妊娠早期使用口服孕激素类药物与妊娠期糖尿病的关联性分析Δ

秦　燕[1,2*]，顾锦华[1,2,3]，诸　静[4]，罗　琳[2]，平　鹏[5]，顾玲琪[1,2,3#]（1.南通大学附属妇幼保健院药学部，江苏 南通 226018；2.南通大学药学院，江苏 南通　226001；3.南通市遗传与生殖医学研究所，江苏 南通　226007；4.南通大学附属妇幼保健院产科，江苏 南通　226018；5.南通大学信息科学技术学院，江苏 南通　226001）

中图分类号　R969；R977；R714.256　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）06-0721-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.06.14

摘　要　目的　探讨妊娠早期使用口服孕激素类药物与妊娠期糖尿病（GDM）之间的关联性。**方法**　采用真实世界回顾性队列研究方法，纳入2022年1月至2023年1月在南通大学附属妇幼保健院完成口服葡萄糖耐量试验（OGTT）检查的孕妇，根据是否在妊娠早期使用口服孕激素类药物将其分为给药组和对照组，采用1∶1倾向得分匹配（PSM）控制混杂因素，采用Logistic回归和线性回归进行药物因素（是否使用口服孕激素类药物、服药天数、剂量、药物品种）与结局指标（妊娠晚期是否发生GDM、空腹血糖值和OGTT 1、2 h血糖值）的关联性分析。**结果**　PSM前两组共纳入孕妇709例；PSM后，给药组和对照组各纳入256例。关联性分析结果显示，使用口服孕激素类药物与GDM的发生之间无明显关联性（$P>0.05$），但与OGTT 1 h血糖值存在显著关联性[$\beta=0.965$，95%置信区间（CI）（0.007，1.922），$P<0.05$]，使用药物具体为地屈孕酮片[$\beta=0.977$，95%CI（0.009，1.944），$P<0.05$]和黄体酮软胶囊[$\beta=1.089$，95%CI（0.077，2.102），$P<0.05$]；其余药物因素与结局指标之间均无显著关联性（$P>0.05$）。**结论**　妊娠早期使用口服孕激素类药物与GDM的发生之间无显著关联性；妊娠晚期血糖值，特别是OGTT 1 h血糖值与黄体酮软胶囊、地屈孕酮片存在一定关联性。

关键词　孕激素类药物；妊娠期糖尿病；队列研究；真实世界研究；合理用药

Analysis of the association between the use of oral progesterone drugs in early pregnancy and gestational diabetes mellitus

QIN Yan[1,2], GU Jinhua[1,2,3], ZHU Jing[4], LUO Lin[2], PING Peng[5], GU Lingqi[1,2,3]（1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Maternal and Child Health Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226018, China; 2. School of Pharmacy, Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China; 3. Nantong Institute of Genetics and Reproductive Medicine, Jiangsu Nantong 226007, China; 4. Dept. of Obstetrics, the Affiliated Maternal and Child Health Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226018, China; 5. School of Information Science and Technology, Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the association between the use of oral progesterone drugs in early pregnancy and gestational diabetes mellitus (GDM). **METHODS** Through real-world retrospective cohort research method, pregnant women who underwent the oral glucose tolerance test (OGTT) at the Affiliated Maternal and Child Health Hospital of Nantong University between January 2022 and January 2023 were enrolled. Based on whether oral progesterone drugs were used in early pregnancy, they were divided into treatment group and control group; propensity score matching (PSM) with a 1∶1 ratio was employed to control for confounding factors; Logistic regression and linear regression were employed to analyze the association between drug factors (whether use of oral progesterone drug, duration of medication, dosage, and drug type) and outcome indicators (occurrence of GDM, fasting blood glucose levels, and OGTT 1 and 2 h blood glucose levels in late pregnancy). **RESULTS** A total of 709 pregnant women were enrolled in the two groups before PSM; after PSM, 256 cases were included in both the treatment group and the control group. The results of association analysis indicated that there was no significant association between the use of oral progesterone drugs and

Δ **基金项目** 江苏卫生创新团队项目（No.CX2023006）；南通大学临床医学专项（No. 2024LY056）

＊ **第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：1522281926@qq.com

通信作者 副主任药师，副教授。研究方向：临床药学、医学统计学。E-mail：gulinqi@ntu.edu.cn

GDM（$P>0.05$）；but a significant correlation was found with OGTT 1 h blood glucose levels [$\beta=0.965$，95%CI（0.007，1.922），$P<0.05$]，specifically with Dydrogesterone tablets [$\beta=0.977$，95%CI（0.009，1.944），$P<0.05$] and Progesterone soft capsules [$\beta=1.089$，95%CI（0.077，2.102），$P<0.05$]. There was no significant correlation between other drug factors and outcome indicators（$P>0.05$）. **CONCLUSIONS** The use of oral progestogen drugs in early pregnancy is not significantly associated with GDM. The blood glucose levels in late pregnancy，especially OGTT 1 h blood glucose levels，have a certain correlation with Progesterone soft capsules and Dydrogesterone tablets.

KEYWORDS progesterone drugs；gestational diabetes mellitus；cohort study；real-world study；rational drug use

妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus，GDM）是指在怀孕期间出现或首次发现的任何程度的葡萄糖不耐受，这种临时性的高血糖症状通常在妊娠中期或晚期出现，是妊娠期最常见的并发症之一[1]。GDM对孕妇和新生儿的健康构成了极大威胁，可导致妊娠期高血压、剖宫产、泌尿系统感染、胎儿先天畸形、巨大儿等严重后果[2-3]。因此，了解GDM的关联因素及其发展机制对于预防和控制该并发症至关重要。

孕激素在维持妊娠和胚胎发育中扮演着关键角色，外源性孕激素的补充可促进子宫内膜的成熟，建立有利的免疫环境，为胚胎的着床和进一步发育提供必要条件[4]。在临床实践中，口服孕激素类药物（包括黄体酮胶囊、黄体酮软胶囊、地屈孕酮片）已被广泛用于预防和治疗先兆流产。然而，体外实验和动物实验均表明，孕激素类药物在品种、剂型、剂量、给药途径以及血浆浓度方面个体差异显著[5-6]。美国妇产科医师学会的临床管理指南指出，在治疗妊娠早期流产风险方面，孕激素类药物的临床效果存在争议[7]。这种疗效的不确定性，以及孕激素类药物可能带来的副作用（尤其是GDM的发生风险），使得临床需要更加审慎地考虑这类药物的使用。

已有学者对孕激素类药物与GDM的关系进行了研究，但受限于研究设计异质性、样本量差异、混杂因素控制不足，以及国家和地区间在GDM筛查和诊断标准上存在差异等因素，现有证据呈现的结论不一致[8-10]。但无论采用何种诊断标准，血糖值始终是GDM诊断的核心指标。鉴于此，本研究拟开展一项真实世界回顾性队列研究，从血糖值这一国际通用指标出发，深入分析妊娠早期口服孕激素类药物（包括药物品种、剂量、服药天数）与GDM发生风险及血糖值之间的关联，以期揭示孕激素类药物使用与GDM发生的潜在联系，为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究，数据来源于旨在探索围孕期药物暴露与母婴健康之间关系的南通出生队列研究（Nantong Birth Cohort Study，NBCS）。本研究选取NBCS中2022年1月至2023年1月在南通大学附属妇幼保健院（以下简称“本院”）完成口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）检查的孕妇为研究对象，并随访至2023年8月以获得完整的母婴出生结局。本研究方案经本院伦理委员会批准，批件号为Y2023014。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括：（1）入组时为备孕期或孕早期；（2）在本院产检、检查记录完整；（3）在本院生产；（4）年龄18～50岁。

本研究的排除标准包括：（1）孕期健康数据丢失；（2）既往存在糖尿病、糖耐量异常或有糖尿病家族史；（3）孕前半年使用过糖皮质激素类、雌激素类、孕激素类或影响血糖的药物；（4）患有癫痫、心脏病、高血压、高血糖、高血脂、器质性病变等疾病；（5）OGTT检查前服用了降糖药物控制血糖；（6）多胎妊娠；（7）孕激素类药物采用肌内注射或阴道给药。

1.3 GDM诊断标准

血糖值满足下面任意一条即可诊断为GDM：（1）空腹血糖≥5.1 mmol/L；（2）OGTT 1 h血糖≥10.0 mmol/L；（3）OGTT 2 h血糖≥8.5 mmol/L[10]。

1.4 分组与给药

根据是否在妊娠早期使用孕激素类药物将孕妇分为给药组和对照组。对照组孕妇接受标准方案（禁止性生活、卧床休息、精神支持），给药组孕妇在标准方案基础上给予口服孕激素类药物，具体包括黄体酮胶囊（浙江仙琚制药股份有限公司，国药准字H20041902，规格50 mg）、黄体酮软胶囊（西班牙Cyndea Pharma，S.L.，国药准字HJ20160265，规格0.1 g）、地屈孕酮片（荷兰Abbott Biologicals B.V.，国药准字HJ20170221，规格10 mg），并按药物品种进一步划分为单独使用黄体酮胶囊、黄体酮软胶囊、地屈孕酮片和先后使用两种孕激素类药物4种情况。地屈孕酮为黄体酮的加工品，口服生物利用度高，孕激素效能为口服黄体酮的10倍左右，参照孕激素类药物在治疗先兆流产方面的用量，本研究将地屈孕酮10 mg的效能等价于黄体酮100 mg纳入分析。

1.5 样本量计算

本研究采用1∶1倾向评分匹配（propensity score matching，PSM）策略，根据文献[8]和公式（1）估算研究对象的总样本量（N），其中k=1，把握度β取0.9，Z_α=1.644 9，Z_β=1.281 6；p_e为给药组患病率，取0.313；p_c为对照组患病率，取0.164；$p=(p_e+p_c)/2$。同时，考虑到1.5的设计效应和20%的无响应率，本研究至少需要调查529例患者。

$$N=\frac{(Z_\alpha+Z_\beta)^2(1+1/k)\,p(1-p)}{(p_e-p_c)^2} \quad \cdots\cdots (1)$$

1.6 结局指标

OGTT在妊娠晚期（第24～28周）进行，收集两组孕妇GDM发生情况、空腹（禁食8 h以上）血糖值，以及OGTT 1、2 h血糖值。

1.7 统计学方法

所有统计分析均采用SPSS 26.0软件和R 4.3.2软件进行，检验水准设定为双侧，α=0.05。计数资料以例数或率（%）表示，组间比较采用χ^2检验。为控制混杂偏倚并增强组间的可比性，本研究应用PSM法，通过Logistic回归模型估计倾向评分[propensity score，PS；根据年龄、孕前体重指数（body mass index，BMI）估计]，卡钳值为Logistic回归转换后标准差的25%。采用PSM法对患者进行1∶1匹配（匹配内容包括年龄、孕前BMI、月收入、教育水平、孕早期孕激素水平、月经是否规律、受孕方式、孕次、产次、异常生育次数、本次是否为意外怀孕、吸烟、饮酒），以均衡两组间的基线资料。平衡性检验采用概率密度分布图和绝对均值差（absolute mean differences，AMD）等描述匹配前后的PS差异。对于PSM后的数据，采用先单因素后多因素回归的方式进行关联性分析。采用Logistic回归评估药物因素（是否使用孕激素类药物、药物品种、剂量、服药天数）与GDM发生之间的关联，采用线性回归探讨药物因素与血糖值之间的关联。当使用药物与结局指标存在显著关联时，进一步分析具体药物品种的潜在影响。敏感性分析以PS作为协变量纳入回归模型，以验证结果的稳健性。

2 结果

2.1 基线资料比较

PSM前，根据纳排标准收集到709例孕妇，其中给药组265例，对照组444例。两组人群在孕前BMI、本次是否为意外怀孕方面存在显著差异（P<0.05）。PSM后，最终纳入512例孕妇，对照组、给药组各256例，两组孕妇基线资料比较，差异均无统计学意义（P>0.05），具有可比性。PSM前后差异部分基线资料见表1。

表1 两组孕妇PSM前后差异部分基线资料比较

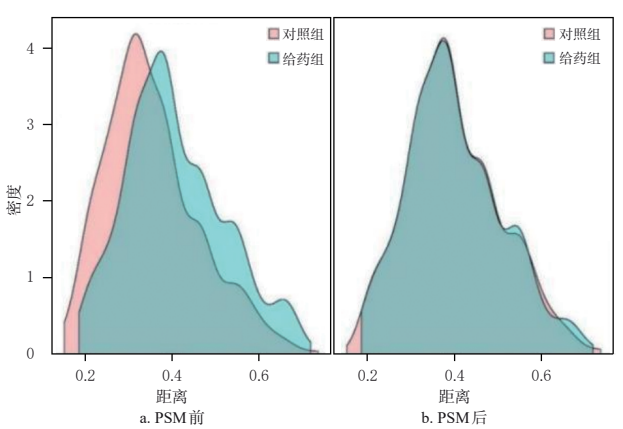
项目	PSM前				PSM后			
	对照组（n=444）	给药组（n=265）	χ^2	P	对照组（n=256）	给药组（n=256）	χ^2	P
孕前BMI/例（%）			20.346	<0.001			1.008	0.799
<18.5 kg/m²（偏轻）	287（64.64）	135（50.94）			138（53.91）	135（52.73）		
18.5～24 kg/m²（正常）	66（14.86）	37（13.96）			32（12.50）	37（14.45）		
>24～28 kg/m²（超重）	64（14.41）	58（21.89）			62（24.22）	56（21.88）		
>28 kg/m²（肥胖）	27（6.08）	35（13.21）			24（9.38）	28（10.94）		
本次是否为意外怀孕/例（%）			7.555	0.006			0.009	0.924
否	259（58.33）	182（68.68）			177（69.14）	176（68.75）		
是	185（41.67）	83（31.32）			79（30.86）	80（31.25）		

2.2 平衡性检验

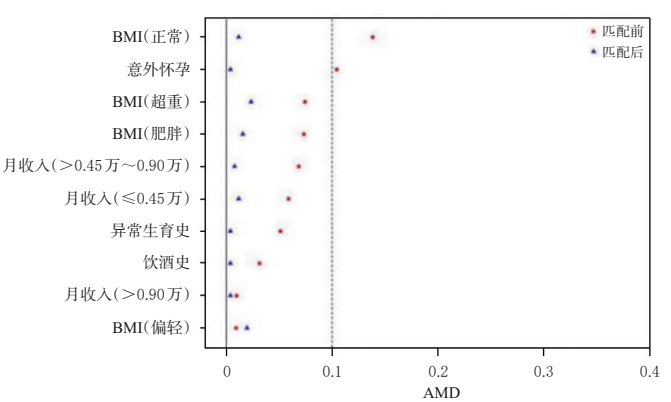
PSM前后样本概率密度分布图（图1A）显示，两组数据在匹配前的重合面积较小，峰度和偏度也存在部分差异，这些均在匹配后得到了改善；协变量平衡分析图（图1B）显示，两组间各基线变量在匹配后的AMD均小于0.05，表明各基线变量间的平衡性较好。

2.3 口服孕激素类药物与GDM发生风险的关联性

PSM后的单因素模型中，使用口服孕激素类药物[比值比（odds ratio，OR）=1.84，95%置信区间（confidence interval，CI）（1.09，3.09）]、剂量[OR=1.02，95%CI（1.01，1.04）]与GDM的发生存在关联性（P<0.05）。纳



A. PSM前后两组样本概率密度分布图



B. 协变量平衡分析图

图1 平衡性检验结果

入多因素模型后，这些关联性消失（$P>0.05$）。其中，使用口服孕激素类药物与GDM的发生在多因素模型中存在一定的正向关联性趋势，但差异无统计学意义[OR=1.80，95%CI（0.32，10.18），$P=0.506$]。以PS作为协变量的单因素分析结果显示，妊娠早期使用口服孕激素类药物[OR=2.65，95%CI（1.63，4.32）]、剂量[OR=1.04，95%CI（1.02，1.06）]、服药天数[OR=1.03，95%CI（1.01，1.05）]与GDM的发生存在关联性（$P<0.05$）；多因素分析的结果与PSM后的结果相似。

2.4 口服孕激素类药物与妊娠晚期血糖值的关联性

2.4.1 口服孕激素类药物与妊娠晚期空腹血糖值的关联性

PSM后的单因素分析结果显示，是否使用口服孕激素类药物、剂量、服药天数、药物品种与妊娠晚期空腹血糖值的关联性无统计学意义（$P>0.05$）。将PS作为协变量调整后，使用口服孕激素类药物与妊娠晚期空腹血糖值存在关联性（$P<0.05$），纳入多因素模型后这种关联消失[$\beta=0.224$，95%CI（−0.016，0.464），$P=0.068$]。结果见表2。

表2 影响妊娠晚期空腹血糖值的单因素分析结果

变量	PSM后的单因素分析			将PS作为协变量的单因素分析		
	t	P	β(95%CI)	t	P	β(95%CI)
剂量	0.055	0.956	0.001(−0.003,0.003)	1.868	0.062	0.002(−0.001,0.004)
服药天数	0.298	0.766	0.001(−0.003,0.003)	1.751	0.080	0.002(−0.001,0.005)
口服孕激素类药物						
未使用[a]						
使用	0.544	0.587	0.019(−0.050,0.089)	2.320	0.021	0.069(0.011,0.127)
药物品种						
未使用[a]						
地屈孕酮片	0.202	0.840	0.009(−0.075,0.092)	1.523	0.128	0.056(−0.016,0.128)
黄体酮胶囊	1.090	0.276	0.254(−0.203,0.712)	1.372	0.171	0.304(−0.130,0.738)
黄体酮软胶囊	0.692	0.489	0.034(−0.062,0.129)	2.008	0.045	0.086(0.002,0.169)
两种孕激素	−0.071	0.944	−0.006(−0.181,0.169)	0.516	0.606	0.043(−0.121,0.207)

a：对照。

2.4.2 口服孕激素类药物与妊娠晚期OGTT 1 h血糖值的关联性

PSM后的单因素分析结果显示，是否使用口服孕激素类药物、剂量、服药天数、单独使用地屈孕酮片或黄体酮软胶囊与妊娠晚期OGTT 1 h血糖值存在关联性（$P<0.05$）。进一步的多因素分析显示，妊娠晚期OGTT 1 h血糖值的主要关联因素为使用口服孕激素类药物（$P<0.05$），具体为单独使用地屈孕酮片或黄体酮软胶囊（$P<0.05$）。将PS作为协变量调整后，多因素分析显示，妊娠晚期OGTT 1 h血糖值的具体关联因素为使用口服孕激素类药物（$P<0.05$），具体为单独使用地屈孕酮片、黄体酮胶囊或黄体酮软胶囊（$P<0.05$）。结果见表3。

表3 影响OGTT 1 h血糖值的单因素和多因素分析结果

方法	变量	单因素分析			多因素分析		
		t	P	β(95%CI)	t	P	β(95%CI)
PSM后	剂量	5.936	<0.001	0.031(0.020,0.041)	−0.431	0.667	−0.007(−0.041,0.026)
	服药天数	5.042	<0.001	0.028(0.017,0.039)	0.356	0.722	0.003(−0.014,0.020)
	口服孕激素类药物						
	未使用[a]						
	使用	6.417	<0.001	0.838(0.582,1.093)	1.975	0.049	0.965(0.007,1.922)
	药物品种						
	地屈孕酮片	5.071	<0.001	0.791(0.486,1.097)	1.978	0.048	0.977(0.009,1.944)
	黄体酮胶囊	1.687	0.092	1.444(−0.234,3.123)	1.692	0.091	1.772(−0.281,3.825)
	黄体酮软胶囊	5.239	<0.001	0.937(0.586,1.287)	2.109	0.035	1.089(0.077,2.102)
	两种孕激素	1.909	0.057	0.626(−0.017,1.268)	1.012	0.312	0.634(−0.594,1.863)
PS作为协变量	剂量	8.218	<0.001	0.037(0.028,0.046)	−0.581	0.562	−0.010(−0.042,0.023)
	服药天数	7.130	<0.001	0.037(0.027,0.047)	0.295	0.768	0.002(−0.014,0.019)
	口服孕激素类药物						
	未使用[a]						
	使用	8.752	<0.001	0.990(0.768,1.212)	2.347	0.019	1.100(0.181,2.019)
	药物品种						
	未使用[a]						
	地屈孕酮片	6.840	<0.001	0.961(0.686,1.236)	2.392	0.017	1.132(0.204,2.059)
	黄体酮胶囊	1.908	0.057	1.608(−0.044,3.260)	1.989	0.047	2.030(0.029,4.030)
	黄体酮软胶囊	6.505	<0.001	1.058(0.739,1.376)	2.374	0.018	1.179(0.205,2.153)
	两种孕激素	2.484	0.013	0.790(0.167,1.413)	1.179	0.239	0.715(−0.474,1.904)

a：对照。

2.4.3 口服孕激素类药物与妊娠晚期OGTT 2 h血糖值的关联性

PSM后的单因素分析结果显示，使用口服孕激素类药物、剂量、服药天数、单独使用地屈孕酮片或黄体酮软胶囊、先后使用两种孕激素与妊娠晚期OGTT 2 h血糖值的关联性有统计学意义（$P<0.05$）；但这些关联在多因素模型分析中消失（$P>0.05$）。将PS作为协变量调整后，结果与PSM后的分析结果一致。结果见表4。

3 讨论

依托于NBCS的基线调查数据，本研究采用队列研究结合PSM分析策略，探讨了妊娠早期使用率最高的口服孕激素类药物与GDM发生之间的潜在关联性。鉴于目前各地区和国际组织尚未就GDM的最佳诊断方法达成共识，本研究从血糖值这一国际通用的指标出发进行了进一步分析，并综合考虑了药物品种、剂量和服药天数。多因素分析结果显示，妊娠早期使用口服孕激素类药物与GDM的发生存在一定的正向关联性趋势。进一步分析发现，使用口服孕激素类药物与妊娠晚期OGTT 1 h血糖值存在显著关联性，这一关联具体体现在单独使用地屈孕酮片和黄体酮软胶囊上。

3.1 口服孕激素类药物与GDM发生风险的关联性

本研究以PSM后的回归作为主分析，以确保两组人群在关键变量上的相似性。PSM前，对照组中意外怀孕率较高（占41.67%），BMI超重和肥胖占比较低（分别为14.41%和6.08%），可能是由于该类孕妇平时身体健康，

表4　影响OGTT 2 h血糖值的单因素和多因素分析结果

方法	变量	单因素分析			多因素分析		
		t	*P*	β(95%CI)	*t*	*P*	β(95%CI)
PSM后	剂量	5.386	<0.001	0.021(0.013,0.029)	0.034	0.973	0.001(−0.026,0.026)
	服药天数	4.464	<0.001	0.019(0.011,0.028)	0.372	0.710	0.002(−0.010,0.015)
	口服孕激素类药物						
	未使用[a]						
	使用	5.673	<0.001	0.568(0.372,0.764)	1.370	0.171	0.513(−0.221,1.248)
	药物品种						
	未使用[a]						
	地屈孕酮片	4.777	<0.001	0.572(0.337,0.807)	1.361	0.174	0.517(−0.227,1.261)
	黄体酮胶囊	0.577	0.564	0.380(−0.910,1.669)	0.387	0.699	0.311(−1.267,1.889)
	黄体酮软胶囊	3.843	<0.001	0.527(0.258,0.797)	1.182	0.238	0.469(−0.309,1.247)
	两种孕激素	2.923	0.004	0.736(0.242,1.229)	1.395	0.164	0.672(−0.272,1.616)
PS作为协变量	剂量	8.023	<0.001	0.028(0.021,0.034)	−0.060	0.952	−0.001(−0.026,0.024)
	服药天数	6.683	<0.001	0.026(0.019,0.034)	0.200	0.842	0.001(−0.011,0.014)
	口服孕激素类药物						
	未使用[a]						
	使用	8.384	<0.001	0.728(0.558,0.898)	1.918	0.055	0.695(−0.015,1.404)
	药物品种						
	未使用[a]						
	地屈孕酮片	6.710	<0.001	0.724(0.513,0.936)	1.899	0.058	0.695(−0.022,1.413)
	黄体酮胶囊	0.825	0.410	0.535(−0.736,1.805)	0.668	0.504	0.527(−1.020,2.075)
	黄体酮软胶囊	5.618	<0.001	0.702(0.457,0.947)	1.737	0.083	0.668(−0.086,1.421)
	两种孕激素	3.645	<0.001	0.840(0.360,1.320)	1.826	0.068	0.857(−0.063,1.777)

a：对照。

对妊娠晚期血糖的耐受性较好，但这种不均衡分布可能会导致结果的偏倚[11]。本研究按1∶1进行PSM后，给药组和对照组的基线特征得以匹配，从而保证了两组的可比性。通过PSM平衡基线特征后，本研究发现，使用口服孕激素类药物与GDM发生风险未呈现显著关联性。这一结果与Wu等[10]的荟萃分析结论一致，但与张娴等[8]的研究存在差异。众所周知，GDM的发生受多种因素影响，包括遗传、生活方式、既往生育状况等。上述研究未能充分校正给药组和对照组之间的基线特征差异（如月经是否规律、是否意外怀孕），可能导致孕激素类药物使用与GDM关联性的结果存在偏倚。

3.2　口服孕激素类药物与血糖值的关联性

一项入组了112 986例中国孕妇的药物暴露出生队列研究显示，孕激素类药物在妊娠早期的药物暴露率最高，尤其是地屈孕酮（11.97%）和黄体酮（10.82%）；地屈孕酮暴露与死产、早产、低出生体重和高出生缺陷发生率相关[12]，而妊娠期高血糖也是女性及其后代不良妊娠结局的重要危险因素，临床应重视孕激素类药物与血糖之间可能的关联性。本研究多因素分析结果显示，使用口服孕激素类药物暴露与OGTT 1 h血糖值升高存在关联性（$P<0.05$），而与空腹及OGTT 2 h血糖值未显示存在关联性（$P>0.05$）。尽管妊娠晚期血糖值升高的病理生理机制还未被阐明，但孕激素作为关键激素参与了妊娠中晚期胰岛素抵抗状态的维持，这种变化在确保胎儿获得必需的葡萄糖供应的同时，也促使孕妇体内胰岛素分泌的基线水平升高，以维持血糖稳态[13]。进餐后，食物的摄入再次增加了血液中的葡萄糖负荷，胰岛素快速分泌能力受损导致OGTT 1 h血糖值相对升高。OGTT 1 h血糖值可以反映胰岛β细胞对葡萄糖负荷的反应能力，以及身体对胰岛素的敏感性，能及时识别空腹血糖、糖化血红蛋白和OGTT 2 h血糖值等处于正常范围的早期糖尿病[14]。当胰岛β细胞处于功能代偿期或功能发生了不可逆损害等情况时，机体会出现OGTT 1 h血糖值升高而OGTT 2 h血糖值正常的现象。本研究结果显示，使用口服孕激素类药物与OGTT 1 h血糖值存在关联性（$P<0.05$），这一结果与2024年国际糖尿病联合会提出的OGTT 1 h血糖值的诊断价值相契合[14]，提示该指标对孕激素类药物的使用具有一定的敏感性。

3.3　不同口服孕激素类药物之间的差异

目前临床关于孕激素类药物品种的研究相对有限。一项Meta分析表明，口服黄体酮软胶囊、地屈孕酮片和黄体酮胶囊之间虽没有明显差异，但孕激素替代疗法仍然存在一定的不确定性[15]。然而，对比3种药品说明书可知，地屈孕酮为逆转孕酮衍生物，口服后迅速经细胞色素P450 3A4酶代谢为20α-二氢地屈孕酮，达峰时间最快。在这种快速的代谢作用下，肝功能异常是其常见不良反应。已有研究发现，即使妊娠早期的肝功能指标处于正常范围，其数值的升高也与我国孕妇GDM的发生风险显著相关[16]。黄体酮软胶囊不推荐在妊娠前3个月采用阴道给药的方式，因此本研究仅考虑了口服途径的给药方式。与传统胶囊剂型相比，黄体酮软胶囊的不良反应发生率较高（如头晕、嗜睡），这些不良反应可能间接影响了患者的饮食、活动和内分泌平衡，进而影响血糖值。这可能是OGTT 1 h血糖值与其存在显著关联性的重要原因之一。虽然本研究未发现使用黄体酮胶囊与OGTT 1 h血糖值之间有显著关联性，但将PS作为协变量调整后的多因素分析显示，该药可使用OGTT 1 h血糖值存在显著相关性（$P<0.05$），提示在未来的研究中应进一步探讨这一现象。

3.4　本研究的局限性及未来研究方向

本研究存在一定的局限：（1）由于本研究为回顾性队列研究，缺少孕妇的胰岛素水平数据，因此无法将胰岛素水平这一重要指标纳入分析，这限制了口服孕激素类药物对孕期实际生理状态影响的全面反映。（2）由于孕激素类药物使用人群中采用肌内注射和阴道给药的样本量不足，纳入分析会产生较大偏倚，故本研究无法对给药途径与妊娠晚期血糖值之间的潜在关系进行深入分析。不过，在真实的临床实践中，采用肌内注射和阴道给药的患者较少，且在治疗效果上与口服剂型没有

显著差异[15]，且许多使用以上两种方式给药的孕妇会在较短时间内切换为口服给药，因此本研究虽然仅纳入口服给药途径的研究对象，其结果仍有一定的参考价值。未来的研究可以通过采用前瞻性队列研究、扩大样本量、开展随机对照试验等方法，并考虑纳入不同给药途径的患者，以进行深入探讨。

综上所述，妊娠早期使用孕激素类药物与GDM发生之间无显著关联性。妊娠晚期血糖值，特别是OGTT1 h血糖值与黄体酮软胶囊、地屈孕酮片的使用之间存在一定相关性。临床实践中，医护人员必须严格掌握各类孕激素类药物的适应证，做到合理用药。

参考文献

[1] MODZELEWSKI R, STEFANOWICZ-RUTKOWSKA M M, MATUSZEWSKI W, et al. Gestational diabetes mellitus: recent literature review[J]. J Clin Med, 2022, 11(19): 5736.

[2] WANG J J, CHEN K, JIN X Y, et al. Prognostic factors for cesarean section outcome of pregnant women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12: 913-929.

[3] STACEY T, TENNANT P, MCCOWAN L, et al. Gestational diabetes and the risk of late stillbirth: a case-control study from England, UK[J]. BJOG, 2019, 126(8): 973-982.

[4] O'BRIEN J M, LEWIS D F. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(1): 45-56.

[5] KUON R J, SHI S Q, MAUL H, et al. Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration, and the vehicle[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 202(5): 455.e1-455.e9.

[6] CARITIS S N, VENKATARAMANAN R, THOM E, et al. Relationship between 17-alpha hydroxyprogesterone caproate concentration and spontaneous preterm birth[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 210(2): 128.e1-128.e6.

[7] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin No. 200: early pregnancy loss[J]. Obstet Gynecol, 2018, 132(5): e197-e207.

[8] 张娴，侯晓怡，琚娜娜，等. 妊娠早期黄体酮的使用对妊娠期糖尿病的影响[J]. 中国新药与临床杂志，2022，41(9)：539-542.
ZHANG X, HOU X Y, JU N N, et al. Effects of progesterone treatment on gestational diabetes mellitus in early pregnancy[J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2022, 41(9): 539-542.

[9] PERGIALIOTIS V, BELLOS I, HATZIAGELAKI E, et al. Progestogens for the prevention of preterm birth and risk of developing gestational diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(5): 429-436.

[10] WU H L, ZHANG S Y, LIN X N, et al. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes following progesterone supplementation before 20 weeks of pregnancy in spontaneously achieved singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1): 165.

[11] GARINO F, GOTTERO C, BALBO M, et al. Pregnancy and diabetes in Turin: lights and shadows from real life data[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2024, 24(17): 18.

[12] LI L, WANG K, WANG M X, et al. The maternal drug exposure birth cohort (DEBC) in China[J]. Nat Commun, 2024, 15: 5312.

[13] LOWE W L Jr, KARBAN J. Genetics, genomics and metabolomics: new insights into maternal metabolism during pregnancy[J]. Diabet Med, 2014, 31(3): 254-262.

[14] BERGMAN M, TUOMILEHTO J. International diabetes federation position statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2024, 210: 111636.

[15] DEVALL A J, PAPADOPOULOU A, PODESEK M, et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 4(4): CD013792.

[16] WU P, WANG Y, YE Y, et al. Liver biomarkers, lipid metabolites, and risk of gestational diabetes mellitus in a prospective study among Chinese pregnant women[J]. BMC Med, 2023, 21(1): 150.

（收稿日期：2024-10-23　修回日期：2025-02-20）
（编辑：舒安琴）