

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.20.022

血清 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平与妊娠期糖尿病孕妇不良妊娠结局的关系

李阿利¹, 关 静^{2△}

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院妇产科, 陕西宝鸡 721000;

2. 宝鸡高新医院产科, 陕西宝鸡 721000

摘 要:目的 探讨血清抗心磷脂抗体(ACA)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)以及抗 β 2-GP I 抗体(抗- β 2-GP I)水平与妊娠期糖尿病孕妇不良妊娠结局的关系。方法 选择在 2019 年 8 月至 2021 年 5 月解放军联勤保障部队第九八七医院诊治的妊娠期糖尿病孕妇 78 例作为妊娠期糖尿病组, 同期选择在该院进行健康体检的非妊娠期糖尿病孕妇 78 例作为对照组。检测两组血清 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平, 调查、随访孕妇的妊娠结局并进行相关性分析。结果 妊娠期糖尿病组的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、收缩压、吸烟率都高于对照组($P < 0.05$), 两组舒张压、饮酒率对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。妊娠期糖尿病组的 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平均高于对照组($P < 0.05$)。妊娠期糖尿病组的不良妊娠结局率为 19.2%, 高于对照组的 1.4% ($P < 0.05$)。不良妊娠结局孕妇的产次、孕次、孕周、年龄、身高等与良好妊娠结局孕妇的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平对比差异有统计学意义($P < 0.05$)。非条件 Logistic 回归分析显示血清 ACA、AOPP、抗- β 2-GP I 水平为导致不良妊娠结局发生的重要因素($P < 0.05$)。结论 妊娠期糖尿病孕妇多伴随有血清 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平的高表达, 三者也为导致妊娠期糖尿病孕妇发生不良妊娠结局的重要因素。

关键词:妊娠期糖尿病; 抗心磷脂抗体; 晚期氧化蛋白产物; 抗 β 2-GP I 抗体; 妊娠结局

中图法分类号: R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)20-2829-04

The relationship between serum ACA, AOPP, anti- β 2-GP I antibody and adverse pregnancy outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus

LI Ali¹, GUAN Jing^{2△}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, the 987th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Baoji, Shaanxi 721000, China; 2. Department of Obstetrics, Baoji High-tech Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum anticardiolipin antibody (ACA), advanced oxidized protein products (AOPP), anti- β 2-GP I antibody and the adverse pregnancy outcomes of pregnant women with gestational diabetes mellitus. **Methods** from August 2019 to May 2021, 78 cases of pregnant women with gestational diabetes diagnosed and treated in 987 hospital of PLA Joint Logistic Support force were selected as gestational diabetes group. And the other 78 cases of pregnant women with non gestational diabetes mellitus in our hospital were selected as control group. The serum ACA, AOPP and anti- β 2-GP I antibody level were detected, investigated and followed up the pregnancy outcome of pregnant women, and analyzed the correlation. **Results** The fasting blood glucose, postprandial 2 h blood glucose, systolic blood pressure and smoking rate in the gestational diabetes group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There were no difference in the diastolic blood pressure and drinking rate compared between the two groups ($P > 0.05$). The serum ACA, AOPP, anti- β 2-GP I antibody levels in gestational diabetes group were higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidences of adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes group were 19.2% that were higher than that in control group (1.4%, $P < 0.05$). There was no significant difference in the number of births, gestation, gestational age, age and height of pregnant women with adverse pregnancy outcomes compared with the general data of good pregnancy outcomes ($P > 0.05$), ACA, AOPP and anti- β 2-GP I antibody levels were significantly different ($P < 0.05$). Unconditional Logistic regression analysis showed that serum ACA, AOPP, anti- β 2-GP I antibody were important factors led to ad-

verse pregnancy outcome ($P<0.05$). **Conclusion** Pregnant women with gestational diabetes mellitus are mostly accompanied by serum ACA, AOPP, anti- β 2-GP I antibody, which are also the important factors in the occurrence of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus.

Key words: gestational diabetes mellitus; anticardiolipin antibody; advanced oxidized protein products; anti- β 2-GP I antibody; pregnancy outcome

妊娠期糖尿病(GDM)在临床上比较常见,是指妊娠期发生的或首次发现的不同程度的糖耐量异常^[1]。当前 GDM 在孕妇中的发病率接近 5.0%,可诱发各种妊娠期并发症,严重影响妊娠结局^[2]。但 GDM 通常在妊娠 24~28 周才能确诊,但是其在孕早期就存在糖代谢异常,为此进行早期诊断与筛查具有重要价值^[3]。抗心磷脂抗体(ACA)是一种抗心肌和血管内皮细胞心磷脂的自身免疫性抗体^[4]。血清 ACA 的高表达可使胎盘血流量减少,引起胎盘血管炎,甚或导致胎儿死亡。晚期氧化蛋白产物(AOPP)可致使血管内皮氧化应激损伤,直接参与脂质过氧化过程,可影响孕妇的妊娠结局^[5-6]。抗 β 2-GP I 抗体(抗- β 2-GP I)的表达也与妊娠丢失存在相关性,抗- β 2-GP I 的高表达可导致机体出现全身性免疫功能紊乱特征,导致深静脉血栓等并发症,可通过介导与自身免疫性抗体结合,导致机体出现病理妊娠^[7]。本文具体探讨与分析了血清 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平与 GDM 孕妇不良妊娠结局的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 8 月至 2021 年 5 月在中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院(以下称本院)就诊的 GDM 孕妇 78 例纳入研究作为 GDM 组;另外,选取在本院进行健康体检的非 GDM 孕妇 78 例作为对照组。纳入研究的 GDM 组孕妇符合 GDM 的诊断标准^[8]:于妊娠 24~28 周进行 GDM 的检查(两步法),首先检测空腹血糖,若空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L,则诊断为 GDM,若空腹血糖 ≥ 4.4 mmol/L 但 < 5.1 mmol/L 则进行第二步 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT),若结果异常则诊断为 GDM。纳入标准:孕周为 24~28 周;单胎活妊娠;入院前未口服降糖药物。排除标准:存在解剖学、遗传学、内分泌异常及感染的孕妇;行计划性终止妊娠者、多胎妊娠或医源性早产者;临床资料缺乏者;非自然受孕孕妇;具有妇科手术史的孕妇。纳入研究的孕妇均对本研究知情同意并签署了知情同意书。两组孕妇一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	产次(次)	孕次(次)	孕周(周)	年龄(岁)	身高(cm)
GDM 组	78	1.55±0.33	2.53±0.18	26.40±1.44	26.87±2.44	161.33±9.49
对照组	78	1.56±0.21	2.50±0.23	26.28±1.58	26.28±3.09	162.44±10.00
<i>t</i>		0.023	0.098	0.496	0.641	0.732
<i>P</i>		0.984	0.923	0.621	0.447	0.351

1.2 血清 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平检测 取所有入选者的空腹静脉血标本 2~3 mL,低温下静置凝血 2 h,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清保存于一 80 ℃ 冰箱。采用酶联免疫吸附法(德国欧根泰克医学诊断公司)检测血清 ACA、AOPP 水平。同时采用化学发光法(上海纪宁有限公司)检测抗- β 2-GP I 表达水平。

1.3 随访妊娠结局 (1)对上述所有孕妇采用病例查阅、电话随访方式随访妊娠结局,良好妊娠结局判断标准:新生儿存活或无胎儿明显结构畸形及染色体异常;不良妊娠结局:胎儿结构异常、染色体数目异常、胎死宫内或新生儿死亡、自发流产。(2)同时记录与调查所有孕妇的一般资料,包括产次、孕次、孕周、年龄、身高、吸烟、饮酒、血糖、血压等。

1.4 统计学处理 统计软件为 SPSS23.00。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立

样本 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 分析。影响因素分析采用非条件 Logistic 回归分析和逐步后退法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组生活行为及血糖、血压水平的比较 GDM 组的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、收缩压、吸烟率都高于对照组($P<0.05$),两组舒张压、饮酒率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 血清 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平对比 GDM 组的 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 妊娠结局比较 GDM 组的不良妊娠结局率为 19.2%(15/78),对照组为 1.4%(1/78),GDM 组高于对照组($P<0.05$)。

2.4 GDM 孕妇不良妊娠结局单因素分析 不良妊

娠结局孕妇的产次、孕次、孕周、年龄、身高等与良好妊娠结局孕妇的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 2 两组生活行为及血糖、血压比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	空腹血糖 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	餐后 2 h 血糖 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	吸烟 [<i>n</i> (%)]	饮酒 [<i>n</i> (%)]
GDM 组	78	8.22±0.24	15.20±1.17	73.22±2.65	134.09±11.55	34(43.6)	45(57.7)
对照组	78	5.29±0.44	9.87±1.11	72.09±3.33	124.09±3.22	8(10.3)	46(59.0)
<i>t</i> 或 χ^2		9.884	11.832	0.562	10.488	22.025	0.026
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.513	<0.001	<0.001	0.872

表 3 两组血清 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ACA (mIU/mL)	AOPP (μ mol/L)	抗- β 2-GP I (U/mL)
GDM 组	78	10.82±0.44	89.25±6.20	11.48±1.04
对照组	78	3.82±0.18	61.38±5.05	6.49±0.47
<i>t</i>		19.733	12.091	10.886
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 GDM 孕妇不良妊娠结局单因素分析($\bar{x}\pm s$)

危险因素	妊娠结局		<i>t</i>	<i>P</i>
	不良(<i>n</i> =15)	良好(<i>n</i> =63)		
产次(次)	1.55±0.24	1.51±0.17	0.753	0.454
孕次(次)	2.54±0.14	2.52±0.22	0.335	0.664
孕周(周)	26.40±1.34	26.35±1.33	0.131	0.896
年龄(岁)	26.97±3.92	26.78±2.43	0.239	0.812
身高(cm)	161.32±8.17	161.35±8.29	0.013	0.990
ACA(mIU/mL)	14.38±2.58	4.87±0.23	14.263	<0.001
AOPP(μ mol/L)	105.33±14.95	63.39±10.02	13.159	<0.001
抗- β 2-GPI(U/mL)	16.33±1.87	7.37±0.25	18.518	<0.001

2.5 GDM 孕妇不良妊娠结局多因素分析 赋值:ACA $\geq$ 12.00 mIU/mL 为 0,<12.00 mIU/mL 为 1;AOPP $\geq$ 125.00 μ mol/L 为 0,<125.00 μ mol/L 为 1;抗- β 2-GP $\geq$ 14.50 U/mL 为 0,<14.50 mIU/mL 为 1;非条件 Logistic 回归分析显示:血清 ACA、AOPP、抗- β 2-GP I 水平为导致不良妊娠结局发生的重要因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 影响 GDM 孕妇不良妊娠结局的多因素分析(*n*=78)

指标	回归系数	标准误差	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
抗- β 2-GPI	1.219	0.351	12.099	<0.001	3.387	1.678~6.717
ACA	1.733	0.324	4.998	0.025	2.132	1.098~4.284
AOPP	1.420	0.178	5.642	0.018	1.522	1.138~2.762

3 讨 论

近年来随着高龄产妇增多、糖尿病患病率增加以及孕妇饮食结构不合理,GDM 的发生率持续上升。GDM 的具体发生机制还不明确,但是遗传因素、环境因素、生活方式等多种因素均可产生影响,包括神经内分泌功能异常、肾上腺功能亢进、胰岛素抵抗等。本研究显示 GDM 组的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、收缩压、吸烟率都高于对照组($P<0.05$),两组舒张压、饮酒率对比差异无统计学意义($P>0.05$)。在 GDM 孕妇中,胰岛素抵抗导致外周血胰岛素水平升高,血管内皮细胞在高胰岛素血症的刺激下被激活并进一步引起损伤,进而引起水钠储留,从而母婴健康造成严重负面影响^[9]。

母体的免疫系统影响着生殖过程的许多环节,包括受精着床、胎盘发育,如上述过程发生异常,将会导致妊娠失败。本研究显示 GDM 组的 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平都高于对照组($P<0.05$),表明 GDM 孕妇多存在 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平的高表达。分析可知:ACA 是一种自身免疫性抗体,主要存在于血小板和血管内皮细胞膜的脂质双层内侧,该物质的高表达可损伤血管内皮细胞,也是导致机体不孕的重要原因之一^[10]。抗- β 2-GP I 是一种血浆载脂糖蛋白,可参与机体抗凝血过程,当机体 ACA 表达异常时,抗- β 2-GP I 可优先和 ACA 结合,使得机体的抗凝血功能失效,引发机体高凝状态导致血栓形成。AOPP 是脂质过氧化过程蛋白产物,AOPP 的高表达能直接诱导并释放大量的氧活性自由基、黏附因子、炎症递质因子,造成血管内皮功能损伤^[11]。

新生儿出生缺陷会对人口素质产生严重影响,GDM 孕妇除了直接增强胰岛素抵抗,也可降低胰岛素敏感性与增加生长激素分泌,进一步增强胰岛素抵抗,从而形成恶性循环,最终诱发染色体异常与不良妊娠结局的发生。GDM 也可引起多种妊娠期并发症,如胎儿窘迫、妊娠期高血压疾病、胎儿窘迫、羊水过多、早产等,也可严重影响妊娠结局。本研究不良妊娠结局孕妇的产次、孕次、孕周、年龄、身高等与良好妊娠结局孕妇的一般资料对比差异无统计学意义

($P>0.05$), ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平对比差异有统计学意义($P<0.05$);非条件 Logistic 回归分析显示血清 ACA、AOPP、抗- β 2-GP I 水平为导致 GDM 孕妇不良妊娠结局发生的重要因素($P<0.05$)。分析可知,ACA 可在具体循环中结合于含有磷脂的内皮表面,与不良妊娠结局有相关性。抗- β 2-GP I 是 ACA 的主要抗原,ACA 与抗- β 2-GP I 结合后,使得胎盘螺旋动脉发生重构,且滋养层细胞功能被破坏,导致相关血管发生阻塞,诱发胎儿发生缺氧缺血,使得不良妊娠结局的发生率增加^[12]。通过测定孕妇血清抗- β 2-GP I 水平,可有效评估胎盘蜕膜内皮细胞的 β 2-GP I 表达情况,从而推断自身免疫性疾病潜在风险,有利于预测妊娠结局^[13]。同时 AOPP 可通过激活内皮细胞还原型辅酶 II,增加黏附因子的分泌,加快 GDM 病情的发展,诱发内皮细胞蛋白功能障碍,导致围生期不良事件的发生^[14-15]。本研究也存在一定的不足,选取例数较少导致样本数据存在一定偏倚,也未对 GDM 患者的分级进行判断,将在后续研究中进行探讨。

总之,GDM 孕妇多伴随有血清 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平的高表达,三者也都为导致 GDM 孕妇发生不良妊娠结局的重要因素。

参考文献

[1] 周京晶,高薇炜,张文华.甲功正常妊娠糖尿病患者甲状腺抗体与糖化血红蛋白的相关性研究[J].河北医学,2016,22(12):2038-2040.

[2] DI W,EGRI N,BENTOW C,et al. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies at two points: correlation with lupus anticoagulant and thrombotic risk[J]. BMJ Open,2021,12(9):754469.

[3] JIANG M,CHANG Y,WANG Y,et al. High-risk factors for adverse pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus:a retrospective study of a Chinese population[J]. J Clin Med,2021,11(11):e049807.

[4] 张凤敏,郝伟明,李红霞,等.辅助生殖助孕患者胚胎停育相关危险因素分析[J].中国妇幼保健,2021,36(15):3534-3537.

[5] 林燕敏. SOCS1 基因单核苷酸多态性与原因不明复发性流产的关系[J].中国妇幼保健,2021,36(20):4773-4775.

[6] MARTINS F F. Evaluation of frequency,clinical correlation, and antibodies confirmation profile in patients with suspected antiphospholipid syndrome[J]. Braz J Med Biol Res,2021,54(4):470-478.

[7] TRONGKAMOLTHUM T,KASITANON N,WONGTH-ANEE A,et al. Longitudinal analysis of anti-cardiolipin and anti- β 2-glycoprotein-I antibodies in recent-onset systemic lupus erythematosus:a prospective study in Swedish patients[J]. Medicine (Baltimore),2021,8(12):646846.

[8] 倪娟,马向华.妊娠期糖尿病的诊断进展[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2013,18(5):2185-2187.

[9] 杨洁,毕亚菊,梁志超.穴位贴敷联合补肾活血法对 ACA 阳性复发性流产患者内分泌调节、细胞免疫学及 β -HCG、ACA、CA125 水平的影响[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(6):174-177.

[10] 韦志萍,林忠. EmAb、ACA 及 PDW 联合检测在复发性流产临床诊断中的应用价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(6):977-980.

[11] 赵敏,韩星.子病前期孕产妇血清补体相关因子与抗心磷脂抗体水平及其临床意义[J].医学临床研究,2021,38(4):543-545.

[12] DAI L,CHEN J,CHEN Z,et al. Anti-beta 2 glycoprotein 1 domain IgA positive antiphospholipid syndrome secondary to incomplete Behcet's disease:a case report[J]. Ann Palliat Med,2021,10(6):7114-7120.

[13] DEEB H,ABDUL SALAM O,SHAABAN V,et al. Antiphospholipid antibodies levels and potential effects on in-vitro fertilization in a large cohort of infertile Syrian women[J]. Ann Med Surg (Lond), 2021, 65 (11): 102301.

[14] 王枝枝.血清 E2、P、 β -hCG 及 ACA 联合检测判断早期先兆流产预后的临床价值[J].中国妇幼保健,2021,36(7):1590-1592.

[15] 陈航华,张宇,刘翠娴,等.抗心磷脂抗体、维生素 D 受体基因多态性与不良妊娠结局的相关性分析[J].中国性科学,2020,29(9):61-65.

(收稿日期:2022-01-05 修回日期:2022-06-08)

(上接第 2828 页)

[19] 徐敏,张继波,余建峰,等.血浆 NGAL 和 BNP 水平对急性肾功能损害患者肾功能恢复的预测作用研究[J].临床输血与检验,2021,23(6):765-769.

[20] 刘洪,冯小兰,袁晓玲,等.糖尿病患者血清 sKlotho、NGAL、MCP-1 和 TGF- β 1 的表达及意义[J].河北医药,2019,41(2):186-189.

[21] 林武荣.血清 hs-CRP、IL-6、IL-18 在高血压肾损害患者中变化的意义[J].中外医疗,2012,31(17):12-14.

[22] 汪晶华,刘茂东,杨新军,等.西格列汀联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的效果及对血清 IL-6、IL-18、TGF- β 1 的影响[J].临床误诊误治,2021,34(2):30-34.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-07-18)