

高剂量维生素D联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病 对患者血糖控制、新生儿结局的影响

闫珊珊, 王利娟, 张洋洋

(郑州市第十五人民医院 妇产科, 河南 郑州 450041)

摘要: **目的** 针对高剂量维生素D联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病对患者血糖控制、新生儿结局的影响进行探讨。**方法** 本研究选取2019年12月至2022年12月郑州市第十五人民医院所收治的妊娠期糖尿病患者79例作为研究对象, 并根据随机数字表法将患者分为对照组(39例)与观察组(40例); 前者在常规降糖治疗的基础上接受低剂量维生素D治疗, 后者在常规降糖治疗的基础上接受高剂量维生素D治疗。均治疗1个月, 随访至分娩。比较两组相关指标。**结果** 分析两组患者治疗前后及随访期间各项指标结果显示, 二者治疗后缺乏情况均较治疗前好转, 且对照组维生素D正常占比高于观察组, 轻度缺乏、中度缺乏、重度缺乏占比均低于对照组; 二者治疗后血浆空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平、血浆空腹胰岛素(FINS)水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血清脂肪素、视黄醇结合蛋白4(RBP4)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平均较治疗前更低, 胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)较治疗前更高, 且观察组各项下降趋势均比对照组更明显; 观察组随访期间新生儿不良结局发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高剂量维生素D联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病可有效控制其血糖水平, 改善维生素D缺乏情况, 提高胰岛素敏感性, 调节脂肪细胞因子表达, 减轻胰岛素抵抗程度, 改善新生儿结局。

关键词: 妊娠期糖尿病; 高剂量维生素D; 胰岛素; 血糖控制

中图分类号: R714.256

妊娠期糖尿病是一类在临床中较为常见的妊娠期疾病, 是指孕妇在妊娠期间出现不同程度的糖耐量异常, 且该疾病的发病率目前已随人们生活习惯的变化而逐步升高, 对患者带来了不同程度的困扰, 严重或可出现新生儿不良结局。现阶段, 临床主要通过注射胰岛素来控制血糖, 可迅速起效且患者吸收较快, 但随着患者孕周的持续增长, 其体内抗胰岛素物质含量升高, 胰岛素敏感性随之降低^[1]。据报道, 维生素D是促进胰岛细胞合成并分泌胰岛素的主要物质, 及时补充维生素D可加强胰岛素制剂对患者血糖控制的效果, 并提高胰岛素敏感性^[2]。因此, 妊娠期糖尿病患者在控制血糖的同时针对性补充维生素D对其病情预后具有重要意义, 但临床中关于妊娠期糖尿病患者补充不同剂量维生素D的临床效果研究相对较少, 故本研究将针对高剂量维生素D联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病对患者血糖控制、新生儿结局的影响进行探讨, 并对研究内容及结果综合进行整理, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取2019年12月至2022年12月郑州市第十五人民医院所收治的妊娠期糖尿病患者79例作为研究对象, 并根据随机数字表法将患者分为对照组(39例)与观察组(40例)。对照组年龄22~40岁, 平均(27.32 \pm 1.04)岁; 孕周18~25周, 平均(22.14 \pm 1.03)周; 孕次1~3次, 平均(1.33 \pm 0.08)次。观察组年龄23~40岁, 平均(27.34 \pm 1.05)岁; 孕周19~25周, 平均(22.12 \pm 1.01)周; 孕次1~3次, 平均(1.31 \pm 0.06)次。两组一般资料对比, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。郑州市第十五人民医院院内的医学伦理委员会已对本研究的资质进行严格审核, 并给予批准。本研究中所纳入的所有患者均已了解研究风险及收益, 并在此前提下签署相关知情同意文件。

诊断标准: 参照《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》^[3]中相关标准。纳入标准: 检查结果与

各项症状均高度符合上述诊断标准者；单胎妊娠者；依从性良好，可积极与医护人员进行交流与配合者等。排除标准：既往存在糖尿病病史者；伴有严重恶性肿瘤或感染性疾病者；瘢痕妊娠者；伴有严重凝血功能障碍或存在免疫缺陷者等。

1.2 方法

两组患者均接受常规降血糖治疗，即于餐前接受诺和诺德（中国）制药有限公司所提供的门冬胰岛素注射液（国药准字 S20153001，规格：3 mL：300 单位）皮下注射，治疗期间根据患者的血糖水平进行调整使用剂量，并给予患者饮食指导，嘱其定期进行有氧运动。对照组患者再次基础上接受浙江仙琚制药股份有限公司提供的维生素 D3 注射液 [国药准字 H20058981，规格：1 mL：7.5 mg (30 万 U)] 肌肉注射，治疗第 1 天时注射剂量为 10 万 U/次，1 次/d，对照组注射高剂量维生素 D3 注射液，15 万 U 为其全天基础量，两组后续根据病情状况及时调整用药剂量，均治疗 1 个月。随访至分娩。

1.3 观察指标

①维生素 D 缺乏情况，在治疗前与治疗后采集两组患者空腹静脉血 3 mL，离心机分离血清（10 min 的离心时间、2 500 r/min 的离心速率），取上清根据酶联免疫吸附法检测两组维生素 D 水平，并评估该指标缺乏情况，计算两组正常、轻度缺乏、中度缺乏、重度缺乏占比。②血浆空腹血糖（FPG）、餐后 2 h 血糖（2 hPG）、糖化血红蛋白（HbA1c）水平，采血方式同①，采集 6 mL 并采用其中 2 mL 全血通过深圳安赛诊断技术有限公司提供

的全自动电化学发光免疫分析仪（型号：YnY 2030）检测两组血浆 FPG、2 hPG、HbA1c 水平。③血浆空腹胰岛素（FINS）水平、胰岛 β 细胞功能指数（HOMA- β ）、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR），取剩余 4 mL 静脉血中的 2 mL 加入抗凝剂，离心（3 000 r/min、10 min）后采用全自动生化分析仪（迪瑞医疗科技股份有限公司，型号：CS-1200）检测血浆 FINS 水平、HOMA- β 、HOMA-IR， $HOMA-\beta = (20 \times FIns) / (FPG - 3.5)$ ； $HOMA-IR = (FPG \times FIns) / 22.5$ 。④血清脂肪素、视黄醇结合蛋白 4（RBP4）、转化生长因子- $\beta 1$ （TGF- $\beta 1$ ）水平，取剩余 2 mL 静脉血，分离血清，分离方式同①，分离完成后采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后的血清脂肪素、RBP4、TGF- $\beta 1$ 水平。⑤新生儿结局，记录并比较两组患者分娩后的新生儿结局（新生儿窒息、早产、巨大儿）。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据，经 K-S 检验证实计量资料符合正态分布，以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，行 t 检验。计数资料以百分率 (%) 表示，以 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组维生素 D 缺乏情况比较

两组患者治疗前后维生素 D 缺乏情况显示，二者治疗后缺乏情况均较治疗前好转，且观察组维生素 D 正常占比高于对照组，轻度缺乏、中度缺乏、重度缺乏占比均低于对照组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者治疗前后维生素 D 缺乏情况比较 [n(%)]

组别	n	正常		轻度缺乏		中度缺乏		重度缺乏	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	10(25.64)	22(56.41) [†]	8(20.51)	7(17.95) [†]	14(35.90)	6(15.38) [†]	7(17.95)	4(10.26) [†]
观察组	40	11(27.50)	38(95.00) [†]	9(22.50)	1(2.50) [†]	12(30.00)	1(2.50) [†]	8(20.00)	0(0.00) [†]
χ^2		0.035	16.099	0.046	5.178	0.311	4.059	0.054	4.321
P		0.852	<0.001	0.830	0.023	0.577	0.044	0.816	0.038

注：†与治疗前比较， $P < 0.05$ 。

2.2 两组血浆 FPG、2 hPG、HbA1c 水平比较

两组患者治疗后血浆 FPG、2 hPG、HbA1c 水平均较治疗前更低，且观察组比对照组更低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血浆 FINS 水平、HOMA- β 、HOMA-IR 比较

两组患者治疗后血浆 FINS 水平、HOMA-IR 均较治疗前更低，HOMA- β 较治疗前更高，且观

察组各项下降趋势均较前者更为明显，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 3。

表 2 两组患者治疗前后血浆 FPG、2 hPG、HbA1c 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG/(mmol/L)		2 hPG/(mmol/L)		HbA1c/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	8.27±1.21	7.57±1.05 [†]	11.61±1.18	9.22±1.11 [†]	8.60±1.12	7.20±1.05 [†]
观察组	40	8.25±1.19	5.44±0.82 [†]	11.64±1.15	6.63±1.06 [†]	8.57±1.13	5.91±0.81 [†]
t		0.074	10.063	0.114	10.608	0.118	6.123
P		0.941	<0.001	0.909	<0.001	0.906	<0.001

注：†与治疗前比较， $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后血浆 FINS 水平、HOMA-β、HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FINS(mU/L)		HOMA-β		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	18.42±1.13	14.71±1.04 [†]	0.73±0.04	0.97±0.05 [†]	17.21±1.10	14.20±1.07 [†]
观察组	40	18.44±1.15	11.51±0.83 [†]	0.75±0.06	1.14±0.03 [†]	17.23±1.12	12.41±1.04 [†]
t		0.078	15.135	1.739	18.378	0.080	7.540
P		0.938	<0.001	0.086	<0.001	0.936	<0.001

注：†与治疗前比较， $P<0.05$ 。

2.4 两组血清脂肪素、RBP4、TGF-β1 水平比较 显低于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，
表 4 中分析两组患者治疗后血清脂肪素、
RBP4、TGF-β1 水平均较治疗前更低，且观察组明
见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清脂肪素、RBP4、TGF-β1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	脂肪素/(ng/mL)		RBP4/(nmol/L)		TGF-β1/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	8.38±1.06	7.73±1.10 [†]	38.67±4.07	36.91±3.40 [†]	315.44±8.13	261.47±7.07 [†]
观察组	40	8.36±1.01	5.66±0.61 [†]	38.69±4.09	33.14±3.11 [†]	315.46±8.15	233.22±5.13 [†]
t		0.086	10.378	0.022	5.145	0.011	20.365
P		0.932	<0.001	0.983	<0.001	0.991	<0.001

注：†与治疗前比较， $P<0.05$ 。

2.5 两组新生儿结局比较

对照组不良结局总发生率高于观察组，差异有统计学意义 ($\chi^2=5.384$, $P=0.020$)，见表 5。

表 5 两组随访期间新生儿结局比较 [n(%)]

组别	n	新生儿窒息	早产	巨大儿	总发生率
对照组	39	2(5.13)	2(5.13)	5(12.82)	9(23.08)
观察组	40	0(0.00)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)

3 讨论

妊娠期糖尿病是女性在妊娠时较为多见的一类合并症，若不及时采取治疗措施任其发展可导致患者出现高胰岛素血症等严重后果，外源性补充胰岛素是该疾病的主要治疗方法，而门冬胰岛素是临床中一类常用的胰岛素类型，可迅速控制

患者血糖，达到理想效果。但由于患者胰岛素抵抗程度可随孕期的增加而加重，故单纯补充胰岛素效果存在局限性^[4]。

有研究表明^[5]，维生素 D 可参与机体内钙磷代谢，达到促进骨骼钙化的重要作用，还可对外周组织的敏感性及胰岛细胞的分泌功能进行调节，在妊娠期糖尿病的发生、发展中起重要作用，妊娠期糖尿病患者的维生素 D 缺乏程度与病情严重程度成正比。血浆 FPG、2 hPG、HbA1c 均为反映机体血糖水平的主要指标，其水平异常升高多表示机体处于高血糖状态。由于妊娠期糖尿病患者体脂率相对较高，多存在胰岛素抵抗等情况，而维生素 D 可对机体内的胰岛素敏感性进行有效调节，故患有妊娠期糖尿病的孕妇体内所消耗的维生素 D 含量更多，可据此达到有效调节患者体脂

及胰岛素的敏感性,故对患者补充高剂量维生素 D 效果更好,可显著改善患者维生素 D 缺乏情况,同时降低机体血糖水平^[6]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的维生素 D 正常占比高于对照组,轻度缺乏、中度缺乏、重度缺乏占比及血浆 FPG、2 hPG、HbA1c 水平均低于对照组,表示高剂量维生素 D 联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病可有效控制其血糖水平,改善维生素 D 缺乏情况,与马晓云等^[7]研究结果类似。

血浆 FINS 水平、HOMA- β 、HOMA-IR 均为反映机体胰岛素的分泌情况及相关功能,可用于评估妊娠期糖尿病患者的血糖水平的稳定程度及病情改善情况。脂肪素是在肌肉、肝脏等组织内均有分布的一类新型脂肪因子,可对胰岛素的敏感性进行调节,其水平异常升高多表示患者体内胰岛素失衡;RBP4 是一类主要由脂肪细胞、肝细胞所分泌的循环性脂肪源性因子,可参与机体糖代谢及胰岛素抵抗;TGF- β 1 是一类多功能细胞因子,其水平异常升高可降低机体内胰岛素受体的敏感性,进而对胰岛素功能造成影响,而妊娠期糖尿病患者分娩后的新生儿结局均可受到上述因素的影响^[8]。维生素 D 可直接对妊娠期糖尿病患者体内细胞膜胰岛素受体的表达产生刺激作用,加强胰岛素对葡萄糖转运的反应,以此提高胰岛素敏感性。另外,高剂量维生素 D 可充分调节细胞内外的钙离子浓度,对胰岛细胞的凋亡起到显著抑制作用,并以活性形式与机体内维生素 D 受体相结合,同时抑制脂肪细胞的形成,调节脂肪细胞因子水平,进而达到改善胰岛功能的目的,降低不良新生儿结局的发生风险^[9]。本研究结果显示,治疗后观察组的血浆 FINS 水平、HOMA-IR、血清脂肪素、RBP4、TGF- β 1 水平均较对照组更低,HOMA- β 较治疗前更高,随访期间观察组新生儿不良结局发生率较对照组更低,表示高剂量维生素 D 联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病可有效提高其

胰岛素敏感性,调节脂肪细胞因子表达,减轻胰岛素抵抗程度,改善新生儿结局,与黄香坤等^[10]研究结果存在相似之处。

综上所述,高剂量维生素 D 联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病可有效控制其血糖水平,改善维生素 D 缺乏情况,提高胰岛素敏感性,调节脂肪细胞因子表达,减轻胰岛素抵抗程度,改善新生儿结局,值得应用于临床中。

参 考 文 献

- [1] 王效惠,赵政,王珊. "互联网+" 管理模式在妊娠期糖尿病患者中的应用[J]. 成都医学院学报, 2022, 17(5): 615-618.
- [2] 唐翠华,董莉,程梦笑. 维生素 D 对妊娠糖尿病患者血清 25(OH)D3、脂肪因子及 C 反应蛋白水平的影响[J]. 成都医学院学报, 2021, 16(3): 363-366.
- [3] 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]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(8): 537-545.
- [4] 周云,陈宇清. 胰岛素联合饮食、运动管理对妊娠糖尿病患者不良妊娠结局的发生率分析[J]. 黑龙江中医药, 2022, 51(6): 153-155.
- [5] 吴世杰. 不同时期加用胰岛素治疗妊娠糖尿病对孕产妇血糖控制效果及妊娠结局的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(23): 116-119.
- [6] 王慧,梅丽娜,施卫琴,等. 维生素 D 滴剂联合门冬胰岛素注射液治疗妊娠糖尿病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(15): 1719-1722.
- [7] 马晓云,董瑞宾. 大剂量维生素 D 联合降糖治疗对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(18): 4169-4172.
- [8] 刘日国,范良葵. 探讨妊娠期糖尿病合并慢性高血压孕妇的胰岛素抵抗水平及其对妊娠结局的影响[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(24): 35-37, 45.
- [9] 崔广树,于爱军. 门冬胰岛素联合不同剂量维生素 D 对妊娠期糖尿病患者胰岛素敏感性及其妊娠结局的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(3): 261-264, 268.
- [10] 黄香坤,杨建碧,谭鑫. 高剂量维生素 D 联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病的疗效及对患者血糖代谢、RBP4、TGF- β 1 和妊娠结局的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(4): 346-350.

(方丽蓉 编辑)