

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.018

二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病临床评价*

温学娜¹, 刘洁²

(1. 河北省辛集市第一医院, 河北 辛集 052360; 2. 河北省石家庄市第四医院, 河北 石家庄 050000)

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的临床疗效及对血浆因子和胰岛素抵抗的影响。方法 选取医院2017年6月至2019年6月收治的妊娠期糖尿病患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,各48例。两组患者均予健康教育、控制饮食、增加运动训练等基础治疗,并予门冬胰岛素注射液皮下注射,观察组患者加服盐酸二甲双胍片。两组患者均连续治疗至分娩。结果 治疗后,观察组患者空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平,日内血糖平均波动幅度(MAGE)、血糖水平标准差(SDBG)、日内血糖平均绝对差(MODD)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均明显低于对照组($P < 0.05$),而血浆胰淀素(Amylin)、脂联素(ADPN)水平均明显高于对照组($P < 0.05$);观察组早产、剖宫产、胎膜早破、新生儿黄疸、呼吸窘迫、新生儿窒息等不良结局发生率均明显低于对照组($P < 0.05$);观察组不良反应发生率为16.67%,与对照组的10.42%相当($P > 0.05$)。结论 二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病,能降低患者血糖指标水平及血糖波动幅度,减轻胰岛素抵抗,改善血浆因子水平,减少分娩时不良母婴结局发生。

关键词:妊娠期糖尿病;门冬胰岛素;二甲双胍;血糖指标;血浆因子;胰岛素抵抗

中图分类号:R969.4;R977.1*5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0053-03

Metformin Combined with Norfloxacin in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus

WEN Xuena¹, LIU Jie²

(1. Xinji First Hospital, Xinji, Hebei, China 052360; 2. Shijiazhuang Fourth Hospital, shijiazhuang, hebei, China 050000)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of metformin combined with norfloxacin on plasma factor and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus. Methods A total of 96 patients with gestational diabetes mellitus admitted to the hospital from June 2017 to June 2019 were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, 48 cases in each group. Both groups were given basic therapy such as health education, diet control and exercise training. The control group was given subcutaneous injection of norfloxacin, while the observation group was treated with metformin on this basis. Both groups were treated continuously until delivery. Results After treatment, the levels of fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), mean amplitude of plasma glucose (MAGE), standard deviation of blood glucose (SDBG), and absolute means of daily differences (MODD), homeostasis model assessment - insulin resistance (HOMA - IR) in the observation group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$), while the levels of plasma amylin (Amylin) and adiponectin (ADPN) were significantly higher than the control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse outcomes in the observation group, such as premature delivery, cesarean section, premature rupture of membranes, neonatal jaundice, respiratory distress, and neonatal asphyxia, was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions in the observation group was 16.67%, which was comparable with 10.42% in the control group ($P > 0.05$). Conclusion Metformin combined with norfloxacin has good effect in the treatment of gestational diabetes mellitus. It can reduce blood glucose index and mean amplitude of plasma glucose, reduce the insulin resistance, improve plasma factor level, and reduce adverse maternal and infant outcomes during childbirth.

Key words: gestational diabetes mellitus; norfloxacin; metformin; blood glucose index; plasma factor; insulin resistance

妊娠期糖尿病为妊娠妇女特有疾病,近年来发病率随物质生活水平的提高而逐渐升高^[1]。其临床表现与普通糖尿病几乎一致,但危害相对更大,严重威胁孕妇和新生儿的生命健康,造成孕妇早产、胎儿窘迫、产后大出血等严重不良事件^[2]。若经饮食控制、运动干预无效,需以药物进行干预。注射胰岛素治疗是最常用的方法,其中常用的门冬胰岛素是经过改良更接近生理分泌胰岛素的起效更快的人工胰岛素,但单用疗效欠佳,加用口服降糖药效果(特别是降低血糖波动性方面)更好,这也是目前妊娠期糖尿病治疗发展的趋势^[3]。二甲双胍为临床常用胰岛素增敏剂,用于饮食控制、运动治

疗控制血糖无效后的血糖控制^[4]。本研究中观察了二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病的效果及对患者血浆因子及胰岛素抵抗的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:正常妊娠;符合2015年国际妇产科联盟(FIGO)《妊娠期糖尿病诊疗指南》诊断标准^[5]并确诊;经饮食控制、健康教育、运动干预后血糖水平未改善;对本研究拟用药物无过敏反应。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:伴妊娠期其他合并症,如妊娠期高血压、

*基金项目:河北省2018年度医学科学研究重点课题[20181064]。

第一作者:温学娜,女,大学本科,主治医师,研究方向为妊娠期糖尿病的治疗,(电子信箱)leiyouxuantangb@163.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=48$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	孕周 ($\bar{X} \pm s$, 周)	产次(例)		妊娠胎数(例)		
				初产	经产	单胎	双胎	多胎
观察组	31.09 ± 6.38	26.31 ± 2.59	24.38 ± 4.73	29	19	39	7	2
对照组	31.98 ± 6.47	26.78 ± 2.61	24.90 ± 4.41	23	25	41	6	1
t/χ^2 值	0.679	0.886	0.557	1.510		0.460		
P 值	0.499	0.378	0.579	0.219		0.794		

注: BMI 为体质量指数。

妊娠期肾病等;妊娠前即患有糖尿病;临床资料不完整;严重的心、肝、肾功能不全;精神状态、认知功能异常,不能配合治疗。

脱落剔除标准:中途自愿退出;未按治疗方案服药;检测结果缺失或不完整,不能评估疗效;门诊随访期间失访。

病例选择与分组:选取医院 2017 年 6 月至 2019 年 6 月收治的妊娠期糖尿病患者 96 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 48 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。

1.2 方法

两组患者均予健康教育、控制饮食、增加运动训练等基础治疗,并予门冬胰岛素注射液(特充,诺和诺德<中国>制药有限公司,国药准字 J20150073,规格为每支 3 mL:300 U)皮下注射,推荐起始剂量为早餐前 4~6 U,晚餐再给予 4~6 U,并根据每日血糖监测情况调整剂量,单次调整幅度为 2~4 U。观察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),每次 1 片,每日 2 次,早晚餐时随餐服用。两组患者均连续治疗至分娩。

1.3 观察指标

治疗前后 1 d 采用 ACCU-CHEK Performa 型无创多功能血糖仪(美国 Roche 公司)检测患者血糖指标,包括空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})及空腹胰岛素(FINS)。并根据血糖水平计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$ 。治疗后采用 GuardianRealTime 型实时动态血糖监测系统(美国 Medtronic Minimed 公司)实时监测血糖,20 min 记录 1 次,计算患者的日内血糖平均波动幅度(MAGE)、血糖水平标准差(SDBG)、日内血糖平均绝对差(MODD)等血糖波动指标。分别于治疗前后 1 d 采集患者空腹静脉血,抗凝、离心、分离得血浆,采用酶联免疫吸附法检测血浆胰淀素(Amylin)、脂联素(ADPN)水平。门诊随访两组早产、剖宫产、胎膜早破、新生儿黄疸、呼吸窘迫、新生儿窒息等不良母婴结局发生情况,并统计治疗期间不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SAS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 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。

3 讨论

对于症状较轻和血糖水平未急剧升高的妊娠期糖

表2 两组患者血糖水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=48$)

组别	FBG(mmol/L)		2 hPG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.59 ± 1.34	6.34 ± 0.91*	12.03 ± 2.04	7.89 ± 1.34*	10.02 ± 0.96	7.43 ± 0.66*
对照组	8.81 ± 1.36	7.22 ± 1.28*	12.61 ± 1.93	8.73 ± 1.69*	10.34 ± 1.04	8.50 ± 0.79*
t 值	0.798	5.427	1.431	5.911	1.566	7.201
P 值	0.427	0.000	0.156	0.000	0.121	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 3 和表 4 同。

表3 两组患者血糖波动指标水平比较($\bar{X} \pm s$, mmol/L, $n=48$)

组别	MAGE		SDBG		MODD	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.11 ± 1.57	2.91 ± 0.82*	2.55 ± 0.61	1.32 ± 0.35*	5.12 ± 0.98	2.42 ± 0.54*
对照组	6.42 ± 1.48	4.11 ± 1.13*	2.63 ± 0.65	1.71 ± 0.42*	5.01 ± 0.93	2.83 ± 0.61*
t 值	0.995	5.955	0.622	4.942	0.564	3.487
P 值	0.322	0.000	0.536	0.000	0.574	0.001

表4 两组患者 HOMA-IR 及 Amylin 与 ADPN 水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=48$)

组别	HOMA-IR		Amylin(ng/mL)		ADPN(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.11 ± 0.64	2.32 ± 0.41*	60.23 ± 7.62	92.34 ± 9.39*	4.34 ± 0.82	6.61 ± 1.37*
对照组	4.03 ± 0.58	2.65 ± 0.54*	61.54 ± 7.69	86.83 ± 9.01*	4.13 ± 0.89	5.87 ± 1.30*
t 值	0.642	3.372	0.838	2.933	1.202	2.715
P 值	0.542	0.001	0.404	0.004	0.232	0.008

表5 两组不良母婴结局发生情况比较[例(%), $n=48$]

组别	早产	剖宫产	胎膜早破	新生儿黄疸	呼吸窘迫	新生儿窒息
观察组	5(10.42)	19(39.58)	4(8.33)	6(12.50)	3(6.25)	2(4.17)
对照组	13(27.08)	30(62.50)	12(25.00)	14(29.17)	11(22.92)	9(18.75)
χ^2 值	4.376	5.044	4.800	4.042	5.352	5.031
P 值	0.036	0.025	0.028	0.042	0.021	0.025

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=48]

组别	恶心呕吐	低血糖	腹泻	乏力	合计
观察组	2(4.17)	3(6.25)	2(4.17)	1(2.08)	8(16.67) [#]
对照组	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	5(10.42)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.801$, $^{\#}P=0.371>0.05$ 。

尿病患者,首选饮食控制、健康教育、运动训练干预等基础手段,如无明显效果,仍需进行药物干预。胰岛素是降糖作用最直接、最有效的药物,且不会透过胎盘屏障,对胎儿的影响小,安全性较好^[6]。门冬胰岛素注射液是应用现代生物学技术将人工胰岛素经过结构修饰和改造等制成的更接近生理分泌胰岛素的制剂,属速效胰岛素,皮下注射后可迅速起效,多在餐前给药,血糖控制效果良好^[7-8]。但长期用药可能出现胰岛素抵抗,减弱血糖控制力^[9-10]。因此,患者有必要加服降糖药,以提高血糖的控制效果,降低患者日间血糖波动幅度。

二甲双胍为临床常用胰岛素增敏剂,可增加周围组织对胰岛素的敏感性,增加胰岛素介导的葡萄糖利用^[11],特别是对于饮食控制、运动治疗控制无效的患者,可获得更好的血糖控制效果。本研究中,相比于对照组,观察组患者的FBG, 2 hPG, HbA_{1c}水平均进一步降低,表明二甲双胍的辅助应用增强了血糖控制效果。除胰岛素增敏作用外,二甲双胍还可抑制肝糖原的糖异生过程,降低肝糖原的输出,减少血液中葡萄糖的含量,并抑制肠壁对葡萄糖的摄取^[12]。观察组患者MAGE, SDBG, MODD水平均显著低于对照组,表明二甲双胍的辅助应用能进一步降低血糖的波动幅度。这是因为门冬胰岛素降糖作用短暂,药效丧失后血糖水平又显著升高,波动性较大,特别是在进餐后。随餐口服二甲双胍,可有效降低餐后血糖水平,减轻血糖波动幅度。观察组患者HOMA-IR水平降低,这是因为二甲双胍能提高外周组织的葡萄糖代谢,增强胰岛素敏感性,从而有效改善胰岛素抵抗。Amylin和ADPN均为与胰岛素功能和血糖水平相关的血浆因子,其中Amylin与胰岛素分泌呈正性调节关系,可促进胰岛素的分泌,并能抑制胰高血糖素的分泌,进而调节机体的血糖水平^[13]。ADPN是脂肪细胞分泌的内源性生物活性多肽或蛋白质,为胰岛素增敏激素,其水平升高也能促进胰岛素的分泌,从而降低血糖水平^[14]。本研究中,观察组患者Amylin与ADPN水平均高于对照组,从分子生物学角度进一步证实二甲双胍的胰岛素增敏作用。随访期间,观察组各不良母婴结局发生率均低于对照组,表明前者血糖控制效果较好,降低了妊娠期糖尿病对妊娠过程和分娩结局的危害性。观察组不良反应发生率较对照组未显著增加,提示加用二甲双胍不会明显增加不良反应。

综上所述,二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖

尿病,能降低患者血糖指标水平、血糖波动幅度及胰岛素抵抗水平,升高Amylin与ADPN血浆因子水平,减少不良母婴分娩结局。

参考文献:

- [1] 苗志荣,吴红花. 妊娠期糖尿病诊断与治疗研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2017,25(4):365-370.
- [2] SUN X, ZHANG Z, NING H, et al. Sitagliptin down-regulates retinol-binding protein 4 and reduces insulin resistance in gestational diabetes mellitus: a randomized and double-blind trial[J]. Metabolic Brain Disease, 2017, 32(3):1-6.
- [3] 张玲,牛建生. 诺和锐特充治疗妊娠期糖尿病的临床疗效[J]. 中国妇幼保健,2018,33(2):180-181.
- [4] 陆静波,程海东. 二甲双胍治疗妊娠期糖尿病的研究进展[J]. 中国产医学杂志,2017,20(11):801-804.
- [5] 魏小辉,王育璠. 2015年国际妇产科联盟(FIGO)妊娠期糖尿病诊疗指南解读[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(11):895-899.
- [6] 吴雨倩,周明美. 门冬胰岛素联合麦芪降糖丸治疗妊娠期糖尿病临床评价[J]. 中国药业,2018,27(19):72-74.
- [7] LI T, CHEN K, LIU G, et al. Calorie restriction prevents the development of insulin resistance and impaired lipid metabolism in gestational diabetes offspring[J]. Pediatric Research, 2017, 81(4):663-669.
- [8] LI Y, COOPER A, ODIBO IN, et al. Expression of Concern: Discrepancy in insulin regulation between gestational diabetes mellitus (GDM) platelets and placenta[J]. Journal of Biological Chemistry, 2019, 294(13):5208.
- [9] 史晶晶,周琼. 二甲双胍联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病患者的疗效[J]. 实用临床医学,2018,19(11):34-35.
- [10] 易默,周健,史丽萍,等. 多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗对非酒精性脂肪性肝病患者肝纤维化、血浆抵抗素与胰岛素抵抗的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,28(9):5-9.
- [11] KAI PL, HAN TL, MAO X, et al. Tryptophan and purine metabolites are consistently upregulated in the urinary metabolome of patients diagnosed with gestational diabetes mellitus throughout pregnancy: A longitudinal metabolomics study of Chinese pregnant women part 2[J]. Clinica Chimica Acta, 2017, 468(19):126-139.
- [12] 努荣古丽·买买提,吉米兰木·买买提明,王燕,等. 诺和锐联合二甲双胍治疗妊娠期糖尿病的疗效及对妊娠结局的影响[J]. 中南医学科学杂志,2019,47(1):64-66.
- [13] DING R, LIU XM, XIANG YQ, et al. Altered Matrix Metalloproteinases Expression in Placenta from Patients with Gestational Diabetes Mellitus[J]. Chinese Medical Journal, 2018, 131(10):1255-1258.
- [14] 刘梅,秦莹,邢建红. 诺和锐特充联合黄芪四君子汤治疗妊娠糖尿病的效果及对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健研究,2017,28(7):874-876.

(收稿日期:2019-10-04)