

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.04.022

血清同型半胱氨酸与妊娠期糖尿病 HbA1c 及胰岛素抵抗的相关性研究

潘翠琦¹, 聂韩永², 潘碧琦³, 邓明华¹

1. 广州市东升医院检验科, 广东广州 510120; 2. 广州市增城区妇幼保健院检验科, 广东广州 511300;
3. 广东省妇幼保健院检验科, 广东广州 511442

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)与妊娠期糖尿病(GDM)糖化血红蛋白(HbA1c)及胰岛素抵抗的相关性。方法 将 2020 年 4—10 月于广州市东升医院产科建档定期产检的正常妊娠孕妇 60 例(对照组)及 GDM 孕妇 65 例(GDM 组)作为研究对象,抽取所有孕妇空腹静脉血检测空腹血糖(FPG)、HbA1c、Hcy 及空腹血胰岛素(FINS)水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β);比较 GDM 组与对照组的上述指标差异,采用 Pearson 相关分析 Hcy 与 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、HOMA- β 的相关性。结果 GDM 组的 FPG、Hcy、HbA1c、FINS 水平及 HOMA-IR 高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);GDM 组的 HOMA- β 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。Pearson 相关分析显示,Hcy 与 FPG、HbA1c、FINS、HOMA- β 呈弱相关($r=0.294, 0.198, 0.253, -0.237, P<0.05$),Hcy 与 HOMA-IR 呈中等相关($r=0.367, P<0.05$)。结论 GDM 患者 Hcy 水平与 FPG、HbA1c、FINS 有弱的正相关性,与 HOMA- β 有弱的负相关性,与 HOMA-IR 有中等强度的正相关性,应加强对 GDM 患者孕期血清 Hcy、HbA1c 及胰岛素抵抗的监测,提升孕期管理质量。

关键词:同型半胱氨酸; 妊娠期糖尿病; HbA1c; 胰岛素抵抗; 相关性
中图分类号:R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)04-0522-04

Study on correlation between serum homocysteine with HbA1c and insulin resistance in gestational diabetes mellitus

PAN Cuiqi¹, NIE Hanyong², PAN Biqi³, DENG Minghua¹

1. Department of Clinical Laboratory, Guangzhou Dongsheng Hospital, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Zengcheng District Maternal and Child Health Care Hospital, Guangzhou, Guangdong 511300, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Guangzhou, Guangdong 511442, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between serum homocysteine (Hcy) with glycosylated hemoglobin (HbA1c) and insulin resistance in gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Sixty normal pregnant women (control group) and 65 pregnant women with GDM (GDM group) who established the files for conducting the regular prenatal examination in the obstetric department of this hospital from April to October 2020 that filed were taken as the research subjects. The fasting venous blood was collected to detect the levels of fasting blood glucose (FPG), HbA1c, Hcy and fasting insulin (FINS), and the insulin resistance index (HOMA-IR) and pancreatic islet β cell function index (HOMA- β) were calculated; the differences in the above indicators were compared between the GDM group and control group, and the Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of Hcy with FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR and HOMA- β . **Results** The levels of FPG, Hcy, HbA1c, FINS and HOMA-IR in the GDM group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.01$); the HOMA- β in the GDM group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.01$). The Pearson correlation analysis showed that Hcy had a weak correlation with FPG, HbA1c, FINS and HOMA- β ($r=0.294, 0.198, 0.253, -0.237, P<0.05$); Hcy had a medium correlation with HOMA-IR ($r=0.367, P<0.05$). **Conclusion** The serum Hcy level in the patients with GDM has the weakly positive correlation with

作者简介:潘翠琦,女,主任技师,主要从事临床医学检验方面的研究。
本文引用格式:潘翠琦,聂韩永,潘碧琦,等.血清同型半胱氨酸与妊娠期糖尿病 HbA1c 及胰岛素抵抗的相关性研究[J].检验医学与临床,2022,19(4):522-525.

FPG,HbA1c and FINS,the weakly negative correlation with HOMA-β,and the moderately positive correlation with HOMA-IR. The monitoring of serum Hcy,HbA1c and insulin resistance during pregnant period in GDM patients should be strengthened to improve the quality of pregnancy management.

Key words:homocysteine; gestational diabetes; HbA1c; insulin resistance; correlation

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠前代谢正常或有潜在的糖耐量下降,妊娠后才发现的糖尿病。国外报道 GDM 发病率为 1.0%~14.0%^[1-2],我国发病率为 5.3%~17.5%^[3-4]。GDM 可增加流产、子痫前期、巨大儿、新生儿缺氧、新生儿低血糖及分娩后孕妇糖尿病、后代糖尿病及肥胖风险。大量研究发现,同型半胱氨酸(Hcy)与糖尿病及血管并发症有密切关联^[5],但 Hcy 与 GDM 患者的 HbA1c 及胰岛素抵抗关联的研究较少。基于此,本研究旨在探讨 GDM 患者 Hcy 水平与 HbA1c 及胰岛素抵抗的相关性,为临床防治 GDM 提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经广州市东升医院伦理委员会批准,所有研究对象知情同意,研究内容符合《赫尔辛基宣言》相关伦理准则。GDM 的诊断参考《妇产科学(8 版)》^[6]中关于 GDM 相关诊断标准,口服葡萄糖耐量试验前禁食 8 h,口服 75 g 葡萄糖的液体 300 mL,服糖前及服糖后 1、2 h 血糖值应分别低于 5.1、10.0、8.5 mmol/L,超出任何一项水平即可诊断为 GDM。将 2020 年 4~10 月于广州市东升医院产科建档定期产检的正常妊娠孕妇 60 例(对照组)及 GDM 患者 65 例(GDM 组)作为研究对象。对照组孕妇中年龄 21~34 岁,平均(28.30±4.16)岁;孕周 14~26 周,平均(22.60±2.09)周;孕次 1~3 次,平均(2.11±0.69)次;体质量指数(BMI)为 23.69~27.35 kg/m²,平均(24.89±0.68)kg/m²。GDM 组孕妇年龄 21~37 岁,平均(28.80±4.62)岁;孕周 13~27 周,平均(22.90±3.86)周;孕次 1~4 次,平均(2.05±0.68)次;BMI 为 23.84~27.66 kg/m²,平均(24.52±0.73)kg/m²。两组孕妇年龄、孕周、孕次、BMI 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)GDM 孕妇均符合 GDM 的相关诊断标准;(2)均为单胎妊娠,妊娠周龄清楚。排除标准:(1)存在严重心、肝、肾等器官病变;(2)患恶性肿瘤、血液系统疾病、内分泌系统疾

病;(3)患精神疾病无法配合;(4)近 3 个月内有服用影响 Hcy 代谢的药物;(5)患孕前糖尿病(PGDM)、肝病、肾病等;(6)合并其他妊娠并发症者,如妊娠高血压、子痫前期、子痫、异位妊娠、妊娠剧吐、甲状腺疾病、多囊卵巢综合征等。

1.3 方法 所有受试者均晨起抽取空腹静脉血 5 mL,离心 15 min 后分离血清,采用日立 7600 全自动生化分析仪酶法检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c);采用循环酶法检测血 Hcy 水平;采用 Beckman 化学发光免疫测定仪监测空腹血胰岛素(FINS)水平。FPG、HbA1c 试剂盒购自日本和光纯药工业株式会社;Hcy 试剂盒购自上海恒远生物公司;FINS 试剂盒购自德国西门子公司。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$;计算稳态模型胰岛 β 细胞功能指数($HOMA-\beta$), $HOMA-\beta = 20 \times FINS / (FPG - 3.5)$ 。

1.4 统计学处理 数据处理采用 SPSS 21.0 统计学软件,采用 Graphpad Prism 8.0 绘制散点图,以 Hcy 为 X 轴,分别以 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、HOMA-β 为 Y 轴;计量资料先行正态分布及方差齐性检验,符合正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;Hcy 与 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、HOMA-β 的关联采用 Pearson 相关分析,以 $|r|<0.3$ 为弱相关, $0.3 \leq |r|<0.7$ 为中等相关, $0.7 \leq |r|<1$ 为强相关;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FPG、Hcy、HbA1c 水平及 HOMA-IR、HOMA-β 比较 GDM 组的 FPG、Hcy、HbA1c、FINS 水平及 HOMA-IR 均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);GDM 组的 HOMA-β 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

2.2 Hcy 与 FPG、HbA1c、HOMA-IR、HOMA-β 的相关性分析 Pearson 相关分析显示,Hcy 与 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-β 呈弱相关($r=0.294、0.198、0.253、-0.237,P<0.05$),Hcy 与 HOMA-IR 呈中等相关($r=0.367,P<0.05$)。见图 1~5。

表 1 两组受试者的 FPG、Hcy、HbA1c 水平及 HOMA-IR、HOMA-β 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FPG(mmol/L)	Hcy(μmol/L)	HbA1c(%)	FINS(mU/L)	HOMA-IR	HOMA-β
对照组	60	3.86±0.55	5.92±1.82	5.22±0.36	7.80±1.05	1.52±0.29	172.60±35.69
GDM 组	65	6.13±0.67	11.42±2.49	7.86±0.65	10.53±1.86	2.86±0.41	82.65±16.22
<i>t</i>		20.605	13.303	25.887	12.736	19.827	24.306
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

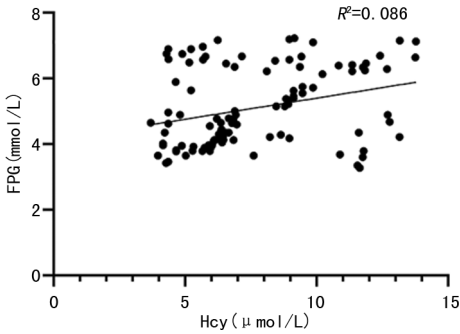


图 1 Hcy 与 FPG 结果的散点图

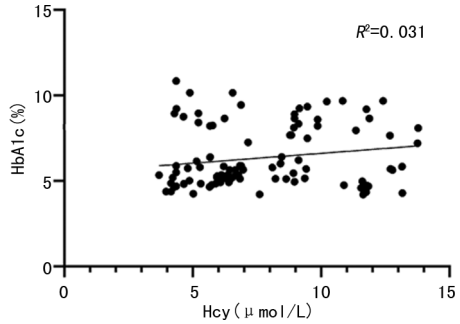


图 2 Hcy 与 HbA1c 结果的散点图

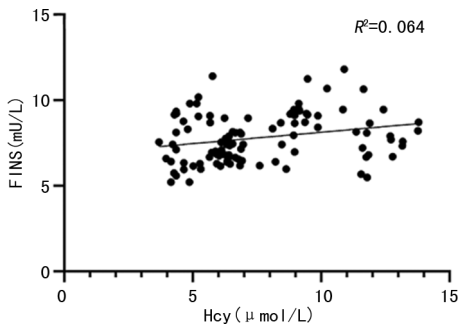


图 3 Hcy 与 FINS 结果的散点图

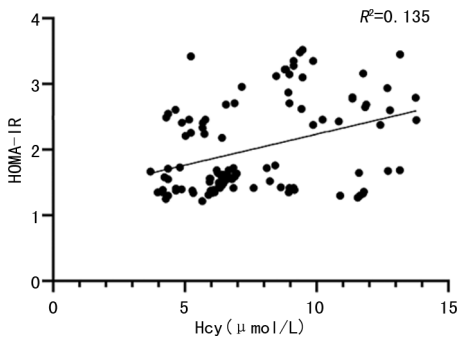


图 4 Hcy 与 HOMA-IR 结果的散点图

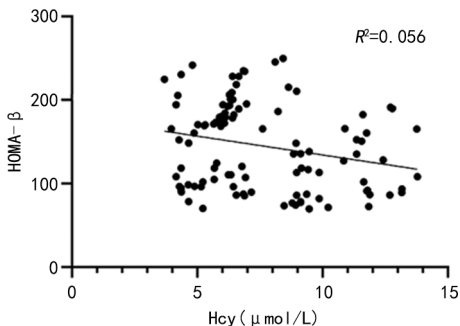


图 5 Hcy 与 HOMA-β 结果的散点图

3 讨 论

GDM 除引起孕期、产科并发症外,妊娠期高血糖还将增加孕妇产后糖尿病、代谢综合征、心血管疾病等远期健康风险;强化孕期血糖管理被证实可有效减轻母婴并发症。氨基酸代谢失衡状况与 GDM 患者胰岛素分泌有关,有研究发现,精氨酸、蛋氨酸、甘氨酸、丙氨酸及某些酰胺肉碱与 GDM 患者餐后 2 h 血糖、FINS 及 HOMA-IR 有相关性^[7]。孕产期加强某些氨基酸的监测或可为 GDM 患者血糖控制提供新的思路,继而减少频繁的胰岛素注射带来的尿结晶、血压不稳、体质量上升及内环境变化等风险。Hcy 是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸向半胱氨酸代谢中的重要中间产物。有研究发现,正常孕妇中 70%~80% 的 Hcy 以二硫键与血浆清蛋白结合,20.0%~30.0% 为二聚体同型 Hcy,另外有约 1.0% 的 Hcy 以还原型游离硫醇分布在血液循环中;而在 GDM 患者中 Hcy 与血浆清蛋白结合比例显著下降,血浆中 Hcy 水平上升^[8]。郑克琼等^[9]研究显示,GDM 患者 Hcy 水平显著高于正常妊娠孕妇;倪菲菲等^[10]亦证实了 GDM 患者与正常妊娠孕妇相比,血中 Hcy 水平显著升高。

本研究显示,GDM 组的 FPG、Hcy、HbA1c、FINS 水平及 HOMA-IR 均高于对照组($P<0.01$);GDM 组的 HOMA-β 低于对照组($P<0.01$)。说明 GDM 患者与正常孕妇比较,存在 Hcy、HbA1c 水平上升及胰岛素抵抗现象。GDM 患者虽然 FINS 分泌有所增加,但由于胰岛素抵抗的存在,额外分泌的 FINS 并不能抵消胰岛素抵抗所导致的高血糖。HbA1c 是红细胞与血清中糖类结合的主要产物,其通过缓慢、持续及不可逆的糖化反应形成,HbA1c 水平取决于血糖水平及血糖与血红蛋白接触时间,是间接反映受试者过往 8~12 周平均血糖水平的重要指标,随 FPG 水平的上升而上升。

李海燕等^[11]研究发现,GDM 患者中 Hcy 与 FPG、HOMA-IR 呈正相关($r=0.428,0.361, P<0.05$)。SAMPATH 等^[12]研究发现 2 型糖尿病患者的 Hcy 与 HOMA-IR 呈正相关,与 HOMA-β 呈负相关,且 Hcy 水平可作为胰岛素抵抗的独立预测因子。本研究显示,Hcy 与 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-β 呈弱相关,Hcy 与 HOMA-IR 呈中等相关。提示 Hcy 可能引起胰岛素抵抗,其原因可能有:(1)高水平的 Hcy 可通过引起脂肪组织的内质网应激反应,导致脂肪组织对胰岛素敏感性受到抑制,炎症因子分泌增加,并且引起巨噬细胞浸润,干扰胰岛素信号传导,经多种机制诱发胰岛素抵抗。谢明林等^[13]在孕早期检测了 hs-CRP、TNF-α 及 IL-6 等炎症因子水平,结果发现,GDM 患者的 hs-CRP、TNF-α 及 IL-6 水平均显著高于正常孕妇。(2)高 Hcy 可能诱发排尿过度,导致水溶性的维生素 B 族、叶酸过度丢失,而叶酸及维生素 B 可促进胰岛素分泌细胞分化,其缺乏可导致胰

胰岛素抵抗。谢琴等^[14]对 GDM 患者与正常孕妇的 Hcy、叶酸、维生素 B₁₂ 检测后发现, GDM 患者的 Hcy 水平显著高于正常孕妇, 而叶酸、维生素 B₁₂ 水平显著低于正常孕妇。(3)最近的相关研究发现 Hcy 可影响多种脂肪因子的表达, 如脂联素、瘦素、RBP4、Nesfatin-1 的表达失调, 可导致胰岛素抵抗^[15-16]。

高 Hcy 可引起血管内皮细胞损伤, 引发凝血因子的异常激活, 导致凝血调节蛋白在内皮细胞的表达, 并下调其活性, 进而引发包括胎盘供血不足、绒毛坏死等不良妊娠结局, 加强孕期的 Hcy 水平监测, 采取积极措施促使 GDM 患者 Hcy 水平回归正常, 理论上有助于减少不良妊娠结局发生率。以往对 GDM 的关注重点是其胰岛素抵抗状况, 并根据胰岛素抵抗程度采取饮食治疗、胰岛素注射等加以控制, 尽可能维持血糖至正常水平, 以实现改善母婴结局的目的。本研究显示 GDM 患者的 Hcy 与胰岛素抵抗有明显的关联性。Hcy 可能经直接或间接途径诱发胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗是诱发 GDM 或加重 GDM 症状的重要原因; 因此通过监测 Hcy 水平, 有助于指导临床医师针对性地给予降 Hcy 相关药物治疗, 可能有助于改善胰岛素抵抗程度, 继而减少孕产期的不良事件, 保障母婴安全。

综上所述, GDM 患者存在 Hcy 水平上升, Hcy 与 FPG、HbA_{1c}、FINS 及 HOMA- β 呈弱相关, 与 HOMA-IR 呈中等相关。在 GDM 患者中监测血 Hcy 水平、HbA_{1c} 及胰岛素抵抗水平, 有助于病情判断、治疗指导, 从而改善患者胰岛素抵抗水平, 提升孕期管理质量。

参考文献

- [1] SPAIGHT C, GROSS J, HORSCH A, et al. Gestational diabetes mellitus[J]. *Endocr Dev*, 2016, 31:163-78.
- [2] SZMUILOWICZ E D, JOSEFSON J L, METZGER B E. Gestational diabetes mellitus[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(3):479-493.
- [3] 王笑笑, 刘情, 张英奎, 等. 2016 年河北省妊娠期糖尿病患病率和流行病学特点分析[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(21):2592-2596.
- [4] 关怀, 尚丽新. 妊娠期糖尿病流行现状[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(1):91-94.
- [5] VIJAYAKUMAR A, KIM E K, KIM H, et al. Effects of folic acid supplementation on serum homocysteine levels, lipid profiles, and vascular parameters in post-menopausal Korean women with type 2 diabetes mellitus[J]. *Nutr Res Pract*, 2017, 11(4):327-333.
- [6] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:1-488.
- [7] YANG H, WEI Y, GAO X, et al. Risk factors for gestational diabetes mellitus in Chinese women: a prospective study of 16 286 pregnant women in China[J]. *Diabetes Med*, 2009, 26(11):1099-1104.
- [8] RADZICKA S, ZIOLKOWSKA K, ZABOROWSKI M P, et al. Serum homocysteine and vitamin B12 levels in women with gestational diabetes mellitus[J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90(7):381-387.
- [9] 郑克琼, 陈文亥, 林翱. 妊娠期糖尿病患者胰岛 β 细胞功能、炎症因子、同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平的检测分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(9):1082-1084.
- [10] 倪菲菲, 郑加水, 徐晓敏, 等. 血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平及 MTHFR 基因 C677T 多态性与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(12):68-71.
- [11] 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.
- [12] SAMPATH K A, MAIYA A G, SHASTRY B A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(2):98-103.
- [13] 谢明林, 揣芳, 包迎来. 孕早期血清摄食抑制因子 nesfatin-1、脂肪因子和炎症因子水平检测对妊娠糖尿病的早期诊断价值[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(4):44-48.
- [14] 谢琴, 姜艳华, 黄红丽, 等. 妊娠期糖尿病与同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 及血脂的相关性研究[J]. *罕见疾病杂志*, 2019, 26(5):52-55.
- [15] 魏菊红. 妊娠期糖尿病患者血清 FABP4、Chemerin、Nesfatin-1 水平变化及临床意义[J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(22):3735-3738.
- [16] FAN J, YIN S, LIN D, et al. Association of serum retinol-binding protein 4 levels and the risk of incident type 2 diabetes in subjects with prediabetes[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8):1574-1581.

(收稿日期: 2021-04-21 修回日期: 2021-12-20)