

· 临床研究 ·

妊娠期糖尿病的干预治疗对胎儿和婴儿心脏功能影响

刘 杰¹, 张灿晶², 陈露露¹, 魏 征¹

(重庆市西郊医院:1. 妇产科;2. 功能检查科 400050)

摘要:目的 研究妊娠期糖尿病(GDM)的干预治疗对其胎儿、婴儿心脏功能的影响。方法 选取该院 2010 年 1 月至 2012 年 1 月共 200 例 GDM 孕妇,随机分为规范干预组及常规干预组,各 100 例,利用心脏彩超测定两组胎儿、婴儿心脏功能情况。结果 心脏彩超提示,胎儿期常规干预组较规范干预组数值增高,婴儿期恢复至规范干预组相似水平,胎儿期常规干预组左心室 Tei 指数为 0.48 ± 0.13 ,右心室为 0.41 ± 0.09 ;而规范干预组左心室 Tei 指数为 0.31 ± 0.07 ,右侧 0.28 ± 0.07 ,常规干预组均较规范干预组升高显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 对 GDM 孕妇行良好、全程、准确、规范干预,可使胎儿期心脏解剖结构及功能性指标更接近健康状态。

关键词:糖尿病;妊娠;心室功能;婴儿;胎儿

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.20.015

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)20-2043-02

Effect of intervention treatment in gestational diabetes mellitus on fetal and infant heart function

Liu Jie¹, Zhang Canjing², Chen Lulu¹, Wei Zheng¹

(1. Obstetric and Gynecologic Department; 2. Department of Functional Examination, Western Suburbs of Chongqing City Hospital, Chongqing 400050, China)

Abstract: Objective To study the effect of intervention treatment in gestational diabetes mellitus(GDM) on the fetal and baby heart function. Methods 200 GDM pregnant women of our hospital from January 2010 to January 2012 were selected, randomly divided into standard intervention group and conventional intervention group($n=100$). Fetal and infant heart function was detected using color ultrasonograph. Results The value of conventional intervention group was higher than that of standard intervention group in fetal stage, and recovered to standard intervention group level in infancy. Tei index of left ventricle in fetal conventional intervention group was 0.48 ± 0.13 , and that of right ventricle was 0.41 ± 0.09 . Tei index of left ventricle in standard intervention group was 0.31 ± 0.07 , and that of right ventricle was 0.28 ± 0.07 . Tei index in conventional intervention group was significantly higher than that in standard intervention group ($P < 0.05$). Conclusion Intervention treatment in GDM pregnant women can improve fetal and infant heart function.

Key words: diabetes; gestational; ventricular function; infant; fetus

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠前糖代谢正常或有潜在糖耐量减退,妊娠期才出现或发现糖尿病,孕 24~28 周行葡萄糖耐量检查(OGTT)发现异常者,病情的进展会严重损害母婴的健康情况。临床中大多数 GDM 妇女无任何明显症状及体征,若症状明显会对母体及胎婴儿机体造成严重损伤^[1]。现选取本院 2010 年 1 月至 2012 年 1 月共 200 例 GDM 妇女,比较规范干预治疗对胎儿、婴儿心脏功能的影响情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 200 例 GDM 患者,按是否行规范 GDM 干预分为规范干预治疗组(100 例)及常规干预组(100 例)。规范干预治疗组是指孕 24~31 周即开始干预治疗,直至分娩结束;年龄 20~39 岁,平均 27.9 岁;平均孕周 26.5 周;初产妇 68 例,经产妇 32 例。常规干预组 GDM 的诊断及治疗均较规范干预组晚,且治疗不规范;年龄 20~38 岁,平均年龄 26.4 岁;妊娠周期 32~37 周,平均 35.5 周;初产妇 53 例,经产妇 47 例。两组患者间临床资料差异对本组研究无干扰性意义。

1.2 方法 两组患者诊断明确后均给予个性化饮食控制及正

规胰岛素治疗,且行定期血糖监测,血糖水平以空腹小于 5.6 mmol/L 及餐后 2 h 血糖小于 6.7 mmol/L 为控制标准。两组患者间只存在干预治疗时间上的差异,常规干预组开始干预的时间比规范干预组晚,且持续时间不规范,有些自行停药,有些不按时复诊。

1.3 诊断标准 GDM 标准参照人民卫生出版社第 7 版《妇产科学》诊断^[2]。对两组胎儿、婴儿行心脏彩超检查,测定心室 Tei 指数,心室收缩、舒张功能,比较两组间所存差异情况。

1.4 统计学处理 将本组研究中所关联数据录入 SPSS13.0 行统计分析,计数资料行 t 检验,计量资料行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组胎儿心脏彩超检查情况比较 两组患者在室间隔舒张末期厚度、左室壁舒张末期厚度、右心/左心输出量值、左房缩短分数差异存统计意义($P < 0.05$)。二、三尖瓣 E/A 间差异无统计学意义($P > 0.05$)。各比较项目 t 值分别为:2.58、2.82、2.67、2.15、0.41、2.96,见表 1。

表 1 两组胎儿期心脏彩超检查情况比较

分组	n	室间隔舒张末期厚度(mm)	左室壁舒张末期厚度(mm)	右心/左心输出量值	左房缩短分数	二尖瓣 E/A	三尖瓣 E/A
常规干预组	100	3.75 ± 0.72	3.12 ± 0.32	1.20 ± 0.21	0.24 ± 0.07	0.78 ± 0.09	0.67 ± 0.11
规范干预组	100	2.95 ± 0.46	2.60 ± 0.41	1.42 ± 0.32	0.27 ± 0.06	0.77 ± 0.07	0.77 ± 0.08

表 2 两组婴儿期心脏彩超检查情况比较

分组	n	室间隔舒张末期厚度(mm)	左室壁舒张末期厚度(mm)	右心/左心输出量值	左房缩短分数	二尖瓣 E/A	三尖瓣 E/A
常规干预组	100	3.33±0.29	3.13±0.28	1.15±0.25	0.35±0.44	1.23±0.11	1.28±0.33
规范干预组	100	3.40±0.41	2.93±0.34	1.10±0.18	0.39±0.04	1.31±0.17	1.34±0.25

表 3 两组婴儿、胎儿心室整体功能比较

分组	n	胎儿左心室 Tei 指数	胎儿右心室 Tei 指数	婴儿左心室 Tei 指数	婴儿右心室 Tei 指数
常规干预组	100	0.48±0.13	0.41±0.09	0.30±0.09	0.15±0.07
规范干预组	100	0.31±0.07	0.28±0.07	0.31±0.10	0.19±0.06

2.2 两组婴儿心脏彩超检查情况比较 各项比较项目 t 值为 0.14、1.01、2.35、2.75、0.88、1.06, 室间隔舒张末期厚度差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组婴儿、胎儿心室整体功能比较 各项目 t 值为: 5.08、5.13、0.12、1.07, 胎儿左心室 Tei 指数、胎儿右心室 Tei 指数差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 婴儿左心室 Tei 指数、婴儿右心室 Tei 指数间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

3 讨论

GDM 孕妇体内高血糖常导致羊水过多、流产、巨大儿等。虽患者接受胰岛素临床治疗及监测血糖, 但胎儿畸形发生率为正常母体的 3 倍左右, 故血糖增高这一影响, 对母体、胎儿、婴儿各系统影响度不容忽视。

本研究中规范治疗的 GDM 母亲(规范干预组), 胎儿室间隔、左室壁较未接受正规治疗的胎儿(常规干预组)增厚, 行规范治疗对心肌肥厚表现出部分控制作用。而随访至婴儿期, 两组室间隔、左室壁厚度与胎儿期间无明显变化, 提示在胎儿期呈现增厚的室壁在出生后未出现继续进展, 从数值中表现为, 渐表现出正常化趋势。该结果与 Weber 等^[3] 研究相似, 研究对象为 44 例 GDM 出现心肌肥厚胎儿, 随访 1 年后发现心肌肥厚恢复至正常水平。

本研究表明, GDM 孕妇的胎儿在出生后, 已经开始摆脱高血糖微环境。体内胰岛素水平向正常水平转变, 由于刺激心肌肥大因素的影响降低, 婴儿心室壁的厚度逐渐恢复正常, 因此 GDM 导致胎儿的心肌肥厚性改变可能是可逆性改变。相关报道认为^[4], GDM 婴儿在出生后左心室舒张末期长径及左室壁收缩末期厚度较正常婴儿较大, GDM 婴儿在出生 60~90 d 时心室解剖结构处于恢复期, 但距完全恢复仍有一段距离, 但其确切的恢复时间尚无研究定论, 有待继续研究及观察随访。

在 GDM 母体的高代谢、高胰岛素分泌状态下, 一方面胎儿常需相对性增加心室血流量来逐步补充胎儿生长及发育的供需缺口; 另一方面代谢增高致胎儿长期处于相对性缺氧及氧耗增加的情况, 从而产生血流在体内重新分布, 大部分血液常被机体代偿性分配至左心内以供应脑部的生长发育, 故左侧输出量比重率上升, 右/左心输出比值呈下降改变。

本研究表明, 常规干预组胎儿较规范干预组心室收缩血量增加, 左心上升更为显著; 右/左心输出量规范干预组为 1.42±0.32 及常规干预组为 1.20±0.21, 规范干预组较常规干预组呈现升高改变。在随访至婴儿时, 两组胎儿期收缩血量增加的情况得到缓解, 右/左心输出量规范干预组为 1.10±0.18, 常规干预组为 1.15±0.25, 两组间差异无统计学意义; 表明婴儿出生后开始摆脱血糖高的微环境, 代谢率恢复正常。据研究表明, GDM 母亲婴儿的右心收缩血量恢复较左心出现延迟情况,

尚需待继续观察查证。

本研究提示, 常规干预组胎儿心室舒张功能较差, 其左房缩短分数为 0.24±0.07; 规范干预组为 0.27±0.06, 表明常规干预组较规范干预组左室顺应性下降。在婴儿心室舒张功能改变中, 研究结论各异。Kozák-Bárány 等^[5] 报道 GDM 新生儿左、右室舒张功能较正常新生儿低, 也有研究提示两侧心室舒张功能间所存差异无可比性。本组研究表明两组婴儿期在二尖瓣 E/A、三尖瓣 E/A 比值差异无统计学意义, 但常规干预组胎儿左房缩短分数低于规范干预组, 提示常规干预组左室顺应性低, 使左室舒张功能下降, 该情况与本研究中左室壁厚度未恢复至正常水平的研究状况相对一致。

在反应心室整体功能的敏感指标中 Tei 指数已较多应用于临床。本研究中常规干预组胎儿期两侧心室 Tei 指数为: 左侧 0.48±0.13, 右侧 0.41±0.09; 规范干预组左侧 0.31±0.07, 右侧 0.28±0.07, 常规干预组均较规范干预组升高显著, 提示在高血糖的母体环境中胎儿的整体心室功能呈现降低。随访至婴儿期, 规范干预组、常规干预组两侧心室 Tei 指数均较各自胎儿期下降, 两组婴儿期差异比较时, $P > 0.05$, 这一结果提示 GDM 母亲的胎儿在婴儿期脱离高血糖的危险性因素, 整体心室功能恢复可; 由于 Tei 指数敏感性高, 其变化较舒张单一指标更早, 有研究报道^[6-9], 在 1~3 月龄 GDM 母亲行多普勒测量心室 Tei 指数, 结果显示受损整体心室功能持续到婴儿期。本组研究对双侧 Tei 指数间比较, 婴儿期两组均出现 Tei 指数中右侧小于左侧 Tei 指数, 其可能反映为婴儿早期的心脏功能中右侧较左侧整体心室功能成熟^[10]。

综上所述, 对 GDM 妇女行良好、全程、准确、规范干预, 婴儿心脏解剖结构及功能性指标可表现为较胎儿期更接近健康状态。

参考文献:

- [1] 储晨. 用脉冲多普勒 Tei 指数评价正常胎儿心功能价值探讨[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(5): 356-358.
- [2] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 159-162.
- [3] Weber HS, Botti JJ, Baylen BG. Sequential longitudinal evaluation of cardiac growth and ventricular diastolic filling in fetuses of well controlled diabetic mothers [J]. *Pediatr Cardiol*, 1994, 15(4): 184-189.
- [4] 吴伟晴, 吴本清, 宋海南. 糖尿病母亲婴儿的心功能研究[J]. 医学理论与实践, 2004, 17(6): 626-627.
- [5] Kozák-Bárány A, Jokinen E, Kero P, et al. Impaired leftventricular diastolic function in newborn(下转第 2046 页)

续表 1 CBX7 蛋白的表达与卵巢癌临床病理特征之间的关系

临床参数	CBX7 蛋白		χ^2	P
	阳性[n(%)]	阴性[n(%)]		
>45	7(28.0)	18(72.0)		
组织学分类				
上皮性	15(31.2)	33(68.8)	0.633	0.426
非上皮性	3(60.0)	2(40.0)		
分化程度				
高、中分化	16(45.7)	19(54.3)	4.901	0.027
低分化	2(11.1)	16(88.9)		
FIGO 分期				
I/II	31(73.81)	11(26.19)	4.465	0.033
III/IV	20(95.24)	1(4.76)		

3 讨 论

表观遗传学(epigenetic)是目前肿瘤研究领域的新热点^[7],主要包括 DNA 甲基化和组蛋白甲基化、乙酰化和磷酸化等。研究证实,表观遗传改变在恶性肿瘤中已是普遍现象,与肿瘤发生、发展关系密切^[2]。

CBX7 可以引起组蛋白 H3K9 三甲基转移酶 Suv39h2 的表达升高,从而引起组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸三甲基化^[3]。组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸三甲基化(H3K9me3)是一种稳定的细胞异染色质和表观遗传失活基因核小体组蛋白特征性标志物,为 DNA 甲基化的关键性启动环节之一,该环节的启动可沉默相关癌基因转录,抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡,进而抑制肿瘤的发生^[8]。近年来研究发现,CBX7 在甲状腺癌、膀胱癌和胰腺癌等多种肿瘤组织和细胞中低表达,CBX7 的缺失与肿瘤形成、生长、转移及预后密切相关,被认为是一种新的抑癌基因^[4-6]。但 CBX7 在卵巢癌中的表达及作用并无报道。

本研究采用免疫组织化学方法检测 CBX7 蛋白在卵巢组织中的表达。结果表明在卵巢良性、恶性肿瘤中 CBX7 的表达与正常卵巢组织相比明显降低,差异有统计学意义。且卵巢恶性组织中,不同临床分期、不同分化程度的组织中 CBX7 的表达亦存在差异,据本研究分析 III、IV 期卵巢癌中 CBX7 蛋白表达低于 I、II 期卵巢癌组织。低分化组肿瘤的 CBX7 蛋白表达低于高、中分化组。

卵巢肿瘤是女性生殖器官常见肿瘤,也是病死率最高的妇科恶性肿瘤,由于卵巢位置较深,发病早期症状不明显,发现时

多已是晚期。因此,卵巢癌发生、发展的研究具有重要意义。CBX7 基因是表观遗传学中的重要调控因子,是一种新的肿瘤候选基因,其在肿瘤的发生、发展及治疗中的作用正在被不断地发现。本研究发现 CBX7 蛋白在正常卵巢组织及卵巢癌组织中存在着差异,且与临床分期、组织分化相关,提示 CBX7 基因可能对卵巢肿瘤的诊断和治疗提供辅助参考价值,但其作用机制尚不清楚,仍有待进一步的研究。

参考文献:

- [1] Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2001, 51(1):15-36.
- [2] Balch C, Huang TH, Brown R. The epigenetics of ovarian cancer drug resistance and resensitization[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 191(5):1552-1572.
- [3] Li Q, Wang X, Lu Z, et al. Polycomb CBX7 directly controls trimethylation of histone H3 at lysine 9 at the p16 locus[J]. PLoS One, 2010, 5(10):e13732
- [4] Karamitopoulou E, Pallante P, Zlobec I, et al. Loss of the CBX7 protein expression correlates with a more aggressive phenotype in pancreatic cancer[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(8):1438-1444.
- [5] Hinz S, Kempkensteffen C, Christoph F, et al. Expression parameters of the polycomb group proteins BMI1, SUZ12, RING1 and CBX7 in urothelial carcinoma of the bladder and their prognostic relevance[J]. Tumour Biol, 2008, 29(5):323-329.
- [6] Pallante P, Federico A, Berlingieri MT. Loss of the CBX7 gene expression correlates with a highly malignant phenotype in thyroid cancer[J]. Cancer Res, 2008, 68(16):6770-6778.
- [7] Bird A. Perception of epigenetics[J]. Nature, 2007, 447(7143):396-398.
- [8] Yap KL, Li S, Muñoz-Cabello AM, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a[J]. Mol Cell, 2010, 38(5):662-674.

(收稿日期:2011-10-18 修回日期:2012-03-16)

(上接第 2044 页)

- infants of mothers with pregestational diabetes with good glycemic control[J]. Early Hum Dev, 2004, 77(1/2):13-22.
- [6] 江露,李红雨,周雪,等.妊娠期糖代谢异常新生儿早期血糖监测和低血糖防治[J]. 重庆医学, 2009, 38(18):2298-2299.
- [7] 耿蕾,肖小敏,潘观玉,等.妊娠期糖尿病患者孕中期至孕足月胰岛素抵抗变化的临床分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(14):1860-1862.

- [8] 陈正琼,成娅. 胎盘激素与妊娠期糖尿病[J]. 重庆医学, 2005, 34(1):58-60.
- [9] 陆永萍. 组织多普勒超声评价妊娠期糖尿病胎儿及婴儿心脏整体作功[J]. 中华超声影像学杂志, 2006, 15(10):751-754.
- [10] 孙江川,华媛媛,朱轶,等. 妊娠期糖尿病不同治疗时机对母婴预后的临床研究[J]. 重庆医学, 2008, 37(4):391-392.

(收稿日期:2011-10-09 修回日期:2012-03-06)