

# 妊娠期糖尿病血清 NO、ET-1 水平的变化及与脐血流阻力的关系

李霞<sup>1,2</sup>, 刘晓梅<sup>2</sup>, 王欣<sup>2</sup>, 丁虹娟<sup>2\*</sup>, 史爱武<sup>3\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第四临床医学院, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京医科大学附属南京妇幼保健院产科, <sup>3</sup>重症监护病房, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:测定妊娠期糖尿病患者血清一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)水平的变化,并探讨其与脐血流阻力的关系。方法:连续收集 2012 年 1 月~10 月在南京医科大学附属南京妇幼保健院进行产前糖尿病筛查阳性和住院待产的 45 例妊娠期糖尿病妇女作为病例组,同期选择 43 例正常妊娠妇女作为对照组,在分娩前 1 周测定脐动脉血流阻力指数(S/D)值,孕妇住院待产时采集静脉血。分别采用硝酸还原酶法和 ELISA 法测定血清 NO、ET-1 含量。结果:①与对照组相比,病例组的 ET-1 含量明显升高( $P < 0.05$ ),NO 含量明显降低( $P < 0.05$ ),S/D 值增加( $P < 0.05$ ),病例组孕妇静脉血 NO 含量和 S/D 呈负相关( $r = -0.596, P < 0.05$ ),而 ET-1 含量和 S/D 值呈正相关( $r = 0.610, P < 0.05$ )。②病例组胎儿宫内缺氧、巨大儿、早产、羊水过多、妊娠期高血压的发生率和剖宫产率均高于对照组。结论:妊娠期糖尿病患者血清 NO 水平下降,ET-1 水平增加,引起子宫-胎盘血流阻力的增加,可能是导致妊娠期糖尿病患者不良妊娠的一个重要因素。

**[关键词]** 妊娠期糖尿病;一氧化氮;内皮素-1

**[中图分类号]** R714.256

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)05-658-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20130519

## Changes of serum nitric oxide and endothelin-1 concentrations and its relationship with umbilical arteries blood flow velocity in pregnant women with gestational diabetes mellitus

Li Xia<sup>1,2</sup>, Liu Xiaomei<sup>2</sup>, Wang Xin<sup>2</sup>, Ding Hongjuan<sup>2\*</sup>, Shi Aiwu<sup>3\*</sup>

(<sup>1</sup>Forth Medical School of NJMU, Nanjing 210029; <sup>2</sup>Department of Maternity, <sup>3</sup>Department of MICU, Nanjing Maternity and Children Health Care Hospital, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:**To investigate the changes of serum nitric oxide(NO) and endothelin-1(ET-1) concentrations and their relationship with umbilical arteries blood flow velocities in gestational diabetes mellitus (GDM) women. **Methods:**A total of 45 pregnant women with GDM were collected as the GDM group, and 43 normal pregnant (NP) women were selected as the control group. They were awaiting delivery during January to October in 2012. All of them underwent antepartum glucose tolerance test in their prenatal examination. Ultrasonic testing of cord blood flow parameters (S/D) were measured for the GDM group and control group at one week before delivery. Venous blood samples were collected from all the subjects when they were awaiting delivery in hospital. Venous blood NO and ET-1 levels were detected by nitrate reductase and ELISA, respectively. **Results:**Compared with the control group, venous blood NO levels decreased and ET-1 levels and S/D increased significantly ( $P < 0.05$ ) in the GDM group ( $P < 0.05$ ). NO level was negative ( $r = -0.596, P < 0.05$ ) and ET-1 level was positive ( $r = 0.610, P < 0.05$ ) related with S/D value in the GDM group. The incidence of adverse pregnancy in the GDM group was higher than the control group. **Conclusion:**The decrease of NO and the increase of ET-1 content lead to the increase of blood flow resistance of the fetal-placental, which may be an important factor leading to adverse pregnancy in patients with GDM.

**[Key words]** gestational diabetes mellitus; nitric oxide; endothelin-1

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(5): 658-661]

**[基金项目]** 江苏省妇幼保健科研课题;南京市医学科技发展项目(YKK09086)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: njdinghj@hotmail.com; shiaiwu888@163.com

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指妊娠期首次发现或发生的糖代谢异常, 是一种常见的妊娠并发症, 可引起孕产妇和围产儿并发症、以及围生儿死亡率增加, 其发病率 (1%~14%) 因采用的诊断标准不同而各国报道不一<sup>[1]</sup>, 中国为 1%~5%, 近年有明显增高趋势<sup>[2]</sup>, 其病因及发病机制尚未完全阐明。大量研究报道糖尿病患者血浆一氧化氮 (nitric oxide, NO) 及内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 水平异常, 引起血管损伤和血管舒缩功能调节异常<sup>[3]</sup>, 但对 GDM 患者血清 NO 及 ET-1 水平是否发生同样的异常变化报道较少, 本研究通过测定 GDM 患者血清 NO、ET-1 水平的变化, 研究其与脐血流阻力的关系, 初步探讨其在 GDM 发病中的作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

连续收集 2012 年 1 月~10 月在南京医科大学附属南京妇幼保健院进行产前糖尿病筛查和住院待产并分娩的 GDM 患者 45 例作为病例组, 同期选择 43 例正常妊娠妇女作为对照组。GDM 的诊断标准依照 2010 年国际妊娠合并糖尿病研究组织 (International Association of Diabetic Pregnancy Study Group, IADPSG) 制定并推荐的标准, 妊娠 24~28 周直接进行 75 g 葡萄糖耐量实验 (oral glucose tolerance test, OGTT), OGTT 的诊断界值如下: 服糖前 (空腹)、服糖后 1 h、服糖后 2 h 血糖值分别为 5.1、10.0、8.5 mmol/L (92、180、153 mg/dl), 任何 1 项血糖值达到或超过上述界值, 则诊断为 GDM<sup>[4]</sup>。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 孕妇外周血清标本的收集

抽取孕妇静脉血 2 ml, 以 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清, 放于 -20℃ 冰箱保存待测。

#### 1.2.2 NO 及 ET-1 的测定

血清 NO 的测定采用硝酸还原酶法: 用硝酸还原酶特异性地将 NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 还原为 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup> 与显色剂作用生成有色物质, 通过显色深浅测定其浓度的高低, 以吸光度值大小计算 NO 浓度。血清 ET-1 的测定采用 ELISA 法, 采用美国 Abcam 公司的 ET-1 ELISA 试剂盒, 操作方法严格按说明书进行。

#### 1.2.3 脐动脉血流阻力指数 (S/D) 的测定

应用 Sequoia 512 彩色多普勒超声仪 (探头频率为 3.5 MHz) 测定脐动脉血流, 采用收缩期最大血流速度 (S) 与舒张末期血流速度峰值 (D) 之比表示胎

儿脐动脉血流阻力指数 (S/D)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件包对数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 率的比较用  $\chi^2$  检验, 两组之间比较用 *t* 检验, 两变量间的关系用直线相关分析, 以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组一般资料的比较

所有研究对象均无原发性高血压、心肝肾疾病史, 病例组在年龄、入选孕周、身高、孕期增重等方面与对照组相比无统计学差异 (表 1)。

表 1 病例组与对照组一般情况比较

Table 1 The general condition comparison between the disease and control groups ( $\bar{x} \pm s$ )

一般资料	病例组 (n=45)	对照组 (n=43)	P 值
年龄 (岁)	30.01 ± 3.87	39.25 ± 2.89	> 0.05
入选孕周 (周)	38.90 ± 1.10	38.70 ± 1.20	> 0.05
身高 (cm)	1.62 ± 0.03	1.61 ± 0.40	> 0.05
孕期增重 (kg)	14.50 ± 4.28	15.71 ± 5.35	> 0.05

### 2.2 孕妇血清 NO 和 ET-1 水平变化

病例组的 ET-1 含量明显高于对照组 ( $P < 0.001$ ), NO 含量明显低于对照组 ( $P < 0.001$ , 表 2)。

表 2 病例组与对照组孕妇血清 NO、ET-1 的水平

Table 2 Comparison the levels of NO and ET-1 the disease patient and control groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	病例组 (n=45)	对照组 (n=43)	P 值
NO (μmol/L)	77.27 ± 31.07	169.35 ± 23.05	< 0.001
ET-1 (pg/ml)	229.28 ± 33.57	60.45 ± 4.90	< 0.001

### 2.3 脐动脉血流阻力指数变化

病例组 S/D 值明显高于对照组 [(2.16 ± 0.26) vs (1.98 ± 0.33),  $P < 0.05$ ]。

### 2.4 病例组与对照组不良妊娠结局

病例组的不良妊娠包括巨大胎儿 10 例, 发生率为 22.2%; 早产 3 例, 发生率为 6.7%; 胎儿宫内缺氧 6 例, 发生率为 13.3%; 妊娠期高血压 3 例, 发生率为 6.7%; 羊水过多 2 例, 发生率为 4.4%; 剖宫产 25 例, 剖宫产率为 55.5%, 各种不良妊娠的发生率均高于对照组 (表 3)。

### 2.5 相关性分析

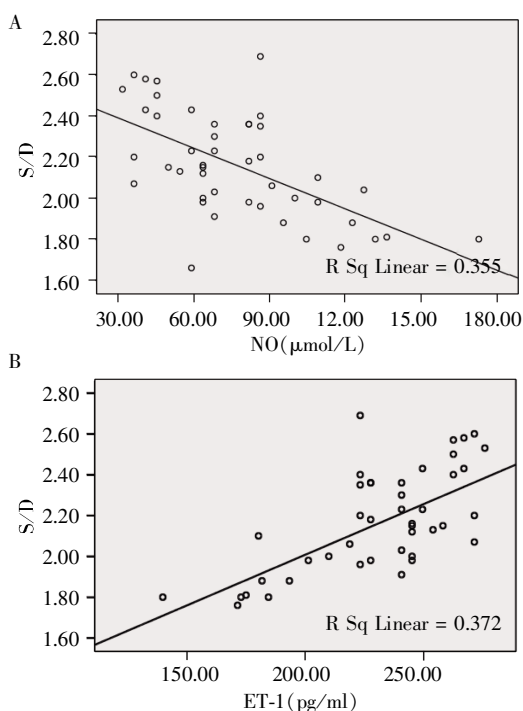
采用直线相关分析分别对病例组的血清 ET-1、NO 含量与 S/D 值进行相关分析发现, NO 水平与 S/D 值呈显著负相关 ( $r = -0.596, P < 0.05$ , 图 1A),

表3 病例组与对照组不良妊娠发生率

Table 3 The incidence of adverse pregnancy in the disease and control groups [n(%)]

指标	病例组(n=45)	对照组(n=43)	P值
胎儿窘迫	6(13.3)	3(7.0)	> 0.05
巨大儿	10(22.2)	6(13.9)	> 0.05
早产	3(6.7)	0(0)	> 0.05
妊娠期高血压	3(6.7)	0(0)	> 0.05
羊水过多	2(4.4)	1(2.3)	> 0.05
剖宫产	25(55.5)	12(27.9)	< 0.05

ET-1 水平与 S/D 值呈显著正相关 ( $r = 0.610, P < 0.05$ , 图 1B)。



A: NO 与 S/D 值的相关性 ( $r = -0.596, P < 0.05$ ); B: ET-1 与 S/D 值的相关性 ( $r = 0.610, P < 0.05$ )。

图1 NO、ET-1 与 S/D 值的相关性分析

Figure 1 The correlation analysis of NO, ET-1 and S/D value

### 3 讨论

NO 和 ET-1 是血管内皮系统分泌的血管活性物质,两者相互协调,共同维持血管舒缩功能。NO 的生物效应主要是使血管舒张,抑制血小板聚集,同时可以限制细胞有丝分裂,抑制平滑肌细胞增殖,阻止血管粥样硬化;ET-1 则是强血管收缩肽,可以促进平滑肌细胞有丝分裂和增殖。有研究报道,正常妊娠妇女血清亚硝酸的水平明显高于正常非孕妇女,提示妊娠期 NO 合成增加,而正常妊娠期孕妇血浆 ET-1 水平变化多数研究报道呈下降趋势<sup>[5-6]</sup>。S/D 值反映被测动脉远端循环末梢的阻抗,正常妊娠时,

随着妊娠的进展,胎盘绒毛血管增多,阻力逐渐下降,S/D 值随之下降。因此正常妊娠期间孕妇血中 NO/ET-1 浓度协调变化,对维持胎儿胎盘循环供血、促进胎儿生长发育有重要作用。

研究发现,高血糖状态引起糖尿病患者舒缩血管活性物质 NO 和 ET-1 生成失衡,从而导致血管损伤和舒缩功能调节异常<sup>[7]</sup>。对于 GDM 患者血管舒缩功能障碍和相关血管活性物质异常改变的研究,Dollberg 等<sup>[8]</sup>发现 GDM 患者胎盘 NO 合酶活性降低和脐血流阻力增加;而 Di Iulio 等<sup>[9]</sup>却发现 GDM 患者胎盘 NO 合酶活性无明显变化,两者存在分歧的原因尚不清楚。Telejko 等<sup>[10]</sup>的最近研究发现 GDM 孕妇血浆中 ET-1 浓度明显高于正常妊娠孕妇。国内张珂等<sup>[11]</sup>研究发现 GDM 孕妇的脐动脉 S/D 值、搏动指数和阻力指数平均值在临近分娩时明显高于正常妊娠孕妇,冯玉昆等<sup>[12]</sup>在 GDM 时胎盘细胞调控凋亡表达的研究中发现,GDM 时胎盘绒毛毛细血管过度充盈及合体细胞膜增加,可致胎儿-胎盘的阻力增高<sup>[12]</sup>。

本研究发现 GDM 患者血清 NO 含量较正常妊娠减少,而 ET-1 水平增加,同时脐动脉血流阻力指数 S/D 值升高,NO、ET-1 水平变化分别与 S/D 值变化呈显著的负、正相关。上述结果提示,GDM 患者 NO/ET-1 平衡失调引起子宫-胎盘-脐血管平滑肌收缩,使子宫-胎盘-脐的血流量减少,脐动脉血流阻力增加,最终可能影响胎儿生长发育。本研究中病例组 45 例 GDM 的患者中就有 10 例(22.2%)巨大儿,3 例(6.7%)早产,6 例(13.3%)胎儿宫内缺氧,3 例(6.7%)合并妊娠期高血压,剖宫产率高达 55.5%,均高于对照组,与文献报道一致<sup>[13-15]</sup>,但是本研究数据无统计学差异,可能与样本量较小有关。

综上所述,GDM 患者体内 NO 合成释放减少和 ET-1 升高引起子宫-胎盘-脐血流阻力增加,可能是 GDM 患者不良妊娠结局的一个重要因素。因此及早、有效地控制血糖水平和改善子宫-胎盘-脐血流循环对于减少 GDM 患者不良妊娠结局具有重要意义。同时测定血浆 NO 与 ET-1 水平可作为判断血管内皮功能、监测 GDM 病情发展的指标。通过测定 GDM 孕妇的脐动脉 S/D 及时了解胎盘功能,评价胎儿宫内状况,对于减少 GDM 孕妇并发症和围产儿死亡率有重要价值。

#### [参考文献]

[1] Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus

- [J]. Clin Invest, 2005, 115(3):485-491
- [2] 乐 杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:150-154
- [3] Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective[J]. Endocr Rev, 2001, 22(1):36-52
- [4] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy[J]. Diabetes Care, 2010, 33(3):676-682
- [5] Williams DJ, Vallance PJ, Neild GH, et al. Nitric oxide mediated vasodilation in human pregnancy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1997, 272(2):748-752
- [6] Darup I, Skajaa K, Sorensen KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium dependent flow mediated vasodilation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1999, 276(3):821-825
- [7] Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective[J]. Endocr Rev, 2001, 22(1):36-52
- [8] Dollberg S, Brockman DE, Myatt L. Nitric oxide synthase activity in umbilical and placental vascular tissue of gestational diabetic pregnancies[J]. Gynecol Obstet Invest, 1997, 44(3):177-181
- [9] Di Iulio JL, Gude NM, King RG, et al. Human placental nitric oxide synthase activity is not altered in diabetes[J]. Clin Sci, 1999, 97:123-128
- [10] Telejko B, Zonenberg A, Kuzmicki M, et al. Circulating asymmetric dimethylarginine, endothelin-1 and cell adhesion molecules in women with gestational diabetes [J]. Acta Diabetologica, 2009, 46(4):303-308
- [11] 张 珂, 葛明珠, 贺 晶, 等. 脐动脉血流监测在妊娠期糖尿病孕妇中的临床意义[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(5):317-319
- [12] 冯玉昆, 黄 磊, 马润玫, 等. 妊娠期糖尿病胎盘细胞调亡的调控基因表达的研究[J]. 昆明医学院学报, 2003, 24(4):91
- [13] 林 苑, 钟红珠, 李卓华. 妊娠期糖代谢异常对妊娠结局的影响[J]. 中国现代医生, 2010, 48(12):26
- [14] 王 娇, 许榕仙, 张雪芹, 等. 妊娠期糖代谢异常对妊娠结局影响[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(11):1400-1402
- [15] 杨慧霞, 张眉花, 孙伟杰, 等. 妊娠期糖代谢异常孕妇并发子痫前期的相关因素探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(9):577-580

[收稿日期] 2012-12-13

## 科技出版物中数字的用法

1. 凡是可以用阿拉伯数字且很得体的地方, 均应使用阿拉伯数字。
2. 日期和时刻的表示。需注意年份不能简写, 如 1997 年不能写成 97 年。
3. 计量或计数单位前的数字应采用阿拉伯数字; 多位阿拉伯数字不能拆开转行; 小数点前或后超过 4 位数(含 4 位)的应从小数点起向左或向右每 3 位空出适当间隙, 不用千分撇“,”; 数值的有效数字应全部写出, 如“1.50、1.75、2.00”, 不能写成“1.5、1.75、2”。
4. 参数与偏差范围的表示:
  - (1) 数值范围: 5~10; 注意  $3 \times 10^3 \sim 8 \times 10^3$ , 不能写成  $3 \sim 8 \times 10^3$ ;
  - (2) 百分数范围: 20%~30%, 不能写成 20~30%;
  - (3) 具有相同单位的量值范围: 1.5~3.6 mA 不必写成 1.5 mA~3.6 mA;
  - (4) 偏差范围:  $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$  不写成  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ,  $(85 \pm 2)\%$  不能写成  $85 \pm 2\%$ ;
5. 附带尺寸单位的量值相乘写为: 50 cm×80 cm×100 cm, 不能写成  $50 \times 80 \times 100 \text{ cm}$ , 或  $50 \times 80 \times 100 \text{ cm}^3$ 。

(本刊编辑: 接雅俐)