

· 论 著 ·

黄芪注射液联合精蛋白生物合成人胰岛素注射液 (预混 30R) 治疗妊娠期糖尿病

陈琳¹, 陈鹤鸣², 杨栋¹

1. 安康市中心医院产科, 陕西 安康 725000; 2. 安康市中心医院内分泌科, 陕西 安康 725000

摘要: **目的** 观察黄芪注射液联合精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混 30R)治疗妊娠期糖尿病(GDM)患者的临床效果。**方法** 选取 2015 年 7 月至 2018 年 7 月安康市中心医院收治的 120 例 GDM 患者作为研究对象,依据治疗方法不同分两组,各 60 例。对照组予以精蛋白生物合成人胰岛素注射液治疗,实验组于此基础上予以黄芪注射液治疗。两组均治疗 15 d。统计两组妊娠结局,并对比治疗前后血糖[空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]及血清胱抑素 C(Cys-C)、同型半胱氨酸(Hcy)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。**结果** 两组治疗后 2hPG、HbA1c、FPG 水平均较治疗前明显下降,且实验组较对照组低($P < 0.05$);两组治疗后血清 Hcy、Cys-C 水平均较治疗前明显下降,且实验组较对照组低($P < 0.05$);两组治疗后血清 MDA、SOD 水平均较治疗前明显改善,且实验组血清 MDA 水平较对照组低,血清 SOD 水平较对照组高($P < 0.05$);实验组剖宫产率、妊娠期高血压、新生儿低血糖及巨大儿发生率均较对照组低($P < 0.05$)。**结论** GDM 患者采用精蛋白生物合成人胰岛素注射液联合黄芪注射液治疗,可有效控制患者血糖水平,降低血清 Hcy、Cys-C、MDA 水平,提高 SOD 水平,改善妊娠结局。

关键词: 妊娠期糖尿病; 精蛋白生物合成人胰岛素注射液; 黄芪注射液; 妊娠结局

中图分类号: R 714.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)12-1659-04

Astragalus injection combined with protamine biosynthetic human insulin injection (premixed 30R) for the treatment of gestational diabetes mellitus

CHEN Lin*, CHEN He-ming, YANG Dong

* Department of Obstetrics, Ankang Central Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of astragalus injection combined with protamine biosynthesis human insulin injection (premixed 30R) in the treatment of patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods**

A total of 120 patients with GDM treated from July 2015 to July 2018 were enrolled and divided into experimental group and control group according to the different treatment method ($n = 60$, each). The premixed 30R was given in control group, and astragalus injection was added in experimental group based on premixed 30R. The treatment was continued for 15 days in both groups. The pregnancy outcomes, the blood glucose levels before and after treatment [FPG, 2 h postprandial blood glucose (2hPBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)] and levels of serum cystatin C (Cys-C), homocysteine (Hcy), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were observed and compared between two groups.

Results After treatment, the levels of 2hPG, HbA1c, FPG, Hcy and Cys-C significantly decreased in two groups and were statistically lower in experiment group than those in control group (all $P < 0.05$); compared with control group, serum MDA level decreased, and serum SOD level increased significantly in experiment group ($P < 0.05$); the cesarean section rate, the incidences of gestational hypertension, neonatal hypoglycemia and macrosomia were statistically lower in experiment group than those in control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Premixed 30R combined with astragalus injection can effectively control blood glucose levels, reduce serum Hcy, Cys-C and MDA levels, increase SOD level and improve pregnancy outcomes for GDM patients.

Key words: Gestational diabetes; Protamine biosynthesis human insulin injection; Astragalus injection; Pregnancy outcomes

Fund program: Social Development Science and Technology Research Project of Science and Technology Department of Shaanxi Province (2016SF-248)

妊娠期糖尿病(GDM)为妊娠期特有疾病之一,是指妊娠前糖代谢正常或潜在糖耐量下降,妊娠期才出现或确诊的糖尿病,其发病多与遗传、胰岛素抵抗等因素有关^[1-2]。据相关调查显示,80%以上糖尿病孕妇为GDM,且近年来,受多种因素影响,该病发病率呈明显升高趋势^[3]。GDM患者血糖控制不良,会增加羊水异常、妊娠期高血压、早产、新生儿呼吸窘迫综合征等发生风险,严重威胁母婴安全。现阶段,人工合成胰岛素广泛应用于常规干预血糖控制不佳的GDM患者治疗中,并取得一定效果。精蛋白生物合成人胰岛素注射液主要成分为生物合成人胰岛素,是经基因重组技术获取,属于传统中效胰岛素,降糖效果显著^[4]。随着中医药治疗在临床上的广泛应用,有学者指出,中草药黄芪在控制糖尿病患者血糖水平及减少并发症发生方面具有积极作用^[5]。黄芪注射液具有益气养元、养心通脉、扶正祛邪、健脾利湿之功效,以往多用于治疗早期糖尿病肾病^[6]。本研究选取120例GDM患者,联合采用精蛋白生物合成人胰岛素注射液、黄芪注射液治疗,旨在进一步提高治疗效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年7月至2018年7月本院收治的120例GDM患者作为研究对象,纳入标准:符合《妇产科学》中GDM相关诊断标准^[7],并经临床检查确诊;均为单胎妊娠,且患者自愿签署本研究知情同意书。排除标准:合并严重肝肾功能不全者;孕前糖耐量异常者;伴有其他产科疾病者;纳入研究前四周内服用相关降糖药者;过敏体质,或对本研究所用药物精蛋白生物合成人胰岛素注射液、黄芪注射液存在使用禁忌证者;治疗依从性不佳。依据治疗方法不同分为实验组和对照组,各60例。本研究经本院医学伦理委员会审核批准,且两组年龄、孕周、体质量指数(BMI)及孕次等资料均衡可比($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	确诊GDM (周)	BMI (kg/m ²)	孕次(例)		
					1次	2次	>2次
实验组	60	29.52 ± 4.20	31.06 ± 1.45	21.45 ± 1.12	17	23	20
对照组	60	30.06 ± 3.98	31.56 ± 1.74	21.77 ± 0.98	18	23	19
t/χ^2 值		0.723	1.710	1.666	0.054		
P 值		0.471	0.090	0.099	0.973		

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均予以常规饮食、运动干预,并根据患者血糖控制情况,予以门冬胰岛素(丹麦诺和诺德,批准文号J20100124),餐前5 min皮下注射,

控制餐后血糖;于此基础上,对照组予以精蛋白生物合成人胰岛素注射液(丹麦诺和诺德,批准文号J20030083),初始剂量为0.10~0.15 U·kg⁻¹·d⁻¹,每晚睡前皮下注射1次,根据患者病情,部分患者可于早餐前再注射1次;实验组予以精蛋白生物合成人胰岛素注射液联合黄芪注射液(正大青春宝药业,2 ml/支,国药准字Z33020179)治疗,精蛋白生物合成人胰岛素注射液用法用量同对照组,黄芪注射液2~4 ml/次,肌肉注射,1~2次/d。两组均连续治疗15 d。

1.2.2 检测方法 (1)空腹状态下及餐后2 h抽取3 ml肘静脉血,应用北京世纪医桥咨询有限公司提供血糖分析仪测定空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2hPG)水平,以高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)水平,试剂盒购自宁波瑞源生物科技;(2)空腹状态下抽取3 ml肘静脉血,高速离心处理(3 400 r/min,10 min),留取上层清液待检,采用瑞士罗氏公司提供的COBAS INTEGRA800型全自动生化分析仪以颗粒增强透射比浊法测定血清胱抑素C(Cys-C)水平,酶联免疫吸附法测定同型半胱氨酸(Hcy)水平,硫代巴比妥酸反应产物比色法测定丙二醛(MDA)水平,邻苯三酚自氧化抑制比色法测定超氧化物歧化酶(SOD)水平,试剂盒均购自南京建成生物。操作严格遵循试剂盒及仪器操作说明书进行。

1.3 观察指标 (1)血糖控制情况,两组治疗前后2hPG、HbA1c、FPG水平。(2)两组治疗前后血清Hcy、Cys-C水平。(3)两组治疗前后血清MDA、SOD水平。(4)两组患者剖宫产率及并发症发生率,并发症包括妊娠期高血压、子痫前期等。(5)两组围产儿情况,包括胎儿窘迫、胎儿生长受限、新生儿低血糖、巨大儿发生率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0分析数据。计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料(血糖控制情况、血清Hcy、Cys-C、MDA、SOD水平)用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 血糖控制情况 两组2hPG、HbA1c、FPG水平治疗前比较无统计学差异($P > 0.05$);两组治疗后2hPG、HbA1c、FPG水平均较治疗前明显下降,且实验组较对照组低($P < 0.01$)。见表2。

2.2 血清Hcy、Cys-C水平 两组血清Hcy、Cys-C水平治疗前比较无统计学差异($P > 0.05$);两组治疗后血清Hcy、Cys-C水平均较治疗前明显下降,且实验组较对照组低($P < 0.05$)。见表3。

2.3 血清 MDA、SOD 水平 两组血清 MDA、SOD 水平治疗前无统计学差异 ($P > 0.05$); 两组治疗后血清 MDA、SOD 水平均较治疗前明显改善, 且实验组血清 MDA 水平较对照组低, 血清 SOD 水平较对照组高 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 剖宫产率及患者并发症 两组子痫前期发生率

无统计学差异 ($P > 0.05$), 但实验组剖宫产率、妊娠期高血压发生率均较对照组低 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 围产儿情况 两组均无围生儿死亡发生, 且胎儿窘迫、胎儿生长受限发生率无统计学差异 ($P > 0.05$), 但实验组新生儿低血糖、巨大儿发生率均较对照组低 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 2 两组血糖控制情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	60	8.37 ± 1.26	5.02 ± 0.73 ^a	11.15 ± 2.49	6.41 ± 0.95 ^a	9.57 ± 1.29	5.25 ± 1.02 ^a
对照组	60	8.25 ± 1.14	6.08 ± 1.05 ^a	11.68 ± 2.42	7.97 ± 1.36 ^a	9.39 ± 1.25	7.24 ± 1.65 ^a
<i>t</i> 值		0.547	6.421	1.182	7.284	0.776	7.964
<i>P</i> 值		0.585	0.000	0.239	0.000	0.439	0.000

注: 与同组治疗前相比, ^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组血清 Hcy、Cys-C 水平对比 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	Hcy (μmol/L)		Cys-C (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	14.72 ± 3.04	7.63 ± 1.69 ^a	1.56 ± 0.42	0.78 ± 0.13 ^a
对照组	14.68 ± 3.01	10.15 ± 2.31 ^a	1.43 ± 0.39	1.13 ± 0.25 ^a
<i>t</i> 值	0.072	6.820	1.757	9.621
<i>P</i> 值	0.942	0.000	0.082	0.000

注: 与同组治疗前相比, ^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组血清 MDA、SOD 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA (nmol/ml)		SOD (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	24.63 ± 1.82	12.14 ± 1.15 ^a	21.56 ± 3.28	39.25 ± 3.84 ^a
对照组	25.10 ± 1.79	15.83 ± 1.64 ^a	22.14 ± 3.31	32.19 ± 3.52 ^a
<i>t</i> 值	1.426	14.270	0.964	10.498
<i>P</i> 值	0.157	0.000	0.337	0.000

注: 与同组治疗前相比, ^a $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者剖宫产率及并发症发生率对比 例 (%)

组别	例数	剖宫产	子痫前期	妊娠期高血压
实验组	60	17(28.33)	3(5.00)	4(6.67)
对照组	60	28(46.67)	4(6.67)	12(20.00)
χ^2 值		4.302	0.000	4.615
<i>P</i> 值		0.038	1.000	0.032

表 6 两组新生儿并发症情况对比 例 (%)

组别	例数	胎儿窘迫	胎儿生长受限	巨大儿	新生儿低血糖
实验组	60	3(5.00)	6(10.00)	4(6.67)	1(1.67)
对照组	60	4(6.67)	8(13.33)	12(20.00)	8(13.33)
χ^2 值		0.000	0.324	4.615	4.324
<i>P</i> 值		1.000	0.570	0.032	0.038

3 讨论

目前, 临床对 GDM 发病机制尚未完全明确, 多认为与胰岛 B 细胞分泌功能障碍、胰岛素抵抗及遗传等因素有关^[8]。口服降糖药及胰岛素增敏剂为临床治疗糖尿病常用方法, 具有降低血糖、增加胰岛素敏感性的作用, 但其应用于 GDM 患者中, 可造成胎

儿畸形, 故临床不建议采用。现阶段, 临床对于常规饮食、运动干预疗效不佳的 GDM 患者多采用胰岛素治疗。精蛋白生物合成人胰岛素注射液为临床常用胰岛素, 可促进机体对血糖摄取利用, 抑制糖异生与糖原分解, 作用时间通常为 14 h, 用药后 4 ~ 8 h 活性最大, 但随着临床研究的不断深入, 发现该胰岛素在部分内生胰岛功能不佳患者中需注射 2 次, 且峰值效应个体变异大, 加之每天注射 2 次易造成患者治疗依从性及满意度下降, 治疗效果并不理想^[9]。

中药在治疗胰岛素抵抗、刺激胰岛 B 细胞分泌胰岛素、增加胰岛素敏感性、抑制胰岛素拮抗激素释放、清除自由基、促进糖利用方面具有积极作用^[10-11]。GDM 属中医“妊娠消渴”范畴, 《临证指南医案》认为妊娠消渴以燥热为标, 阴虚为本。综合既往医学论著可见, GDM 多因脏腑功能先天之弱, 阴阳气血不足, 妊娠后体内精血有限, 用于聚之养胎, 致使气阴两虚, 随孕周增加, 出现燥热内生、气阴两虚, 因此, 中医治疗多以益气养阴为主。黄芪注射液主要成分为黄芪, 具有益气养元、健脾利湿、扶正祛邪之功效。现代药理学证实, 黄芪可提高组织对葡萄糖的利用, 减轻胰岛 B 细胞损伤, 同时还可修复胰岛细胞^[12]。因此, 本研究联合采用精蛋白生物合成人胰岛素注射液、黄芪注射液治疗 GDM, 可发挥协同作用, 进一步提高降糖效果, 使得实验组治疗后 2hPG、HbA1c、FPG 水平明显低于对照组。

Hcy 作为蛋氨酸重要代谢中间产物, 可维持机体含硫氨基酸含量动态平衡。相关文献指出, 机体血糖水平过高可一定程度增加排尿量, 致使 B 族维生素与叶酸过度流失, 引起 Hcy 含量增加^[13]。Cys-C 则可促进炎症因子合成分泌, 致使 GDM 患者血管损伤加重, 进而导致 Hcy 分解酶活性下降, 使得机体 Hcy 处于高水平状态^[14]。本研究中, 实验组治疗后血清

Hcy、Cys-C 低于对照组,分析原因,可能是由于精蛋白生物合成人胰岛素注射液、黄芪注射液联合治疗,降糖效果更为显著,可由源头上解决 GDM 患者血清 Hcy 水平升高现象,从而反馈性抑制 Hcy 分解酶活性下降,调节 Cys-C 水平。

研究表明,氧化应激与 2 型糖尿病关系密切^[15-16],国外学者阐述了 GDM 与 2 型糖尿病的病理变化较为类似,并通过检测胎盘组织中 8-异前列腺素,发现 GDM 患者胎盘处于氧化应激状态^[17]。另有学者指出,抗氧化防御能力减弱与氧化过激产物的增加为 GDM 患者并发症发生的重要原因^[18]。MDA 为氧化应激标志物,可加重细胞膜损伤,SOD 为酶类抗氧化物质,可清除超氧阴离子,后者活性下降可加剧过氧化反应,致使机体及抗氧化失衡^[19]。本研究中实验组治疗后血清 MDA、SOD 均呈氧化-抗氧化平衡状态改变,且改变程度优于对照组。黄芪注射液主要成分黄芪富含天然抗氧化成分,抗氧化作用较强,可清除自由基,抑制脂质过氧化损伤,联合胰岛素应用,可降低 MDA 活性,增强 SOD 活性。研究证实,机体 Hcy 水平过高与胰岛素敏感性下降、GDM 患者及新生儿不良结局有关^[20]。此外,蔡静等^[21]证实,机体氧化应激标志物 MDA 与抗氧化应激标志物 SOD 可作为预估 GDM 患者妊娠结局的重要指标。本研究中实验组剖宫产率、羊水异常、新生儿低血糖、巨大儿发生率均低于对照组,充分证实了上述观点。

综上所述,对 GDM 患者联合采用精蛋白生物合成人胰岛素注射液、黄芪注射液治疗,可有效控制患者血糖水平,降低血清 Hcy、Cys-C、MDA 水平,提高 SOD 水平,改善妊娠结局。但本研究样本量较小,还需临床扩大样本量,作进一步研究。

参考文献

[1] Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester; comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(16):1957-1962.

[2] 谢漫丽, 罗佩宜, 江帆. 赖脯胰岛素与生物合成人胰岛素注射液在妊娠期糖尿病治疗中的疗效与安全性比较[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(3):646-647.

[3] 柳伟伟, 丁科亮, 罗海霞, 等. 妊娠期糖尿病孕妇不同血糖指标异常与妊娠结局的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(2):112-115.

[4] 李霞. 甘精胰岛素与精蛋白生物合成人胰岛素注射液治疗初诊 2 型糖尿病的有效性比较[J]. *实用医技杂志*, 2015, 22(6):642-643.

[5] 刘海霞. 胰岛素联合中药方剂治疗对妊娠期糖尿病孕妇血清 Mg^{2+} 、内脂素水平及母婴结局的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(5):617-619.

[6] 张志慧, 李姝玉, 王岩飞, 等. 黄芪注射液联合葛根素注射液对糖尿病肾病 KKA ~ y 小鼠 78kD-葡萄糖调节蛋白的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(5):323-326, 362.

[7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013.

[8] Kim C, Christophi CA, Goldberg RB, et al. Adiponectin, C-reactive protein, fibrinogen and tissue plasminogen activator antigen levels among glucose-intolerant women with and without histories of gestational diabetes[J]. *Diabet Med*, 2016, 33(1):32-38.

[9] 应雪娇, 刘蕊, 赵倩. 地特胰岛素和精蛋白生物合成人胰岛素维持妊娠合并糖尿病孕妇基础胰岛素水平的效果观察[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(12):97-98, 102.

[10] 程慧敏, 梅彬. 个体化营养干预联合黄芪四君子汤对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(6):1317-1319.

[11] 翟悦静, 朱思宇, 左学军, 等. 麦芪降糖丸联合胰岛素对妊娠期糖尿病患者相关指标的影响[J]. *中国药房*, 2016, 27(15):2035-2037.

[12] 孟红娟, 贺漪, 高雪梅. 黄芪四君子汤为主治疗气阴两虚证妊娠期糖尿病的有效性研究[J]. *陕西中医*, 2016, 37(8):1023-1024.

[13] 聂金霞. 门冬胰岛素联合二甲双胍治疗妊娠期糖尿病患者的疗效及其血清 Cys C 与 Hcy 水平的影响[J]. *中国实用医刊*, 2017, 44(8):35-38.

[14] 陈莉, 周正平. HbA1c、Hcy 和 ADP 在妊娠期糖尿病筛查中的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(11):1688-1691.

[15] 陈亮, 姚志灵, 刘文浩. 甘精胰岛素联合二甲双胍对老年 2 型糖尿病患者氧化应激的影响[J]. *重庆医学*, 2016, 45(11):1502-1504, 1507.

[16] 刘强, 邓华聪, 李永玲, 等. 银丹心脑通软胶囊对 2 型糖尿病氧化应激及血管内皮功能的影响[J]. *重庆医学*, 2015, 44(14):1888-1890.

[17] Coughlan MT, Vervaart PP, Permezel M, et al. Altered placental oxidative stress status in gestational diabetes mellitus[J]. *Placenta*, 2004, 25(1):78-84.

[18] López-Tinoco C, Roca M, García-Valero A, et al. Oxidative stress and antioxidant status in patients with late-onset gestational diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(2):201-208.

[19] 范敏, 周敏, 董世庆, 等. 芒果苷对妊娠期糖尿病大鼠抗氧化能力的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(10):943-946.

[20] 黄俊生, 赵迎春, 刘晓洁. 血清同型半胱氨酸检测在妊娠期糖尿病中的应用价值分析[J]. *河南医学研究*, 2016, 25(12):2178-2179.

[21] 蔡静, 张丹. 妊娠期糖尿病患者氧化应激水平与妊娠结局的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(6):1188-1191.

收稿日期:2019-02-29 编辑:王娜娜