DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.26.012 文章编号: 1005-8982(2018)26-0068-06

妊娠晚期糖尿病代谢和内皮损伤 指标检测的临床意义*

宋鸿碧, 许吟, 金爽, 吴蓓, 王颖, 徐飏, 刘黔霖 (贵州省人民医院 产科, 贵州 贵阳 550002)

摘要:目的 通过检测妊娠晚期糖尿病患者的血脂、血管内皮损伤标志物及骨代谢指标,探究其临床意义。方法 选取 2015 年 1 月 -2016 年 12 月在该院就诊的 110 例妊娠晚期糖尿病患者,作为观察组;同期选取 110 例健康孕晚期孕妇作为对照组。于孕 36 周,采集所有孕妇的血液标本,检测子宫动脉搏动指数 (UAPI)。比较两组血脂、血管内皮损伤标志物及骨代谢指标,分析妊娠晚期糖尿病患者 UAPI、新生儿出生体重与血脂、血管内皮损伤标志物及骨代谢指标的相关性,以及血脂、血管内皮损伤标志物及骨代谢指标三者的相关性。结果 观察组血糖、新生儿出生体重、三酰甘油(TG)、血管细胞黏附分子 -1、骨钙素、总 I型胶原氨基端延长肽及 β — 胶原降解产物水平高于对照组(P <0.05)。妊娠晚期糖尿病患者中,UAPI与TG呈正相关(P <0.05),与高密度胆固醇呈负相关(P <0.05);新生儿出生体重与 TG呈正相关(P <0.05)。结论 妊娠晚期糖尿病患者体内血脂和骨代谢水平升高,提示妊娠晚期糖尿病患者可能合并脂代谢异常、血管内皮损伤,且机体可代偿性地增强骨代谢。

关键词: 妊娠晚期糖尿病;血脂;血管内皮损伤;骨代谢;相关性中图分类号: R714.256 文献标识码: A

Clinical significance of detection of metabolic and endothelial injury indexes in late pregnancy diabetic patients*

Hong-bi Song, Yin Xu, Shuang Jin, Bei Wu, Ying Wang, Yang Xu, Qian-lin Liu (Department of Obstetrics, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

Abstract: Objective To detect the expressions of blood lipid indexes, vascular endothelial injury markers and bone metabolism indexes in patients with late-pregnancy diabetes mellitus, and to explore their clinical significance. Methods Totally 110 patients with late-pregnancy diabetes mellitus from January 2015 to December 2016 were selected as the observation group and 110 healthy pregnant women in the late stage of pregnancy during the same period were selected as the control group. The blood samples of all the pregnant women were collected at the 36th week of pregnancy, and uterine artery pulsation index (UAPI) was detected. The levels of blood lipid indexes, vascular endothelial injury markers and bone metabolism indexes were compared between the two groups. The correlations of UAPI and birth weight of the newborns with blood lipid indexes, vascular endothelial injury markers and bone metabolism indexes in the patients with late-pregnancy diabetes mellitus were analyzed, and the correlations among blood lipid indexes, vascular endothelial injury markers and bone metabolism indexes were also analyzed. Results The birth weight of the newborns, the levels of blood glucose, triglyceride (TG), vascular cell

收稿日期:2018-03-15

[通信作者]许吟, E-mail: 254353277@qq.com

^{*}基金项目:贵州省科技计划项目[No:黔科合 LH字(2016)7137号]

adhesion molecule-1 (VCAM-1), bone gla protein (BGP), total type I collagen amino terminal extension peptide and β -collagen degradation products in the observation group were significantly higher than those in the control group (P < 0.05). UAPI was positively correlated with TG but negatively correlated with high-density cholesterol in the patients with late-pregnancy diabetes mellitus (P < 0.05). And there was a positive correlation between the birth weight of the newborns and TG (P < 0.05). Conclusions The levels of blood lipid and bone metabolism in the patients with late-pregnancy diabetes mellitus are elevated, it suggests that the patients with late-pregnancy diabetes mellitus may be associated with abnormal lipid metabolism and vascular endothelial injury, and the body can be compensable to enhance bone metabolism.

Keywords: late-pregnancy diabetes mellitus; blood lipid; vascular endothelial injury; bone metabolism; correlation

妊娠晚期糖尿病是妊娠晚期首次发现的糖代谢异常,其发病率呈上升趋势^[1]。妊娠糖尿病患者在糖代谢紊乱的基础上会出现脂代谢^[2]和骨代谢紊乱^[3],影响胎儿的生长发育,同时也可能通过血管内皮损伤^[4]等途径来影响胎盘血流灌注,增加子痫前期等其他妊娠期并发症的发生风险^[5]。本研究旨在探明妊娠晚期糖尿病患者的血脂、血管内皮损伤及骨代谢的变化规律,并分析其间的相关性,以期提高对妊娠晚期糖尿病的认识,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月 -2016 年 12 月在贵州省人民医 院行孕期检查的孕妇为研究对象, 所有孕妇均为单胎 初产妇,处于孕晚期(32~34周),孕8周时体重指 数 (body mass index, BMI)正常。选取 110 例健康孕 妇为对照组,同时选取 110 例在孕晚期首次发现糖尿 病的孕妇为观察组,参照国际糖尿病与妊娠关系研究 协会的妊娠期糖尿病诊断标准 6, 空腹, 以及服糖后 1和2h的血糖值分别>5.1、10.0和8.5 mmol/L,任一 时间点的血糖值异常,则可诊断为妊娠期糖尿病。观 察组纳入标准:妊娠早期和中期空腹血糖、糖化血 红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 等指标均正 常,年龄>40周岁;排除标准:年龄>18周岁,吸烟 者,患有染色体疾病,胎儿畸形,妊娠前已患有糖尿病, 妊娠高血压,甲状腺功能异常,自身免疫性疾病,肝、 肾疾病等。两组孕妇的年龄、孕周及孕8周时BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05)。本 研究经本院伦理委员会审核通过, 所有孕妇及家属签 署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 测量所有孕妇孕 36 周时的身高、

体重, 计算体重指数 (body mass index, BMI);采集所有孕妇晨起空腹时的肘静脉血8 ml,室温静置10 min,3 000 r/min 离心10 min,收集上层血清,分装后置于-80℃冰箱冷冻保存。

1.2.2 血脂、血糖指标检测 取血清样本,采用酶法检测血糖、HbA1c、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(Triglyceride, TG)、低密度胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C);采用单克隆抗体免疫法检测载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB),所有操作均严格参照试剂盒说明书进行,采用 7600 型全自动生化分析仪(日本日立公司)进行检测,TC、TG、HDL-C、LDL-C 试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司,ApoA1、ApoB 试剂盒购自上海强生医疗器材有限公司。

1.2.3 血管内皮损伤标志物检测 取血清样本,采用酶联免疫吸附法测定血管细胞黏附分子 -1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 -1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、纤溶酶原激活物抑制剂 -1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1),所有操作严格参照试剂盒说明书进行,使用BioTek ELx800 酶标仪(美国宝特公司)进行检测,VCAM-1、ICAM-1、PAI-1 酶联免疫吸附法试剂盒购自上海和序生物科技有限公司。

1.2.4 骨代谢指标检测 取血清样本,采用比色法检测血钙和血磷水平;采用电化学发光法检测骨钙素(bone gla-protein, BGP)、总 I 型胶原氨基端延长肽(total N-terminal propeptide of type I collagen, PINP)、β-胶原降解产物(β-C-terminal telopeptides of type I collagen, β-CTx),所有操作严格参照试剂盒说明书

进行,BGP/PINP/β-CTx 检测试剂盒购自上海透景生命科技股份有限公司。

1.2.5 子宫动脉搏动指数 (uterine artery pulsatility index, UAPI) 检测 所有孕妇于孕 36 周进行子宫动脉血流检测。采用 Voluson E8 多普勒超声诊断仪 (美国 GE 公司),探头频率为 2.5 ~ 5.0 MHz。孕妇充盈膀胱,取仰卧位,探测子宫动脉的规则连续动脉波形,连续获取稳定的心动周期频谱图,计算 UAPI,取两侧子宫动脉的平均 UAPI 值。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,比较用 t 检验,相关性分析用 Pearson 法,P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇的临床资料比较

观察组与对照组年龄、孕周、孕 8 周 BMI、孕 36 周 BMI 及 HbA1c 比较,经 t 检验,差异无统计学意义 (P > 0.05)。观察组与对照组血糖、新生儿出生体重比较,经 t 检验,差异有统计学意义 (P < 0.05),观察组血糖、新生儿出生体重高于对照组。观察组孕 36 周与孕 8 周的 BMI 值比较,经 t 检验,差异有统计学意义 (t = 5.674, P = 0.000);对照组孕 36 周与孕 8 周的 BMI 值比较,经 t 检验,差异有统计学意义 (t = 3.729, t = 0.000),两组 36 周的 BMI 值高于孕 8 周。见表 1。

		\	
表 1	两组孕妇的临床资料比较	$(n = 110, x \pm s)$	
1× 1		$(H-110, \lambda \pm 5)$	

组别	年龄/岁	孕周/周	孕 8 周 BMI/ (kg/m²)	孕 36 周 BMI/ (kg/m²)	血糖/(mmol/L)	HbA1c/%	新生儿出生体重 /kg
观察组	30.23 ± 4.55	36.50 ± 0.33	25.25 ± 5.85	29.65 ± 5.65	7.43 ± 1.58	5.31 ± 0.54	3.63 ± 0.42
对照组	30.01 ± 5.12	36.45 ± 0.45	26.35 ± 6.20	29.25 ± 5.30	4.95 ± 0.85	5.28 ± 0.51	3.25 ± 0.39
t 值	0.337	0.940	1.353	0.542	14.498	0.424	6.954
P 值	0.737	0.348	0.177	0.589	0.000	0.672	0.000

2.2 两组孕妇血脂、血管内皮损伤标志物、骨代谢指标比较

观察组与对照组 TG、VCAM-1、BGP、PINP、 β -CTx 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义 (P<0.05),观察组 TG、VCAM-1、BGP、PINP、 β -CTx 水平高于对照组 (P<0.05);观察组与对照组 TC、HDL-C、LDL-C、ApoA1、ApoB、UAPI、ICAM-1、

PAI-1、血钙、血磷水平比较,经 t 检验,差异无统计学意义 (P >0.05)。 见表 2。

2.3 妊娠晚期糖尿病患者 UAPI、新生儿出生体重与血脂、血管内皮损伤标志物及骨代谢指标的相关性

UAPI 与 TG 呈正相关 (P <0.05),与 HDL-C 呈 负相关 (P <0.05),与 TC、LDL-C、ApoA1、ApoB、

表 2 两组孕妇血脂、血管内皮损伤标志物、骨代谢指标比较 $(n=110, \bar{x}\pm s)$

组别	TC/ (mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	ApoA1/ (g/L)	ApoB/ (g/L)	UAPI	VCAM-1/ (mg/dL)
观察组	4.01 ± 0.57	2.78 ± 0.46	1.56 ± 0.35	2.39 ± 0.48	1.16 ± 0.27	0.85 ± 0.15	0.72 ± 0.15	368.45 ± 89.56
对照组	4.05 ± 0.61	1.49 ± 0.36	1.59 ± 0.39	2.43 ± 0.52	1.12 ± 0.25	0.87 ± 0.18	0.74 ± 0.13	305.58 ± 112.32
t 值	0.503	23.162	0.600	0.593	1.140	0.895	1.057	4.590
P 值	0.616	0.000	0.549	0.554	0.255	0.372	0.292	0.000
组别	ICAM-1/ (mg/dL) PAI-1/ (mg/dl	L) 血钙/(m	mol/L) 血磷 / ((mmol/L) BGP/	(ng/mL) PINI	P/ (ng/mL)	β –CTx/ (ng/mL)
观察组	427.56 ± 198.54	1345.87 ± 476	.81 2.25 ± 0	0.14 1.12	2 ± 0.21 28.4	45 ± 5.32 32	2.63 ± 7.43	0.33 ± 0.12

新生儿出生体重

0.237

0.183

VCAM-1、ICAM-1、PAI-1、 血 钙、 血 磷、BGP、PINP、β –CTx 无相关性 (P >0.05)。新生儿出生体重与 TG 呈正相关 (P <0.05),与 TC、HDL–C、LDL–C、ApoA1、ApoB、VCAM-1、ICAM-1、PAI-1、 血 钙、 血磷、BGP、PINP、β –CTx 无相关性 (P >0.05)。见表 3。

2.4 妊娠晚期糖尿病患者血脂、血管内皮损伤标 志物、骨代谢指标的相关性

妊娠晚期糖尿病患者血脂与血管内皮损伤标志物、骨代谢指标无相关性 (P>0.05) (见表 4)。骨代谢指标与血管内皮损伤标志物无相关性 (P>0.05) (见表 5)。

表 3 UAPI、新生儿出生体重与血脂、血管内皮损伤标志物及骨代谢指标的相关性

指标	TC		TG		HDL-C		LDL-C		ApoA1	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r值	P 值	r值	P 值	r值	P值
UAPI	0.112	0.241	0.478	0.015	-0.564	0.011	0.211	0.263	-0.167	0.512
新生儿出生体重	0.210	0.173	0.548	0.025	0.321	0.184	0.119	0.294	0.178	0.226
+14.4=	Aj	ооВ	VCA	M-1	ICA	M-1	PA	I-1	1,111	钙
指标	r 值	P 值	r值	P 值	r 值	P值	r值	P值	r 值	P值
UAPI	0.322	0.105	0.137	0.403	0.328	0.218	0.311	0.273	0.221	0.115

指标 -	血磷		BGP		PINP		β –CTx	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r值	P 值	r值	P值
UAPI	0.210	0.157	0.125	0.257	0.123	0.195	0.219	0.366
新生儿出生体重	0.176	0.205	0.153	0.194	0.212	0.104	0.142	0.178

0.217

0.281

0.021

0.563

0.228

0.119

0.304

0.163

表 4 血脂与血管内皮损伤标志物、骨代谢指标的相关性

指标 -	TC		TG		HD	HDL-C		LDL-C		ApoA1		ApoB	
	r 值	P值	r 值	P值	r 值	P值	r值	P值	r 值	P值	r 值	P值	
VCAM-1	0.432	0.067	0.216	0.237	0.326	0.134	0.325	0.117	0.228	0.263	0.215	0.205	
ICAM-1	0.217	0.175	0.163	0.214	0.223	0.186	-0.216	0.175	0.218	0.205	0.327	0.120	
PAI-1	0.214	0.136	0.153	0.194	0.169	0.184	0.371	0.093	0.329	0.142	0.327	0.106	
血钙	0.323	0.105	0.423	0.061	0.393	0.094	0.371	0.105	0.164	0.184	0.124	0.169	
血磷	0.243	0.184	0.169	0.164	0.324	0.086	0.163	0.222	-0.327	0.120	0.235	0.183	
BGP	0.149	0.207	0.164	0.226	0.179	0.205	0.328	0.141	-0.153	0.283	0.173	0.230	
PINP	0.137	0.186	0.319	0.141	0.326	0.139	0.163	0.138	0.428	0.100	0.154	0.177	
β –CTx	0.259	0.131	0.362	0.118	0.132	0.273	0.521	0.058	0.531	0.061	0.382	0.121	

表 5 骨代谢指标与血管内皮损伤标志物的相关性

指标	VCA	M-1	ICA	M-1	PAI-1		
	r值	P值	r 值	P值	r 值	P 值	
血钙	0.237	0.201	0.125	0.196	0.204	0.183	
血磷	0.074	0.442	0.135	0.230	0.172	0.155	
BGP	0.371	0.153	0.213	0.183	0.241	0.140	
PINP	0.284	0.168	0.236	0.167	0.289	0.129	
β –CTx	0.219	0.194	0.139	0.283	0.215	0.171	

3 讨论

妊娠晚期糖尿病是特殊形式的糖尿病,是糖尿病 的一个早期形式, 是牛理性胰岛素抵抗的结果, 一般 可在产后自愈, 具有基础病变少、病程短等特点。妊 娠晚期糖尿病会导致孕妇羊水过多,并且会增加新生 儿低血钙、低血糖及呼吸窘迫综合征的发生概率。 体型偏胖、高血压、高血脂, 以及缺乏运动者都是妊 娠晚期糖尿病的高危人群。脂质是能量代谢的重要物 质来源。研究证实, 妊娠期尤其是妊娠晚期孕妇体内 会形成生理性高血脂,即孕妇在空腹状态下,也能为 胎儿提供充足的能量圈。妊娠期糖尿病患者存在糖代 谢紊乱的同时常常伴随脂代谢紊乱。本研究结果显示, 妊娠晚期孕妇体内 TG 水平升高,可能是多余的血糖 转化为 TG,导致 TG 水平增加。此外,本研究发现, 观察组新生儿体重高于对照组, 且新生儿体重与血清 TG呈正相关。孕妇体内 TG不能直接通过胎盘组织, 而其代谢产物(游离脂肪酸)可越过胎盘屏障,参与 胎儿体内脂肪的合成,这可能是导致观察组新生儿出 生体重高于对照组的原因之一;此外,孕妇体内的血 糖通过胎盘后,可促进胎儿体内的胰岛细胞增生,进 而促进蛋白质的合成,抑制脂肪分解,导致胎儿体重 增加。UAPI 可反映血管阻力大小, UAPI 对预测早 发型子痫前期的价值较高,在 UAPI<2.4 时,其预测 敏感性为 47.8%,特异性为 92.1%。本研究发现,妊 娠晚期糖尿病患者的 UAPI 与体内 TG 水平相关,提 示高 TG 血症可能升高妊娠晚期糖尿病患者早发型子 痫前期的发生率。HDL-C 水平与心血管疾病的发生 率呈负相关。本研究发现,UAPI与HDL-C呈负相关, 提示 HDL-C 具有保护妊娠期糖尿病患者子宫血管的 功能。

血管内皮是胰岛素最重要的靶器官,当血管内皮细胞功能异常时,胰岛素无法发挥信号传导作用,也无法调节血流和向其组织器官转移胰岛素,进而加剧胰岛素抵抗^[9]。胰岛素抵抗在糖尿病的发生中发挥最重要的作用,而血管内皮损伤又是其核心机制。本研究发现,观察组 VCAM-1 水平升高,提示妊娠晚期糖尿病患者体内可能已经存在一定程度的血管内皮损伤,氧化应激和血管内皮异常黏附等都是造成血管内皮损伤的因素。有研究证实,高血糖可引起机体内皮细胞损伤,增加氧化应激反应^[10],这可能是妊娠期糖尿病患者体内存在血管内皮损伤

的原因之一。

糖代谢异常合并骨代谢紊乱的情况十分常见。骨 骼属于内分泌器官,能够分泌活性因子,调节外周器 官组织对胰岛素的敏感性, 在人体的糖代谢和脂代谢 中发挥作用,糖代谢、脂代谢及骨代谢3者关系密切、 相辅相成、相互制约[11]。BGP是由成熟的骨细胞在维 生素 K 的作用下, 分泌的非胶原蛋白。BGP 可以促进 胰岛素的释放并增加敏感性, PINP 经成骨细胞分泌 后,可被酶分解成短肽,其浓度与成骨细胞的活性呈 正相关,是反映骨形成的重要生化指标。β-CTx是 I型胶原 C 端肽的分解片段,在临床检测上具有简便、 稳定、重现性好等特点,是评价骨代谢的敏感性指标。 李晓荣等[12]的研究证实,与妊娠早期相比,妊娠晚期 的健康孕妇体内骨代谢水平增强。而本研究结果表明, 观察组 BGP、PINP 和 β-CTx 水平高于对照组,提示 与健康孕妇相比, 妊娠晚期糖尿病患者体内的骨合成 和骨吸收代谢水平升高,骨转换率增加,但并未发现 UAPI、新生儿出生体重、血脂或血管内皮损伤标志 物与骨代谢指标存在相关性。由此猜测,BGP、PINP 和 β-CTx 水平升高可能是糖尿病发展初期的一个代 偿机制。

第28卷

综上所述,妊娠晚期糖尿病患者的新生儿体重、血清 TG、VCAM-1、BGP、PINP、β-CTx 水平升高; 且 UAPI 与 TG 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关;新生 儿出生体重与血清 TG 呈正相关,提示妊娠晚期糖尿 病患者体内的血脂水平升高,可能存在血管内皮损伤, 骨合成和骨吸收代谢水平升高。妊娠晚期糖尿病患者 可能合并脂代谢异常、血管内皮损伤,且机体可代偿 性地增强骨代谢。

参考文献:

- [1] DO N C, SECHER A L, CRAMON P, et al. Quality of life, anxiety and depression symptoms in early and late pregnancy in women with pregestational diabetes[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(2): 190-197.
- [2] SHEN H, LIU X, CHEN Y, et al. Associations of lipid levels during gestation with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective longitudinal cohort study[J]. BMJ Open, 2016, 6(12): 23.
- [3] SIDDIQI S S, BORSE A G, PERVEZ A, et al. A study of bone turnover markers in gestational diabetes mellitus[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2017, 21(1): 38-44.
- [4] BLUE E K, SHEEHAN B M, NUSS Z V, et al. Epigenetic regulation of placenta-specific 8 contributes to altered function of

- endothelial colony-forming cells exposed to intrauterine gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes, 2015, 64(7): 2664-2675.
- [5] 邱瑞莹, 杨蕾, 姚雪梅. 妊娠糖尿病并发子痫前期产妇妊娠结局及影响因素分析 [J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(01): 51-54.
- [6] WU E T, NIEN F J, KUO C H, et al. Diagnosis of more gestational diabetes lead to better pregnancy outcomes: comparing the international association of the diabetes and pregnancy study group criteria, and the carpenter and coustan criteria[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(1): 121-126.
- [7] GRIZ L H, BANDEIRA F, GABBAY M A, et al. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2014, 58(1): 1-8.
- [8] 李文蕾, 王云霞. 妊娠期糖尿病患者孕晚期血脂检测的临床意

- 义[J]. 中国热带医学, 2016, 16(1): 80-83.
- [9] 王凡,刘一平,肖开转,等.选择性胰岛素抵抗在血管内皮功能紊乱中的作用[J].生理科学进展,2014,45(1):64-67.
- [10] PETRICA L, VLAD A, GLUHOVSCHI G, et al. Proximal tubule dysfunction is associated with podocyte damage biomarkers nephrin and vascular endothelial growth factor in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study[J]. PLoS One, 2014, 9(11): DOI: org/10.1080/e112538.
- [11] 徐国玲, 颜晓东. 肠促胰素对骨代谢的作用 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2013, 33(6): 386-388.
- [12] 李晓荣,王培成,夏雪琴,等.25~30岁不同孕周育龄妇女骨代谢差异性分析[J].新疆医科大学学报,2017,40(8):1025-1027.

(童颖丹 编辑)