

· 临床研究 ·

二甲双胍对妊娠期糖尿病孕妇母血和脐血长链脂肪酸的影响

潘兆萍¹, 余广彤¹, 王慧艳^{1*}, 王文丽¹, 周文柏², 张 铭³, 虞 斌², 孙彩凤¹, 杨丽萍¹¹南京医科大学附属常州妇幼保健院产科, ²实验室, ³检验科, 江苏 常州 213016

[摘要] 目的:探讨二甲双胍对妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)孕妇和新生儿体内长链脂肪酸(long-chain fatty acid, LCFA)含量和成分的影响。方法:选取2018年8月—2020年8月南京医科大学附属常州妇幼保健院分娩的孕妇127例,糖耐量正常孕妇(N组,32例)和仅需饮食控制的GDM孕妇(G1组,32例)作为对照,将需药物治疗的GDM孕妇按随机并自愿原则分别纳入二甲双胍治疗组(G2组,33例)和胰岛素治疗组(G3组,30例)。比较各组分娩前血糖、血脂、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR),对比各组孕前及分娩前体重指数(body mass index, BMI)、妊娠结局,分析各组母血和脐血中LCFA构成和含量。结果:G2组孕妇孕期增重低于N组、G1组和G3组,G2、G3组空腹血糖高于N组,G1、G2、G3组餐后2h血糖高于N组,G2组HOMA-IR高于N组、G1组和G3组($P < 0.05$);4组母血总胆固醇、甘油三酯、游离脂肪酸、新生儿体重比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),对母血和脐血中11种主要LCFA进行液相色谱分析,分别为二十碳一烯酸(eicosenoic acid, EA)、二十二碳五烯酸(docosapentaenoic acid, DPA)、亚油酸(linolenic acid, LA)、 α -亚麻酸(α -linolenic acid, ALA)、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)、磷脂酸(phosphatidic acid, PA)、油酸(oleic acid, OA)、二十碳五烯酸(eicosapentenoic acid, EPA)、w-6-二十二碳五烯酸(w-6-docosapentaenoic acid, DPA6)、 γ -亚麻酸(gamma linolenic acid, GLA)。G2、G3组EA高于G1组,G2组DPA含量高于N组、G1和G3组($P < 0.05$),4组脐血EA、DPA、LA、ALA、PA、OA、EPA、DPA6、GLA含量均低于母血中含量($P < 0.05$)。母血EA、LA、ALA、AA、DHA、PA、OA、EPA、GLA均与空腹血糖呈明显负相关($P < 0.05$)。结论:二甲双胍与胰岛素用于GDM治疗,新生儿体重、血糖、血脂控制效果相同,二甲双胍孕期体重控制优于胰岛素,其对母血和脐血中LA和ALA等重要脂肪酸含量无明显影响,且对脐血中AA和DHA无明显影响,从对必需脂肪酸影响的角度看,二甲双胍在GDM的使用是安全的。

[关键词] 二甲双胍;胰岛素;妊娠期糖尿病;长链脂肪酸;母血;脐血**[中图分类号]** R714.256**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2021)11-1592-08**doi:** 10.7655/NYDXBNS20211105

Effects of metformin on long-chain fatty acids in maternal blood and umbilical cord blood of pregnant women with gestational diabetes

PAN Zhaoping¹, SHE Guangtong¹, WANG Huiyan^{1*}, WANG Wenli¹, ZHOU Wenbo², ZHANG Ming³, YU Bin², SUN Caifeng¹, YANG Liping¹¹Department of Obstetrics, ²Laboratory, ³Department of Clinical Laboratory, Changzhou Woman and Children Health-Care Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou 213016, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the effects of metformin on the content and composition of long-chain fatty acids (LCFA) in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) and their newborns. **Methods:** A total of 127 pregnant women who delivered in Changzhou Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from August 2018 to August 2020 were selected, 32 pregnant women with normal glucose tolerance (N Group) and 32 pregnant women with GDM who only needed diet control (G1 Group) were selected as control. According to the principle of randomization and voluntariness, the pregnant women with GDM who needed drug treatment were randomly divided into metformin treatment group (G2 group, 33 cases) and insulin treatment group (G3 group, 30 cases). Blood glucose, blood lipids and insulin resistance index (HOMA-IR) were compared before

[基金项目] 常州市卫健委重大项目(ZD201922);江苏省“第五期333工程”科研项目(BRA2019160)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: huiyanwang@njmu.edu.cn

delivery in each group. Body mass index (BMI) before pregnancy and delivery, and pregnancy outcome were compared. The composition and content of long LCFA in maternal blood and umbilical cord blood were analyzed. **Results:** The weight gain during pregnancy in G2 group was lower than that in N group, G1 group and G3 group. Fasting blood glucose (FBG) in G2 and G3 group was higher than that in N group. The 2-hour postprandial glucose (2hPG) in G1, G2 and G3 group was higher than that in N group. HOMA-IR in G2 group was higher than that in N group, G1 group and G3 group ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in total cholesterol, triglyceride, free fatty acid in maternal blood and neonatal weight among the four groups ($P > 0.05$). The main 11 kinds of LCFA in maternal blood and cord blood were analyzed by liquid chromatography, which were eicosenoic acid (EA), docosapentaenoic acid (DPA), linolenic acid (LA), α -linolenic acid (ALA), arachidonic acid (AA), docosahexaenoic acid (DHA), phosphatidic acid (PA), oleic acid (OA), eicosapentaenoic acid (EPA), w-6-docosapentaenoic acid (DPA6), gamma linolenic acid (GLA). EA in G2 and G3 groups was higher than that in G1 group, while DPA in G2 group was higher than that in N group, G1 and G3 groups ($P < 0.05$). The contents of EA, DPA, LA, ALA, PA, OA, EPA, DPA6 and GLA in umbilical cord blood were lower than those in maternal blood ($P < 0.05$). The levels of EA, LA, ALA, AA, DHA, PA, OA, EPA and GLA in maternal blood were significantly negatively correlated with FBG ($P < 0.05$). **Conclusion:** Metformin and insulin have the same effect in the control of neonatal weight, blood glucose and blood lipid in the treatment of GDM, and metformin is better than insulin in the control of pregnancy weight. It has no significant effect on the contents of important fatty acids such as LA and ALA in maternal blood and umbilical cord blood, and has no significant effect on the contents of AA and DHA in umbilical cord blood. From the perspective of effect on essential fatty acids, the use of metformin in GDM is safe.

[Key words] metformin; insulin; gestational diabetes mellitus; long-chain fatty acid; maternal blood; umbilical cord blood

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(11): 1592-1599]

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 指妊娠前糖代谢正常, 妊娠期才出现的糖尿病, 近年来 GDM 患病率持续上升, 并可引起流产、早产、巨大儿、羊水过多等多种不良母婴结局^[1]。二甲双胍在 GDM 孕妇中应用的安全性和有效性不断被证实。二甲双胍在调节血糖的同时可以降低血清脂肪酸水平^[2], 长链多不饱和脂肪酸 (long chain polyunsaturated fatty acid, LC-PUFA) 对于胎儿的大脑和视神经发育尤为重要。二甲双胍可自由通过胎盘屏障进入胎儿循环^[3], 是否会影响胎儿脂肪酸尤其是 LC-PUFA 水平, 相关报道较少, 值得深入研究。本研究采用液相色谱-串联质谱法, 精准测定口服二甲双胍及胰岛素治疗的 GDM 孕妇血液和新生儿脐血中长链脂肪酸 (long-chain fatty acid, LCFA) 构成、含量, 结合血糖、血脂生化指标, 探讨二甲双胍对孕妇及胎儿体内必需脂肪酸的影响, 从而评估二甲双胍的安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月在南京医科大学附属常州妇幼保健院定期产检并住院分娩的单胎 GDM 孕妇为研究对象, 年龄 22~39 岁, 纳入标准: ①常州市常住居民; ②从事轻体力劳动; ③在孕 24~

28 周行 75 g 葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 阳性; ④孕妇及家属签署知情同意书。75g OGTT 正常标准: 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 及服糖后 1 h 血糖 (1-hour postprandial glucose, 1hPG)、2 h 血糖 (2-hour postprandial glucose, 2hPG) 分别低于 5.1、10.0、8.5 mmol/L, 任何一点血糖值达到或超过上述标准, 同时 FBG < 7.0 mmol/L、2hPG < 11.1 mmol/L 即诊断为 GDM^[4]。排除标准: ①孕前有糖尿病、高血压病史; ②有其他妊娠合并症和并发症。研究对象诊断 GDM 后即进行饮食、运动指导, 监测血糖情况, 观察 2~4 周, 其中血糖控制良好者 32 例为 G1 组, 即 FBG < 5.3 mmol/L, 餐后 1hPG < 7.8 mmol/L, 餐后 2hPG < 6.7 mmol/L^[5]。血糖控制不满意, 即 FBG > 5.3 mmol/L 和/或餐后 2hPG > 6.7 mmol/L 的患者, 则需用药物控制血糖。按照 2015 年 FIGO 药物治疗 GDM 的标准, 患者具备以下条件之一, 使用口服降糖药失败率较高, 应直接选用胰岛素降糖: ①妊娠 20 周前诊断为糖尿病; ②妊娠 30 周后需药物控制血糖; ③空腹血糖 > 6.1 mmol/L; ④餐后 1hPG > 7.8 mmol/L; ⑤孕期体重增加超过 12 kg。若患者不符合以上条件, 应选用二甲双胍为治疗的第一选择^[6], 按随机法并自愿的原则, 选择二甲双胍治疗者纳入 G2 组, 共 35 例, 后期需要联用胰岛素治疗者予剔除, 选择胰岛素治疗者纳入 G3 组, 共 30 例,

选择同期年龄、孕次匹配的32例正常孕妇为正常对照组(N组)。本研究获得南京医科大学附属常州妇幼保健院医学伦理委员会的批准(CZFY20181012-01)。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗方案

胰岛素组予超短效胰岛素三餐前皮下注射,必要时联合长效胰岛素睡前注射,初始剂量0.3~0.8 U/(kg·d),根据病情、孕期进展及血糖加以调整。二甲双胍组排除使用二甲双胍的禁忌证(肝肾功能损伤、感染风险的患者),口服二甲双胍治疗,起始剂量每日500 mg,连用1周,若无明显不适,可根据血糖调整用量500 mg/次,每日两次,或500 mg/次,每日3次,2周内据血糖情况调整,每日最大剂量不超过2 500~3 000 mg^[7]。2~4周后评估,若血糖控制不满意可加用胰岛素控制血糖,联用胰岛素者则被剔除,最终G2组33例,G3组30例。

1.2.2 饮食指导方案

孕妇诊断为GDM后,即到营养门诊由营养师进行个体化饮食指导,根据孕妇的身高、体重、孕周、体力劳动强度计算每天的总能量。轻体力劳动者孕中晚期总能量=理想体重×30 kcal/(kg·d)+200 kcal,碳水化合物的推荐摄入量为33%~40%,蛋白质20%及脂肪40%,以满足胎儿营养需要。饮食控制3 d后监测空腹及餐后血糖,每周复诊1次,调整饮食方案至血糖控制满意,要求孕妇做好饮食和血糖记录,定期随访,以确保其按配餐进食。

1.2.3 样本采集

收集各产妇分娩前空腹静脉血6 mL,同时在分娩时收集新生儿脐血6 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,以3 000 r/min离心10 min留取血清,并分为两份置于-80 ℃冻存备用,一份用于生化指标检测,一份用于脂肪酸测定。取分娩前餐后2 h末梢血约0.1 mL用于餐后2 h血糖测定。

1.2.4 实验方法

入组时由专人测量孕妇身高、体重,收集孕前信息,计算孕前体重指数(body mass index, BMI)和孕期增重,采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖,罗氏血糖仪测定餐后2 h血糖,全自动生化仪测血清血脂水平包括血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)水平,电化学发光法测血清胰岛素(fasting insulin, FINS)水平,酶比色法测定血清游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平,稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-

insulin resistance index, HOMA-IR)=(FPG×FINS)/22.50^[8],使用AB Sciex公司生产的液相色谱串联质谱检测系统,使用C18 Column液相色谱柱,色谱柱温40 ℃,自动进样器温度4 ℃,质谱检测采用电喷雾电离离子源(ESI),负离子MRM扫描模式,对血中11种主要长链脂肪酸(long-chain fatty acids, LCFA)成分进行液相色谱分析。包括单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸,分别为二十碳一烯酸(eicosenoic acid, EA)、二十二碳五烯酸(docosapentaenoic acid, DPA)、亚油酸(linolenic acid, LA)、 α -亚麻酸(α -linolenic acid, ALA)、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)、磷脂酸(phosphatidic acid, PA)、油酸(oleic acid, OA)、二十碳五烯酸(eicosapentenoic acid, EPA)、w-6-二十二碳五烯酸(w-6-docosapentaenoic acid, DPA6)、 γ -亚麻酸(γ linolenic acid, GLA)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料均用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,样本均数比较采用One way ANOVA检验,组间分析采用LSD比较。计数资料用率表示,行 χ^2 检验。服从正态分布各变量间相关性采用Pearson相关分析,以相关系数 r 表示两资料间的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

比较4组孕妇的年龄、孕次、产次、诊断孕周,差异无统计学意义($P > 0.05$),G2组产妇产前BMI、分娩前BMI和G3组产妇产前BMI、分娩前BMI均高于N组和G1组($P < 0.05$),G2组与G3组孕前BMI、分娩前BMI差异无统计学意义($P > 0.05$);G2组的干预孕周、G3组的干预孕周晚于G1组($P < 0.05$)。75g OGTT结果G2组FBG、2hPG高于G1组($P < 0.05$),G3组FBG高于G1组($P < 0.05$),G1、G2、G3组FBG、1hPG、2hPG均高于N组($P < 0.05$,表1)。

2.2 妊娠结局比较

比较4组分娩孕周、新生儿体重、新生儿巨大儿发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$),4组孕期增重比较差异有统计学意义($P < 0.05$),两两比较,G2组孕妇孕期增重低于N组、G1组和G3组($P < 0.05$,表2)。

2.3 分娩前生化指标比较

4组母血TC、TG、FFA比较差异无统计学意义($P > 0.05$),G1、G2、G3组FBG、2hPG比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但G2组、G3组FBG均高于N

组,G1组、G2组、G3组 2hPG 高于N组($P < 0.05$),G2组 HOMA-IR 高于N组和G1组($P < 0.05$),N组、G1组和G3组 HOMA-IR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表3)。

2.4 LCFA 测定结果及比较

本研究测得母血和新生儿脐血 LCFA 共 11 种,分别为 EA、DPA、LA、ALA、AA、DHA、PA、OA、EPA、

DPA6、GLA。4 组母血 LCFA 相比,G2 组 EA (1.83 ± 0.75) mmol/L、G3 组 EA (1.93 ± 0.95) mmol/L 高于 G1 组 (1.35 ± 0.47) mmol/L。G2 组 DPA (0.85 ± 0.29) mmol/L 含量高于 N 组 (0.71 ± 0.30) mmol/L、G1 组 (0.67 ± 0.29) mmol/L 和 G3 组 (0.70 ± 0.20) mmol/L ($P < 0.05$),G1、G2、G3 组 EA、DPA 含量与 N 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。4 组母血其余 9 种 LCFA 比较

表1 4组孕妇一般情况比较

Table 1 Comparison of general data of pregnant women in four groups

组别	年龄 (岁)	孕次 (次)	产次 (次)	孕前 BMI (kg/m ²)	分娩前 BMI (kg/m ²)
G1组(n=32)	31.69 ± 3.58	2.50 ± 1.19	1.63 ± 0.55	22.19 ± 2.74	27.77 ± 2.94
G2组(n=33)	31.58 ± 3.62	2.21 ± 1.36	1.55 ± 0.71	26.60 ± 4.33 [#]	30.56 ± 4.54 [#]
G3组(n=30)	31.23 ± 4.02	2.47 ± 1.20	1.60 ± 0.62	25.88 ± 2.21 [#]	30.76 ± 2.20 [#]
F值	0.850	0.337	0.183	16.044	7.298
P值	0.469	0.799	0.908	<0.001	<0.001

组别	诊断孕周 (周)	干预孕周 (周)	75g OGTT (mmol/L)		
			FBG	1hPG	2hPG
N组(n=32)	—	—	4.31 ± 0.34	7.71 ± 1.31	6.49 ± 1.07
G1组(n=32)	26.26 ± 1.00	27.27 ± 0.76	5.00 ± 0.60 [*]	10.64 ± 1.11 [*]	8.82 ± 1.32 [*]
G2组(n=33)	26.09 ± 0.96	28.65 ± 1.15 [#]	5.63 ± 0.92 [#]	11.06 ± 1.79 [*]	9.71 ± 1.73 [#]
G3组(n=30)	26.01 ± 0.86	28.45 ± 1.03 [#]	5.52 ± 0.92 [#]	11.10 ± 0.76 [*]	9.11 ± 0.89 [*]
F值	0.579	18.002	21.341	49.083	37.956
P值	0.562	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与N组比较,^{*} $P < 0.05$;与G1组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表2 4组妊娠结局比较

Table 2 Comparison of pregnancy outcomes in four groups

组别	分娩孕周(周)	孕期增重(kg)	新生儿体重(g)	巨大儿发生率[n(%)]
N组(n=32)	38.82 ± 0.56	13.82 ± 4.82	3 456.56 ± 399.80	2(6.25)
G1组(n=32)	38.92 ± 0.72	14.51 ± 5.53	3 379.69 ± 389.78	2(6.25)
G2组(n=33)	38.89 ± 0.97	10.29 ± 3.57 ^{#△}	3 611.82 ± 560.78	8(24.24)
G3组(n=30)	38.76 ± 0.55	12.83 ± 4.43	3 590.00 ± 525.71	7(23.33)
F/χ ² 值	0.306	6.417	1.727	7.480
P值	0.821	<0.001	0.165	0.052

与N组比较,^{*} $P < 0.05$;与G1组比较,[#] $P < 0.05$;与G3组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表3 4组分娩前生化指标比较

Table 3 Comparison of biochemical indexes before delivery in four groups

组别	FBG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HOMA-IR	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	FFA (mmol/L)
N组(n=32)	4.01 ± 0.53	5.84 ± 0.39	1.86 ± 1.11	6.06 ± 1.01	3.88 ± 1.63	0.61 ± 0.29
G1组(n=32)	4.14 ± 0.67	6.23 ± 0.97 [*]	1.80 ± 1.10	6.12 ± 1.26	3.68 ± 1.71	0.60 ± 0.25
G2组(n=33)	4.42 ± 0.71 [*]	6.33 ± 0.84 [*]	2.70 ± 1.86 [#]	5.86 ± 1.31	3.66 ± 1.04	0.69 ± 0.24
G3组(n=30)	4.38 ± 0.63 [*]	6.28 ± 0.68 [*]	2.22 ± 0.72	6.12 ± 0.87	3.73 ± 0.75	0.66 ± 0.20
F值	2.922	2.769	3.364	0.378	0.177	0.918
P值	0.037	0.045	0.021	0.769	0.912	0.435

与N组比较,^{*} $P < 0.05$;与G1组比较,[#] $P < 0.05$ 。

差异均无统计学意义($P > 0.05$)。4组脐血11种LCFA比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。4组脐血LCFA含量与母血相比,EA、DPA、LA、ALA、PA、OA、EPA、DPA6、GLA含量均低于母血中含量($P < 0.05$),4组脐血中AA、DHA与母血比较差异无统计学意义($P > 0.05$,图1)。

2.5 相关性分析

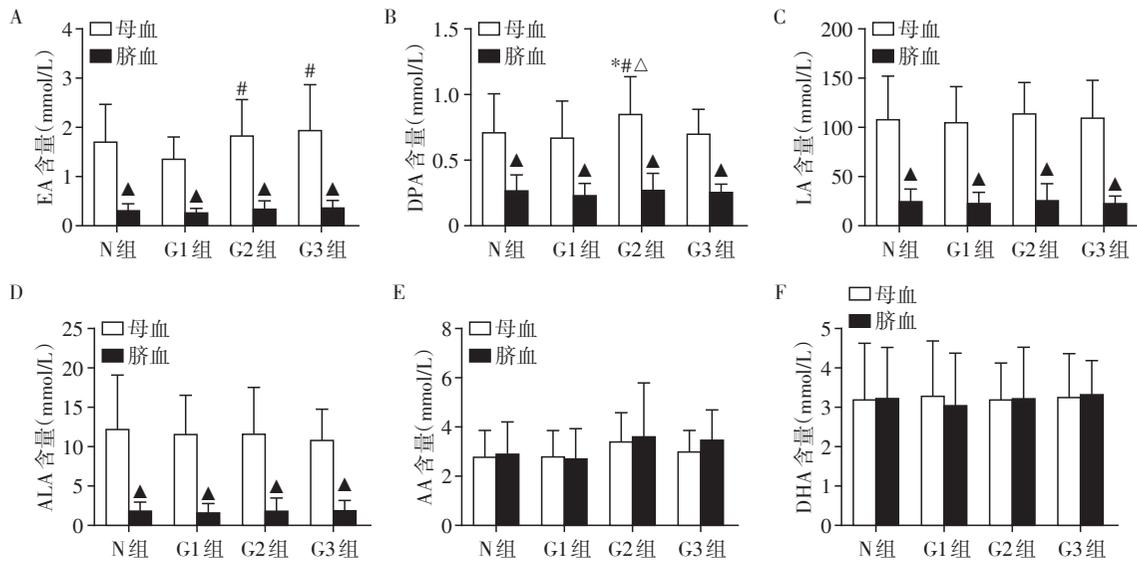
母血 EA、LA、ALA、AA、DHA、PA、OA、EPA、

GLA均与FBG呈明显负相关($P < 0.05$),脐血11种LCFA与FBG均未见明显相关性($P > 0.05$,表4)。

3 讨论

3.1 二甲双胍用于GDM治疗的现状

近年来随着二甲双胍在妊娠期使用和研究的增多,2014年我国GDM诊治指南建议,孕妇一旦被确诊为GDM,首先进行饮食及运动治疗,如果血糖



A:4组EA含量比较;B:4组DPA含量比较;C:4组LA含量比较;D:4组ALA含量比较;E:4组AA含量比较;F:4组DHA含量比较。与N组比较,* $P < 0.05$;与G1组比较,# $P < 0.05$;与G3组比较,^ $P < 0.05$,与母血比较,^ $P < 0.05$ 。

图1 4组母血和脐血LCFA含量比较

Figure 1 Comparison of LCFA content between maternal blood and umbilical cord blood of four groups

表4 LCFA与FBG的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between LCFA and FBG

母血LCFA	EA	DPA	LA	ALA	AA	DHA	PA	OA	EPA	DPA6	GLA
r值	-0.198	-0.142	-0.187	-0.206	-0.286	-0.190	-0.317	-0.251	-0.189	-0.123	-0.177
P值	0.025	0.112	0.036	0.020	0.001	0.033	<0.001	0.004	0.033	0.170	0.047
脐血LCFA	EA	DPA	LA	ALA	AA	DHA	PA	OA	EPA	DPA6	GLA
r值	0.174	-0.039	-0.051	-0.074	-0.070	-0.123	-0.107	-0.071	-0.052	-0.109	-0.124
P值	0.051	0.660	0.571	0.407	0.432	0.168	0.229	0.429	0.560	0.221	0.166

不能达标,首选胰岛素治疗,在知情同意的基础上,部分GDM孕妇可用二甲双胍治疗^[9]。2015年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)、2018年美国母胎医学会(Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM)都相继将二甲双胍列为GDM一线用药^[10]。但美国糖尿病学会(ADA)从2019年始不推荐作为一线用药^[11],原因主要基于Rowan等开展的二甲双胍治疗GDM试验(MIG试验)^[12],这是迄今为止历时最长、规模最大的随机对照临床试验,随访二甲双胍组子代9年,发现

二甲双胍组子代生长发育指标如体重、腰围、上臂皮下脂肪超过胰岛素组子代。但多项研究证实,GDM孕妇使用二甲双胍后血糖控制情况和母子结局与单用胰岛素相似,同时二甲双胍还可减少患者孕期增重和新生儿低血糖的发生率,较胰岛素更具优势^[13-14]。因此对于胰岛素用量较大或拒绝应用胰岛素的GDM孕妇,在充分告知其风险的情况下可以使用二甲双胍治疗。

3.2 二甲双胍对母血和脐血LCFA的影响

二甲双胍的主要降糖机制是通过一磷酸腺苷

激活的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)途径抑制肝糖异生和糖原分解,促进外周组织对葡萄糖的摄取和利用,增加对胰岛素的敏感性^[15]。同时通过激活 AMPK,促进脂肪酸氧化,抑制脂肪细胞分解,降低血浆游离脂肪酸的水平^[2]。脂肪酸是一类碳氢化合物,是构成中性脂肪、磷脂和糖脂的主要成分。其中 LA 和 ALA 是人体必需的 LCFA,自身不能合成,必须由食物供给,LC-PUFA 由其母体脂肪酸 LA 和 ALA 在体内通过一系列延伸酶和去饱和酶合成^[16]。LC-PUFA 对胎盘的生长发育很重要,其通过调节细胞增殖、细胞信号传导、调节血管生成和炎症反应来影响妊娠的正常过程^[17]。在 LC-PUFA 中,AA、DHA 在发育期的胎儿脑和视网膜组织中含量很高,DHA 主要存在于灰质中,参与维持膜流动性、冲动传播和突触传递,还作为细胞溶质信号转导因子参与调节大脑发育的各种基因的表达;AA 主要存在于白质中,参与细胞增殖和细胞信号通路,胎儿缺乏 AA 则可能对脑和视网膜的发育及以后的学习能力、行为和认知功能产生不良影响^[18]。

本研究发现 4 组新生儿脐血检测的 11 种 LCFA 中只有 AA、DHA 含量与母血相比无明显差异,其余 9 种脂肪酸在脐血中的含量均低于母血,提示母胎

界面脂肪酸转运有优先转运 AA、DHA 的机制。而 AA、DHA 的前体物质 LA 和 ALA 均为必需脂肪酸,体内无法合成,胎儿体内的必需脂肪酸只能来源于母体。胎盘合体滋养细胞的微绒毛膜表面有胎盘脂肪酸结合蛋白及脂肪酸转运蛋白,主要负责脂肪酸的转运,其中胎盘膜脂肪酸结合蛋白可以优先结合一些重要的 LC-PUFA^[19],对 AA 和 DHA 的亲合力高于其他脂肪酸,这使得胎盘优先转运 AA、DHA,以供胎儿生长发育。

目前国内外关于 GDM 与非 GDM 孕妇血清脂肪酸成分及含量差异的研究甚少,且未得出一致结论^[20]。在 Wijendran 等^[20]的研究中,GDM 女性与正常妊娠孕妇 LA、AA 和 DPA6 浓度无显著差异,与本研究结果相同,但其研究中 GDM 孕妇的血浆 ALA 和 DHA 的含量比正常妊娠孕妇低,与本研究结果有差异,考虑可能与种族、饮食习惯、检测方法的差异有关。ALA 经过一系列去饱和酶和延长酶的作用依次生成 EPA、DPA 等中间产物,最后在过氧化物酶体内通过 β 氧化形成 DHA^[21-23,26](图 2)。本研究 G2 组 DPA 含量高于 G1、G3 组,但最终产物 DHA 含量 3 组无差异,已知胰岛素抵抗可使 DPA 合成 DHA 途径中的重要酶类如 $\Delta 6$ 去饱和酶、D-双功能蛋白活性受损^[24-25],而 G2 组 HOMA-IR 高于 G1、G3 组,这可

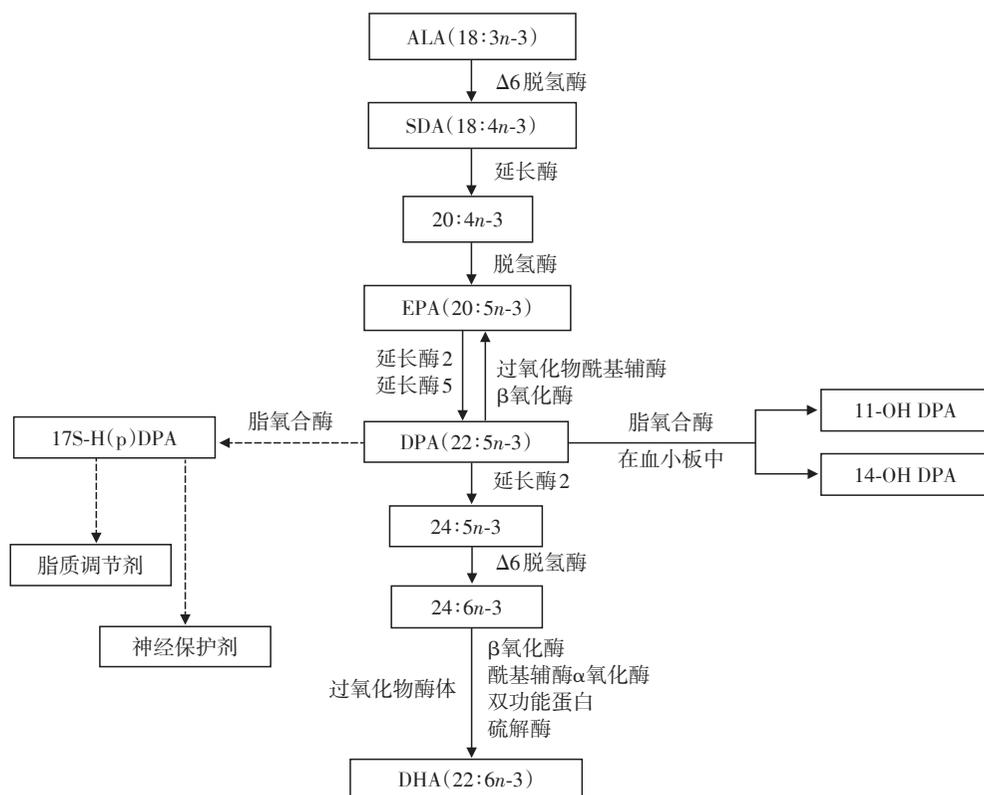


图 2 DHA 合成代谢途径^[26]

Figure 2 The anabolic pathway of DHA^[26]

能是导致DPA含量升高的原因,具体有待进一步的研究证实。

3.3 二甲双胍对母胎结局的影响

人群巨大儿发生率为7%^[4],本研究中使用二甲双胍与胰岛素的孕妇相比,新生儿体重无明显差异,但两药物治疗组巨大儿发生率高于饮食控制组,这可能由于临床GDM药物需在饮食控制血糖不佳后使用,G2、G3组干预孕周明显晚于G1组,导致胎儿暴露于宫内高糖环境时间相对较长。肥胖与胰岛素抵抗密切相关,G2组HOMA-IR高于其他两组,与G2组孕妇孕前BMI和分娩前BMI较高有关。但用二甲双胍治疗的孕妇孕期增重明显低于胰岛素组,提示二甲双胍相比胰岛素,对于GDM孕妇的体重控制有一定优势。本研究二甲双胍与胰岛素相比,对于孕妇的血糖控制均有良好的效果,且无明显差异。GDM会增加巨大儿、不良妊娠结局以及远期2型糖尿病的发生风险,且发生风险与OGTT血糖水平呈正相关^[27]。孕期血糖控制不佳会增加不良妊娠结局的发生风险,如胎儿畸形、死胎、胎儿生长受限、巨大儿、早产儿等,导致新生儿高血糖和高胰岛素血症,孕期良好的血糖控制可以明显改善母儿妊娠结局^[28]。因此我们建议,对于OGTT结果FBG > 5.6 mmol/L 或 1hPG > 11.0 mmol/L 或 2hPG > 9.7 mmol/L 的孕妇,应将二甲双胍治疗节点前移,即在饮食控制1~2周血糖控制不满意的情况下即可服用,以达到更好控制血糖和胎儿体重的目的。

正常妊娠孕妇由于体内多种激素的变化,脂代谢也发生巨大的变化,早、中孕期为满足胎儿生长需要,脂肪生成增加,晚孕期脂肪分解加速,孕中晚期出现生理性高脂状态^[29],TC随孕周增加先上升后下降,至孕37周前达高峰,TG水平随孕周增加而上升,在分娩前达到最高峰^[30]。GDM在糖代谢紊乱的同时存在脂代谢紊乱,高血糖水平导致TG降解受阻,同时GDM患者脂肪 β 氧化增强,大量的酯酰辅酶A合成TC,导致血清TC和TG水平较正常妊娠者明显增加^[31-32]。本研究中用二甲双胍或胰岛素治疗的GDM孕妇TC、TG、FFA与饮食治疗及正常妊娠者相比无差异,提示二甲双胍与胰岛素影响孕期脂代谢效果相似,未见不良妊娠结局,可见使用二甲双胍的潜在风险远小于未控制的妊娠期高血糖本身对胎儿的危害。

本研究采用液相色谱-串联质谱法检测血清中的LCFA,具有灵敏度高、准确度好的特点,并且不需要衍生化即可直接检测,简化了检测过程。本研

究亦有不足之处,首先目前关于二甲双胍对于胎儿的远期影响尚未明确,其次是样本量少,今后还需进一步加大样本量以减少个体差异的影响。

综上所述,本研究发现二甲双胍与胰岛素用于GDM治疗在糖脂代谢、新生儿体重控制方面效果相同,且二甲双胍对于孕期体重控制效果优于胰岛素,二甲双胍在GDM的使用对于母血和脐血中重要的LCFA含量均无明显影响,从对母血和脐血重要脂肪酸尤其是必需脂肪酸影响的角度来看,二甲双胍在GDM患者中的使用是安全的。

[参考文献]

- [1] SHEN S Y, ZHANG L F, HE J R, et al. Association between maternal hyperglycemia and composite maternal-birth outcomes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:755
- [2] 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(3):161-173
- [3] GRAY S G, MCGUIRE T M, COHEN N, et al. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(6):765-772
- [4] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社, 2018:107-108
- [5] ANON. ACOG practice bulletin no. 190: gestational diabetes mellitus [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(2):e49-e64
- [6] HOD M, KAPUR A, SACKS D A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(Suppl 3):S173-S211
- [7] 陈佳,李映桃,王振宇,等. 2018年美国妇产科学会与2019年美国糖尿病学会妊娠期糖尿病指南比较[J]. *国际妇产科学杂志*, 2019, 46(3):336-341
- [8] MAJID H, MASOOD Q, KHAN A H. Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR): a better marker for evaluating insulin resistance than fasting insulin in women with polycystic ovarian syndrome [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017, 27(3):123-126
- [9] 华医学会妇产科学分会产科学组和中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8):561-569
- [10] SOCIETY OF MATERNAL-FETAL MEDICINE (SMFM) PUBLICATIONS COMMITTEE. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(5):B2-B4
- [11] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(suppl

- 1):S90-S102
- [12] ROWAN J A, RUSH E C, PLANK L D, et al. Metformin in gestational diabetes; the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2018, 6 (1) : e000456
- [13] FEIG D S, DONOVAN L E, ZINMAN B, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy) : a multicentre, international, randomised, placebo - controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8 (10):834-844
- [14] LANDI S N, RADKE S, ENGEL S M, et al. Association of long-term child growth and developmental outcomes with metformin vs. insulin treatment for gestational diabetes [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(2):160-168
- [15] 苏青.二甲双胍降糖作用的分子机制[J].*中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(9):716-722
- [16] MILES E A, CHILDS C E, CALDER P C. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and the developing immune system: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1):247
- [17] GODHAMGAONKAR A A, WADHWANI N S, JOSHI S R. Exploring the role of LC-PUFA metabolism in pregnancy complications [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020, 163:102203
- [18] WADHWANI N, PATIL V, JOSHI S. Maternal long chain polyunsaturated fatty acid status and pregnancy complications [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2018, 136:143-152
- [19] 陈爱菊,张伟利,靳艳平,等.正常妊娠妇女血液、胎盘和脐血中脂肪酸成分测定[J].*临床儿科杂志*, 2017, 35 (9):649-651
- [20] WIJENDRAN V, BENDEL R B, COUCH S C, et al. Maternal plasma phospholipid polyunsaturated fatty acids in pregnancy with and without gestational diabetes mellitus: relations with maternal factors [J]. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70(1):53-61
- [21] CHEN X, SCHOLL T O, LESKIW M, et al. Differences in maternal circulating fatty acid composition and dietary fat intake in women with gestational diabetes mellitus or mild gestational hyperglycemia [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(9):2049-2054
- [22] THOMAS B, GHEBREMESKEL K, LOWY C, et al. Plasma AA and DHA levels are not compromised in newly diagnosed gestational diabetic women [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2004, 58(11):1492-1497
- [23] 巫小丹,黎紫含,张珊珊,等.二十二碳五烯酸代谢和功能研究进展[J].*中国油脂*, 2016, 41(6):44-47
- [24] 王晓凌,姜玲玲,史哲,等.2型糖尿病肥胖大鼠肝脏脂肪沉积及过氧化物酶体脂肪酸 β -氧化的变化[J].*解放军医学杂志*, 2009, 34(9):1062-1065
- [25] KRÖGER J, SCHULZE M B. Recent insights into the relation of $\Delta 5$ desaturase and $\Delta 6$ desaturase activity to the development of type 2 diabetes [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(1):4-10
- [26] KAUR G, CAMERON-SMITH D, GARG M, et al. Docosapentaenoic acid (22:5n-3): a review of its biological effects [J]. *Prog Lipid Res*, 2011, 50(1):28-34
- [27] 隽娟,杨慧霞.美国糖尿病学会2021年妊娠合并糖尿病诊治指南介绍[J].*中华围产医学杂志*, 2021(1):73-74
- [28] 王子莲,陈海天.血糖控制不佳与不良妊娠结局[J].*中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(5):405-408
- [29] BOELDT D S, BIRD I M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia [J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(1):R27-R44
- [30] 胡小月,霍琰.脂代谢与妊娠期并发症研究新进展[J].*中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(1):15-18
- [31] 彭笑菊,戴楠,汪之頊,等.孕妇不同孕期血脂指标分布和变化的观察性研究[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(7):840-845
- [32] HERRERA E, ORTEGA-SENOVILLA H. Implications of lipids in neonatal body weight and fat mass in gestational diabetic mothers and non-diabetic controls [J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(2):7

[收稿日期] 2021-05-03