

妊娠期高血糖患者血浆同型半胱氨酸水平和脐动脉血流参数改变的相关性^{*}

吴曼莉, 赵敏, 袁媛 (汉中市中心医院产科, 陕西汉中 723000)

摘要:目的 探讨妊娠期高血糖患者血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与脐动脉血流参数改变的相关性。方法 收集2017年1月~2018年6月于汉中市中心医院产科住院的孕妇共210例,其中正常晚期孕妇(NC组)75例,妊娠期糖尿病孕妇(GDM组)65例,孕前糖尿病孕妇(PGDM组)70例,分别检测并比较各组孕妇血清Hcy水平及脐动脉血流[收缩末期最大血流速度与舒张期最大血流速度之比(S/D),阻力指数(RI)及搏动指数(PI)],并分析脐动脉血流与血浆Hcy水平的相关性。结果 三组孕妇临床资料比较差异无统计学意义($F=0.559\sim 0.950$, $P>0.05$)。PGDM组、GDM组与NC组血清Hcy水平分别为 10.33 ± 1.78 , 6.78 ± 1.31 和 3.89 ± 1.21 $\mu\text{mol/L}$,各组之间比较差异具有统计学意义($F=27.66$, $P=0.000$)。PGDM组、GDM组与NC组S/D分别为 3.91 ± 0.75 , 3.22 ± 0.64 和 2.71 ± 0.46 ;RI分别为 0.80 ± 0.06 , 0.63 ± 0.06 和 0.51 ± 0.05 ;PI分别为 1.42 ± 0.71 , 1.12 ± 0.29 和 0.65 ± 0.33 ,各组之间差异均具有统计学意义($F=6.765, 4.398, 7.890$; $P=0.005, 0.013, 0.002$)。PGDM组孕妇血清Hcy与脐动脉血流参数S/D, RI, PI呈正相关($r=0.801, 0.719, 0.459$; $P=0.001, 0.002, 0.021$)。GDM组血清Hcy与脐动脉血流参数S/D, RI, PI呈正相关($r=0.559, 0.592, 0.311$; $P=0.008, 0.007, 0.002$)。结论 Hcy在孕期高血糖患者(包括妊娠期糖尿病及孕前糖尿病)中明显升高,孕前糖尿病患者S/D水平明显升高。降低Hcy、监测S/D可能是治疗妊娠期高血糖的措施之一。

关键词:同型半胱氨酸;糖尿病;妊娠期糖尿病;脐动脉血流参数

中图分类号:R714.256;R446.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)03-096-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.023

Correlation Analysis of Homocysteine and Changes in Umbilical Arterial with Color Doppler Ultrasound with Gestational Diabetes Mellitus

WU Man-li, ZHAO Min, YUAN Yuan

(Department of Obstetrics, Hanzhong Central Hospital, Shaanxi Hanzhong 72300, China)

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between the levels of serum total homocysteine (Hcy) with the change in umbilical arterial in the gestational diabetes mellitus. **Methods** Totally 75 normal late pregnancy (NC group), 65 gestational diabetes mellitus pregnancies (GDM group) and 70 pregestational diabetes mellitus (PGDM group) in Hanzhong Central Hospital were recruited in this study from January 2017 to June 2018. The level of serum homocysteine and the umbilical artery blood flow parameter were detected. Correlation tests were conducted between these indicators. **Results** There was no significant difference in the clinical data between the PGDM, GDM and NC group ($F=0.559\sim 0.950$, all $P>0.05$). The Hcy expression levels of PGDM, GDM and NC groups were 10.33 ± 1.78 , 6.78 ± 1.31 and 3.89 ± 1.21 $\mu\text{mol/L}$, respectively. The difference between the groups was statistically significant ($F=27.66$, $P=0.000$). The S/D of PGDM, GDM and NC groups were 3.91 ± 0.75 , 3.22 ± 0.64 and 2.71 ± 0.46 , RI were 0.80 ± 0.06 , 0.63 ± 0.06 and 0.51 ± 0.05 , PI were 1.42 ± 0.71 , 1.12 ± 0.29 and 0.65 ± 0.33 , respectively. The difference between the groups were statistically significant ($F=6.765, 4.398, 7.890$, $P=0.005, 0.013, 0.002$). Hcy of PGDM group was positively correlated with S/D, RI and PI ($r=0.801, 0.719, 0.459$, $P=0.001, 0.002, 0.021$). And Hcy of GDM group was positively correlated with S/D, RI and PI ($r=0.559, 0.592, 0.311$, $P=0.008, 0.007, 0.002$). **Conclusion** The levels of Hcy and S/D were significantly higher with HIP (gestational diabetes mellitus and pregestational diabetes mellitus), and S/D was significantly higher with PGDM. To reduce Hcy level and monitor S/D would be new ways for the treatment of HIP.

Keywords: homocysteine; diabetes mellitus (DM); gestational diabetes mellitus (GDM); umbilical artery blood flow parameter

妊娠期高血糖(hyperglycemia in pregnancy, HIP)是孕期常见并发症之一,临床上分为妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)和孕前糖尿病(pregestational diabetes mellitus, PGDM)/糖尿病合并妊娠(diabetes in pregnancy,

DIP)^[1]。妊娠期高血糖可以引起胎儿在发育的关键时期处于高血糖环境之中,导致各器官受累,增加新生儿发生肥胖、糖尿病的机会。同时,发生过HIP的孕妇一部分在分娩后会逐渐发展为2型糖尿病,一部分容易并发心血管疾病或代谢综合征,

* 作者简介:吴曼莉(1981—),女,大学本科,主治医师,主要从事产科相关工作,E-mail: 364755326@qq.com。

这种影响将会伴随孕妇之后的一生,可能会严重影响孕妇今后的健康,而糖尿病患者同型半胱氨酸(Hcy)水平较正常人明显增高,可造成血管内皮细胞损害^[2-4]。本研究通过比较正常晚期妊娠孕妇与HIP孕妇Hcy水平、脐动脉血流参数差异,探讨Hcy在HIP孕妇中的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月~2018年6月在陕西省汉中市中心医院产科进行围产期检查并住院的孕妇,其中NC组75例,GDM组70例,PGDM组65例。GDM及PDGM诊断标准参考文献^[5]。排除标准:慢性高血压、慢性肾病、胰腺炎、血液系统疾病等内科原发病;拒绝该研究者;临床资料不完整者;近6个月入组其他临床研究者。

1.2 试剂和仪器 Hcy测定使用贝克曼AU2700全自动生化分析仪和宁波美康试剂及配套校准品。所用项目均通过室内质评及性能验证。脐动脉血流[收缩末期最大血流速度/舒张期最大血流速度(S/D),阻力指数(RI)和搏动力指数(PI)],测定采用飞利浦IU22彩色多普勒超声诊断仪。

1.3 方法

1.3.1 实验室检测:采取所有研究对象入院后第二天清晨空腹静脉血5 ml,待标本凝集后以3 000

r/min离心10 min,在2 h内检测血清Hcy水平。

1.3.2 脐动脉血流参数测定:所有研究对象入院后第二天完成脐动脉血流测定(S/D,RI,PI),相关参数测定均由固定的两名高年资彩超主治医师进行操作。采用飞利浦彩色多普勒超声诊断仪进行检查,探头频率为3~5 MHz,使用标准配置的全自动电脑频谱分析软件,脐血流检测选择脐带游离端,将取样标记尽量放到脐动脉中间以减小数值误差,获取4~7个连续最大频谱一致并且稳定的波形后固定屏幕,记录S/D,RI和PI值后待进一步分析。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,多样本均数间的比较采用方差分析;计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验,采用Pearson线性相关分析或Spearman秩相关进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组孕妇临床资料比较 见表1。PGDM组、GDM组及NC组在民族上差异无统计学意义($\chi^2 = 0.689, P = 0.751$),在孕周、年龄、孕次及产次方面差异均无统计学意义($F = 0.559 \sim 0.950$,均 $P > 0.05$)。

表1 三组孕妇临床资料比较

项 目	NC组($n=75$)	GDM($n=70$)	PGDM($n=65$)	χ^2/F	P值
汉族[例(%)]	47(62.67)	45(64.29)	41(63.08)	0.689	0.751
孕周($\bar{x} \pm s$,周)	35.21±0.25	34.39±0.24	34.59±0.26	0.950	0.382
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	27.2±3.1	28.3±3.4	27.8±4.1	0.912	0.391
孕次($\bar{x} \pm s$,次)	1.8±0.9	1.9±0.7	1.9±0.8	0.559	0.599
产次($\bar{x} \pm s$,次)	0.5±0.3	0.6±0.4	0.5±0.4	0.679	0.728

2.2 三组孕妇Hcy,脐动脉血流参数的比较 见表2。PGDM组、GDM组Hcy高于NC组,差异有统计学意义($F = 27.66, P = 0.000$);且PGDM组明显高于GDM组($P < 0.05$)。PGDM组、

GDM组S/D,RI和PI值高于NC组,差异均有统计学意义($F = 6.765, 4.398, 7.890$,均 $P < 0.05$);且PGDM组明显高于GDM组($P < 0.05$)。

表2 各组孕妇同型半胱氨酸、脐动脉血流参数比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	PGDM($n=65$)	GDM($n=70$)	NC($n=75$)	F	P
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	10.33±1.78	6.78±1.31 ^a	3.89±1.21 ^{ab}	27.66	0.000
S/D	3.91±0.75	3.22±0.64 ^a	2.71±0.46 ^{ab}	6.765	0.005
RI	0.80±0.06	0.63±0.06 ^a	0.51±0.05 ^{ab}	4.398	0.013
PI	1.42±0.71	1.12±0.29 ^a	0.65±0.33 ^{ab}	7.890	0.002

注:^a表示与PGDM比较, $P < 0.05$;^b表示与GDM比较, $P < 0.05$ 。

2.3 血浆Hcy与脐动脉血流参数的相关性 GDM组孕妇血清Hcy与脐动脉血流参数S/D,

RI,PI呈正相关($r = 0.559, 0.592, 0.311$; $P = 0.008, 0.007, 0.002$)。PGDM组孕妇血清Hcy与

脐动脉血流参数 S/D, RI, PI 呈正相关 ($r=0.801, 0.719, 0.459; P=0.001, 0.002, 0.021$)。

3 讨论 HIP 是孕期常见并发症之一,已有研究表明, HIP 发生后由于血糖控制不佳会导致子代在宫内高血糖环境中引起胎儿胰岛等重要器官受累,甚至对其产生较多的不良后果,同时也会对孕妇产生长久的影响^[6-7]。据流行病学资料显示,全球 HIP 发病率为 16.8%,其中 GDM 占 84%,孕前糖尿病并发妊娠为 16%;而我国多中心调查数据显示 GDM 发病率达 12.1%~17.5%,随着社会的进步、经济的发展、医学的进步及全面二孩政策的放开,我国 HIP 孕妇将不断增多,对孕产妇及胎儿的安全产生一定的威胁^[8]。并且明显的呈现逐年上升的趋势,我国已然成为全球 HIP 防治的重点和难点区域^[9-10]。HIP 是一个庞大的群体,如果不对其足够重视,将会导致孕产妇及新生儿更多的并发症。

Hcy 为蛋氨酸循环重要中间产物,与许多疾病均有重要的联系,特别在心脑血管疾病方面,是血管损伤性氨基酸的典型代表,心脑血管疾病的独立危险因素之一^[11-13]。Hcy 与血糖的关系同样密切,研究表明 2 型糖尿病患者并发高 Hcy 血症者机体内的胰岛素抵抗作用更明显,提示高 Hcy 血症能够在一定程度上促进 2 型糖尿病疾病的产生及发展,并对 2 型糖尿病患者的各器官功能造成缓慢而持久的损害^[14]。既往研究发现,高 Hcy 血症引起机体胰岛素抵抗的机制可能与抵抗素因子的影响、氧化应激反应、激活多种与胰岛素抵抗作用信号通路等有一定关系^[15]。本研究结果发现 GDM 组及 PGDM 组孕妇的血浆 Hcy 水平显著高于对照组,而且 PGDM 组显著高于 GDM 组,提示 HIP 孕妇的确存在 Hcy 水平明显增高的现象。

随着技术的发展,彩超评估脐动脉血流变化已经广泛应用于临床,对于孕妇及胎儿总体状况的评估起到极大的推动作用。脐动脉血流变化可以反映妊娠期血管阻力情况,若妊娠期彩超监测发现胎儿脐动脉血流异常,提示可能与孕妇妊娠征或胎儿宫内发育迟缓等情况有关^[16]。脐动脉血流主要通过 S/D 比值、RI 及 PI 来表示,其中 S/D 比值主要代表脐动脉收缩期峰值和舒张末期流速之比,反映胎盘血管阻力,正常妊娠情况下 S/D 值会随孕周增大而逐渐降低,若晚孕期 S/D 比值升高,提示胎儿发育可能受到影响。RI 代表一个心动周期中血流速度变化幅度与收缩期最大血流速度的比例,RI 升高往往会造成胎儿宫内缺氧。PI 表示一个心动周期中心脏舒张期血流速度下降幅度与平均速度的比例,这些指标均可以一定程度上反映孕妇机

体情况及胎儿功能情况。本研究显示 PGDM 组孕妇 S/D 值显著高于对照组和 GDM 组,而对照组和 GDM 组之间 S/D 差异无统计学意义;但是 GDM 组和 GDM 组 RI, PI 明显高于对照组,且 GDM 组与 PGDM 组之间 RI, PI 差异有统计学意义。S/D 作为反映脐血管组织的综合指标, RI 是反映外周阻力的指标, PI 是反映外周血管壁弹性指标。上述结果提示妊娠期高血糖对于胎儿均会有一定的影响,而这种影响可能孕前糖尿病患者远远高于妊娠期糖尿病患者。

妊娠期血清 Hcy 水平升高与多种不良妊娠结局密切相关,如流产、妊娠期高血压、胎盘早剥、胎儿生长受限、胎儿神经管畸形等^[17]。导致这些不良结局的原因包括血管内皮细胞受损、胎盘血管数量减少、胎盘血管动脉粥样硬化引起胎盘血流阻力增加,舒张期血流减少,影响胎儿宫内发育有关,而 Hcy 与血管内皮细胞损伤及胎盘血管动脉粥样硬化密切相关。本研究通过对 GDM 组及 PGDM 组孕妇血浆 Hcy 与脐动脉血流参数 (S/D, RI, PI) 分别进行相关性分析,结果显示: GDM 组及 PGDM 组孕妇血浆 Hcy 水平与 S/D, RI, PI 呈正相关,提示脐动脉血流参数在 HIP 患者中呈现明显增高趋势, Hcy 可引起 HIP 孕妇内皮细胞损伤或功能障碍。

综上所述,本研究表明 Hcy 在 HIP 孕妇中升高,脐动脉血流相关参数也出现不同程度的变化,关注孕妇 Hcy 及 S/D, RI, PI 是临床上对于不同类型 HIP 妊娠进行分层管理的重要手段。但本研究样本量较小,同时也对 HIP 患者孕期血糖变化情况未进行相关研究,在今后仍需要更大样本的研究及进一步深入研究来证实其应用价值。

参考文献:

- [1] HOD M, KAPUR A, SACKS D A, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management and care[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 131(Suppl 3): S173-S211.
- [2] ARODA V R, CHRISTOPHI C A, EDELSTEIN S L, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the diabetes prevention program outcomes study 10-year follow-up[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1646-1653.
- [3] ARODA V R, KNOWLER W C, CRANDALL J P, et al. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study[J]. (下转 103 页)

- [4] KUNDI H, KIZILTUNC E, ATES I, et al. Association between plasma homocysteine levels and end-organ damage in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients[J]. Endocr Res, 2017, 42(1):36-41.
- [5] 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.
- Obstetrics Subgroup Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association, Group of Pregnancy with Diabetes Mellitus, Chinese Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association. Diagnosis and therapy guideline of pregnancy with diabetes mellitus[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2014, 49(8):561-569.
- [6] VOORMOLEN D N, ABELL S K, JAMES R, et al. Diagnostic criteria and treatment for gestational diabetes mellitus[J]. Semin Reprod Med, 2016, 34(2):102-109.
- [7] 肖鸽飞, 李桦, 孟小军, 等. 孕妇 FTO 基因的表达与胰岛素水平相关性的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5):44-47.
- XIAO Gefei, LI Hua, MENG Xiaojun, et al. Correlation study on FTO expression and insulin secretion level in pregnant women[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(5):44-47.
- [8] WEI Yumei, YANG Huixia, ZHU Weiwei, et al. International association of diabetes and pregnancy study group criteria is suitable for gestational diabetes mellitus diagnosis; further evidence from China[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(20):3553-3556.
- [9] ZHU Weiwei, FAN Ling, YANG Huixia, et al. Fasting plasma glucose at 24~28 weeks to screen for gestational diabetes mellitus; new evidence from China[J]. Diabetes Care, 2013, 36(7):2038-2040.
- [10] ZHU Weiwei, YANG Huixia, WEI Yumei, et al. Comparing the diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus of World Health Organization 2013 with 1999 in Chinese population[J]. Chin Med J, 2015, 128(1):125-127.
- [11] KUBOTA Y, ALONSO A, HECKBERT SR, et al. Homocysteine and incident atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study and the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Heart Lung Circ, 2018, 28(4):615-622.
- [12] XIE Junchao, LIN Yingying, LIU Xiaohui, et al. Homocysteine is associated with exaggerated morning blood pressure surge in patients with acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(10):2650-2656.
- [13] 朱文芳, 沈建军, 韩双, 等. 血清 Lp-PLA₂, Hcy 及 CysC 联合检测在妊娠期高血压诊断中的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5):55-58.
- ZHU Wenfang, SHEN Jianjun, HAN Shuang, et al. Clinical significance of combined detection of serum Lp-PLA₂, Hcy and CysC for the diagnosis of hypertensive disorder complicating pregnancy[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(5):55-58.
- [14] MURSLEEN MT, RIAZ S. Implication of homocysteine in diabetes and impact of folate and vitamin B12 in diabetic population[J]. Diabetes Metab Syndr, 2017, 11(Suppl 1):S141-S146.
- [15] ZENDJABIL M, ABOU O, CHELLOUAI Z. Association between metabolic syndrome and hyperhomocysteinemia in an Algerian population [J]. Ann Pharm Fr, 2017, 75(1):54-58.
- [16] VENTURA W, DE PACO MATA LLANA C, PRIETO-SANCHEZ M, et al. Uterine and umbilical artery Doppler at 28 weeks for predicting adverse pregnancy outcomes in women with abnormal uterine artery Doppler findings in the early second trimester[J]. Prenat Diagn, 2015, 35(3):294-298.
- [17] GONG Tian, WANG Jing, YANG Mei, et al. Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: A meta-analysis[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(4):622-628.