

孕妇葡萄糖耐量和血清胰岛素及C-肽释放水平检测对妊娠糖尿病的诊断研究

任丽芬¹, 张志平¹, 徐蓓¹, 陈建康¹, 黄晓燕²

(1. 空军军医大学西京医院检验科, 西安 710032; 2. 陕西省人民医院中心实验室, 西安 710068)

摘要: **目的** 研究孕妇葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)、胰岛素、C-肽释放曲线特点, 探讨其对妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的诊断价值。**方法** 选取2017年12月~2019年6月在西京医院进行产前检查的孕妇420例, 平均年龄 30.6 ± 4.5 岁, 根据OGTT测定结果将妊娠妇女分为妊娠糖尿病(GDM)组55例, 正常妊娠者(对照组)365例。分析各组OGTT、胰岛素和C-肽释放曲线特点, 比较各组胰岛素抵抗和胰岛分泌功能情况。**结果** ① GDM组空腹、1h和2h血糖水平高于对照组($t=5.599, 19.253, 5.486$, 均 $P<0.05$), 3h血糖水平与对照组比较, 差异无统计学意义($t=1.543, P>0.05$); GDM组和对照组空腹胰岛素、C肽水平比较差异无统计学意义($t=1.698, 2.12$, 均 $P>0.05$), 1h, 2h和3h胰岛素和C肽水平高于对照组($t=2.662\sim 6.909$, 均 $P<0.05$)。胰岛素抵抗程度(HOMA-IR) GDM组高于对照组($t=2.2, P<0.05$); 胰岛分泌功能(HOMA- β) GDM组低于对照组($t=2.235, P<0.05$)。② 约17.8%的孕妇葡萄糖耐量曲线、胰岛素释放曲线及C肽释放曲线呈“N字型”, 3h血糖、胰岛素及C肽未恢复至正常水平。③ GDM孕妇胰岛素、C肽释放出现峰值延迟。**结论** OGTT正常孕妇中有部分存在N字形双峰, 胰岛素和C肽峰值后移, 表明存在胰岛功能受损; GDM孕妇较正常孕妇胰岛素抵抗更严重, 同时有胰岛 β 细胞功能受损。

关键词: 孕妇; 葡萄糖耐量; 胰岛素; C肽; 胰岛素抵抗

中图分类号: R714.256; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)06-167-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.041

Study on Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus by Detection of Glucose Tolerance, Serum Insulin and C-peptide Release Levels in Pregnant Women

REN Li-fen¹, ZHANG Zhi-ping¹, XU Bei¹, CHEN Jian-kang¹, HUANG Xiao-yan²

(1. Department of Clinical Laboratory, Xijing Hospital Affiliated to the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 2. Central Laboratory of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To observe the characteristics of glucose tolerance(OGTT), insulin and C-peptide(C-P) release curves of pregnant women, and explore the clinical value in the diagnosis of the gestational diabetes mellitus(GDM). **Methods** A total of 420 pregnant women with an average age (30.6 ± 4.5) who underwent prenatal examination at Xijing Hospital from December 2017 to June 2019 were recruited. Based on the OGTT measurement results, the included pregnant women were divided into gestational diabetes mellitus(GDM) group (55), and control group(365). The insulin resistance, insulin secretion of cell and the insulin and C-P release were compared among the three groups. **Results** ① The level of the fasting blood glucose, 1 hour and 2 hour glucose of group GDM were higher than the normal group($t=5.599, 19.253, 5.486$, all $P<0.05$), and there was no statistical difference between 3 hour glucose levels of GDM and normal group ($t=1.543, P>0.05$). The level of 1 hour, 2 hour and 3 hour INS and C-P of group GDM were higher than the normal group($t=2.662\sim 6.909$, all $P<0.05$), and there was no statistical difference between 1 hour INS and C-P levels of GDM and normal group ($t=1.698, 2.12$, all $P>0.05$). The insulin resistance(HOMA-IR) of women in GDM group was higher than the normal group($t=2.2, P<0.05$). Insulin secretion of cell (HOMA- β) of women in GDM group was lower than the normal group($t=2.235, P>0.05$). ② About 17.8% of pregnant women's glucose tolerance curve, insulin release and C-peptide release curve were "N-shape", 3 hour glucose, insulin and C-peptide levels were not return to normal level. ③ Delayed peak of insulin release and C-P release was found in GDM patients. **Conclusion** There were some N-shaped double peaks in normal pregnant women, delayed peak of insulin release and C-P release is one of the proof of β -cell dysfunction caused in normal pregnant women. The insulin resistance in GDM pregnant women were more severe than normal OGTT pregnant women, and there is dysfunction of islet β cells.

Keywords: pregnant women; glucose tolerance test; insulin; C-peptide; insulin resistance

作者简介: 任丽芬(1982-), 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 主要从事临床检验及内分泌相关疾病研究, E-mail: renlifeng2004@163.com。

通讯作者: 黄晓燕, 女, 硕士, 研究方向: 胃癌早期诊断及干细胞治疗, E-mail: huangxy08@163.com。

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期最常见的并发症之一, 其发病率呈明显升高趋势^[1]。GDM 对母婴的健康及生命安全都会有一定的威胁, 因此为保证母婴健康, 应及时发现并接受治疗。为保证临床诊断的准确性, 在 GDM 的筛查诊治中, 葡萄糖耐量、胰岛素、C 肽释放是常用检测项目^[2]。对血中 C 肽、胰岛素浓度进行检测, 能够了解胰岛 β 细胞贮备功能。由于 C 肽的抗干扰性和稳定性, 还能弥补测定胰岛素的不足。本次研究回顾性分析我院门诊 420 例孕妇的临床资料, 分析葡萄糖耐量 (oral glucose tolerance test, OGTT)、胰岛素、C-肽释放曲线特点, 探讨其对 GDM 的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 12 月~2019 年 6 月在空军军医大学西京医院进行产前检查的孕妇 420 例, 根据 OGTT 测定结果将妊娠妇女分为 GDM 组 55 例, 平均年龄 31.2 ± 4.8 岁, 平均孕周 25.2 ± 3.1 周; 正常妊娠者 (对照组) 365 例, 平均年龄 30.3 ± 4.4 岁, 平均孕周 24.3 ± 1.9 周。所有研究对象及其家属均知情并签署知情同意书。纳入标准: ①妊娠期糖尿病患者和正常妊娠妇女自早孕期 (8~12 周) 在我院首次孕检和建档, 资料齐全。②孕 24~28 周行 75g OGTT 试验, 均符合第九版《妇产科学》中妊娠期糖尿病诊断标准, 空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L、1h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L、2h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L, 满足上述任何一项即诊断为 GDM。排除标准: ①存在急慢性感染性疾病、肿瘤、心血管疾病者; ②既往存在糖耐量异常; ③严重肝肾功能障碍者, 并发精神智力障碍者。

1.2 仪器与试剂 血糖检测采用日立 7170 全自动生化分析仪及四川迈克葡萄糖试剂。胰岛素、C-肽的检测采用国产仪器 MAGLUMI 4000Plus 测定 (化学发光法), 试剂为配套试剂。

1.3 方法 OGTT 前禁食至少 8h, 要求孕妇在本实验 3 天前维持正常饮食。受检当日清晨空腹采血, 采血期间禁止剧烈运动、吸烟、吃口香糖。75g 葡萄糖粉溶于 250~300 ml 水中, 嘱咐孕妇 5min 内饮完, 分别取空腹、服糖后 1h, 2h, 3h 静脉血 3ml (从开始饮用葡萄糖水开始计时), 进行各时间点血糖 (FPG, PG1, PG2, PG3)、胰岛素 (FIns, 1hIns, 2hIns, hIns) 及 C-肽水平 (FC-P, 1hC-P, 2hC-P, 3hC-P) 的检测。

计算指标: 应用稳态模型评估法 (HOMA) 评价胰岛素抵抗性和胰岛 β 细胞功能。稳态模型胰岛素抵抗指数 ($HOMA-IR = FINS \times FPG / 22.5$)^[3-4] 反映胰岛素抵抗, 数值越大, 表明外周组织对胰岛素越

不敏感。胰岛分泌功能指数 ($HOMA-\beta = 20 \times FINS / FPG - 3.5$)^[5] 反映胰岛素分泌能力, 数值越大表明胰腺胰岛素分泌能力越强。

1.4 统计学分析: 采用统计学软件 SPSS17.0 及 Excel 对数据进行统计处理, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。当 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患病率 420 例妊娠期孕妇通过 75g 口服葡萄糖耐量试验诊断为妊娠糖尿病的有 55 例, 检出率为 13.1%。

2.2 GDM 组和对照组糖耐量曲线特点 见表 1。GDM 组空腹血糖、1h, 2h 血糖水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。GDM 组 3h 与对照组 3h 血糖水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。糖耐量曲线特点: ①对照组: 300 例 (82.2%, 300/365) 服糖后 0.5~1h 出现峰值, 1~2 h 峰值开始下降, 2h 血糖 ≤ 7.6 mmol/L, 其中 190 例 (63.3%) 在 3h 下降至 3~5 mmol/L, 66 例 (21.7%) 在 3h 下降至 5.1~6 mmol/L; 65 (17.8%) 例糖耐量曲线呈 “N 字型”, 有两个峰值, 第一个峰值出现在 0.5~1h, 第二个峰值出现在 3h, 其中 40 例 (61.5%) 在 3h 升高至 5~6.7 mmol/L, 12 例 (18.5%) 在 3h 上升至 6.8~8.5 mmol/L。还有 13 例 (20.0%) 孕妇 3h 血糖值约 4~5 mmol/L。② GDM 组: 55 例峰值出现在 0.5~1h, 峰值波动在 10.0~13.0 mmol/L, 其中 72% GDM 孕妇 2h 血糖值在 7~10 mmol/L。

表1 两组孕妇空腹血糖及服糖后 1, 2, 3h 血糖水平 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

项目	对照组 (n=365)	GDM 组 (n=55)	t	P
FPG	4.3 \pm 0.4	5.0 \pm 0.8	5.599	<0.05
PG1	7.1 \pm 1.4	11.3 \pm 1.3	19.253	<0.05
PG2	5.9 \pm 1.1	8.9 \pm 3.7	5.486	<0.05
PG3	4.5 \pm 1.1	5.3 \pm 3.5	1.543	>0.05

2.3 GDM 组和对照组胰岛素释放曲线特点 见表 2。GDM 组和对照组空腹胰岛素水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 1h, 2h, 3h 胰岛素水平孕妇组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

胰岛素释放曲线特点: ①对照组孕妇胰岛素释放曲线出现两种趋势, 80% 孕妇胰岛素峰值出现在糖负荷后 0.5~1h, 其中 70% 的孕妇胰岛素峰值为空腹水平的 3~9 倍, 14.9% 的孕妇胰岛素峰值为空腹水平的 9~12 倍, 于 3h 恢复至接近空腹水平; 20% 孕妇呈现 “N 字型曲线”, 胰岛素空腹值略高于正常型, 峰值低于正常型, 出现在 0.5~1h, 32% 的孕妇胰岛素水平为空腹水平的 4~6 倍, 38% 的为

6~9倍, 2~3h出现不适当高水平。②GDM组孕妇空腹胰岛素升高, 曲线基线上移, 峰值出现在2h左右。60%峰值为基础值的5~10倍。

表2 两组孕妇空腹及服糖后1, 2, 3h胰岛素水平 ($\bar{x} \pm s$, mIU/L)

项目	对照组(n=365)	GDM组(n=55)	t	P
Fins	9.0 ± 3.2	14.1 ± 20.4	1.698	>0.05
1h Ins	55.4 ± 31.7	77.8 ± 42.3	4.251	<0.05
2h Ins	50.0 ± 26.4	83.8 ± 45.8	4.898	<0.05
3h Ins	22.2 ± 16.7	30.2 ± 30.4	2.662	<0.05

2.4 GDM组和对照组C肽释放曲线特点 见表3。GDM组与对照组空腹C肽水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), GDM组孕妇1h, 2h, 3h C肽水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

C肽释放曲线特点: 根据C肽基础值及餐后峰值和分泌时相, C肽释放曲线有三种类型: ①对照组中大部分刺激后高峰出现在0.5h或者1h, 升高幅度为空腹的2~6倍; 少部分呈现“N字型”, 空腹值与其他正常型孕妇无差异, 刺激后出现两个峰值, 餐后3h呈现不正常的高水平, 整个曲线呈双峰状。76%的孕妇餐后峰值为基础值的3~6倍。②GDM组空腹C肽值与正常孕妇相同或略高, 刺激后高峰出现在2h或者3h, 呈现延迟释放, 78%峰值升高幅度为空腹的3~7倍。

表3 两组孕妇空腹及服糖后1, 2, 3h C肽水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

项目	对照组(n=365)	GDM组(n=55)	t	P
FC-P	2.5 ± 1.5	2.9 ± 0.9	2.12	>0.05
1h C-P	9.2 ± 3.5	11.6 ± 3.7	4.355	<0.05
2h C-P	9.2 ± 3.4	13.0 ± 3.5	6.909	<0.05
3h C-P	5.6 ± 3.0	7.2 ± 3.8	3.211	<0.05

2.5 两组孕妇胰岛素抵抗和分泌功能比较 见表4。比较两组胰岛素抵抗和分泌功能, HOMA-IR GDM组高于对照组, HOMA-β 分泌功能 GDM组低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

表4 两组孕妇胰岛素抵抗和分泌功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=365)	GDM组(n=55)	t	P
FPG(mmol/L)	4.3 ± 0.4	5.0 ± 0.8	5.599	<0.05
FIns(mIU/L)	9.0 ± 3.2	14.1 ± 20.4	1.698	>0.05
HOMA-IR	1.73 ± 0.70	3.15 ± 4.37	2.2	<0.05
HOMA-β	250.7 ± 157.5	194.9 ± 141.8	2.235	<0.05

3 讨论

妊娠期并发糖尿病会增加孕期并发妊娠高血压的风险, 增加孕妇产后患2型糖尿病的风险和分娩早产儿和巨大儿的风险^[6], 早期监测预防非常重要。ZHU等^[7]报道, 2012年在我国15家医院分娩的15194例孕妇中, GDM发病率占19.7%。我国各地区报道的GDM发病率存在较大差异。2018年上半年深圳市妇幼保健院筛查GDM患病率为6.54%^[8]。本研究中陕西地区妊娠糖尿病发病率为13.0%, 发病率比较高。17.8%的孕妇糖耐量曲线呈“N”形, 此现象可能与婴儿在母体内消耗血糖有关系, 但具体机制及原因至今未查明^[9], 同时笔者长期在检验工作中了解发现, 这部分孕妇大多空腹喝完糖水后有明显作呕反胃不适感, 部分在试验期间进行过大量运动, 提示应激反应对血糖结果有一定干扰。

本次研究把OGTT, 胰岛素释放试验和C-肽释放试验同时进行, 发现部分孕妇虽然糖耐量各诊断点均在正常范围, 但空腹胰岛素值明显升高, 餐后3h水平未恢复至正常水平, 同时出现胰岛素及C肽峰值的后延, 表明这部分孕妇已存在胰岛素抵抗, 胰岛β细胞功能有一定的下降。女性在妊娠过程中会出现慢性胰岛素抵抗表现, 此种表现多在孕早期出现, 孕中期、晚期更为明显, 若孕期出现慢性胰岛素抵抗则其发生妊娠糖尿病的风险会增加^[10]。可见血糖正常孕妇在孕期进行胰岛素释放和C肽释放试验是非常有必要的。

本研究中GDM组孕妇与对照组比较, 胰岛素释放、C肽释放试验曲线出现峰值增高而且延迟, 同时出现胰岛素抵抗指数明显增高, 胰岛分泌功能指数减低。这和相关报道结论一致^[11], 这表明GDM患者有胰岛素抵抗, 也有胰岛β细胞功能的受损。因此, 最好能同时测定胰岛素及C肽水平, 监测胰岛β细胞功能。

总之, GDM及OGTT正常孕妇中有部分存在胰岛功能受损, 需要结合胰岛素释放、C肽释放试验才能够发现, 从而引起重视, 因此孕妇葡萄糖耐量及血清胰岛素、C-肽释放水平检测对妊娠糖尿病的诊断及治疗监测具有重要价值, 由此可见对孕妇进行OGTT以及胰岛功能的普查非常有必要。

参考文献:

- [1] 张玉婷, 孟海霞. 妊娠期糖尿病流行病学调查[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(99):95-97.
ZHANG Yuting, MENG Haixia. A prevalence survey on gestational diabetes mellitus[J]. World Latest Medicine Information (Continuous Electronic Journal), 2019, 19(99):95-97.

- [2] 黄裕春. 糖尿病患者胰岛素、C肽释放、糖耐量和糖化血红蛋白联合测定分析[J]. 临床医学工程, 2016, 23(2): 175-176.
HUANG Yuchun. Combined detection of insulin, C-peptide release, glucose tolerance and glycated hemoglobin of diabetic patients[J]. Clinical Medical Engineering, 2016, 23(2): 175-176.
- [3] 吕朝晖, 潘长玉, 高妍, 等. 随机、双盲、安慰剂对照评价盐酸吡格列酮并用磺酰脲类药物治2型糖尿病的有效性和安全性[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(10): 826-830.
LÜ Zhaohui, PAN Changyu, GAO Yan, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel and multicenter study to evaluate the safety and efficacy of pioglitazone with sulphonyurea in type 2 diabetic patients[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2011, 50(10): 826-830.
- [4] VILELA B S, ANA CAROLINA J V, ROBERTA SOARES L C, et al. The HOMA- β index closely mirrors the HOMA-IR index in the screening of insulin resistance in the Brazilian metabolic syndrome study (BRAMS)[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0158751.
- [5] KUSUNOKI Y, KATSUNO T, NAKAE R, et al. Insulin resistance and β -cell function influence postprandial blood glucose levels in Japanese patients with gestational diabetes mellitus[J]. Gynecological Endocrinology, 2015, 31(12): 929-933.
- [6] 梁培松, 王结珍, 陈康, 等. 孕早期年龄、BMI和PAPPA水平综合评价对GDM的预测价值[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 133-135.
LIANG Peisong, WANG Jiezhen, CHEN Kang, et al. Predictive value of comprehensive evaluation of early pregnant age, BMI and PAPPA levels to the GDM[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 133-135.
- [7] ZHU Weiwei, YANG Huixia, WANG Chen, et al. High prevalence of gestational diabetes mellitus in Beijing: effect of maternal birth weight and other risk factors[J]. Chinese Medical Journal, 2017, 130(9): 1019-1025.
- [8] 陈翠美. 深圳市妇幼保健院2018年上半年妊娠期糖尿病发病率调查[J]. 医药前沿, 2019, 9(13): 232.
CHEN Cuimei. Investigation of diabetes incidence of pregnant women in child health care hospital of Shenzhen in half of 2018[J]. Journal of Frontiers of Medicine, 2019, 9(13): 232.
- [9] BLATT A J, NAKAMOTO J M, KAUFMAN H W. Gaps in diabetes screening during pregnancy and postpartum[J]. Obstetrics and Gynecology, 2011, 117(1): 61-68.
- [10] 谢君芬. 妊娠期糖尿病发病机制的研究现状[J]. 临床医药文献(电子杂志), 2020, 7(8): 196.
XIE Junfen. The research status of gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical Medical Literature (Electronic Edition), 2020, 7(8): 196.
- [11] 沈文霞. 妊娠期糖尿病与新生儿胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(3): 12-14, 18.
SHEN Wenxia. Correlation between gestational diabetes mellitus and neonatal insulin resistance[J]. China Modern Doctor, 2018, 56(3): 12-14, 18.
- 收稿日期: 2020-05-17
修回日期: 2020-06-08

(上接第51页)

- [10] BLUMENFELD O, HUANG Chenghan. Molecular genetics of the glycophorin gene family, the antigens for MNS blood groups: Multiple gene rearrangements and modulation of splice site usage result in extensive diversification[J]. Human Mutation, 1995, 6(3): 199-209.
- [11] DE ISLA N G, RIQUELME B D, RASIA R J, et al. Quantification of glycophorin A and glycophorin B on normal human RBCs by flow cytometry[J]. Transfusion, 2003, 43(8): 1145-1152.
- [12] VELLIQUETTE R W, HU Zong, LOMAS-FRANCIS C, et al. Novel single-nucleotide change in GYP*A in a person who made an alloantibody to a new high-prevalence MNS antigen called ENEV[J]. Transfusion, 2010, 50(4): 856-860.
- [13] ITO S, KAITO S, MIYAZAKI T, et al. A new antigen SUMI carried on glycophorin A encoded by the GYP*A with c. 91A>C (p. Thr31Pro) belongs to the MNS blood group system[J]. Transfusion, 2020, 60(6): 1287-1293.
- [14] 李志祥, 谢桂岚. MN血型M基因单核苷酸多态性在中国北京汉族人群中分布状态的初步调查[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(2): 224-226.
LI Zhixiang, XIE Guiluan. Primary research on G/T polymorphism in intron 1 of M gene in Chinese Beijing han population[J]. China Journal of Modern Medicine, 2005, 15(2): 224-226.
- [15] PALACAJORNSUK P. Review: molecular basis of MNS blood group variants[J]. Immunohematology, 2006, 22(4): 171-182.
- [16] KUDO S, FUKUDA M. Identification of a novel human glycophorin, glycophorin E, by isolation of genomic clones and complementary DNA clones utilizing polymerase chain reaction[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1990, 265(2): 1102-1110.
- [17] CARTRON J P, COLIN Y, KUDO S, et al. Molecular genetics of human erythrocyte sialoglycoproteins glycophorins A, B, C, and D[M]. Springer: Boston, MA, USA, 1990: 299-335.
- [18] (英)杰夫·丹尼尔(Geoff Daniels). 人类血型[M]. 2版. 朱自严译. 北京: 科学出版社, 2007: 117-207.
DANIELS G. Human Blood Groups[M]. 2th ed. Translated by ZHU Ziyuan. Beijing: Science Press, 2007: 117-207.
- [19] HASSAN S N, PONNURAJ K A, MOHAMAD S, et al. Molecular detection of glycophorins a and B variant phenotypes and their clinical relevance[J]. Transfusion Medicine Reviews, 2019, 33(2): 118-124.
- 收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2020-06-01