

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.34.011

文章编号: 1005-8982 (2018) 34-0054-06

## 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\*

宋鸿碧, 徐颍, 曹婷, 王颖, 杨晓武  
(贵州省人民医院 产科, 贵州 贵阳 550002)

**摘要: 目的** 探讨二甲双胍联合胰岛素泵皮下注射治疗妊娠期糖尿病患者对其血清人软骨糖蛋白-39 (YKL-40) 及鸢尾素 (Irisin) 水平的影响。**方法** 选取 2015 年 7 月—2017 年 1 月贵州省人民医院收治的 140 例妊娠期糖尿病 (GDM) 患者, 依照随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 70 例。观察组采用二甲双胍联合胰岛素泵皮下注射治疗, 对照组采用二甲双胍联合胰岛素皮下注射治疗, 治疗 12 周后, 比较两组患者疗效及血清 YKL-40、Irisin 水平变化。**结果** 观察组治疗总有效率与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组高于对照组; 观察组血糖达标时间、胰岛素用量、治疗后血糖相关指标 (TC、TG、LDL-C、FPG、FBG、HbA1c) 及治疗后血清 YKL-40 水平与对照组比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组低于对照组; 观察组治疗后血清 Irisin 水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组高于对照组; 观察组产妇产后妊娠结局异常率和新生儿异常结局发生率与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组均低于对照组。**结论** 二甲双胍联合胰岛素泵皮下注射治疗 GDM 患者疗效优于二甲双胍联合胰岛素皮下注射治疗, 在血糖控制和减少并发症方面疗效确切, 并能降低血清 YKL-40 水平, 升高 Irisin 水平, 改善胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞的功能, 对于妊娠期糖尿病患者治疗具有重要价值。

**关键词:** 糖尿病, 妊娠; 二甲双胍; 胰岛素; 人软骨糖蛋白-40/糖蛋白类; 鸢尾素/蛋白

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Effect of Metformin combined with insulin pump on serum YKL-40 and irisin in patients with gestational diabetes mellitus\*

Hong-bi Song, Yang Xu, Ting Cao, Ying Wang, Xiao-wu Yang  
(Department of Obstetrics, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

**Abstract: Objective** To explore the effect of Metformin combined with subcutaneous injection of insulin pump on serum YKL-40 protein and irisin in treatment of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Totally 140 cases of GDM patients admitted from July 2015 to January 2017 were randomly divided into an observation group (70 cases) and a control group (70 cases). The patients in the observation group were treated with Metformin combined with subcutaneous injection of insulin pump, while the patients in the control group were treated with Metformin combined with subcutaneous injection of insulin. After 12 weeks, the clinical efficacy and changes of serum YKL-40 protein and irisin levels were compared. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The blood glucose compliance time in the observation group was shorter than that in the control group ( $P < 0.05$ ). And the insulin dosage, blood glucose-related indicators (TC, TG, LDL-C, FPG, FBG and HbA1c) and serum YKL-40 protein level after treatment in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The serum irisin after treatment in the observation group was

收稿日期: 2018-03-18

\* 基金项目: 贵州省科技计划项目 [No: 黔科合 LH 字 (2016)7137]

higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of abnormal pregnancy rate in the observation group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and the incidence of abnormal neonatal outcome rate in the observation group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** For the treatment of gestational diabetes, Metformin combined with subcutaneous injection of insulin pump is superior to Metformin combined with subcutaneous injection of insulin with significant effect in the control of blood sugar level and reduction of complications. It can reduce serum YKL-40 protein level, increase the level of irisin, improve insulin resistance and islet  $\beta$ -cell function, and is of great value for the treatment of GDM.

**Keywords:** diabetes, gestational; Metformin; insulin; chitinase-3-like protein 1/glycoproteins; irisin/proteins

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指孕前无糖尿病, 在妊娠过程中发生糖耐量异常的合并性疾病, 容易导致胎儿胰岛细胞或神经发育受损<sup>[1]</sup>。GDM 首选疗法为饮食运动疗法, 疗效不佳者应给予药物治疗<sup>[2]</sup>。胰岛素是治疗 GDM 的首选药物, 近年来, 口服降糖药二甲双胍逐渐用于 GDM 治疗中。二甲双胍对胎儿影响小、无致畸作用、安全、有效<sup>[3]</sup>, 76.6% 的 GDM 患者患者会选择接受二甲双胍治疗<sup>[4]</sup>, 然而, 单独的口服降糖药控制血糖, 效果不显著。据报道<sup>[5-6]</sup>, 二甲双胍与胰岛素联用能更高效地控制血糖, 促进新生儿神经系统发育, 改善妊娠结局。胰岛素常规给药方式为皮下注射, 但胰岛素泵皮下注射起效更快、控制血糖效果更为平稳, 因此, 本研究拟采用二甲双胍联合胰岛素泵皮下注射治疗 GDM, 以提高疗效。炎症因子如人软骨糖蛋白 -39 (YKL-40)<sup>[7]</sup>、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等促进 GDM 炎症反应, 介导胰岛素抵抗, 鸢尾素 (Irisin) 能够通过促胰岛  $\beta$  细胞增殖激素 Betatrophin 的表达来调节胰岛  $\beta$  细胞的功能<sup>[8]</sup>,

二者均与糖尿病进展相关。本研究观察二甲双胍联合胰岛素泵皮下注射对 GDM 患者血清 YKL-40 及 Irisin 水平的影响, 为两者联用提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 7 月—2017 年 1 月贵州省人民医院收治的 140 例 GDM 患者。年龄 24 ~ 31 岁, 平均 (27.6  $\pm$  1.0) 岁; 发病孕周 22 ~ 29 周, 平均 (25.4  $\pm$  1.1) 周。依照随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 70 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 1)。本研究获贵州省人民医院医学伦理委员会批准。纳入标准: ①符合《妇产科学》(第 8 版)<sup>[9]</sup> 中 GDM 诊断标准; ②所有患者经饮食运动控制血糖均难以达标; ③单胎妊娠; ④所有患者均自愿参与本研究, 并签署知情同意书。排除标准: ①肝肾功能不全者; ②药物过敏者; ③白细胞减少者; ④合并高血压; ⑤合并肝、心、肺部疾病者; ⑥未进行正规孕检和产检。

表 1 两组患者基本资料比较 ( $n=70, \bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 / 岁	发病孕周	血糖 / (mmol/L)	孕次	BMI / (kg/m <sup>2</sup> )
观察组	27.7 $\pm$ 1.1	25.3 $\pm$ 1.1	7.3 $\pm$ 1.3	1.07 $\pm$ 0.53	21.1 $\pm$ 1.9
对照组	27.5 $\pm$ 0.9	25.6 $\pm$ 1.2	7.6 $\pm$ 1.5	1.04 $\pm$ 0.64	21.0 $\pm$ 1.8
<i>t</i> 组	1.177	1.542	1.164	0.302	0.122
<i>P</i> 组	0.241	0.125	0.247	0.763	0.903

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** 两组患者服药时间在妊娠 (27.1  $\pm$  0.36) 周。观察组采用二甲双胍联合胰岛素泵皮下注射治疗: 依据患者病情计算每日胰岛素总量, 然后将相应剂量的胰岛素 (门冬胰岛素 30 注射液, 批号: CVG0330, 规格: 100 u/ml, 诺和诺德制药有限公司) 装入韩国丹纳胰岛素泵中, 针头埋入皮下, 固定, 确保胰岛素能够顺利输出; 同时晚餐之后口服二

甲双胍缓释片 (批号: 140312, 规格: 0.5 g, 成都恒瑞制药有限公司) 1 次, 1 片 / 次。对照组采用二甲双胍联合胰岛素皮下注射治疗: 餐前 5 min 皮下注射胰岛素 4 ~ 6 u, 过程中严密监测血糖水平, 每 3 天调整 1 次用量, 每次增加或减少 2 ~ 4 u, 每天总量变化不得超过 6 u; 同时晚餐之后口服二甲双胍缓释片 1 次, 1 片 / 次, 共 0.5 g。两组患者均治疗 12 周。所有孕妇服药期间均进行饮食控制和运动指导: 少食多餐, 每

日进食为 5 或 6 餐,多食用高纤维食物,尽量减少淀粉类、高脂肪、高蛋白食物的摄入,不食用生冷、坚硬、辛辣刺激性食物;每日晚餐后 1 h 开始运动,每次 45 min,每周 3 ~ 4 次,运动方式为上下楼梯、做操、散步或慢跑,以微微出汗、睡眠及食欲良好、略微疲乏、不引起宫缩最为适宜。

**1.2.2 观察指标** ①疗效评估:治疗结束后参照文献<sup>[10]</sup>疗效评估标准评估治疗效果,分为显效:症状显著减轻,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)降低至 7.0 mmol/L 以下或降低 30% 以上;有效:症状减轻,FBG 降低至 8.5 mmol/L 以下或降低 10% ~ 30% 以上;无效:症状无减轻,FBG 无改变或下降低于 10%。计算总有效率 = 显效率 + 有效率。②血糖相关指标:记录患者血糖达标时间和胰岛素用量,治疗前后测定血清糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin 1c, HbA1c)、FPG、餐后 2 h 血糖(postprandial 2 hour plasma glucose, 2 h PG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和三酰甘油(triacylglycerol, TG)水平,其中, FPG 采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FPG),其余项采用贝格曼 LX-20 全自动生化仪测定。③血清 YKL-40、Irisin 水平:治疗前后测定血清 YKL-40、Irisin 水平,两者均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定, YKL-40 试剂盒购自(美国)Biotek 公司, Irisin 试剂盒购自(美国)Phoenix Pharmaceutical, Inc 公司,具体参照说明书操作步骤进行。④记录母婴结局。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用 *t* 检验,等级资料采用秩和检验,计数资料以率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗效果比较

观察组治疗效果显效 40 例,有效 27 例,无效 3 例;对照组治疗效果显效 28 例,有效 30 例,无效 12 例。观察组治疗总有效率与对照组比较,差异有统计学意义( $\chi^2=6.048, P=0.014$ ),观察组 95.7%(67/70)高于对照组 82.9%(58/70)。

### 2.2 两组患者血糖相关指标比较

观察组血糖达标时间为(7.2 ± 2.1) d,胰岛素用量为(10.5 ± 3.6) u/d;对照组血糖达标时间为(11.7 ± 2.7) d,胰岛素用量为(30.1 ± 3.3) u/d。组间比较差异均有统计学意义( $t=11.007$  和  $33.578$ , 均  $P=0.000$ )。

两组患者治疗前血清 TC、TG、LDL-C、FPG、2 h FPG 和 HbA1c 差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),均降低;观察组治疗后各指标与对照组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组低于对照组。见表 2、3。

### 2.3 两组患者血清 YKL-40、Irisin 水平变化比较

两组患者治疗前血清 YKL-40 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者治疗前血清 Irisin 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组 YKL-40 水平降低, Irisin 水平升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组治疗后血清 YKL-40、Irisin 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 两组母婴结局比较

观察组和对照组产妇妊娠结局异常率分别为 2.9% 和 14.3%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。新生儿异常结局发生率分别为 8.6% 和 22.9%,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 2 两组患者血糖相关指标比较 ( $n=70$ , mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TC				TG				LDL-C			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	6.6 ± 0.9	4.5 ± 0.8	14.591	0.000	3.7 ± 1.8	1.5 ± 0.6	9.701	0.000	3.8 ± 1.3	2.2 ± 0.7	9.067	0.000
对照组	6.6 ± 1.0	5.1 ± 0.9	9.328	0.000	3.7 ± 1.9	1.9 ± 0.8	7.305	0.000	3.7 ± 1.5	2.6 ± 1.0	5.105	0.000
<i>t</i> 值	0.000	4.169			0.000	3.347			0.422	2.742		
<i>P</i> 值	1.000	0.000			1.000	0.001			0.674	0.007		

表 3 两组患者血糖相关指标比较 ( $n=70, \bar{x} \pm s$ )

组别	FPG/ (mmol/L)				2 h FPG/ (mmol/L)				HbA1c/%			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	6.5 ± 0.9	5.3 ± 0.5	9.752	0.003	7.9 ± 3.2	5.4 ± 1.6	5.846	0.000	7.1 ± 1.1	5.5 ± 0.8	9.842	0.000
对照组	6.4 ± 1.0	6.0 ± 0.5	2.993	0.000	7.8 ± 3.0	6.7 ± 1.3	2.896	0.005	7.2 ± 1.2	6.5 ± 0.7	4.216	0.000
<i>t</i> 组	0.622	8.283			0.187	5.276			0.514	7.871		
<i>P</i> 组	0.535	0.000			0.852	0.000			0.608	0.000		

表 4 两组患者血清 YKL-40、Irisin 水平变化比较 ( $n=70, \bar{x} \pm s$ )

组别	YKL-40/ (ng/ml)				Irisin/ (mmol/L)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	80.5 ± 12.1	60.1 ± 6.3	12.511	0.000	5.8 ± 1.8	7.6 ± 1.3	6.783	0.000
对照组	80.7 ± 11.8	70.2 ± 7.0	6.403	0.000	6.0 ± 1.9	6.7 ± 1.6	2.358	0.020
<i>t</i> 组	0.099	8.973			0.639	3.653		
<i>P</i> 组	0.921	0.000			0.524	0.000		

表 5 两组患者及新生儿并发症比较 ( $n=70$ )

组别	产妇					新生儿				
	妊高症 / 例	胎膜早破 / 例	羊水过多 / 例	并发症发生率 / %	低血糖 / 例	巨大儿 / 例	黄疸 / 例	呼吸窘迫 / 例	肺炎 / 例	并发症发生率 / %
观察组	0	0	2	2.9	1	1	1	0	3	8.6
对照组	2	4	4	14.3	3	4	3	4	2	22.9
$\chi^2$ 值				5.833						5.393
<i>t</i> 值				0.016						0.020

### 3 讨论

随着人类生活水平的提高, GDM 发病率逐年升高。由于 GDM 易导致早产、流产、妊娠期高血压、巨大儿、胎儿畸形、胎儿生长受限等不良妊娠结局, 对母婴危害较大<sup>[11]</sup>, 因此, GDM 的治疗尤为重要, 而且, 对于饮食运动治疗无效的患者, 应给予药物治疗。临床研究已经证实<sup>[12]</sup>, 早期胰岛素治疗或口服降糖药能够有效控制患者血糖, 降低产妇和新生儿的并发症发生率。

胰岛素联合二甲双胍是 GDM 治疗的有效方法, 疗效优于单独的胰岛素注射或口服降糖药治疗<sup>[13]</sup>, 且安全性良好。MCGRATH 等<sup>[15]</sup> 研究认为二甲双胍联合胰岛素注射能够改善妊娠结局, 降低产妇和新生儿并发症; IJÄS 等<sup>[6]</sup> 应用二甲双胍联合胰岛素注射治疗 GDM 患者, 新生儿的神经系统发育得到改善。然而, 胰岛素皮下注射的注射剂量、器械和注射方法等都会

影响血糖的控制, 患者低血糖的发生率较高<sup>[14]</sup>。而且, 对于妊娠期妇女来说, 为更好地保证产妇和胎儿的生命健康, 应选择更为安全、有效的注射方式。胰岛素泵由小注射器、泵和输液管构成, 通过模拟人体胰腺功能将胰岛素注射至皮下, 能够确保患者血糖整天处于平稳状态。研究已经证实, 胰岛素泵具有微量、持续的特征<sup>[15]</sup>, 治疗效果优于胰岛素皮下注射, 新生儿并发症发生率低。本研究采用二甲双胍联合胰岛素泵皮下注射治疗 GDM 患者, 各项指标改善, 表明二甲双胍联合胰岛素泵皮下注射疗效优于二甲双胍联合胰岛素皮下注射治疗, 这与胰岛素泵皮下注射这一给药方式息息相关。胰岛素泵皮下治疗能够持续皮下注射给药, 起效快, 并能模拟人体胰腺功能, 患者血糖水平更为平稳, 波动少, 夜间低血糖发生率降低, 从而缩短血糖达标时间, 降低胰岛素用量, 提高治疗效果。另外, 两组患者母婴结局异常发生率无差异, 表明二

甲双胍联合胰岛素泵皮下注射并不会增加母婴结局异常发生率,安全且有效。

胰岛素抵抗是 GDM 发病的主要原因之一,胰岛素抵抗通过减少葡萄糖的摄取和氧化,促进脂肪和蛋白质的分解,使得空腹血糖升高,因此,GDM 患者的治疗应改善胰岛素抵抗。研究已经证实<sup>[16]</sup>,血清炎症因子是导致胰岛素抵抗的重要因素。YKL-40 是一种新的炎症标志物,在单核细胞分化/激活的巨噬细胞中起关键作用,是导致胰岛素抵抗的炎症标志物。目前,文献<sup>[17]</sup>已经报道了 GDM 患者血清 YKL-40 水平高于健康妊娠期妇女。本研究观察发现,两组患者治疗后 YKL-40 下降,观察组治疗后 YKL-40 水平低于对照组,提示胰岛素联合二甲双胍治疗能够有效降低 YKL-40 水平,且胰岛素泵皮下注射的改善作用更为明显。分析认为,空腹胰岛素和胰岛素抵抗指数是 YKL-40 的独立影响因素<sup>[18]</sup>,而胰岛素治疗提高了空腹胰岛素水平,口服二甲双胍增加了周围组织对胰岛素的敏感性,改善了胰岛素抵抗,故患者治疗后 YKL-40 水平降低。而观察组降低程度更高,与胰岛素泵皮下注射的血糖平稳,疗效确切有关。

胰岛  $\beta$  细胞功能障碍是 GDM 发病的重要因素,Irisin 是一种新的运动诱导肌肉因子,能够改善饮食诱导的胰岛素抵抗、葡萄糖耐量及胰岛  $\beta$  细胞功能障碍,是 GDM 的治疗的促进因子。Irisin 是 FNDC5 在蛋白水解酶水解下产生的多肽片段,通过诱导白色脂肪棕色化、刺激解偶联蛋白 1 表达来增加氧耗和能耗,从而减轻体重,促进糖尿病病情改善<sup>[19]</sup>。本研究中,两组患者治疗后 Irisin 水平升高,且观察组治疗后 Irisin 水平高于对照组,表明胰岛素联合二甲双胍能够有效提高 GDM 患者血清 Irisin 水平,从而改善胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能障碍。据报道<sup>[20]</sup>,2 型糖尿病患者血清 Irisin 水平与 2 h FPG 独立相关,提示 2 h FPG 水平改善的同时,Irisin 水平改善,而本研究中两组患者 2 h FPG 水平改善,且观察组治疗后 2 h FPG 水平更低,故 Irisin 水平更高,疗效更好。

总之,二甲双胍联合胰岛素泵皮下注射治疗妊娠期糖尿病患者疗效确切,能够有效控制血糖、改善血糖相关指标,产妇和新生儿并发症发生率低,并能降低血清 YKL-40 水平,升高 Irisin 水平,对于妊娠期糖尿病患者治疗具有重要价值。但是,由于 YKL-40、Irisin 是新型 GDM 相关性因子,故二甲双胍联合胰岛素泵皮下注射治疗改善二者水平的分子学机制以及二者之间的相关性均有待于进一步研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] RUSSO L M, NOBLES C, ERTEL K A, et al. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2015, 125(3): 576-582.
- [2] HARTLING L, DRYDEN D M, GUTHRIE A, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the US preventive services task force and the national institutes of health office of medical applications of research[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2013, 159(2): 123-129.
- [3] IJÄS H, VÄÄRÄSMÄKI M, SAARELA T, et al. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months[J]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2015, 122(7): 994-1000.
- [4] ROWAN J A, HAGUE W M, GAO W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes[J]. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(19): 2003-2015.
- [5] MCGRATH R T, GLASTRAS S J, HOCKING S, et al. Use of metformin earlier in pregnancy predicts supplemental insulin therapy in women with gestational diabetes[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2016, 116(18): 96-99.
- [6] IJÄS H, VÄÄRÄSMÄKI M, SAARELA T, et al. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months[J]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2015, 122(7): 994-1000.
- [7] LI J, NIU G, WANG H, et al. Serum YKL-40 levels in gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecological Endocrinology*, 2016, 32(5): 412-415.
- [8] EBERT T, STEPAN H, SCHREY S, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery[J]. *Cytokine*, 2014, 65(2): 153-158.
- [9] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013, 3743-3928.
- [10] 李丹丹, 薛磊, 刘扬, 等. 胰岛素泵强化治疗与多次皮下注射胰岛素治疗妊娠期糖尿病的临床观察 [J]. *医药论坛杂志*, 2015, 36(11): 157-158.
- [11] DURAN A, SÁENZ S, TORREJÓN M J, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. carlos gestational diabetes study[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(9): 2442-2450.
- [12] TERTTI K, EKBLAD U, KOSKINEN P, et al. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin[J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2013, 15(3): 246-251.
- [13] NACHUM Z, ZAFRAN N, SALIM R. Response to Comment on Nachum et al. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized

- controlled study[J]. *Diabetes Care*, 2017; 40(3): 332-337.
- [14] 姚奇棋, 林国新, 陈振新, 等. 胰岛素泵皮下注射和多次胰岛素皮下注射治疗妊娠期糖尿病疗效的比较 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(5): 404-406.
- [15] 杨明花. 两种胰岛素强化治疗对初诊 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞功能的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(1): 56-57.
- [16] 程会兰, 翁雅婧, 王利芳, 等. 康复运动与糖尿病炎症, 胰岛素抵抗和氧化应激的相关性研究 [J]. *中国康复*, 2014, 29(4): 287-289.
- [17] RINNOV A R, RATHCKE C N, BONDE L, et al. Plasma YKL-40 during pregnancy and gestational diabetes mellitus[J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 2015, 112(74): 68-72.
- [18] 叶可君, 郝茜, 戴洁, 等. 血清人类软骨糖蛋白 39 与妊娠期糖尿病之间的相关性 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(29): 75-78.
- [19] YUKSEL M A, ONCUL M, TUTEN A, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2014, 104(1): 171-175.
- [20] 宋盼, 柯丽娜, 李斌, 等. 血清 Irisin 水平与妊娠期糖尿病的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(4): 312-315.

(张西倩 编辑)