

# 血清 HCY、APN、chemerin 在妊娠期糖尿病中的表达及与围生儿结局的关系

王静, 王立媛, 王妍

本溪市中心医院产科病房, 辽宁 本溪 117000

**摘要:** **目的** 探讨血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、脂联素(adiponectin, APN)、趋化素(chemerin)在妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)患者中的表达及与围生儿结局的关系。**方法** 选取 2018 年 1 月—2020 年 1 月本溪市中心医院 GDM 患者 198 例为病例组, 同期正常妊娠孕妇 92 例为对照组。比较病例组与对照组以及病例组不同围生儿结局患者血清 HCY、APN、chemerin 水平, 采用 Pearson 相关性分析探讨 GDM 患者血清 HCY、APN、chemerin 表达与血糖指标[餐后 2h 血糖(2-hour blood glucose, 2hPG)、空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)]、稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model insulin resistance index, HOMA-IR)水平的关联性, 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线探讨血清各指标单一、联合预测围生儿结局的价值。**结果** 病例组血清 HCY、chemerin 水平分别为  $(15.48 \pm 2.64) \mu\text{mol/L}$ 、 $(8.14 \pm 2.27) \text{mg/L}$ , 高于对照组的  $(6.27 \pm 1.19) \mu\text{mol/L}$ 、 $(2.62 \pm 1.03) \text{mg/L}$ , 血清 APN 水平为  $(7.06 \pm 1.35) \text{mg/L}$ , 低于对照组的  $(12.83 \pm 2.76) \text{mg/L}$ , 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 且病例组中出现不良围生儿结局患者血清 HCY、chemerin 水平高于无不良妊娠结局孕妇, 血清 APN 水平低于无不良妊娠结局孕妇, 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); Pearson 相关性分析可知, GDM 患者血清 HCY、chemerin 水平与 2hPG、FPG、HOMA-IR 水平呈正相关, 血清 APN 水平与 2hPG、FPG、HOMA-IR 水平呈负相关(均  $P < 0.05$ ); 血清 HCY、APN、chemerin 预测 GDM 患者出现不良围生儿结局均具有较高价值, 联合预测时, 敏感度为 87.80%、特异度为 82.80%。**结论** 血清 HCY、chemerin 在 GDM 患者中表达偏高, 血清 APN 表达偏低, 且其表达与患者血糖水平、胰岛素抵抗有关, 可用于围生儿结局预测。

**关键词:** 妊娠期糖尿病; HCY; APN; chemerin; 围生儿结局

**中图分类号:** R714.25 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2021)02-0225-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.02.026

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)为女性妊娠期常见合并症, 发病率为 3%~4%, 且有逐渐增高趋势<sup>[1]</sup>。GDM 患者血糖处于较高水平, 随病情进展不仅会影响患者生命安全, 且会引起胎儿窘迫、巨大儿、新生儿窒息、新生儿低血糖等并发症, 增加围生儿不良结局发生风险<sup>[2-3]</sup>。故及时评价 GDM 患者病情、预后情况对指导临床合理治疗、保障母婴安全尤为重要。同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)属反应性血管损伤氨基酸, 具有血管损伤作用, 有关研究指出, HCY 表达与糖尿病、血管并发症密切相关<sup>[4]</sup>。近期, 临床研究发现, 人体脂肪因子与妊娠期糖耐量异常、胰岛素抵抗具有密切关系, 可能参与 GDM 发生、进展<sup>[5]</sup>。脂联素(adiponectin, APN)、趋化素(chemerin)均为重要脂肪因子, 前者能调节葡萄糖转运及能量代谢平衡, 影响机体胰岛度敏感性, 后者可参与组织炎症、免疫应答, 调节胰岛素敏感性与脂肪细胞分化<sup>[6-7]</sup>。但目前临床尚未见血清 HCY、APN、chemerin

表达与 GDM 患者围生儿结局的关系, 本研究探讨了上述指标在 GDM 患者的表达情况及其与围生儿结局关联性, 以期临床诊治提供一定依据, 报告如下。

## 1 对象及方法

**1.1 研究对象** 选取 2018 年 1 月—2020 年 1 月本溪市中心医院 GDM 患者 198 例为病例组, 同期正常妊娠孕妇 92 例为对照组。收集两组年龄、孕前体质量、孕周、孕次、产妇类型、餐后 2h 血糖(2-hour blood glucose, 2hPG)、空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IR)水平等临床资料。本研究经医院伦理委员会审核批准。

**1.2 选例标准** (1)纳入标准: 病例组符合《妇产科学》<sup>[8]</sup>中 GDM 临床诊断标准, 采取 75 g 口服葡萄糖耐量试验 2hPG 水平  $\geq 8.5 \text{ mmol/L}$  或 1hPG 水平  $\geq 10.0 \text{ mmol/L}$  或 FPG 水平  $\geq 5.1 \text{ mmol/L}$ , 满足任意一项即诊断为 GDM; 对照组为正常妊娠孕妇; 两组孕周均  $> 28$  周, 单胎妊娠, 知晓本研究并签订知情同意书。(2)排除标准: 合并妊娠期心脏病、妊娠期肝内胆汁淤

**作者简介:** 王静(1982-), 女, 辽宁省铁岭市人, 本科, 副主任医师, 研究方向: 产科。

**通信作者:** 王立媛, E-mail: guangjiyi@163.com。

积症、妊娠期高血压等其他妊娠期并发症;多胎妊娠;合并结缔组织病、泌尿系统疾病、呼吸系统疾病等潜在炎症有关疾病;合并肝、肾、心等脏器功能严重障碍;近期应用影响血糖药物;合并恶性肿瘤、严重感染;临床资料不全。

1.3 方法 抽取受检者 5 ml 晨起时空腹肘静脉血样,以离心机离心处理 10 min,转速 3 000 r/min,提取血清,低温冻存待检;以化学发光法测定血清 Hcy 水平,酶联免疫吸附法测定血清 APN、chemerin 水平,试剂盒购自上海拜力生物科技有限公司,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.4 观察指标 (1)两组血清 HCY、APN、chemerin 水平。(2) GDM 患者血清各指标表达与血糖指标(2hPG、FPG)、HOMA-IR 水平的相关性。(3)随访至分娩,病例组不同围生儿结局患者血清 HCY、APN、chemerin 水平,不良围生儿结局包括胎儿窘迫、巨大儿、新生儿窒息、新生儿低血糖、新生儿低体质量等。(4)血清 HCY、APN、chemerin 各指标单一、联合预测围生儿结局的价值。

1.5 统计学方法 所得数据纳入 SPSS 23.0 实施处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示、*t* 检验;计数资料用 *n*(%)表示、 $\chi^2$  检验;相关性分析应用 Pearson 相关分析;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线预测围生儿结局价值分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组年龄、孕前体质量、孕周、孕次、产妇类型相比,差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。病例组 2hPG、FPG、HOMA-IR 水平高于对照组,差异有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 1。

表 1 两组临床资料比较

项目	病例组( <i>n</i> =198)	对照组( <i>n</i> =92)	<i>t</i> 或 $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	28.79±4.15	29.04±3.63	0.496	0.620
孕前体质量(kg, $\bar{x}\pm s$ )	53.83±5.42	54.39±5.26	0.827	0.409
孕周(周, $\bar{x}\pm s$ )	32.29±2.76	32.57±2.49	0.829	0.408
孕次(次, $\bar{x}\pm s$ )	1.94±0.45	2.02±0.38	1.478	0.141
产妇类型( <i>n</i> ,%)				
经产妇	51(25.76)	26(28.26)	0.202	0.653
初产妇	147(74.24)	66(71.74)		
2hPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	10.96±1.82	6.34±1.75	20.363	<0.001
FPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	6.42±0.94	4.28±0.67	19.634	<0.001
HOMA-IR( $\bar{x}\pm s$ )	3.57±0.73	1.96±0.52	19.023	<0.001

2.2 两组血清 HCY、APN、chemerin 水平 病例组血清 HCY、chemerin 水平高于对照组,血清 APN 水平低于对照组,差异有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 2。

表 2 2 组血清 HCY、APN、chemerin 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	HCY( $\mu$ mol/L)	APN(mg/L)	chemerin(mg/L)
病例组	198	15.48±2.64	7.06±1.35	8.14±2.27
对照组	92	6.27±1.19	12.83±2.76	2.62±1.03
<i>t</i> 值		31.964	23.925	22.268
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 GDM 患者血清各指标表达与血糖指标、HOMA-IR 水平关联性 Pearson 相关性分析显示,GDM 患者血清 HCY、chemerin 水平与 2hPG、FPG、HOMA-IR 水平呈正相关,血清 APN 水平与 2hPG、FPG、HOMA-IR 水平呈负相关(均 *P*<0.05),见表 3。

表 3 GDM 患者血清各指标表达与血糖指标、HOMA-IR 水平关联性

项目		HCY	APN	chemerin
2hPG	<i>r</i> 值	0.624	-0.613	0.589
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001
FPG	<i>r</i> 值	0.607	-0.597	0.558
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001
HOMA-IR	<i>r</i> 值	0.583	-0.562	0.534
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 病例组不同围生儿结局患者血清各指标水平 随访至分娩,无脱落病例。依据 GDM 患者是否出现不良围生儿结局,分为出现不良围生儿结局患者 41 例(其中胎儿窘迫 10 例、巨大儿 7 例、新生儿窒息 4 例、新生儿低血糖 14 例、新生儿低体质 6 例),未出现不良围生儿结局患者 157 例。出现不良围生儿结局患者血清 HCY、chemerin 水平高于未出现患者,血清 APN 水平低于未出现患者,差异有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 4。

表 4 病例组不同围生儿结局患者血清各指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	HCY( $\mu$ mol/L)	APN(mg/L)	chemerin(mg/L)
出现不良围生儿结局患者	41	18.86±3.29	6.14±1.07	9.62±2.52
未出现不良围生儿结局患者	157	14.60±2.37	7.30±1.49	7.75±2.08
<i>t</i> 值		9.398	4.676	4.898
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清 HCY、APN、chemerin 各指标单一预测 GDM 患者出现不良围生儿结局的 ROC 曲线 血清 HCY、APN、chemerin 预测 GDM 患者出现不良围生儿结局 AUC 均较高,其中尤以 HCY 最高,见表 5、图 1。

表 5 血清各指标单一预测 GDM 患者出现不良围生儿结局的 ROC 曲线

指标	AUC	95%CI	P 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
HCY	0.812	0.750~0.864	<0.001	>18.25 μmol/L	68.29	85.99
APN	0.792	0.728~0.846	<0.001	≤6.39 mg/L	70.73	78.98
chemerin	0.740	0.673~0.799	<0.001	>8.82 mg/L	90.24	47.13

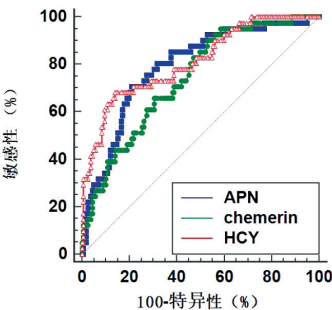


图 1 血清各指标单一预测 ROC 曲线

2.6 血清各指标联合预测 GDM 患者出现不良围生儿结局的 ROC 曲线 绘制血清 HCY、APN、chemerin 联合预测 GDM 患者出现不良围生儿结局的 ROC 曲线,结果发现,血清各指标联合预测时,AUC 达 0.900,95%CI 为 0.849~0.938,预测敏感度为 87.80%、特异度为 82.80%,见图 2。

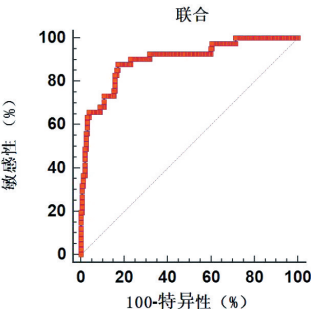


图 2 血清各指标联合预测 ROC 曲线

3 讨论

GDM 属妇产科常见疾病,发病机制尚不完全明确,可引起多种母婴并发症,影响母婴生命健康,探寻疾病病情、预后评价的灵敏方法一直为临床关注重点课题<sup>[9-10]</sup>。

HCY 属含硫氨基酸,有关研究报道,HCY 水平增高可造成内皮细胞损伤,促使血管平滑肌细胞异常增殖、血液凝固性升高、脂质过氧化,进而促进脑血管病及糖尿病发病、病程进展<sup>[11]</sup>。岑孟君等<sup>[12]</sup>研究指出,高 HCY 为脑血管疾病及糖尿病的重要危险因素。王晓宁等<sup>[13]</sup>研究证实,GDM 患者血清 HCY 水平高于健康孕妇,且与糖脂代谢有关。故可推测 HCY 可参与 GDM 发生、进展,并影响围生儿结局。本研究显示,

GDM 患者血清 HCY 表达偏高,且其表达与患者血糖水平、胰岛素抵抗有关,预测不良围生儿结局具有较高 AUC。GDM 患者血清 HCY 表达增高的原因可能为 GDM 患者常存在胰岛素分泌缺陷及胰岛素抵抗,可引起血糖水平增高,而高血糖状态可导致过度排尿,致使水溶性维生素 B、叶酸丢失,进而造成血清 HCY 表达增高。HCY 表达增高可直接造成血管内皮功能损伤,促使凝血因子 X、XII 及 V 因子激活,降低内皮细胞表面凝血调节蛋白表达并抑制其活性,促进血栓形成及微血管障碍,导致机体内组织缺氧,进而加剧 GDM 病情进展,最终引起胎儿窘迫、巨大儿、新生儿窒息、新生儿低血糖等不良围生儿结局<sup>[14]</sup>。

近期有关研究报道,脂肪组织不仅能储备能量,且具有重要代谢及内分泌作用,其分泌的脂肪因子可能在血糖稳态、血管系统、免疫调节等多种病理生理过程中具有重要作用<sup>[15]</sup>。APN 为一种脂肪组织分泌的由 244 个氨基酸所组成的多肽,具有调节葡萄糖转运、提高胰岛素敏感性等生物学效应,在代谢综合征发生、进展中起着重要作用<sup>[16]</sup>。田植等<sup>[17]</sup>研究指出,2 型糖尿病患者血清 APN 偏低,且表达与血糖水平有关。吴洁丽等<sup>[18]</sup>研究报道,GDM 患者血清 APN 表达低于正常孕妇,且表达与胰岛素抵抗水平密切相关,可能会影响疾病进展。本研究中,GDM 患者血清 APN 水平偏低,且其表达与血糖水平、胰岛素抵抗有关,预测不良围生儿结局的 AUC 亦较高。APN 可与骨骼肌及肝脏细胞膜上 G 蛋白偶联受体特异性结合,有效调节脂肪酸氧化,减少血液循环内脂肪酸及细胞中三酰甘油水平,提升组织对于内源性胰岛素敏感度,改善糖代谢,属 GDM 发病的重要保护因素,其表达降低则会加剧 GDM 发生、进展,增加不良围生儿结局发生风险<sup>[19]</sup>。

Chemerin 为编码基因全长 3 289 bp 的脂肪细胞因子,可调节脂肪细胞形成、代谢,介导炎症反应,参与糖尿病发生、进展<sup>[20]</sup>。阙朝锦等<sup>[21]</sup>研究指出,糖尿病患者血清 Chemerin 水平高于糖耐量正常者,且与患者临床预后有关。潘宝龙等<sup>[22]</sup>研究表明,GDM 患者血清 Chemerin 表达高于健康孕妇,且其表达可能与脂代谢紊乱、炎症状态密切相关,可提示高脂血症及慢性炎症状态。本研究发现,GDM 患者血清 chemerin 表达偏高,且其表达与患者血糖水平、胰岛素抵抗有关,可用于围生儿结局预测。Chemerin 表达增高可促使核因子  $\kappa$ B 通路异常激活,加剧机体炎症反应,介导骨骼肌细胞产生胰岛素抵抗作用,导致胰岛素受体后信号转导通路产生障碍,加剧胰岛素抵抗与糖耐量受损状况,加重 GDM 病情,致使不良围生儿结局发生几率提



升<sup>[23-24]</sup>。另由本研究可知,应用血清 HCY、APN、chemerin 联合预测 GDM 患者出现不良围生儿结局的 AUC 高于单一指标预测。提示临床中可应用血清 HCY、APN、chemerin 联合检测为 GDM 病情、预后评价提供更多参考信息。

综上,GDM 患者血清 HCY、chemerin 表达偏高,血清 APN 表达偏低,且其表达与患者血糖水平、胰岛素抵抗密切相关,可用于围生儿结局预测,建议及时检测 GDM 孕妇血清 HCY、APN、chemerin 表达情况,给予针对性干预,以改善母婴预后。

## 参考文献

- [1] 沈小波,李盛,陈伟,等.妊娠期糖尿病患者血清 FABP4、Nesfatin-1、Chemerin 水平变化及临床意义[J].中国妇幼保健,2019,34(1):64-67.
- [2] Osorioyéz C, Qiu C, Gelaye B, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in relation to maternal dietary calcium intake[J]. Public Health Nutr, 2017, 20(6):1082-1089.
- [3] Zhang W, Dan Z, Meng Z, et al. Association between circulating visfatin and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Diabetol, 2018, 55(11):1113-1120.
- [4] 赵耕,张盈莹,谢云.血清糖化白蛋白、同型半胱氨酸与糖尿病合并心血管疾病的相关性研究[J].国际内分泌代谢杂志,2018,38(3):145-148.
- [5] 沈丽芳,宋歌,黄庆,等.妊娠糖尿病患者血清 FABP4、Chemerin、Nesfatin-1 与胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能的关系分析[J].疑难病杂志,2017,16(2):160-163.
- [6] 杨静,王祥珍,杨建恩.妊娠期糖尿病患者血清脂联素、趋化素、视黄醇结合蛋白 4 与胰岛素抵抗的关系[J].中国计划生育和妇产科,2018,10(7):74-77.
- [7] Fatima SS, Alam F, Chaudhry B, et al. Elevated levels of chemerin, leptin and interleukin-18 in gestational diabetes mellitus[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 30(9):1023-1028.
- [8] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:75-78.
- [9] Liang Z, Wu Y, Xu J, et al. Correlations of serum visfatin and metabolisms of glucose and lipid in women with gestational diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(2):247-252.
- [10] Sahbaz A, Cicekler H, Aynioglu O, et al. Comparison of the predictive value of plateletcrit with various other blood parameters in gestational diabetes development[J]. J Obstet Gynaecol, 2016, 36(5):589-593.
- [11] 曹雪霞,王立,孙丽娜,等.同型半胱氨酸与糖尿病合并缺血性脑血管病的相关性研究[J].北京医学,2017,39(4):368-370.
- [12] 岑孟君,张春槐,单鹏飞.高同型半胱氨酸与 2 型糖尿病心脑血管疾病风险的相关性研究[J].浙江医学,2017,39(23):2142-2143,2146.
- [13] 王晓宁,崔琨.妊娠期糖尿病患者血清 Hey 含量与糖脂代谢水平的相关性分析[J].中国妇幼保健,2018,33(1):46-48.
- [14] 李海燕,郁金芬,许洁,等.妊娠期糖尿病胰岛素抵抗与同型半胱氨酸水平的相关性[J].中国热带医学,2017,17(12):1243-1246.
- [15] 成丽岚,成叶利,马爱江,等.OXLDL、TGF- $\beta$ 2、APN、瘦素及 ApoC III 与妊娠合并糖尿病的相关性研究[J].中国医药导报,2018,15(12):73-77.
- [16] 项舟弘,樊丽花,张扬,等.妊娠期血清脂肪因子与生化指标联合监测对妊娠期糖尿病的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2019,26(6):917-920.
- [17] 田植,崔正伟,杨康鹏.ADP-核糖基化样因子-15 及脂联素与 2 型糖尿病的相关性研究进展[J].延边大学医学学报,2018,41(1):54-57.
- [18] 吴洁丽,孙沁沁,陈文殊,等.妊娠期糖尿病高龄产妇血清脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J].中华内分泌外科杂志,2017,11(2):143-146.
- [19] 冯霖,朱香清,乔玉芳,等.妊娠糖尿病患者血清脂联素表达及与炎症因子、胰岛素抵抗关系[J].中国计划生育学杂志,2019,27(2):76-78,83.
- [20] Yang X, Quan X, Lan Y, et al. Serum chemerin level during the first trimester of pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus[J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33(10):770-773.
- [21] 阙朝锦,简守勇.糖尿病患者血清脂肪因子 Chemerin 水平改变与临床预后的相关性研究[J].现代仪器与医疗,2017,23(4):70-72.
- [22] 潘宝龙,马润玫.血清脂肪因子 omentin-1、chemerin 的水平与妊娠期糖尿病的相关性[J].南方医科大学学报,2016,36(9):1231-1236.
- [23] 周彩霞.脂肪细胞因子和 C 反应蛋白在妊娠期糖尿病患者血清中的水平及其临床意义[J].中华保健医学杂志,2017,19(4):301-303.
- [24] 徐广萍,郑春兰,白录增,等.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[J].实用预防医学,2019,26(1):68-70.

收稿日期:2020-04-02