

妊娠早期血脂水平与妊娠期糖尿病关系研究

兰雪丽 陈 奕

摘 要 **目的** 探讨妊娠早期血脂水平与妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 发生的关系。**方法** 选取 2018 年 4 ~ 10 月期间在首都医科大学附属北京妇产医院入组中国出生人口队列课题的建档并规律产检及分娩的 390 例孕妇作为研究对象。GDM 患者为病例组 ($n = 64$), 血糖正常者为对照组 ($n = 326$)。检测两组孕早期血清总胆固醇 (CHO)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL - C) 的水平, 比较两组孕早期血脂水平之间的差异, 分析妊娠早期血脂水平与妊娠期糖尿病的关系。**结果** 与健康对照组孕妇比较, 妊娠期糖尿病孕妇孕早期 CHO、TG、LDL - C 的水平均更高 ($P < 0.05$)。与健康对照组孕妇比较, 妊娠期糖尿病孕妇其 HDL - C 的水平更低 ($P < 0.05$)。*Logistic* 回归分析的结果显示, CHO 的水平较高是导致孕妇罹患妊娠期糖尿病的危险因素 ($OR = 0.575, 95\% CI: 0.358 \sim 0.923, P < 0.05$); HDL - C 的水平较低是导致孕妇罹患妊娠期糖尿病的危险因素 ($OR = 6.765, 95\% CI: 2.078 \sim 22.020, P < 0.05$)。**结论** 妊娠早期血脂相关指标异常与妊娠糖尿病的发病有相关性, 妊娠期糖尿病孕妇在妊娠早期 CHO、TG、LDL - C 水平升高, HDL - C 水平降低, 临床应加强对妊娠早期血脂的监测和干预。

关键词 妊娠早期 血脂 妊娠期糖尿病

中图分类号 R71.0

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.04.016

Study on the Relationship between the Serum Lipid Level and Gestational Diabetes Mellitus in the Early Stage of Pregnancy. Lan Xueli, Chen Yi. Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China

Abstract **Objective** To explore the relationship between blood lipid level in early pregnancy and gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 390 pregnant women who were enrolled in the Chinese birth population cohort project in Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital from April 2018 to October 2018 were selected as the subjects of the study. The patients with GDM were the case group ($n = 64$) and the patients with normal blood glucose were the control group ($n = 326$). The levels of serum total cholesterol (CHO), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL - C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL - C) were compared between the two groups. The relationship between the level of blood lipid level in early pregnancy and gestational diabetes mellitus was analyzed. **Results** Compared with the control group, the level of CHO, TG, LDL - C in pregnant women of pregnancy. The results of *Logistic* regression analysis show that the high level of CHO is a risk factor for pregnant women with gestational diabetes ($OR = 0.575, 95\% CI: 0.358 \sim 0.923, P < 0.05$). The results of *Logistic* regression analysis show that the high level of CHO is a risk factor for pregnant women with gestational diabetes mellitus. **Conclusion** There is a correlation between abnormal blood lipid related indexes in early pregnancy and the incidence of gestational diabetes mellitus. The level of CHO, TG, LDL - C in pregnant women with gestational diabetes mellitus is increased and the level of HDL - C is decreased in the early trimester of pregnancy. The monitoring and intervention of blood lipid in early pregnancy should be strengthened.

Key words Early pregnancy; Blood lipid; Gestational diabetes mellitus

妊娠是女性的一个特殊生理阶段, 为了满足胎儿生长发育的需求, 母体会发生许多相应的变化。妊娠期间会出现生理性的血脂升高, 以为胎儿提供能量。然而, 近年来随着我国居民生活水平的提高及生活方式的改变, 许多患者孕期血脂存在异常增高现象。高

血脂症, 特别是高甘油三酯血症, 是已经明确的一个代谢综合征的诱发因素, 并且脂代谢紊乱常与糖代谢紊乱并存^[1]。妊娠期糖尿病为妊娠期发生的糖耐量异常, 确诊时患者多处于妊娠中晚期, 严重影响患者的生命健康及胎儿的生长发育, 究其原因主要是其发病机制尚不明确, 尚无黄金诊断标准^[2]。本研究旨在探讨妊娠早期血脂水平与妊娠期糖尿病的关系, 为临床早期诊治妊娠期糖尿病提供理论依据与潜在途径。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81571130090)

作者单位: 100010 首都医科大学附属北京妇产医院产二科

通讯作者: 陈奕, 副教授, 主任医师, 电子信箱: bjfcyyey@sina.com

资料与方法

1. 一般资料:首都医科大学附属北京妇产医院开展了一项国家重点研发计划“建立出生人口队列开展重大出生缺陷风险研究项目”,入组孕妇均已签署研究知情同意书,本研究选取2018年4~10月期间入组此出生队列中的390例孕妇作为研究对象,其在首都医科大学附属北京妇产医院建档并规律产检及分娩。纳入标准:①妊娠前未患有糖尿病及其他的代谢性疾病;②规律产检至分娩,且临床资料完整详尽;③单胎足月分娩且胎儿成活;④年龄21~38岁,其分娩时的孕周为37~42周。排除标准:①合并有严重的心脏、肝脏、肾脏等器官的器质性疾病或恶性肿瘤;②排除产前存在自身免疫性疾病等需要长期服用糖皮质激素等,产前已存在糖脂代谢紊乱的孕妇。

2. 诊断标准:妊娠期糖尿病的诊断标准:无孕前糖尿病,在妊娠24~28周及28周后首次就诊时行75gOGTT,空腹及服糖后1、2h的血糖值分别低于5.1、10.0、8.5mmol/L,任何1个时间点血糖值达到或超过上述标准即诊断为妊娠期糖尿病^[3]。

3. 研究方法:根据这390例孕妇是否发生妊娠期糖尿病将其分为对照组($n=326$)与实验组($n=64$),在笔者医院建档的孕妇,常规于妊娠10~12周行血生化检查,其包含血脂含量的检测。血脂含量的测定方法:采集入组患者的空腹外周静脉血2ml,血液甘油三酯(TG)、总胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量的测定应用日本日立7600型全自动生化分析仪和美国贝克曼库尔特AU5800型全自动生化分析仪进行。

4. 统计学方法:采用SPSS 20.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用百分比比较,组间比较采用 χ^2 检验。采用Logistic回归模型分析法进行危险因素相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组孕早期血脂水平比较:所有研究对象中GDM组64例,血糖正常组326例。两组结果比较,妊娠期糖尿病孕妇孕早期CHO、TG、LDL-C的水平均更高($P < 0.05$),病例组CHO水平($4.65 \pm 1.02\text{mmol/L}$)高于对照组($4.40 \pm 0.91\text{mmol/L}$);病例组TG水平($1.52 \pm 0.60\text{mmol/L}$)高于对照组($1.34 \pm 0.65\text{mmol/L}$);病例组LDL-C水平($2.53 \pm$

0.71mmol/L)高于对照组($2.35 \pm 0.64\text{mmol/L}$)。与健康对照组孕妇比较,妊娠期糖尿病孕妇其HDL-C的水平更低($P < 0.05$),病例组HDL-C水平($1.48 \pm 0.33\text{mmol/L}$)低于对照组($1.57 \pm 0.33\text{mmol/L}$),详见表1。

表1 两组孕早期血脂水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=326$)	病例组($n=64$)	P
CHO	4.40 ± 0.91	4.65 ± 1.02	<0.05
TG	1.34 ± 0.65	1.52 ± 0.60	<0.05
LDL-C	2.35 ± 0.64	2.53 ± 0.71	<0.05
HDL-C	1.57 ± 0.33	1.48 ± 0.33	<0.05

2. Logistic回归分析结果:将GDM作为因变量,将孕早期血脂(CHO、TG、HDL-C、LDL-C)的水平作为自变量,建立Logistic回归分析模型。Logistic回归分析的结果显示,CHO的水平较高是导致孕妇罹患妊娠期糖尿病的危险因素($OR = 0.575, 95\% CI: 0.358 \sim 0.923, P < 0.05$);HDL的水平较低是导致孕妇罹患妊娠期糖尿病的危险因素($OR = 6.765, 95\% CI: 2.078 \sim 22.020, P < 0.05$),详见表2。

表2 GDM发生风险的Logistic回归分析

影响因素	OR	95% CI	P
CHO	0.575	$0.358 \sim 0.923$	<0.05
HDL-C	6.765	$2.078 \sim 22.020$	<0.05

3. 两组内不同孕期的血脂水平比较:两组内的CHO、TG、LDL-C值均随着孕期的进展而有逐渐升高的趋势(P 均 <0.01);两组内的HDL-C值随着孕期的进展而无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 两组内孕早、晚期血脂水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别		孕早期	孕晚期
对照组	CHO	4.40 ± 0.91	$5.73 \pm 1.01^*$
	TG	1.34 ± 0.65	$2.86 \pm 0.79^*$
	LDL-C	2.35 ± 0.64	$2.83 \pm 0.84^*$
	HDL-C	1.57 ± 0.33	1.62 ± 0.46
GDM组	CHO	4.65 ± 1.02	$5.96 \pm 1.12^*$
	TG	1.52 ± 0.60	$3.01 \pm 1.06^*$
	LDL-C	2.53 ± 0.71	$2.96 \pm 0.58^*$
	HDL-C	1.48 ± 0.33	1.50 ± 0.36

与孕早期比较, * $P < 0.01$

讨 论

我国于2016年进一步修订了《中国成人血脂异常防治指南》。该指南对于高血脂有明确的诊断

标准,对于不同人群提出不同血脂管理推荐^[4]。但截至目前国内没有孕期高血脂的诊断标准,而中国成人高血脂的诊断标准是否适用于孕妇尚不明确。仍需要多中心、多地区、大样本的研究。孕期为了满足胎儿生长发育的需求及更好的储存能量,以及在胎盘分泌的激素作用下肠道对脂肪吸收增加,孕期血脂出现生理性升高。生理性的升高一般不会引起不良后果,待妊娠结束后逐渐恢复正常。但有时孕期血脂异常升高会引起体内多个代谢紊乱,例如妊娠期糖尿病、急性胰腺炎等代谢性疾病。同时,血脂异常还会诱发体内氧化应激反应,加重血管内皮损伤,引起高血压、心血管疾病等一系列妊娠期并发症^[5]。

本研究显示,妊娠期糖尿病孕妇孕早期 CHO、TG、LDL-C 的水平均更高($P < 0.05$),HDL-C 的水平更低($P < 0.05$),血脂水平与妊娠期糖尿病的发生是有相关性的,这与费晓萍等^[6]研究结果一致。在对整个妊娠期间的血脂进行纵向观察的一项研究中,Bao 等^[7]采用巢式病例对照研究发现,HDL-C 水平越低,GDM 风险越高,CHO 以及 LDL-C 水平与 GDM 风险之间没有显著的相关性。Wang 等^[8]的研究结果显示,GDM 患者的血脂水平发生显著变化,其 TG 水平较高,TG/HDL-C 比值较高,HDL-C 水平较低,孕妇年龄、孕前 BMI、TG/HDL 比值越高与 GDM 风险增加有关。这两项研究中,均提出 HDL-C 水平较低与 GDM 风险增加有关,与本研究结论一致。

本研究中为了更好地观察孕早期各个血脂指标与 GDM 发生的关系,将孕妇年龄、孕早期 CHO、TG、LDL-C、HDL-C 水平一起纳入 Logistic 回归分析模型,发现孕早期 CHO 的水平较高、HDL 的水平较低是 GDM 发生的危险因素。郭琅^[9]进行 Logistic 回归分析的结果显示,TG 的水平较高、HDL 的水平较低是导致孕妇罹患 GDM 的危险因素。其 HDL 的水平较低是 GDM 的危险因素,与本研究得出的结论是一致的。

本研究中两组内的 CHO、TG、LDL-C 值均随着孕期的进展而有逐渐升高的趋势,两组内的 HDL-C 值随着孕期的进展而无明显变化。本研究结论与王静等^[10]的研究结果相似,其研究发现随着孕周进展,正常孕妇及 GDM 孕妇的 TC、TG、LDL-C、TG/HDL-C 均呈逐渐升高的趋势;而 HDL-C 随孕周进展,先逐渐升高,随后到孕晚期逐渐下降至略低于

孕中期水平。

中国女性 GDM 发生率为 13.0% ~ 20.9%,并呈逐年升高趋势^[11]。GDM 对母儿均有较大危害,对孕妇来说,发生妊娠期高血压疾病的风险增加,血糖控制不佳易发生感染,因巨大胎儿发生率高,增加了手术产、肩难产、剖宫产、产后出血等风险。远期心血管系统疾病的发生率也会增加。对胎儿来说,有可能早产、流产、胎儿畸形风险等增加^[12]。

妊娠过程是一个复杂而动态多变的过程,为了满足胎儿的正常发育,孕妇各个系统均发生相应的改变,因此预测并预防 GDM 的发生至关重要。应采取多种干预手段,比如饮食指导、运动、药物等,纠正孕妇血脂代谢异常,以改善孕妇及新生儿结局^[13]。周玲丽等^[14]开展的一项研究证实了早期干预的重要性,他们将妊娠期糖尿病高危孕妇作为研究对象,对照组仅给予常规健康指导,观察组在常规健康指导的基础上增加孕早期营养干预,结果显示观察组 CHO、TG、LDL-C 值显著低于对照组,观察组 HDL-C 值显著高于对照组。观察组孕妇的妊娠期糖尿病发生率、剖宫产率、巨大儿发生率显著低于对照组,故早期干预能够改善糖脂代谢状况,减少母婴不良事件的发生,改善母婴结局。目前还有不少研究致力于发现孕妇血清标志物对于 GDM 的预测价值,Zhao 等^[15]研究发现,PTX 3 和 sFlt-1 对妊娠中晚期发生 GDM 具有预测价值。GDM 预测模型的建立对于 GDM 的预测可能更加全面和准确,需要进一步的探索和研究^[16,17]。

综上所述,妊娠早期血脂相关指标异常与妊娠期糖尿病的发病及相关不良妊娠结局有相关性,临床应加强对妊娠早期血糖、血脂的监测和干预。

参考文献

- Shen H, Liu XH, Chen Y, et al. Associations of lipid levels during gestation with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective longitudinal cohort study[J]. BMJ Open, 2016, 6 (12): e013509
- Jin WY, Lin SL, Hou RL, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16:60
- 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:17
- 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志,2016,31(10): 937-950
- Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, et al. Maternal lipid levels dur-

- ing pregnancy and gestational diabetes; a systematic review and meta-analysis [J]. BJOG, 2015, 122(5): 643-651
- 6 费晓萍, 祝亚平, 沈建芳, 等. 孕早期(8~14周)空腹血浆葡萄糖、体质指数、糖化血红蛋白以及血脂对妊娠期糖尿病预测的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(11): 1931-1934
 - 7 Bao W, Dar SR, Zhu YY, *et al.* Plasma concentrations of lipids during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a longitudinal study [J]. J Diabetes, 2018, 10(6): 487-495
 - 8 Wang J, Li Z, Lin L. Maternal lipid profiles in women with and without gestational diabetes mellitus [J]. Medicine, 2019, 98(16): e15320
 - 9 郭琅. 血脂检查在预测孕妇发生妊娠期高血压病、妊娠期糖尿病及生产巨大儿中的应用价值[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(7): 211-212
 - 10 王静, 李菊, 李智, 等. 妊娠期糖尿病孕妇和正常孕妇孕期血脂变化的观察性研究[J]. 中国生育健康杂志, 2018, 29(2): 154-157
 - 11 Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, *et al.* Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 494
 - 12 Zheng T, Ye WP, Wang XP, *et al.* A simple model to predict risk of gestational diabetes mellitus from 8 to 20 weeks of gestation in Chinese women [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19: 252
 - 13 张淑清. 孕早期血糖、血脂对妊娠期糖尿病及新生儿结局的预测价值[J]. 牡丹江医学院学报, 2018, 39(1): 78-80
 - 14 周玲丽, 杨浩瑾, 金芳芳, 等. 孕早期营养干预对妊娠期糖尿病高危妇女糖脂代谢及胎儿预后的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(11): 2460-2462
 - 15 Zhao BH, Han XJ, Meng Q, *et al.* Early second trimester maternal serum markers in the prediction of gestational diabetes mellitus [J]. J Diabetes Investigat, 2018, 9(4): 967-974
 - 16 Laine MK, Kautiainen H, Gissler M, *et al.* Gestational diabetes in primiparous women - impact of age and adiposity: a register-based cohort study [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2018, 97(2): 187-194
 - 17 陈梦凡, 钱婷婷, 周梦林, 等. 基于人口学及临床特征的妊娠期糖尿病预测模型的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(2): 117-122
- (收稿日期: 2019-11-08)
(修回日期: 2019-11-16)

(上接第 70 页)

- 2 Wu J, Zhao FT, Fan KJ, *et al.* Dihydromyricetin inhibits inflammation of fibroblast-like synoviocytes through regulation of nuclear factor- κ B signaling in rats with collagen-induced arthritis [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2019, 368(2): 218-228
 - 3 Liu S, Ai Q, Feng K, *et al.* The cardioprotective effect of dihydromyricetin prevents ischemia-reperfusion-induced apoptosis in vivo and in vitro via the PI₃K/Akt and HIF-1 α signaling pathways [J]. Apoptosis, 2016, 21(12): 1366-1385
 - 4 Liang J, López-Valdés HE, Martínez-Coria H, *et al.* Dihydromyricetin ameliorates behavioral deficits and reverses neuropathology of transgenic mouse models of Alzheimer's disease [J]. Neurochem Res, 2014, 39(6): 1171-1181
 - 5 Zhang X, Li X, Fang J, *et al.* (2R,3R) Dihydromyricetin inhibits osteoclastogenesis and bone loss through scavenging LPS-induced oxidative stress and NF- κ B and MAPKs pathways activating [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(11): 8981-8995
 - 6 Ling H, Zhu Z, Yang J, *et al.* Dihydromyricetin improves type 2 diabetes-induced cognitive impairment via suppressing oxidative stress and enhancing brain-derived neurotrophic factor-mediated neuroprotection in mice [J]. Acta Biochim Biophys Sin: Shanghai, 2018, 50(3): 298-306
 - 7 Wang Y, Wang W, Qiu E. Protection of oxidative stress induced apoptosis in osteosarcoma cells by dihydromyricetin through down-regulation of caspase activation and up-regulation of Bcl-2 [J]. Saudi J Biol Sci, 2017, 24(4): 837-842
 - 8 Jia L, Wang Y, Sang J, *et al.* Dihydromyricetin inhibits α -synuclein aggregation, disrupts preformed fibrils, and protects neuronal cells in culture against amyloid-induced cytotoxicity [J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(14): 3946-3955
 - 9 Islam BU, Jabir NR, Tabrez S. The role of mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. J Drug Target, 2019, 18: 1-11
 - 10 Elfawy HA, Das B. Crosstalk between mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and age related neurodegenerative disease: etiologies and therapeutic strategies [J]. Life Sci, 2019, 218: 165-184
 - 11 Chu Q, Yu L, Zheng Z, *et al.* Apios americana Medik flowers extract protects PC12 cells against H₂O₂ induced neurotoxicity via regulating autophagy [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 124: 231-238
 - 12 Wang Y, Wang W, Qiu E. Protection of oxidative stress induced apoptosis in osteosarcoma cells by dihydromyricetin through down-regulation of caspase activation and up-regulation of Bcl-2 [J]. Saudi J Biol Sci, 2017, 24(4): 837-842
 - 13 Liu S, Ai Q, Feng K, *et al.* The cardioprotective effect of dihydromyricetin prevents ischemia-reperfusion-induced apoptosis in vivo and in vitro via the PI₃K/Akt and HIF-1 α signaling pathways [J]. Apoptosis, 2016, 21(12): 1366-1385
- (收稿日期: 2019-08-18)
(修回日期: 2019-09-05)