

联合检测血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及超敏 CRP 对监测高龄孕妇妊娠期糖尿病病情进展的临床意义

张慢添 吴跃红 彭思苹 谢裕达 冯钊赞

作者单位: 528248 广东佛山, 佛山市南海区第六人民医院检验科

通信作者: 张慢添, Email: mantian2009@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.006

【摘要】 目的 探讨联合检测血清胱抑素 C(Cys C)、同型半胱氨酸(Hcy)和超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)对监测高龄孕妇妊娠期糖尿病(GDM)病情进展的临床意义。方法 选择 2017 年 11 月—2018 年 12 月在佛山市南海区第六人民医院进行定期产前检查确诊为 GDM 的 61 例高龄孕妇作为 GDM 组,另选 51 例同期同年龄段健康孕妇作为健康对照组。采集所有孕妇清晨空腹静脉血,及时分离血清,同时备留 1 份血清保存于低温冰箱,在 24~28 周行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)筛查;采用 AU5800 生化仪检测血清 Cys C、Hcy、hs-CRP 水平,对两组孕妇的上述指标水平进行比较,并追踪妊娠结局。结果 GDM 组 Cys C、Hcy、hs-CRP 水平均明显高于健康对照组〔Cys C(mg/L): 0.91 ± 0.12 比 0.64 ± 0.13 , Hcy($\mu\text{mol/L}$): 8.37 ± 3.59 比 7.32 ± 1.68 , hs-CRP(mg/L): 5.36 ± 3.18 比 4.08 ± 2.01 , 均 $P < 0.05$ 〕;GDM 组 17 例(27.9%)有不良妊娠结局,健康对照组 11 例(21.5%)有不良妊娠结局,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清 Cys C、Hcy 和 hs-CRP 是监测高龄孕妇 GDM 的重要指标,可有效监测病情进展。对筛查出 GDM 的高龄孕妇及时干预,其不良妊娠结局发生率与健康同年龄段孕妇比较可无明显差异。

【关键词】 高龄孕妇; 妊娠期糖尿病; 血清胱抑素 C; 同型半胱氨酸; 超敏 C-反应蛋白

基金项目: 广东省佛山市卫生和计生局医学科研课题(20180263)

Clinical significance of combined detection of serum cystatin C, homocysteine and hypersensitive C-reactive protein in monitoring the progress of gestational diabetes mellitus in elderly pregnant women

Zhang Mantian, Wu Yuehong, Peng Siping, Xie Yuda, Feng Zhaozan. Clinical Laboratory, Nanhai District Sixth People's Hospital of Foshan City, Foshan 528248, Guangdong, China

Corresponding author: Zhang Mantian, Email: mantian2009@126.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical significance of combined detection of serum cystatin C (Cys C), homocysteine (Hcy) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in monitoring the progress of gestational diabetes mellitus (GDM) in elderly pregnant women. **Methods** The 61 elderly pregnant women diagnosed as GDM by prenatal examination in Nanhai District Sixth People's Hospital of Foshan City from November 2017 to December 2018 were selected as GDM group, and 51 healthy pregnant women of the same age at the same period were selected as health control group. The fasting venous blood of all pregnant women was collected in morning, and the serum was separated in time. At the same time, a serum sample was prepared and stored in low-temperature refrigerator, and oral glucose tolerance test (OGTT) was performed at 24-28 weeks. The Cys C, Hcy and hs-CRP levels in fasting serum were measured by AU5800 biochemical instrument, the results were collected to the corresponding groups, the above indexes in two groups were compared, and the pregnancy outcome was tracked. **Results** The levels of Cys C, Hcy and hs-CRP in GDM group were significantly higher than those in healthy control group [Cys C (mg/L): 0.91 ± 0.12 vs. 0.64 ± 0.13 , Hcy ($\mu\text{mol/L}$): 8.37 ± 3.59 vs. 7.32 ± 1.68 , hs-CRP (mg/L): 5.36 ± 3.18 vs. 4.08 ± 2.01 , all $P < 0.05$]. There were 17 cases (27.9%) in GDM group and 11 cases (21.5%) in healthy control group with adverse pregnancy outcome, without significant difference ($P > 0.05$). **Conclusions** Serum Cys C, Hcy and hs-CRP are important indexes for monitoring GDM in elderly pregnant women, which can effectively monitor the progress of the disease. After in time intervention of elderly pregnant women screened out with GDM, there is no significant difference in the incidence of adverse pregnancy outcome between GDM elderly pregnant women and healthy pregnant women of the same age.

【Key words】 Elderly pregnant women; Gestational diabetes mellitus; Serum cystatin C; Homocysteine; Hypersensitive C-reactive protein

Fund program: Medical Research Project of Foshan Health and Family Planning Bureau, Guangdong Province (20180263)

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes meuitus, GDM) 是妊娠期常见的合并症之一, GDM 的发病率日渐升高, 达 5% ~ 10%, 且年龄是其发病的独立危险因素, 高龄初产妇的发病率是适龄初产妇的 3.4 倍, 若 GDM 控制不佳则对母婴均有较大危害, 属于高危妊娠^[1]。早期筛查诊断后及时进行治疗可以最大程度降低疾病带来的影响^[2]。研究显示, GDM 的发生发展与代谢性疾病相关的炎症因子超敏 C-反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 密切相关, 血清高水平同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 与血管疾病及糖尿病合并血管疾病有关, 胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 是早期肾功能损害的敏感指标^[3]。但国内大多研究数据都集中于适龄产妇, 对高龄产妇的研究较少, 特别是本地区。随着国家“二孩政策”的全面放开、人们意识的转变、晚婚晚育的提倡以及不孕不育人群的增加和辅助生殖技术的开展^[1], 高龄产妇数量不断上升。本研究通过检测高龄孕妇 GDM 患者孕 24 ~ 28 周血清 Cys C、Hcy 和 hs-CRP 水平, 并与同年龄段的健康孕妇进行比较分析, 探讨上述指标对高龄孕妇 GDM 患者病情进展的监控及评估作用, 分析 GDM 的发生机制, 及早发现病情变化, 在发生并发症时及早干预, 以保障母婴安全, 减少妊娠不良结局的发生率, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2017 年 11 月—2018 年 12 月在本院进行定期产前检查确诊为 GDM 的高龄孕妇共 61 例作为研究对象。

1.1.1 诊断标准 GDM 诊断采用国际糖尿病与妊娠研究组 (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) 于 2010 年制订的 GDM 诊断标准: 空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L, 1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L, 2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L, 其中任意 1 项血糖值异常即可诊断为 GDM。

1.1.2 纳入标准 ① 年龄 35 ~ 45 岁, 初中以上文化程度; ② 核实孕龄为宫内妊娠 24 ~ 28 周; ③ 在本院建立孕妇保健档案, 定期接受产前检查, 并在本院产科营养门诊接受糖尿病饮食疗法及运动疗法, 血糖控制不佳者接受内科治疗。

1.1.3 排除标准 ① 糖尿病合并妊娠; ② 合并其他全身性疾病; ③ 既往有肾脏疾病史; ④ 既往有高血压病史; ⑤ 多胎妊娠。

1.1.4 伦理学 本研究符合医学伦理学标准, 经本院伦理批准 (审批号: 2017-137), 对孕妇的所有检

测均获得过孕妇或家属的知情同意。

1.2 研究分组 将 61 例 GDM 高龄孕妇作为 GDM 组, 另选同期同年龄段 51 例健康孕妇作为健康对照组。

1.3 仪器与试剂 仪器为贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪; 血糖、Hcy、Cys C 试剂、校正品与质量控制 (质控) 品为北京华宇亿康生物工程有限公司产品; hs-CRP 试剂、校正品与质控品为积水医疗科技有限公司产品。

1.4 检测方法 采集所有孕妇的清晨空腹静脉血, 及时分离血清, 同时备留 1 份血清于低温冰箱保存, 在 24 ~ 28 周行口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 筛查, 使用 AU5800 生化仪检测血清 Cys C、Hcy、hs-CRP 水平, 将检测结果收集至相应组别并追踪妊娠结局。

1.5 观察指标 比较两组 Cys C、Hcy、hs-CRP 水平以及妊娠结局 (包括胎膜早破、妊娠期高血压、早产、巨大儿、胎儿窘迫、新生儿低体重等); Cys C、hs-CRP、Hcy 的正常参考值区间分别为 0.54 ~ 1.25 mg/L、0 ~ 8 mg/L、 ≤ 20 μ mol/L。

1.6 统计学处理 使用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以例 (百分比) 表示, 比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 GDM 组年龄 (37.57 ± 2.13) 岁, 健康对照组年龄 (37.44 ± 2.37) 岁; 两组的年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 GDM 组与健康对照组的 Cys C、Hcy、hs-CRP 水平比较 GDM 组 Cys C、Hcy、hs-CRP 水平均明显高于健康对照组 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 GDM 组与健康对照组的 Cys C、Hcy、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	Cys C (mg/L)	Hcy (μ mol/L)	hs-CRP (mg/L)
GDM 组	61	0.91 \pm 0.12	8.37 \pm 3.59	5.36 \pm 3.18
健康对照组	51	0.64 \pm 0.13	7.32 \pm 1.68	4.08 \pm 2.01
<i>t</i> 值		2.145	2.038	2.583
<i>P</i> 值		0.036	0.045	0.011

注: GDM 为妊娠期糖尿病, Cys C 为胱抑素 C, Hcy 为同型半胱氨酸, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白

2.3 GDM 组与健康对照组妊娠结局比较 GDM 组 17 例 (27.9%) 有不良妊娠结局, 健康对照组 11 例 (21.5%) 有不良妊娠结局, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 GDM 组与健康对照组的妊娠结局比较

组别	例数 (例)	产妇结局 [例 (%)]			新生儿结局 [例 (%)]		
		胎膜 早破	妊娠期 高血压	早产	巨大儿	胎儿 窘迫	新生儿 低体重
GDM 组	61	3(4.91)	5(8.20)	3(4.91)	2(3.28)	2(3.28)	2(3.28)
健康对照组	51	6(11.76)	2(3.92)	1(1.97)	0(0)	2(3.92)	0(0)
P 值		0.296	0.452	0.624	0.500	1.000	0.500

注: GDM 为妊娠期糖尿病; 两组间比较采用 Fisher 精确检验

3 讨论

高龄产妇的胰岛分泌胰岛素能力以及与胰岛素受体的亲和力逐渐下降,且易发生胰岛素抵抗^[4],过度刺激胰岛 B 细胞代偿性分泌胰岛素而造成机体处于高胰岛素血症状态,而高胰岛素血症又会下调胰岛素受体作用,导致靶细胞对胰岛素的敏感性下降,故而造成 GDM 的多发^[5]。薛燕妮等^[6]研究显示,高龄产妇的 GDM 发病率较高,达 18.75%,分析其原因为随年龄增加,血管内皮损伤进行性加重,弹性降低,血液黏稠度升高,加之其耐受力较差,更易发生糖代谢紊乱,增加 GDM 发病率^[1]。妊娠合并糖尿病对孕产妇及围生儿具有不利影响,可显著增加并发症发生率,且可使剖宫产和难产率升高^[7],因此,及早发现高危因素和患者病情变化,及早干预(尤其在并发症发生时),才能减少妊娠不良结局的发生率,保障母婴安全^[8]。

Cys C 可以在所有有核细胞中表达,作为内源性标志物,肾脏是唯一清除 Cys C 的器官, Cys C 能准确地反映肾小球滤过率。Cys C 可引起炎症反应,促进动脉粥样硬化形成^[9]。洪玲等^[10]研究指出,血清 Cys C 可反映 GDM 患者的早期肾损伤情况,可作为 GDM 早期肾损伤的实验室标记物。Yousefzadeh 等^[11]报道指出,妊娠年龄也是 Cys C 升高的指标。本研究显示, GDM 组血清 Cys C 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义。因此, Cys C 是监测孕妇 GDM 病情进展的可靠指标。

Hcy 是 GDM 的重要指标,且与心血管疾病密切相关,升高的 Hcy 可以刺激血管壁引起动脉血管的损伤,导致炎症和血管斑块形成。因此, Hcy 升高可对孕妇及胎儿造成损害,如妊娠高血压综合征、胎儿畸形等不良结局^[9]。本研究显示, GDM 组血清 Hcy 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义。补充一定量的叶酸和 B 族维生素可降低 GDM 患者的 Hcy 水平,减少围生期孕妇及胎儿的并发症^[9]。

hs-CRP 是人体急性时相蛋白,是炎症和血管损伤的敏感指标,赵俊红^[12]报道指出,当机体出现炎症反应时, hs-CRP 水平与炎症严重程度呈正相关。

由于妊娠后期胰岛素分泌不足,使炎症反应加重,大小血管损伤,诱发心脏病、肾病,这与 Qiu 等^[13]报道一致。本研究显示, GDM 组血清 hs-CRP 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义。因此,检测 hs-CRP 水平对评估 GDM 病程进展很重要。

本研究显示, GDM 组与健康对照组不良妊娠结局单项及整体发生率比较差异均无统计学意义。因此及时诊断高龄 GDM,关注病程进展,发现高危因素并及时干预对降低不良妊娠结局发生率极为关键^[14]。

综上所述,血清 Cys C、Hcy 和 hs-CRP 是监测高龄孕妇 GDM 的重要指标。对筛查出 GDM 的高龄孕妇及时进行干预,其不良妊娠结局发生率与健康同年龄孕妇对比可无明显差异。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 高秀秀,徐先明.高龄孕妇妊娠期糖尿病的发病风险及应对策略[J].中国临床医生杂志,2015,43(8):3-6. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2015.08.002.
- 韦红霞.妊娠期糖尿病发病机制及治疗进展[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(8):65-66. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.08.030.
- 陈国新,杨家城,徐超成,等.血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 及超敏 CRP 检测在妊娠期糖尿病病情进展评价中的应用价值[J].中国当代医药,2015,22(2):139-141.
- 张铭,巢浩界,樊菊香,等.可溶性 CD163 与妊娠期糖尿病发生发展关系的研究[J].实用检验医师杂志,2019,11(4):217-220. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.008.
- 何森翔.高龄妇女再生育的产科合并症风险[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(25):40-41. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2017.25.020.
- 薛燕妮,魏威.高龄产妇妊娠期糖尿病发病情况及相关影响因素分析[J].中国妇幼保健,2019,34(1):50-53. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.01.17.
- 史雅裙.妊娠合并糖尿病对孕产妇及围生儿影响的临床分析[J].糖尿病新世界,2015,23(12):158-159. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4062.2015.12.081.
- 郭英.妊娠合并糖尿病对孕产妇及围生儿的影响[J].大医生,2018,11-12:147-148. DOI: 10.19604/j.cnki.dys.2018.z2.072.
- 康省,苏珂,龙艳,等.妊娠糖尿病患者血同型半胱氨酸与胰岛素抵抗、胱抑素 C 及尿酸水平的相关性[J].广东医学,2014,41(10):1558-1560.
- 洪玲,黎伟文,刘眉,等.血清胱抑素 C 在妊娠糖尿病早期肾损伤中的意义[J].深圳中西医结合杂志,2017,27(21):38-39. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2017.21.019.
- Yousefzadeh G, Pezeshki S, Gholamhosseinian A, et al. Plasma cystatin-C and risk of developing gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2014, 8(1): 33-35. DOI: 10.1016/j.dsx.2013.10.016.
- 赵俊红.妊娠期糖尿病患者血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 及超敏 CRP 检测的临床研究[J].包头医学,2019,43(1):5-6. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3507.2019.01.003.
- Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, et al. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2004, 18(5): 377-384. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2004.00578.x.
- Zheng J, Xu J, Zhang Y, et al. Effects of insulin combined with metformin on serum cystatin C, homocysteine and maternal and neonatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1): 467-472. DOI: 10.3892/etm.2019.8224.

(收稿日期:2020-05-08)
(本文编辑:邵文 张耘菲)