

门冬胰岛素治疗妊娠糖尿病的临床研究

胡剑芸, 陆渊波, 黎 俊

复旦大学附属中山医院, 上海 201700

摘要: **目的** 探讨门冬胰岛素治疗妊娠糖尿病 (GDM) 的临床效果。 **方法** 将复旦大学附属中山医院分院 2010 年 4 月—2013 年 8 月确诊的 GDM 初诊患者 136 例随机分为对照组和治疗组, 每组 68 例。对照组餐前 30 min 皮下注射精蛋白生物合成人胰岛素注射液; 治疗组每日 3 餐进食前皮下注射门冬胰岛素 30 注射液。对两组患者进行随访, 比较其血糖控制情况、炎症因子及母婴结局。 **结果** 治疗后两组患者空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1C) 和尿 C 肽均明显好转, 与治疗前差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, 治疗组 FPG、2 h PG、HbA1C 低于对照组, 餐后 0.5、2 h 尿 C 肽高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01)。治疗组血糖达标时间、每日胰岛素用量、低血糖发生率均低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 C-反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 6 (IL-6)、和正五聚蛋白 (PTX-3) 均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后, 治疗组这些指标低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。两组患者母婴结局差异均无统计学意义, 未出现严重不良反应。 **结论** 门冬胰岛素治疗妊娠糖尿病具有较好的临床疗效, 可减少药物用量, 缩短血糖达标时间, 对 GDM 炎症症状改善良好, 值得临床推广应用。

关键词: 门冬胰岛素 30 注射液; 精蛋白生物合成人胰岛素; 妊娠糖尿病

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)12-1380-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.12.012

Clinical study on insulin aspart in treatment of gestational diabetes mellitus

HU Jian-yun, LU Yuan-bo, LI Jun

Zhongshan Hospital Fudan University, Shanghai 201700, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of insulin aspart in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Newly diagnosed patients with GDM (136 cases) in Zhongshan Hospital, Fudan University from April 2010 to August 2013 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 68 cases. The patients in the control group were administered with Isophane Protamine Biosynthetic Human Insulin Injection, while the patients in the treatment group were administered with Insulin Aspart 30 Injection before eating. Two groups of patients were followed up, and their blood sugar, inflammatory factors, and outcomes of maternal and neonatal in two groups were compared. **Results** After treatment, FPG, 2 h PG, HbA1C, and C peptide of two groups were significantly improved, and the difference was statistically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.01$). After treatment, FPG, 2 h PG, and HbA1C in treatment group were lower than those in the control group, while C peptide at 0.5 h and 2 h after meal in treatment group were higher than those in the control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$, 0.01). Blood glucose standard time, daily dosage of insulin, and hypoglycemia incidence in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, CRP, IL-6, and PTX-3 in two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.01$). After treatment, the indicators in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.01$). And outcomes of maternal and neonatal in two groups had no statistical significance, and patients in two groups did not appear serious adverse reactions. **Conclusion** Insulin aspart has the good clinical effect in the treatment of GDM, and can reduce drug and blood glucose standard time, while can improve inflammatory symptoms of GDM, which is worth clinical promotion.

Key words: Insulin Aspart 30 Injection; Isophane Protamine Biosynthetic Human Insulin Injection; gestational diabetes mellitus

收稿日期: 2014-11-07

作者简介: 胡剑芸, 女, 主治医师。Tel: 13761311335 E-mail: hujianyzs@163.com

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 可导致各种母婴危害如胎儿窘迫、羊水过多等, 严重情况下甚至造成流产或死胎^[1]。随着生活水平的提高, 不良的饮食结构和生活习惯, GDM 的发病率逐年上升^[2]。有文献报道 GDM 的发病率为 1%~5%, 已成为影响孕妇和胎儿健康的主要疾病之一^[3]。对 GDM 治疗首选饮食控制等非药物疗法; 药物治疗常有胰岛素及胰岛素类似物治疗, 但仅有门冬胰岛素一种胰岛素类似物获得国家食品药品监督管理局批准^[4]。复旦大学附属中山医院分院对 136 例饮食、运动控制不良的 GDM 患者采用门冬胰岛素治疗, 取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2010 年 4 月—2013 年 8 月复旦大学附属中山医院分院妇产科确诊为 GDM 的初诊患者, 诊断标准参考美国糖尿病协会 2008 年标准^[5], 患者孕 24~38 周进行筛查, 先进行 50 g 葡萄糖负荷后 1 h 进行血糖筛查, 若血糖值在 7.8 mmol/L 以上, 再进行 75 g 葡萄糖耐量实验, 空腹或服糖后 1、2、3 h 血糖临界值为 5.6、10.3、8.6、6.7 mmol/L, 有 2 项及以上血糖值在参考标准以上者即为 GDM。

纳入标准: 患者诊断为 GDM, 且经饮食指导和运动干预血糖仍无法降至正常者, 入组时及治疗过程中未出现周围神经病变、肾病及视网膜病变等糖尿病相关并发症。排除标准: 自身免疫性疾病或其他内分泌疾病患者; 严重心、肝、肾功能不良患者, 孕早期初次产检时空腹血糖 7.0 mmol/L 者或之前接受过胰岛素治疗者; 为保证样本的同一性, 剔除空腹高血糖患者, 仅保留餐后高血糖患者。

共收集患者 136 例, 平均年龄 (28.4±8.2) 岁, 平均孕周 (31.0±5.3) 周, 平均收缩压 (116.3±11.4) mmHg (1 mmHg=133 Pa), 平均舒张压 (78.1±20.5) mmHg, 平均体质量指数 (27.0±9.7) kg/m², 平均糖化血红蛋白 (HbA1c) (6.9±1.4) %。本研究已在复旦大学附属中山医院分院伦理委员会备案, 所有患者及家属自愿参与且均签署知情同意书。

1.2 药物

门冬胰岛素 30 注射液由诺和诺德 (中国) 制药有限公司生产, 规格 100 U/mL, 产品批号 YVG0084; 精蛋白生物合成人胰岛素注射液由诺和诺德 (中国) 制药有限公司生产, 规格 300 U/3 mL/支, 产品批号 CVG0041。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者按照随机数字表随机分为对照组和治疗组, 每组 68 例, 其中治疗组患者平均年龄为 (28.2±6.5) 岁, 平均孕周 (30.6±4.8) 周, 平均收缩压 (115.9±14.6) mmHg, 平均舒张压 (77.6±25.9) mmHg, 平均体质量指数 (26.9±12.1) kg/m², 平均 HbA1c (6.9±1.1) %; 对照组平均年龄 (28.5±12.3) 岁, 平均孕周 (31.4±7.9) 周, 平均收缩压 (116.8±10.1) mmHg, 平均舒张压 (78.7±12.4) mmHg, 平均体质量指数 (27.1±10.4) kg/m², 平均 HbA1c (6.8±1.9) %, 两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均接受饮食控制并进行有氧运动, 治疗组每日 3 餐进食前皮下注射门冬胰岛素 30 注射液; 对照组餐前 30 min 皮下注射精蛋白生物合成人胰岛素注射液。两组剂量根据患者具体情况, 采用个体控制法, 起始剂量自每餐 4~6 U 开始, 根据患者血糖监测结果每 3 天调整一次剂量, 注意每次调整剂量为 1~4 U。预期血糖控制目标: 空腹血糖 (FPG) <5.6 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (2 h PG) <6.7 mmol/L。患者与医生保持密切联系, 每 2 周随访 1 次。

1.4 观察指标

对两组患者进行治疗前后及餐后 2 h 血糖、HbA1c、尿 C 肽和慢性炎症因子测定, 炎症因子包括血清 C-反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 6 (IL-6) 和正五聚蛋白 (PTX-3)。其中, 血糖测定采用拜耳公司的拜安捷血糖仪进行; HbA1c 测定采用试纸条, 以 DCA 2000 型检测仪测定; 尿 C 肽测定采用 CENTAUB 全自动化学发光仪测定, 炎症因子测定采用双抗体 ELISA 法。

记录两组患者血糖达标时间、胰岛素用量及孕妇低血糖发生率, 以治疗过程中孕妇出现心悸、手抖、出汗等症状, 血糖监测 ≤3.3 mmol/L 为低血糖标准; 并对两组患者孕婴结局进行随访。

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无皮疹、瘙痒、胃肠道不适、血管神经性水肿、呼吸困难、心悸、血压下降等不良反应发生。

1.6 统计学分析

所有数据均以 SPSS 20.0 软件包进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 先对数据进行 Kolmogorov-Smirnov 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验进行, 两组

间比较采用独立样本 *t* 检验, 偏态分布资料进行 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以 χ^2 检验进行比较。

2 结果

2.1 两组 FPG、2 h PG、尿 C 肽和 HbA1C 比较

治疗后, 两组 FPG、2 h PG、和 HbA1C 均较治疗前显著降低, 尿 C 肽较治疗前升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后, 治疗组 FPG、2 h PG、HbA1C 低于对照组, 餐后 0.5、2 h 尿 C 肽高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01), 见表 1。

2.2 两组炎症因子比较

治疗后, 两组患者炎症因子 CRP、IL-6、PTX-3 均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后, 治疗组这些指标低于

对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组血糖达标时间、胰岛素用量和低血糖发生率比较

治疗组血糖达标平均时间 (24.63 ± 6.48) d, 每日胰岛素用量 (29.44 ± 6.47) U, 出现低血糖 6 例次 (8.82%)。对照组血糖达标平均时间 (39.87 ± 6.48) d, 每日胰岛素用量 (34.12 ± 11.24) U, 出现低血糖 15 例次 (22.06%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 两组患者母婴结局比较

两组患者母婴结局均获随访, 随访率 100%。两组患者均未发现畸形儿, 其他母婴结局差异均无统计学意义, 见表 3。

表 1 两组 FPG、2hPG、尿 C 肽和 HbA1C 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=68$)

Table 1 Comparison on FPG, 2hPG, C peptide and HbA1C between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=68$)

组别	观察时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2h PG/(mmol·L ⁻¹)	尿 C 肽/(μg·L ⁻¹)			HbA1C/%
				空腹	餐后 0.5 h	餐后 2 h	
对照	治疗前	9.69±4.15	15.01±2.67	1.99±0.39	2.85±0.96	4.01±2.64	10.41±2.67
	治疗后	6.96±3.27**	11.29±6.54**	2.95±1.02**	3.11±1.74**	6.05±3.18**	7.86±3.19**
治疗	治疗前	9.65±2.15	14.36±2.58	2.04±0.51	2.74±0.85	4.04±1.32	10.36±2.95
	治疗后	5.64±2.31**▲▲	9.78±3.41**▲▲	2.96±0.74**	4.56±2.11**▲	7.99±2.84**▲▲	6.24±1.51**▲▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$ 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 2 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=68$)

Table 2 Comparison on inflammation cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=68$)

组别	CRP/(g·L ⁻¹)		IL-6/(ng·mL ⁻¹)		PTX-3/(ng·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	4.88±0.54	3.15±1.54**	10.21±4.63	7.32±1.46**	3.44±1.16	2.65±0.32**
治疗	4.85±1.34	2.11±1.23**▲▲	10.24±3.65	6.78±2.14**▲▲	3.43±0.12	2.55±1.20**▲▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$ 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 3 两组患者母婴结局比较

Table 3 Comparison on maternal and neonatal outcomes between two groups

组别	剖宫产/例	妊高症/例	羊水过多/例	新生儿呼吸窘迫/例	新生儿高胆红素血症/例	新生儿低血糖/例	巨大儿/例	分娩时间/周
对照	14	12	11	8	10	3	2	38.76±9.36
治疗	15	11	10	6	9	1	1	38.71±11.26

2.5 两组不良反应比较

对照组出现 1 例尿路感染, 两组患者均未出现皮疹、瘙痒、胃肠道不适、血管神经性水肿、呼吸

困难、心悸、血压下降等不良反应。

3 讨论

门冬胰岛素是目前唯一一个被欧盟和美国食品

药品监督管理局 (FDA) 批准用于 GDM 治疗的胰岛素类似物,并于 2009 年 7 月获得我国食品药品监督管理局 (SFDA) 批准。门冬胰岛素为重组人胰岛素类似物,其分子结构、免疫原性和生物活性更接近人胰岛素,进入体内后能够迅速被毛细血管内膜吸收,在 15 min 内即可起效。相比其他短效或长效胰岛素来说,门冬胰岛素更符合人体餐后血糖升高的特点,更适合孕妇生理变化,具有更好的临床治疗效果。国外多项报道^[6-7]均认为,门冬胰岛素能够很好的控制 GDM 患者糖代谢,使血糖较快达到控制目标。2009 年,国际糖尿病联盟指南认为速效胰岛素类似物对 GDM 安全可靠^[8]。SFDA 也将其列为唯一治疗 GDM 的胰岛素类似物,但目前国内临床报道仍较少,尤其是其对慢性炎症因子的影响,目前研究关注甚少。

GDM 可造成胎儿畸形、流产、早产等并发症,甚至引起糖尿病胎儿窘迫和死胎,是高危妊娠,严重影响了母婴安全。有学者^[9]认为,妊娠后期存在的生理性胰岛素抵抗可能与患者本身存在的慢性胰岛素抵抗叠加,造成孕妇胰岛素分泌功能不足,出现血糖调节障碍,最终表现为餐后血糖升高、血糖波动大、血糖峰值出现延迟。本研究结果显示,门冬胰岛素和胰岛素均可以较好控制患者血糖水平,但两组控制效果并不完全一致。门冬胰岛素血糖达标时间短,胰岛素日用量低,同时, FPG、2 h PG 和 HbA1C 降低效果更为显著。陈颖等^[10]对 34 例使用速效胰岛素诺和锐治疗的 GDM 患者研究也发现,门冬胰岛素峰效应出现更早,其作用曲线更符合 GDM 患者血糖波动,对餐后血糖效果更佳。而谢梅霞^[11]研究则认为,门冬胰岛素作用持续时间短,能够更好地避免对血糖的过度作用,使空腹血糖不致太低。本研究也发现,门冬胰岛素治疗后低血糖发生率低于胰岛素,同其他学者结论一致。

尿 C 肽是评估糖尿病患者胰岛 β 细胞分泌功能的重要指标。也有越来越多学者^[12]报道尿中 C 肽与 β 细胞分泌指数间具有明显的相关关系,且在糖尿病患者肾功能受损时,该关系仍然存在。本研究结果显示,两组患者治疗后尿 C 肽均有不同程度上升,提示门冬胰岛素和胰岛素均具有恢复 β 细胞分泌功能的作用,但餐后 0.5 h 及 2 h 门冬胰岛素组尿 C 肽上升更为显著,说明门冬胰岛素对补充早时相胰岛素分泌缺陷更具有优势。考虑到孕妇就餐次数多、就餐时间随意,门冬胰岛素能够更好的恢复胰岛素

β 细胞分泌功能,比常规生物合成人胰岛素更具有优势。

目前越来越多的学者支持 GDM 与慢性炎症反应密切相关。陈利春等^[13]观察到在 GDM 患者中存在 WBC 和 CRP 水平的增高;Breviario 等^[14]则发现在纠正了家族史、BMI 等影响后,IL-6 水平与 GDM 的发生率存在正性相关关系;PTX-3 作为与 hsCRP 同族的炎症标记物,也越来越受到人们重视。有学者^[15]对 2 型糖尿病患者 PTX-3 分析后发现,PTX-3 异常出现较早,甚至早于 hsCRP,而对糖尿病肾病患者通过逆转录聚合酶链反应进行分析发现,肾脏存在 PTX-3 信使 RNA,在糖尿病代谢异常情况下可表达 PTX-3,同时伴有尿蛋白和其他炎症因子的升高。平凡等^[16]则认为 PTX-3 与胰岛素抵抗直接具有较为明确的相关性,其变化可以作为患者胰岛素敏感性和抵抗的指标。因此许多专家认为,有必要将 PTX-3 作为糖尿病检测的指标之一,以利于糖尿病的早期诊断和远期预后判断。而本研究显示,与胰岛素治疗相比,门冬胰岛素治疗 GDM 患者 CRP、IL-6、PTX-3 改变更为显著,说明门冬胰岛素能够改善 GDM 患者体内炎症反应体系,增强机体对胰岛素的敏感性,对抗胰岛素抵抗,从而提高 GDM 的治疗疗效。从母婴结局方面分析,两种疗法差异并无统计学意义,说明门冬胰岛素不会增加妊娠不良结局的风险,可以在孕期使用。

综上所述,门冬胰岛素治疗妊娠糖尿病具有较好的临床疗效,可减少药物用量,缩短血糖达标时间,对 GDM 患者炎症症状改善良好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [S]. 2010: 48-49.
- [2] 杨慧霞. 妊娠合并糖尿病临床实践指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 364-366.
- [3] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011 [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(11): S11-S61.
- [4] 李莉. 妊娠糖尿病对新生儿的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 9(7): 546-547.
- [5] 常宝成. 2010 版美国糖尿病协会《糖尿病诊疗标准》修订内容解读 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2010, 34(5): 321-325.
- [6] Mathiesen E R, Kinsley B, Amiel S A, et al. Maternal glycemia control and hypoglycemia in type 1 diabetic

- pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women [J]. *Diabetes Care*, 2009, 30(4): 771-776.
- [7] 王丽君. 胰岛素注射对妊娠糖尿病患者胰岛素治疗效果分析 [J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2013, 61(15): 315-317.
- [8] 李楠, 杨慧霞, 翟桂荣, 等. 门冬胰岛素与人胰岛素对妊娠合并糖代谢异常患者的有效性及安全性 [J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 10(3): 384-388.
- [9] 曾龙驿, 鲁红云, 陈宣蓉, 等. 妊娠糖尿病的药物治[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 31(3): 248-250.
- [10] 陈颖, 叶洪江, 王惠玲, 等. 速效胰岛素诺和锐治疗妊娠糖尿病的有效性安全性临床研究 [J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(6): 486-488.
- [11] 谢梅霞. 门冬胰岛素治疗妊娠糖尿病的临床效果观察 [J]. 中国中医药咨讯, 2011, 31(17): 286-288.
- [12] 武强, 刘军, 朱焕章, 等. 2 型糖尿病患者单次尿 C 肽/肌酐比值及 24 h 尿 C 肽与胰岛 β 细胞功能相关性的研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(1): 24-26.
- [13] 陈利春, 陈冠军, 叶俊良, 等. 妊娠期糖尿病患者细胞因子与炎症的相关性分析 [J]. 安徽医科大学学报, 2012, 43(7): 223-226.
- [14] Breviario F, Aniello E M, Golay J, *et al*. Interleukin-1 inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serom amyloid P component [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(31): 22190-22197.
- [15] 杨继清, 陈丽艳, 戴万荣, 等. 2 型糖尿病患者血清正五聚蛋白 3、超敏 C 反应蛋白及谷氨酰转肽酶的检测价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(7): 124-126.
- [16] 平凡, 向红丁, 张俊吉, 等. 对 711 例 50 克唐筛阳性孕妇的前瞻性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 32(16): 131-133.