

连南瑶族县孕妇血清胎球蛋白-A水平与妊娠结局的关系

刘珍珍¹, 刘一鸣², 李琼¹, 李筠³, 李丽², 孙慧琳^{4*}

(1.广东药学院, 广东广州 510006; 2.核医学科; 3.妇产科; 4.内分泌科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】探讨妊娠早中期妇女血清胎球蛋白-A(AHSG)是否可预测晚期血糖水平而影响妊娠结局,以期构建新的妊娠糖尿病及其妊娠结局预测体系,并试图分析其民族差异性。【方法】对776例孕周为38~41孕妇做回顾性分析,并按照民族分汉族组、瑶族组,初步分析孕晚期血糖水平与妊娠结局的关系。对每位参与本研究的孕妇进行空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、BMI等检测,录入基本信息及妊娠结局情况,建立数据库。其中有90例妊娠早中期(孕周7~22W)孕妇检测了血清AHSG水平,因16例未追踪到妊娠结局,只有74例入组,分析妊娠早中期血清AHSG、孕晚期血糖水平及妊娠结局三者之间的关系,并探讨其民族差异性。【结果】分娩前空腹血糖升高可导致妊娠结局异常($P < 0.05$),汉族组和瑶族组不存在民族差异性($P > 0.05$);标化后AHSG水平与妊娠结局显著相关($r = -0.283, P = 0.014$),而与分娩前FBG无关。【结论】高血糖可致不良妊娠结局,与民族无关,而AHSG水平与妊娠结局呈负相关,与分娩前FBG不相关,因此尚不能得出AHSG通过改变晚期血糖水平而影响妊娠结局的结论。而孕期AHSG可能有望作为妊娠结局的一项早期预测指标,为早期预防不良妊娠结局做指导。

关键词: AHSG; 妊娠结局; 孕晚期血糖; 民族差异

中图分类号: R714 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2013)02-0311-05

Relationship between Serum AHSG Level and Pregnancy Outcome in Liannan Yao Autonomous County Pregnant Women

LIU Zhen-zhen¹, LIU Yi-ming², LI Qiong¹, LI Yun³, LI Li², SUN Hui-lin^{4*}

(1. Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou 510006, China; 2. Department of Nuclear Medicine; 3. Department of Obstetrics and Gynecology; 4. Department of Endocrinology; The First Affiliated Hospital, Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To explore if the serum AHSG level of women during early and mid gestation can anticipate the level of blood glucose in the late trimester pregnancy and make the pregnancy outcome abnormal, then a forecast system of gestational diabetes mellitus and complications can be established, at the same time, the national differences will be discussed. 【Methods】 Retrospective study was used for the 776 women (gestational weeks: 38-41) who were divided into two groups according to the nationality. The relationship between the blood glucose in the late trimester pregnancy and the pregnancy outcome was investigated firstly. Database were established which included the following fundamental states: age, nationality, FBG, HbA1c, pregnancy outcome, and BMI. Ninety samples (7-22 weeks) were detected the serum AHSG level. Enzyme-linked immunosorbent assay was used in the detection. The pregnant outcomes of 16 samples were not available, 74 were absorbed in the terminal study, the association among the serum AHSG level, blood glucose and the pregnancy outcome were analyzed, the ethnic differences would also be discussed. 【Results】 The high level FBG before the pregnant can result in adverse pregnancy outcomes ($P < 0.05$), the AHSG level correlated significantly with pregnancy outcome ($r = -0.238, P = 0.014$). However, there was no ethnic differences between them. 【Conclusion】 Adverse pregnancy outcomes can be induced by high level glucose, there was no ethnic differences, the AHSG level correlated significantly with pregnancy outcome but not with FBG, so we cannot draw a conclusion that the AHSG can result in Adverse pregnancy outcomes by changing the glucose level. However, AHSG can be used as a forecast factor of pregnant outcome.

Key words: serum AHSG; pregnancy outcome; blood glucose in the late trimester pregnancy; ethnic differences

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(2): 311-315]

收稿日期: 2012-10-08

基金项目: 2010年广东省计生委课题(2010245); 清远市科技计划立项(2011B011112043)

作者简介: 刘珍珍, 硕士研究生, E-mail: yidouer1988@hotmail.com; * 通信作者: 孙慧琳, 硕士生导师, E-mail: sun-hui-lin@126.com

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 特指在妊娠期发生或首次发现的糖尿病或糖耐量异常,通常发生于妊娠中晚期^[1],是妊娠期常见病且可致严重并发症。国内外研究表明,不论孕妇是否为糖尿病患者,其血糖水平越高,新生儿健康风险就越高。孕期血糖控制满意,可有效减少母、儿并发症。人胎球蛋白 A 即 $\alpha 2$ -HS-糖蛋白 (alpha2-heremans schmid glycoprotein, AHSG), 又名 fetuin-A, 是一种主要由肝脏合成的蛋白, 妊娠时胎盘亦可少量分泌^[2], 其可结合在脂肪及肌肉组织的胰岛素受体位点上抑制胰岛素受体酪氨酸激酶活性并且在体内均可阻止胰岛素受体的自身磷酸化^[3]。2008 年首次由美国科学家提出其或许可作为糖尿病早期预防的“警报器”, 之后国内外很多研究均证实, AHSG 可能参与机体的胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 及糖脂代谢紊乱, 而以上这些与 GDM 发病密切相关。既往对 AHSG 的研究着重强调其对 IR 的影响, 而本研究首次试图探讨 AHSG 是否通过影响孕妇晚期血糖水平而导致不良妊娠结局, 并首次以瑶族地区孕妇作为研究对象, 不仅可了解汉、瑶民族差异性, 且对瑶族妇女的优生优育工作具有重要意义。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

纳入对象: 连南瑶族自治县人民医院住院部临产期符合标准 (排除糖尿病合并妊娠者、有基础疾病影响实验结果者、依从性差失访者、资料不全面者等) 的单胎孕妇共 776 例, 其中汉族 348 例, 瑶族 428 例, 年龄 16 ~ 41 岁, 中位数年龄 26 岁, 孕次 0 ~ 4 次, 孕周 38 ~ 41 (汉族年龄: 16 ~ 40 岁, 中位数年龄 26 岁, 孕次 0 ~ 4 次; 瑶族年龄: 16 ~ 41 岁, 中位数年龄 26 岁, 孕次 0 ~ 4 次)。经 χ^2 检验, 两组样本年龄、孕次及其 BMI 值均无差异 ($P > 0.05$)。本研究中汉族和瑶族定义为: 至少有 1 代直系亲属 (如父母和外祖父母) 与研究对象的民族相同。

1.2 方 法

将连南县人民医院住院部临产期孕周为 38 ~ 41 w 符合标准的孕妇共 776 例, 分为汉族组 (348

例) 和瑶族组 (428 例), 记录其 FBG、HbA1c、妊娠结局状况及其基本信息, 搜集 90 例做 AHSG 检测的孕妇资料, 记录同上的数据, 建立数据库, 因资料缺失、失访等原因, 最终纳入 74 例, 研究 AHSG 水平与 FBG 关系, 探讨其与妊娠结局的相关性。其中 FBG 采用葡萄糖氧化酶法经魅力 2000 生化仪检测, HbA1c 利用离子交换高效液相色谱 (HPLC) 原理经 BIO RAD D-10 仪器检测, AHSG 测定采用上海蓝基生物科技有限公司的人胎球蛋白 A (FETU-A) 酶联免疫吸附测定试剂盒, 敏感度: 1.0 ng/mL。

1.3 选择切点

2010 年中国 2 型糖尿病防治指南指出: 妊娠期血糖检测目标是空腹或睡前血糖 3.3 ~ 5.3 mmol/L; HbA1c 尽可能控制在 6.0% 以下。另有文献报道, 正常孕妇 FBG 水平低于全国临床检验操作规程的非孕妇正常人群 FBG 值 3.89 ~ 6.11 mmol/L, 为 3.6 ~ 5.3 mmol/L。本研究中我们将 $FBG \geq 5.3$ mmol/L 者视为异常, $HbA1c \geq 6.0\%$ 者视为异常。对于 AHSG 既往研究或者指南中并未给出其正常值, 本研究首次以 74 例孕妇的 AHSG 的平均值为切点, 大于平均值者为 AHSG 升高组, 以分析 AHSG 与妊娠结局的关系。妊娠结局异常包括: 胎膜早破、胎儿窘迫、巨大儿、低体重儿、新生儿呼吸窘迫综合征、产后出血、新生儿高胆红素血症、羊水过多、羊水过少、子痫前期、新生儿窒息、剖宫产等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析, 计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 率的比较采用 χ^2 检验, 相关性采用 pearson 相关性分析, 组间差异采用 one-way ANVOA 分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 汉族组和瑶族组血糖和妊娠结局

2.1.1 汉族组和瑶族组 FBG 情况 汉族组中, FBG 正常者 230 例, 占 66.1%, 异常者 118 例 (33.9%); 瑶族组中 FBG 正常者 287 例 (67.1%), 异常者 141 例 (32.9%)。两组中, FBG 值无差异 ($P = 0.777$)。

2.1.2 汉族组和瑶族组 HbA1c 情况 汉族组中, HbA1c 正常者 137 例 (69.9%), 异常者 59 例 (30.1%); 瑶族组中 HbA1c 正常者 160 例 (58.0%), 异常者 116 例, 占 42%。两组中, HbA1c 差异有显著统计学意义 ($P = 0.008$)。

2.2 FBG、HbA1c 正常组和异常组血糖和妊娠结局

2.2.1 FBG 正常和异常组妊娠结局情况 FBG 正常组中, 妊娠结局正常者 363 例 (70.1%), 异常者 155 例 (29.9%); FBG 异常组中, 妊娠结局正常者 75 例 (29.1%), 异常者 183 例 (70.9%)。两组中, 妊娠结局差异具有显著统计学意义 ($P = 0.000$)。

2.2.2 HbA1c 正常和异常组妊娠结局情况 HbA1c 正常组中, 妊娠结局正常者 204 例 (68.9%), 异常者 92 例 (31.1%); HbA1c 异常组中, 妊娠结局正常者 99 例 (56.3%), 异常者 77 例 (43.7%)。两组中, 妊娠结局差异具有显著统计学意义 ($P = 0.006$)。

2.3 妊娠期血糖、AHSG 及妊娠结局情况

2.3.1 妊娠早中期各孕周 AHSG 水平情况 经 ANOVA 分析, 不同孕周间 AHSG 水平的差异具有显著性意义 ($P = 0.001$), AHSG 水平随孕周增加呈上升趋势 (图 1)。

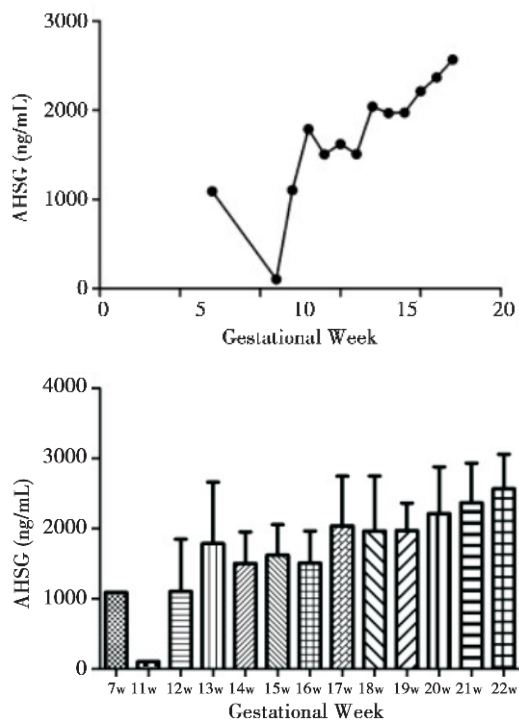


图 1 妊娠期 AHSG 水平随孕周变化情况

Fig.1 AHSG populations during the gestation period

2.3.2 血糖水平、AHSG 水平及妊娠结局相关性

将 AHSG 值进行标准化, 以去除 BMI 及孕周的影响, $P < 0.05$ 具统计学意义 (表 1)。

表 1 各指标相关性分析

Table 1 Correlation analysis among every indexes

Index	AHSG		Pregnancy outcomes		Nation		Age		FBG	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
AHSG	-	-	-0.283	0.014	0.133	0.260	-0.042	0.720	-0.101	0.394
Outcomes	-	-	-	-	-0.074	0.532	0.093	0.430	0.234	0.045

2.3.3 AHSG 与妊娠结局的相关性 设置控制变量 FBG, 探索 AHSG 与妊娠结局的相关性, 两者显著相关 ($r = -0.269, P = 0.022$)。

2.4 AHSG 升高组与对照组的 FBG 及妊娠结局情况

2.4.1 胎球蛋白 A 升高组与对照组 FBG 本组首次以 AHSG 平均值为切点分组, 两组 FBG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 2 AHSG 与 FBG 关系情况 (例)

Table 2 Relationship between AHSG and FBG (n)

AHSG	FBG			χ^2	P
	Normal	Abnormal	Total		
Normal	28	30	58	0.015	0.903
Abnormal	8	8	16		
Total	36	38	74		

2.4.2 AHSG 升高组与对照组妊娠结局 两组妊娠结局构成的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 AHSG 与妊娠结局关系情况 (例)

Table 3 Relationship between AHSG and pregnant outcome (n)

AHSG	Pregnant outcomes			χ^2	P
	Normal	Abnormal	Total		
Normal	20	32	52	7.266	0.007
Abnormal	16	6	22		
Total	36	38	74		

3 讨论

3.1 AHSG 水平与孕晚期血糖水平及妊娠结局的关系

AHSG 是抗胰岛素物质,其在调控胰岛素敏感性、餐后血糖处置等方面均发挥重要作用。目前认为 AHSG 可能通过以下机制调节 IR: 肝脏脂肪的堆积导致了 AHSG 的产生增加,进而影响肌肉和肝脏的胰岛素信号^[4]。国外研究显示 AHSG 基因缺失小鼠不易出现胰岛素抵抗;日本男人血浆中升高的 AHSG 水平与 IR 密切相关^[5-6]。Aiyun Song^[7]等的研究表明中国的 2 型糖尿病患者血浆 AHSG 水平明显升高,且血浆 AHSG 高水平是 IR 的独立危险因素。周桂菊^[2]等的研究结果显示, GDM 组孕妇血清 AHSG 值与 FPG 和 HbA1c 均呈显著正相关,且其 AHSG 水平较正常者高^[8]。综上所述, AHSG 可能参与妊娠期妇女的糖代谢过程,且可能通过增加 IR,导致糖耐量异常。然而,国外也有研究提示 2 型糖尿病患者血清 AHSG 水平显著低于正常对照组^[9-10],且 AHSG 水平较低者更易发生糖尿病微血管并发症^[10],证实 AHSG 又可能是一种保护性蛋白。本研究中,孕晚期血糖水平与妊娠结局正相关,而标化后的 AHSG 水平与妊娠结局显著负相关($r = -0.283, P = 0.014$),笔者分析主要可能有以下两方面原因:(1)具有蛋白质修饰作用的非酶糖化作用抵消了 AHSG 对 IR 的影响及其高糖毒性作用;(2)妊娠期肾小球率过滤增加,使得具有血管保护作用的 AHSG 的排泄随之增加,导致微血管病变使妊娠结局发生异常。而 AHSG 的水平与分娩前 FBG 值、民族、年龄无关($P > 0.05$),可见 AHSG 水平的降低或升高会通过某些途径影响妊娠结局,然而我们的缺憾在于本研究样本量不足够多且只有部分病例完成糖化血红蛋白、50GCT 筛查等其他糖代谢指标,无法进行统计,尚不能说明其是通过影响糖代谢的指标来影响妊娠结局的,具体机制有待进一步研究明确。

3.2 孕妇高血糖与胎儿关系

妊娠糖尿病妇女流产、畸胎等并发症与高糖环境下卵母细胞、早期胚胎细胞凋亡密切相关^[11]。

孕妇糖耐量减低和妊娠期糖尿病是产生巨大儿的重要危险因素,主要因为血糖能通过胎盘转运而胰岛素不能,高血糖刺激胎儿胰岛 β 细胞增生,促进葡萄糖转化为糖元,促进蛋白质合成,阻止脂肪分解,导致巨大儿^[12],剖宫产率也随之增加。胎儿娩出后孕母葡萄糖来源突然中断,而新生儿此时血中胰岛素处于高水平,是导致新生儿低血糖发生的原因。孕妇高血糖可降低胎盘对胎儿的血氧供应,胎儿高血糖及高胰岛素血症可致胎儿耗氧量增加,并发妊高征时又加重缺氧,可引起新生儿窒息,胰高血糖素可使肺泡 II 型细胞表面活性物质合成及分泌减少,易出现新生儿呼吸窘迫综合征(ARDS)。本研究中 $FBG \geq 5.3 \text{ mmol/L}$ 样本中,妊娠结局异常者占 70.9%;在 $HbA1c \geq 6.0\%$ 样本中,妊娠结局异常者占 43.7%。经 χ^2 检验,FBG 阳性和阴性组中妊娠结局构成的差异有显著统计学意义 P 值趋于 0;在 $HbA1c$ 正常和异常组中差异同样显著($P = 0.007$)。这一结果与以往文献报道一致,为高血糖增加妊娠异常结局风险提供更有有力佐证。

3.3 AHSG 水平、糖代谢指标及其妊娠结局的民族差异性

本组研究了 AHSG 水平与妊娠期糖代谢指标的关系及两者与妊娠结局关系,同时探讨民族差异性,目前国内外关于以上指标的民族差异性研究甚少。国内研究表明西双版纳地区少数民族的 GDM 发病率更低^[13]。国外最新研究结果显示:哥伦比亚、撒哈拉沙漠以南的非洲居民和非裔美国人的妊娠结局异常与 GDM 的关联性较大,而北非人、中南部亚洲人及中国人较小;中国和菲律宾的妇女 50 g GCT1h 实验超过临界值 11.1 mmol/L 孕妇中比率最高,非裔美国人和高加索人比率最小;在患有 GDM 的亚洲和太平洋岛民的妇女中,妊娠结局存在显著民族差异^[14-16]。连南县瑶族自治县拥有 8 万多瑶族,作为国内外拥有瑶族人数最多的该县在研究地域上占有很大优势。本研究中,汉族与瑶族孕妇的 FBG 升高者相近,可能与两族人在同一个地区长期生活,且多年来保持通婚,生活习惯趋向一致有关,血清 AHSG 水平也与民族无关,而两组 $HbA1c$ 异常的差异有显著统计学意义,鉴于样本例数较少,此结论有待进一步证实。

从研究中我们得知,分娩前空腹血糖升高导致异常分娩,因此妊娠期间积极控制血糖水平十分必要,妊娠期血浆 AHSG 水平与妊娠结局呈显著负相关,但与分娩前 FBG 水平无关,主要因本研究中妊娠期间的糖代谢指标检测不全面,尚不足以说明 AHSG 是否通过影响糖代谢指标而影响妊娠结局的,然而至少我们可构建 AHSG 作为一个新的预测妊娠结局的生化指标,为 GDM 及不良妊娠结局的早期诊断、早期干预、早期治疗奠定基础,促使少数民族地区优生优育工作的顺利进展。

参考文献:

- [1] Cypriak K, Pertynska-Marczewska M, Szymczak W, et al. Overweight and obesity as common risk factors for gestational diabetes mellitus(GDM), perinatal macrosomy in offspring and type-2 diabetes in mothers [J]. *Ptzeł Lek*, 2005, 62(1): 38-41.
- [2] 周桂菊, 丛林, 卞茂红. 妊娠期糖尿病血清胎球蛋白 A 与糖脂代谢的相关性[J]. *中国实用妇科及产科杂志*, 2009, 11(25): 844-846.
Zhou GJ, Cong L, Bian MH. The relationship between the serum level of AHSG and glucose and lipid metabolism[J]. *Chin J Pract Gynec Obstet*, 2009, 11(25): 844-846.
- [3] Mrio K, Emoto M, Araki T, et al. Effects of pioglitazone on serum fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons[J]. *JAMA*, 2008, 300(2): 182-188.
- [4] Norbert S, Anita MH, Harald S, et al. Al-pha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4): 853-857.
- [5] Mathews ST, Rakhade S, Zhou X, et al. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging[M]. *Biochem Biophys Research Comm*, 2006, 350(2): 437-443.
- [6] Ayako I, Yukio I, Takashi O, et al. Serum fetuin-A is an independent marker of insulin resistance in Japanese men[J]. *J Athero Thrombosis*, 2010, 17(9): 925-933.
- [7] Song A, Xu M, Bi Y, et al. Serum fetuin-A associates with type 2 diabetes and insulin resistance in Chinese adults[J]. *PLOS ONE*, 2011, 6(4): e19228.
- [8] Serdar F, Ammon H, Jelena T, et al. Fetuin-A characteristics during and after pregnancy: result from a case control pilot study [J]. *Inter J Endocrinology*, 2012, 12(3): 89673-89676.
- [9] Fethiye OG, Sembol TY, Mustafa T. Serum visfatin and fetuin-A levels and glycemic control in patients with obese type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab J*, 2011, 35(5): 523-528.
- [10] Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(9): 1621-1627.
- [11] 林锬, 林少达. 高血糖对卵母细胞和早期胚胎细胞凋亡的影响[J]. *医学综述*, 2009, 15(19): 2932-2934.
Lin K, Lin SD. The influence of High glucose level to the apoptosis of Oocytes and early embryonic cells[J]. *Med Recapitulate*, 2009, 15(19): 2932-2934.
- [12] 丛德红, 宫美轩. 孕妇血糖水平对妊娠结局的影响 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 17(4): 54-57.
Cong DH, Gong MX. The influence of glucose level of pregnant women to the pregnant outcome[J]. *Chin J Birth Health & Heredity*, 2009, 17(4): 54-57.
- [13] 段沁芳, 仇爱武, 杨建华. 西双版纳地区妊娠糖尿病筛查报告[J]. *云南医药*, 2010, 3(31): 353-355.
Duan QF, Qiu AW, Yang JH. The screening report of GDM in XI SHAUNG BAN NA area[J]. *Med Pharmacy of Yunnan*, 2010, 3(31): 353-355.
- [14] Mocarski M, Savitz DA. Ethnic Differences in the Association Between Gestational Diabetes and Pregnancy Outcome[J]. *Mat Child Health J*, 2012, 16(2): 364-373.
- [15] Pedula KL, Hillier TA, Schmidt MM, et al. Ethnic differences in gestational oral glucose screening in a large US population[J]. *Hn Dis*, 2009, 19(4): 414-419.
- [16] Silva JK, Kaholokula JK, Ratner R, et al. Ethnic differences in perinatal outcome of gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(9): 2058-2063.

(编辑 王晓鹰)