

孕早期年龄, BMI 和 PAPP A 水平综合评价 对 GDM 的预测价值

梁培松, 王结珍, 陈 康, 王伟佳

(中山大学附属中山市人民医院检验医学中心, 广东中山 528403)

摘要:目的 探讨孕早期年龄、身体质量指数 (body mass index, BMI) 和妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP A) 综合评价对妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 的预测价值。方法 选取 365 例孕妇作为研究对象, 其中 GDM 孕妇 112 例, 非 GDM 孕妇 253 例; 收集孕妇孕期检查资料, 分析孕早期 BMI, 年龄和 PAPP A 值等与 GDM 的相关性。结果 GDM 组年龄、BMI、空腹血糖 (gestational diabetes mellitus, FPG), 餐后 1h 血糖 (1hPG) 和餐后 2h 血糖 (2hPG) 均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($t = -21.836 \sim -0.459$, 均 $P = 0.000$); PAPP A 与 2hPG 有显著相关性 ($r = -0.242$, $P = 0.010$); PAPP A, BMI 及年龄与 GDM 有显著相关性 ($wald = 7.011, 7.174, 20.476$, 均 $P = 0.000$); PAPP A 单项所得 ROC 曲线与联合 (PAPP A + BMI + 年龄) 所得比较, 差异无统计学意义 ($z = 1.667$, $P = 0.095$)。PAPP A, BMI + 年龄及 PAPP A + BMI + 年龄的敏感度、特异度和诊断准确度均 < 0.7 , 诊断比值比均 < 1 。结论 PAPP A, BMI 和年龄对 GDM 有一定的预测价值, 但有限。

关键词: 妊娠糖尿病; 身体质量指数; 年龄; 妊娠相关血浆蛋白 A

中图分类号: R714.256; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)01-133-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.01.035

Predictive Value of Comprehensive Evaluation of Early Pregnant Age, BMI and PAPP A Levels to the GDM

LIANG Pei-song, WANG Jie-zhen, CHEN Kang, WANG Wei-jia

(Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Zhongshan Affiliated to Sun Yat-sen University,
Guangdong Zhongshan 5284003, China)

Abstract: **Objective** To explore the gestational diabetes mellitus (GDM) predictive value of early pregnant women age, BMI and PAPP A. **Methods** 365 cases of pregnant women were selected as the research object, 112 cases pregnant women were with GDM and 253 cases pregnant women were not, and the pregnant women clinical information were collected during pregnancy. The correlation of early pregnant women BMI, age, PAPP A and GDM were analyzed. **Results** The age, BMI, FPG, 1hPG and 2hPG of GDM group were higher than the control group, and the difference was statistically significant ($t = -21.836 \sim -0.459$, all $P = 0.000$). The correlation of PAPP A and 2hPG were statistically significant ($r = -0.242$, $P = 0.010$). PAPP A, BMI and age were significantly correlated with GDM ($wald = 7.011, 7.174, 20.476$, all $P = 0.000$). The ROC curve of individual PAPP A and combination income (PAPP A + BMI + age) compared were no statistically significant difference ($z = 1.1.667$, $P = 0.095$), and the sensitivity, specificity and diagnosis accuracy of PAPP A, BMI and PAPP A + BMI + age were < 0.7 , with all Diagnostic odds ratio < 1 . **Conclusion** PAPP A, BMI and age have a certain extent predictive value of GDM, but limited.

Keywords: gestational diabetes mellitus; body mass index; age; pregnancy associated plasma protein A

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是孕妇常见的不良妊娠结局之一^[1]。目前用于诊断 GDM 的主要指标有口服葡萄糖耐量试验、空腹血糖测定和糖化血红蛋白测定^[2], 但国内用于早期预测 GDM 发生的指标仍少见, 有研究显示对妊娠中晚期

GDM 患者血糖的干预仍然无法避免不良妊娠结局的发生, 而孕早期血糖升高与不良妊娠结局有明显的关联性, 因此孕早期预测 GDM 的发生极为重要^[3]。本研究以本地孕妇作为研究对象, 分析孕早期孕龄、年龄、身体质量指数 (body mass index, BMI) 和妊娠相

基金项目: 2017 年度中山市社会公益科技研究专项立项项目 (2017B1024)。

作者简介: 梁培松 (1976 -), 男, 本科, 副主任技师, 主要从事临床检验免疫学工作和研究, E-mail: mark113388@163.com。

通讯作者: 王伟佳, 男, 硕士研究生导师, 博士后, 主任技师, E-mail: xuelangchichao@163.com。

关血浆蛋白A(pregnancy associated plasma protein A, PAPP)综合评价对GDM的预测价值,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2016~2017年在中山市人民医院行孕早期产前筛查及分娩的孕妇共365例,其中GDM组112例,随机选取非GDM孕妇253例为对照组。GDM的诊断参照国际妊娠并发糖尿病研究组2010年的GDM诊断标准:①空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 5.1 mmol/L;②餐后1h血糖(one-hour postprandial blood glucose, 1hPG) ≥ 10.0 mmol/L;③餐后2h血糖(two-hour postprandial blood glucose, 2hPG) ≥ 8.5 mmol/L,以上任意一项指标达到或超过上述标准即可诊断为GDM^[4]。GDM纳入标准:①满足GDM诊断标准;②除GDM外无其他并发症;③胎儿无先天畸形。对照组纳入标准:①分娩健康成熟婴儿;②无GDM及其他并发症。所有研究对象均知情同意并自愿参与。

1.2 试剂与仪器 孕早期产前筛查采用IMMULITE2000全自动化学发光免疫分析系统进行检测,所需试剂均购于德国SIMENS公司;葡萄糖采用罗氏cobase8000全自动生化仪检测,所用试剂均购于罗氏公司。

1.3 方法 孕早期产前筛查F- β HCG和PAPP:在孕妇 $9^{+0} \sim 13^{+6}$ 孕周期间采集空腹非抗凝血3ml,立即送检,标本静止1h后,3 000r/min离心分离血清,24h内进行检测;75g葡萄糖糖耐量试验(OGTT):按照OGTT实验要求,分别在空腹、服糖后1h,2h三个时间点用氟化钠抗凝管抽取静脉血3ml,1h内3 000r/min离心,检测血糖。本实验室已经通过ISO15189认证,所有操作严格按照操作规程执行。

1.4 统计学分析 采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较先进行单因素方差分析,再作独立样本 t 检验;相关性分析用Spearman检验;采用二项分类Logistic回归分析F- β HCG, PAPP, 年龄及BMI与GDM的相关性;以对照组为参照,绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检人群各项指标的比较 见表1。GDM组年龄、BMI、FPG、1hPG和2hPG均高于对照组,差异有统

计学意义($t = -21.836 \sim -0.459$, 均 $P < 0.000$); GDM组PAPP水平平均低于对照组,差异具有统计学意义($t = 4.375$, $P = 0.000$), PAPP与2hPG有显著相关性($r = -0.242$, $P = 0.010$); PAPP与年龄、BMI、FPG、1hPG无相关性($r = -0.104, -0.199, -0.152, -0.169$, $P = 0.276, 0.212, 0.109, 0.076$)。

表1 两组受检人群各项指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=253$)	GDM组 ($n=112$)	t	P
年龄(岁)	28.18 \pm 3.26	29.79 \pm 2.64	-0.459	0.000
孕龄(天)	87.04 \pm 7.55	86.44 \pm 4.55	0.788	0.431
BMI(kg/m^2)	20.64 \pm 2.57	22.85 \pm 3.84	-6.457	0.000
F- β HCG(mom)	1.07 \pm 0.48	0.97 \pm 0.48	1.905	0.058
PAPP(mom)	1.403 \pm 0.65	1.08 \pm 0.62	4.375	0.000
FPG(mmol/L)	4.18 \pm 0.83	4.72 \pm 0.83	-8.926	0.000
1hPG(mmol/L)	7.07 \pm 1.27	10.14 \pm 1.51	-19.778	0.000
2hPG(mmol/L)	6.30 \pm 1.05	9.19 \pm 1.40	-21.836	0.000

2.2 PAPP、F- β HCG、BMI及年龄与GDM的Logistic回归分析 二项分类Logistic回归分析显示, PAPP、BMI及年龄的Wald值分别为7.011, 20.476和7.174, P 值均为0.000, 认为PAPP、BMI及年龄与GDM有显著相关性; BMI及年龄的优势比OR(95% CI)为1.206(1.112~1.309)和1.124(1.032~1.224), 且 $P = 0.000$, 也提示与GDM患病密切相关, 且随着BMI和年龄的增高, 发生GDM的风险越高。

2.3 PAPP、BMI和年龄单项及多项联合对GDM作ROC曲线分析 通过Logistic回归分析得到联合BMI+年龄和联合PAPP+BMI+年龄的预测值(Predictive value, PRE): $\text{PRE}_{\text{BMI}+\text{年龄}}$ 和 $\text{PRE}_{\text{PAPP}+\text{BMI}+\text{年龄}}$ 。分别对单项PAPP、BMI、年龄、 $\text{PRE}_{\text{BMI}+\text{年龄}}$ 和 $\text{PRE}_{\text{PAPP}+\text{BMI}+\text{年龄}}$ 作ROC曲线, 得出各AUC分别为0.653, 0.671, 0.643, 0.703和0.725。经 Z 检验, PAPP单项所得ROC曲线与联合(PAPP+BMI+年龄)所得比较, 差异无统计学意义($z = 1.667$, $P = 0.095$)。

2.4 单项PAPP及多项联合预测GDM的诊断效能指标 见表2。除BMI+年龄的敏感度为0.732外, PAPP和PAPP+BMI+年龄的敏感度均 < 0.7 , 三者的特异度及诊断准确度均 < 0.7 , 诊断比值比 < 1 , 可见单项PAPP及多项联合检测对预测GDM有一定的价值, 但有限。

表2 PAPP及各联合用于预测GDM的评价结果

指标	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	诊断准确度	Youden值	诊断比值比
PAPP	0.589	0.652	0.629	0.613	0.621	0.241	0.325
BMI+年龄	0.732	0.597	0.645	0.690	0.665	0.329	0.657
PAPP+BMI+年龄	0.688	0.652	0.664	0.676	0.670	0.340	0.499

3 讨论

GDM 包括妊娠期糖尿病和糖耐量异常,是指在妊娠前糖代谢正常或有潜在糖耐量减退,妊娠期才出现的糖尿病。目前 GDM 发病机制仍未完全明确,但已有证明与妊娠期间孕激素、催乳素、雌激素等的分泌及糖皮质激素分泌增加导致胰岛素拮抗有关^[5]。妊娠期并发糖尿病会增加并发孕期妊娠高血压的风险,孕妇产后患 2 型糖尿病的风险和分娩早产儿和巨大儿的风险,早期监测,早期预防,适时干预非常重要。

本研究显示在妊娠早期,GDM 组母体因素(年龄和 BMI)比对照组高,且差异有统计学意义,可见年龄和 BMI 的偏大易于出现 FPG,1hPG 和 2hPG 的升高,PAPPA 的降低,发生 GDM,与刘然^[6]的研究结果相似。通过二项分类 Logistic 回归分析也进一步印证年龄、BMI 和 PAPPA 与 GDM 有显著相关性,特别是 BMI 和年龄,随着 BMI 和年龄的增大,发生 GDM 的风险就越高。由分析可见 BMI,年龄和 PAPPA 是 GDM 的发病危险因素,与朱丽莎等^[7]人研究的结果一致。PAPPA 除了与 2hPG 有显著相关性外,与年龄、BMI、FPG 和 1hPG 无相关性。妊娠期血容量增大,妊娠期胰岛素拮抗又主要发生在中晚期,所以大部分 GDM 患者在妊娠早期 FPG 和 1hPG 不会出现明显变化,而仅仅出现 2hPG 升高有关。而 PAPPA 与 2hPG 的相关性,也说明 PAPPA 对妊娠糖尿病的预测是有一定价值的。

为进一步阐述三者与 GDM 的关系,本研究以非 GDM 孕妇组为参照,作单项年龄、PAPPA 和 BMI 及 $PRE_{BMI+年龄}$ 和 $PRE_{PAPPA+BMI+年龄}$ GDM 的 ROC 曲线,AUC 分别为 $0.643 < 0.653 < 0.671 < 0.703 < 0.725$,初步可见联合比单项预测 GDM 的价值更高。但经 Z 检验,单项 PAPPA 与联合 PAPPA + BMI + 年龄的 ROC 曲线比较,差异无统计学意义,可见母体因素(BMI 和年龄)和 PAPPA 与 GDM 的发病相关,但又是互相独立的危险因素^[8]。通过 ROC 曲线分析及换算所得除 BMI + 年龄的敏感度为 0.732 外,PAPPA 和 PAPPA + BMI + 年龄的敏感度均 < 0.7 ,三者的特异度及诊断准确度均小于 0.7,诊断比值比更是小于 1,可见 BMI,年龄、PAPPA 对 GDM 的预测能力有限。

综合分析显示,年龄、BMI 和 PAPPA 虽然对 GDM 有预测价值,但并不高。本研究显示当三者同时或不同时出现异常结果时仍然需要注意发生 GDM 的可能,合理饮食,适当运动,减少 GDM 的发生^[9]。

参考文献:

- [1] 程冬梅,刘晓巍. 胰岛素抵抗与妊娠结局关系的研究进展[J]. 医学综述,2018,24(7):1284-1288.
CHEN Dongmei, LIU Xiaowei. Research progress in the relationship between insulin resistance and preg-

nancy outcomes[J]. Medical Recapitulate, 2018, 24(7):1284-1288.

- [2] 李雪姣,陈淑琴. 糖化血红蛋白联合空腹血糖检测在妊娠期糖尿病诊断中的应用价值[J]. 国际妇产科学杂志,2018,45(3):267-271.
LI Xuejiao, CHEN Shuqin. The application value of glycosylated hemoglobin level combined with fasting blood glucose in diagnosis of gestational diabetes mellitus[J]. J Int Obstet Gynecol, 2018, 45(3): 267-271.
- [3] JENCIA Wong, 邢玉微,许樟荣. 妊娠糖尿病早期识别的必要性[J]. 临床荟萃,2017,32(8):661-664.
JENCIA W, XING Yuwei, XU Zhangrong. Necessity to recognize early gestational diabetes mellitus[J]. Clinical Focus, 2017, 32(8): 661-664.
- [4] 王欣蓉. 妊娠早期空腹血糖测定结果回顾性分析[J]. 检验医学与临床,2014,11(11):1517-1518.
WANG Xinrong. Analyze of early pregnancy fasting blood glucose[J]. Lab Med Clin, 2014, 11(11): 1517-1518.
- [5] 王晓梅,王晓伶,卜淑娜. 高龄孕产妇孕早期妊娠糖尿病的危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志,2018,26(6):455-458.
WANG Xiaomei, WANG Xiaoling, BU Shuna. Risk factors for gestational diabetes mellitus in advanced maternal age at the early stage of pregnancy[J]. Chin J Diabetes, 2018, 26(6): 455-458.
- [6] 刘然. 体质指数与血清 C 反应蛋白和糖化血红蛋白在妊娠期糖尿病诊断中的意义[J]. 现代检验医学杂志,2018,33(5):49-52.
LIU Ran. Diagnostic significance of BMI, serum CRP and HbA1c in gestational diabetes mellitus[J]. J Mod Lab Med, 2018, 33(5): 49-52.
- [7] 朱丽莎,陈儒香,何平. 孕早期孕妇妊娠相关血浆蛋白 A 与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 广东医学,2017,38(15):2339-2341.
ZHU Lisha, CHEN Ruxiang, HE Ping. Corelation between pregnancy-associated plasma protein-A in the early pregnancy and gestational diabetes[J]. Guangdong Medical Journal, 2017, 38(15): 2339-2341.
- [8] XIAO Di, WANG Chenhong, XU Yanbin, et al. Gestational diabetes mellitus and first trimester pregnancy-associated plasma protein A: A case-control study in a Chinese population[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2018, 9(1): 204-210.
- [9] FARINA A, EKLUND E, BERNABINI D, et al. A first-trimester biomarker panel for predicting the development of gestational diabetes[J]. Reproductive Sciences, 2017, 24(6): 954-959.

收稿日期:2019-02-20

修回日期:2019-04-01