

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.08.020

妊娠糖尿病合并子痫前期患者血清瘦素、可溶性肾素受体、
叶酸水平与疾病严重程度及妊娠结局的关系*

刘 萱,曹君阳,张蒙蒙

河北北方学院附属第一医院产科,河北张家口 075000

摘 要:目的 探讨妊娠糖尿病(GDM)合并子痫前期(PE)患者血清瘦素、可溶性肾素受体[s(P)RR]、叶酸水平与疾病严重程度及妊娠结局的关系。**方法** 选择 2021 年 6 月至 2023 年 6 月于该院分娩的 106 例 GDM 合并 PE 患者作为观察组,根据 PE 病情严重程度分为 GDM 合并轻度 PE 亚组($n=53$)和 GDM 合并重度 PE 亚组($n=53$);另选择同期 110 例单纯 GDM 患者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测受试者血清瘦素、s(P)RR 水平,采用全自动化学发光免疫分析仪检测血清叶酸水平;记录 GDM 合并 PE 患者的妊娠结局,比较各组血清瘦素、s(P)RR 及叶酸水平。**结果** 与对照组相比,观察组血清瘦素、s(P)RR 水平均升高,叶酸水平下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 GDM 合并轻度 PE 亚组相比,GDM 合并重度 PE 亚组血清瘦素、s(P)RR 水平均升高,叶酸水平下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与未发生早产、产后出血、新生儿窒息、新生儿低血糖、胎儿生长受限的患者相比,发生早产、产后出血、新生儿窒息、新生儿低血糖、胎儿生长受限的患者血清瘦素、s(P)RR 水平均升高,叶酸水平下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** GDM 合并 PE 患者血清瘦素、s(P)RR 与叶酸水平异常,且与疾病严重程度和妊娠结局有一定关系。

关键词:妊娠糖尿病; 子痫前期; 瘦素; 可溶性肾素受体; 叶酸

中图法分类号:R714.256;R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)08-1112-04

Relationship between serum leptin,soluble renin receptor and folate level with
disease severity and pregnancy outcome in patients with gestational
diabetes mellitus complicating preeclampsia*

LIU Xuan,CAO Junyang,ZHANG Mengmeng

Department of Obstetrics,the First Affiliated Hospital of Hebei North
University,Zhangjiakou,Hebei 075000,China

Abstract: Objective To explore the relationship between the levels of serum leptin,soluble prorenin receptor [s(P)RR]and folic acid with the disease severity and pregnancy outcome in the patients with gestational diabetes mellitus (GDM) complicating preeclampsia (PE). **Methods** A total of 106 patients with GDM complicating PE delivered in this hospital from June 2021 to June 2023 were selected as the observation group and divided into the GDM complicating mild PE subgroup ($n=53$) and GDM complicating severe PE subgroup ($n=53$) according to the severity of PE;other 110 patients with simple GDM during the same period were selected as the control group. The levels of serum leptin and s(P)RR in the subjects were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay,and the level of serum folic acid was detected by automatic chemiluminescence immunoanalyzer;the pregnancy outcomes of the patients with GDM complicating PE were recorded,and the levels of serum leptin,s(P)RR and folic acid were compared among the groups. **Results** Compared with the control group,the levels of serum leptin and s(P)RR in the observation group were increased,the level of folic acid was decreased,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the GDM complicating mild PE subgroup,the levels of serum leptin and s(P)RR in the GDM complicating severe PE subgroup were increased,the level of folic acid was decreased,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the patients without preterm birth,postpartum hemorrhage,neonatal asphyxia,neonatal hypoglycemia and fetal growth restriction,the levels of serum leptin and s(P)RR in the patients with preterm birth,postpartum hemorrhage,neonatal asphyxia,neonatal hypoglycemia and fetal growth restriction were increased,the level of folic acid was decreased,and the differences were statistically significant ($P<$

* 基金项目:2024 年度河北省医学科学研究课题计划项目(20241283)。

作者简介:刘萱,女,医师,主要从事产科妊娠糖尿病诊疗方向的研究。

0.05)。**Conclusion** The levels of serum leptin,s(P)RR and folic acid in the patients with GDM complicating PE are abnormal,moreover which have a certain relationship with the severity of the disease and pregnancy outcome.

Key words: gestational diabetes mellitus; preeclampsia; leptin; soluble pro-renin receptor; folic acid

妊娠糖尿病(GDM)是妊娠期常见的一种代谢性疾病,过去几十年来其患病率在全球范围内呈上升趋势,GDM 可造成孕妇先兆子痫、早产、呼吸窘迫综合征、高血压等多种短期或长期的不良影响^[1]。子痫前期(PE)也是妊娠期间的一种常见疾病,其主要表现为高血压和蛋白尿,严重的 PE 可能发展为子痫,可能会危及患者生命^[2]。GDM 合并 PE 暂时没有有效的治疗方法,尽早诊治是缓解病情和改善妊娠结局的良好选择^[3]。外周血瘦素是脂肪细胞分泌的一种蛋白质类激素,GDM 患者血清瘦素水平异常升高,对 GDM 患者母婴不良结局具有一定的预测价值^[4]。肾素受体[(P)RR]是一种多功能蛋白,可被裂解为可溶性形式[s(P)RR]释放。患有妊娠并发症的母体血浆中 s(P)RR 水平升高,s(P)RR 有可能作为妊娠病理的生物标志物,其水平可反映胎盘、肾脏、肝脏功能障碍^[5]。另外,叶酸在妊娠期高血压不良妊娠结局患者血清中水平降低,通过检测叶酸水平可以预测不良妊娠结局^[6]。GDM 合并 PE 患者血清瘦素、s(P)RR 及叶酸水平的临床意义少有研究,三者联合可能对此类患者的病情评估具有重要价值。因此,本研究将检测 GDM 合并 PE 患者血清瘦素、s(P)RR 及叶酸的水平,分析其与疾病严重程度及妊娠结局的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 6 月至 2023 年 6 月于本院分娩的 106 例 GDM 合并 PE 患者作为观察组,根据 PE 病情严重程度将观察组分为 GDM 合并轻度 PE 亚组($n=53$)和 GDM 合并重度 PE 亚组($n=53$)。另选择同期 110 例单纯 GDM 患者作为对照组。纳入标准:(1)符合 GDM 的诊断标准^[7],合并 PE 的患者需符合 PE 的诊断标准^[8];(2)临床资料完整。排除标准:(1)合并感染或血液系统、肝肾代谢功能异常;(2)合并严重认知障碍或精神药物依赖。对照组和观察组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(2023-0891)。所有患者或其家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清瘦素、s(P)RR 水平检测 采集对照组和观察组患者治疗前的空腹外周静脉血 5 mL,静置于 4℃医用冰箱 30 min,3 000 r/min 离心 30 min,分离上层血清。将血清分为 2 份,一份储存于-80℃冰箱用于检测叶酸,另一份使用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒先后检测血清瘦素[艾博生物科技

(上海)有限公司,货号:CB11300-Hu]和 s(P)RR(英国 Abcam 公司,货号:ab167925)水平。具体检测如下:稀释血清标本,取 100 μL 血清悬液加入 ELISA 试剂盒反应孔,常温孵育 1.5 h,洗涤反应板;在各反应孔中滴加新鲜稀释的酶标抗体室温孵育 30 min,再次洗涤反应板;在各反应孔中滴加底物显色液 37℃下反应 20 min,洗涤反应板;最后加入终止反应液,反应孔内液体颜色变蓝,将反应板置于酶标仪 450 nm 波长下检测各标本的吸光度,根据标准曲线计算血清标本中瘦素、s(P)RR 的水平。

表 1 一般资料在对照组和观察组中的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	对照组 ($n=110$)	观察组 ($n=106$)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄(岁)	29.69±4.06	29.78±5.19	-0.142	0.887
孕前 BMI(kg/m ²)	22.25±3.01	22.31±3.14	-0.143	0.886
孕次(次)	1.74(1.47,1.94)	1.63(1.48,1.83)	0.814	0.208
产次(次)	1.08(0.85,1.25)	1.01(0.77,1.14)	1.233	0.891
孕周(周)	27.59±4.65	28.16±4.30	-0.934	0.351
空腹血糖(mmol/L)	11.53±2.42	12.02±2.11	-1.584	0.115
慢性高血压			0.002	0.964
是	36(32.73)	35(33.02)		
否	74(67.27)	71(66.98)		
孕期控制血糖			1.303	0.254
是	29(26.36)	21(19.81)		
否	81(73.64)	85(80.19)		

1.2.2 血清叶酸水平检测 取 1.2.1 冻存的血清标本,冻融,使用全自动化学发光免疫分析仪(华大吉比爱生物技术有限公司,型号:GBI-MAP 800)检测标本中叶酸水平。

1.2.3 妊娠结局调查 调查 GDM 合并 PE 患者的妊娠结局,包括早产、产后出血、新生儿窒息、新生儿低血糖、胎儿生长受限。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和观察组血清瘦素、s(P)RR 及叶酸水平比较 与对照组相比,观察组血清瘦素、s(P)RR 水平均升高,叶酸水平下降,差异均有统计学意义($P<$

0.05)。见表 2。

表 2 对照组和观察组血清瘦素、s(P)RR 及 叶酸水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	瘦素(ng/mL)	s(P)RR(ng/L)	叶酸(ng/mL)
对照组	110	4.13±0.64	19.21±3.24	6.99±0.84
观察组	106	7.10±1.25	29.40±3.85	3.82±0.52
<i>t</i>		-22.096	-21.075	33.202
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 GDM 合并不同程度 PE 组血清瘦素、s(P)RR 及叶酸水平比较 与 GDM 合并轻度 PE 亚组相比, GDM 合并重度 PE 亚组血清瘦素、s(P)RR 水平均升高,叶酸水平下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 GDM 合并不同程度 PE 组血清瘦素、s(P)RR 及 叶酸水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	瘦素 (ng/mL)	s(P)RR (ng/L)	叶酸 (ng/mL)
GDM 合并轻度 PE 亚组	53	6.67±0.97	25.58±3.60	4.70±0.63
GDM 合并重度 PE 亚组	53	7.53±1.33	33.22±4.65	2.94±0.36
<i>t</i>		-3.803	-9.458	17.658
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同妊娠结局 GDM 合并 PE 患者血清瘦素、s(P)RR 及叶酸水平比较 GDM 合并 PE 组患者妊娠结局发生早产 22 例,产后出血 15 例,新生儿窒息 12 例,新生儿低血糖 17 例,胎儿生长受限 12 例。与未发生早产、产后出血、新生儿窒息、新生儿低血糖、胎儿生长受限的患者相比,发生早产、产后出血、新生儿窒息、新生儿低血糖、胎儿生长受限的患者血清瘦素、s(P)RR 水平均升高,叶酸水平下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同妊娠结局 GDM 合并 PE 患者血清瘦素、 s(P)RR 及叶酸水平比较($\bar{x}\pm s$)				
妊娠结局	<i>n</i>	瘦素 (ng/mL)	s(P)RR (ng/L)	叶酸 (ng/mL)
早产				
是	22	7.98±1.40	40.28±5.59	6.87±1.04
否	84	6.87±0.95	26.55±3.74	3.02±0.40
<i>t</i>		4.387	13.715	27.325
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
产后出血				
是	15	7.86±1.36	40.10±5.55	5.52±0.93
否	91	6.97±0.96	27.64±3.85	3.54±0.49
<i>t</i>		3.122	10.853	12.479
<i>P</i>		0.002	<0.001	<0.001

续表 4 不同妊娠结局 GDM 合并 PE 患者血清瘦素、 s(P)RR 及叶酸水平比较($\bar{x}\pm s$)				
妊娠结局	<i>n</i>	瘦素 (ng/mL)	s(P)RR (ng/L)	叶酸 (ng/mL)
新生儿窒息				
是	12	10.78±12.56	38.46±4.87	5.07±0.90
否	94	6.63±0.89	28.24±3.90	3.66±0.52
<i>t</i>		3.246	8.306	8.038
<i>P</i>		0.002	<0.001	<0.001
新生儿低血糖				
是	17	8.83±1.43	33.17±4.80	6.18±1.01
否	89	6.77±0.91	28.68±4.01	3.37±0.42
<i>t</i>		7.724	4.096	19.185
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
胎儿生长受限				
是	12	10.47±12.43	41.07±5.66	8.68±1.32
否	94	6.67±0.90	27.91±3.94	3.20±0.41
<i>t</i>		3.001	10.330	30.904
<i>P</i>		0.003	<0.001	<0.001

3 讨 论

GDM 合并 PE 属于严重的妊娠并发症,在我国的发生率较高,对产妇和胎儿的健康产生影响并严重影响妊娠结局,尽早诊治对患者具有积极作用^[9]。

瘦素是由 LEP 基因编码的肽类激素,主要由白色脂肪组织合成,通过中枢神经系统(如调节食欲)和外周组织(如改善胰岛素敏感性)协同调控葡萄糖代谢,其作用受性别、环境及靶组织特性影响。目前,瘦素类似物被用于治疗脂肪代谢障碍 相关的高血糖,并在研究中探索其作为 1 型糖尿病胰岛素辅助治疗的潜力^[10]。目前的研究认为瘦素可以作为 GDM 的潜在预测因子之一,但其预测能力可能受到肥胖等混杂因素的影响,采取控制体质量、控制血糖、降低胰岛素抵抗等方式降低瘦素水平对于预防 GDM 是一个有效措施^[11]。一项前瞻性队列研究发现,孕前瘦素基线水平较高的妇女发生 GDM、妊娠期高血压等孕期并发症及不良妊娠结局的可能性更大,在调整了 GDM 患者 BMI 后,孕期并发症的相关风险减弱^[12]。本研究也发现 GDM 合并 PE 患者血清瘦素水平较高,GDM 合并 PE 严重程度越高,血清瘦素水平就越高,并伴随多种不良妊娠结局,提示高表达的瘦素可能损害胰岛素信号调节通路,阻碍葡萄糖代谢,增加了疾病严重程度,同时损伤胎盘导致胎盘缺血和物质交换异常,导致不良结局。

RR 是肾素和前肾素的受体,(P)RR 结合肾素和前肾素后,前肾素的非蛋白水解激活,组织肾素-血管紧张素系统(RAS)和细胞内信号也随之激活,共同参与 Wnt 信号传导和胚胎发育。全长(P)RR 的胞外结构域在高尔基络合物中断裂,形成可溶性 s(P)RR。

最近的研究表明,妊娠早期血浆 s(P)RR 水平升高,且与妊娠后期 GDM 的高发有关^[13-14]。(P)RR 有助于调节 RAS 和液泡型 ATP 酶(V-ATP 酶)的功能,与此同时,s(P)RR 参与妊娠期间胎儿胎盘和母体循环的控制。研究还表明,新生儿血浆 s(P)RR 水平高于成人,脐带血中 s(P)RR 水平升高与低胎龄分娩可能有关^[15-16]。本研究中,GDM 合并 PE 患者血清 s(P)RR 水平升高,GDM 合并重度 PE 者较 GDM 合并轻度 PE 者血清 s(P)RR 水平更高,高水平的 s(P)RR 伴随着不良妊娠结局,说明妊娠期间 s(P)RR 水平过高可能使 RAS 和 V-ATP 酶功能异常,阻碍 Wnt 信号传导和胚胎发育,是患者并发症病情进展和妊娠结局不良的不利因素。

叶酸属于 B 族维生素的一种,对核酸合成、氨基酸生成、蛋白质代谢等有重要作用。叶酸通过介导 DNA 甲基化对后代的健康起着关键作用,怀孕前 3 个月叶酸缺乏与胎儿发育不良以及后代健康(热传导疾病、神经发育障碍、口面裂)之间存在关联,围孕期补充叶酸可以有效预防新生儿神经管缺陷^[17]。一项队列研究发现,叶酸摄入频率最低的母亲患胎盘母体血管灌注不良的风险最高、PE 的发生率最高^[18]。孕前和妊娠早期补充叶酸可以降低妊娠并发症和不良妊娠结局发生风险^[19]。本研究结果与之一致,GDM 合并 PE 患者血清叶酸水平较低,并与 PE 的严重程度有关,出现多种不良妊娠结局的患者血清叶酸水平也低,推测妊娠期间叶酸缺乏可能通过介导 DNA 甲基化影响胎儿的发育,且不利于母体的生命代谢活动,促进疾病的进展。

综上所述,GDM 合并 PE 患者血清瘦素、s(P)RR 与叶酸水平异常,并与疾病严重程度及妊娠结局有一定关系。但本研究未探索靶向调控血清瘦素、s(P)RR 与叶酸的水平是否对患者病情具有改善效果,后续研究将继续补充和完善。

参考文献

- [1] WANG Q Y, YOU L H, XIANG L L, et al. Current progress in metabolomics of gestational diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2021, 12(8): 1164-1186.
- [2] KUSUMA G D, GEORGIU H M, PERKINS A V, et al. Mesenchymal stem/stromal cells and their role in oxidative stress associated with preeclampsia[J]. Yale J Biol Med, 2022, 95(1): 115-127.
- [3] 刘素新, 罗梦梦, 胡小月, 等. 妊娠期糖尿病合并子痫前期患者临床特点分析[J]. 中国妇幼保健研究, 2020, 31(10): 1409-1414.
- [4] 沈昊, 吴宇杰, 陈永仪. 外周血瘦素、摄食抑制因子、脂肪因子趋化素对妊娠期糖尿病母婴结局的预测分析[J]. 四川解剖学杂志, 2023, 31(3): 70-73.
- [5] MOROSIN S K, LOCHRIN A J, DELFORCE S J, et al. The (pro)renin receptor [(P)RR] and soluble (pro)renin

- receptor [s(P)RR] in pregnancy[J]. Placenta, 2021, 116: 43-50.
- [6] 高颖花, 马丽丽, 王英, 等. 妊娠期高血压患者血清叶酸、维生素 B12 水平与不良妊娠结局[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(5): 1146-1149.
- [7] 张溪竹, 湛浩然, 孙若宁, 等. 妊娠期糖尿病诊断标准的研究进展及发展趋势[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(7): 555-560.
- [8] TODI S, SAGILI H, KAMALANATHAN S K. Comparison of criteria of international association of diabetes and pregnancy study groups (iadpsg) with national institute for health and care excellence (nice) for diagnosis of gestational diabetes mellitus[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(1): 47-52.
- [9] 季冰, 何平, 关玉施. 妊娠期糖尿病合并子痫前期 29 例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(20): 2653-2655.
- [10] PEREIRA S, CLINE D L, GLAVAS M M, et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism [J]. Endocr Rev, 2021, 42(1): 1-28.
- [11] LIM P Q, LAI Y J, LING P Y, et al. Cellular and molecular overview of gestational diabetes mellitus: is it predictable and preventable[J]. World J Diabetes, 2023, 14(11): 1693-1709.
- [12] PLOWDEN T C, ZAREK S M, RAFIQUE S, et al. Preconception leptin levels and pregnancy outcomes: a prospective cohort study[J]. Obes Sci Pract, 2020, 6(2): 181-188.
- [13] BOKUDA K, ICHIHARA A. Possible contribution of (pro)renin receptor to development of gestational diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2014, 5(6): 912-916.
- [14] WATANABE N, MORIMOTO S, FUJIWARA T, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by soluble (pro)renin receptor during the first trimester[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6): 2528-2535.
- [15] WATANABE N, BOKUDA K, FUJIWARA T, et al. Soluble (pro)renin receptor and blood pressure during pregnancy: a prospective cohort study [J]. Hypertension, 2012, 60(5): 1250-1256.
- [16] NARITA T, ICHIHARA A, MATSUOKA K, et al. Placental (pro)renin receptor expression and plasma soluble (pro)renin receptor levels in preeclampsia[J]. Placenta, 2016, 37: 72-78.
- [17] LIU H Y, LIU S M, ZHANG Y Z. Maternal folic acid supplementation mediates offspring health via DNA methylation[J]. Reprod Sci, 2020, 27(4): 963-976.
- [18] CHILUKURI N, BUSTAMANTE H B, JI Y, et al. Maternal folate status and placental vascular malperfusion: findings from a high-risk US minority birth cohort[J]. Placenta, 2022, 129(1): 87-93.
- [19] JANKOVIC-KARASOULOS T, FURNESS D L, LEEMA-QZ S Y, et al. Maternal folate, one-carbon metabolism and pregnancy outcomes [J]. Matern Child Nutr, 2021, 17(1): e13064.