



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.012

· 论著 ·

妊娠早期总胆汁酸水平与妊娠糖尿病风险的相关性分析

林开萍 张力忆 桂定清

[摘要] **目的** 探讨妊娠早期空腹血清总胆汁酸(TBA)水平与妊娠糖尿病(GDM)发病之间的关联。**方法** 选取2018年11月~2021年11月于我科就诊的妊娠早期女性445例,根据妊娠期是否发生GDM将其分为GDM组(63例)和对照组(382例)。比较两组研究对象一般临床资料和实验室检查指标,采用多因素 logistic 回归分析评估 GDM 发生风险的影响因素;采用 R 软件绘制限制性立方样条评估 TBA 水平和 GDM 的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估相关因素对 GDM 的预测效能。**结果** GDM 组年龄、收缩压、妊娠早期 BMI、空腹 TBA、C 反应蛋白(CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)及直系亲属糖尿病病史研究对象比例均高于对照组;两组妊娠次数分布比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,年龄、妊娠早期 BMI、空腹 TBA、CRP、HbA1c 均为 GDM 发生风险的独立危险因素($P < 0.05$)。限制性立方样条分析结果显示,妊娠女性血清空腹 TBA 水平与 GDM 呈线性关系($P = 0.240$);ROC 曲线分析结果显示,空腹 TBA 预测 GDM 发生风险的曲线下面积(AUC)均高于其他指标。**结论** 妊娠早期空腹 TBA 水平与 GDM 发生相关,可能是 GDM 潜在的预测因子。

[关键词] 总胆汁酸; 妊娠糖尿病; 糖化血红蛋白; C 反应蛋白

[中图分类号] 714.25

[文献标识码] A

妊娠糖尿病(GDM)是指妊娠期间发生的糖耐量异常,可引起巨大儿、流产、胎儿畸形等不良妊娠结局^[1],我国 GDM 发病率已高达 14.7%~20.9%^[2]。GDM 筛查多在妊娠中晚期进行^[3],而此时干预效果已不如早期,探讨妊娠早期的 GDM 相关因素对其防治意义重大^[4]。近年来总胆汁酸(TBA)在糖尿病长期病程中的影响受到关注,TBA 可通过 G 蛋白耦联胆汁酸受体(TGR5)和法尼醇 X 受体等多条信号通路参与糖脂代谢^[5-6]。同样,随着妊娠的进展血清 TBA 逐渐增加,同时 TBA 及其受体发生变化,在 GDM 发病和发展中起到关键作用^[7]。本研究探讨 TBA 水平与 GDM 之间的关联。

对象与方法

1. 对象:选取2018年11月~2021年11月就诊于我院妊娠早期女性445例。纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)大排畸检查无特殊。排除标准:(1)本次妊娠前伴有高血压病、胆道疾病、慢性肝脏疾病、慢性肾病;(2)妊娠前3个月服用过影响糖脂代谢的药物;

(3)糖尿病、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症等内分泌疾病史;(4)GDM 既往史;(5)试管婴儿、人工授精、妊娠丢失;(6)近2周内患有急性感染。采用第9版《妇产科学》中 GDM 诊断标准,根据妊娠期是否发生 GDM 将所有研究对象分为 GDM 组(63 例)和对照组(382 例)。本研究已通过我院伦理委员会审核批准,所有研究对象均签署知情同意书。

2. 方法:对所有研究对象均随访至妊娠结局。采集研究对象妊娠第2~9周内行首次产检的一般临床资料(年龄、受教育程度、吸烟史、居住地、妊娠次数、妊娠早期 BMI、收缩压、直系亲属糖尿病病史)和实验室检查结果[空腹 TBA、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、C 反应蛋白(CRP)、ALT、AST、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)]。妊娠第24~28周时行75g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)筛查有无 GDM^[8]。

3. 统计学处理:应用 R(4.0.5)软件进行统计分析。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;计数资料以例数和百分比表示,

组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。采用多因素 *logistic* 回归分析评估 GDM 发生风险的影响因素;采用 R 软件绘制限制性立方样条评估 TBA 水平和 GDM 的相关性;采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估相关因素对 GDM 的预测效能。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组研究对象一般临床资料比较:GDM 组年龄、收缩压、妊娠早期 BMI 及直系亲属糖尿病病史研究对象比例均高于对照组;两组妊娠次数分布比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);两组研究对象其余项目比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。
2. 两组研究对象妊娠早期实验室检查结果比较:GDM 组研究对象空腹 TBA、CRP、HbA1c、FPG、FINS 水平均高于对照组 ($P < 0.05$);两组研究对象其余指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。
3. GDM 发生风险的相关因素分析:多因素 *logistic* 回归分析结果显示,年龄、妊娠早期 BMI、空腹 TBA、CRP、HbA1c 均为 GDM 发生风险的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。
4. 妊娠早期血清空腹 TBA 水平与 GDM 的相关性:限制性立方样条分析结果显示,血清空腹 TBA 水平与 GDM 呈线性关系 ($P = 0.240$)。见图 1。

表 3 GDM 发生风险的多因素 *logistic* 回归分析结果

因素	β 值	S. E.	wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.129	0.039	11.117	0.001	1.138	1.055 ~ 1.227
妊娠早期 BMI	0.242	0.063	14.829	<0.001	1.274	1.126 ~ 1.441
空腹 TBA	1.530	0.287	28.365	<0.001	4.616	2.629 ~ 8.106
CRP	0.765	0.2105313	2.249	<0.001	2.149	1.424 ~ 3.245
HbA1c	0.744	0.212	12.378	<0.001	2.105	1.391 ~ 3.187

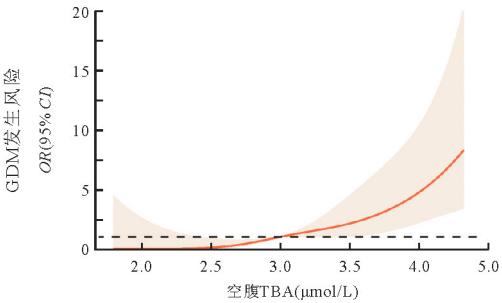


图 1 血清空腹 TBA 水平与 GDM 风险相关性的限制性立方样条模型

5. 不同指标对 GDM 发生风险的预测效能:ROC 曲线分析结果显示,空腹 TBA 预测 GDM 的 AUC 均高于年龄、妊娠早期 BMI、CRP、HbA1c (0.803、0.698、0.708、0.664、0.681),取最佳截断值分别为 3.21 $\mu\text{mol/L}$ 、29 岁、20.45 kg/m^2 、3.63 mg/L 、4.81% 时,对应诊断敏感度分别为 98.4%、42.9%、93.7%、50.8%、93.7% ,

表 1 两组研究对象一般临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育程度			收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	吸烟史
			初中及以下	高中	大专及以上		
对照组	382	24.42 \pm 3.62	126(32.98)	190(49.74)	66(17.28)	116.53 \pm 19.42	47(12.30)
GDM 组	63	27.59 \pm 5.81	26(41.27)	27(42.86)	10(15.87)	123.82 \pm 26.31	9(14.29)
$t/Z/\chi^2$ 值		-5.829		-1.083		-2.612	0.193
P 值		<0.001		0.279		0.009	0.660

组别	例数	居住地		妊娠早期 BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	妊娠次数			直系亲属 糖尿病病史
		城市	农村		1 次	2 次	≥ 3 次	
对照组	382	206(53.93)	176(46.07)	21.34 \pm 2.85	185(48.43)	114(29.84)	83(21.73)	42(10.99)
GDM 组	63	37(58.73)	26(41.27)	23.41 \pm 1.80	12(19.05)	34(53.97)	17(26.98)	13(20.63)
$t/Z/\chi^2$ 值		0.503		-5.581		20.675		4.640
P 值		0.478		<0.001		<0.001		0.031

表 2 两组研究对象妊娠早期实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹 TBA ($\mu\text{mol/L}$)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	CRP (mg/L)
对照组	382	2.97 \pm 0.76	3.44 \pm 0.88	0.99 \pm 0.27	2.62 \pm 0.75	0.94 \pm 0.21	2.98 \pm 0.83
GDM 组	63	3.73 \pm 0.51	3.65 \pm 0.70	1.06 \pm 0.24	2.81 \pm 0.70	0.89 \pm 0.18	3.56 \pm 0.94
t 值		-7.654	-1.802	-1.935	-1.880	1.784	-5.040
P 值		<0.001	0.072	0.054	0.061	0.075	<0.001

组别	例数	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	FINS ($\mu\text{U/ml}$)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)
对照组	382	4.85 \pm 0.88	4.76 \pm 0.71	5.08 \pm 1.10	59.91 \pm 8.45	3.18 \pm 0.64	27.75 \pm 4.28	34.17 \pm 5.41
GDM 组	63	5.41 \pm 0.37	5.02 \pm 0.38	5.42 \pm 0.87	62.10 \pm 7.33	3.33 \pm 0.48	28.74 \pm 3.80	35.55 \pm 4.03
t 值		-4.975	-2.838	-2.335	-1.940	-1.779	-1.727	-1.937
P 值		<0.001	0.005	0.020	0.053	0.076	0.085	0.053

特异度分别为 84.03%、94.76%、59.95%、67.80%、63.09%。空腹 TBA 敏感度均高于 CRP、年龄 ($P < 0.05$), 见图 2。

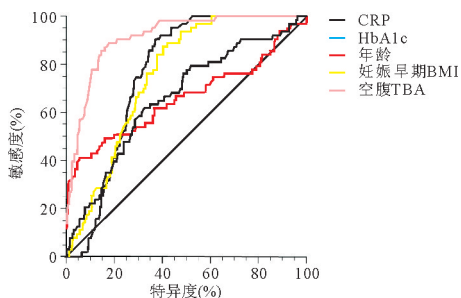


图2 不同指标预测 GDM 发生风险的 ROC 曲线

讨 论

GDM 不仅能提高其他妊娠合并症和不良妊娠结局的发生率,还能增加妊娠后罹患糖尿病和心血管病的风险^[9]。当前 GDM 防治的关键在于干预发病的影响因素,而近年来的研究发现 TBA 在 GDM 机制中扮演着重要的角色^[10]。

在本研究中年龄、妊娠早期 BMI、HbA1c、CRP 均是 GDM 的独立危险因素。随着年龄增长,胰岛素受体亲和力也逐渐下降,这可能是年龄作为 GDM 危险因素的主要原因。苏东等^[2]报道妊娠早期女性 BMI 每增加 1 kg/m², GDM 的发病率升高 0.95%,可见给予妊娠女性健康教育的必要性。王璐等^[11]及凌思思等^[12]亦报道了 HbA1c 为 GDM 的独立危险因素。但也有学者认为妊娠早期 HbA1c 水平在发现 GDM 方面敏感度欠佳,更适合与其他指标联合预测^[13]。此外,CRP 与 GDM 相关,可能是由于其可负性影响胰岛素受体功能,促进胰岛素抵抗发生^[14]。

胆汁酸是糖脂代谢途径交汇点之一^[15]。本研究结果显示, GDM 组患者空腹 TBA 水平高于对照组,空腹 TBA 水平是 GDM 的独立危险因素,其与 GDM 呈线性关系,且其预测 GDM 的 AUC 为 0.803,提示 TBA 具有良好的预测敏感度,在妊娠早期女性中可发挥一定的 GDM 预测价值。2 型糖尿病患者病程早期高血糖和胰岛素抵抗状态对 TBA 的分泌起刺激作用,后者进一步促进肠道 L 细胞分泌胰高血糖素样肽以调节血糖^[16]。这样的代偿反应是否同样呈现在 GDM 病程中需进一步研究证实。Liu 等^[17]发现妊娠 16~18 周和 29~34 周的 TBA 水平增加将提高 GDM 和胎膜早破风险。虽然该研究采用妊娠中期 TBA 水平,但也启示了 TBA 水平与 GDM 之间的关联。Kong 等^[18]同样报道妊娠早中期 TBA 水平与 GDM 发病风险相关,但该研究的实验室检查结果取样时间为妊娠 14~18 周,妊娠

早期的 TBA 水平与 GDM 的相关性还需更多证据证实。此外,本文应用限制性立方样条分析直观、量化地显示了 TBA 水平的连续性变化与 GDM 风险的关联强度变化轨迹,由此获得更多信息。然而 Li 等^[19]提出妊娠早期血清熊去氧胆酸和脱氧胆酸水平过低与 GDM 风险相关,与本研究结果相悖,可能是因为 TBA 包含初级胆汁酸和次级胆汁酸,而次级胆汁酸被报道对胰岛 β 细胞可起保护作用^[20]。因此未探讨不同类型 TBA 对 GDM 的影响乃本研究不足之处。

综上,妊娠早期空腹血清 TBA 水平与 GDM 风险相关,或可为 GDM 的早期预测提供信息。

参 考 文 献

- [1] Akramsadat T, Soraya G, Mehdi M, et al. Gestational diabetes influences retinal Muller cells in rat's offspring [J]. Iran J Basic Med Sci, 2017, 20(2): 216-221.
- [2] 苏东, 杜晓晋, 邵淑瑾. 妊娠期糖尿病孕妇孕前体重指数与围产结局的关系 [J]. 中国药物与临床, 2018, 18(12): 2207-2209.
- [3] 耿茹. 妊娠糖尿病危险因素及对妊娠结局的影响 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(11): 1325-1328.
- [4] 龚莉, 赵晶, 陈曙新, 等. 高龄妊娠糖尿病危险因素及其母婴结局分析 [J]. 中华全科医学, 2022, 20(12): 2068-2070, 2074.
- [5] 王华, 陈月, 陈淑雯, 等. 2 型糖尿病患者总胆汁酸、甘氨酸水平及辨证分型与糖尿病大血管病变的相关性 [J]. 中医药导报, 2020, 26(1): 72-74.
- [6] 王帆, 崔世佳, 马博清. 2 型糖尿病患者白蛋白尿水平与血清总胆汁酸浓度的相关性 [J]. 广东医学, 2017, 38(S2): 108-109.
- [7] Zhu B, Yin P, Ma Z, et al. Characteristics of bile acids metabolism profile in the second and third trimesters of normal pregnancy [J]. Metabolism, 2019, 95(4): 77-83.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南 (2014) [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 561-569.
- [9] Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview [J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(9): 899-909.
- [10] Majewska A, Godek B, Bomba-Opón D, et al. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis [J]. Ginekol Pol, 2019, 90(8): 458-463.
- [11] 王璐, 张天池, 李萍. 孕早期血红蛋白水平在妊娠期糖尿病中的预测价值 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(35): 86-89.
- [12] 凌思思, 徐琦, 郑小冬, 等. 妊娠早期炎症因子与妊娠期糖尿病发生的相关性初步探讨 [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(5): 333-337.
- [13] Immanuel J, Simmons D, Desoye G, et al. Performance of early pregnancy HbA1c for predicting gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in obese European women [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 168(10): 108378.
- [14] Kianpour M, Saadatmand F, Nematbakhsh M, et al. Relationship between C-reactive Protein and Screening Test Results of Gestational Diabetes in Pregnant Women Referred to Health Centers in Isfahan in 2013-2014 [J]. Iran J Nurs Midwifery Res, 2019, 24(5): 360-364.
- [15] 杜文晋, 邢华冰, 白秀平. 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪肝病患者的血清总胆汁酸水平变化及其相关因素研究 [J]. 中国医药, 2022, 17(11): 1657-1661.
- [16] Chávez-Talavera O, Haas J, Grzych G, et al. Bile acid alterations in nonalcoholic fatty liver disease, obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: what do the human studies tell? [J]. Curr Opin Lipidol, 2019, 30(3): 244-254.
- [17] Liu Y, Sun R, Li Y, et al. Changes in serum total bile acid concentrations are associated with the risk of developing adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant Chinese women [J]. Clin Chim Acta, 2021, 520(9): 160-167.
- [18] Kong M, Lu Z, Zhong C, et al. A higher level of total bile acid in early mid-pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study in Wuhan, China [J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(8): 1097-1103.
- [19] Li J, Huo X, Cao YF, et al. Bile acid metabolites in early pregnancy and risk of gestational diabetes in Chinese women: A nested case-control study [J]. EBioMedicine, 2018, 35(9): 317-324.
- [20] Bronczek GA, Vettorazzi JF, Soares GM, et al. The Bile Acid TUDCA Improves Beta-Cell Mass and Reduces Insulin Degradation in Mice With Early-Stage of Type-1 Diabetes [J]. Front Physiol, 2019, 10(5): 561.

(收稿日期: 2022-12-21)

(本文编辑: 高婷)