

· 临床研究 ·

孕期血脂参考值范围对妊娠糖尿病孕妇血脂评估的意义*

曹芳, 虞斌, 朱自强, 黄瑞萍, 史焱, 杨宇奇, 王秋伟[△]

(南京医科大学附属常州妇幼保健院生殖健康实验室 213003)

摘要:目的 以妊娠期血脂特异性参考区间作为判断依据,对妊娠期糖尿病(GDM)患者及其胎儿脐血的血脂状态进行更为科学地评估。方法 选取该院定期产前检查直至分娩的GDM患者81例设为GDM组,健康对照组86例,GDM患者胎儿脐血65例及健康孕妇胎儿脐血47例。采用全自动生化分析仪检测总胆固醇(CHOL)、三酰甘油(TRIG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、载脂蛋白A1(ApoA)、载脂蛋白B(ApoB)和脂蛋白(a)[LP(a)]含量。分别采用本研究组建立的正常妊娠特异性血脂参考区间(PSR)及正常非孕参考区间(NPR)对GDM患者血脂状态进行评估比较,并随访妊娠结局。结果 与健康对照组相比,GDM组ApoA、HDL、LDL显著降低($P < 0.05$);GDM脐血HDL、LDL、LP(a)显著降低($P < 0.05$)。以妊娠特异性参考区间作为判断标准,低水平HDL的GDM孕妇其子代新生儿体质量明显增高($P < 0.05$),高水平LDL的GDM子代出生体质量明显偏低($P < 0.05$),而用健康非孕参考区间评估无此发现。母体HDL与新生儿体质量无相关性($r = -0.190, P = 0.103$);母体LDH与新生儿体质量明显负相关($r = -0.252, P = 0.029$)。结论 本研究所建立的健康妊娠特异性血脂参考区间对GDM孕妇及其胎儿脐血的血脂状态的评估具有重要意义。

关键词:糖尿病;妊娠;血脂;参考值范围

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.21.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)21-2470-03

Significance of pregnancy lipid reference range on the assessment of lipid of gestational diabetes

Cao Fang, Yu Bin, Zhu Ziqiang, Huang Rui ping, Shi Ye, Yang Yuqi, Wang Qiurwei[△]

(Laboratory of Reproductive Health, Changzhou Women and Children Health Hospital

Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213000, China)

Abstract: Objective To assess lipid status of pregnant women with GDM based on the lipid reference intervals for pregnant women. Methods Maternal blood and venous cord blood samples were collected in 81 well-controlled GDM mothers and 86 control subjects. The total cholesterol (CHOL), trigalloyl glycerol (TRIG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), apolipoprotein A1 (ApoA), apolipoprotein B (ApoB) and lipoprotein (a) levels were measured by automatic biochemical analyzer. We used a normal pregnancy specific lipid reference interval (PSR) and normal non-pregnant reference intervals (NPR) respectively to assess the lipid status of pregnant women with GDM. Results Compared with normal control group, the Apo A, HDL and LDL levels in GDM group were significantly lower ($P < 0.05$). The HDL, LDL and Lp(a) levels of GDM cord blood were significantly lower ($P < 0.05$). The weight of offspring birth of GDM pregnant women with low level HDL was significantly higher ($P < 0.05$), and that of GDM pregnant women with high level LDL offspring birth weight was significantly lower ($P < 0.05$). Maternal HDL was not correlated with birth weight ($r = -0.190, P = 0.103$). Parent LDH and birth weight was negatively correlated ($r = -0.252, P = 0.029$). Conclusion The reference range of normal pregnancy-specific lipid we had established is more scientific for assessment of blood lipids.

Key words: diabetes; gestational; blood lipids; reference interval

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期间首次发现或发生的不同严重程度的糖耐量异常,其发病率在全球各地都呈升高趋势^[1]。大量研究已经证实,GDM孕妇血脂存在异常,并将对母婴预后造成远近期不良影响^[2-3]。因此,准确判断GDM孕妇血脂水平,对指导合理调节膳食,避免妊娠并发症发生具有积极的作用。为了对妊娠期血脂代谢异常相关疾病的诊治提供科学依据,作者首先建立了中国健康妊娠妇女不同孕期的血脂参考区间。本研究以此参考区间为依据,对GDM孕妇的血脂状态进行更为科学地评估,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2010年6月至2011年7月在本院定期产前检查直至分娩的GDM孕妇81例(GDM组),诊断标准:

孕24~28周行葡萄糖负荷试验(50g葡萄糖粉溶于200 mL水中5 min内喝完,1 h后测血糖),如果大于或等于7.8 mmol/L则进一步进行75 g糖耐量检查,若其中两项值超过正常即诊断为GDM。同时,选取同期糖耐量健康的健康孕妇86例为健康对照组。两组孕妇既往均无高血压、内分泌代谢性疾病及肝脏病史,无妊娠并发症等,两组孕妇的一般情况比较见表1。脐血:GDM组采取胎儿脐血65例,对照组采取胎儿脐血47例。

1.2 仪器试剂 采用HITACHI 7180全自动生化分析仪(日本),HDL、LDL试剂盒由,Wako公司提供;CHOL、TRIG、ApoA、ApoB、LP(a)试剂盒,由四川迈克公司提供。

1.3 方法 (1)标本收集:两组孕妇分娩前1周清晨空腹肘静脉采血3 mL;分娩时胎盘娩出后钳夹脐带两端,于正中脐静脉

表 1 两组临床资料比较(̄x±s)

组别	n	年龄(岁)	身高(m)	孕前体重质量(kg)	孕前体重质量指数(kg/m ²)	孕周(周)
GDM 组	81	29.68±4.39	161.05±4.60	57.27±9.63	22.01±3.46	38.78±1.00
对照组	86	28.06±3.34	161.25±4.08	53.43±6.68	20.52±2.25	39.02±1.16
t		2.660	-0.279	2.793	3.062	-1.456
P		0.009	0.781	0.005	0.002	0.147

表 2 两组母体血脂比较(̄x±s)

组别	n	CHOL ^a (mmol/L)	TRIG ^b (mmol/L)	HDL ^a (mmol/L)	LDL ^b (mmol/L)	ApoA ^{ab} (g/L)	ApoB ^b (g/L)	LP(a) ^{ab} (mg/dL)
GDM 组	81	6.84±2.04	4.28±2.73	1.88±0.45	2.81±0.92	2.14±0.40	1.58±0.45	19.13±17.84
对照组	86	7.24±1.29	3.73±1.09	2.07±0.49	3.08±0.77	2.42±0.41	1.54±0.37	18.38±16.90
t		0.974	1.659	-2.702	-1.985	-4.498	0.627	0.271
P		0.332	0.100	0.008	0.049	0.000	0.532	0.787

^a:母体血脂指标对数转化偏斜数据后进行统计分析;^b:脐血血脂指标对数转化偏斜数据后进行统计分析。

表 3 两组脐血血脂比较(̄x±s)

组别	n	CHOL ^a (mmol/L)	TRIG ^b (mmol/L)	HDL ^a (mmol/L)	LDL ^b (mmol/L)	ApoA ^{ab} (g/L)	ApoB ^b (g/L)	LP(a) ^{ab} (mg/dL)
GDM 脐血组	65	1.67±0.41	0.21±0.14	0.77±0.20	0.46±0.17	0.72±0.13	0.21±0.07	2.40±1.30
对照脐血组	47	1.83±0.41	0.24±0.11	0.89±0.23	0.53±0.19	0.73±0.14	0.21±0.08	2.96±1.24
t		-1.947	-2.383	-2.935	-2.270	-0.265	0.529	-2.541
P		0.054	0.019	0.004	0.025	0.792	0.598	0.012

^a:母体血脂指标对数转化偏斜数据后进行统计分析;^b:脐血血脂指标对数转化偏斜数据后进行统计分析。

采血 4 mL。血样采集后室温放置 30 min,3 000 r/min 离心 5 min,取上清液置于-80 ℃低温冰箱内保存备用。(2)检测方法:采用全自动生化分析仪检测总胆固醇(CHOL)、三酰甘油(TRIG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇 LDL、载脂蛋白 A1(ApoA)、载脂蛋白 B(ApoB)和脂蛋白(a)[LP(a)]含量。(3)孕妇血脂状态评估:分别采用本研究组建立的正常妊娠特异性血脂参考区间(PSR)及正常非孕参考区间(NPR)对 GDM 孕妇血脂状态进行评估比较^[4]。(4)妊娠随访:回顾住院病历记录孕产妇及新生儿相关资料,部分病例追加电话随访妊娠结局。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以 ̄x±s 表示。先采用 Skew ness/kurtosis 作正态性检验,非正态分布取自然对数转化为正态分布后再进行统计学处理。组间进行 Levene 检验,确认方差齐后,采用 t 检验;如果 t 检验 P<0.05,进一步使用单因素方差分析,对年龄,孕前体重质量与孕前体重质量指数(BMI)的干扰进行校正,相关分析采用 Pear-

son 相关性分析。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GDM 组母体血脂状态 GDM 组存在血脂代谢异常,突出表现为脂蛋白异常改变,包括 ApoA、HDL、LDL 的显著降低,与对照组比较差异有统计学意义(P<0.05);而其他血脂指标 CHOL、TRIG、ApoB 和 LP(a)两组间均未发现明显变化,差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。

2.2 GDM 组脐血血脂状态 GDM 组脐血中存在多项血脂指标异常改变,其中 HDL、LDL、LP(a)显著降低,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

2.3 GDM 组母体血脂评估及与母婴预后的关系 GDM 组血脂异常及与母婴预后关系,见表 4。以妊娠特异性参考区间作为判断标准,低水平 HDL 的 GDM 孕妇其子代新生儿体质量明显增高,差异有统计学意义(P<0.05),高水平 LDL 的 GDM 子代出生体质量明显偏低,差异有统计学意义(P<0.05),而用健康非孕参考区间评估无此发现。

表 4 两种参考区间评估 GDM 组血脂状态比较(̄x±s)

项目	区间范围	n	新生儿体质量(g)	孕期增质量(kg)	
Apo A	PSR(1.68~3.27)	<1.68	8	3 225.0±862.4	13.75±5.93
		1.68~3.27	73	3 620.5±463.7	14.88±5.78
		>3.27	0		
t	-	-	-1.277	-0.523	
P	-	-	0.240	0.603	
NPR(1.19~2.24)	NPR(1.19~2.24)	<1.19	0	-	-
		1.19~2.24	54	3 581.8±603.8	13.64±4.77
		>2.24	27	3 599.0±404.7	16.44±6.76

-:表示此项无数据。

续表 4 两种参考区间评估 GDM 组血脂状态比较($\bar{x} \pm s$)

项目		区间范围	<i>n</i>	新生儿体质量(g)	孕期增质量(kg)
HDL	<i>t</i>	—	—	-0.137	-2.071
	<i>P</i>	—	—	0.892	0.042
	PSR(1.33~3.16)	<1.33	4	4 185.0±596.9	16.00±6.26
		1.33~3.16	76	3 542.8±513.3	14.47±5.75
		>3.16	1	4 020	17.5
	<i>t</i>	—	—	2.416	0.512
	<i>P</i>	—	—	0.018	0.610
	NPR(0.99~2.37)	<0.99	0	—	—
		0.99~2.37	72	3 583.9±546.3	16.77±5.85
		>2.37	9	3 580.0±448.3	13.31±4.55
<i>t</i>	—	—	0.020	0.676	
<i>P</i>	—	—	0.984	0.501	
LDL	PSR(0.88~2.44)	<0.88	0	—	—
		0.88~2.44	27	3 799.6±610.3	15.70±6.24
		>2.44	54	3 461.8±446.0	13.94±5.34
	<i>t</i>	—	—	2.523	1.270
	<i>P</i>	—	—	0.016	0.208
	NPR(0.50~1.62)	<0.50	0	—	—
		0.50~1.62	5	3 652.0±382.5	20.60±6.43
		>1.62	76	3 578.5±543.7	14.16±5.45
	<i>t</i>	—	—	0.296	2.523
	<i>P</i>	—	—	0.768	0.014

—:表示此项无数据。

2.4 母体 HDL、LDH 与新生儿体质量的相关性 母体 HDL 与新生儿体质量无相关性($r = -0.190, P = 0.103$);母体 LDH 与新生儿体质量明显负相关($r = -0.252, P = 0.029$)。

3 讨 论

大量研究已经证实,GDM 患者血脂存在异常,并将对母婴预后造成近远期不良影响^[5-6]。本研究中,81 例 GDM 患者 CHOL、TRIG、ApoB、LP(a)均和健康孕妇没有差异,血脂代谢紊乱主要为脂蛋白的异常改变,包括 HDL、LDL、ApoA 显著地降低。本研究结果与以往研究结果不符,作者认为原因主要是由于孕期膳食调理。膳食控制可引起血脂水平的变化。有研究发现,低脂膳食可明显降低高血压人群血清 TRIG、CHOL、LDL 的水平,而保持血清 HDL 水平,从而达到降低血压的目的^[7]。本研究 GDM 患者在诊断为 GDM 后均进行了及时的膳食指导,至晚孕期血糖均已控制在正常水平,孕期体质量增重也得到了良好的控制。因此,GDM 患者大多血脂指标均维持在正常状态,仅脂蛋白家族中 ApoA、HDL、LDL 异常降低。在随后的孕期随访中发现,低水平 HDL 的 GDM 患者其子代新生儿体质量明显增高($P < 0.05$),而高水平 LDL 的 GDM 患者子代新生儿体质量明显偏低。据此,作者推断,在 GDM 孕妇患者孕期保健中,仅监测其血糖、CHOL、TRIG 远远不够,可能 HDL、LDL 作为监测的指标更有意义。但本研究样本量较少,尚需进一步积累临床数据。

虽然,GDM 患者大多血脂指标均已控制在正常水平,但由于脂蛋白的异常表达,仍引起子代脐血中多项血脂指标的异常变化,主要表现为 HDL、LDL、LP(a)显著降低。母-胎界面脂代谢的调节机制尚不完全清楚。大多学者认为,脐血基本代表了新生儿自身血液,大多脂类不能直接通过胎盘,而是先在胎盘屏障分解,进入胎儿体内后再重新合成^[8-9]。Monika 等^[10]最新研究成果证实,GDM 可引起胎儿 HDL 的改变,这是因为人体胎盘表达的磷脂转移蛋白(PLTP)对于 HDL 重新合成十分重要。胎儿体内 PLTP 常呈高活性状态,并远高于母

体。由于 GDM 患者胎盘 PLTP 表达有所上调,而引起 GDM 母胎 PLTP 活性差异性减少,从而可能会影响到 HDL 的重新合成,限制了母体-胎儿间胆固醇的转化。同时,脂蛋白脂酶的脂解功能使 TRIG 转变为小分子脂肪酸,促进 HDL 的合成。一些前瞻性研究发现,不良妊娠母胎界面存在 LPL 的低表达,可引起其脂解功能降低,导致脂肪代谢紊乱^[11]。因此,作者认为,GDM 母胎界面脂代谢相关物质的异常表达,会影响母体脂类在胎盘屏障的降解和胎儿体内的重新合成,从而影响新生儿脂肪代谢,但这值得更深入地研究证实。

综上所述,准确判断 GDM 患者血脂水平,对指导合理调节膳食,避免妊娠并发症发生具有积极的作用。为此,作者首先建立了中国健康妊娠妇女不同孕期的血脂参考区间,并据此对 GDM 患者的血脂状态进行更为科学地评估。本研究发现,以妊娠特异性参考区间作为判断标准,可以准确发现低水平 HDL、高水平 LDL 与 GDM 孕女子代新生儿体质量的相关性,而用健康非孕参考区间评估无此发现。据此认为,作者所建立的参考区间具有一定的临床价值,作者将进一步深入研究,以探讨该参考区间的优势。

参考文献:

- [1] Prasad H, Ryan DA, Celzo MF, et al. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications[J]. Postgrad Med, 2012, 124(1): 21-30.
- [2] Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes—a systematic review of the World Health Organization(WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups(IADPSG) diagnostic criteria[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2012, 12: 23.
- [3] Girgis CM, Gunton JE, Cheung NW. The influence of ethnicity on the development of type 2 diabetes(下转第 2475 页)

疾病、遗传均可影响药物治疗效果。

吸烟影响治疗效果的主要原因为吸烟患者中精神分裂症的发生率较高,同时研究发现吸烟行为可影响精神症状^[10];饮酒可加重患者的认知障碍,而酒精依赖性精神分裂症患者所占比例也上升^[11];此外,发病类型、首次发病、病程表明精神分裂症本身的严重程度,也是影响治疗效果的重要方面,如“总分减分率<50%”的部分患者的病程长于“≥50%”,发病类型中“偏执型”和首次发病“否”的人数多于“≥50%”。因此提示在治疗精神分裂症时,应督促其养成健康的生活习惯,同时根据其病情采用一代或二代抗精神病药物,如 Leucht 等^[9]指出二代抗精神病药物的效果优于一代药物,但不同二代药物之间的镇静作用不同,因此需根据患者的具体情况用药。

精神分裂症状具有遗传异质性,先进的基因筛查技术和分子生物学促进了与该精神疾病有关的特定遗传基因的发现,并认为可通过基因筛查来诊断和预测预后^[12],如民族、nAChR 及 DISC1 等,主要原因是不同基因多态性基因型对药效的发挥及耐受均不同^[13],而 nAChR 和 DISC1 是影响精神分裂症的重要基因^[6-7]。因此需加强精神分裂症患者的基因筛查。

综上所述,抗精神病药物可改善精神分裂症的症状,同时影响治疗效果的因素较多,应根据患者的基线资料制定相应的方案。

参考文献:

- [1] Balhara YP, Verma R. Schizophrenia and suicide[J]. East Asian Arch Psychiatry, 2012, 22(3):126-133.
 - [2] Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, et al. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2013, 207(1/2):25-32.
 - [3] Dubertret C, Bardel C, Ramoz N, et al. A genetic schizophrenia-susceptibility region located between the ANKK1 and DRD2 genes [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 16, 34(3):492-499.
- (上接第 2472 页)
- mellitus in women with gestational diabetes: a prospective study and review of the literature[J]. ISRN Endocrinol, 2012, 2012;341638.
- [4] Oostdam N, van Poppel MN, Wouters MG, et al. Interventions for preventing gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. J Womens Health (Larchmt), 2011, 20(10):1551-1563.
 - [5] 杨燕. 妊娠期糖尿病患者血糖及血脂水平与新生儿体质量关系[J]. 武汉大学学报:医学版, 2011, 32(5):665-667.
 - [6] Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers[J]. Diabetes Care, 2007, 30 (Suppl 2):S169-S174.
 - [7] 陈家儒, 林德洪. 健康教育对高血压人群膳食及血脂的影响[J]. 现代预防医学, 2011, 38(18):3716-3718
 - [8] Pardi G, Cetin I. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries[J]. Am J Obstet Gynecol,

- [4] 曹国兴, 谢国建. 帕利哌酮缓释片与国产奥氮平治疗精神分裂症的疗效及安全性观察[J]. 重庆医学, 2011, 40 (17):1695-1696, 1758.
- [5] 张鸿燕, 李华芳, 王刚, 等. 帕利哌酮缓释片治疗急性精神分裂症疗效及安全性的对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2009, 42(3):153-157.
- [6] Araud T, Graw S, Berger R, et al. The chimeric gene CHRFAM7A, a partial duplication of the CHRNA7 gene, is a dominant negative regulator of $\alpha 7$ nAChR function[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 82(8):904-914.
- [7] 孙伟, 闫俊, 王力芳, 等. 精神分裂症断裂基因 1(DISC1) 多态性与精神分裂症的关联研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2009, 23(8):590-594.
- [8] 岳英, 周卉, 冷晓赟, 等. 奎硫平和阿立哌唑对精神分裂症患者睡眠质量的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20 (1):7-10.
- [9] Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis[J]. Lancet, 2009, 373(9657):31-41.
- [10] 陈大春, 张向阳, 李艳丽, 等. 首发精神分裂症患者吸烟与精神症状特点及认知功能的关系[J]. 中国心理卫生杂志, 2009, 23(1):1-4, 9.
- [11] 陈怡华, 陈冰容, 张文蔚, 等. 酒依赖伴发精神分裂症的临床特征对照研究系[J]. 四川精神卫生, 2009, 22(1):30-32.
- [12] Costain G, Bassett AS. Clinical applications of schizophrenia genetics: genetic diagnosis, risk, and counseling in the molecular era[J]. Appl Clin Genet, 2012, 5:1-18.
- [13] 袁宏伟, 袁国桢, 赵幸福, 等. 基因多态性与抗精神病药物疗效的关联性[J]. 精神医学杂志, 2009, 22(2):150-152.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-03-21)

2006, 194(4):1088-1099.

- [9] Magnusson AL, Waterman IJ, Wennergren M, et al. Triglyceride hydrolase lipase activities and expression of fatty acid binding proteins in the human placental pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(9):4607-4614.
- [10] Monika S, Christian W, Ingrid L, et al. Phospholipid transfer protein in the placental endothelium is affected by gestational diabetes mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2):437-445.
- [11] 程淑清, 黄亚娟, 范琦慧. 重度子痫前期产妇血清和胎盘组织中脂蛋白脂酶的表达及意义[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(2):131-134.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-03-21)