

妊娠期糖尿病患者不同孕期纤维蛋白单体水平变化 及与糖化血红蛋白变异性的关系

桑丽丽,裴新丽,李芳芳

(衡水市妇幼保健院检验科,河北 衡水 053000)

[摘要]目的 探究妊娠期糖尿病(GDM)患者不同孕期纤维蛋白单体(FM)水平变化及与糖化血红蛋白变异系数(HbA1c-CV)的关系。方法 选择2022年1月至2023年2月衡水市妇幼保健院产科收治的137例GDM孕妇作为GDM组,另选择同期同院建档并接受产检的140例健康孕妇作为非GDM组,收集患者的FM、HbA1c-CV等临床资料。多因素Logistic回归分析影响GDM发生的危险因素;应用限制性立方样条法估计FM、HbA1c-CV水平和GDM的剂量-反应关系;利用多元线性回归分析FM与HbA1c-CV的相关性;采用bootstrap方法分析FM是否介导了HbA1c-CV和GDM之间的关联。结果 多因素Logistic回归分析结果显示有糖尿病家族史、C反应蛋白(CRP)≥8mg/L、D-二聚体(D-D)≥1.20μg/mL、空腹血糖(FPG)≥6.10mmol/L、糖化血红蛋白(HbA1c)≥6.00%、平均糖化血红蛋白(MHbA1c)≥6.00%、糖化血红蛋白标准差(HbA1c-SD)≥1.80%、HbA1c-CV≥0.60%、FM≥3.60μg/mL均为影响GDM发生的危险因素(OR值介于1.459~5.678之间, $P<0.05$);在孕早期、孕中期及孕晚期,GDM组FM、FPG、HbA1c、MHbA1c、HbA1c-SD、HbA1c-CV水平均高于非GDM组,差异有统计学意义(t 值介于3.763~37.141之间, $P<0.05$);剂量-反应关系分析显示,不同孕期FM、HbA1c-CV表达水平和GDM呈非线性反应关系(非线性检验 $P<0.001$);多元线性回归分析显示,未校正模型、调整模型1、调整模型2结果均显示,FM是影响GDM患者HbA1c-CV水平的危险因素(β 值分别为1.683、1.879、2.015, $P<0.05$);将FM转化为二分类变量与五分类变量后,结果表明FM水平与HbA1c-CV之间仍存在独立正相关性(β 值介于1.691~3.686之间, $P<0.001$);中介效应分析结果表明,HbA1c-CV对GDM发生风险具有直接影响($\beta=0.159$,95%CI:0.112~0.227),且FM部分介导了HbA1c-CV对GDM发生风险的影响($\beta=0.185$,95%CI:0.152~0.236),总效应值 $\beta'=0.328$,中介效应占总效应的56.74%($P<0.05$)。结论 在不同孕期妊娠期糖尿病组的FM、HbA1c-CV均显著高于非妊娠期糖尿病组。FM是预测妊娠期糖尿病患者HbA1c-CV升高的重要影响因素。HbA1c-CV对妊娠期糖尿病发生风险具有直接影响,且FM部分介导了HbA1c-CV对妊娠期糖尿病发生风险的影响。

[关键词]妊娠期糖尿病;不同孕期;纤维蛋白单体;糖化血红蛋白变异性

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.12.006

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)12-0035-09

Changes in fibrin monomer level and it's relationship with glycosylated hemoglobin variability in gestational diabetes mellitus

SANG Lili, PEI Xinli, LI Fangfang

(Department of Clinical Laboratory, Hengshui Municipal Maternal and Child Health Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate relationship between fibrin monomer (FM) level and glycosylated hemoglobin (HbA1c) coefficient of variation (HbA1c-CV) in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) in three trimesters of pregnancy. **Methods** A total of 137 GDM pregnant women who admitted to Department of Obstetrics, Hengshui Municipal Maternal and Child Health Hospital from January 2022 to February 2023 were selected as GDM group, and 140 healthy pregnant women who received prenatal examination in the same hospital were selected as non-GDM group. FM, HbA1c-CV and other clinical data of the patients were collected. Multivariate Logistic regression was used to analyze risk factors of GDM. Restricted cubic spline method was used to estimate dose-response relationships of FM and HbA1c-CV with GDM. Multiple linear regression was used to analyze correlation between FM and HbA1c-CV. Bootstrap method was used to analyze whether FM mediated the association between HbA1c-CV and GDM. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that family history of diabetes mellitus, C-reactive protein (CRP) ≥ 8mg/L, D-dimer (D-D) ≥ 1.20μg/mL, fasting plasma glucose (FPG) ≥ 6.10mmol/L, HbA1c ≥ 6.00%, mean hemoglobin A1c

[收稿日期]2024-04-18

[作者简介]桑丽丽(1992—),女,主管技师,主要从事医学检验研究。

[通讯作者]李芳芳,主任技师。

(MHbA1c) $\geq 6.00\%$, glycosylated hemoglobin standard deviation (HbA1c-SD) $\geq 1.80\%$, HbA1c-CV $\geq 0.60\%$ and FM $\geq 3.60\mu\text{g/mL}$ were all risk factors for GDM ($OR=1.459-5.678$, all $P<0.05$). In the first trimester, the second trimester and the third trimester of pregnancy, the levels of FM, FPG, HbA1c, MHbA1c, HbA1c-SD and HbA1c-CV in the GDM group were higher than those in the non-GDM group, and the differences were statistically significant ($t=3.763-37.141$, all $P<0.05$). The dose-response relationship analysis showed that FM, HbA1c-CV levels in different trimesters of pregnancy had non-linear response relationships with GDM (non-linear test, both $P<0.001$). Multiple linear regression analysis showed that FM was a risk factor affecting HbA1c-CV level in GDM patients in the uncorrected model, the corrected model I and the corrected model II ($\beta=1.683, 1.879$ and 2.015 respectively, all $P<0.05$). When FM was converted to two-category variable and five-category variable, there were still independent positive correlations between FM levels and HbA1c-CVs levels ($\beta=1.691-3.686$, all $P<0.001$). The mediating effect analysis showed that HbA1c-CV had a direct effect on the risk of GDM ($\beta=0.159, 95\%CI: 0.112-0.227$), and FM partially mediated the effect of HbA1c-CV on the risk of GDM ($\beta=0.185, 95\%CI: 0.152-0.236$), the total effect value $\beta'=0.328$, and the mediating effect accounted for 56.74% of the total effect (all $P<0.05$). **Conclusion** FM and HbA1c-CV levels of the pregnant women in the GDM group are significantly higher than those in the non-GDM group in all three trimesters of pregnancy. FM is an important factor for predicting elevation of HbA1c-CV level in GDM patients. HbA1c-CV has a direct effect on the risk of GDM, and FM partially mediates the effect of HbA1c-CV on the risk of GDM.

[Key words] gestational diabetes mellitus; three trimesters of pregnancy; fibrin monomer; glycosylated hemoglobin variability

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)为妊娠期生理变化引发机体代谢紊乱而导致的血糖升高,是妊娠期常见的代谢并发症之一^[1-2]。GDM妇女易出现多种不良妊娠结局,如新生儿低血糖、高胆红素血症及新生儿呼吸窘迫综合征等^[3]。相关研究表明,GDM在世界范围内相当普遍,患病率为5.40%~14.80%^[4]。GDM的发病机制尚不完全清楚,临床一般认为与胰岛素分泌和糖代谢平衡有关^[5]。由于不同孕妇对血糖的敏感性不同,有时空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)检测正常,却易造成漏诊和误诊。因此,单纯检测FPG测定GDM有一定的局限性。故找出影响GDM发生的重要因素,提高诊断效率仍是亟待解决的问题。

纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)是血栓形成的早期产物,是纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)在凝血酶的作用下,脱掉肽A与肽B后形成的。FM是反映机体凝血功能的重要指标,可能是与妊娠期静脉血栓形成风险相关的血栓形成标志物^[6]。有研究报道,FM在不同孕期GDM患者中的表达水平有异^[7]。临床上,糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)是2~3个月平均血糖状态的指标,HbA1c在数月或数年内的就诊变异性越来越多地用于反映糖尿病患者长期血糖变异性的水平^[8-9]。先前有研究表明,HbA1c变异系数(HbA1c coefficient of variation, HbA1c-CV)的增加可能与糖尿病发生的高风险独立相关^[10]。然而,目前有关GDM患者不

同孕期的FM水平变化与HbA1c变异性的关系尚未完全明确。因此,在本研究中,我们对GDM的影响因素进行分析,并全面评估不同孕期GDM患者FM水平变化与HbA1c变异性之间的关系,以期改善GDM孕产妇妊娠结局并促进GDM妇女的长期健康。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2022年1月至2023年2月衡水市妇幼保健院产科收治的137例GDM孕妇作为GDM组,年龄23~39岁,平均年龄(28.21 ± 3.27)岁。纳入标准:①均为单胎孕妇;②年龄满18周岁;③入院时无心血管疾病;④入院时口服葡萄糖耐量试验确诊为GDM^[11];⑤临床资料完整。排除标准:①孕前确诊糖尿病的妊娠妇女;②合并其他妊娠期并发症,如妊娠期高血压疾病;③合并恶性肿瘤者;④合并肝肾功能不全者;⑤有终止妊娠意愿者。另选择同期于我院建档并接受产检的140例健康孕妇作为非GDM组,年龄21~40岁,平均年龄(27.49 ± 3.34)岁。纳入标准:①均为单胎孕妇;②年龄满18周岁;③入院时无心血管疾病;④口服葡萄糖耐量试验确定不存在GDM;⑤临床资料完整。排除标准:①入组前3个月接受过降糖药物治疗;②合并其他妊娠期并发症,如妊娠期高血压疾病;③合并恶性肿瘤者;④合并肝肾功能不全者;⑤有终止妊娠意愿者。所有研

研究对象均知情同意自愿参与研究。

1.2 一般资料

通过自制的调查表格收集所有患者的临床资料,包括年龄、民族、孕前体质指数(body mass index, BMI)、月经周期、孕期增重、产次、流产史、孕前吸烟史及饮酒史、口服避孕药史、糖尿病家族史、多囊卵巢综合征史。

1.3 实验室检测指标

分别对孕早、中、晚期患者清晨空腹采取静脉血,检测指标如下:血小板(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血清白蛋白(albumin, Alb)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、胱抑素 C(cystatin C, CysC)、FPG、HbA1c、FM。计算平均糖化血红蛋白(mean hemoglobin A1c, MHbA1c)、糖化血红蛋白标准差(standard deviation of hemoglobin A1c, HbA1c-SD)。

采用全自动生化分析仪检测相关血液指标。利用免疫比浊法检测 D-D 和 FM 等指标。

1.4 HbA1c-CV_r 指标定义

HbA1c-CV 作为 HbA1c 的变异性指标之一,可用于评估纳入患者的 HbA1c 变异性^[12]。每个患者的 CV 定义为 HbA1c 的标准差与 HbA1c 的平均值

的比例,即 HbA1c-SD/MHbA1c。CV 小于 0.51 为正常范围。

1.5 GDM 诊断标准

所有孕妇在检查前空腹 8~12h,抽取静脉血测定空腹血糖值,然后将 75g 纯葡萄糖溶于 300mL 水中,口服 1h、2h 后分别抽取静脉血测定血糖值。GDM 诊断标准^[11]:FPG>5.1mmol/L、服糖 1h 后血糖>10.0mmol/L、服糖 2h 后血糖>8.5mmol/L,满足以上任一指标即可诊断为 GDM。

1.6 统计学方法

通过 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,采用 *t* 检验进行两组间比较;使用例数(*n*)和百分数(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验进行组间比较;通过多因素 Logistic 回归分析影响 GDM 发生的危险因素。应用样条函数与 Logistic 回归相结合的限制性立方样条法估计 FM、HbA1c-CV 水平和 GDM 的剂量-反应关系。利用多元线性回归分析 FM 与 HbA1c-CV 的相关性。采用 bootstrap 方法分析 FM 是否介导了 HbA1c-CV 和 GDM 之间的关联。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

与非 GDM 组相比,GDM 组糖尿病家族史、多囊卵巢综合征占比较高,以及 Hb、CRP、D-D、FPG、FM、HbA1c、MHbA1c、HbA1c-SD、HbA1c-CV 水平较高,差异有统计学意义(χ^2/t 值介于 2.393~60.897 之间,*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 1 Comparison of clinical data of the pregnant women between the two groups [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	GDM 组(n=137)	非 GDM 组(n=140)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)	28.21±3.27	27.49±3.34	1.812	0.071
民族			0.043	0.835
汉族	110(80.29)	111(79.29)		
少数民族	27(19.71)	29(20.71)		
孕前 BMI(kg/m ²)	23.36±2.07	23.12±1.98	0.986	0.325
月经周期(d)	30.15±2.21	29.87±2.18	1.062	0.289
孕期增重(kg)	13.29±1.82	13.45±1.73	0.750	0.454

(转下表)

(续上表)

项目	GDM 组 (n=137)	非 GDM 组 (n=140)	χ^2/t	P
产次(次)			0.062	0.803
<2	95(69.34)	99(70.71)		
≥2	42(30.66)	41(29.29)		
孕次(次)			0.146	0.702
<3	90(65.69)	95(67.86)		
≥3	47(34.31)	45(32.14)		
孕前吸烟史			0.198	0.656
是	18(13.14)	21(15.00)		
否	119(86.86)	119(85.00)		
孕前饮酒史			0.442	0.506
是	35(25.55)	31(22.14)		
否	102(74.45)	109(77.86)		
糖尿病家族史			42.906	<0.001
是	96(70.07)	43(30.71)		
否	41(29.93)	97(69.29)		
流产史			0.498	0.480
是	34(24.82)	40(28.57)		
否	103(75.18)	100(71.43)		
多囊卵巢综合征			60.897	<0.001
是	91(66.42)	28(20.00)		
否	46(33.58)	112(80.00)		
平均睡眠时间(h/d)			0.168	0.682
<7	71(51.82)	76(54.29)		
≥7	66(48.18)	64(45.71)		
PLT($\times 10^9/L$)	193.20±19.21	191.56±21.75	0.665	0.507
Hb(g/L)	131.39±10.42	128.53±9.46	2.393	0.017
CRP(mg/L)	8.19±1.63	7.46±1.49	3.892	<0.001
TC(mmol/L)	4.47±1.34	4.41±1.42	0.362	0.718
TG(mmol/L)	2.52±0.70	2.43±0.66	1.101	0.272
D-D($\mu g/mL$)	1.29±0.48	1.15±0.45	2.505	0.013
LDL-C(mmol/L)	2.72±0.58	2.79±0.65	0.945	0.345
HDL-C(mmol/L)	1.41±0.34	1.35±0.32	1.513	0.131
Alb(g/L)	41.16±4.20	40.78±4.17	0.756	0.451
Scr($\mu mol/L$)	115.82±18.61	113.45±16.37	1.126	0.261
Hcy($\mu mol/L$)	16.18±2.35	15.76±1.31	1.842	0.066
AST(U/L)	27.89±5.12	28.20±4.53	0.534	0.594
ALT(U/L)	33.95±2.83	34.61±3.08	1.856	0.065
CysC(mg/L)	1.20±0.36	1.27±0.31	1.735	0.084
FPG(mmol/L)	6.34±0.48	5.82±0.28	11.042	<0.001
HbA1c(%)	8.43±0.74	5.14±0.56	41.782	<0.001
FM($\mu g/mL$)	6.76±1.24	5.28±1.17	10.219	<0.001
MHbA1c(%)	8.73±0.78	5.12±0.23	52.482	<0.001
HbA1c-SD(%)	2.15±0.56	1.36±0.34	14.226	<0.001
HbA1c-CV(%)	2.69±0.85	0.27±0.11	33.404	<0.001

2.2 多因素 Logistic 回归分析影响 GDM 发生的危险因素

以表 1 中具有统计学差异的指标为自变量,以 GDM 是否发生为因变量,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示有糖尿病家族史、CRP $\geq 8\text{mg/L}$ 、D-D $\geq$

$1.20\mu\text{g/mL}$ 、FPG $\geq 6.10\text{mmol/L}$ 、HbA1c $\geq 6.00\%$ 、MHbA1c $\geq 6.00\%$ 、HbA1c-SD $\geq 1.80\%$ 、HbA1c-CV $\geq 0.60\%$ 、FM $\geq 3.60\mu\text{g/mL}$ 均为影响 GDM 发生的危险因素(OR 值介于 1.459~5.678 之间, $P<0.05$),见图 1。

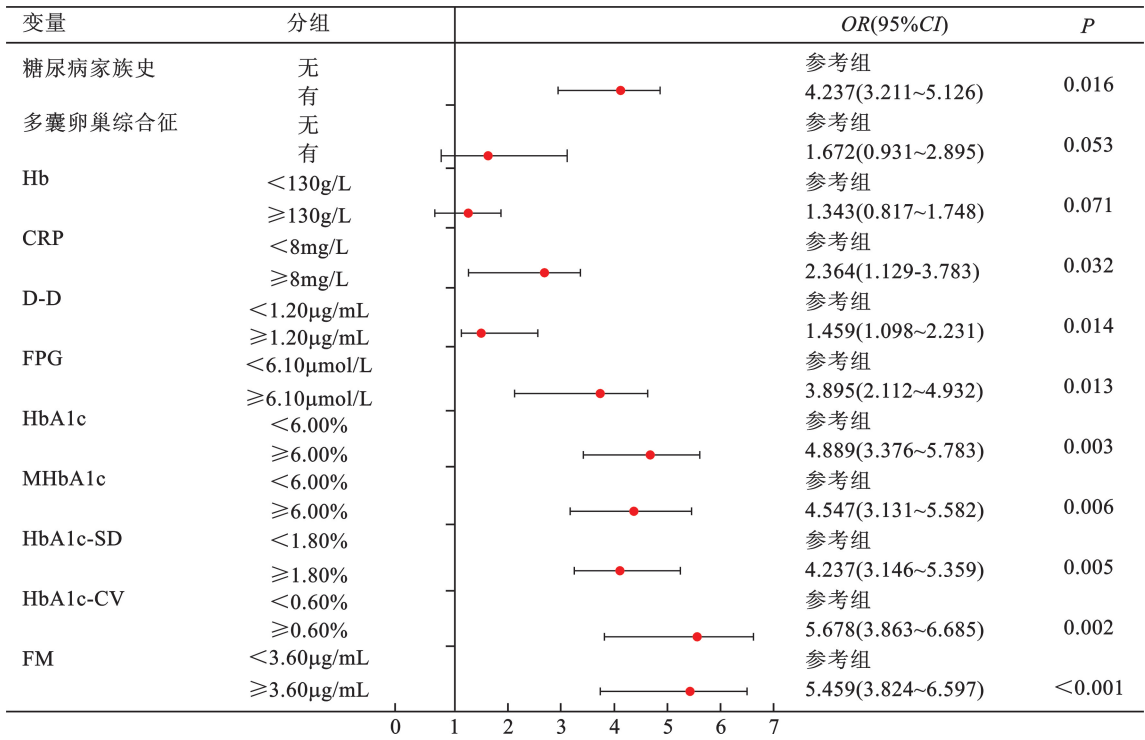


图 1 影响 GDM 发生的危险因素森林图

Fig.1 Forest plot of risk factors affecting occurrence of GDM

2.3 两组不同孕期 FM 水平和血糖指标水平比较
在孕早期、孕中期及孕晚期, GDM 组 FM、FPG、HbA1c、MHbA1c、HbA1c-SD、HbA1c-CV 水

平均高于非 GDM 组,差异有统计学意义(t 值介于 3.763~37.141 之间, $P<0.05$),见表 2。

表 2 两组不同孕期 FM 水平和血糖水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of FM and blood glucose levels of the pregnant women between the two groups in different trimesters of pregnancy ($\bar{x}\pm s$)

孕期	组别	n	FM($\mu\text{g/mL}$)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	MHbA1c(%)	HbA1c-SD(%)	HbA1c-CV(%)
孕早期	GDM 组	137	3.61 $\pm$ 1.12	6.42 $\pm$ 1.78	6.45 $\pm$ 0.87	6.52 $\pm$ 0.88	2.15 $\pm$ 0.53	2.61 $\pm$ 0.70
	非 GDM 组	140	2.64 $\pm$ 0.81	5.63 $\pm$ 1.55	5.21 $\pm$ 0.53	5.13 $\pm$ 0.45	1.40 $\pm$ 0.31	0.39 $\pm$ 0.10
	<i>t</i>		8.273	3.942	14.360	16.603	14.413	37.141
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
孕中期	GDM 组	137	3.72 $\pm$ 1.14	6.53 $\pm$ 1.82	6.99 $\pm$ 0.94	6.73 $\pm$ 0.92	2.27 $\pm$ 0.56	2.65 $\pm$ 0.73
	非 GDM 组	140	2.66 $\pm$ 0.84	5.76 $\pm$ 1.58	5.43 $\pm$ 0.55	5.26 $\pm$ 0.48	1.42 $\pm$ 0.30	0.40 $\pm$ 0.12
	<i>t</i>		8.823	3.763	16.902	16.723	15.793	35.977
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
孕晚期	GDM 组	137	3.83 $\pm$ 1.17	6.84 $\pm$ 1.87	7.33 $\pm$ 0.95	7.25 $\pm$ 0.97	2.37 $\pm$ 0.59	2.68 $\pm$ 0.77
	非 GDM 组	140	2.65 $\pm$ 0.85	5.81 $\pm$ 1.52	5.56 $\pm$ 0.57	5.31 $\pm$ 0.50	1.45 $\pm$ 0.33	0.42 $\pm$ 0.11
	<i>t</i>		9.618	5.035	18.849	20.987	16.061	34.373
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 限制性立方样条估计不同孕期 FM、HbA1c-CV 水平和 GDM 的剂量-反应关系

使用限制性立方样条估计不同孕期 FM、HbA1c-CV 水平和 GDM 的剂量-反应关系,以 FM、

HbA1c-CV 为横轴,预测 OR 值为纵坐标,上下虚线代表 95%CI。剂量-反应关系分析显示,不同孕期 FM、HbA1c-CV 表达水平和 GDM 呈非线性反应关系(非线性检验 $P<0.001$),见图 2。

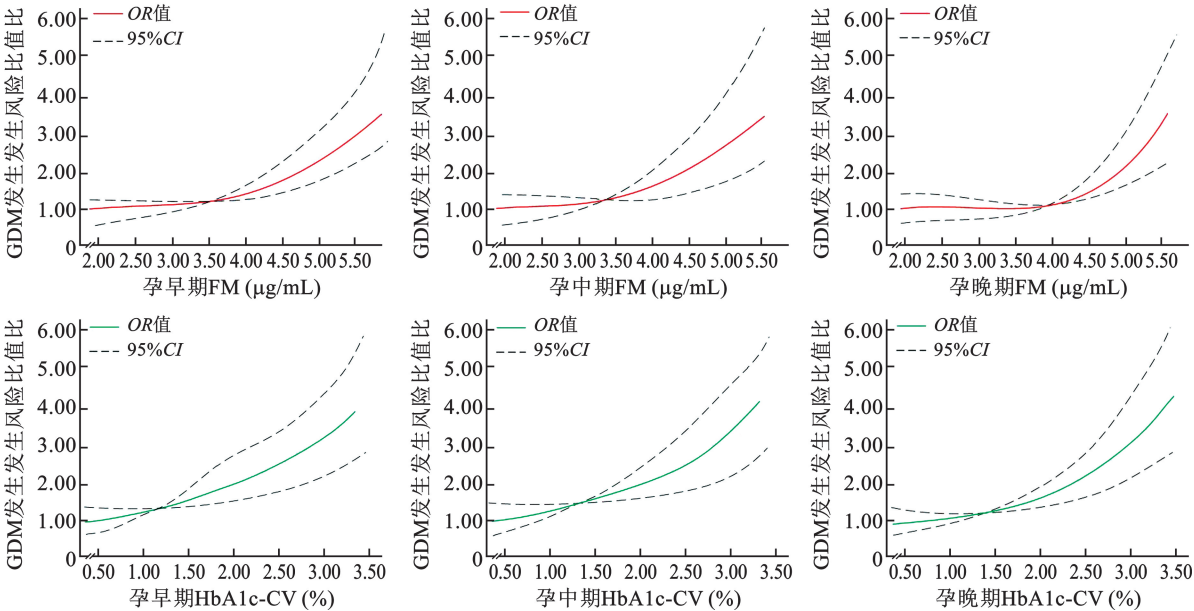


图 2 限制性立方样条估计不同孕期 FM、HbA1c-CV 水平和 GDM 的剂量-反应关系

Fig.2 Dose-response relationships of FM and HbA1c-CV levels with GDM in different trimesters of pregnancy by restricted cubic spline

2.5 FM 与 HbA1c-CV 相关危险度的多元线性回归分析

由上述结果可知,有糖尿病家族史、Hb、CRP、D-D、FPG、HbA1c、MHbA1c、HbA1c-SD 等与发生 GDM 密切相关,将其纳入混杂因素行多元线性回归分析。未校正模型、模型 1、模型 2 结果均显示,FM

是影响 GDM 患者 HbA1c-CV 水平的危险因素(β 值分别为 1.683、1.879、2.015, $P<0.05$);按照临床意义将 FM 转化为二分类变量与五分类变量后,结果表明,FM 水平与 HbA1c-CV 之间仍存在独立正相关性(β 值介于 1.691~3.686 之间, $P<0.001$),见表 3。

表 3 FM 与 HbA1c-CV 相关性的多元线性回归分析

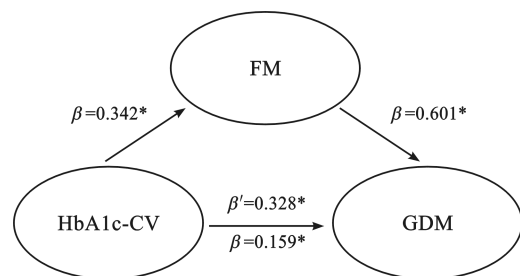
Table 3 Multiple linear regression analysis of associations between FM levels and HbA1c-CV levels in the three models

变量	未校正模型		模型 1		模型 2	
	β (95%CI)	P	β (95%CI)	P	β (95%CI)	P
FM($\mu\text{g/mL}$)	1.683(1.226~2.452)	<0.001	1.879(1.412~2.579)	<0.001	2.015(1.763~3.116)	<0.001
FM 二分类($\mu\text{g/mL}$)						
<3.60	1	1	1	1	1	1
≥ 3.60	1.691(1.301~2.487)	<0.001	1.873(1.425~2.585)	<0.001	2.008(1.834~3.376)	<0.001
FM 五分类($\mu\text{g/mL}$)						
Q ₁ (<3.60)	1	1	1	1	1	1
Q ₂ (3.60~<3.70)	1.763(1.340~2.685)	<0.001	1.672(1.652~2.616)	<0.001	1.714(1.764~2.792)	<0.001
Q ₃ (3.70~<3.80)	2.368(2.045~3.878)	<0.001	2.424(2.157~3.959)	<0.001	2.575(2.266~3.987)	<0.001
Q ₄ (3.80~<3.90)	3.159(2.634~4.275)	<0.001	3.260(2.741~4.883)	<0.001	3.374(2.950~4.896)	<0.001
Q ₅ (≥ 3.90)	3.572(3.203~4.394)	<0.001	3.652(3.311~4.467)	<0.001	3.686(3.417~4.593)	<0.001

注:模型 1 调整糖尿病家族史、Hb、CRP、D-D;模型 2 在模型 1 基础上,调整 FPG、HbA1c、MHbA1c、HbA1c-SD。

2.6 FM 对 HbA1c-CV 与 GDM 发生风险关联的中介效应分析

FM、HbA1c-CV 水平与 GDM 发生风险呈正相关性,且 FM 与 HbA1c-CV 呈正相关性,表明 FM 可能是 HbA1c-CV 和 GDM 发生风险之间关系的潜在中介。为了探讨 FM 是否介导了 HbA1c-CV 和 GDM 发生风险之间的关联,采用 bootstrap 方法进行中介效应分析。结果表明,HbA1c-CV 对 GDM 发生风险具有直接影响($\beta=0.159,95\%CI:0.112\sim 0.227$),并且 FM 部分介导了 HbA1c-CV 对 GDM 发生风险的影响($\beta=0.185,95\%CI:0.152\sim 0.236$),总效应值 $\beta'=0.328$,中介效应占总效应的 56.74% ($P<0.05$),见图 3。



注: * $P<0.05$ 。

图 3 FM 对 HbA1c-CV 与 GDM 发生风险关联的中介效应分析

Fig.3 Analysis of mediating effect of FM on association between HbA1c-CV and risk of developing GDM

3 讨论

3.1 GDM 患者不同孕期 FM 水平变化及与 HbA1c-CV 的关系

GDM 是指妊娠前糖代谢正常或潜在糖耐量受损的妇女在妊娠期间发病或首次发现糖尿病。据估计,全世界每 6 例妊娠中就有 1 例与高血糖有关,其中 84% 被归类为 GDM^[13]。GDM 的病理生理机制是由多种因素导致的,包括炎症因子、脂肪因子、抗胰岛素激素的释放和遗传因素等。经典观点认为 GDM 是妊娠期葡萄糖需求增加、胰岛素分泌不足的结果^[14-15]。HbA1c-CV 是指 HbA1c 在一段时间内的波动,可更科学的表示血糖的长期变异性。在 GDM 的发生发展过程中,血管内皮功能障碍与凝血激活也是导致妊娠期糖尿病的主要原因^[16]。由于胎儿的影响,GDM 患者的纤溶系统出现异常导致血

栓风险增加,内皮细胞亦随之损伤,逐渐造成恶性循环。因此,及时了解血管内皮细胞与凝血功能状态,可预防 GDM 的发生,延缓其发展,并降低血管并发症的潜在风险。

FM 和可溶性纤维蛋白反映了凝血酶的活性,是凝血功能增强的早期分子标志物^[17]。正常情况下,人体不存在或仅存微量 FM。FM 水平升高,标志凝血酶生成且代表凝血机制已活化,局部形成纤维蛋白使得纤溶系统被激活,血管内皮细胞释放的纤溶酶可水解交联的纤维蛋白,进而产生特异性降解产物 D-D^[18]。研究表明,D-D 不仅可间接反映机体的凝血激活状态,同时也可预测妊娠并发症^[19-20]。妊娠晚期 D-D 水平过高与不良妊娠结局密切相关。本研究结果显示,D-D $\geq 1.20\mu\text{g/mL}$ 为影响 GDM 发生的危险因素。此外,在活化因子和钙离子作用下,FM 在血液中聚合形成牢固的纤维蛋白多聚体,正常人纤溶系统能溶解,相关病人则不能溶解而形成血栓。血管内皮细胞是体内胰岛素分泌最重要的靶细胞,当功能障碍时,血管内皮细胞不能与胰岛素正常结合,不能完成信号转导,无法发挥调节血流、引导胰岛素向目标器官和组织移动的作用,从而导致胰岛素抵抗恶化^[21-22]。GDM 诱导的高糖、氧化应激和异常粘附损伤血管内皮细胞,在这种情况下,营养刺激的胰岛素反应逐渐增强,机体胰岛素分泌相对不足,病理性高水平的胰岛素对血管内皮细胞有多种直接作用,影响多种血管舒张和收缩因子的合成和分泌,调节血管内皮细胞的增殖和凋亡^[23-24]。本研究通过比较两组不同孕期的 FM 和血糖指标水平可知,GDM 组在孕早期、孕中期、孕晚期的 FM、FPG、HbA1c、MHbA1c、HbA1c-SD、HbA1c-CV 均高于非 GDM 组。多元线性回归分析显示,FM 是影响 GDM 患者 HbA1c-CV 水平的危险因素。中介效应分析结果表明,HbA1c-CV 对 GDM 发生风险具有直接影响,且 FM 部分介导了 HbA1c-CV 对 GDM 发生风险的影响,总效应值 $\beta'=0.328$,中介效应占总效应的 56.74%。本研究结果提示,FM 水平的变化与 HbA1c-CV 具有密切联系,且对孕妇 GDM 发生具有一定的预测价值。

3.2 影响孕妇发生 GDM 的其他因素分析

影响孕妇发生 GDM 的因素有很多,除上述因

素外,本研究显示,有糖尿病家族史、 $\text{CRP} \geq 8\text{mg/L}$ 均为 GDM 发生的危险因素。相关研究发现^[25],遗传因素对糖尿病有重要影响,有糖尿病家族史的孕妇发生 GDM 的风险明显高于无糖尿病家族史的孕妇。炎症反应状态与 GDM 的发病机制有关,CRP 作为炎症因子可作为 GDM 的潜在指标^[26]。妊娠期妇女 CRP 水平与 GDM 风险之间呈显著正相关。最高水平 CRP 的孕妇发生 GDM 的风险是最低水平 CRP 浓度孕妇的 3 倍,再次提示 CRP 水平的异常升高是 GDM 的重要危险因子^[27-28]。

3.3 研究局限性与结论

本研究存在一定局限性:本研究为单中心研究,样本具有选择性偏倚,结果缺乏普遍性;此外,本研究样本量较少,科学论证强度不足。故今后需进一步增加样本量、联合多中心进行前瞻性研究。

综上所述,GDM 组在不同孕期的 FM、HbA1c-CV 均显著高于非 GDM 组。FM 与 HbA1c-CV 表达水平和 GDM 呈非线性反应关系。FM 是预测 GDM 患者 HbA1c-CV 升高的重要影响因素。HbA1c-CV 对 GDM 发生风险具有直接影响,且 FM 部分介导了 HbA1c-CV 对 GDM 发生风险的影响。

[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): 763-793.
- [2] Cidade-Rodrigues C, Chaves C, Melo A, et al. Association between foetal sex and adverse neonatal outcomes in women with gestational diabetes [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2024, 309(4): 1287-1294.
- [3] American Diabetes Association. 2. classification and diagnosis of diabetes; *Standards of Medical Care in Diabetes* 2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S14-S31.
- [4] 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.
- [5] Wilkinson B, McDonnell M, Palermo N, et al. Falling insulin requirement in late pregnancy: Association with obstetric and neonatal outcomes[J]. *J Perinatol*, 2021, 41(5): 1043-1049.
- [6] Iwamoto T, Hatayama Y, Namba H, et al. Fibrin monomer complex as a potential thrombosis marker related to venous thromboembolism risk in pregnant women[J]. *Ann Clin Biochem*, 2023, 60(4): 279-285.
- [7] 杜会英, 王梦楠, 孙露, 等. 纤维蛋白单体水平在不同孕期变化与妊娠糖尿病的关系[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(12): 2478-2484.
- [8] Kovatchev B. Glycemic variability: risk factors, assessment, and control[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2019, 13(4): 627-635.
- [9] Sun H Y, Lin X Y. Analysis of the management and therapeutic performance of diabetes mellitus employing special target[J]. *World J Diabetes*, 2023, 14(12): 1721-1737.
- [10] Sun B, Luo Z, Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 9-18.
- [11] Cao Y M, Guo Q, Cai N N, et al. Influence of one-day diabetes mellitus clinic management on blood glucose control and prognosis in patients with gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38(4): 324-328.
- [12] Tseng J Y, Chen H H, Huang K C, et al. Effect of mean HbA1c on the association of HbA1c variability and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(4): 680-687.
- [13] Poon L C, McIntyre H D, Hyett J A, et al. FIGO Pregnancy and NCD Committee. The first-trimester of pregnancy-a window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 145(2): 20-30.
- [14] Bakshi R K, Kumar A, Gupta V, et al. Review of the screening guidelines for gestational diabetes mellitus: How to choose wisely[J]. *Indian J Community Med*, 2023, 48(6): 828-834.
- [15] Yuan N X, Zhai H, Du D Q, et al. Progress in research on the pathogenesis of gestational diabetes mellitus[J]. *J Guangxi Med Univ*, 2019, 36(2): 321-324.
- [16] Zhou Y, Lan Q, Li Y, et al. Clinical value of echo-tracking in gestational diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2022, 130(12): 783-788.
- [17] Zheng X, Chen S, Zhang F, et al. Use of fibrin monomer and D-dimer in assessing overt and nonovert dis-

- seminated intravascular coagulation[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2021, 32(4): 248-252.
- [18] Sridharan M, D Navitskas S, M Kock E, et al. Evaluation of soluble fibrin monomer complex in patients in SARS-CoV-2 COVID-19 infection-associated coagulopathy[J]. *Eur J Haematol*, 2022, 108(4): 319-326.
- [19] 林艺红. 妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局影响因素分析[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(19): 120-122.
- [20] 魏小英, 杨琼. 妊娠期糖尿病患者凝血指标、D-二聚体检测及临床意义分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(2): 100-105.
- [21] Trimm E, Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(3): 197-210.
- [22] Xiang J, Zhang C, Di T, et al. Salvianolic acid B alleviates diabetic endothelial and mitochondrial dysfunction by down-regulating apoptosis and mitophagy of endothelial cells[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 3486-3502.
- [23] Gao Y H, Liu J Z, Wang R S, et al. Research progress on the relationship between vascular endothelial cell function and diabetes mellitus [J]. *J Shanxi Datong Univ*, 2020, 36(4): 50-54.
- [24] He Y, Wu N. Research progress on gestational diabetes mellitus and endothelial dysfunction markers[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14(3): 983-990.
- [25] Zhou X Y, Wang Y F, Yang J M, et al. Latent profile analysis and influencing factors of quality of life in pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23(1): 785-791.
- [26] Amirian A, Rahnamaei F A, Abdi F. Role of C-reactive protein (CRP) or high-sensitivity CRP in predicting gestational diabetes mellitus: Systematic review[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(3): 229-236.
- [27] Liu W, Huang Z, Tang S, et al. Changes of serum sex hormone-binding globulin, homocysteine, and hypersensitive CRP levels during pregnancy and their relationship with gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021, 86(1-2): 193-199.
- [28] Alamolhoda S H, Yazdkhasti M, Namdari M, et al. Association between C-reactive protein and gestational diabetes: A prospective study[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(3): 349-353.
- [专业责任编辑: 冯 玲]
[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 杨周岐]