

# GDM 母体血清 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1、尿酸、内脂素的变化与新生儿 Apgar 评分、体质量的关系

徐广萍<sup>1</sup>, 郑春兰<sup>2</sup>, 白录增<sup>1</sup>, 李哲<sup>1</sup>, 丁亚琼<sup>1</sup>

1. 南阳油田总医院, 河南 南阳 473000; 2. 郑州大学第一附属医院惠济院区, 河南 郑州 450044

**摘要:** **目的** 探讨妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)母体血清中缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor alpha, HIF-1 $\alpha$ )、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、尿酸、内脂素水平的变化及与新生儿 Apgar 评分、体质量情况的关系。

**方法** 选取 150 例 GDM 孕妇(GDM 组)、正常妊娠妇女 150 例(对照组), 收集时间 2016 年 1 月-2017 年 6 月, 检测并比较两组孕 24~28 周的血清 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1、尿酸、内脂素水平, 并随访至分娩结束, 观察两组新生儿的分娩结局, 探讨上述指标与新生儿结局的关系。 **结果** 孕 24~28 周, GDM 组的 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1、尿酸、内脂素水平显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); GDM 组和对照组的分娩方式、胎膜早破发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ ); GDM 组的分娩孕周、1 min Apgar 评分均显著低于对照组( $P<0.05$ ), GDM 组新生儿的体质量大于对照组( $P<0.05$ ); GDM 组孕妇血清 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 水平与新生儿的 1 min Apgar 评分呈显著的负相关关系( $P<0.05$ ), GDM 组孕妇血清尿酸、内脂素水平与新生儿的体质量呈显著的正相关关系( $P<0.05$ )。 **结论** GDM 孕妇的 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1、尿酸、内脂素水平均升高, 并且与新生儿 Apgar 评分、体质量密切相关。

**关键词:** 妊娠期糖尿病; 缺氧诱导因子 1 $\alpha$ ; 内皮素-1; 尿酸; 内脂素; Apgar 评分; 发育

**中图分类号:** R714.256 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2019)01-0068-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.01.017

## Relationship between the changes of serum HIF-1 $\alpha$ , ET-1, uric acid and visfatin levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus and neonatal Apgar score and birth weight

XU Guang-ping<sup>1</sup>, ZHENG Chun-lan<sup>2</sup>, BAI Lu-zeng<sup>1</sup>, LI Zhe<sup>1</sup>, DING Ya-qiong<sup>1</sup>

1. Nanyang Oilfield General Hospital, Nanyang, Henan 473000, China;

2. Huiji District of First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450044, China

**Abstract:** **Objective** To explore the changes of serum hypoxia-inducible factor alpha (HIF-1 $\alpha$ ), endothelin-1 (ET-1), uric acid and visfatin levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) and their correlation with neonatal Apgar score and body weight. **Methods** One hundred and fifty GDM pregnant women (the GDM group) and 150 normal pregnant women (the control group) were selected from January 2016 to June 2017. The maternal serum levels of HIF-1 $\alpha$ , ET-1, uric acid and visfatin at the 24-28 weeks of gestation were detected and compared between the two groups. All pregnant women were followed up until the end of pregnancy. The neonatal outcomes of the two groups were observed, and the relationship between the above-mentioned indexes and neonatal outcomes was explored. **Results** The maternal serum levels of HIF-1 $\alpha$ , ET-1, uric acid and visfatin at 24-28 weeks of gestation were significantly higher in the GDM group than in the control group, showing statistically significant differences (all  $P<0.05$ ). No statistically significant differences were observed in the mode of delivery and the incidence rate of premature rupture of membranes between the two groups (both  $P>0.05$ ). Pregnancy weeks and the 1-min Apgar score were significantly lower in the GDM group than in the control group (both  $P<0.05$ ), while neonatal birth weight was higher in the GDM group than in the control group ( $P<0.05$ ). The maternal serum levels of HIF-1 $\alpha$  and ET-1 in the GDM group were negatively correlated with the 1-min Apgar score ( $P<0.05$ ), whereas the maternal serum levels of uric acid and visfatin in the GDM group were positively correlated with neonatal birth weight ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Serum HIF-1 $\alpha$ , ET-1, uric acid and visfatin levels of the GDM pregnant women are all increased; moreover, they are closely related to neonatal Apgar score and birth weight.

**Key words:** gestational diabetes mellitus; HIF-1 $\alpha$ ; ET-1; uric acid; visfatin; Apgar score; development

**作者简介:** 徐广萍 (1979-), 女, 本科学历, 主治医师, 主要从事妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病等研究工作。

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期间的常见并发症, 可导致胎盘血管病变、滋养细胞功能异常、绒毛间质纤维化, 可引起胎盘缺血、缺

氧,进而导致胎儿生长受限、宫内窘迫、死胎、死产等不良妊娠结局<sup>[1]</sup>。由于引起 GDM 的原因比较复杂,加之患者正处于妊娠期这一特殊的生理时期,因此无理想的药物治疗方法。早期发现、早期给予饮食控制等方法有利于控制血糖、改善妊娠结局<sup>[2]</sup>。

有研究发现,炎症因子、脂肪因子表达异常与妊娠期糖尿病不良妊娠结局的发生密切相关<sup>[3]</sup>。本研究探讨了 GDM 母体血清中缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、尿酸、内脂素水平的变化及与新生儿 Apgar 评分、体质量情况的关系,现将结果报道如下。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 150 例 GDM 孕妇(GDM 组)、正常妊娠妇女 150 例(对照组),收集时间 2016 年 1 月-2017 年 6 月。GDM 组,年龄 21~39 岁,平均(28.4 $\pm$ 5.0)岁,体质量指数(27.7 $\pm$ 3.9) kg/m<sup>2</sup>,孕周 24~28 周,平均(26.2 $\pm$ 1.2)周;其中经产妇 42 例、初产妇 108 例。对照组,年龄 21~39 岁,平均(28.2 $\pm$ 4.7)岁,体质量指数(27.9 $\pm$ 3.5) kg/m<sup>2</sup>,孕周 24~28 周,平均(26.3 $\pm$ 1.4)周;其中经产妇 50 例、初产妇 100 例。两组孕妇的年龄、体质量指数、孕周、经产妇与初产妇的比例比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

#### 1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) GDM 的诊断标准参考《妇产科学》标准<sup>[4]</sup>,以口服葡萄糖耐量试验(OGTT)作为基础:空腹血糖 $\geq 5.8$  mmol/L、餐后 1 h $\geq 10.6$  mmol/L、餐后 2 h $\geq 9.2$  mmol/L、餐后 3 h $\geq 8.1$  mmol/L,符合以下三项中的任何一项即可诊断 GDM:①两次或两次以上空腹血糖 $\geq 5.8$  mmol/L;②OGTT 试验中有 2 项达到或超过上述标准;③ 50 g 葡萄糖负荷试验 $\geq 11.1$  mmol/L 及空腹血糖 $> 5.18$  mmol/L 即可诊断;(2)患者年龄 21~39 岁;(3)均为单胎妊娠;(4)检测孕周 24~28 周;(5)获得研究对象的知情同意。

表 2 两组的分娩结果观察

组别	例数	分娩方式( $n$ ,%)		胎膜早破 ( $n$ ,%)	分娩孕周 (周, $\bar{x}\pm s$ )	1 min Apgar (分, $\bar{x}\pm s$ )	5 min Apgar (分, $\bar{x}\pm s$ )	体质量 (g, $\bar{x}\pm s$ )
		剖宫产	顺产					
GDM 组	150	49(32.67)	101(67.33)	16(10.67)	38.6 $\pm$ 1.1	9.21 $\pm$ 0.26	9.67 $\pm$ 0.18	3 406.1 $\pm$ 200.1
对照组	150	42(28.00)	108(72.00)	7(4.67)	39.0 $\pm$ 1.2	9.35 $\pm$ 0.25	9.70 $\pm$ 0.20	3 317.2 $\pm$ 186.4
$t/\chi^2$ 值		0.773		3.814	3.009	4.754	1.366	3.981
$P$ 值		0.379		0.051	$<0.001$	$<0.001$	0.173	$<0.001$

2.3 相关性分析 GDM 组孕妇血清 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 水平与新生儿的 1 min Apgar 评分呈显著的负相关关系( $P<0.05$ ),GDM 组孕妇血清尿酸、内脂素水平与新生儿的体质量呈显著的正相关关系( $P<0.05$ ),见表 3。

1.2.2 排除标准 (1) 孕前体质量指数 $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>;(2) 孕前伴有高血压、糖尿病;(3) 胎儿伴有染色体缺陷;(4) 宫内感染;(5) 孕妇合并肝肾功能疾病;(6) 孕妇合并肿瘤疾病;(7) 孕期用药史。

1.3 指标检测方法 于孕 24~28 周抽取孕妇空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后置于-70 ℃冰箱中保存,统一检测。采用日本日立株式会社 7060 型全自动生化分析仪检测尿酸水平。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1、内脂素水平。检测仪器为美国 BIO-BAD 公司 iMark 酶标仪。试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 统计学方法 统计软件采用 SPSS 16.0,采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )进行统计描述,两组间比较采用两组独立样本  $t$  检验;计数资料组间比较采用 $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Pearson 线性相关分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组的 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1、尿酸、内脂素水平比较 孕 24~28 周,GDM 组的 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1、尿酸、内脂素水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组的 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1、尿酸、内脂素水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	HIF-1 $\alpha$ (pg/ml)	ET-1(pg/ml)	尿酸( $\mu$ mol/L)	内脂素( $\mu$ g/L)
GDM 组	150	98.1 $\pm$ 38.2	185.6 $\pm$ 47.5	278.6 $\pm$ 59.4	9.64 $\pm$ 2.86
对照组	150	52.8 $\pm$ 22.7	65.9 $\pm$ 14.7	236.4 $\pm$ 47.8	7.35 $\pm$ 2.71
$t$ 值		12.486	29.655	6.779	7.118
$P$ 值		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

2.2 两组的分娩结果观察 GDM 组和对照组的分娩方式、胎膜早破发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ );GDM 组的分娩孕周、1 min Apgar 评分均显著低于对照组( $P<0.05$ ),GDM 组新生儿的体质量大于对照组( $P<0.05$ ),GDM 组的 5 min Apgar 评分与对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 3 相关性分析结果

指标	相关系数	HIF-1 $\alpha$	ET-1	尿酸	内脂素
1 min Apgar 评分	$r$ 值	-0.551	-0.496	0.104	-0.096
	$P$ 值	$<0.001$	$<0.001$	0.314	0.336
体质量	$r$ 值	0.115	0.164	0.428	0.519
	$P$ 值	0.308	0.271	0.001	$<0.001$

### 3 讨论

GDM 是妊娠期常见的并发症,其发病机制比较复杂,与妊娠期间各种激素水平的变化有关<sup>[5]</sup>。在妊娠早中期机体发生生理性胰岛素抵抗,导致体内胰岛素受体数量减少,胰岛素敏感性下降,如机体不能代偿这一变化,最终可导致胰岛素分泌不足,引起孕妇糖耐量异常、妊娠期糖尿病<sup>[6]</sup>。

GDM 发生时机体呈高血糖状态,影响母体与胎儿的能量代谢,组织细胞发生缺氧性病变,导致羊水过多、羊膜腔感染、巨大儿、胎儿宫内窘迫、生长受限、早产、流产、死胎、死产等不良妊娠结局<sup>[7]</sup>。但由于妊娠期的用药比较谨慎,不应轻易使用降糖药物,以防对母婴产生不利影响<sup>[8]</sup>。本研究中 GDM 组的分娩孕周、1 min Apgar 评分显著低于正常孕妇,GDM 组新生儿的体质量大于正常新生儿。这一结果证实,GDM 可导致早产、宫内窘迫、新生儿窒息、巨大儿等风险上升。两组 5 min Apgar 评分差异无统计学意义,这可能与现代产科、新生儿科对新生儿窒息的救治措施比较成熟,可迅速纠正新生儿窒息和缺氧状态有关。

早期控制血糖有助于改善妊娠结局,有研究发现,炎症因子、脂肪因子表达异常与妊娠期糖尿病不良妊娠结局的发生密切相关<sup>[9]</sup>。HIF 是机体对缺氧的反应性调节因子,在低氧条件下也能够发挥活性,通过调控缺氧反应基因促进靶基因转录,使细胞对缺氧更加适应,同时可促进血管生成、调节血管舒缩功能,以维持机体的氧稳态<sup>[10]</sup>。HIF 由  $\alpha$  和  $\beta$  亚基组成,其中 HIF-1 $\alpha$  受氧浓度调控,可通过上调 HIF-1 $\alpha$  表达,引起血管增生、间质纤维化,在妊娠期间胎盘组织病理变化过程中起着重要作用<sup>[11]</sup>。本研究发现,在孕 24~28 周,GDM 组的 HIF-1 $\alpha$  水平显著的高于健康孕妇。这一结果提示,GDM 可引起血清 HIF-1 $\alpha$  水平升高,反映了 GDM 孕妇体内的缺氧状况比较严重。

ET-1 是由血管内皮细胞合成的细胞因子,具有促进血管收缩、引起或加重炎症反应、组织纤维化等生理作用,是 HIF-1 $\alpha$  的下游靶基因,在缺氧环境中可与 HIF-1 $\alpha$  发生特异性结合,引起缺氧组织血管收缩、组织炎症反应、间质纤维化增生等病理改变<sup>[12]</sup>。本研究发现,孕 24~28 周 GDM 组的 ET-1 水平显著的高于健康孕妇。这一结果提示,在 GDM 患者体内,ET-1 可引起胎盘滋养细胞发生过度氧化应激反应而导致胎盘局部损伤。

尿酸水平与肾脏功能密切相关,妊娠期间由于雌激素分泌增加,导致尿酸在肾小管排泄受到抑制而致尿酸升高。过高的血尿酸水平可引起血管内皮细胞功

能异常、微炎症反应、胰岛  $\beta$  细胞功能损伤而进一步加重胰岛素抵抗<sup>[13]</sup>。尿酸水平的升高预示着机体代谢功能下降,出现糖类、脂肪、蛋白质等一系列代谢紊乱状态<sup>[14]</sup>。本研究发现,孕 24~28 周 GDM 组的尿酸水平显著的高于健康孕妇,这一结果提示,GDM 孕妇的胰岛素抵抗状态可能与过高的血尿酸水平有关。

内脂素是新发现的一种脂肪细胞特异性激素蛋白,已有的研究证实其与肥胖、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、2 型糖尿病等疾病的发生相关,在炎症反应和免疫反应中发挥重要的负调控作用<sup>[15-16]</sup>。但其与妊娠期糖尿病的相关研究较少。本研究发现,孕 24~28 周 GDM 组的水平显著高于健康孕妇。这一结果提示,内脂素不仅与 2 型糖尿病的发生相关,也与 GDM 的发生相关。相关性研究结果也证实,GDM 组孕妇血清 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 水平与新生儿的 1 min Apgar 评分呈显著的负相关关系;GDM 组孕妇血清尿酸、内脂素水平与新生儿的体质量呈显著的正相关关系。孕妇体内 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1、尿酸、内脂素水平越高,妊娠结局越差。

综上所述,GDM 孕妇的 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1、尿酸、内脂素水平均升高,并且与新生儿 Apgar 评分、体质量密切相关。

#### 参考文献

- [1] 杨桂莲,龚灿辉,陈霞,等. 不同年龄妊娠合并糖尿病患者经营养治疗后妊娠结局的研究[J]. 实用预防医学, 2018, 25(3): 355-357.
- [2] 高劲松,沈晶,蒋宁林,等. 妊娠中期孕妇血清 sFlt-1、PlGF 水平及比值变化预测子痫前期发生的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(1): 22-25.
- [3] 聂艳华,赵丽萍. GDM 患者 D 二聚体、CRP 和尿酸检测的临床意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2014, 25(2): 235-237.
- [4] 乐杰. 妇产科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 152.
- [5] 臧丽,王清刚,李晓华. 妊娠期糖尿病合并子痫前期的风险因素及预后分析[J]. 中国实用医刊, 2017, 44(1): 5-8.
- [6] 吴慧英. 妊娠期糖代谢异常对妊娠结局的影响分析[J]. 中外女性健康研究, 2017, 25(2): 146-147.
- [7] 王蕊,徐品颖,肖利. 妊娠期糖尿病患者发生酮症的临床特点[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 13(8): 504-508.
- [8] Knight BA, Shields BM, Hattersley AT. Maternal hypothyroidism in pregnancy is associated with obesity and adverse maternal metabolic parameters[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(1): 51-57.
- [9] 贺晓菊,辛思明,刘淮. 血管内皮生长因子及其受体家族与子痫前期发病的关系[J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(1): 65-67.
- [10] 杨晓菊,孙玲玲,张萌,等. 糖尿病患者妊娠后胎盘组织缺氧诱导因子-1 $\alpha$  及内皮素-1 的表达及与妊娠结局关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(1): 15-17.
- [11] 辛思明,吴斌,黄齐香,等. HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、sFlt-1 与重度子痫前期发病的关系[J]. 南昌大学学报(医学版), 2015, 55(1): 51-54.
- [12] 彭文,王燕蓉,贾颀彤. 子痫前期患者胎盘组织及外周血 PlGF 和 sFlt-1 的表达及作用机制[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(26): 4559-4561.
- [13] 程曦,曾慧倩,赖毓冕,等. 妊娠期糖尿病母体血清尿酸水平与妊娠结局的相关性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(1): 78-80.
- [14] Velusamy S, Ayyalu R, Arumugam V. Assessment of risk factors for the early detection of gestational diabetes mellitus[J]. Inter J Pharma Sci Res, 2014, 5(3): 114-118.
- [15] 屈兰芹,江颖茹,袁兆章. 妊娠期糖尿病孕妇中 FoxM1 基因的表达及其与胰岛素的关系[J]. 实用预防医学, 2017, 24(1): 49-51.
- [16] 李玉芳,彭丽平,曾艳花,等. 重度子痫前期患者血管内皮生长因子及其受体-1 水平变化及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(7): 683-684.