

引用本文:从静,浦丹华,谭容容,等.全孕期增补叶酸与妊娠期糖尿病的相关性研究[J].安徽医药,2023,27(6): 1253-1258.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.045.



◇ 药物与临床 ◇

全孕期增补叶酸与妊娠期糖尿病的相关性研究

从静¹,浦丹华¹,谭容容¹,葛晓云²,朱维培³,沈彩娥⁴,葛建芬⁵,骆秀翠⁶,刘娟⁷,吴洁¹

作者单位:¹南京医科大学第一附属医院,江苏省妇幼保健院妇女保健科,生殖医学国家重点实验室,江苏 南京 210000;²南通市妇幼保健院妇产科,江苏 南通 226000;³苏州大学第二附属医院妇产科,江苏 苏州 215000;⁴苏州市立医院,苏州市母子医疗保健中心妇女保健科,江苏 苏州 215000;⁵盐城市妇幼保健院妇女保健科,江苏 盐城 224000;⁶连云港市妇幼保健院妇产科,江苏 连云港 222000;⁷扬州市妇幼保健院妇女保健科,江苏 扬州 225000

通信作者:吴洁,女,主任医师,博士生导师,研究方向为妇女保健,Email:wujiemd@126.com

基金项目:江苏省妇幼健康科研项目(F201613);江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX202007)

摘要: **目的** 探讨江苏地区孕妇全孕期增补叶酸对妊娠期糖尿病(GDM)的影响。**方法** 选取2017年1月至2018年12月间在江苏省分娩的胎龄≥28周的产妇。根据是否服用叶酸分为未服叶酸组和服用叶酸组。根据服用叶酸的剂量和时间分为六组:早孕期单纯0.4 mg/d叶酸(0.4 mg叶酸)组、早孕期含叶酸0.4 mg/d的复合维生素(MV+0.4 mg叶酸)组、早孕期含叶酸0.8 mg/d的复合维生素(MV+0.8 mg叶酸)组、全孕期单纯0.4 mg/d叶酸(0.4 mg叶酸)组、全孕期含叶酸0.4 mg/d的复合维生素(MV+0.4 mg叶酸)组、全孕期含叶酸0.8 mg/d的复合维生素(MV+0.8 mg叶酸)组。通过问卷调查表,由培训专员收集并记录产妇的一般情况、叶酸增补情况、孕产史、职业和环境因素及GDM等信息。应用logistic回归及 χ^2 检验等方法对全孕期叶酸增补情况与GDM的相关性进行统计分析。**结果** 共纳入10 662例产妇,未服叶酸组与服用叶酸组GDM的发生率分别为9.7%(100/1 028)、10.5%(1 014/9 634),差异无统计学意义。与未服叶酸组相比,无论是校正协变量,全孕期增补叶酸的女性发生GDM的风险显著增加,尤其是年龄小于35岁、孕前体质质量指数(BMI)在正常范围及有分娩史的女性。**结论** 孕期叶酸增补应适量,全孕期增补叶酸的女性发生GDM风险增加。

关键词: 叶酸; 孕妇; 妊娠初期; 糖尿病,妊娠; 调查和问卷; 江苏省

Association between folic acid supplementation throughout pregnancy and gestational diabetes mellitus

CONG Jing¹, PU Danhua¹, TAN Rongrong¹, GE Xiaoyun², ZHU Weipei³, SHEN Cai'e⁴, GE Jianfen⁵,
LUO Xiucui⁶, LIU Juan⁷, WU Jie¹

*Author Affiliations:*¹The State Key Laboratory of Reproductive Medicine, Department of Women's Healthcare, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Women and Children Health Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China;²Department of Obstetrics and Gynecology, Nantong Maternal and Child Health Care Hospital, Nantong, Jiangsu 226000, China;³Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China;⁴Suzhou Municipal Hospital, Department of Women's Healthcare, Suzhou Maternal and Child Health Care Center, Suzhou, Jiangsu 215000, China;⁵Department of Women's Healthcare, Yancheng Maternity and Child Health Care Hospital, Yancheng, Jiangsu 224000, China;⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Lianyungang Maternal and Child Health Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222000, China;⁷Department of Women's Healthcare, Yangzhou Maternal and Child Care Service Centre, Yangzhou, Jiangsu 225000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of folic acid (FA) supplementation throughout pregnancy on gestational diabetes mellitus (GDM) in Jiangsu Province. **Methods** The women of gestational age ≥28 weeks who gave birth in Jiangsu Province between January 2017 and December 2018 were selected. They were divided into non-FA group and FA group according to whether they took FA. According to the dose and time of taking FA, the participants were divided into six groups: 0.4 mg FA (0.4 FA) in early pregnancy, mul-

multivitamins with 0.4 mg FA (MV + 0.4 FA) in early pregnancy, multivitamins with 0.8 mg FA (MV + 0.8 FA) in early pregnancy, 0.4 mg FA (0.4 FA) in whole pregnancy, multivitamins with 0.4 mg FA (MV + 0.4 FA) in whole pregnancy, multivitamins with 0.8 mg FA (MV + 0.8 FA) in whole pregnancy. General information of pregnant women, health status, FA intake during the gestation, maternal history, occupational and environmental factors and GDM were collected through face-to-face interview by trained doctors or midwives. Logistic regression and chi-square test were used to analyze the relationship between the dose and time of FA supplementation and GDM. **Results** A total of 10 662 puerpera were included. The incidence of GDM in the non-FA group and the FA group was 9.7 % (100/1 028) and 10.5 % (1 014/9 634), respectively, with no significant difference. Compared with non-FA group, the risk of GDM was significantly increased in FA group throughout pregnancy with or without adjustment for covariates, especially in women under the age of 35, with a preconception BMI in the normal range, and with a history of childbirth. **Conclusion** FA supplementation during pregnancy should be appropriate, and the risk of GDM is increased in pregnant women who take FA supplement daily throughout pregnancy.

Key words: Folic acid; Pregnant women; Pregnancy trimester, first; Diabetes, gestational; Surveys and questionnaires; Jiangsu province

妊娠期糖尿病(GDM)是指孕期碳水化合物不耐受的一种情况,不用药物就能得到充分控制^[1]。发病率各国报道不一,GDM的发病率在美国约为10%,中国大陆GDM的发病率为14.8%^[2]。一项包含136 705名女性的系统评价和荟萃分析研究显示,实施IADPSG标准后使GDM的患病率增加^[3]。近年来,GDM发病率呈现明显增高趋势。

叶酸是一种水溶性B族维生素,作为一碳代谢(甲基化)中一种重要的辅酶,参与许多生物代谢,包括脱氧核糖核酸、核糖核酸和某些氨基酸的合成^[4-5]。孕妇在妊娠期对叶酸的需求量比正常人高5~10倍,天然叶酸无法满足孕期前后所需。我国自2009年6月启动了“增补叶酸预防神经管缺陷”重大公共卫生项目,效果显著。2019年的一项出生队列研究显示,孕前补充叶酸≥3个月与GDM风险增加和小于胎龄儿分娩风险降低相关,孕期补充叶酸≥3个月的组中,GDM与剖宫产和巨大儿的风险增加相关^[6]。而一项前瞻性队列研究显示,孕前习惯性较高的叶酸摄入量与较低的GDM风险显著相关^[7]。目前关于这方面的数据尚存在争议,因此,本研究将同时从叶酸增补剂量与增补时间的角度,探讨孕期叶酸增补与GDM发生风险的相关性。

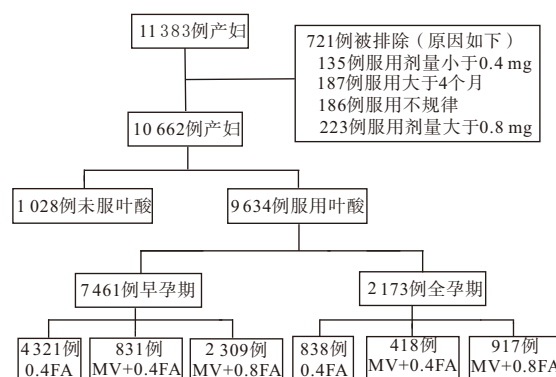
1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年12月期间在江苏省分娩的胎龄≥28周的产妇作为研究对象。选取江苏的六家医院,分别为苏州大学第二附属医院和苏州市母子医疗保健中心、南通市妇幼保健院和扬州市妇幼保健院、盐城市妇幼保健院和连云港市妇幼保健院。纳入标准:2017年1月至2018年12月期间分娩时胎龄≥28周的产妇,经书面知情同意参加该项目后,由经过专业培训的医生/助产士填写结构式调查表。排除标准:分娩时胎龄<28周,父母患有先天缺陷疾病、近亲结婚、患有严重精神疾病,既往有糖尿病史,无法完成调查的孕产妇,拒

绝参与调查的孕产妇。

1.2 研究设计和样本数据 该调查问卷包括产妇的一般情况、叶酸增补剂量、叶酸增补开始和终止的时间、生育史、生活方式、环境因素及GDM等38个问题。本次共有11 383例产妇参与了调查,其中排除了721例孕期增补叶酸不规律、增补时间或剂量含糊,一般资料数据缺失较多等,最终纳入10 662例产妇。在调查开始前,所有参与者均获得书面知情同意,资料搜集工作通过面对面的实地调查访问参与者,并由接受统一专业培训的医生或助产士填写问卷。这项研究已通过南京医科大学第一附属医院的伦理委员会批准(2016-SR-231)。根据是否服用叶酸分为未服叶酸组和服用叶酸组。根据服用叶酸的剂量和时间分为6组:早孕期单纯0.4 mg/d叶酸(0.4 mg叶酸)组、早孕期含叶酸0.4 mg/d的复合维生素(MV+0.4 mg叶酸)组、早孕期含叶酸0.8 mg/d的复合维生素(MV+0.8 mg叶酸)组、全孕期单纯0.4 mg/d叶酸(0.4 mg叶酸)组、全孕期含叶酸0.4 mg/d的复合维生素(MV+0.4 mg叶酸)组、全孕期含叶酸0.8 mg/d的复合维生素(MV+0.8 mg叶酸)组。见图1。

1.3 统计学方法 运用SPSS 23.0统计学软件分析数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用例(%)表示, χ^2 检验和方差分析分别用于比较分



注:FA为叶酸,MV为复合维生素。

图1 胎龄≥28周的产妇研究对象纳入与分组的流程图

类数据和连续数据。本研究使用 logistic 回归模型分析 GDM 孕妇的社会人口特征、叶酸增补情况、生育史和生活方式等因素中的危险因素。采用 logistic 回归及 χ^2 检验等方法对不同叶酸增补模式与 GDM 的相关性进行统计分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 基于叶酸补充状况描述了社会-人口统计学,包括年龄、孕前体质量指数(BMI)、民族、孕产妇教育程度、初产妇比、胎儿性别、孕期并发症、吸烟史及饮酒史等,见表1。

2.2 妊娠期糖尿病的单因素分析 本研究采用单因素方差分析发现,GDM 组与非 GDM 组之间差异有统计学意义的自变量包括:年龄、孕前 BMI、孕期增重、分娩史、吸烟、饮酒等(表2)。BMI 根据《中国成人超重和肥胖症预防与控制指南》标准;孕期增重指标根据美国国家医学研究院(IOM)2009年推荐的单胎妇女标准。

2.3 叶酸增补各组中 GDM 的发生率 不同叶酸增补模式中 GDM 的发生率及 95%CI 见表3,其中,GDM 在未服叶酸组的发病率为 9.7%,服用叶酸组为 10.5%。见表3。

2.4 全孕期增补叶酸与 GDM 的相关性 将不同叶酸增补剂量与增补时间组纳入回归分析模型,与未服叶酸组相比,未校正协变量时,增补叶酸后 GDM 的发生风险差异无统计学意义,而全孕期叶酸组[RR=1.40,95%CI:(1.10,1.78), $P=0.007$]GDM 的发生风险显著升高;当调整产妇年龄、孕前 BMI、分娩史、孕期增重、吸烟、饮酒等混杂因素后,全孕期叶

表2 胎龄≥28周的产妇发生妊娠期糖尿病的单因素分析/例(%)

变量	GDM (n=1 114)	Non-GDM (n=9 548)	χ^2 值	P 值
年龄			53.08	<0.001
<35 岁	857(76.9)	8 144(85.3)		
≥35 岁	257(23.1)	1 404(14.7)		
体质量指数			171.21	<0.001
<18.5 kg/m ²	90(8.1)	1 473(15.4)		
18.5~24 kg/m ²	662(59.4)	6 436(67.4)		
≥24 kg/m ²	362(32.5)	1 639(17.2)		
孕期增重			14.19	0.001
增重正常范围	383(34.4)	3 375(35.3)		
增重不足	352(31.6)	2 533(26.5)		
增重过度	379(34.0)	3 640(38.1)		
产次			352.96	<0.001
初产妇	688(61.8)	6 380(66.8)		
经产妇	426(38.2)	3 168(33.2)		
吸烟史			38.15	<0.001
有	241(21.6)	1 393(14.6)		
无	873(78.4)	8 155(85.4)		
饮酒史			6.08	0.014
有	27(2.4)	373(3.9)		
无	1 087(97.6)	9 175(96.1)		

注:GDM 为妊娠期糖尿病,Non-GDM 为非妊娠期糖尿病

酸组 GDM 的发生风险仍显著升高,尤其在全孕期 0.4 mg 叶酸组及全孕期 MV+0.8 mg 叶酸组妇女中 GDM 的发生风险显著增加。见表4。

根据妇女年龄、BMI 及分娩史分组,进一步分析全孕期增补叶酸与 GDM 的相关性,结果显示,无论是否调整混杂因素,年龄小于 35 岁、18.5 kg/m²≤BMI <24 kg/m²的妇女及经产妇,全孕期增补叶酸后 GDM

表1 胎龄≥28周的产妇各组一般情况

项目	未服用叶酸组 (n=1 028)	服用叶酸组						
		总体 (n=9 634)	早孕期			全孕期		
			0.4 mg 叶酸 (n=9 634)	MV+0.4 mg 叶酸 (n=831)	MV+0.8 mg 叶酸 (n=2 309)	0.4 mg 叶酸 (n=838)	MV+0.4 mg 叶酸 (n=418)	MV+0.8 mg 叶酸 (n=917)
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	30.63±4.97	30.08±3.98	30.10±4.05	29.89±3.83	29.56±3.88	30.41±3.99	30.27±3.81	31.09±3.86
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.88±3.23	21.44±3.01	21.51±3.04	21.34±2.99	21.40±3.04	21.42±2.93	21.49±3.08	21.32±2.88
汉族/例(%)	1 014(98.64)	9 525(98.87)	4 264(98.68)	819(98.56)	2 284(98.92)	832(99.28)	414(99.04)	912(99.45)
高中以上学历/例(%)	587(57.10)	7 326(76.04)	3 139(72.65)	682(82.07)	1 708(73.97)	658(78.52)	358(85.65)	781(85.17)
初产妇/例(%)	476(46.30)	6 592(68.42)	2 817(65.19)	606(72.92)	1 644(71.20)	539(64.32)	320(76.56)	666(72.63)
婴儿性别(男)/例(%)	532(51.75)	5 016(52.07)	2 254(52.16)	432(51.99)	1 130(48.94)	419(50.00)	237(56.70)	544(59.32)
孕期增重/(kg, $\bar{x} \pm s$)	13.67±5.58	13.90±5.33	14.06±5.37	13.74±5.31	13.62±5.57	13.89±4.77	14.03±5.24	13.92±5.04
妊娠期并发症/例(%)	201(19.55)	1 612(16.73)	778(18.01)	124(14.92)	281(12.17)	187(22.32)	65(15.55)	177(19.30)
HDGP/例(%)	36(3.50)	211(2.19)	109(2.52)	22(2.65)	35(1.52)	19(2.27)	10(2.39)	16(1.74)
先兆子痫/例(%)	14(1.36)	56(0.58)	31(0.72)	8(0.96)	3(0.13)	5(0.60)	4(0.96)	5(0.55)
GDM/例(%)	100(9.73)	1014(10.53)	457(10.58)	72(8.66)	205(8.88)	120(14.32)	43(10.29)	117(12.80)
吸烟史/例(%)	181(17.61)	1453(15.08)	665(15.39)	121(14.56)	286(12.39)	165(19.67)	61(14.59)	155(16.90)
饮酒史/例(%)	48(4.67)	352(3.65)	147(3.40)	43(5.17)	78(3.38)	30(3.58)	27(6.46)	27(2.94)

注: MV 为复合维生素, BMI 为体质量指数, HDGP 为妊娠期高血压疾病, GDM 为妊娠期糖尿病。

表3 胎龄≥28周的产妇各组妊娠期糖尿病的发生情况比较

组别	例数	发生例数	发生率/%	95%CI
未服叶酸组	1 028	100	9.7	(0.08, 0.12)
服用叶酸组	9 634	1 014	10.5	(0.10, 0.11)
早孕期				
0.4 mg 叶酸	4 321	457	10.6	(0.10, 0.12)
MV+0.4 mg 叶酸	831	72	8.7	(0.07, 0.11)
MV+0.8 mg 叶酸	2 309	205	8.9	(0.08, 0.10)
全孕期				
0.4 mg 叶酸	838	120	14.3	(0.12, 0.17)
MV+0.4 mg 叶酸	418	43	10.3	(0.07, 0.13)
MV+0.8 mg 叶酸	917	117	12.8	(0.11, 0.15)

注: MV 为复合维生素。

的发生风险均显著高于未服叶酸组。见表5~7。

3 讨论

叶酸增补的品种越来越多, 市场上最常见的3种类型为含0.4 mg的单纯叶酸片、含0.4 mg叶酸的复合维生素及含0.8 mg叶酸的复合维生素。由于妊娠的不确定性以及孕妇个体差异, 女性在围孕期增补叶酸的形式存在多样性。

本研究通过对江苏地区围孕期增补叶酸与GDM相关性的横断面研究发现, 产妇年龄、孕前BMI、孕期增重、多产、吸烟史及饮酒史等因素均与GDM有一定的相关性。Li等^[8]及Karaçam、Çelîk^[9]研究显示与本研究一致, 其结果显示, GDM危险因素包括, 遗传因素、环境因素、孕前和孕期的饮食和生活方式、糖尿病家族史等, 除此之外, 还包括高龄产妇、巨大儿、非白人种族/民族、超重或肥胖以及吸烟等。

2019年一项荟萃分析报道的中国大陆发病率14.8%^[2]。本研究中, GDM的发生率为9.7%(未服叶酸组)和10.5%(服用叶酸组), 差异无统计学意义, 低于上述报道。从本研究的一般资料可以看出, 孕妇年龄(30.13±4.09)岁, 孕前BMI(21.48±3.04) kg/m², 孕期增重(13.88±5.35) kg。因此, 本研究中GDM发生率较低的原因可能是江苏地区女性孕前BMI

表5 35岁以下女性全孕期增补叶酸与妊娠期糖尿病的回归分析

组别	例数	Crude RR 95%CI	P值	Model RR 95%CI	P值
未服叶酸组	797	1.00		1.00	
全孕期叶酸组	1 768	1.53(1.15, 2.03)	0.004	1.77(1.31, 2.34)	<0.001
0.4 mg 叶酸	697	1.60(1.14, 2.23)	0.006	1.81(1.28, 2.55)	0.001
MV+0.4 mg 叶酸	362	1.06(0.68, 1.64)	0.807	1.23(0.78, 1.92)	0.379
MV+0.8 mg 叶酸	709	1.73(1.24, 2.40)	0.001	2.01(1.43, 2.82)	<0.001

注: MV 为复合维生素, Crude 为未调整任何协变量, Model 为根据年龄、孕前BMI、孕期体质量增加、胎次、吸烟、饮酒进行调整。

表6 BMI(体质量指数)正常组女性全孕期增补叶酸与妊娠期糖尿病的回归分析

组别	例数	Crude RR 95%CI	P值	Model RR 95%CI	P值
未服叶酸组	666	1.00		1.00	
全孕期叶酸组	1 493	1.55(1.12, 2.14)	0.008	1.76(1.26, 2.46)	0.001
0.4 mg 叶酸	576	1.82(1.26, 2.64)	0.002	1.87(1.29, 2.72)	0.001
MV+0.4 mg 叶酸	272	1.14(0.69, 1.90)	0.605	1.21(0.73, 2.01)	0.462
MV+0.8 mg 叶酸	645	1.48(1.02, 2.16)	0.039	1.37(1.13, 2.33)	0.041

注: BMI 正常组为18.5 kg/m²≤BMI<24 kg/m², MV 为复合维生素, Crude 为未调整任何协变量, Model 为根据年龄、孕前BMI、孕期体质量增加、胎次、吸烟、饮酒进行调整。

大多在正常范围, 且营养相对均衡, 孕期体质量增重合理等。

与未增补叶酸的女性相比, 整个孕期每日增补叶酸(包括0.4 mg纯叶酸及含0.8 mg叶酸的复合维生素)可能增加GDM的发生风险, 而仅早孕期增补叶酸不增加GDM的发生风险, 提示孕期增补叶酸时间较长可能与GDM的发生风险增加相关。由于GDM的风险可能受一些相关危险因素干扰, 故本研

表4 胎龄≥28周的产妇叶酸增补与妊娠期糖尿病的回归分析

组别	例数	Crude RR 95%CI	P值	Model RR 95%CI	P值
未服叶酸组	1 028	1.00		1.00	
服用叶酸组	9 634	1.09(0.88, 1.36)	0.427	1.18(0.94, 1.47)	0.149
早孕期	7 461	1.01(0.81, 1.26)	0.911	1.03(0.82, 1.28)	0.814
0.4 mg 叶酸	4 321	1.10(0.87, 1.38)	0.423	1.18(0.94, 1.49)	0.160
MV+0.4 mg 叶酸	831	0.88(0.64, 1.21)	0.432	0.97(0.70, 1.34)	0.839
MV+0.8 mg 叶酸	2 309	0.90(0.70, 1.16)	0.432	1.00(0.77, 1.29)	0.992
全孕期	2 173	1.40(1.10, 1.78)	0.007	1.45(1.13, 1.87)	0.004
0.4 mg 叶酸	838	1.55(1.17, 2.06)	0.002	1.68(1.26, 2.25)	<0.001
MV+0.4 mg 叶酸	418	1.06(0.73, 1.55)	0.747	1.13(0.76, 1.66)	0.547
MV+0.8 mg 叶酸	917	1.41(1.07, 1.87)	0.017	1.46(1.09, 1.96)	0.012

注: MV 为复合维生素, Crude 为未调整任何协变量, Model 为根据年龄、孕前BMI、孕期体质量增加、胎次、吸烟、饮酒进行调整。

表7 经产妇全孕期增补叶酸与妊娠期糖尿病的回归分析

组别	例数	Crude RR 95%CI	P值	Model RR 95%CI	P值
未服叶酸组	552	1.00		1.00	
全孕期叶酸组	648	1.77(1.27, 2.47)	0.001	1.79(1.28, 2.50)	0.001
0.4 mg 叶酸	299	1.81(1.22, 2.69)	0.003	1.91(1.28, 2.86)	0.001
MV+0.4 mg 叶酸	98	1.12(0.58, 2.17)	0.730	1.13(0.58, 2.19)	0.725
MV+0.8 mg 叶酸	251	2.00(1.33, 3.01)	0.001	2.14(1.42, 3.24)	<0.001

注:经产妇为分娩次数>1, MV为复合维生素, Crude为未调整任何协变量, Model为根据年龄、孕前BMI、孕期体重增加、胎次、吸烟、饮酒进行调整。

究校正了产妇的年龄、孕前BMI、孕期增重、吸烟、饮酒等因素,结果仍提示GDM风险增加。此外,中国武汉的一项队列研究结果与本研究一致, Li等^[10]发现,仅在长期(从孕前到孕中期)高剂量($\geq 800 \mu\text{g/d}$)服用叶酸的孕妇中发现GDM的风险增加。在短期(不满足从孕前到孕中期)和/或低剂量($400\sim 800 \mu\text{g/d}$)服用叶酸的孕妇中,未观察到叶酸服用与GDM之间的显著性关联。Huang等^[11]的研究,孕期叶酸服用的时长与GDM发生风险的关系可能呈“U”字型,即未服用叶酸的妇女和服用叶酸(0.4 mg/d) $>90 \text{ d}$ 的妇女的GDM发生率高于服用叶酸 $\leq 60 \text{ d}$ 的妇女。此外,来自安徽的一项队列研究显示,与孕前BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ 且未服用叶酸补充剂的妇女相比,孕前BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 且早孕期每天服用叶酸补充剂的妇女患妊娠期糖尿病的风险要高得多^[12]。但也有研究显示,与摄入量不足($<0.4 \text{ mg/d}$)相比,摄入量充足($\geq 0.4 \text{ mg/d}$)的GDM发生风险降低^[7]。

我们进一步以35岁为截断值进行分析发现,年龄小于35岁的女性整个孕期每日增补叶酸发生GDM的风险增加。长时间增补叶酸可能使体内叶酸处于较高的水平,导致体内未代谢的叶酸增加,循环中过量的叶酸干扰了同型半胱氨酸(Hcy)的代谢,进而出现胰岛素抵抗,参与GDM的发生^[13]。相反,高龄女性机体组织细胞产生自由基逐渐累积,需要更多叶酸参与代谢,因此长时间补充叶酸致循环中的叶酸堆积不明显,但其确切机制还有待进一步深入研究。

已知产次、分娩史是GDM的一个危险因素,经产妇全孕期增补叶酸发生妊娠期糖尿病的风险更高,这与既往一些研究内容类似。研究显示,近一半的女性在第一胎妊娠时患有GDM,那么在后续妊娠时会继续发展成GDM^[14]。一项荟萃分析显示,初产妇的妊娠期糖尿病的复发率明显低于经产妇(分

别为40%、73%, $P<0.0001$)。长期增补叶酸可能加速了这一机制的进展。

叶酸与糖代谢异常的分子机制已有了一些探索,动物实验证实了孕期高叶酸摄入与糖耐量受损和胰岛素抵抗发生相关^[15-16]。有研究发现,通过检测孕妇血浆叶酸、维生素B12和Hcy水平,孕期高叶酸水平与胰岛素抵抗发生有关联。一项前瞻性队列研究显示妊娠早期孕妇红细胞叶酸和维生素B12水平升高与GDM风险显著相关,而叶酸/维生素B12平衡与GDM风险无显著相关^[17]。肥胖人群红细胞叶酸含量与胰岛素抵抗呈正相关^[18]。另有研究报道,叶酸通过NK细胞功能障碍在人类1型糖尿病的进展中发挥作用^[19]。关于围孕期叶酸增补引起GDM发生风险增加的原因比较复杂,其确切的机制还需要进一步深入地研究。

综上所述,本研究通过细化孕期叶酸增补模式,探讨了叶酸增补对GDM发生风险的影响。叶酸增补时间较长(全孕期)可能与GDM发生风险增加有关,尤其是较为年轻的(年龄 <35 岁)、孕前BMI正常范围内及有分娩史的女性。因此,在临床实践中,叶酸增补应根据妊娠女性的个体差异给予个性化指导,避免长期过量摄入。

参考文献

- [1] ACOG PRACTICE BULLETIN NO. 190: gestational diabetes mellitus [J/OL]. Obstet Gynecol, 2018, 131(2): e49-e64. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002501.
- [2] GAO C, SUN X, LU L, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: a systematic review and meta-analysis [J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1): 154-162.
- [3] SAEEDI M, CAO Y, FADL H, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus when implementing the IADPSG criteria: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 172: 108642. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108642.
- [4] MCNULTY H, STRAIN JJ, HUGHES CF, et al. Evidence of a role for one-carbon metabolism in blood pressure: can B vitamin intervention address the genetic risk of hypertension owing to a common folate polymorphism? [J]. Curr Dev Nutr, 2019, 4(1): nzz102. DOI: 10.1093/cdn/nzz102.
- [5] PETERSEN JM, PARKER SE, CRIDER KS, et al. One-carbon cofactor intake and risk of neural tube defects among women who meet folic acid recommendations: a multicenter case-control study [J]. Am J Epidemiol, 2019, 188(6): 1136-1143.
- [6] CHENG G, SHA T, GAO X, et al. The associations between the duration of folic acid supplementation, gestational diabetes mellitus, and adverse birth outcomes based on a birth cohort [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(22): 4511.
- [7] LI M, LI S, CHAVARRO JE, et al. Prepregnancy habitual intakes of total, supplemental, and food folate and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. Diabetes

- Care, 2019, 42(6): 1034-1041.
- [8] LI F, HU Y, ZENG J, et al. Analysis of risk factors related to gestational diabetes mellitus [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(5):718-722.
- [9] KARAÇAM Z, ÇELİK D. The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(8): 1331-1341.
- [10] LI Q, ZHANG Y, HUANG L, et al. High-dose folic acid supplement use from prepregnancy through midpregnancy is associated with increased risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J/OL]. Diabetes Care, 2019, 42(7): e113-e115. DOI:10.2337/dc18-2572.
- [11] HUANG L, YU X, LI L, et al. Duration of periconceptional folic acid supplementation and risk of gestational diabetes mellitus [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2019, 28(2): 321-329.
- [12] ZHU B, GE X, HUANG K, et al. Folic acid supplement intake in early pregnancy increases risk of gestational diabetes mellitus: evidence from a prospective cohort study [J/OL]. Diabetes Care, 2016, 39(3): e36-e37. DOI:10.2337/dc15-2389.
- [13] JIANG X, LIANG Z, CHEN D, et al. Correlation of homocysteine, AHSR, CRP with insulin resistance, 25-(OH) 2-VitD, blood lipids in gestational diabetes patients [J]. Clin Lab, 2021, 67(2): 200609. DOI:10.7754/Clin.Lab.2020.200609.
- [14] EGAN AM, ENNINGA EAL, ALRAHMANI L, et al. Recurrent gestational diabetes mellitus: a narrative review and single-center experience [J]. J Clin Med, 2021, 10(4):569.
- [15] MORAKINYO AO, SAMUEL TA, AWOBAJO FO, et al. High-dose perinatal folic-acid supplementation alters insulin sensitivity in sprague-dawley rats and diminishes the expression of adiponectin [J]. J Diet Suppl, 2019, 16(1):14-26.
- [16] LI W, TANG R, MA F, et al. Folic acid supplementation alters the DNA methylation profile and improves insulin resistance in high-fat-diet-fed mice [J]. J Nutr Biochem, 2018, 59:76-83.
- [17] CHEN X, ZHANG Y, CHEN H, et al. Association of maternal folate and vitamin B12 in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. Diabetes Care, 2021, 44(1): 217-223.
- [18] LI Z, GUEANT-RODRIGUEZ RM, QUILLIOT D, et al. Folate and vitamin B12 status is associated with insulin resistance and metabolic syndrome in morbid obesity [J]. Clin Nutr, 2018, 37(5): 1700-1706.
- [19] BAYER ALLISON L, FRAKER CHRISTOPHER A. The folate cycle as a cause of natural killer cell dysfunction and viral etiology in type 1 diabetes [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8: 315. DOI: 10.3389/fendo.2017.00315.

(收稿日期:2022-03-04,修回日期:2022-04-22)

引用本文:刘凡凡,张越强,杨文静,等.钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗晚期心力衰竭1例[J].安徽医药, 2023, 27(6): 1258-1262. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.046.

◇ 药物与临床 ◇



钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗晚期心力衰竭1例

刘凡凡¹,张越强¹,杨文静¹,王晓艳¹,陈还珍²

作者单位:¹山西医科大学第一临床医学院,山西 太原 030000;

²山西医科大学第一医院心血管内科,山西 太原 030000

通信作者:陈还珍,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为心力衰竭的基础及临床、心血管疾病重症等,Email:chenhz2001@sina.cn

摘要: **目的** 探讨晚期心力衰竭治疗策略。**方法** 报告钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂治疗晚期心力衰竭病人1例。该晚期心力衰竭病人合并多种并发症,应用多种利尿剂效果不佳后给予口服50 mg 卡格列净,每日1次。**结果** 病人心力衰竭症状得以改善,N末端-B型钠尿肽前体(NT-proBNP)短期内下降及肾小球滤过率(eGFR)短期上升。**结论** SGLT2抑制剂对晚期心力衰竭病人的治疗,短期有效,前景可期。

关键词: 心力衰竭; 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂; 卡格列净; 利尿; 病例报告

A case of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for advanced heart failure

LIU Fanfan¹,ZHANG Yueqiang¹,YANG Wenjing¹,WANG Xiaoyan¹,CHEN Huanzhen²

Author Affiliations:¹The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China;

²Vasculocardiology Department, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Abstract: **Objective** To explore the treatment strategy for advanced heart failure.**Methods** We report a case of advanced heart