

妊娠期糖尿病与出生结局的关联研究： 脐动脉血流参数的中介作用

潘颖¹,周莉¹,窦连杰¹,顾纪俊¹,黄丹¹,黄朝辉¹,张安慧²,陶红²,张黎²,郝加虎^{1,3}

摘要 目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)对出生结局和孕晚期脐动脉(UA)血流参数的影响,并分析UA血流参数在GDM与出生结局中的作用。方法 以中国安徽—芜湖出生队列为基础,收集189例GDM孕妇为病例组,在非GDM孕妇中按照年龄、孕前体质量指数进行1:1配对,选择189名正常孕妇作为对照组。按孕晚期空腹血糖将GDM孕妇分为控制不良组和控制良好组,并收集分析孕晚期UA血流参数和胎儿出生结局信息。结果 与对照组相比,控制不良组和控制良好组UA参数升高($F=6.63, P<0.05; F=4.43, P<0.05; F=5.57, P<0.05$)。GDM血糖控制不良会导致新生儿出生体质量增高和大于胎龄儿风险上升。多因素线性回归模型显示,控制不良组收缩期峰值流速/舒张末期流速(S/D)Z评分与出生体质量呈负相关($\beta=-209.78, 95\% CI: -301.48 \sim -118.07$)。S/D指数Z评分在血糖控制不良与出生体质量之间起到中介作用。中介效应值为 $-58.41 (95\% CI: -106.40 \sim -19.65)$,占总效应的25.98%。结论 GDM血糖控制不良是胎儿体质量增加的危险因素,UA血管功能以部分中介作用影响新生儿出生体质量。GDM孕妇应严格控制血糖水平以更好地保护母婴健康。

关键词 妊娠期糖尿病;脐动脉血流参数;出生结局

中图分类号 R 173

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)07-1184-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.07.020

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指怀孕期间发作或首次识别的任何程度的葡萄糖不耐受,主要表现为血糖升高和胰岛素抵抗^[1]。近年来,GDM发病率急剧上升,发达地区

GDM流行率已超过20%^[2]。GDM不仅会增加母亲流产、早产的风险,还会促进巨大儿和新生儿窒息等不良结局的发生^[3]。脐动脉(umbilical artery, UA)是连接胎儿和胎盘的主要血管通路,传递营养物质并排除代谢物。UA超声检查一定程度能够反映胎儿胎盘循环情况^[4]。研究^[5]显示,GDM会限制胎盘血管的正常功能,进而影响UA血流参数和胎儿宫内生长发育。但关于GDM与UA参数和出生结局的研究结果并不统一。该研究基于中国安徽—芜湖出生队列(the China-Wuhu birth cohort study, WH-BCS),探究GDM对UA参数和出生结局的影响,并阐明UA参数在GDM与出生结局关联中的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象 WH-BCS队列于2020年10月在中国安徽省芜湖市妇幼保健院招募建立。研究对象纳入标准如下:①预计在芜湖市妇幼保健院产检并分娩;②无传染性疾病;③单胎妊娠;④签署知情同意书,同意在指定孕周接受问卷调查和超声检查。排除标准:①未在本院分娩或未进行超声检查信息缺失的孕妇;②采用辅助生殖技术受孕的妇女;③有糖尿病家族病史的孕妇。孕妇现场填写孕期健康调查问卷,收集孕产妇年龄、身高、怀孕前体质量、疾病史、家庭收入和文化程度等人口统计学资料和相关环境暴露基线信息。截至2022年6月,WH-BCS中共有189例孕妇被诊断为GDM,在非GDM孕妇中按同年龄组、孕前体质量指数(body mass index, BMI)($\pm 2 \text{ kg/m}^2$)的原则进行1:1配对选择189名正常孕妇作为对照组。课题组随访WH-BCS孕妇妊娠结局。本研究已通过安徽医科大学伦理委员会审批(批准号:20180081),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 GDM诊断标准 根据国际糖尿病研究小组发布的妊娠糖尿病诊断标准,研究人群在怀孕24~28周内通过75g口服葡萄糖测试被诊断出患有

2023-05-08 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81872635,82273644);安徽省教育厅科研项目(编号:YJS20210287)

作者单位:¹安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系,合肥 230032

²芜湖市妇幼保健院妇产科,芜湖 241000

³出生人口健康教育重点实验室,合肥 230032

作者简介:潘颖,女,硕士研究生;

郝加虎,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:jia7128@126.com

GDM。GDM 的诊断标准为:①空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L;②1 h 血糖 ≥ 10 mmol/L;③2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L。满足任意一个条件即可诊断为 GDM。被诊断为糖尿病的孕妇遵从医嘱进行膳食控制,没有进行胰岛素治疗。根据孕晚期血糖数据,按空腹血糖 ≥ 5.3 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 6.7 mmol/L 将 GDM 孕妇分为血糖控制不良组($n=63$)和控制良好组($n=126$)。

1.2.2 一般临床资料收集 在医疗记录中导出新生儿分娩数据,包括出生体质量、分娩方式、分娩孕周和胎儿性别,以及 UA 血流参数,包括收缩期峰值流速/舒张末期流速(peak systolic velocity/end diastolic velocity, S/D)、搏动指数(pulsatility index, PI)和阻力指数(resistance index, RI),并根据测量时孕周计算 Z 评分。胎盘形态指标在其分娩后 30 min 内,由专业的研究人员进行称重和测量。小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)、适于胎龄儿(appropriate for gestational age, AGA)和大于胎龄儿(large for gestational age, LGA)分别被定义为小于第 10 百分位数、第 10~90 百分位数和大于第 90 百分位数的妊娠年龄调整出生体质量。

1.2.3 中介效应模型 数据共线性诊断显示,UA 参数间存在多重共线性。鉴于既往研究^[6]提示,UA 的 S/D 指数是反映胎盘血流灌注情况的敏感指标。故选择 UA 的 S/D 指数作为中介变量,运用 SPSS 23.0 软件中 Process 4.0 过程进行中介效应检验,考察 UA 参数在 GDM 与出生体质量间的中介效应。

1.3 质量控制 所有调查人员均在调查前经过了系统的培训,并配有调查员负责问卷信息的审核工作,以确保问卷信息的完整和真实。医疗记录从医院信息系统中统一导出,再由调查员逐一审核,剔除非 WH-BCS 队列人员信息。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 23.0 版本软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用 n 表示。组间比较采用 χ^2 检验,多组间比较采用方差分析,多组间多重比较采用 SNK- q 检验的方法,采用多因素线性回归分析模型分析两定量变量间的关联。运用 Process4.0 进行中介效应检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般统计学资料 三组孕妇在平均年龄、平均分娩孕周、文化程度、家庭年收入和孕期增重等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组相比,控

制不良组的孕前 BMI 明显更高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 孕妇及其新生儿的人口统计资料(n)

指标	GDM 组		对照组 ($n=189$)	F/χ^2 值	P 值
	控制不良组 ($n=63$)	控制良好组 ($n=126$)			
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	29.99 \pm 3.74	30.18 \pm 4.01	29.68 \pm 3.84	0.657	0.519
分娩孕周 (周, $\bar{x} \pm s$)	38.97 \pm 1.09	38.75 \pm 1.12	38.74 \pm 1.15	1.047	0.352
孕前 BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	23.32 \pm 2.74	21.79 \pm 3.00	21.62 \pm 2.95	8.279	<0.001
孕期增重					
不足	13	26	21	6.699	0.153
正常	25	49	78		
过度	25	51	90		
文化程度					
小学及初中	13	29	36	1.813	0.77
高中或大专	31	60	103		
本科及以上	19	37	49		
家庭年收入(万元)					
<5	14	27	38	2.696	0.61
5~	20	52	78		
>10	29	45	68		
分娩方式					
顺产	29	66	103	1.358	0.507
剖宫产	34	60	86		
新生儿性别					
男	32	72	97	1.201	0.549
女	31	54	92		
出生结局					
SGA	3	7	6	10.097	0.039
AGA	48	112	166		
LGA	12	7	17		

2.2 GDM 与出生结局和 UA 血流参数的关联分析 方差分析发现,控制不良组和控制良好组的 UA 血流参数 Z 评分值均高于对照组($P < 0.05$)。控制不良组出生体质量、胎盘重量、胎盘长度高于对照组($P < 0.05$)。控制良好组与对照组之间的差异无统计学意义。见表 2。

2.3 UA 血流参数与出生结局的线性回归模型分析 单因素线性回归模型分析结果显示,三组的 UA 血流参数 Z 评分均与出生体质量呈负相关,在校正年龄、孕前 BMI、孕期增重等潜在混杂因素后,上述关联依然存在。而控制不良组 S/D、RI 指数 Z 评分与身长呈负相关,在模型校正后关联不具有统计学意义。见表 3。

2.4 UA 血流参数在 GDM 与出生体质量关联间的中介效应分析 中介效应分析显示,与对照组相比,GDM 血糖控制不良与新生儿出生体质量的直接

表2 三组间的 UA 血流参数和胎儿生长指数比较

指标	GDM 组		对照组	F 值	P 值
	控制不良组	控制良好组			
出生体质量(g)	3 524.60 ± 466.12 ^{**}	3 298.25 ± 358.40	3 358.15 ± 393.85	6.948	0.001 ^{##}
身长(cm)	50.03 ± 1.03	49.99 ± 0.51	49.97 ± 0.63	0.212	0.809
S/D Z 评分	0.32 ± 1.13 [*]	0.17 ± 1.08 [*]	-0.14 ± 0.91	6.631	0.001 ^{##}
PI Z 评分	0.28 ± 1.17 [*]	0.18 ± 1.05 [*]	-0.97 ± 0.97	4.428	0.015 [#]
RI Z 评分	0.28 ± 0.98 [*]	0.16 ± 1.03 [*]	-0.13 ± 0.98	5.567	0.004 ^{##}
胎盘重量(g)	493.41 ± 89.13 ^{**}	449.71 ± 79.30	454.47 ± 87.49	6.163	0.002 ^{##}
胎盘长度(cm)	21.77 ± 2.47 [*]	20.73 ± 2.61	20.84 ± 2.84	3.458	0.032 [#]
胎盘宽度(cm)	16.33 ± 2.98	15.79 ± 2.71	16.46 ± 2.48	2.510	0.083
胎盘厚度(cm)	2.68 ± 0.36	2.69 ± 0.42	2.65 ± 0.40	0.436	0.647

与对照组比较: * P < 0.05, ** P < 0.01; 三组间比较: # P < 0.05, ## P < 0.01

表3 UA 血流参数与出生结局的线性回归模型分析

指标	模型1		模型2	
	出生体质量	身长	出生体质量	身长
控制不良组				
S/D Z 评分	-204.51(-296.32, -112.71) ^{**}	-0.23(-0.46, -0.01) [*]	-209.78(-301.48, -118.07) ^{**}	-0.23(-0.46, 0.01)
PI Z 评分	-192.24(-281.62, -102.86) ^{**}	-0.22(-0.44, -0.01) [*]	-209.67(-301.24, -118.11) ^{**}	-0.23(-0.47, 0.00)
RI Z 评分	-238.69(-343.77, -133.61) ^{**}	-0.18(-0.44, 0.08)	-247.29(-351.09, -143.49) ^{**}	-0.26(-0.53, 0.01)
控制良好组				
S/D Z 评分	-125.13(-179.98, -70.28) ^{**}	-0.14(-0.22, -0.06) ^{**}	-120.78(-177.43, -64.14) ^{**}	-0.14(-0.23, -0.06) ^{**}
PI Z 评分	-121.76(-178.41, -65.11) ^{**}	-0.15(-0.23, -0.07) ^{**}	-118.43(-177.48, -59.37) ^{**}	-0.15(-0.24, -0.06) ^{**}
RI Z 评分	-121.39(-178.92, -63.86) ^{**}	-0.11(-0.2, -0.03) [*]	-116.82(-176.38, -57.26) ^{**}	-0.11(-0.2, -0.02) [*]
对照组				
S/D Z 评分	-87.85(-148.68, -27.02) ^{**}	-0.07(-0.17, 0.03)	-83.21(-145.46, -20.96) ^{**}	-0.07(-0.17, 0.03)
PI Z 评分	-73.82(-131.22, -16.42) [*]	-0.06(-0.15, 0.03)	-67.35(-126.43, -8.28) [*]	-0.07(-0.16, 0.03)
RI Z 评分	-89.36(-145.83, -32.89) ^{**}	-0.07(-0.16, 0.02)	-84.35(-142.18, -26.52) ^{**}	-0.07(-0.17, 0.02)

* P < 0.05, ** P < 0.01; 模型1: 未调整混杂因素; 模型2: 控制年龄、孕前 BMI、孕期增重、文化程度、家庭收入

效应值为 224.86(95% CI: 116.15 ~ 333.58), 间接效应值为 -58.41(95% CI: -106.40 ~ -19.65), 中介效应显著, 占总效应的 25.98%。血糖控制良好与出生体质量总效应值为 -59.89(95% CI: -149.36 ~ 29.57), 总效应不显著, 无中介效应。见图1、表4。

表4 UA S/D Z 评分在 GDM 与出生体质量关联间的中介分析

类别	作用路径	效应值	β 值	β 值的 95% CI
总效应	X1→Y	166.45	57.55	53.29 ~ 279.62
	X2→Y	-59.89	45.50	-149.36 ~ 29.57
直接效应	X1→Y	224.86	55.28	116.15 ~ 333.58
	X2→Y	-20.05	43.56	-105.71 ~ 65.61
间接效应	X1→M→Y	-58.41	22.40	-106.40 ~ -19.65
	X2→M→Y	-39.84	16.30	-75.11 ~ -10.44

X1: 血糖控制不良; X2: 血糖控制良好; Y: 出生体质量; M: S/D Z 评分

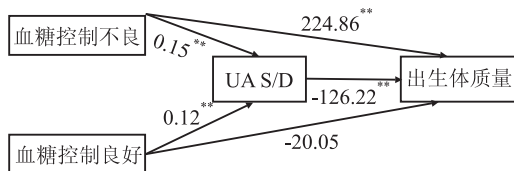


图1 中介效应路径模型

与对照组比较: * P < 0.05, ** P < 0.01

3 讨论

GDM 作为常见的妊娠期并发症, 严重危害母婴健康。在专业医师的指导下, 大部分孕妇能有效控

制血糖水平, 而部分孕妇血糖水平依旧居高不下, 面临更高的妊娠风险。本研究显示, 血糖控制不良会导致新生儿出生体质量显著增高和 LGA 发生率上升, 控制不良组 LGA 发生率为 19.05%, 远超过控制良好组的 5.56% 和对照组的 9%。而控制良好组和对照组间差异无统计学意义, 与胡玉菊等^[7]的研究结果基本一致。提示血糖控制良好有助于 GDM 孕妇控制胎儿体质量增长。GDM 孕妇有必要在专业医师的指导下严格控制血糖水平以更好地保护胎儿

健康。

UA 超声作为临床常用的产前检测手段,任何一项指标的异常升高都有提示胎儿宫内缺氧作用。Wei et al^[8]发现,GDM 孕妇 UA 参数显著高于正常孕妇。本研究根据孕晚期血糖水平将 GDM 孕妇再分组,结果显示,无论是血糖控制不良组还是血糖控制良好组,其 S/D、PI、RI Z 评分均高于正常组。但在胎盘形态上,仅发现血糖控制不良组的胎盘重量和胎盘长度显著增高。表明血糖水平对 UA 和胎盘形态的不同影响。Wong et al^[9]证实,GDM 对胎盘形态的影响主要在孕晚期,孕晚期 GDM 组的胎盘体积显著增高。而早在血糖升高之前,GDM 便对胎盘血管产生影响,孕早期 GDM 组的胎盘血管指数显著降低。

多因素线性回归模型分析发现,UA 血流参数 Z 评分与出生体质量呈负相关,研究结果与国外研究^[10-11]基本一致。Jamal et al^[10]的研究发现,S/D、PI 指数与新生儿出生体质量呈负相关,PI 指数是预测胎儿出生体质量的敏感指标。而 Liu et al^[11]表示,UA PI 和 RI 指数与出生体质量呈负相关,但并未发现 S/D 指数的显著相关性。上述结果间的差异可能与潜在混杂因素和样本量有关,两项研究都是小样本研究且均未控制混杂因素,因此需要大型的前瞻性队列研究进一步验证。

进一步考察 UA 血流参数在 GDM 与出生体质量间的中介作用发现,与对照组相比,血糖控制不良通过干扰 UA 正常功能影响胎儿体质量,中介效应值为 -58.41 (95% CI: $-106.40 \sim -19.65$),占总效应的 25.98%。这可能与长期高血糖状态引起的胎盘功能受损有关。研究^[12]显示,GDM 会影响胎盘组织中血管内皮生长因子 mRNA 和蛋白质的表达,造成末端绒毛血管的退行性改变。并增加绒毛性纤维蛋白坏死、绒毛水肿、纤维肌肉硬化等病变的风险^[13],进而导致 UA 血流参数升高。而增高的 UA 血流会促进胎盘血管壁的增厚和细长绒毛血管的形成^[14-15],继而影响胎儿宫内生长。

本研究基于 WH-BCS,采用前瞻性队列研究设计,探讨 UA 血流参数在 GDM 与出生体质量间的中介作用。结果提示当 GDM 孕妇血糖升高时,应重点关注孕妇的 UA 超声结果。UA 血流参数有助于临床医师判断胎儿宫内情况,采取有效干预措施。本研究尚有不足之处:首先,B 超检查虽然由专业的

医师进行,但不同医师之间存在测量偏倚。其次,研究的样本量较小,结果存在一定误差。再者,研究仅在当地一家妇幼保健院进行,研究对象不够全面,存在一定的选择偏倚。

总之,GDM 会导致 UA 血流参数上升,血糖控制不良会促进胎儿体质量增长。孕晚期 UA 血流参数可用于指示 GDM 孕妇新生儿出生体质量,以更好地监测胎儿宫内生长情况,保护母婴健康。

参考文献

- [1] Sweeting A, Wong J, Murphy H R, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(5):763-93.
- [2] Harding J L, Pavkov M E, Magliano D J, et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(1): 3-16.
- [3] 马玉着,陈素玉,刘昱婕. 妊娠期糖尿病患者血清 miR-15a 表达水平及其与母婴不良结局的关系[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(4):650-4.
- [4] Su E J. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(4 Suppl):S123-30.
- [5] Gibbons A, Flatley C, Kumar S. The fetal cerebro-placental ratio in diabetic pregnancies is influenced more by the umbilical artery rather than middle cerebral artery pulsatility index[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 211:56-61.
- [6] 安黎明,蔡冬燕,史秀丽,等. 妊娠期糖尿病孕妇脐血流 S/D 比值和超声参数 Z-评分对宫内生长受限胎儿的预测价值[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(4):633-6.
- [7] 胡玉菊,李淑娟,胡可佳,等. 动态血糖监测指导个体化营养联合运动对妊娠期糖尿病患者的疗效分析[J]. *海军医学杂志*, 2018, 39(1):58-61,65.
- [8] Wei Z, Mu M, Li M, et al. Color Doppler ultrasound detection of hemodynamic changes in pregnant women with GDM and analysis of their influence on pregnancy outcomes[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):3330-6.
- [9] Wong C H, Chen C P, Sun F J, et al. Comparison of placental three-dimensional power Doppler indices and volume in the first and the second trimesters of pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(22):3784-91.
- [10] Jamal A S, Naemi M, Eslamian L, et al. The association between fetal renal artery indices in late pregnancy and birth weight in gestational diabetes mellitus: A cohort study [J]. *Int J Reprod Biomed*, 2022, 20(1):21-8.
- [11] Liu F, Liu Y, Lai Y P, et al. Fetal hemodynamics and fetal growth indices by ultrasound in late pregnancy and birth weight in gestational diabetes mellitus[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129

- (17):2109–14.
- [12] Meng Q, Shao L, Luo X, et al. Expressions of VEGF-A and VEGFR-2 in placentae from GDM pregnancies[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14(1):61.
- [13] Aldahmash W M, Alwasel S H, Aljerian K. Gestational diabetes mellitus induces placental vasculopathies[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(13):19860–8.
- [14] Mitra S C, Seshan S V, Riachi L E. Placental vessel morphometry in growth retardation and increased resistance of the umbilical artery Doppler flow[J]. *J Matern Fetal Med*, 2000, 9(5):282–6.
- [15] Su E J, Xin H, Yin P, et al. Impaired fetoplacental angiogenesis in growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery doppler velocimetry is mediated by aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1):E30–40.

Association between umbilical artery ultrasound parameters and birth outcomes in gestational diabetes mellitus

Pan Ying¹, Zhou Li¹, Dou Lianjie¹, Gu Jijun¹, Huang Dan¹, Huang Zhaohui¹, Zhang Anhui²,
Tao Hong², Zhang Li², Hao Jiahu^{1,3}

[¹Dept of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032;

²Dept of Obstetrics and Gynecology, Wuhu Maternal and Child Health Care Hospital, Wuhu 241000;

³Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle (Anhui Medical University), Hefei 230032]

Abstract Objective To investigate the effects of gestational diabetes mellitus (GDM) on birth outcome and umbilical artery (UA) blood flow parameters in the third trimester, and to analyze the role of UA blood flow parameters in GDM and birth outcome. **Methods** Based on the birth cohort from Wuhu, Anhui, China, 189 pregnant women with GDM were collected as the case group. The non-GDM pregnant women were matched 1 : 1 according to age and pre-pregnancy body mass index, and 189 normal pregnant women were selected as the control group. Pregnant women with GDM were divided into poorly controlled group and well controlled group according to fasting blood glucose in the third trimester. The UA blood flow parameters and fetal birth outcomes in the third trimester were tracked. **Results** Compared with the control group, UA parameters in poorly controlled and well controlled groups significantly increased ($F = 6.63, P < 0.05$; $F = 4.43, P < 0.05$; $F = 5.57, P < 0.05$). Poor glycemic control of GDM was associated with increased birth weight and risk of larger than gestational age. The multi-factor linear regression model showed that the Z score of the peak systolic velocity/end diastolic velocity (S/D) in the poorly controlled group was negatively correlated with birth weight ($\beta = -209.78, 95\% CI: -301.48 - 118.07$). S/D index Z score mediated the relationship between poor blood glucose control and birth weight. The intermediate effect value was $-58.41 (95\% CI: -106.40 \sim -19.65)$, accounting for 25.98% of the total effect. **Conclusion** Poor glycemic control in GDM is a risk factor for fetal weight gain, and UA function plays a partial mediating role in influencing neonatal birth weight. GDM pregnant women should strictly control blood glucose level to better protect maternal and infant health.

Key words gestational diabetes mellitus; umbilical artery blood flow parameters; placenta