

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.003

基于母体凝血功能和糖脂代谢指标的预测模型在妊娠期糖尿病早期诊断中的应用价值^{*}

高 佳¹, 张方方¹, 黄娟瑜^{2△}

1. 陕西省西安市人民医院/西安市第四医院妇产科, 陕西西安 711700;

2. 陕西省人民政府机关门诊部, 陕西西安 710000

摘 要:目的 探讨基于母体凝血功能和糖脂代谢指标的预测模型在妊娠期糖尿病(GDM)早期诊断中的应用价值。方法 选取 2019 年 2 月至 2022 年 2 月西安市人民医院收治的 110 例 GDM 孕妇为 GDM 组, 以同期 110 例产检正常孕妇为对照组。收集两组凝血、糖脂代谢指标, 利用二元 Logistic 回归构建凝血指标(模型 1)、糖脂代谢指标(模型 2)、联合检测(模型 3)诊断 GDM 的模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析模型 1、模型 2、模型 3 诊断 GDM 的效能。结果 GDM 组年龄大于对照组, 孕前体质量指数(BMI)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、小而密低密度脂蛋白(sdLDL)、载脂蛋白 B(ApoB)、载脂蛋白 E(ApoE)水平高于对照组($P<0.05$), 而活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比值低于对照组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 孕前 BMI、APTT、TT、HbA1c、TG、LDL-C、sdLDL 为孕妇发生 GDM 的影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析模型 1、模型 2、模型 3 诊断 GDM 的曲线下面积(AUC)分别为 0.757(95%CI: 0.695~0.812)、0.972(95%CI: 0.941~0.990)、0.980(95%CI: 0.951~0.994)。模型 1 诊断 GDM 的 AUC 小于模型 2、模型 3($P<0.05$)。结论 检测孕早期 GDM 孕妇凝血、血糖、血脂等指标可准确预测 GDM 的发生风险, 多指标联合的预测模型可提高诊断效能。

关键词:凝血功能; 糖脂代谢指标; 预测模型; 妊娠期糖尿病

中图法分类号: R714.256

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)07-0876-04

Application value of predictive model based on maternal blood coagulation function and glycolipid metabolism indexes in early diagnosis of gestational diabetes mellitus^{*}

GAO Jia¹, ZHANG Fangfang¹, HUNAG Xiaoli^{2△}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Municipal People's Hospital/Xi'an Municipal Fourth Hospital, Xi'an, Shaanxi 711700, China; 2. Institution Outpatient Department of Shaanxi Provincial People's Government, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: Objective To explore the application value of predictive model based on the maternal blood coagulation function and glycolipid metabolism indexes in the early diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** One hundred and ten pregnant women with GDM admitted and treated in Xi'an Municipal People's Hospital from February 2019 to February 2022 were selected as the GDM group, and 110 pregnant women with normal antenatal examination in the same period were selected as the control group. The indexes of blood coagulation, glycolipid metabolism of the two groups were collected. The Logistic regression was used to construct the models of coagulation indexes (model 1), glycolipid metabolism indexes (model 2) and combined detection (model 3) for diagnosis of GDM. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of model 1, model 2 and model 3 in the diagnosis of GDM. **Results** The age in the GDM group was greater than that in the control group. The pre-pregnant body mass index (BMI), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), hemoglobin A1c (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), small and dense low-density lipoprotein (sdLDL), apolipoprotein B (ApoB) and apolipoprotein E (ApoE) levels in the GDM group were higher than those in the control group ($P<0.05$), while activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and inter-

^{*} 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(S2021-1F-YBSF-0385)。

作者简介: 高佳, 女, 主治医师, 主要从事妇产科临床研究。△ 通信作者, E-mail: 523709925@qq.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230213.1725.010.html\(2023-02-14\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230213.1725.010.html(2023-02-14))

national normalized ratio were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis results showed that pre-pregnant BMI, APTT, TT, HbA1c, TG, LDL-C and sdLDL were the independent risk factors for the GDM occurrence in pregnant women ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the model 1, model 2 and model 3 for diagnosing GDM were 0.757 (95%CI: 0.695—0.812), 0.972 (95%CI: 0.941—0.990) and 0.980 (95%CI: 0.951—0.994) respectively. AUC of the model 1 for diagnosing GDM was lower than that of the model 2 and model 3 ($P < 0.05$). **Conclusion** Detecting the coagulation, blood glucose, blood lipid and other indicators could accurately predict the risk GDM occurrence, and the model of multiple indexes combination could increase the diagnostic efficiency.

Key words: coagulation function; glycolipid metabolism indexes; predictive model; gestational diabetes

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期常见的并发症,近年来随着生育政策的开放,高龄孕妇的增加,GDM患病率上升^[1]。GDM 孕妇机体的高血糖环境可增加母婴不良结局的风险。临床诊断 GDM 的方式主要为在孕 24~28 周行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),然而这种诊断方式需在孕妇妊娠 24 周方可确诊,因此患者可能错失早期干预及治疗的机会^[2]。早期发现及治疗对于改善 GDM 孕妇母婴结局具有积极意义,如饮食指导、运动干预等均已被证实可改善围生期结局^[3-4]。因此,早期识别 GDM 的危险因素并研发简便的风险预测模型用于 GDM 的早期诊断至关重要。随着妊娠期的进展,孕妇机体的凝血功能及脂质代谢均可出现显著变化。凝血因子Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ和纤维蛋白原(FIB)的合成、分泌大量增加,在孕晚期上述因子的水平达到高峰,这种状态为生理性高凝,可降低产后出血的风险^[5]。妊娠期间为维持孕期机体需要及胎儿生长发育需要,孕妇在妊娠早期体内脂肪合成加速,血脂水平升高^[6]。此前有报道指出,GDM 孕妇及健康孕妇的血浆蛋白表达存在差异,这种差异主要由凝血及补体途径不同引起^[7]。KIM 等^[8]发现,高脂血症可增强机体的凝血活性,而血糖控制不佳可影响 GDM 孕妇的脂质代谢及凝血功能。上述研究表明,妊娠、糖尿病、凝血功能和脂质代谢之间存在相互交织的关系,故可利用凝血、血糖、血脂等指标用于 GDM 的早期预测。因此,本文分析 GDM 孕妇凝血、糖脂代谢指标表达情况,并探讨其在 GDM 早期诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2022 年 2 月西安市人民医院收治的 110 例 GDM 孕妇为 GDM 组,以同期 110 例产检正常孕妇为对照组。纳入标准:(1)年龄 19~40 岁;(2)单胎妊娠;(3)OGTT 检查时间为孕 24~28 周。排除标准:(1)分娩次数 2 次及以上者;(2)既往患有 1 型或 2 型糖尿病者;(3)合并高血压、甲状腺功能异常者;(4)凝血功能紊乱者。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,所有研究对象对本研究知情。

1.2 方法 收集两组孕妇年龄、孕前体质量指数

(BMI)等资料。采集两组孕妇清晨空腹外周静脉血 5 mL,4 000 r/min 离心 15 min,分离上层血清及下层血浆,置于-80℃冰箱待测。采用全自动生化分析仪(日立 7180)检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、小而密低密度脂蛋白(sdLDL)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)、载脂蛋白 E(ApoE)、脂蛋白(a)[LP(a)]水平。采用高效液相法(LC10Atvp 高效液相色谱仪,日本岛津)测定糖化血红蛋白(HbA1c)水平。采用全自动凝血分析仪(Sysmex CA1500)检测活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、FIB 水平。采用免疫比浊法检测 D-二聚体(D-D)水平。计算国际标准化比值(INR)。

1.3 诊断标准 GDM 的诊断:(1)孕 24~28 周空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L;(2)75 g OGTT 试验,空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L 或服糖后 1 h 的血糖值 ≥ 10.0 mmol/L 或服糖后 2 h 的血糖值 ≥ 8.5 mmol/L^[9]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件分析数据。呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。采用 Logistic 回归分析影响 GDM 的危险因素。利用二元 Logistic 回归构建凝血指标(模型 1)、糖脂代谢指标(模型 2)、联合检测(模型 3)诊断 GDM 的模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析模型 1、模型 2、模型 3 诊断 GDM 的效能。曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇一般资料 GDM 组与对照组 HDL-C、ApoA1、LP(a)水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。GDM 组年龄大于对照组,孕前 BMI、FIB、D-D、HbA1c、TC、TG、LDL-C、sdLDL、ApoB、ApoE 水平高于对照组,而 APTT、PT、TT、INR 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 影响 GDM 的多因素 Logistic 回归分析 将年龄,以及孕前 BMI、APTT、PT、TT、FIB、INR、D-D、HbA1c、TC、TG、LDL-C、sdLDL、ApoB、ApoE 作为自变量,将孕妇是否患 GDM(非 GDM=0, GDM=1)

作为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,孕前 BMI、APTT、TT、HbA1c、TG、LDL-C、sdLDL 为孕妇发生 GDM 的影响因素($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组孕妇一般资料比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	GDM 组 ($n=110$)	对照组 ($n=110$)	t	P
年龄(岁)	30.35±4.32	29.10±4.33	2.143	0.033
孕前 BMI(kg/m ²)	23.29±1.36	20.04±0.56	23.176	<0.001
APTT(s)	26.90±1.75	28.12±1.85	5.025	<0.001
PT(s)	11.54±0.26	11.98±0.30	11.624	<0.001
TT(s)	15.43±0.19	15.89±0.21	17.036	<0.001
FIB(g/L)	3.93±0.11	3.74±0.16	10.263	<0.001
INR	0.98±0.06	1.03±0.08	5.244	<0.001
D-D(mg/L)	0.54±0.05	0.50±0.04	6.552	<0.001
HbA1c(%)	8.85±0.53	5.56±0.64	41.525	<0.001
TC(mmol/L)	5.72±1.30	5.12±1.06	3.752	<0.001
TG(mmol/L)	2.02±0.94	1.53±0.62	4.564	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.78±0.81	1.95±0.59	1.779	0.077
LDL-C(mmol/L)	2.66±0.53	2.30±0.35	5.945	<0.001
sdLDL(mg/L)	418.34±16.48	341.26±14.09	37.285	<0.001
ApoA1(g/L)	1.72±0.23	1.70±0.22	0.659	0.511
ApoB(g/L)	0.95±0.08	0.87±0.06	8.391	<0.001
ApoE(mg/L)	44.36±1.05	40.06±1.53	24.304	<0.001
LP(a)(mg/dL)	14.28±1.34	13.97±1.69	1.507	0.133

表 2 GDM 影响因素的多因素 Logistic 回归分析						
项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
孕前 BMI	0.402	0.055	54.776	<0.001	1.495	1.342~1.665
APTT	-0.235	0.078	9.246	0.003	0.791	0.682~0.923
TT	-0.388	0.172	5.142	0.025	0.678	0.487~0.948
HbA1c	1.597	0.385	17.287	<0.001	4.935	2.326~10.472
TG	0.554	0.191	8.437	0.004	1.740	1.198~2.528
LDL-C	1.815	0.697	6.732	0.008	6.135	1.559~24.162
sdLDL	0.011	0.003	12.968	<0.001	1.009	1.005~1.017

2.3 孕妇糖脂代谢指标及凝血指标构建的预测模型
诊断 GDM 的价值 利用二元 Logistic 回归构建凝血指标 APTT、TT 诊断 GDM 的模型: $Y=44.391-0.364\times\text{APTT}-2.199\times\text{TT}$,定义为模型 1。利用 Logistic 回归构建糖脂代谢指标孕前 BMI、HbA1c、TG、LDL-C、sdLDL 诊断 GDM 的模型: $Y=-37.837+0.481\times\text{孕前 BMI}+1.027\times\text{HbA1c}+1.277\times\text{TG}+1.665\times\text{LDL-C}+0.037\times\text{sdLDL}$,定义为模型 2。利用 Logistic 回归构建凝血指标及糖脂代谢指标联合检测诊断 GDM 的模型: $Y=12.619+0.504\times\text{孕前 BMI}-0.438\times\text{APTT}-2.566\times\text{TT}+1.143\times$

$\text{HbA1c}+1.435\times\text{TG}+1.172\times\text{LDL-C}+0.040\times\text{sdLDL}$,定义为模型 3。模型 1 诊断 GDM 的 AUC 小于模型 2、模型 3($Z=6.303,7.050,P<0.001$);模型 2 诊断 GDM 的 AUC 与模型 3 比较,差异无统计学意义($Z=1.425,P=0.154$)。见表 3、图 1。

表 3 孕妇糖脂代谢指标及凝血指标构建的预测模型诊断 GDM 的效能分析							
诊断模型	AUC	SE	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	截断值
模型 1	0.757	0.033	0.695~0.812	84.55	60.91	0.455	0.391
模型 2	0.972	0.009	0.941~0.990	89.09	93.64	0.827	0.621
模型 3	0.980	0.007	0.951~0.994	90.00	97.27	0.873	0.570

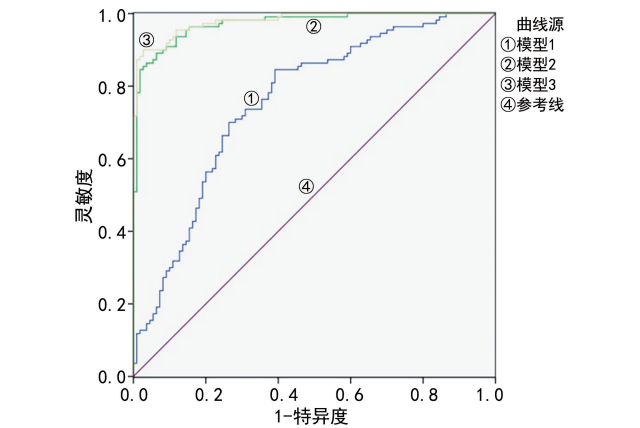


图 1 孕妇糖脂代谢指标及凝血指标构建的预测模型诊断 GDM 的 ROC 曲线

3 讨 论

GDM 作为妊娠期常见的并发症,其发生与葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗关系密切^[10]。孕 24~28 周利用 OGTT 检测可明确诊断 GDM,多数 GDM 患者在分娩后血糖代谢可恢复正常,然而部分 GDM 患者可由此发生 2 型糖尿病。GDM 发生后可增加孕妇先兆子痫、羊水过多、早产、酮症酸中毒的风险,以长期预后来看,GDM 孕妇发生心血管疾病、代谢综合征等的风险高于健康孕妇^[11-12]。GDM 可对胎儿造成不良的影响,诱发呼吸窘迫综合征、高胆红素血症等^[4]。因此,早期诊断 GDM 对指导临床医师及时采取干预措施,改善母婴结局意义重大。

近年来,临床已开发多项用于 GDM 的风险预测模型,基于临床与生物体征的预测模型为主要研究方向^[13]。既往研究中 GDM 风险预测模型主要依赖于孕妇的年龄、孕前 BMI 等,并且多数研究为回顾性研究,故临床价值有限^[14]。HbA1c 为临床用于评估血糖控制情况、监测血糖变化的指标,可准确反映孕妇 3 个月内血糖水平变化情况。孕早期 GDM 孕妇 HbA1c 水平明显高于健康孕妇,THERIAULT 等^[15]利用孕早期 HbA1c、性激素结合球蛋白、BMI、糖尿病病史、家族史等指标构建预测 GDM 的模型,结果显示

AUC 为 0.79,表明模型预测的价值较高。本文将孕妇的年龄、孕前 BMI 及孕早期凝血、血糖、血脂指标等纳入研究,用于分析影响 GDM 的相关因素。GDM 孕妇体内长期的高血糖水平可损伤血管内皮,进而激活机体的凝血系统。有研究证实 GDM 孕妇的凝血因子Ⅻ水平高于健康孕妇,可能与高血糖损伤内皮后激活 GDM 孕妇凝血系统有关^[16]。本文中 GDM 孕妇孕早期 APTT、PT、TT 缩短, HbA1c 水平升高,表明 GDM 孕妇的凝血功能及血糖变化从孕早期即开始,因此检测孕早期血糖及凝血指标有助于 GDM 的早期诊断。

血脂水平较高的孕妇发生 GDM 的风险更高, SHEN 等^[17]研究指出, GDM 孕妇 TG、TC、LDL-C 水平高于健康孕妇。但有 Meta 分析结果显示, GDM 孕妇 TG 水平明显升高,而 TC 的变化情况并不一致,胰岛素抵抗主要因高甘油三酯血症引起,并非高胆固醇血症^[18]。本研究结果显示,孕早期 GDM 孕妇 TC、TG、LDL-C、sdLDL、ApoB、ApoE 水平高于健康孕妇,与上述研究相符,表明 GDM 孕妇在孕早期即出现血脂代谢异常。为明确凝血、糖脂代谢指标与 GDM 的关系,本研究利用多因素 Logistic 回归分析 GDM 的影响因素,结果显示孕前 BMI、APTT、TT、HbA1c、TG、LDL-C、sdLDL 为 GDM 的影响因素。同时笔者利用 ROC 曲线分析凝血指标(模型 1)、糖脂代谢指标(模型 2)、联合检测(模型 3)诊断 GDM 的价值,结果显示模型 1、模型 2 诊断 GDM 的 AUC 分别为 0.757、0.972,提示这两种模型均具有一定的诊断价值。联合检测为临床推荐的诊断方式,可集中各项指标的优势,最大限度地减少误诊率及漏诊率。本研究结果显示,模型 3 诊断 GDM 的 AUC 为 0.980,表明联合检测的诊断价值更高。

综上所述,检测孕早期 GDM 孕妇凝血、血糖、血脂等指标可准确预测 GDM 的发生风险,多指标联合构建的 GDM 预测模型可提高诊断效能,有助于 GDM 的早期发现及治疗。

参考文献

- [1] 王雅曼,陈颖,黎青.血清铁、铁蛋白和转铁蛋白与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. 检验医学与临床,2020,17(8):1030-1032.
- [2] 肖喜荣,董欣然,李笑天,等.孕妇基本特征及 14~20 周糖脂代谢指标对妊娠期糖尿病的早期预测价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(4):429-432.
- [3] 贺荣荣,樊阳阳,张莉莉,等.饮食运动干预联合格列本脲对妊娠期糖尿病患者血糖控制及新生儿结局的影响[J]. 现代生物医学进展,2021,21(10):1878-1882.
- [4] 王婉茹,梁晓静,林虹.定量运动与饮食干预对妊娠期糖尿病患者血糖水平及母婴结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2020,35(16):2971-2973.

- [5] 刘青巧.妊娠期糖尿病患者联合检测凝血功能及血清同型半胱氨酸的临床价值[J]. 中国药物与临床,2021,21(11):1963-1964.
- [6] 朱丹婴,姜缨.妊娠早期糖脂代谢指标检测预测妊娠期糖尿病发病及母婴结局的价值[J]. 中国妇幼保健,2018,33(2):310-312.
- [7] MAVRELI D, EVANGELINAKIS N, PAPANTONIOU N, et al. Quantitative comparative proteomics reveals candidate biomarkers for the early prediction of gestational diabetes mellitus: a preliminary study[J]. In Vivo, 2020, 34(2):517-525.
- [8] KIM J A, KIM J E, SANG H S, et al. Influence of blood lipids on global coagulation test results[J]. Ann Lab Med, 2015, 35(1):15-21.
- [9] 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.妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(8):561-569.
- [10] 孙振凤,徐叶芳,杨慧,等.妊娠期糖尿病患者孕前体质指数、孕期体重增加与孕期糖脂代谢指标变化关系[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(10):1312-1316.
- [11] 赖俏红,黄美婷.妊娠糖尿病患者糖化血红蛋白水平与母亲体质指数、新生儿体重和母婴结局的关联[J]. 中国性科学,2020,29(3):43-46.
- [12] 刘烨,王海宁,魏媛,等.妊娠期糖尿病妇女产后糖代谢转归相关因素的前瞻性队列研究[J]. 中华糖尿病杂志,2020,12(10):814-818.
- [13] KRAMER C K, CAMPBELL S, RETNAKARAN R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and Meta-analysis[J]. Diabetologia, 2019, 62(6):905-914.
- [14] SESMILO G, PRATS P, GARCIA S, et al. First-trimester fasting glycemia as a predictor of gestational diabetes (GDM) and adverse pregnancy outcomes[J]. Acta Diabetol, 2020, 57(14):697-703.
- [15] THERIAULT S, GIGUERE Y, MASSE J, et al. Early prediction of gestational diabetes: a practical model combining clinical and biochemical markers[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(3):509-518.
- [16] 柯冬香,王丹,李晓丹,等.低分子肝素对妊娠糖尿病伴凝血功能异常患者的疗效及母婴结局的影响[J]. 中国卫生检验杂志,2021,13(5):595-598.
- [17] SHEN H, LIU X, CHEN Y, et al. Associations of lipid levels during gestation with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective longitudinal cohort study[J]. BMJ Open, 2016, 6(12):e013509.
- [18] RYCKMAN K K, SPARCKLEN C N, SMITH C J, et al. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2015, 122(5):643-651.