

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.19.019

妊娠糖耐量异常孕妇体内同型半胱氨酸、胱抑素 C、血清脂蛋白 a 水平对围生期结局的影响

徐传华,袁世梅,马红柳,罗淋丹[△]

重庆市垫江县人民医院检验科,重庆 408300

摘要:目的 探讨妊娠糖耐量异常孕妇外周血中同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys C)、血清脂蛋白 a(Lpa)的水平对围生期结局的影响。方法 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在该院定期产检和分娩的妊娠糖耐量异常孕妇 86 例为观察组,同期产检并分娩的妊娠糖耐量正常的孕妇 89 例为对照组,分别检测两组孕妇的 Hcy、Cys C、Lpa 水平,分析两组孕妇的检测结果对围生期结局的影响。结果 观察组的 Hcy、Cys C、Lpa 水平明显高于对照组;早产儿、胎儿生长受限、巨大儿、新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫综合征占比明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 Hcy、Cys C、Lpa 可作为监测围生期结局的有效指标,通过控制并降低妊娠糖耐量异常孕妇体内 Hcy、Cys C、Lpa 水平,可减少围生期不良结局的发生。

关键词:妊娠糖耐量异常; 同型半胱氨酸; 胱抑素 C; 血清脂蛋白 a; 围生期结局

中图法分类号:R714.25;R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)19-2818-03

Effects of serum levels of homocysteine, cystatin C and serum lipoprotein a in pregnant women with impaired glucose tolerance during pregnancy on perinatal outcome

XU Chuanhua, YUAN Shimei, MA Hongliu, LUO Lindan[△]

Department of Clinical Laboratory, Dianjiang County People's Hospital, Chongqing 408300, China

Abstract: Objective To investigate the effects of homocysteine (Hcy), cystatin C (Cys C) and serum lipoprotein a (Lpa) levels in peripheral blood of pregnant women with impaired pregnancy glucose tolerance on the perinatal outcomes. **Methods** A total of 86 pregnant women with abnormal glucose tolerance during the period of delivery and delivery during the period from January 2016 to December 2018 were selected as the observation group, and 89 pregnant women with normal pregnancy glucose tolerance during the same period of delivery and delivery were selected as the control group. The levels of Hcy, Cys C, and Lpa of pregnant women were analyzed, and the effects of the test results of the two groups of pregnant women on the perinatal outcomes was analyzed. **Results** The levels of Hcy, Cys C, and Lpa in the observation group were significantly higher than those in the control group. The proportion of premature babies, fetal growth restriction, giant infants, neonatal hypoglycemia, and neonatal respiratory distress syndrome were significantly higher than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Hcy, Cys C, and Lpa can be used as effective indicators for monitoring perinatal outcomes. By controlling and reducing the levels of Hcy, Cys C, and Lpa in pregnant women with impaired glucose tolerance during pregnancy, the occurrence of adverse perinatal outcomes can be reduced.

Key words: impaired glucose tolerance during pregnancy; homocysteine; cystatin C; serum lipoprotein a; perinatal outcome

妊娠糖耐量异常通常是指育龄女性在妊娠期发生的一种以体内血糖代谢异常为明显特征的内分泌性疾病。体内持久的高血糖环境会对围生儿和孕妇产生不同程度的影响,同时同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys C)、血清脂蛋白 a(Lpa)水平也会随着血糖代谢的异常而上升^[1-2]。随着二孩政策开放,女性怀孕年龄越来越大,孕妇的妊娠糖耐量异常概率逐步上升,围生期并发症越来越多。已有研究表明, Hcy、Lpa、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等指标的水平对糖尿病患者和妊娠糖耐量

异常孕妇的微血管损伤有影响^[3-4],但少有三酰甘油、总胆固醇、LDL-C 水平正常孕妇体内的 Hcy、Cys C、Lpa 水平对围生期结局影响的相关性报道。联合本院妇产科通过对血脂水平正常而糖耐量异常孕妇的围生儿结局情况进行分析,发现其与孕妇体内的 Hcy、Cys C、Lpa 水平有一定相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 血糖标准参考我国《妊娠期并糖尿病诊治指南》空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L, 1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L, 2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L, 3 h 血糖 ≥ 7.8

mmol/L。选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在本院定期产检和分娩,且血脂基本指标(三酰甘油、总胆固醇、LDL-C)水平均正常的孕妇为研究对象,年龄 24~40 岁,孕周 24~28 周。受试者均进行口服葡萄糖 75 g 的糖耐量试验(OGTT)筛查,根据《妊娠期并糖尿病诊治指南》标准对筛查结果进行分组,妊娠糖耐量异常者为观察组 86 例,妊娠糖耐量检查正常者为对照组 89 例。对照组排除有多次妊娠、多胎妊娠、孕前血压异常、不良妊娠史及患有其他系统性疾病史的孕妇。本研究通过医院伦理委员会同意,受试者均签署知情同意书,两组孕妇的一般情况(产次、职业)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般情况比较(n)				
组别	产次		职业	
	初产妇	第二次产妇	待业	在职
对照组	55	34	41	48
观察组	49	37	40	46

1.2 方法 对两组孕妇进行空腹 Hcy、Cys C、Lpa 水平测定。检测试剂、校准品均购自四川迈克公司,室内质控品购自上海昆涑公司。Hcy 正常值上限 10.0 $\mu\text{mol/L}$,Cys C 正常值上限 1.05 mg/L,Lpa 正常值上限 300.0 mg/L。对其测定结果进行统计,并根据需要设计资料记录表格,记录所有孕妇的产前检查情况及相关病历信息,围生期的结局情况。

1.3 统计学处理 使用 SPSS16.0 统计学软件进行分析。计量资料均符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 Hcy、Cys C、Lpa 水平比较 观察组 Hcy、Cys C、Lpa 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组 Hcy、Cys C、Lpa 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	Cys C(mg/L)	Lpa(mg/L)
对照组	89	7.8 $\pm$ 1.9	0.71 $\pm$ 0.22	185.0 $\pm$ 46.0
观察组	86	13.1 $\pm$ 1.6	1.16 $\pm$ 0.39	417.0 $\pm$ 89.7
t		6.125	5.891	7.382
P		0.027	0.039	0.018

2.2 两组围生期结局比较 观察组早产儿、胎儿生长受限、巨大儿、新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫综合征占比均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 Hcy、Lpa、Cys C 水平对围生期结局的影响 Hcy、Cys C、Lpa 水平异常孕妇早产儿、胎儿生长受限、巨大儿、新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫综合征例

数高于 Hcy、Cys C、Lpa 水平正常孕妇,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组围生期结局比较[$n(\%)$]						
组别	n	早产儿	胎儿生长受限	巨大儿	新生儿低血糖	新生儿呼吸窘迫综合征
对照组	89	1(1.12)	1(1.12)	2(2.25)	1(1.12)	1(1.12)
观察组	86	7(8.14)	4(4.65)	7(8.14)	6(6.98)	8(9.30)
χ^2		6.018	5.602	6.017	5.802	7.214
P		0.031	0.043	0.031	0.038	0.019

表 4 Hcy、Lpa、Cys C 水平对围生期结局的影响(n)						
围生期结局	Hcy($\mu\text{mol/L}$)		Cys C(mg/L)		Lpa(mg/L)	
	≤ 10.0	>10.0	≤ 1.05	>1.05	≤ 300.0	>300.0
早产儿	1	7	0	5	0	6
胎儿生长受限	1	4	0	3	1	4
巨大儿	0	7	1	6	2	7
新生儿低血糖	1	6	0	5	0	6
新生儿呼吸窘迫综合征	0	8	0	6	1	8
χ^2	5.681		7.820		6.083	
P	<0.05		<0.05		<0.05	

3 讨 论

随着我国城镇化的加快,人民生活水平的不断提高,二孩政策的开放,孕妇活动的减少,以及孕妇孕龄的增大,孕妇妊娠糖耐量异常的发病率越来越高^[5]。临床资料可见,许多孕妇在怀孕前和怀孕后空腹血糖检测基本正常,身体无明显异常症状,很容易造成临床漏诊^[6]。本研究对 24~28 孕周的孕妇进行 OGTT 和 Hcy、Cys C、Lpa 水平检测,观察组 Hcy、Cys C、Lpa 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Hcy、Cys C、Lpa 水平异常孕妇与水平正常孕妇比较,其围生期结局差异也有统计学意义($P<0.05$)。研究表明,糖耐量异常合并 Hcy、Cys C、Lpa 水平异常会增加围生儿的不良结局,极易出现早产儿、新生儿低血糖、巨大儿、胎儿的生长受限、新生儿呼吸窘迫综合征^[7-8]。

Cys C 是广泛存在于人体的有核细胞和体液中的一种相对分子质量较低的蛋白质,以恒定的速度在人体的有核细胞内连续转录与表达,无组织和器官特异性,能从肾小球中自由滤过,然后在肾脏近曲小管降解^[3]。Cys C 也是各种心血管疾病如心力衰竭、动脉血管瘤、冠状动脉粥样硬化性心脏病、继发性高血压等的危险因素之一^[9]。本研究可见,妊娠糖耐量正常孕妇的血清 Cys C 水平明显低于妊娠糖耐量异常孕妇($P<0.05$),异常 Cys C 水平的孕妇围生期不良结局明显高于正常孕妇,这主要是 Cys C 长期在高血糖

环境的刺激下,会促进血管管壁的炎性反应,损伤微血管内皮细胞,促进微血管粥样斑块的形成^[1]。有研究报道,Cys C 水平升高不仅是收缩性心力衰竭的预测因子,而且与舒张性心力衰竭也有关^[10]。Cys C 水平增高对心功能受损有一定的预示作用^[11]。以上研究结果表明,异常水平的 Cys C 与血糖代谢异常患者的肾脏微血管损伤及心功能异常均有一定的关系,因此,Cys C 水平可用于妊娠糖耐量异常孕妇胎儿心脏整体功能的评估。

Hcy 是含硫分子的氨基酸,为甲硫氨酸代谢的一种中间产物,不参与人体蛋白质的生物合成,也没有特异的 3 个 DNA 碱基进行编码,因此,日常食物中不含 Hcy,它是在人体内经过蛋氨酸的脱甲基化生成,需要维生素 B₆、维生素 B₁₂、叶酸、胱硫醚 β 合成酶及蛋氨酸合成酶的共同参与进行甲基化和转硫途径代谢^[12]。维生素类的缺乏或所需酶的功能障碍等均可使 Hcy 水平升高。Hcy 通过产生过氧化物及超氧化物,造成损伤血管的内皮细胞,改变人体纤维蛋白溶解系统与凝血系统之间的动态平衡,使应激机体处于血栓前状态,促进人体血管内血栓的形成^[1],导致血流减缓,胎儿血供减少。据有关研究报道,影响胎儿在子宫内生长发育的主要原因是 Hcy 水平升高,造成蛋氨酸减少,导致胎儿对蛋氨酸的利用降低,从而增加围生期不良结局的发生^[13]。

Lpa 是一种特殊蛋白质和脂质形成的复合体,主要由胆固醇组成,其特性是容易沉积在血管壁并促使平滑肌的生长和抑制纤维蛋白溶解,致使血管粥样斑块的形成。血清 Lpa 具有促炎、促粥样硬化和促血栓形成的作用^[14]。若妊娠合并血糖代谢异常,其持续的高血糖状态会引发患者体内微血管内皮细胞功能的破坏,诱发氧化应激反应,加速微血管病变的发生及发展^[15],导致人体组织缺氧,超氧化物或氧化物增加,从而损伤血管内皮细胞,最后导致孕妇体内胎儿的生长发育受损,致使相关并发症的发生^[5]。

由于本研究是建立在比较妊娠糖耐量是否异常孕妇基础上的差异,各指标是否具有相互协同、促进作用,仍需进一步的研究证实。Hcy、Cys C、Lpa 水平过高会损伤人体血管内皮细胞,从而导致粥样斑块及慢性炎症在血管壁的进一步加重,由于妊娠期具有特殊的内分泌代谢环境,高血糖孕妇的病情往往会随着 Hcy、Cys C、Lpa 水平的增加而逐渐加重。临床上一旦检测出孕妇血糖代谢异常及 Hcy、Cys C、Lpa 水平异常时,要及时通过心理、药物、饮食、活动等方面进行干预,做好孕妇产前血糖及 Hcy、Cys C、Lpa 水平的监测,逐步提高优生优育及新生儿的出生质量。

参考文献

- [1] 黄漓莉,苏珂,于健,等. 2 型糖尿病患者大血管病变与 Hcy、Cys C、hs-CRP 的关系[J]. 广东医学,2015,52(10):1518-1520.
- [2] 苏永臣,郭欣,曹雪峰. Hcy 患者血糖、血脂水平的变化特点[J]. 河北医科大学学报,2016,37(6):659-662.
- [3] 杜小雨. Cys C、超敏 CRP 及血脂检测对妊娠期糖尿病诊断及病情发展评估的临床价值[J]. 实验与检验医学,2018,36(4):528-529.
- [4] 梁福初. 妊娠糖耐量异常患者血脂监测及围生期结局观察[J]. 临床和实验医学杂志,2012,11(23):1876-1877.
- [5] 符琳鑫,陈秀芹. 孕妇糖耐量状态与胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能情况及妊娠结局分析[J]. 中国计划生育学杂志,2017,25(8):533-535.
- [6] FORNES D, WHITE V, HIGA R, et al. Sex-dependent changes in lipid metabolism, PPAR pathways and microRNAs that target PPARs in the fetal liver of rats with gestational diabetes[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 461(5):12-21.
- [7] 陆凤莹,黄彩云,劳冬俏. 低血糖指数膳食干预对妊娠糖代谢异常母儿结局的影响[J]. 中外医学研究,2019,17(26):172-174.
- [8] 杨旻,汪吉梅. 产妇年龄对新生儿不良结局影响的回顾性队列研究[J]. 中国循证儿科杂志,2019,14(4):276-281.
- [9] 乔晓亮. 血清胱抑素 C、超敏 C 反应蛋白和 β2-微球蛋白水平变化对诊断妊娠高血压的临床意义[J]. 实验与检验医学,2017,35(2):241-242.
- [10] ANDREW M, RONIT K, NANCY S J, et al. Left ventricular hypertrophy in mild and moderate reduction in kidney function determined using cardiac magnetic resonance imaging and cystatin C: the Multi-Ethnic study of atherosclerosis (Mesa)[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(5):839-848.
- [11] 黄国伟,丘春英. 孕晚期高血压子痫前期患者血清 Cys C 水平的检测及其对胎儿心功能和围产儿结局的评估价值[J]. 广东医科大学学报,2019,37(2):114-116.
- [12] HIERONIM J. Homocysteine editing, thioester chemistry, coenzyme A, and the origin of coded peptide synthesis[J]. Life (Basel), 2017, 7(1):6-10.
- [13] 郝维敏,夏宏林,赵开雷,等. 血清 Hcy 水平最佳切点与早产危险因素关系及其 Logistic 回归分析[J]. 实用医学杂志,2017,33(19):3250-3254.
- [14] 乔蕊,张捷. 脂蛋白(a):血脂家族的重要一员[J]. 检验医学,2017,32(7):561-565.
- [15] 赵敏,沈小梅,张红灵,等. 原发性高血压患者血清胱抑素 C 与血管内皮功能的相关性[J]. 中华高血压杂志,2015,23(9):832-835.