



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.011

• 论著 •

不同糖代谢状态妊娠期糖尿病患者 产后6~8周转归及胰岛功能、 胰岛素抵抗差异的研究

郑雁红 李冬梅 贾海英 忻荣荣 苗海霞 齐金新

【摘要】 目的 探讨不同糖代谢状态妊娠期糖尿病(GDM)患者产后6~8周转归及胰岛功能、胰岛素抵抗的差异。**方法** 选取2017年1月~2019年1月于我院建档、产检、分娩并在内分泌科治疗的妊娠24~28周GDM患者183例,按照妊娠24~28周75g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)结果将其分为单纯空腹血糖升高(IFH)组(24例)、单纯餐后血糖升高(IPH)组(69例)、空腹血糖和餐后血糖均高(CH)组(90例),均给予生活方式干预,血糖不达标者联合胰岛素治疗,收集其一般资料、HOMA- β 、HOMA-IR、分娩后6~8周75g OGTT结果、空腹胰岛素(FINS)并比较。**结果** CH组和IFH组妊娠24~28周的lnHOMA- β 明显低于IPH组,CH组lnHOMA-IR明显高于IPH组($P < 0.01$)。CH组、IFH组、IPH组患者通过生活方式干预后血糖达标率分别为47.78%、83.33%、76.81%,IFH组和IPH组明显高于CH组($P < 0.001$)。CH组、IFH组、IPH组产后的糖代谢异常率分别为56.67%、8.33%、42.03%,CH组和IPH组明显高于IFH组($P < 0.01$)。183例GDM患者妊娠24~28周lnHOMA-IR明显高于产后6~8周($P < 0.01$),而CH组、IFH组、IPH组产后lnHOMA-IR比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 不同糖代谢状态GDM患者中,CH患者产后6~8周糖代谢异常的发生率最高,IFH产后6~8周糖代谢转归较IPH好。

【关键词】 妊娠期糖尿病; 空腹血糖; 餐后血糖; 转归; 胰岛 β 细胞功能; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠期间发生的不同程度糖代谢异常,但血糖未达到显性糖尿病的水平,占孕期糖尿病的80%~90%^[1]。GDM患病率逐年上升^[2],是一种严重威胁母婴健康的疾病,约50%的GDM患者最终会发展为糖尿病^[3,4],且GDM患者子女患糖尿病的风险是普通人的3倍^[5]。GDM分为单纯空腹血糖升高(IFH)、单纯餐后血糖升高(IPH)、空腹血糖和餐后血糖均升高(CH)3种不同糖代谢状态。本研究对不同糖代谢状态GDM患者产后6~8周进行跟踪随访,明确3种表型患者产后糖代谢、胰岛细胞功能及胰岛素抵抗(IR)情况,并结合其妊娠24~28周胰岛细胞功能、IR、妊娠期治疗方式等,分析不同糖代谢状态GDM的发病机制、治疗及转归。

对象与方法

1. 对象:选取2017年1月~2019年1月于我院产

科建档、产检、妊娠24~28周行75g葡萄糖耐量试验(75g OGTT)诊断为GDM,并于产后6~8周行75g OGTT、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)测定者183例。纳入标准:(1)根据美国糖尿病学会(ADA)的GDM诊断标准,符合下列任何一项即可诊断GDM:FPG ≥ 5.1 mmol/L,餐后1h血糖(1h PG) ≥ 10.0 mmol/L,餐后2h血糖(2h PG) ≥ 8.5 mmol/L^[6];(2)妊娠前健康且单胎受孕;(3)妊娠期在内分泌门诊进行规范血糖管理,产后遵循内分泌科指导。排除标准:(1)妊娠前糖尿病;(2)合并心、肝、肾等重要器官及血液系统疾病;(3)合并自身免疫性疾病及恶性肿瘤;(4)长期大量吸烟;(5)妊娠期间较长时间内血糖仍不达标。

2. 方法

(1)一般资料收集:于研究对象妊娠24~28周就诊内分泌门诊时,详细采集并记录其年龄、身高、妊娠前体重、既往疾病史、一级亲属糖尿病史、妊娠周期。

(2)分组方法:根据24~28周75g OGTT结果将183例患者分为IFH组(FPG > 5.1 mmol/L,1h PG < 10.0 mmol/L,2h PG < 8.5 mmol/L,24例)、IPH组[FPG

<5.1 mmol/L, 1h PG >10.0 mmol/L 和(或)2h PG >8.5 mmol/L, 69 例]、CH 组[FPG >5.1 mmol/L, 1h PG >10.0 mmol/L 和(或)2h PG >8.5 mmol/L, 90 例]。

(3)胰岛 β 细胞分泌功能和胰岛素敏感性评价:所有研究对象于妊娠 24~28 周测定 FPG、FINS。FPG 测定采用静脉血葡萄糖氧化酶法, FINS 测定采用放射免疫方法。采用胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)评价胰岛 β 细胞功能: $HOMA-\beta = 20 \times FINS (mU/L) / [FPG (mmol/L) - 3.5]$; 采用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评价 IR: $HOMA-IR = FINS (mU/L) \times FPG (mmol/L) / 22.5$ 。

(4)妊娠期血糖管理:确诊 GDM 后立即予患者生活方式干预,如血糖控制达标,继续生活方式干预;如血糖控制不达标,则联合胰岛素治疗。治疗目标:FPG <5.3 mmol/L, 1h PG <7.8 mmol/L, 2h PG <6.7 mmol/L, 妊娠期血糖 <4.0 mmol/L 为偏低,需调整治疗方案,妊娠期血糖 <3.0 mmol/L 必须给予即刻处理^[1]。血糖监测方式:每日监测三餐前及三餐后 2 h 血糖,如血糖水平在上述目标范围内,每周至少连续监测 2 天血糖轮廓。血糖连续 2~3 天不达标者立即复诊,及时调整治疗方案。

(5)产后血糖管理:产后继续维持健康生活方式,胰岛素治疗者停用胰岛素后如 FPG 和(或)餐前血糖 <7.0 mmol/L, 2h PG <11.0 mmol/L, 可先停用胰岛素,每周测 1 次 FPG、1 次 2h PG 即可;如 FPG >7.0 mmol/L、2h PG >11.0 mmol/L, 则需连续测 2 天血糖,每天测 4~6 次(三餐前及三餐后 2 h)血糖,继续胰岛素治疗,但必须再次于内分泌科门诊调整胰岛素剂量。

(6)产后复诊:GDM 患者产后 6~8 周于内分泌科门诊行 75 g OGTT 及 FINS 测定,计算糖耐量正常(NGT)、糖尿病、空腹血糖受损(IFG)、糖耐量减低(IGT)糖异常代谢者所占比例,比较 3 组产后 6~8 周糖代谢异常率。诊断标准^[7]:糖尿病:FPG ≥ 7.0 mmol/L 和(或)2h PG ≥ 11.1 mmol/L; IFG: FPG ≥ 6.1 mmol/L 和 2h PG <7.8 mmol/L; IGT: FPG <6.1 mmol/L 和 2h PG ≥ 7.8 mmol/L; NGT: FPG <6.1 mmol/L 和 2h PG <7.8 mmol/L。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,3 组间比较采用方差分析;计数资料以

例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;非正态分布的计量资料先转化为自然对数的正态分布资料后进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者一般资料比较:183 例研究对象中,CH 组占 49.18% (90/183), IFH 组占 13.11% (24/183), IPH 组占 37.70% (69/183)。CH 组和 IFH 组患者妊娠前 BMI 明显高于 IPH 组($P < 0.05$)。3 组患者年龄、妊娠周期、一级亲属糖尿病病史比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 组患者妊娠 24~28 周 lnHOMA- β 和 lnHOMA-IR 比较:CH 组(4.88 ± 0.54)和 IFH 组 lnHOMA- β (4.85 ± 0.41)明显低于 IPH 组(5.28 ± 0.56),差异有统计学意义($P < 0.01$),CH 组和 IFH 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。CH 组 lnHOMA-IR (1.06 ± 0.49)明显高于 IPH 组(0.76 ± 0.63 , $P < 0.01$),但 CH 组和 IFH 组(0.91 ± 0.43)、IFH 组和 IPH 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3.3 组患者妊娠期生活方式干预后血糖达标率比较:CH 组、IFH 组、IPH 组患者通过生活方式干预后血糖达标率分别为 47.78% (43/90)、83.33% (20/24)、76.81% (53/69), IFH 组和 IPH 组明显高于 CH 组,差异有统计学意义($P < 0.001$),但 IFH 组与 IPH 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4.3 组患者产后 6~8 周糖代谢转归比较:183 例 GDM 患者产后 6~8 周糖代谢异常的发生率为 44.81% (82/183),其中糖尿病占 12.02% (22/183), IGT 占 28.42% (52/183), IFG 占 3.11% (6/193), IFG + IGT 占 1.09% (2/183)。CH 组、IFH 组、IPH 组糖代谢异常的发生率分别为 56.67% (51/90)、8.33% (2/24)、42.03% (29/69), CH 组和 IPH 组明显高于 IFH 组,差异有统计学意义($P < 0.01$),但 CH 组和 IPH 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5. 所有 GDM 患者妊娠 24~28 周与产后 6~8 周 lnHOMA-IR 比较:183 例 GDM 患者妊娠 24~28 周 lnHOMA-IR (0.93 ± 0.04)明显高于产后 6~8 周(0.72 ± 0.04),差异有统计学意义($P < 0.001$)。

6.3 组患者产后 6~8 周 lnHOMA-IR 比较:CH 组、

表 1 3 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 年龄(岁) | 妊娠周期(周) | 妊娠前 BMI (kg/m ²) | 一级亲属糖尿病病史[例, (%)] |
|-------|----|------------------|------------------|-------------------------------|--------------------|
| CH 组 | 90 | 32.64 \pm 4.10 | 24.83 \pm 1.18 | 24.41 \pm 3.21 ^a | 24 (26.67) |
| IFH 组 | 24 | 30.96 \pm 3.43 | 24.94 \pm 1.40 | 24.81 \pm 3.49 ^a | 6 (25.00) |
| IPH 组 | 69 | 32.23 \pm 4.19 | 24.72 \pm 0.97 | 22.03 \pm 3.46 | 18 (26.09) |

注:与 IPH 组比较, ^a $P < 0.01$

IFH 组、IPH 组患者产后 6~8 周 lnHOMA-IR 比较及两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者产后 6~8 周 lnHOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | FPG (mmol/L) | FINS (mU/L) | lnHOMA-IR |
|-------|----|--------------|--------------|-------------|
| CH 组 | 90 | 5.45 ± 0.55 | 9.56 ± 6.19 | 0.63 ± 0.68 |
| IFH 组 | 24 | 5.15 ± 0.42 | 10.51 ± 3.69 | 0.82 ± 0.38 |
| IPH 组 | 69 | 5.37 ± 0.82 | 10.11 ± 3.74 | 0.78 ± 0.52 |

讨 论

GDM 对女性的影响不会随妊娠结束而终止,有研究结果显示,患有 GDM 的患者产后患代谢综合征的几率显著增加^[8],因此对 GDM 的防治和管理刻不容缓。Alves 等^[9]研究结果示,妊娠期患有 GDM 的女性产后 6~12 周的糖代谢异常率为 45.5%,其中糖尿病占 12.2%,IFG 和(或)IGT 占 33.3%。本研究结果显示,GDM 患者产后 6~8 周发生糖代谢异常者占 44.81%,其中糖尿病占 12.02%,IGT 占 28.42%,IFG 占 3.28%,IFG + IGT 占 1.09%,与文献报道大致相符。

GDM 分为 CH、IFH、IPH 3 种糖代谢状态,本研究中以 CH 患者最为多见,占比高达 49.18%,而 IFH 最为少见,仅为 13.11%。在 2 型糖尿病(T2DM)患者中,IPH 者占比明显高于 IFH 者^[10]。本研究结果与我国 T2DM 流行趋势相似,说明 GDM 与 T2DM 有类似的发病机制。

不同糖代谢状态的 GDM 在发病率和转归方面存在的差异可能与其发病机制密切相关。GDM 与 T2DM 有共同的发病机制,即在遗传因素、环境因素共同作用下,导致 IR 同时伴有胰岛 β 细胞功能减退^[11]。IR 在 GDM 的发病中起重要作用,妊娠期女性的内分泌系统发生了一系列适应性的改变^[12],胎盘分泌激素如孕激素、雌激素等增多^[13],生理性 IR 加重,导致外周组织对胰岛素的敏感性下降,妊娠期的胰岛素需要量为非妊娠期的 2.0~2.5 倍^[14]。GDM 患者较正常妊娠女性的 IR 程度更重^[15],为维持糖代谢正常,胰岛 β 细胞将代偿性分泌更多胰岛素,但 GDM 的病理基础胰岛细胞受损,长期 IR 进一步加重胰岛细胞损伤,当不能分泌足够胰岛素时,血糖升高,进而发展为 GDM。分娩后,生理性 IR 撤退,IR 随之减轻,糖代谢改善。

本研究结果显示,GDM 患者产后 IR 程度较妊娠期显著减轻,54.19% 的 GDM 患者产后糖代谢恢复正常,但仍有 44.81% 发生糖代谢异常,提示胰岛 β 细胞受损是 GDM 的病理基础^[12]。多数情况下,这种损害可能在妊娠前即已出现,妊娠期间因 IR 加重而逐渐严重^[13]。GDM 患者空腹状态下 IR 增加导致 FPG 水平升高,同时伴有基础状态下胰岛素分泌轻度下降;餐后

血糖升高者以糖负荷后胰岛 β 细胞功能下降为主,同时伴有轻度 IR;FPG 和餐后血糖均升高者不仅基础及糖负荷后胰岛素分泌下降,而且还存在较强的 IR^[16]。CH 患者结合了 IFH、IPH 患者的共同特点,是在较强的 IR 和糖负荷后胰岛素功能受损共同作用下导致的。本研究结果显示,CH 组患者妊娠前 BMI 较大,而肥胖是 GDM 发病的独立危险因素^[9],且肥胖可增加肝脏 IR^[17],BMI 越大提示其肝脏 IR 越严重,对胰岛素的敏感性越差。CH 组患者妊娠 24~28 周 HOMA-IR 较高、HOMA- β 较低,提示基础胰岛 β 细胞分泌功能较差。与此同时,CH 患者妊娠期间采用生活方式干预控制血糖达标率最低,半数以上需要联合胰岛素治疗,且产后 6~8 周糖代谢异常的发生率最高,进一步证实其有较严重的 IR 及胰岛功能损伤。

IFH 患者与 IPH 患者妊娠 24~28 周的 HOMA-IR 比较差异无统计学意义,分析原因可能是 HOMA-IR 存在一定局限性,虽然其得到的结果与高葡萄糖钳夹术得到的结果相关性很大,但反映的是空腹状态下 IR 程度,更多反映了肝脏胰岛素敏感性的变化^[18],而在一定程度上忽略了肌肉 IR。由于我院目前尚未开展高糖钳夹术,因此无法进一步进行评估。但从 IFH 患者的临床表现及治疗效果来看,通过生活方式干预控制血糖达标率及产后 6~8 周糖代谢转归均较 IPH 好,提示二者的病理生理机制存在差异。IFH 患者妊娠前 IR 较严重,妊娠期间 IR 进一步加重,而生活方式干预是有效减轻 IR 的方法,因此通过生活方式干预即可使血糖控制达标^[19],产后随着生理性 IR 撤退,糖代谢快速恢复正常水平。

IPH 患者产后转归较 IFH 差,但 IPH 患者妊娠期间 HOMA- β 却高于 IFH 患者,此结果不能解释以上临床现象。究其原因可能是 HOMA- β 是评估空腹状态下胰岛素分泌功能的指标,仅反映基础状态下胰岛素的分泌功能,并不能真实反映糖负荷后胰岛 β 细胞功能^[20],在后续的研究中要进一步加入糖负荷后胰岛功能评估的指标,比较二者的差异。不同糖代谢状态的 GDM 患者产后转归的差异提示其产后的胰岛 β 细胞功能及 IR 也存在差异,由于 HOMA- β 不适用于评估正常人群与糖代谢异常者的胰岛 β 功能^[21],且患者产后复诊率较低,导致 IFH 患者产后 6~8 周糖代谢异常病例数量较少,未能行进一步研究。

综上,不同糖代谢状态 GDM 患者在发病机制、治疗方式、转归方面均存在差异,因此临床干预策略也有很大差异。CH 患者的临床表现及妊娠期和产后胰岛细胞功能受损均较为严重,因此对于妊娠期 CH 患者应更加积极控制血糖,预防产后糖代谢异常的发生。



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.012

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.012

· 论著 ·

布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病稳定期 D 组患者血清 IL-17、IL-21、TLR4、mMRC 分级及 CAT 评分的影响

孙印 何士杰 韦海燕 景卫革

【摘要】 目的 探讨布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期 D 组患者血清白细胞介素(IL)-17、IL-21、Toll 样受体 4(TLR4)、改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷(mMRC)分级及 COPD 评估测试(CAT)评分的影响。**方法** 选取 2017 年 10 月~2018 年 10 月于我院就诊的 COPD 稳定期 D 组患者 75 例作为 COPD 组,并选取同期于我院体检的健康志愿者 75 例作为对照组。比较两组受试者血清 IL-17、IL-21、TLR4 水平。COPD 组患者吸入布地奈德福莫特罗治疗 3 个月,比较 COPD 组患者治疗前后血清 IL-17、IL-21、TLR4 水平、mMRC 分级及 CAT 评分。**结果** COPD 组受试者血清 IL-17、IL-21 及 TLR4 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。COPD 组患者治疗后血清 IL-17、IL-21、TLR4 水平及 mMRC 分级、CAT 评分均低于治疗前($P < 0.05$)。**结论** 布地奈德福莫特罗吸入剂能显著降低 COPD 稳定期 D 组患者炎症免疫因子 IL-17、IL-21、TLR4 水平,减轻炎症免疫反应程度,降低 mMRC 分级和 CAT 评分。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 布地奈德福莫特罗; 白细胞介素-17; 白细胞介素-21; Toll 样受体 4; 改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷分级; 慢性阻塞性肺疾病评估测试评分

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] A

基金项目:北京卫医健康公益基金(YWJKJHJKYJJ-B17209-001);承德市科学技术研究与发展计划项目(201706A017)

作者单位:067000 河北省承德市中心医院呼吸科

通讯作者:何士杰,E-mail:13832491422@163.com

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(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [2] Yang W, Weng J. Early therapy for type 2 diabetes in China[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(12):992-1002.
- [3] American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2003, 26(Suppl 1):S103-S105.
- [4] 苏瑞芬,柯凤梅. 妊娠期糖尿病患者产后发生代谢综合征的危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(12):873-875.
- [5] 刘晓荻,王欣. 妊娠糖尿病患者子女患糖尿病风险为同龄人 3 倍[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(11):140.
- [6] Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview[J]. Endocrinol Invest, 2017, 40(9):899-909.
- [7] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia; report of a WHO/IDF consultation, 2006[M]. Geneva: WHO Document Production Services, 2006.
- [8] 苏瑞芬,柯凤梅. 妊娠期糖尿病患者产后发生代谢综合征的危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(12):873-875.
- [9] Alves JM, Stollmeier A, Leite IG, et al. Postpartum Reclassification of Glycemic Status in Women with Gestational Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2016, 38(8):381-390.
- [10] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25):2425-2426.
- [11] 李亚容,张莹雯,张曼玲. 不同糖化血红蛋白水平 2 型糖尿病患者胰岛功能状态的比较[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(1):40-44.
- [12] Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11):3342.
- [13] Cianni GD, Miccoli R, Volpe L, et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2003, 19(4):259-270.
- [14] Law KP, Zhang H. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China[J]. Clinica Chimica Acta, 2017, 468:60-70.
- [15] Catalano PM, Huston L, Amini SB, et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 180(4):903-916.
- [16] 吴英,沈琼,蒋联. 妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的初步研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11):945-948.
- [17] Qian Q, Zhang Z, Orwig A, et al. Nitrosogluthathione Reductase Dysfunction Contributes to Obesity-Associated Hepatic Insulin Resistance via Regulating Autophagy[J]. Diabetes, 2018, 67(2):193-207.
- [18] 黄春艳. 不同反映胰岛素抵抗的参数在评价多囊卵巢综合征中的价值[D]. 太原:山西医科大学, 2015.
- [19] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes [J]. Diabetes Care, 2018, 41(1):S13-S27.
- [20] 李光伟. 胰岛 β 细胞功能评估[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2001, 23(5):225-227.
- [21] 李光伟. 关于胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能评估的一点意见[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1999, 15(3):129-130.

(收稿日期:2020-12-24)

(本文编辑:张一冰)