

参芪降糖颗粒联合精蛋白生物合成人胰岛素治疗妊娠期糖尿病的临床研究

马根然¹, 马江红¹, 杨扬², 张青³, 陈清仙^{1*}, 安俊芹¹

1. 保定市第四中心医院 产科, 河北 保定 072350

2. 保定市第四中心医院 中医科, 河北 保定 072350

3. 唐县妇幼保健院 产科, 河北 保定 072350

摘要: **目的** 探讨参芪降糖颗粒联合精蛋白生物合成人胰岛素注射液治疗妊娠期糖尿病的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 9 月—2022 年 9 月保定市第四中心医院收治的 98 例妊娠期糖尿病患者, 根据计算机随机排列法分为对照组和治疗组, 每组 49 例。对照组每晚睡前皮下注射精蛋白生物合成人胰岛素注射液, 0.5~1.0 IU/kg, 1 次/d。治疗组在对照组基础上温水冲服参芪降糖颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组连续治疗 1 个月后统计疗效。观察两组的临床疗效, 比较两组的动态血糖指标、胰岛素功能指标和血清指标水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 95.92%, 明显高于对照组的总有效率 81.63% ($P<0.05$)。治疗后, 两组的平均血糖值、血糖波动系数、持续高血糖时间均低于治疗前 ($P<0.05$), 且治疗组平均血糖值、血糖波动系数、持续高血糖时间比较对照组更低 ($P<0.05$)。治疗后, 两组胰岛素分泌指数 (HOMA- β) 显著升高, 胰岛素抵抗 (HOMA-IR) 显著降低 ($P<0.05$); 治疗组的 HOMA- β 高于对照组, HOMA-IR 低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组的血清半乳糖凝集素 13 (Gal-13)、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、脂肪组织中网膜素 1 (omentin-1) 水平明显高于治疗前 ($P<0.05$); 治疗组的血清 Gal-13、GLUT4、omentin-1 水平高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 参芪降糖颗粒联合精蛋白生物合成人胰岛素注射液可显著提高妊娠期糖尿病的疗效, 提高降糖效果, 改善胰岛细胞功能。

关键词: 参芪降糖颗粒; 精蛋白生物合成人胰岛素注射液; 妊娠期糖尿病; 平均血糖值; 血糖波动系数; HOMA- β ; HOMA-IR; 半乳糖凝集素 13; 葡萄糖转运蛋白 4; 脂肪组织中网膜素 1

中图分类号: R977; R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)10-2516-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.022

Clinical study on Shenqi Jiangtang Granules combined with isophane protamine biosynthetic human insulin in treatment of gestational diabetes mellitus

MA Gen-ran¹, MA Jiang-hong¹, YANG Yang², ZHANG Qing³, CHEN Qing-xian¹, AN Jun-qin¹

1. Department of Obstetrics, the Fourth Central Hospital of Baoding, Baoding 072350, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, the Fourth Central Hospital of Baoding, Baoding 072350, China

3. Department of Obstetrics, Tangxian Maternal and Child Health Care Hospital, Baoding 072350, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Shenqi Jiangtang Granules combined with Isophane Protamine Biosynthetic Human Insulin Injection in treatment of gestational diabetes mellitus. **Methods** Patients (98 cases) with gestational diabetes mellitus in the Fourth Central Hospital of Baoding from September 2019 to September 2022 were divided into control and treatment groups according to the computer random arrangement method, and each group had 49 cases. Patients in the control group were sc administered with Isophane Protamine Biosynthetic Human Insulin Injection every night before sleep, 0.5 — 1.0 IU/kg, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Shenqi Jiangtang Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the levels of dynamic blood glucose indicators, insulin function indicators, and serum indicators in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the treatment group was 95.92%, significantly higher than 81.63% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the average blood glucose value, blood glucose fluctuation coefficient, and duration ratio of sustained hyperglycemia in two groups were

收稿日期: 2023-05-29

基金项目: 保定市科技计划项目 (2041ZF234)

作者简介: 马根然 (1981—), 女, 副主任医师, 本科, 研究方向为妊娠合并糖尿病。E-mail: 15031640827@163.com

*通信作者: 陈清仙, 女, 河北唐县人, 主任医师, 研究方向为妊娠期糖尿病。E-mail: 752859854@qq.com

lower than before treatment ($P < 0.05$), and the average blood glucose value, blood glucose fluctuation coefficient and duration ratio of sustained hyperglycemia in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, HOMA- β in two groups were significantly increased, but HOMA-IR in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). HOMA- β of the treatment group was higher than that of the control group, but HOMA-IR of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of Gal-13, GLUT4, and omentin-1 in two groups were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). The serum levels of Gal-13, GLUT4, and omentin-1 in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenqi Jiangtang Granules combined with Isophane Protamine Biosynthetic Human Insulin Injection can significantly improve efficacy of gestational diabetes mellitus, hypoglycemic effect, and function of pancreatic islet cells. **Key words:** Shenqi Jiangtang Granules; Isophane Protamine Biosynthetic Human Insulin Injection; gestational diabetes mellitus; average blood glucose value; blood glucose fluctuation coefficient; HOMA- β ; HOMA-IR; Gal-13; GLUT4; omentin-1

随着农村地区医疗诊断技术的不断进步和发展,农村地区的妊娠期糖尿病的诊断率也不断提高,使更多农村地区妊娠期糖尿病孕妇获益^[1]。目前临床治疗妊娠期糖尿病的药物包括胰岛素、二甲双胍等^[2]。精蛋白生物合成人胰岛素是通过基因重组技术获取的人胰岛素,属于中效胰岛素,具有良好的降糖效果,能促进机体对血糖摄取和利用,抑制糖原分解或糖异生,临床广泛用于妊娠期糖尿病的治疗^[3]。参芪降糖颗粒是中药复方制剂,能益气补血、生津止渴、健脾养胃,滋阴补肾,可减轻糖尿病的临床症状,调理脏腑,提高免疫功能,临床用于妊娠期糖尿病的治疗^[4]。本研究对妊娠期糖尿病患者使用参芪降糖颗粒联合精蛋白生物合成人胰岛素注射液治疗,取得了较好的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 9 月—2022 年 9 月保定市第四中心医院收治的 98 例妊娠期糖尿病患者。年龄 20~38 岁,平均 (28.57 ± 2.28) 岁;孕周 24~28 周,平均 (26.09 ± 1.11) 周;体质量 46~82 kg,平均 (62.49 ± 4.67) kg;初产妇 53 例、经产妇 45 例。

纳入标准:(1)符合妊娠期糖尿病的临床诊断标准^[5];(2)单胎,首次确诊;(3)患者仔细阅读,并自愿签订知情同意书;(4)临床资料完整。

排除标准:(1)高血压、甲状腺功能减退等其他妊娠并发症;(2)多胎;(3)精神病变;(4)对参芪降糖颗粒、精蛋白生物合成人胰岛素明确过敏;(5)妊娠前为糖尿病患者;(6)伴有其他高危妊娠因素;(7)主要器官严重病变。

1.2 药物

参芪降糖颗粒由鲁南厚普制药有限公司生产,规格 3 g/袋,批号 20190701、20200504、20210319、20220203。精蛋白生物合成人胰岛素注射液由丹麦

诺和诺德公司生产,规格 400 IU/支,批号 20190803、20200701、20210504、20220401。

1.3 分组和治疗方法

根据计算机随机排列法分为对照组和治疗组,每组 49 例。对照组年龄 20~38 岁,平均 (28.20 ± 2.46) 岁;孕周 24~28 周,平均 (26.15 ± 1.07) 周;体质量 46~80 kg,平均 (62.15 ± 4.44) kg;初产妇 25 例、经产妇 24 例。治疗组年龄 20~37 岁;孕周 24~28 周,平均 (26.03 ± 1.15) 周;体质量 47~82 kg,平均 (62.83 ± 4.90) kg;初产妇 28 例、经产妇 21 例。两组的资料无明显差异,具有可比性。

对照组每晚睡前皮下注射精蛋白生物合成人胰岛素注射液,0.5~1.0 IU/kg,1 次/d。治疗组在对照组基础上温水冲服参芪降糖颗粒,1 袋/次,3 次/d。两组连续治疗 1 个月后统计疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:产后 2 个月复查口服葡萄糖耐量试验(OGTT)阴性,无任何症状。好转:无症状,尿酮血酮阴性,餐前血酮不高于 5.8 mmol/L,夜间和餐后 2 h 血糖不高于 6.7 mmol/L,空腹血糖(FPG)不高于 5.8 mmol/L。无效:未达到好转的标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 动态血糖指标 在治疗前后,使用美国美敦力 MMT-7020 型动态血糖监测仪监测患者 72 h 动态血糖变化,期间严格执行一日三餐规定,记录患者平均血糖值、血糖波动系数、持续高血糖时间比。

1.5.2 胰岛功能指标 在治疗前后,患者进行静脉血标本采集,在迈科 Caris200 型化学发光免疫仪上采用化学免疫法检测空腹胰岛素(FINS)水平,采用葡萄糖氧化酶法测定 FPG,计算胰岛素分泌指数(HOMA- β , $\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{FINS} / \text{FPG} - 3.5$);计算胰岛素抵抗(HOMA-IR, $\text{HOMA-IR} = \text{FINS} \times$

FPG/22.5)。

1.5.3 血清指标 在治疗前后, 将患者的静脉血标本经离心处理后, 保留上层血浆, 在美国 Awareness 4700 型酶标仪上采用酶联免疫法测定半乳糖凝集素 13 (Gal-13)、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、脂肪组织中网膜素 1 (omentin-1) 水平, 试剂盒均由深圳迈瑞公司生产。

1.6 不良反应观察

记录患者在治疗期间出现头痛、恶心、低血糖、皮疹主要不良反应的情况。

1.7 统计学处理

数据录入 SPSS 25.0 分析, 采用 χ^2 检验对计数资料进行组间比较, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 使用独立 t 检验行组间比较, 配对 t 检验行组内比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 95.92%, 明显高

于对照组的总有效率 81.63% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组动态血糖指标比较

治疗后, 两组的平均血糖值、血糖波动系数、持续高血糖时间比均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组平均血糖值、血糖波动系数、持续高血糖时间比较对照组更低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组胰岛功能指标比较

治疗后, 两组 HOMA- β 显著升高, HOMA-IR 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组的 HOMA- β 高于对照组, HOMA-IR 低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清指标比较

治疗后, 两组的血清 Gal-13、GLUT4、omentin-1 水平明显高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 Gal-13、GLUT4、omentin-1 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应的发生率无明显差异, 见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	27	13	9	81.63
治疗	49	32	15	2	95.92*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组的平均血糖值、血糖波动系数、持续高血糖时间比比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on average blood glucose value, blood glucose fluctuation coefficient, and duration ratio of sustained hyperglycemia between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	平均血糖值/(mmol·L ⁻¹)	血糖波动系数	持续高血糖时间比/%
对照	49	治疗前	6.69 ± 0.66	2.91 ± 0.39	21.75 ± 4.38
		治疗后	5.82 ± 0.60*	2.50 ± 0.33*	15.68 ± 3.27*
治疗	49	治疗前	6.72 ± 0.68	2.93 ± 0.37	21.94 ± 4.22
		治疗后	5.11 ± 0.52*▲	2.11 ± 0.31*▲	13.04 ± 2.19*▲

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

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

表 3 两组 HOMA- β 、HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on HOMA- β and HOMA-IR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HOMA- β		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	145.10 ± 32.61	184.97 ± 26.38*	3.11 ± 0.46	2.74 ± 0.41*
治疗	49	142.83 ± 31.94	205.71 ± 23.19*▲	3.19 ± 0.43	2.01 ± 0.32*▲

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

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

表 4 两组 Gal-13、GLUT4、omentin-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on levels of Gal-13, GLUT4, and omentin-1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Gal-13/(ng·L ⁻¹)	GLUT4/(μg·L ⁻¹)	omentin-1/(pg·mL ⁻¹)
对照	49	治疗前	9.51±2.36	2.61±0.76	221.54±21.07
		治疗后	11.72±3.04*	3.29±0.94*	241.36±26.39*
治疗	49	治疗前	9.73±2.11	2.48±0.72	219.48±20.31
		治疗后	14.95±3.68*▲	4.37±1.15*▲	273.90±35.12*▲

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

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

表 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛/例	恶心/例	低血糖/例	皮疹/例	发生率/%
对照	49	1	1	3	2	14.29
治疗	49	1	2	4	1	16.32

3 讨论

妊娠期糖尿病是妊娠期女性常见并发症, 血糖升高可导致胎儿代谢紊乱, 可造成早产儿、巨大儿、新生儿窒息等妊娠不良结局, 甚至危及母婴生命健康^[7]。妊娠期糖尿病与胰岛素抵抗、遗传易感性、胰岛细胞功能障碍等因素有关, 胰岛素抵抗可加重脂质代谢紊乱, 二者相互影响, 促使胰岛功能衰退^[8]。

精蛋白生物合成人胰岛素属于中效胰岛素, 作用时间可达 14 h, 有效弥补短效胰岛素的缺点, 有助于持续管理机体血糖^[9]。中医认为, 妊娠期糖尿病是由于饮食不节造成脾胃损伤, 导致气血阴阳失调, 脏腑虚弱, 形成气阴两虚之症^[10]。参芪降糖颗粒是由黄芪、红参、怀牛膝、生地黄、大黄等中药组成的复方制剂, 能益气摄血、清热养血、补肾滋阴、补肝益肾, 符合该病的病机^[11-12]。本研究结果显示, 治疗组的总有效率明显高于对照组, 提示参芪降糖颗粒联合精蛋白生物合成人胰岛素可进一步提高妊娠期糖尿病的疗效。

动态血糖监测系统能连续监测妊娠期糖尿病患者血糖水平, 量化血糖漂移的幅度和时间能更全面反映患者的实际控糖水平^[13]。本研究结果显示, 治疗后治疗组的平均血糖值、血糖波动系数、持续高血糖时间比均低于对照组, 提示参芪降糖颗粒联合精蛋白生物合成人胰岛素能提高妊娠期糖尿病患者的血糖控制效果。

胰岛素抵抗是妊娠期糖尿病主要的病理基础, 妊娠状态下为确保胎儿生长发育所需的能量, 母体会出现生理性胰岛素抵抗, 胰岛细胞代偿性促使胰

岛素分泌, 若胰岛细胞代偿不足或胰岛素抵抗过度则可造成妊娠期糖尿病^[14]。本研究结果显示, 治疗后治疗组的 HOMA-β 高于对照组, HOMA-IR 低于对照组, 表明参芪降糖颗粒联合精蛋白生物合成人胰岛素能显著降低妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗程度, 进一步改善胰岛细胞功能。

GLUT4 是一种脂肪细胞、骨骼肌细胞分泌的葡萄糖转运蛋白, 能促使血液中葡萄糖向骨骼肌转运, 妊娠期糖尿病患者存在 GLUT4 的表达活性显著降低^[15]。omentin-1 是脂肪细胞分泌的脂肪因子, 可通过自分泌、旁分泌的形式调节胰岛素分泌和脂质代谢, omentin-1 的表达抑制是妊娠期糖尿病的重要标志^[16]。Gal-13 是一种免疫调节因子, 能调节妊娠期糖尿病患者的免疫反应, 与胰岛素抵抗程度呈负相关^[17]。本研究结果显示, 治疗后治疗组的 Gal-13、GLUT4、omentin-1 水平高于对照组, 提示参芪降糖颗粒联合精蛋白生物合成人胰岛素能通过调节妊娠期糖尿病患者 GLUT4、omentin-1 的分泌, 调节免疫反应, 促进机体血糖代谢进程。两组治疗期间不良反应发生率未见明显差异, 提示参芪降糖颗粒联合精蛋白生物合成人胰岛素治疗妊娠期糖尿病的药物安全性良好, 不增加患者的不良反应风险。

综上所述, 参芪降糖颗粒联合精蛋白生物合成人胰岛素注射液可显著提高妊娠期糖尿病的疗效, 提高降糖效果, 改善胰岛细胞功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 王环, 张为远. 农村地区妊娠期糖尿病的高危因素及妊

- 妊娠结局的研究分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(1): 59-63.
- [2] 王子莲, 王广涵. 妊娠期糖尿病药物治疗新进展 [J]. 中华围产医学杂志, 2011, 14(4): 200-203.
- [3] 魏文君. 门冬胰岛素注射液联合精蛋白生物合成人胰岛素注射液治疗妊娠期糖尿病疗效 [J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45(1): 193-194.
- [4] 全佳丽, 张峥程, 李彩云, 等. 参芪降糖颗粒治疗妊娠期糖尿病的临床研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(9): 1258-1262.
- [5] 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.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 837-838.
- [7] 周丽, 乔福元. 妊娠糖尿病妊娠结局回顾性分析 [J]. 中国妇幼保健, 2004, 19(22): 59-61.
- [8] 任香梅, 黄水平, 邵继红, 等. 妊娠糖尿病发病率及危险因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(21): 2954-2956.
- [9] 王秋菊. 二甲双胍联合精蛋白生物合成人胰岛素注射液治疗妊娠糖尿病的效果 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(4): 686-687.
- [10] 姚圣菊. 妊娠糖尿病的中医辨证治疗研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(23): 152-153.
- [11] 苗芸, 孙婷, 李俊玲. 参芪降糖颗粒联合二甲双胍对妊娠期糖尿病患者妊娠结局和胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1806-1809.
- [12] 洪佳娜, 程国良, 黄志伟, 等. 参芪降糖颗粒防治糖脂代谢紊乱性疾病研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5544-5552.
- [13] 龙彩霞, 刘艳红. 动态血糖监测系统在妊娠糖尿病治疗中的应用 [J]. 护理研究, 2009, 23(29): 2666-2667.
- [14] 王凯航, 向菲. 妊娠糖尿病胰岛素抵抗影响因素的研究 [J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(1): 76-79.
- [15] 袁德丽, 周清, 傅晓冬. 妊娠期糖尿病患者血清微 RNA-372-3p 和葡萄糖转运蛋白 4 水平与胰岛素抵抗的关系 [J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(5): 460-464.
- [16] 潘宝龙, 马润玫. 血清脂肪因子 omentin-1、chemerin 的水平与妊娠期糖尿病的相关性 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(9): 1231-1236.
- [17] 陈媛, 张家佳, 肖雄, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织和血清 Gal-13、TBX5、FGF19 表达水平与妊娠结局的关系 [J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(8): 624-630.

[责任编辑 解学星]