂体远侧部的后正中区域,与其他促激素细胞分布区域由粗壮的长门静脉供血不同,ACTH 细胞所在的区域主要由细而短的短门静脉供血^[7],这也许能解释部分个体垂体缺血性损伤时表现为孤立的 ACTH 缺乏。也有研究提出具有血管病变高危因素者也可能出现 IAD,如 2 型糖尿病、高血压患者,其可能机制为上述慢性疾病导致血管并发症,造成垂体灌注不足^[8]。

1.2 CRH 缺乏 爱尔兰的一项研究中,12 例 IAD 患者进行了 CRH 刺激试验,其中 5 例血浆 ACTH 升高,表明病因在下丘脑,因此,这些患者诊断为继发性 IAD 或 CRH 缺乏症更准确^[2]。CRH 主要与 ACTH 细胞上的 CRH 受体结合发挥作用,所以,不难推测各种原因(下丘脑物理或免疫性损伤等)导致的 CRH 缺乏或其受体及受体后作用缺陷均可导致 IAD。

1.3 基因突变

1.3.1 POMC 基因缺陷 脑肿瘤的放射治疗可诱导 POMC 基因的缺陷,使得 ACTH 生成障碍;POMC 缺乏综合征是一种基因缺陷病,IAD 是其表现之一,可同时合并早发性肥胖或红色毛发^[9]。

1.3.2 转录因子基因突变 (1)TBX19 基因突变:TBX19 是一种 T-box 转录因子,在垂体 ACTH 细胞中特异性表达,其基因突变最终导致 ACTH 缺乏^[10]。TBX19 突变是 65%新生儿完全型 CIIAD 的原因^[11],妊娠母体中低水平雌三醇可作为 TBX19 基因突变的预测因子,提示胎儿肾上腺功能不全。(2)NF- κ B2 基因突变:NF- κ B2 是一种能调节多种免疫相关基因表达的转录因子。1 例常见变异型免疫缺陷病的患者合并了 IAD,推测 NF- κ B2 突变可能是其原因^[12]。

1.4 PC1 功能异常 裂解酶 PC1 主要存在于神经内分泌系统中,参与神经肽前体的加工过程^[13],Nussey 等^[14]的研究中发现 PC1 因结构突变成 PC2 而失去了原有的功能,使得 POMC 蛋白分解成 ACTH 受阻。

1.5 药物相关 1 例慢性阿片类药物治疗的患者被诊断为 IAD^[15],停药后下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴功能恢复,推测可能为阿片类药物抑制了内源性内啡肽生成,而内啡肽和 ACTH 同属于 POMC 的裂解产物,ACTH 的生成也受到影响;1 例车祸后因睡眠障碍而服用氟尼西泮的患者也被诊断为 IAD,药物减量

后,皮质醇及 ACTH 水平恢复正常^[16]。因此,麻醉精神类药物的长期使用可能会造成药物性 IAD,而在药物减量或停药后 HPA 轴有可能恢复,但具体药物剂量及应用时间与 IAD 的发生及逆转的关系缺乏相关研究。

2 临床表现

AIAD 和部分型 CIAD 的患者主要表现为乏力、纳差、恶心、呕吐、体重减轻,以及不同程度的低血糖、低血钠;完全型 CIAD 的患者则主要表现为严重低血糖(0.4~2.2 mmol/L)、癫痫发作、长期胆汁淤积性黄疸,症状相对较重,新生儿死亡率可高达 25%,这可能与 *TBX19* 基因突变参与发病、皮质醇水平更低有关^[10];IAD 的患者还会合并一些其他表现:低血压、腹痛、腹泻、皮肤无色素沉着、生长发育迟缓、淡漠、嗜睡、认知障碍^[17]。另外,当 IAD 合并其他自身免疫相关性疾病时,除了 IAD 的临床表现,也会有合并症的表现。

3 诊断与鉴别诊断

3.1 诊断 目前尚无 IAD 的临床指南或共识,结合肾上腺皮质功能减退症患者管理的专家共识及文献回顾^[2,18],总结如下(图 1)。

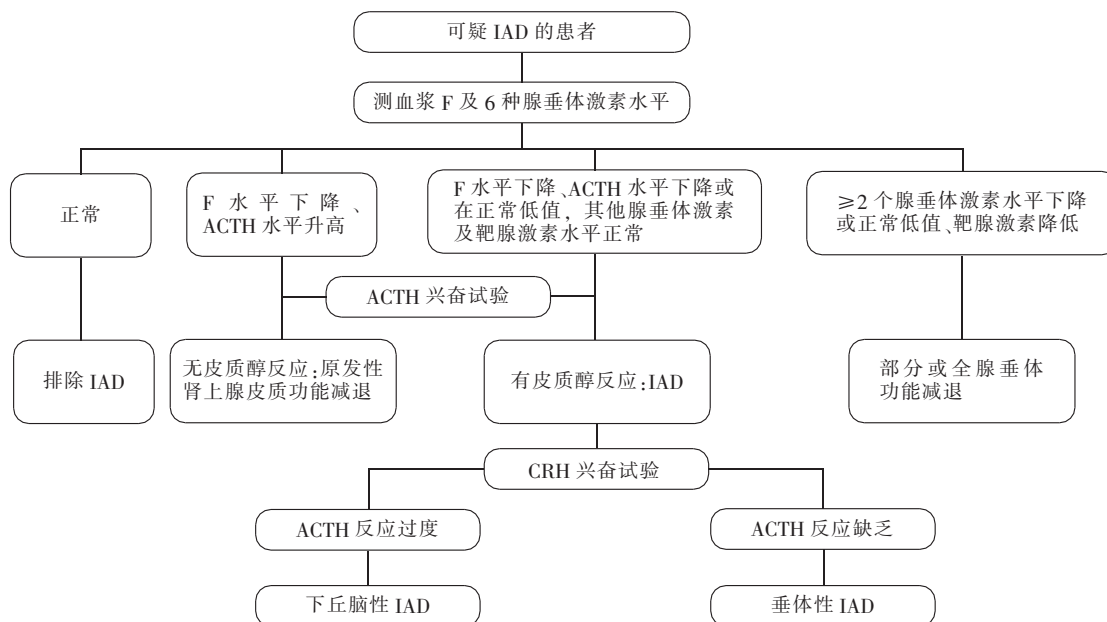
3.1.1 激素水平测定 对于不明原因的低钠血症、反复低血糖及患有非特异的症状,如乏力、纳差、体重减轻等的患者,要进行皮质醇及 ACTH 水平测定:清晨 8 时空腹血清皮质醇在非应激情况下 <

80 nmol/L(3 μg/dl) [>500 nmol/L(18 μg/dl) 可以排除],同时 ACTH 水平偏低或在正常低限,而其他腺垂体激素水平正常,应高度怀疑;在 CIAD 患者中,若 ACTH 水平低或接近正常低限,基础皮质醇水平在 60~220 nmol/L 和(或)250 μg 的 ACTH 兴奋试验后皮质醇在 300~500 nmol/L,则诊断为部分型 CIAD,若 ACTH 水平低,基础皮质醇水平低于 60 nmol/L,且对 250 μg 的 ACTH 兴奋试验无反应,则诊断为完全型 CIAD。

3.1.2 病因诊断 (1)相关试验:先行 ACTH 兴奋试验,若表现为皮质醇升高,再行 CRH 兴奋试验,若 ACTH 反应低下提示病变在垂体,反之提示病变在下丘脑。(2)影像学:大多数 IAD 患者垂体磁共振成像(MRI)正常,部分呈现空蝶鞍^[19]。(3)抗体测定:若有条件可行抗垂体抗体检测。(4)新生儿怀疑 IAD 时可行基因检测。

3.1.3 其他血液学检查 作为辅助诊断的条件。血生化可表现为低血钠、低血糖;血常规可提示嗜酸性粒细胞升高^[19],有研究者提出嗜酸性粒细胞升高及低钠血症是一些抗肿瘤药物导致 IAD 的早期表现之一^[20-21]。

3.2 鉴别诊断 (1)原发性肾上腺皮质功能减退症:多有皮肤色素沉着,血清皮质醇低而 ACTH 高,IAD 无色素沉着,皮质醇和 ACTH 都低。(2)自身免疫性多发性内分泌腺病综合征:涉及两个或以上



注:IAD:孤立性 ACTH 缺乏症;F:皮质醇;ACTH:促肾上腺皮质激素;CRH:促肾上腺皮质激素释放激素

图 1 IAD 的诊断流程

腺体功能异常,而 IAD 患者只有 HPA 轴受累。(3)心脑血管事件、精神疾病:与心脑血管疾病相关的低血压休克、昏迷等多有与心脑血管相关的基础疾病,而 IAD 导致的昏迷、癫痫发作是由于低血糖、低钠血症等导致的继发性改变,给予糖皮质激素后症状可好转。(4)消化系统疾病:消化系统疾病的症状多规律发作,给予抑酸等治疗有效,而 IAD 患者的消化系统症状发作缺乏规律性,对症治疗效果欠佳,应用糖皮质激素后症状可好转。

4 治疗与预后

IAD 的治疗大致遵循继发性肾上腺皮质功能减退的治疗原则^[18],包括激素替代治疗及病因治疗。

4.1 激素替代治疗 以补充糖皮质激素为主,药物剂量遵循个体化原则,并适时调整,口服药物主要有氢化可的松、泼尼松。氢化可的松应用剂量:成人剂量 10~25 mg/d,儿童 8~10 mg · (m²)⁻¹ · d⁻¹,给药方式多为上午 8 时口服总剂量的 1/2~2/3,剩余剂量分 1~2 次于中午、傍晚给药^[22];成人患者也可用泼尼松,上午 8 时单次给药 3~5 mg 即可,或下午 16 时加用 2.5 mg。对于一些轻症的患者,非应激状态下可不给予药物干预,当 IAD 患者处于应激状态时需要加药或上调剂量;发热 ≥ 38.5℃,剂量增加 1 倍;对于手术时间 ≤ 1 h,采用局部麻醉且无须禁食的小型手术,手术当日无需停用口服糖皮质激素,术前静脉给予氢化可的松 25~50 mg,次日恢复至日常替代剂量即可;对于手术时间 > 1 h,采用椎管麻醉或全身麻醉,需禁食的中、大型手术,需要在手术当日停用口服糖皮质激素,于麻醉前静脉给予氢化可的松 50~75 mg 或 100 mg,麻醉后每 8 h 静脉给予氢化的松 50 mg 或 100 mg 至 24 h,从术后第 1 d 起每日减量 50%,直至维持剂量;发生肾上腺危象时,需要立即静脉注射 100 mg 氢化可的松,此后 24 h 内给予氢化可的松总量 300~400 mg,并注意消除诱因;IAD 合并甲状腺功能减退的患者,补充糖皮质激素先于甲状腺激素。虽然补充 ACTH 更符合替代治疗的模式,但目前应用仍受限。

4.2 病因治疗 (1)有 IAD 家族史者妊娠后建议行产前诊断,有利于优生优育。(2)肿瘤患者在使用 ICI 进行免疫治疗时或在治疗结束后都要做好 HPA 轴功能监测,因为 ICI 对人体内分泌系统的影响即使在停药后也会持续^[21]。(3)近年来,细胞移植及干细胞组织工程等已取得了很大的进展,但离临床应用还有距离^[23]。

IAD 的患者在给予替代治疗后症状及实验室指标多恢复正常,Iglesias 等^[5]的研究纳入了 37 例因 ICI 治疗导致 IAD 的肿瘤患者,所有患者的 HPA 轴功能均未恢复,也有研究发现部分 IAD 患者 HPA 轴功能可自行恢复正常或进展为垂体多个轴的功能减退^[2]。

IAD 是一种罕见疾病,也可能并不罕见,只是临床医师缺乏对该疾病的了解,导致漏诊、误诊。IAD 的发病机制到目前为止虽未完全明了,但明确的是在 ACTH 合成与分泌过程中的任一环节发生异常都有可能 ACTH 的缺乏,继而导致该疾病的发生。IAD 临床表现缺乏特异性,但我们可提高对该病的认识及警惕性,当临床上遇到乏力、纳差、低血糖、低血钠反复发作的患者或者伴有严重低血糖、癫痫反复发作、持续性黄疸的患儿时都应想到此病的可能,当糖尿病患者或高血压患者出现药物不能解释的血糖下降、血压下降时也要考虑到该病的可能,并对其进行皮质醇及 ACTH 水平测定,减少漏诊率、误诊率,为患者争取良好的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Morigaki Y, Iga J, Kameoka N, et al. Psychiatric symptoms in a patient with isolated adrenocorticotropin deficiency: case report and literature review[J]. Gen Hosp Psychiat, 2014, 36(4): 449. e3-5. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.02.012.
- [2] Hannon AM, Hunter S, Smith D, et al. Clinical features and autoimmune associations in patients presenting with Idiopathic Isolated ACTH deficiency[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 88(3): 491-497. DOI: 10.1111/cen.13536.
- [3] Fujita Y, Bando H, Iguchi G, et al. Clinical heterogeneity of acquired idiopathic isolated adrenocorticotrophic Hormone Deficiency[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 578802. DOI: 10.3389/fendo.2021.578802.
- [4] Ishizuka T, Asano M, Fujioka K, et al. Two cases of traumatic isolated ACTH deficiency[J]. Int J Clin Endocrinol Metab, 2018, 4(1): 004-007. DOI: 10.17352/ijcem.000030.
- [5] Iglesias P, Peiró I, Biagetti B, et al. Immunotherapy-induced isolated ACTH deficiency in cancer therapy[J]. Endocr Relat Cancer, 2021, 28(12): 783-792. DOI: 10.1530/ERC-21-0228.
- [6] Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, et al. Empty sella syndrome: Multiple endocrine disorders[J]. Handb Clin Neurol, 2021, 181: 29-40. DOI: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00003-8.
- [7] 朱斌, 王守森. 垂体的组织构筑及血供分布[J]. 中华解剖与临床杂志, 2019, 24(6): 634-638. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-7041.2019.06.023.
- [8] 殷和佳, 赵豫梅. 2 型糖尿病合并孤立性 ACTH 缺乏症和原发性甲减漏诊一例[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(5): 15-16.

- [9] Candler T, Kühnen P, Prentice AM, et al. Epigenetic regulation of POMC; implications for nutritional programming, obesity and metabolic disease [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 54: 100773. DOI: 10.1016/j.yfrne.2019.100773.
- [10] Weijing K, Liping Z, Tiantian Z, et al. A case of congenital isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by two novel mutations in the TBX19 gene [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 251. DOI: 10.3389/fendo.2019.00251.
- [11] Kardelen Al AD, Poyrazoğlu Ş, Aslanger A, et al. A rare cause of adrenal Insufficiency-Isolated ACTH deficiency due to TBX19 mutation; long-term follow-up of two cases and review of the literature [J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92(6): 395-403. DOI: 10.1159/000506740.
- [12] Shi C, Wang F, Tong A, et al. NFKB2 mutation in common variable immunodeficiency and isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency: a case report and review of literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(40): e5081. DOI: 10.1097/MD.0000000000005081.
- [13] Rose M, Duhamel M, Rodet F, et al. The role of proprotein convertases in the regulation of the function of immune cells in the onco-immune response [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 667850. DOI: 10.3389/fimmu.2021.667850.
- [14] Nussey SS, Soo SC, Gibson S, et al. Isolated congenital ACTH deficiency: a cleavage enzyme defect? [J] *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993, 39(3): 381-385. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb02381.x.
- [15] Raj R, Jacob A, Elshimy G, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency secondary to chronic opiate use [J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e9270. DOI: 10.7759/cureus.9270.
- [16] Müssig K, Friess E, Wudy SA, et al. Secondary adrenal failure due to long-term treatment with flunitrazepam [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(4): 549-550. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02622.x.
- [17] Matsuo K, Koga M, Oishi M, et al. Cognitive impairment caused by isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency without other Hypo-adrenalism Signs-Autoimmune encephalopathy mimics [J]. *Intern Med*, 2020, 59(1): 119-120. DOI: 10.2169/internalmedicine.3234-19.
- [18] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 肾上腺皮质功能减退症患者围手术期糖皮质激素管理专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(1): 1-6. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210618-00386.
- [19] Iglesias P, Sánchez JC, Díez JJ. Isolated ACTH deficiency induced by cancer immunotherapy: a systematic review [J]. *Pituitary*, 2021, 24(4): 630-643. DOI: 10.1007/s11102-021-01141-8.
- [20] Takayasu S, Mizushiri S, Watanuki Y, et al. Eosinophil counts can be a predictive marker of immune checkpoint inhibitor-induced secondary adrenal insufficiency: a retrospective cohort study [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1294. DOI: 10.1038/s41598-022-05400-x.
- [21] Takeno A, Yamamoto M, Morita M, et al. Late-onset isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency caused by nivolumab: a case report [J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 25. DOI: 10.1186/s12902-019-0335-x.
- [22] Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency [J]. *Lancet*, 2021, 397(10274): 613-629. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7.
- [23] 宁泽乾. 拟微重力三维培养体系在腺垂体来源细胞培养中的应用研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2020. DOI: 10.27690/d.cnki.ggdyk.2020.000083.

(收稿日期: 2022-04-20)

• 外刊拾贝 •

2 型糖尿病患者使用基础胰岛素周制剂的有效性和安全性研究: 一项多中心、开放标签、随机、2 期研究

随着疾病的进展, 2 型糖尿病的治疗往往需要加用基础胰岛素。尽管临床指南建议“不应推迟基础胰岛素的强化治疗”, 但医护人员和患者在决定起始胰岛素治疗时, 常常表现出“犹豫不决”。一周一次的基础胰岛素, 用药频率更低, 可能有助于改善糖尿病管理以及患者的生活质量。基础胰岛素周制剂 (weekly basal insulin fc, BIF) 是将一种新的胰岛素单链变体与人 IgG-Fc 结构域融合结合而成, 每周皮下注射一次, 用于 1 型或 2 型糖尿病的治疗。

近期, Frias 等在 *Lancet Diabetes Endocrinol* 中发表一项既往接受基础胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者使用 BIF 的有效性和安全性研究。该研究旨在评估 2 型糖尿病患者中 BIF 的有效性与安全性。这是一项为期 32 周的 2 期随机、开放标签、对照研究, 在美国、波多黎各和墨西哥的 44 个中心进行。该研究共招募了 399 名受试者, 平均年龄为 60.2 岁, 平均体重指数 (BMI) 为 32.2 kg/m², 基线平均糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 为 8.1%, 平均空腹血糖为 7.9 mmol/L, 受试者被随机分配到 BIF-A1 ($n=135$)、BIF-A2 ($n=132$) 或德谷胰岛素治疗组 ($n=132$)。研究者对不同给药组设定了差异化

的空腹血糖目标: BIF-A1 组为 ≤ 7.8 mmol/L, 每 2 周滴定 1 次; BIF-A2 组为 ≤ 6.7 mmol/L, 每 4 周滴定 1 次; 德谷胰岛素组为 ≤ 5.6 mmol/L。总体上, 从基线到第 32 周, 3 组的 HbA1c 均有显著改善: BIF-A1 和 BIF-A2 组的平均 HbA1c 变化为 -0.6% , 德谷胰岛素组为 -0.7% 。汇总分析结果显示, BIF 组与德谷胰岛素组的治疗差异为 0.1%, 治疗效果达到非劣效性 (90% CI: 0.1~0.3)。BIF 组的低血糖 (≤ 3.9 mmol/L) 事件发生率 (每名患者每年的低血糖事件) 相比德谷胰岛素组降低 25% [BIF-A1 组为 0.75 (0.61~0.93); BIF-A2 组为 0.74 (0.58~0.94)]。BIF 耐受性良好; 治疗组间的紧急不良事件相似。总之, 该研究发现, 在既往使用基础胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中, 每周 1 次 BIF 与每天 1 次德谷胰岛素, 在安全性和有效性方面没有显著差异。

[南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科孙洪平摘译自: Frias J, Chien J, Zhang Q, et al. Safety and efficacy of once-weekly basal insulin Fc in people with type 2 diabetes previously treated with basal insulin: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(3): 158-168. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00388-6.]