

# 地塞米松促胎儿肺成熟的三种用药方式 对母体糖代谢的影响

张建平, 杨春艳, 刘颖琳, 陈立斌, 刘新质  
(中山大学孙逸仙纪念医院妇产科, 广东 广州 510120)

**摘要:**【目的】探讨地塞米松的用药方式对孕妇糖代谢的影响。【方法】对 1999 年 9 月至 2001 年 1 月在本院住院的 150 名不同用药方式使用地塞米松促胎儿肺成熟的孕妇进行研究, 在用药前及用药后 18~24 h 抽取肘前静脉血查空腹血糖、血浆 C 肽, 糖负荷后 2 h 血糖、血浆 C 肽。【结果】使用地塞米松后, 空腹血糖值、糖负荷后 2 h 血糖值、空腹 C 肽及糖负荷后 2 h C 肽值较用药前高; 用药方式对母体空腹血糖值和空腹 C 肽值的影响差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 对母体糖负荷后 2 h 血糖值和糖负荷后 2 h C 肽值的影响差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 不同糖代谢状态的受试者使用地塞米松后, 空腹 C 肽值、糖负荷后 2 h C 肽值的改变差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。【结论】孕妇使用地塞米松促胎儿肺成熟对母体的糖代谢均有一定程度的影响, 用药过程中和用药后需严密监测母体血糖和胎儿宫内状况。

关键词: 代谢; 糖; 地塞米松; 血糖

中图分类号: R714.7 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)03-0211-04

**Effect of Three Dexamethasone Regimens for Acceleration of Fetal Lung Maturation on Maternal Glucose Metabolism** ZHANG Jian-ping, YANG Chun-yan, LIU Ying-lin, CHEN Li-bin, LIU Xin-zhi. (Department of Obstetrics and Gynecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**Abstract** 【Objective】The investigation was designed to determine the effect of dexamethasone (DEX) on maternal glucose metabolism and its immediate risks to mother and fetus. 【methods】From Sep. 1999 to Jan. 2001, 150 pregnant women at risk for premature delivery at Sun Yat-sen Memorial Hospital were evaluated for DEX therapy. The injection methods were different. Elbow venous blood samples were taken for determinations of fasting plasma glucose (FPG), fasting plasma C peptide, 2 h postload glucose (2h-PG), 2 h postload C peptide 18~24 hours before and after the injection of DEX respectively. Clinical data were analyzed by SPSS 10.0 for windows. 【Results】After using DEX, FPG, 2h-PG, fasting plasma C peptide and 2 h postload C peptide were enhanced in all gestational women with different glucose metabolism. The methods were approaches of DEX injection had no significant effect on FPG and fasting plasma C peptide, but had significant ( $P < 0.05$ ) effect on 2h-PG and 2 h postload C peptide. The glucose metabolism states, the changes of fasting plasma C-peptide and 2 h postload C peptide. After DEX injection were significant different among women with different glucose metabolism. 【Conclusion】Injection DEX for prevention RDS can increase the plasma glucose level of mother. When DEX is used for preventing RDS, we must take care of mother and fetus carefully.

**Key words:** metabolism; glucose; dexamethasone; blood glucose

近年来, 妊娠合并糖尿病的发病率逐年增高<sup>[1]</sup>, 遇早产或需提前终止妊娠时, 促胎儿肺成熟使用糖皮质激素类药物对原发病的影响是临床医生关注的重点<sup>[2]</sup>。目前在我国常使用的促胎儿肺成熟的药物为地塞米松, 用法主要为肌肉注射、静脉注射和羊膜腔内注射 3 种, 在使用方法上仍存在很多的争议。本研究通过检测糖耐量正常和糖耐量异常妊娠妇女用药前后血糖和 C 肽值, 探讨地塞米松的不同用药方式对孕妇糖代谢的影响。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料来源

选择 1999 年 9 月至 2001 年 1 月在本院住院, 年龄为 25~39 岁, 平均  $(31.5 \pm 3.9)$  岁, 孕周为 29~37, 平均为  $(32.6 \pm 2.6)$  周, 因糖尿病、妊娠糖耐量异常、先兆早产、胎膜早破、前置胎盘等因本身或医疗因素有发生早产可能的孕妇共 150 名。受试者肝、肾功能正常, 糖耐量正常群受试者无糖尿病家族史, 在使用地塞米松前后未使用其他可能影响糖代谢的药物。用药时各组受试者的年龄和孕周在统计学上无差异 ( $F = 1.695, P > 0.05$ )。

收稿日期: 2002-01-20

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(A002000003)

作者简介: 张建平(1959-), 男, 广东潮阳人, 副教授, 硕士生导师, 杨春艳, 硕士研究生, 现在广东省人民医院妇产科(510080)。

## 1.2 研究内容

入院后,按口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h 血糖值分群<sup>[3]</sup>,①血糖值 $<7.8$  mmol/L 为糖耐量正常群;②糖耐量异常群为血糖值在 $7.8 \sim 11.1$  mmol/L,超过 $11.1$  mmol/L 为糖尿病。两群均为75名,后分别以抽签的方式决定使用何种用药方法分组,每组各25名。A组1型糖尿病4例、2型糖尿病1例,其余为糖耐量异常,用药为每日2次肌肉注射地塞米松6 mg,共2 d;B组1型糖尿病4例、2型糖尿病2例,用药为每日1次静脉注射地塞米松10 mg,共2 d;C组1型糖尿病5例、2型糖尿病1例,用药为羊膜腔内注射地塞米松10 mg,在B超指引下羊膜腔穿刺,单次注入。

使用地塞米松前及用药后18~24 h 抽取肘前静脉血查空腹血糖、血浆C肽,糖负荷后2 h 血糖及血浆C肽,抽血后1.5 h 内进行血糖测定。记录产妇用药前后自觉症状(颜面潮红、兴奋、夜间睡眠不佳等),分娩方式,分娩后24 h 内出血量,新生儿出生后1 min 的Apgar评分、产后新生儿疾病的发生,母体产后病率的发生。

## 1.3 检测方法

放射免疫法测定C肽值,批间变异数为0.3%,批内变异数为0.3%;葡萄糖氧化酶法测定血糖值,批间变异数为0.2%,批内变异数为0.2%。

## 1.4 统计方法

计量统计资料以均数±标准差表达,用 $2 \times 3$ 析因分析、 $t$ 检验和方差分析处理用药前后母体空腹血糖、C肽,糖负荷后2 h 血糖、C肽, $\chi^2$ 检验处理记数统计资料,统计使用SPSS 10.0 for Windows 统计软件包进行。

## 2 结果

### 2.1 地塞米松对血糖的影响

各组用药前后的血糖见表1。所有受试者使用地塞米松后,①空腹血糖较用药前增加,用药方式对母体空腹血糖值无影响( $P > 0.05$ );②糖负荷后2 h 血糖值较用药前有明显增加( $P < 0.05$ ),用药方式间母体糖负荷后2 h 血糖值的差异亦具有显著性意义( $F = 3.195, P < 0.05$ );③糖耐量正常群中,A组与C组对母体糖负荷后2 h 血糖值的改变差异有显著性( $P < 0.05$ ),B组与C组对空腹血糖值也有影响( $P < 0.05$ ),A组和B组之间则无差别( $P > 0.05$ ),在3者中,静脉注射和肌肉注射用药的影响小,羊膜腔内注射用药的影响大;④糖耐量异常群,A组与C组对糖负荷后2 h 血糖值的影响有差异( $t = 2.086, P < 0.05$ ),B组同C组糖负荷后2 h 血糖值在用药前后无明显改变( $P > 0.05$ ),羊膜腔内注射用药对糖负荷后2 h 血糖值的影响小于其它两种用药方式。

表1 用药前后3组孕妇空腹血糖及糖负荷后2 h 血糖水平的比较

Table 1 Comparison of FPG and 2h-PG among three groups pregnant women before and after using drug (mmol/L)

| n          | Normal glucose tolerance (n=75) |         |                       |                          | Abnormal glucose tolerance (n=75) |         |                       |                          |
|------------|---------------------------------|---------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------|-----------------------|--------------------------|
|            | Before                          |         | After                 |                          | Before                            |         | After                 |                          |
|            | FPG                             | 2 h-PG  | FPG                   | 2 h-PG                   | FPG                               | 2 h-PG  | FPG                   | 2 h-PG                   |
| Group A 25 | 4.1±0.9                         | 6.5±1.0 | 4.7±0.7 <sup>1)</sup> | 7.2±1.0 <sup>1)</sup>    | 5.2±1.8                           | 8.3±1.6 | 5.5±1.4 <sup>1)</sup> | 8.3±1.4 <sup>1)</sup>    |
| Group B 25 | 3.9±0.6                         | 5.7±1.0 | 4.4±0.9 <sup>1)</sup> | 6.3±1.0 <sup>1)</sup>    | 5.2±2.0                           | 8.4±1.5 | 5.1±1.6 <sup>1)</sup> | 7.9±2.2 <sup>1)</sup>    |
| Group C 25 | 4.4±0.8                         | 6.2±1.0 | 4.7±1.2 <sup>1)</sup> | 6.3±0.9 <sup>1),2)</sup> | 5.2±2.6                           | 8.0±3.0 | 6.7±2.3 <sup>1)</sup> | 9.5±2.9 <sup>1),2)</sup> |

1)  $t$  test showed significant differences in FPG, 2h-PG before and after DEX injection ( $P < 0.05$ ); 2)  $2 \times 3$  factorial and variance analysis showed significant differences in glucose changes among 3 DEX injection regimens ( $P < 0.05$ )

## 2.2 地塞米松对母体C肽的影响

见表2。各组使用地塞米松后,①空腹C肽比用药前增加( $P < 0.05$ );②糖耐量正常群,A组与C组、B组与C组对空腹C肽变化有差异( $P < 0.05$ ),A组与B组之间无差异( $P > 0.05$ ),羊膜腔内注射用药对空腹C肽值的影响大于肌肉注射

和静脉注射用药,肌肉注射和静脉注射用药之间无差异;③糖耐量异常受试者中,A组与C组、B组与C组之间对空腹C肽的变化具有统计学差异( $P < 0.05$ ),A组与B组之间无差异( $P > 0.05$ ),羊膜腔内注射用药对空腹C肽值的影响小于肌肉注射和静脉注射用药,后两者之间无差异;④糖负荷

后 2 h C 肽值较用药前增加 ( $P < 0.05$ ), 而且变化在糖耐量正常群和异常群间有差异 ( $P < 0.05$ ); ⑤对糖耐量正常群, 各种用药方式之间用药后糖负荷后 2 h C 肽值的改变无明显差异 ( $P > 0.05$ ); ⑥

糖耐量异常群中, 对用药后的糖负荷后 2 h C 肽值的改变, A 组同 C 组 ( $P < 0.05$ )、B 组同 C 组 ( $P < 0.05$ ) 之间存在差异, 羊膜腔内注射用药的影响小于其它两种用药方式。

表 2 用药前后 3 组孕妇空腹 C 肽及糖负荷后 2 h C 肽水平的比较

Table 2 Comparison of fasting plasma C peptide and 2h-postload C peptide among three groups pregnant women before and after using drug

| Group | n  | Normal glucose tolerance (n=75) |              |                              |                           | Abnormal glucose tolerance (n=75) |              |                            |                              |
|-------|----|---------------------------------|--------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------|----------------------------|------------------------------|
|       |    | Before                          |              | After                        |                           | Before                            |              | After                      |                              |
|       |    | Fasting                         | 2 h postload | Fasting                      | 2 h postload              | Fasting                           | 2 h postload | Fasting                    | 2 h postload                 |
| A     | 25 | 790±376                         | 1 882±488    | 1 530±617 <sup>1)</sup>      | 2 941±805 <sup>1)</sup>   | 581±307                           | 2 853±452    | 1 895±856 <sup>1)</sup>    | 4 343±909 <sup>1)</sup>      |
| B     | 25 | 770±280                         | 2 166±728    | 1 419±483 <sup>1)</sup>      | 3 575±1 096 <sup>1)</sup> | 585±330                           | 3 516±1 194  | 1 663±912 <sup>1)</sup>    | 4 450±1 821 <sup>1)</sup>    |
| C     | 25 | 817±455                         | 2 408±951    | 1 854±1 429 <sup>1),2)</sup> | 3 588±1 675 <sup>1)</sup> | 699±412                           | 3 156±1 165  | 1 695±808 <sup>1),2)</sup> | 3 117±1 465 <sup>1),2)</sup> |

1) *t* test showed significant differences in fasting, 2h-postload C peptide before and after DEX injection ( $P < 0.05$ ); 2)  $2 \times 3$  factorial and variance analysis showed significant differences in C peptide levels among 3 DEX injection regimens ( $P < 0.05$ )

### 2.3 不良反应

本研究用药后, 部分患者出现面部潮红、烦躁和兴奋, 3 种用药方式中出现此不良反应的比率无差异 ( $P > 0.05$ ), 且在用药后 24 ~ 48 h 缓解, 在 150 名受试者中, 只有 1 名孕妇静脉注射地塞米松后 8 h 内胎死宫内。新生儿出现轻度高胆红素血症分别为 A 组 9 名, B 组 13 名, C 组 14 名, 重度高胆红素血症分别为 A 组 4 名, B 组 5 名, C 组 8 名, 3 种用药方法之间无差异。3 种用药方式中, 母体产后出血、产后病率、胎儿窘迫无明显统计学差异; 新生儿出生后 1 min Apgar 评分、新生儿肺炎、高胆红素血症均无差异。

## 3 讨论

### 3.1 地塞米松对于糖耐量正常孕妇的影响

正常妊娠状态下, 母体胰岛素敏感性降低, 胰岛素抵抗因子中糖皮质激素为作用最强者, 糖皮质激素可以减少胰岛素与受体结合的数量, 减少 3-O-甲基葡萄糖 (3-O-methylglucose) 的转化, 糖耐量正常妊娠妇女存在胰岛素抵抗, 但是能够通过增加胰岛素的分泌量使 24 h 血糖水平保持在一个狭窄的正常范围内<sup>[3,4]</sup>, 母体表现为高胰岛素血症, Schneiter 等<sup>[5]</sup>的研究发现, 给予正常非孕者使用地塞米松, 可以使受试者的糖耐量受损, 但是胰岛素的敏感性无改变。本研究中使用地塞米松后, 两种糖耐量受试者的血糖值和 C 肽值较用药前有明显增加 ( $P < 0.05$ ), 结果提示妊娠晚期地塞米松对

糖耐量正常孕妇空腹及糖负荷后 2 h 血糖有影响, 这与以往的研究结果相同。因此糖耐量正常的妊娠妇女使用地塞米松促胎儿肺成熟的过程中和用药后, 无论使用何种用药方式均需密切监测血糖值和胎儿宫内发育情况, 产程中严密监测血糖, 产后定期行 OGTT, 及时发现隐性糖尿病。

### 3.2 地塞米松对糖耐量异常孕妇的影响

糖耐量异常孕妇本身存在胰岛素抵抗和(或)胰腺  $\beta$  细胞功能减低, 使用地塞米松后可增加胰岛素抵抗, 导致血糖增高<sup>[6]</sup>。在既往对非妊娠状态女性的研究中, 使用地塞米松后, 糖尿病患者血糖的增加与非糖尿病者血糖的增加无差异<sup>[7]</sup>, 本研究中用药后血糖增加与糖耐量正常者相比较并无统计学差异。但是糖耐量异常孕妇的血糖值(尤其是糖负荷后 2 h 血糖值)在胰岛素用量不变的情况下, 超过血糖的控制范围(空腹血糖值: 3.3 ~ 5.6 mmol/L; 糖负荷后 2 h 血糖值: 4.4 ~ 6.7 mmol/L<sup>[8]</sup>), 使得母体血糖控制欠佳。因此糖耐量异常的妊娠妇女在严密监测血糖和胎儿宫内情况时, 可以使用地塞米松促胎儿肺成熟, 根据血糖谨慎调整胰岛素的用量, 使血糖波动不致太大, 必须严密注意夜间和空腹血糖值, 防止胰岛素用量过大, 造成低血糖昏迷, 危及母婴安全。

### 3.3 3 种用药方法对母体血糖的影响

目前普遍认为, 糖耐量异常的妊娠妇女使用羊膜腔内注射地塞米松促胎儿肺成熟对糖代谢影响小, 本研究中, 糖耐量异常群空腹血糖值的改变与

使用何种用药方式无关,肌肉注射用药与羊膜腔内用药对糖负荷后 2 h 的血糖值在用药前后的改变有所不同( $P < 0.05$ ),而静脉用药和肌肉注射用药无差别;羊膜腔内用药组对糖负荷后 2 h C 肽值的改变明显小于其它两种的用药方式,结果表明糖耐量异常的妊娠女性使用地塞米松促胎儿肺成熟时,采取羊膜腔内注射用药对血糖值的影响最小,这与既往的观点相同,但是肌肉注射和静脉注射用药对糖耐量异常的妊娠妇女血糖值的影响无差别。该现象的原因目前尚不知,需通过有关药理学方面的研究方可确定。

在本研究中,不同用药方式对糖耐量正常的妊娠女性糖代谢的改变不同,羊膜腔内注射用药对母体血糖的影响较静脉注射和肌肉注射用药显著不同,前者较后两者的影响大,静脉用药与肌肉注射这两种用药方式对于血糖的改变无明显不同,这与我们通常认为羊膜腔内注射用药对母体的影响小不同,地塞米松在正常糖耐量受试者的不同用药方式中的代谢仍不清楚,尚需进一步研究。

### 3.4 小结

无论孕妇糖代谢是否正常,使用地塞米松促胎儿肺成熟对母体的糖代谢均有一定程度的影响。因此糖耐量正常的孕妇中,有早产可能者,在使用地塞米松促胎儿肺成熟时,以肌肉注射为宜,而早产不能避免,可能短期内分娩者,建议使用静脉推注地塞米松。糖耐量异常孕妇需促胎儿肺成熟时,有条件的医院以羊膜腔内注射用药为宜。无论孕妇

糖代谢是否正常,以及使用何种给药方式,用药的过程中和用药后需严密监测母体血糖和胎儿宫内状况。

### 参考文献:

- [1] 吴琦嫦,谭丽君. 妊娠期糖尿病与妊娠结局关系的临床分析[J]. 中山医科大学学报, 1999, 20(4): 308.
- [2] 徐永萍,刘培淑,戴 笙. 糖皮质激素与胎儿肺成熟的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(5): 311.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999. 508~521.
- [4] Hollingsworth D R. Alterations of maternal metabolism in normal and diabetic pregnancies: differences in insulin-dependent, non-insulin-dependent, and gestational diabetes[J]. Am J Obstet Gynecol, 1983, 146(4): 417.
- [5] Schneiter P, Tappy L. Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in healthy humans[J]. Am J Physiol, 1998, 275(5 Pt 1): E806.
- [6] Henriksen J E, Alford F, Ward GM, et al. Risk and mechanism of dexamethasone-induced deterioration of glucose tolerance in non-diabetic first-degree relatives of NIDDM patients[J]. Diabetologia, 1997, 40(12): 1439.
- [7] Henriksen J E, Alford F, Vaag A, et al. Intracellular skeletal muscle glucose metabolism is differentially altered by dexamethasone treatment of normoglycemic relatives of type 2 diabetic patients[J]. Metabolism, 1999, 48(9): 1128.
- [8] Piper J M, Xenakis E M, Langer O. Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies[J]. J Matern Fetal Med, 1998, 7(3): 148.

(编辑 张恩健)

## ·简 讯·

### 吴忠道教授受表彰

荣获“九五”期间全国地方病跨世纪优秀科技工作者”称号

在 2002 年 4 月 12 日于西安召开的全国地方病跨世纪优秀科技人才培养工作总结交流暨成果汇报会上,我校中山医学院吴忠道教授荣获卫生部疾病控制司颁发的“全国地方病跨世纪优秀科技工作者”称号,并在大会上作了发言。

吴教授主要从事血吸虫病防治的基础性研究工作,在日本血吸虫(中国大陆株)新基因的发现及克隆方面取得了显著成绩,现已在国际基因库(Gen Bank)中登录了日本血吸虫基因序列 500 多个;在国际上首次克隆了 3 个日本血吸虫新基因全长 cDNA,为我国血吸虫病疫苗研究提供了新的候选疫苗分子。他的研究工作受到了国家自然科学基金和广东自然科学基金团队研究基金的资助。由他主持的“日本血吸虫成虫基因组研究”获 2001 年教育部中国高校自然科学二等奖。世界卫生组织(WHO)血吸虫基因组计划网络组织已接受他为研究成员。他还被邀请出席今年 1 月在美国 TIGR 召开的国际血吸虫基因组研究年会,并在会上作了学术报告。

(刘李云)