

乙型肝炎病毒携带者合并妊娠期糖尿病 64例临床分析

许仲婷¹, 刘敏¹, 周明书¹, 张英², 伊诺¹ (1.首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

摘要: 目的 调查乙型肝炎病毒(HBV)携带者合并妊娠期糖尿病(GDM)孕24~28周及产后的糖代谢情况, 分析HBV感染对GDM转归的影响。方法 回顾性分析2013年1月至2014年7月于首都医科大学附属北京地坛医院产检并分娩的64例HBV携带者合并GDM孕24~28周、产后6~8周和产后1年口服葡萄糖糖耐量试验(OGTT)中空腹血糖(FPG)、2小时血糖(2hPG)及空腹胰岛素(FINS)情况。利用稳态模型(HOMA)计算胰岛素抵抗指数(Homa-IR)、胰岛素敏感指数(Homa-ISI)及胰岛β细胞功能(Homa-β)。比较HBV携带合并GDM患者不同时期血糖和胰岛素的变化, 评价该类患者孕24~28周及产后胰岛素敏感性、胰岛β细胞功能及产后糖代谢复常情况。结果 产后6~8周和产后1年FPG、2hPG及FINS水平均较孕24~28周下降, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 但产后6~8周和产后1年相比上述指标无统计学差异[95%CI分别为(-0.319, 0.163)、(-3.137, -2.143)、(0.075, 3.143), P 值分别为0.523、0.333、0.245]。产后6~8周和产后1年Homa-β均显著高于孕24~28周(Z 值分别为-4.4484、-3.965, P 均 < 0.001), 产后6~8周Homa-ISI显著高于孕24~28周, 差异有统计学意义($Z = -2.049$, $P < 0.001$), 但产后6~8周和产后1年间Homa-ISI和Homa-β的差异无统计学意义(P 均 > 0.005)。结论 HBV携带合并GDM患者产后胰岛素的分泌功能逐渐恢复, 胰岛素分泌增加, 但产后仍存在胰岛素抵抗。产后糖代谢异常发病率随产后时间的推移逐渐升高。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 妊娠期糖尿病; 胰岛素抵抗

Clinical analysis of 64 hepatitis B virus carrier complicated with gestational diabetes mellitus

XU Zhong-ting¹, LIU Min¹, ZHOU Ming-shu¹, ZHANG Ying², YI Nuo¹ (1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Center of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To investigate the condition of glucose metabolism in hepatitis B virus (HBV) carrier complicated with gestational diabetes mellitus (GDM) during pregnancy and postpartum, and to analyze the effects of HBV carrying on the outcomes of GDM. **Methods** Clinical data of 64 HBV carrier complicated with GDM were collected and analyzed, retrospectively. All patients completed their prenatal examination and delivery in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2013 to July 2014. Fasting plasma glucose (FPG), 2 hour plasma glucose (2hPG) and fasting insulin (FINS) were examined in 24~28 weeks of pregnancy, 6~8 weeks and 1 year after delivery. The homeostasis model assessment of insulin resistance (Homa-IR), homeostasis model assessment of insulin sensitivity (Homa-ISI), homeostasis model assessment of percent β cell function (Homa-β) were calculated by homeostasis model assessment (HOMA). The changes of glucose, insulin, insulin sensitivity and function of pancreatic β cell were compared at different times. **Results** The FPG, 2hPG and FINS of 6~8 weeks and 1 year after delivery were lower than those of 24~28 weeks of pregnancy ($P < 0.05$). But there was no statistical difference between 6~8 weeks and 1 year after delivery [95%CI: (-0.319, 0.163), (-3.137, -2.143), (0.075, 3.143); $P = 0.523, 0.333, 0.245$]. The Homa-β of 6~8 weeks and 1 year after delivery, and Homa-ISI of 6~8 weeks after delivery were higher than those of 24~28 weeks of pregnancy ($Z = -4.4484, -3.965$; $P < 0.001$). There were no

DOI: 10.3969/issn.1674-7380.2016.04.013

基金项目: 首都临床特色应用研究(No.Z121107001012030); 北京市医院管理局重点医学专业发展计划(肝炎专业)(ZYLX201402)

通讯作者: 伊诺Email: yinuo_76@126.com

statistical differences of Homa-IR among three groups ($Z = -2.049$, $P < 0.001$), and there were also no statistical differences of Homa-ISI and Homa- β between 6~8 weeks and 1 year after delivery ($P > 0.005$).

Conclusions The secreted function of pancreatic β cell in HBV carrier complicated with GDM recovered gradually and the level of insulin increased after delivery, but insulin resistance still existed. The rate of new abnormal glucose metabolism after delivery is increasing as time going on.

Key words: Hepatitis B virus; Gestational diabetes mellitus; Insulin resistance

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期首次发现或发生的糖代谢异常, 属于产科并发症, 发病率为1%~14%, 对母婴均有较大危害。GDM患者是继发性2型糖尿病风险的高危人群, GDM患者产后20%~50%发展为糖尿病^[1]。全球乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染者群体庞大, HBV携带合并GDM患者为其中的特殊群体。HBV感染可损伤肝细胞, 使肝脏胰岛素抵抗增加^[2], 胰岛素敏感性下降, 可能增加GDM的发生。因肝脏疾病与妊娠相互作用, 使病情更为复杂, 对母婴危害更大, 不容忽视。目前, 关于HBV携带对GDM患者产后转归影响的报道甚少, 本研究对64例HBV携带合并GDM患者的临床数据进行分析, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料 选取2013年1月至2014年7月于首都医科大学附属北京地坛医院产检并分娩的HBV携带者GDM 64例, 均为汉族, 经济状况相当, 无吸烟及饮酒史。记录患者孕前的体重指数 (body mass index, BMI)、分娩时年龄及孕周。

1.2 入选标准 ①HBV携带: 诊断符合2015年中华医学会肝病学会与中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南 (2015更新版)》^[3]的诊断标准: 孕妇血清HBsAg持续阳性大于6个月; ②肝功能正常; ③GDM诊断标准: 孕24~28周行75 g糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT): 试验前3天碳水化合物每日摄入量不少于150 g, 未服用利尿剂和激素等影响糖代谢的药物。空腹12小时后, 5分钟内口服75 g葡萄糖, 抽取静脉血。试验过程中未服用饮料、茶及咖啡, 未进行剧烈运动。空腹、服糖后1小时和服糖后2小时外周血葡萄糖含量分别不高于5.1 mmol/L、10.0 mmol/L和8.5 mmol/L。达到或超过1项及以上即诊断为GDM。

1.3 排除标准 ①孕期合并其他感染: 非HBV感染, 人类免疫缺陷病毒抗体阳性, 梅毒快速血清反应素环状卡片试验阳性, 弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、EB病毒和单纯疱疹病毒感染阳性。②肝硬化或肝癌。③超声提示胎儿畸形。④糖尿病合并妊

娠, 排除孕前糖代谢异常, 如肝源性糖尿病及葡萄糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT) 等。糖代谢异常包括葡萄糖耐量受损 (IGT)、空腹血糖受损 (impaired fasting glucose, IFG) 和糖尿病 (diabetes mellitus, DM)。IGT是指OGTT2小时后血糖 (2 hour plasma glucose, 2hPG) ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dl) 但 < 11.1 mmol/L (200 mg/dl); IFG是指空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dl) 但 < 7.0 mmol/L (126 mg/dl); DM是指有糖尿病症状且任意时间血浆葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl) 或2hPG ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl) 或FPG ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl)。⑤多囊卵巢综合征, 孕前及孕期有高血压、类风湿、甲状腺及内分泌类相关疾病。⑥多胎或死胎的孕妇。⑦孕期应用胰岛素、免疫抑制剂、细胞毒性药物及皮质激素类药物。

1.4 研究方法 分别于孕24~28周、产后6~8周及产后1年测量空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、OGTT空腹血糖及2小时后血糖。检测方法: HBV表面标志物采用微粒子法进行检测; 血糖采用葡萄糖氧化酶法测定; FINS采用胰岛素测定试剂盒检测。采用稳态模型 (homeostasis model assessment, HOMA) 对胰岛素抵抗进行评估: 胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, Homa-IR) = $FINS \times FPG / 22.5$; 胰岛 β 细胞功能指数 (homeostasis model assessment of percent β -cell function, Homa- β) = $20 \times FINS / (FPG - 3.5)$; 胰岛素敏感性指数 (model assessment of insulin sensitivity, Homa-ISI) = $1 / (FPG \times FINS)$ 。

1.5 统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包进行数据统计分析。计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布的采用 F 检验, 不符合正态分布的采用非参数统计方法中的秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV携带合并GDM患者的一般情况 本研究纳

入的64例患者的BMI为 $(23.46 \pm 5.69) \text{ kg/m}^2$, 平均分娩年龄 (30.59 ± 3.99) 岁, 分娩孕周 (38.22 ± 2.06) 周, 孕次 (1.81 ± 1.11) 次, 产次 (1.16 ± 0.41) 次, 初产妇占82.81% (53/64), 阴道分娩占56.25% (36/64), 孕期用胰岛素占3.13% (2/64)。

2.2 HBV携带合并GDM患者孕24~28周和产后的糖代谢变化 HBV携带合并GDM患者产后6~8周和产后1年的FPG和2hPG均较孕24~28周下降, 多数患者的FPG及2hPG恢复正常, 差异有统计学意义 (F 值分别为27.560、54.690, P 均 < 0.001)。产后6~8周和产后1年FINS水平高于孕24~28周, 但均在正常范围内。产后6~8周和产后1年Homa- β 均高于孕24~28周, 差异有统计学意义 ($F = 1.455$, $P < 0.001$); 孕24~28周与产后Homa-IR及Homa-ISI差异均无统计学意义 (F 值分别为1.455、4.088, P 值分别为0.237、0.129), 见表1。

2.3 产后6~8周和产后1年糖代谢异常恢复情况 产后1年较产后6~8周糖代谢异常病例增多, 但两组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.084$, $P = 0.804$)。产后6~8周和产后1年糖代谢异常按照非孕期血糖水平可分为IGT, IFG以及DM, 随产后时间推移, 糖代谢异常病例增多, 但两组间IGT、IFG及DM的差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表2。

3 讨论

本研究对2013年至2014年于本院产检及分娩的64例HBV携带合并GDM患者孕24~28周和产后的血糖及胰岛素变化进行了回顾性分析。患者的体重指数、分娩年龄及分娩孕周等情况与之前的报道结果^[4,5]类似, 提示HBV携带合并GDM患者的基本情况与普通人群相近。

胎盘因素与GDM的发生关系密切^[6-8], 胎盘合成的胎盘生乳素、雌激素、孕激素、胎盘胰岛素酶以及母体肾上腺激素均有拮抗胰岛素的功能, 胎盘娩出, 妊娠终止后, 胎盘所分泌的抗胰岛素物质迅速消失, 产后血糖下降, 这与本研究结论相符, 即产后6~8周及产后1年FPG和2hPG水显著显低于孕24~28周, 而FINS和Homa- β 较孕24~28周上升, 提示产后胰岛素的分泌功能逐渐恢复, 胰岛素分泌量增加。但另一方面, 通常认为妊娠期虽存在胰岛素抵抗, 但胰岛 β 细胞功能亢进, 胰岛素分泌代偿性增加2~2.5倍, 而本研究发现FINS测定水平及胰岛 β 细胞功能指数孕24~28周均低于产后, 差异有统计学意义, 猜测可能随妊娠进展, 胰岛素抵抗加重, HBV感染对胰腺细胞造成破坏, 导致胰岛 β 细胞功能损伤, 非但不能代偿性增加胰岛素分泌, 甚至低于非孕水平, 这也需要在以后的研究中进一步

表1 HBV携带合并GDM患者孕24~28周和产后的糖代谢变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	FINS (mU/L)	Homa-IR	Homa-ISI*	Homa- β *
孕24~28周	5.227 \pm 0.382	8.161 \pm 1.475	17.571 \pm 4.985	4.069 \pm 1.145	0.010 (0.008, 0.022)	202.671 (86.357, 989.484)
产后6~8周	4.408 \pm 0.895 ^a	5.521 \pm 2.012 ^b	19.179 \pm 4.395 ^c	3.760 \pm 1.204	0.012 (0.005, 0.023) ^d	382.270 (-4228.4, 3364.6) ^e
产后1年	4.486 \pm 1.119 ^{gk}	5.749 \pm 2.012 ^{gl}	20.086 \pm 3.725 ^{hm}	4.009 \pm 1.369	0.012 (0.004, 0.019) ⁱⁿ	414.583 (-4422.4, 5037.8) ^{jo}
统计量值	$F = 27.560$	$F = 54.690$	$F = 5.369$	$F = 1.455$	$\chi^2 = 4.088$	$\chi^2 = 23.906$
P 值	< 0.001	< 0.001	0.005	0.237	0.129	< 0.001

注: ①*该列数据的表示方式为中位数(最小值, 最大值); ②与孕24~28周相比, ^a95%CI: (0.578, 1.061), ^a $P < 0.001$; ^b95%CI: (2.143, 3.137), ^b $P < 0.001$; ^c95%CI: (-3.142, -0.075), ^c $P = 0.040$; ^d $Z = -2.049$, ^d $P < 0.001$; ^e $Z = -4.484$, ^e $P < 0.001$; ^f95%CI: (0.500, 0.983), ^f $P = 0.001$; ^g95%CI: (1.915, 2.909), ^g $P < 0.001$; ^h95%CI: (-4.049, -0.982), ^h $P = 0.001$; ⁱ $Z = -0.872$, ⁱ $P = 0.383$; ^j $Z = -3.965$, ^j $P < 0.001$ 。与产后6~8周相比, ^k95%CI: (-0.319, 0.163), ^k $P = 0.523$; ^l95%CI: (-3.137, -2.143), ^l $P = 0.333$; ^m95%CI: (0.075, 3.143), ^m $P = 0.245$; ⁿ $Z = -1.077$, ⁿ $P = 0.281$; ^o $Z = -0.067$, ^o $P = 0.947$

表2 产后6~8周、产后1年糖代谢异常情况 [例 (%)]

时间	糖代谢正常	糖代谢异常		
		IGT	IFG	DM
产后6~8周	55/64 (85.9)	7/9 (77.8)	1/9 (11.1)	1/9 (11.1)
产后1年	54/64 (84.4)	5/10 (50)	2/10 (20)	3/10 (30)
χ^2 值	-	1.571	0.281	1.017
P 值	-	0.350	1.000	0.582

注: “-”为未进行相关分析

证实。

胰岛素抵抗是指胰岛素作用的靶器官、组织对胰岛素生物学效应的反应降低或丧失。肝脏是胰岛素作用的重要靶器官,胰岛素抵抗时肝脏糖异生增加,肝糖原合成减少而分解加强,肝脏葡萄糖输出增多,促使空腹和餐后血糖升高。关于肝脏胰岛素抵抗的较新理论有:①内质网应激时固醇调节元件结合蛋白-1c增加,抑制胰岛素信号通路转导,降低肝细胞胰岛素敏感性^[2]。②色素上皮细胞衍生因子是由脂肪细胞分泌的一种脂肪因子,与胰岛素敏感性呈负相关,肝脏内含量最高。根据理论①推测如果肝细胞被HBV感染,造成炎症改变时可能就发生内质网应激增强,从而加重肝脏的胰岛素抵抗;根据理论②推测当肝细胞受到HBV感染时,肝细胞破坏增加,导致细胞外该脂肪因子增多,从而肝脏胰岛素抵抗也增强。结合本研究结果推测:虽妊娠终止,胎盘的胰岛素抵抗作用消失,但肝脏的胰岛素抵抗仍然存在,胰岛素敏感性未完全恢复,对血糖的影响至产后1年尚未解除,故产后6~8周及产后1年在FPG、2hPG、FINS、Homa-IR、Homa-β和Homa-ISI等方面的差异均无统计学意义。参考以往研究的经验^[9-13],也可能因产后间隔期较短,尚未体现出明显差异,考虑HBV感染造成肝细胞受损,HBV携带合并GDM患者产后糖代谢恢复正常的时间可能更长,而恢复时间的长短很可能与产后肝功能状况呈正相关,这也需要在以后的研究中进一步证实。

有学者认为,妊娠已成为糖代谢异常的“筛查试验”,女性的妊娠过程让临床医生及流行病学专家找到了一个可以筛查并发现GDM高危人群的时机^[14-18]。妊娠期糖尿病在某种程度上可认为是由于妊娠所导致的潜在糖尿病易感因素的暂时暴露^[19],是2型糖尿病自然病程的早期阶段。本研究发现随着产后时间的推移,糖代谢异常病例增多,符合GDM患者产后糖代谢异常发病率逐年增高的趋势^[20]。但HBV携带合并GDM患者产后发生糖代谢异常的发病率是否高于非HBV感染的GDM患者,需要进一步随访调查。

普通人群(无乙型肝炎病毒感染)中GDM患者孕24~28周和产后的糖代谢情况目前已达共识:即产后血糖和胰岛素在一定时间内均可恢复正常。本课题组前期研究已发现合并HBV感染的GDM患者与普通人群的转归不同^[19,21],故本研究未设立对

照组。前期研究提示肝功能和年龄均是GDM发生的高风险因素^[19,21],此次调查未区分年龄、分娩方式等因素对GDM转归的影响,且因病例数有限,部分结论与以往研究不一,此为本研究的局限之处,需考虑以上因素作进一步分析。

参考文献

- [1] 丰有吉. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 140-143.
- [2] 施亚雄. 肝脏胰岛素抵抗[J]. 中华糖尿病杂志, 2010, 2(4): 308-309.
- [3] 中国肝脏病学会和感染病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015版更新)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [4] 纪文文. 生活方式干预对妊娠期糖尿病且产后糖耐量减低产妇糖代谢状况的影响[D]. 北京协和医学院, 2012.
- [5] 高晓丽. 蛋白酪氨酸磷酸酶1B与妊娠期糖尿病的相关性研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2010.
- [6] 杨慧霞. 妊娠合并糖尿病临床实践指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 256.
- [7] Tomazic M. Comparison of alterations in insulin signaling pathway in adipocytes from Type II diabetic pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2002, 45(12): 1744.
- [8] 迟晓艳, 王静怡. 妊娠期糖尿病研究现状及临床早期干预意义[J]. 生殖与避孕, 2007, 27(8): 549-552.
- [9] Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(12): 4774-4779.
- [10] 刘薇. 妊娠期糖尿病产后行为干预对2型糖尿病发病影响的探讨[D]. 大连: 大连医科大学, 2009.
- [11] Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes[J]. Diabetes Care, 2003, 26(7): 2005-2009.
- [12] 吴红花, 孙伟杰, 惠岩, 等. 妊娠期糖代谢异常患者产后6-12周糖代谢转归的随访研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(6): 466-469.
- [13] 劳子德. 妊娠期糖代谢—中国人的危险因素和远期影响[J]. 中华围产医学杂志, 2007, 10(5): 321-322.
- [14] 孙伟杰, 吴红花, 杨慧霞, 等. 妊娠期高血糖患者产后糖代谢和脂代谢转归及其影响因素[J]. 中华围产医学杂志, 2011, 14(4): 204-209.
- [15] John L. Gestational diabetes after deliver. Short-term management and long-term risk[J]. Diabetes Care, 2007, 30(2): S225-S235.
- [16] 潘长玉, 金文胜. 2型糖尿病流行病学[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(5): 增录5s-1-增录5s-5.
- [17] 李启富. 2型糖尿病的流行现状[J]. 重庆医学, 2009, 38(18): 2256-2258.
- [18] 马润玫, 杜明钰, 王丹丹, 等. 妊娠合并糖尿病的流行病学现状[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(6): 455-458.
- [19] 伊诺, 刘敏, 李振华, 等. 2009至2012年北京地区HBV感染妇女妊娠期糖尿病发病现状调查[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(1): 32-35.
- [20] 杨丽颖. 妊娠期糖尿病产后2型糖尿病的发生状况及行为干预的探讨[D]. 大连: 大连医科大学, 2011.
- [21] 伊诺, 姜秀娟, 梁东竹, 等. 乙型肝炎病毒感染对妊娠期糖尿病孕妇及新生儿的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(2): 85-89.

收稿日期: 2016-06-16