

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童及青少年糖尿病的胰岛素治疗指南(2010年版)

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

前 言

糖尿病儿童不同于一般儿童,他们在长期的治疗中有着特殊的需求并随着成长而不断变化。1992年国际糖尿病联盟(IDF)考虑到该群体的特殊性成立了专门委员会(Task Force)。1993年9月4日,儿童及青少年国际糖尿病学会(International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD)在圣温森特(St. Vincent)提出应“提高全世界儿童及青少年糖尿病患者的健康、社会福利和生活质量”的宣言。IDF专门委员会与ISPAD共同发布了“社会应对患病儿童和家庭提供一切必要的支持,包括医疗、社会、公众、政府的各种努力以及企业的资源及支持”的宗旨。其后分别在1995年雅典,1997年里斯本和1999年伊斯坦布尔召开的糖尿病大会上对圣温森特宣言中一些建议的实施计划加以评价,并按照计划于2000年出版了《ISPAD共识指南》(《ISPAD consensus guideline 2000》)。该指南从定义、流行病学直至治疗的每一个环节都分章节详细论述,特别贯彻了以教育为中心的指导思想。敦促所有糖尿病患者,包括儿童、青少年、成人和老年人都应具备独立、平等和自立意识。该指南出版后得到广泛欢迎,成为儿科内分泌医师乃至普通儿科医师治疗糖尿病的宝典。自2006年,《Pediatric Diabetes》连续刊登儿童糖尿病共识指南,并每2年对其进行1次更新。

胰岛素治疗是儿童糖尿病治疗的最主要手段。我国糖尿病患者数量不断增长,但多年来胰岛素治疗尚无规范化指南而一直以经验为基础。各治疗中心之间差异甚大,缺乏循证医学证据和必要的更新,观念和方法与国际上存在较大差距,严重影响糖尿病治疗和管理的整体水平。为推进儿童及青少年糖尿病胰岛素治疗的规范化,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组以ISPAD指南2009为基准,参照多个国际学会的相关指南或共识,结合国内实际情况和各糖尿病治疗中心的诊疗经验,组织该领域的专家进行了充分的讨论,在达成共识的基础上,制定了国内儿童及青少年糖尿病的胰岛素治疗指南。

胰岛素的种类和剂型

胰岛素治疗是控制1型糖尿病(T1DM)患儿血糖的主要手段。临床以DNA重组人胰岛素为主要剂型。近年有新

的胰岛素类似物用于糖尿病治疗,为临床治疗提供了更多的选择。临床常用的胰岛素按照其作用时间分为速效、短效、中效、长效剂型(表1)。

表1 胰岛素种类及作用特点^[1]

胰岛素种类	作用起效时间(h)	峰浓度时间(h)	作用时间(h)
速效胰岛素类似物(rapid acting analogs)	0.15~0.35	1~3	3~5
门冬胰岛素(insulin Aspart)			
赖脯胰岛素(insulin Lispro)			
谷赖胰岛素(insulin Glulisine)			
短效胰岛素(常规/可溶性) [short acting insulin (regular/ soluble)]	0.5	1.5~3.5	7~8
中效胰岛素锌混悬液 (intermediate acting)	1~2	4~10	8~16
半慢(猪)[semilente (pork)]	2~4	4~12	约24
中性鱼精蛋白锌胰岛素(NPH)			
胰岛素锌混悬液(IZS) lente type	3~4	6~15	18~24
基础长效胰岛素类似物 (basal long-acting analogs)			
甘精胰岛素(Glargine)	2~4	无	24
地特胰岛素(Detemir)	2~3	相对无峰	24
长效胰岛素(long-acting)			
特慢胰岛素(ultralente type)	4~8	12~24	20~30

一、短效(常规胰岛素)和中效胰岛素

短效胰岛素目前应用最广泛,是大多数患儿每日替代治疗的基本用药,适用于多种胰岛素治疗方案,需要在餐前20~30 min注射治疗。中效胰岛素常与短效胰岛素配合用于每日2次注射方案。中性鱼精蛋白锌胰岛素(NPH)在儿童中应用最多,主要是因为其可以与短效胰岛素混合,共用1个注射器而无相互间影响,适合任一比例配比的胰岛素方案。

二、速效胰岛素类似物

国际市场上有三种速效胰岛素类似物即谷赖胰岛素、门冬胰岛素和赖脯胰岛素,后两种已经在国内上市。与短效胰岛素相比,它们起效更快、作用时间更短(表1)。有证据表明,其迅速起效的特点不仅可降低餐后高血糖,还可减少夜间发生的低血糖^[2]。ISPAD指南资料显示^[1],T1DM患儿使用胰岛素类似物治疗后,加权平均糖化血红蛋白(HbA1c)下降0.1%,用胰岛素泵(CSII)治疗则下降0.2%;使用门冬胰岛素及赖脯胰岛素治疗后低血糖的发生有所降低;严重低血

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.06.007

通信作者:巩纯秀,100045首都医科大学附属北京儿童医院内科(Email: chunxiugong@yahoo.com.cn)

糖的平均发生频率分别为 26.8 例/100 患儿年和 46.1 例/100 患儿年。儿童及青少年使用这些类似物治疗后虽然血糖控制水平并未有显著改善,但是低血糖发生频率明显下降。门冬胰岛素是惟一被我国食品药品监督管理局批准用于 2 岁以上儿童和青少年糖尿病和妊娠糖尿病患者的速效胰岛素类似物制剂。赖脯胰岛素的建议使用年龄是 12 岁以上,未被批准用于妊娠患者。门冬胰岛素可以在餐前即刻注射,必要时也可在进食后立即注射。即使是餐后注射,门冬胰岛素对餐后血糖及 HbA1c 的控制也能达到与短效人胰岛素餐前 30 min 注射相同的水平^[3]。门冬胰岛素餐时即刻或餐后应用不受饮食习惯的约束,增加了治疗的灵活性,为难于规律进食的婴幼儿患者提供了一种有用的选择。减少了家长对患儿拒绝进食时发生低血糖的担忧,提高了患儿及家长的治疗满意度^[3]。

三、长效胰岛素类似物

长效胰岛素类似物皮下注射后较 NPH 吸收更加缓慢、稳定,作用时间更长。目前国际上使用的两种长效胰岛素类似物,即甘精胰岛素和地特胰岛素的药效学和药代动力学相似^[4],能够更好地模拟生理性基础胰岛素分泌,较使用 NPH 的日间变异性更小^[5],可以提供更加稳定可靠的疗效和安全性。甘精胰岛素及地特胰岛素治疗可以在降低 HbA1c 水平的同时减少低血糖的发生,这是其最为显著的特征^[5,6]。

1. 甘精胰岛素:试验观察表明甘精胰岛素不存在蓄积效应^[7]。在成人中甘精胰岛素可持续作用 24 h,注射 20 h 后,其效果才逐渐减弱^[8]。甘精胰岛素是清亮的制剂,注射后原位沉淀。曾有报道儿童注射甘精胰岛素后有烧灼感,与局部 pH 值偏酸有关^[9]。使用每日 1 次甘精胰岛素治疗的患儿 HbA1c 水平较传统胰岛素方案有轻度下降,低血糖的发生率减少^[10]。甘精胰岛素在国内尚未被批准用于儿童患者及妊娠患者。

2. 地特胰岛素:成年人中进行的葡萄糖钳夹试验证实地特胰岛素的作用时间可以达到 24 h。在 T1DM 儿童(6~12 岁)和青少年(13~17 岁)中进行药代动力学研究,并与患有 T1DM 的成人进行比较,显示药代动力学无显著差异^[11]。地特胰岛素是酰化胰岛素,注射后形成双六聚体并与白蛋白结合。其吸收度的个体变异性最低^[12];在儿童青少年 T1DM 中使用比甘精胰岛素药代动力学重复性更好^[12]。使用地特胰岛素后患儿体重可减少或者仅有轻度的体重增加^[13]。地特胰岛素在国内被批准用于 6 岁以上的儿童患者,未被批准用于妊娠患者。

胰岛素类似物的安全性:胰岛素类似物与人胰岛素相比,结构上有所改变。由于体外实验显示促有丝分裂特性有所改变,故对其安全性方面的考虑越来越多。在人体内的初步研究显示其并未改变促有丝分裂作用。2009 年甘精胰岛素与乳腺癌的关系的报道曾经引起风波,但尚无确切证据显示 T1DM 患儿单独使用甘精胰岛素或联合其他胰岛素治疗有此风险。以上安全性研究的研究者及文章的编辑共同呼吁目前关于甘精胰岛素研究的资料还不具有结论性,但在未

来的临床工作中需要引起重视^[14]。ISPAD 并未推荐使用甘精胰岛素的患儿更改胰岛素种类,而对具有癌症前病变以及乳腺癌家族史的 2 型糖尿病患者应更改治疗方案。专科医生应关注相关研究的进展,并注意与患儿及家长沟通。

四、预混胰岛素制剂

按照一定比例将不同的胰岛素制剂装入一个安瓿中的胰岛素为预混胰岛素。一般用于每天 2 次注射,可减少自我抽取导致的剂量误差,但无调整比例的灵活性。青少年使用时代谢指标控制较差^[15]。国内可提供的预混胰岛素剂型有 25:75、30:70 和 50:50。

五、吸入性胰岛素

2007 年,吸入性胰岛素已经退市。

胰岛素治疗的适应证及儿童胰岛素常用的治疗方案

一、胰岛素治疗的适应证

1. T1DM 患儿。
2. 需要短期强化控制高血糖的 2 型糖尿病患儿。
3. 不能采用口服降糖药治疗的或肝肾肾功能损害的非 T1DM 患儿。
4. 妊娠糖尿病或糖尿病合并妊娠。

儿童期因年龄、生理阶段和生活规律的不同,要求制定针对患儿的个体化胰岛素治疗方案。正常人生理状况下的胰岛素分泌可以分为较为平缓的基础胰岛素分泌和进餐后高的胰岛素分泌两大部分。餐后分泌量及频度与进食相关。因此不同生活规律者应采用不同的胰岛素治疗方案。

二、常用的治疗方案

1. 每日 2 次方案:速效胰岛素类似物或短效胰岛素与中效胰岛素混合,在早晚餐前使用。

2. 每日 3 次/多次方案:早餐前速效胰岛素类似物或短效胰岛素与中效胰岛素混合,于下午加餐前或晚餐前使用速效或短效胰岛素,睡前使用中效胰岛素进行治疗。

3. 基础-餐时方案:一般每日总体胰岛素需要量中的 40%~60% (对胰岛素使用经验不足者,建议从较低比例开始)应当由基础胰岛素提供,余量分次餐前给予速效或短效胰岛素。餐时的速效胰岛素通常在每餐前或餐后立即注射,但餐前 15 min 注射可能效果更好,尤其早餐前;短效胰岛素通常餐前 20~30 min 注射以保证充分发挥作用;而中效胰岛素或基础/胰岛素类似物通常在睡前或者每日 2 次早晚注射,偶尔也可在早餐或中餐前注射。

除上述常用方案外,尚有各类变通的胰岛素治疗方案。强化治疗方案也可以通过胰岛素泵实施。

糖尿病控制与并发症研究(DCCT)及其后续的糖尿病干预和并发症流行病学研究证实:长期的血糖控制,通过强化胰岛素治疗及体重控制和教育等方式,可以减少或延缓 T1DM 患者并发症的发生,这一结论在儿童中也适用^[16-18]。世界上越来越多的糖尿病中心开始倾向使用基础-餐时这种胰岛素强化治疗方式。随机试验显示基础-餐时方案,每日多次胰岛素注射或胰岛素泵治疗比每日 2 次治疗的血糖控

制水平更好^[19]。DCCT 研究证明强化治疗方式的远期并发症发生率更低^[16]。儿童每天至少应使用 2 次胰岛素治疗。仅有部分缓解期儿童在短期内通过 1 次中效或者长效胰岛素即可获得满意的代谢控制。出于安全性考虑,建议 6 岁以上儿童使用强化方案。

胰岛素剂量以及剂量的调节

一、胰岛素剂量

初始胰岛素剂量为 0.5 ~ 1 IU/(kg·d)。部分缓解期儿童每日胰岛素总剂量 < 0.5 IU/(kg·d)。青春前期儿童(部分缓解期外)通常需要 0.7 ~ 1.0 IU/(kg·d), 青春期儿童常 > 1 IU/(kg·d), 甚至达 2 IU/(kg·d)。剂量与以下多种因素有关,包括年龄、体重、发育阶段、糖尿病病程、注射部位的状态、运动、日常生活、血糖控制情况,以及有无合并其他疾病情况等。正确的剂量为使用后可达到最好的血糖控制而不引起严重低血糖,同时保证患儿的生长发育。

二、胰岛素剂量的分配

对使用每日 2 次方案的儿童,早餐前通常给予胰岛素总量的 2/3,晚餐前给予总量的 1/3。总量中大约 1/3 为短效胰岛素,2/3 为中效胰岛素,其后的比例根据血糖监测结果调节。

采用基础-餐时方案时,若速效胰岛素作为餐前大剂量,则基础胰岛素的用量要高一些。如基础胰岛素为中效胰岛素,当餐前使用速效胰岛素类似物,则所用基础胰岛素剂量约占总需要量的 50%;若餐前使用短效胰岛素,则基础胰岛素为 30%,因为短效胰岛素具有一定的拖尾效应。胰岛素总量减掉基础剂量后,余量分 3 ~ 4 次餐前注射。长效胰岛素类似物一般每日 1 次注射,必要时可 2 次。其在早餐前、晚餐前、或睡觉前皮下注射,治疗效果是相似的。但在早餐前使用时,夜间低血糖的发生率明显降低^[8]。当由其他基础胰岛素换为长效胰岛素类似物治疗后,基础胰岛素的总用量可能需要减少以避免低血糖的发生。此后用药剂量再根据血糖监测情况进行个体化调整。

三、胰岛素用量的调整

每日 2 次方案,根据患儿每日血糖水平特点调整,或根据数日后掌握的患儿血糖对摄入食物的反应情况进行调整。

对于基础-餐时胰岛素治疗模式,餐前胰岛素水平的动态调整可根据每次血糖监测结果进行。此外,每天血糖变化模式也应考虑。使用速效胰岛素类似物后需要测定餐后 2 h 血糖作为评估依据。根据患儿进食碳水化合物情况及与目标血糖的差异为基础进行剂量调整。晨起空腹血糖升高并证明不是夜间低血糖所致时,应增加前一日晚餐前或者睡前的中效或长效胰岛素。餐后血糖高则增加餐前速效或短效胰岛素用量。午餐前及晚餐前血糖水平升高,如果使用基础胰岛素,则增加早餐前基础胰岛素剂量/午餐前常规或速效胰岛素的量。当使用速效胰岛素作为餐前大剂量注射方式时,也可调整饮食中碳水化合物的比例。为即时降低血糖可以使用矫正剂量,根据“100 法则”计算,例如,用 100 除以每日总的胰岛素剂量得到 1 单位速效胰岛素可以降低血糖的

mmol/L 数;若短效胰岛素则为“83 法则”。然而,校正剂量的使用应根据患儿个体情况进行调整,因其会受到胰岛素抵抗等其他因素如运动的影响。晚餐后血糖水平升高,则增加晚餐前短效胰岛素或者速效胰岛素的用量。纠正空腹高血糖需要增加晚间或睡前使用的中效胰岛素,或应用长效胰岛素类似物。

胰岛素泵可以用不同方式进行大剂量的输注,目的是减少餐后血糖高峰。新型的胰岛素泵内置运算方程,可根据血糖变化及碳水化合物摄取情况进行胰岛素剂量的自动调节。

四、其他问题

如果发生不能解释的低血糖,则需要重新评价胰岛素治疗方案。在患其他疾病同时并发高血糖或者低血糖时,需要掌握相关疾病的管理知识。对生活方式改变特别是饮食或者运动方式变化、学校组织外出或度假等的患儿需要每天调整。特殊情况如斋月,胰岛素总体使用量应当减少,同时根据进食碳水化合物的总量及进食时间来对总量进行重新分配。

胰岛素的准备

一、胰岛素剂型

最为广泛使用的胰岛素浓度为 100 IU/ml (U100) 和 40 IU/ml (U40)。尚有各种注射器-胰岛素一体化的注射用笔。每次换新时,应注意确保剂量与既往所用相同。

二、胰岛素的储存

胰岛素产品在标签所标记的到期日前保持 95% 以上的活性^[20]。胰岛素在室温下(25 °C 或 77°F) 30 d 活性失去 < 1.0%, 冰箱冷藏 30 d 后活性失去 < 0.1%^[20]。胰岛素不能冻存,应当储存在 4 ~ 8 °C 冰箱。启用后 4 ~ 8 °C 可保存 3 个月,或在室温保留 2 ~ 4 周。具体则需要根据药品说明书的建议实施。

三、自混胰岛素

两种胰岛素混合时,如短效胰岛素与 NPH 混合,要保证一种胰岛素不被另外一种胰岛素污染。应遵循以下规则:先抽取短效胰岛素,后抽取中效胰岛素。速效胰岛素类似物也可以与 NPH 在注射器中进行混合注射^[21-22]。混悬胰岛素瓶需轻轻滚动 10 次以上,以确保混悬液能够与速效胰岛素充分混匀。不同厂家的胰岛素进行混合要慎重,以免缓冲剂之间相互作用。

胰岛素注射的实施

一、注射方式

皮下、深层组织,45 度注射。皮下脂肪足够时也可以垂直进针。紧急情况下如 DKA 和手术禁食的情况下可以用短效胰岛素或速效胰岛素类似物静脉给药,其他制剂不能静脉给药。鼓励糖尿病儿童自我注射,一般 10 岁以上儿童可以独立完成。有恐惧感的可以使用助针器或者胰岛素泵治疗以提高顺应性。

二、注射部位

1. 腹部:胰岛素吸收快,较少受到肌肉活动或运动的影响。

- 2. 大腿前部/大腿侧部:此部位胰岛素较慢吸收。
- 3. 臀部外上象限:较小儿童可选。
- 4. 上臂外侧,但较瘦的儿童可能注射到肌肉内。

应特别注意,注射部位必须轮换。

三、注射装置

包括注射器、注射笔、高压喷射注射器和胰岛素泵等。优良的注射装置可保证一定的注射深度和剂量以及药效的稳定发挥。胰岛素笔使注射更加方便、灵活,便于外出使用。特殊的注射笔针头长度仅有 5~6 mm,直径小,不适反应少,对多次注射或固定比例的预混胰岛素注射的儿童患儿有益。一次性注射装置使用后须按照生物安全规定处理。

胰岛素泵(持续皮下胰岛素输注,CSII)是目前模拟生理性胰岛素分泌方式的最好选择。它按照预设的胰岛素输注程序进行工作(包括基础胰岛素用量,餐前泵入量等等)。速效胰岛素类似物是泵中使用最多的胰岛素类型,短效胰岛素也可在胰岛素泵中应用。与 NPH 作为基础胰岛素的每日多次胰岛素皮下注射治疗对比,CSII 的低血糖发生率较低,血糖控制水平较好。

四、注射局部反应及影响胰岛素吸收的因素

局部反应包括过敏反应、脂肪增生、脂肪萎缩等。局部过敏可换用另外一种胰岛素制剂;也可使用“脱敏”法或在胰岛素中添加小剂量皮质醇,或从厂商获得解决方案。轮换注射部位以尽量避免脂肪增生、脂肪萎缩等。勿反复使用针头以减少注射部位疼痛。瘀斑及出血在儿童常见且较难避免,通常可以自愈而不必过分关注。

影响胰岛素吸收的因素:年龄小、皮下脂肪薄、周围以及身体的温度较高、注射的胰岛素浓度低及注射部位深等情况下,胰岛素吸收较快。一般腹部较大腿吸收快,腿部运动则吸收较快。脂肪量过厚或增生或者注射剂量大可导致速效胰岛素类似物吸收减慢。速效胰岛素类似物的吸收速度较少受以上所述因素的影响。甘精胰岛素在腹部或者大腿进行注射治疗,吸收无显著性差异。运动并不影响甘精胰岛素的吸收。肌肉内注射甘精胰岛素会有低血糖的危险,尤其对小患儿或偏瘦者更是如此。吸收速度增快通常会致作用时间的缩短。门冬胰岛素及赖脯胰岛素作用时间相似,吸收与剂量无关^[23-24]。

五、糖尿病治疗中的特殊问题

黎明现象:患儿早晨觉醒之前(多在 5:00 之后)血糖水平易于升高的现象称之为黎明现象。机制为夜间生长激素水平增高,胰岛素抵抗程度及肝脏葡萄糖产生增加。T1DM 患儿由于胰岛素水平下降而使黎明现象更加明显。使用泵治疗或每天多次胰岛素注射的患儿较少发生黎明现象^[25]。克服黎明现象还可以更改胰岛素治疗方案:改用基础+餐时胰岛素类似物或者泵治疗,也可将睡前胰岛素改为作用更长的胰岛素并检测夜间有无低血糖发生。

胰岛素治疗中出现的低血糖是最常发生的急性并发症^[1]。对糖尿病儿童没有统一的和一致的低血糖定义。一般血糖低于 3.3~3.9 mmol/L (60~70 mg/dl) 就会引起反

调节激素的改变。临床常用 <3.6 mmol/L (65 mg/dl) 作为低血糖处理的临界值。低血糖分为三级:轻度(1 级)能感知低血糖症状体征并可自我处理。但 5~6 岁以下的孩子因通常不能自己处理,很少能归为 1 级。中度(2 级)能感知低血糖的症状和体征,但需要他人的帮助,口服治疗即可缓解。重度(3 级)处于意识模糊、意识不清或昏迷状态,有或无惊厥,并且常需要胰高糖素或葡萄糖静脉输注。美国糖尿病协会(ADA)建议血糖 <3.9 mmol/L,有症状为“有记载的症状性低血糖”(documented symptomatic hypoglycemia); <3.9 mmol/L,无症状为“有记载的无症状低血糖”(documented asymptomatic hypoglycemia)。要注意识别危险而无感知,血糖 <3.6 mmol/L 的低血糖事件(asymptomatic unawareness hypoglycemia)。

ADA 推荐的儿童糖尿病的控制目标见表 2^[26]。

表 2 ADA 血糖控制目标

年龄	餐前血糖 mmol/L (mg/dl)	睡前/夜间血糖 mmol/L (mg/dl)	HbA1c 水平 (%)
学龄前 (0~6 岁)	5.6~10 (100~180)	6.1~11.1 (110~200)	<8.5,但>7.5
学龄儿童 (6~12 岁)	5~10 (90~180)	5.6~10 (100~180)	<8
青少年 (13~19 岁)	5~7.2 (90~130)	5~8.3 (90~150)	<7.5

在所有的年龄组人群中,接近生理模式的胰岛素替代治疗及良好的血糖控制是治疗的理想目标。然而,没有一种胰岛素注射方式能够完全达到正常生理需要。不论选择了何种类型的胰岛素治疗,都必需综合考虑患儿及其家庭的教育水平、年龄、成熟程度及个体需要等因素进行。每日胰岛素的用量在个体之间差别很大,且随着时间的推移而发生变化。因此,需要不断更新评价。

(巩纯秀 执笔)

参加本指南审定的人员(以姓氏笔画为序):于宝生 马华梅 王伟 卢忠启 刘戈力 刘丽 巩纯秀 张璧涛 李堂 杜敏联 沈水仙 辛颖 罗小平 顾学范 梁黎 梁雁 傅君芬 熊丰

参 考 文 献

- [1] Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2009, 10 Suppl 12:82-99.
- [2] Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2004, 21: 769-775.
- [3] Danne T, Råstam J, Odendahl R, et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2007, 8:278-285.
- [4] Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-

- acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9: 648-659.
- [5] Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, et al. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2007, 24: 27-34.
- [6] Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, et al. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24: 2005-2006.
- [7] Heise T, Bott S, Rave K, et al. No evidence for accumulation of insulin glargine (LANTUS): a multiple injection study in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2002, 19: 490-495.
- [8] Hamann A, Matthaei S, Rosak C, et al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1738-1744.
- [9] Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U. S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23: 639-643.
- [10] Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An update on the long-acting insulin analog glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 99: 1-11.
- [11] Danne T, Lüpke K, Walte K, et al. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26: 3087-3092.
- [12] Danne T, Datz N, Endahl L, et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes*, 2008, 9: 554-560.
- [13] Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*, 2003, 26: 590-596.
- [14] Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*, 2009, 52: 1699-1708.
- [15] Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. *Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes*. *Diabet Med*, 1998, 15: 752-759.
- [16] Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus; *Diabetes Control and Complications Trial*. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *J Pediatr*, 1994, 125: 177-188.
- [17] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329: 977-986.
- [18] White NH, Cleary PA, Dahms W, et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence; outcomes after the conclusion of the *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*. *J Pediatr*, 2001, 139: 804-812.
- [19] dDe Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children; two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med*, 1989, 6: 766-771.
- [20] Grajower MM, Fraser CG, Holcombe JH, et al. How long should insulin be used once a vial is started? *Diabetes Care*, 2003, 26: 2665-2666; discussion 266-269.
- [21] Halberg I, Jacobsen L, Dahl U. A study on selfmixing insulin aspart with NPH insulin in the syringe before injection. *Diabetes*, 1999, 48 Suppl 1: abstract 448.
- [22] Joseph SE, Korzon-Burakowska A, Woodworth JR, et al. The action profile of lispro is not blunted by mixing in the syringe with NPH insulin. *Diabetes Care*, 1998, 21: 2098-2102.
- [23] Nosek L, Heinemann L, Kaiser M, et al. No increase in the duration of action with rising doses of insulin aspart. *Diabetes*, 2003, 52 Suppl 1: 551 A-P.
- [24] Woodworth J, Howey D, Bowsher R, et al. Lys (B28), Pro (B29) Human insulin (K): dose ranging vs. humulin R (H). *Diabetologia*, 1993, 42 Suppl 1: 54A.
- [25] Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics*, 2003, 111: 933-938.
- [26] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care*, 2010, 33 Suppl 1: 11-61.

(收稿日期:2010-04-13)

(本文编辑:江澜)

· 会议· 征文· 消息 ·

2010 年第 15 届全国儿童血液病学术会议征文通知

中华医学会儿科学分会血液学组、《中华儿科杂志》编辑委员会拟于 2010 年 9 月在贵州举办“第 15 届全国小儿血液病学术会”(具体时间待定)。为促进我国小儿血液疾病诊治的全面发展和提高,本次学术会议的讨论、征文内容以非肿瘤性疾病为主,包括:(1)贫血、再障等红细胞系统疾病基础及临床诊治研究;(2)出凝血疾病的基础及临床诊治研究;(3)组织细胞疾病的基础及临床诊治研究;(4)白血病及其他儿童肿瘤的基础及临床研究等。欢迎广大儿科同道积极参与、投稿。

征文要求:(1)未公开发表的有学术价值的文章。(2)汇编仅收录中文摘要,需提供 800 字左右结构式摘要,应

包括:目的、方法、结果及结论四部分。(3)请注明文章的题目、作者姓名、单位(具体到科室)、邮政编码。(4)请将稿件电子版发送 Email 至 guanweiping007@163.com (投稿时请务必在邮件标题注明“2010 血液会议投稿”)。收到稿件后将 Email 回复作者,不必再邮寄纸样稿件。没有条件 Email 投稿的作者可将打印稿及软盘寄至:北京东四西大街 42 号《中华儿科杂志》编辑部关卫屏收,邮编:100710。(5)文章 Word 文件题目请以“第一作者姓名+文章题目”命名。(6)截稿日期:至 2010 年 7 月 1 日止。(7)联系人:关卫屏,电话:010-85158221,85158220,传真:010-85158359。