

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.030

妊娠早期血清 Hcy、铁蛋白水平对妊娠期糖尿病的预测价值研究

杨姗姗 孙桂霞 张艳夏 秦晓华 王洁

(山西省儿童医院(山西省妇幼保健院)产科 山西 太原 030006)

摘要 目的:探讨妊娠早期血清同型半胱氨酸(Hcy)、血清铁蛋白(SF)水平对妊娠期糖尿病(GDM)的预测价值。**方法:**按妊娠24~28周75g口服葡萄糖耐量试验(75g OGTT)结果,将412例孕妇分为GDM组(n=96)与糖耐量正常(NGT)组(n=316)。收集孕妇一般资料,于妊娠6~14周行血清Hcy、铁蛋白水平检测,比较两组临床资料差异,使用Logistic筛选GDM的危险因素,并使用受试者工作特征(ROC)评价相关指标对GDM的预测能力。**结果:**较于NGT组,GDM组孕妇年龄较大,妊娠前BMI、空腹血糖、糖化血红蛋白、三酰甘油水平和血清Hcy、铁蛋白水平更高($P<0.05$)。Logistic回归分析得出,年龄较大、妊娠前BMI较高、HbA1c水平较高及血清Hcy水平较高、铁蛋白水平较高均是GDM的危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析得出,血清Hcy、铁蛋白对GDM均有一定预测能力,其AUC分别为0.753、0.746。联合预测模型的预测效能更大,其AUC高达0.917。**结论:**妊娠早期血清Hcy、铁蛋白水平增高与GDM发病相关,可作为GDM的预测生物标志物。

关键词:妊娠期糖尿病;同型半胱氨酸;铁蛋白;预测

中图分类号:R714.256 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)19-3715-04

The Predictive Value of Serum Hcy and Ferritin Levels in Early Pregnancy on Gestational Diabetes Mellitus

YANG Shan-shan, SUN Gui-xia, ZHANG Yan-xia, QIN Xiao-hua, WANG Jie

(Department of Obstetrics, Shanxi Provincial Children's Hospital Shanxi Provincial Maternal and Child Health Hospital, Taiyuan, Shanxi, 030006, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the predictive value of serum homocysteine (Hcy) and ferritin(SF) levels in early pregnancy for gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods:** According to the results of 75 g oral glucose tolerance test (75 g OGTT) at 24 ~ 28 weeks of pregnancy, 412 pregnant women were divided into GDM group (n=96) and normal glucose tolerance (NGT) group (n=316). The general data of pregnant women were collected, and the levels of serum Hcy and ferritin were detected at 6-14 weeks of pregnancy. The two groups's clinical data were compared. The risk factors of GDM was analysed by Logistic analysis, and the receiver operating characteristic (ROC) was used to evaluate the predictive ability of relevant indicators for GDM. **Results:** Compared with the NGT group, the pregnant women in the GDM group were older, and the levels of BMI, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, triglyceride, serum Hcy and ferritin before pregnancy were higher ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that older age, higher pre-pregnancy BMI, higher HbA1c level, higher serum Hcy level and higher ferritin level were risk factors for GDM ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that serum Hcy and ferritin had certain predictive ability for GDM, and their AUCs were 0.753 and 0.746, respectively. The prediction efficiency of the combined prediction model is greater, and its AUC is as high as 0.917. **Conclusion:** The increase of serum Hcy and ferritin levels in early pregnancy is related to the pathogenesis of GDM, which can be used as a predictive biomarker for GDM.

Key words: Gestational diabetes mellitus; Homocysteine; Ferritin; Prediction

Chinese Library Classification(CLC): R714.256 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3715-04

前言

妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期间首次被发现的葡萄糖不耐受,是孕妇常见的代谢并发症^[1]。GDM对母婴健康有着严重威胁,不仅会增加流产、早产、胎儿畸形等各种不良妊娠结局发生率,甚至会影响母体的远期健康^[2,3]。对GDM予以早期诊断和治疗,有助于减少母婴不良妊娠结局的风险^[4]。因此,早期预测GDM的发生尤为重要。

GDM的发病机制复杂,其中胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是发病的关键环节,糖脂代谢失衡是其发病基础。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)作为一种含硫氨基酸,被发现与机体IR密切相关,可能参与了GDM发生^[5]。血清铁蛋白(Serum ferritin, SF)作为反应体内铁储存情况的指标,其含量与糖代谢异常密切相关,妊娠期女性体内铁过载可通过Fenton反应形成活性氧,抑制线粒体功能,使胰岛素分泌受损,同时也可提高糖异生作用,产生胰岛素抵抗,可能介导了GDM的发生发展过

作者简介:杨姗姗(1982-),女,硕士,主治医师,研究方向:高危妊娠,E-mail: yangshanshan1204@163.com

(收稿日期:2024-03-10 接受日期:2024-03-31)

程⁹。但妊娠早期血清 Hcy、铁蛋白与 GDM 的相关性研究尚少,其预测价值如何尚不清楚。为此,本研究探讨妊娠早期血清 Hcy、铁蛋白水平与 GDM 的关系,评价其预测价值,以为 GDM 的防治提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2021/02-2023/10 时间段内,入组在本院规律产检的孕妇作为研究对象。纳入标准:(1)年龄介于 18~45 岁之间;(2)为自然受孕;(3)为单胎妊娠;(4)有着完整临床资料。排除标准:(1)既往有糖尿病病史者;(2)妊娠前有血脂异常者;(3)近 1 个月内有服用过影响糖代谢的药物者;(4)近 1 个月内有急慢性感染史者;(5)合并血液系统疾病者;(6)多胎妊娠。本研究得到本院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 通过访谈的形式,对孕妇进行个人信息的采集,包括年龄、孕周、孕产史等,并记录孕前体质量指数(BMI)。

1.2.2 实验室指标 于妊娠 6~14 周,孕妇晨时空腹时,行肘上静脉血采集,对空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)进行检测,并检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)等血脂指标。同时抽取肘上静脉血 3 mL,检测 Hcy、铁蛋白。其中 Hcy 及铁蛋白的检测使用化学发光法。

1.2.3 GDM 的筛查及分组 于妊娠 24~28 周,孕妇进行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT),以评估其糖耐量状况。若 FPG 检测 ≥ 5.1 mmol/L,或 1 h 血糖检测 ≥ 10.0 mmol/L,或 2 h 血糖检测 ≥ 8.5 mmol/L,则将其诊断 GDM,不符合以上任一项,则属于糖耐量正常(NGT)。按 GDM 筛查情况,将孕妇划分为两组,一组作为 GDM 组,一组作为 NGT 组。

1.3 统计学处理

数据分析使用 SPSS17.0 软件。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,对比用 t 检验;计数资料用例或率进行表示,用 χ^2 检验进行比较;GDM 的相关因素采用 logistic 回归模型进行;相关指标预测 GDM 的临床价值使用受试者工作特征(ROC)曲线来分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 412 例妊娠早期孕妇,年龄 20~45 (28.59 \pm 4.37) 岁,基线孕周为 7~14(10.59 \pm 2.39)周,32.52%(134/412)为初孕,58.25%(240/412)为初产。根据妊娠 24~28 周筛查情况,诊断为 GDM 者 96 例 (23.30%,96/412),纳入 GDM 组;316 例 (76.70%,316/412) 属于 NGT,纳入 NGT 组。较于 NGT 组,GDM 组孕妇年龄较大,妊娠前 BMI、FPG、HbA1c 和 TG 水平均较高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般情况比较 $(\bar{x} \pm s)$ 或例(%)

Table 1 Comparison of general conditions between the two groups $(\bar{x} \pm s)$ or cases (%)

Groups	n	Age (year)	Baseline gestational age (week)	Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	First pregnancy	primiparity	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
GDMgroup	96	29.68 \pm 3.95	10.41 \pm 2.28	25.31 \pm 2.45	33(34.38)	60(62.50)	119.36 \pm 12.37	78.21 \pm 8.45	5.23 \pm 1.47	5.17 \pm 0.81	2.89 \pm 0.75	4.31 \pm 1.21
NGTgroup	316	28.42 \pm 4.17	10.64 \pm 2.34	22.81 \pm 2.36	101(31.96)	180(56.96)	118.89 \pm 11.69	77.34 \pm 8.69	4.61 \pm 1.29	4.71 \pm 0.88	2.51 \pm 0.82	4.19 \pm 1.02
t/χ^2		2.624	0.848	9.009	0.195	0.929	0.340	0.865	3.988	4.567	4.054	0.965
<i>P</i>		0.009	0.397	<0.001	0.659	0.335	0.734	0.388	<0.001	<0.001	<0.001	0.335

2.2 两组血清 Hcy、铁蛋白水平比较

见表 2。

较于 NGT 组,GDM 组血清 Hcy、铁蛋白水平更高($P < 0.05$)。

表 2 两组血清 Hcy、铁蛋白水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum Hcy and ferritin levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

Groups	n	Hcy(μ mol/L)	Ferritin(μ g/L)
GDM group	96	9.34 \pm 2.47	67.45 \pm 21.39
NGT group	316	7.25 \pm 2.19	50.34 \pm 13.47
<i>t</i>		7.943	9.372
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 不同血清 Hcy、铁蛋白水平孕妇 GDM 发生率比较

按 Hcy 中位数将孕妇分为高 Hcy 水平组($> 7.5 \mu$ mol/L)与低 Hcy 水平组($\leq 7.5 \mu$ mol/L),高 Hcy 水平组 GDM 发生率为

30.10%(62/206),高于低 GDM 水平组(16.50%,34/206),差异显著($\chi^2=10.648, P=0.001$)。同样,发现高铁蛋白水平组($> 52.5 \mu$ g/L)的 GDM 发生率为 29.13%(60/206),高于低铁蛋白水平组

($\leq 52.5 \mu\text{g/L}$)的 17.48%(36/206), 差异显著($\chi^2=7.823, P=0.005$)。

2.4 Logistic 回归分析

以是否为 GDM 为因变量(是 =1, 否 =0), 以表 1 和表 2 中有统计学意义的因素为自变量行多因素分析, 得出年龄较大、妊娠前 BMI 较高、HbA1c 水平较高及血清 Hcy 水平较高、铁蛋

白水平较高均是 GDM 的危险因素($P<0.05$)。按 Logistic 分析所得结果, 构建联合预测模型, $P=1/(1+1/\exp[-(0.149 \times \text{年龄} + 0.244 \times \text{BMI} + 0.684 \times \text{HbA1c} + 0.511 \times \text{Hcy} + 0.478 \times \text{铁蛋白}) - 3.12])$, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验分析, 得出此模型有着良好的校准能力($P>0.05$)。

表 3 Logistic 回归分析结果

Table 3 Logistic regression model analysis

Factors	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
Age	0.149	0.053	7.904	<0.001	1.161	1.059~1.273
Pre-pregnancy BMI	0.244	0.078	9.786	0.002	1.276	1.095~1.487
HbA1c	0.684	0.279	6.010	0.015	1.982	1.147~3.424
Hcy	0.511	0.244	4.386	0.037	1.667	1.033~2.689
Ferritin	0.478	0.214	4.989	0.026	1.613	1.060~2.453

2.5 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析得出, 血清 Hcy、铁蛋白对 GDM 均有一定

预测能力, 其 AUC 分别为 0.753、0.746。联合预测模型的预测效能更大, 其 AUC 高达 0.917。具体见表 4。

表 4 血清 Hcy、铁蛋白及联合模型预测 GDM 的 ROC 曲线分析结果

Table 4 ROC curve analysis results of serum Hcy, ferritin and combined model for predicting GDM

Indicators	Cut-off value	AUC	95%CI	P	Sensitivity	Specificity
Hcy	$>7.5 \mu\text{mol/L}$	0.753	0.709~0.794	<0.001	83.3%	59.8%
Ferritin	$>65.8 \mu\text{g/L}$	0.746	0.701~0.787	<0.001	57.3%	91.5%
Combined model	>0.41	0.917	0.886~0.941	<0.001	79.2%	92.7%

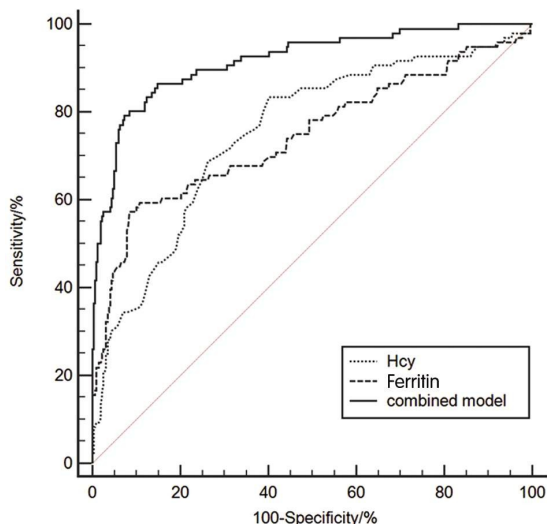


图 1 血清 Hcy、铁蛋白及联合模型预测 GDM 的 ROC 曲线分析

Fig.1 ROC curve analysis of serum Hcy, ferritin and combined model in predicting GDM

3 讨论

近年来, 随着饮食习惯的改变、生育年龄的推迟以及肥胖的流行, GDM 的发病率呈上升趋势。本研究中, GDM 的发病率为 23.30%, 高于国内多项报道^[7,8], 但与王崇丹等^[9]报道的结果 (23.93%) 接近。研究表明, 高龄为 GDM 发病的一个危险因素^[9], 本研究也得出类似结果, 高 GDM 发生率在很大程度上与生育

政策调整所引起的高龄孕妇增多相关。先前研究发现, 妊娠前 BMI 越高, GDM 发病率也随之增高^[9], 本研究也得出类似结论。

Hcy 是蛋氨酸代谢过程中的一种产物, 具有多种生物学功效, 参与着糖脂代谢调控。Hcy 水平增高是代谢紊乱、生殖功能异常以及肥胖的危险因素^[1]。Hcy 水平可随着 IR 和血糖紊乱程度而增高, 可诱发妊娠不良结局^[2]。研究表明, 高 Hcy 血症与 IR 及糖脂代谢紊乱具有关联性, 可能参与了 GDM 的病理过程^[3]。血糖正常时, 机体蛋氨酸甲基化可保证 Hcy 转硫化, 使得过多的 Hcy 可以得到清除, 而 IR 状态的产生可造成代谢紊乱, 进而使得 Hcy 代谢失衡。研究发现, 在 2 型糖尿病患者中, 高 Hcy 血症者有着更为严重的 IR, 且患者血清 Hcy 水平与较高的 BMI、腰围以及血脂水平相关, HbA1c、TC 等生化指标随着 Hcy 水平上升而出现增高^[4]。还有研究认为, 高 Hcy 水平可使 IR 加重, 导致脂质过氧化参与 GDM 的发病^[5]。黄保荣等^[6]研究显示, GDM 患者血清 Hcy 水平增高, 且与 IR 密切相关, 监测 Hcy 水平有助于 GDM 的预测。本研究发现, 相比 NGT 组, GDM 组妊娠早期血清 Hcy 水平更高, 高 Hcy 水平孕妇 GDM 发生率高于低 Hcy 水平孕妇, 且 Logistic 分析得出, 血清 Hcy 水平较高是 GDM 的危险因素, 这提示 Hcy 与 GDM 的发病相关。分析原因: IR 是影响 Hcy 水平的重要因素, GDM 患者糖脂代谢紊乱, IR 加重, Hcy 转化的关键酶活性下降, 使得代谢降低, 从而导致机体 Hcy 水平上升^[7,8]。因此, 孕期应注重孕妇 Hcy 水平的监测, 并予以有效干预措施使 Hcy 水平恢复正常, 可能有助于 GDM 的防治。

铁蛋白是肝内合成的糖蛋白,其血清水平可与体内铁储量相关,有助于判断体内铁缺乏状况。研究显示,妊娠期高浓度铁蛋白对妊娠结局有潜在的不利影响,包括早产、妊娠期高血压疾病、GDM 和代谢综合征等^[19,20]。研究还提示,机体铁蛋白和铁元素过多摄入,更易出现糖耐量异常,增加糖尿病发病风险,同时铁蛋白增加胎盘催乳素、孕激素、雌激素等活性,进而产生胰岛素抵抗致使妊娠期糖尿病发生^[21]。本研究发现,孕妇铁蛋白水平越高,GDM 发病率越高,且 Logistic 分析得出,血清铁蛋白水平较高是 GDM 的危险因素,表明铁蛋白也与 GDM 发病密切相关。分析原因:机体铁蛋白和铁储存过多时,可诱导氧化应激,引起肝线粒体细胞损伤,造成肝细胞发生内脂质过氧化,并且还可产生大量活性氧簇,促进游离脂肪酸的氧化,同时使外周组织对葡萄糖的利用减少,导致肝介导的 IR 发生或加重,引起肝代谢功能障碍,从而增加 GDM 风险^[22,23]。张开羽等报道^[24],血清铁蛋白水平升高是 GDM 的危险因素,高铁蛋白水平可能通过介导糖脂代谢,而参与 GDM 的病理过程。鲍欣欣等研究表明^[25],孕早期血清铁蛋白水平与 GDM 发病风险具有相关性,这与本研究一致。因此,孕期监测铁蛋白水平可能有助于预测 GDM 的发生。

寻找可靠的生物标志物用于 GDM 的早期预测,对于改善母婴结局有着重要意义。本研究中,ROC 曲线分析发现,Hcy、铁蛋白均对 GDM 的发病有一定预测能力,其 AUC 分别为 0.753、0.746,故这二项指标均可作为临床早期预测 GDM 的生物标志物。此外,本研究还参照 Logistic 分析结果,结合母体特征,同时融入 Hcy、铁蛋白水平构建联合预测模型,其 AUC 达到 0.917,因此 Hcy、铁蛋白均对 GDM 有重要预测价值,在临床上可结合母体特征及糖代谢指标综合地对 GDM 进行预测,以提高预测效能。

综上,妊娠早期血清 Hcy、铁蛋白增高会使得 GDM 发病风险增高,两项指标均为 GDM 预测的生物标志物,联合母体特征及糖代谢指标对 GDM 发病有着较高的预测价值。

参考文献(References)

[1] Ye W, Luo C, Huang J, et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2022, 25(5): 946-953.

[2] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1): 15-33.

[3] Durwald C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome[J]. *Semin Perinatol*, 2015, 39(4): 254-258.

[4] Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 61(14): 1339-1348.

[5] 王小芳,何艳红,奉万盛,等.妊娠期妇女血清同型半胱氨酸水平的变化[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(9): 1148-1152.

[6] 陈婉秋,许燕丽.血清铁蛋白在妊娠期糖尿病患者中的水平及与胰岛素抵抗关系的研究[J]. *中外医学研究*, 2014, 12(12): 26-27.

[7] 田美玲,马国娟,杜立燕,等. 2014-2021 年河北省妊娠期糖尿病患

病率及流行病学研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(26): 3320-3324.

[8] 吴震宇,张赞锋,马远方,等.北京市大兴区妊娠期糖尿病患病现状及危险因素调查分析[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(3): 372-374.

[9] 王崇丹,李彩丽,魏海玲,等.基于孕早期母体相关指标的孕中期妊娠期糖尿病发病风险预测模型构建与验证[J]. *山东医药*, 2022, 62(14): 50-53.

[10] 姚瑛,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.

[11] 华雯,张丽君,卢莎,等.孕中晚期增重速率对妊娠期糖尿病孕妇妊娠期并发症和分娩结局的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(29): 3621-3626.

[12] Li D, Liu HX, Fang YY, et al. Hyperhomocysteinemia in polycystic ovary syndrome: decreased betaine-homocysteine methyltransferase and cystathionine β -synthase-mediated homocysteine metabolism [J]. *Reprod Biomed Online*, 2018, 37(2): 234-241.

[13] 徐旭赞,黄美英.血清 hs-CRP、Hcy 与妊娠期糖尿病及妊娠结局的关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2015, 26(3): 592-594.

[14] Ala OA, Akintunde AA, Ikem RT, et al. Association between insulin resistance and total plasma homocysteine levels in type 2 diabetes mellitus patients in south west Nigeria [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(2): 803-809.

[15] Zheng Y, Deng HY, Qiao ZY, et al. Homocysteine level and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(11): 987-994.

[16] 黄保荣,黄席敏,陶翠华,等.妊娠期糖尿病患者血清炎症因子,同型半胱氨酸,胱抑素 C 水平与胰岛素抵抗关系 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(11): 2403-2407.

[17] 李莉,赵向阳.妊娠期糖尿病孕妇 25-羟维生素 D、Hcy 与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *贵州医药*, 2023, 47(5): 693-694.

[18] 韦汝凤,刘冬艳,兰桂珍,等.妊娠期糖尿病患者血清半胱氨酸,脂肪因子与糖脂代谢及炎症反应的相关性分析[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(3): 405-408.

[19] Bo S, Menato G, Villosio P, et al. Iron supplementation and gestational diabetes in midpregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 21(2): 151-158.

[20] Rayman MP, Barlis J, Evans RW, et al. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 14(2): 412-418.

[21] 李迎春,郭遂群,黄敬,等.血清铁蛋白水平与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(4): 303-305.

[22] 张玲,王丽君.孕中期妊娠期糖尿病孕妇血清铁、锌和铁蛋白的变化情况及其与糖代谢指标的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(10): 71-75.

[23] 吴凤,孔丽蕊,谭志群. 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者铁蛋白、TyG-BMI 变化及与脂肪变性程度的相关性 [J]. *新疆医科大学学报*, 2023, 46(10): 1338-1343.

[24] 张开羽,侯斐,张琳,等.血清铁蛋白与妊娠期糖尿病患者糖脂代谢的相关性研究[J]. *海南医学*, 2020, 31(21): 2743-2746.

[25] 鲍欣欣,袁晓华,王昭蓉,等.孕早期血清 C 反应蛋白,血清铁蛋白检测与妊娠糖尿病发生风险的相关性研究 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2023, (11): 1581-1583.