

胰岛素对不同孕周妊娠期糖尿病患者血糖控制及妊娠结局影响的 Meta 分析

丁丽君, 朱梅*, 姜文茜, 肖晓林

鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院(湖北理工学院附属妇幼保健院) 妇产科, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 系统评价胰岛素对不同孕周妊娠期糖尿病患者血糖控制及妊娠结局, 为临床治疗提供循证医学依据。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库, 收集观察组(孕周 ≤ 32 周)对比对照组(孕周 > 32 周)的妊娠期糖尿病患者使用胰岛素的病例对照研究, 检索时间均为建库至2020年10月, 筛选文献、提取数据和质量评价后, 用RevMan5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入15项研究, 1 637例妊娠期糖尿病患者。Meta分析结果显示, 观察组分娩时空腹血糖(SMD=-0.37, 95%CI=-0.47~-0.27)、产后2 h血糖(SMD=-0.42, 95%CI=-0.52~-0.32)均显著小于对照组($P < 0.01$); 暴露组早产(OR=0.35, 95%CI=0.25~0.48)、剖宫产(OR=0.57, 95%CI=0.46~0.71)、妊娠期高血压(OR=0.40, 95%CI=0.30~0.54)、羊水过多(OR=0.35, 95%CI=0.23~0.52)、产后出血(OR=0.41, 95%CI=0.26~0.64)和产后感染(OR=0.22, 95%CI=0.12~0.38)均显著小于对照组($P < 0.01$); 观察组巨大儿(OR=0.41, 95%CI=0.31~0.55)、新生儿窒息(OR=0.23, 95%CI=0.15~0.35)、新生儿低血糖(OR=0.24, 95%CI=0.15~0.37)、高胆红素血症(OR=0.29, 95%CI=0.18~0.47)和新生儿低体质量(OR=0.31, 95%CI=0.20~0.49)均显著小于对照组($P < 0.01$)。**结论** 对于GDM患者孕早期(孕周 ≤ 32 周)开始使用胰岛素更能有效控制产妇血糖水平, 降低母儿围产期不良结果发生率。

关键词: 妊娠期糖尿病; 胰岛素; 妊娠结局; Meta分析

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)04-0848-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.027

System evaluation of blood glucose control and pregnancy outcome of insulin in treatment of gestational diabetes mellitus in different gestational ages

DING Lijun, ZHU Mei, JIANG Wenqian, XIAO Xiaolin

Department of Obstetrics and Gynecology, Huangshi Maternity & Children's Health Hospital, Edong Healthcare Group, Women's & Children's Hospital Affiliated to Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the blood glucose control and pregnancy outcome of insulin in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM) in different gestational ages, and provide evidence for clinical treatment of GDM. **Methods** Case-control studies of the experimental group (gestational age ≤ 32 weeks) was compared with the control group (gestational age > 32 weeks) GDM patients started taking insulin in PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP and Wanfang database from database up to October of 2020. Meta-analysis was carried out with RevMan 5.3 software after selecting literature, extracting data, and evaluating quality. **Results** A total of 15 studies and 1 637 patients was included. Meta-analysis showed that fasting blood glucose (SMD = -0.37, 95%CI = -0.47 to -0.27) and postpartum 2 hours blood glucose (SMD = -0.42, 95%CI = -0.52 to -0.32) in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$); Preterm birth (OR=0.35, 95%CI = 0.25 to 0.48), cesarean section (OR = 0.57, 95%CI = 0.46 to 0.71), gestational hypertension (OR = 0.40, 95%CI = 0.30 to 0.54), polyhydramnios (OR = 0.35, 95%CI = 0.23 to 0.52), postpartum hemorrhage (OR = 0.41, 95%CI = 0.26 to 0.64) and postpartum infection (OR= 0.22, 95%CI = 0.12 to 0.38) in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). Fetal macrosomia (OR = 0.41, 95%CI = 0.31 to 0.55), neonatal asphyxia (OR = 0.23, 95%CI = 0.15 to 0.35), neonatal

收稿日期: 2020-12-09

基金项目: 湖北省卫生计生委科研项目(WJ2019H485)

第一作者: 丁丽君, 女, 本科, 主治医师, 研究方向为妇产科常见病。Tel: 18671393697 E-mail: dinglijun1985@aliyun.com

*通信作者: 朱梅, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为妇产科常见病。Tel: 15072040958 E-mail: 1246244846@qq.com

hypoglycemia (OR = 0.24, 95%CI = 0.15 to 0.37], hyperbilirubinemia (OR = 0.29, 95%CI = 0.18 to 0.47) and low birth weight (OR = 0.31, 95%CI = 0.20 to 0.49) in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$).

Conclusion For the GDM patients, early pregnancy (gestational ages ≤ 32 weeks) starting insulin is more effective to control maternal blood glucose level and reduce the incidence of perinatal adverse outcomes.

Key words: gestational diabetes mellitus; gestational ages; insulin; pregnancy outcome; Meta-analysis

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是临床常见的妊娠合并症之一, 多发生于孕 28~30 周, 发病率为 1%~36%^[1]。若不及时控制孕妇血糖水平, GDM 将对围产期孕产妇及新生儿产生严重的不良影响。孕期高血糖可显著增加孕妇流产、妊娠期高血压、剖宫产、羊水过多、产后出血、产后感染等风险; 并增加新生儿早产、呼吸窘迫综合征、高胆红素血症、低血糖、巨大儿等风险, 国内外研究均证实孕期良好的血糖控制可显著改善围产期结局^[2-3]。目前, 除了常规的饮食和营养、运动等非药物干预措施外, 胰岛素是治疗 GDM 的安全、有效的药物之一^[2-3]。但是目前关于胰岛素首次使用时间尚无定论。相关研究显示在孕 30 周左右使用胰岛素治疗 GDM 可更好地控制血糖水平, 改善妊娠不良结局^[4]。孕产妇胎盘可分泌很多拮抗胰岛素的激素, 导致生理性胰岛素抵抗, 随孕周延长不断加重, 孕 24~28 周快速增强, 32~34 周达高峰, 且此阶段是胎儿发育最旺盛时期, 也是胰岛素用量最大的时期^[2]。因此, 本研究以孕 32 周为界, 对早期 (孕周 ≤ 32 周) 对比晚期 (孕周 > 32 周) 开始使用胰岛素治疗 GDM 患者分娩时血糖控制水平、孕产妇及新生儿围产期结局进行系统评价, 旨在为 GDM 患者合理有效使用胰岛素提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 文献类型 队列对照研究, 语种仅限于中文和英文。

1.1.2 研究对象 GDM 均符合国际妊娠合并糖尿病研究组 (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, IADPSG) 制订的妊娠合并糖尿病指南^[5], 年龄、怀孕胎次均不限。

1.1.3 干预措施 根据不同孕周将患者分为观察组 (孕周 ≤ 32 周) 和对照组 (孕周 > 32 周), 所有患者均予以肌肉注射相同剂量胰岛素或胰岛素类似物。

1.1.4 评价指标 以分娩时血糖水平 (空腹血糖、餐后 2 h 血糖) 为主要评价指标, 以分娩结局 (早产、剖宫产、妊娠期高血压、产后出血、产后感染、羊水过多) 和新生儿结局 (巨大儿、窒息、高胆红素血症、

低体重) 为次要评价指标。

1.2 文献排除标准

综述类文章、动物实验研究、会议征文及未公开发表的学术论文、无有效数据提取或数据存在明显偏差、重复发表的论文等。

1.3 文献检索策略

采用主题词检索方法, 以胰岛素、孕周、妊娠期糖尿病、孕产妇为中文检索词, 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文期刊全文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 和万方等中文数据库; 以 insulin, gestational weeks, gestational diabetes mellitus, pregnant women 为英文主题词, 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 等英文数据库, 检索年限均为从数据库建库至 2020 年 10 月。同时对综述和纳入文献的参考文献进行手工检索以发现潜在的符合纳入标准的研究。

1.4 有效数据提取及文献质量评价

严格按照文献纳入及排除标准, 由 2 名研究者独立进行文献筛选, 提取文献有效数据, 包括第一作者及文献发表时间、孕产妇基线特征、文献研究设计及实施、评价指标相关数据、文献质量评价数据等, 并进行交叉核对, 遇到分歧时组间相互协商决定, 必要时请教高年资的专业循证医学研究专家。对纳入的文献采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[5-6] 通过人群选择、可比性、暴露评价 3 个方面共 8 个条目进行评价, 满分为 9 分, 7 分及以上为高质量文献, 5 分以下为文献质量较差。

1.5 统计学方法

Meta 分析采用 RevMan 5.3 统计软件, 计数资料采用比值比 (OR) 及 95% 置信区间 (95%CI) 表示。计量资料 (产时血糖水平, 考虑不同研究者的检测方法或检测试剂不完全相同, 需要将结果标化后才能合并) 采用标准均数差 (SMD) 及 95%CI 表示。采用 χ^2 检验对各纳入研究文献间进行异质性检验, 并用 I^2 衡量异质性大小。若 $I^2 < 50\%$, 提示各研究间异质性较小, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若 $I^2 \geq 50\%$, 提示各研究间存在一定异质性, 采用随机效应

模型进行Meta分析。采用绘制主要结局指标的倒漏斗图,通过观察数据点在倒漏斗图中的分布,检验发表偏倚性。

2 结果

2.1 文献检索结果及基本特征

共初步检索到文献418篇(其中CNKI 145篇、CBM 65篇、VIP 52篇、万方数据库 123篇、PubMed 21篇、Embase 7篇、Cochrane Library 5篇),经计算机去重158篇,人工去重24篇;阅读文献题目及摘

要排除58篇;阅读全文排除163篇,最终纳入15个文献^[6-20],均为回顾性队列研究,1 637例患者,其中观察组855例、对照组782例。纳入研究基本特征见表1。

2.2 纳入研究的质量评价结果

纳入的15个研究^[6-20]均采用NOS标准评价质量,分布特征见表2,其中5项研究为7分、10个研究为6分,纳入文献基本未描述无应答率,文献整体质量较高。

表1 纳入研究基本特征

Tablet 1 Basic features of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	孕次	胰岛素用法用量	结局指标
代艳 ^[6]	对照	30	29.3±4.5	2.0±0.9	平均每日用量0.5~1.0 IU·kg ⁻¹ ,每日3次	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
2018	观察	30	28.9±4.2	1.8±0.7		(7)(9)(12)
吴莲 ^[7]	对照	58	30.9±1.4	2.3±1.2	平均每日用量4~6 IU,每日3次	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
2017	观察	59	30.6±2.4	2.5±0.3		(7)(8)(9)(10)(11)(13)
周慧 ^[8]	对照	27	28.7±3.2	2.1±0.5	起始剂量4 IU,根据血糖水平每次增减	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
2018	观察	28	28.8±3.1	2.0±1.7	1~2 IU	(8)(9)(10)(11)(12)
张海霞 ^[9]	对照	64	28.2±2.9	2.0±0.3	平均每日用量4~6 IU,每日3次	(1)(2)(3)(4)(8)
2018	观察	64	27.5±3.3	1.5±0.5		(9)(10)(12)
李晓云 ^[10]	对照	52	29.7±4.2	1.8±1.1	平均每日用量4~6 IU,每日3次	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
2014	观察	56	30.4±4.	2.1±0.8		(7)(8)(9)(10)(12)(13)
李燕 ^[11]	对照	58	29.4±3.1	—	平均每日用量4~6 IU,每日3次	(1)(2)(3)(4)(8)(9)
2018	观察	52	29.5±3.0	—		(10)(13)
杨芬 ^[12]	对照	83	28.7±5.1	1.5±0.7	平均每日用量4~6 IU,每日3次	(1)(2)(3)(4)(7)
2017	观察	32	29.0±4.2	1.6±0.6		(8)(9)(10)(12)
杨蓓蕾 ^[13]	对照	65	28.2±6.3	1.4±0.5	平均每日用量4~6 IU,每日3次	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
2018	观察	83	28.7±5.6	1.3±0.6		(7)(8)(9)(12)(13)
王会娟 ^[14]	对照	68	28.3±4.5	2.3±0.2	平均每日用量0.5~1.0 IU·kg ⁻¹ ,每日3次	(1)(2)(3)(4)(8)
2019	观察	82	27.9±3.5	2.3±0.3		(9)(10)
翟悦静 ^[15]	对照	58	28.1±2.9	1.4±0.5	平均每日用量4~6 IU,每日3次	(1)(2)(3)(4)(5)(7)
2016	观察	63	27.4±3.3	1.5±0.5		(8)(9)(10)(11)
金健 ^[16]	对照	50	29.5±3.3	1.2±0.3	平均每日用量4~6 IU,每日3次	(1)(2)(3)(4)(5)(7)
2020	观察	50	29.6±3.2	1.0±0.3		(8)(9)(10)(11)(12)
陆桂月 ^[17]	对照	21	29.1±5.1	1.4±0.7	平均每日用量0.5~1.0 IU·kg ⁻¹ ,每日3次	(1)(2)(3)(4)(8)
2009	观察	34	32.3±4.9	1.4±0.5		(9)(10)
陈江平 ^[18]	对照	27	—	—	平均每日用量0.5~1.0 IU·kg ⁻¹ ,每日3次	(3)(4)(5)(8)(10)(11)
2007	观察	65	—	—		
马俊莲 ^[19]	对照	30	27.8±3.9	1.2±0.5	0.3~0.8 IU·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,每日3次	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
2017	观察	44	28.4±4.2	1.3±0.5		(8)(9)(10)(12)
黄英 ^[20]	对照	90	25.9±2.6	1.5±0.7	0.15 IU·kg ⁻¹ ,必要时再增加0.15 IU	(1)(2)(3)(4)(5)(6)
2020	观察	114	26.1±2.7	1.6±0.6		(8)(9)(11)(13)

(1)-空腹血糖,(2)-餐后2 h血糖,(3)-巨大儿,(4)-新生儿窒息,(5)-新生儿低血糖,(6)-新生儿高胆红素血症,(7)-新生儿低体重, (8)-早产,(9)-剖宫产,(10)-妊娠高血压,(11)-羊水过多,(12)-产后出血,(13)-产后感染

(1) -fasting blood glucose, (2) -2 hours postpartum blood glucose, (3) -macrosomia, (4) -neonatal asphyxia, (5) -neonatal hypoglycemia, (6) -neonatal hyperbilirubinemia, (7) -neonatal low birth weight, (8) -preterm, (9) -cesarean section, (10) -gestational hypertension, (11) -polyhydramnios, (12) -postpartum hemorrhage, (13) -postpartum infection

表2 纳入研究的质量评价

Tablet 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	研究人群选择				组间可比性	暴露因素测量			评分
	病例恰当	代表性	对照选择	对照确定		因素确定	相同方法	应答率	
代 艳 ^[6] 2018	1	1	1	1	1	1	1	0	7
吴 莲 ^[7] 2017	1	0	1	1	1	1	1	0	6
周 慧 ^[8] 2018	1	0	1	1	1	1	1	0	6
张海霞 ^[9] 2018	1	0	1	1	1	1	1	0	6
李晓云 ^[10] 2014	1	0	1	1	1	1	1	0	6
李 燕 ^[11] 2018	1	0	1	1	1	1	1	0	6
杨 芬 ^[12] 2017	1	0	1	1	1	1	1	0	6
杨蓓蓓 ^[13] 2018	1	1	1	1	1	1	1	0	7
王会娟 ^[14] 2019	1	0	1	1	1	1	1	0	6
翟悦静 ^[15] 2016	1	1	1	1	1	1	1	0	7
金 健 ^[16] 2020	1	0	1	1	1	1	1	0	6
陆桂月 ^[17] 2009	1	1	1	1	1	1	1	0	7
陈江平 ^[18] 2007	1	1	1	1	1	1	1	0	7
马俊莲 ^[19] 2017	1	0	1	1	1	1	1	0	6
黄 英 ^[20] 2020	1	0	1	1	1	1	1	0	6

2.3 Meta分析结果

2.3.1 分娩时血糖水平 共纳入14项研究^[6-17,19-20],各研究间均为同质性($I^2 < 50\%$),故采用固定效应模型进行Meta分析(图1)。结果显示观察组患者分娩时空腹血糖(SMD = -0.37, 95%CI = -0.47 ~ -0.27)、

餐后2 h血糖(SMD = -0.42, 95%CI = -0.52 ~ -0.32)均显著低于对照组($P < 0.01$)。

2.3.2 孕产妇分娩结局比较 共筛选出早产、剖宫产、妊娠期高血压、羊水过多、产后出血和产后感染6种分娩结局,各研究间均为同质性,采用固定效应

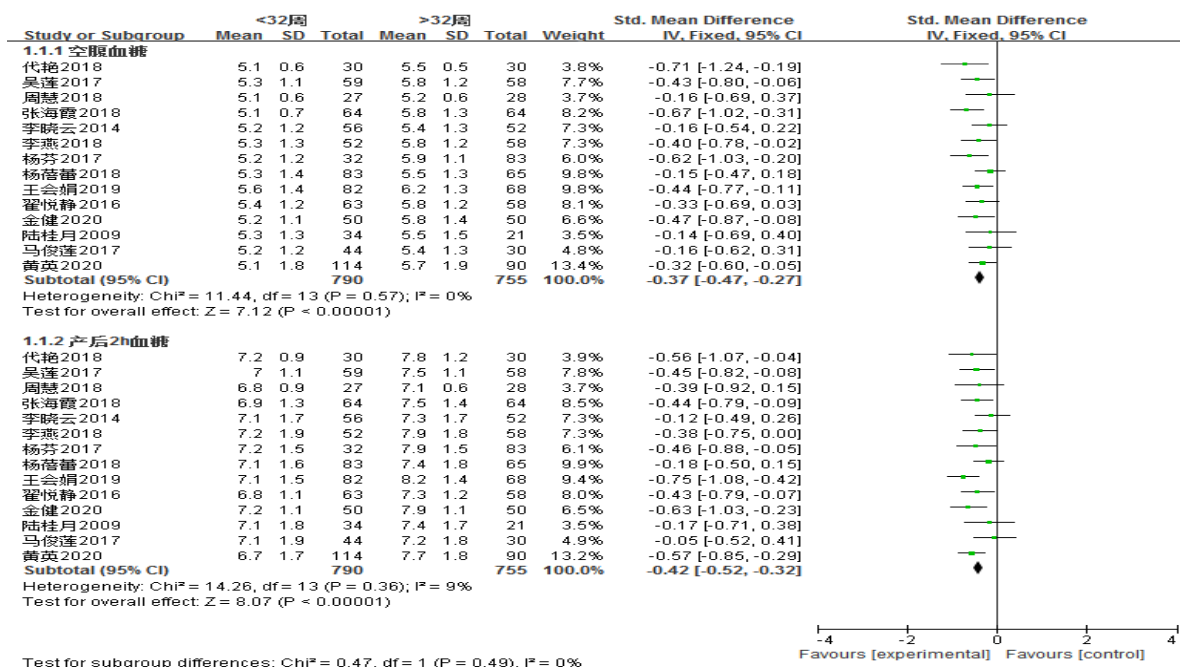


图1 两组分娩时血糖水平比较的Meta分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot in blood glucose levels at delivery between two groups

模型进行Meta分析(表3)。结果显示观察组患者早产(OR=0.35, 95%CI=0.25~0.48)、剖宫产(OR=0.57, 95%CI=0.46~0.71)、妊娠期高血压(OR=0.40, 95%CI=0.30~0.54)、羊水过多(OR=0.35, 95%CI=0.23~0.52)、产后出血(OR=0.41, 95%CI=0.26~0.64)和产后感染(OR=0.22, 95%CI=0.12~0.38)均显著小于对照组($P<0.01$)。

2.3.3 新生儿结局比较 共筛选巨大儿、窒息、低

血糖、高胆红素血症和低体质量5种新生儿结局,各研究间均为同质性,采用固定效应模型进行Meta分析(表4)。结果显示观察组患者巨大儿(OR=0.41, 95%CI=0.31~0.55)、窒息(OR=0.23, 95%CI=0.15~0.35)、低血糖(OR=0.24, 95%CI=0.15~0.37)、高胆红素血症(OR=0.29, 95%CI=0.18~0.47)和低体质量(OR=0.31, 95%CI=0.20~0.49)均显著小于对照组($P<0.01$)。

表3 两组孕产妇分娩结局的Meta分析

Tablet 3 Meta-analysis of pregnant women outcome of labor between two groups

分娩结局	纳入文献数	合并效应量		效应模型	Meta分析结果		
		$I^2/\%$	P		OR	95%CI	P 值
早产	14 ^[7-20]	0	0.97	固定效应模型	0.35	0.25~0.48	<0.01
剖宫产	15 ^[6-20]	34	0.09	固定效应模型	0.57	0.46~0.71	<0.01
妊娠期高血压	13 ^[7-12, 14-20]	0	0.63	固定效应模型	0.40	0.30~0.54	<0.01
羊水过多	7 ^[7-8, 13, 15-16, 18, 20]	0	0.77	固定效应模型	0.35	0.23~0.52	<0.01
产后出血	10 ^[6, 8-10, 12-13, 16-19]	0	0.78	固定效应模型	0.41	0.26~0.64	<0.01
产后感染	7 ^[7, 10-11, 13, 17, 19-20]	0	0.97	固定效应模型	0.22	0.12~0.38	<0.01

表4 两组新生儿结局的Meta分析

Tablet 4 Meta-analysis of neonatal outcomes between two groups

分娩结局	纳入文献数	合并效应量		效应模型	Meta分析结果		
		$I^2/\%$	P		OR	95%CI	P 值
巨大儿	15 ^[6-20]	0	0.77	固定效应模型	0.41	0.31~0.55	<0.01
窒息	15 ^[6-20]	0	0.85	固定效应模型	0.23	0.15~0.35	<0.01
低血糖	12 ^[6-8, 10-13, 15-16, 18-20]	0	0.97	固定效应模型	0.24	0.15~0.37	<0.01
高胆红素血症	7 ^[6, 8, 10, 13-14, 19-20]	0	0.54	固定效应模型	0.29	0.18~0.47	<0.01
低体质量儿	8 ^[6-7, 9-10, 13, 16, 19-20]	0	0.75	固定效应模型	0.31	0.20~0.49	<0.01

2.4 发表偏倚分析

对主要评价指标“分娩时产妇血糖水平”绘制倒漏斗图(图2)。由图可知,大部分研究处于“倒漏斗”的上部而基底部研究较少,且左右大致对称,提示无明显发表偏倚。

3 讨论

3.1 本选题的实际意义

目前,关于GDM患者对于胰岛素使用起始孕周的选择无统一标准。由于孕期用药的谨慎性,大部分孕产妇对孕早期使用胰岛素比较排斥,一般在孕早期多采用饮食运动等非药物治疗,分娩前采用皮下注射胰岛素,产程中可根据血糖值将相应单位的胰岛素加入补液中以控制分娩时血糖水平,因此目前关于孕早期使用胰岛素尚未被临床重视。此外,受制于纳入样本量较少等原因,现有关于孕早

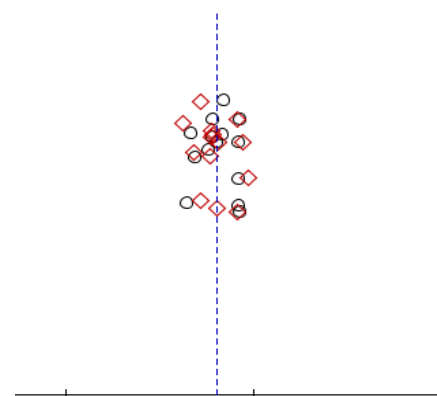


图2 分娩时血糖水平的倒漏斗图

Fig. 2 Inverted funnel diagram of maternal blood glucose level at delivery

期对比孕晚期开始使用胰岛素临床报道结论不完全一致。如翟悦静等^[15]报道孕早期与孕晚期开始

使用胰岛素对GDM患者羊水过多、剖宫产、巨大儿发生率无统计学差异;吴莲等^[7]报道相比于孕晚期,孕早期开始使用胰岛素能显著减少GDM患者妊娠期高血压、羊水过多、剖宫产及产后感染发生率;李晓云等报道,相比于孕晚期,孕早期开始使用胰岛素能显著减少GDM患者早产、剖宫产、巨大儿、死产等发生率,因此临床指导意义有限。

Meta分析相对于一般病例对照研究,具有纳入样本量大、评价指标较全面,临床推荐等级较高等优点,是近年来国际普遍采用的循证医学研究方法,而纳入文献的全面性是Meta分析有效性的关键。本文纳入15项研究,1 637例患者,纳入样本量显著增加,从而增加研究结果的准确性。GDM治疗的理想目标是控制血糖水平、减少由糖尿病对孕妇及新生儿围产期的不良影响。本文以分娩时产妇空腹血糖和2 h血糖水平、孕产妇早产、剖宫产、妊娠期高血压、产后出血、产后感染、羊水过多及新生儿巨大儿、窒息、高胆红素血症、低体质量等孕妇及新生儿围产期结局为主要评价指标,因此评价指标更加全面,研究结果更具有说服力。纳入研究的方法学质量普遍较高,绝大部分研究采用准确的随机方法,所有研究均进行了组间的基线比较且报告,纳入研究数据报告完整,无明显发表偏倚性,提高了疗效和安全性评价结论的可信度。

3.2 本Meta分析的结果

GDM管理的主要目的是控制血糖,从而改善妊娠结局,因此血糖控制满意度是评价GDM治疗的唯一标准。美国糖尿病协会(ADA)推荐GDM女性的治疗策略应首选饮食和生活方式干预;当只通过饮食和生活方式干预不能有效控制血糖时,则需要增加注射胰岛素或口服降糖药物^[1,21]。目前,我国临床普遍以孕32周为界,将胰岛素用药时间分为孕早期(孕周 ≤ 32 周)用药和孕晚期(孕周 > 32 周)用药^[17],故本文对这两种胰岛素用药时间对GDM患者血糖水平及孕妇和新生儿围产期结局进行系统评价,旨在筛选出最佳胰岛素用药时间。

结果显示,孕早期开始使用胰岛素的GDM患者分娩时空腹血糖和餐后2 h血糖水平均小于孕晚期患者,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。有研究显示多数GDM妇女产后胰岛素抵抗并未消失,随着时间延长,GDM妇女产后发生2型糖尿病、肥胖、高血压、代谢综合征等疾病的风险明显增加,对于母亲孕期患GDM的子代,其糖耐量异常、糖尿病、高血压、肥胖等的风险明显增加^[22-23]。孕产妇葡萄糖

利用减少,易出现子宫收缩乏力现象,加大产后出血、感染风险,还可引起脂肪分解加快,血清酮体含量明显上升,经由胎盘转至胎体,最终诱发胎儿窘迫、死胎等严重并发症,严重威胁母婴健康^[24]。

本研究结果说明GDM患者孕早期开始使用胰岛素更能有效提高血糖控制满意度。此外,孕早期开始使用胰岛素的GDM产妇的早产率、剖宫产率、妊娠期高血压发生率、产后出血率和产后感染率均小于孕晚期患者,差异均有统计学意义($P < 0.01$),同时新生儿巨大儿、窒息、高胆红素血症、低血糖、低体重发生率均小于孕晚期患者,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。说明GDM患者孕早期开始使用胰岛素能显著减少母婴不良反应。

3.3 本研究的局限性

本研究纳入文献也存在一定局限,(1)GDM对母婴围产期不良影响评价指标存在一定漏缺。文献报道,GDM可使产妇先兆子痫、子宫破裂的风险增加,新生儿发生肥厚性心肌病、低钙血症、低镁血症、红细胞增多症的风险增加^[25]。本文纳入文献均未报道GDM对母婴围产期产生上述不良反应,可能与中国孕产妇与西方孕产妇的种族差异相关。(2)纳入文献均未对GDM对母婴远期健康影响进行报道,因此本研究可能不全面,可能会对结果造成一定影响。(3)对于胰岛素使用起始孕周的选择^[17],国外关注较少,因此本研究未检索到符合纳入标准的外文文献。(4)纳入研究以回顾性研究为主,可能存在某些阳性结果被研究者抛弃。

3.4 结论

综上,对于GDM患者胰岛素治疗也应该摆在同饮食控制相当的重视水平,而不应等到饮食控制失败过后才想到胰岛素治疗。孕早期开始使用胰岛素更能有效控制产妇血糖水平,降低母婴围产期不良结果发生率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period* [M]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2015.
- [2] 吴红花. 新型胰岛素在妊娠期高血糖患者中的应用[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(6): 407-410.
Wu H H. Innovative insulin use in pregnancy among

- women with hyperglycemia [J]. Natl Med J China, 2020, 100(6): 407-410.
- [3] 李卫芹, 米杰. 妊娠期糖尿病生活方式干预研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2020, 36(10): 1515-1518.
- Li W Q, Mi J. Advances in researches on adverse effects of gestational diabetes mellitus on mother and child and lifestyle intervention [J]. Chin J Pub Health, 2020, 36 (10): 1515-1518.
- [4] Callesen N F, Damm J, Mathiesen J M, et al. Treatment with the longacting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: comparison of glycaemic control and pregnancy outcome [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013, 26(6): 588-592.
- [5] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger B E, Gabbe S G, et al. International association of diabetes and pregnancy studygroups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy [J]. Diabet Care, 2010, 33: 676-68.
- [6] 代艳. 胰岛素对不同孕期妊娠期糖尿病孕妇血糖水平及妊娠结局的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(14): 3195-3197.
- Dai Y. Effect of Insulin on blood glucose level and pregnancy outcome in pregnant women with gestational diabetes Mellitus [J]. Mate Child Health Care China, 2018, 33(14): 3195-3197.
- [7] 吴莲, 张婷. 胰岛素对不同孕周妊娠期糖尿病患者血糖水平及妊娠结局的影响 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(8): 39-42.
- Wu L, Zhang T. Effects of insulin on blood glucose level and pregnancy outcomes in different gestational diabetes mellitus patients [J]. Chin J Fam Plan Gynecotokol, 2017, 9(8): 39-42.
- [8] 周慧, 谢芳, 句卫玲. 不同孕周加用胰岛素对妊娠期糖尿病患者母婴结局的影响 [J]. 中国基层医药, 2018, 25(14): 1837-1840.
- Zhou H, Xie F, Ju W L. The influence of insulin therapy at different periods on pregnancy outcomes of patients with gestational diabetes [J]. Chin J Prim Med Pharm, 2018, 25(14): 1837-1840.
- [9] 张海霞. 不同孕周给予胰岛素治疗对妊娠期糖尿病患者血糖水平及母婴并发症的影响 [J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 15(6): 27-28.
- Zhang H X. Effect of insulin therapy at different gestational weeks on blood glucose level and maternal-infant complications in patients with gestational diabetes Mellitus [J]. J Pract Diabet, 2018, 15(6): 27-28.
- [10] 李晓云, 庞念德, 于寿伦, 等. 胰岛素控制妊娠期糖尿病血糖对妊娠结局的影响 [J]. 海南医学, 2014, 25(22): 3324-3326.
- Li X Y, Pang N D, Yu S L, et al. Effects of using Insulin in different pregnant periods to control diabetes blood sugar on pregnancy outcome during pregnant period [J]. Hainan Med J, 2014, 25(22): 3324-3326.
- [11] 李燕. 胰岛素对不同孕周妊娠期糖尿病患者血糖和妊娠结局的影响 [J]. 实用临床医学, 2018, 19(12): 39-40.
- Li Y. Effect of insulin on blood glucose and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus at different gestational weeks [J]. Act Clin Med, 2018, 19 (12): 39-40.
- [12] 杨芬, 邱兰. 胰岛素对不同孕期GDM患者血糖水平及妊娠结局的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(12): 2539-2542.
- Yang F, Qiu L. Effect of insulin on blood glucose levels and pregnancy outcome of GDM women in different stages of pregnancy [J]. Mate Child Health Care China, 2017, 32(12): 2539-2542.
- [13] 杨蓓蕾. 不同起始孕周应用胰岛素对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局及Chemerin、RBP4的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(15): 3419-3422.
- Yang B L. Effects of insulin intervention in different gestational weeks on pregnancy outcome, Chemerin, and RBP4 in patients with gestational diabetes mellitus [J]. Mate Child Health Care China, 2018, 33(15): 3419-3422.
- [14] 王会娟. 探讨胰岛素治疗妊娠糖尿病起始孕周与妊娠结局的关系 [J]. 实用糖尿病杂志, 2019, 16(3): 26-27.
- Wang H J. investigate the relationship between the first gestational week and the pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) treated with insulin [J]. J Pract Diabet, 2019, 16(3): 26-27.
- [15] 翟悦静, 李彩辉, 朱慧芳. 不同孕周给予胰岛素治疗妊娠期糖尿病的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2473-2475.
- Zhai Y J, Li C H, Zhu H F. Clinical observation of insulin in the treatment of gestational diabetes in different gestational age [J]. China Pharm, 2016, 27(18): 2473-2475.
- [16] 金健, 谢军艳. 不同孕周加用胰岛素对妊娠期糖尿病患者母婴结局的影响 [J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16 (4): 96-97.
- Jin J, Xie J Y. Effect of different gestational weeks plus insulin on maternal and infant outcomes in gestational diabetes mellitus [J]. J Pract Diabet, 2020, 16(4): 96-97.
- [17] 陆桂月, 顾京红, 黄亚娟. 妊娠合并糖尿病患者胰岛素治疗起始孕周与妊娠结局的关系 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(10): 784-785.

- Lu G Y, Gu J H, Huang Y J. Relationship between gestational age at the beginning of insulin therapy and pregnancy outcome in pregnancy complicated with diabetes mellitus [J]. Chin J Pract Gynecol Obstetr, 2009, 25(10): 784-785.
- [18] 陈江平, 舒丽莎, 任卫东. 妊娠期糖尿病不同孕期干预对母儿预后影响的对比分析 [J]. 山东医药, 2007, 47(32): 67-68.
- Chen J P, Shu L S, Reng W D. Comparative analysis of the effect of different pregnancy intervention on maternal and fetal prognosis in gestational diabetes mellitus [J]. Shandong Med J, 2007, 47(32): 67-68.
- [19] 马俊莲, 梁秀秀, 王 贝. 早期胰岛素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, 2017, 32(8): 1627-1629.
- Ma J L, Liang X X, Wang B. Effect of early insulin therapy on pregnancy outcome in gestational diabetes mellitus [J]. Mate Child Health Care China, 2017, 32(8): 1627-1629.
- [20] 黄 英. 胰岛素不同用药时间对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响 [J]. 福建医药杂志, 2020, 42(4): 113-116.
- Huang Y. Effect of different insulin administration time on pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus [J]. Fujian Med J, 2020, 42(4): 113-116.
- [21] Anderberg E, Kallen K, Berntorp K. The impact of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome comparing different cutoff criteria for abnormal glucose tolerance [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89(12): 1532-1537.
- [22] Kim C, Newton K M, Knopp R H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review [J]. Diabet Care, 2002, 25(10): 1862-1868.
- [23] Xiang A H, Wang X, Martinez M P, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring [J]. JAMA, 2015, 313(14): 1425-1427.
- [24] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 75-79
- Xie X, Gou W L. *Obstetrics and Gynecology* [M]. 7th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 75-79.
- [25] Metzger B E, Lowe L P, Dyer A R, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes [J]. N Engl J Med, 2008, 358(19): 1991-2002.

[责任编辑 李红珠]