

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.13.001
文章编号: 1005-8982(2025)13-0001-05

病理性妊娠专题·论著

妊娠糖尿病患者血清 TXNIP、C-P 水平对胎儿生长受限的预测价值*

王改华, 叶小琳

[西安市人民医院(西安市第四医院) 妇产科, 陕西 西安 710016]

摘要: 目的 分析妊娠糖尿病(GDM)患者血清硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)和C肽(C-P)水平对胎儿生长受限(FGR)的预测价值。**方法** 选取2021年1月—2024年1月西安市人民医院收治的86例GDM患者为研究对象, 设为观察组; 从同期该院产检健康的孕妇中选取93例作为对照组。收集两组的临床资料, 并检测研究对象的血清 TXNIP、C-P 水平。根据观察组的妊娠结局, 将其分为 FGR 组与非 FGR 组, 比较两组血清 TXNIP、C-P 水平。采用多因素逐步 Logistic 回归模型分析血清 TXNIP 和 C-P 水平对 GDM 患者发生 FGR 的影响, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 TXNIP、C-P 水平对 FGR 的预测价值。**结果** FGR 组血清 TXNIP 和 C-P 水平均高于非 FGR 组($P < 0.05$); 多因素逐步 Logistic 分析结果显示, 血清 TXNIP 水平高[$\hat{OR} = 1.159$ (95% CI: 1.056, 1.273)]、C-P 水平高[$\hat{OR} = 4.957$ (95% CI: 1.633, 15.044)]均为发生 FGR 的危险因素($P < 0.05$); ROC 曲线结果显示, 血清 TXNIP 和 C-P 水平联合检测评估 GDM 患者发生 FGR 的敏感性为 82.1%(95% CI: 0.631, 0.939), 特异性为 81.0%(95% CI: 0.686, 0.901)。**结论** GDM 患者血清 TXNIP 和 C-P 水平升高与 FGR 风险增加相关, 联合检测可提高对 FGR 的预测价值。

关键词: 妊娠糖尿病; 硫氧还蛋白相互作用蛋白; C 肽; 胎儿生长受限

中图分类号: R714.25

文献标识码: A

Predictive value of serum TXNIP and C-peptide levels for fetal growth restriction in gestational diabetes mellitus*

Wang Gai-hua, Ye Xiao-lin

[Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital),
Xi'an, Shaanxi 710016, China]

Abstract: Objective To analyze the predictive value of serum thioredoxin-interacting protein (TXNIP) and C-peptide (C-P) levels for fetal growth restriction (FGR) in gestational diabetes mellitus (GDM) patients.
Methods Eighty-six GDM patients admitted from January 2021 to January 2024 were enrolled as observation group; ninety-three healthy pregnant women from the same period served as controls. Clinical data were collected, and serum TXNIP/C-P levels were measured. Based on pregnancy outcomes, the observation group was divided into FGR and non-FGR subgroups for TXNIP/C-P level comparison. Multivariate stepwise logistic regression analyzed TXNIP/C-P impact on FGR risk. Receiver operating characteristic (ROC) curves evaluated predictive value.
Results FGR subgroup exhibited higher serum TXNIP and C-P levels versus non-FGR subgroup ($P < 0.05$). Elevated TXNIP [$\hat{OR} = 1.159$ (95% CI: 1.056, 1.273)] and C-P [$\hat{OR} = 4.957$ (95% CI: 1.633, 15.044)] were independent FGR risk factors ($P < 0.05$). Combined TXNIP/C-P detection predicted FGR with sensitivity = 82.1%

收稿日期: 2025-02-14

*基金项目: 陕西省重点研发计划项目(No: 2022SF-125)

[通信作者] 叶小琳, E-mail: 331704962@qq.com; Tel: 18092108112

(95% CI: 0.631, 0.939) and specificity = 81.0% (95% CI: 0.686, 0.901). **Conclusion** Elevated serum TXNIP and C-P levels correlate with increased FGR risk in GDM patients. Combined detection enhances predictive accuracy.

Keywords: gestational diabetes mellitus; thioredoxin-interacting protein; C-peptide; fetal growth restriction

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期首次发现或发生的糖代谢异常,可通过口服葡萄糖耐量试验诊断(空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L或餐后血糖异常)^[1]。GDM不仅增加孕妇孕期高血压、产后糖尿病和心血管疾病的风险,还严重影响胎儿的生长发育,导致胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)^[2]。FGR会影响胎儿的正常发育,还可能增加胎儿死亡风险,及时诊断FGR对母婴健康至关重要。虽然孕期血糖监测已成为目前GDM管理的常规手段,但临床仍缺乏早期有效的生物标志物来预测FGR的风险^[3]。硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)是一种调节胰岛素信号通路及细胞应激反应的蛋白。有学者指出,TXNIP水平升高与GDM中的胰岛素抵抗及糖代谢异常密切相关,可能成为评估胰岛β细胞功能和预测GDM并发症的重要指标^[4]。C肽(C-peptide, C-P)是胰岛β细胞分泌胰岛素的伴随产物,其水平能够准确反映胰岛素的分泌情况。研究发现,GDM患者的C-P水平升高反映了胰岛β细胞对胰岛素抵抗的补偿性反应^[5]。目前,关于TXNIP和C-P在FGR预测中的作用仍缺乏足够的证据支持。因此,本研究旨在探讨GDM患者血清TXNIP与C-P水平对FGR的预测价值,为GDM的早期干预和个体化治疗提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月—2024年1月在西安市人民医院接受治疗的86例GDM患者作为观察组,另选取同期在本院进行产检的93例健康孕妇作为对照组。观察组平均年龄(29.63 ± 3.57)岁,平均孕周(36.14 ± 3.52)周,孕期体质质量指数(body mass index, BMI)为(23.06 ± 3.11)kg/m²;对照组平均年龄(29.40 ± 3.26)岁,平均孕周(35.97 ± 3.34)周,孕前BMI为(23.34 ± 3.35)kg/m²。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:①符合《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》^[6]中GDM诊断标准;

②孕28~40周时在本院接受检查或治疗;③非妊娠前糖尿病。排除标准:①合并妊娠高血压等其他妊娠疾病;②合并器官功能障碍;③合并血液系统疾病或免疫系统疾病;④存在不良孕产史;⑤非单胎妊娠。本研究经医院医学伦理委员会批准(No:2020016),患者及其家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 以临床病历系统和调查问卷等形式收集孕妇的基本资料,包括年龄、孕周、孕期BMI、分娩方式、胎儿性别等。并在清晨采集孕妇空腹外周静脉血,离心后取上清液,通过生化分析仪(瑞士罗氏公司)检测血脂和血糖水平。

1.2.2 血清TXNIP和C-P检测 采用放射免疫法,使用Cobas E601电化学发光仪(瑞士罗氏公司)测定孕妇血清C-P水平;通过酶联免疫吸附试验检测血清TXNIP水平,试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

1.2.3 FGR诊断标准 根据《胎儿生长受限专家共识(2019版)》^[7]的相关标准,FGR的诊断依据为超声评估,若胎儿体重或腹围低于相应胎龄第10百分位数,则诊断为FGR。根据患者是否发生FGR将其分为FGR组与非FGR组。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 27.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用t检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;影响因素的分析采用多因素逐步Logistic回归模型;绘制受试者工作特征(receiver operating the characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇血清TXNIP和C-P水平比较

对照组与观察组血清TXNIP和C-P水平比较,经t检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组血清TXNIP和C-P水平均高于对照组。见表1。

表1 两组孕妇血清TXNIP和C-P水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TXNIP/(ng/L)	C-P/(ng/mL)
对照组	93	40.24 \pm 5.61	1.63 \pm 0.35
观察组	86	53.11 \pm 6.49	2.80 \pm 0.41
t值		14.223	20.581
P值		0.000	0.000

2.2 观察组孕妇FGR的单因素分析

FGR组与非FGR组空腹血糖、糖化血红蛋白、

表2 FGR组与非FGR组相关因素的比较

组别	n	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	孕期BMI/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	孕周/ (周, $\bar{x} \pm s$)	孕次/ ($\bar{x} \pm s$)	分娩方式 (顺产/剖宫产/例)	胎儿性别 (男/女/例)
FGR组	28	29.20 \pm 3.45	23.17 \pm 3.37	36.07 \pm 3.12	2.72 \pm 0.69	16/12	13/15
非FGR组	58	29.84 \pm 3.67	23.01 \pm 3.18	36.19 \pm 3.18	2.68 \pm 0.65	37/21	24/34
t / χ^2 值		0.772	0.214	0.165	0.262	0.353	0.196
P值		0.442	0.831	0.869	0.794	0.552	0.658
组别		空腹血糖/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	餐后2 h 血糖/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血红蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	糖化血红蛋白/ (%, $\bar{x} \pm s$)	总胆固醇/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	
FGR组		5.28 \pm 0.93	8.25 \pm 1.16	137.54 \pm 19.01	5.98 \pm 0.83	5.89 \pm 0.91	
非FGR组		4.76 \pm 0.81	7.92 \pm 1.04	136.01 \pm 18.47	5.49 \pm 0.62	5.71 \pm 0.83	
t / χ^2 值		2.657	1.328	0.357	3.066	0.913	
P值		0.009	0.188	0.722	0.003	0.364	
组别		甘油三酯/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋白/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	高密度脂蛋白/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TXNIP/ (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	C-P/ (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	
FGR组		3.28 \pm 0.60	3.09 \pm 0.52	1.52 \pm 0.43	57.22 \pm 6.48	3.10 \pm 0.62	
非FGR组		3.11 \pm 0.54	3.05 \pm 0.50	1.56 \pm 0.45	51.13 \pm 6.26	2.65 \pm 0.46	
t / χ^2 值		1.319	0.343	0.392	4.180	3.783	
P值		0.191	0.732	0.696	0.000	0.000	

2.3 孕妇发生FGR的多因素逐步Logistic回归分析

以孕妇是否发生FGR(否=0, 是=1)为因变量, 以TXNIP(原值输入)、C-P(原值输入)为自变量, 进行多因素逐步Logistic回归分析(引入水准为

TXNIP和C-P水平比较, 经t检验, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); FGR组空腹血糖、糖化血红蛋白、TXNIP和C-P水平均高于非FGR组。FGR组与非FGR组年龄、孕期BMI、孕周、孕次、分娩方式、胎儿性别、餐后2 h 血糖、血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白的比较, 经t或 χ^2 检验, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

0.05, 排除水准为0.10), 结果显示: 血清TXNIP水平高[$\hat{OR} = 1.159$ (95% CI: 1.056, 1.273)]、C-P水平高[$\hat{OR} = 4.957$ (95% CI: 1.633, 15.044)]均为发生FGR的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表3 孕妇发生FGR的多因素逐步Logistic回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2 值	P值	\hat{OR} 值	95% CI	
						下限	上限
TXNIP	0.148	0.048	9.653	0.002	1.159	1.056	1.273
C-P	1.601	0.566	7.988	0.005	4.957	1.633	15.044

2.4 血清TXNIP和C-P水平对FGR的预测价值

ROC曲线结果显示, 血清TXNIP和C-P水平联合检测GDM孕妇发生FGR的敏感性为82.1%

(95% CI: 0.631, 0.939), 特异性为81.0% (95% CI: 0.686, 0.901), 曲线下面积为0.873 (95% CI: 0.781, 0.964)。见表4和图1。

表4 血清TXNIP和C-P水平预测FGR的效能分析

指标	约登指数	截断值	敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI		曲线下面积	95% CI	
				下限	上限		下限	上限		下限	上限
TXNIP	0.476	54.01 ng/L	78.6	0.590	0.917	69.0	0.555	0.805	0.759	0.648	0.870
C-P	0.472	2.93 ng/mL	67.9	0.476	0.841	79.3	0.666	0.888	0.728	0.600	0.855
联合	—	—	82.1	0.631	0.939	81.0	0.686	0.901	0.873	0.781	0.964

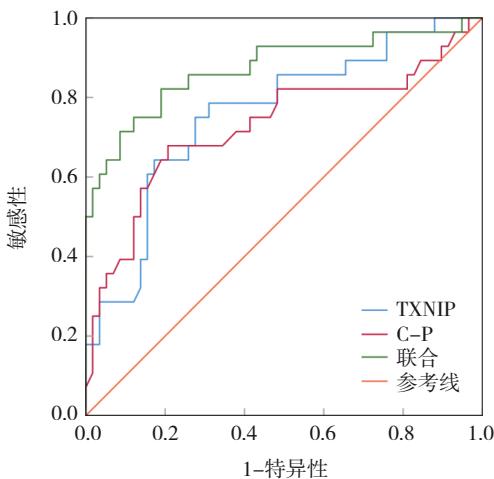


图1 血清TXNIP和C-P水平预测FGR的ROC曲线

3 讨论

GDM 的发病率为 1.7% ~ 18%，随着孕妇年龄的增长、肥胖率的增加及生活方式的改变，GDM 的发病率呈不断上升趋势^[8]。GDM 作为妊娠期常见的代谢性疾病，不仅直接威胁孕妇的健康，还可能影响胎儿的正常发育，增加 FGR 等并发症的风险^[9]。控制血糖水平对改善妊娠结局至关重要，但现有的糖尿病监测手段仍难以准确预测 GDM 孕妇的不良妊娠结局及胎儿生长发育的变化。因此，寻找高特异性生物标志物用于 GDM 的早期预测和评估是当前研究的发展方向^[10]。目前关于 GDM 相关生物标志物的研究虽已取得进展，但针对 FGR 的预测指标仍存在特异性不足的问题^[11-12]。通过分析 TXNIP 和 C-P 的协同作用，可早期识别 FGR 高风险孕妇，为临床干预提供新的循证依据。

本研究中，GDM 患者血清 TXNIP 和 C-P 水平高于健康孕妇，这与既往研究结果一致^[13]。黄蕾等^[14]研究报道，GDM 孕妇血清 TXNIP 水平较健康对照组升高了 33.72%，是 GDM 的重要危险因素。任鸿睿等^[15]研究则指出，TXNIP 水平与胰岛素抵抗呈正相关，说明 TXNIP 在 GDM 的发病机制及其胰岛素抵抗过程中起重要作用。因为高血糖状态能够刺激

TXNIP 表达上调，通过增加活性氧的生成，促进胰岛 β 细胞凋亡，并激活炎症小体，导致 IL-1 β 等炎症因子分泌，从而加剧炎症反应和胰岛素抵抗^[16-17]。C-P 是胰岛 β 细胞分泌胰岛素的伴随产物，可反映胰岛 β 细胞的功能状态，且其水平不受外源性胰岛素干扰，所以能够准确评估胰岛细胞的分泌能力^[18]。毕娅琼等^[19]评估了空腹 C-P 及餐后 2 h C-P 对糖尿病分型的诊断价值，结果显示其灵敏度和准确度均在 80% 以上。在 GDM 中，对 C-P 的测定也可以反映胰岛 β 细胞对胰岛素抵抗的补偿性反应。随着 GDM 的发生，胰岛 β 细胞通过分泌更多的胰岛素以应对孕期的胰岛素抵抗，导致 C-P 水平升高^[20]。孙云霞等^[21]通过血清 C-P 水平预测 GDM 患者胎儿生长发育情况，结果显示发育异常组的 C-P 水平比发育正常组升高了 17.65%，C-P 是影响 GDM 患者胎儿发育不良的危险因素。本研究结果也显示，FGR 组孕妇的空腹血糖、HbA1c、TXNIP 和 C-P 水平均高于非 FGR 组。相较于传统血糖指标，TXNIP 和 C-P 能更早期反映胰岛素抵抗状态。有研究表明，TXNIP 通过调控胰岛素信号通路和炎症反应影响胎盘功能^[22-23]，而持续升高的 C-P 水平则提示胰岛 β 细胞代偿功能失调^[24]，二者协同作用可能导致胎儿营养供应障碍。本研究多因素逐步 Logistic 回归分析结果证实，TXNIP 和 C-P 是 FGR 的独立危险因素，ROC 曲线结果显示，联合检测具有更高的预测价值。

综上所述，TXNIP 和 C-P 水平升高与 GDM 患者发生 FGR 密切相关，并且二者在早期预测 FGR 方面具有较高的诊断效能。对这 2 个生物标志物的联合检测，可为 GDM 患者提供更精准的妊娠结局预测，从而有助于早期干预和个体化治疗。然而，本研究的局限性在于样本量相对较小，且未能进一步探讨 TXNIP 和 C-P 水平变化与具体临床干预措施的关系。未来的研究应扩大样本量，探索 TXNIP 和 C-P 在不同临床情境下的应用价值，并进一步验证其与妊娠结局的相关性，以期为 GDM 的早期诊断和干预

提供更为有力的支持。

参 考 文 献 :

- [1] 陈钰妹, 赵惠芬, 赵晓珊, 等. 妊娠期糖尿病孕妇风险感知量表的编制及信效度检验[J]. 中华护理杂志, 2024, 59(6): 677-684.
- [2] TSAI P J S, YAMAUCHI Y, RIEL J M, et al. Pregnancy environment, and not preconception, leads to fetal growth restriction and congenital abnormalities associated with diabetes[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12254.
- [3] 张茜, 卞文伟, 梁少琴. 动态监测联合胰岛素泵治疗妊娠期糖尿病效果及对糖脂代谢调节效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(3): 556-561.
- [4] 史书瑜, 王秋月. 硫氧还蛋白相互作用蛋白/核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域包含蛋白3信号通路与糖尿病及其慢性并发症的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(11): 1294-1300.
- [5] MEEK C L, ORAM R A, MCDONALD T J, et al. Reappearance of C-peptide during the third trimester of pregnancy in type 1 diabetes: pancreatic regeneration or fetal hyperinsulinism? [J]. Diabetes Care, 2021, 44(8): 1826-1834.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎儿生长受限专家共识(2019版)[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2019, 11(4): 78-98.
- [8] BATTARBEE A N, VENKATESH K K, ALIAGA S, et al. The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality[J]. J Perinatol, 2020, 40(2): 232-239.
- [9] XIONG Y J, WANG Y Z, WU M Q, et al. Aberrant NK cell profile in gestational diabetes mellitus with fetal growth restriction[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1346231.
- [10] 凌剑梅, 单委, 王娟, 等. 妊娠期糖尿病患者孕晚期血清 CXCL12、GAS6水平与胎儿生长受限的关系[J]. 山东医药, 2023, 63(31): 24-27.
- [11] Sarina, LI D F, FENG Z Q, et al. Mechanism of placenta damage in gestational diabetes mellitus by investigating TXNIP of patient samples and gene functional research in cell line[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(6): 2265-2288.
- [12] STOGIANNI A, MELIN E, DEREKE J, et al. A comparison in women with newly diagnosed diabetes between those with and without a history of gestational diabetes: a new perspective[J]. Acta Diabetol, 2023, 60(8): 1055-1062.
- [13] JIANG Y, WEI L J, ZHANG H T, et al. miR-17-5p promotes glucose uptake of HTR8/SVneo trophoblast cells by inhibiting TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15: 3361-3374.
- [14] 黄蕾, 赵蓓. 血清SHBG及TXNIP表达与妊娠期糖尿病胰岛素抵抗及糖脂代谢的相关性研究[J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(11): 1266-1270.
- [15] 任鸿睿, 赵振兴. 妊娠期糖尿病患者血清TXNIP、GRP78表达与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(6): 1420-1424.
- [16] SU C J, SHEN Z, CUI R X, et al. Thioredoxin-interacting protein (TXNIP) regulates parkin/PINK1-mediated mitophagy in dopaminergic neurons under high-glucose conditions: implications for molecular links between Parkinson's disease and diabetes[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(4): 346-358.
- [17] AYER A, FAZAKERLEY D J, JAMES D E, et al. The role of mitochondrial reactive oxygen species in insulin resistance[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 179: 339-362.
- [18] SOUTO S B, CAMPOS J R, FANGUEIRO J F, et al. Multiple cell signalling pathways of human proinsulin C-peptide in vasculopathy protection[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 645.
- [19] 毕娅琼, 付梦菲, 张欢, 等. C肽及胰岛自身抗体在糖尿病分型诊断中的价值研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(3): 376-381.
- [20] LORENZO P I, MARTÍN-MONTALVO A, COBO VUILLEMIER N, et al. Molecular modelling of islet β -cell adaptation to inflammation in pregnancy and gestational diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6171.
- [21] 孙云霞, 刘伟, 钱慧. 妊娠糖尿病患者血清C肽对妊娠不良事件和胎儿生长发育的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11): 26-31.
- [22] 孙文萍, 赵得雄, 王福华, 等. TXNIP/NLRP3信号通路在PCOS-IR大鼠卵巢慢性炎症中的作用机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(11): 1300-1305.
- [23] GU Y, CAO M K, CHEN Y, et al. Knockdown of TXNIP alleviates gestational diabetes mellitus by activating autophagy to regulate cell proliferation and apoptosis in high glucose-treated trophoblasts[J]. Reprod Biol, 2024, 24(1): 100841.
- [24] CILVIK S N, BOEHMER B, WESOLOWSKI S R, et al. Chronic late gestation fetal hyperglucagonaemia results in lower insulin secretion, pancreatic mass, islet area and beta- and α -cell proliferation[J]. J Physiol, 2024, 602(22): 6329-6345.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 王改华, 叶小琳. 妊娠糖尿病患者血清TXNIP、C-P水平对胎儿生长受限的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(13): 1-5.

Cite this article as: WANG G H, YE X L. Predictive value of serum TXNIP and C-peptide levels for fetal growth restriction in gestational diabetes mellitus[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(13): 1-5.