

妊娠期糖尿病患者血清同型半胱氨酸检测及临床意义

李茂宇^{1,2}, 贺晶^{1*}

(1.浙江大学医学院附属妇产科医院产科,浙江 杭州 310006;2.浙江省湖州市妇幼保健院产科,浙江 湖州 313000)

摘要:【目的】研究妊娠期糖尿病患者血清同型半胱氨酸(HCY)水平及临床意义。【方法】以2012年5月至2012年8月期间,湖州市妇幼保健院住院分娩的153例妊娠期糖尿病妇女为观察组,并按血糖控制程度分为A1组和A2组,同时选取同期单胎孕晚期妇女90例为对照组,研究其血清同型半胱氨酸水平以及同型半胱氨酸和妊娠结局的相关性。【结果】结果显示,A2组血清HCY水平(11.98 ± 4.05)较A1组(8.88 ± 2.63)及对照组(8.86 ± 2.48)明显升高($P < 0.01$)。单因素方差分析显示年龄、体质量、产次、孕周、血清HCY、空腹血糖水平等因素影响母婴不良结局的发生,logistic回归分析提示孕周和血清HCY水平是影响妊娠结局发生的独立因素。【结论】血清HCY水平可能与妊娠期糖尿病的发展程度和妊娠结局密切相关,对妊娠期糖尿病妇女监测血HCY比监测单次血糖可能更有助于判断不良结局的发生风险。

关键词: 同型半胱氨酸;妊娠期糖尿病;血糖

中图分类号:R714.256

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2013)03-0461-05

Determination of Plasma Homocysteine in Gestational Diabetes Mellitus and Its Clinical Significance

LI Mao-yu^{1,2}, HE Jing^{1*}

(1.Department of Obstetrics, Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; 2.Department of Obstetrics, Huzhou Maternity & Child Care Hospital, Huzhou 313000, China)

Abstract:【Objective】 To investigate clinical significance of gestational diabetes mellitus (GDM) by detecting the level of homocysteine.【Methods】 A total of 153 cases of GDM gravida were selected as observation group in Huzhou Women's and Children's Hospital from May 2012 to August 2012, and they were divided into group A1 and A2 according to the blood glucose level. 90 cases healthy pregnant women were selected as control group during the same period. Serum homocystein concentration was studied of all the cases, and the correlation between homocysteine and pregnancy outcomes was analyzed.【Results】 The serum HCY level in group A2 (11.98 ± 4.05) was significantly higher than that in group A1 (8.88 ± 2.63) and control group (8.86 ± 2.48) ($P < 0.01$). Univariate analysis showed that age, weight, parity, gestational age, HCY, fasting blood glucose affect the incidence of maternal and infant adverse outcomes of pregnancy. Logistic regression analysis revealed that the gestational age and HCY are independent factors influence the outcome of pregnancy.【Conclusion】 Serum homocysteine level is closely related to the development of gestational diabetes and pregnancy outcome. Monitoring blood HCY may be more help to determine the risk of the occurrence of adverse outcomes of gestational diabetes mellitus than monitoring single blood glucose.

Key words: homocysteine; gestational diabetes mellitus; blood glucose

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2013,34(3):461-465]

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠后首次发现或发病的糖尿病^[1]。它的发病率在亚洲国家的妇女中达到5%~10%,并且逐年增高^[2],并且对母儿造成较大危害。2010年国

际妊娠与糖尿病研究组织(International Association of diabetic pregnancy study group, IADPSG)重新制定了妊娠期糖尿病的诊断标准,扩大了纳入妊娠期糖尿病的诊断范围的人群^[3]。此举引起了广大

收稿日期:2013-02-09

作者简介:李茂宇,副主任医师,硕士研究生,研究方向:围产医学,E-mail:mishidbaihu@163.com; *通信作者:贺晶,教授,E-mail:hej16318@163.com

医务工作者的关注,围绕妊娠期糖尿病的相关研究也日益增多。近年,血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)和各种疾病的密切联系进入学者的视线。同型半胱氨酸作为心血管疾病的独立危险因素已经得到证实^[4],近期有研究发现妊娠期糖尿病患者中血清同型半胱氨酸显著升高^[5]。本文通过大样本的回顾性病例对照研究,探讨血清同型半胱氨酸水平与孕晚期妊娠期糖尿病之间的关系,并探讨血清同型半胱氨酸与妊娠期糖尿病母婴不良结局之间的相关性。

1 材料和方法

1.1 病例资料

取2012年5月至2012年8月,湖州市妇幼保健院1877例住院分娩孕产妇为研究人群。入组标准:①观察组:75g口服葡萄糖耐量试验确诊的妊娠期糖尿病孕妇;②对照组:糖耐量试验正常的孕妇。两组均遵循以下排除标准:3月内有服用影响HCY代谢的药物,如叶酸、B族维生素等;妊娠前合并心血管系统疾病;合并肝肾功能障碍;合并内分泌疾病;无完整产前检查资料者;多胎分娩。共纳入243例,其中观察组153例,对照组90例。

1.2 妊娠期糖尿病的诊断及分级标准

采用2010年IADPSG新制定的妊娠期糖尿病诊断标准^[2]。在妊娠24~28周,行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)。禁食8~14h,查空腹血糖,再口服75g葡萄糖,诊断的切点为:①空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L(92 mg/dL);②1h血糖 ≥ 10 mmol/L(180 mg/dL);③2h血糖 ≥ 8.5 mmol/L(153 mg/dL)。3个切点只要有1个达到即可诊断为妊娠期糖尿病。部分未能按要求行产前检查而错过以上孕周的妇女,在此后首次就诊时予补做OGTT以明确诊断。

参考八年制《妇产科学》第2版^[1]:妊娠期糖尿病根据母体血糖控制情况进一步可以分为A1级和A2级,A1级为空腹血糖 < 5.8 mmol/L,经饮食控制,餐后2h血糖 < 6.7 mmol/L者;A2级为经饮食控制,空腹血糖 ≥ 5.8 mmol/L,餐后2h血糖 ≥ 6.7 mmol/L者。为探讨血HCY与血糖的关系,按照血糖控制程度将病例组再分亚组。对已纳入妊娠期糖尿病组的病例行饮食控制,根据体质量计算每日需要的热量,热量分配:碳水化合物

40%,蛋白质20%,脂肪40%。经过饮食控制后,行血糖检测,以上述血糖分级标准,将妊娠期糖尿病患者对应于A1级和A2级,分为A1组106例和A2组47例。A1组不需加用药物,A2组单纯饮食控制血糖控制不良,需加用胰岛素控制血糖。

1.3 妊娠结局的观察

调阅入组孕产妇健康档案及住院病历,记录不良母婴结局事件。妊娠期糖尿病组及对照组均有羊水过多、妊娠期高血压疾病、早产、巨大儿、新生儿低血糖、新生儿窒息等异常母婴结局的发生。

参考八年制《妇产科学》第2版相关章节:羊水过多的诊断是指:妊娠期间羊水量超过2000 mL者;妊娠期高血压疾病包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期及妊娠合并慢性高血压,根据本次入组时病例选择,已排除妊娠期有慢性高血压者;早产是指妊娠满28周至不满37周间分娩者;巨大儿指胎儿体质量达到或者超过4000 g者;新生儿窒息指出生后1 min阿普加评分在7分或7分以下者。参考第7版《儿科学》标准^[6],不考虑出生体质量、胎龄和生后日龄,将新生儿血糖 < 2.2 mmol/L作为新生儿低血糖的诊断标准。其中妊娠期高血压疾病在妊娠期即可确诊,羊水过多、早产、巨大儿、新生儿低血糖、新生儿窒息等在分娩后确诊。

1.4 血清同型半胱氨酸检测

所有入选者均采用分娩当天血样。计划性终止妊娠者,血样为分娩当天晨空腹静脉血。急诊或提前终止妊娠者,采取临产前静脉血,取静脉血5 mL,肝素抗凝,以美国雅培公司Abbott Aeroset全自动生化仪检测血清同型半胱氨酸指标,试剂由北京九强生物技术有限公司提供,方法为循环酶法。血清同型半胱氨酸的参考值3~12 $\mu\text{mol/L}$ 。HCY ≥ 12.0 $\mu\text{mol/L}$ 为异常。

1.5 统计学方法

应用SPSS 13.0软件进行统计学分析。计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验和方差分析,计数资料用 χ^2 检验,多因素分析采用logistic回归分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠期糖尿病患者和正常对照组临床特征比较

表1 妊娠期糖尿病患者和正常对照组临床特征的比较

Table 1 Comparison of clinical features of gestational diabetes patients and normal controls

	Controls (n = 90)	A1 (n = 107)	A2 (n = 46)	One-Way ANOVA		Pairwise Comparison (P value)		
				F	P	Controls vs A1	Controls vs A2	A1 vs A2
Age/years	25.05 ± 3.86	27.75 ± 4.73	29.13 ± 5.03	15.108	0.000	0.000	0.000	0.084
Mass/kg	70.03 ± 5.94	70.87 ± 5.31	73.58 ± 6.31	5.933	0.003	0.328	0.001	0.007
Gravidity/times	2.07 ± 1.21	2.03 ± 1.12	2.35 ± 1.12	1.300	0.274	0.816	0.181	0.118
Parity/times	0.26 ± 0.53	0.30 ± 0.52	0.52 ± 0.66	3.757	0.025	0.582	0.008	0.023
Gestational age/weeks	38.96 ± 1.13	38.79 ± 1.36	37.39 ± 1.96	20.467	0.00	0.428	0.000	0.000
Birth mass/g	3 397.3 ± 375.0	3 472.6 ± 412.9	3 375.1 ± 788.4	0.871	0.420	0.288	0.804	0.264
HCY/(μmol /L)	8.98 ± 2.44	8.86 ± 2.44	10.95 ± 3.74	10.335	0.000	0.749	0.000	0.000
Fasting blood glucose/(mg/dL)	4.46 ± 0.34	4.52 ± 0.42	4.97 ± 0.88	17.634	0.000	0.355	0.000	0.000
Cases with adverse events/%	0.17 ± 0.38	0.23 ± 0.42	0.52 ± 0.51	10.469	0.000	0.361	0.000	0.000

本研究共纳入 243 例病人, 其中妊娠期糖尿病组 153 例, A1 组 106 例, A2 组 47 例; 正常对照组 90 例。比较 3 组的临床特征, 单因素方差分析, 3 组在孕妇年龄、体质量、产次、孕周、血清 HCY、空腹血糖和不良事件发生率的差异存在统计学意义, P 值均 < 0.05 ; 在孕次和婴儿出生体质量方面无显著性差异, P 值 > 0.05 。3 组间两两比较, 可见 A1、A2 组孕妇年龄均与对照组差异有统计学意义, P 值 < 0.05 ; A2 组的孕妇体重、产次、孕周、血清 HCY、空腹血糖和不良事件发生率与其余两组的差异有统计学意义, P 值均 < 0.05 ; 其余各项的组间差异均无统计学意义, P 值 > 0.05 (表 1)。

2.2 血清同型半胱氨酸的水平与妊娠期糖尿病严重程度的关系

单因素方差分析检验正常对照组和不同程度的妊娠期糖尿病病人中 HCY 水平的差别。结果显示: 正常对照组、A1 组及 A2 组 3 组间均值差异具有统计学意义 (8.86 ± 2.48 vs 8.88 ± 2.63 vs 11.98 ± 4.05 ; $F = 21.292$, P 值 = 0.000)。但两两比较, 正常对照组和 A1 组间 HCY 水平无显著统计学差异 (P 值 = 0.953); A2 组的 HCY 水平显著高于正常对照组, 差异有统计学意义 (P 值 = 0.000)。在妊娠期糖尿病患者内部对比, A2 组的 HCY 水平显著高于 A1 组, 差异有统计学意义 (P 值 = 0.000)。数据显示 HCY 水平主要和血糖控制不佳相关。

2.3 Logistic 回归分析影响母婴不良结局的影响因素

本次入选 243 例妊娠期妇女中共计 65 例发生不良母婴结局事件 91 次, 包括羊水过多 13 例、

表2 妊娠期糖尿病患者和正常对照组 HCY 值的比较

Table 2 Comparison of the HCY level of gestational diabetes patients and normal controls

Groups	HCY level (μmol /L)
Normal controls (n = 90)	8.86 ± 2.48
A1 group (n = 107)	8.88 ± 2.63 ¹⁾
A2 group (n = 46)	11.98 ± 4.05 ¹⁾²⁾

1) compared with control group, $P < 0.01$; 2) compared between group A1 and A2, $P < 0.01$

妊娠期高血压疾病 22 例、早产 18 例、巨大儿 27 例、新生儿低血糖 5 例以及新生儿窒息 6 例。其中妊娠期糖尿病组羊水过多 11 例、妊娠期高血压疾病 17 例、早产 15 例、巨大儿 18 例、新生儿低血糖 4 例以及新生儿窒息 5 例; 对照组羊水过多 2 例、妊娠期高血压疾病 5 例、早产 4 例、巨大儿 6 例、新生儿低血糖 1 例以及新生儿窒息 1 例。

在妊娠期糖尿病患者按 HCY 是否正常分组, 比较不同组别的母婴结局, 结果显示 HCY 异常组各类不良结局事件发生率高于对照组, 但差异无统计学意义。但两组总的不良事件发生率差异有显著统计学差异(表 3)。对可能影响母婴不良结局发生的因素, 年龄、产次、孕周、孕次、孕妇体质量、空腹血糖水平、HCY 值进行 logistic 分析: 采用前进模式, 单因素分析显示年龄、体质量、孕周、HCY 水平及空腹血糖水平影响妊娠期糖尿病患者母婴不良结局的发生。多因素 logistic 分析显示, 孕周和 HCY 是影响母婴不良结局发生的独立因素(表 4)。

表 3 血清 HCY 水平不同组别的妊娠期糖尿病患者母婴结局比较

Table 3 Comparison of pregnancy outcomes for different groups of patients with serum HCY levels [n(%)]

	HCY normal n = 125	HCY abnormal n = 28	P ¹⁾
Polyhydramnios			
Polyhydramnios hypertensive disorders in pregnancy	9(7.2)	3(10.71)	0.676
Premature birth	15(12)	5(17.86)	0.289
Huge children	10(8)	4(14.29)	0.238
Hypoglycemia	15(12)	6(21.43)	0.156
Neonatal asphyxia	2(1.6)	2(7.14)	0.153
Total complications	3(2.4)	3(10.71)	0.075
	51(40.8)	23(78.57)	0.000

1) Probability

3 讨 论

血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是甲硫氨酸代谢的中间产物,它的生理作用是维持体内含硫氨基酸的平衡。HCY 可以通过转硫途径不可逆的形成半胱氨酸和 α -酮丁酸,也可以发生再甲基化重新合成甲硫氨酸^[7]。HCY 是一种血管损伤性氨基酸,在许多研究中都发现它是心血管疾病、糖尿病等发生的危险因素^[4,8-9]。Ubeda 等^[10]通过一项在西班牙的纵向研究发现,在孕中晚期妊娠期糖尿病患者的血清 HCY 水平升高。有研究发现妊娠期糖尿病患者血 HCY 水平明显升高,并与患者血糖、血脂水平密切相关^[11]。此外,在那些 HCY 水平较高的妊娠期糖尿病妇女,其产后有较高的风险发展成为糖尿病^[12]。由此推测,血清 HCY 水平和妊娠期糖尿病的发生发展可能具有相关性。

本次资料的数据显示,妊娠期糖尿病患者的

血清 HCY 水平与正常孕妇相比具有显著差异,并且在妊娠期糖尿病患者中,HCY 水平与患者血糖控制程度呈显著相关。本次研究采用的是 IADPSG 所提供的新妊娠期糖尿病诊断标准,此标准扩大了诊断为妊娠期糖尿病的孕妇的范围,因此达到诊断标准但血糖控制在正常水平的病例比例相对增多。在纳入诊断的人群增多的情况下,仍得出血 HCY 与对照组的显著差异,以及在血糖控制不良的 A2 组的血清 HCY 的显著升高。我们的研究认为,HCY 水平与妊娠期糖尿病的严重程度可能有一定的相关性。

妊娠期糖尿病患者由于胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷诱发血糖升高,而高血糖引起的过度排尿使叶酸、水溶性 B 族维生素丢失,可能引起 HCY 水平上升。Yin 等^[13]发现,高 HCY 可以引起血糖升高和胰岛素敏感性明显下降,有报道 HCY 水平与胰岛素抵抗呈明显的正相关,提示 HCY 可能与胰岛素抵抗、妊娠期糖尿病的发生发展有关^[4]。HCY 通过增加过氧化氢生产,损伤内皮细胞,破坏抗氧化防御系统的影响,促进脂质过氧化反应,以及通过线粒体氧化生产触发细胞凋亡^[14],同时它也通过孤立单核细胞和血小板促进活性氧的产生^[15]。因此,HCY 水平升高可能通过氧化应激使血管内皮损伤、血栓形成、微循环障碍、组织缺氧而形成和加速妊娠期糖尿病血管病变的发生发展。增高的 HCY 也可协同糖尿病中的糖基化终末代谢产物,加剧血管内皮损伤,从而促使糖尿病患者尿微量白蛋白的发生^[16],并且增加不良母儿结局的发生。

本次研究的数据还可以看出,A1 组、A2 组和正常对照组 3 组间通过单因素方差分析,在孕妇年龄、体重、产次、孕周、血清 HCY、空腹血糖和不良事件发生率的差异存在统计学意义。但通过组

表 4 logistic 回归分析影响母婴不良结局的影响因素

Table 4 Logistic regression analysis of the impact of factors that affect maternal and infant adverse outcomes

	B	S.E	Wals	df	Sig.	Exp (B)
Age (years)	0.072	0.040	3.174	1	0.075	1.074
Gravidity (times)	-0.091	0.187	0.234	1	0.629	0.913
Parity (times)	-0.096	0.438	0.048	1	0.827	0.909
Gestational age(weeks)	-0.446	0.108	17.024	1	0.000	0.640
HCY(μ mol /L)	0.229	0.055	17.052	1	0.000	1.257
Fasting blood glucose (mg/dL)	0.428	0.387	1.220	1	0.269	1.534
Mass(kg)	0.012	0.018	0.458	1	0.498	1.012

间两两比较可以发现 A2 组与 A1 组、对照组比较,孕妇体质量、产次、孕周、血清 HCY、空腹血糖和不良事件发生率的有差异,而 A1 组和对照组在这些临床特征上的差异无统计学意义。对妊娠期糖尿病组按照 HCY 水平异常与否再次分组可见,HCY 水平异常者与正常者总的不良事件发生率差异有显著统计学差异。对可能影响母婴不良结局发生的因素,单因素分析显示年龄、体质量、孕周、产次、HCY 水平及空腹血糖水平影响母婴不良结局的发生,多因素 logistic 分析显示,孕周和 HCY 是影响母婴不良结局发生的独立因素。其中分娩孕周决定胎儿的成熟度从而影响婴儿结局已公认。由本研究可见,HCY 作为判断不良结局的预测因子可能优于血糖。鉴于孕期血糖水平常受到饮食、运动、应激、情绪、药物等多种因素影响,单次血糖水平并不能代表妊娠期糖尿病的严重程度,对妊娠期糖尿病妇女监测血 HCY 比监测单次血糖可能更有助于判断不良结局的发生风险。本研究为回顾性对照研究,尚有一些可能影响母婴不良结局的因素未纳入检验范围。因此这一结果尚需要进一步的前瞻性队列研究加以验证。

参考文献:

- [1] 丰有吉,沈铿. 妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2010; 140-143.
Feng YJ, Sheng J. Obstetrics and Gynecology [M]. 2th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010; 140-143.
- [2] Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(5): 569-583.
- [3] Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(3): 676-682.
- [4] Ghassibe-Sabbagh M, Platt DE, Youhanna S, et al. Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and its role in coronary artery disease risk [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222 (1): 180-186.
- [5] Idzior-Waluś B, Cyganek K, Sztefko K, et al. Total plasma homocysteine correlates in women with gestational diabetes [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2008, 78(4): 309-313.
- [6] 沈晓明. 儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008; 136-137.
- [7] Sheng XM. *Pediatrics* [M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008; 136-137.
- [8] Wilson FA, van den Borne JJ, Calder AG, et al. Tissue methionine cycle activity and homocysteine metabolism in female rats: impact of dietary methionine and folate plus choline [J]. *Am J Phys Endo Met*, 2009, 296 (4): E702-713.
- [9] Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk [J]. *J Am Col Card*, 2011, 58(10): 1025-1033.
- [10] Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, et al. Age, homocysteine, and oxidative stress: relation to hypertension and type 2 diabetes mellitus [J]. *J Am Col Nut*, 2010, 29 (1): 1-6.
- [11] Ubeda N, Reyes L, González-Medina A, et al. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: a longitudinal study in Spain [J]. *Nutrition*, 2011, 27 (9): 925-930.
- [12] 罗嘉,李倩晖,卢钺成,等. 妊娠期糖尿病患者血同型半胱氨酸水平及其相关性研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27: 980-982.
Luo J, Li QH, Lu YC. Blood homocysteine level of the patients with gestational diabetes mellitus and correlational study [J]. *Matern Child Health Care China*, 2012, 27: 980-982.
- [13] Cho NH, Lim S, Jang HC, et al. Elevated homocysteine as a risk factor for the development of diabetes in women with a previous history of gestational diabetes mellitus: a 4-year prospective study [J]. *Diabetes care*, 2005, 28 (11): 2750-2755.
- [14] Yin L, Changtao J, Xu G, et al. Homocysteine upregulates resistin production from adipocytes in vivo and in vitro [J]. *Diabetes*, 2008, 57(4): 817-827.
- [15] Vanzin CS, Biancini GB, Sitta A, et al. Experimental evidence of oxidative stress in plasma of homocystinuric patients: a possible role for homocysteine [J]. *Molecular genetics and metabolism*, 2011, 104 (1-2): 112-117.
- [16] Alexandru N, Jardín I, Popov D, et al. Effect of homocysteine on calcium mobilization and platelet function in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Cellul Mol Med*, 2008, 12 (5B): 2015-2026.
- [17] 张春访. 糖尿病肾病患者同型半胱氨酸水平测定 [J]. *内科*, 2010, 5 (3): 263-264.
Zhang CF. Determination of the plasma homocysteine in diabetic nephropathy [J]. *Intern Med China*, 2010, 5 (3): 263-264.