

• 荟萃分析 •

胰岛素类似物对妊娠安全性的影响： 系统评价和荟萃分析

吕诗诗 徐勇 王吉英

【摘要】 目的 探讨胰岛素类似物门冬胰岛素(aspart)、赖脯胰岛素(lispro)、甘精胰岛素(glargine)、地特胰岛素(detemir)对妊娠糖尿病结局的影响。**方法** 分别在 Embase、Pubmed、Cochrane 数据库中检索不同胰岛素类似物治疗妊娠糖尿病的回溯性研究、前瞻性研究及随机对照研究的文献,所有数据库均检索至 2014 年 3 月 31 日。相关数据使用 Revman5.2 软件进行分析。**结果** 共检索文献 3 519 篇,其中 24 篇符合纳入标准,共纳入研究对象 3 734 例。Lispro 与常规胰岛素相比,可以减少新生儿黄疸[风险比($RR=0.63$, 95% $CI:0.44 \sim 0.90$, $P=0.01$)]、孕妇严重低血糖($RR=0.33$, 95% $CI:0.12 \sim 0.89$, $P=0.03$)的发生,但可增加新生儿体重($WMD=116.44$, 95% $CI:28.78 \sim 204.11$, $P=0.009$)和大于胎龄儿($RR=1.42$, 95% $CI:1.20 \sim 1.69$, $P<0.0001$)的发生。Aspart 与常规胰岛素相比,剖宫产及巨大儿的发生率无显著差别。Glargine 与 NPH 相比,不增加新生儿体重、严重低血糖等不良结局的发生。Detemir 与 NPH 相比,不增加大于胎龄儿、巨大儿及新生儿低血糖的发生。**结论** 在妊娠糖尿病患者中使用 aspart、glargine、detemir 不会增加母亲和胎儿不良后果,有较好的安全性,但 lispro 的安全性需要进一步研究。

【关键词】 胰岛素类似物;妊娠;糖尿病;不良结局

Safety of insulin analogues in pregnant women: a systematic review and meta-analysis Lyu Shishi, Xu Yong, Wang Jiying, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Xu Yong, Email: xywyll@aliyun.com

【Abstract】 Objective To assess the effects of insulin analogues (aspart, lispro, glargine, and detemir) on the pregnant outcome in diabetic patients. **Methods** Embase, Pubmed, and Cochrane database were searched for respective study, prospective study and randomized study on different insulin analogues therapy through May 31, 2014. Statistical analysis was done by RevMan 5.2 software. **Results** 3 519 articles were searched, 24 studies met the eligible criteria and a total of 3 734 cases were included. Compared with regular insulin, lispro decreased the rates of neonatal jaundice [risk ratio ($RR=0.63$, 95% $CI:0.44-0.90$, $P=0.01$)] and severe maternally hypoglycemia ($RR=0.33$, 95% $CI:0.12-0.89$, $P=0.03$), and increased birth weight ($WMD=116.44$, 95% $CI:28.78-204.11$, $P=0.009$) and the incidence of large for gestational age (LGA) births ($RR=1.42$, 95% $CI:1.20-1.69$, $P<0.0001$). Rates of cesarean section and macrosomia were similar in pregnant women treated with aspart and regular insulin. Birth weights and rates of severe maternal hypoglycemia were similar in pregnant women treated with glargine and NPH insulin. Rates of LGA, macrosomia, and neonatal hypoglycemia were similar in pregnant women treated with detemir and NPH insulin. **Conclusions** Aspart, glargine, detemir are safe for the treatment of diabetes during pregnancy, and do not increase the adverse outcome of mothers or fetuses, but the safety of lispro need further research.

【Key words】 Insulin analogues; Pregnancy; Diabetes mellitus; Adverse outcome

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35:93-99)

大量证据表明,高血糖对孕妇及胎儿的结局均存在不良影响。而胰岛素是妊娠糖尿病的首选药物。有文献证实,在妊娠期间应用赖脯胰岛素(lispro)对胎儿及孕妇均有良好的安全性^[1]。但也有研究提

示使用 lispro 可能会增加巨大儿及大于胎龄儿的发生率^[2-3]。目前研究多是观察性小样本研究且结果并不一致。本文拟对临床上常用的速效胰岛素类似物[门冬胰岛素(aspart)、lispro]和长效胰岛素类似物[甘精胰岛素(glargine)、地特胰岛素(detemir)]治疗妊娠糖尿病的研究进行荟萃分析,探讨其是否会增加妊娠不良结局的发生,为妊娠糖尿病的治疗提供证据支持。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.02.006

作者单位:646000 四川省泸州医学院附属医院内分泌科

通信作者:徐勇, Email:xywyll@aliyun.com

1 对象与方法

1.1 检索策略 在数据库 Embase、Pubmed、Cochrane 中进行检索,使用的检索词包括:aspart、lispro、glargine、lantus、hoe-901、optisulin、humalog、detemir、levemir、long-acting insulin analogues、short-acting insulin analogues 与 insulin analogues、pregnancy、gestation。所有数据库均检索至 2014 年 3 月 31 日。

收集文献相关数据包括:作者、发表时间、胰岛素及胰岛素类似物的使用情况、患者患病情况(包括妊娠前糖尿病及妊娠糖尿病)及妊娠结局。文章中搜集孕妇的一般情况包括年龄、体重指数、患糖尿病时间、HbA1c。孕妇不良结局包括:妊娠相关高血压、先兆子痫、严重低血糖、剖宫产、肩难产。胎儿不良结局包括:新生儿体重增加、早产(小于 37 周)、新生儿呼吸功能障碍、新生儿低血糖、大于胎龄儿(LGA,新生儿体重>同胎龄出生新生儿体重的 90%)、新生儿监护室、巨大儿(体重>4 000 g)、新生儿黄疸、新生儿死亡、先天畸形等。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)研究对象为妊娠的 1 型、2 型糖尿病患者,或妊娠糖尿病患者。(2)在同一研究中存在胰岛素类似物与 NPH 或普通胰岛素的对比使用。(3)在研究中有相关研究结果的比较。(4)文章为回顾性研究、前瞻性研究及随机、对照研究。

排除标准:(1)缺乏研究对象的相关数据。(2)没有明确说明开始使用胰岛素类似物治疗的时间

或者使用胰岛素类似物治疗的持续时间。(3)非英文文献。

1.3 数据提取及质量评价 文献的质量评价由两名研究员独立进行,对文献质量存在异议的,经过第三方决定文献是否纳入。对队列及病例对照研究采用 cochrane 协作网推荐的 NOS 标准进行评价,对随机对照试验采用 cochrane 协作网推荐的偏移风险评价工具进行评价。

1.4 统计学处理 采用 cochrane 协作网推荐的 Revman5.2 软件进行统计分析。对连续变量采用加权均数差(WMD)及 95% 可信区间(95%CI),对分类变量采用风险比(RR)及 95%CI。异质性的检验使用卡方检验及 I^2 检验,认为 I^2 值为 25%、50%、75%,分别为异质性低、中、高。本研究中定义异质性小于 50%,为异质性可以接受,采用固定效应模型分析。当异质性大于 50%时,分析异质性来源,若原因不明,采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 检索文献结果 总共检索文献 3 519 篇,排除重复文献 2 753 篇,经阅读标题及摘要排除文献 662 篇,阅读全文排除综述、信件、会议文献、非英文文献及无相关对照研究文献 80 篇,最终纳入文献 24 篇。其中 lispro、aspart、glargine、detemir 分别为 9、5、8、2 篇。总共纳入研究对象 3 734 例。纳入研究文献的特征见表 1。

2.2 Lispro 研究的荟萃分析 Lispro 研究文献共纳

表 1 纳入文献的特征

作者及发表时间	研究类型	研究设计	糖尿病病程(年) ^c	HbA1c (%) ^c	文献质量
Lapolla 等 ^[2] , 2008	回顾性 队列研究	T1DM lispro/RI n=72/298	(14.6 ± 6.4) vs. (15.4 ± 8.3) ^b	受孕时(7.4 ± 1.7) vs. (7.4 ± 1.5) ^b 第一阶段(6.7 ± 1.4) vs. (7.3 ± 1.4) ^a 第三阶段(6.0 ± 1.0) vs. (6.2 ± 1.2) ^b	6 分
Durnwald 和 Landon ^[3] , 2008	前瞻性 队列研究	T1DM, T2DM lispro/RI n=58/49	(11.4) vs. (8.3) ^a	受孕时(7.1 ± 2.2) vs. (8.3 ± 2.6) ^a	8 分
Banerjee 等 ^[4] , 2009	回顾性 病例对照研究	T1DM, T2DM lispro/ HI n=83/70	NA	初始测定(6.9) vs. (6.8) ^b 长期(6.1) vs. (6.6) ^a HbA1c 的改变(-0.75) vs. (-0.18) ^a	6 分
Aydin 等 ^[5] , 2008	回顾性 队列研究	T1DM, T2DM GDM lispro/RI n=27/59	NA	(6.27 ± 2.23) vs. (7.07 ± 2.09) ^b	7 分
García-Domínguez 等 ^[6] , 2011	回顾性 队列研究	T1DM, T2DM short-acting analogues/HI n=86/241	(11.9 ± 8.2) vs. (12.2 ± 7.9) ^b	受孕时(6.8 ± 1.1) vs. (6.8 ± 1.1) ^b 第二阶段(6.2 ± 0.6) vs. (6.1 ± 0.7) ^b 第三阶段(6.1 ± 0.5) vs. (6.0 ± 0.6) ^b	8 分
Cypryk 等 ^[7] , 2004	前瞻性 队列研究	T1DM lispro/RI n=25/46	(9.2 ± 6.3) vs. (9.2 ± 6.3) ^b	第一阶段(7.8 ± 1.4) vs. (7.5 ± 1.5) ^b 第二阶段(6.4 ± 0.8) vs. (6.5 ± 1.6) ^b 第三阶段(6.7 ± 0.7) vs. (6.3 ± 1.2) ^b	8 分
Evers 等 ^[8] , 2002	前瞻性 队列研究	T1DM lispro/RI n=32/257	NA	NA	7 分

续表 1

作者及发表时间	研究类型	研究设计	糖尿病病程(年) ^c	HbA1c (%) ^c	文献质量
Evers 等 ^[8] , 2002	前瞻性队列研究	T1DM lispro/RI n=32/257	NA	NA	7 分
Loukovaara 等 ^[9] , 2003	前瞻性队列研究	T1DM lispro/RI n=36/33	(16.5 ± 7.9) <i>vs.</i> (14.7 ± 6.2) ^b	第一阶段两组 HbA1c 无差别 ^b 第二和第三阶段 lispro 组 HbA1c 更低 ^a	8 分
Colatrella 等 ^[10] , 2013	回顾性队列研究	T2DM, GDM Lispro/NPH n=53/36	NA	分娩时 (5.4 ± 1.1) <i>vs.</i> (5.3 ± 0.7) ^b	7 分
Balaji 等 ^[11] , 2012	随机对照研究	GDM BIASP/BHI n=163/157	NA	初次测定 (6.05 ± 0.82) <i>vs.</i> (6.21 ± 0.96) ^b 分娩时 (5.81 ± 0.62) <i>vs.</i> (5.95 ± 0.70) ^b	低偏倚风险
Balaji 等 ^[12] , 2010	随机对照研究	GDM BIASP/BHI n=76/76	NA	初次测定 (6.10 ± 0.45) <i>vs.</i> (6.12 ± 0.72) ^b 分娩前 (5.98 ± 0.52) <i>vs.</i> (6.04 ± 0.61) ^b	低偏倚风险
Hod 等 ^[13] , 2008	随机对照研究	T1DM aspart/HI n=157/165	(12.2 ± 7.1) <i>vs.</i> (11.8 ± 7.4) ^b	初筛怀孕者 (6.8 ± 0.7) <i>vs.</i> (6.8 ± 0.8) ^b 初筛未孕者 (7.3 ± 1.0) <i>vs.</i> (7.1 ± 1.2) ^b	低偏倚风险
Mathiesen 等 ^[14] , 2007	随机对照研究	T1DM aspart/HI n=157/165	(12.2 ± 7.1) <i>vs.</i> (11.8 ± 7.4) ^b	初始测定 (7.0 ± 0.8) <i>vs.</i> (6.9 ± 1.0) ^b	低偏倚风险
Pettitt 等 ^[15] , 2007	随机对照研究	GDM aspart/RI n=14/13	NA	初始测定 (5.1 ± 0.4) <i>vs.</i> (5.3 ± 0.3) ^b	低偏倚风险
Poyhonen-Alho 等 ^[16] , 2007	病例对照研究	T1DM glargine/NPH n=42/49	(14.7 ± 1.4) <i>vs.</i> (12.8 ± 1.2) ^b	第一阶段 (7.6 ± 0.2) <i>vs.</i> (7.2 ± 0.3) ^b 第二阶段 (6.7 ± 0.1) <i>vs.</i> (6.8 ± 0.3) ^b 第三阶段 (6.9 ± 0.1) <i>vs.</i> (6.9 ± 0.2) ^b	6 分
Fang 等 ^[17] , 2009	回顾性队列研究	Pre-GDM, GDM glargine/NPH n=37/16, n=15/44	NA	第三阶段 6.55 (n=11) <i>vs.</i> 6.7 (n=7) ^b	8 分
Egerman 等 ^[18] , 2008	回顾性队列研究	Pre-GDM, GDM glargine/NPH n=65/49	(5 ± 5.5) <i>vs.</i> (4.6 ± 4.2) ^b	初始测定 (8.0 ± 2.4) <i>vs.</i> (8.3 ± 2.9) ^b 妊娠结束 (7.04 ± 1.4) <i>vs.</i> (7.48 ± 2.09) ^b	8 分
Imbergamo 等 ^[19] , 2008	病例对照研究	T1DM glargine/NPH n=15/15	(14.46 ± 6.86) <i>vs.</i> (16.13 ± 4.35) ^b	初始测定 (7.40 ± 0.88) <i>vs.</i> (8.20 ± 1.40) ^b 第一阶段 (6.86 ± 0.88) <i>vs.</i> (7.79 ± 1.13) ^b 第二阶段 (6.16 ± 0.67) <i>vs.</i> (6.62 ± 0.80) ^b 第三阶段 (6.23 ± 0.86) <i>vs.</i> (6.47 ± 0.95) ^b	7 分
Negrato 等 ^[20] , 2010	前瞻性队列研究	Pre-GDM, GDM glargine/NPH n=18/18, n=37/45	(6.8 ± 6.3) <i>vs.</i> (7.6 ± 5.2) ^b	妊娠第 36 周 Pre-GDM (7.20 ± 1.3) <i>vs.</i> (7.6 ± 2.0) ^b GDM (6.10 ± 0.8) <i>vs.</i> (6.1 ± 0.8) ^b	7 分
Di Cianni 等 ^[21] , 2008	回顾性队列研究	T1DM glargine/NPH n=43/58	(16.8 ± 8.7) <i>vs.</i> (15.9 ± 6.5) ^b	初始测定 (7.70 ± 1.32) <i>vs.</i> (7.6 ± 1.09) ^b 妊娠结束 (6.50 ± 0.79) <i>vs.</i> (6.5 ± 0.91) ^b	8 分
Price 等 ^[22] , 2006	病例对照研究	T1DM, GDM glargine/NPH n=10/10, n=22/22	(15.1 ± 6.9) <i>vs.</i> (13.6 ± 5.9) ^b	第三阶段 T1DM (6.9 ± 0.89) <i>vs.</i> (6.7 ± 0.67) ^b GDM (6.2 ± 0.85) <i>vs.</i> (6.1 ± 0.6) ^b	7 分
Smith 等 ^[23] , 2008	回顾性队列研究	T1DM, T2DM, GDM glargine/NPH n=27/25	T1DM、T2DM (12.9 ± 1.9) <i>vs.</i> (11 ± 0) ^b 、 (4.5 ± 1.4) <i>vs.</i> (5.5 ± 1.1) ^b	第一阶段 两组 HbA1c 无差别 ^b 第二阶段 两组 HbA1c 无差别 ^b 第三阶段 两组 HbA1c 无差别 ^b	7 分
Imbergamo 等 ^[24] , 2012	回顾性病例对照研究	T1DM detemir/NPH n=8/8	(12.62 ± 6.06) <i>vs.</i> (14.75 ± 3.95) ^b	初始测定 (7.80 ± 1.26) <i>vs.</i> (8.17 ± 1.16) ^b 第一阶段 (7.38 ± 0.99) <i>vs.</i> (7.60 ± 1.33) ^b 第二阶段 (6.58 ± 0.66) <i>vs.</i> (6.43 ± 0.77) ^b 第三阶段 (6.77 ± 1.24) <i>vs.</i> (6.32 ± 1.15) ^b	6 分
Hod 等 ^[25] , 2013	随机对照研究	T1DM detemir/NPH n=152/158	NA	妊娠第 36 周两组 HbA1c 无差别 ^b	低偏倚风险

注: RI: 常规胰岛素; HI: 人胰岛素; NPH: 中效胰岛素; BIASP: 门冬胰岛素 (lispro) 30; BHI: 预混人胰岛素 30R; ^aP ≤ 0.05; ^bP = ns, 无统计学意义; ^c 试验组 *vs.* 对照组; T1DM: 1 型糖尿病; T2DM: 2 型糖尿病; GDM: 妊娠糖尿病; Pre-GDM: 妊娠前患有 1 型或 2 型糖尿病

入 9 篇,研究对象 1 561 例,其中 452 例使用 lispro, 1 089 例使用常规胰岛素。使用 Lispro 与常规胰岛素两组研究对象基本条件的对比:年龄、妊娠前患糖尿病的时间及糖化血红蛋白无明显差别,使用 lispro 组的孕妇体重指数更低。

2.2.1 新生儿结局 4 篇文献报道了新生儿黄疸,分析结果显示妊娠期使用 lispro 控制血糖可减少新生儿黄疸的发生($RR=0.63$, 95% CI : 0.44 ~ 0.90),见图 1。5 篇文献报道了新生儿 LGA 的发生($RR=1.42$, 95% CI : 1.20 ~ 1.69),见图 2。5 篇文献分析结果显示,与常规胰岛素相比,应用 lispro 会增加新生儿的体重($WMD=116.44$, 95% CI : 28.78 ~ 204.11),见图 3。笔者研究显示, lispro 对新生儿低血糖、新生儿畸形、新生儿监护室、剖宫产率、新生儿呼吸窘迫综合征、巨大儿、早产及死产结果与常规胰岛素相比差异无统计学意义,分析结果见表 2。

2.2.2 孕妇结局 2 篇文献报道了孕妇发生严重低血糖事件^[2,6]。结果显示,与常规胰岛素相比,应用 lispro 可减少孕妇严重低血糖的发生($RR=0.33$, 95% CI : 0.12 ~ 0.89),见图 4。不增加妊娠相关高血压及先兆子痫的发生(表 2)。

2.3 Aspart 研究的荟萃分析 纳入的有关 aspart 的 5 篇研究文献全部为随机、对照试验,纳入研究对象 1 143 例,其中 567 例使用 aspart, 516 例使用常规胰岛素。纳入研究文献研究对象年龄、体重指数、HbA1c 均无明显差别。两篇文献报道了巨大儿,结果显示使用 aspart 与常规胰岛素比较无明显差别($RR=0.81$, 95% CI : 0.42 ~ 1.58, $P=0.54$)^[11-12]。2 篇文献提及剖宫产率亦无明显差别($RR=1.00$, 95% CI : 0.92 ~ 1.08, $P=0.95$)^[12-13]。

2.4 Glargine 研究的荟萃分析 共纳入 glargine 相关文献 8 篇,研究对象 702 例,其中 331 例使用 glargine, 371 例使用 NPH。与应用 NPH 相比:使用 glargine 的孕妇年龄更小,两组孕妇的体重指数及 HbA1c 无明显差别。

2.4.1 新生儿结局 6 篇文献报道了新生儿的体重,分析结果显示 glargine 与 NPH 相比,新生儿体重无差别($WMD=9.98$, 95% CI : -22.62 ~ 42.58)。在妊娠前患有糖尿病($WMD=8.29$, 95% CI : -24.75 ~ 41.33)及妊娠糖尿病($WMD=72.25$, 95% CI : -128.23 ~ 272.73)的孕妇中亦不存在区别^[16-19, 22-23],见图 5。6 篇文献报道了新生儿呼吸窘迫综合征的发生,结果提示使用 glargine 与 NPH 比较不增加新生儿呼吸窘迫综合征的发生($RR=2.03$, 95% CI : 0.99 ~ 4.19),见表 3。本研

究对相关数据进行合并后发现, glargine、NPH 两组中,新生儿低血糖、新生儿黄疸、LGA、早产、巨大儿的发生率均无显著差别(表 3)。

2.4.2 孕妇结局 3 篇纳入文献报道了孕妇严重低血糖的发生,结果显示使用 glargine 有减少孕妇严重低血糖发生的趋势,但没有统计学意义($RR=0.39$, 95% CI : 0.11 ~ 1.40),见图 6。对比 glargine 和 NPH,孕妇的妊娠期高血压、先兆子痫及肩难产的结果无显著差别,见表 3。

2.5 Detemir 研究的荟萃分析 共纳入 2 篇 detemir 相关文献,均报道了 LGA 的发生($RR=0.85$, 95% CI : 0.67 ~ 1.08, $P=0.19$)及新生儿低血糖的发生($RR=0.76$, 95% CI : 0.43 ~ 1.34, $P=0.34$)^[24-25]。

3 讨论

应用胰岛素类似物可更好地控制孕妇血糖,但其安全性成为人们关注的焦点。本研究搜集了 4 种

表 2 Lispro 治疗对孕妇及新生儿结局的影响

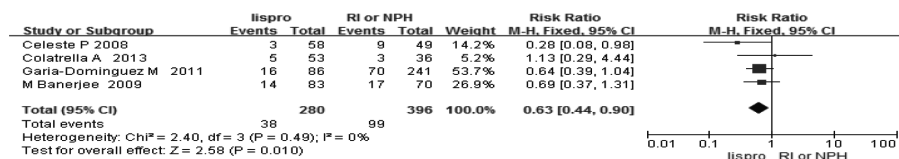
结局	lispro		RI 或 NPH		RR (95%CI)
	总数	事件	总数	事件	
新生儿低血糖	305	83	442	100	1.27(0.90 ~ 1.64)
先天畸形	293	11	647	31	0.85(0.43 ~ 1.69)
NICU	141	34	119	23	1.25(0.77 ~ 2.01)
剖宫产率	440	274	832	535	0.98(0.89 ~ 1.07)
RDS	144	14	290	28	1.09(0.59 ~ 2.01)
死产	113	2	300	5	1.04(0.20 ~ 5.42)
巨大儿	217	38	535	84	0.76(0.43 ~ 1.34)
早产	118	34	316	103	1.26(0.92 ~ 1.73)
先兆子痫	252	32	621	45	1.24(0.81 ~ 1.90)
新生儿黄疸	38	280	99	396	0.63(0.44 ~ 0.90)
妊娠高血压	247	40	608	114	0.74(0.53 ~ 1.03)

注:使用 M-H 法固定效应模型计算胎儿/新生儿及母亲不良结局的风险比;NICU:新生儿监护室;RDS:呼吸窘迫综合征;RI:常规胰岛素;NPH:中效胰岛素;RR:风险比

表 3 Glargine 治疗对孕妇及新生儿结局的影响

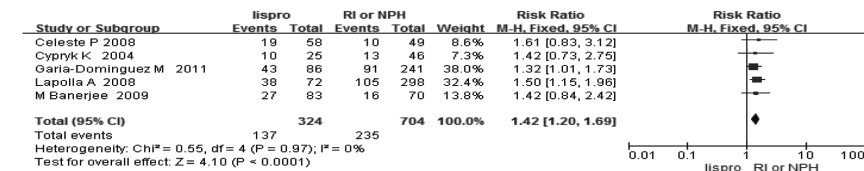
结果	glargine		RI/NPH		RR (95%CI)
	总数	事件	总数	事件	
新生儿低血糖	304	57	346	63	0.95(0.70 ~ 1.29)
新生儿黄疸	272	58	314	59	1.02(0.74 ~ 1.40)
LGA	165	57	216	75	0.99(0.76 ~ 1.30)
巨大儿	157	37	198	39	1.16(0.78 ~ 1.73)
妊娠高血压	85	3	107	3	1.26(0.25 ~ 6.20)
先兆子痫	257	21	299	33	0.69(0.39 ~ 1.20)
早产	149	24	192	43	0.81(0.51 ~ 1.26)
肩难产	107	1	98	7	0.19(0.04 ~ 1.02)
畸形	237	17	271	23	0.77(0.42 ~ 1.42)
RDS	24	261	15	288	1.73(0.96 ~ 3.10)
NICU	110	274	107	307	0.94(0.82 ~ 1.09)

注:使用 M-H 法固定效应模型计算胎儿/新生儿及母亲不良结局的风险比;LGA:大于胎龄儿;RDS:呼吸窘迫综合征;NICU:新生儿监护室;RI:常规胰岛素;NPH:中效胰岛素;RR:风险比



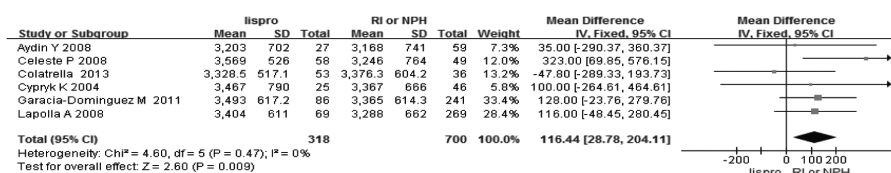
注:RI:常规胰岛素;NPH:中效胰岛素

图 1 lispro 与 RI/NPH 治疗对新生儿黄疸发生率的影响



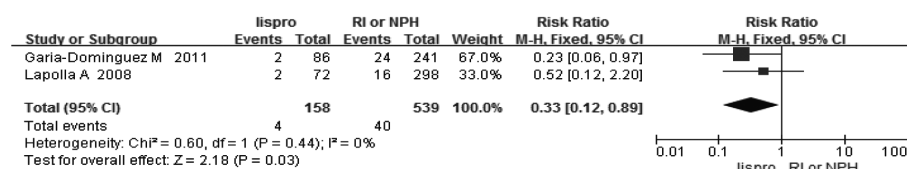
注:RI:常规胰岛素;NPH:中效胰岛素

图 2 lispro 与 RI/NPH 治疗对大于胎龄儿发生率的影响



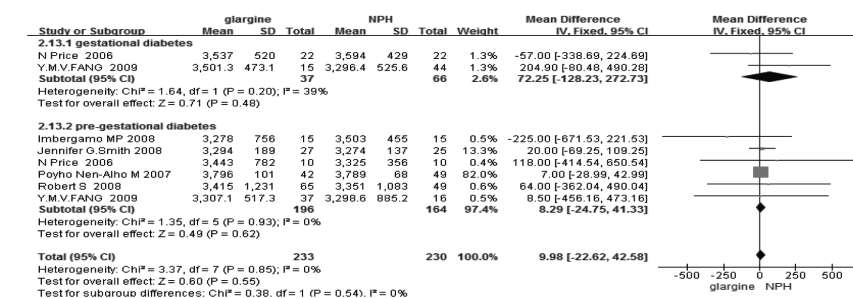
注:RI:常规胰岛素;NPH:中效胰岛素

图 3 lispro 与 RI/NPH 治疗对新生儿体重增加发生率的影响



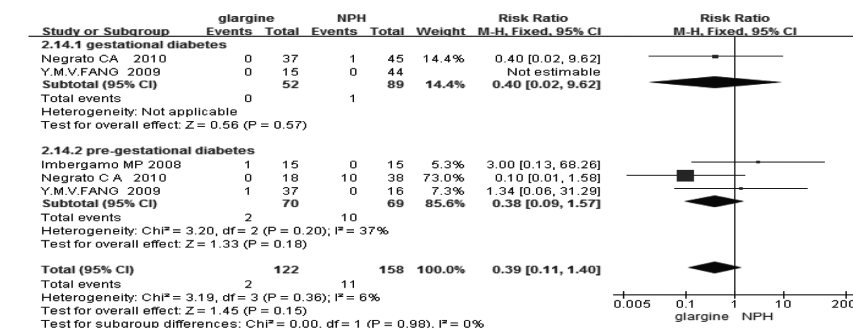
注:RI:常规胰岛素;NPH:中效胰岛素

图 4 lispro 与 RI/NPH 治疗对孕妇严重低血糖发生率的影响



注:NPH:中效胰岛素

图 5 glargine 与 NPH 治疗对新生儿体重的影响



注:NPH:中效胰岛素

图 6 glargine 与 NPH 治疗对孕妇严重低血糖发生率的影响

胰岛素类似物 lispro、aspart、glargine 及 detemir 治疗妊娠糖尿病的文献,探讨胰岛素类似物的使用是否会增加妊娠的不良结局。

Lispro 与常规胰岛素相比可以减少孕妇严重低血糖的发生,笔者认为可能与 lispro 起效快、排泄快的特点有关。Edson 等^[26]荟萃分析研究认为孕妇使用 lispro 与人胰岛素相比并不增加新生儿畸形的发生率,与笔者的研究结果相符。Gonzalez Blanco 等^[27]荟萃分析研究则认为妊娠期使用 lispro 可以增加新生儿 LGA 的发生,与笔者研究结果相同。与以前的荟萃分析比较,笔者纳入了更多的文献。本研究结果还提示 lispro 会增加新生儿体重,在两组中研究对象的年龄、患糖尿病时间及 HbA1c 水平均没有明显差别,甚至在 lispro 组孕妇的体重指数更低。因此,笔者认为这样的结果不能用患者血糖控制情况解释,可能与存在于孕妇胎盘中的胰岛素样生长因子(IGF)有关。研究证实,在 LGA 体内 IGF-1 及其受体的含量高于正常胎儿^[28]。Lispro 与 IGF-1 受体的结合率高于常规胰岛素, lispro 与 IGF-1 有更好的同源性。但 Boskovic 等^[29]研究证实安全剂量的 lispro 不会通过胎盘。笔者的荟萃分析结果显示, aspart 和常规胰岛素两组在剖宫产率及巨大儿发生率方面无明显差别。Lispro 与 aspart 均为速效胰岛素类似物,笔者的研究显示孕妇使用 lispro ($RR=0.76$)及 aspart ($RR=0.81$)巨大儿的发生率差异无统计学意义。笔者考虑 lispro 对妊娠结局的影响可能不能用类似物本身解释,可能与吸烟等因素有关,但笔者纳入的文献中并没有提及该指标^[8]。

2008 年英国的妊娠糖尿指南指出 aspart 和 lispro 是治疗妊娠糖尿病的安全用药^[30]。2013 年,美国内分泌协会推荐在妊娠期间使用短效胰岛素类似物控制血糖^[31]。本研究结果中也没有证据证明使用 aspart 会增加严重的妊娠不良结局,但提示使用 lispro 会增加新生儿体重及 LGA 的发生率,这可能会增加分娩时对胎儿神经及肌肉的损伤,降低其在妊娠期间使用的安全性。

笔者共纳入 8 篇 glargine 相关研究文献。研究结果中没有证据表明 glargine 的使用会增加孕妇及新生儿的不良结局。Pollex 等^[32]研究证实,与 NPH 相比,使用 glargine 不会增加新生儿的不良结局,与本研究结果相同。Glargine 可以持续作用 24 h,且没有作用高峰,可以平稳降糖,能更好的控制孕妇血糖。研究结果显示使用 detemir 与 NPH 比较并不增加 LGA、新生儿低血糖、巨大儿的发生。但该结果显

示存在较大的异质性($P=45\%$)。笔者考虑可能与文献数量过少等因素有关。Callesen 等^[33]对 113 例患 1 型糖尿病的妊娠妇女进行研究,其中 67 例使用 glargine,46 例使用 detemir。研究结果显示除 glargine 组 LGA 的发生率更低外,两组的血糖控制及妊娠结局均无明显差别,提示 detemir 与 glargine 用于妊娠糖尿病治疗的安全性没有差异。2013 年,美国内分泌协会推荐在妊娠前使用 detemir 或 glargine 可以将血糖控制满意的妇女,建议在妊娠前及妊娠期间可以继续使用这两种长效胰岛素类似物,但是 glargine 并没有被美国食品药品监督管理局批准用于妊娠糖尿病的治疗^[31]。本研究没有证据证明使用 glargine 会增加妊娠不良结局。

本研究的局限在于纳入了小样本量的研究,且大部分为观察性研究。队列研究决定了研究的对象为非随机选择,可能存在选择偏倚风险。对观察性研究数据的收集可能存在受不同收集习惯的影响。患者是否使用及使用何种胰岛素类似物还取决于其家庭收入、是否参加了国家的医疗保险及受教育的程度等其他方面的影响,部分患者更愿意使用疗效明确的常规胰岛素,使用 glargine 的治疗费用较 NPH 更高。Shankardassk 等^[34]研究提示不良胎儿结局与低经济社会地位有关。孕妇的文化程度亦可影响妊娠结局^[35]。Sciffres 等^[36]研究还证实超重及肥胖孕妇中, LGA 的发生率增加。而笔者纳入的文献缺少上述影响因素的数据,故不能进行更完整的分析。

综上,本研究分析了目前临床上采用的 4 种胰岛素类似物对妊娠不良结局的影响。结果显示 aspart、glargine、detemir 3 种胰岛素类似物的使用不会增加孕妇及新生儿的不良结局,说明其对妊娠糖尿病的治疗具有较好安全性。而 lispro 可减少新生儿黄疸、孕妇严重低血糖的发生,但增加 LGA 的发生率及新生儿体重。本研究纳入了小样本的队列或病例对照研究,故认为研究结果需要样本例数更大的高质量随机、对照试验来验证。

参 考 文 献

- [1] Edson EJ, Bracco OL, Vambergue A, et al. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin[J]. Endocrine Practice, 2010, 16(6): 1020-1027.
- [2] Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience[J]. Acta Diabetol, 2008, 45(1): 61-66.
- [3] Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in

- pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008, 21(5):309-313.
- [4] Banerjee M, Bhattacharya A, Hughes SM, et al. Efficacy of insulin lispro in pregnancies complicated with pregestational diabetes mellitus[J]. Practical Diabetes Int, 2009, 26(9):366-370.
- [5] Aydin Y, Berker D, Direktor N, et al. Is insulin lispro safe in pregnant women; does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 80(3):444-448.
- [6] García-Domínguez M, Herranz L, Hillman N, et al. Use of insulin lispro during pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus[J]. Med Clin (Barc), 2011, 137(13):581-586.
- [7] Cypriak K, Sobczak M, Pertyńska-Marczewska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy[J]. Med Sci Monit, 2004, 10(2):PI29-PI32.
- [8] Evers IM, de Valk HW, Mol BW, et al. Macrosomia despite good glycaemic control in type 1 diabetic pregnancy results of a nationwide study in the Netherlands[J]. Diabetologia, 2002, 45(11):1484-1489.
- [9] Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, et al. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro[J]. Diabetes Care, 2003, 26(4):1193-1198.
- [10] Colatella A, Visalli N, Abbruzzese S, et al. Comparison of insulin lispro protamine suspension with NPH insulin in pregnant women with type 2 and gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes[J]. Int J Endocrinol, 2013, 2013:151975.
- [11] Balaji V, Balaji MS, Alexander C, et al. Premixed insulin aspart 30 (BIAsp 30) versus premixed human insulin 30 (BHI 30) in gestational diabetes mellitus: a randomized open-label controlled study[J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(7):529-532.
- [12] Balaji V, Balaji MS, Alexander C, et al. Premixed insulin aspart 30 (Bia sp 30) vs. premixed human insulin 30 (Bhi 30) in gestational diabetes mellitus: a pilot study [J]. J Assoc Physicians India, 2010, 58:99-101.
- [13] Hod M, Damm P, Kaaja R, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 198(2):186.e1-e7.
- [14] Mathiesen ER, Kinsley B, Amiei SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women[J]. Diabetes Care, 2007, 30(4):771-776.
- [15] Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, et al. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2007, 24(10):1129-1135.
- [16] Poyhonen-Alho M, Ronnema T, Saltevo J, et al. Use of insulin glargine during pregnancy[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007, 86(10):1171-1174.
- [17] Fang YM, Mackeen D, Egan JF. Insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009, 22(3):249-253.
- [18] Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, et al. Perinatal outcomes in pregnancies managed with antenatal insulin glargine[J]. Am J Perinatol, 2009, 26(8):591-595.
- [19] Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, et al. Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case-control study[J]. Clin Ther, 2008, 30(8):1476-1484.
- [20] Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, et al. Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 89(1):46-51.
- [21] Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, et al. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy[J]. Diabet Med, 2008, 25(8):993-996.
- [22] Price N, Bartlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study[J]. BJOG, 2007, 114(4):453-457.
- [23] Smith JG, Manuck TA, White J, et al. Insulin glargine versus neutral protamine hagedorn insulin for treatment of diabetes in pregnancy[J]. Am J Perinatol, 2009, 26(1):57-62.
- [24] Imbergamo MP, Amato MC, Amodeo R, et al. Use of basal insulin analog detemir in pregnant women with type 1 diabetes: a case-control retrospective study[J]. Giorn Ost Gin, 2012, 34:491-498.
- [25] Hod M, Mathiesen ER, Jovanovic L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(1):7-13.
- [26] Edson EJ, Bracco OL, Vambergue A, et al. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin[J]. Endocr Pract, 2010, 16(6):1020-1027.
- [27] Gonzalez Blanco C, Chico Ballesteros A, Gich Saladich I, et al. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(9):907-911.
- [28] Elhddad AS, Lashen H. Fetal growth in relation to maternal and fetal IGF-axes: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013, 92(9):997-1006.
- [29] Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta: *in vitro* perfusion studies[J]. Diabetes Care, 2003, 26(5):1390-1394.
- [30] Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance[J]. Br Med J, 2008, 336(7646):714-717.
- [31] Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11):4227-4249.
- [32] Pollex E, Moretti ME, Koren G, et al. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Pharmacother, 2011, 45(1):9-16.
- [33] Callesen NF, Damm J, Mathiesen JM, et al. Treatment with the long-acting 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.
- [34] Shankardass K, O'campo P, Dodds L, et al. Magnitude of income-related disparities in adverse perinatal outcomes[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2014, 14r96.
- [35] Mortensen LH. Socioeconomic inequality in birth weight and gestational age in Denmark 1996-2007: using a family-based approach to explore alternative explanations[J]. Soc Sci Med, 2013, 76(1):1-7.
- [36] Scifres CM, Feqhali MN, Althouse AD, et al. Effect of excess gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes[J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(6):1295-1302.

(收稿日期: 2014-10-13)