·论 著· DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.18.019

妊娠糖尿病患者血清同型半胱氨酸检测的临床价值分析

季雄娟[1],陆 胜[1],陆显义[2△],王昊珏[2]
江苏省无锡市锡山人民医院:1.检验科;2.妇产科,江苏无锡 214000

摘 要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)检测在妊娠糖尿病(GDM)中的临床价值。**方法** 依据美国糖尿病协会(ADA)诊断标准,将 183 例妊娠妇女(孕期 24～28 周)分为健康妊娠(对照组)、GDM 组。同时检测对照组及 GDM 组受试者空腹血糖(FBG)、餐后 1 h 血糖、餐后 2 h 血糖、Hcy、糖化血红蛋白(HbA1c)及脂联素(ADP)水平,并进行相关分析及受试者工作特征(ROC)曲线分析。**结果** 对照组 80 例,GDM 组 103 例,按照 White 分类法,进一步将 GDM 组分为 A1 级组 55 例、A2 级组 48 例。GDM 组 FBG、餐后 1 h 血糖、餐后 2 h 血糖、Hcy、HbA1c 及 ADP 与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$);相关分析发现,GDM 组 Hcy 水平与 FBG、餐后 1 h 血糖、餐后 2 h 血糖及 HbA1c 呈正相关($r=0.759$、0.464、0.689、0.493,$P<0.05$),与 ADP 呈负相关($r=-0.738$,$P<0.05$);ROC 曲线分析发现 Hcy 联合 HbA1c 及 ADP 诊断 GDM 的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值均高于单一指标;GDM 组不良妊娠率高于对照组,且 A2 级组高于 A1 级组($P<0.05$)。**结论** Hcy 联合其他指标检测,对于判断 GDM 的严重程度可能有重要价值。

关键词:妊娠糖尿病; 同型半胱氨酸; 血糖; 糖化血红蛋白; 脂联素
中图法分类号:R446 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)18-2658-04

Clinical value of serum homocysteine detection in patients with gestational diabetes mellitus

JI Xiongjuan[1],*LU Sheng*[1],*LU Xianyi*[2△],*WANG Haojue*[2]
1. *Department of Clinical Laboratory*;2. *Department of Obstetrics and Gynecology*,
Wuxi Xishan People's Hospital,*Wuxi*,*Jiangsu*,214000,*China*

Abstract:Objective To investigate the value of serum homocysteine (Hcy) detection in the patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** According to the diagnostic criteria of American Diabetes Association (ADA),183 pregnant women (24－28 gestational weeks) were divided into the healthy pregnancy group (control group) and GDM group. The fasting blood glucose (FBG),blood glucose at 1 h and 2 h after meal,Hcy,glycosylated hemoglobin (HbA1c) and adiponectin (ADP) in the control group and the GDM group were simultaneously detected,and the related analysis and ROC curve analysis were performed. **Results** There were 80 cases in the control group and 103 cases in the GDM group. According to the White classification,GDM group was further divided into the A1 group (55 cases) and A2 group (48 cases). There were statistically significant differences in FBG,blood glucose at 1 h and 2 h after meal,Hcy,HbA1c and ADP between the GDM group and the control group ($P<0.05$);the correlation analysis found that the Hcy level in the GDM group was positively correlated with FBG,blood glucose at 1,2 h after meal and HbA1c ($r=0.759$, 0.464,0.689,0.493,$P<0.05$);and negatively correlated with ADP ($r=-0.738$,$P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve(AUC),sensitivity and specificity,positive predictive value and negative predictive value in Hcy combine with HbA1c and ADP for diagnosing GDM were higher than those of the single indicator. The adverse pregnancy rate in the GDM group was higher than that in the control group, moreover the A2 group was higher than the A1 group($P<0.05$). **Conclusion** The detection of Hcy combined with other indicators may have an important value in judging the severity of GDM.

Key words: gestational diabetes mellitus; homocysteine; blood glucose; glycosylated hemoglobin A1c; adiponectin

妊娠糖尿病(GDM)是指在妊娠期发病或首次发现的由于葡萄糖耐量异常所导致的不同程度的高血糖症。GDM 的遗传方式为多基因遗传,近年来发生率不断上升,在我国的发病率约为 1%～5%[1]。GDM 会引起许多不良妊娠症状,常见的如羊水过多、巨大儿、流产、早产等,给母胎安全带来极大的

作者简介:季雄娟,女,副主任技师,主要从事临床检验诊断方面的研究。 △ **通信作者**,E-mail:xswanghao1980@163.com。

隐患[2]。

同型半胱氨酸（Hcy）是多种疾病的独立危险因素，与动脉粥样硬化等心脑血管疾病密切相关[3]。近年来，许多研究证实，GDM 患者的血清 Hcy 水平明显升高[4-6]。本研究选择了 2018 年 2 月至 2019 年 8 月来本院产科门诊或病房就诊的 103 例 GDM 患者作为研究对象，探讨 Hcy 检测在 GDM 中的临床价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2018 年 2 月至 2019 年 8 月在本院产科建卡的产检孕妇 183 例，年龄 21～37 岁，孕周 24～28 周。以上所有孕妇均为单胎妊娠，且孕前均无高血压、贫血、糖尿病等疾病。

1.2　方法

1.2.1　标本采集　所有孕妇空腹 8～10 h 后，采集静脉血 3 mL 于一次性真空促凝管内，用于空腹血糖（FBG）、Hcy 及脂联素（ADP）检测；采集静脉血 2 mL 于 EDTA-K_2 一次性真空抗凝管内，用于检测糖化血红蛋白（HbA1c）。口服葡萄糖耐量试验（OGTT）：所有受试者采集空腹血后，领取 75g 无水葡萄糖粉，溶于 300 mL 温水中，待葡萄糖完全溶解后于 5 min 内将糖水全部喝完，期间禁止饮食及激烈运动。受试者分别于服糖后 1 h 及 2 h 采集静脉血，用于餐后 1 h 血糖（1 h Glu）及餐后 2 h 血糖（2 h Glu）检测。一次性真空采血管由广州阳普公司提供。

1.2.2　检测方法　Hcy、血糖分别用循环酶法、己糖激酶（HK）法检测，试剂由宁波美康公司提供，仪器为日立 008AS 全自动生化分析仪；用高效液相色谱法检测 HbA1c，仪器为 HA-8180 糖化血红蛋白分析仪，试剂由日本 ARKRAY 公司提供；采用放射免疫分析法检测 ADP，试剂由北京北方生物技术研究所提供，仪器为 GC-911 型放射免疫计数仪。以上检测所用校准品、质控品均为配套产品。

1.2.3　分组　依据 OGTT 试验结果对 183 例产检孕妇进行分组。GDM 的诊断采用 ADA 诊断标准[7]，即 FBG＞5.10 mmol/L、1 h Glu＞10.10 mmol/L 以及 2 h Glu＞8.50 mmol/L，达到或超过以上 3 项中的任意一项即诊断为 GDM。根据检测结果分为对照组（健康妊娠）和 GDM 组。同时依据 White 分类法[8]，进一步将 GDM 组分组。

1.3　统计学处理　采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析；采用 Pearson 相关进行相关分析；计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。建立受试者工作特征（ROC）曲线，依据 ADA 标准作为诊断 GDM 金标准，Hcy、HbA1c 及 ADP 作为诊断指标建立 ROC 曲线，分析 Hcy、HbA1c 及 ADP 在诊断 GDM 中的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　分组情况　对照组 80 例，年龄 21～36 岁、平均（29.22±3.66）岁，平均孕周（26.33±1.22）周。GDM 组 103 例，年龄 22～37 岁、平均（29.68±3.90）岁，平均孕周（26.78±1.30）周。进一步将 GDM 组分为 A1 级 55 例，平均年龄（29.60±3.81）岁，平均孕周（26.61±1.32）周；A2 级 48 例，平均年龄（29.74±3.96）岁，平均孕周（26.74±1.39）周。

2.2　对照组和 GDM 组各项检测结果比较　GDM 组 FBG、1 h Glu、2 h Glu、HbA1c 及 Hcy 水平均高于对照组，ADP 水平低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；对照组与 A1 级组及 A2 级组之间上述各指标差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

2.3　Hcy 与其他指标的相关性分析　Hcy 与 FBG、1 h Glu、2 h Glu、HbA1c 呈正相关（$r=0.759$、0.464、0.689、0.493，$P<0.05$）；Hcy 与 ADP 呈负相关（$r=-0.738$，$P<0.05$）。

2.4　Hcy、HbA1c 及 ADP 在 GDM 中的诊断价值分析　Hcy、HbA1c 及 ADP 诊断 GDM 的曲线下面积（AUC）分别为 0.831、0.848 和 0.838，三者联合诊断的 AUC 为 0.924。三指标联合诊断的 AUC、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均高于单一指标诊断。见表 2 及图 1。

表 1　对照组及 GDM 组各项检测指标水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	FBG（mmol/L）	1 h Glu（mmol/L）	2 h Glu（mmol/L）	Hcy（μmol/L）	HbA1c（%）	ADP（mg/L）
对照组	80	4.44±0.31	6.96±1.44	5.81±0.91	8.36±0.76	5.20±0.30	28.15±2.39
GDM 组	103	5.48±0.61	10.13±1.34	7.05±0.98	10.30±1.73	5.85±0.51	22.95±4.76
A1 级组	55	5.01±0.43	9.58±1.34	6.39±0.27	8.84±0.58	5.68±0.48	26.07±2.48
A2 级组	48	6.03±0.14	10.76±1.03	7.81±0.94	11.97±0.87	6.06±0.47	19.37±4.20

2.5　各组不良妊娠结局分析　对照组不良妊娠发生率为 5.0%，而 GDM 组不良妊娠发生率为 20.4%，其中 A1 级组为 12.7%，A2 级组为 29.2%。对照组与 GDM 组间不良妊娠发生率差异有统计学意义（$\chi^2=7.782$，$P=0.005$）；A1 级组与 A2 级组间不良妊娠发生率差异也有统计学意义（$\chi^2=4.268$，$P=0.039$）。

见表 3。

表 2 Hcy、HbA1c 及 ADP 诊断 GDM 的价值分析

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%*CI*	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
Hcy	81.36	79.87	0.831	0.768～0.882	83.88	76.90
HbA1c	80.67	78.38	0.848	0.787～0.896	82.77	75.90
ADP	77.67	81.25	0.838	0.777～0.889	84.21	73.87
Hcy+HbA1c+ADP	87.38	86.25	0.924	0.876～0.958	89.11	84.15

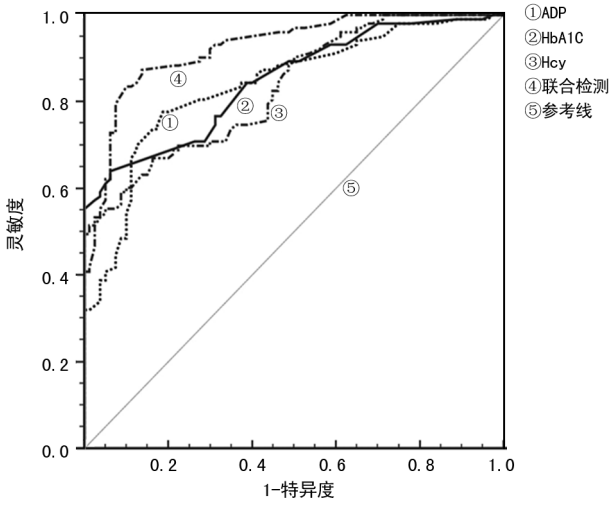

图 1 Hcy、HbA1c、及 ADP 诊断 GDM 的 ROC 曲线

表 3 各组不良妊娠结局比较

组别	*n*	新生儿死亡(*n*)	新生儿窒息(*n*)	羊水过多(*n*)	早产(*n*)	巨大儿(*n*)	不良妊娠率(%)
对照组	80	0	0	2	1	1	5.0
GDM 组	103	0	4	6	5	6	20.4
A1 级组	55	0	1	2	2	2	12.7
A2 级组	48	0	3	4	3	4	29.2

3 讨 论

GDM 是多种不良妊娠的危险因素[8-9]。目前诊断 GDM 的主要方法还是 OGTT 试验,但 OGTT 试验并不能准确反映患者一段时间内的血糖水平。HbA1c 与抽血时间无关,不受饮食及血糖波动等的影响,较 OGTT 检测更为简便、迅捷[10]。本试验中,GDM 组 ADP 水平低于对照组,其他指标水平均高于对照组($P<0.05$),可能有以下因素:(1)孕妇由于机体对各种营养的需要量增加,因此会降低体内维生素 B_6、维生素 B_{12}、叶酸以及甲硫氨酸腺苷水平,使再甲基化受到影响,改变了体内 Hcy 水平;(2)GDM 患者因高血糖导致的排尿次数增加,使血液中维生素 B_6、维生素 B_{12}、叶酸等丢失较严重,因而体内 Hcy 水平升高[11]。

ADP 是一种多肽类激素,可以使胰岛素敏感性、抗动脉粥样硬化等特性加强[11]。GDM 发病的重要环节是因为胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌的减少[12]。本研究数据显示,GDM 组 ADP 水平低于对照组,且 A2 级组低于 A1 级组($P<0.05$),说明了随着 GDM 病情的加重,胰岛素抵抗愈发严重,ADP 水平呈下降趋势。

Pearson 相关分析显示,GDM 组 Hcy 与 FBG、1 h Glu、2 h Glu、HbA1c 呈正相关,与 ADP 呈负相关,表明 GDM 的发生、发展与机体血糖、Hcy、HbA1c、ADP 等多种物质密切相关,且 GDM 的发展过程是多因素相互作用、相互影响的。Hcy 在一定程度上能反映 GDM 患者的严重程度。此外,在做 Hcy、HbA1c 及 ADP 水平诊断 GDM 的 ROC 曲线分析时,Hcy、HbA1c 及 ADP 诊断 GDM 的 AUC 分别为 0.831、0.848 和 0.838,发现三者在诊断 GDM 上都有较高的价值。而这 3 项指标联合诊断的 AUC 为 0.924,大于各单项指标。另外这 3 项指标联合诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均高于单一指标。鉴于目前 GDM 主要通过 OGTT 进行筛查,在临床实际应用过程中发现,糖耐量测试容易受饮食、药物、运动、口服糖量以及孕妇认知水平等多种因素的影响,从而容易导致假阳性或假阴性发生,最终影响 OGTT 试验的准确性。从本研究可看出,联合测定孕妇血清中 Hcy、HbA1c 及 ADP 水平可提高 GDM 筛查的可靠性。同时通过本研究发现,GDM 组的不良妊娠发生率明显高于对照组($P<0.05$),且 A2 级组发生率高于 A1 级组($P<0.05$),说明随着 GDM 病情的加重,不良妊娠发生率呈明显上升趋势,进一步表明 GDM 的严重程度与不良妊娠的发生有关;Hcy 与不良妊娠结局可能有一定的关联。

综上所述,Hcy 与 GDM 病变程度有着密切的关系,Hcy 联合其他指标检测对于判断 GDM 的严重程度可能有重要价值。在今后的研究中,对 Hcy 与 GDM 的关系还要做进一步探讨。

参考文献

[1] 茹仲轩. BMI,hs-CRP 和 HbA1c 水平对妊娠糖尿病早期诊断的价值分析[J]. 中国实验诊断学,2018,22(5):823-826.

(下转第 2664 页)

iPTH,该片段为活性成分,但是半衰期较短,因此标本的保存处理将会大大地影响结果。通过本次研究,笔者发现该公司检测试剂的最佳抗凝剂与 WHO 推荐的使用 EDTA 抗凝管[6]相符,EDTA 抗凝血清在室温(18～25 ℃)及冷藏(2～8 ℃)的稳定时间可以达到 72 h,与之前王春雷[9]的研究结果基本相符,也可以使用肝素抗凝,虽然冷藏(2～8 ℃)稳定时间可达到 72 h,但是在室温时,4 h 内尚稳定,8 h 后下降明显,可能是随着时间的推移,部分 iPTH 与肝素非特异性结合导致[10];对于血清管,在放置 2 h 结果就已经开始下降大约 4%,并且随后成倍降低,24 h 就降低高达 20%;原因可能为血标本在凝固时释放某些物质加速了 iPTH 的降解,而 EDTA 和肝素可以维持完整 iPTH 的稳定,降低其降解速度。虽然不同厂家在检测具体物质方面可能存在差异,但是通过本研究发现,对于检测完整的 iPTH 片段来说,最好使用 EDTA 或者肝素抗凝,而且在标本采集后应尽快离心检验,如果不能及时检验,可以放置于 2～8 ℃冰箱内,可以稳定 72 h,最好不要分装冻存。

参考文献

[1] 张萌萌.甲状旁腺素的生物学研究与成骨作用[J].中国骨质疏松杂志,2017,12(23):1648-1653.

[2] 邱丹丹,蒋松.慢性肾脏病甲状旁腺激素代谢异常的研究进展[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(2):174-178.

[3] 秦辛玲,石青峰.甲状旁腺激素检测的临床应用进展[J].医学理论与实践,2018,31(23):3498-3500.

[4] CARON P,MAIZA J C,RENAUD C,et al. High third generation/secondgeneration PTH ratio in a patient with parathyroid carcinoma:clinicalutility of third generation/second generation PTH ratio in patients with primary hyperparathyroidism[J]. Clin Endocrinol (oxf),2009,70(4):533-538.

[5] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2015:137.

[6] World Health Organization. Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations[S]. Geneva:WHO,2002.

[7] 朱建明,黄建平.甲状旁腺功能减退症的激素替代治疗进展[J].医药导报,2017,36(A1):59-61.

[8] 陈澎涛.甲状腺全切手术后患者甲状旁腺激素和血钙的水平变化[J].上海医药,2017,38(13):45-47.

[9] 王春雷.标本不同处理方法对全段甲状旁腺激素测定的影响[J].国际检验医学杂志,2015,36(23):3467-3468.

[10] HANON E A,STURGEON C M,LAMB E J. Sampling and storage conditions influencing the measurement of parathyroid hormone in blood specimens:a systematic review[J]. Clin Chem Lab Med,2013,51(10):1925-1941.

(收稿日期:2012-12-25 修回日期:2020-07-15)

(上接第 2660 页)

[2] 谢茜,吴艳,钟晓云,等.妊娠糖尿病孕妇糖化血红蛋白对新生儿血糖水平的影响[J].重庆医学,2017,46(8):1085-1087.

[3] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke:a meta-analysis[J]. JAMA,2002,288(16):2015-2022.

[4] DUSCHEK N,GHAI S,SEJKIC F A,et al. Homocysteine improves risk stratification in patients undergoing endarterectomy for asymptomatic internal carotid artery stenosis[J]. Stroke,2013,44(8):2311-2314.

[5] KIM B J,KIM B S,KANG J H. Plasma homocysteine and coronary artery calcification in Korean men[J]. Eur J Prev Cardiol,2015,22(4):478-485.

[6] 李晓莉,郭欣.高同型半胱氨酸血症患者同型半胱氨酸浓度与血糖、血脂的关系[J].河北医药,2015,37(18):2829-2830.

[7] 中华医学会妇产总会产科学组.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推荐指南(草案)[J].中华围产医学杂志,2007,42(6):426-428.

[8] 丰有吉,沈铿.妇产科学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2010:140-143.

[9] 李伶俐,杜永光.血清同型半胱氨酸检测在妊娠期糖尿病中的应用价值[J].中国实用医刊,2018,45(3):101-102.

[10] 王泓,王霞,崔亚利,等.妊娠期妇女 HbA1c 水平测定及其在妊娠期糖尿病的早期筛查及诊断应用[J].重庆医学,2016,45(13):1770-1772.

[11] 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.

[12] 冯霖,朱香清,乔玉芳,等.妊娠糖尿病患者血清脂联素表达及与炎症因子,胰岛素抵抗关系[J].中国计划生育学杂志,2019,27(2):210-212.

(收稿日期:2020-01-16 修回日期:2020-07-11)