

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.02.017

文章编号: 1005-8982(2016)02-0076-04

临床论著

盐酸二甲双胍与门冬胰岛素联合治疗对妊娠期糖尿病孕妇血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及母婴结局的影响

唐国珍, 张小霞, 谭爱香, 马俊如, 谢江燕, 余小利
(成都医学院第一附属医院 产科, 四川 成都 610500)

摘要: **目的** 探讨盐酸二甲双胍与门冬胰岛素联合治疗对妊娠期糖尿病孕妇血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及母婴结局的影响, 为临床治疗提供一定依据。 **方法** 回顾性分析 90 例符合纳入标准的妊娠期糖尿病(GDM)孕妇, 按治疗方法分为对照组 43 例与观察组 47 例。两组患者均给予饮食控制与运动疗法等常规治疗, 对照组于常规治疗基础上给予门冬胰岛素治疗, 观察组在常规治疗基础上给予盐酸二甲双胍联合门冬胰岛素治疗。记录并比较两组患者血糖指标、血清胱抑素 C(Cys C)与同型半胱氨酸(HCY)水平及母婴结局。 **结果** 两组治疗后 FPG、1 hPG、2 hPG 与 HbA1c 较治疗前均显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后 FPG、1 hPG、2 hPG 与 HbA1c 均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后 Cys C 与 HCY 水平较治疗前均显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后 Cys C 与 HCY 水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组妊娠高血压病、羊水过多、早产及剖宫产发生率分别为 10.6%、12.8%、0.0%及 14.9%, 均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组低血糖与蛋白尿等发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组新生儿黄疸与巨大儿发生率分别为 10.6%与 8.5%, 均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。 **结论** 盐酸二甲双胍联合门冬胰岛素治疗 GDM, 可以较好地控制血糖水平, 降低血清 Cys C 与 HCY 水平, 并显著改善母婴结局, 值得临床上进一步研究和推广。

关键词: 盐酸二甲双胍; 门冬胰岛素; 妊娠糖尿病; 胱抑素 C; 同型半胱氨酸、母婴结局

中图分类号: R714.25

文献标识码: A

Effects of Deltamine in combination with insulin aspart on levels of cystatin C and homocystein in patients with gestational diabetes mellitus and maternal and neonatal outcomes

Guo-zhen Tang, Xiao-xia Zhang, Ai-xiang Tan, Jun-ru Ma, Jiang-yan Xie, Xiao-li Yu
(Department of Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effects of Deltamine in combination with insulin aspart on the levels of cystatin C (Cys C) and homocystein (HCY) in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and maternal and neonatal outcomes. **Methods** Ninety cases of GDM meeting the inclusion criteria were collected and retrospectively analyzed. The patients were divided into control group ($n = 43$) and observation group ($n = 47$). Besides conventional treatments, the control group was treated with insulin aspart, and the observation group was treated with Deltamine in combination with insulin aspart. Then, the glucose-related indices, serum levels of Cys C and HCY and maternal and neonatal outcomes of the 2 groups were observed and compared. **Results** Fasting plasma glucose (FPG), 1-hour plasma glucose (1 hPG), 2-hour plasma glucose (2 hPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) significantly decreased in both groups after treatments ($P < 0.05$). In comparison with the control group, FPG, 1 hPG, 2 hPG and HbA1c of the observation group were

statistically lower ($P < 0.05$). Serum levels of Cys C and HCY significantly decreased in both groups after treatment ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of Cys C and HCY of the observation group were statistically lower than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence of pregnancy-induced hypertension, hydramnion, premature birth and caesarean in the observation group was 10.6%, 12.8%, 0.0% and 14.9% respectively, which was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of icterus neonatorum and giant baby in the observation was 10.6% and 8.5% respectively, which was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Treatments of Deltamine in combination with insulin aspart could effectively control blood glucose level, decrease serum levels of Cys C and HCY in patients with GDM and improve maternal and neonatal outcomes.

Keywords: Deltamine; insulin aspart; cystatin C; homocystein; maternal and neonatal outcomes; gestational diabetes mellitus

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 在产科较为常见,是指妊娠前没有糖尿病或糖耐量异常,但在妊娠期首次发现或发生的糖尿病或糖耐量异常的病症,GDM 发病率为 1% ~ 14%^[1-2]。对于孕产妇而言,孕期血糖若未控制则会出现高血压、羊水过多、酮症酸中毒等并发症,早产的概率也会明显增多^[3]。对于胎儿而言,GDM 使孕产妇子宫内代谢环境改变并使得围生儿并发症发病率显著升高,胎儿出生后在婴幼儿期的智力发育将受到影响甚至引起青春期肥胖^[4]。血糖控制是 GDM 治疗的关键因素,探索较为有效的 GDM 治疗方法,这对于以最大限度地降低对 GDM 母婴的身心危害具有重要意义。目前胰岛素已经用于 GDM 治疗并且取得较好的疗效,然而单一的药物往往不能取得较好的疗效,尤其是对于胰岛素抵抗人群^[5]。盐酸二甲双胍是一种胰岛素增敏剂,其在 GDM 中的应用较少,关于其应用效果尚存在争议。本研究回顾性分析成都医学院第一附属医院采用盐酸二甲双胍联合门冬胰岛素治疗 GDM 疗效及对 GDM 孕婴结局的影响,为临床提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 1 月 -2014 年 12 月本院诊治的 90 例 GDM 患者,所有孕妇均在入院后临床检查,符合妊娠期糖尿病诊断标准^[6]: 孕妇空腹、服糖 1 h 和 2 h 血糖值分别为 5.1、10.0 和 8.5 mmol/L,任何一项血糖值达到或超过上述界值则诊断为 GDM。入选标准: 饮食控制及运动疗法等常规方法血糖控制效果不理想,需药物治疗;患者均为单胎。排除标准: 心、肺、脑、肝与肾等严重脏器疾病、遗传疾病或者其他内分泌性疾病;患者拒绝药物治疗。按治疗方法将患者分为对照组 43 例与观察组 47 例。对照组年龄

21~42 岁,平均(28.6 ± 6.2)岁,平均产次(1.6 ± 0.3)次,孕周 24~39 周,平均(33.6 ± 7.9)周;观察组患者 47 例,观察组年龄 22~39 岁,平均(28.2 ± 5.8)岁,平均产次(1.3 ± 0.5)次,孕周 24~38 周,平均(33.9 ± 8.1)周。两组 GDM 患者年龄、孕产次、孕周及营养状况等一般临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者均知情同意,自愿参加研究。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 两组 GDM 患者均给予健康教育,饮食控制及运动疗法等常规治疗。对照组在常规治疗基础上给予门冬胰岛素(丹麦诺和诺德公司,国药准字 J20100037)治疗,晚餐前皮下注射,初始剂量 0.2 ~ 0.3 IU(kg/d),以后据血糖水平增减 2 IU。观察组在对照组的基础上加用盐酸二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370)治疗,初始剂量为 0.5 g/次,2 次/d。从服药开始至胎儿出生后结束用药。

1.2.2 观察指标 治疗前与分娩前检测并比较两组孕妇空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 1 h 血糖(1 h plasma glucose, 1 hPG)、餐后 2 h 血糖(2 h plasma glucose, 2 hPG)、糖化血红蛋白 A1c(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) 等血糖相关指标;酶联免疫吸附实验检测同型半胱氨酸(homocystein, HCY),免疫比浊法检测胱抑素 C(Cystatin C, Cys C)试剂盒均购自上海酶联生物耗材有限公司;记录并观察两组孕妇妊娠高血压疾病、低血糖、蛋白尿、子痫前期、羊水过多、早产及剖宫产等孕妇并发症发生状况并比较;记录并观察两组胎儿畸形、巨大儿、分娩新生儿低血糖、新生儿黄疸、新生儿呼吸窘迫等状况并比较。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验比较,计数

资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖相关指标比较

两组治疗后 FPG、1 hPG、2 hPG 与 HbA1c 较治疗前均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 FPG、1 hPG、2 hPG 与 HbA1c 均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后血清 Cys C 与 HCY 水平比较

两组治疗后 Cys C 与 HCY 水平较治疗前均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 Cys C 与 HCY 水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组孕妇并发症发生率比较

观察组妊娠期高血压、羊水过多、早产及剖宫产疾病率分别为 10.6%、12.8%、0.0% 及 14.9%, 均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组低血糖与蛋白尿等发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组胎儿及新生儿情况比较

观察组新生儿黄疸与巨大儿发生率分别为 10.6% 与 8.5%, 均显著低于对照组, 差异有统计学意义

($P < 0.05$)。两组新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫及胎儿畸形等发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 两组血糖相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG/(mmol/L)	1 hPG/(mmol/L)	2 hPG/(mmol/L)	HbA1c/%
对照组 (n=43)				
治疗前	8.73 ± 2.07	14.59 ± 3.86	11.43 ± 2.74	7.7 ± 1.2
治疗后	4.79 ± 0.30 ¹⁾	8.83 ± 0.94 ¹⁾	7.27 ± 0.67 ¹⁾	6.5 ± 0.7 ¹⁾
观察组 (n=47)				
治疗前	8.59 ± 1.96	14.74 ± 3.61	11.29 ± 2.61	7.9 ± 1.1
治疗后	4.07 ± 0.27 ¹⁾²⁾	6.93 ± 0.76 ¹⁾²⁾	5.69 ± 0.58 ¹⁾²⁾	5.4 ± 0.9 ¹⁾²⁾

注: 1) 组内治疗前后比较, $P < 0.05$; 2) 两组组间比较, $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后血清 Cys C 与 HCY 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HC/(μ mol/L)	Cys C/(mg/L)
对照组 (n=43)		
治疗前	14.7 ± 4.9	1.37 ± 0.32
治疗后	10.1 ± 2.6 ¹⁾	0.94 ± 0.19 ¹⁾
观察组 (n=47)		
治疗前	14.2 ± 5.3	1.34 ± 0.36
治疗后	8.2 ± 2.8 ¹⁾²⁾	0.73 ± 0.18 ¹⁾²⁾

注: 1) 组内治疗前后比较, $P < 0.05$; 2) 两组组间比较, $P < 0.05$

表 3 两组孕妇并发症发生率比较 例 (%)

组别	妊娠期高血压疾病	低血糖	蛋白尿	羊水过多	早产	剖宫产
对照组 (n=43)	13 (30.2)	5 (11.6)	6 (14.0)	14 (32.6)	6 (14.0)	15 (34.9)
观察组 (n=47)	5 (10.6)	3 (6.38)	1 (2.1)	6 (12.8)	0 (0.0)	7 (14.9)
χ^2 值	5.39	0.25	2.88	5.09	4.96	4.86
P 值	0.020	0.615	0.089	0.024	0.026	0.028

表 4 两组胎儿及新生儿情况比较 例 (%)

组别	巨大儿	新生儿低血糖	新生儿黄疸	新生儿呼吸窘迫
对照组 (n=43)	14 (32.6)	5 (11.6)	14 (32.6)	7 (16.3)
观察组 (n=47)	4 (8.5) [†]	3 (6.4)	5 (10.6) [†]	2 (4.26)
χ^2 值	6.68	0.25	6.48	2.39

注: † 与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

妊娠期糖尿病是因为绝对或相对胰岛素分泌不足导致的糖代谢紊乱、继发脂肪和蛋白质代谢障碍以及多种急慢性并发症的临床综合征。GDM 可使妊娠期高血压疾病、羊水过多、酮症酸中毒、泌尿系统

感染及胎儿窘迫等并发症发生率显著增加^[1]。研究显示, GDM 严重威胁母婴健康, 不仅容易导致孕妇死亡, 也易引起胎儿窘迫甚至胎死宫内^[2]。大多数学者认为, 胎儿并发症主要是由于高血糖引起, 因此血糖控制是 GDM 治疗的关键, 早期干预治疗 GDM 可明显降低对母婴的影响并改善妊娠期糖尿病的预后。尽管饮食控制与运动疗法在 GDM 治疗中取得一定疗效, 但是部分患者仍然疗效欠佳, 此外由于各方面原因, 单纯饮食与运动疗法在实施过程中难度较大, 所以 GDM 患者往往需要进行药物治疗^[3]。探索较为可靠的 GDM 治疗方案对于孕妇母婴生命健康意义重大。

胰岛素可以促进机体组织对血液中的葡萄糖的

摄取与利用,并同时抑制人体内糖原分解与糖异生,使机体血糖降低。研究显示,胰岛素治疗可以较好地控制糖尿病患者血糖水平,并减少 GDM 患者因高血糖而导致的母婴高危并发症,是一种较为可靠的 GDM 治疗药物^[9]。门冬胰岛素是胰岛素中 28 位的脯氨酸被门冬氨酸替代而形成的人工胰岛素,其活性与天然胰岛素相同,但是吸收更为迅速,对餐后血糖控制更好,低血糖发生率更低^[10]。门冬胰岛素在 GDM 治疗中取得一定疗效,然而 GDM 患者多因为胰岛素抵抗而疗效降低,往往需要联合胰岛素增敏剂^[9]。盐酸二甲双胍是一种口服降糖药,通过延缓葡萄糖摄取,增加组织胰岛素敏感性与利用率等多种机制降低血糖。目前,关于盐酸二甲双胍与门冬胰岛素联合治疗 GDM 的报道较少。本研究中,观察组采用盐酸二甲双胍联合门冬胰岛素治疗 GDM,患者血糖控制效果显著优于对照组门冬胰岛素治疗患者。这主要是因为二甲双胍可显著增加胰岛素敏感性,配合胰岛素治疗则可以从多个方面协同控制血糖水平^[11]。GDM 母婴结局决定于血糖控制水平,而良好的血糖控制可以减少母婴并发症的发生。本研究中,观察组妊娠期高血压疾病、羊水过多、早产及剖宫产率均显著低于对照组,这也从另一个方面说明盐酸二甲双胍与门冬胰岛素治疗 GDM 血糖控制较好,从而较好地改善母婴预后。

同型半胱氨酸(HCY)是蛋氨酸的代谢中间产物,主要作用是维持体内含硫氨基酸的动态平衡。GDM 患者体内高血糖可引起过度排尿,而过度排尿会导致水溶性 B 族维生素与叶酸的流失,后者可以引起 HCY 的升高^[12]。有研究报道,HCY 升高可进一步促进血糖升高与胰岛素的敏感性下降,其与 GDM 的发生、发展及不良母婴结局密切相关^[13]。胱抑素 C(Cys C)可以引起炎症因子水平的升高,参与 GDM 血管损害。此外,在 GDM 发生发展过程中,可以抑制 HCY 的分解酶,从而促使 HCY 的升高,并且可能通过多种机制协同损害 GDM 患者微血管^[14]。血清 HCY 与 Cys C 已经成为 GDM 疗效与妊娠结局的重要判断指标^[15]。本研究中,观察组 GDM 患者治疗后血清 HCY 与 Cys C 水平均显著低于对照组,这也可能是盐酸二甲双胍与门冬胰岛素联合治疗在改善 GDM 患者母婴预后较好的重要原因之一^[16]。血糖控制与 Cys C 降低可能是盐酸二甲双胍与门冬胰岛素联合

治疗 GDM 导致 HCY 降低的两个重要原因,然而关于联合治疗如何降低 Cys C 水平尚需进一步研究。

综上所述,盐酸二甲双胍与门冬胰岛素联合治疗是 GDM 的有效药物治疗方案,可以较好地控制 GDM 患者血糖,改善母婴预后,降低其血清 HCY 与 Cys C 水平,值得进一步临床研究。

参 考 文 献:

- [1] 左婵. 妊娠期糖尿病发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(6): 912-914.
- [2] 李国娟, 郭慧, 李晶, 等. 强化生活方式干预有利于妊娠糖尿病妇女的体质量控制[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(12): 72-74.
- [3] Ben HA, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2004, 21(2): 103-113.
- [4] Valizadeh M, Alavi N, Mazloomzadeh S, et al. The risk factors and incidence of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes[J]. Int J Endocrinol Metab, 2015, 13(2): DOI: 10.5812/ijem.21696.
- [5] 张惠洁, 陈凤玲. 妊娠糖尿病的药物疗法进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2011, 31(2): 97-99.
- [6] 李雪姣, 陈淑琴, 祁珮, 等. 基于 IADPSG 新诊断标准的妊娠期糖尿病筛查结果分析[J]. 山东医药, 2014(38): 65-67.
- [7] 魏宝霞, 刘晓梅, 徐晓华, 等. 妊娠期糖尿病的治疗对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(34): 5300-5301.
- [8] 杨生. 妊娠糖尿病患者 C- 反应蛋白及脂联素水平变化与胰岛素抵抗相关性的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(23): 2938-2940.
- [9] 李伟. 妊娠糖尿病的治疗进展[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(8): 858-863.
- [10] 彭永德, 陈兵, 庄晓明, 等. 人胰岛素血糖控制不佳患者改用双时相门冬胰岛素 30 的治疗结果—A1chieve 国际多中心观察性研究中国亚组结果[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(9): 740-745.
- [11] 李琼, 李一梅, 谢波, 等. 阿卡波糖与二甲双胍治疗糖尿病前期疗效的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2015(3): 304-311.
- [12] 孙亚惠. 妊娠糖尿病合并妊娠高血压患者血清高敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸水平的变化[J]. 西部医学, 2014, 26(5): 585-586.
- [13] 康省, 苏珂, 龙艳, 等. 妊娠糖尿病患者同型半胱氨酸与胰岛素抵抗、胱抑素 C 及叶酸水平的相关性[J]. 广东医学, 2014(10): 1558-1559.
- [14] 陈小娟, 高飞, 杨红玲, 等. 同型半胱氨酸和胱抑素 C 与妊娠糖尿病的关系[J]. 中国全科医学, 2012, 15(6): 668-669.
- [15] 胡璟, 苏珂, 彭鹰, 等. 血清同型半胱氨酸和胱抑素 C 与妊娠糖尿病的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(12): 1616-1617.
- [16] 叶芳青, 孙袁, 蒋小亚, 等. 孕妇血浆叶酸、维生素 B12 和同型半胱氨酸水平测定及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(16): 2230-2232.

(张西倩 编辑)