

引用本文: 崔艳杰, 乔艳华, 孔玉玲. 尿砷水平与妊娠糖尿病发病风险及新生儿神经行为发育的相关性研究[J]. 安徽医药, 2023, 27(10): 2004-2007. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.10.021.

◇ 临床医学 ◇



尿砷水平与妊娠糖尿病发病风险及新生儿神经行为发育的相关性研究

崔艳杰¹, 乔艳华², 孔玉玲³

作者单位:¹河北省沧州中西医结合医院产科, 河北 沧州 061000; ²邯郸市妇幼保健院妇产科, 河北 邯郸 056000; ³邢台市第三医院妇产科, 河北 邢台 054000

基金项目: 河北省医学科学研究课题(20200444)

摘要: **目的** 探讨尿砷水平与妊娠糖尿病(GDM)发病风险及新生儿神经行为发育的相关性。**方法** 选取2020年3月至2021年3月河北省沧州中西医结合医院收治的GDM产妇35例作为研究对象, 设为观察组($n=35$); 另同期选取35例于该院行健康孕检的正常产妇设置为对照组($n=35$)。使用电感耦合等离子体质谱仪检测尿砷水平; 使用新生儿神经行为发育评分(NBNA)量表评价新生儿神经行为发育情况。对比两组尿砷水平及新生儿行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射、一般行为等五项评分; 分析尿砷水平与GDM发病风险的相关性及GDM母体尿砷水平与新生儿神经行为发育的关系。**结果** 观察组产妇入院时尿砷水平为 $(48.36 \pm 7.42) \mu\text{g/g}$, 高于对照组 $(35.21 \pm 6.37) \mu\text{g/g}$ ($P < 0.05$); 观察组新生儿行为能力、被动肌张力、主动肌张力、一般行为评分分别为 (10.34 ± 1.25) 分、 (7.53 ± 0.20) 分、 (5.24 ± 0.13) 分、 (5.79 ± 0.10) 分, 低于对照组的 (11.21 ± 1.02) 分、 (7.98 ± 0.11) 分、 (7.58 ± 0.59) 分、 (7.54 ± 0.16) 分 ($P < 0.05$)。Spearson相关分析显示, 尿砷水平与孕早期、孕中期、孕晚期糖尿病发病风险呈正相关, GDM母体水平与新生儿行为能力、被动肌张力、主动肌张力、一般行为评分分别呈负相关; 与新生儿原始反射无明显相关。**结论** 尿砷水平与GDM发病风险密切相关, 且GDM母体尿砷水平与新生儿神经行为发育存在一定联系。

关键词: 糖尿病, 妊娠; 尿砷水平; 神经行为发育; 发病风险

Study on the relationship between urinary arsenic level and risk of gestational diabetes mellitus and neonatal neurobehavioral development

CUI Yanjie¹, QIAO Yanhua², KONG Yuling³

Author Affiliations: ¹Department of Obstetrics and Gynecology, Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM·Hebei, Cangzhou, Hebei 061000, China; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Handan Maternal and Child Health Hospital, Handan, Hebei 056000, China; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Xingtai Third Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between urinary arsenic level and the risk of gestational diabetes mellitus (GDM) and the neurobehavioral development of neonates. **Methods** From March 2020 to March 2021, 35 women with GDM in Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM·Hebei were selected as the study group ($n=35$). In addition, 35 normal parturients who underwent healthy pregnancy examination in our hospital were selected as the control group ($n=35$). Arsenic levels in urine were detected by inductively coupled plasma mass spectrometry. Neonatal neurobehavioral development score (NBNA) was used to evaluate the neurobehavioral development of neonates. Urine arsenic level and neonatal behavioral ability, passive muscle tension, active muscle tension, primitive reflex, general behavior scores were compared between the two groups. The correlation between urinary arsenic level and morbidity risk of GDM and the relationship between maternal urinary arsenic level and neonatal neurobehavioral development were analyzed. **Results** The urine arsenic level of postpartum women in the observation group at admission was $(48.36 \pm 7.42) \mu\text{g/g}$, higher than that of the control group $(35.21 \pm 6.37) \mu\text{g/g}$ ($P < 0.05$). The behavioral ability, passive muscle tone, active muscle tone, and general behavior scores of newborns in the observation group were (10.34 ± 1.25) points, (7.53 ± 0.20) points, (5.24 ± 0.13) points, and (5.79 ± 0.10) points, respectively, lower than those of the control group (11.21 ± 1.02) points, (7.98 ± 0.11) points, (7.58 ± 0.59) points, and (7.54 ± 0.16) points ($P < 0.05$). Spearson correlation analysis showed a positive correlation between urinary arsenic level and the risk of diabetes in the first, second and third trimesters. The maternal level of GDM was negatively correlated with neonatal behavioral ability, passive muscle tension, active muscle tension and general behavioral score. There was no significant correlation with neonatal primitive reflex. **Conclusion** Urinary arsenic level is closely related to the risk of GDM, and there is a certain relationship between urinary arsenic level of

GDM patients and neonatal neurobehavioral development.

Key words: Diabetes, gestational; Urine arsenic level; Neurobehavioral development; The risk

妊娠糖尿病(GDM)是妊娠期常见并发症之一^[1]。妊娠期是孕育生命特殊时期,由于孕期饮食结构发生变化且孕妇易受到外界环境的影响,GDM在我国的发病率居高不下^[2]。GDM的发生通常会造孕妇难产、流产或生产时发生感染,同时增加胎儿宫内死亡及新生儿神经损伤风险,GDM妇女易患2型糖尿病,其相关危险因素为遗传、孕期肥胖及生活习惯^[3],近年来随着社会的发展,临床逐渐关注等环境污染物在糖尿病发病中的作用,有研究^[4]指出接触环境污染物不仅可增加糖尿病发病风险,且与GDM的发生、发展关系密切。砷是自然界广泛分布的高毒性金属元素,可抑制葡萄糖摄取及胰岛素分泌从而使糖尿病有关基因去甲基化^[5],增加糖尿病的发生风险。砷进入妊娠期妇女体内,主要在肝脏中产生多种毒性代谢物,导致胎盘血管痉挛、硬化或狭窄,可能引起绒毛间血流灌注不足致使胎儿宫内缺氧缺血^[6]。胎儿脑缺氧缺血时,通常会造成脑神经功能损伤,目前临床尚无较大样本证明GDM尿砷含量与胎儿脑神经损伤的关系。基于此,本研究选取GDM产妇35例作为研究对象,旨在探讨尿砷水平与GDM发病风险及新生儿神经行为发育的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年3月至2021年3月河北省沧州中西医结合医院收治的GDM产妇35例作为研究对象,设为观察组($n=35$);另同期选取35例于本院行正常孕检的健康产妇设置为对照组($n=35$)。其中对照组年龄范围为25~43岁,年龄(35.41 ± 6.23)岁,体质量范围为55~69 kg,体质量(61 ± 2.14)kg,孕周范围为36~42周,孕周(38.45 ± 1.02)周;观察组年龄范围为22~44岁,年龄(36.25 ± 5.97)岁,体质量范围为52~71 kg,体质量(63 ± 1.98)kg,孕周范围为37~41周,孕周(39.21 ± 1.13)周。两组产妇在年龄、体质量、孕周等一般资料上比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 (1)观察组产妇均符合GDM相关诊断标准^[7]。(2)孕妇年龄均 >18 岁。(3)均为自然妊娠、单胎妊娠。(4)病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.3 排除标准 (1)合并高血压或严重肾脏疾病。(2)分娩新生儿为畸形。(3)具有不良生育史者。(4)产妇严重贫血或心功能不全者。(5)拒绝配合调查者。

1.4 方法 尿砷浓度检测:采集受检者0.5 mL晨尿,加入4.5 mL的硝酸溶液中(浓度0.5%)混匀,应用美国赛默飞世尔科技公司提供的X Series II型电感耦合等离子体质谱仪及配套试剂盒以电感耦合等离子体质谱法检测尿砷水平,有关操作均严格按仪器及试剂盒说明书由本院专门检测人员完成。

新生儿神经行为发育评分(NBNA)^[8]:两组新生儿均于出生一周后进行NBNA评分,包括行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射、一般行为等五项,评估分值满分为40分,分值越高提示新生儿脑神经损伤程度越轻,总分 ≤ 3.5 分记为异常。

1.5 观察指标 (1)两组产妇入院时尿砷水平。(2)尿砷水平与GDM发病风险的关系。(3)两组新生儿NBNA评分。(4)GDM母体尿砷水平与新生儿神经行为发育的相关性。

1.6 统计学方法 本研究使用SPSS 24.0软件分析处理数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采取独立样本 t 检验;采用 r_s 等级相关分析尿砷水平与GDM发病风险的相关性及GDM母体尿砷水平与新生儿神经行为发育的关系,同时Spearman等级相关,作 t 检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇入院时尿砷水平比较 观察组产妇入院时尿砷水平(48.36 ± 7.42) $\mu\text{g/g}$ 高于对照组(35.21 ± 6.37) $\mu\text{g/g}$,差异有统计学意义($t=7.96, P<0.001$)。

2.2 尿砷水平与GDM发病风险的相关性分析 Spearson相关分析显示,尿砷水平与孕早期、孕中期、孕晚期糖尿病发病风险呈现正相关($r_s=0.349, 0.264, 0.312, P<0.001, =0.006, =0.004$)。

2.3 两组新生儿NBNA评分比较 观察组新生儿行为能力、被动肌张力、主动肌张力、一般行为评分低于对照组($P<0.05$);原始反射评分与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.4 GDM母体尿砷水平与新生儿神经行为发育的相关性 Spearson相关分析显示,GDM母体尿砷水平与新生儿行为能力、被动肌张能力、主动肌张能力、一般行为评分分别呈负相关(均 $P<0.05$);与新生儿原始反射无明显相关($P>0.05$)。见表2。

3 讨论

GDM是产科常见疾病,以糖耐量减少为主要特

表1 GDM产妇35例与正常孕检的健康产妇35例分娩的新生儿NBNA评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	行为能力	被动肌张力	主动肌张力	原始反射	一般行为
对照组	35	11.21±1.02	7.98±0.11	7.58±0.59	5.91±0.24	7.54±0.16
观察组	35	10.34±1.25	7.53±0.20	5.24±0.13	5.89±0.31	5.79±0.10
<i>t</i> 值		3.19	11.66	22.91	0.30	54.87
<i>P</i> 值		0.002	<0.001	<0.001	0.764	<0.001

注:GDM为妊娠期糖尿病,NBNA评分为新生儿神经行为发育评分。

表2 妊娠期糖尿病母体尿砷水平与新生儿神经行为发育的相关性分析

项目	妊娠期糖尿病母体尿砷水平	
	<i>r_s</i> 值	<i>P</i> 值
行为能力	-0.416	<0.001
被动肌张力	-0.347	<0.001
主动肌张力	-0.264	0.006
原始反射	0.182	0.076
一般行为评分	-0.564	<0.001

征^[9]。孕期高血糖不仅可能导致孕妇糖尿病酮症酸中毒、感染、羊水过多、子痫前期、流产、难产等并发症发生风险显著增高,且可造成红细胞携氧能力下降^[10],进而导致胎儿血氧供应不足,加重宫内缺氧,对胎儿及新生儿造成一定影响,如引起胎儿畸形、生长受限、巨大儿、新生儿低血糖、脑神经功能损伤等不良后果,严重威胁母婴生命健康^[11]。早期检测GDM相关危险致病因素并制定合理有效的预防措施对改善母婴结局意义重大。既往研究^[12-13]认为,影响GDM的因素大多与生活、饮食习惯及孕妇活动量有关,近年来,临床逐渐关注环境因素与GDM的发展关系,有研究^[14]报道,重金属砷暴露与糖尿病关系密切,随着砷浓度的增加,胰岛素在机体内的抵抗作用降低,且外周组织摄取葡萄糖出现功能障碍,进而造成体内糖耐量升高,最终形成GDM。

砷是一种自然界产生的环境雌激素污染物,孕期砷暴露与GDM的发病程度具有负面健康效应。砷可通过抑制氧化应激反应引起肝脏糖代谢异常,阻断胰岛素受体下游信号通路,损害胰岛β细胞功能,导致胰岛素分泌出现障碍,进而引起血糖水平升高。多研究^[15-16]证明,砷与包括GDM的多种疾病密切相关。故本研究分析尿砷水平与GDM之间的关系,研究结果显示,观察组产妇入院时尿砷水平高于对照组,提示砷与GDM之间存在一定联系。Spearson相关分析显示,尿砷水平与孕早期、孕中期、孕晚期糖尿病发病风险呈现正相关(*r_s*分别为0.349、0.264、0.312,均*P*<0.05),进一步证明砷与GDM的发生、发展密切相关。重金属砷可诱导糖尿病相关基因异常表达,造成集体糖代谢紊乱。Nguy-

en等^[17]发现,砷元素在糖尿病病人体内的表达高于健康人群,且尿砷水平和糖尿病病人血糖水平呈显著正相关,与本研究结果一致,证实本研究结果的真实性和可靠性。

处在胚胎发育期的大脑对毒物损害极为敏感,砷及其化合物作为类神经毒物可由孕期砷暴露通过胎盘屏障使未发育成熟胎儿暴露于砷损害中,继而经过胎儿血脑屏障作用于其中枢神经系统,影响新生儿与其成年后神经行为发育水平^[18]。有关研究指出,即使机体在低水平的砷暴露条件下,宫内暴露也会对胎儿的发育造成不良影响。本研究结果中,观察组新生儿行为能力、被动肌张力、主动肌张力、一般行为评分低于对照组,提示砷可间接影响新生儿大脑发育。Spearson相关分析显示,GDM母体水平与新生儿行为能力、被动肌张力、主动肌张力、一般行为评分分别呈负相关,证实GDM母体尿砷水平与新生儿神经行为发育密切相关。黄庆桃^[19]证明脐带血砷浓度较低新生儿的NBNA评分明显高于中等浓度新生儿,进一步证明孕期砷暴露可对新生儿神经行为发育产生影响。

综上所述,尿砷水平与GDM发病风险密切相关,且GDM母体尿砷水平可影响新生儿神经行为发育。但目前临床关于尿砷水平与GDM发病风险及新生儿神经行为发育之间关系的研究报道尚较少,其用于疾病评价中的可行性仍需进一步分析。

参考文献

- [1] 连立芬,刘晓娟.妊娠期糖尿病病人血清胱抑素C、糖化血红蛋白水平与胎儿心功能的关系[J].安徽医药,2023,27(8):1668-1671.
- [2] SWEETING A, WONG J, MURPHY HR, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus [J]. Endocr Rev, 2022, 43(5):763-793.
- [3] 赵彩凤.妊娠期糖尿病母亲对新生儿脐血血清的影响及行为神经测定的相关性研究[J].中国妇幼保健,2018,33(24):5985-5988.
- [4] 范伟,郝丽,殷其改,等.妊娠期糖尿病母亲分娩新生儿的脐血清S100B蛋白、caspase-3蛋白含量与新生儿行为神经测定评分的相关性研究[J/C/D].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2017,13(2):189-193. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2017.02.012.
- [5] 薛丽丽,董金华.妊娠期糖尿病RBP4水平与糖脂代谢指标及

- 新生儿体重的相关性研究[J].中华全科医学, 2017, 15(8): 1371-1373.
- [6] 邓成敏, 辛丽娇, 贾丹, 等. 孕妇尿砷水平与妊娠期糖尿病的相关性分析[J].四川医学, 2020, 41(4):397-401.
- [7] MUÑOZ MP, VALDÉS M, MUÑOZ-QUEZADA MT, et al. Urinary inorganic arsenic concentration and gestational diabetes mellitus in pregnant women from Arica, Chile[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(7):1418.
- [8] ASHLEY-MARTIN J, DODDS L, ARBUCKLE TE, et al. Association between maternal urinary speciated arsenic concentrations and gestational diabetes in a cohort of Canadian women[J]. Environ Int, 2018, 121(1):714-720.
- [9] 李铭德, 刘慧泽, 张建军, 等. 正五聚蛋白3、肿瘤坏死因子- α 和超敏-C反应蛋白在妊娠期糖尿病中的预测价值分析[J].安徽医药, 2023, 27(1): 160-163.
- [10] JOHNS EC, DENISON FC, NORMAN JE, et al. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications [J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(11):743-754.
- [11] HOMAYOUNI A, BAGHERI N, MOHAMMAD-ALIZADEH-CHARANDABI S, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus (GDM) and probiotics: mechanism of action: a review [J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(6):538-545.
- [12] MOON JH, KWAK SH, JANG HC. Prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus [J]. Korean J Intern Med, 2017, 32(1):26-41.
- [13] 郝丽, 殷其改. 妊娠期糖尿病母亲新生儿脐血MMP-9、SICAM-1水平与NBNA的相关性研究[J/CD]. 心血管外科杂志(电子版), 2018, 7(3): 448-450. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-2260.2018.03.038.
- [14] 刘君, 刘改文, 高丽丽, 等. 妊娠期糖尿病产妇脐血脂联素水平与新生儿生长发育指标的相关性研究[J].中国妇幼保健, 2018, 33(11):2426-2428.
- [15] FILARDI T, PANIMOLLE F, CRESCIOLI C, et al. Gestational diabetes mellitus: the impact of carbohydrate quality in diet [J]. Nutrients, 2019, 11(7):1549.
- [16] KATTINI R, HUMMELEN R, KELLY L. Early gestational diabetes mellitus screening with glycated hemoglobin: a systematic review [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2020, 42(11):1379-1384.
- [17] NGUYEN PTH, PHAM NM, CHU KT, et al. Gestational diabetes and breastfeeding outcomes: a systematic review [J]. Asia Pac J Public Health, 2019, 31(3):183-198.
- [18] 陈苏, 任茜, 马宇航, 等. 脐静脉血胰岛素和C肽水平与妊娠期糖尿病患者子代新生儿体格发育的相关性[J].世界临床药物, 2016, 37(3):154-159.
- [19] 黄庆桃. 妊娠糖尿病孕妇糖化血红蛋白与新生儿血糖水平的相关性研究[J].牡丹江医学院学报, 2019, 40(1):38-40.

(收稿日期:2022-05-09,修回日期:2023-03-19)

引用本文:曾彬,苏兴,崔静,等.胚胎培养液中表皮生长因子、转化生长因子、血管内皮生长因子与胚胎发育、妊娠结局的关系[J].安徽医药,2023,27(10):2007-2011.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.10.022.

◇临床医学◇



胚胎培养液中表皮生长因子、转化生长因子、血管内皮生长因子与胚胎发育、妊娠结局的关系

曾彬,苏兴,崔静,于婉莹

作者单位:唐山市妇幼保健院生殖医学科,河北 唐山 063000

通信作者:于婉莹,女,副主任医师,研究方向为辅助生殖技术,Email:zblry123456@163.com

基金项目:2021年度河北省医学科学研究课题计划(20210396)

摘要: 目的 分析胚胎培养液中表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF)、血管内皮生长因子(VEGF)与胚胎发育及体外受精-胚胎移植(IVF-ET)后妊娠结局的关系。方法 选取2020年2月至2021年6月在唐山市妇幼保健院就诊并接受IVF-ET的92例病人为研究对象,根据妊娠结局将其分为妊娠组54例和非妊娠组38例;采用Wetzels胚胎评分系统进行胚胎评级,根据评分将胚胎分为I级组、II级组、III级+IV级组。留取胚胎培养液,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测胚胎培养液中EGF、TGF- β 1、VEGF表达水平;采用受试者操作特征(ROC)曲线分析胚胎培养液EGF、TGF- β 1、VEGF水平对妊娠结局的预测价值;采用logistic回归分析影响IVF-ET后妊娠结局的因素。结果 III级+IV级组、II级组、I级组EGF[(0.46 \pm 0.19)、(1.14 \pm 0.21)、(2.68 \pm 0.81) μ g/L]、TGF- β 1[(58.72 \pm 15.13)、(80.68 \pm 19.12)、(98.74 \pm 23.75)ng/L]表达水平依次升高,VEGF[(39.66 \pm 12.71)、(22.85 \pm 4.79)、(13.86 \pm 3.32)ng/L]表达水平依次降低(P <0.05)。与妊娠组[(2.54 \pm 0.73) μ g/L、(85.44 \pm 19.87)ng/L、(15.94 \pm 3.61)ng/L]相比,非妊娠组EGF[(1.49 \pm 0.43) μ g/L]、TGF- β 1[(60.42 \pm 15.76)ng/L]表达水平较低,VEGF[(24.75 \pm 7.94)ng/L]表达水平较高(P <0.05)。EGF、TGF- β 1、VEGF水平及三者联合预测妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为0.88[95%CI:(0.78,0.97)]、0.88[95%CI:(0.78,0.98)]、0.81[95%CI:(0.68,0.95)]、0.96[95%CI:(0.90,1.00)],特异度分别为82.4%、82.4%、94.1%、88.2%,灵敏度分别为83.3%、94.4%、66.7%、96.4%。VEGF是IVF-ET后妊娠失败的独立危险因素(P <0.05),TGF- β 1是IVF-ET后妊娠失败的保护因素(P <0.05)。结论 胚胎培养液中EGF、TGF- β 1、VEGF表达水平可能对评估胚胎质量及预测妊娠结局有重要价值。