

中图分类号: R969.4; R714.25 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)22-0108-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.025



门冬胰岛素联合二甲双胍治疗妊娠期糖尿病临床观察*

何文慧, 刘凤伟, 段艳芳, 赵金梅, 秦业强, 姚晓玲

(河北省沧州市人民医院, 河北 沧州 061000)

摘要:目的 探讨门冬胰岛素联合二甲双胍治疗妊娠期糖尿病(GDM)的临床疗效。方法 选取医院2019年7月至2021年5月收治的GDM患者400例,按随机抽签法分为观察组和对照组,各200例。两组患者均予盐酸二甲双胍片口服,观察组患者加用门冬胰岛素注射液皮下注射。两组疗程均为4周。结果 观察组总有效率为95.00%,显著高于对照组的87.50%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白水平均显著下降,且观察组降幅均更大($P < 0.05$);两组患者Toll样受体4(TLR4)、核因子- κ B(NF- κ B)水平均显著降低,且观察组降幅均更大($P < 0.05$);观察组患者、新生儿并发症发生率分别为21.00%和23.50%,显著低于对照组的30.00%和34.00%($P < 0.05$)。结论 门冬胰岛素联合二甲双胍治疗GDM,有利于调节患者的血糖指标,以及TLR4和NF- κ B因子水平,抑制TLR4/NF- κ B炎症信号通路活性。

关键词: 门冬胰岛素;二甲双胍;妊娠期糖尿病;Toll样受体4;核因子- κ B;临床疗效

Clinical Observation of Insulin Aspart Combined with Metformin in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus

HE Wenhui, LIU Fengwei, DUAN Yanfang, ZHAO Jinmei, QIN Yeqiang, YAO Xiaoling
(Cangzhou People's Hospital of Hebei, Cangzhou, Hebei, China 061000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of insulin aspart combined with metformin in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 400 patients with GDM admitted to the hospital from July 2019 to May 2021 were selected and divided into the observation group and the control group by the random drawing method, with 200 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Metformin Hydrochloride Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were treated with Insulin Aspart Injection subcutaneously. Both groups were treated for four weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 95.00%, which was significantly higher than 87.50% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2 hPG) and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) levels in the two groups decreased significantly, and those in the observation group decreased more significantly ($P < 0.05$). After treatment, the Toll-like receptor 4 (TLR4) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) levels in the two groups significantly decreased, and those in the observation group decreased more significantly ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of complications of patients and newborns in the observation group was 21.00% and 23.50% respectively, which was significantly lower than 30.00% and 34.00% in the control group respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Insulin aspart combined with metformin in the treatment of GDM can regulate patients' blood glucose indexes, TLR4 and NF- κ B levels, and inhibit the activity of TLR4/NF- κ B inflammatory signaling pathway.

Key words: insulin aspart; metformin; gestational diabetes mellitus; Toll-like receptor 4; nuclear factor- κ B; clinical efficacy

妊娠期糖尿病(GDM)为特殊类型糖尿病,患者妊娠前血糖正常,妊娠后因母体发生一系列变化导致糖代谢异常而引发。由于GDM无明显症状,患者多在进行常规产检中的糖耐量检查时被发现及确诊^[1]。大部分患者妊娠后糖代谢水平恢复正常,但仍有部分患者妊娠后病情发展至糖尿病,且再次妊娠时复发率较高,严重影响母婴健康,需及时治疗^[2]。胰岛素抵抗(IR)是引发各类糖代谢异常疾病的主要病理机制,而炎症反应与IR的形成密切相关,其中Toll样受体4(TLR4)作为天然免疫类的重要蛋白质参与免疫应答与炎症反应,在发

生IR时可发挥重要作用^[3]。雷小添等^[4]的报道指出,作为TLR4下游重要蛋白转录因子的核因子- κ B(NF- κ B)在2型糖尿病(T2DM)患者血液中表达水平明显升高,但其与GDM的关系尚不明确。二甲双胍(双胍类)为临床治疗GDM的主要降糖药物,但单用时疗效较差,而胰岛素类药物起效快、副作用较少,故临床常联用此两类药物^[5]。门冬胰岛素属超短效胰岛素,起效较普通人胰岛素更迅速。本研究中探讨了其联合二甲双胍治疗GDM的临床疗效,同时进一步分析其对TLR4/NF- κ B炎症信号通路的影响。现报道如下。

*基金项目:河北省医学科学研究课题[20200291]。

第一作者:何文慧,女,大学本科,副主任医师,研究方向为妊娠期糖尿病的诊治,(电子信箱)nbnz3131@126.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》^[6]中的GDM诊断标准;增加运动量及控制饮食后仍无法有效控制血糖;单胎妊娠。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:合并心、肝、肾等重要脏器疾病;认知功能、精神障碍;合并自身免疫系统、内分泌系统疾病;对本研究拟用药物过敏;入组前3个月内曾接受过糖代谢相关药物治疗。

病例选择与分组:选取医院2019年7月至2021年5月收治的GDM患者400例,按随机抽签法分为观察组和对照组,各200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($\bar{X} \pm s, n = 200$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 200$)

组别	年龄(岁)	孕周(周)	孕次(次)
观察组	28.45 ± 4.13	33.26 ± 2.75	2.15 ± 0.64
对照组	29.11 ± 4.36	32.84 ± 2.25	2.07 ± 0.73
<i>t</i> 值	1.55	1.67	1.17
<i>P</i> 值	0.12	0.10	0.24

1.2 方法

两组患者均予常规健康教育、控制饮食、适量运动等基础干预,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0.5g),每次0.5g,每日2次;观察组患者加用门冬胰岛素注射液(诺和诺德<中国>制药有限公司,国药准字S20153001,规格为每支3mL:300U)皮下注射,初始剂量0.2~0.3U/(kg·d),每日3餐前给药。根据患者血糖水平适时调整剂量。两组疗程均为4周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血糖指标。采用全自动生化分析仪测定空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)及糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。2)相关因子水平。采集患者晨起空腹外周静脉血3mL,37℃水浴孵育20min,随后3000r/min离心2min,采用流式细胞仪检测TLR4和NF-κB水平,试剂盒购自贝克曼库尔特生物科技有限公司,操作步骤严格参照试剂盒说明书。

疗效判定^[7]:显效,FBG,2hPG恢复至正常范围或下降>40%;有效,FBG,2hPG下降20%~40%;无效,FBG和2hPG下降<20%,甚至上升。总有效=显效+有效。

并发症:观察产妇高血压、羊水异常、胎膜早破、子痫,以及新生儿黄疸、新生儿呼吸窘迫、巨大儿、新生儿低血糖等并发症的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0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。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 200$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 200$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	120(60.00)	70(35.00)	10(5.00)	190(95.00)
对照组	110(55.00)	65(32.50)	25(12.50)	175(87.50)
χ^2 值				7.05
<i>P</i> 值				0.00

表3 两组患者血糖指标比较($\bar{X} \pm s, n = 200$)

Tab. 3 Comparison of blood glucose indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 200$)

组别	FBG(mmol/L)		2hPG(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	8.35 ± 1.21	5.05 ± 1.17*	11.67 ± 2.56	7.45 ± 1.42*	8.22 ± 1.35	6.20 ± 0.87*
对照组	8.29 ± 1.27	5.87 ± 1.06*	11.42 ± 2.43	8.37 ± 1.96*	8.14 ± 1.24	7.19 ± 1.03*
<i>t</i> 值	0.48	7.35	1.00	5.37	0.61	10.38
<i>P</i> 值	0.63	0.00	0.31	0.00	0.53	0.00

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 4).

表4 两组患者相关因子水平比较($\bar{X} \pm s, ng/mL, n = 200$)

Tab. 4 Comparison of relevant factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, ng/mL, n = 200$)

组别	TLR4		NF-κB	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.45 ± 0.41	0.37 ± 0.11*	1.53 ± 0.43	0.38 ± 0.12*
对照组	1.46 ± 0.29	0.82 ± 0.24*	1.52 ± 0.37	0.75 ± 0.20*
<i>t</i> 值	0.28	24.10	0.24	22.43
<i>P</i> 值	0.77	0.00	0.80	0.00

表5 两组患者并发症发生情况比较[例(%), $n = 200$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of complications between the two groups [case (%), $n = 200$]

组别	妊娠期高血压	羊水异常	胎膜早破	子痫	合计
观察组	10(5.00)	14(7.00)	10(5.00)	8(4.00)	42(21.00)
对照组	13(6.50)	22(11.00)	15(7.50)	10(5.00)	60(30.00)
χ^2 值					5.48
<i>P</i> 值					0.02

3 讨论

随着饮食结构的改变,在肥胖、遗传等因素的共同作用下,近年来GDM发生率持续上升,其是由于胎儿生长过程中对营养需求量增加,促使母体进一步消耗体

表6 两组新生儿并发症发生情况比较[例(%), n = 200]

Tab. 6 Comparison of the incidence of neonatal complications between the two groups [case (%), n = 200]

组别	新生儿黄疸	新生儿呼吸窘迫	巨大儿	新生儿低血糖	合计
观察组	18(9.00)	10(5.00)	7(3.50)	12(6.00)	47(23.50)
对照组	20(10.00)	18(9.00)	12(6.00)	18(9.00)	68(34.00)
χ^2 值					5.38
P值					0.02

内葡萄糖,但胰岛素分泌不足,超出代偿能力,导致血糖升高,引发GDM^[8]。正常情况下,胰腺是生成胰岛素的主要来源,但妊娠期女性胰腺无法提供母体所需的胰岛素量,导致IR加重,降低体内血糖利用度,引发糖代谢异常,同时增加脂质代谢紊乱及多种急慢性并发症发生的风险,因此孕期需严密监测血糖水平,对于糖耐量测试结果异常的孕妇及时给予干预措施,可延缓病情发展^[9-10]。补充外源性胰岛素因其有效率高、起效快等优点,是目前临床治疗GDM的常用方法,但长期大剂量使用将使患者IR程度进一步加重,增加治疗难度,因此多联合其他药物治疗^[11]。经研究发现,二甲双胍与外源性胰岛素合用可显著减少胰岛素用量,降低低血糖发生的可能性^[12]。

深入研究发现,参与多种免疫系统疾病的TLR4/NF- κ B信号通路亦参与糖尿病及其相关疾病的发生与发展^[13]。TLR4信号通路被激活会促进大量炎性因子生成并释放,炎性因子损伤血管内皮组织与胰岛细胞,进一步加重IR,影响糖脂代谢,在GDM的发生与发展中发挥重要作用^[14]。NF- κ B在机体炎性反应及免疫应答等过程中起关键作用,NF- κ B信号通路被炎性反应激活后导致一连串下游反应,从而诱导肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素1 β 等炎性因子释放,加剧血糖紊乱^[15]。本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,两组患者治疗后的血糖指标水平及TLR4和NF- κ B因子水平均明显改善,且观察组改善更明显,提示联合用药在调节血糖、降低炎性反应等方面的疗效更显著。分析原因,联合用药能进一步抑制TLR4/NF- κ B炎症信号通路,调节相关因子水平,降低患者体内血糖水平,避免长期高糖环境加重炎性反应与疾病发展^[16-17]。

观察组患者及新生儿并发症发生率均明显低于对照组,提示联合用药更利于改善母婴预后。相关研究指出,能否有效控制血糖与炎性因子水平是影响GDM患者母婴结局的关键因素,正常范围内的血糖水平将显著降低母婴不良结局的发生风险,因此密切关注GDM患者血糖水平并尽早干预对于改善不良妊娠结局十分重要^[18]。但本研究观察时间较短,后续将进一步研究该治疗方案的中长期疗效。

综上所述,胰岛素联合二甲双胍治疗GDM,有利于调节患者的血糖指标、TLR4及NF- κ B因子水平,抑制TLR4/NF- κ B炎症信号通路活性。

参考文献

- [1] DALEY BJ, NIMAN M, NEVES MR, et al. mHealth apps for gestational diabetes mellitus that provide clinical decision support or artificial intelligence: A scoping review [J]. Diabet Med, 2022, 39(1): e14735.
- [2] MATHEW NP, RAO AP, NARAYANAN P. Barriers to postpartum follow-up of mothers with gestational diabetes mellitus and its implications: a mixed method study [J]. Int J Diabetes Dev Ctries, 2022, 42(1): 173.
- [3] 郭志利,姚玉英,姚克青,等. 妊娠期糖尿病患者脂肪细胞因子与TLR4/MyD88信号通路相关蛋白的关系研究及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(23): 2908-2910.
- [4] 雷小添,郑焱玲,甘霞光,等. GLP-1通过Par-4/NF- κ B途径改善2型糖尿病胰岛 β 细胞凋亡[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(3): 319-323.
- [5] SIMIN A, ALIBABRDEL M, NAZANIN D, et al. Improved angiogenic activity of endothelial progenitor cell in diabetic patients treated with insulin plus metformin [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5): 7115-7124.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 561-569.
- [7] ZHANG T. Comment on: Maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Clin Nutr, 2021, 40(12): 5751-5752.
- [8] 陈梦凡,钱婷婷,周梦林,等. 基于人口学及临床特征的妊娠期糖尿病预测模型的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(2): 117-122.
- [9] 邓芬,朱贝贝,黄锐,等. 不同妊娠期糖尿病诊断标准对不良妊娠结局的预测能力比较[J]. 现代预防医学, 2020, 47(5): 835-838.
- [10] 胡晓琪,翟巾帼,李静,等. 基于多维度指标的妊娠期糖尿病风险预测模型的构建与验证[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(9): 1141-1144.
- [11] 兰瑞红,龚护民. 格列苯脲联合门冬胰岛素治疗妊娠糖尿病及对患者Irisin和入源甘丙肽水平表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(5): 112-116.
- [12] 柳杨,赵明沂. 二甲双胍联合胰岛素干预对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(2): 192-196.
- [13] LIU X, QIU S, CHEN G, et al. Myrtenol alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic pregnant rats via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(11): e22904.
- [14] 黄小英,岳仁宋,张博荀,等. 黄芩-黄连煎剂对2型糖尿病大鼠肝脏TLR4/NF- κ B炎症信号通路的影响[J].