

引用本文:符梅沙,吴小妹.晚期妊娠糖尿病血清总蛋白、视黄醇结合蛋白4水平与胎儿生长受限的相关性分析[J].安徽医药,2021,25(7):1383-1386.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.028.

◇临床医学◇



## 晚期妊娠糖尿病血清总蛋白、视黄醇结合蛋白4水平与胎儿生长受限的相关性分析

符梅沙,吴小妹

作者单位:海南医学院第一附属医院产科,海南 海口 570100

**摘要:** **目的** 探究总蛋白(TP)、视黄醇结合蛋白4(RBP4)在晚期妊娠糖尿病(GDM)病人血清中水平与胎儿生长受限(FGR)的关系。**方法** 选取2017年3月至2019年10月海南医学院第一附属医院确诊的142例晚期GDM病人进行研究,其中发生FGR的40例为FGR组,新生儿出生体质量正常的102例为正常体质量组。分析比较两组临床资料;检测并比较两组孕妇血清TP水平;以酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组孕妇血清RBP4水平;采用受试者特征工作曲线(ROC)评价血清TP、RBP4水平对FGR的诊断价值;logistic回归分析晚期GDM病人发生FGR的影响因素。**结果** FGR组孕妇血清空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、稳定型评价胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、RBP4水平均明显高于正常体质量组[(5.35±1.48)比(4.22±1.27)mmol/L, (81.52±39.67)比(72.87±33.54)pmmol/L, (18.16±5.53)比(12.42±4.46), (40.47±9.23)比(26.95±6.12)mg/L]( $P<0.05$ ),血清TP水平明显低于正常体质量组[(52.56±7.15)比(68.98±9.53)g/L]( $P<0.05$ );血清TP、RBP4水平对FGR诊断的曲线下面积(AUC)分别为0.872、0.823,截断值分别为63.99 g/L、30.44 mg/L,此时相应灵敏度分别为86.7%、72.4%,对应特异度分别为75.5%、77.5%,血清TP、RBP4联合诊断FGR的AUC为0.921,其灵敏度、特异度分别为75.5%、94.1%;FBG、HOMA-IR、RBP4是影响晚期GDM发生FGR的危险因素( $P<0.05$ ),TP是影响晚期GDM发生FGR的保护因素( $P<0.05$ )。**结论** 晚期GDM病人血清TP、RBP4水平与FGR密切相关,两者水平有助于预测晚期GDM病人发生FGR。

**关键词:** 胎儿生长迟缓; 糖尿病,妊娠; 总蛋白; 视黄醇结合蛋白4; 相关性

### Correlation analysis of serum TP and RBP4 levels with fetal growth restriction in patients with advanced gestational diabetes mellitus

FU Meisha, WU Xiaomei

*Author Affiliation: Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570100, China*

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationships between the levels of serum total protein (TP) and retinol binding protein 4 (RBP4) and fetal growth restriction (FGR) in gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 142 patients with advanced GDM diagnosed in The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from March 2017 to October 2019 were selected for the study, among them, 40 cases with FGR were in FGR group and 102 cases of newborns with normal body mass were in normal body mass group. The clinical data of the two groups were analyzed and compared; the level of TP of patients in the two groups was detected and compared; the level of serum RBP4 of patients in the two groups was detected with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the diagnostic value of TP and RBP4 in serum to FGR was evaluated with receiver operating characteristic (ROC); the influencing factors of FGR in advanced GDM patients were analyzed by logistic regression. **Results** The levels of fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) and RBP4 in the FGR group were significantly higher than those in the normal body mass group [(5.35±1.48) vs. (4.22±1.27) mmol/L, (81.52±39.67) vs. (72.87±33.54) pmol/L, (18.16±5.53) vs. (12.42±4.46), (40.47±9.23) vs. (26.95±6.12) mg/L] ( $P<0.05$ ), the level of serum TP was significantly lower than that in the normal body mass group [(52.56±7.15) vs. (68.98±9.53) g/L] ( $P<0.05$ ); the area under curve (AUC) of serum TP and RBP4 in the diagnosis of FGR was 0.872 and 0.823, respectively, the cutoff values were 63.99 g/L and 30.44 mg/L, respectively, the corresponding sensitivity was 86.7% and 72.4%, respectively, and the corresponding specificity was 75.5% and 77.5%, respectively, the AUC of serum TP and RBP4 in the diagnosis of FGR was 0.921, the sensitivity and specificity were 75.5% and 94.1%, respectively; FBG, HOMA-IR and RBP4 were the risk factors of FGR in advanced GDM ( $P<0.05$ ), TP was the protective factor of FGR in advanced GDM ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The serum levels of TP and RBP4 are closely related to FGR in patients with advanced GDM, which are helpful to predict the occurrence of FGR in patients with advanced GDM.

**Key words:** Fetal growth retardation; Diabetes, gestational; Total protein; Retinol binding protein 4; Correlation

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是临床常见的一种女性妊娠前/妊娠期出现糖耐量减退、糖代谢异常及妊娠期首次发生并确诊的特殊糖尿病,其发病率在中国呈显著升高趋势,可影响胎儿生长发育,对母体安全构成严重威胁<sup>[1-2]</sup>。目前,GDM的发病机制尚未完全阐明,多数学者认为,遗传、糖代谢异常、蛋白水平异常、激素分泌异常、胰岛素抵抗等与GDM发生进程关系密切<sup>[3]</sup>。既往研究资料显示,总蛋白(total protein, TP)是白蛋白及球蛋白的总称,其在气阴两虚型2型糖尿病中呈低水平,其可能参与并影响2型糖尿病发生发展<sup>[4]</sup>。另外,视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)主要是由肝脏、脂肪组织分泌的细胞因子,可影响胰岛素抵抗,其在GDM中表达失调,其水平升高可能会增加GDM患病风险<sup>[5]</sup>。但TP、RBP4在晚期GDM病人血清中的水平与胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)的关系研究鲜少。基于此,本研究通过初步观察TP、RBP4在晚期GDM病人血清中的表达情况,分析二者与新生儿体质量的相关性,并探讨两者对晚期GDM的诊断价值,以期临床早期诊治晚期GDM提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2017年3月至2019年10月海南医学院第一附属医院确诊的晚期GDM病人142例为研究对象。GDM诊断标准:参考《妊娠合并糖尿病诊治指南》GDM相关判定标准<sup>[6]</sup>, FGR诊断标准:参考乐杰主编的《妇产科学》有关FGR判定标准<sup>[7]</sup>。其中新生儿体质量符合FGR诊断标准40例为FGR组,孕妇年龄范围21~39岁,年龄( $30.97 \pm 6.71$ )岁;分娩孕周范围35~39周,分娩孕周( $37.04 \pm 1.38$ )周。新生儿体质量正常102例为正常体质量组,孕妇年龄范围22~40岁,年龄( $30.26 \pm 6.64$ )岁;分娩孕周范围35~39周,分娩孕周( $37.22 \pm 1.29$ )周。两组孕妇年龄、分娩孕周比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。另外,收集两组空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平,并计算稳定型评价胰岛素抵抗(homeostatic model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)指数( $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$ )。

纳入标准:(1)孕妇均符合GDM诊断标准,FGR组新生儿均符合FGR诊断标准;(2)单胎妊娠;(3)孕妇均在本院定期体检,且为孕晚期;(4)孕妇孕期唐氏筛查显示低风险者;(5)自愿配合研究者。排除标准:(1)妊娠期合并高血压、甲状腺疾病、心、肝、肾等脏器功能障碍者;(2)合并多囊卵巢综合征、1、2型糖尿病;(4)多胎妊娠者;(5)临床资料不

全者、中途退出研究者。产妇均签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 主要试剂与仪器** 人RBP4酶联免疫吸附剂测定(货号PK-EL-K6110)试剂盒购买于江苏普诺生生物科技有限公司;酶标仪(型号SpectraMax i3x)购买于美谷分子仪器(上海)有限公司,婴儿磅秤(型号SG-20)购买于上海恒刚仪器仪表有限公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 样本收集** 收集两组受试者预产日期空腹肘静脉血4~5 mL,自然凝集30 min,3 600 r/min离心8 min,保留上清液,分装于冻存管中,于-80℃低温冰箱中储存,待检。

**1.3.2 血清TP水平检测** 取出适量冷冻血清样本,解冻,采用全自动生化分析仪检测所有受试者血清TP水平。

**1.3.3 ELISA法检测血清RBP4水平** 按照人RBP4 ELISA试剂盒说明书配制一系列浓度的标准样品,利用酶标仪检测不同浓度标准品在450 nm处的吸光度,绘制标准品回归曲线。取适量冻存血清样本,解冻,测定样本在450 nm处的吸光度值,根据标准回归曲线计算血清RBP4浓度。

**1.4 统计学方法** 本研究采用SPSS 22.0统计学软件处理所有实验数据。计量资料采用 $t$ 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;以受试者特征工作曲线(ROC)评价血清TP、RBP4水平对FGR的预测价值;以logistic回归分析晚期GDM发生FGR的影响因素。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料比较** 与正常体质量组比,FGR组孕妇血清FBG、FINS、HOMA-IR水平均明显升高(均 $P < 0.05$ ),年龄、平均分娩孕周差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

**2.2 两组血清TP、RBP4水平比较** 与正常体质量组比,FGR组孕妇血清TP水平明显降低( $P < 0.05$ ),血清RBP4水平明显升高( $P < 0.05$ )。详见表2。

**2.3 ROC评价血清TP、RBP4水平对FGR的诊断价值** ROC曲线显示,血清TP水平对FGR诊断的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.872(95%CI:0.824~0.920),截断值为63.99 g/L,其灵敏度、特异度分别为86.7%、75.5%;血清RBP4水平对FGR诊断的AUC为0.823(95%CI:0.767~0.880),截断值为30.44 mg/L,其灵敏度、特异度分别为72.4%、77.5%;血清TP、RBP4联合诊断FGR的AUC为0.921(95%CI:0.885~0.957),其灵敏度、特异度分别为75.5%、94.1%。见图1。

表1 晚期妊娠糖尿病142例一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )/ $\bar{x} \pm s$ 

| 组别         | 例数  | 年龄/岁       | 分娩孕周/周     | FBG/(mmol/L) | FINS/(pmmol/L) | HOMA-IR    |
|------------|-----|------------|------------|--------------|----------------|------------|
| 正常体质量组     | 102 | 30.26±6.64 | 37.22±1.29 | 4.22±1.27    | 72.87±33.54    | 12.42±4.46 |
| FGR组       | 40  | 30.97±6.71 | 37.04±1.38 | 5.35±1.48    | 81.52±39.67    | 18.16±5.53 |
| <i>t</i> 值 |     | 0.571      | 0.733      | 4.548        | 2.070          | 6.434      |
| <i>P</i> 值 |     | 0.569      | 0.465      | 0.000        | 0.040          | 0.000      |

注:FGR胎儿生长受限,FBG空腹血糖,FINS空腹胰岛素,HOMA-IR稳定型评价胰岛素抵抗指数。

表2 晚期妊娠糖尿病142例血清TP、RBP4水平比较/ $\bar{x} \pm s$ 

| 组别         | 例数  | TP/(g/L)   | RBP4/(mg/L) |
|------------|-----|------------|-------------|
| 正常体质量组     | 102 | 68.98±9.53 | 26.95±6.12  |
| FGR组       | 40  | 52.56±7.15 | 40.47±9.23  |
| <i>t</i> 值 |     | 9.855      | 10.173      |
| <i>P</i> 值 |     | 0.000      | 0.000       |

注:FGR胎儿生长受限,TP总蛋白,RBP4为视黄醇结合蛋白4。

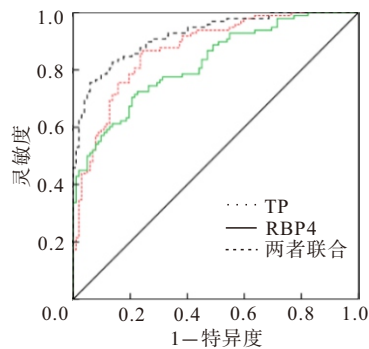


图1 血清TP(总蛋白)、RBP4(视黄醇结合蛋白4)诊断胎儿生长受限的ROC曲线

**2.4 logistic 回归分析晚期 GDM 病人发生 FGR 的影响因素** 依据 FBG (均值 5.35 mmol/L)、FINS (均值 81.52 pmol/L)、HOMA-IR (均值 18.16)、TP (均值 52.56 g/L)、RBP4 (均值 40.47 mg/L) 均值分为高( $\geq$ 均值定义为1)、低水平( $<$ 均值定义为0)。以 FBG、FINS、HOMA-IR、TP、RBP4 为自变量,以是否发生 FGR 为因变量(发生=1,否=0),行 logistic 回归分析,结果显示,FBG、HOMA-IR、RBP4 是影响晚期 GDM 发生 FGR 的危险因素( $P<0.05$ ),TP 是影响晚期 GDM 发生 FGR 的保护因素( $P<0.05$ )。见表 3。

### 3 讨论

GDM 是一种妊娠期出现的内科合并症,以多食、多饮、多尿为主要临床症状,其可引发女性生殖道感染、妊娠高血压、早产,引起胎儿窘迫、FGR 等不良结局<sup>[8-9]</sup>。FGR 是由胎盘、胎儿、孕妇等因素引起胎儿大小异常,使其无法达到遗传应有生长潜力的一种疾病,可引发围产儿死亡,或可造成代谢综合征、智力障碍、身材矮小等症状,严重威胁婴儿健康。因此,寻找可有效诊治 FGR 的靶标,对改善母

表3 影响晚期妊娠糖尿病142例发生FGR的logistic 回归分析

| 指标      | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 | OR 值  | 95%CI       |
|---------|-----------|-------|-----------------|------------|-------|-------------|
| FBG     | 0.564     | 0.246 | 5.249           | 0.022      | 1.757 | 1.085~2.846 |
| FINS    | 0.127     | 0.108 | 1.375           | 0.241      | 1.135 | 0.918~1.403 |
| HOMA-IR | 0.545     | 0.240 | 5.150           | 0.023      | 1.724 | 1.077~2.759 |
| TP      | -0.439    | 0.115 | 14.047          | 0.000      | 0.645 | 0.513~0.811 |
| RBP4    | 0.641     | 0.249 | 6.623           | 0.010      | 1.898 | 1.165~3.092 |

注:FGR胎儿生长受限,FBG空腹血糖,FINS空腹胰岛素,HOMA-IR稳定型评价胰岛素抵抗指数,TP总蛋白,RBP4为视黄醇结合蛋白4。

婴生存质量具有重要意义。

血清蛋白具有营养、免疫、运输代谢物、维持血液正常 pH 及胶体渗透压等作用。血清 TP 包含球蛋白及白蛋白两类,在机体代谢、信号传导、免疫调节中发挥重要调节功能,有利于评估机体营养状况及心血管疾病、糖尿病等疾病的诊断<sup>[10-11]</sup>。有关研究显示,TP 在 GDM 疾病中水平下调,经硝苯地平治疗后,其水平显著升高,硝苯地平对 GDM 有良好疗效,TP 可能通过影响血液胶体渗透压,进而影响疾病进展,对胎儿生长产生不利影响<sup>[12]</sup>。另有研究显示,TP 在肥胖个体血清中水平明显升高,其可能通过能力代谢途径参与肥胖发展过程<sup>[13]</sup>。以上研究表明,异常水平的 TP 与糖尿病相关疾病密切相关。本研究中 FGR 组孕妇血清 TP 水平明显低于正常体质量组,提示 TP 可能与 FGR 病理发展关系密切,推测 TP 水平降低可能促进 GDM 发展,进而影响新生儿发育。

RBP4 是一种单一肽链蛋白质,其可结合、转运维生素 A 视黄醇类代谢物,协助维生素 A 吸收、贮存、代谢,进而影响骨组织及上皮组织的生长、分化、胚胎发育等生物学过程<sup>[14-15]</sup>。有关文献报道显示,RBP4 在糖尿病视网膜病变中水平明显异常,其可能在糖尿病并发症中发挥重要作用,RBP4 有望成为诊治糖尿病类疾病的生物学靶点<sup>[16-17]</sup>。另有报道显示,RBP4 在 GDM 孕妇中血清和脐血中呈高表达,与新生儿体质量呈正相关,RBP4 可能通过影响 GDM 疾病进展,进而可能影响胎儿体质量<sup>[18]</sup>。以上研究证实,RBP4 水平异常可能与糖尿病类有关疾病发展过程有关。此外,Sun 等<sup>[19]</sup>发现 RBP4 在 GDM

病人血清中呈高表达,经西他列汀治疗后,RBP4水平明显下降,且其水平与胰岛素抵抗有关,RBP4可能通过影响胰岛素抵抗,进而影响GDM发生与发展过程。本研究FGR组孕妇血清RBP4水平明显高于正常体质量组,提示RBP4可能在FGR发生发展中发挥重要作用。究其可能原因,孕妇发生GDM时,母体血糖升高,通过胎盘屏障进而引发胎儿血糖异常,影响胰岛素分泌,从而影响胎儿发育<sup>[18]</sup>,此外,RBP4与GDM发生发展有关,因此推测RBP4可能通过影响GDM发展进而促进FGR发生发展。

研究发现,血清TP、RBP4水平诊断FGR的AUC分别为0.872、0.823,当血清TP水平低于63.99 g/L或RBP4水平高于30.44 mg/L时,晚期GDM孕妇发生FGR几率较高,提示TP、RBP4对FGR具有一定诊断价值;血清TP、RBP4联合诊断FGR的AUC为0.921,灵敏度为75.5%,特异度为94.1%,提示TP、RBP4联合可有效提高诊断FGR的特异度,增加FGR诊断效能,有利于及早判定晚期GDM孕妇是否发生FGR。进一步研究发现FBG、HOMA-IR、RBP4是影响晚期GDM病人FGR发生的危险因素,TP是影响晚期GDM病人FGR发生的保护因素,提示血清FBG、HOMA-IR、RBP4水平升高、血清TP水平降低均可能增加FGR发生几率,及时监控TP、RBP4水平,有助于及早诊断并控制FGR病情进展。

综上所述,晚期GDM病人发生FGR与血清TP、RBP4水平有关,TP水平越低、RBP4水平越高,晚期GDM孕妇发生FGR概率较大,两者可作为早期预测FGR的指标。但本研究样本较少,可能造成实验结果偏差,后续将扩大样本量进行深入研究。

### 参考文献

- [1] SOUZA M, SILVA R, SILVA T, et al. Factors Associated with the need for insulin as a complementary treatment to metformin in gestational diabetes mellitus[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2019, 41(12):697-702.
- [2] 解丹丹, 谢毅强, 陈玲玲, 等. 个体化营养干预法在妊娠糖尿病患者中的应用[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(24):1869-1873.
- [3] BAZ B, RIVELINE JP, GAUTIER JF. Endocrinology of pregnancy: gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(2):R43-51.
- [4] 马丽娜, 毛新民, 马晓丽, 等. 蛋白干预对气阴两虚型2型糖尿病大鼠的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(4):468-473.
- [5] DU C, KONG F. A Prospective Study of Maternal Plasma Concentrations of Retinol-Binding Protein 4 and Risk of Gestational Diabetes Mellitus[J]. Ann Nutr Metab, 2019, 74(1):1-8.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 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.
- [7] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:137-139.
- [8] CHIEFARI E, ARCIDIACONO B, FOTI D, et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(9):899-909.
- [9] 王振宇, 李映桃, 郭慧, 等. 妊娠合并糖尿病的发生情况及其分娩并发症与产妇年龄的关系[J]. 山东医药, 2019, 59(7):80-82.
- [10] BOZKAYA Y, ERDEM GU, DEMIRCI NS, et al. Prognostic importance of the albumin to globulin ratio in metastatic gastric cancer patients[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(2):275-282.
- [11] WU PP, HSIEH YP, KOR CT, et al. Association between albumin-globulin ratio and mortality in patients with chronic kidney disease[J]. J Clin Med, 2019, 8(11):8111991. DOI: 10.3390/jcm8111991.
- [12] 金晓娜, 周晓艳. 硝苯地平对妊娠期高血压的疗效观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(2):104-107.
- [13] 郭柳薇, 明盛金, 黄瑾, 等. 单纯性肥胖个体血清视黄醇结合蛋白水平的变化与总蛋白、白蛋白的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(3):289-291, 296.
- [14] WANG H, ZHOU P, ZOU D, et al. The role of retinol-binding protein 4 and its relationship with sex hormones in coronary artery disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 506(1):204-210.
- [15] REQUIÃO-MOURA LR, MATOS A, OZAKI KS, et al. A high level of urinary retinol-binding protein is associated with cytomegalovirus infection in kidney transplantation[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(18):2059-2069.
- [16] LI JY, CHEN XX, LU XH, et al. Elevated RBP4 plasma levels were associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. Biosci Rep, 2018, 38(5):20181100. DOI: 10.1042/BSR20181100.
- [17] 封东来, 魏东, 李芳, 等. HRF、OCT早期检查及RBP4检测在糖尿病性视网膜病变中的诊断价值[J]. 空军医学杂志, 2019, 35(4):347-349.
- [18] 董金华, 薛丽丽. 妊娠期糖尿病孕妇血清和脐血RBP4与胎儿体重的关系[J]. 中华全科医学, 2016, 14(10):1786-1788.
- [19] SUN X, ZHANG Z, NING H, et al. Sitagliptin down-regulates retinol-binding protein 4 and reduces insulin resistance in gestational diabetes mellitus: a randomized and double-blind trial[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3):773-778.

(收稿日期:2020-06-03,修回日期:2020-06-24)