

妊娠期糖尿病发病因素及其产科并发症研究

王翠静, 朱艳红, 刘凤芝

(天津市蓟州区中医医院产科, 天津 301900)

摘要:妊娠期糖尿病为孕期常见并发症之一, 以血糖代谢异常为主要表现, 其病因复杂, 涉及因素较多, 且危害性大, 对产妇及胎儿安全均具有较大影响。鉴于该病对母婴安全的危害, 其筛查、预防、诊断及治疗均已成为产科的重点工作内容之一。本文现对妊娠期糖尿病的发病因素及其与产科并发症作一综述。

关键词:妊娠期糖尿病; 肥胖; 胎盘功能; 妊娠期高血压; 胎膜早破

中图分类号: R714.256

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.06.043

文章编号: 1006-1959(2023)06-0189-04

Study on the Pathogenic Factors of Gestational Diabetes Mellitus and its Obstetric Complications

WANG Cui-jing, ZHU Yan-hong, LIU Feng-zhi

(Department of Obstetrics, Jizhou District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301900, China)

Abstract: Gestational diabetes mellitus is one of the common complications during pregnancy, with abnormal blood glucose metabolism as the main manifestation. Its etiology is complex, involving many factors, and it is harmful, which has a great impact on maternal and fetal safety. In view of the harm of the disease to maternal and child safety, its screening, prevention, diagnosis and treatment have become one of the key tasks of obstetrics. This article reviews the pathogenic factors of gestational diabetes mellitus and its obstetric complications.

Key words: Gestational diabetes; Obesity; Placental function; Gestational hypertension; Premature rupture of membranes

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是孕期女性特有的代谢障碍性疾病, 多发展于妊娠中晚期, 可影响母体糖脂代谢, 易引发多种产科并发症, 是导致剖宫产及不良妊娠结局的重要原因之一^[1]。目前, 妊娠期糖尿病的病因尚不完全明确, 其发病机制多与葡萄糖需求量、胰岛素分泌及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 之间的相对平衡存在密切相关^[2]。当机体处于妊娠期, 其雌激素、孕酮及皮质醇水平将逐渐增加, 可破坏葡萄糖-胰岛素平衡, 致使妊娠期糖尿病形成。病因则多与基因、肥胖、胎盘功能及年龄等因素有关, 可造成母体代谢紊乱, 同时影响胎盘的脂质转运, 对母婴安全及妊娠结局均存在较大威胁^[3]。本文对妊娠期糖尿病及产科并发症的研究进行了阐述, 旨在为该病防治及改善临床妊娠结局提供理论参考。

1 妊娠期糖尿病发病因素

妊娠开始后, 胎儿需通过胎盘从母体获取葡萄糖作为能量来源, 其需求量将随着孕周的增长而增加。与此同时, 妊娠期肾血浆流量及肾小球滤过率也随之增加, 但肾小管对糖的再吸收率并无明显变

化, 由此可造成机体排糖量增加^[4]。妊娠中晚期机体排糖量不断增长, 但胰岛素敏感性逐渐下降, 为了补偿妊娠期间的胰岛素抵抗, 其体内需保证充足的胰岛素分泌, 以维持正常的糖代谢状态, 当胰岛素水平不足以维持胰岛素抵抗的代谢压力时, 其机体将无法代偿这一生理变化, 由此可导致血糖升高, 引发妊娠期糖尿病^[5]。其中, 胎盘激素、脂肪细胞、炎症因子等胰岛素拮抗物质的增多, 可降低机体对胰岛素的敏感性, 是造成孕期胰岛素分泌不足的主要原因^[6]。而以下因素则是导致上述病理过程的常见病因。

1.1 遗传 妊娠期糖尿病是与遗传密切相关的自身免疫性疾病, 部分患者家族史中通常存在糖尿病母系遗传情况, 具有显著的遗传异质性。此外, 研究发现^[7], 妊娠期糖尿病患者可出现人类白细胞抗原 (human lymphocyte antigen, HLA)、葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 等基因多态性的异常表达。其中, HLA 是参与机体特异免疫识别及免疫应答的重要成分, 其基因异常表达可影响胎儿先天抗原对母体的致敏作用, 致使母体抗 B 淋巴细胞抗体 (anti-B lymphocyte antibody) 减少, 导致母婴间免疫不平衡, 进而引发妊娠期糖尿病^[8]。GK 则是调节血液葡萄糖的重要物质, 其 T 等位基因可能与妊娠期糖尿病的发生有关, 且 GK 基因 259 位点单核苷酸多态性在该病的

作者简介: 王翠静 (1973.6-), 女, 天津人, 专科, 主治医师, 主要从事产科疾病的诊治工作

遗传易感性中具有重要作用^[9]。以上均是导致妊娠期糖尿病发病的危险因素。

1.2 肥胖 肥胖是导致机体代谢紊乱的重要危险因素,且与胰岛素抵抗的产生存在密切相关。存在肥胖现象的孕妇,其脂肪细胞数量及大小均明显增加,且脂肪组织亦可出现功能性改变,易引起促炎细胞因子增加,造成巨噬细胞浸润,导致胰岛素敏感性降低,最终引发妊娠期糖尿病等并发症,对其妊娠结局具有严重影响^[10]。李艺等^[11]报道指出,母体孕前体重指数(BMI)与妊娠期糖尿病患者的糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)及胰岛素抵抗呈正相关,高 BMI 是妊娠期糖尿病的独立危险因素。丁冰杰等^[12]研究显示,孕前超重/肥胖孕妇的妊娠期糖尿病发病率较高,其体内脂肪的积聚可加重胰岛素抵抗,这与脂肪组织分泌的瘦素(Leptin)及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平的增高存在密切相关。以上可知,肥胖可通过影响机体胰岛素抵抗,增加妊娠期糖尿病的发生风险。

1.3 胎盘功能 胎盘属于多功能器官,可充当胎儿的营养传感器,控制母婴间营养物质的转运,调节其营养转运能力,为胎儿生长发育提供有利条件。同时,胎盘可作为一种内分泌器官,分泌多种激素与细胞因子,以维持机体的妊娠生理状态。在此过程中,葡萄糖作为胎盘的主要能量底物,母婴间葡萄糖的交换对胎儿存活具有关键作用^[13]。为满足胎儿的营养需求,母体葡萄糖代谢不断加强,其血糖亦随之升高,高血糖状态可引起胎盘葡萄糖转运及葡萄糖转运蛋白(glucose transporter)活性失调,导致妊娠期糖尿病的形成^[14]。此外,高血糖还可引起基底膜上葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT1)表达的增高,导致葡萄糖摄取量增加^[15]。同时,高血糖还可引起胎盘促炎细胞因子的过度表达,导致母体胰岛素抵抗加重,致使妊娠期糖尿病产生。

1.4 其他 既往研究认为,我国女性最佳生育年龄为 24~29 岁,随着年龄的不断增长,其生理妊娠条件大幅减弱,且胰岛 B 细胞功能逐渐衰退,妊娠糖尿病风险随之增高。王燕等^[16]研究显示,妊娠期糖尿病发病可受多种因素的影响,其中年龄、家族糖尿病史、臂围过大等均是其常见独立危险因素。除此之外,潘旭等^[17]研究指出,孕次 ≥ 3 次、产次 ≥ 3 次、流产次数 ≥ 2 次、高能量摄食及饮食不规律等也是妊娠期糖尿病发生的重要危险因素。综合以上研究可见,

妊娠期糖尿病的发病因素较多,其早期筛查及管理至关重要。

2 妊娠期糖尿病与产科并发症的关系

妊娠期糖尿病患者体内代谢紊乱,若血糖控制不佳,易导致多种孕期并发症的出现,对其母婴结局具有较大影响。现阶段,妊娠期高血压综合征(pregnancy-induced hypertension syndrome, PIH)、羊水过多(hydramnios)、胎膜早破(premature rupture of membranes)、巨大儿(fetal macrosomia)、胎儿窘迫(fetal distress)等均为妊娠期糖尿病患者的产科并发症。

2.1 妊娠期高血压综合征 高血糖可影响患者的脂质代谢,导致全身内皮炎症及血脂异常,引起内皮细胞受损,进而刺激血小板,造成血栓素 A2(thromboxane A2, TXA2)的大量释放,可增加妊娠期高血压的发生风险^[18]。其中,血管内皮细胞损伤是妊娠期高血压发病的重要环节,多伴有血管内皮增厚、管腔变小等情况,可影响血管弹性,造成容量负荷,引起血压升高。此外,妊娠期糖尿病还可影响体内离子的交换功能,促进细胞外 Ca^{2+} 内流,致使血清 Ca^{2+} 水平下降,诱发妊娠高血压疾病^[19]。另一方面, Ca^{2+} 内流可在一定程度上增加胰岛素生长因子(insulin like growth factor, IGF)的效应因子,导致子宫平滑肌细胞增生,造成血管平滑肌肥大,导致血管阻力增加,引发妊娠期高血压^[20]。吴祝如等^[21]研究表明,妊娠期糖尿病患者血糖水平的升高,可增加其妊娠期高血压疾病的发生风险。可见妊娠糖尿病是导致妊娠期高血压综合征出现的重要原因之一。

2.2 羊水过多 羊水过多是妊娠期常见并发症,可引起宫缩、呼吸困难、心功能不全等表现,易增加产妇的早产风险,且对胎儿健康具有较大威胁。Sunar L 等^[22]报道显示,相较于正常妊娠女性,妊娠糖尿病患者的羊水过多及巨大儿风险明显更高。机体高血糖水平,可在一定程度上影响体内渗透压,致使母体葡萄糖大量转移至羊水,形成高渗状态,进而刺激羊膜组织,导致羊水的大量分泌^[23]。与此同时,母体葡萄糖可被不断输送到胎儿体内,导致胎儿体内渗透压增高,引起渗透性利尿,最终形成羊水过多^[24]。Bakhsh H 等^[25]研究指出,妊娠糖尿病是引起羊水疾病的重要危险因素。综合可见,羊水过多是妊娠糖尿病患者的常见并发症之一,其发病与妊娠糖尿病存在密切相关。

2.3 胎膜早破 胎膜早破是导致早产的关键原因,亦是威胁母婴健康的重大隐患,对产妇及胎儿均具有严重影响。Bouvier D 等^[26]对 6968 名孕妇的胎膜早破危险因素及结局进行了分析,结果显示,妊娠糖尿病是引起胎膜早破的危险因素,其结局与早产有关。分析认为,感染是造成胎膜早破的常见原因之一,而妊娠糖尿病患者的代谢状态多不正常,可进一步影响体内白细胞代谢,导致白细胞功能缺陷,增加患者的感染风险^[27]。与此同时,机体感染可造成炎症介质的大量释放,导致体内炎症加重,其白介素-6(interleukin 6, IL-6)、CRP 等炎症因子水平的升高,可促进间叶细胞中蛋白溶解酶的释放,致使羊膜组织溶解,出现胎膜早破^[28]。此外,羊水量的增多可增加胎膜张力,导致胎膜早破的发生。以上均可表明,胎膜早破的发生与妊娠糖尿病存在显著相关。

2.4 巨大儿 巨大儿是指出生后 1 h 内体重大于 4000 g 的新生儿,是产科常见并发症之一,可导致分娩创伤及难产等不良情况,增加产妇的剖宫产风险^[29]。杨洁等^[30]研究发现,妊娠糖尿病孕妇的血糖及血脂水平均高于非妊娠糖尿病孕妇,其妊娠糖尿病与血糖、血脂水平均是导致巨大儿形成的重要因素。且王润秋等^[31]研究证实,妊娠糖尿病患者的脂代谢紊乱可增加其巨大儿风险。究其原因,妊娠期糖尿病患者的糖代谢异常状态,可增强母体对胎儿的葡萄糖运输,在此过程中,胎儿可通过对胰岛素分泌的调节,增强其葡萄糖代谢,促使生长激素分泌,最终形成巨大儿^[32]。综上可知,妊娠期糖尿病是引起巨大儿的重要原因之一。

2.5 胎儿窘迫 胎儿窘迫是临床剖宫产的主要适应症,多发生于妊娠后期及临产过程中,易危及胎儿生命健康。Castelijn B 等^[33]研究指出,与健康孕妇对比,妊娠糖尿病患者的胎儿窘迫风险明显增加。分析认为,妊娠糖尿病患者血糖水平异常,为了完成胎儿糖分的代谢,其胰岛素分泌随之增加,致使整体代谢水平提升,大大增加了胎儿对氧的需求量,当体内氧浓度无法满足其代谢需求,可引发慢性酸中毒,形成胎儿窘迫^[34]。此外,妊娠糖尿病引起的高渗状态,可影响机体血液循环,并牵连其脐带血管,导致胎儿血液循环异常,引起胎儿缺氧,致使胎儿窘迫^[35]。可见,胎儿窘迫的发生与妊娠期糖尿病存在较大关联。

3 总结

妊娠期糖尿病为产科常见病之一,其发病多与体内葡萄糖-胰岛素平衡的破坏有关,而基因、肥胖、胎盘功能及年龄等均是导致妊娠期糖尿病形成的重要危险因素。随着病情进展,患者代谢紊乱加重,其高血糖环境可引发多种产科并发症,包括妊娠期高血压综合征、羊水过多、胎膜早破、胎儿窘迫等,不仅影响着母体健康,且对其围生儿安全造成了较大威胁。基于此,临床需定期开展孕期血糖相关指标的监测,以实现疾病的早期诊断与预防,减少产科并发症的发生,最大限度保证母婴安全,改善妊娠结局。

参考文献:

- [1]高翠君,黄新梅,陈灶萍,等.妊娠早期血红蛋白水平与发生妊娠期糖尿病的相关性分析[J].中华妇产科杂志,2019,54(10):654-659.
- [2]Wilkinson B, McDonnell M, Palermo N, et al. Falling insulin requirement in late pregnancy: association with obstetric and neonatal outcomes [J]. Journal of Perinatology, 2021, 41 (5): 1043-1049.
- [3]王志君,范晶晶,潘小红.妊娠期糖尿病孕妇母婴结局及其糖化血红蛋白含量分析[J].中国计划生育和妇产科,2019,11(3):60-63.
- [4]王金凤.妊娠期糖尿病危险因素及对妊娠结局的影响[J].中国医药导报,2017,14(24):135-138.
- [5]黄婷婷,高静,支芬芳.妊娠期糖尿病对母婴结局的影响及发病危险因素分析[J].实用预防医学,2021,28(8):988-990.
- [6]徐菁.妊娠期糖尿病危险因素分析及患者血清 RBP4、leptin、Nesfatin-1 水平变化[J].中国实验诊断学,2017,21(3):448-451.
- [7]Ashour E, Gouda W, Mageed L, et al. Association of gene polymorphisms of ACE, AGT, and ARNT-like protein 1 with susceptibility to gestational diabetes [J]. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 2022, 23(1):59.
- [8]夏小艳,李耀军.血清 β 人绒毛膜促性腺激素、孕激素、可溶性人类白细胞抗原 G 动态变化在早期先兆流产结局预测中应用研究[J].中国医药导报,2017,14(12):101-104.
- [9]Basco D, Zhang Q, Salehi A, et al. α -cell glucokinase suppresses glucose-regulated glucagon secretion [J]. Nature Communications, 2018, 9(1):546.
- [10]杨飞飞,韩天碧,杜文琼,等.肥胖相关基因多态性与妊娠期糖尿病发病风险的关系 [J]. 中华流行病学杂志,2020,41(7):1097-1102.
- [11]李艺,段丽娜,陈静,等.孕前体重指数与妊娠期糖尿病发生风险及妊娠结局的相关性研究[J].现代预防医学,2019,46(2):262-264,273.

- [12]丁冰杰,余焕玲,王佳,等.孕前超重/肥胖孕妇妊娠期糖尿病发病的危险因素研究[J].中国妇幼健康研究,2018,29(1):66-69.
- [13]Storey KM,Kozlowski B,Pennington KA,et al.A Role for the Placenta in Gestational Diabetes Mellitus Development[J].Placenta,2021,112(1):e21.
- [14]Li J,Li Y,Zhou X,et al.Upregulation of IL-15 in the placenta alters trophoblasts behavior contributing to gestational diabetes mellitus[J].Cell and Bioscience,2021,11(1):33.
- [15]Zhang C,Li Y,Wang J,et al.Association between levels of aquaporin 3 in the placenta and adiponectin in the umbilical cord blood with gestational diabetes mellitus and pregnancy outcome[J].Molecular Medicine Reports,2020,22(2):1498-1506.
- [16]王燕,罗碧如.基于 IADPSG 标准分析妊娠期糖尿病的危险因素[J].南方医科大学学报,2019,39(5):572-578.
- [17]潘旭,郭文晴,陈元花,等.8264 例住院孕妇妊娠期糖尿病的发病率及其危险因素分析[J].现代预防医学,2019,46(20):3719-3723.
- [18]赵立梅,晏秋雨,谢娟,等.妊娠期糖尿病合并妊娠期高血压疾病孕妇的血脂分布特征分析[J].中国慢性病预防与控制,2019,27(3):192-196.
- [19]卞义华,沈涟,马凤英,等.妊娠糖尿病患者血清脂肪酸结合蛋白 4 水平与妊娠高血压综合征和先兆子痫的关系[J].临床和实验医学杂志,2020,19(13):1355-1358.
- [20]Lara -Barea A,Sánchez -Lechuga B,Vidal -Sudrez A,et al. Relationship between pregnancy induced hypertension in women with gestational diabetes mellitus and proinflammatory cytokines[J].Endocrine Abstracts,2020,70(1):353.
- [21]吴祝如,杨惠芬,梁丽红,等.妊娠期糖尿病合并妊娠期高血压疾病患者的血清学指标特征分析[J].中国妇幼健康研究,2017,28(2):154-155,170.
- [22]Sunar L,Zhu Y.Evaluation of Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus[J].Medical Journal of Pokhara Academy of Health Sciences,2018,1(2):66-69.
- [23]Shapira M,Kassif E,Maliyanker N,et al.Third trimester polyhydramnios as a first manifestation of gestational diabetes- clinical characteristics and risk factors[J].American Journal of Obstetrics and Gynecology,2019,220(1):275.
- [24]Gupta P,Sen S.Polyhydramnios: ultrasonographic detection, associated risk factors and perinatal outcome[J].The New Indian Journal of Obgyn,2017,3(2):100-104.
- [25]Bakhsh H,Alenizy H,Alenazi S,et al.Amniotic fluid disorders and the effects on prenatal outcome: a retrospective cohort study[J].BMC Pregnancy and Childbirth,2021,21(1):75.
- [26]Bouvier D,Forest JC,Blanchon L,et al.Risk Factors and Outcomes of Preterm Premature Rupture of Membranes in a Cohort of 6968 Pregnant Women Prospectively Recruited[J].Journal of Clinical Medicine,2019,8(11):1987.
- [27]王永芹,李淑红,袁新燕,等.影响未足月胎膜早破产妇和新生儿结局的高危因素分析[J].河北医药,2017,39(10):1493-1495.
- [28]曾燕,江景,刘义.孕中期血清中 C 反应蛋白与胎膜早破、早产的相关性研究[J].医学研究杂志,2017,46(6):158-160,171.
- [29]Beta J,Khan N,Fiolna M,et al.Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia[J].Ultrasound in Obstetrics and Gynecology,2019,54(3):319-325.
- [30]杨洁,侯杉杉,赵立峥,等.妊娠期糖尿病对孕晚期糖脂水平及巨大儿的影响研究[J].中国全科医学,2021,24(24):3095-3100.
- [31]王润秋,桑琳,杜世华.妊娠期糖尿病患者不同孕期脂代谢及巨大儿发生[J].中国计划生育学杂志,2020,28(2):251-256.
- [32]Shan CW,Paruchuri S,Balasubramanian GP,et al.Rate of Fetal Macrosomia and Its Associated Risk Factors in Pregnant Woman in a Tertiary Care Hospital[J].International Medical Journal (1994),2021,28(1):3843.
- [33]Castelijn B,Kwp H,Hensbergen JF,et al.Peripartum fetal distress in diabetic women: a retrospective case-cohort study[J].BMC Pregnancy & Childbirth,2018,18(1):228.
- [34]彭燕霞,陈平.妊娠期糖尿病孕妇胎儿脐动脉血流 S/D 值随孕周变化情况及其与胎儿窘迫的相关性[J].中国妇幼保健,2019,34(10):2221-2224.
- [35]Raha BK,Alam MJ,Bhuiyan M.Risk Factors and Clinical Profile of Respiratory Distress in Newborn: A Hospital Based Study in Bangladesh Army[J].Bangladesh Medical Journal, 2021,48(3):21-27.

收稿日期:2022-05-31;修回日期:2022-06-16

编辑/肖婷婷