

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.019
文章编号: 1005-8982(2020)04-0101-05

格列苯脲辅助“双C”方案对高龄妊娠糖尿病患者血清 FABP4、PAPP-A 表达的影响*

魏建勋, 惠旭东, 李彦荣

(延安大学附属医院 产科一病区, 陕西 延安 716000)

摘要: 目的 探讨格列苯脲辅助“双C”方案对高龄妊娠糖尿病(GDM)患者血清脂肪酸结合蛋白质4(FABP4)、妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)表达的影响,为高龄GDM的临床治疗提供参考。**方法** 选取2015年1月—2017年12月延安大学附属医院收治的120例高龄GDM患者作为研究对象,根据随机数字表法将患者分为研究组和对照组,每组60例。对照组采用“双C”方案治疗,研究组在对照组基础上使用格列苯脲辅助治疗,比较两组患者治疗2周后的血糖控制情况、新生儿及母体指标,并于治疗前后检测患者FABP4、PAPP-A表达水平。**结果** 研究组治疗后的糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血浆葡萄糖(FPG)、餐后2小时血糖(2hPG)、血糖波动幅度、血糖达标时间及胰岛素平均用量低于对照组($P < 0.05$),两组患者治疗前HbA1c、FPG、2hPG、血糖波动幅度、血糖达标时间及胰岛素平均用量高于治疗后($P < 0.05$)。研究组妊娠期高血压、产程延长低于对照组($P < 0.05$)。研究组的早产儿少与对照组,高胆红素血症及总发生率低于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗后血清FABP4水平较治疗前下降,PAPP-A中位数倍数较治疗前增加($P < 0.05$)。研究组血清FABP4较对照组低,血清PAPP-A中位数倍数较对照组增加($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 格列本脲联合“双C”方案可有效改善GDM患者血糖水平和妊娠结局,同时可以通过降低血清FABP4,升高PAPP-A水平,改善胰岛素抵抗,该方案安全性高,值得临床应用。

关键词: 糖尿病妊娠;血清脂肪酸结合蛋白质4/脂肪酸结合蛋白质类;妊娠相关血浆蛋白A

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Effect of glibenclamide-assisted “double C” regimen on expression of serum FABP4 and pregnancy-associated plasma protein A in patients with gestational diabetes mellitus*

Jian-xun Wei, Xu-dong Hui, Yan-rong Li

(Department of Obstetrical, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shanxi 716000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of glibenclamide-assisted “double C” regimen on the expression of serum FABP4 and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with gestational diabetes mellitus, and to provide reference for the clinical treatment of gestational diabetes mellitus. **Methods** A total of 120 elderly gestational diabetes patients admitted to our hospital from January 2015 to December 2017 were enrolled. The randomized digital table method was used to divide patients into study group and control group, 60 cases each. The control group was treated with “double C” regimen, and the study group was treated with glibenclamide on the basis of the control group. The blood glucose control, neonatal and maternal indicators were compared between the two

收稿日期: 2019-08-17

*基金项目: 陕西省卫生计生委科研基金(No: 2016D076)

[通信作者] 李彦荣, E-mail: lyr19820610@163.com; Tel: 13309113854

groups after 12 weeks of treatment, and serum FABPs and PAPP-A expression levels were detected before and after treatment. **Results** The difference of HbA1c, FPG, 2hPG, blood glucose fluctuation, blood glucose compliance time and insulin mean between the two groups was statistically significant, and the study group was higher than the control group ($P < 0.05$); the difference between the two groups of patients before and after treatment HbA1c, FPG, 2hPG, blood glucose fluctuation amplitude, blood glucose compliance time and insulin dosage were statistically significant ($P < 0.05$), and before treatment is higher than after treatment; the incidence of gestational hypertension, premature rupture of membranes, prolonged labor, preterm infants, hyperbilirubinemia and total newborn adverse events in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum FABP4 level of the study group significantly lower than the control group, pregnancy-associated plasma protein A MoM level was significantly higher than the control group, both were statistically significant ($P < 0.05$). There were 2 cases and 3 cases of hypoglycemia in the study group and the control group, respectively, and the incidence of adverse hair loss was not statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Glibenclamide combined with “double C” regimen can effectively improve blood glucose levels and pregnancy outcomes in GDM patients, and can improve insulin resistance by lowering serum FABP4 levels and increasing PAPP-A levels, which is safe and worthy of clinical application.

Keywords: pregnancy in diabetics; fabp4 protein, human / serum fatty acid binding protein; pregnancy-related plasma protein A

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妇女常见的内分泌疾病, 可导致多种不良妊娠结局^[1]。目前临床上常推荐采用可以精准控制血糖的“双 C”方案, 即动态血糖监测系统和持续皮下胰岛素输注系统监控妊娠血糖^[2-3]。格列本脲可以用于胰岛素抵抗 GDM 患者的治疗^[4]。许多研究表明脂肪酸结合蛋白质 4 (FABP4) 和妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A) 表达水平与糖尿病胰岛素抵抗存在密切联系^[5-6]。故本研究采用格列本脲辅助“双 C”方案治疗高龄 GDM, 探讨其对血清 FABP4 和 PAPP-A 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 12 月于延安大学附属医院收治的 120 例高龄 GDM 患者作为研究对象。按照随机数字表法分为研究组和对照组, 每组 60 例。研究组患者年龄 35 ~ 48 岁, 平均 (39.58 ± 3.87) 岁, 平均体重 (54.28 ± 26.85) kg; 平均体重指数 (21.47 ± 3.98) kg/m²; 平均孕周 (24.571 ± 5.624) 周, 平均糖化血红蛋白 (HbA1c) (8.120 ± 0.620) %; 平均餐后 2 小时血糖 (2 hPG) (9.893 ± 1.322) mmol/L。对照组患者年龄 36 ~ 47 岁, 平均 (38.881 ± 3.952) 岁, 平均体重 (53.893 ± 6.452) kg; 平均体重指数 (21.871 ± 3.573) kg/m²; 平均孕周 (24.364 ± 5.141) 周, 平均 HbA1c (8.011 ± 0.752) %; 平均 2 hPG ($9.783 \pm$

1.653) mmol/L。纳入标准: ①患者年龄 ≥ 35 周岁; ②妊娠 24 ~ 28 周首次进行血糖筛查, 经糖耐量试验确诊为 GDM^[7]; ③患者均经饮食和运动治疗无效; ④无严重心、肝、肺及肾功能不全; ⑤无其他妊娠或糖尿病并发症; ⑥治疗过程中依从性良好。排除标准: ①对研究药物过敏者; ②有严重精神疾病者; ③合并高血压、高血脂、心脏病、肝病、肾病或免疫系统疾病者。两组患者的年龄、体重、孕周及血糖水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。患者均签署知情同意书, 本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

对照组采用“双 C”疗法进行治疗, 将生物合成人胰岛素注射液全天用量的 50% 作为基础量分段输注, 将剩余 50% 平均分配成 3 份于三餐前输注, 并采用动态血糖监测系统连续监测患者 3 d 空腹及三餐后 2 hPG 水平变化, 根据监测结果随时调整胰岛素用量。

研究组在对照组治疗基础上餐前口服格列本脲片 (H14020780, 山西云鹏制药有限公司) 治疗, 3 次/d, 2.5 mg/次。

1.3 观察指标及评价标准

比较两组患者治疗前及治疗 2 周后的血糖水平, 包括 HbA1c、FPG、2 hPG、血糖波动幅度及血糖达标时间。比较两组患者妊娠情况及母体指标, 包括妊娠期高血压、羊水过多、新生儿窒息、产程延长及剖宫产等; 比较两组的新生儿指标, 包括早产儿、巨大儿、

高胆红素血症、新生儿窒息及新生儿死胎。比较两组患者的用药安全性,记录患者用药后的不良反应发生情况,包括低血糖、肝肾功能异常等。比较两种患者血清 FABP4、PAPP-A 表达水平,分别于治疗前和治疗 2 周后于清晨采取空腹静脉血 10 ml, 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液,使用全自动化学发光免疫分析仪(美国贝克曼有限公司生产)采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 FABP4、PAPP-A 水平。分别以对应标准品浓度的响应值为纵坐标,以标准品浓度为横坐标,绘制标准曲线,根据标准曲线回归方程计算各样品浓度,所有操作严格按照试剂盒说明书进行,FABP4 和 PAPP-A 试剂盒均购自上海盖宁生物有限公司。采用 Life Cycle 软件计算 PAPP-A 的校正中位数倍数。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用 t 检验或配对 t 检验;计数资料以率 (%) 或构成比表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖控制情况及胰岛素用量比较

两组患者治疗后 HbA1c、FPG、2 hPG、血糖波动幅度、血糖达标时间及胰岛素平均用量比较,差异有统计学意义 ($t = 3.832、6.248、2.829、4.475、7.717$ 和 $10.328, P = 0.000、0.000、0.005、0.000、0.000$ 和 0.000), 研究组低于对照组。两组患者治疗前与治疗后 HbA1c、FPG、2 hPG、血糖波动幅度、血糖达标时间及胰岛素平均用量比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗前高于治疗后。见表 1。

2.2 两组患者妊娠及产程指标比较

研究组患者妊娠期高血压、产程延长比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组妊娠高血压低于对照组,产程较对照组缩短。见表 2。

2.3 两组新生儿不良事件比较

两组的早产儿、高胆红素血症及总发生率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组低于对照组,见表 3。

表 1 两组血糖控制情况及胰岛素用量比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	HbA1c/%		t 值	P 值	FPG/(mmol/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	8.121 \pm 0.622	5.622 \pm 0.871	18.127	0.000	8.253 \pm 0.952	6.032 \pm 0.78	13.990	0.000
对照组	8.011 \pm 0.751	6.252 \pm 0.931	11.411	0.000	8.262 \pm 0.861	6.871 \pm 0.690	9.765	0.000
组别	2 hPG/(mmol/L)		t 值	P 值	血糖波动幅度/(mmol/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	10.360 \pm 1.32	8.691 \pm 1.390	6.748	0.000	8.690 \pm 2.310	5.890 \pm 1.980	7.129	0.000
对照组	10.290 \pm 1.250	9.381 \pm 1.281	4.128	0.000	8.580 \pm 2.150	7.520 \pm 2.010	2.790	0.006
组别	血糖达标时间/d		t 值	P 值	胰岛素平均用量 [u/(kg·d)]		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
研究组	8.151 \pm 1.360	4.351 \pm 1.141	16.587	0.000	1.252 \pm 0.141	0.511 \pm 0.090	34.440	0.000
对照组	8.021 \pm 1.252	6.080 \pm 1.311	8.299	0.000	1.282 \pm 0.171	0.711 \pm 0.120	21.218	0.000

表 2 两组妊娠及产程指标比较 [$n = 60, \text{例}(\%)$]

组别	妊娠期高血压	羊水过多	胎膜早破	产程延长	剖宫产
研究组	3 (5.00)	4 (6.67)	1 (1.67)	1 (1.67)	14 (23.33)
对照组	11 (18.33)	7 (11.67)	7 (11.67)	8 (13.33)	15 (25.00)
χ^2 值	3.960	0.400	3.348	4.324	0.045
P 值	0.046	0.527	0.067	0.038	0.831

2.4 两组患者不良反应发生率比较

研究组和对照组治疗后分别有 2 和 3 例发生低血糖, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.209$, $P=0.648$), 且两组患者在用药期间均未出现肝、肾功能异常。

2.5 两组患者血清 FABP4、PAPP-A 中位数倍数比较

研究组患者治疗前后血清 FABP4、PAPP-A 中位数倍数比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=12.151$

和 9.062, 均 $P=0.000$); 对照组患者治疗前后血清 FABP4、PAPP-A 中位数倍数比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=7.819$ 和 3.594, 均 $P=0.000$), 两组患者治疗后血清 FABP4 水平较治疗前下降, PAPP-A 中位数倍数较治疗前增加 ($P<0.05$)。两组患者治疗后血清 FABP4、PAPP-A 中位数倍数比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 研究组血清 FABP4 较对照组低, PAPP-A 中位数倍数较对照组高。见表 4。

表 3 两组新生儿指标比较 ($n=60$, %)

组别	早产儿	巨大儿	高胆红素血症	新生儿窒息	新生儿死胎	总发生率
研究组	1.67	3.33	11.67	1.67	0.00	18.34
对照组	13.33	11.67	30.00	11.67	3.33	70.00
χ^2 值	4.324	1.922	6.114	3.348	2.034	32.475
P 值	0.038	0.166	0.013	0.067	0.154	0.000

表 4 两组血清 FABP4、PAPP-A 中位数倍数比较 ($n=60$, $\bar{x} \pm s$)

组别	血清 FABP4/ ($\mu\text{g/L}$)		PAPP-A 中位数倍数	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	28.650 \pm 5.320	17.251 \pm 4.950 [†]	0.871 \pm 0.210	1.262 \pm 0.260 [†]
对照组	27.990 \pm 5.590	20.242 \pm 5.260 [†]	0.851 \pm 0.230	0.981 \pm 0.160 [†]
t 值	0.662	3.207	0.497	7.104
P 值	0.509	0.000	0.620	0.000

注: † 与治疗前比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

胰岛素作为 GDM 的首选治疗方案, 临床疗效确切, 安全性高^[8]。持续皮下胰岛素输注系统持续皮下胰岛素输注与传统胰岛素注射相比, 降糖效更加稳定。但由于随着孕周的增加, 孕妇容易出现胰岛素抵抗, 使得胰岛素治疗效果不佳^[9-10]。格列苯脲可通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素发挥降糖作用, 与胰岛素联合应用可减少胰岛素用量, 改善妊娠结局^[11]。

本研究结果表明, 联合使用格列苯脲胰岛素用量更少、血糖达标持续时间更长, 说明加入格列苯脲可以改善患者胰岛素抵抗, 减少胰岛素用量。周晓媚等^[12]采用格列苯脲联合胰岛素治疗 GDM, 发现试验组孕妇胰岛素使用量 (10.5 ± 3.18) u/d 低于对照组 (30.25 ± 3.28) u/d, 两者比较有差异, 与本文结果相一致。本文研究结果提示, 研究组在妊娠期高血压、

产程延长、胎膜早破、新生儿早产、高胆红素血症及总不良事件发生率较对照组低, 提示联合治疗在改善妊娠结局方面同样存在优势。治疗期间两组低血糖和肝肾不良事件相近, 表明加入格列苯脲后安全性和耐受性良好。

FABP4 也被称为脂肪型脂肪酸结合蛋白质, 研究证明 FABP4 具有调节体内脂质分布代谢和改善胰岛素敏感性作用^[13]。马吉红等^[14]研究表明 GDM 患者血清 FABP4 表达水平高于正常妊娠妇女, 且其表达水平与胰岛素抵抗指数呈正相关, 提示 FABP4 与人体糖代谢紊乱存在密切联系。本研究结果显示, 研究组治疗后血清 FABP4 水平下降程度较对照组低, 主要是由于格列苯脲可作用于胰岛 β 细胞上钙离子通道, 刺激胰岛 β 细胞分泌释放胰岛素, 减慢肝脏对于胰岛素的清除, 从而提高机体对胰岛素的敏感性, 降低血清 FABP4 表达水平。

PAPP-A 对受精卵着床、胚胎发育、妊娠维持及胎儿生长具有重要作用。PAPP-A 可以水解胰岛素样生长因子结合蛋白,减少胰岛素样生长因子 1 与胰岛素样生长因子结合蛋白之间的结合力,增加游离胰岛素样生长因子 1 释放量,而游离胰岛素样生长因子 1 可以促进机体糖代谢和增加胰岛素敏感性。故低 PAPP-A 水平会使机体产生胰岛素抵抗,促进 GDM 发生和发展^[15-16]。由于 PAPP-A 血清水平会随孕妇年龄、胎儿数量、孕周等不同而产生变化,故本研究以中位数倍数表示 PAPP-A 水平,以便于数据统计和比较。本研究结果表明格列苯脲治疗 GDM 可以降低患者 PAPP-A 水平,可能是因为磺酰脲类口服降糖药格列苯脲具有较高的血清蛋白结合率,可以改善机体三大营养物质代谢紊乱和胰岛素抵抗,增加机体对于胰岛素的敏感性,提高 PAPP-A 水平。

综上所述,格列本脲联合“双C”方案可有效改善 GDM 患者血糖水平和妊娠结局,提高机体胰岛素敏感性,降低血清 FABP4 水平,升高 PAPP-A 水平,减少胰岛素用量和治疗成本。

参 考 文 献:

- [1] DAMM P, HOUSHMAND-OERGAARD A, KELSTRUP L, et al. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7): 1396-1399.
- [2] HERNANDEZ T L, van PELT R E, ANDERSON M A, et al. Women with gestational diabetes mellitus randomized to a higher-complex carbohydrate/low-fat diet manifest lower adipose tissue insulin resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1): 39-42.
- [3] 李娜,李飞.“双C”疗法联合维生素 D 治疗高龄妊娠糖尿病孕妇的疗效观察[J]. *医学临床研究*, 2016, 45(1): 97-99.
- [4] NARDOTTO G H B, COELHO E B, PAIVA C E, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus in patients on treatment with glibenclamide and metformin on carvedilol enantiomers metabolism[J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2017, 57(6): 760-769.
- [5] BØTKJÆR JA, BORGBO T, KLØVERPRIS S, et al. Effect of pregnancy-associated plasma protein-A single-nucleotide polymorphisms on the level and activity of and the hormone profile in fluid from normal human small antral follicles[J]. *Fertility and Sterility*, 2016, 106(7): 1778-1786.
- [6] CIGNINI P, SAVASTA L M, GULINO F A, et al. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study[J]. *Archives of Gynecology & Obstetrics*, 2016, 293(6): 1227-1233.
- [7] 杨慧霞.妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)(一)[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 8(8): 489-498.
- [8] SCHOENAKER D A, MISHRA G D, CALLAWAY L K, et al. The role of energy, nutrients, foods, and dietary patterns in the development of gestational diabetes mellitus: a systematic review of observational studies[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1): 16-23.
- [9] 司天梅,苏允爱.妊娠期和哺乳期女性及育龄人群精神药物用药原则[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(2): 91-93.
- [10] 邵爽,白苗娜,范绪,等.妊娠期糖尿病采用胰岛素泵皮下注射和多次胰岛素皮下注射治疗的临床价值解析[J]. *重庆医学*, 2017, 20(A01): 296-297.
- [11] MITRA B, MANSOOREH S, TAYYEBEH G, et al. Comparison of glibenclamide and insulin on neonatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes[J]. *International Journal of Preventive Medicine*, 2016, 7(1): 88-93.
- [12] 周晓媚,何小红,南李.格列苯脲联合胰岛素对妊娠糖尿病的临床疗效与安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 11(2): 117-119.
- [13] SCHROEDER F, MCINTOSH A L, MARTIN G G, et al. Fatty acid binding protein-1 (FABP1) and the human FABP1 T94A variant: roles in the endocannabinoid system and dyslipidemias[J]. *Lipids*, 2016, 51(6): 1-22.
- [14] 马吉红,张芳,郭翠梅,等.血清 FABP4、FGF21、Nesfatin-1 与妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗的关系[J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(11): 1162-1165.
- [15] CHEUK Q K, LO T K, WONG S F, et al. Association between pregnancy-associated plasma protein-A levels in the first trimester and gestational diabetes mellitus in Chinese women[J]. *Hong Kong Med J*, 2016, 22(1): 30-38.
- [16] 肖笛,王晨虹,许燕滨,等.早孕期母体血清中妊娠相关血浆蛋白 A 水平与妊娠期糖尿病的相关性及预测价值研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(6): 446-450.

(李科 编辑)

本文引用格式:魏建勋,惠旭东,李彦荣.格列苯脲辅助“双C”方案对高龄妊娠糖尿病患者血清 FABP4、PAPP-A 表达的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4): 101-105.