

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.03.020

高龄孕妇孕早期血清 RBP-4、Sfrp-5 水平及 NLR 与妊娠期糖尿病发生和母婴结局的关系*

蒋艳琼¹, 宋惠平^{2△}, 李 诚¹

中南大学湘雅医学院附属常德医院/湖南省常德市第一人民医院:1. 产科;2. 产二科, 湖南常德 415000

摘 要:目的 探讨高龄孕妇孕早期血清视黄醇结合蛋白 4(RBP-4)、分泌型卷曲相关蛋白 5(Sfrp-5)水平及中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(NLR)与妊娠期糖尿病(GDM)发生和母婴结局的关系。**方法** 选取 2021 年 3 月至 2024 年 3 月在该院建档并进行产检及分娩的 710 例高龄孕妇作为研究组,另选取同期在该院进行产检的 700 例非高龄孕妇作为对照组。根据 GDM 发生情况将高龄孕妇分为 GDM 组和非 GDM 组。根据母婴结局,将高龄孕妇又分为不良组和良好组。采用多因素 Logistic 回归分析高龄孕妇发生 GDM 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 RBP-4、Sfrp-5、NLR 单独及联合检测对高龄孕妇母婴结局不良的预测价值。**结果** 研究组血清 RBP-4 水平和 NLR 高于对照组,血清 Sfrp-5 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。GDM 组孕前体质量指数 $\geq 24\text{ kg/m}^2$ 、孕期体质量增加 $\geq 20\text{ kg}$ 、日常运动时间 $<1\text{ h}$ 、日常睡眠时间 $<7\text{ h}$ 的比例高于非 GDM 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。GDM 组血清 RBP-4 水平和 NLR 高于非 GDM 组,血清 Sfrp-5 水平低于非 GDM 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,孕前体质量指数 $\geq 24\text{ kg/m}^2$ 、孕期体质量增加 $\geq 20\text{ kg}$ 、日常运动时间 $<1\text{ h}$ 、日常睡眠时间 $<7\text{ h}$ 及血清 RBP-4 $\geq 14.16\text{ ng/mL}$ 、NLR ≥ 3.44 、Sfrp-5 $<8.54\text{ ng/mL}$ 为高龄孕妇发生 GDM 的危险因素($P<0.05$)。不良组血清 RBP-4 水平及 NLR 高于良好组,血清 Sfrp-5 水平低于良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 3 项指标联合预测高龄孕妇母婴结局不良的曲线下面积(AUC)为 0.848,大于血清 RBP-4、Sfrp-5 及 NLR 单独预测的 AUC($Z_{\text{RBP-4 vs. 3项联合}} = 2.165$ 、 $P_{\text{RBP-4 vs. 3项联合}} = 0.030$, $Z_{\text{Sfrp-5 vs. 3项联合}} = 2.533$ 、 $P_{\text{Sfrp-5 vs. 3项联合}} = 0.011$, $Z_{\text{NLR vs. 3项联合}} = 2.648$ 、 $P_{\text{NLR vs. 3项联合}} = 0.008$)。**结论** 相较于非高龄孕妇,高龄孕妇孕早期血清 RBP-4 水平及 NLR 升高,Sfrp-5 水平降低,且孕前体质量指数偏高、孕期体质量增长过多、日常运动时间及睡眠时间较少、孕早期血清 RBP-4 水平及 NLR 升高、Sfrp-5 水平降低均可能增加高龄孕妇 GDM 发生风险,通过检测孕早期血清 RBP-4、Sfrp-5 水平及 NLR 有助于预测高龄孕妇的母婴结局。

关键词: 高龄孕妇; 视黄醇结合蛋白 4; 分泌型卷曲相关蛋白 5; 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值
中图法分类号: R578.1; R446.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2026)03-0408-07

Relationship between serum RBP-4, Sfrp-5 levels and NLR in early pregnancy of elderly pregnant women and the occurrence of gestational diabetes and maternal and infant outcomes*

JIANG Yanqiong¹, SONG Huiping^{2△}, LI Cheng¹

1. Department of Obstetrics; 2. the Second Department of Obstetrics, Changde Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University/Changde First People's Hospital, Changde, Hu'nan 415000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of serum retinol binding protein 4 (RBP-4), secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp-5) and the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in early pregnancy of elderly pregnant women and the occurrence of gestational diabetes mellitus (GDM) and maternal and infant outcomes. **Methods** A total of 710 elderly pregnant women who were registered and underwent prenatal examinations and deliveries at the hospital from March 2021 to March 2024 were selected as the study group, and 700 non-elderly pregnant women who underwent prenatal examinations at the same hospital during the same period were selected as the control group. Elderly pregnant women were divided into GDM group and non-GDM group according to the occurrence of GDM. Elderly pregnant women were further divided into poor outcome group and good outcome group according to maternal and infant outcomes. Multivariable Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of GDM in elderly pregnant women. The receiver

* 基金项目: 湖南省常德市科技技术项目(2019S155)。
作者简介: 蒋艳琼, 女, 副主任医师, 主要从事妊娠合并症及并发症方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 17807363510@163.com。
引用格式: 蒋艳琼, 宋惠平, 李诚. 高龄孕妇孕早期血清 RBP-4、Sfrp-5 水平及 NLR 与妊娠期糖尿病发生和母婴结局的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(3): 408-414.

operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum RBP-4, Sfrp-5 and NLR alone and in combination for poor maternal and infant outcomes in elderly pregnant women.

Results The levels of serum RBP-4 and NLR in the study group were higher than those in the control group, and the level of serum Sfrp-5 was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The proportions of pregnant women with GDM who had a pre-pregnancy body mass index $\geq 24\text{ kg/m}^2$, increased body weight during pregnancy $\geq 20\text{ kg}$, daily exercise time $<1\text{ h}$ and daily sleep time $<7\text{ h}$ were higher than those of non-GDM group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum RBP-4 and NLR in the GDM group were higher than those in the non-GDM group, and the level of serum Sfrp-5 was lower than that in the non-GDM group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of multivariable Logistic regression analysis showed that pre-pregnancy body mass index $\geq 24\text{ kg/m}^2$, increased body weight during pregnancy $\geq 20\text{ kg}$, daily exercise time $<1\text{ h}$, daily sleep time $<7\text{ h}$, serum RBP-4 $\geq 14.16\text{ ng/mL}$, NLR ≥ 3.44 and Sfrp-5 $<8.54\text{ ng/mL}$ were risk factors for GDM in elderly pregnant women ($P<0.05$). The levels of serum RBP-4 and NLR in the poor outcome group were higher than those in the good outcome group, and the level of serum Sfrp-5 was lower than that in the good outcome group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combined prediction of serum RBP-4, Sfrp-5, and NLR for poor maternal and infant outcomes in elderly pregnant women was 0.848, which was larger than the AUC of serum RBP-4, Sfrp-5 and NLR alone ($Z_{\text{RBP-4 vs. 3 items combined}} = 2.165$, $P_{\text{RBP-4 vs. 3 items combined}} = 0.030$, $Z_{\text{Sfrp-5 vs. 3 items combined}} = 2.533$, $P_{\text{Sfrp-5 vs. 3 items combined}} = 0.011$, $Z_{\text{NLR vs. 3 items combined}} = 2.648$, $P_{\text{NLR vs. 3 items combined}} = 0.008$).

Conclusion Compared with non-elderly pregnant women, elderly pregnant women have higher levels of serum RBP-4 and NLR in the early pregnancy stage, and lower levels of Sfrp-5. Moreover, higher pre-pregnancy body mass index, excessive weight gain during pregnancy, less daily exercise time and sleep time, higher levels of serum RBP-4 and NLR in the early pregnancy stage, and lower levels of Sfrp-5 all may increase the risk of GDM in elderly pregnant women. Detection of serum RBP-4, Sfrp-5 levels and NLR in the early pregnancy stage is helpful for predicting the maternal and infant outcome of elderly pregnant women.

Key words: elderly pregnant women; retinol binding protein 4; secreted frizzled-related protein 5; neutrophil/lymphocyte ratio

妊娠期糖尿病(GDM)是高龄孕妇常见的妊娠期疾病之一,不仅影响孕妇自身的健康,还可能导致不良妊娠结局^[1-2]。视黄醇结合蛋白 4(RBP-4)、分泌型卷曲相关蛋白 5(Sfrp-5)及中性粒细胞计数(NEU)/淋巴细胞计数(LYM)比值(NLR)作为重要的生物标志物,在多种疾病的发生和发展中起着关键作用。近年来,分析这些生物标志物与 GDM 关系的相关研究逐渐增多,如 RBP-4 与胰岛素抵抗、糖代谢异常密切相关,可通过促进胰岛素抵抗参与 GDM 的发生、发展过程^[3]。Sfrp-5 在调节细胞增殖、分化和代谢等方面发挥重要作用,其表达异常与 GDM 患者糖代谢紊乱密切相关^[4]。NLR 可作为反映机体炎症状态的重要指标,在 GDM 的发病及预后评估中具有一定作用^[5]。然而,关于高龄孕妇孕早期 RBP-4、Sfrp-5 水平及 NLR 与 GDM 发生和母婴结局关系的研究尚不多见。因此,本研究检测了高龄孕妇孕早期血清 RBP-4、Sfrp-5 水平及 NLR,探讨它们与 GDM 发生的关系及其对母婴结局的潜在预测价值,以期为 GDM 的早期筛查、风险评估及干预策略的制订提供新的思路和科学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月至 2024 年 3 月在本院建档并进行产检及分娩的 710 例高龄孕妇作为

研究组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 35 岁;(2)临床资料完整。排除标准:(1)多胎妊娠;(2)孕前患有糖尿病;(3)既往有 GDM;(4)在孕早期出现严重并发症,如先兆流产、宫外孕等;(5)在孕早期服用过可能影响 RBP-4、Sfrp-5 水平及 NLR 的药物,如激素类药物、免疫抑制剂等。另选取同期在本院进行产检的 700 例非高龄孕妇作为对照组。研究组与对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。见表 1。本研究经本院医学伦理委员会批准(2021-03 论第 22 号),所有参与者签署知情同意书。

表 1 研究组和对照组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	孕次(次)	产次(次)	孕前体质量指数 (kg/m ²)	年龄(岁)
研究组	710	1.81±0.52	1.25±0.33	23.05±3.11	39.84±3.06
对照组	700	1.78±0.54	1.23±0.35	22.86±2.92	40.02±2.96
<i>t</i>		1.063	1.104	1.120	-1.122
<i>P</i>		0.288	0.270	0.263	0.262

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 从医院信息系统收集并整理高龄孕妇的年龄、文化程度、孕期体质量增加情况、既往代谢性疾病史、糖尿病家族史、日常运动时间和日

常睡眠时间等情况。

1.2.2 血清 RBP-4、Sfrp-5 水平检测及 NLR 计算 采集对照组和研究组孕早期(8~12 周)的清晨空腹静脉血 4 mL,取 2 mL 以 3 500 r/min 离心 5 min,取上层清液,通过酶联免疫吸附试验检测血清 RBP-4、Sfrp-5 水平,检测试剂盒均购自江莱生物公司。另取患者 2 mL 全血标本,通过全自动血液分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司,型号: BH-5160CS)检测 NEU 和 LYM,计算 NLR。NLR=NEU/LYM。

1.2.3 口服葡萄糖耐量试验 通过口服葡萄糖耐量试验检测孕妇孕 28~28 周血糖,并参考相关指南标准^[6]判断孕妇 GDM 发生情况,即孕期空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L;餐后 1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L;餐后 2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L,在任意 1 个时间点,其血糖指标达到或高于以上标准均可被确诊为 GDM。根据 GDM 发生情况,将高龄孕妇分为 GDM 组和非 GDM 组。

1.2.4 随访 采用门诊或电话的方式随访至孕妇分娩,记录其母婴结局,包括流产、胎膜早破、产后出血等不良妊娠结局和早产儿、巨大儿、新生儿低血糖、新生儿窒息等新生儿不良结局^[7]。根据母婴结局,将高龄孕妇分为不良组和良好组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件分析数据。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。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析高龄孕妇发生 GDM 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 RBP-4、Sfrp-5、NLR 单独及联合检测对高龄孕妇母婴结局不良的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组和对照组血清 RBP-4、Sfrp-5 水平及 NLR 比较 研究组血清 RBP-4 水平和 NLR 高于对照组,血清 Sfrp-5 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 研究组和对照组 GDM 和不良母婴结局发生情

况比较 研究组的 GDM 发生率和不良母婴结局发生率均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。201 例孕妇纳入 GDM 组,509 例孕妇纳入非 GDM 组,研究组中 GDM 的发生率为 28.31%。59 例孕妇纳入不良组,651 例孕妇纳入良好组,研究组中不良母婴结局的发生率为 8.31%。在高龄孕妇发生的 59 例不良母婴结局中,流产 6 例、胎膜早破 4 例、产后出血 19 例、早产儿 9 例、巨大儿 11 例、新生儿低血糖 6 例、新生儿窒息 4 例。非高龄孕妇的 23 例不良母婴结局中,流产 4 例、胎膜早破 3 例、产后出血 13 例、早产儿 5 例、巨大儿 3 例、新生儿低血糖 3 例、新生儿窒息 2 例。见表 3。

2.3 GDM 组和非 GDM 组临床资料比较 GDM 组和非 GDM 组年龄、文化程度、既往代谢疾病史、糖尿病家族史、孕次和产次比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。GDM 组孕前体质量指数 ≥ 24 kg/m²、孕期体质量增加 ≥ 20 kg、日常运动时间 < 1 h、日常睡眠时间 < 7 h 的比例高于非 GDM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GDM 组血清 RBP-4 水平和 NLR 高于非 GDM 组,血清 Sfrp-5 水平低于非 GDM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 研究组和对照组血清 RBP-4、Sfrp-5 水平及 NLR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	RBP-4(ng/mL)	Sfrp-5(ng/mL)	NLR
研究组	710	14.16 $\pm$ 3.14	8.54 $\pm$ 1.27	3.44 $\pm$ 0.67
对照组	700	12.01 $\pm$ 2.14	10.25 $\pm$ 1.59	2.71 $\pm$ 0.52
<i>t</i>		15.003	-22.329	22.833
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 研究组和对照组 GDM 和不良母婴结局发生情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	GDM	不良母婴结局
研究组	710	201(28.31)	59(8.31)
对照组	700	154(22.00)	33(4.71)
χ^2		9.210	7.472
<i>P</i>		0.002	0.006

表 4 GDM 组和非 GDM 组临床资料比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)		文化程度		孕前体质量指数(kg/m ²)		孕期体质量增加(kg)	
		35~40	>40	高中及以下	大专及以上	<24	≥ 24	<20	≥ 20
GDM 组	201	128(63.68)	73(36.32)	116(57.71)	85(42.29)	82(40.80)	119(59.20)	94(46.77)	107(53.23)
非 GDM 组	509	297(58.35)	212(41.65)	281(55.21)	228(44.79)	285(55.99)	224(44.01)	303(59.53)	206(40.47)
χ^2/t		1.705		0.367		13.325		9.521	
<i>P</i>		0.192		0.545		<0.001		0.002	

组别	<i>n</i>	既往代谢性疾病史		糖尿病家族史		孕次(次)		产次(次)	
		有	无	有	无	<2	≥ 2	<2	≥ 2
GDM 组	201	67(33.33)	134(66.67)	76(37.81)	125(62.19)	119(59.20)	82(40.80)	128(63.68)	73(36.32)
非 GDM 组	509	146(28.68)	363(71.32)	160(31.43)	349(68.57)	283(55.60)	226(44.40)	323(63.46)	186(36.54)
χ^2/t		1.483		2.640		0.762		0.003	
<i>P</i>		0.223		0.104		0.383		0.955	

续表 4 GDM 组和非 GDM 组临床资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	日常运动时间(h)		日常睡眠时间(h)		RBP-4(μ g/mL)	Sfrp-5(ng/mL)	NLR
		<1	≥ 1	<7	≥ 7			
GDM 组	201	116(57.71)	85(42.29)	115(57.21)	86(42.79)	16.45 $\pm$ 4.33	7.25 $\pm$ 1.43	4.01 $\pm$ 0.92
非 GDM 组	509	220(43.22)	289(56.78)	226(44.40)	283(55.60)	13.25 $\pm$ 3.14	9.05 $\pm$ 1.55	3.21 $\pm$ 0.86
χ^2/t		12.136		9.478		10.921	-14.750	10.629
<i>P</i>		<0.001		0.002		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析高龄孕妇发生 GDM 的影响因素 以高龄孕妇 GDM 发生情况为因变量,将表 4 中差异有统计学意义的指标作为自变量(赋值见表 5),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,孕前体质量指数 ≥ 24 kg/m²、孕期体质量增加 ≥ 20 kg、日常运动时间 <1 h、日常睡眠时间 <7 h 及血清 RBP-4 ≥ 14.16 ng/mL、NLR ≥ 3.44 、Sfrp-5 <8.54 ng/mL 为高龄孕妇发生 GDM 的危险因素($P<0.05$)。见表 6。

2.5 良好组和不良组血清 RBP-4、Sfrp-5 水平及 NLR 比较 不良组血清 RBP-4 水平及 NLR 高于良好组,血清 Sfrp-5 水平低于良好组,差异均有统计学

意义($P<0.05$)。见表 7。

表 5 变量赋值

变量	赋值
GDM 发生情况	发生 GDM=1,未发生 GDM=0
孕前体质量指数	≥ 24 kg/m ² =1,<24 kg/m ² =0
孕期体质量增加	≥ 20 kg=1,<20 kg=0
日常运动时间	<1 h=1, ≥ 1 h=0
日常睡眠时间	<7 h=1, ≥ 7 h=0
RBP-4	≥ 14.16 ng/mL=1,<14.16 ng/mL=0
Sfrp-5	<8.54 ng/mL=1, ≥ 8.54 ng/mL=0
NLR	≥ 3.44 =1,<3.44=0

注:RBP-4、Sfrp-5、NLR 根据均值进行赋值。

表 6 多因素 Logistic 回归分析高龄孕妇发生 GDM 的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	<i>P</i>
孕前体质量指数	0.613	0.213	8.283	1.846	1.216~2.802	0.004
孕期体质量增加	0.515	0.196	6.904	1.674	1.140~2.458	0.009
日常运动时间	0.584	0.188	9.650	1.793	1.241~2.592	0.002
日常睡眠时间	0.515	0.196	6.904	1.674	1.140~2.458	0.009
RBP-4	0.556	0.174	10.211	1.744	1.240~2.452	0.002
Sfrp-5	0.722	0.204	12.526	2.059	1.380~3.070	<0.001
NLR	0.559	0.178	9.862	1.749	1.234~2.479	0.002

表 7 良好组和不良组血清 RBP-4、Sfrp-5 水平及 NLR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	RBP-4(ng/mL)	Sfrp-5(ng/mL)	NLR
不良组	59	15.87 $\pm$ 4.02	7.92 $\pm$ 1.03	3.95 $\pm$ 0.74
良好组	651	14.00 $\pm$ 3.47	8.60 $\pm$ 1.29	3.38 $\pm$ 0.61
<i>t</i>		3.909	-6.936	6.744
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.6 血清 RBP-4、Sfrp-5 及 NLR 单独及联合检测对

高龄孕妇母婴结局不良的预测价值 以高龄孕妇是否发生母婴结局不良为状态变量(否=0,是=1),以血清 RBP-4、Sfrp-5、NLR 单项及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 RBP-4、Sfrp-5、NLR 联合预测高龄孕妇母婴结局不良的 AUC 为 0.848,大于血清 RBP-4、Sfrp-5 及 NLR 单独预测的 AUC ($Z_{\text{RBP-4 vs. 3项联合}}=2.165$ 、 $P_{\text{RBP-4 vs. 3项联合}}=0.030$, $Z_{\text{Sfrp-5 vs. 3项联合}}=2.533$ 、 $P_{\text{Sfrp-5 vs. 3项联合}}=0.011$, $Z_{\text{NLR vs. 3项联合}}=2.648$ 、 $P_{\text{NLR vs. 3项联合}}=0.008$)。见表 8。

表 8 血清 RBP-4、Sfrp-5 及 NLR 单独及联合检测对高龄孕妇母婴结局不良的预测价值

指标	<i>P</i>	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数
RBP-4	<0.001	0.794	0.762~0.823	86.44	64.36	15.02 ng/mL	0.508
Sfrp-5	<0.001	0.754	0.699~0.808	61.02	79.11	8.12 ng/mL	0.401
NLR	<0.001	0.737	0.674~0.799	77.97	62.67	3.76	0.406
3 项联合	<0.001	0.848	0.820~0.874	61.02	97.70	—	0.587

注:—表示无数据。

3 讨 论

高龄妊娠面临着多种妊娠并发症和新生儿出生

缺陷的风险,其中 GDM 是尤为突出的问题,GDM 不仅影响孕妇健康,还会导致胎儿生长受限、巨大儿、胎

儿畸形、新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫综合征等不良母婴结局,严重威胁母婴健康^[8]。刘旭斌等^[9]研究表明,孕前体质量指数较高、孕期体质量增加过多是多囊卵巢综合征合并 GDM 的危险因素,本研究结果与其类似。另外,本研究结果显示,日常运动时间 <1 h、日常睡眠时间 <7 h 是高龄孕妇发生 GDM 的危险因素($P<0.05$)。孕前超重孕妇体内脂肪组织多,脂肪细胞肥大,影响脂肪细胞因子分泌,导致体内胰岛 β 细胞的胰岛素分泌能力下降和组织胰岛素敏感性减弱,而相较于非高龄孕妇,高龄孕妇由于身体机能、激素、代谢水平的逐渐减退,这种胰岛素分泌和敏感性的减弱可能更加明显,当其进入妊娠状态后,胎盘分泌的胰岛素抵抗激素增多,进一步加剧了胰岛素抵抗,从而增加了 GDM 的发生风险^[10-12]。缺乏运动使孕妇能量消耗不足,多余热量转化为脂肪储存,增加超重及糖脂代谢紊乱发生风险,而高龄孕妇身体机能和代谢率较差,更难通过饮食和运动控制孕期体质量,另外,高龄孕妇心理压力相对更大,不良心理状态容易影响其孕期睡眠质量,而睡眠不足会干扰体内激素的分泌和代谢过程,加剧胰岛素抵抗和葡萄糖不耐受^[13-14]。因此,为降低 GDM 发生风险,建议高龄孕妇在孕前和孕期注意控制体质量、增加日常运动时间、保证充足的睡眠时间,并定期进行血糖筛查和管理。

RBP-4 主要在脂肪组织中表达和分泌,能通过影响胰岛素信号传导途径来调节血糖水平。在高龄孕妇中,由于身体机能的下降和代谢负担的增加,RBP-4 水平可发生变化,进而影响胰岛素的敏感性和血糖调节能力^[15-16]。李雪等^[17]研究表明,孕中期孕妇血清 RBP-4 水平与胰岛素抵抗指数呈正相关。本研究中,GDM 组血清 RBP-4 水平高于非 GDM 组,且血清 RBP-4 ≥ 14.16 ng/mL 为高龄孕妇发生 GDM 的危险因素($P<0.05$)。分析其原因可能在于 RBP-4 能抑制胰岛素受体底物(IRS)的酪氨酸磷酸化,进而抑制磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)的活性,影响下游信号传导,导致胰岛素抵抗的发生,而高龄孕妇由于身体机能下降和代谢负担增加,胰岛素抵抗现象更为明显,而高水平的 RBP-4 能进一步加剧这一过程,使高龄孕妇更容易发生 GDM^[18]。此外,高水平的 RBP-4 还能对胰岛 β 细胞产生直接毒性作用,导致胰岛 β 细胞功能受损,胰岛素分泌减少,并通过干扰免疫细胞的分化和功能,导致免疫系统的紊乱和失衡,这种免疫系统的紊乱能进一步加剧炎症反应和胰岛素抵抗状态,从而升高 GDM 的发病风险^[19-20]。本研究结果显示,不良组血清 RBP-4 水平高于良好组,说明 RBP-4 水平影响高龄孕妇的母婴结局。高龄孕妇由于身体机能的下降,会面临维生素 A 等营养素吸收和利用效率降低的问题,RBP-4 作为维生素 A 的主要转运蛋白,其水平的变化会直接影响胎儿对维生素 A 的获取,进而影响胎儿的生长发育,同时 RBP-4 水平升高可加剧高龄孕妇的胰岛素抵抗状态,导致血糖水平升高,影响胎儿的营养供应和生长发育环境^[21]。这也提示孕

早期血 RBP-4 对预测高龄孕妇母婴结局有一定作用。

Sfrp-5 属于分泌型卷曲相关蛋白家族成员,可通过竞争性结合 Wnt5a 蛋白来抑制 Wnt 信号通路,进而抑制关键性炎症细胞的激活和炎症因子的分泌,在高龄孕妇中,Sfrp-5 能通过其抗炎症作用来减轻孕期炎症反应^[22]。郭晓等^[23]研究表明,血清 Sfrp-5 与 GDM 的控制程度有一定联系。本研究结果显示,GDM 组血清 Sfrp-5 水平低于非 GDM 组,血清 Sfrp-5 <8.54 ng/mL 为高龄孕妇发生 GDM 的危险因素($P<0.05$)。分析原因为低水平的 Sfrp-5 能通过影响胰岛 β 细胞的功能和胰岛素信号传导途径,影响胰岛素抵抗的发生,从而进一步影响高龄孕妇发生 GDM 的风险^[24]。Sfrp-5 能通过抑制非经典 Wnt 信号通路,调节炎症反应和糖脂代谢功能,影响脂肪酸的合成和分解,当 Sfrp-5 水平降低时,其对代谢平衡的维护作用减弱,易导致脂肪代谢和葡萄糖代谢的失衡,进一步加剧胰岛素抵抗和 GDM 的发生^[25]。本研究结果显示,不良组血清 Sfrp-5 水平低于良好组,说明 Sfrp-5 影响高龄孕妇的母婴结局。在高龄孕妇中,随着 Sfrp-5 水平的降低,胰岛素抵抗会加剧,导致血糖水平升高,从而对胎儿的生长发育造成不良影响,如胎儿生长受限或巨大儿等,同时 Sfrp-5 还能通过影响炎症反应来影响高龄孕妇的母婴结局,炎症反应是妊娠期间常见的生理反应之一,但过度的炎症反应会导致妊娠并发症的发生,而 Sfrp-5 水平降低可加剧炎症反应的程度,从而增加这些并发症的发生风险^[26]。

NLR 反映了机体内非特异性免疫反应和适应性免疫反应之间的平衡状态^[27]。杨晓明等^[28]研究表明,NLR 与 GDM 密切相关,本研究结果显示,GDM 组 NLR 高于非 GDM 组,NLR >3.44 为高龄孕妇发生 GDM 的危险因素($P<0.05$)。高 NLR 通常意味着体内存在较严重的炎症反应,这种炎症反应会干扰胰岛素信号传导,减弱胰岛素敏感性,从而加剧胰岛素抵抗,且高 NLR 能通过影响脂肪细胞的分化和代谢,导致脂肪组织胰岛素抵抗的加重,脂肪细胞在炎症反应下可能释放更多的炎症因子和游离脂肪酸,这些物质进一步干扰胰岛素信号传导,加重胰岛素抵抗,从而增加 GDM 的发生风险^[29]。NLR 还间接反映了免疫系统的状态,高 NLR 通常表明免疫系统的失衡,即非特异性免疫反应过强,而适应性免疫反应相对较弱,进而加剧炎症反应,形成恶性循环^[30]。不良组血清 NLR 高于良好组,说明 NLR 影响高龄孕妇母婴结局。在高龄孕妇中,NLR 的升高会增加妊娠期感染、绒毛膜羊膜炎等并发症的发生风险,进而影响母婴结局^[31]。此外,胎盘作为胎儿与母体之间进行物质交换的重要器官,而 NLR 的升高能通过影响胎盘的血液循环和代谢功能,进而影响胎儿的营养供应和生长发育,同时 NLR 的升高还能促进胎盘局部炎症反应的发生,进一步加剧对胎儿的不良影响^[32]。ROC 曲线分析结果显示,血清 RBP-4、Sfrp-5、NLR 及 3 项指标联合预测高龄孕妇母婴结局不良的 AUC

分别为 0.794、0.754、0.737、0.820,预测效能均较高,说明临床可通过检测血清 RBP-4、Sfrp-5、NLR 用于预测高龄孕妇的母婴结局。但本研究还存在一定的局限性,如样本量有限且高龄孕妇个体差异大,涉及年龄、身体状况、生活方式等因素,影响了研究结果的普遍性和代表性,难以将结果完全推广到所有高龄孕妇群体。同时,研究未涉及生物标志物的动态监测,如孕中期和产后变化,且随访时间相对较短,母婴结局评估不够全面准确,一些远期母婴结局或并发症未被纳入考量。因此,未来研究需纳入更多地区、多民族的高龄孕妇,增加样本多样性,提高研究结果的外部效度和普遍性,同时开展纵向研究和多中心合作,深入探讨这些生物标志物在高龄孕妇孕早期与 GDM 及母婴结局之间的复杂关系,并设置更长期的随访,全面评估母婴结局,增强研究的准确性和可靠性,以便更好地为高龄孕妇提供个性化和精准的医疗服务。

综上所述,相较于非高龄孕妇,高龄孕妇孕早期血清 RBP-4 水平及 NLR 升高,Sfrp-5 水平降低,且高龄孕妇孕前体质量增长过多、孕期体质量指数较高、日常运动时间及睡眠时间较少,孕早期血清 RBP-4 水平及 NLR 升高,血清 Sfrp-5 水平降低会增加 GDM 发生风险,通过检测孕早期血 RBP-4、Sfrp-5 水平及 NLR 有助于预测高龄孕妇的母婴结局。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 蒋艳琼:研究构思、资料整理、论文撰写、研究设计、论文定稿;宋惠平、李诚:文献查阅、资料汇总、论文修改与审校、思路指导。

参考文献

- [1] 陶雪,陶冬梅,鄢琴.高龄 GDM 孕妇母婴结局及风险因素分析[J].中国计划生育学杂志,2024,32(2):412-416.
- [2] 谭冰,曾巧莉,方凌燕,等.妊娠期糖尿病孕妇发生不良妊娠结局的危险因素分析及 Nomogram 预测模型构建[J].中国性科学,2024,33(2):66-70.
- [3] 杨翠玲,田俊红,邹远征.维生素 D 及二甲双胍用于妊娠期糖尿病患者的疗效及对妊娠结局和视黄醇结合蛋白 4 的影响[J].临床误诊误治,2024,37(16):38-42.
- [4] 吴陈华,叶思萍,吴勤娟.外周血 Sfrp-5 在妊娠期糖尿病患者中的表达及意义分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2022,19(3):145-149.
- [5] 舒晓芳,李思吟,王亮.妊娠早期 NLR、铁蛋白、Hcy 与妊娠期糖尿病、产后糖代谢异常的相关性分析[J].中国妇幼健康研究,2023,34(9):23-27.
- [6] HOD M, KAPUR A, SACKS D A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 131(Suppl 3): S173-S211.
- [7] 朱家敏,王姗姗,诸清逸,等.妊娠期糖尿病孕妇孕前正常体重指数与妊娠结局的相关性[J].南京医科大学学报(自然科学版),2024,44(4):505-510.
- [8] 王美,王琳琳,苏淑伶,等.高龄妊娠期糖尿病孕妇血清 netrin-1、SOCS3 水平与妊娠结局关系[J].中国计划生育学杂志,2022,30(12):2856-2860.
- [9] 刘旭斌,孙雪,赵艺,等.PCOS 患者妊娠后 GDM 危险因素、风险预测及妊娠结局[J].中国计划生育学杂志,2024,32(5):1171-1175.
- [10] 黄伟雯,姚碧云,李洪庆.高龄产妇妊娠期糖尿病发生的相关危险因素[J].滨州医学院学报,2023,46(3):189-192.
- [11] 卢永军,赵志玲,焦钰洁,等.多囊卵巢综合征 337 例发生妊娠期糖尿病的高危因素分析[J].安徽医药,2023,27(6):1188-1191.
- [12] 张妤,殷梦琪,曹江霞,等.妊娠早期睡眠质量对妊娠期糖尿病发病风险影响的前瞻性队列研究[J].中国社会医学杂志,2022,39(1):56-59.
- [13] 姚琰,金青青,陈青华.妊娠期糖尿病相关危险因素的关联规则研究[J].中国卫生统计,2023,40(4):559-562.
- [14] 赵荣娟,董翠翠,周福兴.妊娠期糖尿病发病情况、相关风险因素模型构建及干预对策探讨[J].中国性科学,2023,32(11):47-51.
- [15] FARKHONDEH T, LLORENS S, POURBAGHER SHAHRI A M, et al. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases[J]. Molecules, 2020, 25(21):5218.
- [16] 喻志英,俞佳丽,朱敏.血清视黄醇结合蛋白 4 人核转录因子 p65 内脂素水平在妊娠期糖尿病患者中的表达及与妊娠结局的关系分析[J].中国妇幼保健,2024,39(8):1410-1413.
- [17] 李雪,王梦梅,杨红梅.孕晚期血清 irisin、RBP-4 与妊娠期高血压病情关系及对妊娠结局影响[J].中国计划生育学杂志,2023,31(4):927-931.
- [18] JIA X J, BAI L W, MA N, et al. The relationship between serum adipokine fibroblast growth factor-21 and gestational diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2022, 13(12):2047-2053.
- [19] 吴葵花,杨婷婷.妊娠期糖尿病中医体质辨证及血清糖脂 RBP4 水平的关系研究[J].四川中医,2023,41(1):73-76.
- [20] AVIRAM A, SHTAIF B, GAT-YABLONSKI G, et al. The association between adipocytokines and glycemic control in women with ges-

tational diabetes mellitus[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(2): 177-183.

[21] 白力伟, 牛紫如, 贾晓娇, 等. 妊娠中期血清视黄醇结合蛋白 4(RBP-4)与胰岛素抵抗的关系[J]. 河北医药, 2022, 44(18): 2760-2763.

[22] 毛永宝, 官文君, 范茹茹. 孕产妇血清中 SHBG、NF-κBp65、Sfrp-5 表达与妊娠期糖尿病关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(8): 1055-1057.

[23] 郭晓, 郭战坤, 李静. 血清胎盘蛋白-13、β-人绒毛膜促性腺激素、分泌型卷曲相关蛋白 5 及血清胎盘生长因子检测对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的诊断价值[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(8): 1085-1088.

[24] 张东方, 王茜, 李娟, 等. Omentin-1、SFRP5、miR-17-5p 在高龄妊娠期糖尿病患者中的表达及相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(7): 832-836.

[25] 张文蓉, 王苏建, 史剑雷, 等. 25-(OH)-D3、Sfrp-5 和 Nesfatin 1 的表达水平与 GDM 发病的相关性分析[J]. 河北医药, 2021, 43(9): 1347-1349, 1353.

[26] 杨敏, 杨艳, 叶佳. 妊娠期糖尿病孕妇 VEGF 和 SFRP-5 与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(1): 128-131.

[27] 胥娟, 高天翼, 俞海燕, 等. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值联合血小板/淋巴细胞比值在妊娠期糖尿病诊断中的价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(8): 905-907, 913.

[28] 杨晓明, 赵家仪, 杨全, 等. 外周血 NLR、dNLR、PLR 和 RDW 在妊娠期糖尿病诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(5): 600-602, 606.

[29] 符玲玲, 陈昌明, 刘振燕, 等. 妊娠期糖尿病患者孕晚期 NLR、RDW 与产后 6~12 周糖代谢的相关性[J]. 海南医学, 2021, 32(8): 996-999.

[30] KHAMBULE L, GEORGE J A. The Role of inflammation in the development of GDM and the use of markers of Inflammation in GDM screenings[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1134: 217-242.

[31] 贾健, 杨丹, 赵亚宁, 等. 转化生长因子 β1、中性粒细胞/淋巴细胞与妊娠高血压患者母婴预后相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(3): 560-563.

[32] 徐慧, 柯凤梅, 吴小莉, 等. 中性粒细胞淋巴细胞比值与妊娠期高血压疾病严重程度及妊娠不良结局的相关性[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(4): 29-32.

(收稿日期: 2025-08-22 修回日期: 2025-11-11)
(编辑: 熊欣然 陈晶)

(上接第 407 页)

[18] 朱锦怡, 樊琪, 周媛, 等. 唾液蛋白作为低龄儿童龋预测标志物的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2022, 49(2): 212-219.

[19] 吴龙, 阿尔曼·阿卜力孜, 玛依奴尔·阿塔吾拉, 等. 新疆桑白皮提取物对主要致龋细菌生物膜作用的实验研究[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(4): 447-454.

[20] 丁良, 张林, 汪慧渊, 等. 不同龋敏感儿童唾液中变异链球菌含量及钙离子浓度检测分析[J]. 兰州大学学报(医学版), 2022, 48(11): 86-89.

[21] 韦方圆, 刘锦, 张然, 等. 定量光导荧光技术评价 CPP-ACP 联合多乐氟对釉质抗酸性影响的实验研究[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(2): 271-275.

[22] 黄岩, 边玉婷, 王明丽, 等. 唾液相关因子与口腔微生态 pH 平衡的关系及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(5): 119-122.

[23] 麻世英, 董岩, 尚佳健. 低龄儿童龋病相关口腔菌群动态变化的研究进展[J]. 北京口腔医学, 2023, 31(2): 142-145.

[24] MARCOTTE H, LAVOIE M C. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 1998, 62(1): 71-109.

[25] 周玉文, 袁家侃. 不同严重程度龋齿儿童唾液分泌型免疫球蛋白 A 及外周血血红蛋白水平的差异性表达及其相关性[J]. 中国医师杂志, 2024, 26(7): 1022-1025.

[26] 汪佳佳. 学龄前龋齿儿童唾液分泌型免疫球蛋白 A 乳酸脱氢酶及溶菌酶的表达水平和意义[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(24): 5706-5708.

[27] 寿宇珂, 任彪, 程磊. 释氟充填材料在龋病防治中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(4): 301-304.

[28] 李秋艳, 李梦琪, 蓝海. 紫地榆中 4 种成分对致龋菌细胞内相关酶的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1050-1052.

[29] 刘斌. 无定形磷酸钙氟促进釉质早期龋再矿化及提升正常牙釉质抗酸性的体外研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.

[30] 梁天全, 段晓洁, 汤庆新, 等. 牙齿龋齿损伤可见-近红外光谱偏振检测研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2021, 41(1): 145-149.

(收稿日期: 2025-07-15 修回日期: 2025-10-16)
(编辑: 熊欣然 陈晶)