

妊娠早期血清人绒毛膜促性腺激素、雌孕激素水平与妊娠期糖尿病的相关性研究

何国梅 陈思思 李君

(钟祥市人民医院 湖北钟祥 431900)

【摘要】目的：探究妊娠早期血清人绒毛膜促性腺激素（ β -HCG）、孕激素（P）、雌激素（血清uE3）水平变化对妊娠期糖尿病的相关性。方法：选取2023年1月至2024年6月于本院系统产检并分娩的孕妇共150例临床资料展开研究，其中妊娠期糖尿病患者100例（饮食控制组50例和胰岛素组50例）为观察组，同期正常妊娠组50例为对照组。比较三组血清人绒毛膜促性腺激素（ β -HCG）、孕激素（P）、雌激素（血清uE3）水平变化对妊娠期糖尿病的预测价值及妊娠结局，并分析不同妊娠结局孕妇血清 β -HCG、P、uE3、SHBG水平。结果：与正常妊娠组相比，妊娠糖尿病组的孕次、产次、身高、分娩体重、孕前BMI、分娩孕周差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；三组孕妇的血清 β -HCG水平均随孕周的增加而升高，妊娠糖尿病组的孕妇孕7周、孕9周、孕11周、孕13周早期 β -hCG水平均高于正常妊娠组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；三组孕妇的血清P水平分别在孕11周明显升高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；观察组孕妇血清中SHBG水平低于正常妊娠组，妊娠糖尿病组孕妇血清中 β -HCG、P、uE3水平高于正常妊娠组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。结论：妊娠早期血清 β -HCG、p、uE3的升高与妊娠期糖尿病的发生相关，低水平SHBG是妊娠糖尿病发生的独立危险因素，建议临床将血清 β -HCG、p、uE3及SHBG联合检测应用于妊娠期糖尿病诊断中，加强妊娠糖尿病高危孕妇的管理，改善妊娠结局。

【关键词】妊娠糖尿病；性激素结合球蛋白；血清人绒毛膜促性腺激素、孕激素、游离雌三醇、妊娠结局

Study on the Relationship between the Levels of Serum Human Chorionic Gonadotropin, Estrogen and Progesterone in Early Pregnancy and Gestational diabetes

He Guomei Chen Sisi Li Jun

(Zhongxiang People's Hospital, Zhongxiang, Hubei 431900)

[Abstract] Objective: To explore the relationship between the changes of serum levels of human chorionic gonadotropin (β -HCG), progesterone (P) and estrogen (serum uE3) in early pregnancy and diabetes in pregnancy. Methods: A total of 150 pregnant women who delivered in our hospital from January 2023 to June 2024 were selected for the study. Among them, 100 patients with diabetes during pregnancy (50 in the diet control group and 50 in the insulin group) were in the observation group, and 50 in the normal pregnancy group at the same time were in the control group. To compare the predictive value of serum levels of human chorionic gonadotropin (β -HCG), progesterone (P) and estrogen (serum uE3) in three groups for gestational diabetes and pregnancy outcomes, and analyze the levels of serum β -HCG, P, uE3 and SHBG in pregnant women with different pregnancy outcomes. Results: Compared with the normal pregnancy group, the pregnancy times, labor times, height, delivery weight, pre pregnancy BMI, and delivery weeks in the pregnancy diabetes group were significantly different ($P < 0.05$); The serum β -HCG levels of pregnant women in the three groups increased with the increase of gestational weeks. The levels of β -HCG in pregnant women with diabetes at 7 weeks, 9 weeks, 11 weeks, and 13 weeks of gestation were higher than those in normal pregnant women, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The serum P levels of the three groups of pregnant women significantly increased at 11 weeks of pregnancy, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The serum SHBG level in the observation group was lower than that in the normal pregnancy group, and the serum β -HCG, P, uE3 levels in the pregnancy diabetes group were higher than that in the normal pregnancy group, with statistical significance ($P < 0.05$). Conclusion: The increase of serum β -HCG, p, uE3 in early pregnancy is related to the occurrence of diabetes in pregnancy. Low level SHBG is an independent risk factor for the occurrence of diabetes in pregnancy. It is suggested that the combined detection of serum β -HCG, p, uE3 and SHBG should be used in the diagnosis of diabetes in pregnancy, strengthen the management of high-risk pregnant women with diabetes in pregnancy, and improve the pregnancy outcome.

[Key words] Gestational diabetes; Sex hormone binding globulin; Serum human chorionic gonadotropin, progesterone, free estriol, pregnancy outcome

妊娠期间孕妇会面临各种并发症的风险,这些并发症风险逐渐升高,对孕产结局和母婴健康均产生各方面的不利影

响。妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)指发生在妊娠期的糖尿病,可导致母体受损甚至可能引发 2

型糖尿病 (Type 2 diabetes, T2DM) 和心血管疾病的风险^[1-2]。妊娠糖尿病主要病因是胰岛素抵抗 (IR), 其发生机制尚未完全清楚, 但多认为其与胰岛素、性激素功能相关。游离人绒毛膜促性腺激素 (β -hCG)、血清游离雌三醇 (uE3)、孕激素 (P) 是妊娠期常用的血清指标。血清 β 人绒毛膜促性腺激素 (β chorionic gonadotropin, β -HCG) 为一种糖蛋白激素, 其功能可维持黄体活性并降低母体淋巴细胞活性, 与妊娠、滋养细胞肿瘤等疾病有关。但其是否参与 GDM 发生机制有关尚未可知。uE3 是一种孕激素代谢产物, 其水平可以反映胎盘功能和胎儿健康状况, 当下降时提示胎盘功能不良或胎儿健康异常。孕激素是维持妊娠的重要激素, 国内外已有研究认为孕激素会影响妊娠期糖代谢, 并增加 GDM 的发病风险。性激素结合球蛋白 (Sex hormone-binding globulin, SHBG) 是一种运输激素载体, 在与性激素相关的各种生理病理情况中都有变化, 有研究发现, 性激素结合球蛋白在妊娠期糖尿病孕妇中表达较低, 可作为预测妊娠期糖尿病的标志^[3]。基于以上研究思路, 本次研究通过临床收集患者资料, 对比孕早期及分娩后孕妇血清中游离人绒毛膜促性腺激素 (β -hCG)、血清游离雌三醇 (uE3)、孕激素 (P)、性激素结合球蛋白 (SHBG) 水平, 分析其与妊娠糖尿病发生发展的相关性, 以期对 GDM 的进展、病情预测提供依据, 为临床提供更准确的风险评估和干预指导。

1 资料和方法

1.1 一般资料

研究对象选择 2023 年 1 月至 2024 年 6 月在本院进行定期产前检查并分娩的 150 名孕产妇共 150 例临床资料展开研究, 其中妊娠期糖尿病患者 100 例 (饮食控制组 50 例和胰岛素组 50 例) 为观察组, 同期正常妊娠组 50 例为对照组。纳入标准: ①年龄在 20~40 岁之间; ②孕前身体健康; ③为单胎妊娠; ④近 1 年无服用影响血脂的药物史; ⑤知情同意本次研究; ⑥各种孕期筛查均正常, 临床资料完整, 如 NT、唐氏筛查及四维彩超排除畸形等; ⑦于我院行分娩。排除标准: ①既往糖尿病史; ②妊娠合并甲状腺疾病、妊娠期高血压疾病、严重的心、肝、肾及自身免疫性疾病等其他内科疾病的患者; ③存在宫颈机能不全; ④不能配合本次研究样品采集者。研究已获得本院伦理委员会批准实施, 观察对象签署知情同意书。

1.2 检测方法

1.2.1 血清指标检测方法: 孕妇妊娠第 5、7、9、11、13 周抽取其清晨空腹静脉血 3ml, 以 3000r/min 速率离心处理 10min (半径为 10cm); 取上清液; 利用时间分辨荧光免疫分析法 (PerkinElmer1235 全自动时间分辨荧光免疫分析仪) 测定游离 β -hCG、血清 uE3、P 水平。其中血清 uE3 正常值范围 0~0.1ng/ml, 血清游离 β -hCG 正常值范围 0~1mIU/ml, 孕激素正常值范围 0.28~1.22ng/ml。

1.2.2 孕妇妊娠 25 周行 75g 葡萄糖耐量试验, 测定空腹血糖 (FPG)、1h 血糖、2h 血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c)。75gOGTT (Oral glucose tolerance test, OGTT) 的诊断标准:

空腹及服糖后 1 小时、2 小时的血糖值分别低于 5.1 mmol/L、10.0 mmol/L、8.5 mmol/L。满足或超过上述标准的任何一点血糖值的即被诊断为 GDM。所有研究对象均接受常规孕检, 随访至妊娠结束, 已经确诊为 GDM 的孕妇遵医嘱控制血糖 FPG < 5.6 mmol/L, 餐后 2h < 6.7 mmol/L, 根据检测结果调整胰岛素量。

1.2.3 孕妇分娩前抽取肘静脉血 3 管, 每管 3ml, 利用时间分辨荧光免疫分析法检测空腹血糖 (FPG)、血脂、糖化血红蛋白 (HbA1c)。

1.2.4 孕妇分娩时, 胎盘娩出后, 立即取脐带附着处相对母体面切割 1.0cm*1.0cm*1.0cm 大小的绒毛组织, 冷生理盐水冲洗干净, 滤纸吸干后液氮速冻 4h 后 -80° 保存。标本融化后保持 2~8℃ 的温度, 加入一定量的 PBS (PH7.4), 匀浆器将标本匀浆充分, 以 3000r/min 离心处理 20min; 收集上清; 利用时间分辨荧光免疫分析法测定游离 β -hCG、血清 uE3、P 及 SHBG 水平。(SHBG 正常值范围 32.4~128 nmol/L)

1.3 观察指标

(1) 记录对比三组孕妇中孕早期游离 β -hCG、血清 uE3、P 水平与 GDM 发生的相关性; (2) 分析胎盘组织中游离 β -hCG、血清 uE3、P、SHBG 与妊娠期糖尿病的相关性;

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件 (IBM Corp, 2019) 对数据进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析检验, 用 pearson 来描述相关性, 非正态分布的用 M (P25, P75) 来描述, 以秩和检验比较, 事后两两比较用 Bonferroni 法, 用 spearman 描述相关性。预测模型用二元 logistic 回归法, 以 $P < 0.05$ 判定为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组对象的一般资料比较

三组对象的孕次、产次、身高、分娩体重、孕前 BMI、分娩孕周比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组与对照组年龄比较无显著性差异, 不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 三组对象实验室检测结果

三组孕妇的血清 β -HCG 水平均随孕周的增加而升高, 且与正常妊娠组相比, 两组观察组孕妇孕 7 周、孕 9 周、孕 11 周、孕 13 周早期 β -hCG 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。三组孕妇孕 5 周血清 β -HCG 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 2)。

三组孕妇的血清 P 水平分别在孕 11 周明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。三组孕妇孕 5 周、孕 7 周、孕 9 周、孕 13 周血清 P 水平无明显相关性, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 3)。

三组孕妇的血清 uE3 水平分别在孕 13 周明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。三组孕妇孕 5 周、孕 7 周、孕 9 周、孕 11 周血清 uE3 水平无明显相关性, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 4)。

2.3 分娩后 SHBG 与其他各指标间的水平比较 观察组 β -HCG、P、uE3 水平高于正常妊娠组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 5)。

表 1 三组对象一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

基本资料	正常妊娠组	GDM 饮食控制组	GDM 胰岛素组	F/t 值	P 值
年龄 (岁)	29.56 ± 3.75	31 ± 4.51	32.9 ± 5.64	3.024	0.053
孕次	1.42 ± 1.10	2.42 ± 1.19	2.9 ± 1.37	12.048	<0.05
产次	0.19 ± 0.39	0.64 ± 0.56	0.8 ± 0.63	12.585	<0.05
身高	160.23 ± 2.81	158.26 ± 3.49	161 ± 3.16	6.108	0.003
分娩体重	68.08 ± 9.85	73.1 ± 11.62	78.2 ± 7.59	5.092	0.008
孕前 BMI	25.506 ± 3.66	29.229 ± 4.81	30.253 ± 3.59	6.465	0.002
分娩孕周	38.42 ± 0.89	37.8 ± 1.03	37.7 ± 0.82	4.429	0.014

表 2 三组对象不同孕周血清 β -HCG 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	5 周	7 周	9 周	11 周	13 周
正常妊娠组	2089.904 ± 232	12589.67 ± 843.4	44607.92 ± 225	98744.54 ± 256.98	141895.4 ± 234.39
GDM 饮食控制组	1692.162 ± 692.93	12296.84 ± 930.9	62551.48 ± 301.54	117904.6 ± 261.261	180308.1 ± 156.77
GDM 胰岛素组	2176.54 ± 208.66	23578.2 ± 788.22	65845.5 ± 371.1	138149.4 ± 195.92	155024.8 ± 298.15
f	1.012	7.229	5.907	13.121	41.88
p	0.367	0.001	0.004	0.001	0.001

表 3 三组对象不同孕周血清 P 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	5 周	7 周	9 周	11 周	13 周
正常妊娠组	21.295 ± 7.22	22.655 ± 6.86	23.198 ± 7.94	25.235 ± 7.32	27.096 ± 5.58
GDM 饮食控制组	23.347 ± 8.63	22.991 ± 9.86	21.871 ± 7.98	28.407 ± 8.28	30.231 ± 8.34
GDM 胰岛素组	25.258 ± 8.74	20.832 ± 8.39	25.044 ± 7.36	32.955 ± 11.69	28.309 ± 4.88
f	1.392	0.268	0.808	4.342	2.497
p	0.253	0.765	0.449	0.015	0.087

表 4 三组对象不同孕周血清 uE3 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	5 周	7 周	9 周	11 周	13 周
正常妊娠组	0.256 ± 0.10	0.342 ± 0.10	0.439 ± 0.12	0.557 ± 0.16	0.661 ± 0.18
GDM 饮食控制组	0.264 ± 0.11	0.389 ± 0.15	0.476 ± 0.18	0.596 ± 0.25	1.132 ± 0.37
GDM 胰岛素组	0.247 ± 0.08	0.391 ± 0.14	0.453 ± 0.13	0.732 ± 0.28	1.033 ± 0.43
f	0.131	1.564	0.640	2.564	29.211
p	0.878	0.214	0.530	0.082	0.001

表 5 SHBG 与血清各指标水平相关性分析

组别	SHBG (nmol/L)	β -HCG (mU/L)	p	uE3
正常妊娠组	4.01 ± 0.98	241 ± 10.4	4.41 ± 2.45	7.63 ± 0.27
GDM 饮食控制组	1.2 ± 0.45	520 ± 72.7	8.42 ± 1.34	11.80 ± 0.30
GDM 胰岛素组	2.6 ± 0.38	434 ± 57.8	5.46 ± 5.52	11.72 ± 0.30
f	0.868	12.151	76.541	2.573
p	0.003	0.011	0.010	0.011

3 讨论

妊娠期糖尿病是妊娠期发生的主要并发症^[4-5],发病机制复杂,不仅会影响孕妇生理代谢平衡,还增加了母体发生相关并发症如:妊娠期高血压、子痫前期等风险^[6],增加胎儿发生糖尿病的概率,影响后代的长期代谢健康。有研究者研究 GDM 是因为胰岛素分泌不足导致糖代谢紊乱和蛋白质代谢障碍^[7]。其临床表现无特异性,因此,早期识别和早期发现对临床治疗具有重要意义。

血清学指标的检查是一种简单、可行的评估方法,是一种非侵入性的方法,可通过早期识别潜在的妊娠风险,临床医生能够采取及时的干预措施,降低不良妊娠结局,可广泛应用于评估孕妇的妊娠结局风险。

血清 β -HCG 可维持黄体活性并降低母体淋巴细胞活性,为胚胎着床创造条件,促使卵巢黄体向妊娠黄体进行转化,使胎盘滋养细胞增殖生长活跃,大量释放 β -HCG 入血,故孕早期即可明显观察到血清 β -HCG 水平上升^[8]。低孕酮在孕早期可造成胚胎停止发育,影响母婴安全,

怀孕后, 胎盘逐渐分泌大量雌孕激素, 对胰岛素产生抵抗作用, 增加孕妇发生妊娠期糖尿病的风险^[9-10]。血清 uE3 是孕激素代谢的一种产物, 是维持妊娠的重要激素, 其水平可以反映胎盘功能和胎儿健康状况, 低 uE3 水平提示胎盘功能不良或胎儿健康异常, 可能与胎儿染色体异常及妊娠期并发症相关, 因此, 血清 uE3 可作为孕早期识别方法来评估不良妊娠发生的风险。

本研究通过正态性检验分析结果显示: 孕前 BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ 、孕产次 ≥ 1 次均为 GDM 发生的独立危险因素。既往有相关学者在研究中发现孕前 BMI 过高表明孕妇存在肥胖、超质量等情况, 对妊娠结局存在交互影响^[11]; 王芳等^[12]学者的研究结果中发现初产妇 GDM 发生率低于经产妇, 原因可能与部分经产妇产后存在持续性糖耐量异常相关。本研究对三组孕妇在不同孕周的血清 β -HCG、P、uE3 水平进行了比较, 结果显示妊娠糖尿病组孕妇血清中 β -HCG、P、uE3 水平高于正常妊娠组, 这说明 GDM 患者血清 β

-hCG、P、uE3 升高程度越大 GDM 风险越高。既往有学者^[13]指出, 妊娠期糖尿病是孕妇在怀孕期间出现的高血糖状态, 游离 β -hCG 水平的升高可能与妊娠期糖尿病的发生有关, 从而影响妊娠结局。同时本研究通过多重比较检验分析分娩后 SHBG 与其他各指标间的水平比较发现, 观察组孕妇血清中 SHBG 水平低于正常妊娠组, 且 SHBG 与血糖呈负相关, 与妊娠期糖尿病发病关系密切, 为妊娠期糖尿病临床治疗和预防提供了新靶点。国外学者^[14]通过对孕妇进行为期 1 年随访调查, 分别收集所有孕妇妊娠前 3 个月血液标本检测 SHBG 水平, 结果显示 GDM 组孕妇血 SHBG 水平显著低于正常组。本研究与上述研究结果一致。

综上所述, 血清 β -HCG、P、uE3 的变化与 GDM 的发生有关, SHBG 水平在 GDM 孕妇中显著降低, 提示临床可通过联合检测应用于 GDM 早期识别, 并对 GDM 高风险孕妇加强管理, 改善孕妇妊娠结局。

参考文献:

- [1]罗大江. 妊娠糖尿病相关危险因素对产后发生糖尿病的预测作用[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(4): 604-606.
 - [2]E.P.O'Sullivan, Avalos G, O'Reilly M, et al. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria[J]. Diabetologia, 2016, 59(4): 873-873.
 - [3]殷美琴, 王永霞, 朱晓琴, 等. 妊娠期糖尿病患者血清内脂素、性激素结合球蛋白表达与病情及妊娠结局关系及预测价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(5): 1128-1132.
 - [4]Cid M, Gonzalez M. Potential benefits of physical activity during pregnancy for the reduction of gestational diabetes prevalence and oxidative stress. [J]. Early Hum Dev, 2016, 94(3): 57-62.
 - [5]Callesen N F, Secher A L, Cramon P, et al. Mental health in early pregnancy is associated with pregnancy outcome in women with pregestational diabetes. [J]. Diabet Med, 2015, 32(11): 1484-1491.
 - [6]姜洁璇, 孙磊, 金镇, 等. 性激素结合球蛋白和葡萄糖转运蛋白在妊娠糖尿病胎盘组织中的表达及相关性[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(1): 5-9.
 - [7]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.
 - CAILZ, HUANG YM, SUN PM, et al. Accurate detection of β -HCG in women's serum and cervical secretions for predicting early pregnancy viability based on time-resolved luminescent lanthanide nanoprobes [J]. Nanoscale, 2020, 12(12): 6729-6735. DOI: 10.1039/c9nr10973k.
 - [8]Li Y, Zhang J, Zhang K, et al. Significance of dynamically monitoring serum estrogen and β -human chorionic gonadotropin in early pregnancy assessment[J]. Clin Lab Anal, 2020, 35(1): 23559.
 - [9]齐冀, 武红利, 安燕, 等. 孕早期孕激素应用与妊娠糖尿病发病率的临床研究. 河北医科大学学报, 2018, 39(3): 297-300.
 - [10]王云莲. 分析孕早期性激素结合球蛋白, 白细胞水平与妊娠期糖尿病相关性. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(16): 39, 54.
 - [11]孙振凤, 徐叶芳, 杨慧, 等. 妊娠期糖尿病患者孕前体质指数、孕期体重增加与孕期糖脂代谢指标变化关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(10): 1312-1316. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2019.10.009.
 - [12]王芳, 何红, 王鑫蕾, 等. 同一年龄层次不同产次对孕妇妊娠糖尿病发生、妊娠结局及产后糖耐量转归的影响[J]. 安徽医药, 2020, 24(2): 263-266. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.013.
 - [13]刘佩琳, 马丽丽, 高万里. 血清 PLGF、PAPP-A、 β -HCG 与妊娠期高血压疾病的相关性及评估不良妊娠结局价值 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(5): 1154-1158.
 - [14]GLINTBORG D, HASS R K, NYBO M, et al. Morbidity and medicine prescriptions in a nationwide Danish population of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol, 2015, 172(5): 627-638.
- 湖北省卫生健康委科研基金资助项目编号: WJ2023F080。