

〔文章编号〕 1007-0893(2023)05-0101-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.05.032

二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病患者疗效观察

邹顺鸿 刘丽莎

(郑州大学第三附属医院, 河南 郑州 450001)

〔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患者疗效及对脂联素 (APN)、脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4) 及 SRY 盒转录因子 4 (SOX4) 的影响。方法: 选择郑州大学第三附属医院 2020 年 1 月至 2022 年 6 月诊治的 90 例妊娠期糖尿病患者, 根据治疗方法分为观察组 (二甲双胍联合门冬胰岛素治疗) 与对照组 (门冬胰岛素治疗), 各 45 例。比较两组患者妊娠结局、血糖指标、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、APN、FABP4、SOX4 的差异。结果: 观察组患者早产、剖宫产、羊水异常、产后出血及产后感染发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组新生儿体质量异常、低血糖、新生儿黄疸、呼吸窘迫及死亡发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、餐后 2 h 血糖 (2h PG) 及 HOMA-IR 均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后 APN 高于对照组, FABP4 及 SOX4 均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 二甲双胍联合门冬胰岛素可改善妊娠期糖尿病患者血糖及胰岛素抵抗状态, 改善妊娠期糖尿病患者妊娠结局, 其疗效高于单独使用门冬胰岛素治疗。

〔关键词〕 妊娠期糖尿病; 门冬胰岛素; 二甲双胍

〔中图分类号〕 R 587.1 〔文献标识码〕 B

Curative Effect of Metformin Combined with Insulin Aspart in the Treatment of Patients with Gestational Diabetes Mellitus

ZOU Shun-hong, LIU Li-sha

(The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450001)

〔Abstract〕 Objective To investigate the efficacy of metformin combined with insulin aspartic in the treatment of gestational diabetes mellitus and the effects on adiponectin (APN), fatty acid binding protein 4 (FABP4) and SRY box transcription factor 4 (SOX4). Methods A total of 90 patients with gestational diabetes mellitus diagnosed and treated in the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to June 2022 were selected and divided into metformin combined with insulin aspartate treatment group (observation group) and insulin aspartate treatment group (control group) according to treatment methods, with 45 cases in each group. The differences of pregnancy outcome, blood glucose index, insulin resistance index (HOMA-IR), APN, FABP4 and SOX4 between the two groups were compared. Results The incidences of premature delivery, cesarean section, abnormal amniotic fluid, postpartum hemorrhage and postpartum infection in the observation group was lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidences of neonatal weight abnormality, hypoglycemia, neonatal jaundice, respiratory distress and death in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), 2h postprandial blood glucose (2h PG) and HOMA-IR in the observation group after treatment were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, The level of APN in the observation group was higher than that in the control group, the levels of FABP4 and SOX4 were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion Metformin combined with insulin aspartate can improve the blood sugar and insulin resistance status of gestational diabetes patients, and improve the pregnancy outcome of gestational diabetes patients, and its efficacy is higher than that of insulin aspartate alone.

〔Keywords〕 Gestational diabetes mellitus; Insulin aspartate; Metformin

妊娠期糖尿病为围生期妊娠结局不良的危险因素, 血糖代谢异常可导致胎盘及胎儿内环境紊乱、炎症反应及

〔收稿日期〕 2023 - 01 - 20

〔作者简介〕 邹顺鸿, 女, 主治医师, 主要研究方向是妊娠期糖尿病。

胰岛素抵抗, 增加孕产妇及新生儿死亡风险^[1]。目前针对运动及饮食控制血糖不佳的妊娠期糖尿病患者应尽早用药物调控血糖, 其中门冬胰岛素为常见的药物治疗方法, 但其疗效一般且并发症发生率较高而限制其临床应用^[2]。二甲双胍为胰岛素的增敏剂, 与门冬胰岛素联用治疗2型糖尿病具有增效减毒功能^[3], 但其在妊娠期糖尿病中的应用较少。本研究采用二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病, 探讨其疗效及对脂联素(adiponectin, APN)、脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4)及SRY盒转录因子4(sry box transcription factor 4, SOX4)的影响, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择郑州大学第三附属医院2020年1月至2022年6月诊治的90例妊娠期糖尿病患者, 根据治疗方法分为观察组与对照组, 各45例。两组患者年龄、体质指数、孕周、孕次及产次等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表1。

表1 两组患者一般资料比较 ($n = 45, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	体质指数/ $\text{kg} \cdot \text{m}^2$	孕周/周	孕次/次	产次/次
对照组	28.5 ± 3.4	23.1 ± 3.6	31.6 ± 4.8	1.6 ± 0.5	1.3 ± 0.3
观察组	28.6 ± 3.2	23.2 ± 3.7	31.4 ± 4.6	1.7 ± 0.5	1.4 ± 0.3

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 经空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、口服糖耐量实验(oral glucose tolerance test, OGTT)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)等检查确诊, 符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》诊断标准^[4]; (2) 单胎妊娠, 胎儿发育正常, 经饮食控制、运动等方法血糖控制不佳; (3) 无二甲双胍、门冬胰岛素禁忌证; (4) 临床资料完整, 患者精神神经系统正常, 能配合本研究; (5) 患者知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 合并严重心脑血管疾病、血液系统疾病、其他原因导致的糖尿病及其它妊娠期疾病等; (2) 既往无糖尿病病史。

1.3 方法

两组患者常规给予健康教育、运动指导、饮食控制等常规方法控制血糖及限制饮食摄入。对照组患者给予门冬胰岛素治疗(丹麦诺和诺德公司, 国药准字J20100124), 晚餐前皮下注射, $0.25 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$, $1 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$, 根据FBG及HbA1c调整。观察组患者给予门冬胰岛素联合二甲双胍治疗, 门冬胰岛素用法同对照组一致, 二甲

双胍(上海信谊天平药业公司, 国药准字H31020246), 餐前口服, $500 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$, $2 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ 。两组患者均治疗至妊娠结束。

1.4 观察指标

(1) 妊娠结局: 包括妊娠并发症及新生儿并发症等; (2) 血糖指标及胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR): 包括FBG、餐后2h血糖(2-hour postprandial plasma glucose, 2h PG)、HbA1c, 采用全自动生化检测仪检测, $\text{HOMA-IR} = \text{FBG} \times \text{空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)} / 22.5$; (3) APN、FABP4及SOX4: 空腹8h后取静脉血, $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10min后取血清检测APN、FABP4及SOX4, 检测方法为酶联免疫吸附法。

1.5 统计学分析

采用SPSS19.0软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者妊娠结局比较

观察组患者早产、剖宫产、羊水异常、产后出血及产后感染发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。观察组新生儿体重异常、低血糖、新生儿黄疸、呼吸窘迫及死亡发生率均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

表2 两组患者妊娠并发症比较 ($n = 45, n(\%)$)

组别	早产	剖宫产	羊水异常	产后出血	产后感染
对照组	13(28.9)	15(33.3)	13(28.9)	15(33.3)	12(26.7)
观察组	4(8.9) ^a	5(11.1) ^a	3(6.7) ^a	4(8.9) ^a	3(6.7) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

表3 两组新生儿并发症比较 ($n = 45, n(\%)$)

组别	体重异常	低血糖	新生儿黄疸	呼吸窘迫	死亡
对照组	14(31.1)	15(33.3)	14(31.1)	12(26.7)	9(20.0)
观察组	5(8.9) ^b	5(11.1) ^b	4(8.9) ^b	3(6.7) ^b	2(4.4) ^b

注: 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后血糖指标及HOMA-IR比较

两组患者治疗后FBG、2h PG、HbA1c及HOMA-IR水平均较治疗前降低, 且观察组患者治疗后FBG、2h PG、HbA1c及HOMA-IR水平均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.3 两组患者治疗前后APN、FABP4及SOX4比较

两组患者治疗后APN水平均较治疗前升高, FABP4及SOX4水平均较治疗前降低, 且观察组患者治疗后APN水平高于对照组, FABP4及SOX4水平均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表5。

表 4 两组患者治疗前后血糖指标及 HOMA-IR 比较
(n = 45, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FBG /mmol · L ⁻¹	2h PG /mmol · L ⁻¹	HbA1c/%	HOMA-IR
对照组	治疗前	8.2 ± 0.8	12.8 ± 1.6	6.8 ± 0.5	1.5 ± 0.4
	治疗后	5.7 ± 0.5 ^c	8.5 ± 1.3 ^c	6.3 ± 0.3 ^c	0.9 ± 0.3 ^c
观察组	治疗前	8.1 ± 0.7	12.9 ± 1.7	6.9 ± 0.4	1.5 ± 0.3
	治疗后	5.2 ± 0.4 ^{cd}	7.7 ± 1.1 ^{cd}	5.8 ± 0.3 ^{cd}	0.7 ± 0.2 ^{cd}

注：FBG 一空腹血糖；2h PG 一餐后 2 h 血糖；HbA1c 一糖化血红蛋白；HOMA-IR 一胰岛素抵抗指数。
与同组治疗前比较，^cP < 0.05；与对照组治疗后比较，^dP < 0.05。

表 5 两组患者治疗前后 APN、FABP4 及 SOX4 比较
(n = 45, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	APN /μg · mL ⁻¹	FABP4 /pg · mL ⁻¹	SOX4 /ng · mL ⁻¹
对照组	治疗前	7.4 ± 1.3	17.4 ± 2.5	17.2 ± 2.3
	治疗后	10.2 ± 1.1 ^e	11.5 ± 1.9 ^e	8.5 ± 1.3 ^e
观察组	治疗前	7.5 ± 1.2	17.6 ± 2.4	17.4 ± 2.2
	治疗后	11.3 ± 1.4 ^{ef}	8.4 ± 1.7 ^{ef}	7.3 ± 1.1 ^{ef}

注：APN 一脂联素；FABP4 一脂肪酸结合蛋白 4；SOX4 一 SRY 盒转录因子 4。
与同组治疗前比较，^eP < 0.05；与对照组治疗后比较，^fP < 0.05。

3 讨论

妊娠期糖尿病的发病机制与孕产妇体内拮抗胰岛素样物质增多有关，包括炎症因子等因素损伤胰岛 β 细胞及抑制胰岛素信号通路而促进机体产生胰岛素抵抗状态^[5]。血糖增高及胰岛素抵抗损伤孕产妇胎盘血管内皮细胞，导致胎儿血氧及血供不足，同时诱导胎儿胰岛素分泌增加而产生反应性低血糖，妊娠期糖尿病可增加围生期并发症发生率，为不良妊娠结局的危险因素^[6]。目前针对饮食及运动控制血糖不佳的妊娠期糖尿病孕产妇推荐早期药物干预治疗以降低围生期死亡率，常用的门冬胰岛素因其最佳用量不易掌握而增加低血糖等各种并发症发生率，临床上门冬胰岛素多采用其他药物联合以达到减毒增效目的^[7]。二甲双胍为胰岛素的增敏剂，可提高门冬胰岛素疗效并降低其并发症发生率，常用于 2 型糖尿病的治疗。本研究采用二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病患者，可改善患者血糖及妊娠结局，其疗效显著高于单独门冬胰岛素治疗，差异具有统计学意义 (P < 0.05)。表明二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病疗效确切。

APN 为机体调节糖脂代谢的关键因素，可改善妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗及妊娠结局，为妊娠期糖尿病患者的保护因素^[8]。FABP4 可调控糖脂代谢和过氧化反应，与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗密切相关，研究发

现 FABP4 在妊娠期糖尿病患者中水平显著升高，FABP4 水平升高为妊娠结局不良的危险因素^[9]。SOX4 为通过 II 型糖尿病患者全基因组关联分析研究发现的糖尿病易感基因，其高表达与糖尿病的患病风险正相关，孕早期微环境可能促进 SOX4 高表达而产生妊娠期糖尿病^[10]。研究发现妊娠期糖尿病患者 SOX4 基因信使核糖核酸及蛋白表达显著高于正常孕产妇。本研究采用二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病患者，发现观察组患者治疗后 APN 水平高于对照组，FABP4 及 SOX4 水平均低于对照组，差异具有统计学意义 (P < 0.05)。表明二甲双胍联合门冬胰岛素降低妊娠期糖尿病患者 FABP4 及 SOX4 水平而提高 APN 水平，二甲双胍可提高门冬胰岛素对妊娠期糖尿病的疗效。

综上所述，二甲双胍联合门冬胰岛素可改善妊娠期糖尿病患者血糖及胰岛素抵抗状态，提高 APN 水平而降低 FABP4 及 SOX4，可改善妊娠期糖尿病患者妊娠结局。

〔参考文献〕

- (1) 易晶, 唐昭, 王凯, 等. 妊娠期糖尿病患者的生命质量及其影响因素分析 (J). 中国社会医学杂志, 2023, 40(1): 51-55.
- (2) 周愉希, 齐丽珍. 黄芪四君子汤联合门冬胰岛素辅治妊娠期糖尿病气阴两虚型临床观察 (J). 实用中医药杂志, 2023, 39(2): 342-344.
- (3) 唐艳平. 二甲双胍联合德谷门冬胰岛素治疗难治性 2 型糖尿病的疗效及对胰岛素功能的影响 (J). 医学理论与实践, 2023, 36(2): 233-235.
- (4) 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) (J). 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- (5) 赵允, 赵可. 二甲双胍联合门冬胰岛素对妊娠期糖尿病患者血糖代谢、肾损伤及妊娠结局的影响 (J). 临床医学研究与实践, 2023, 8(7): 76-78.
- (6) 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.
- (7) 陈丽娟, 杨小花, 刘鑫妹, 等. 门冬胰岛素与甘精胰岛素联合在 2 型糖尿病患者中的临床应用 (J). 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(23): 119-121.
- (8) 张丽娟, 吴宇碧, 曾定元, 等. 脂联素、瘦素及其受体基因多态性与妊娠期糖尿病患病关联性分析 (J). 生殖医学杂志, 2022, 31(5): 598-605.
- (9) 苏立, 邸丽萍, 李雪. 孕早期血清 FABP4 水平与妊娠期糖尿病和早产风险的关系研究 (J). 广西医科大学学报, 2022, 39(7): 1118-1124.
- (10) 刘路遥. SOX4 作为妊娠期糖尿病分子诊断标志物的鉴定及其致病机制的研究 (D). 重庆: 重庆医科大学, 2017.