

妊娠糖尿病患者血清同型半胱氨酸 和尿微量白蛋白的水平及其与妊娠结局的关系

王浩哲¹, 刘荣¹, 郭维²

1. 陕西省友谊医院妇产科, 陕西 西安 710068;

2. 陕西省人民医院产科, 陕西 西安 710068

【摘要】 目的 了解妊娠糖尿病(GDM)患者血清同型半胱氨酸(HCY)、尿微量白蛋白(MAU)水平,分析其与妊娠结局的相关性。方法 选择2015年3月至2017年3月陕西省友谊医院产科门诊诊治的30例GDM患者为观察组,选择同期我院妇产保健门诊规律产检的正常妊娠孕妇30例为对照组,检测并比较两组受检者的血清HCY、尿MAU、空腹血糖(FPG)和空腹胰岛素(FINS)水平,观察组患者均随访至妊娠事件终止并统计不良妊娠结局发生情况,分析不同HCY、MAU水平孕妇妊娠结局的差异。结果 观察组和对照组受检者的血清HCY [8.51 (6.01, 10.58) $\mu\text{mol/L}$ vs 11.62 (7.15, 15.69) $\mu\text{mol/L}$]、FPG [5.68 (3.01, 8.92) mmol/L vs 3.95 (3.02, 4.58) mmol/L]、FINS [16.95 (10.25, 22.35) mmol/L vs 12.01 (10.25, 14.35) mmol/L]、尿MAU [25.75 (20.35, 36.58) mg/24 h vs 21.09 (15.02, 26.38) mg/24 h]水平比较,观察组均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);血糖控制达标GDM孕妇血清HCY、尿MAU水平低于血糖控制不达标组[8.36 (7.25, 11.52) $\mu\text{mol/L}$ vs 13.62 (9.62, 17.05) $\mu\text{mol/L}$ 、22.60 (17.32, 28.65) mg/24 h vs 28.04 (21.02, 39.02) mg/24 h],差异均有统计学意义($P<0.05$);HCY正常组孕妇的不良妊娠结局发生率为23.08%,明显低于HCY异常组的64.71%,MAU正常组孕妇的不良妊娠结局发生率为18.18%,明显低于MAU异常组的63.16%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 妊娠糖尿病患者血清HCY、尿MAU水平明显增高,HCY、MAU水平与血糖水平、不良妊娠结局有关。

【关键词】 妊娠糖尿病;同型半胱氨酸;尿微量白蛋白;妊娠结局;妊娠

【中图分类号】 R714.256 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)07-0853-03

Levels of serum homocysteine and urinary microalbumin in patients with gestational diabetes mellitus and their correlation with pregnancy outcome. WANG Hao-zhe¹, LIU Rong¹, GUO Wei². 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shaanxi Friendship Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Obstetrics, Shaanxi People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the levels of serum homocysteine (HCY) and urinary microalbumin (MAU) in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and to analyze their correlation with pregnancy outcome. **Methods** Thirty GDM patients in Department of Obstetrics and Gynecology, Shaanxi Friendship Hospital from March 2015 to March 2017 were selected as the observation group, and 30 normal pregnant women in the same period were selected as the control group. The levels of serum HCY, urinary MAU, fasting blood sugar (FPG), and fasting insulin (FINS) were detected and compared between the two groups. All patients in the observation group were followed up until the end of pregnancy. The incidence of adverse pregnancy outcomes was analyzed and the differences of pregnancy outcomes at different levels of HCY and MAU were analyzed. **Results** Compared with the control group, the observation group had significantly higher HCY, FPG, FINS, urinary MAU ($P<0.05$): HCY: 8.51 (6.01, 10.58) $\mu\text{mol/L}$ vs 11.62 (7.15, 15.69) $\mu\text{mol/L}$; FPG: 5.68 (3.01, 8.92) mmol/L vs 3.95 (3.02, 4.58) mmol/L; FINS: 16.95 (10.25, 22.35) mmol/L vs 12.01 (10.25, 14.35) mmol/L; urinary MAU: 25.75 (20.35, 36.58) mg/24 h vs 21.09 (15.02, 26.38) mg/24 h. The levels of serum HCY and urinary MAU in GDM patients achieving blood glucose control standard were lower than those not achieving blood glucose control standard ($P<0.05$): 8.36 (7.25, 11.52) $\mu\text{mol/L}$ vs 13.62 (9.62, 17.05) $\mu\text{mol/L}$, 22.60 (17.32, 28.65) mg/24 h vs 28.04 (21.02, 39.02) mg/24 h. The incidence of adverse pregnancy outcomes in normal HCY group was lower than that in abnormal HCY group (23.08% vs 64.71%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcomes in normal MAU group was lower than that in abnormal MAU group (18.18% vs 63.16%, $P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum HCY and urinary MAU in patients with gestational diabetes mellitus are significantly increased. The levels of HCY and MAU are related to blood sugar level and adverse pregnancy outcomes.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Homocysteine (HCY); Microalbumin (MAU); Pregnancy outcome; Pregnancy

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM) 发病率较高,且呈增长趋势,妊娠期间血糖过高可导致妊娠期高血压等并发症^[1],严重危害孕产妇、胎儿的健康和生命安全。近期有研究发现血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)在 GDM 患者中有高水平表达且与不良妊娠结局有关^[2]。尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)是早期肾损害的敏感检测指标,相关研究指出 GDM 患者随着妊娠周期增加,MAU 水平逐渐升高,并可引起胎儿宫内窘迫、新生儿窒息等不良妊娠结局^[3]。为此本研究对 30 例 GDM 患者进行血清 HCY、尿 MAU 监测,并随访妊娠结局,以探讨其可能存在的关系,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:经临床诊断为 GDM [GDM 诊断标准^[4]:口服葡萄糖耐量试验(Oral glucose tolerance test, OGTT)空腹 ≥ 5.1 mmol/L, 1 h ≥ 10 mmol/L, 2 h ≥ 8.5 mmol/L];妊娠 16 周以上;在我院规律产检的孕妇;资料完整;排除不配合、随访失联患者。依据以上诊断和筛查标准,选择 2015 年 3 月至 2017 年 3 月陕西省友谊医院产科门诊诊治的 30 例 GDM 患者为观察组,并选择 30 例正常妊娠孕妇为对照组。两组孕妇的年龄、孕前 BMI、孕次、产次等基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》,所有受检者均签署知情同意书。根据观察组患者血糖控制水平将其分为两组,即血糖控制达标组(A 组)12 例,静脉血浆空腹血糖(FPG) <5.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖 <6.7 mmol/L;血糖控制不达标组(B 组)18 例, FPG ≥ 5.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖 >6.7 mmol/L。根据 HCY 水平将观察组患者分为两组,即 HCY 正常组 13 例, HCY 异常组 17 例。根据 MAU 检测结果将患者分为 MAU 正常组 11 例(24 h 尿蛋白 <30 mg), MAU 异常组 19 例(24 h 尿蛋白 >30 mg)。

表 2 两组孕妇的 HCY、MAU、FPG、FINS 水平比较[MD (P_{25}, P_{75})]

组别	例数	HCY ($\mu\text{mol/L}$)	MAU (mg/24 h)	FPG (mmol/L)	FINS (mmol/L)
观察组	30	8.51 (6.01, 10.58)	25.75 (20.35, 36.58)	5.68 (3.01, 8.92)	16.95 (10.25, 22.35)
对照组	30	11.62 (7.15, 15.69)	21.09 (15.02, 26.38)	3.95 (3.02, 4.58)	12.01 (10.25, 14.35)
Z 值		3.266	2.716	5.038	4.142
P 值		0.002	0.009	0.000	0.000

2.2 不同糖代谢水平 GDM 患者的 HCY、MAU 水平比较 GDM 孕妇 A 组患者的血清 HCY、尿 MAU 水平均低于 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 不同 HCY 水平 GDM 患者的妊娠结局比较 HCY 正常组不良妊娠结局发生率低于 HCY 异常组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.4 不同 MAU 水平 GDM 患者的妊娠结局比

表 1 观察组和对照组孕妇的基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕前 BMI (kg/m^2)	孕次	产次
观察组	30	30.25 \pm 5.01	23.51 \pm 2.05	2.35 \pm 0.84	3.95 \pm 1.57
对照组	30	31.45 \pm 5.31	22.51 \pm 2.67	2.19 \pm 0.62	3.68 \pm 1.55
t 值		1.365	1.032	0.841	1.42
P 值		0.075	0.081	0.267	0.069

1.2 检测方法 入组后,两组孕妇均采集清晨空腹静脉血 3~5 mL, TGI-16 型高速离心机(上海医用分析仪器厂) 3 000 r/min 离心 15 min,取上层液,保存于 -20°C 低温冰箱(日本三洋电器股份有限公司)待检, 2 h 内完成各项检测。同时留取受试者 07:00 后至次日晨 07:00 的尿液,留尿期间避免剧烈运动,以 1.0~2.0 mL/100 mL 尿液的比例加入甲苯,混匀后留取 100 mL 尿液于干净容器送检。美国拜耳 Centaur 全自动化学发光免疫分析仪测定 FPG 和空腹胰岛素(FINS)。HCY 采用循环酶法检测,试剂为美国 Ortho-Clinical Diagnostics, Inc 产品,仪器日立 HITACHI 7600-020 生化分析仪,血清 HCY 正常值 3~12 $\mu\text{mol/L}$, HCY ≥ 12.0 $\mu\text{mol/L}$ 为异常。MAU 的测定采用乳胶增强免疫比浊法,试剂盒购自宁波瑞源生物有限公司。

1.3 观察指标 GDM 孕妇均跟踪随访至分娩或妊娠事件终止,记录不良母婴结局发生情况,包括羊水异常、早产、胎儿宫内发育迟缓、新生儿窒息、妊娠期高血压病、早产、巨大儿、新生儿低血糖等。

1.4 统计学方法 应用 SPSS25.0 统计软件进行数据统计分析, HCY、MAU、FPG、FINS 均不符合正态分布,采用中位数(四分位间距) MD (P_{25}, P_{75})描述,采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇的血清 HCY、尿 MAU 水平比较 观察组孕妇的血清 HCY、FPG、FINS、尿 MAU 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

较 MAU 正常组患者的不良妊娠结局发生率均低于 MAU 异常组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 3 不同糖代谢水平 GDM 患者的 HCY、MAU 水平比较[MD (P_{25}, P_{75})]

组别	例数	HCY ($\mu\text{mol/L}$)	MAU (mg/24 h)
A 组	12	8.36 (7.25, 11.52)	22.60 (17.32, 28.65)
B 组	18	13.62 (9.62, 17.05)	28.04 (21.02, 39.02)
Z 值		3.402	2.083
P 值		0.002	0.047

表 4 不同 HCY 水平 GDM 患者的妊娠结局比较[例(%)]

组别	例数	羊水异常	妊娠期高血压	早产儿	巨大儿	新生儿低血糖	新生儿窒息	合计
HCY 正常组	13	1 (7.69)	1 (7.69)	0 (0)	1 (7.69)	0 (0)	0 (0)	3 (23.08)
HCY 异常组	17	1 (5.88)	1 (5.88)	1 (5.88)	4 (23.53)	3 (17.65)	1 (5.88)	11 (64.71)
χ^2 值		0.039	0.039	0.791	1.33	2.549	0.791	5.129
P 值		0.844	0.844	0.374	0.249	0.11	0.374	0.024

表 5 不同 MAU 水平 GDM 患者的妊娠结局比较[例(%)]

组别	例数	羊水异常	妊娠期高血压	早产儿	巨大儿	新生儿低血糖	新生儿窒息	合计
MAU 正常组	11	1 (9.09)	1 (9.09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.18)
MAU 异常组	19	1 (5.26)	2 (10.53)	1 (5.26)	4 (21.05)	3 (15.79)	1 (5.26)	12 (63.16)
χ^2 值		0.164	0.016	0.599	2.672	1.93	0.599	5.662
P 值		0.685	0.9	0.439	0.102	0.165	0.439	0.017

3 讨论

HCY 是一种含硫分子氨基酸,经蛋氨酸脱甲基化合成,在生理条件下与腺苷结合形成 S-腺苷同型半胱氨酸降低甲基化水平^[5],主要在肝脏和肾脏经再甲基化和转硫途径代谢。HCY 同时还是一种血管损伤性氨基酸,与心血管疾病、糖尿病等发生密切相关^[6],GDM 孕中晚期血清 HCY 水平明显升高,且其水平与血糖水平相关^[7]。本研究显示 GDM 患者血清 HCY 水平明显高于正常孕妇,其中血糖控制达标患者血清 HCY 水平明显低于血糖控制未达标患者,说明 HCY 与 GDM 的疾病进展有关。GDM 患者高血糖引起过度排尿致使叶酸、水溶性 B 族维生素流失,而 Hcy 需要在叶酸和维生素 B₁₂ 辅助下再甲基化重新合成甲硫氨酸,因此叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 的缺乏可导致高 HCY 血症的发生^[8-9]。本研究同样显示血清 HCY 异常组 GDM 患者不良妊娠结局发生率明显高于 HCY 正常组,HCY 升高可增加机体氧化应激水平,促使血管内皮损伤,加重组织缺氧,加速 GDM 病情进展,并增加不良母婴结局风险。

MAU 是 GDM 肾损伤指标,正常孕妇早期妊娠尿 MAU 含量在 20 mg/24 h 以下,与非妊娠期比较并无显著升高。虽然随着妊娠周期延长,MAU 可出现轻度升高,但可保持在正常范围内。GDM 患者血糖水平增高可导致肾血流量增加,肾小球滤过率、通透性增加,肾脏负荷加重,最终影响肾功能。同时由于妊娠期间体内水分增加,血液稀释,血容量增加,导致肾小球滤过率增加,加之增大子宫压迫肾血管等原因,均可引起尿蛋白排泄增加^[10-11]。本研究 GDM 患者尿 MAU 水平高于正常孕妇,且血糖控制不达标孕妇尿 MAU 水平高于达标孕妇,说明 MAU 排泄增加是导致 GDM 患者疾病进展的原因之一。本研究同样显示 MAU 异常 GDM 孕妇不良妊娠结局发生率高于 MAU 正常孕妇,说明 MAU 水平与 GDM 患者妊娠结局有关。大量蛋白尿可导致机体蛋白流失,低蛋白血症直接影响胎儿营养供给,导致胎儿营养不良和宫内发育迟缓,同时低蛋白血症刺激母体脂肪、脂蛋白合成增加,形成高脂血症,而高脂血症可导致胎盘动脉硬化和痉挛,并增加胎盘血流阻力,致使胎盘血流灌

注不足,加重胎儿宫内缺氧,引起新生儿窒息、宫内窘迫等不良妊娠结局。魏天祥等^[12]、张玉磊等^[13]研究显示 MAU 含量越高,母婴不良妊娠结局的发生风险越高,新生儿体质量越低,早产风险越大。

综上所述,妊娠糖尿病患者血清 HCY、尿 MAU 水平明显增高,高水平 HCY、MAU 与血糖水平过高、不良妊娠结局有关。临床应重视对妊娠糖尿病患者血清 HCY、尿 MAU 水平检测,控制母婴不良结局的发生。

参考文献

- [1] 张跃先,刘云,任利容. 381 例妊娠期糖尿病血糖管理与母婴妊娠结局的临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(9): 59-60, 21.
- [2] 陈雯霞,舒群. 孕妇血清同型半胱氨酸对妊娠期糖尿病结局的影响[J]. 贵州医药, 2014, 38(12): 1077-1079.
- [3] 周红林,王念. 探讨尿微量白蛋白在妊娠期糖尿病中的临床意义[J]. 医药与保健, 2015, 23(10): 57.
- [4] 中华医学会妇产科分会产科学组,中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗指南(草案)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(6): 475-477.
- [5] 殷翠红,蒋龙凤,严友德,等. AFP、AFU、 β -2-MG、CA199 联合检测对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(36): 7124-7127.
- [6] UBEDA N, REYES L, GONZALEZ-MEDINA A, et al. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: a longitudinal study in Spain [J]. Nutrition, 2011, 27(9): 925-930.
- [7] 罗嘉,李倩晖,卢钺成. 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(7): 980-982.
- [8] 崔淑娟,张晶,马艳芬,等. 血清 GA、ADP、RBP4、Hcy 与妊娠糖尿病胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(4): 401-404.
- [9] 刘健,欧阳清,石青峰,等. 血清胱抑素 C 联合尿微量白蛋白在妊娠期糖尿病早期肾损害诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(6): 1131-1133.
- [10] 龚洵,杨美桃,刘海意,等. 子痫前期患者 24 h 尿蛋白定量与妊娠结局的相关性[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(9): 808-812.
- [11] 徐静,刘晓丹,王克俊. ACR 水平在妊娠高血压患者中的检测价值[J]. 海南医学, 2016, 27(13): 2195-2196.
- [12] 魏天祥,崔世红,陈娟,等. 血清胱抑素 C、尿 β 2-微球蛋白及随机尿微量白蛋白与肌酐比在妊娠期高血压疾病早期肾损伤中的临床应用[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(10): 766-768.
- [13] 张玉磊,高琼. 血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及尿微量白蛋白联合检测诊断妊娠期高血压疾病患者早期肾功能损伤的价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(23): 5422-5424.

(收稿日期:2018-10-29)