

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.18.008

孕中期孕妇血清 3 种维生素水平的年龄、季节变化及其对妊娠期糖尿病的影响*

张春利,齐结华,吴守乐,宦 宇,蔡徐山[△]

上海市嘉定区妇幼保健院检验科,上海 201821

摘要:目的 探讨孕中期孕妇血清 25 羟维生素 D [25-(OH)D]、叶酸和维生素 B₁₂ 水平的年龄、季节变化,以及其对妊娠期糖尿病(GDM)的影响。方法 选择 2021 年 1—12 月于上海市嘉定区妇幼保健院产检的 4 830 例孕妇作为研究对象。按年龄段分为≤25 岁 827 例,>25~30 岁 2 069 例,>30~35 岁 1 550 例,>35 岁 387 例;按照孕中期检测维生素水平时所处的季节划分,春季 1 137 例,夏季 1 422 例,秋季 1 149 例,冬季 1 125 例;根据孕中期口服葡萄糖耐量试验(OGTT)结果将孕妇分为对照组(健康妊娠,n=4 015)和 GDM 组(n=815)。于孕中期检测血清 25-(OH)D、叶酸和维生素 B₁₂ 水平,比较不同年龄段、不同季节这 3 种维生素水平,并通过 Logistic 回归分析年龄及这 3 种维生素水平对 GDM 发病的影响。结果 与其他年龄段相比,≤25 岁孕妇血清中 25-(OH)D、叶酸和维生素 B₁₂ 水平均最低,差异均有统计学意义($P<0.05$);四季中 25-(OH)D、叶酸、维生素 B₁₂ 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。25-(OH)D 水平在夏季最高,在冬季最低;叶酸水平在秋季最高,在冬春季节最低;维生素 B₁₂ 水平在秋季最高,在春季最低。GDM 组孕妇年龄大于对照组($P<0.05$),25-(OH)D 水平低于对照组($P<0.05$),叶酸高于对照组($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,孕妇年龄及血清中 25-(OH)D、叶酸水平均是发生 GDM 的影响因素($P<0.05$)。结论 不同年龄段、不同季节孕妇体内 25-(OH)D、叶酸和维生素 B₁₂ 水平不同,孕妇年龄及血清中 25-(OH)D、叶酸水平均是发生 GDM 的影响因素,应根据孕妇年龄及季节及时调整维生素的补充,有利于降低 GDM 的发生。

关键词:25 羟维生素 D; 叶酸; 维生素 B₁₂; 年龄; 妊娠期糖尿病

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)18-2663-04

Age and seasonal changes of three vitamins levels in middle pregnancy and their effects on gestational diabetes mellitus^{*}

ZHANG Chunli, QI Jiehua, WU Shoule, HUAN Yu, CAI Xushan[△]

Department of Clinical Laboratory, Jiading District Maternity and Child Health Care Hospital, Shanghai 201821, China

Abstract: Objective To investigate the age and seasonal changes of serum 25-(OH)D, folic acid and vitamin B₁₂ levels in pregnant women during the second trimester, and their influence on gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 4 830 pregnant women with prenatal examination in this hospital from January to December 2021 were selected as the study subjects and divided into 827 cases in ≤25 years old, 2 069 cases in >25~30 years old, 1 550 cases in >30~35 years old, and 387 cases in >35 years old according to the age group. There were 1 137 cases in spring, 1 422 cases in summer, 1 149 cases in autumn and 1 125 cases in winter according to the season in which the vitamin levels were measured during the second trimester. According to the results of oral glucose tolerance test (OGTT) during the second trimester, the pregnant women were divided into the control group (healthy pregnancy, n=4 015) and GDM group (n=815). The levels of serum 25-(OH)D, folic acid and vitamin B₁₂ were detected in the second trimester. The levels of these three vitamins were compared among the different age groups and seasons, and the influence of age and these three vitamin levels on the GDM onset were analyzed by Logistic regression. **Results** Compared with the other age groups, the levels of serum 25-(OH)D, folic acid and vitamin B₁₂ in the pregnant women ≤25 years old were the lowest, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the levels of 25-(OH)D, folic acid and vitamin B₁₂ among four seasons ($P<0.05$). The level of 25-(OH)D was highest in summer and lowest in winter. The folic acid level was highest in autumn and lowest in winter and spring. The vitamin B₁₂ level was highest in autumn and lowest in spring. The age of pregnant

* 基金项目:上海市嘉定区第五批医学重点学科(项目)(2020-jdyxzdfcxk-03)。

作者简介:张春利,女,主管技师,主要从事临床检验及细胞分子生物学方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:cail39149@126.com。

women in the GDM group was greater than that in the control group ($P < 0.05$), the level of 25-(OH)D was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and folic acid was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The Logistic regression analysis showed that pregnant women's age, serum 25-(OH)D and folic acid levels were the independent influencing factors for the occurrence of GDM ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of 25-(OH)D, folic acid and vitamin B₁₂ in pregnant women are different in different ages and seasons. The age of pregnant women and the levels of serum 25-(OH)D and folic acid are all the influencing factors for the occurrence of GDM. Vitamin supplementation should be timely adjusted according to the age and season of pregnant women, which is conducive to reduce the occurrence of GDM.

Key words: 25-(OH)D; folic acid; vitamin B₁₂; age; gestational diabetes mellitus

妊娠期糖尿病(GDM)是在怀孕期间首次出现糖耐量异常,血糖异常升高对母体和胎儿都有严重危害,造成不良妊娠结局,如流产、巨大儿发生率高、剖宫产率增加、羊水过多、宫内生长受限、新生儿呼吸窘迫综合征等。随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,GDM 发生率也呈现出逐年上升的趋势^[1]。GDM 的病因及发病机制目前尚不明确,近年来,有研究表明血清维生素 D、叶酸和维生素 B₁₂ 可能与胰岛素抵抗有关,在 GDM 的发生、发展中起到了重要的作用^[2-3]。本研究回顾性分析了来本院产检的孕妇孕中期血清 25 羟维生素 D[25-(OH)D]、叶酸和维生素 B₁₂ 水平,并分析了这 3 种维生素对 GDM 的影响,为临床 GDM 的预防和治疗提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1—12 月于本院产检的 4 830 例孕妇作为研究对象。按年龄段分为≤25 岁 827 例,>25~30 岁 2 069 例,>30~35 岁 1 550 例,>35 岁 387 例;按照孕中期检测维生素水平时所处的不同季节划分,其中春季 1 137 例,夏季 1 422 例,秋季 1 149 例,冬季 1 125 例;根据孕中期口服葡萄糖耐量试验(OGTT)结果将孕妇分为对照组(健康妊娠, $n=4 015$)和 GDM 组($n=815$)。GDM 诊断标准:空腹血糖≥5.1 mmol/L,或餐后 1 h 血糖≥10.0 mmol/L,或餐后 2 h 血糖≥8.5 mmol/L。排除合并有高血压、心脏病、胎儿畸形、双胎及多胎妊娠、其他妊娠并发症的孕妇。本研究经本院医学伦理委员会审查通过。

1.2 检测方法 抽取孕 24~28 周孕妇早晨空腹静脉血,采用 Maglumi 2000 全自动化学发光测定仪(深圳市新产业生物医学工程股份有限公司)检测血清 25-(OH)D、叶酸和维生素 B₁₂ 水平,各步骤均严格按照试剂和仪器说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行处理分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;呈非正态分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)[$M(QR)$]表示,两组间比较采用非参数 Mann-Whiney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,多组间两两比较采用 Nemenyi 检验;采用 Logistic 回归分析年龄、25-(OH)D、叶酸和维生素 B₁₂ 对 GDM 发病的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同年龄段孕妇血清 25-(OH)D、叶酸和维生素 B₁₂ 水平 与其他年龄段相比,≤25 岁孕妇血清中 25-(OH)D、叶酸和维生素 B₁₂ 水平均最低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与其他年龄段相比,>35 岁孕妇血清中 25-(OH)D、叶酸水平最高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);>30~35 岁孕妇血清中叶酸和维生素 B₁₂ 水平高于>25~30 岁孕妇,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同年龄段孕妇血清 25-(OH)D、叶酸、维生素 B₁₂ 水平比较 [$M(QR)$]

年龄(岁)	n	25-(OH)D (ng/mL)	叶酸 (ng/mL)	维生素 B ₁₂ (pg/mL)
≤25	827	29.60(14.50)	12.85(13.46)	288.40(139.70)
>25~30	2 069	30.40(15.26) [*]	14.78(14.10) [*]	305.30(131.95) [*]
>30~35	1 550	30.80(15.90) [*]	15.65(12.73) ^{*#}	316.50(137.13) ^{*#}
>35	387	31.91(15.80) ^{*#▲}	16.19(11.77) ^{*#}	313.00(140.80) [*]
H		14.61	108.19	38.17
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与≤25 岁比较,* $P < 0.05$;与>25~30 岁比较,# $P < 0.05$;与>30~35 岁比较,▲ $P < 0.05$ 。

2.2 不同季节孕妇血清 3 种维生素水平 四季中 25-(OH)D、叶酸、维生素 B₁₂ 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。25-(OH)D 水平在夏季最高,在冬季最低;叶酸水平在秋季最高,在冬春季节最低;维生素 B₁₂ 水平在秋季最高,在春季最低。见表 2。

表 2 不同季节孕妇血清 25-(OH)D、叶酸、维生素 B₁₂ 水平比较 [$M(QR)$]

季节	n	25-(OH)D(ng/mL)	叶酸(ng/mL)	维生素 B ₁₂ (pg/mL)
春	1 137	29.82(18.63)	13.75(9.10)	280.10(108.45)
夏	1 422	36.06(16.17) [*]	15.42(13.56) [*]	290.55(145.90) [*]
秋	1 149	30.92(12.35) [#]	20.46(13.10) ^{*#}	356.00(125.25) ^{*#}
冬	1 125	24.42(10.81) ^{*#▲}	13.11(10.64) ^{*#▲}	307.50(123.15) ^{*#▲}
H		800.83	160.04	318.29
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与春季比较,* $P < 0.05$;与夏季比较,# $P < 0.05$;与秋季比较,▲ $P < 0.05$ 。

2.3 两组孕妇年龄及血清中 3 种维生素水平 与对

照组相比, GDM 组孕妇年龄较大($P < 0.05$), 血清中 25-(OH)D 水平较低($P < 0.05$), 叶酸水平较高($P < 0.05$), 维生素 B₁₂ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 年龄及 3 种维生素与 GDM 的 Logistic 回归分析 以是否为 GDM(否=0, 是=1)为因变量, 年龄

(≤25岁=0, >25~30岁=1, >30~35岁=2, >35岁=3)、25-(OH)D(原值输入)、叶酸(原值输入)、维生素 B₁₂(原值输入)为自变量, 进行 Logistic 回归分析。结果显示: 孕妇年龄及血清中 25-(OH)D、叶酸水平均是发生 GDM 的影响因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组孕妇年龄及血清 25-(OH)D、叶酸、维生素 B₁₂ 水平比较[$\bar{x} \pm s$ 或 M(QR)]

组别	n	年龄(岁)	25-(OH)D(ng/mL)	叶酸(ng/mL)	维生素 B ₁₂ (pg/mL)
对照组	4 015	29.18±4.25	30.65(15.43)	14.70(14.31)	306.00(135.7)
GDM 组	815	30.88±4.21	29.85(15.73)	15.69(12.95)	309.50(137.7)
t 或 Z		-10.495	-2.075	-3.653	-1.043
P		<0.001	0.038	<0.001	0.297

表 4 年龄及 3 种维生素与 GDM 的 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
年龄	0.092	0.009	98.537	<0.05	1.096(1.076~1.116)
25-(OH)D	-0.015	0.004	16.953	<0.05	0.985(0.977~0.992)
叶酸	0.025	0.006	14.892	<0.05	1.025(1.012~1.038)
维生素 B ₁₂	-0.001	0.000	3.803	0.05	0.999(0.998~1.000)

3 讨 论

GDM 是女性妊娠期常见的并发症之一, 随着人们生活水平的提高以及膳食结构的改变, 我国 GDM 发病率呈现上升趋势^[4], 加上“二孩”“三孩”政策的开放实施, 高龄孕产妇也随之增多, 进一步提高了我国的 GDM 发病率。GDM 对母体及胎儿都有严重危害: 对母体来说, 容易引起妊娠期高血压、流产或早产, 产后发生 2 型糖尿病、缺血性心脏病的风险也会增加; 对胎儿来说, 容易出现巨大儿、宫内生长受限、死胎, 出生后易发生呼吸窘迫、高胆红素血症、肥胖、代谢性疾病等^[1]。因此, 探讨 GDM 发病的相关因素, 对维持孕妇正常的糖代谢水平至关重要。

维生素 D 在人体多种生理、病理过程中发挥着重要的作用。女性妊娠期间对维生素 D 的需求增多, 维生素 D 不足或缺乏对母婴有显著影响, 如反复妊娠丢失、先兆子痫、胎儿宫内生长受限、出生后佝偻病、内分泌代谢紊乱等^[5]。本研究结果显示: GDM 组与对照组相比, 25-(OH)D 水平较低, 且 Logistic 回归分析显示 25-(OH)D 是发生 GDM 的影响因素, 这与周剑利等^[6]、王楠等^[7]的研究结果一致; 不同年龄段孕妇孕中期血清中 25-(OH)D 水平不同, ≤25 岁年龄段 25-(OH)D 水平最低, 这可能是由于该年龄段女性较年轻, 户外活动较少、不注意养生导致的; 不同季节孕妇孕中期血清中 25-(OH)D 水平也不同, 夏季最高, 冬季最低, 这主要是由于冬季紫外线强度较弱、日照时间短, 且由于冬季气温低, 人们户外活动减少, 导致紫外线暴露减少。因此应加强对≤25 岁年龄段孕妇的宣教工作, 同时做好全年龄段孕妇冬季补充维生素

D 的指导工作。

叶酸和维生素 B₁₂ 都属于 B 族维生素, 妊娠期女性缺乏叶酸和维生素 B₁₂ 可能会引起孕妇营养性贫血、DNA 合成受阻、胎儿发育迟缓等^[3]。目前有关叶酸和维生素 B₁₂ 与 GDM 关系的研究较少, 已有的研究结论也存在一定的争议。LI 等^[8] 研究表明, 孕前补充叶酸会显著降低 GDM 的发病风险。但也有研究显示, 单纯孕前或孕中期补充叶酸与 GDM 的发病无关, 孕早期补充叶酸反而会增加 2.25 倍 GDM 的发病风险^[9]。本研究结果显示, GDM 组与对照组相比, 叶酸水平较高, 且 Logistic 回归分析显示叶酸是发生 GDM 的影响因素, 这与 LI 等^[10] 的研究结果一致。但 HUANG 等^[11] 研究发现, 补充叶酸与 GDM 发病风险的关系呈“U”形, 与服用叶酸≤60 d 的孕妇相比, 未服用叶酸的孕妇及服用>90 d 的孕妇 GDM 发病风险明显升高, 这说明叶酸在一定程度上为预防 GDM 的保护因素, 但过量的叶酸摄入反而会增加 GDM 的发病风险, 因此应根据不同的人群建立相应的参考范围。本研究 GDM 组维生素 B₁₂ 水平与对照组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但有研究表明维生素 B₁₂ 不足会增加 GDM 发病风险^[12-13], 因此, 关于维生素 B₁₂ 与 GDM 的相关性尚有待进一步研究。不同年龄段孕妇孕中期血清叶酸和维生素 B₁₂ 水平不同, ≤25 岁年龄段叶酸和维生素 B₁₂ 水平最低, 这可能是由于该年龄段女性年龄较小, 不注意营养均衡, 未认识到叶酸和维生素 B₁₂ 重要性所致。不同季节孕妇孕中期血清叶酸和维生素 B₁₂ 水平也不同, 叶酸水平在秋季最高, 在冬春季节最低, 这可能是因为秋季为多种瓜果蔬菜成熟季节, 通过膳食补充增多引起; 维生素 B₁₂ 水平在秋季最高, 在春季最低。而 LINDSTRÖM 等^[14] 研究结果表明维生素 B₁₂ 缺乏在干燥、寒冷的季节最常见, 炎热、干燥的季节最不常见; RONNEN-BERG 等^[15] 的研究显示血浆维生素 B₁₂ 水平无季节性变化。这可能与不同地域人群饮食习惯不同及样本量多少有关。

综上所述, 不同年龄段、不同季节孕妇血清 25-

(OH)D、叶酸和维生素 B₁₂ 水平不同。对于≤25 岁的孕妇,这 3 种维生素均处于较低水平,应强调补充维生素的重要性;对于全年龄段孕妇,应加强冬季维生素 D 的补充以及春季维生素 B₁₂ 的补充,但同时应警惕秋季叶酸补充过量。孕妇年龄及血清中 25-(OH)D、叶酸水平均是发生 GDM 的影响因素。目前临幊上对于 GDM 的治疗多局限于饮食、运动等方面,对维生素水平的关注相对较少,忽略了维生素对糖尿病的影响。建议孕妇应常规检测维生素水平,根据检测结果进行针对性的补充或调整,从而改善妊娠结局,保障母婴健康。

参考文献

- [1] JOHNS E C, DENISON F C, NORMAN J E, et al. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(11): 743-754.
- [2] YANG C, JING W, GE S, et al. Vitamin D status and vitamin D deficiency risk factors among pregnancy of Shanghai in China[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1): 431.
- [3] WILLIAMSON J M, ARTHURS A L, SMITH M D, et al. High folate, perturbed one-carbon metabolism and gestational diabetes mellitus[J]. Nutrients, 2022, 14(19): 3930.
- [4] 孟耀涵,曲翌敏,湛永乐,等.妊娠糖尿病的影响因素及围产期结局[J].中华疾病控制杂志,2022,26(9): 1011-1016.
- [5] FATIMA K, ASIF M, NIHAI K, et al. Association between vitamin D levels in early pregnancy and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. J Family Med Prim Care, 2022, 11(9): 5569-5580.
- [6] 周剑利,刘聪慧,赵楠楠.妊娠期糖尿病患者妊娠中期血清 25-羟维生素 D₃ 与血脂水平及其在发病中的作用[J].中国妇幼保健,2017,32(19): 4657-4659.
- [7] 王楠,全莉梅,章根琴,等.妊娠期糖尿病患者血清 25 羟
- [8] LI M, LI S, CHAVARRO J E, et al. Prepregnancy habitual intakes of total, supplemental, and food folate and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. Diabetes Care, 2019, 42(6): 1034-1041.
- [9] ZHU B, GE X, HUANG K, et al. Folic acid supplement intake in early pregnancy increases risk of gestational diabetes mellitus: evidence from a prospective cohort study [J]. Diabetes Care, 2016, 39(3): e36-e37.
- [10] LI Q, ZHANG Y, HUANG L, et al. High-dose folic acid supplement use from prepregnancy through midpregnancy is associated with increased risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. Diabetes Care, 2019, 42(7): e113-e115.
- [11] HUANG L, YU X, LI L, et al. Duration of periconceptional folic acid supplementation and risk of gestational diabetes mellitus[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2019, 28(2): 321-329.
- [12] KOUROGLOU E, ANAGNOSTIS P, DAPONTE A, et al. Vitamin B₁₂ insufficiency is associated with increased risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and Meta-analysis[J]. Endocrine, 2019, 66(2): 149-156.
- [13] CHEN X, DU Y, XIA S, et al. Vitamin B₁₂ and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. Br J Nutr, (2022-08-02)[2023-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35915058/>.
- [14] LINDSTRÖM E, HOSSAIN M B, LÖNNERDAL B, et al. Prevalence of anemia and micronutrient deficiencies in early pregnancy in rural Bangladesh, the MINIMat trial [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2011, 90(1): 47-56.
- [15] RONNENBERG A G, GOLDMAN M B, AITKEN I W, et al. Anemia and deficiencies of folate and vitamin B-6 are common and vary with season in Chinese women of childbearing age[J]. J Nutr, 2000, 130(11): 2703-2710.

(收稿日期:2023-02-14 修回日期:2023-07-12)

(上接第 2662 页)

- [9] WANG L, JIN X, WANG H, et al. Comparison of clinical effects between modified and conventional delta-shaped anastomosis in totally laparoscopic distal gastrectomy: a retrospective study[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2021, 31(3): 320-325.
- [10] 任喜梅,杨金萍,倪牧含,等.老年中危胃间质瘤病人临床病理特征及预后[J].实用老年医学,2022,36(8): 846-849.
- [11] BADARUDEEN B, VARGHESE B K, KUMAR M, et al. Effect of duration of CO₂ pneumoperitoneum on post laparoscopic gastrointestinal dysmotility: an experimental study[J]. Indian J Surg, 2021, 83(1): 201-205.
- [12] 童锦,周礼,罗智林,等.内镜下全层切除术治疗腔外生长

型胃间质瘤的效果评价[J].肿瘤预防与治疗,2022,35(3): 255-261.

- [13] 谭伟,吴丰,陈洪流,等.腹腔镜辅助经胃腔切除术治疗胃黏膜下肿瘤 12 例临床分析[J].中国肿瘤临床,2022,49(16): 846-849.
- [14] 李文明,王祥,潘泽亚,等.腹腔镜下解剖性左外叶切除术与楔形切除术对老年原发性肝细胞癌影响的评估[J].国际老年医学杂志,2020,41(4): 229-233.
- [15] 傅宇翔.腹腔镜胃腔外胃楔形切除术治疗胃肠道间质瘤的临床疗效分析[J].中国现代药物应用,2020,14(9): 63-64.

(收稿日期:2023-04-24 修回日期:2023-07-27)