

地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病 对患者疾病相关因子水平及母婴结局的影响

高成珍¹, 曹媛媛¹, 赵建春¹, 王春雷^{2*}

(1. 盐城市第一人民医院产科; 2. 盐城市第一人民医院内分泌科, 江苏 盐城 224006)

【摘要】目的 探究地特胰岛素联合门冬胰岛素对妊娠期糖尿病患者血糖、胰岛功能及血清同型半胱氨酸(Hcy)、瘦素(Leptin)、脂联素(ADP)水平的影响。**方法** 选取2019年4月至2022年4月盐城市第一人民医院收治的86例妊娠期糖尿病患者,根据随机数字表法将患者分为对照组(43例)和观察组(43例)。对照组患者皮下注射门冬胰岛素注射液治疗,观察组患者在对照组治疗的基础上皮下注射地特胰岛素治疗,两组患者均于治疗2周后评估疗效,且均用药至胎儿出生。比较两组患者治疗前与治疗2周后血糖指标、胰岛素功能指标及血清Hcy、Leptin、ADP水平;统计两组不良母婴结局。**结果** 与治疗前比,治疗2周后两组患者空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹胰岛素(FINS)及血清Hcy、Leptin水平均降低,且观察组低于对照组;与治疗前比,治疗2周后两组患者血清ADP水平均升高,观察组高于对照组;治疗后观察组胎膜早破、妊娠期高血压、羊水过多、早产儿、巨大儿发生率均低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 地特胰岛素、门冬胰岛素联合治疗妊娠期糖尿病,可以有效降低患者血糖,改善胰岛细胞功能,调节各项代谢指标水平,同时可减少不良母婴结局,保证母婴安全。

【关键词】 妊娠期糖尿病;地特胰岛素;门冬胰岛素;糖代谢;胰岛素;母婴结局

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.15.0067.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.15.021

妊娠期糖尿病是指患者妊娠期初次确诊为糖尿病或糖耐量异常,是妊娠期常见并发症之一,其发病机制尚未完全明确,通常与胰岛素分泌不足、血糖过高有关,如果妊娠期糖尿病患者血糖水平控制不佳,可能会对分娩产生影响。目前,妊娠期糖尿病主要通过补充外源性胰岛素进行治疗,其中门冬胰岛素是临床上一种常用的短效胰岛素制剂,但由于妊娠期糖尿病患者机体内胰岛素作用敏感性下降,仅仅通过增加胰岛素剂量难以解决这一问题,还会导致血糖控制难度增大,同时也会增加机体胰岛素抵抗程度^[1]。地特胰岛素是一种治疗糖尿病的新型胰岛素类药物,受众群体广泛,该药物可以降低血糖,药物释放均匀,且降糖作用平稳,持续时间可长达24h,作用时间长,更有利于维持血糖稳定^[2]。基于此,本研究旨在探讨地特胰岛素、门冬胰岛素联合治疗对妊娠期糖尿病患者的影响,现将研究结果详细报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年4月至2022年4月盐城市第一人民医院收治的妊娠期糖尿病患者86例,根据随机数字表法将患者分为对照组(43例)和观察组(43例)。对照组患者孕周24~39周,平均 (31.99 ± 3.57)

周;初产妇32例,经产妇11例;年龄20~36岁,平均 (28.36 ± 3.34) 岁。观察组患者孕周23~38周,平均 (31.86 ± 3.49) 周;初产妇29例,经产妇14例;年龄21~37岁,平均 (28.04 ± 3.27) 岁。两组患者孕周、初/经产妇、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间可比。纳入标准:符合《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》^[3]中的诊断标准;对地特胰岛素、门冬胰岛素不存在相关禁忌者;孕前无糖尿病病史者。排除标准:伴有遗传性疾病、血液系统或免疫系统严重疾病者;系统孕产检查不合格者等。本研究已经院内医学伦理委员会批准,患者及其家属已熟知治疗方案、不良反应,并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者入院后均指导其进行常规运动训练,为患者提供合理的饮食方案,为患者讲解妊娠期糖尿病知识。给予对照组患者皮下注射门冬胰岛素注射液[诺和诺德(中国)制药有限公司,国药准字S20153001,规格:3mL:300IU],三餐前注射,起始剂量 $0.2\sim 0.3\text{ IU}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,监测患者血糖水平,调节用量直至血糖控制达标。观察组患者皮下注射门冬胰岛素注射液,剂量同对照组,并在其基础上,于每晚睡前,皮下注射地特胰岛素注射液(Novo Nordisk A/S,注

作者简介: 高成珍,博士研究生,副主任医师,研究方向:高危妊娠相关临床研究。

通信作者: 王春雷,硕士研究生,副主任医师,研究方向:内分泌科相关临床研究。E-mail: wclntu@163.com

册证号 S20140042, 规格: 3 mL : 300 IU], 起始剂量为 0.2~0.3 IU/(kg·d), 监测患者血糖水平, 调节用量直至血糖控制达标。两组血糖控制目标均为: 空腹血糖 (FPG) ≤5.3 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (2 h PG) ≤6.7 mmol/L。两组患者均于治疗 2 周后进行疗效评价, 并连续给药至胎儿出生结束。

1.3 观察指标 ①血糖和胰岛功能。于治疗前、治疗 2 周后采集两组患者的空腹静脉血 5 mL 与餐后 2 h 静脉血 3 mL, 以 3 500 r/min 转速离心 10 min, 分离血清, 采用血糖仪 (北京怡成生物电子技术股份有限公司, 型号: JPS-5) 测定 FPG、2 h PG 水平, 采用放射免疫法测定空腹胰岛素 (FINS), 用糖化血红蛋白仪 (三诺生物传感股份有限公司, 型号:A1CNow Self Check) 检测糖化血红蛋白 (HbA_{1c})。②血清同型半胱氨酸 (Hcy)、瘦素 (Leptin)、脂联素 (ADP) 水平。血样采集和血清制备方法同①, 采用酶联免疫吸附法检测患者血清同型半胱氨酸 (Hcy)、瘦素 (Leptin)、脂联素 (ADP) 水平。③不良母婴结局。统计两组胎膜早破、妊娠期高血压、羊水过多、早产儿、新生儿低血糖、巨大儿、胎儿生长受限等发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计学软件分析数据, 计量资料符合正态分布且方差齐, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 *t* 检验; 计数资料以 [例 (%)] 表示, 行 χ^2 检验。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖和胰岛功能水平比较 相比治疗前, 治疗 2 周后两组患者 FPG、2 h PG、HbA_{1c}、FINS 水平均降低, 且观察组降低幅度更大, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 1。

2.2 两组患者血清 Hcy、Leptin、ADP 水平比较 相比治疗前, 治疗 2 周后两组患者血清 Hcy、Leptin 水平均显著降低, 且观察组降低幅度更大; 血清 ADP 水平均显著升高, 且观察组升高幅度更大, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 2。

2.3 两组患者不良母婴结局比较 治疗后观察组胎膜早破、妊娠期高血压、羊水过多、早产儿、巨大儿等发生率均显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 3。

3 讨论

正常孕妇随着孕周增加体内各种激素水平会发生较大变化, 导致机体胰岛素负荷逐渐增加, 同时分泌大量激素, 拮抗胰岛素分泌, 最终导致孕妇血糖代谢紊乱, 形成妊娠期糖尿病。妊娠期糖尿病会引发患者体质量超重、过度肥胖、高血压等一系列临床症状, 使剖宫产、巨大儿、新生儿窒息等不良结局发生率升高, 对患者身体健康造成极大威胁。门冬胰岛素注射液是临床常用的人工胰岛素, 经皮

表 1 两组患者血糖和胰岛功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG(mmol/L)		2 h PG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)		FINS(mIU/L)	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
对照组	43	8.73±1.01	6.14±0.93*	14.24±1.41	10.42±1.38*	8.11±0.69	6.07±0.43*	17.01±5.12	9.54±3.21*
观察组	43	8.81±1.31	4.33±0.61*	14.18±1.51	8.11±1.26*	8.07±0.61	5.11±0.51*	16.12±5.15	7.32±3.18*
<i>t</i> 值		0.317	10.672	0.190	8.106	0.285	9.437	0.804	3.222
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P*<0.05。FPG: 空腹血糖; 2 h PG: 餐后 2 h 血糖; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; FINS: 空腹胰岛素。

表 2 两组患者血清 Hcy、Leptin、ADP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy(μmol/L)		Leptin(ng/mL)		ADP(mg/L)	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
对照组	43	14.29±2.15	10.61±1.83*	5.96±1.03	4.47±0.69*	24.01±5.09	51.34±8.82*
观察组	43	13.91±2.28	7.55±1.52*	6.01±1.14	3.23±0.45*	24.78±5.48	56.13±9.11*
<i>t</i> 值		0.795	8.435	0.213	9.871	0.675	2.477
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P*<0.05。Hcy: 同型半胱氨酸; Leptin: 瘦素; ADP: 脂联素。

表 3 两组患者不良母婴结局比较 [例 (%)]

组别	例数	胎膜早破	妊娠期高血压	羊水过多	早产儿	新生儿低血糖	巨大儿	胎儿生长受限
对照组	43	10(23.26)	11(25.58)	13(30.23)	13(30.23)	9(20.93)	6(13.95)	4(9.30)
观察组	43	2(4.65)	3(6.98)	4(9.30)	5(11.63)	3(6.98)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2 值		6.198	5.460	5.939	4.497	3.486	4.479	2.360
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

下注射后可迅速吸收进入机体,但是妊娠期糖尿病患者机体多存在胰岛素抵抗现象,造成依从性低下、有效性和安全性欠佳,很难达到满意的疗效。

地特胰岛素属于一种长效胰岛素,常用于治疗糖尿病,其主要作用是降低血糖,其作用机制为在体内形成微粒,从而延长作用时间,使其能够持续降低血糖水平,帮助糖尿病患者减少需要注射胰岛素的次数^[4]。地特胰岛素能够促进机体组织对血液中葡萄糖的摄取和利用,在肝脏中抑制糖原的分解,降低体内血糖效果明显,且具有抑制脂肪酸释放的特性,可以有效减少胰岛素抵抗的发生^[5]。门冬胰岛素其活性与天然胰岛素类似,含有一些化学物质,如多肽、生物碱、皂苷等,这些成分可被机体快速吸收,刺激胰岛细胞分泌胰岛素,增加胰岛素受体数量,提高胰岛素的利用效率,从而降低血糖水平。地特胰岛素可对胰岛β细胞功能进行改善,以此对胰岛素抵抗有效减轻,并模拟人体胰岛素分泌方式,更有利于患者控糖,同时还可以抑制肠道中葡萄糖的吸收,控制血糖升高。两者联合用药,较好地发挥协同效应,更有利于促进妊娠期糖尿病患者正常血糖水平恢复^[6]。本研究中,与对照组比,观察组患者血糖、胰岛素功能相关指标均降低,说明地特胰岛素、门冬胰岛素联合治疗,可明显降低妊娠期糖尿病患者血糖,改善胰岛细胞功能。

血清 Hcy 为蛋氨酸重要代谢中间产物之一,当妊娠期高血压患者处于高血糖状态时,会增加尿排量,过度流失叶酸和 B 族维生素,导致 Hcy 水平异常升高,损伤患者血管病变^[7]。Leptin、ADP 是由脂肪细胞分泌的激素,会对胰岛素的敏感性产生一定影响,患者在发病过程中会对胰岛素的抵抗能力有所增加,使 Leptin 升高,同时也会降低胰岛素敏感性,造成 ADP 水平下降,使病情加重^[8]。地特胰岛素通过结合胰岛素受体,有效调节胰岛素水平及葡萄糖代谢功能,阻断肝糖原异生,改善胰岛素抵抗状态,促进胰岛素分泌,改善机体抗氧化能力,保护患者血管内皮功能^[9]。同时,地特胰岛素通过抑制肝脏及食欲中枢等机制,避免患者体质量增加,促进 Leptin 代谢,提高 Leptin 的敏感性和作用效果,降低血糖和胰岛素水平,进而影响能量代谢和食欲,通过抑制脂肪酸的产生和释放,改善胰岛素抵抗和糖代谢异常,促进 ADP 的分泌与释放^[10]。本研究中,与对照组比,观察组患者血清 Hcy、Leptin 水平降低,血清 ADP 水平升高,提示妊娠期糖尿病患者通过地特胰岛素、门冬胰岛素联合治疗,可有效调节各项代谢指标水平,促使病情转归。

地特胰岛素联合门冬胰岛素联合用药,能将两种药物进行优势互补,门冬胰岛素促使患者的血糖值处于正常状态,改善胰岛素分泌状况,在门冬胰岛素快速起效的

同时,地特胰岛素控制平稳降糖,其独特的结构使得其不会通过胎盘屏障影响胎儿血液循环,两者联用可有效改善患者机体子宫内代谢环境,降低新生儿出生缺陷及妊娠相关并发症或疾病的发生,利于改善分娩结局,确保了母婴安全^[11]。本研究中,与对照组比,治疗后观察组胎膜早破、妊娠期高血压、羊水过多、早产儿、巨大儿发生率均降低,提示妊娠期糖尿病患者通过地特胰岛素、门冬胰岛素联合治疗,可有效改善不良母婴结局,保证母婴安全。

综上,妊娠期糖尿病患者通过地特胰岛素、门冬胰岛素联合治疗,可有效降低糖代谢水平,改善胰岛细胞功能,调节各项代谢指标水平,同时可保证母婴安全,值得进一步加强推广应用。

参考文献

- [1] 胥东,郑皓宇,张慕玲.门冬胰岛素注射液治疗妊娠期糖尿病患者的效果及其机制[J].中国医药导报,2020,17(33):118-121.
- [2] 刘小花,陈玲,杨砺娇.地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病患者的安全性及有效性评价[J].糖尿病新世界,2022,25(17):25-29.
- [3] 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协作组.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.
- [4] 刘丹霞.妊娠合并糖尿病患者采用地特胰岛素的临床治疗效果及对血糖指标的影响[J].临床研究,2020,28(4):76-78.
- [5] 苏勇.门冬胰岛素与地特胰岛素联合用于妊娠期糖尿病治疗中的疗效分析[J].糖尿病新世界,2022,25(4):69-72.
- [6] 王析慧,朱爱玉,张贵峰,等.妊娠期糖尿病采取门冬胰岛素、地特胰岛素联合治疗对血糖控制、睡眠及母婴结局的改善效果[J].糖尿病新世界,2023,26(1):81-84.
- [7] 王晓宁,崔琨.妊娠期糖尿病患者血清 Hcy 含量与糖脂代谢水平的相关性分析[J].中国妇幼保健,2018,33(1):46-48.
- [8] 程梦笑,董莉,张月霞.妊娠期糖尿病患者血清 25(OH)D₃、脂联素、内脂素、瘦素水平变化分析[J].临床和实验医学杂志,2021,20(7):756-759.
- [9] 计静,韩蓁,米阳,等.地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗妊娠合并糖尿病患者的安全性及有效性研究[J].中国糖尿病杂志,2017,25(4):325-329.
- [10] 李蕊,刘怀昌,肖磊,等.门冬胰岛素特充联合地特胰岛素治疗对妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗及胰岛细胞分泌功能的影响[J].中国医学创新,2019,16(19):69-72.
- [11] 王燕枚,张艳艳,黄仁英,等.门冬胰岛素联合地特胰岛素对妊娠期糖尿病患者血糖控制效果及母婴结局的影响[J].药品评价,2022,19(12):745-747.