

妊娠期糖尿病对双绒毛膜性双胎妊娠围产结局的影响

李珠玉, 刘培培, 祝彩霞, 陈海天, 王子莲
(中山大学附属第一医院妇产科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】分析妊娠期糖尿病(GDM)对双绒毛膜性双胎妊娠围产结局的影响。【方法】分析 2013 年 1 月至 2015 年 6 月在中山大学附属第一医院住院分娩的 329 例双绒毛膜性双胎妊娠的临床资料,包括 95 例合并妊娠期糖尿病组(GDM 组)及 234 例血糖正常组(对照组),比较两组母儿并发症的情况。【结果】GDM 组孕妇年龄(32.2 ± 3.5)岁明显高于对照组孕妇年龄(30.9 ± 3.9)岁,差异有统计学意义($P = 0.007$),而孕前体质指数、受孕方式、分娩方式两组差异无统计学意义;GDM 组胎膜早破发生率(21.1%)高于对照组(12.4%),差异有统计学意义($P = 0.036$),而早产、胎儿生长受限、妊娠期高血压疾病、胎盘早剥、产后出血发生率两组比较无统计学差异。GDM 组双胎不同一性发生率(3.2%)低于对照组(9.1%),差异有统计学意义($P = 0.048$),新生儿体重、小于胎龄儿、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿低血糖、新生儿病理性黄疸、新生儿感染、围产儿死亡及双胎之一死胎发生率两组比较,差异均无统计学意义。【结论】妊娠期糖尿病没有增加双绒毛膜性双胎妊娠不良围产结局。

关键词:妊娠期糖尿病,双胎妊娠,围产结局

中图分类号:R71 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2016)05-0704-05

Influence of Gestational Diabetes Mellitus on Perinatal Outcome in Dichorionic Twin Pregnancy

LI Zhu-yu, LIU Pei-pei, ZHU Cai-xia, CHEN Hai-tian, WANG Zi-lian

(Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: WANG Zi-lian, E-mail: wangzilian2005@aliyun.com

Abstract:【Objective】 To investigate the influence of gestational diabetes mellitus on perinatal outcome in dichorionic twin pregnancy. 【Methods】 A total of 329 dichorionic twin pregnancy delivered in the first affiliated hospital of Sun Yat-sen University between January 2013 and June 2015 were included in this study, and were assigned to two groups, including 95 cases complicated with gestational diabetes mellitus (GDM group) and 234 cases with normal glucose levels (non-GDM group). We compared the pregnancy outcome of two groups. 【Results】 The maternal age in GDM group were higher than non-GDM group (32.2 ± 3.5 years vs 30.9 ± 3.9 years, $P = 0.007$). No differences were observed in pre-pregnancy BMI, mode of fertilization and mode of delivery between two groups. Significant increase of premature rupture of membrane was observed in GDM group than non-GDM group (21.1% vs 12.4%, $P = 0.036$), whereas there were no differences in preterm birth, fetal growth restriction, pregnancy-induced hypertension, placental abruption and postpartum hemorrhage. Significant decrease of discordant twin was observed in GDM group than non-GDM group (3.2% vs 9.1%, $P = 0.048$). No significant differences were observed in neonatal weight, small gestational age, neonatal respiratory distress, neonatal hypoglycemia, neonatal pathologic distress, neonatal infection, neonatal death and stillbirth in one of twin between two groups. 【Conclusion】 Gestational diabetes mellitus does not increase adverse perinatal outcome in dichorionic twin pregnancy.

Key words: gestational diabetes mellitus; perinatal outcome; twin pregnancy

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2016, 37(5): 704-708]

收稿日期:2016-05-17

基金项目:国家卫计委公益性行业科研专项项目(201402006)

作者简介:李珠玉, 硕士, 医师, E-mail: 396328658@qq.com; 王子莲, 通信作者, 博士, 教授, E-mail: wangzilian2005@aliyun.com

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期出现的糖代谢异常。妊娠期糖尿病不仅使产科的并发症如妊娠期高血压疾病、胎膜早破等发生率增加,并可导致新生儿低血糖、巨大儿和新生儿呼吸窘迫综合征的发病率明显增加^[1]。随着辅助生殖技术的广泛应用,双胎妊娠的发生率逐年上升,其对母儿结局的影响,如妊娠期高血压疾病、早产等与GDM有部分重叠。那么,GDM对双胎妊娠的母儿结局的影响是否有叠加效应,增加母儿并发症的发生呢?国外关于妊娠期糖尿病对双胎妊娠的影响报道不多,且结果存在争议。2012年西班牙学者^[2]指出GDM增加双胎妊娠妊娠期高血压疾病、早产及巨大儿的发生;2014年Guillén^[3]发现GDM没有增加双胎妊娠巨大儿及双胎不同一性的发生;2014年Okby^[4]的研究发现GDM没有增加双胎妊娠的不良围产结局。目前国内尚无妊娠期糖尿病对双胎妊娠母儿结局的影响的报道。为了更好地了解妊娠期糖尿病对双胎妊娠母儿结局的影响,我们进行了以下回顾性研究。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

收集2013年1月至2015年6月在中山大学附属第一医院产科住院分娩的双绒毛膜性双胎妊娠病例,根据OGTT结果,纳入GDM组孕妇95例(GDM组),血糖正常孕妇234例(对照组)。研究对象的入组标准:①双绒毛膜性双胎妊娠(均在孕15周前B超确诊),②分娩孕周 ≥ 28 周。排除标准:单绒毛膜双胎妊娠或绒毛膜性质不明确的双胎妊娠,分娩孕周 < 28 周,慢性高血压合并妊娠等妊娠合并内科疾病者。

1.2 方 法

收集纳入病例基本信息:住院病历号,姓名,年龄,身高,孕前体质量,孕前体质量指数(body mass index, BMI);妊娠基本信息:孕周,孕产次,受孕方式,绒毛膜性,分娩方式;孕产妇及新生儿并发症:妊娠期高血压疾病,胎膜早破,早产,胎儿生长受限,胎盘早剥,产后出血,新生儿体质量,双胎不同一性、小于胎龄儿、新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿病理性黄疸、新生儿感染、围产儿死亡及双胎之一死胎等。

GDM采用卫生部2011年诊断及标准:有GDM高危因素的孕妇^[5]包括:肥胖、一级亲属患2型糖尿病、GDM史或巨大儿分娩史、多囊卵巢综合征、妊娠早期空腹尿糖反复阳性等。高危孕妇首次就诊行75g葡萄糖糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),其余孕妇24~28周行OGTT:测空腹血糖,服糖后1、2h静脉血糖,界值分别为5.1、10.0、8.5 mmol/L,任何1项达到或超过界值,即可诊断为GDM。为分析不同血糖异常项数对新生儿体质量的影响,对75g OGTT检测结果中仅其中1项时间点血糖异常为GDM I、2项时间点血糖异常为GDM II、3项时间点血糖异常为GDM III。一旦诊断GDM后,视病情建议其参加GDM一日门诊管理或住院管理,接受妊娠期糖尿病知识教育、饮食及运动指导并自我监测血糖等。

双胎不同一性,指两个胎儿间出生体质量差异 $\geq 25%$ [双胎间体质量差异=(大胎体质量-小胎体质量)/大胎体质量 $\times 100%$]。

妊娠期高血压疾病、胎儿生长受限、胎膜早破等参照谢幸等主编的第8版《妇产科学》,小于胎龄儿、新生儿病理性黄疸、新生儿低血糖、新生儿窒息、围产儿死亡等参照王卫平等主编的第8版《儿科学》。

1.3 统计方 法

采用SPSS 17.0统计软件对数据资料进行分析。采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)对连续性变量进行描述,使用构成比对分类变量进行描述。对于连续性变量,采用 t 检验进行分析比较,如数据不满足正态分布,则使用秩和检验分析方法;对于分类变量,采用卡方检验进行分析,而当 $n \leq 40$ 或理论频数 < 1 时采用Fisher精确概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本资料

GDM组孕妇年龄(32.2 ± 3.5)岁,明显大于对照组(30.9 ± 3.9)岁,两组差异有统计学意义($P = 0.007$),GDM组高龄孕妇(≥ 35)多于对照组,但两组差异无统计学意义($25.3\% vs 19.2\%$, $P > 0.05$)。两组在孕前BMI、产次及受孕方式方面的差异均无统计学意义。两组病例的资料详见表1。95例GDM组孕妇,经过饮食调整、运动锻炼的生活方

式指导,控制血糖良好者 93 例,采用饮食调整及运动锻炼血糖控制不佳,加用胰岛素控制血糖良好的有 2 例。

表 1 两组资料的基本特征
Table 1 The basic characteristics of two groups

Items	GDM group (n = 95)	Non-GDM group (n = 234)	χ^2/t value	P value
Age/years	32.2 ± 3.5	30.9 ± 3.9	t = 2.736	0.007 ²⁾
<35	71	189	$\chi^2 = 1.484$	0.143
35	24	45		
Pre-pregnancy BMI	21.3 ± 2.5	20.8 ± 2.6	t = 1.614	0.108
<18.5	13	45	$\chi^2 = 1.431$	0.150
18.5~23.9	69	165	$\chi^2 = 0.148$	0.404
24.0~27.9	12	21	$\chi^2 = 1.001$	0.210
28.0	1	3	-	0.672 ¹⁾
Parity				
Nulliparous	76	178	$\chi^2 = 0.593$	0.268
Multiparous	19	56		
Mode of fertilization				
ART(n)	81	187	$\chi^2 = 1.280$	0.165
Non-ART(n)	14	47		

1) Fisher's exact test, 2) $P < 0.05$

2.2 两组孕妇妊娠结局及主要并发症

GDM 组孕妇分娩孕周较对照组晚,但两组差异无统计学意义,早产率两组相比无统计学差异。剖宫产率、胎儿生长受限、妊娠期高血压疾病、胎盘早剥、产后出血发生率两组相比亦无统计学差异。GDM 组胎膜早破发生率较对照组高,两组差异有统计学意义(21.1% vs 12.4%, $P = 0.036$)。两组病例的资料详见表 2。

2.3 两组新生儿结局比较

GDM 组双胎不同一性发生率低于对照组(3.2% vs 9.1%),差异有统计学意义($\chi^2 = 3.369$, $P = 0.048$);新生儿体质量、小于胎龄儿发生率,两组相比差异无统计学意义。新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿低血糖、新生儿病理性黄疸、新生儿感染、围产儿死亡、双胎之一死胎发生率两组相比亦无统计学差异。GDM 组随着血糖异常项数增多,新生儿体质量增加,但与对照组相比,差异均无统计学意义。两组病例的资料详见表 3 及表 4。

表 2 两组孕妇妊娠结局

Table 2 The maternal outcome of two groups

Items	GDM group (n=95)	Non-GDM group (n=234)	χ^2/t value	P value
Gestational age at delivery(weeks)	35.9 ± 1.7	35.6 ± 2.2	t = 0.876	0.382
28 ≤ g < 32	4	19	$\chi^2 = 1.588$	0.153
32 ≤ g < 34	8	18	$\chi^2 = 0.049$	0.490
34 ≤ g < 37	58	132	$\chi^2 = 0.597$	0.259
≥ 37	25	65	$\chi^2 = 0.073$	0.450
Mode of delivery				
Vaginal delivery	3	7	-	0.589 ¹⁾
Cesarean delivery	92	227	-	0.589 ¹⁾
Preterm birth	70	169	$\chi^2 = 0.073$	0.450
Fetal growth restriction	4	20	$\chi^2 = 1.879$	0.126
Pregnancy-induced hypertension	14	33	$\chi^2 = 0.022$	0.503
Premature rupture of membrane	20	29	$\chi^2 = 3.997$	0.036
Placental abruption	0	3	-	0.358 ¹⁾
Postpartum hemorrhage	18	37	$\chi^2 = 0.477$	0.295

1) Fisher's exact test

表 3 两组新生儿结局

Table 3 The neonatal outcome of two groups

Items	GDM group (n = 95)	Non-GDM group (n = 234)	χ^2/t value	P value
Discordant twin	3	21	$\chi^2 = 3.369$	0.048 ²⁾
AGA	151	366	$\chi^2 = 0.148$	0.752
SGA	38	100	$\chi^2 = 0.148$	0.752
Birth weight(g)	2378.1 ± 405.3	2313.3 ± 476.4	t = 1.668	0.096
Respiratory distress	24	59	$\chi^2 = 0.000$	0.994
Pathologic jaundice	39	106	$\chi^2 = 0.357$	0.313
hypoglycemia	15	29	$\chi^2 = 0.624$	0.264
Neonatal death	1	3	-	0.672 ¹⁾
One Fetal death	1	2	-	0.642 ¹⁾
Neonatal infection	7	34	$\chi^2 = 2.969$	0.057
Neonatal asphyxia	4	16	$\chi^2 = 0.792$	0.269

1) Fisher's exact test 2) $P < 0.05$

表 4 GDM 组 OGTT 异常不同项目数对新生儿体质量的影响

Table 4 The effect of number of abnormal result of OGTT on birth weight

Items	Birth weight(g)	t value (VS non-GDM)	P value (VS non-GDM)
GDM I (n = 58)	2371.9 ± 406.1	1.141	0.254
GDM II (n = 33)	2378.9 ± 415.6	1.009	0.313
GDM III (n = 4)	2481.3 ± 313.5	0.987	0.324
Non-GDM (n = 234)	2313.3 ± 476.4		

3 讨论

国内外关于妊娠期糖尿病对围产结局影响的研究,多集中在单胎妊娠。本研究旨在探讨妊娠期糖尿病对双胎妊娠的母儿结局的影响,由于单绒毛膜双胎有其特有的并发症,如选择性宫内生长受限,双胎输血综合征等,对新生儿体质量、双胎不同一性等新生儿结局的影响大^[6],故本研究仅纳入双绒毛膜双羊膜囊双胎妊娠(dichorionicdiamniotic, DCDA)病例。

本研究两组的受孕方式均以辅助生殖技术为多,两组相比无统计学差异。Wang等^[7]发现辅助生殖技术受孕的双胎发生妊娠期糖尿病的风险与自然受孕的双胎相似,与本研究结果一致。我们之前的研究结果^[8]表明高龄与妊娠期糖尿病密切相关。本研究发现双胎妊娠合并GDM组孕妇的年龄高于对照组,提示我们临床上对双胎妊娠且年龄较大者,需注意筛查有无合并GDM。

国外学者^[2,4]发现GDM组双胎妊娠妊娠期高血压疾病的发生率比对照组高,而本研究显示妊娠期高血压疾病的发生率两组相比无统计学差异。王金光等^[9]综述双胎妊娠并发妊娠期高血压的危险因素,发现孕期高体质量指数、辅助生殖方式为双胎妊娠并发妊娠期高血压的常见危险因素。本研究中两组的孕前BMI及辅助生殖方式均无差异。文献^[2]的研究显示GDM组妊娠期高血压疾病的发生率高于对照组,但在排除孕前BMI混杂因素(该研究中病例组BMI高于对照组)后,两组两比差异无统计学意义。Okby等^[4]的研究纳入341例双胎妊娠合并GDM病例组及4055例对照组,GDM组妊娠期高血压疾病的发生率高于对照组,但其GDM组采用辅助生殖技术受孕的比例明显高于对照组,在进行研究统计时未去除辅助生殖方式这一混杂因素。我们的研究发现GDM组胎膜早破的发生率高于对照组,可能与GDM较易合并生殖道感染,从而增加胎膜早破发生有关;两组在胎盘早剥、产后出血的发生率无统计学差异,与Okby等^[4]的研究结果一致。

既往研究认为单胎妊娠孕期血糖升高对新生儿体质量有影响。2008年的HAPO研究^[10]指出孕期高血糖者大于胎龄儿的发生比例高。我们既往的研究^[11]也提示妊娠期糖尿病是广东巨大儿分娩

的高危因素。但本研究结果提示,两组新生儿体质量无统计学差异,与Klein^[12]等的双胎妊娠研究结果一致。王成书等^[13]发现GDM随OGTT异常项数目的增加,其围产期不良结局均呈递增趋势。故我们分析GDM组不同血糖项数异常对新生儿体质量的影响,我们发现随着血糖异常项数的增加,新生儿体质量有增加趋势,但尚无统计学差异,可能与本研究样本量不够大有关。而侯红瑛等^[14]研究双胎出生体质量的影响因素时发现,妊娠期糖尿病患者双胎出生体质量较非GDM者增加,与该研究均纳入了DCDA及单绒毛膜双羊膜囊双胎(monochorionicdiamniotic, MCDA),未根据绒毛膜性进行分层分析有关。

我们的研究还发现,对照组不同一性双胎的发生率高于GDM组(9.1% VS 3.2%),与Klein K等^[12]的研究结果一致,而Guillén等^[3]的研究结果显示双胎GDM组与对照组发生不同一性双胎的风险相近。出现不同结果有两个解释,一是对不同一性双胎的诊断标准不同,Klein等^[12]选取的是体质量差异 $\geq 10\%$,而Guillén^[3]选取的是体质量差异 $\geq 20\%$;另一个解释是,研究对象是否包括MCDA,因为MCDA发生不同一性双胎的机率大于DCDA。Klein^[12]分析不同一性双胎时仅纳入DCDA,而Guillén MA的研究^[3]纳入所有双胎。临床研究^[15]提示:体质量差异 $< 25\%$ 的双胎较少合并病理性的妊娠结局,而体质量差异 $\geq 25\%$ 的双胎往往预后不良。故我们的研究以体质量差异 $\geq 25\%$ 作为双胎不同一性的诊断界值,且仅分析DCDA,去除绒毛膜性的影响,更能反应GDM对双胎出生体质量、不同一性双胎的影响。

上述的研究结果提示GDM对双胎不同一性似乎起到平衡作用,但这种“保护”的内在机制尚未明。动物实验^[16]发现宫内生长受限胎儿的胰岛细胞的体积比正常胎儿大,遂Klein^[12]假想在不同一性双胎中,由于胰岛 β 细胞的刺激,小胎出现高胰岛素血症,继而从高血糖的母体获得相对更多的葡萄糖,高血糖刺激小胎生长追赶,从而消减了双胎不同一性。

我们的研究亦发现GDM没有增加DCDA的新生儿低血糖、新生儿病理性黄疸、新生儿感染、围产儿死亡、双胎之一死胎等新生儿不良结局,与文献^[2]研究结果一致,亦可能与我院推广实施GDM日间门诊对GDM孕妇进行系统宣教,并开

设 GDM 高危门诊对孕妇进行系统评估,研究病例血糖控制良好有关。

总之,本文探讨 GDM 对双绒毛膜性双胞胎妊娠母儿结局的影响,发现 GDM 没有增加双绒毛膜性双胞胎妊娠不良围产结局,且 GDM 可能为不同一性双胞胎的“保护”因素。由于本研究局限在一个三级医院,且样本量有限,该结论尚需大宗的、多中心的临床医学证据来进一步证实。

参考文献

- [1] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(3): 676-682.
- [2] GONZÁLEZ GONZÁLEZ NL, GOYA M, BELLART J, et al. Obstetric and perinatal outcome in women with twin pregnancy and gestational diabetes [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(7): 1084-1089.
- [3] GUILLÉN MA, HERRANZ L, BARQUIEL B. Influence of gestational diabetes mellitus on neonatal weight outcome in twin pregnancies [J]. *Diabet Med*, 2014, 31(12): 1651-1656.
- [4] OKBY R, WEINTRAUB AY, SERGIENKO R, et al. Gestational diabetes mellitus in twin pregnancies is not associated with adverse perinatal outcomes [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(4): 649-654.
- [5] 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]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8): 561-569.
Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Group of pregnancy with diabetes mellitus, Chinese society of perinatal medicine, Chinese medical association. diagnosis and therapy guideline of pregnancy with diabetes mellitus [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2014, 49(8): 561-569.
- [6] ACOSTA -ROJAS R, BECKER J, MUNOZ -ABELLANA B, et al. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007, 96(2): 98-102.
- [7] WANG YA, NIKRAVAN R, SMITH HC, et al. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(9): 2554-2561.
- [8] 王子莲, 侯文杰, 王宁宁, 等. 高龄孕妇的妊娠结局 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2007, 28(5): 578-581.
- WANG ZL, HOU WJ, WANG NN, et al. Pregnancy outcome for women with advanced maternal age [J]. *J SUN Yat-sen Univ: Med Sci*, 2007, 28(5): 578-581.
- [9] 王金光, 乔宠, 刘彩霞. 双胎妊娠并发妊娠期高血压的危险因素 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2016, 8(3): 3-5.
WANG JG, QIAO C, LIU CX. The risk factors of twin pregnancy complicated by pregnancy -induced hypertension [J]. *Chin J Fami Plan Gynecot*, 2016, 8(3): 3-5.
- [10] HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 1991-2002.
- [11] 陈海天, 胡明晶, 祝文晶, 等. 广东巨大儿发病率调查及高危因素分析 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2012, 33(2): 276-281.
CHEN HT, HU MJ, ZHU WJ, et al. Analysis of morbidity and risk factors of macrosomia in Guangdong [J]. *J SUN Yat-sen Univ: Med Sci*, 2012, 33(2): 276-280.
- [12] KLEIN K, MAILATH-POKORNY M, LEIPOLD H, et al. Influence of gestational diabetes mellitus on weight discordance in twin pregnancies [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2010, 13(4): 393-397.
- [13] 王成书, 魏玉梅, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病孕妇不同血糖指标异常与妊娠结局的关系 [J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(12): 899-902.
WANG CS, WEI YM, YANG HX. Analysis of the effects of gestational diabetes mellitus based on abnormal blood glucose on pregnancy outcomes [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2013, 48(12): 899-902.
- [14] 侯红瑛, 韩振艳, 范建辉, 等. 双胎出生体重的影响因素及不同一性双胎的高危因素分析 [J]. *中华围产医学杂志*, 2010, 13(6): 494-498.
HOU HY, HANG ZY, FAN JH, et al. Antenatal factors associated with birth weight of twins and risk factors for discordant twins [J]. *Chin J Perinat Med*, 2010, 13(6): 494-498.
- [15] BLICKSTEIN I. Growth aberration in multiple pregnancy [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2005, 32(1): 39-54, viii.
- [16] CHAKRAVARTHY MV, ZHU Y, WICE MB, et al. Decreased fetal size is associated with beta -cell hyperfunction in early life and failure with age [J]. *Diabetes*, 2008, 57(10): 2698-2707.

(编辑 王晓鹰)