

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.04.029

二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病疗效观察*

王冰, 高坤

(河北省高碑店市医院, 河北 保定 074000)

摘要:目的 探讨二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病(GDM)的疗效。方法 选取医院2017年10月至2018年10月收治的GDM患者92例,应用摸球法随机分为对照组和联合组,各46例。两组均予饮食干预、运动训练等基础治疗,并予门冬胰岛素,联合组患者加用二甲双胍,均直至分娩。结果 对照组患者总有效率为78.26%,明显低于联合组的97.83% ($P < 0.05$)。两组患者治疗前趋化因子、氧化应激分子水平与胰岛素抵抗能力无明显差异 ($P > 0.05$);治疗后,白细胞介素8、血清基质细胞趋化因子-1 α 、丙二醛、活性氧水平,空腹血糖、空腹胰岛素水平和胰岛素抵抗指数均明显下降,联合组下降程度大于对照组 ($P < 0.05$);超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶水平均上升,联合组上升程度大于对照组 ($P < 0.05$)。对照组不良反应发生率为34.78%,明显高于联合组的6.52% ($P < 0.05$)。结论 二甲双胍联合门冬胰岛素治疗GDM,可明显降低趋化因子和胰岛素抵抗能力,优化氧化应激分子水平。

关键词:二甲双胍;门冬胰岛素;妊娠期糖尿病;趋化因子;氧化应激分子;胰岛素抵抗能力

中图分类号:R969.4;R977.1+5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)04-0084-04

Metformin Combined with Insulin Aspartate in Treating Gestational Diabetes Mellitus

WANG Bing, GAO Kun

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

Abstract: Objective To explore the efficacy of metformin combined with insulin aspartate in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM). Methods A total of 92 cases of GDM patients in the hospital from October 2017 to October 2018 were selected and randomly divided into the control group and the combined group according to the touching ball method, 46 cases in each. Both groups were given basic treatment such as dietary intervention and exercise training. Both groups were given insulin aspartate, and the combined group was added with metformin on basic treatment. The treatment of both groups lasted until pregnancy. Results The total effective rate of the control group was 78.26%, which was obviously lower than 97.83% of the combined group ($P < 0.05$). There was no significant difference in chemokines, oxidative stress molecules and insulin resistance between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-8 (IL-8) and stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α), methylene dioxyamphetamine (MDA) and reactive oxygen species (ROS), fasting blood-glucose (FBG), fasting insulin (FINS) and homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR) all decreased in the two groups, and the levels in the combined group decreased more than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of superoxide diamutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-PX) increased in the two groups, and the levels in the combined group increased more than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划[20181515]。

第一作者:王冰,女,大学本科,主治医师,研究方向为临床产科学,(电子信箱)fupao0395126@163.com。

- 凝血及骨代谢指标的影响[J]. 实用药物与临床,2016,19(11): 1397-1400.
- [7] 崔嵩,张斌,李海涛,等. L形切口治疗闭合性跟骨骨折的术后疗效及影响因素分析[J]. 医学研究杂志,2017,46(5):39-42.
- [8] ZWIPP H, PAŠA L, ŽILKA L, et al. Introduction of a New Locking Nail for Treatment of Intraarticular Calcaneal Fractures [J]. J Orthop Trauma, 2016, 30(3):e88.
- [9] 朱俊,王培,李文祥. 2种手术方案治疗 Sanders II型跟骨骨折的疗效比较[J]. 安徽医学,2018,39(1):105-107.
- [10] 赵建平,赵国志. 生肌玉红膏外敷配合中药熏洗治疗跟骨骨折术后切口愈合不良的疗效观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2017,20(3):342-345.
- [11] 从飞,田小宁,范金柱,等. 腓肠神经营养血管皮瓣手术治疗跟骨骨折术后切口皮缘坏死感染[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2017,32(10):1094-1096.
- [12] MENG Q, WANG Q, WU X, et al. Clinical application of the sinus tarsi approach in the treatment of intra-articular calcaneal fracture[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(13):e0175.
- [13] 徐剑峰,彭五四,曹云. 益气温肾汤联合鲑降钙素注射液治疗跟骨骨折术后骨萎缩临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(4):312-314.
- [14] 刘金辉,聂喜增,李锋,等. 中药联合中波紫外线促进骨折愈合及功能恢复的作用研究[J]. 中国中医急症,2017, 26(8):1476-1478.
- [15] 张坤,牛良晨,袁福杰,等. 中药促进骨折愈合在细胞分子水平的研究进展[J]. 中国骨伤,2017,30(8):777-782.
- [16] 雷鸿,姚强,秦鹏俊. 外架加克氏针固定配合后期中药熏洗治疗桡骨远端不稳定性骨折的有效性及安全性[J]. 吉林中医药,2018,38(11):1288-1290.

(收稿日期:2019-05-25)

adverse reactions was 34.78% in the control group, which was obviously higher than 6.52% in the combined group ($P < 0.05$).

Conclusion Metformin combined with insulin aspartate is effective in treating GDM. It can significantly reduce chemokines and insulin resistance, optimize the level of oxidative stress molecules, and has good safety.

Key words: metformin; insulin aspartate; gestational diabetes mellitus; chemokine; oxidative stress molecule; insulin resistance

妊娠期糖尿病(GDM)是一种妊娠期由于胎儿对营养物质需求量增加,孕妇出现糖代谢异常的疾病^[1]。其主要临床表现为孕妇外阴瘙痒,且会出现胎儿过大、羊水过多现象,严重影响妊娠结局^[2]。其发病机制尚不清楚,普遍认为与糖尿病的发病机制相似^[3]。常用胰岛素治疗,如门冬胰岛素,有促进葡萄糖的吸收、抑制肝糖原的释放作用,但单一用药治疗 GDM 往往效果不佳,长期服用又易引起低血糖^[4]。二甲双胍用于治疗肥胖型 2 型糖尿病,有促进葡萄糖的吸收,抑制肝糖原的释放作用,抑制肠壁细胞摄取葡萄糖,促进脂代谢^[5]。GDM 的发病过程与患者趋化因子、氧化应激分子水平、胰岛素抵抗能力密切相关^[6]。本研究中探讨了二甲双胍联合门冬胰岛素治疗 GDM 的疗效,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。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:依据国际妊娠与糖尿病研究组织发布的妊娠糖尿病诊断标准诊断为 GDM^[7];经 B 超确定为单胎产妇;患者签署知情同意书,且经我院医学伦理委员会认证。

排除标准:对本研究所用药物过敏;意识或精神障碍;合并有其他疾病。

病例选择与分组:选取我院 2017 年 10 月至 2018 年 10 月接诊的 GDM 患者 92 例,应用摸球法随机分为对照组和联合组,各 46 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 两组患者一般资料比较($n = 46$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	孕周 ($\bar{X} \pm s$, 周)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 周)	产次(初产/ 经产, 例)
对照组	28.51 $\pm$ 4.28	32.57 $\pm$ 7.19	9.29 $\pm$ 3.04	24/22
联合组	28.66 $\pm$ 4.41	32.48 $\pm$ 7.13	9.37 $\pm$ 3.10	23/23
t/χ^2 值	0.166	0.060	0.125	0.044
P 值	0.869	0.952	0.901	0.835

1.2 方法

两组均予饮食干预、运动训练等基础治疗,并予晚餐前给予皮下注射门冬胰岛素注射液(丹麦诺和诺德公司,国药准字 J20150073,规格为每支 3 mL:300 U)0.3 U/kg,根据血糖水平可增加至 2 U/kg,1 次/日。联合组患者加服盐酸二甲双胍片(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),1 片/次,

2 次/日。两组均治疗至分娩。

1.3 观察指标与疗效判定标准

分别抽取患者治疗前后的空腹静脉血各 5 mL,经 3 000 r/min 离心分离后,测定趋化因子、氧化应激分子与血糖水平,并计算胰岛素抵抗能力。趋化因子:白细胞介素 8(IL-8)、血清基质细胞趋化因子-1 α (SDF-1 α)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定;氧化应激分子水平:超氧化物歧化酶(SOD)采用黄嘌呤氧化酶法测定,丙二醛(MDA)采用硫代巴比妥酸法测定,活性氧(ROS)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)采用 ELISA 法测定;胰岛素抵抗能力:空腹血糖(FBG)和空腹胰岛素(FINS)水平用贝克曼 DXC800 全自动生化分析仪测试,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = (FBG $\times$ FINS)/22.5。

临床疗效^[8]:临床症状完全消失,血糖水平恢复至正常值,为治愈;临床症状明显缓解,血糖水平下降超过 40%,为显效;临床症状改善,血糖水平下降 20%~40%,为有效;临床症状无变化或恶化,血糖水平下降低于 20%,为无效。以前三者合计为总有效。

不良反应:记录治疗过程中出现的低血糖、妊娠期高血压、羊水过多、蛋白尿等不良反应发生情况。

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。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 46$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	5(10.87)	18(39.13)	13(28.26)	10(21.74)	36(78.26)
联合组	30(65.22)	9(19.57)	6(13.04)	1(2.17)	45(97.83)
U/χ^2 值		5.233			8.364
P 值		0.000			0.004

表 3 两组患者治疗前后趋化因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 46$)

组别	IL-8(pg/mL)		SDF-1 α (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	54.36 $\pm$ 5.41	47.10 $\pm$ 4.71 [#]	4.25 $\pm$ 0.42	1.95 $\pm$ 0.21 [#]
联合组	54.28 $\pm$ 4.43	39.05 $\pm$ 3.92 [#]	4.27 $\pm$ 0.43	1.07 $\pm$ 0.11 [#]
t 值	0.078	8.910	0.226	25.176
P 值	0.938	0.000	0.822	0.000

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。表 4、表 5 同。

表4 两组患者治疗前后氧化应激分子水平比较($\bar{X} \pm s, n=46$)

组别	SOD(U/mL)		MDA(nmol/L)		ROS(U/mL)		GSH-Px(μ 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	109.52 $\pm$ 10.58	170.58 $\pm$ 17.51 [#]	64.25 $\pm$ 6.21	52.45 $\pm$ 5.16 [#]	352.36 $\pm$ 35.20	272.18 $\pm$ 27.22 [#]	16.92 $\pm$ 1.52	23.25 $\pm$ 2.30 [#]
联合组	110.25 $\pm$ 11.05	228.16 $\pm$ 22.80 [#]	64.53 $\pm$ 6.25	40.52 $\pm$ 4.05 [#]	353.16 $\pm$ 35.33	200.41 $\pm$ 20.00 [#]	16.99 $\pm$ 1.58	29.55 $\pm$ 2.96 [#]
t值	0.324	13.585	0.216	12.335	0.109	14.411	0.217	11.400
P值	0.747	0.000	0.830	0.000	0.912	0.000	0.829	0.000

表5 两组患者治疗前后胰岛素抵抗能力比较($\bar{X} \pm s, n=46$)

组别	FBG(mmol/L)		FINS(mU/L)		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	8.26 $\pm$ 0.85	6.91 $\pm$ 0.68 [#]	14.52 $\pm$ 1.48	13.62 $\pm$ 1.35 [#]	6.65 $\pm$ 0.68	5.12 $\pm$ 0.52 [#]
联合组	8.27 $\pm$ 0.86	6.09 $\pm$ 0.60 [#]	14.59 $\pm$ 1.50	10.06 $\pm$ 1.02 [#]	6.68 $\pm$ 0.69	4.11 $\pm$ 0.41 [#]
t值	0.056	6.133	0.225	14.270	0.210	10.345
P值	0.955	0.000	0.822	0.000	0.834	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=46$]

组别	低血糖	妊娠期高血压	羊水过多	蛋白尿	合计
对照组	5(10.87)	7(15.22)	3(6.52)	1(2.17)	16(34.78)
联合组	0(0)	2(4.35)	1(2.17)	0(0)	3(6.52)*

注:与对照组比较, $\chi^2=11.210$, * $P=0.001 < 0.05$ 。

3 讨论

GDM 主要病因为孕妇妊娠过程中胎儿不断地从母体中吸收葡萄糖,加之孕期肾血浆流量及肾小球滤过率增加,但肾小管对糖的再吸收率不能相应增加,导致孕妇排糖量增加而出现低血糖,使得体内抗胰岛素样物质水平增加,为维持体内糖代谢正常,胰岛素需求量增加,而对于胰岛素分泌受限的孕妇血糖升高,出现 GDM^[9-10]。本研究结果显示,联合组临床总有效率明显高于对照组,与耿慧等^[11]的研究结果相近。

SDF-1 α 为趋化因子 CXC 亚家族中的一员,对 B 淋巴细胞具有强烈的趋化作用,参与糖尿病的发生与发展,且 GDM 患者体内的水平明显高于健康人群^[12]。IL-8 为趋化因子中的细胞因子,能通过趋化活化白细胞诱导炎症反应,促血管生成并参与糖尿病的进展^[13]。本研究结果显示,治疗后,联合组患者 SDF-1 α 和 IL-8 水平均明显低于对照组。究其原因,二甲双胍提高了门冬胰岛素的敏感性和利用率,且可减缓 GDM 患者对葡萄糖的吸收,明显降低 SDF-1 α 和 IL-8 水平。

GDM 患者体内处于高血糖状态,易激活还原型辅酶 II (NADPH),加之葡萄糖的自身氧化作用,促进 ROS 和 MDA 的生成,从而使得 SOD 和 GSH-Px 等抗氧化物质降低^[14-15]。GDM 患者体内的血糖通过药物控制后,会使 ROS 和 MDA 水平下降, SOD 和 GSH-Px 等抗氧化物质增加。同时,血糖得到有效控制后, GDM 患者体内 FBG 水平下降,为维持体内糖代谢正常,分泌胰岛素的水平会下降,且 HOMA-IR 越高,患者体内葡萄糖摄取

和利用效率下降,胰岛素抵抗能力越强。本研究结果显示,治疗后,患者 MDA, ROS, FBG, FINS, HOMA-IR 均下降,且联合组明显低于对照组; SOD 和 GSH-Px 水平均上升,联合组明显高于对照组。同时,联合组不良反应发生率明显低于对照组。

综上所述,二甲双胍联合门冬胰岛素治疗 GDM 患者,疗效明显提升,可明显降低趋化因子和胰岛素抵抗能力,优化氧化应激分子水平。

参考文献:

- [1] O'SULLIVAN EP, AVALOS G, O'REILLY M, et al. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria[J]. Diabetologia, 2011, 54(7): 1670-1675.
- [2] KOIVUSALO SB, KRISTINA RN, KLEMETTI MM, et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial[J]. Diabetes Care, 2016, 39(1): 24-30.
- [3] 翟悦静, 李彩辉, 朱慧芳. 不同孕周给予胰岛素治疗妊娠期糖尿病的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2473-2475.
- [4] 渠媛, 康文艳, 武淑霞, 等. 六味地黄汤加减结合胰岛素治疗妊娠期糖尿病的临床观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(7): 1275-1278.
- [5] 冯 烨, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病的治疗: 如何正确应用二甲双胍和胰岛素[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 8(5): 261-263.
- [6] 胡丽梅, 姜保慧, 张 英. 葛根素联合门冬胰岛素对妊娠期糖尿病患者氧化应激、胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(18): 2761-2764.
- [7] 杨慧霞. 重视妊娠期糖尿病国际新标准的临床应用[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(3): 172-173.
- [8] 李 英, 陈银玲. 医学营养联合运动治疗妊娠期糖尿病的疗效观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(6): 718-720.
- [9] SALOMON C, SCHOLZ-ROMERO K, SARKER S, et al. Gestational Diabetes Mellitus is Associated With Changes in the Concentration and Bioactivity of Placenta-Derived Exosomes in Maternal Circulation Across Gestation[J]. Diabetes, 2016, 65(3): 598-609.
- [10] MYATT L. Mitochondrial function and glucose metabolism in the placenta with 2 gestational diabetes mellitus: Role of MIR-143[J]. Clinical Science, 2016, 36(9): 8-9.
- [11] 耿 慧, 丁霄雁, 段彼得. 二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊