

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.16.029

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200610.1819.004.html\(2020-06-11\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200610.1819.004.html(2020-06-11))

## 妊娠期糖尿病孕妇骨代谢标志物的变化研究

刘 海,王 静,于 凡,钟永林<sup>△</sup>

(四川大学华西第二医院检验科/出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室,成都 610041)

**[摘要]** **目的** 探讨妊娠期糖尿病(GDM)孕妇骨代谢标志物的变化特征。**方法** 选取该院行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)确诊为 GDM 的 95 例孕妇作为 GDM 组,同时选取 OGTT 正常的 44 例健康孕妇作为对照组,分别检测两组骨代谢标志物并进行比较。**结果** GDM 组  $\beta$ -胶原特殊序列( $\beta$ -CTX)水平明显高于对照组 [(310.00±117.40)pg/mL vs. (289.90±142.00)pg/mL], 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。GDM 组 I 型前胶原氨基 N 端肽(P I NP)水平 [(44.68±29.48)ng/mL vs. (55.06±35.70)ng/mL] 和 N-端骨钙素(N-MID)水平 [(9.87±3.62)ng/mL vs. (10.13±4.60)ng/mL] 与对照组比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论** GDM 孕妇易发骨质疏松,应持续监测骨代谢标志物。

**[关键词]** 糖尿病,妊娠;骨疾病,代谢性;生物标记; $\beta$ -胶原特殊序列;I 型前胶原氨基 N 端肽;N-端骨钙素

**[中图法分类号]** R446.11+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)16-2737-03

## Study on the variation characteristics of bone turnover markers in gestational diabetes mellitus

LIU Hai, WANG Jing, YU Fan, ZHONG Yonglin<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, West China Second Hospital, Sichuan University / Key Laboratory of Birth Defects and Related Gynecological Diseases, Ministry of Education, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the characteristics of bone metabolism markers in gestational diabetes patients. **Methods** A total of 95 pregnant women diagnosed with GDM by the oral glucose tolerance test (OGTT) were selected as the GDM group, and 44 healthy pregnant women with normal OGTT were selected as the control group. The levels of bone metabolism markers in the two groups were detected and compared. **Results** The level of  $\beta$ -collagen special sequence ( $\beta$ -CTX) in the GDM group was significantly higher than that in the control group [(310.00±117.40)pg/mL vs. (289.90±142.00)pg/mL], the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, there was no statistically significant difference in the levels of procollagen type I N-terminal propeptide [P I NP, (44.68±29.48)ng/mL vs. (55.06±35.70)ng/mL] and N-terminal osteocalcin [N-MID, (9.87±3.62)ng/mL vs. (10.13±4.60)ng/mL] in the GDM group ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Pregnant women with GDM are prone to osteoporosis, and bone metabolism markers should be continuously monitored.

**[Key words]** diabetes, gestational; bone diseases, metabolic; biomarkers;  $\beta$ -CTX; P I NP; N-MID

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是产科比较常见的疾病,通常是指怀孕前未患糖尿病,在妊娠期首次发现或发生的糖代谢异常,在确定妊娠后,若发现有各种程度的糖耐量减低或明显的糖尿病症状,无论是否需用胰岛素治疗,也无论分娩后是否持续,均可认为是 GDM<sup>[1]</sup>。临床上, GDM

属高危妊娠,严重危害母婴健康。在特定人群、种族、民族中, GDM 的发病率与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发病率呈正比。据估计,约有 70% 的 GDM 孕妇将在产后 22~28 年内发展成为糖尿病,其后代发生生产伤、新生儿代谢异常的风险明显增加<sup>[2]</sup>。

骨骼被认为是一个动态的结缔组织,时刻进行着骨吸收和骨形成的代谢耦联,即骨转换,在这一过程中产生的一些代谢产物,称作骨代谢标志物。 $\beta$ -胶原特殊序列( $\beta$ -collagen special sequence, $\beta$ -CTX)含有 I 型胶原分子间交联物的重要区段和近似交联物的残基,是反映骨吸收的敏感指标。I 型前胶原氨基 N 端肽(procollagen type I N-terminal propeptide,PI NP)由活化的成骨细胞表达和释放,是反映骨形成的敏感指标。N-端骨钙素(N-terminal osteocalcin,N-MID)由成骨细胞产生,是反映骨转换的敏感指标。目前骨代谢与糖代谢之间联系的研究已然成为热门,PARRY 等<sup>[3]</sup>研究表明小鼠未羧化的骨钙素减少胰岛素刺激的葡萄糖摄取。另有研究指出,绝经后的 T2DM 女性患者的糖代谢与骨代谢之间存在相关性,而患有 GDM 的孕妇由于自身的特殊研究发现生理特点,可能与骨代谢也存在某种相关性<sup>[4]</sup>;而国内研究发现患有 GDM 的孕妇产后骨质疏松的发生率处于较高水平<sup>[5]</sup>。因此,本文通过对 GDM 孕妇骨代谢标志物变化特点进行研究,分析 GDM 孕妇骨代谢特征,进一步发现和预测孕妇骨量变化,为维护母婴健康和改善母婴生活质量提供依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 6—8 月本院收治的 95 例 GDM 孕妇作为 GDM 组。纳入标准:(1)本院建档;(2)孕 24~28 周;(3)行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)确诊为 GDM,诊断标准基于 2018 年 GDM 诊断指南,即 75 g OGTT 空腹、餐后 1 h、2 h 血糖浓度分别大于或等于 5.1、10.0、8.5 mmol/L,三者至少满足其一<sup>[6]</sup>。排除标准:(1)妊娠前已确诊糖尿病;(2)长期卧床史,服用糖皮质激素、维生素 D3、钙剂等影响骨代谢的药物;(3)双胎或多胎妊娠;(4)有特殊的饮食习惯和糖尿病骨代谢等相关疾病史。选取同一时期本院建档的相同孕周段行 OGTT 结果正常的 44 例健康孕妇作为对照组。本研究经医院医学伦理委员会批准,参与研究者均知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 方法

记录年龄、孕周、身高、体重等相关基础信息,并于 24~28 孕周清晨空腹 8 h 后采用含有分离胶的血清管抽取 4 mL 静脉血,并做好相应标记,3 500 r/min 离心 10 min 分离血清后,于-70 °C 的冰箱保存。待全部标本收集完成,使用 CobasE411 型全自动免疫分析仪利用电化学发光分析的原理测定骨代谢标志物血清  $\beta$ -CTX、PI NP 和 N-MID,实验试剂盒为各仪器配套试剂。实验全程按照仪器标准操作程序进行,

质控在控。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 15.0 软件进行数据分析,计数资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *U* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的基本情况

两组空腹、餐后 1、2 h 血糖比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余各项基本情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组基本情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	GDM 组( $n=95$ )	对照组( $n=44$ )	Z	P
孕周(周)	24.15±2.78	24.84±1.71	-0.095	0.924
年龄(岁)	32.43±4.45	31.24±4.51	-1.474	0.130
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.08±2.99	25.97±2.35	-0.488	0.821
新生儿体重(kg)	3.20±0.45	3.29±0.37	0.073	0.248
空腹血糖(mmol/L)	4.75±0.73	4.31±0.23	7.432	0.008
餐后 1 h(mmol/L)	10.16±1.55	7.20±1.38	4.470	0.004
餐后 2 h(mmol/L)	9.20±1.85	6.42±0.93	5.997	0.003

### 2.2 两组骨代谢标志物水平比较

GDM 组  $\beta$ -CTX 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而两组 PI NP 和 N-MID 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组骨代谢标志物水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	GDM 组( $n=95$ )	对照组( $n=44$ )	Z	P
$\beta$ -CTX(pg/mL)	310.00±117.40	289.90±142.00	-2.335	0.020
PI NP(ng/mL)	44.68±29.48	55.06±35.70	-0.254	0.800
N-MID(ng/mL)	9.87±3.62	10.13±4.60	-0.919	0.358

## 3 讨论

大量研究显示,骨骼不仅作为结构支架,也作为内分泌器官来调控代谢过程,它与人体能量代谢、糖代谢和脂代谢均有着密切的关系。近几年国内外的研究热点倾向于对骨代谢与糖代谢之间相互作用的讨论<sup>[7]</sup>,但这些研究大多局限在患有二型糖尿病的男性或绝经后女性。故本研究选取 GDM 孕妇作为糖代谢异常的特殊群体,比较这类人群与糖耐量正常孕妇骨代谢标志物水平的差异。

血清骨代谢标志物作为一种微创检查,具有灵敏度高、特异性强、稳定性好的优点,较骨密度更早地反映了骨量的变化,且相对价廉,操作方便,已逐渐在临床许多领域得到推广应用。特别是考虑到孕期的特殊性,血清骨标志物相对于骨密度的检测更为安全便捷。 $\beta$ -CTX 和 PI NP 是国际骨质疏松协会和国际

临床化学与实验室医学联盟建议使用的作为临床研究的骨代谢标志物<sup>[8]</sup>。β-CTX 含有特异性多肽,作为进一步胶原分解产物,可反映体内破骨细胞的功能;而 P I NP 作为胶原合成的代谢产物,可反映成骨细胞功能,二者较传统指标,如钙、磷、碱性磷酸酶、25-羟维生素 D<sub>3</sub> 等有更高的灵敏度和特异度。研究发现,GDM 组 β-CTX 水平高于对照组( $P < 0.05$ ),但两组 P I NP 水平无差异( $P > 0.05$ ),说明骨吸收代谢水平明显增高,骨合成代谢水平不受影响,GDM 孕妇骨质破坏增加,易发骨质疏松。李丹等<sup>[9]</sup>研究表明 GDM 孕妇糖耐量受损时可能伴有骨吸收代谢水平升高,这与本研究结果一致。

一直以来,糖尿病患者都被观察到平衡能力受损,肌肉力量差及体能测试能力低下。美国糖尿病协会/欧洲糖尿病研究协会(ADA/EASD)<sup>[10]</sup>的最新指南指出,改变生活方式是糖尿病患者的一线治疗方法。对于 GDM 孕妇而言,运动疗法可降低妊娠期胰岛素抵抗,是 GDM 的综合治疗措施之一<sup>[11]</sup>,且运动对于防止骨质流失和防止骨吸收的增加也至关重要<sup>[12]</sup>。因此,当临床发现 GDM 孕妇 β-CTX 水平异常时更应反复叮嘱患者加强运动的重要性。此外,临床应用药物控制血糖时需特别注意,有报道指出接受胰岛素治疗的患者跌倒风险会增加<sup>[13]</sup>,这与应用磺脲类药物相关的降血糖事件的发生率较高有关<sup>[14]</sup>,因此对于有骨质疏松风险的患者应尽量避免使用该类药物。另有报道指出,胰岛素有利于破骨细胞促进骨基质的酸化和吸收<sup>[15]</sup>,即胰岛素抵抗状态可以刺激破骨细胞的分解代谢,GDM 孕妇与其他糖尿病患者相比具有鲜明的特殊性,其对葡萄糖的不耐受主要与体内抗胰岛素类物质增加有关,部分孕妇可自愈,因此 GDM 孕妇应在产后定期随访,继续监测骨代谢标志物,以确定是否继续补钙。

骨钙素是成熟成骨细胞分泌的一种非胶原骨基质蛋白,它维持正常的骨矿化,抑制异常羟基磷灰石结晶形成,而 N-MID 是骨钙素在血清中主要存在形式,在外周血中较稳定,其水平高低可灵敏地反映各种骨代谢紊乱中的骨转换率。有报道指出,T2DM 患者血清骨钙素与糖代谢有密切联系<sup>[16]</sup>,而本研究两组并无密切联系,其可能原因为样本量较少,不足以反映血清骨钙素的真实情况,还需要扩大样本量进一步研究。此外,研究对象所处的地域、运动及营养情况对 N-MID 的检测影响较大<sup>[17]</sup>,有必要在后续的研究中控制可变因素,逐步深入。最后,本研究中两组孕妇娩出的新生儿体重比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),考虑是因为临床进行干预之后的分娩结果所致。

综上所述,GDM 孕妇的骨代谢是个复杂的过程,而涉及骨代谢标志物与糖代谢关系的研究还在不断探索中。本研究结果支持骨代谢与糖代谢之间存在相关性,患有 GDM 的孕妇骨代谢特征主要表现在骨吸收代谢的升高,尚未发现 P I NP 和 N-MID 与糖耐量正常的孕妇间有差异。尽管本研究目前尚未证实完善血糖控制对妊娠结局或分娩后骨折风险的直接效应,但血糖的严格控制和骨代谢标志物的监测对保障 GDM 孕妇的健康仍具有极其重要的作用。

## 参考文献

- [1] 王昊,漆洪波.美国妇产科医师学会“妊娠期糖尿病指南(2017)”要点解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(1):62-66.
- [2] 闫秋风.妊娠期糖尿病对妊娠结局的影响及防治探讨[J].中国医药指南,2012,10(6):79-80.
- [3] PARRY H A, RIVERA M E, VAUGHAN R A, et al. Uncarboxylated osteocalcin decreases insulin-stimulated glucose uptake without affecting insulin signaling and regulators of mitochondrial biogenesis in myotubes[J]. J Physiol Biochem, 2020, 76(1): 169-178.
- [4] 史蕾,庞东岳,张弘弘,等.老年女性 2 型糖尿病患者骨代谢标志物变化研究[J].实用老年医学, 2012, 2(2): 124-126, 130.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [6] Diabetes Care Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes[J]. Diabetes Care, 2018, 41(1): S13-S27.
- [7] 安秀丽,鲍晓雪,李玉坤,等.糖尿病与骨健康关系研究进展[J].河北医科大学学报, 2017, 38(12): 1475-1480.
- [8] VASIKARAN S, EASTELL R. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(2): 391-420.
- [9] 李丹,田路,刘春雷,等.妊娠糖尿病患者骨钙素和 β-胶原特殊序列水平分析[J].标记免疫分析与临床, 2015, 22(1): 10-11.
- [10] INZUCCHI S E, BERGENSTAL R M, BUSE J B, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patientcen-(下转第 2743 页)

## 参考文献

- [1] 余琳,胡可佳,杨慧霞. 2008—2014 年凶险型前置胎盘的回顾性临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2016,51(3):169-173.
- [2] 王光彬. MRI 在凶险性前置胎盘诊断中的价值[J]. 山东大学学报:医学版, 2016,54(9):7-9.
- [3] 赵先兰,王宁. 凶险性前置胎盘 48 例临床分析[J]. 郑州大学学报:医学版, 2013,48(4):566-568.
- [4] 蒋瑜,杨太珠,罗红,等. 超声与 MRI 产前诊断凶险性前置胎盘的临床意义[J]. 中国超声医学杂志, 2016,32(4):349-351.
- [5] AITKEN K, ALLEN L, PANTAZI S, et al. MRI significantly improves disease staging to direct surgical planning for abnormal invasive placentation: a single centre experience [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2016,38(3):246-251.
- [6] 宋亭,陈永露. MRI 在产前诊断胎盘植入的应用价值[J/CD]. 中华产科急救电子杂志, 2014,3(1):8-12.
- [7] 梁旭,陈荟竹,宁刚,等. 产前 MRI 在胎盘植入中的诊断价值[J]. 放射学实践, 2016,31(2):163-166.
- [8] 刘炳光,曹满瑞,张方璟,等. 比较快速自旋回波序列和平衡式快速场回波序列对胎盘植入征象的显示效能[J]. 中国医学影像技术, 2013,29(2):302-305.
- [9] 张方璟,曹满瑞,刘炳光,等. 磁共振对植入型凶险性前置胎盘的诊断价值[J]. 实用放射学杂志, 2015,31(5):797-801.
- [10] 陈凤英,张大伟,刘正平,等. 凶险型前置胎盘伴胎盘植入的产前 MRI 平扫影像学表现及诊断价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016,27(5):359-362.
- [11] 张艳,袁军,黄明刚. 凶险性前置胎盘的 MRI 诊断[J]. 实用放射学杂志, 2014,30(7):1161-1164.
- [12] 韦红霞. 46 例凶险性前置胎盘患者临床诊治分析[J]. 中外医学研究, 2017,15(7):142-143.
- [13] 宋春娟,郭晨燕. 超声磁共振联合诊断胎盘植入[J]. 影像研究与医学应用, 2020,4(1):136-137.
- [14] 郑小丽,徐坚明,杨敏洁. 孕晚期胎盘植入的诊断及分型[J]. 放射学实践, 2015,30(3):264-268.
- [15] 陈凤英,张大伟,刘正平,等. 凶险型前置胎盘伴胎盘植入的产前 MRI 平扫影像学表现及诊断价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016,27(5):359-362.
- (收稿日期:2020-01-18 修回日期:2020-04-21)
- (上接第 2739 页)
- tered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. Diabetes Care, 2015,38(1):140-149.
- [11] 杨慧霞,徐先明,王子莲,等. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 糖尿病天地(临床), 2014,11:489-498.
- [12] SHAH K, ARMAMENTO-VILLAREAL R, PARIMI N, et al. Exercise training in obese older adults prevents increase in bone turnover and attenuates decrease in hip bone mineral density induced by weight loss despite decline in bone-active hormones[J]. J Bone Miner Res, 2011,26(12):2851-2859.
- [13] YANG Y, HU X, ZHANG Q, et al. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Age Ageing, 2016,45(6):761-767.
- [14] DEL PRATO S, CAMISASCA R, WILSON C, et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study [J]. Diabetes Obes Metab, 2014,16(12):1239-1246.
- [15] FERRON M, WEI J, YOSHIZAWA T, et al. Znsulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism [J]. Cell, 2010,142(2):296-308.
- [16] JIE W, YAN D D. Association of bone turnover markers with glucose metabolism in Chinese population [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017,38(12):1-7.
- [17] KANAZAWA I. Interaction between bone and glucose metabolism [J]. Endocr J, 2017,64(11):1043-1053.
- (收稿日期:2020-02-03 修回日期:2020-05-12)