

中图分类号: R969.4; R977.1*5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)05-0096-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.05.020



二甲双胍联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病临床观察*

段艳芳, 何文慧, 秦业强, 刘凤伟, 赵金梅, 姚晓玲

(河北省沧州市人民医院, 河北 沧州 061000)

摘要:目的 探讨二甲双胍联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病(GDM)的临床疗效,以及对患者核因子- κ B(NF- κ B)炎症信号通路及趋化素(chemerin)、网膜素-1(omentin-1)水平的影响。方法 选取医院2019年1月至2021年12月收治的GDM患者400例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各200例。两组患者均予常规治疗,在此基础上,对照组患者予胰岛素,观察组患者联用胰岛素和二甲双胍,两组患者均连续治疗28 d。结果 观察组总有效率为93.50%,显著高于对照组的81.00%($P < 0.05$);治疗后,两组患者的空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白及白细胞介素 1β 、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素6、NF- κ B p50基因和蛋白表达、NF- κ B p65基因和蛋白表达、chemerin水平均显著降低($P < 0.05$),omentin-1水平均显著升高($P < 0.05$),且观察组均显著优于对照组($P < 0.05$)。观察组的不良妊娠结局总发生率为10.00%,显著低于对照组的23.00%($P < 0.05$)。结论 二甲双胍联合胰岛素治疗GDM的临床疗效良好,可降低患者的血糖及NF- κ B炎症信号通路活化所释放的炎症因子、脂肪因子水平,减轻炎症反应,改善母婴妊娠结局和预后。

关键词:二甲双胍;胰岛素;妊娠期糖尿病;核因子- κ B炎症信号通路;血糖;妊娠结局

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

DUAN Yanfang, HE Wenhui, QIN Yeqiang, LIU Fengwei, ZHAO Jinmei, YAO Xiaoling

(Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of metformin combined with insulin in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM), and the effect on the inflammatory signaling pathway of nuclear factor κ B (NF- κ B) and the levels of chemokine and omentin-1 in patients with GDM. **Methods** A total of 400 patients with GDM admitted to the hospital from January 2019 to December 2021 were selected and randomly divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 200 cases in each group. The patients in the two groups received routine treatment. On this basis, the patients in the control group were treated with insulin, while the patients in the observation group were treated with insulin combined with metformin. Both groups were continuously treated for 28 d. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.50%, which was significantly higher than 81.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), interleukin- 1β (IL- 1β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), NF- κ B p50 gene and protein expression, NF- κ B p65 gene and protein expression, and chemerin levels in the two groups significantly reduced ($P < 0.05$), while the levels of omentin-1 in the two groups significantly increased ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse pregnancy outcomes in the observation group was 10.00%, which was significantly lower than 23.00% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Metformin combined with insulin has good clinical efficacy in the treatment of GDM, which can reduce the levels of blood glucose, inflammatory factors and adipokines released by the activation of NF- κ B inflammatory signaling pathway, alleviate inflammatory reactions, and improve maternal and infant pregnancy outcomes and prognosis.

Key words: metformin; insulin; gestational diabetes mellitus; nuclear factor- κ B inflammatory signaling pathway; blood glucose; pregnancy outcome

妊娠期糖尿病(GDM)是指女性在妊娠期间首次发生糖尿病,在妊娠前未出现糖代谢异常状况^[1]。有学者认为,激活核因子- κ B(NF- κ B)炎症信号通路引诱机体出现的炎症故障与胰岛素抵抗有关,在GDM发展过程中发挥重要作用^[2]。目前,临床多采用饮食运动疗法联合胰岛素治疗GDM,但由于孕周的延长,孕妇对胰岛

素产生了耐药性,导致控糖效果下降,而过量使用又会使孕妇血糖过低^[3-4]。二甲双胍的安全性高,对胎儿影响小,治疗GDM的效果良好。趋化素(chemerin)、网膜素-1(omentin-1)作为2种重要的脂肪因子,参与GDM的发生和发展。GDM患者的chemerin水平多异常升高,并与胰岛素抵抗、 β 细胞功能受损等病理生理过

*基金项目:2020年度河北省医学科学研究课题计划项目[20200291]。

第一作者:段艳芳,女,大学本科,副主任医师,研究方向为产科学,(电子信箱)dyf197808@126.com。

程密切相关。chemerin可能通过影响胰岛素敏感性和葡萄糖代谢而对GDM的发生和发展产生影响^[2]。而omentin-1具有抗炎和胰岛素抵抗作用,可保护胰岛β细胞免受高血糖和氧化应激的损害。因此,GDM患者的omentin-1水平降低可能导致炎症反应加剧和胰岛素抵抗增强,从而加重糖尿病病情^[5]。有研究显示,二甲双胍通过抑制肝脏和脂肪组织的炎症反应,减少chemerin的产生和分泌,从而改善胰岛素抵抗和减少脂肪堆积^[6]。为此,本研究中探讨了二甲双胍联合胰岛素治疗GDM的临床疗效,以及对患者NF-κB炎症信号通路及chemerin和omentin-1水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合GDM诊断标准^[7],且经葡萄糖耐量测试证实;年龄20~40岁;孕前体质质量指数(BMI)21~26 kg/m²;活胎,单胎妊娠;孕晚期。本研究方案经医院医学伦理委员会审批,患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:对控糖药物过敏;孕前有糖尿病史或其他内分泌系统失调疾病;妊娠期有高血压症状;重要脏器功能严重障碍;有精神疾病或认知障碍。

病例选择与分组:选取我院2019年1月至2021年12月收治的GDM患者400例,根据患者首次入院顺序进行编号,按随机数字表法分为观察组 and 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。

1.2 方法

两组患者入院后均予饮食、运动等基础治疗。依据患者孕周、体质量、血糖等情况定制合理饮食物量,并均衡搭配;依据患者的承受力和运动爱好制订个性化运动方案。对照组患者在常规治疗基础上予门冬胰岛素注射液[珠海联邦制药股份有限公司,国药准字S20210027,规格为每支3 mL:300 IU(笔芯)]皮下注射,剂量为每天1次,每次0.2~0.3 IU/(kg·d),于晚饭前0.5 h注射,之后根据血糖监测结果调整剂量,有分娩先兆则停药。观察组患者在对照组治疗基础上加用盐酸二甲双胍片[苏中药业集团股份有限公司,国药准字H32021625,规格为每片0.25 g]口服^[8],初剂量为每天

2次,每次0.5 g,随餐口服,有分娩先兆则停药。两组患者均连续治疗28 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血糖。采集患者晨起空腹肘静脉血5 mL,离心(转速为3 000 r/min),-70℃冰箱冻存待测,采用7600型全自动生化分析仪(日本Hitachi公司)检测空腹血糖(FBG)和餐后2 h血糖(2 hPG),采用LC-20AT型高效液相色谱仪(美国Agilent公司)检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})。2)炎症因子。采集患者晨起空腹肘静脉血6 mL,离心(转速为3 000 r/min),-70℃冰箱冻存待测,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素1β(IL-1β)、白细胞介素6(IL-6),试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司,严格按说明书操作。3)NF-κB炎症信号通路。采集患者空腹肘静脉血5 mL,离心(转速为3 000 r/min),-20℃冰箱冻存待测,采用RTQ-960型系列荧光定量聚合酶链式反应仪(艾康生物科技有限公司)检测NF-κB p50, p65基因表达水平,采用BCA蛋白定量法检测NF-κB p50, p65蛋白表达水平,试剂盒购自上海爱必信生物科技有限公司,严格按说明书操作。4)脂肪因子。采用ELISA法检测血清chemerin和omentin-1水平。5)不良妊娠结局。比较两组患者的不良妊娠结局总发生率,包括早产、羊水异常、新生儿呼吸窘迫、巨大儿。

疗效判定^[9]:治疗后,患者的临床症状消失,FBG降低30%以上,为显效;临床症状得到一定程度的改善,FBG降低10%~30%,为有效;临床症状加重或未改善,FBG无改变或降低10%以下,为无效。总有效=显效+有效。

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,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 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7。

3 讨论

GDM主要是由于处于妊娠期的女性胰岛素分泌较少导致糖代谢异常,从而诱发高血压、羊水异常、感染、

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 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	孕前体质质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	孕周 ($\bar{X} \pm s$, 周)	分娩次数[例(%)]		尿糖 ($\bar{X} \pm s$, mg/L)	胰岛素用量 ($\bar{X} \pm s$, IU/kg)
				初产妇	经产妇		
观察组	29.12 ± 4.23	22.56 ± 1.23	32.18 ± 3.04	122(61.00)	78(39.00)	8.92 ± 1.15	0.61 ± 0.19
对照组	29.77 ± 4.32	22.72 ± 1.37	32.55 ± 3.21	124(62.00)	76(38.00)	8.74 ± 1.12	0.59 ± 0.17
t/χ^2 值	1.520	1.229	1.184	0.042		1.586	1.109
P 值	0.129	0.220	0.237	0.837		0.114	0.268

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)	67(33.50)	13(6.50)	187(93.50)
对照组	98(49.00)	64(32.00)	38(19.00)	162(81.00)
χ^2 值	14.046			
P值	0.000			

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)		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	10.72 ± 2.15	5.39 ± 0.88 [*]	13.77 ± 2.41	7.15 ± 1.53 [*]	9.69 ± 1.45	5.99 ± 0.86 [*]
对照组	11.02 ± 2.32	7.01 ± 1.41 [*]	13.58 ± 2.21	9.42 ± 1.64 [*]	9.43 ± 1.38	7.12 ± 1.15 [*]
t值	1.341	13.784	0.823	14.313	1.837	11.129
P值	0.181	0.000	0.412	0.000	0.067	0.000

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, *P < 0.05 (for Tab. 3 - 6).

表 4 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, ng/L, n = 200$)

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

组别	IL-1 β		TNF- α		IL-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	19.15 ± 2.36	6.89 ± 1.21 [*]	30.65 ± 5.36	12.27 ± 2.51 [*]	22.32 ± 3.56	8.96 ± 1.35 [*]
对照组	18.92 ± 2.29	9.12 ± 1.51 [*]	29.92 ± 5.17	16.55 ± 3.02 [*]	21.95 ± 3.41	11.22 ± 1.89 [*]
t值	0.989	16.298	1.386	15.414	1.061	13.761
P值	0.323	0.000	0.166	0.000	0.289	0.000

新生儿呼吸窘迫等并发症,严重影响母婴健康^[10]。有学者认为,控制血糖是治疗GDM的首要任务,对改善母体和胎儿的不良妊娠结局及并发症有重要作用^[11]。以往临床多采用控制饮食和运动指导的方法治疗GDM,但部分患者的疗效欠佳,需药物治疗。门冬胰岛素是一种人工胰岛素,吸收速度快,控糖效果佳,治疗GDM有一定效果,但患者自身有胰岛素抵抗迫使单一胰岛素用药存在药效不足的局限性,增加降血糖稳定性的难度^[12]。因此,需寻找有效的治疗方法来增加对胰岛素的敏感性和利用率,这对治疗GDM和保护母婴健康十分

表 5 两组患者NF- κ B p50,p65基因和蛋白表达水平比较($\bar{X} \pm s, n = 200$)

Tab. 5 Comparison of NF- κ B p50,p65 gene and protein expression levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 200$)

组别	NF- κ B p50 基因表达		NF- κ B p65 基因表达		NF- κ B p50 蛋白表达		NF- κ B p65 蛋白表达	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.92 ± 0.32	1.34 ± 0.25 [*]	3.86 ± 0.52	1.96 ± 0.33 [*]	1.72 ± 0.35	0.85 ± 0.17 [*]	3.27 ± 0.66	2.12 ± 0.33 [*]
对照组	1.87 ± 0.31	1.66 ± 0.29 [*]	3.79 ± 0.49	2.54 ± 0.41 [*]	1.66 ± 0.30	1.23 ± 0.24 [*]	3.18 ± 0.52	2.68 ± 0.47 [*]
t值	1.587	11.819	1.386	15.585	1.534	18.272	1.515	13.790
P值	0.113	0.000	0.167	0.000	0.126	0.000	0.131	0.000

表 6 两组患者血清 chemerin 和 omentin-1 水平比较($\bar{X} \pm s, ng/mL, n = 200$)

Tab. 6 Comparison of serum chemerin and omentin-1 levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, ng/mL, n = 200$)

组别	chemerin		omentin-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	129.62 ± 18.73	84.07 ± 11.27 [*]	18.26 ± 2.94	26.12 ± 2.29 [*]
对照组	133.09 ± 21.38	106.35 ± 14.80 [*]	17.73 ± 3.51	22.81 ± 3.47 [*]
t值	1.726	16.938	1.637	11.259
P值	0.085	0.000	0.102	0.000

表 7 两组患者不良妊娠结局发生情况比较[例(%),n = 200]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse pregnancy outcomes between the two groups [case (%), n = 200]

组别	早产	羊水异常	新生儿呼吸窘迫	巨大儿	合计
观察组	10(5.00)	6(3.00)	2(1.00)	2(1.00)	20(10.00)
对照组	20(10.00)	16(8.00)	6(3.00)	4(2.00)	46(23.00)
χ^2 值	12.266				
P值	0.000				

重要。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组的总有效率显著更高(P < 0.05),不良妊娠结局总发生率显著更低(P < 0.05),提示二甲双胍联合胰岛素有助于提高GDM患者的临床疗效,改善妊娠结局。分析原因,门冬胰岛素能加快细胞吸收葡萄糖的速度,通过皮下注射能结合脂肪和肌肉上的胰岛素使药效发挥更佳作用,控制餐后血糖进而降血糖^[13];二甲双胍用于妊娠期女性,不仅能对胰岛素起增敏效果,通过抑制葡萄糖摄取,增强细胞对糖的活性,进而增加对胰岛素的敏感性,促进发挥体内自身的降血糖效果,从而降低血糖^[14]。二者联用治疗GDM,降血糖效果好,血糖控制效果更稳定,可减少患者持续高血糖状态对母婴带来的伤害。本研究结果显示,与对照组比较,观察组治疗后的FBG,2 hPG,HbA_{1c}均显著更低(P < 0.05),提示二甲双胍联合胰岛素方案对血糖的控制效果更佳。分析原因,两药联用治疗GDM能从多方面协同发挥血糖控制作用,增加患者对胰岛素的敏感度,降低对胰岛素的抵抗,进而使血糖水平达到稳定状态^[15-16]。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组患者治疗

后的NF- κ B p50, p65基因和蛋白表达水平及血清IL-1 β , TNF- α , IL-6水平均显著更低($P < 0.05$),提示二甲双胍联合胰岛素治疗GDM能控制患者的NF- κ B炎性信号通路活化所释放的炎性因子,减轻炎症反应,抗炎效果好。分析原因,NF- κ B炎性信号通路的活化和GDM疾病密切相关,不仅能稳定机体环境,还能抵抗病原发生应答^[17]。NF- κ B在平常状态下多以p50, p65的形式存在,当被炎性反应激活时会加速IL-1 β , TNF- α 水平的升高,同时IL-1 β , TNF- α 水平又能反作用于I κ B激酶复合物,修饰I κ B亚基,进而释放p50, p65^[18]。IL-6作为促炎因子,能损伤组织细胞,增加血糖异常的可能性;IL-1 β , TNF- α 能唤醒机体内的炎性反应,损伤患者器官,IL-1 β 水平又能加速NF- κ B的激活,增加损伤程度,促进疾病发生^[19-20]。同时,有学者证明二甲双胍作用机制与炎性激活有相关性,二甲双胍对蛋白激酶B、细胞外信号调节激酶1/2信号通路有抑制作用,从而发挥抑制NF- κ B活化的作用,进而减少IL-6, IL-8等促炎因子的释放,起到抗炎作用^[21]。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组患者治疗后的血清chemerin水平显著更低($P < 0.05$),omentin-1水平显著更高($P < 0.05$),提示二甲双胍联合胰岛素治疗GDM,可改善患者的胰岛素抵抗,更有效地调节脂肪因子。分析原因,omentin-1是一种源于人体脂肪和胎盘组织的脂肪因子,作为胰岛素抵抗的强效中介物,在GDM的病理生理过程中具有重要作用;chemerin在GDM患者中呈高表达,不仅能加剧脂代谢紊乱和肥胖,也能促进系统性炎症的发生^[22-23]。另外,观察组不良妊娠结局发生率显著低于对照组($P < 0.05$),提示二甲双胍联合胰岛素治疗GDM,有助于改善母婴妊娠结局和预后。

综上所述,二甲双胍联合胰岛素治疗GDM的临床疗效良好,可降低患者的血糖及NF- κ B炎性信号通路活化所释放的炎性因子、脂肪因子水平,减轻炎症反应,改善母婴妊娠结局和预后。

参考文献

- [1] RETNAKARAN R, YE C, HANLEY AJ, et al. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Risk of Diabetes After Pregnancy[J]. Diabetes Care, 2023, 46(3):587-592.
- [2] 刘科莹,陶雪峰,何莉茹,等. 早孕期母体血清中Omentin-1、Betatrophin水平与妊娠期糖尿病的相关性及预测价值研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(1):45-47.
- [3] 段成,齐晓玲,徐礼五,等. 胰岛素强化治疗不同类型妊娠糖尿病患者的临床研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(3):281-282.
- [4] 郭莹,吴蕾,韩研,等. 二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病对孕妇血糖控制和妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(1):104-107.
- [5] 王伟,张静,浦春. 妊娠糖尿病患者血清、脐血及胎盘组织中Visfatin和Chemerin的表达与胰岛素抵抗发生机制的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1):21-27.
- [6] 占思思,戴晓晓,吴秀秀,等. 盐酸二甲双胍联合格列本脲治疗妊娠期糖尿病的临床效果[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(21):4099-4103.
- [7] 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工作组. 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.
- [8] 母义明,纪立农,宁光,等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10):871-884.
- [9] 王冰,高坤. 二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病疗效观察[J]. 中国药业, 2020, 29(4):84-87.
- [10] EID SR, MOUSTAFA RSI, SALAH MM, et al. Is metformin a viable alternative to insulin in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM)? Comparison of maternal and neonatal outcomes[J]. Egyptian Pediatric Association Gazette, 2018, 66(1):15-21.
- [11] 韩文莉,陈奕. 孕早期空腹血糖对妊娠期糖尿病的预测价值[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(3):200-203.
- [12] NG A, LIU A, NANAN R. Association between insulin and post acesarean resuscitation rates in infants of women with GDM: A retrospective study[J]. Journal of Diabetes, 2020, 12(2):151-157.
- [13] 肖磊,刘怀昌,谈炯新. 门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病的效果及对不同时间段血糖水平的影响[J]. 广东医学, 2018, 39(S2):228-230.
- [14] 宋鸿碧,徐颀,曹婷,等. 二甲双胍联合胰岛素泵治疗妊娠期糖尿病及对血清YKL-40、Irisin水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(34):54-59.
- [15] 徐瑾,杨明华. 二甲双胍联合胰岛素对妊娠期糖尿病患者细胞炎性因子、糖脂代谢、同型半胱氨酸和瘦素水平表达的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1):56-58.
- [16] 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.
- [17] QIU H, LIU XM, YAO SS, et al. Regulation and Mechanism of miR-518d through the PPAR α -Mediated NF- κ B Pathway in the Development of Gestational Diabetes Mellitus[J]. Journal of Diabetes Research, 2020, 2020:7019597.
- [18] 杨晓旭,王雪,李陆. 参芪麦味地黄汤联合二甲双胍治疗妊娠期糖尿病的疗效及对NF- κ B炎症信号通路的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(18):3487-3491.
- [19] 李庆,徐金玲,方红娟,等. 妊娠期糖尿病患者血清IL-17、IL-1 β 、IL-10水平变化及其与胰岛素抵抗、血脂的关系[J]. 山东医药, 2019, 59(4):52-54.
- [20] 唐正和,刘翠明,马学芹,等. 降糖干预对妊娠期糖尿病患者