

胰岛素两种给药方式对高龄妊娠期糖尿病患者相关指标的影响比较^Δ

冯 静*,王新玲,李红艳,霍 琰,刘素新(河北省人民医院产科,石家庄 050051)

中图分类号 R714.256 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)15-2032-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.15.05

摘要 目的:比较多次皮下给予胰岛素与胰岛素泵持续皮下给予胰岛素对高龄妊娠期糖尿病(GDM)患者相关指标的影响。方法:回顾性分析120例高龄GDM患者资料,按用药方式的不同分为A组(60例)和B组(60例)。A组患者给予门冬胰岛素注射液初始剂量0.5 U/(kg·d),根据空腹血糖(FPG)和餐后2 h血糖(2 hPG)调整剂量,于三餐前皮下注射+精蛋白生物合成人胰岛素注射液初始剂量0.5 U/(kg·d),根据FPG和2 hPG调整剂量,每日睡前皮下注射。B组患者给予门冬胰岛素注射液初始剂量0.5 U/(kg·d),加入胰岛素泵,以每日胰岛素总量的40%作为基础泵注量,如血糖控制效果不佳则追加总量的60%,根据FPG和2 hPG调整剂量。两组疗程均为4周。观察两组患者血糖达标时间和胰岛素用量,治疗前后FPG、2 hPG、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素C(Cys-C)水平,患者及新生儿并发症发生情况。结果:B组患者血糖达标时间显著短于A组,胰岛素用量及低血糖、早产、羊水过多、妊娠期高血压发生率均显著低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。B组新生儿呼吸窘迫综合征发生率显著低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$);但两组巨大儿、畸形发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者FPG、2 hPG、HbA_{1c}、Hcy、Cys-C水平均显著低于同组治疗前,且B组显著低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:胰岛素泵持续皮下给予胰岛素在有效控制高龄GDM患者血糖水平、降低胰岛素用量、下调Hcy和Cys-C水平、减少母婴并发症的发生方面均显著优于多次皮下给予胰岛素。

关键词 胰岛素;胰岛素泵;皮下给药;妊娠期糖尿病;血糖;并发症

Comparison of the Effects of 2 Kinds of Administration Routes of Insulin on Related Indexes of Advanced Age Patients with Gestational Diabetes Mellitus

FENG Jing, WANG Xinling, LI Hongyan, HUO Yan, LIU Suxin (Dept. of Obstetrics, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the effects of repeated subcutaneous insulin administration vs. insulin pump continuous subcutaneous administration on related indexes of advanced age patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **METHODS:** In

- Intern Med*, 2015, 6(1): 15-19.
- [2] 周彪,王辉,韩国瑞.丙泊酚和依托咪酯分别复合地佐辛用于老年人无痛胃肠镜检查的比较[J].中国医学创新, 2014, 11(10): 70-71.
- [3] Yağan Ö, Taş N, Küçük A, *et al.* Haemodynamic responses to tracheal intubation using propofol, etomidate and etomidate-propofol combination in anaesthesia induction [J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2015, 7(4): 134-140.
- [4] Du Y, Chen YJ, He B, *et al.* The effects of single-dose etomidate versus propofol on cortisol levels in pediatric patients undergoing urologic surgery: a randomized controlled trial[J]. *Anesth Analg*, 2015, 121(6): 1580-1585.
- [5] 边步荣,薛荣亮,郭宇峰,等.依托咪酯和丙泊酚对老年患者腹腔镜胆囊切除术术后认知功能障碍的影响[J].中国药房, 2015, 26(23): 3244-3245.
- [6] 尹芹芹,高勤,陈斌,等.无痛胃肠镜术后不同年龄患者苏醒与认知恢复调查[J].川北医学院学报, 2012, 27(4): 351-352.
- [7] Aggarwal S, Goyal VK, Chaturvedi SK, *et al.* A comparative study between propofol and etomidate in patients under general anesthesia[J]. *Braz J Anesthesiol*, 2016, 66(3): 237-241.
- [8] 朱宇航,朱昭琼,郑淑文,等.丙泊酚和依托咪酯在胃镜检查中的应用[J].遵义医学院学报, 2013, 36(2): 141-142.
- [9] Canbek O, Ipekcioglu D, Menges OO, *et al.* Comparison of propofol, etomidate, and thiopental in anesthesia for electroconvulsive therapy: a randomized, double-blind clinical trial[J]. *J ECT*, 2015, 31(2): 91-97.
- [10] 李争卫,张少华,王莉.依托咪酯复合丙泊酚在人流术中的临床效果观察[J].山西医科大学学报, 2014, 45(3): 235-236.
- [11] Jiang YH, Ni XQ, Xiong WW, *et al.* Different effects of etomidate and propofol on memory in immature rats[J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125(1): 66-69.

(收稿日期:2016-09-01 修回日期:2017-03-13)

(编辑:陈 宏)

^Δ 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(No.20150584)

* 副主任医师,硕士。研究方向:妊娠期糖尿病的诊治。电话:0311-85989696。E-mail:doctors001@163.com

retrospective study, 120 advanced age patients with GDM were randomly divided into group A (60 cases) and group B (60 cases). Group A was given Insulin aspart injection with initial dose of 0.5 U/(kg·d) subcutaneously before meal, adjusted according to fasting blood glucose (FPG) and postprandial 2 h blood glucose (2 hPG), and then given Isophane protamine biosynthetic human insulin injection with initial dose of 0.5 U/(kg·d) subcutaneously at bedtime, adjusted according to FPG and 2 hPG. Group B was given Insulin aspart injection with initial dose of 0.5 U/(kg·d) added into insulin pump using 40% of total daily insulin as basic pump, increasing to 60% of total daily insulin if blood glucose control was poor, adjusted according to FPG and 2 hPG. Treatment course of 2 groups lasted for 4 weeks. The time of blood glucose reaching target, the amount of insulin were observed in 2 groups, and the levels of FPG, 2 hPG, HbA_{1c}, Hcy and Cys-C before and after treatment, the occurrence of patients and neonates complications. RESULTS: The time of blood glucose reaching standard in group B was significantly shorter than group A; the amount of insulin, the incidence of hypoglycemia, premature birth, excessive amniotic fluid and gestational hypertension in group B were significantly lower than group A, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of neonatal respiratory distress syndrome in group B was significantly lower than group A, with statistical significance ($P<0.05$); but there was no statistical significance in the incidence of giant baby and malformation between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of FPG, 2 hPG, HbA_{1c}, Hcy and Cys-C in 2 groups were significantly lower than before treatment, and the group B was significantly lower than the group A, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The insulin pump continuous subcutaneous administration is significantly better than repeated subcutaneous insulin administration in respects of controlling glucose level, reducing the amount of insulin, the levels of Cys-C and Hcy, maternal and neonatal complications.

KEYWORDS Insulin; Insulin pump; Subcutaneous administration; Gestational diabetes mellitus; Blood glucose; Complication

目前,我国妊娠期糖尿病(GDM)发病率高达3%~5%,且呈逐年上升趋势。已有研究显示,GDM患者较正常人群更易合并妊娠期高血压、羊水过多、早产及新生儿呼吸窘迫综合征等并发症,且危害程度随年龄增加显著升高,已成为威胁女性围生期健康的主要疾病之一^[1]。近年来,人工合成胰岛素已被广泛用于常规干预血糖控制不佳的GDM患者的临床治疗,且疗效显著^[2]。以往对于GDM患者应用胰岛素多采用分次皮下注射方式,但部分学者认为该给药方式易导致高龄患者血糖波动幅度过大,低血糖发生风险增高^[3]。胰岛素泵持续皮下给药可有效避免以上问题,但其是否可使高龄GDM患者获得更佳的临床收益尚无明确定论。为此,在本研究中笔者比较了多次皮下给予胰岛素与胰岛素泵持续皮下给予胰岛素对高龄GDM患者相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2013年6月—2015年6月我院收治的120例高龄GDM患者资料,按用药方式的不同分为A组(60例)和B组(60例)。A组患者平均年龄(29.44 ± 5.62)岁;孕周24~38周,平均(33.49 ± 4.13)周;产次0~3次,平均(1.47 ± 0.62)次。B组患者平均年龄(29.32 ± 5.58)岁;孕周25~38周,平均(33.56 ± 4.17)周;产次0~3次,平均(1.53 ± 0.65)次。两组患者年龄、孕周、产次等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《妇产科学》(第2版)中关于GDM的诊断标准^[4];②常规饮食与运动干预后仍无法实现良好的血糖控制;③单胎。排除标准:①妊娠前罹患糖尿

病及其他内分泌系统疾病;②合并严重感染;③合并酮症酸中毒;④患者拒绝药物治疗;⑤超声提示胎儿发育异常;⑥合并严重脏器功能不全;⑦合并精神系统疾病;⑧合并免疫系统疾病;⑨临床资料不全者。

1.3 治疗方法

A组患者给予门冬胰岛素注射液(Novo Nordisk A/S,规格:3 mL:300 U,批准文号:国药准字J20100124)初始剂量0.5 U/(kg·d),根据空腹血糖(FPG)和餐后2 h血糖(2 hPG)调整剂量,于三餐前皮下注射+精蛋白生物合成人胰岛素注射液(Novo Nordisk A/S,规格:3 mL:300 U,批准文号:国药准字H20090923)初始剂量0.5 U/(kg·d),根据FPG和2 hPG调整剂量,每日睡前皮下注射。B组患者给予门冬胰岛素注射液初始剂量0.5 U/(kg·d),加入胰岛素泵[SOOIL Development Co., Ltd,规格:DANA Diabecare IIS,注册证编号:国食药监械(进)字2013年3541051号],以每日胰岛素总量的40%作为基础泵注量,如血糖控制效果不佳则追加总量的60%,根据FPG和2 hPG调整剂量。两组疗程均为4周。

1.4 观察指标

1.4.1 血糖达标时间和胰岛素用量 血糖达标标准:FPG <5.1 mmol/L, 2 hPG <8.5 mmol/L^[4]。胰岛素用量以治疗7 d的用量为准计算。

1.4.2 治疗前后血糖水平 血糖指标包括FPG、2 hPG、糖化血红蛋白(HbA_{1c})。采用COBAS INTEGRA 800型全自动生化分析仪(瑞士罗氏公司)检测上述指标。

1.4.3 治疗前后同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素C(Cys-C)水平 采用全自动生化分析仪检测Hcy、Cys-C。

1.4.4 患者并发症发生率 患者并发症包括低血糖、早产、羊水过多及妊娠期高血压等。

1.4.5 新生儿并发症发生率 新生儿并发症包括巨大

儿、新生儿呼吸窘迫综合征及畸形。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖达标时间和胰岛素用量比较

B组患者血糖达标时间显著短于A组,胰岛素用量显著低于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者血糖达标时间和胰岛素用量比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the time of blood glucose reaching the target and the amount of insulin between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血糖达标时间,d	胰岛素用量,U
A组	60	8.65±1.79	43.29±12.42
B组	60	3.10±1.05*	30.75±8.26*

注:与A组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. group A, * $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后血糖水平比较

治疗前,两组患者血糖水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血糖水平均显著低于同组治疗前,且B组显著低于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the levels of blood glucose between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG,mmol/L		2 hPG,mmol/L		HbA _{1c} ,%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	60	8.33±1.33	5.97±1.06*	11.85±2.48	8.25±1.90*	8.25±1.35	7.17±1.03*
B组	60	8.27±1.30	5.05±0.74**	11.92±2.52	7.71±1.34**	8.19±1.32	6.20±0.82**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与A组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. group A, ** $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后Hcy、Cys-C水平比较

治疗前,两组患者Hcy、Cys-C水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者Hcy、Cys-C水平均显著低于同组治疗前,且B组显著低于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后Hcy、Cys-C水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of the levels of Hcy and Cys-C between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy, μ mol/L		Cys-C,mg/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	60	14.71±3.05	10.14±2.29*	1.55±0.40	1.12±0.26*
B组	60	14.67±3.02	7.62±1.70**	1.51±0.38	0.77±0.14**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与A组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. group A, ** $P < 0.05$

2.4 两组患者并发症发生率比较

B组患者低血糖、早产、羊水过多、妊娠期高血压发生率均显著低于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患者并发症发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of complications between 2 groups [case(%)]

组别	n	低血糖	早产	羊水过多	妊娠期高血压
A组	60	15(25.00)	13(21.67)	10(16.67)	19(31.67)
B组	60	3(5.00)*	4(6.67)*	1(1.67)*	8(13.33)*

注:与A组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. group A, * $P < 0.05$

2.5 两组新生儿并发症发生率比较

B组新生儿呼吸窘迫综合征发生率显著低于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组巨大儿、畸形发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 两组新生儿并发症发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the incidence of neonatal complication between 2 groups [case(%)]

组别	n	巨大儿	新生儿呼吸窘迫综合征	畸形
A组	60	8(13.33)	7(11.67)	2(3.33)
B组	60	6(10.00)	1(1.67)*	1(1.67)

注:与A组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. group A, * $P < 0.05$

3 讨论

GDM是指于妊娠期初次确诊为糖耐量异常或糖尿病的妊娠期常见并发症之一,主要表现为绝对或相对胰岛素分泌不足,进而诱发糖类、脂肪及蛋白质代谢障碍^[5]。目前,有关GDM发病机制尚未完全阐明,大部分学者认为胰岛素抵抗、胰岛B细胞分泌功能障碍及遗传因素在其发生发展过程中发挥着关键作用^[6]。已有研究显示,新生儿不良结局与产妇高血糖状态关系密切,故早期有效控制血糖水平被认为是治疗GDM的关键^[7]。

胰岛素具有促进机体对于血糖摄取利用,抑制糖原分解与糖异生的双重作用。已有研究显示,外源性胰岛素可有效降低GDM患者血糖水平,降低围生期母婴不良结局发生风险^[8]。但对胰岛素具体的给药方式国内外尚无统一标准。胰岛素泵持续皮下给药通过连续微量输注胰岛素和餐前加注胰岛素方式,实现了对人体胰腺正常功能模拟。已有研究显示,胰岛素泵可有效降低患者低血糖发生风险,避免夜间血糖异常波动,减少因药物多次注射而造成的依从性下降,对于改善生活质量亦有重要意义^[9]。高龄GDM患者相对于非高龄GDM患者更易于妊娠早期出现低血糖症状,而妊娠中晚期孕酮、雌激素等胰岛素拮抗类物质分泌增多,易引起血糖水平升高,故高龄GDM患者血糖水平不稳定性更为明显。相较于胰岛素多次皮下给药,胰岛素泵持续皮下给药方式治疗高龄GDM患者具有以下优势^[10-11]:(1)胰岛素泵能够更灵活地设定不同时段输注参数,调整胰岛素用量,从而在良好控制血糖水平的同时降低血糖波动幅

度;(2)胰岛素泵具有操作简单、携带方便等优势,可改变以往烦琐的操作流程,通过持续基础输注和小剂量追加胰岛素有效减少胰岛素总用量,简化日常治疗流程及降低疼痛程度。

本研究结果显示,B组患者血糖达标时间显著短于A组,胰岛素用量显著低于A组;治疗后,两组患者FPG、2 hPG、HbA_{1c}水平均显著低于同组治疗前,且B组显著低于A组,差异均有统计学意义。这提示,胰岛素泵持续皮下给药可较好地控制血糖水平,促进血糖达标,并降低胰岛素用量,与以往研究结果基本一致^[12]。

Hcy为蛋氨酸重要代谢中间产物之一,可保证机体含硫氨基酸水平的动态稳定性。已有研究证实,高血糖状态可诱发排尿量异常增加,叶酸和B族维生素过度流失,进而造成Hcy水平上升;而Hcy水平上升与胰岛素敏感性下降、GDM及新生儿不良结局具有相关性^[13]。Cys-C则可刺激炎症因子合成分泌,加重GDM患者血管损伤,降低Hcy分解酶活性,维持机体处于Hcy高水平状态^[14]。本研究结果显示,治疗后,两组患者Hcy、Cys-C水平均显著低于同组治疗前,且B组显著低于A组,差异均有统计学意义。这提示,胰岛素泵持续皮下给药可有效下调Hcy、Cys-C水平,这可能是该方式具有更佳临床疗效的重要机制之一。

本研究结果显示,B组患者低血糖、早产、羊水过多、妊娠期高血压发生率均显著低于A组,新生儿呼吸窘迫综合征发生率显著低于A组,差异均有统计学意义。这提示,胰岛素泵持续皮下给药可减少母婴并发症的发生,改善临床预后。已有研究证实,血糖控制效果是影响GDM患者母婴结局的关键因素,合理血糖水平对于降低母婴围生期不良结局发生风险具有重要意义^[15]。但两组巨大儿、畸形发生率比较,差异均无统计学意义。这可能与本研究纳入的样本量相对不足和随访时间较短有关。

综上所述,胰岛素泵持续皮下给予胰岛素在有效控制高龄GDM患者血糖水平、降低胰岛素用量、下调Hcy和Cys-C水平、减少母婴并发症的发生方面均显著优于多次皮下给予胰岛素。由于本研究受纳入样本量小、随访时间短、单一中心等因素制约,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 于德亮,齐美霞,王彦锦.妊娠糖尿病86例母婴结局分析[J].陕西医学杂志,2012,41(5):580-582.

- [2] 李秀琴,景蓉,薛欢,等.个性化膳食指导治疗妊娠期糖尿病患者的效果观察[J].中国医学前沿杂志:电子版,2014,6(10):34-36.
- [3] 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.
- [4] 丰有吉,沈铿.妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:140-143.
- [5] 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质量控制[J].中国现代医学杂志,2014,24(12):72-74.
- [6] 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.
- [7] 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):e21696.
- [8] 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:Achieve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.
- [9] 张惠洁,陈凤玲.妊娠糖尿病的药物治疗进展[J].国际内分泌代谢杂志,2011,31(2):97-99.
- [10] 高晶,娄锡恩,张丽萍,等.胰岛素泵和多次胰岛素皮下注射在2型糖尿病患者择期手术围手术期临床应用的比较[J].中国糖尿病杂志,2013,21(9):807-810.
- [11] 孙洁,段洪刚,申爱方,等.实时胰岛素泵在妊娠期糖尿病患者围手术期中的应用[J].中华糖尿病杂志,2015,7(10):619-623.
- [12] 邓珊珊,张超,唐丽娜,等.胰岛素不同给药途径控制2型糖尿病小鼠血糖的药效动力学研究[J].中国临床药理学与治疗学,2015,12(5):524-527.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 谢丽华.二甲双胍联合罗格列酮治疗初发2型糖尿病的临床观察[J].中国药房,2016,27(12):1629-1631.

(收稿日期:2016-10-31 修回日期:2017-03-21)

(编辑:陈宏)