

胰岛素持续皮下输注与多次皮下注射对妊娠合并糖尿病患者影响的Meta分析

吴翠娟, 史晓霞, 李俊果*, 杜会英, 朱晓明

衡水市妇幼保健院 产科, 河北 衡水 053000

摘要: **目的** 系统评价胰岛素持续皮下输注给药与多次皮下注射给药对妊娠期糖尿病患者血糖控制及妊娠结局的影响。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普生物医学数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data), 搜索胰岛素持续皮下输注给药与多次皮下注射给药治疗妊娠合并糖尿病的回溯性病例对照研究, 检索时间为数据库建立至2022年1月31日。采用Review Manager 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入15项研究, 1 301例患者。Meta分析结果显示: 相较于胰岛素多次皮下注射, 持续皮下输注能显著缩短产妇血糖达标时间[SMD=-2.40, 95%CI (-2.91, -1.89)], 减少胰岛素用量[SMD=-1.45, 95%CI (-1.61, -1.28)], 降低妊高症发生率[OR=0.31, 95%CI (0.22, 0.43)], 低血糖发生率[OR=0.32, 95%CI (0.22, 0.47)], 羊水过多发生率[OR=0.36, 95%CI (0.26, 0.49)], 胎膜早破发生率[OR=0.28, 95%CI (0.12, 0.63)], 宫内窘迫发生率[OR=0.32, 95%CI (0.18, 0.56)]和产后出血发生率[OR=0.21, 95%CI (0.11, 0.43)], 降低新生儿巨大儿发生率[OR=0.26, 95%CI (0.18, 0.39)], 早产发生率[OR=0.32, 95%CI (0.22, 0.47)], 窒息发生率[OR=0.29, 95%CI (0.20, 0.42)], 畸形发生率[OR=0.27, 95%CI (0.09, 0.79)], 低血糖发生率[OR=0.31, 95%CI (0.21, 0.44)]和高胆红素血症发生率[OR=0.30, 95%CI (0.19, 0.47)], 差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 胰岛素持续皮下输注给药治疗妊娠合并糖尿病较多次皮下注射给药在妊娠期糖尿病患者血糖控制和减少不良妊娠结局更有显著优势。

关键词: 妊娠期糖尿病; 胰岛素; 持续皮下输注; 多次皮下注射; 血糖达标时间; 妊娠结局; Meta分析**中图分类号:** R969.3, R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)08-1671-08**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.028

Meta-analysis of continuous subcutaneous infusion and intermittent subcutaneous injection of insulin in treatment of patients with gestational diabetes mellitus

SHI Xiaoxia, WU Cuijuan, LI Junguo, DU Huiying, ZHU Xiaoming

Department of Obstetrics, Hengshui Maternal and Child Health Hospital, Hengshui 053000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the difference of blood glucose control and pregnancy outcomes of continuous subcutaneous infusion and intermittent subcutaneous injection of insulin in the treatment of patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Literature search was conducted across PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, CBM, Wanfang Data, and VIP, to search for retrospective case-control study of continuous subcutaneous infusion and intermittent subcutaneous injection of insulin in the treatment of GDM. The retrieval time was set from the establishment of the database to January 31, 2022. and Meta-analysis was conducted by Review Manager 5.3 software. **Results** A total of 15 retrospective case-control studies involving 1 301 patients were included. Meta-analysis showed that compared with intermittent subcutaneous injection of insulin, continuous subcutaneous infusion could significantly shorten the time to reach the blood sugar target [SMD = -2.40, 95%CI (-2.91, -1.89)], reduce insulin dosage [SMD = -1.45, 95%CI (-1.61, -1.28)], reduce complication rates of maternity in pregnancy-induced hypertension [OR = 0.31, 95%CI (0.22, 0.43)], hypoglycemia [OR = 0.32, 95%CI (0.22, 0.47)], polyhydramnios [OR = 0.36, 95%CI (0.26, 0.49)], premature rupture of membranes [OR = 0.28, 95%CI (0.12, 0.63)], intrauterine distress [OR = 0.32, 95%CI (0.18, 0.56)] and postpartum hemorrhage [OR = 0.21, 95%CI (0.11, 0.43)], reduce complication rates of newborn in macrosomia [OR =

收稿日期: 2022-04-14

基金项目: 河北省卫生健康委科研基金项目(20221505)

第一作者: 吴翠娟(1981—),女,主治医师,研究方向为产妇产常见病预防和治疗。E-mail:2090154274@qq.com

*通信作者: 李俊果(1965—),女,副主任医师,研究方向为产妇产常见病预防和治疗。E-mail:shixiaoyunhappy@yeah.net

0.26, 95%CI (0.18, 0.39)], preterm birth [OR = 0.32, 95%CI (0.22, 0.47)], asphyxia [OR = 0.29, 95%CI (0.20, 0.42)], deformity [OR = 0.27, 95%CI (0.09, 0.79)], hypoglycemia [OR = 0.31, 95%CI (0.21, 0.44)], and hyperbilirubinemia [OR = 0.30, 95%CI (0.19, 0.47)], which were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** The continuous subcutaneous infusion of insulin in the treatment of GDM is more effective in the control of blood glucose and the reduction of adverse pregnancy outcomes than intermittent subcutaneous injection.

Key words: gestational diabetes mellitus; insulin; continuous subcutaneous infusion; intermittent subcutaneous injection; time to reaching blood glucose target; pregnancy outcome; Meta-analysis

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是孕妇常见并发症。郭广丽等^[1]对河北省22家医疗机构2015—2017年建档分娩的156 973例妊娠期孕妇调查显示,GDM发生率为5.49%,其中35岁以上孕产妇患病率达9.7%。若血糖控制不佳,易增加妊娠期高血压、羊水过多、巨大儿、新生儿窒息等围产期并发症的发生率,严重威胁母婴健康^[2]。胰岛素多次皮下注射(每日多次皮下注射给药)是目前相关治疗指南和专家共识推荐的用于孕期血糖控制的主要治疗方案^[3]。近年来临床研究发现,采用胰岛素泵持续皮下输注给药能有效解决多次皮下注射带来的血糖控制不稳和患者用药依从性差等问题,能有效缩短血糖达标时间和降低不良妊娠并发症发生率^[4]。但由于目前缺乏大样本、多中心的随机对照试验和高质量循证医学证据,胰岛素持续皮下输注给药治疗GDM的用药方式尚未被专家共识及治疗指南所推荐。基于此,本研究以胰岛素多次皮下注射为对照,系统评价持续皮下输注给药对GDM患者血糖达标时间及孕产妇和新生儿不良妊娠结局的差异性进行循证医学研究,旨在为该给药方式临床推广应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 研究类型 国内外专业学术期刊公开发表的回顾性病例对照研究(retrospective case-control study),语种仅限中文和英文。

1.1.2 研究对象 确诊的妊娠期合并糖尿病患者^[2],年龄20~35岁。

1.1.3 干预措施 对照组采用胰岛素多次皮下注射给药,试验组采用胰岛素泵持续皮下输注给药。

1.1.4 结局指标 血糖达标时间、胰岛素用量、产妇产后结局(妊娠期高血压、低血糖、羊水过多、产后出血、胎儿宫内窘迫、胎膜早破)发生率和新生儿分娩结局(巨大儿、早产、新生儿窒息、高胆红素血症、低血糖、畸形)发生率。

1.2 文献排除标准

(1)综述或病例个案报道;(2)患者临床资料不

完整,或两组患者间一般资料无可比性;(3)仅能检索到摘要,无法获取原始文献;(4)无有效数据提取或数据存在明显偏差;(5)动物实验研究;(6)不同数据库收录的同一篇文献。符合上述任一条,则均予以排除。

1.3 文献检索方法

采用主题词与自由词相结合的方式,计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普生物医学数据库(VIP)、万方数据库等中文数据库和PubMed、Embase、Cochrane Library等外文数据库。检索词分别为妊娠期糖尿病、胰岛素、胰岛素泵、皮下输注、皮下注射、回顾性病例对照研究和gestational diabetes mellitus, insulin, intravenous pump, subcutaneous injection, retrospective case-control study,检索年限均从各数据库建库至2022年1月31日。

1.4 文献筛选和数据提取

先采用计算机和人工手动筛选,排除不同数据库收录的重复文献;再采用层层筛选和逐级剔除的方法,严格按照文献纳入及排除标准进行筛选。使用自制Excel表格进行有效数据提取,包括第一作者姓名、发表时间、发表期刊、孕妇年龄、孕周、既往分娩史、体质量指数等基本资料,干预措施及评价指标等。所有工作均由2名研究者独立完成,并交叉核对,遇到分歧时相互协商解决,必要时由第3名研究者进行仲裁。

1.5 文献证据等级评估

文献的发表偏倚风险评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[5],通过人群选择、可比性、暴露评价3个方面,包括病例的定义和诊断(疾病的定义、诊断是正确、独立和有效的为1分)、病例代表性(连续性病例,或病例代表性较好为1分)、对照组的选择(社区对照为1分)、对照组的定义(没有需要研究的疾病病史为1分)、病例组和对照组的可比性(根据最重要因素来选择病例组和对照组为2分,根据其他因素来选择为1分)、暴露的调查和评估方法(可靠的记录或双盲为1分)、

病例和对照的调查方法(调查方法相同为1分)和无应答率(两组无应答率相同为1分)等8个条目对文献质量进行评价;满分为9分,7分及以上认为是高质量文献,6为中等质量文献,5分以下认为文献质量较差。同时根据 GRADE 指南^[6],将文献质量等级分为高、中、低和极低4个级别,其中非常确信真实的效应值接近效应估计值的质量等级为高级;对效应估计值有中等程度信心,真实值有可能接近估计值为中级;对估计值确信程度有限,真实值可能与估计值不同为低级;对估计值几乎无信心,真实值很可能与估计值不同为极低级。

1.6 统计学方法

应用 Review Manager 5.3 软件进行数据分析。(1)采用 Q 检验进行纳入文献异质性评价,若 $P \leq 50\%$ 且 $P \geq 0.10$,提示纳入文献为同质性,选用固定效应模型进行分析;反之,提示各文献具有异质性,选用随机效应模型进行分析;(2)计数资料以比值比(odds ratio, OR)、计量资料以标准均数差(standardized mean difference, SMD)及其95%可信区间(95%CI)为疗效和安全性统计的效应量,以 $P < 0.05$ 为差异性具有统计学意义;(3)绘制主要结局指标(血糖达标时间)倒漏斗图,评价文献发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照纳入标准在各数据库初步检索到334篇原始文献,剔除不符合文献纳入标准及不同数据库收录的重复文献后获得126篇;阅读文献题目,剔除动物实验、综述类及会议征文等,获得61篇;阅读文献摘要,剔除非病例对照研究、对照组和治疗组基础干预措施不相同的文献,获得55篇;进一步阅读全文剔除非回顾性研究、临床资料不完整、无有效数据提取或数据存在明显偏差的,最终获得15篇^[4,7-20]文献进行Meta分析。

2.2 纳入文献基本特征

15项研究^[4,7-20]共纳入1301例患者,其中651例采用多次皮下注射胰岛素(对照组),650例采用持续皮下输注胰岛素(治疗组)。均对2组患者年龄、孕周等基线情况进行了描述,且具有可比性。8项研究^[4,7-8,11-12,15-17]使用重组人胰岛素,5项研究^[9-10,13-14,18]使用门冬胰岛素,2项研究^[19-20]使用精蛋白胰岛素。重组人胰岛素分次皮下注射给药时,分别在每日3餐前开始给药,起始剂量为8~12 U,并根据血糖变化调整胰岛素剂量;持续皮下输注时,

起始剂量 $0.5 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每日总量的40%作为基础量在24 h内持续皮下输注,剩余60%分配在3餐前追加,早、中、晚餐追加量的比例为4:3:3。门冬胰岛素分次皮下注射时,于餐前皮下注射4~6 U,并根据血糖水平2~3 d调整胰岛素用量,每次增加或减少2~4 U,每天总量变化不得超过6 U;持续皮下输注时,起始剂量 $0.5 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每日总量的40%作为基础量在24 h内持续皮下输注,剩余60%根据血糖情况进行调整。精蛋白锌胰岛素多次皮下注射时,于3餐前分别予以 $0.1 \sim 0.15 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$,睡前予以 $0.1 \sim 0.15 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$;持续皮下输注时,起始剂量为 $0.4 \sim 0.6 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每日总量的40%~50%作为基础量在24 h内持续皮下输注,剩余50%~60% 3餐前追加量的比例为4:3:3。纳入研究的基本信息见表1。

2.3 文献质量评价

15项研究中,4项研究^[9-10,16-17]的NOS评分为8分,9项研究^[4,7-8,11-14,18,20]为7分,2项研究^[15,19]为6分。8项研究^[8-10,13,16-17,20]的GRADE等级分级为中级,7项研究^[4,7,11-12,14-15,19]的GRADE等级分级为低级。纳入文献的质量评价结果见表2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 血糖达标时间 有10项研究^[4,7-8,10-14,16-18]报道了胰岛素两种用药方式对GDM患者血糖达标时间,各研究间存在异质性($P < 0.10$, $I^2 = 87\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,见图1。结果表明,持续皮下输注的血糖达标时间显著小于多次皮下注射[SMD = -2.40, 95%CI(-2.91, -1.89)],差异有统计学意义($P < 0.000\ 01$)。异质性可能与胰岛素种类不同或血糖检测时间段不完全相同有关。

2.4.2 胰岛素累积用量 有9项研究^[4,7,10-11,14,16-19]报道了GDM患者胰岛素用量进行报道,各研究间为同质性($P = 0.25$, $I^2 = 22\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,见图2。结果表明,持续皮下输注的胰岛素累积用量显著小于多次皮下注射[SMD = -1.45, 95%CI(-1.61, -1.28)],差异有统计学意义($P < 0.000\ 01$)。

2.4.3 孕妇分娩并发症 Meta分析见表3。结果表明,相比于胰岛素采用多次皮下注射,持续皮下输注给药更能显著降低GDM患者妊娠并发症发生率[OR = 0.31, 95%CI(0.22, 0.43)]、低血糖发生率[OR = 0.32, 95%CI(0.22, 0.47)]、羊水过多发生率[OR = 0.36, 95%CI(0.26, 0.49)]、胎膜早破发生率[OR = 0.28, 95%CI(0.12, 0.63)]、宫内窘迫发生率[OR = 0.32,

表1 纳入研究基本特征
Table 1 Basic information of included studies

第一作者	组别	n/例	平均年龄/岁	孕周	胰岛素制剂	结局指标
刘文英 ^[4]	对照	29	28.13±3.21	30.07±2.17	重组人胰岛素	①②③④
2018	治疗	29	27.28±2.63	30.15±2.14		
刘香兰 ^[7]	对照	30	28.02±3.5	26.13±0.1	重组人胰岛素	①②③④
2017	治疗	30	29.13±3.1	25.11±0.3		
周燕 ^[8]	对照	30	27.3±3.6	26.5±1.3	重组人胰岛素	①③④
2017	治疗	30	27.5±3.5	26.3±1.2		
宋鸿碧 ^[9]	对照	70	27.5±0.9	25.6±1.2	门冬胰岛素	③④
2018	治疗	70	27.7±1.1	25.3±1.1		
张童童 ^[10]	对照	36	29.41±3.50	32.94±3.77	门冬胰岛素	①②③④
2022	治疗	36	28.25±3.23	33.51±3.80		
张耀文 ^[11]	对照	30	27.6±3.8	21.8±2.5	重组人胰岛素	①②③④
2014	治疗	27	26.8±4.2	22.4±2.4		
李红霞 ^[12]	对照	45	29.3±2.1	—	重组人胰岛素	①③④
2020	治疗	45	28.2±2.5	—		
杨春娜 ^[13]	对照	43	29±4	26.9±0.7	门冬胰岛素	③④
2019	治疗	43	29±4	26.9±0.7		
林春华 ^[14]	对照	60	25.52±6.83	30.2±1.6	门冬胰岛素	①②③④
2021	治疗	60	26.14±6.79	30.1±1.2		
汪凌霄 ^[15]	对照	26	—	—	重组人胰岛素	③④
2009	治疗	26	—	—		
肖贵文 ^[16]	对照	75	32.59±3.41	30.57±3.47	重组人胰岛素	①②③④
2021	治疗	75	32.56±3.28	30.56±3.52		
董玉英 ^[17]	对照	28	28.75±7.17	23.31±8.01	重组人胰岛素	①②③④
2008	治疗	30	29.73±5.97	26.30±8.10		
蔡余 ^[18]	对照	45	27.4±5.0	25~28	门冬胰岛素	①②③④
2008	治疗	45	29.4±4.3	25~28		
黄伟 ^[19]	对照	30	27.3±3.2	35.3±2.8	精蛋白胰岛素	②③④
2012	治疗	30	26.1±1.8	37.6±1.8		
黄赞怡 ^[20]	对照	74	29.46±3.25	30.47±1.42	精蛋白胰岛素	③④
2018	治疗	74	29.68±2.19	30.28±1.36		

①血糖达标时间;②胰岛素用量;③孕妇并发症;④新生儿并发症

②time to reach blood glucose standard; ② insulin dosage; ③ maternal complications; ④ neonatal complications

95%CI(0.18, 0.56)]和产后出血发生率[OR=0.21, 95%CI(0.11, 0.43)],差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.4.4 新生儿并发症 Meta分析结果见表4。相较于胰岛素采用多次皮下注射,持续皮下输注给药更能显著降低GDM新生儿巨大儿发生率[OR=0.26, 95%CI(0.18, 0.39)]、早产率[OR=0.32, 95%CI(0.2, 0.47)]、窒息率[OR=0.29, 95%CI(0.20, 0.42)]、畸形发生率[OR=0.27, 95%CI(0.09, 0.79)]、低血糖发生率[OR=0.31, 95%CI(0.21, 0.44)]和高胆红素血症[OR=0.30, 95%CI(0.19, 0.47)],差异有统计学意

义($P<0.01$)。

2.5 发表偏倚分析

以主要评价指标血糖达标时间绘制倒漏斗图(图3),由图可知,各研究的数据点均匀分布于坐标轴两侧,但大部分数据点分布在倒漏斗图的中下部,提示可能存在一定的发表偏倚。

3 讨论

3.1 本研究结果分析

本研究结果显示,胰岛素持续皮下输注给药治疗妊娠期合并糖尿病的血糖达标时间和胰岛素用

表2 文献方法学质量评价

Table 2 Quality evaluation of literature methodology					
纳入研究	人群选 择分	组间可 比性分	结局评 价分	NOS 评分	GRADE 等级
刘文英 ^[4] , 2018	3	2	2	7	低级
刘香兰 ^[7] , 2017	3	2	2	7	低级
周燕 ^[8] , 2017	3	2	2	7	中级
宋鸿碧 ^[9] , 2018	4	2	2	8	中级
张童童 ^[10] , 2022	3	2	3	8	中级
张耀文 ^[11] , 2014	3	2	2	7	低级
李红霞 ^[12] , 2020	3	2	2	7	低级
杨春娜 ^[13] , 2019	3	2	2	7	中级
林春华 ^[14] , 2021	3	2	2	7	低级
汪凌霄 ^[15] , 2009	3	2	1	6	低级
肖贵文 ^[16] , 2021	3	2	3	8	中级
董玉英 ^[17] , 2008	3	2	3	8	中级
蔡余 ^[18] , 2008	3	2	2	7	中级
黄伟 ^[19] , 2012	3	2	1	6	低级
黄赞怡 ^[20] , 2018	3	2	2	7	中级

量显著小于多次皮下注射给药,持续皮下输注给药与多次皮下注射给药相比SMD值分别为-2.40 d和

-1.44 U,差异均有统计学意义。胰岛素泵持续皮下注射,模拟人体生理性胰岛素分泌,能有效地控制高血糖,且能根据体内血糖水平及时调整胰岛素用量^[21],故血糖达标时间显著缩短,胰岛素用量减少。循证医学研究显示,对于中国2型糖尿病患者,采用持续皮下输注给药的空腹血糖、餐后2 h血糖及转化血红蛋白(HbA1C)水平均小于多次皮下注射,且显著减少低血糖发生率,患者生活质量更高^[22]。

在妊娠结局方面,采用胰岛素持续皮下输注给药的孕产妇的妊娠期高血压、低血糖、羊水过多、胎膜早破、宫内窘迫和产后出血的发生率均显著小于多次皮下注射,持续皮下输注给药与多次皮下注射给药相比OR值在0.21~0.36,且组间同质性较好,差异均有统计学意义;新生儿出现巨大儿、早产、窒息、畸形、低血糖和高胆红素血症的发生率显著小于多次皮下注射,持续皮下输注给药与多次皮下注射给药相比OR值在0.26~0.32,且组间同质性较好,差异均有统计学意义。研究显示,若GDM患者血糖控制不稳,或长时间处于高血糖水平,抑制胚胎发育,孕早期胚胎发育落后,胎儿生长受限发生

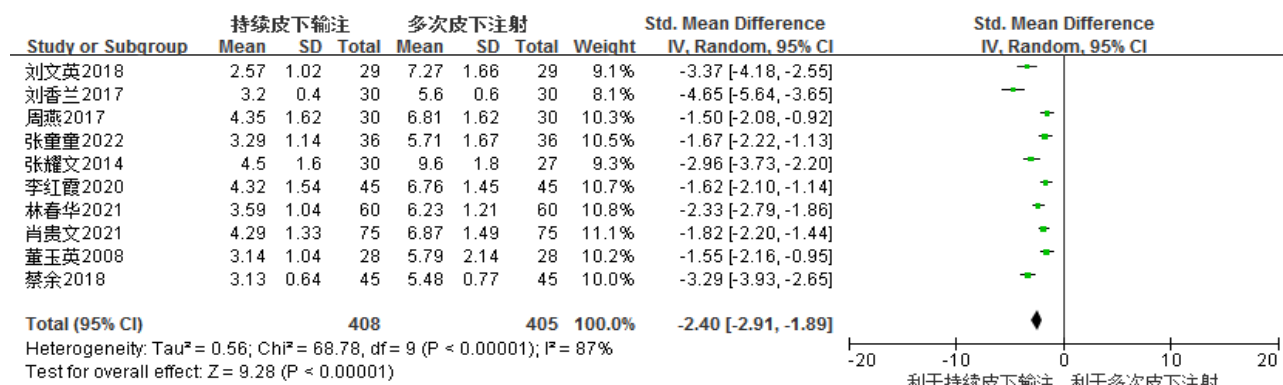


图1 血糖达标时间的Meta分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot in time to reach blood glucose standard

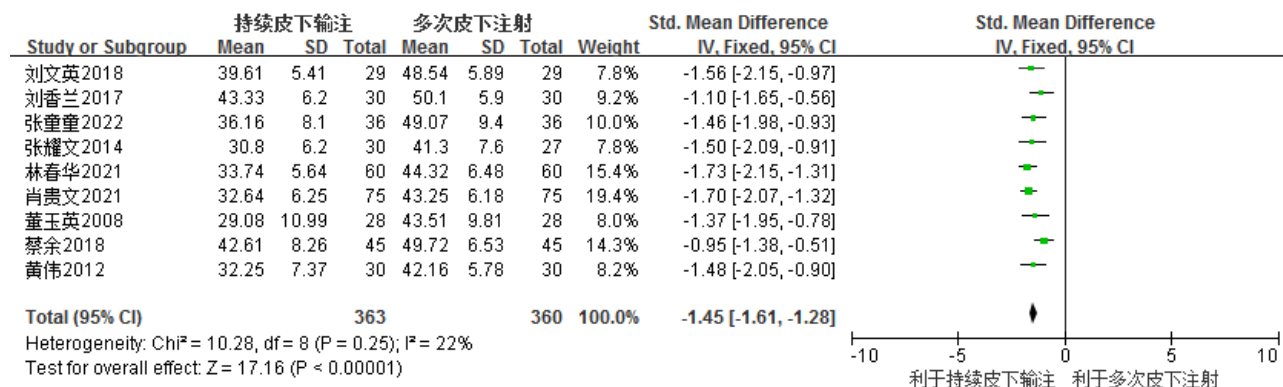


图2 胰岛素累积用量Meta分析的森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot in insulin dosage

表3 孕妇分娩并发症的Meta分析结果

Tablet 3 Meta-analysis results of maternal complications

并发症	纳入文献数	病例数(对照组/治疗组)	异质性检验		分析模型	Meta分析	
			$I^2/\%$	P 值		OR(95%CI)	P 值
妊高症	14 ^[4,7-13,15-20]	588/591	0	1.00	固定模型	0.31(0.22,0.43)	<0.001
低血糖	9 ^[4,10-11,15-20]	370/373	0	0.99	固定模型	0.32(0.22,0.47)	<0.001
羊水过多	13 ^[4,7-13,15-19]	515/517	0	0.91	固定模型	0.36(0.26,0.49)	<0.001
胎膜早破	3 ^[8-9,12]	145/145	0	0.79	固定模型	0.28(0.12,0.63)	0.002
宫内窘迫	5 ^[8,10,13-14,17]	197/197	0	0.79	固定模型	0.32(0.18,0.56)	<0.001
产后出血	4 ^[8,12,16-17]	178/178	0	0.48	固定模型	0.21(0.11,0.43)	<0.001

表4 两组新生儿并发症的Meta分析结果

Tablet 4 Meta-analysis results of newborn complications

并发症	纳入文献数	病例数(对照组/治疗组)	异质性检验		分析模型	Meta分析	
			$I^2/\%$	P 值		OR(95%CI)	P 值
巨大儿	12 ^[4,8-11,13,15-20]	513/516	0	0.66	固定模型	0.26(0.18,0.39)	<0.001
早产	11 ^[7-14,16-18]	519/522	0	1.00	固定模型	0.32(0.22,0.47)	<0.001
窒息	14 ^[4,7,9-20]	620/623	0	0.98	固定模型	0.29(0.20,0.42)	<0.001
畸形	4 ^[8,12,16-17]	178/178	0	0.77	固定模型	0.27(0.09,0.79)	0.020
低血糖	13 ^[4,7-17,20]	573/576	0	0.83	固定模型	0.31(0.21,0.44)	<0.001
高胆红素血症	7 ^[4,9-11,15,18-19]	263/266	0	0.97	固定模型	0.30(0.19,0.47)	<0.001

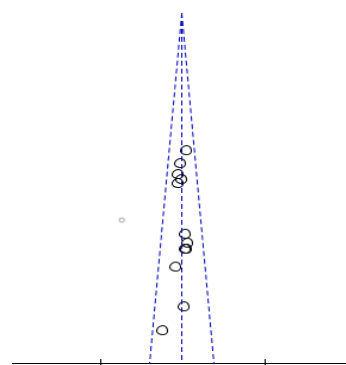


图3 血糖达标时间的漏斗图

Fig. 3 Funnel plot of time to reach blood glucose standard

率增加,同时导致胎儿长期的处于高血糖所产生的高胰岛素血症环境中,蛋白、脂肪合成和抑制脂解作用,躯干发育过度,巨大胎儿和躯体畸形发生率增加^[23]。研究显示,GDM患者血糖控制水平直接影响妊娠结局,血糖控制良好者妊娠结局良好,血糖控制不佳者不良妊娠结局发生率增加^[1]。胰岛素采用持续皮下输注给药能显著平稳控制血糖水平、缩短血糖达标时间,减少高血糖环境对胚胎发育及生长阶段的影响,不良妊娠结局显著减少。

3.2 文献发表偏倚分析

评价指标中,血糖达标时间的纳入文献间存在明显异质性,倒漏斗图也提示存在一定的发表偏

倚。异质性来源,可能与纳入文献选用的胰岛素种类不同相关。本研究纳入15篇文献中,使用4种胰岛素制剂,分别为重组人胰岛素、门冬胰岛素、预混人胰岛素和精蛋白胰岛素,每种胰岛素制剂的起效时间和维持时间存在一定的差异。黄海亮等^[24]研究发现,门冬胰岛素对2型糖尿病患者血糖达标时间显著小于重组人胰岛素和精蛋白胰岛素。此外,也可能与纳入文献的研究者对孕产妇血糖检测时间段不同有关。若每次血糖检测相隔时间较短,则检测结果可能更准确;反之,可能存在一定的误差。尽管血糖达标时间存在一定异质性,但本研究同一篇文献中均采用相同的胰岛素制剂和血糖检测方法,因此对Meta分析结果影响较小。因此,本研究采用的评价指标受文献来源、原始研究、研究者、数据库等因素的影响也较小。

3.3 本研究存在不足及改进建议

尽管本研究较既往循证研究在纳入研究样本量、多中心研究及妊娠结局评价指标等方面有所改进,研究结果发推荐等级明显提高,但也存在一定局限性:(1)纳入研究文献回顾性病例对照研究,存在人为因素剔除掉某些阴性研究结果的可能;(2)本研究仅限中文和英文,仅检索了常用的7个中、英文数据库,存在检索文献不全面的可能性;(3)各研

究使用的胰岛素制剂不完全相同,相比于短效胰岛素,使用中效胰岛素的剂量较易控制,血糖波动较小,因此胰岛素制剂的选择对GDM患者血糖控制及血糖达标时间有一定影响,这可能是本研究中血糖达标时间评价指标的各研究间存在异质性的来源之一。基于此,本研究的准确结论尚需大样本、多中心、同一胰岛素制剂及用量、双盲安慰剂对照试验进行验证。

综上所述,相较于胰岛素多次皮下注射,采用持续皮下输注给药对于GDM患者血糖控制、血糖达标时间及减少不良妊娠结局发生率更具有显著优势,具有重要的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭广丽,李晓慧,周钦,等. 2015—2017年河北省妊娠期糖尿病患病率及危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2844-2847.
Guo G L, Li X H, Zhou Q, et al. Analysis of prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Hebei Province from 2015 to 2017 [J]. J Pract Med, 2019, 35 (18): 2844-2847.
- [2] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 105-108.
Xie X, Kong B H, Duan T, et al. *Obstetrics and Gynecology* [M]. 9th Edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2018: 105-108.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 317-411
Diabetes Society of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2020 Edition) [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2021, 13(4): 317-411.
- [4] 刘文英,彭桂玉,陈晓辉,等. 胰岛素泵治疗妊娠期糖尿病的临床效果[J]. 中国妇幼保健, 2021, 33(7): 1521-1523.
Liu W Y, Peng G Y, Chen X H, et al. Clinical effect of insulin pump in the treatment of gestational diabetes mellitus [J]. Mater Child Health Care China, 2021, 33(7): 1521-1523.
- [5] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of non-randomized studies in Meta-analyse [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [6] 陈耀龙,姚亮, Susan Norris, 等. GRADE在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(12): 1401-1404.
Chen Y L, Yao L, Susan Norris, et al. Application of GRADE in systematic reviews: Necessity, frequently-asked questions and concerns [J]. Chin J Evid-Bias Med, 2013, 13(12): 1401-1404.
- [7] 刘香兰,胡朝晖,刘加和,等. 胰岛素泵在妊娠期糖尿病及糖尿病合并妊娠患者孕期的应用研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2018, 28(2): 359-360.
Liu X L, Hu Z H, Liu J H, et al. Application of insulin pump in gestational diabetes mellitus and diabetes complicated with pregnancy during pregnancy [J]. Chin J Woman Child Health Res, 2018, 28(2): 359-360.
- [8] 周燕,李静波,罗钰铭. 胰岛素泵与多次皮下注射治疗妊娠期糖尿病的疗效比较及对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19): 4857-4860.
Zhou Y, Li J B, Luo Y M. Comparison of the efficacy of insulin pump and multiple subcutaneous injections in the treatment of gestational diabetes mellitus and their impact on pregnancy outcomes [J]. Mater Child Health Care China, 2017, 32(19): 4857-4860.
- [9] 宋鸿碧,徐飏,曹婷,等. 二甲双胍联合胰岛素泵治疗妊娠期糖尿病及对血清YKL-40、irisin水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 28(34): 54-59.
Song H B, Xu Y, Cao T, et al. Effect of Metformin combined with insulin pump on serum YKL-40 and irisin in patients with gestational diabetes mellitus [J]. China J Mod Med, 2017, 28(34): 54-59.
- [10] 张童童,芮凤,张雪英. 胰岛素泵对妊娠期糖尿病患者血糖同型半胱氨酸C-反应蛋白水平及分娩结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(1): 26-29.
Zhang T T, Rui F, Zhang X Y. Effects of insulin pump on blood glucose homocysteine C-reactive protein level and delivery outcome in patients with gestational diabetes mellitus [J]. Mater Child Health Care China, 2022, 37(1): 26-29.
- [11] 张耀文,欧小娟,卢燕琼,等. 胰岛素泵强化治疗与多次皮下注射胰岛素治疗妊娠期糖尿病的临床治疗[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(6): 975-976.
Zhang Y W, Ou X J, Lu X Q, et al. Clinical observation of intensive insulin pump therapy and multiple subcutaneous insulin injections in the treatment of gestational diabetes mellitus [J]. J Guaxi Med Univ, 2014, 31(6): 975-976.
- [12] 李红霞. 胰岛素泵与多次皮下注射治疗妊娠期糖尿病(GDM)的疗效及对妊娠结局的影响分析[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(6): 114-115.
Li H X. Efficacy of insulin pump and multiple subcutaneous injections in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM) and their impact on pregnancy

- outcomes [J]. J Pract Diabetes, 2020, 16(6): 114-115.
- [13] 杨春娜. 胰岛素泵持续皮下注射对妊娠糖尿病患者血糖控制及母婴结局的影响 [J]. 实用医技杂志, 2019, 26(8): 1028-1030.
- Yang C N. Effects of continuous subcutaneous injection of insulin pump on blood glucose control and maternal and infant outcomes in patients with gestational diabetes mellitus [J]. J Pract Med Technol, 2019, 26(8): 1028-1030.
- [14] 林春华, 李芳茹. 不同胰岛素给药方式对妊娠期糖尿病患者血糖、妊娠结局的影响比较 [J]. 系统医学, 2021, 6(1): 131-133.
- Lin C H, Li F R. Comparison of the effects of different insulin administration methods on blood glucose and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes [J]. Syst Med, 2021, 6(1): 131-133.
- [15] 汪凌霄, 任延巍, 孔园珍, 等. 胰岛素泵治疗妊娠糖尿病对妊娠结局的影响 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(11): 1798-1799.
- Wang L X, Ren Y W, Kong Y Z, et al. Effects of insulin pump therapy on gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes [J]. J Pract Med, 2009, 25(11): 1798-1799.
- [16] 肖贵文. 不同治疗方式对妊娠期糖尿病患者治疗疗效血糖水平糖化血红蛋白水平及不良妊娠结局的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(1): 59-63.
- Xiao G W. Effects of different treatment methods on therapeutic efficacy of blood glucose level, glycosylated hemoglobin level and adverse pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus [J]. Mater Child Health Care China, 2021, 36(1): 59-63.
- [17] 董玉英, 孙云燕, 杨悦旻, 等. 应用胰岛素泵短期强化治疗妊娠期糖尿病疗效分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(10): 755-759.
- Dong Y Y, Sun Y Y, Yang Y M, et al. Short-term intensified insulin pump in treating gestational diabetes mellitus and diabetes complicating pregnancy [J]. Chin J Practl Gynecol Obstetr, 2008, 24(10): 755-759.
- [18] 蔡余, 王小蔓. 胰岛素泵持续皮下注射对妊娠期糖尿病患者血糖控制及妊娠结局的影响分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(1): 65-68.
- Cai Y, Wang X M. Effect of insulin pumps for continuous subcutaneous glucose control gestational diabetes and pregnancy outcomes analysis [J]. Lab Immunoassay Clin Med, 2018, 25(1): 65-68.
- [19] 黄伟, 孙家忠, 罗艳. 胰岛素泵持续皮下输注胰岛素法在妊娠期糖尿病治疗中的应用价值 [J]. 临床急诊杂志, 2012, 13(6): 395-397.
- Huang W, Sun J Z, Luo Y. Clinical evaluation of continuous subcutaneous infusion for patients with gestational diabetes mellitus [J]. J Clin Emer, 2012, 13(6): 395-397.
- [20] 黄赞怡, 李雪娇, 戴小萍. 胰岛素泵持续强化治疗妊娠期糖尿病的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1792-1795.
- Huang Z Y, Li X J, Dai X P. Clinical trial of continuous insulin pump intensive therapy in the treatment of gestational diabetes mellitus [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2018, 34(15): 1792-1795.
- [21] 涂晶晶, 唐建东, 张维, 等. 达格列净联合胰岛素泵短期强化治疗初诊2型糖尿病高血糖的疗效治疗 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(18): 108-112.
- Tu J J, Tang J D, Zhang W, et al. Effects of dapagliflozin combined with insulin pump in hyperglycaemia patients with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. China J Mod Med, 2019, 29(18): 108-112.
- [22] 侯艳, 李会芳, 赵燕, 等. 中国2型糖尿病患者持续胰岛素皮下输注与多次胰岛素皮下注射的疗效及对生活质量影响的Meta分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(5): 443-446.
- Hou Y, Li H F, Zhao Y, et al. The comparison of efficacy and quality of life between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple subcutaneous insulin infusion in Chinese type 2 diabetes-a Meta analysis [J]. Chin J Diabetes, 2016, 24(5): 443-446.
- [23] Reece E A. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus [J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(3): 199-203.
- [24] 黄海亮, 赵东永, 盛家峰. 门冬胰岛素与精蛋白重组人胰岛素联合吡格列酮治疗2型糖尿病疗效比较研究 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(11): 1564-1566.
- Huang H L, Zhao D Y, Sheng J F. A comparative study on the efficacy of insulin aspart and protamine recombinant human insulin combined with pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Lab Med Clin, 2016, 13(11): 1564-1566.

[责任编辑 李红珠]