

• 短篇论著 •

妊娠期糖尿病患者血清 Hcy、维生素 D 水平与不良妊娠结局的关系

石喜习, 武冬娜, 张小飞, 韩俊锋[△]

西北妇女儿童医院医学检验中心, 陕西西安 710061

摘要:目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、维生素 D 水平与不良妊娠结局的关系。方法 选取 2022 年 5 月至 2023 年 10 月该院收治的 136 例 GDM 患者,检测所有研究对象的血清 Hcy、25-羟维生素 D[25(OH)D]水平。根据不同妊娠结局,将 136 例 GDM 患者分为妊娠结局不良组(25 例)与妊娠结局良好组(111 例)。对比两组患者的血清 Hcy、25(OH)D 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线预测血清 Hcy、25(OH)D 对 GDM 患者发生不良妊娠结局的价值,采用多因素 Logistic 回归分析探讨不良妊娠结局的影响因素。结果 妊娠结局不良组血清 Hcy 水平高于妊娠结局良好组($P < 0.05$),25(OH)D 水平低于妊娠结局良好组($P < 0.05$)。血清 Hcy、25(OH)D 预测 GDM 患者发生不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.813(95%CI:0.768~0.863),0.744(95%CI:0.694~0.794),二者联合预测的 AUC 为 0.917(95%CI:0.871~0.966)。妊娠结局不良组孕期增重、糖尿病家族史比例高于妊娠结局不良组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,孕期增重($OR = 2.056, 95\%CI: 1.238 \sim 3.417$),糖尿病家族史($OR = 1.754, 95\%CI: 1.202 \sim 2.561$),血清 Hcy $\geq 24.61 \mu\text{mol/L}$ ($OR = 3.959, 95\%CI: 1.936 \sim 8.096$),血清 25(OH)D $\leq 38.10 \mu\text{g/L}$ ($OR = 2.951, 95\%CI: 1.557 \sim 5.590$)是 GDM 患者发生不良妊娠结局的影响因素($P < 0.05$)。结论 高 Hcy 水平、低 25(OH)D 水平与 GDM 患者发生不良妊娠结局有一定联系,二者联合检测可作为预测 GDM 患者发生不良妊娠结局的生物标志物。

关键词:妊娠期糖尿病; 同型半胱氨酸; 维生素 D; 不良妊娠结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.026

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)24-3069-04

文献标志码:A

近年来,随着人们生活水平的提高,妊娠期糖尿病(GDM)发病率逐年上升,该病已成为影响母婴健康的重大问题^[1]。GDM 不仅影响孕妇健康,还增加不良妊娠结局风险,如流产、早产等^[2]。血清同型半胱氨酸(Hcy)和维生素 D 与 GDM 及其并发症密切相关,是潜在的生物标志物,Hcy 可导致胰岛素抵抗和内皮细胞损伤,维生素 D 则参与糖代谢调节,二者均可影响胎盘功能,增加不良妊娠结局风险^[3-6]。目前关于 Hcy 和维生素 D 与 GDM 患者妊娠结局的研究较少,需进一步探讨。开展大样本、多中心前瞻性队列研究,优化研究设计,可评估 Hcy 和维生素 D 对 GDM 患者妊娠结局的预测价值,为临床决策提供有力支持。本研究旨在分析 GDM 孕妇 Hcy、25-羟维生素 D[25(OH)D]水平及其与不良妊娠结局的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 5 月至 2023 年 10 月本院收治的 136 例 GDM 患者作为研究对象,根据不同妊娠结局将 136 例 GDM 患者分为妊娠结局不良组(25 例)与妊娠结局良好组(111 例)。妊娠结局不良组平均年龄(27.34 ± 2.64)岁,平均体质指数(34.57 ± 5.26) kg/m^2 ,平均孕周(38.27 ± 5.10)周。妊娠结局良好组平均年龄(26.86 ± 2.73)岁,平均体

质量指数(33.92 ± 5.04) kg/m^2 ,平均孕周(38.31 ± 4.92)周。两组年龄、体质指数及孕周比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合 GDM 的诊断标准^[7];(2)年龄 ≥ 20 岁;(3)单胎妊娠;(4)临床资料完整。排除标准:(1)双胞胎或多胎妊娠;(2)有意识障碍不能配合;(3)高龄;(4)合并其他妊娠期并发症;(5)心脏、肝脏、肾脏等重要脏器功能不全。患者及监护人均知情并签署同意书,本研究已经过本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 136 例 GDM 患者的临床资料,包括年龄、身高、孕周、孕次、产次、空腹血糖、分娩方式、人工流产史比例、分娩方式、文化程度、孕期增重、糖尿病家族史比例及血清 Hcy、25(OH)D 水平。

1.2.2 血清指标检测 采集所有研究对象入组当天清晨的空腹外周静脉血 5 mL,室温静置 8 min,促凝离心处理后收集上清液待检,由检验科专业医师采用全自动生化分析仪(仪器 AU5821,美国贝克曼公司)检测所有患者血清 Hcy 水平,采用全自动化学发光免疫分析仪(仪器 i2000SR,美国雅培公司)检测患者血清 25(OH)D 水平,具体检测操作流程严格按照说明书进行。

1.2.3 分组标准 根据有无发生不良妊娠结局将

[△] 通信作者, E-mail:184702135@qq.com。

GDM 患者分为妊娠结局不良组与妊娠结局良好组。不良妊娠结局是指病理性妊娠或发生分娩并发症,主要包括自然流产、早产、低出生体质量儿、巨大儿、死胎、新生儿窒息等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线预测血清 Hcy、25(OH)D 对 GDM 患者发生不良妊娠结局的价值,采用多因素 Logistic 回归分析探讨 GDM 患者不良妊娠结局的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者血清 Hcy、25(OH)D 水平比较 妊娠结局不良组血清 Hcy 水平高于妊娠结局良好组($P < 0.05$),25(OH)D 水平低于妊娠结局良好组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 Hcy、25(OH)D 对 GDM 患者发生不良妊

娠结局的预测价值 血清 Hcy、25(OH)D 预测 GDM 患者发生不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.813(95%CI:0.768~0.863)和 0.744(95%CI:0.694~0.794),二者联合预测的 AUC 为 0.917(95%CI:0.871~0.966)。见表 2。

2.3 影响 GDM 患者发生不良妊娠结局的单因素分析 两组患者的年龄、身高、孕周、孕次、产次、空腹血糖、分娩方式、人工流产史比例、分娩方式、文化程度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。妊娠结局不良组孕期增重、糖尿病家族史比例高于妊娠结局不良组($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者血清 Hcy、25(OH)D 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	25(OH)D($\mu\text{g/L}$)
妊娠结局不良组	25	36.53±6.38	21.75±2.41
妊娠结局良好组	111	12.69±2.94	54.23±9.27
<i>t</i>		28.392	17.341
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 血清 Hcy、25(OH)D 对 GDM 患者发生不良妊娠结局的预测价值

指标	AUC	95%CI	最佳截断值	特异度(%)	灵敏度(%)
Hcy	0.813	0.768~0.863	24.61 $\mu\text{mol/L}$	55.92	91.26
25(OH)D	0.744	0.694~0.794	38.10 $\mu\text{g/L}$	63.64	91.26
Hcy+25(OH)D	0.917	0.871~0.966	—	85.38	85.87

注:—表示无数据。

表 3 影响 GDM 患者发生不良妊娠结局的单因素分析[n (%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	妊娠结局不良组(<i>n</i> =25)	妊娠结局良好组(<i>n</i> =111)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			0.926	0.336
<35	12(48.00)	65(58.56)		
≥35	13(52.00)	46(41.44)		
身高(cm)	161.62±6.35	160.78±5.95	0.630	0.530
孕周(周)	38.27±5.10	38.31±4.92	0.036	0.971
孕次(次)	2.61±0.49	2.54±0.47	0.668	0.506
产次(次)	1.94±0.36	1.87±0.39	0.822	0.413
孕期增重(kg)	15.82±3.58	12.23±3.17	4.994	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.73 ±0.94	5.48 ±0.81	1.353	0.178
分娩方式			0.143	0.706
阴道分娩	10(40.00)	49(44.14)		
剖宫产	15(60.00)	62(55.86)		
人工流产史			0.272	0.602
有	9(36.00)	34(30.63)		
无	16(64.00)	77(69.37)		
文化程度			0.326	0.568
高中及以下	11(44.00)	42(37.84)		
专科及以上	14(56.00)	69(62.16)		
糖尿病家族史			7.528	0.006
有	13(52.00)	27(24.32)		
无	12(48.00)	84(75.68)		

2.5 影响 GDM 患者发生不良妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析 以 GDM 患者是否发生不良妊娠结局作为因变量(否=0、是=1),将单因素分析中差异有统计学意义的项目及血清 Hcy、25(OH)D 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,孕期增重($OR=2.056,95\%CI:1.238\sim3.417$),糖尿病家族史($OR=1.754,95\%CI:1.202\sim2.561$),血清 $Hcy\geq 24.61\mu mol/L$ ($OR=3.959,95\%CI:1.936\sim8.096$),血清 $25(OH)D\leq 38.10\mu g/L$ ($OR=2.951,95\%CI:1.557\sim5.590$)均是 GDM 患者发生不良妊娠结局的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响 GDM 患者发生不良妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
孕期增重	0.721	0.259	7.749	0.005	2.056(1.238~3.417)
糖尿病家族史	0.562	0.193	8.479	0.004	1.754(1.202~2.561)
Hcy	1.376	0.365	14.212	<0.001	3.959(1.936~8.096)
25(OH)D	1.082	0.326	11.016	0.001	2.951(1.557~5.590)

注:赋值如下,孕期增重($\geq 14.03\text{ kg}=1,<14.03\text{ kg}=0$);糖尿病家族史(是=1,否=0);血清 $Hcy(<24.61\mu mol/L=0,\geq 24.61\mu mol/L=1)$;血清 $25(OH)D(\leq 38.10\mu g/L=1,>38.10\mu g/L=0)$ 。

3 讨 论

GDM 患者不仅存在糖代谢紊乱,还常伴有其他代谢异常,如高胰岛素血症、胰岛素抵抗、脂肪酶增高等,这些都会加重孕妇子宫内环境的不利影响^[8]。有研究发现,GDM 患者发生妊娠期高血压、子痫前期的风险显著升高,这两种并发症本身就是导致不良妊娠结局的高危因素。另外,GDM 也会增加胎儿子宫内生长受限、巨大儿、羊水异常等并发症的发生率,增加分娩时的困难^[9]。因此,对于 GDM 患者而言,及时发现和控制疾病进展至关重要。寻找相关的生物标志物,评估患者发生不良妊娠结局的风险,将有助于制订个体化的管理方案,从而最大限度地减少不良妊娠结局的发生,保障母婴安全。

Hcy 是一种含硫的氨基酸,是甲硫氨酸和半胱氨酸经代谢后生成的一种中间产物,正常情况下,Hcy 会进一步被分解代谢为其他物质^[10]。然而,当代谢途径受阻或异常时,Hcy 水平升高^[11]。相关研究显示,高同型半胱氨酸血症与心血管疾病、神经退行性疾病有着潜在联系^[12]。维生素 D 是一种脂溶性维生素,其维生素 D 受体及其依赖性钙结合蛋白存在于胰岛 β 细胞上,维生素 D 可通过刺激 β 细胞来促进胰岛素分泌^[13]。人体通过食物或皮肤(在阳光照射下)吸收维生素 D 后,首先在肝脏被转化成 25(OH)D,然后 25(OH)D 会进一步在肾脏被转化为其活性形式^[14]。有关研究显示,孕产妇维生素 D 水平降低与 GDM 发生相关^[15]。

本研究结果显示,妊娠结局不良组血清 Hcy 水平更高,25(OH)D 水平更低。提示血清 Hcy 高水平、25(OH)D 低水平与 GDM 患者发生不良妊娠结局有一定联系。分析其原因,GDM 是一种在孕期出现的糖代谢异常情况,可致使患者体内胰岛素的效应不足以维持血糖水平在正常范围内。这种状态可能会通过不同途径加剧患者体内氧化应激和炎症反应,干扰胎盘血管正常功能,有研究发现 Hcy 可以损伤血管内皮细胞,从而增加血管刚性和促进血栓形成,尤其是影响胎盘血管健康,减少对胎儿的血液供应^[16]。此外,Hcy 还会激活免疫反应并加重炎症反应,这些变化都会降低胎盘的吸收效率,进而影响胎儿的营养和氧气供应^[17]。当胎儿获取的营养和氧气减少时,可能会导致生长受限和早产等不良妊娠结局。研究还表明,高同型半胱氨酸血症与妊娠期高血压、先兆子痫有关,而这些并发症本身也是导致不良妊娠结局的重要因素^[18]。在 GDM 患者中,25(OH)D 对于维持胰岛 β 细胞的正常功能和提高胰岛素敏感性至关重要,因此,孕期 25(OH)D 水平低下可能会加剧胰岛素抵抗,使糖尿病病情恶化,对母婴都产生不利影响,如增加妊娠高血压和子痫前期的风险^[19]。此外,维生素 D 对胎盘的影响还包括钙的转运和免疫调节作用,低水平 25(OH)D 可能导致胎盘功能受损,进而影响胎儿的营养供给和骨骼发育,以及增加母体和胎儿对感染的易感性,增加感染性早产的风险^[20]。因此,GDM 患者须重视自身维生素 D 水平,以减少不良妊娠结局的发生。

本研究结果显示,血清 Hcy 和 25(OH)D 预测 GDM 患者不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.813、0.744,二者联合预测的 AUC 为 0.917。本研究结果表明血清 Hcy 联合 25(OH)D 预测 GDM 患者不良妊娠结局具有良好临床价值。进一步分析发现,孕期增重、糖尿病家族史、血清 Hcy、血清 25(OH)D 是 GDM 患者发生不良妊娠结局的影响因素。分析其原因,患者孕期过度增重与胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱有关,会使患者血糖和血脂水平升高,从而加重其身体负担,导致母体和胎儿不良妊娠结局^[21]。有研究显示,有糖尿病家族史的 GDM 患者体内基因突变的可能性更大,提示糖尿病家族史也是一个风险因素^[22]。因此,GDM 患者需通过合理的饮食管理和适量的运动来控制体质量,降低不良妊娠结局的风险。临床对以上患者应重点监测以降低不良妊娠结局的发生率。

综上所述,高 Hcy 水平、低 25(OH)D 水平与 GDM 患者发生不良妊娠结局有一定联系,二者联合检测可作为评估 GDM 患者发生不良妊娠结局的指标。

参考文献

[1] ZU P,ZHOU L,YIN W,et al. Association between expo-

sure to air pollution during preconception and risk of gestational diabetes mellitus; the role of anti-inflammatory diet[J]. *Environ Res*, 2023, 235:116561.

[2] 刘海霞,王丽丽,魏小敏,等. 外周血单个核细胞 YY1、miR-181a-5p 表达水平对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的预测价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(1):12-16.

[3] ZUO Z, XU Z, CHENG C, et al. Predictive value of carotid plaque contrast-enhanced ultrasound score and homocysteine in senile metabolic syndrome complicated by cerebral infarction[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2023, 33(10):1100-1105.

[4] 李妮娜,龚懂文,曾利. 妊娠期糖尿病孕妇血清 hcy 联合 Tei 指数检测对胎儿心功能的预测价值[J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(11):1531-1534.

[5] ZHAO R, ZHOU L, WANG S, et al. Association between maternal vitamin D levels and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Food Funct*, 2022, 13(1):14-37.

[6] YONG H Y, MOHD SHARIFF Z, PALANIVELOO L, et al. High early pregnancy serum 25-hydroxy vitamin D level, within a sub-optimal range, is associated with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study[J]. *Nutr Res Pract*, 2022, 16(1):120-131.

[7] ZUCCOLOTTO D C C, CRIVELLENTI L C, FRANCO L J, et al. Dietary patterns of pregnant women, maternal excessive body weight and gestational diabetes[J]. *Rev Saude Publica*, 2019, 53:52.

[8] ŻURAWSKA-KLIŚ M, CZARNIK K, SZYMCZAK S, et al. 1-Hour postprandial glucose target of < 120 mg/dL is superior to <140 mg/dL in the treatment for gestational diabetes mellitus in relation to pregnancy outcomes: a retrospective study[J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(5):665-668.

[9] 王国文,王文斌,高林,等. 妊娠期糖尿病孕妇幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白 A-IgG 抗体、Omentin-1、sVCAM-1 表达及与糖脂代谢和妊娠结局的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(14):1743-1747.

[10] ZUIN M, CERVELLATI C, BROMBO G, et al. Elevated blood homocysteine and risk of Alzheimer's dementia: an updated systematic review and meta-analysis based on prospective studies[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, 8(3):329-334.

[11] ZHENG Y, DENG H Y, QIAO Z Y, et al. Homocysteine level and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(11):987-994.

[12] ZOU J, WANG Y. Association between serum thyroid measurements and hyperhomocysteinemia in euthyroid subjects: a retrospective cross-sectional study[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16:3425-3433.

[13] YIN W J, TAO R X, HU H L, et al. The association of vitamin D status and supplementation during pregnancy with gestational diabetes mellitus: a Chinese prospective birth cohort study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111(1):122-130.

[14] WU C, SONG Y, WANG X. Vitamin D supplementation for the outcomes of patients with gestational diabetes mellitus and neonates: a meta-analysis and systematic review[J]. *Int J Clin Pract*, 2023, 2023:1907222.

[15] YAQIONG L, GUOHUA W, FUYAN Y, et al. Study on the levels of 25(OH)D, inflammation markers and glucose and fat metabolism indexes in pregnant women of Han nationality in Jiangsu province with gestational diabetes mellitus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(35):21654.

[16] ZHANG Q, ZHANG X, LI S, et al. Joint effect of urinary arsenic species and serum one-carbon metabolism nutrients on gestational diabetes mellitus: a cross-sectional study of Chinese pregnant women[J]. *Environ Int*, 2021, 156:106741.

[17] WANG Y, WANG Y, SUN Y, et al. Serum folate mediates the associations of MTHFR rs1801133 polymorphism with blood glucose levels and gestational diabetes mellitus in Chinese Han pregnant women[J]. *Br J Nutr*, 2023, 130(8):1329-1337.

[18] YU B, ZHANG B, HAN X, et al. Platelet counts affect the association between hyperhomocysteinemia and pregnancy complications[J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1):1058.

[19] VARSHNEY S, ADELA R, KACHHAWA G, et al. Disrupted placental vitamin D metabolism and calcium signaling in gestational diabetes and pre-eclampsia patients[J]. *Endocrine*, 2023, 80(1):191-200.

[20] TKACHUK A S, VASUKOVA E A, ANOPOVA A D, et al. Vitamin D status and gestational diabetes in Russian pregnant women in the period between 2012 and 2021: a nested case-control study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(10):2157.

[21] ZOU J, FU Q, HUANG X, et al. U-shaped association between folic acid supplementation and the risk of gestational diabetes mellitus in Chinese women[J]. *Can J Diabetes*, 2023, 47(1):78-84.

[22] ZHOU Y, XIE N, ZHANG L, et al. Impact of family history of diabetes on blood glucose, lipid levels and perinatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Bao*, 2021, 50(3):329-334.