

· 临床研究 ·

## 妊娠中期糖化白蛋白对正常空腹血糖妊娠期糖尿病的诊断价值

庄晶,王慧艳\*,戴岭,李波,余广彤

南京医科大学附属常州妇幼保健院妇产科,江苏 常州 213003

**[摘要]** 目的:探讨妊娠中期糖化白蛋白(glycated albumin, GA)在空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)正常的妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)中的诊断价值。方法:选取2017年1月1日—6月30日在常州市妇幼保健院门诊产检的FPG < 5.1 mmol/L的GDM患者186例和口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)正常的孕妇171例(孕24~28周)分别作为GDM组和对照组,并依据FPG不同水平(FPG < 4.4 mmol/L、4.4 mmol/L ≤ FPG < 5.1 mmol/L)各分为2个亚组,即GDM1组(114例)、GDM2组(72例)和对照1组(91例)、对照2组(80例),比较孕妇年龄、孕前体重指数(body mass index, BMI)、体重增加值、FPG、GA以及糖化血红蛋白(HbA1c)之间的差异,ROC曲线分析血清GA预测GDM的诊断价值。结果:FPG < 5.1 mmol/L时,GDM组年龄、GA及HbA1c均明显高于对照组,而对照组的体重增加值显著高于GDM组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );FPG < 4.4 mmol/L时,GDM1组的年龄及HbA1c明显高于对照1组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而两组间的GA差异无统计学意义( $P > 0.05$ );4.4 mmol/L ≤ FPG < 5.1 mmol/L时,GDM2组的年龄、FPG、GA及HbA1c明显高于对照2组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清预测GA的ROC曲线下面积为0.626,  $P=0.045$ ,最佳诊断界值为11.45%,预测GDM的灵敏度为77.8%、特异度为45.0%;FPG预测GDM的ROC曲线下面积为0.715,  $P=0.042$ ,最佳诊断界值为4.715 mmol/L,预测GDM的灵敏度为55.6%、特异度为80.0%。结论:空腹血糖正常范围内,孕妇GA值测定对GDM具有一定的诊断价值。

**[关键词]** 糖化白蛋白;空腹血糖;妊娠期糖尿病

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)04-559-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190417

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期发生的糖代谢异常,为妊娠期特有的疾病,其发病率近年有不断上升趋势,已超过14.7%<sup>[1]</sup>。GDM严重影响孕产妇及新生儿的健康,如不及时发现并控制,会增加孕产妇微血管病变及发生代谢紊乱的风险,同时也易增加流产、早产、胎儿畸形、胎儿窘迫、新生儿窒息等并发症的发生率<sup>[2]</sup>。因此,GDM的筛查诊断与预防监测对患者预后具有重要意义。

目前我国各地医疗资源及配置分布不均,某些医疗资源匮乏地区尚无法普及或规范开展75 g口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)检查,仅凭空腹血糖极易造成GDM漏诊,因此急需寻找一个简单易行的指标来降低GDM的漏诊率。新版《中国血糖监测临床应用指南》已将糖化白蛋白(glycated albumin, GA)列为血糖监测的内容

之一<sup>[3]</sup>,而其在GDM患者中的诊断作用则需进一步研究支持。因此,本研究观察了GDM患者孕中期血清GA值,探讨GA对于空腹血糖正常的GDM患者的临床价值,现报道如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

2017年1月1日—6月30日在常州市妇幼保健院定期产前检查、孕24~28周行75 g OGTT诊断为GDM患者共852例,选取空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) < 5.1 mmol/L的186例GDM患者为研究对象,其中FPG < 4.4 mmol/L的114例为GDM1组,4.4 mmol/L ≤ FPG < 5.1 mmol/L的72例为GDM2组。GDM诊断标准:空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L,口服75 g葡萄糖后1 h血糖 ≥ 10.0 mmol/L或2 h血糖 ≥ 8.5 mmol/L,以上3项任意一项达到以上标准即可诊断为GDM。排除标准:①多胎妊娠;②年龄大于40岁;③既往有糖尿病或高血压、肝肾疾病、甲状腺功能紊乱、血液疾病等;④近期有急慢性感染征象,服用

**[基金项目]** 常州市科技局应用基础研究项目(CJ20159055)  
\*通信作者(Corresponding author),E-mail:1429249854@qq.com

过糖皮质激素等干扰糖脂代谢的药物;⑤有其他产科合并症和并发症。另随机选取同期OGTT正常的单胎孕妇171例为对照组,无妊娠并发症和合并症,其中FPG < 4.4 mmol/L的91例为对照1组,4.4 mmol/L ≤ FPG < 5.1 mmol/L的80例为对照2组。本研究经医院伦理委员会批准,且所有孕妇均知情同意。

### 1.2 方法

记录所有入组孕妇的年龄、身高、孕前及行OGTT时体重,计算孕前体重指数(body mass index, BMI)及体重增加值, BMI=体重(kg)/身高(m<sup>2</sup>), 体重增加值=行OGTT时体重-孕前体重。研究对象于妊娠24~28周行75 g OGTT, 静脉全血做检测:使用全自动生化分析仪采用己糖激酶法测定空腹、餐后1 h及餐后2 h的血糖,采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c),使用全自动生化分析仪采用比色法测定GA值。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS17.0统计学软件处理数据,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用t检验;

ROC曲线分析血清GA预测GDM的诊断价值。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 GDM组和对照组临床特征比较

GDM组孕妇的年龄、GA及HbA1c均明显高于对照组,对照组的体重增加值显著高于GDM组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表1)。

### 2.2 各亚组间临床指标比较

GDM1组的年龄及HbA1c明显高于对照1组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而两组间GA的差异无统计学意义( $P > 0.05$ );GDM2组的年龄、FPG、GA及HbA1c明显高于对照2组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表2)。

GDM2组的年龄、孕前BMI、GA及HbA1c明显高于GDM1组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );对照2组的HbA1c明显高于对照1组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而两组间的GA差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。

表1 GDM组和对照组临床特征比较

临床特征				$(\bar{x} \pm s)$	
	GDM组(n=186)	对照组(n=171)	t值	P值	
年龄(岁)	31.05 ± 4.08	29.45 ± 3.81	3.831	<0.001	
孕前BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.53 ± 2.20	20.64 ± 1.97	0.491	0.623	
体重增加值(kg)	8.53 ± 3.81	9.38 ± 3.14	2.301	0.022	
FPG(mmol/L)	4.40 ± 0.33	4.37 ± 0.26	0.962	0.336	
GA(%)	11.94 ± 1.80	11.53 ± 1.93	2.044	0.042	
HbA1c(%)	5.09 ± 0.61	4.82 ± 0.41	4.243	<0.001	

表2 GDM组和对照组各亚组间临床特征比较

临床特征					$(\bar{x} \pm s)$	
	对照1组(n=91)	对照2组(n=80)	GDM1组(n=114)	GDM2组(n=82)		
年龄(岁)	28.92 ± 3.46	30.05 ± 4.11	30.29 ± 4.02 <sup>*</sup>	32.26 ± 3.90 <sup>ab</sup>		
孕前BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.26 ± 2.25	20.84 ± 2.12	20.26 ± 1.91	21.24 ± 1.93 <sup>a</sup>		
体重增加值(kg)	9.18 ± 2.98	9.60 ± 3.32	8.55 ± 3.72	8.50 ± 3.96		
FPG(mmol/L)	4.17 ± 0.15	4.60 ± 0.16 <sup>*</sup>	4.19 ± 0.19	4.73 ± 0.18 <sup>ab</sup>		
GA(%)	11.28 ± 1.92	11.83 ± 1.90	11.52 ± 1.62	12.60 ± 1.89 <sup>ab</sup>		
HbA1c(%)	4.75 ± 0.33	4.89 ± 0.47 <sup>*</sup>	4.99 ± 0.32 <sup>*</sup>	5.25 ± 0.88 <sup>ab</sup>		

与对照1组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照2组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与GDM1组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 4.4 mmol/L ≤ FPG < 5.1 mmol/L时,GA及FPG诊断GDM的价值

血清GA预测GDM的ROC曲线下面积为0.626 [95%可信区间(CI):0.537~0.715],面积标准误为0.045,最佳诊断界值为11.45%,灵敏度为77.8%、特异度为45.0%,约登指数为0.228;FPG预测GDM的ROC曲线下面积为0.715(95%CI:0.632~0.797),面

积标准误为0.042,最佳诊断界值为4.715 mmol/L,灵敏度为55.6%、特异度为80.0%,约登指数为0.356(图1)。

## 3 讨论

近年来,GDM的发病率有逐年上升趋势,伴随的产科并发症及不良妊娠率如流产、胎儿畸形、早

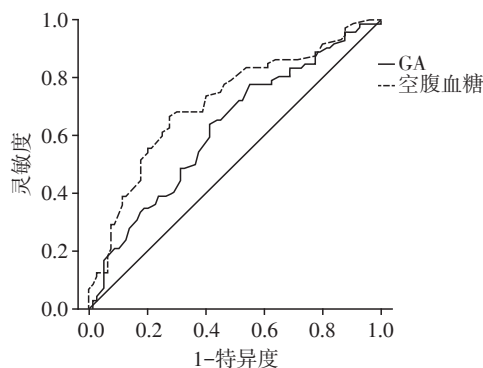


图1 血清GA和FPG预测GDM的ROC曲线

产、巨大儿等的发生率也显著增加<sup>[4-5]</sup>。因此,早发现、早诊断、早治疗对GDM预后具有重要意义。目前GDM的诊断标准主要根据孕妇24~28周75g OGTT时空腹血糖、餐后1h血糖和餐后2h血糖3个时间点水平。有研究认为,无条件行OGTT时,可先测定FPG, FPG < 4.4 mmol/L,可暂不行OGTT检查。而4.4 mmol/L ≤ FPG < 5.1 mmol/L者,应尽早行OGTT检查<sup>[6]</sup>。2017年在我院行75g OGTT诊断为GDM的患者共1978例,其中FPG < 4.4 mmol/L的GDM患者466例(23.5%), 4.4 mmol/L ≤ FPG < 5.1 mmol/L的GDM患者867例(43.8%), FPG正常的GDM患者占67%。因此如果仅参考FPG水平,容易造成GDM的漏诊。而行75g OGTT前需禁食,步骤繁琐,耗时长,且部分孕妇喝完糖水后会因呕吐而影响1h及2h时间点的血糖结果,甚至无法完成OGTT。故对空腹血糖正常的,特别是4.4 mmol/L ≤ FPG < 5.1 mmol/L的孕妇,需寻找其他简单高效经济的指标来筛查GDM。

近期,相当多的研究显示孕妇孕前BMI,以及血清中尿酸、C-反应蛋白、HbA1c等指标有诊断孕早、中期GDM的潜在价值<sup>[7-11]</sup>。GA是由血液中的白蛋白在高糖状态下,与葡萄糖进行非酶促糖化反应而形成的,由于该反应不可逆,因此GA在血清中可以稳定存在,且不易受药物、饮食及情绪的影响。一般利用GA占血清总白蛋白的百分比来代表GA水平,避免了血清总白蛋白浓度对检测结果的影响。白蛋白的半衰期为17~19d,所以GA可评估2~3周前体内血糖的平均水平情况<sup>[12]</sup>。本研究发现,在孕中期FPG小于5.1 mmol/L时,GDM组孕妇的年龄、GA及HbA1c均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),与其他学者的研究结果一致<sup>[13-15]</sup>;虽然孕期体重增加过快是GDM发生的独立高危因素<sup>[16]</sup>,但本研究对照组的体重增加值高于GDM组( $P < 0.05$ ),这可能与研究人群是FPG正常的GDM相关,这些患者病情较轻,

体重增加可能不是GDM的发病因素。HbA1c是己糖(主要为葡萄糖)与血红蛋白结合所形成,它是非酶促反应产物,HbA1c监测具有数值比较稳定、能反映近2~3个月平均血糖水平的特性,HbA1c数值会受到血红蛋白更新速率的影响。对于病程较短、病情较轻的GDM,GA比HbA1c更能反映血糖的波动情况,测量上也简单经济。本研究中GDM1组与GDM2组、对照1组与对照2组HbA1c差异均有统计学意义,而GA仅在GDM1组与GDM2组间差异有统计学意义,显示GDM患者FPG波动更能影响GA,而非GDM患者FPG的波动对GA的影响不大。结合FPG < 5.1 mmol/L时,GDM组的HbA1c均值仅比对照组多0.27%,而GDM组的GA均值比对照组多0.41%,这为优先选择GA作为GDM筛查诊断的指标提供了理论依据。

本研究发现血清GA预测GDM的ROC曲线下面积为0.626(95%CI:0.537~0.715),面积标准误为0.045,最佳诊断界值为11.45%,预测GDM的灵敏度则为77.8%、特异度为45.0%;FPG预测GDM的ROC曲线下面积为0.715(95%CI:0.632~0.797),面积标准误为0.042,最佳诊断界值为4.715 mmol/L,预测GDM的灵敏度则为55.6%、特异度为80.0%,提示可以结合FPG和GA共同筛查诊断GDM。考虑本研究的样本量有限,以及GA受到孕妇自身状态的影响(当存在影响血清白蛋白更新速率的情况时,会使GA数值发生偏差。如肾脏疾病、肝硬变、甲状腺疾病、接受肾上腺皮质激素治疗、腹膜透析等都会影响GA数值的准确性),未来将进一步增加样本量,从而找到诊断GDM更加适合的指标。

综上所述,对于FPG正常的妊娠中期孕妇,测定GA有助于GDM的诊断,特别是当FPG > 4.715 mmol/L或GA > 11.45%时,建议进一步行OGTT试验明确其糖代谢情况,从而有效降低GDM的漏诊,筛查出有GDM倾向的孕妇,更好地保证母婴健康。

#### [参考文献]

- [1] 魏玉梅,杨慧霞.妊娠期糖尿病不同诊断标准适宜性的比较[J].中华妇产科杂志,2011,46(8):578-581
- [2] 张炜,徐先明.妊娠期糖尿病对母儿的远期影响[J].中华围产医学杂志,2009,12(1):55-57
- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国血糖监测临床应用指南[J].中华糖尿病杂志,7(10):603-613
- [4] Jamilian M, Samimi M, Afshar EF, et al. Effects of selenium supplementation on gene expression levels of inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor

- in patients with gestational diabetes[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 181(2):199-206
- [5] Bain E, Crane M, Tieu J, et al. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 4(4):CD010443
- [6] Zhu WW, Fan L, Yang HX, et al. Fasting plasma glucose at 24-28weeks to screen for gestational diabetes mellitus:new evidence from China[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36:2038-2040
- [7] Ozgurdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: Comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 28(16):1957-1962
- [8] Eren MA, Vural M, Cece H, et al. Association of serum amyloid A with subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(12):1010-1013
- [9] Salmi AA, Zaki NM, Zakaria R, et al. Arterial stiffness, inflammatory and pro-atherogenic markers in gestational diabetes mellitus[J]. *Vasa*, 2012, 41(2):96-104
- [10] Iwama N, Sugiyama T, Metoki H, et al. Maternal body mass index is a better indicator of large-for-gestational-age infants compared with a 75-goral glucose tolerance test in early pregnancy: The JAGS trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 132:10-18
- [11] 魏青文, 颜彬, 龚丽娟. 糖化血红蛋白、糖化血清蛋白、C反应蛋白联合检测对早期妊娠期糖尿病的诊断价值[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(1):54-56
- [12] Hao M, Lin L. Fasting plasma glucose and body mass index during the first trimester of pregnancy as predictors of gestational diabetes mellitus in a Chinese population[J]. *Endocr J*, 2017, 64(5):561-569
- [13] 李青, 包玉倩, 潘洁敏, 等. 新诊断2型糖尿病患者糖化血清白蛋白水平与胰岛 $\beta$ 细胞功能的关系[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(12):814-817
- [14] 李青, 潘洁敏, 马晓静, 等. 糖化血红蛋白和糖化血清白蛋白联合检测在糖尿病筛查中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(26):1813-1816
- [15] 马付坚, 梁林慧, 黄艳. 糖化白蛋白筛查妊娠糖尿病的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(z1):316-319
- [16] 徐湘, 朱晓巍, 蒋艳敏, 等. 2 748 例住院孕妇妊娠期糖发病率及危险因素的研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(5):695-698
- [收稿日期] 2018-10-22

(上接第 533 页)

- [19] Song J, Wu C, Korpos E, et al. Focal MMP-2 and MMP-9 activity at the blood-brain barrier promotes chemokine-induced leukocyte migration[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(7):1040-1054
- [20] Lv Y, Zhao X, Zhu L, et al. Targeting intracellular MMPs efficiently inhibits tumor metastasis and angiogenesis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(10):2830-2845
- [21] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3):178-196
- [22] Brzozowa M, Wyrobiec G, Kołodziej I, et al. The aberrant overexpression of vimentin is linked to a more aggressive status in tumours of the gastrointestinal tract[J]. *Gastroenterol Rev*, 2015, 1:7-11
- [23] Cai D, Chen SC, Prasad M, et al. Mechanical feedback through E-cadherin promotes direction sensing during collective cell migration[J]. *Cell*, 2014, 157(5):1146-1159
- [24] Zhang X, Liu G, Kang Y, et al. N-cadherin expression is associated with acquisition of EMT phenotype and with enhanced invasion in erlotinib-resistant lung cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e57692
- [25] 张丽娟, 郑文亭, 兰玲, 等. 二甲双胍对甲状腺未分化癌侵袭转移的影响及机制研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(5):554-558
- [收稿日期] 2018-09-27