

# 孕早期血红蛋白在妊娠期糖尿病发病中的重要性

俞琳,许岚\*,蒋艳敏

(南京医科大学附属无锡人民医院内分泌科,江苏 无锡 214000)

**[摘要]** 目的:分析孕早期血红蛋白(hemoglobin, Hb)与妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发生的相关性。方法:单胎妊娠孕妇872例在孕12~14周检测Hb含量,24~28周行75g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)筛查GDM,进行GDM患者Hb水平与GDM发生的相关性分析,建立GDM预测模型等。结果:经过独立样本 $t$ 检验,年龄、孕期体重增加量、孕期体重指数(BMI)增加量、Hb、血小板计数(PLT)、红细胞计数(RBC)、红细胞压积(HCT)可能为GDM的影响因素( $P<0.05$ )。Logistic回归分析结果显示,年龄、孕期BMI增加量、妊娠14周前Hb、RBC、HCT为妊娠晚期GDM发生的独立影响因素( $P<0.05$ )。进一步行受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,可将孕早期Hb 126.5 g/L作为预测GDM的临界值。结论:孕早期Hb水平与妊娠糖尿病呈现正相关关系,并且早期应该控制Hb水平在126.5 g/L以下,降低GDM发生风险。

**[关键词]** 孕早期;血红蛋白;妊娠糖尿病;相关性

**[中图分类号]** R714.256

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2017)07-886-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170722

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是孕中晚期重要并发症,近20年来,GDM的发病率一直在增加<sup>[1]</sup>。GDM可以导致孕妇产后患糖尿病的可能性增加5倍<sup>[2]</sup>,这不仅严重影响孕妇的身心健康,同时会影响到胎儿的生长发育。根据流行病学研究<sup>[3-4]</sup>,GDM患者新生儿发生巨大儿的发生率高达25%~42%,胎儿生长受限发生率大约21%等。同时这会增加分娩期间的一些不良后果,如肩难产、会阴撕裂伤、失血和增加剖腹产率<sup>[5]</sup>。因此,早期诊断GDM对改善母儿的危害具有重要意义。

目前,妊娠糖尿病公认的危险因素包括年龄>25岁、孕前体重指数(BMI)>25 kg/m<sup>2</sup>、非高加索白人、糖尿病家族史等。近几年来,妊娠早期血红蛋白(hemoglobin, Hb)与GDM之间存在相关性的报告越来越多,但国内这方面的研究报告依然比较少。血常规是孕妇体检最为常见检测之一<sup>[6]</sup>,其中Hb是机体重要功能蛋白,主要携带运输氧,其对GDM发生的早期警示或者相应妊娠结局预测价值越来越受到关注。本研究旨在探讨无锡地区孕妇妊娠14周前母体Hb、RBC、HCT、PLT水平与妊娠晚期发生GDM的关系,为本地GDM患者的早期筛查和发现提供依据,从而减少不良孕产结局,降低人群中糖尿病的发病率。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选择2013年1月1日—6月30日在无锡市人民医院产科门诊建卡并随诊的单胎妊娠孕妇872例。纳入标准:①可收集到孕妇完整的检查、家族史或者治疗资料;②患者经过B超检查均为单胎妊娠,妊娠后新生儿无先天性疾病或者遗传病等。排除标准:①孕妇孕前患有糖尿病者,或者其他原因造成孕妇糖尿病水平升高者;②双胞胎以上产妇,并且有糖尿病家族史,妊娠早期贫血(Hb<110 g/L)、红细胞平均体积<80 fl或既往有血液系统疾病者;③患有其他妊娠并发症者;④不依从、不配合、不按照实验安排进行检查者。

### 1.2 方法

所有研究对象均在首次产检时记录年龄、体重、身高、孕产次、乙肝表面抗原、一级亲属糖尿病家族史、既往疾病史等相关信息以及首次Hb、红细胞计数(RBC)、血小板计数(PLT)、红细胞压积(HCT)、红细胞平均压积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCHC)检测结果。24~28周时行75g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)。GDM的诊断标准参考2010年国际妊娠糖尿病研究协会(International Association of Diabetic Pregnancy Study Group, IADPSG)推荐的GDM诊断标准:75g OGTT,空腹血糖 $\geq 5.1$  mmol/L, 1 h  $\geq 10.0$  mmol/L, 2 h  $\geq 8.5$  mmol/L, 任意一点血糖

**[基金项目]** 无锡市医院管理中心联合攻关项目(YGZXL1322)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: xulan126@126.com

值异常即可诊断为妊娠期糖尿病,同时需排除孕前糖尿病。

### 1.3 统计学方法

SPSS17.0 统计软件进行,正态分布资料结果以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,非正态分布资料取自然对数,组间比较采用 *t* 检验;危险因素分析采用多因素逐步回归分析;采用受试者工作特性(receiver operating characteristic,ROC)曲线评价 Hb 对 GDM 的早期诊断价值。 $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料比较

本研究共纳入孕妇 872 例,依据 24~28 周 75 g OGTT 结果,筛查出 GDM 患者 206 例,平均年龄(27.85±3.44)岁。GDM 组与对照组之间相比,年龄、孕期体重增加量、孕期 BMI 增加量、Hb、PLT、RBC、HCT 均有统计学差异 ( $P<0.05$ ),GDM 组均高于非 GDM 组(表 1)。单因素分析显示,年龄、孕期体重增加量、孕期 BMI 增加量、Hb、PLT、RBC、HCT 可能为 GDM 的影响因素( $P<0.05$ )。

表 1 GDM 影响因素的单因素分析 ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	GDM	非 GDM	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	27.85±3.44	26.90±3.12	3.438	0.001
孕期体重增加量(kg)	16.77±4.71	13.95±3.66	7.163	<0.001
孕期 BMI 增加量(kg/m <sup>2</sup> )	6.14±1.68	5.38±1.43	5.363	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.50±0.62	4.42±0.56	23.572	<0.001
餐后 1 h 血糖(mmol/L)	11.61±1.13	6.83±0.72	57.226	<0.001
餐后 2 h 血糖(mmol/L)	9.62±1.25	6.20±0.58	38.023	<0.001
Hb(g/L)	133.04±7.39	121.13±6.28	19.072	<0.001
MCV(fl)	93.07±3.85	92.25±5.54	1.793	0.073
MCH(pg)	31.34±1.44	31.28±4.79	0.162	0.871
MCHC(g/L)	336.74±6.82	335.83±15.38	0.737	0.461
PLT( $\times 10^9$ 个/L)	214.85±52.56	200.62±47.08	3.402	0.001
RBC( $\times 10^{12}$ 个/L)	4.40±0.34	3.90±0.36	15.831	<0.001
HCT(%)	0.41±0.03	0.37±0.03	15.756	<0.001

### 2.2 多因素 Logistic 回归分析

以 GDM 为因变量,将单因素分析结果中  $P<0.05$  的变量:年龄、孕期 BMI 增加量、Hb、PLT、RBC、HCT 放入多因素 Logistic 回归模型,结果显示,年

龄、孕期 BMI 增加量、Hb、RBC、HCT 为 GDM 的独立影响因素( $P<0.05$ ,表 2)。

表 2 GDM 影响因素 Logistic 多因素分析

因素	B	S.E	<i>P</i> 值	OR	95%CI
年龄	0.096	0.042	0.023	1.101	1.014~1.196
孕期 BMI 增加量	0.340	0.090	<0.001	1.405	1.178~1.676
Hb	0.296	0.034	<0.001	1.345	1.259~1.436
RBC	1.684	0.524	0.001	5.388	1.930~15.038
HCT	31.260	5.493	<0.001	3.77E+13	7.94E+08~1.79E+18

### 2.3 Hb 预测 GDM 的 ROC 曲线

采用 ROC 曲线分析孕早期 Hb 对 GDM 的预测价值(图 1)。拟合 ROC 曲线后,Hb 的曲线下面积为 0.920,对 GDM 具有较好的诊断价值( $P<0.05$ )。以每例孕妇的 Hb 值为界值,计算每一次假定界值的敏感性、特异性和约登指数。结果显示,所有分界点中,约登指数最大值为 0.742,对应的敏感性为 88.3%,特异性为 85.9%,此点对应的 Hb 值为 126.5 g/L,因此可将 126.5 g/L 作为预测 GDM 的界值。

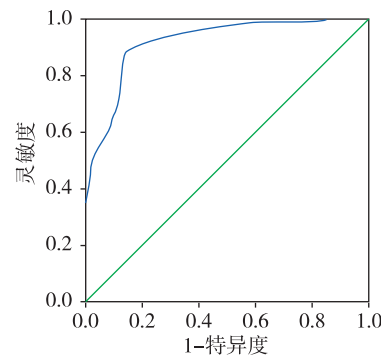


图 1 ROC 曲线分析

## 3 讨论

2002 年,Lao 等<sup>[7]</sup>首次提出,孕妇首次产前检查的高 Hb 浓度,确定为 GDM 的一个危险因素。Lao 等<sup>[8]</sup>对同一医院 2 年内生产的孕妇的回顾性病例研究发现,缺铁性贫血孕妇的 GDM 发生率(5.3%)低于非缺铁性贫血的孕妇(9.8%)。

虽然潜在的分子机制尚未明确,但越来越多的证据提示,GDM 的主要病理缺陷,是胰岛素相对分泌不足以及妊娠期胰岛素抵抗增加<sup>[9]</sup>。因此,孕前或早孕时引起胰岛功能损害或胰岛素抵抗的因素可能在怀孕时引起有害的影响,并可能成为 GDM 的危险因素。Hb 反映了体内铁储备的情况。铁是一个强

氧化剂,过量的铁可使胰岛 $\beta$ 细胞氧化应激,影响胰岛素的合成和分泌。同时,过量的铁会减少肌肉的葡萄糖利用,增加肝糖元的合成,从而导致肝脏的胰岛素抵抗。另外,有观点认为铁与GDM的炎症状态有关。Jiang等<sup>[10]</sup>发现高铁蛋白与CRP是2型糖尿病的独立危险因素。但铁蛋白与炎症状态的联系目前尚无定论。Chen等<sup>[11]</sup>发现,肥胖且血清铁升高的孕妇发生GDM的风险是非肥胖者的3.5倍,本研究结果也提示孕期BMI增加量是影响晚期GDM发生的独立危险因素。据此也可推测,高血红蛋白孕妇的血糖升高也可能与饮食改善、营养状况良好、铁储备较高有关。另外,GDM中高Hb浓度和红细胞计数的增加可能归因于糖化血红蛋白的升高。虽然普遍认为糖化血红蛋白不影响氧气的转运,但糖化血红蛋白增加了氧的亲合力,高水平的糖化血红蛋白可能导致组织的严重缺氧,从而刺激了Hb和红细胞计数的增长。

一项关于土耳其孕妇的研究<sup>[12]</sup>提示,妊娠14周前Hb $\geq$ 12.2 g/L的孕妇GDM的发病率(11.4%)明显高于Hb $<$ 12.2 g/L(4.1%)者。国内昆明地区的研究显示<sup>[13]</sup>,昆明地区孕妇在妊娠14周前Hb $\geq$ 144 g/L时,其妊娠晚期GDM发生率显著增高。本研究检测并比较了GDM孕妇和血糖正常孕妇孕早期Hb的水平,结果发现,孕早期Hb水平升高可能引起孕晚期糖代谢紊乱。多元逐步回归分析的结果提示,Hb是GDM发生、发展中的独立危险因素。这与既往研究Hb与GDM关系的结果相似。

本研究采用ROC曲线分析孕早期Hb对孕晚期发生GDM的诊断和预测价值。ROC曲线能结合灵敏度和特异度对诊断进行综合评价,根据曲线的形状和曲线下面积作定量分析,其结果不受患病率的影响<sup>[14]</sup>。ROC曲线下面积的大小可作为诊断试验准确度的衡量指标,取值在0.5~1.0之间。在曲线下面积 $>$ 0.5的情况下,曲线下面积越接近1,说明诊断的准确性越高;当曲线下面积 $=$ 0.5时说明诊断完全不起作用,0.5~0.7时表示诊断价值较低,0.7~0.9表示诊断价值中等,0.9以上时表示诊断价值较高<sup>[15]</sup>。本研究结果显示Hb预测GDM曲线下面积为0.92,以Hb $=$ 126.5 g/L为界值时的约登指数最大,相对应的Hb预测孕妇发生GDM的灵敏性和特异性分别为88.3%和85.9%,说明当孕妇孕早期的Hb水平大于该临界值时,提示可能会发生GDM。

目前,补铁已成为妊娠妇女的常规临床指导。但高浓度Hb可能引起孕晚期GDM,甚至导致不良

妊娠结局,那么应该如何指导孕期补铁呢? Helin等<sup>[16]</sup>的研究提示,妊娠期间的高铁摄入量增加了GDM的风险,特别是在孕早期无贫血的孕妇和GDM高危因素的孕妇。这个群体的女性,常规补铁需要重新考虑。Bo等<sup>[17]</sup>的研究发现,在孕中期使用铁补充剂的孕妇,有2~3倍的GDM风险。这些研究都提示,常规的饮食摄入铁在增加GDM风险方面,发挥的作用相对较小,而过量补铁仍有潜在的危险影响孕妇及胎儿,因此,孕期补铁应该在相关监测下进行。

本研究进一步证实了妊娠早期的Hb水平与GDM的发生独立相关,且具有一定的预测价值,同时证实了妊娠早期RBC、HCT也是GDM的独立危险因素,但妊娠期间Hb的动态变化是否影响GDM的发生尚需进一步研究。血常规检查是孕期常规检查项目,操作简便、经济、易于开展,这有助于临床医生早期筛查GDM高危人群,尽早诊断GDM,早期给予干预措施和改善妊娠结局,也为今后深入探讨孕期补铁打下一定的基础。

#### 【参考文献】

- [1] Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(Suppl 2):S141-S146
- [2] Göbl CS, Bozkurt L, Yarragudi R, et al. Is early postpartum HbA1c an appropriate risk predictor after pregnancy with gestational diabetes mellitus? [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(5):715-722
- [3] Secher AL, Bytoft B, Tabor A, et al. Fetal sonographic characteristics associated with shoulder dystocia in pregnancies of women with type 1 diabetes [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(10):1105-1111
- [4] Alwan NA, Cade JE, Greenwood DC, et al. Associations of maternal iron intake and hemoglobin in pregnancy with offspring vascular phenotypes and adiposity at age 10: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e84684
- [5] Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, et al. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004, 87(3):220-226
- [6] Granada C, Forbes J, Sangi-Haghpeykar H, et al. Can overt diabetes mellitus be predicted by an early A1C value in gestational diabetics? [J]. *J Reprod Med*, 2014, 59(7/8):343-347
- [7] Lao TT, Chan LY, Tam KF, et al. Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese women [J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 99(5 Pt 1):807-812
- [8] Lao TT, Ho LF. Impact of iron deficiency anemia on

- prevalence of gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(3): 650-656
- [9] Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, et al. What is gestational diabetes? [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(2): S105-S111
- [10] Jiang R, Manson JE, Meigs JB, et al. Body Iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women [J]. *JAMA*, 2004, 291(6): 711-717
- [11] Chen X, Scholl TO, Stein TP. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(5): 1077-1082
- [12] Tarim E, Kilicdag E, Bagis T, et al. High maternal hemoglobin and ferritin values as risk factors for gestational diabetes [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004, 84(3): 259-261
- [13] 王婧,陈卓,马润玫,等.昆明地区妊娠早期母体红细胞参数与妊娠期糖尿病的关系[J].*中华围产医学杂志*, 2012, 15(12): 705-709
- [14] Obuchowski NA. Receiver operating characteristic curves and their use in radiology [J]. *Radiology*, 2003, 229(1): 3-8
- [15] 颜虹,徐勇勇.医学统计学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2016:230
- [16] Helin A, Kinnunen TI, Raitanen J, et al. Iron intake, haemoglobin and risk of gestational diabetes: a prospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2012, 2(5): e001730
- [17] Bo S, Menato G, Villosio P, et al. Iron supplementation and gestational diabetes in midpregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(2): 158.e1-158.e6
- [收稿日期] 2016-11-07

(上接第 885 页)

- [12] Furqan M, Hashmat F, Amanullah M, et al. Venoarterial PCO<sub>2</sub> difference: a marker of postoperative cardiac output in children with congenital heart disease [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2009, 19(10): 640-643
- [13] Williams KB, Christmas AB, Heniford BT, et al. Arterial vs venous blood gas differences during hemorrhagic shock [J]. *World J Crit Care Med*, 2014, 3(2): 55-60
- [14] Kocsi S, Demeter G, Erces D, et al. Central venous-to-arterial CO<sub>2</sub> Gap is a useful parameter in monitoring Hypovolemia-caused altered oxygen balance animal study [J]. *Crit Care Res Pract*, 2013, 2013: 583-589
- [15] Kocsi S, Demeter G, Erces D, et al. Central venous-to-arterial CO<sub>2</sub> gap may increase in severe isovolemic anemia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105-148
- [16] Mallat J, Pepy F, Lemyze M, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2014, 31(7): 371-380
- [17] Mallat J, Lemyze M, Meddour M, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients [J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 10
- [收稿日期] 2016-12-06