

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.02.026

格列本脲联合二甲双胍治疗妊娠期糖尿病临床观察*

高坤,王冰

(河北省高碑店市医院,河北保定 074000)

摘要:目的 探讨格列本脲联合二甲双胍治疗妊娠期糖尿病(GDM)的临床效果,以及对患者趋化因子、氧化应激分子水平与胰岛素抵抗能力的影响。方法 选取医院2016年5月至2018年5月收治的GDM患者136例,按双色球法随机分为对照组和联合组,各68例。对照组患者予胰岛素治疗,联合组患者予格列本脲联合二甲双胍治疗。结果 联合组患者的血糖达标时间为 (7.05 ± 1.68) d,显著长于对照组的 (5.32 ± 1.06) d;达标当日胰岛素总用量为 (49.51 ± 8.16) U,显著大于对照组的 (45.22 ± 7.52) U($P < 0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后的空腹血糖(FBG)、空腹血糖胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)、基质细胞趋化因子-1 α (SDF-1 α)和单核细胞趋化因子(MCP-1)水平均显著降低,超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平均显著升高,且联合组患者上述指标改善程度均显著优于对照组($P < 0.05$)。联合组患者不良妊娠结局发生率为4.41%,显著低于对照组的19.12%($P < 0.05$);联合组无不良反应发生,对照组发生2例低血糖,经对症治疗,症状明显改善。结论 格列本脲联合二甲双胍治疗GDM,可明显降低患者的趋化因子水平、胰岛素抵抗能力和减少不良妊娠结局,改善其氧化应激分子水平。

关键词:格列本脲;二甲双胍;妊娠期糖尿病;趋化因子;氧化应激;胰岛素抵抗;临床疗效

中图分类号:R969.4;R977.1*5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)02-0078-03

Glibenclamide Combined with Metformin in Treating Gestational Diabetes Mellitus

GAO Kun, WANG Bing

(Gaobeidian City Hospital, Baoding, Hebei, China 074000)

Abstract: Objective To explore the efficacy of glibenclamide combined with metformin in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM) and its effect on chemokines, oxidative stress molecules and insulin resistance of the patients. **Methods** A total of 136 cases of GDM patients from May 2016 to May 2018 in the hospital were selected and randomly divided into the control group and the combined group according to the double chromosome grouping method, 68 cases in each group. The control group was treated with insulin and the combined group was treated with glibenclamide combined with metformin. **Results** The time of blood glucose reaching the standard level in the combined group was (7.05 ± 1.68) d, which was significantly longer than (5.32 ± 1.06) d in the control group; the total insulin amount used till the day of reaching the standard level in the control group was (49.51 ± 8.16) U, which was significantly more than (45.22 ± 7.52) U in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of fasting blood-glucose (FBG), fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR), malonaldehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS), stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α) and monocyte chemotactic protein (MCP-1) in the two groups were significantly decreased after treatment, while the levels of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-PX) were significantly increased after treatment ($P < 0.05$), and the improvements of those indexes in the combined group were better than those of the control group ($P < 0.05$). The adverse pregnancy outcome rate of the combined group was 4.41%, which was significantly lower than 19.12% of the control group ($P < 0.05$). There were no adverse reactions in the combined group, while 2 cases of hypoglycemia occurred in the control group. After treatment, their symptoms improved significantly. **Conclusion** Glibenclamide combined with metformin in treating GDM can significantly reduce chemokines, improve insulin resistance and reduce adverse pregnancy outcomes, and improve the level of oxidative stress molecules.

Key words: glibenclamide; metformin; gestational diabetes mellitus; chemokines; oxidative stress; insulin resistance; clinical efficacy

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20181515]。

第一作者:高坤,女,大学本科,主治医师,研究方向为产科学,(电子信箱)jiejie9023644@163.com。

[5] YU M, GUO C, LI X, et al. Oligohydramnios - Induced Lethal Pulmonary Hypoplasia Secondary to Prelabor Rupture of Membranes [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2016, 68(16): C184.
[6] 吕丽清. 妊娠晚期羊水过少的治疗新进展[J]. 基层医学论坛, 2014, 18(1): 103-105.
[7] 王健. 静脉补液治疗妊娠晚期临界性羊水过少临床价值探讨[J]. 中外医疗, 2014, 33(3): 44-45.
[8] 薛洁好. 静脉补液治疗对妊娠晚期羊水偏少孕妇血流变及胎儿脐血流的影响[J]. 中国当代医药, 2018, 25(14): 98-100.

[9] POLZIN WJ, LIM FY, HABLI M, et al. Use of an amnioport to maintain amniotic fluid volume in fetuses with oligohydramnios secondary to lower urinary tract obstruction or fetal renal anomalies [J]. Fetal Diagn Ther, 2017, 41(1): 51-57.
[10] 张小红, 范颖. 妊娠晚期羊水过少对妊娠结局及围生儿的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(13): 2865-2868.
[11] 王静. 足月妊娠羊水过少及羊水偏少临床分析[J]. 中国药业, 2013, 22(Z2): 111-112.

(收稿日期:2019-05-26)

妊娠期糖尿病(GDM)若不有效控制,母体和胎儿极易并发其他疾病,严重影响妊娠结局^[1]。胰岛素是治疗该病的常用药物,但长时间使用会出现低血糖等不良反应^[2]。格列本脲是磺酰脲类降糖药,通过升高门静脉胰岛素水平而降低血糖,且能抑制肝糖原分解和糖原再生,减少葡萄糖生成^[3]。二甲双胍具有促进葡萄糖的吸收,抑制肝糖原释放的作用,其与磺酰脲类降糖药联用具有协同作用^[4]。据报道,GDM的发病与趋化因子、氧化应激分子水平及胰岛素抵抗能力具有相关性^[5]。本研究中探讨了格列本脲联合二甲双胍治疗GDM的效果及对患者趋化因子、氧化应激分子水平与胰岛素抵抗能力的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合第8版《妇产科学》GDM诊断标准^[6];临床资料完整;单胎。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:心、肝、肾、肺等脏器严重疾病;意识、视觉或听力障碍;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2016年5月至2018年5月收治的GDM患者136例,按双色球法随机分为对照组和联合组,各68例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组GDM患者一般资料比较($n = 68$)

| 组别 | 年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁) | 平均产次 ($\bar{X} \pm s$, 次) | 孕周 ($\bar{X} \pm s$, 周) | 产次(初产/ 经产, 例) |
|--------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------|
| 对照组 | 29.81 ± 5.25 | 1.77 ± 0.45 | 31.52 ± 8.71 | 37/31 |
| 联合组 | 29.86 ± 5.30 | 1.80 ± 0.48 | 31.49 ± 8.73 | 36/32 |
| t/χ^2 值 | 0.055 | 0.376 | 0.020 | 0.030 |
| P 值 | 0.956 | 0.708 | 0.984 | 0.864 |

1.2 方法

对照组患者餐前15 min皮下注射胰岛素注射液(江苏万邦生化医药股份有限公司,国药准字H10890001,规格为每瓶10 mL:400 U),每次0.3 U/kg,每日3次。联合组患者口服格列本脲片(山西云鹏制药有限公司,国药准字H14020780,规格为每片2.5 mg),每次1片,每日3次;并口服盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370,规格为每片0.5 g),每次1片,每日2次。两组均用药至胎儿出生。

1.3 观察指标

血糖控制情况^[7]:采用稳豪型血糖仪(美国强生公司)测定孕妇三餐前,餐后2 h,14:00和22:00的血糖水平,记录孕妇血糖达标天数和达标当日胰岛素总用量。

胰岛素抵抗指数:抽取患者治疗前后的静脉血,以DXC800型全自动生化分析仪(美国贝克曼公司)检测

FBG、空腹血胰岛素(FINS),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$ 。

氧化应激分子水平:采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定活性氧(ROS)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,按试剂盒说明书操作。

趋化因子:采用ELISA法测定血清基质细胞趋化因子-1 α (SDF-1 α)和单核细胞趋化因子1(MCP-1)水平。

不良妊娠结局:观察羊水过多、早产、产后出血及新生儿窘迫、低血糖等发生情况。

安全性:记录两组产妇治疗过程中发生的不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。联合组患者治疗过程无明显不良反应发生;对照组患者出现2例低血糖,对症治疗后症状明显改善。

3 讨论

据统计,我国GDM发病率为12%~18%,且还在

表2 两组GDM患者血糖控制情况比较($\bar{X} \pm s$, $n = 68$)

| 组别 | 血糖达标时间(d) | 达标当日胰岛素总用量(U) |
|-------|-------------|---------------|
| 对照组 | 5.32 ± 1.06 | 45.22 ± 7.52 |
| 联合组 | 7.05 ± 1.68 | 49.51 ± 8.16 |
| t 值 | 7.182 | 3.188 |
| P 值 | 0.000 | 0.002 |

表3 两组GDM患者胰岛素抵抗指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 68$)

| 组别 | FBG(mmol/L) | | FINS(mIU/L) | | HOMA-IR | |
|-------|-------------|--------------------------|--------------|---------------------------|-------------|--------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 8.31 ± 0.79 | 6.87 ± 0.64 [#] | 14.25 ± 1.38 | 13.08 ± 1.27 [#] | 6.58 ± 0.66 | 5.14 ± 0.51 [#] |
| 联合组 | 8.33 ± 0.81 | 6.12 ± 0.60 [#] | 14.28 ± 1.40 | 11.01 ± 1.10 [#] | 6.62 ± 0.67 | 4.07 ± 0.41 [#] |
| t 值 | 0.146 | 7.050 | 0.126 | 10.160 | 0.351 | 13.484 |
| P 值 | 0.884 | 0.000 | 0.900 | 0.000 | 0.726 | 0.000 |

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。表4、表5同。

表4 两组GDM患者趋化因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 68$)

| 组别 | SDF-1 α (μ g/L) | | MCP-1(ng/L) | |
|-------|-----------------------------|--------------------------|----------------|---------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 4.31 ± 0.39 | 1.86 ± 0.19 [#] | 112.53 ± 11.25 | 84.63 ± 8.42 [#] |
| 联合组 | 4.34 ± 0.41 | 1.03 ± 0.10 [#] | 111.89 ± 11.19 | 72.53 ± 7.25 [#] |
| t 值 | 0.437 | 31.877 | 0.333 | 8.980 |
| P 值 | 0.663 | 0.000 | 0.740 | 0.000 |

表5 两组GDM患者氧化应激分子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 68$)

| 组别 | SOD(U/mL) | | MDA(nmol/L) | | ROS(U/mL) | | GSH-Px($\mu\text{mol/L}$) | |
|-----|----------------|-----------------------------|--------------|---------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 110.41 ± 10.23 | 172.52 ± 17.30 [#] | 64.32 ± 6.40 | 51.84 ± 5.18 [#] | 357.52 ± 35.71 | 266.18 ± 27.49 [#] | 17.03 ± 1.68 | 24.01 ± 2.40 [#] |
| 联合组 | 110.37 ± 10.33 | 226.62 ± 22.51 [#] | 64.41 ± 6.44 | 41.06 ± 4.13 [#] | 356.13 ± 35.61 | 197.16 ± 19.82 [#] | 17.05 ± 1.70 | 29.82 ± 2.98 [#] |
| t 值 | 0.023 | 15.714 | 0.082 | 13.418 | 0.227 | 16.794 | 0.069 | 12.521 |
| P 值 | 0.982 | 0.000 | 0.935 | 0.000 | 0.821 | 0.000 | 0.945 | 0.000 |

表6 两组GDM患者不良妊娠结局比较[例(%), n = 68]

| 组别 | 羊水过多 | 早产 | 产后出血 | 新生儿窘迫 | 新生儿低血糖 | 合计 |
|-----|---------|---------|---------|---------|---------|----------------------|
| 对照组 | 3(4.41) | 4(5.88) | 1(1.47) | 3(4.41) | 2(2.94) | 13(19.12) |
| 联合组 | 1(1.47) | 1(1.47) | 0(0) | 1(1.47) | 0(0) | 3(4.41) [#] |

注:与对照组比较, $\chi^2 = 7.083, ^{\#}P = 0.008 < 0.05$ 。

逐年增加^[8]。GDM孕妇的自然流产率较高,且易导致巨大儿、胎儿畸形、新生儿黄疸、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿低血糖等不良妊娠结局^[9]。GDM患者再次妊娠时易再次患病,70%左右的GDM患者产后10年内极易发生2型糖尿病^[10]。长期使用胰岛素会导致患者出现低血糖,且有部分患者会出现胰岛素抵抗^[11]。格列本脲是口服磺酰脲类降糖药,具有降低FBG与餐后血糖的作用,二甲双胍与该类药物具有协同作用^[12]。

趋化因子SDF-1 α 对B淋巴细胞有强烈的趋化作用,参与GDM的发生和发展,胰岛素可促进MCP-1的表达和分泌;高血糖状态促进ROS和MDA的生成,降低SOD、GSH-Px等抗氧化物质水平^[13]。本研究结果显示,联合组血糖达标时间明显长于对照组,达标当日胰岛素总用量明显高于对照组。究其原因,格列本脲能促进胰岛素分泌,且能直接作用于肝脏,抑制肝糖原分解和糖原异生作用,肝生成和输出葡萄糖减少;同时可能增加胰外组织对胰岛素的敏感性和糖的利用;而二甲双胍可增加胰岛素的敏感性和利用率,延缓葡萄糖摄取。

二甲双胍与格列本脲降低患者的血糖水平后,为维持体内糖代谢正常,机体会减少胰岛素分泌,降低胰岛素水平和胰岛素抵抗水平。且患者血糖水平降低后,葡萄糖的自身氧化作用下降,使ROS和MDA水平下降,SOD和GSH-Px等抗氧化物质增加。人体在高血糖状态下,刺激肾小球系膜细胞合成MCP-1,且SDF-1 α 参与GDM的发生和发展。故二甲双胍与格列本脲协同治疗后可明显降低FBG,FINS,HOMA-IR,MDA,ROS,SDF-1 α ,MCP-1水平,升高SOD和GSH-Px水平^[14]。

联合组不良妊娠结局发生率明显低于对照组,且无明显不良反应发生,对照组发生2例低血糖,表明长期应用胰岛素可能导致低血糖,影响妊娠结局。

综上所述,格列本脲联合二甲双胍治疗GDM,可明

显降低患者的趋化因子、胰岛素抵抗能力,减少不良妊娠结局发生,并改善其氧化应激分子水平。

参考文献:

- [1] DAMM P, HOUSHMAND - OEREGAARD A, KELSTRUP L, et al. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark[J]. Diabetologia, 2016,59(7):1396-1399.
- [2] 李亚红, 乔鲁军. 连续实时血糖监测避免胰岛素强化治疗低血糖发生的价值[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(12): 1578-1581.
- [3] 杨 昱, 王 昆, 刘 超. 口服降糖药在妊娠期糖尿病中的使用[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 9(7): 468-470.
- [4] 李婷婷, 程海东. 口服降糖药治疗妊娠期糖尿病有效性和安全性的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(5): 1105-1108.
- [5] 李 军, 韩 玲, 董 力, 等. 2型糖尿病患者血清维生素E含量与胰岛素抵抗、氧化应激反应的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(16): 2200-2202.
- [6] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 77.
- [7] 王慧兰, 周婉平. 妊娠期糖尿病孕妇血糖控制情况对母婴预后的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(20): 4152-4153.
- [8] SCHOENAKER DAJM, MISHRA GD, CALLAWAY LK, et al. The Role of Energy, Nutrients, Foods, and Dietary Patterns in the Development of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Observational Studies[J]. Diabetes Care, 2016, 39(1): 16-23.
- [9] 吴杭玉, 叶 梅, 张宜生. 妊娠期糖尿病的研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(13): 1512-1516.
- [10] 郑小冬, 杨 浩, 胡仙清, 等. 妊娠早期妊娠期糖尿病相关预测指标的研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(10): 1216-1220.
- [11] 戴 强, 李 红, 钱科威, 等. 预混胰岛素和基础胰岛素对2型糖尿病患者血糖及胰岛B细胞功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(5): 70-74.
- [12] 孙建然, 夏同佳, 许 敏, 等. 二甲双胍与其他药物的相互作用及不良反应的研究进展[J]. 安徽医药, 2016, 20(2): 222-226.
- [13] 陈慧敏, 吴锦晖, 孙 静, 等. 妊娠期糖尿病孕妇的微量营养素特征分析[J]. 中国药业, 2016, 25(11): 82-85.
- [14] 郑明燕, 齐卫红, 纪玉芝, 等. IL-6及MCP-1水平与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 青岛大学医学院学报, 2014, 50(3): 210-212.

(收稿日期: 2018-12-21; 修回日期: 2019-05-20)