

• 论 著 •

血清不对称二甲基精氨酸、妊娠相关蛋白-A、胰岛素样生长因子-1 水平与妊娠糖尿病患者妊娠结局的相关性*

任汉强,陈 伟,沈小波,王 芳,王 娟
江汉大学附属医院内分泌科,湖北武汉 430015

摘 要:目的 探讨血清不对称二甲基精氨酸(ADMA)、妊娠相关蛋白-A(PAPP-A)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平与妊娠糖尿病(GDM)患者妊娠结局的相关性。方法 选取该院 2019 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 100 例 GDM 患者作为 GDM 组,选取同期 60 例糖耐量异常(AGT)孕妇作为 ATG 组,另选取同期 60 例产检正常的健康孕妇作为对照组。比较 3 组血清 ADMA、PAPP-A、IGF-1 水平和不良妊娠结局发生率。采用 Pearson 相关分析 GDM 患者血清 ADMA、PAPP-A、IGF-1 水平间的相关性。采用多因素 Logistics 回归分析 GDM 患者不良妊娠结局的影响因素。ROC 曲线分析血清 ADMA、PAPP-A、IGF-1 水平对 GDM 患者不良妊娠结局的预测价值。结果 GDM 组血清 ADMA、IGF-1 水平高于 ATG 组、对照组($P<0.05$),PAPP-A 水平低于 ATG 组、对照组($P<0.05$);ATG 组血清 ADMA、IGF-1 水平高于对照组($P<0.05$),PAPP-A 水平低于对照组($P<0.05$)。GDM 患者血清 PAPP-A 水平与 ADMA、IGF-1 水平呈负相关($r=-0.536,-0.601,P<0.001$),ADMA 水平与 IGF-1 水平呈正相关($r=0.587,P<0.001$)。GDM 组不良妊娠结局发生率高于 ATG 组、对照组($P<0.05$),ATG 组不良妊娠结局发生率高于对照组($P<0.05$)。糖化血红蛋白($OR=1.703,95\%CI:1.247\sim2.235$)、胰岛素抵抗指数($OR=1.384,95\%CI:1.158\sim1.894$)、ADMA($OR=1.583,95\%CI:1.224\sim2.163$)、IGF-1($OR=1.051,95\%CI:1.018\sim1.085$)为 GDM 患者不良妊娠结局独立危险因素($P<0.05$),PAPP-A($OR=0.692,95\%CI:0.422\sim1.137$)为保护因素($P<0.05$)。ADMA、PAPP-A、IGF-1 和 3 项联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.743、0.732、0.731、0.852,3 项联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 AUC 大于 ADMA、PAPP-A、IGF-1 单独预测($P<0.05$)。结论 GDM 患者血清 ADMA、IGF-1 水平升高,PAPP-A 水平降低。ADMA、IGF-1 为不良妊娠结局的独立危险因素,PAPP-A 为保护因素。联合检测这 3 项指标有助于准确预测不良妊娠结局,指导临床干预,改善妊娠结局。

关键词:妊娠糖尿病; 不对称二甲基精氨酸; 妊娠相关蛋白-A; 胰岛素样生长因子-1; 妊娠结局
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.07.006 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2022)07-0796-06 **文献标志码:**A

Correlation of serum asymmetric dimethylarginine, pregnancy-associated protein-A and insulin-like growth factor-1 with pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus*

REN Hanqiang, CHEN Wei, SHEN Xiaobo, WANG Fang, WANG Juan
Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan, Hubei 430015, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum asymmetric dimethylarginine (ADMA), pregnancy-associated protein-A (PAPP-A), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 100 GDM patients admitted to the hospital from January 2019 to January 2021 were enrolled as the GDM group, 60 pregnant women with impaired glucose tolerance (AGT) in the same period were enrolled as the ATG group, and 60 healthy pregnant women with normal obstetrics during the same period were enrolled as the controls group. The serum ADMA, PAPP-A, IGF-1 levels and the incidence of adverse pregnancy outcomes were compared among the three groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum ADMA, PAPP-A and IGF-1 levels in patients with GDM. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcomes in GDM patients. The predictive value of serum ADMA, PAPP-A and IGF-1 levels

* 基金项目:湖北省卫生与计划生育委员会临床医学科研基金项目(WX18D05)。
作者简介:任汉强,男,副主任医师,主要从事糖尿病及并发症的相关研究。
本文引用格式:任汉强,陈伟,沈小波,等.血清不对称二甲基精氨酸、妊娠相关蛋白-A、胰岛素样生长因子-1 水平与妊娠糖尿病患者妊娠结局的相关性[J].国际检验医学杂志,2022,43(7):796-800.

on adverse pregnancy outcomes in GDM patients was analyzed by ROC curve. **Results** Serum ADMA and IGF-1 levels in the GDM group were higher than those in the ATG and control groups, and PAPP-A levels were lower than those in the ATG and control groups ($P < 0.05$); serum ADMA and IGF-1 levels in the ATG group were higher than those in the control group, and PAPP-A levels were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcomes was higher in the GDM group than that in the ATG and control groups ($P < 0.05$), and the incidence of adverse pregnancy outcomes was significantly higher in the ATG group than in the control group ($P < 0.05$). Serum PAPP-A levels in GDM patients were negatively correlated with ADMA and IGF-1 levels ($r = -0.536, -0.601, P < 0.001$), and ADMA levels were positively correlated with IGF-1 levels ($r = 0.587, P < 0.001$). Glycosylated hemoglobin (HbA1c, $OR = 1.703, 95\% CI: 1.247 - 2.235$), insulin resistance index (HOMA-IR, $OR = 1.384, 95\% CI: 1.158 - 1.894$), ADMA ($OR = 1.583, 95\% CI: 1.224 - 2.163$), IGF-1 ($OR = 1.051, 95\% CI: 1.018 - 1.085$) were independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in patients with GDM, and PAPP-A ($OR = 0.692, 95\% CI: 0.422 - 1.137$) was a protective factor ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of ADMA, PAPP-A, IGF-1 and the 3 items combined to predict adverse pregnancy outcomes in GDM patients were 0.743, 0.732, 0.731, and 0.852, respectively, and the AUC of 3 items combined was greater than those of ADMA, PAPP-A and IGF-1 alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum ADMA and IGF-1 levels are elevated and PAPP-A levels are reduced in patients with GDM. ADMA and IGF-1 are independent risk factors for poor pregnancy outcome, while PAPP-A is a protective factor. The combined test can help to accurately predict poor pregnancy outcome and guide clinical intervention to improve pregnancy outcome.

Key words: gestational diabetes mellitus; asymmetric dimethylarginine; pregnancy associated protein-A; insulin-like growth factor-1; pregnancy outcome

妊娠糖尿病(GDM)为妊娠期常见并发症。随着肥胖人群和糖尿病患者的增加及“全面二孩”政策的实施,我国 GDM 发生率呈上升趋势^[1]。GDM 不仅可损伤多种器官和组织,还可导致产妇和围生儿死亡,引起多种不良妊娠结局,严重威胁母婴生命安全^[2]。及时预测 GDM 患者不良妊娠结局并开展个体化防治对改善妊娠结局具有重要意义。血管内皮损伤和胰岛素敏感性与 GDM 发生及发展密切相关^[3]。不对称二甲基精氨酸(ADMA)是一种氨基酸类物质,可通过抑制一氧化氮(NO)合成影响血管内皮细胞(VEC)功能^[4]。妊娠相关蛋白-A(PAPP-A)是一种糖蛋白,可通过调控胰岛素样生长因子(IGF)表达影响胰岛素敏感性^[5]。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是一种单链多肽,能通过 IGF-1 受体介导发挥类似胰岛素效应,达到降糖作用^[6]。本研究分析了 GDM 患者血清 ADMA、PAPP-A、IGF-1 水平变化,探讨了这 3 项指标与不良妊娠结局发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2019 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 100 例 GDM 患者纳入研究作为 GDM 组:年龄 25~38 岁,平均 (28.69 ± 3.25) 岁;BMI 25~32 kg/m^2 ,中位 BMI 28 kg/m^2 。纳入标准:(1)符合《妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗指南》^[7]中 GDM 诊断标准;(2)单胎、初产;(3)患者及家属均对本研究知情同意;(4)临床资料完整;(5)无其他产科并发症;(6)近期末接受降糖治疗。排除标准:(1)自身免疫性疾病患者;(2)急性炎症期者;(3)恶性肿瘤患者;(4)

继发性糖尿病患者;(5)重要器官功能损伤者。选取同期于本院就诊的 60 例糖耐量异常(AGT)孕妇作为 ATG 组:年龄 22~34 岁,平均 (28.98 ± 2.47) 岁;BMI 24~34 kg/m^2 ,中位 BMI 28 kg/m^2 。另选取同期 60 例产检正常的健康孕妇作为对照组:年龄 25~36 岁,平均 (29.08 ± 2.61) 岁;BMI 25~34 kg/m^2 ,中位 BMI 28 kg/m^2 。各组间一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集 GDM 患者临床资料,包括年龄、BMI、分娩孕周、吸烟史(连续吸烟 ≥ 6 个月, ≥ 1 支/d 者为有吸烟史)、糖尿病家族史、分娩方式等。GDM 患者纳入研究后抽取 5 mL 清晨空腹静脉血,以 3 000 r/min 离心 10 min(半径 8 cm),取血清作为检测标本;采用酶联免疫吸附法测定糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS);葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG),HOMA 稳态模型法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR): $\text{HOMA-IR} = \text{FINS} \times \text{FBG} / 22.5$ 。

1.2.2 血清 ADMA、PAPP-A、IGF-1 水平测定 各人群纳入研究后,均抽取 5 mL 清晨空腹静脉血,以 3 000 r/min 离心 10 min(半径 8 cm),取血清作为检测标本。酶联免疫吸附法测定 ADMA、PAPP-A、IGF-1,检测试剂盒均购自上海研生实业有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较

采用 χ^2 检验。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用邦费罗尼校正 P 值。呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Z 检验, 多组间比较采用 H 检验, 组间进一步两两比较邦费罗尼校正 P 值。血清 ADMA、PAPP-A、IGF-1 水平的相关性采用 Pearson 相关性分析。采用多因素 Logistic 回归分析 GDM 患者不良妊娠结局的影响因素。ROC 曲线分析血清 ADMA、

PAPP-A、IGF-1 水平对 GDM 患者不良妊娠结局的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 ADMA、PAPP-A、IGF-1 水平比较 GDM 组血清 ADMA、IGF-1 水平高于 ATG 组、对照组 ($P < 0.05$), PAPP-A 水平低于 ATG 组、对照组 ($P < 0.05$); ATG 组血清 ADMA、IGF-1 水平高于对照组 ($P < 0.05$), PAPP-A 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。表 1。

表 1 3 组血清 ADMA、PAPP-A、IGF-1 水平比较

组别	<i>n</i>	ADMA[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μmol/L]	PAPP-A($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	IGF-1($\bar{x} \pm s$, ng/mL)
GDM 组	100	1.19(0.90, 1.36) ^{ab}	22.45 ± 1.25 ^{ab}	156.25 ± 28.54 ^{ab}
ATG 组	60	0.79(0.67, 0.90) ^a	24.16 ± 1.11 ^a	138.55 ± 18.65 ^a
对照组	60	0.70(0.56, 0.77)	25.39 ± 1.21	120.54 ± 17.54
<i>H/F</i>		89.437	117.901	45.395
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 ATG 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 GDM 患者血清 ADMA、PAPP-A、IGF-1 水平的相关性分析 Pearson 相关性分析显示, GDM 患者血清 PAPP-A 水平与 ADMA、IGF-1 水平呈负相关 ($r = -0.536, -0.601, P < 0.001$), ADMA 水平与 IGF-1 水平呈正相关 ($r = 0.587, P < 0.001$)。

2.3 3 组不良妊娠结局发生率比较 GDM 组出现 20 例剖宫产、3 例胎膜早剥、2 例胎膜早破、14 例新生儿低血糖、1 例新生儿窒息、19 例巨大儿, 不良妊娠结局发生率为 59.00%(59/100); ATG 组出现 2 例剖宫产、1 例胎膜早破、3 例新生儿低血糖、2 例新生儿窒

息、4 例巨大儿, 不良妊娠结局发生率为 20.00%(12/60); 对照组出现 1 例剖宫产、1 例胎膜早剥、2 例巨大儿, 不良妊娠结局发生率为 6.67%(4/60)。GDM 组不良妊娠结局发生率高于 ATG 组、对照组 ($P < 0.05$), ATG 组不良妊娠结局发生率高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.4 GDM 患者不良妊娠结局影响因素的单因素分析 单因素分析显示, FBG、FINS、HbA1c、HOMA-IR、ADMA、PAPP-A、IGF-1 为 GDM 患者不良妊娠结局影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 GDM 患者不良妊娠结局影响因素的单因素分析

项目	妊娠结局不良(<i>n</i> = 59)	妊娠结局良好(<i>n</i> = 41)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
年龄[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 岁]	28(26, 31)	28(26, 30)	0.746	0.456
BMI[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), kg/m ²]	28(26, 29)	28(26, 29)	0.409	0.683
分娩孕周[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 周]	38(38, 39)	38(38, 40)	0.384	0.701
有吸烟史[<i>n</i> (%)]	8(13.56)	3(7.32)	—	0.518
有糖尿病家族史[<i>n</i> (%)]	13(22.03)	4(9.76)	2.584	0.108
分娩方式[<i>n</i> (%)]				
自然分娩	46(77.97)	34(82.93)	0.372	0.542
剖宫产	13(22.03)	7(17.07)		
FBG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.23 ± 0.65	4.74 ± 0.53	3.994	<0.001
FINS($\bar{x} \pm s$, μIU/mL)	17.28 ± 1.74	19.40 ± 1.93	3.030	<0.001
HbA1c($\bar{x} \pm s$, %)	6.57 ± 0.39	6.29 ± 0.41	3.484	<0.001
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$)	3.36 ± 0.45	2.94 ± 0.47	4.524	<0.001
ADMA($\bar{x} \pm s$, μmo/L)	1.25 ± 0.32	0.97 ± 0.30	4.476	<0.001
PAPP-A($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	22.05 ± 1.14	23.01 ± 1.18	4.062	<0.001
IGF-1($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	165.75 ± 24.05	143.08 ± 24.91	4.570	<0.001

注:—表示该项无数据。

2.5 GDM 患者不良妊娠结局影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以 FBG、FINS、HbA1c、HOMA-IR、ADMA、PAPP-A、IGF-1 为自变量,妊娠结局为因变量(不良=1,良好=0),多因素 Logistic 回归分析显示,HbA1c、HOMA-IR、ADMA、IGF-1 为 GDM 患者不良妊娠结局独立危险因素($P<0.05$),PAPP-A 为保护因素($P<0.05$),见表 3。

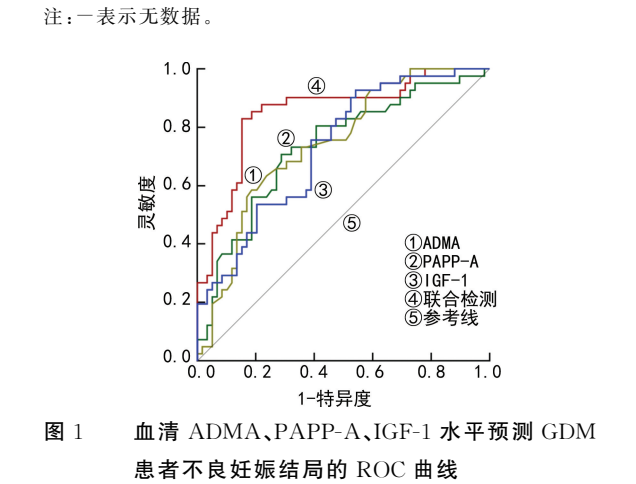
表 3 GDM 患者不良妊娠结局影响因素的多因素
Logistics 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
FBG	0.367	0.557	3.841	0.050	1.902(0.952~2.267)
FINS	-0.321	0.187	2.957	0.086	0.726(0.503~1.046)
HbA1c	0.556	0.863	6.593	0.010	1.703(1.247~2.235)
HOMA-IR	0.693	0.811	6.520	0.011	1.384(1.158~1.894)
ADMA	0.284	0.112	5.934	0.015	1.583(1.224~2.163)
PAPP-A	-0.312	0.284	6.856	0.009	0.732(0.419~0.878)
IGF-1	0.050	0.016	9.174	0.002	1.051(1.018~1.085)

2.6 血清 ADMA、PAPP-A、IGF-1 水平对 GDM 患者不良妊娠结局的预测价值 ROC 曲线显示,ADMA+PAPP-A+IGF-1 预测 GDM 患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)明显大于 ADMA、PAPP-A、IGF-1($Z=2.503,2.485,2.858,P<0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 血清 ADMA、PAPP-A、IGF-1 水平对 GDM 患者不良妊娠结局的预测价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
ADMA	0.743(0.646~0.825)	0.399	1.02 $\mu\text{mo/L}$	81.36	58.54
PAPP-A	0.732(0.634~0.816)	0.419	22.56 ng/mL	71.19	70.73
IGF-1	0.731(0.633~0.815)	0.385	171.55 ng/mL	45.76	92.68
3 项联合	0.852(0.767~0.915)	0.677	—	84.75	82.93



3 讨 论
GDM 是指妊娠前糖代谢正常或仅存在糖耐量减

退,妊娠后确诊的糖尿病,是围生期常见并发症,与妊娠不良结局密切相关,可导致孕妇代谢功能紊乱,引起早产、败血症、羊水过多、感染、产后出血,增加剖宫产率和新生儿高胆红素血症、新生儿低钙血症、新生儿低血糖的发病率,导致死产、巨大儿、胎儿窘迫、胎儿畸形等多种严重情况。本研究显示:GDM 组不良妊娠结局发生率较 ATG 组、对照组显著增加,因此需重视 GDM 发病的危险因素,从而减少妊娠不良结局。

胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍为 GDM 发病机制之一,VEC 是胰岛素发挥功能的靶器官,VEC 受损后其表面胰岛素受体结构和功能也会受损,影响与胰岛素的结合,同时 VEC 受损还会影响胰岛素敏感组织的血流状态,影响靶组织转运功能,最终降低胰岛素敏感性,引起胰岛素抵抗,因此 VEC 受损是 GDM 发病的重要环节^[8-9]。NO 在体内由 L-精氨酸经 NO 合酶催化生成,具有舒张血管、抑制平滑肌细胞增殖、抑制单核细胞黏附、抑制血小板聚集等作用,与 VEC 功能密切相关^[10]。ADMA 是细胞和组织中广泛存在的一种内源性左旋氨基酸,可竞争性取代 NO 合酶上的精氨酸,进而减少 L-精氨酸生成 NO,同时 ADMA 还能引起 NO 合酶解偶联,生成过氧化物,诱导氧化应激,损伤 VEC^[11]。动物实验显示:注射外源性 ADMA 后,VEC 合成 NO 浓度明显降低,显著抑制了血管舒张反应^[12]。临床研究也显示:多种与血管内皮功能不全相关的心血管疾病中,血浆 ADMA 表达显著升高,因此 ADMA 被认为是 VEC 功能障碍的预测因子^[13]。段杨平等^[14]研究显示,GDM 患者血浆 ADMA 水平明显升高,NO 和 NO 合酶水平明显降低,提示 ADMA、NO、NO 合酶异常表达参与了 GDM 的发生和发展。本研究显示:GDM 组血清 ADMA 水平明显高于 ATG 组、对照组,ATG 组明显高于对照组,提示 ADMA 可能参与 GDM 的发生、发展,考虑与 ADMA 可通过抑制 NO 生成、诱导氧化应激、促进平滑肌凋亡等方式引起 VEC 功能障碍有关。ATG 组血清 ADMA 升高说明存在 VEC 功能障碍,后者会引起胰岛素抵抗;GDM 组血清 ADMA 水平进一步提升,胰岛素抵抗更严重。进一步分析显示:血清 ADMA 水平升高为 GDM 患者不良妊娠结局独立危险因素,可能是因为 ADMA 参与了胰岛素抵抗,其水平越高 GDM 患者病情越严重;同时,VEC 功能障碍也可通过多种途径导致不良妊娠结局,包括破坏胎盘屏障、引起系统性炎症反应、氧化应激失衡、促进血栓形成等^[15]。

胰岛素样生长因子(IGF)是一种单链碱性多肽,分泌受生长激素调节,其能增加肌肉细胞对氨基酸、葡萄糖等物质的摄取能力,在人体中 IGF 能促进葡萄

糖代谢,降低循环中氨基酸和游离脂肪酸表达,并抑制肝糖原分解、输出,因此 IGF 可增强胰岛素敏感性,改善血脂代谢^[16]。动物实验表明,敲除 IGF 基因后,可诱发胰岛素抵抗,引起多种相关疾病发生^[17]。PAPP-A 是一种相对分子质量为 199×10^3 的金属螯合蛋白酶,为锌指超家族成员,产生于胎盘和蜕膜中。最初研究发现,PAPP-A 能水解胰岛素生长因子结合蛋白(IGFBP)4 为两个小片段,使其失去对 IGF-1 的结合力,释放 IGF 而发挥作用。后续研究发现,PAPP-A 也能水解 IGFBP2、IGFBP5 等,因此证实 PAPP-A 是 IGFBP 的水解酶,在维持 IGF、IGFBP 动态平衡中发挥重要作用^[18-19]。本研究显示:对照组、ATG 组、GDM 组血清 PAPP-A 水平依次降低,提示 PAPP-A 可能参与 GDM 的发生、发展,考虑与 PAPP-A 能水解 IGFBP,分离出的 IGF-1 可增强胰岛素敏感性有关。ATG 组血清 PAPP-A 水平降低则提示 IGF-1 分离减少,胰岛素敏感性降低。GDM 组血清 PAPP-A 水平进一步降低,则胰岛素敏感性进一步降低^[20]。本研究还发现对照组、ATG 组、GDM 组血清 IGF-1 水平依次升高,与 IGF-1 具有增强胰岛素敏感性和改善血糖作用相悖。目前基础和临床研究均表明,GDM 病理过程中血清和胎盘中 IGF-1 表达是上调的,与 GDM 胰岛素抵抗和继发性高胰岛素血症为特征的代谢紊乱上调了 IGF-1 表达有关^[19,21]。进一步分析显示:血清 IGF-1 为 GDM 患者不良妊娠结局独立危险因素,而 PAPP-A 为保护因素,可能与 PAPP-A 参与胰岛素敏感性提升有关,PAPP-A 水平降低反映了游离 IGF 表达减少,加重胰岛素抵抗促进 GDM 发生和发展,引起不良妊娠结局,而 IGF-1 水平升高则反映 GDM 患者胰岛素抵抗更严重,不良妊娠结局风险更高。本研究还显示:GDM 患者血清 PAPP-A 水平与 ADMA、IGF-1 水平呈负相关,ADMA 水平与 IGF-1 水平呈正相关,提示三者可能相互影响,共同参与 GDM 预后不良。最后 ROC 曲线分析表明 ADMA、PAPP-A、IGF-1 3 项联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 AUC 大于各指标单独预测,说明 3 项联合检测有助于准确预测不良妊娠结局,指导临床干预,改善妊娠结局。

综上所述,GDM 患者血清 ADMA、IGF-1 水平提升,PAPP-A 水平降低,为不良妊娠结局独立危险因素,3 项联合检测有助于不良妊娠结局的预测,可以为临床干预提供参考。

参考文献

[1] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019[J]. Diabetes Care, 2019, 42 (Suppl 1):

S13-S28.

- [2] 刘斌,王子莲.早期诊断的妊娠期糖尿病与不良妊娠结局的关系:前瞻性队列研究[J].中华围产医学杂志,2020,23(11):786.
- [3] LAW K P,ZHANG H. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus:deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China[J]. Clin Chim Acta,2017,468:60-70.
- [4] HOTTA Y,KATAOKA T,KIMURA K. Testosterone deficiency and endothelial dysfunction: nitric oxide, asymmetric dimethylarginine, and endothelial progenitor cells [J]. Sex Med Rev,2019,7(4):661-668.
- [5] PETRY C J,ONG K K,HUGHES I A,et al. Early pregnancy-associated plasma protein a concentrations are associated with third trimester insulin sensitivity[J]. J Clin Endocrinol Metab,2017,102(6):2000-2008.
- [6] AHMAD S S,AHMAD K,LEE E J,et al. Implications of insulin-like growth factor-1 in skeletal muscle and various diseases[J]. Cells,2020,9(8):1773.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组,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].中华妇产科杂志,2007,42(6):426-428.
- [8] DINCGEZ CAKMAK B,DUNDAR B,KETENCI GENCER F,et al. Assessment of relationship between serum vascular adhesion protein-1 (VAP-1) and gestational diabetes mellitus[J]. Biomarkers,2019,24(8):750-756.
- [9] JENSEN L A,CHIK C L,RYAN E A. Review of gestational diabetes mellitus effects on vascular structure and function[J]. Diab Vasc Dis Res,2016,13(3):170-182.
- [10] KRUGER-GENGE A,BLOCKI A,FRANKE R P,et al. Vascular endothelial cell biology:an update[J]. Int J Mol Sci,2019,20(18):4411.
- [11] HSU C P,ZHAO J F,LIN S J,et al. Asymmetric dimethylarginine limits the efficacy of simvastatin activating endothelial nitric oxide synthase[J]. J Am Heart Assoc, 2016,5(4):e003327.
- [12] QIU N,WEI X M,ZHANG Z J,et al. Asymmetrical dimethylarginine induces dysfunction of insulin signal transduction via endoplasmic reticulum stress in the liver of diabetic rats[J]. Life Sci,2020,260:118373.
- [13] LIU X,XU X,SHANG R,et al. Asymmetric dimethylarginine(ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease[J]. Nitric Oxide,2018,78:113-120.
- [14] 段杨平,刘光虹,田兆华,等.妊娠期糖尿病孕妇血浆 ADMA、NO、NOS 变化及维生素 D 干预效果研究[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(4):441-445.
- [15] ANDRAWEERA P H,DEKKER G A,ROBERTS C T. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes[J]. Hum Reprod Update,2012,18(4):436-457.

(下转第 805 页)

综上所述, CYP1A2 基因 SNP 位点 rs12558163 等位基因 A 可能与前列腺增生术后尿路感染易感性相关。

参考文献

- [1] 关胜,徐皖江,蔡万松,等. 不同手术方案治疗高危良性前列腺增生症患者的疗效对比研究[J]. 中国性科学,2019,7(8):14-18.
- [2] LEILEI K E, RENYI S, QIWANG Z, et al. Correlative factors of uroleukocytosis after transurethral resection of prostate with plasmakinetic energy[J]. Chin J Human Sexuality,2019,9(2):78-80.
- [3] SCHWARTZMAN M L, BALAZY M, MASFERRER J, et al. 12(R)-hydroxycosatetraenoic acid: a cytochrome-P450-dependent arachidonate metabolite that inhibits Na⁺, K⁺-ATPase in the cornea[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2019,84(22):8125-8129.
- [4] CHAN T S, YU H, MOORE A, et al. Meeting the challenge of predicting hepatic clearance of compounds slowly metabolized by cytochrome P450 using a novel hepatocyte model, HepatoPac[J]. Drug Metab Dispos,2019,47(1):58-66.
- [5] HAN P Z, CAO D H, ZHANG X L, et al. Association between TP53 gene codon72 polymorphism and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore),2019,98(25):e16135.
- [6] DOBRINAS M, CORNUZ J, ONEDA B, et al. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility[J]. World J Clin Cases,2011,90(1):117-125.
- [7] DOBRINAS M, CORNUZ J, PEDRIDO L, et al. Influence of cytochrome P450 oxidoreductase genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility by smoking[J]. Pharmacogenet Genomics,2012,22(2):143-151.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 现代实用医学,2003,16(7):460-465.
- [9] HEIDARI Z, SAGHEB H M, HAKIMI A, et al. Evalua-

- tion of immunohistochemical expression of survivin and its correlation with —31G/C gene polymorphism in colorectal cancer[J]. Med electron microscopy,2019,52(2):82-89.
- [10] EITAN L N, RABABAH D M, ALGHAMDI M A, et al. Association of CYP gene polymorphisms with breast cancer risk and prognostic factors in the Jordanian population[J]. BMC,2019,11(20):148.
- [11] 李清,甄亚钦,曹文利,等. 柴胡皂苷-白芍总苷对大鼠肝微粒体 CYP450 酶活性及肝功能的影响[J]. 中成药,2019,8(12):665-668.
- [12] WANG W, YU H, QIN H, et al. Bisphenol A degradation pathway and associated metabolic networks in Escherichia coli harboring the gene encoding CYP450[J]. J Hazard Mater,2020,388:121737.
- [13] 张仁云,杨楹,邹连勇,等. 中国汉族人群 CYP2D6, CYP3A5, CYP1A2 基因多态性研究[J]. 精神医学杂志,2018,31(2):53-56.
- [14] 梁鑫鸿,毛祖杰,李炎铭,等. 前列腺增生术后尿路感染患者血清炎症因子, miRNA-15a, miRNA-34b 和 miRNA-103 及 CYP1A2 基因多态性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(7):143-147.
- [15] 刘大军,商惠萍,李德天,等. 表面活性蛋白 D 基因单核苷酸多态性及其蛋白水平与成年女性尿路感染易感性的相关性研究[J]. 中华生物医学工程杂志,2015,7(2):99-103.
- [16] 李峰,陈胜龙,谢喜,等. 前列腺增生患者术后并发尿路感染的病原菌分布,耐药性和危险因素分析[J]. 现代生物医学进展,2019,19(16):165-169.
- [17] ELMER L C G, STREIT J A, TAKACS E B, et al. Urinary tract infection and drug-resistant urinary tract infection after intradetrusor onabotulinumtoxinA injection versus sacral neuromodulation[J]. Int Urogynecol J,2020,31(5):871-879.

(收稿日期:2021-10-11 修回日期:2022-01-28)

(上接第 800 页)

- [16] 王晓敏,吴柱国,李涛. 胰岛素样生长因子 1 在糖尿病性心血管疾病中的研究进展[J]. 广东医学,2019,40(7):1025-1030.
- [17] YAKAR S, LIU J L, FERNANDEZ A M, et al. Liver-specific igf-1 gene deletion leads to muscle insulin insensitivity[J]. Diabetes,2001,50(5):1110-1118.
- [18] NILSSON E, CAO Y, LINDHOLM B, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A predicts survival in end-stage renal disease-confounding and modifying effects of cardiovascular disease, body composition and inflammation[J]. Nephrol Dial Transplant,2018,33(6):971-977.
- [19] ROJAS-RODRIGUEZ R, ZIEGLER R, DESOUSA T, et al. PAPPa-mediated adipose tissue remodeling mitigates

- insulin resistance and protects against gestational diabetes in mice and humans[J]. Sci Transl Med,2020,12(571):eaay4145.
- [20] TALASAZ Z H, SADEGHI R, ASKARI F, et al. First trimesters pregnancy-associated plasma protein-A levels value to predict gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2018,57(2):181-189.
- [21] TUMMINIA A, SCALISI N M, MILLUZZO A, et al. Maternal diabetes impairs insulin and igf-1 receptor expression and signaling in human placenta[J]. Front Endocrinol(Lausanne),2021,12:621680.

(收稿日期:2021-09-12 修回日期:2021-12-28)