

## 论著·临床研究

## 妊娠期脂质耐量试验在妊娠期糖尿病风险预测中的价值

刘庆<sup>1</sup>, 蔡雯<sup>2</sup>, 张瑞晴<sup>2</sup>, 卢聪<sup>2</sup>, 张佳荣<sup>2,3</sup>, 徐先明<sup>2</sup>

1. 同济大学附属第一妇婴保健院妇产科, 上海 201204; 2. 上海交通大学附属第一人民医院妇产科, 上海 201600; 3. 复旦大学附属中山医院妇产科, 上海 200032

**[摘要]** **目的**·探讨妊娠期口服脂质耐量试验(oral lipid tolerance test, OLTT)在妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)风险预测中的价值。**方法**·2019年5月—2019年12月在上海交通大学附属第一人民医院南院招募孕妇71例,于孕14~20周行OLTT,即于空腹和脂餐后(2、4 h)抽取静脉血,分别检测三酰甘油(triacylglycerol, TAG)、游离脂肪酸(free fat acid, FFA)、小而密低密度脂蛋白(small dense low density lipoprotein, sd-LDL)。根据口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)结果分为GDM组( $n=22$ )和对照组( $n=49$ ),组间比较年龄等一般指标,以及空腹和脂餐后(2、4 h)的TAG、FFA、sd-LDL水平。根据OLTT中空腹和脂餐后(2、4 h)的TAG、FFA、sd-LDL中位数分别分组,比较各组间OGTT血糖(包括空腹血糖、1 h血糖、2 h血糖)、稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)的差异,比较各组GDM发生率。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线),比较各指标对GDM的曲线下面积(area under curve, AUC)。**结果**·GDM组与对照组的年龄等一般指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。GDM组的空腹和脂餐后(2、4 h)TAG、sd-LDL以及脂餐后4 h FFA均显著高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ );而空腹和脂餐后2 h FFA的组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。空腹高TAG组空腹血糖水平显著高于空腹低TAG组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而1、2 h血糖值的差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。脂餐后2 h高TAG组空腹、1 h血糖值显著高于脂餐后2 h低TAG组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。脂餐后4 h高TAG组的OGTT空腹、1 h血糖值显著高于脂餐后4 h低TAG组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。空腹和脂餐后(2、4 h)高TAG组、高sd-LDL组的HOMA-IR均显著高于对应的低TAG组、低sd-LDL组(均 $P<0.05$ )。空腹高TAG组与空腹低TAG组的GDM发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。脂餐后(2、4 h)高TAG组孕妇的GDM发生率均高于对应的低TAG组(均 $P<0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,脂餐后4 h FFA对GDM的AUC最大( $P<0.05$ )。**结论**·妊娠期妇女脂代谢密切相关。GDM孕妇在孕中期行OGTT检查之前即表现为脂代谢异常,14~20周进行OLTT作为空腹血脂检查的补充,对GDM风险预测具有重要价值,可以提前发现GDM高危人群。

**[关键词]** 妊娠期糖尿病;口服脂质耐量试验;三酰甘油**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.02.013 **[中图分类号]** R714.25 **[文献标志码]** A

## Value of pregnancy lipid tolerance test in predicting risk of gestational diabetes mellitus

LIU Qing<sup>1</sup>, CAI Wen<sup>2</sup>, ZHANG Rui-qing<sup>2</sup>, LU Cong<sup>2</sup>, ZHANG Jia-rong<sup>2,3</sup>, XU Xian-ming<sup>2</sup>

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 201204, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201600, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective**·To explore the value of gestational oral lipid tolerance test (OLTT) in predicting the risk of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods**·From May 2019 to December 2019, 71 pregnant women were recruited in Shanghai General Hospital. OLTT was performed during 14–20 gestational weeks. Triacylglycerol (TAG), free fat acid (FFA), and small dense low density lipoprotein (sd-LDL) were tested on an empty stomach in the morning and 2 and 4 h after eating a high-fat meal. According to the oral glucose tolerance test (OGTT), the pregnant women were divided into GDM group ( $n=22$ ) and control group ( $n=49$ ). General indicators such as age; and the levels of TAG, FFA and sd-LDL on an empty stomach and after a fat meal (2 and 4 h) were compared between the two groups. According to the median of fasting and postprandial (2 and 4 h) TAG, FFA, and sd-LDL in OLTT, the pregnant women were divided into different groups. OGTT blood glucose (including fasting blood glucose, 1 h blood glucose, and 2 h blood glucose), homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) and the incidence of GDM were compared between the groups. The area under curve (AUC) of each indicator against GDM was compared by receiver operator characteristic (ROC) curve. **Results**·There was no statistical difference in general indicators such as age between the GDM group and the control group ( $P>0.05$ ). The fasting and postprandial (2 and 4 h) TAG, sd-LDL and postprandial 4 h FFA in the GDM group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). There was no significant difference between the two groups in fasting and 2 h FFA after meal (both  $P>0.05$ ). The fasting blood glucose level of the fasting high TAG group was significantly higher than that of the fasting low TAG group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). However, there was no statistically significant difference in blood glucose at 1 h and 2 h between the two groups (both  $P>0.05$ ). The fasting blood glucose

**[基金项目]** 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划(20172020)。**[作者简介]** 刘庆(1993—),女,住院医师,硕士;电子信箱:18101917515@163.com。**[通信作者]** 张佳荣,电子信箱:maggie1974@126.com。**[Funding Information]** Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20172020)。**[Corresponding Author]** ZHANG Jia-rong, E-mail: maggie1974@126.com。

and 1 h blood glucose of the 2 h high TAG group were significantly higher than those of the corresponding low TAG group, and the differences were statistically significant (both  $P<0.05$ ). The OGTT fasting and 1 h blood glucose levels of the 4 h high TAG group were significantly higher than those of the corresponding low TAG group, and the difference was statistically significant (both  $P<0.05$ ). The HOMA-IR of all high TAG groups was significantly higher than that of the corresponding groups (all  $P<0.05$ ). The HOMA-IR of all high sd-LDL groups was significantly higher than that of the corresponding group (all  $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of GDM between the fasting high TAG group and the fasting low TAG group ( $P>0.05$ ). After meals (2 and 4 h), the incidence of GDM in pregnant women in the high TAG group was higher than that in the corresponding low TAG group ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of 4 h FFA versus GDM was the largest and was statistically significant ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** Glycolipid metabolism in pregnant women is closely related. Pregnant women with GDM already show abnormal lipid metabolism during the second trimester (before OGTT examination). OLTT during 14–20 weeks of gestation can be used as a supplement to fasting blood lipid testing, and has important value in GDM risk prediction, and can identify high-risk of GDM in advance.

**[Key words]** gestational diabetes mellitus (GDM); oral lipid tolerance test (OLTT); triacylglycerol

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期首次发现的血糖代谢异常, 与2型糖尿病的病理生理机制相似, 即与胰岛素抵抗、 $\beta$ 细胞胰岛素分泌障碍有关。研究<sup>[1]</sup>表明 $\beta$ 细胞功能和胰岛素分泌的恶化发生在糖尿病症状出现之前, 这些代谢异常首先通过餐后血糖升高体现。已有研究<sup>[2]</sup>证明餐后高三酰甘油 (triacylglycerol, TAG) 可预测胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良以及2型糖尿病的发生。餐后脂代谢异常是否发生于空腹出现异常之前, 其预测GDM的发生是否比空腹血脂更敏感, 值得探讨。有研究<sup>[3]</sup>提出, 评估人体对于摄入营养物质代谢能力的营养代谢挑战测试除了口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 外, 还有口服脂质耐量试验 (oral lipid tolerance test, OLTT), 其已被广泛用于餐后脂代谢研究; 但是, 妊娠期妇女餐后脂代谢水平的相关性研究却鲜有。本研究拟探讨妊娠期脂质耐量试验在GDM风险预测中的价值, 旨在提前发现糖代谢异常高危人群, 而减少GDM以及不良妊娠结局的发生。

## 1 对象与方法

### 1.1 临床资料

2019年5月—2019年12月在上海交通大学附属第一人民医院南院招募妊娠14~20周孕妇71例。纳入标准: ①单胎妊娠。②自然受孕。③孕前无合并多囊卵巢综合征、甲状腺疾病、糖尿病、心脏病、高血压、高脂血症、自身免疫性疾病等。⑤孕前体质质量指数 (body mass index, BMI) 为18.5~24.0 kg/m<sup>2</sup>。排除标准: ①妊娠期服用降脂药物。②妊娠期并发病毒性肝炎、肝内胆汁淤积等肝脏疾病。

研究对象于孕14~20周进行OLTT, 空腹12 h于次日晨静卧采血检测空腹TAG、游离脂肪酸 (free fat acid, FFA)、小而密低密度脂蛋白 (small dense low density lipoprotein, sd-LDL)。OLTT的脂餐参考相关标准<sup>[4]</sup>及指南<sup>[5]</sup>, 以符合中国人饮食习惯和妊娠中期妇女热量需

求为标准, 提供受试者统一的热量约为680 kcal (1 kcal=4.186 kJ) 的高脂餐。高脂餐由一个约55 g的水煮鸡蛋、30 g黄油、2片同一品牌切片面包 (约100 g)、全脂牛奶250 mL组成, 其中脂肪、蛋白质、碳水化合物的热量占比分别为59%、12%、29%。脂餐后 (2 h和4 h) 分别再次抽取静脉血检测TAG、FFA、sd-LDL。受试孕妇在4 h内可适量散步和饮用少量纯净水。

本研究通过上海交通大学附属第一人民医院人体试验委员会批准 (审批编号: 院伦审[2018] 26号), 分组征得受试者本人同意, 并为之签署临床研究知情同意书。本研究在中国临床试验注册中心注册, 注册号: ChiCTR1800018884。

所有孕妇于孕24~28周进行OGTT, 其中22人诊断为GDM, 49人未发生GDM。GDM患者均符合相关的临床诊断标准<sup>[6]</sup>, 即妊娠24~28周行口服75 g OGTT, 空腹、服糖后1 h、服糖后2 h血糖水平中任何一项异常者诊断为GDM (空腹血糖 $\geq 5.1$  mmol/L, 服糖后1 h血糖 $\geq 10.0$  mmol/L, 服糖后2 h血糖 $\geq 8.5$  mmol/L)。

### 1.2 检测指标

采用雅培i2000化学发光免疫分析仪检测OGTT胰岛素值 (化学发光法); 采用西门子全自动生化分析仪ADVIA2400检验血糖值 (葡萄糖氧化酶法); 检测空腹和脂餐后 (2 h和4 h) 的TAG、FFA、sd-LDL (ELISA法); 记录孕产次、年龄、孕前BMI, 血压、肝功能 [包括谷丙转氨酶 (glutamic pyruvic transaminase, GPT)、谷草转氨酶 (glutamic oxaloacetic transaminase, GOT)], 以及OGTT期间的血糖、胰岛素水平; 使用稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) 评估胰岛素抵抗情况,  $\text{HOMA-IR} = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} / 22.5$ 。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。服从正态分布

的定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;不服从正态分布的定量资料用 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney检验。率的比较采用 $\chi^2$ 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线),计算TAG、FFA、sd-LDL的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDM组与对照组基线资料比较

GDM组与对照组孕妇的年龄、孕产次、孕周、孕前BMI、血压、肝功能等一般临床特征比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),见表1。

表1 2组基本资料比较

Tab 1 Comparison of general characteristics between the two groups

Item	Control group (n=49)	GDM group (n=22)	P value
Age/year	30.6±3.9	31.5±4.9	0.113
Gravidity/n	2.1±0.5	1.2±1.2	0.311
Parity/n	0.5±0.5	0.6±0.7	0.576
Birth interval/year	2.7±3.6	2.4±4.2	0.717
Prepregnancy BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	21.3 (19.7–24.3)	21.4 (20.8–24.5)	0.094
Systolic blood pressure/mmHg	114.1±8.9	113.4±8.8	0.333
Diastolic blood pressure/mmHg	68.1±9.6	70.1±8.0	0.158
GPT/(U·L <sup>-1</sup> )	16.4 (12.3–20.4)	14.8 (11.6–19.4)	0.907
GOT/(U·L <sup>-1</sup> )	16.4 (13.6–18.2)	15.2 (12.5–24.0)	0.928

Note: 1 mmHg=0.133 kPa.

2.2 GDM组与对照组OLTT结果比较

GDM组孕妇空腹和脂餐后(2、4 h)的TAG均高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ );GDM组脂餐后4 h的FFA高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而2组空腹和脂餐后2 h的FFA差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ );GDM组孕妇空腹和脂餐后(2、4 h)的sd-LDL均高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ );2组脂餐后(2、4 h)的TAG、FFA水平与空腹状态比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见图1~3。

2.3 根据OLTT不同值分组比较血糖和HOMA-IR

将71名入组孕妇分别根据空腹TAG的中位数(1.93 mmol/L)、脂餐后2 h TAG的二分位数(2.82 mmol/L)、脂餐后4 h TAG的二分位数(2.84 mmol/L)分为空腹低TAG组与空腹高TAG组、2 h低TAG组与2 h高TAG组、4 h低TAG组与4 h高TAG组,分别比较各组OGTT期间的血糖水平和HOMA-IR。结果显示:空腹和脂餐后

(2、4 h)高TAG组孕妇在OGTT时的血糖水平均高于对应的低TAG组孕妇。其中,空腹高TAG组孕妇在OGTT时的空腹血糖水平显著高于空腹低TAG组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而2组OGTT的1、2 h血糖水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$ );2 h高TAG组的OGTT空腹、1 h血糖水平显著高于2 h低TAG组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ ),而2组OGTT的2 h血糖水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );同样,4 h高TAG组的OGTT空腹、1 h血糖水平显著高于4 h低TAG组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ ),而2组OGTT的2 h血糖水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。空腹和脂餐后(2、4 h)高TAG组的HOMA-IR均显著高于对应的低TAG组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。详见表2。

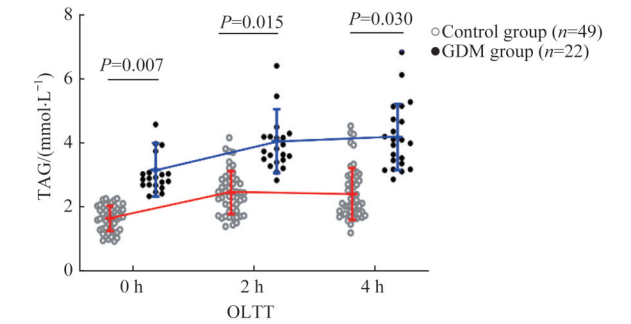


图1 GDM组和对照组进行OLTT时TAG水平比较  
Fig 1 Fasting and postprandial TAG levels of the GDM and control groups in OLTT

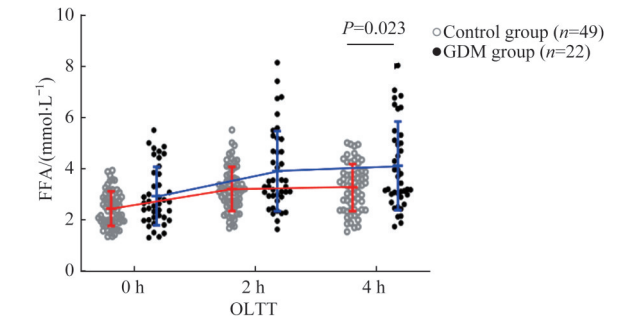


图2 GDM组和对照组进行OLTT时FFA水平比较  
Fig 2 Fasting and postprandial FFA levels of the GDM and control groups in OLTT

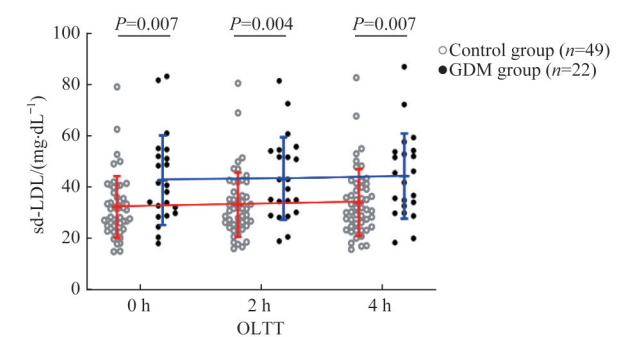


图3 GDM组和对照组进行OLTT时sd-LDL水平比较  
Fig 3 sd-LDL levels of the GDM and control groups in OLTT

表2 根据OLTT不同血脂值分组比较OGTT时的血糖水平和HOMA-IR

Tab 2 Comparison of blood glucose and HOMA-IR in different OLTT groups

Variable	Fasting PG/(mmol·L <sup>-1</sup> )		1 h PG/(mmol·L <sup>-1</sup> )		2 h PG/(mmol·L <sup>-1</sup> )		HOMA-IR	
	<i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> – <i>P</i> <sub>75</sub> )	<i>P</i> value	<i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> – <i>P</i> <sub>75</sub> )	<i>P</i> value	<i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> – <i>P</i> <sub>75</sub> )	<i>P</i> value	<i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> – <i>P</i> <sub>75</sub> )	<i>P</i> value
Fasting TAG		0.005		0.087		0.112		0.003
Low binary	4.2 (4.2–4.8)		7.7±1.6		7.0 (6.1–7.7)		1.2 (0.8–1.4)	
High binary	4.8 (4.4–5.0)		8.5±1.8		7.2 (6.4–8.1)		1.7 (1.1–2.2)	
2 h TAG		0.000		0.004		0.058		0.009
Low binary	4.4 (4.2–7.6)		7.6±1.4		7.0 (6.1–7.6)		1.2 (0.8–1.6)	
High binary	4.9 (4.6–5.1)		8.7±1.9		7.3 (6.4–7.9)		1.5 (1.1–2.2)	
4 h TAG		0.000		0.016		0.078		0.020
Low binary	4.4 (4.2–4.7)		7.7±1.4		7.0 (6.1–7.7)		1.2 (0.9–1.6)	
High binary	4.9 (4.5–5.1)		8.6±1.9		7.3 (6.3–8.0)		1.5 (1.2–2.2)	
Fasting FFA		0.311		0.401		0.067		0.306
Low binary	4.7 (4.3–5.1)		8.3±1.7		7.4 (6.6–7.9)		1.4 (1.0–2.1)	
High binary	4.6 (4.3–4.8)		8.0±1.8		7.0 (6.1–7.6)		1.2 (0.9–1.7)	
2 h FFA		0.382		0.818		0.840		0.739
Low binary	4.7 (4.3–5.1)		8.1±2.0		7.1 (6.3–7.7)		1.3 (0.9–2.0)	
High binary	4.6 (4.4–4.8)		8.1±1.5		7.1 (6.3–7.8)		1.3 (1.0–1.8)	
4 h FFA		0.047		0.613		0.629		0.441
Low binary	4.5 (4.3–4.9)		8.0±1.4		7.4 (6.6–7.7)		1.2 (0.9–1.7)	
High binary	4.7 (4.5–5.0)		8.3±2.0		6.9 (6.3–2.1)		1.4 (1.0–2.1)	
Fasting sd-LDL		0.003		0.218		0.505		0.015
Low binary	4.4 (4.2–4.7)		7.9±1.7		7.1 (6.0–7.8)		1.2 (0.8–1.6)	
High binary	4.8 (4.4–5.0)		8.4±1.7		7.2 (6.4–7.9)		1.5 (1.1–2.2)	
2 h sd-LDL		0.002		0.178		0.490		0.011
Low binary	4.4 (4.2–4.7)		7.8±1.7		7.1 (6.0–7.7)		1.2 (0.8–1.5)	
High binary	4.9 (4.5–5.0)		8.4±1.8		7.1 (6.3–7.9)		1.6 (1.1–2.2)	
4 h sd-LDL		0.001		0.284		0.936		0.008
Low binary	4.4 (4.2–4.7)		7.9±1.7		7.1 (6.1–7.8)		1.1 (0.8–1.4)	
High binary	4.8 (4.5–5.0)		8.4±1.7		7.2 (6.3–7.8)		1.6 (1.2–2.1)	

Note: PG—plasm glucose.

将入组孕妇分别根据空腹FFA的中位数（0.50 mmol/L）、脂餐后2 h FFA的二分位数（0.25 mmol/L）、脂餐后4 h的FFA的中位数（0.80 mmol/L）分为低FFA组和高FFA组，分别比较各组OGTT期间的血糖水平。结果显示，空腹和脂餐后2 h高FFA组孕妇OGTT时的所有血糖水平与对应的低FFA组孕妇比较，差异无统计学意义（均 $P>0.05$ ），而脂餐后4 h高FFA组孕妇OGTT时的空腹血糖水平显著高于对应的脂餐后4 h低FFA组孕妇，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；空腹和脂餐后（2、4 h）高FFA组的HOMA-IR与对应的低FFA组孕妇比较，差异无统计学意义（均 $P>0.05$ ）。详见表2。

将中孕早期的71名入组孕妇分别根据空腹sd-LDL的中位数（41.55 mg/dL）、脂餐后2 h sd-LDL的二分位数（43.22 mg/dL）、脂餐后4 h的sd-LDL的二分位数（45.79 mg/dL）分为低sd-LDL组和高sd-LDL组，分别比较各组OGTT期间的血糖水平。结果显示，空腹和脂餐后（2、4 h）高sd-LDL组孕妇在OGTT时的血糖水平均高于对应的低sd-LDL组孕妇；其中，空腹和脂餐后（2、4 h）高sd-LDL组孕妇OGTT时的空腹血糖水平均显著高于对应的低sd-LDL组孕妇，差异有统计学意义（均 $P<0.05$ ），而空腹和脂餐后（2、4 h）高sd-LDL组孕妇OGTT时的1、2 h血糖水平与对应的低sd-LDL组比较，





差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 空腹和脂餐后 (2、4 h) 高 sd-LDL 组的 HOMA-IR 均显著高于对应的低 sd-LDL 组, 差异有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )。详见表 2。

2.4 根据 OLT 不同值分组比较 GDM 发生率

空腹高 TAG 组与空腹低 TAG 组的 GDM 发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 脂餐后 (2、4 h) 高 TAG 组的 GDM 的发生率显著高于对应的低 TAG 组, 差异有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。空腹和脂餐后 2 h 高 FFA 组的 GDM 发生率与对应的低 FFA 组比较, 差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ ); 而脂餐后 4 h 高 FFA 组的 GDM 发生率显著高于对应的低 FFA 组 ( $P<0.05$ )。空腹和脂餐后 (2、4 h) 高 sd-LDL 组的 GDM 发生率均高于对应的低 sd-LDL 组, 差异有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。详见表 3。

表 3 根据不同 TAG、FFA、sd-LDL 水平分组比较 GDM 的发生率

Tab 3 Comparison of incidence of GDM in pregnant women with different TAG, FFA and sd-LDL levels

Variable	GDM /n (%)	P value
Fasting TAG		0.144
Low binary	8 (22.9)	
High binary	14 (38.9)	
2 h TAG		0.003
Low binary	5 (14.2)	
High binary	17 (47.2)	
4 h TAG		0.008
Low binary	6 (16.7)	
High binary	16 (45.7)	
Fasting FFA		0.311
Low binary	13 (37.1)	
High binary	9 (25.0)	
2 h FFA		0.382
Low binary	12 (34.3)	
High binary	10 (27.7)	
4 h FFA		0.047
Low binary	8 (22.8)	
High binary	14 (38.8)	
Fasting sd-LDL		0.003
Low binary	6 (17.1)	
High binary	16 (44.4)	
2 h sd-LDL		0.002
Low binary	6 (16.7)	
High binary	16 (45.7)	
4 h sd-LDL		0.001
Low binary	8 (22.8)	
High binary	14 (38.9)	

2.5 OLT 中各指标与 GDM 发生的 ROC 曲线

采用 ROC 曲线分析评价中孕早期进行的 OLT 所得

各指标对 GDM 的诊断价值 (图 4~6), 发现: 空腹和脂餐后 (2、4 h) TAG 对 GDM 均有诊断价值 (均  $P<0.05$ ), 其中空腹 TAG 诊断 GDM 的 ROC 曲线下面积最大 ( $AUC=0.701$ ,  $P<0.05$ ), 其最佳诊断值为 1.690, 敏感度为 86.0%, 特异度为 44.9%; 脂餐后 4 h FFA 对 GDM 具有诊断价值, 其 ROC 曲线下面积为 0.670, 其最佳诊断值为 0.915, 敏感度为 54.5%, 特异度为 79.6%; 而空腹和脂餐后 2 h FFA 对 GDM 无诊断价值 ( $P>0.05$ )。空腹和脂餐后 (2、4 h) sd-LDL 对 GDM 均有诊断价值 ( $P$  均  $<0.05$ ), 其中脂餐后 2 h sd-LDL 诊断 GDM 的 ROC 曲线下面积最大 ( $AUC=0.713$ ,  $P<0.05$ ), 其最佳诊断值为 34.580, 敏感度为 72.7%, 特异度为 63.3%。详见表 4。

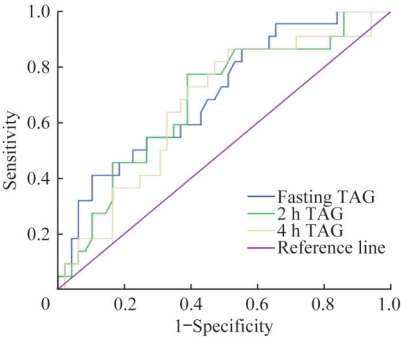


图 4 ROC 曲线分析 TAG 对 GDM 的诊断价值  
Fig 4 ROC curve of TAG in diagnosis value of GDM

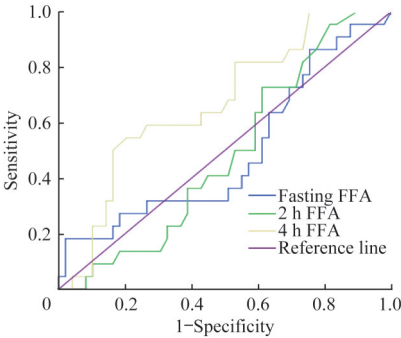


图 5 ROC 曲线分析 FFA 对 GDM 的诊断价值  
Fig 5 ROC curve of FFA in diagnosis value of GDM

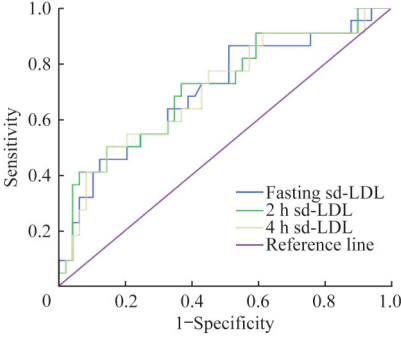


图 6 ROC 曲线分析 sd-LDL 对 GDM 的诊断价值  
Fig 6 ROC curve of sd-LDL in diagnosis value of GDM

表 4 各指标对 GDM 的诊断效能比较

Tab 4 Comparison of diagnostic efficiency of each index for GDM

OLTT	AUC	Standard error	P value	Best diagnostic value	Sensitivity/%	Specificity/%	95%CI(AUC)
Fasting TAG	0.701	0.065	0.007	1.690	86.0	44.9	0.573–0.829
2 h TAG	0.681	0.068	0.015	2.795	77.3	61.2	0.548–0.814
4 h TAG	0.662	0.069	0.030	2.250	86.4	49.0	0.527–0.798
Fasting FFA	0.494	0.077	0.941	–	–	–	0.343–0.645
2 h FFA	0.487	0.070	0.857	–	–	–	0.350–0.623
4 h FFA	0.670	0.068	0.023	0.915	54.5	79.6	0.537–0.802
Fasting sd-LDL	0.701	0.069	0.007	28.555	86.4	49.0	0.565–0.837
2 h sd-LDL	0.713	0.068	0.004	34.580	72.7	63.3	0.579–0.847
4 h sd-LDL	0.702	0.069	0.007	44.730	50.0	85.7	0.567–0.838

3 讨论

人体大部分时间都处于非空腹状态下。Nordestgaard 等<sup>[7]</sup>在其大样本前瞻性研究中发现非空腹 TAG 值可代表残余的脂蛋白,可强烈预测包括心肌梗死和卒中在内的不良事件,建议通过使用非空腹血脂进行疾病风险预测。有研究<sup>[8-9]</sup>比较了空腹和非空腹状态脂质水平,结果显示 TC、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 值的差异极小 (<5%),而 TAG 是进食后变化最显著的指标。餐后形成的富含 TAG 的脂蛋白 (TAG-rich lipoprotein, TRL) 及其残粒清除异常是导致餐后 TAG 血症发生的主要机制<sup>[10]</sup>。肝脏是调节血糖和脂质体内平衡的器官。胰岛素促进肝脏糖原、脂质和蛋白质合成,抑制糖异生。胰岛素抵抗是影响肝脏调节 TRL 的重要因素,在胰岛素抵抗状态下,肝脏对 TRL 残粒摄取减少,脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 水解脂蛋白相关的 TAG,胰岛素抵抗可引起 LPL 活性下降,进而导致血液中 TAG 异常增加<sup>[11]</sup>。TRL 清除延迟是餐后反应的重要表现。研究<sup>[12]</sup>表明餐后 TAG 水平能够代表 TRL 水平,餐后 TAG 升高提示血脂清除异常, TAG 代谢延迟。TAG 水平异常升高可导致氧化应激、血管内皮细胞损害,进一步发展可能出现妊娠期高血压疾病、GDM 等妊娠并发症<sup>[13]</sup>。进食后外源性的脂质以乳糜微粒形式进入血液循环,被脂蛋白脂肪酶水解产生 FFA, FFA 可以被氧化而产生能量供机体使用, FFA 水平易受高血脂等影响而上升<sup>[14]</sup>。血浆 FFA 水平升高又会引起肝脏中 LDL-C 增加,从而导致内源性 TAG 合成增加<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>发现,空腹时 FFA 可为胰腺  $\beta$  细胞提供能量,而慢性暴露于高水平 FFA,将对胰腺  $\beta$  细胞造成脂毒性伤害,导致其凋亡而胰岛功能减退。另有研究<sup>[17]</sup>

表明,血浆 FFA 水平可影响机体的胰岛素抵抗程度,血浆 FFA 水平越高,表明机体的胰岛素抵抗程度越严重。目前尚无针对餐后 FFA 水平与胰岛素抵抗及糖尿病发生风险的相关研究。

sd-LDL 是低密度脂蛋白胆固醇中颗粒较小、密度较大的亚组分。研究<sup>[18]</sup>证实 sd-LDL 与血管慢性炎症和氧化应激等致动脉粥样硬化关系更为密切。Qiu 等<sup>[19]</sup>使用梯度凝胶电泳对 105 例 GDM 患者和 96 名对照组孕妇在产时的非空腹血浆 LDL 粒径进行测量,发现与对照组孕妇相比, GDM 患者的血浆 LDL 平均粒径较小,且血浆中 sd-LDL 占比较高 (10.5% vs 2.1%,  $P<0.05$ ); 单因素分析发现 sd-LDL 显著增加了 GDM 的发病风险 ( $OR=4.9$ , 95%CI 1.1~23.2); 调整了孕妇年龄、孕前 BMI、糖尿病家族史、血浆 TAG 水平后, sd-LDL 与 GDM 发病风险的关联程度减弱 ( $OR=4.2$ , 95%CI 0.5~39.5)。该研究者认为 LDL 粒径大小与 GDM 发生密切相关,并提出有必要针对妊娠早期 sd-LDL 与 GDM 发生风险的关系进行前瞻性研究。餐后血脂受摄入的饮食热量及成分影响较大。本研究通过对妊娠期妇女给予统一脂餐后检测空腹和脂餐后 (2、4 h) 血脂,分析 OLTT 血脂指标 (TAG、FFA、sd-LDL) 与 GDM 血糖、胰岛素抵抗的关系。

妊娠期血脂水平与妊娠期糖代谢密切相关, GDM 孕妇的胰岛素抵抗特征受胎盘分泌激素的影响较大,在糖代谢紊乱的同时更容易伴有血脂代谢紊乱<sup>[20]</sup>。Ghodke 等<sup>[21]</sup>发现孕中晚期的空腹 TAG 水平与子痫前期、GDM 和早产风险存在相关性。本研究中 GDM 组的空腹 TAG 显著高于对照组,差异有统计学意义,这与相关研究<sup>[22]</sup>结果相一致。同时本研究发现 GDM 组的空腹和脂餐后 (2、4 h) TAG、sd-LDL 均高于对照组,差异有统计学意义。本研究发现 GDM 组的脂餐后 4 h FFA 显著高于对照组,而未发现 2 组之间空腹 FFA 水平存在差异;且本研究中根

据空腹 FFA 水平分组比较 HOMA-IR, 差异无统计学意义。该结果与以往的研究结果不符, 可能是由于本研究的样本量较少。表 2 结果提示脂餐后 4 h FFA 高水平与空腹血糖水平升高密切相关, 结合本研究中的 ROC 曲线结果, 可见相比于空腹和脂餐后 2 h FFA, 脂餐后 4 h FFA 显著增加了 GDM 的发生风险。因此, 本研究发现脂餐后 4 h FFA 可作为 GDM 发生的预测因素, 提示脂代谢时间较长, 空腹和脂餐后 2 h FFA 不能作为脂代谢研究指标。

GDM 孕妇的胰岛素抵抗特征导致葡萄糖摄取和利用减少、蛋白质分解减少、脂肪分解和氧化增加。妊娠期由于雌、孕激素水平的变化, 血脂代谢与非妊娠期差别较大。关于妊娠早中期脂代谢的特点, 目前尚无正常值可供参考。本研究将所有入组孕妇以空腹和脂餐后 (2、4 h) 血脂的中位数为界, 将所有孕妇分组, 发现空腹和脂餐后 (2、4 h) 的高 TAG 组和高 sd-LDL 组的 HOMA-IR 均显著高于对应的低 TAG 组、低 sd-LDL 组, 表明在孕中期 (行 OGTT 检查之前) 空腹或餐后高 TAG、sd-LDL

孕妇已经出现胰岛素抵抗, 提示 OLTT 有助于提前发现胰岛素抵抗孕妇。由表 2 的分析结果发现, 空腹 TAG 无法反映 OGTT 后 1、2 h 的血糖水平, 但脂餐后 TAG 能反映 OGTT 糖代谢全过程; 提示空腹 TAG 只能发现 OGTT 空腹血糖异常的孕妇, 且 GDM 孕妇更多见的是餐后血糖升高。因此, 与空腹血脂相比, 脂餐后血脂水平是反映糖代谢更敏感的指标。进一步分析 GDM 的发生率, 发现脂餐后 (2、4 h) 高 TAG 组的 GDM 发生率显著高于低 TAG 组, 差异有统计学意义, 而空腹不同 TAG 组的 GDM 发生率差异无统计学意义; 进一步提示妊娠期除了要关注空腹血脂水平, 餐后血脂水平也是 GDM 发生的危险因素。

综上所述, 本研究证实妊娠期妇女糖脂代谢密切相关, 在妊娠 14~20 周进行 OLTT 可作为空腹血脂预测 GDM 风险的补充。本研究是针对妊娠期糖脂代谢关系的前瞻性研究, 因样本量较少, 且餐后血脂变化受脂餐的影响较大, 尚不能确定 OLTT 各指标的标准值, 需进一步开展大样本研究。

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(8): 929-945.
- [2] Aslam M, Aggarwal S, Sharma KK, et al. Postprandial hypertriglyceridemia predicts development of insulin resistance glucose intolerance and type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145730.
- [3] Morentin Gutierrez P, Yates J, Nilsson C, et al. Evolving data analysis of an oral lipid tolerance test toward the standard for the oral glucose tolerance test: cross species modeling effects of AZD7687 on plasma triacylglycerol[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(2): e00465.
- [4] Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state [J]. *Arterioscler Thromb*, 1992, 12(11): 1336-1345.
- [5] 窦攀, 张涵, 杨慧霞. 结合《中国居民膳食营养素参考摄入量(2013 版)》和妊娠合并糖尿病相关指南解读妊娠期能量[J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(8): 582-585.
- [6] 杨慧霞, 徐先明, 王子莲, 等. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014) [J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(8): 537-545.
- [7] Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women[J]. *JAMA*, 2007, 298(3): 299-308.
- [8] 田丰, 王亚婷, 刘玲. 非空腹血脂指标的临床应用[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(2): 104-107.
- [9] Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction[J]. *Circulation*, 2008, 118(20): 2047-2056.
- [10] 熊芳, 王宗保, 唐朝克. 富含甘油三酯脂蛋白代谢及其在动脉粥样硬化中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(1): 81-86.
- [11] Adamska E, Ostrowska L, Gościk J, et al. Intake of meals containing high levels of carbohydrates or high levels of unsaturated fatty acids induces postprandial dysmetabolism in young overweight/obese men[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:147196.
- [12] van Hees AMJ, Saris WHM, Dallinga-Thie GM, et al. Fasting and postprandial remnant-like particle cholesterol concentrations in obese participants are associated with plasma triglycerides, insulin resistance, and body fat distribution[J]. *J Nutr*, 2008, 138(12): 2399-2405.
- [13] 郑媛媛, 翟桂荣. 妊娠与血脂代谢异常的探究[J]. *医学综述*, 2013, 19(21): 3874-3876.
- [14] 宋庆雷, 李欣. 妊娠期糖尿病胰岛素抵抗与铁蛋白及游离脂肪酸的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(3): 320-321, 324.
- [15] 彭峰, 林金秀, 曾开洪, 等. 胰岛素抵抗在肥胖患者餐后甘油三酯代谢中的作用[J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(9): 647-648.
- [16] 卞华, 高鑫. 非酒精性脂肪性肝病与 2 型糖尿病[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(9): 516-519.
- [17] 王莹, 白凤琴, 周尧. 妊娠期糖尿病患者血清脂蛋白 A、胰岛素抵抗指数水平及其临床意义研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(9): 1986-1988.
- [18] Gentile M, Peluso R, di Minno MND, et al. Association between small dense LDL and sub-clinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(8): 2023-2029.
- [19] Qiu C, Rudra C, Austin MA, et al. Association of gestational diabetes mellitus and low-density lipoprotein (LDL) particle size[J]. *Physiol Res*, 2007, 56(5): 571-578.
- [20] Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, et al. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *BJOG*, 2015, 122(5): 643-651.
- [21] Ghodke B, Pusukuru R, Mehta V. Association of lipid profile in pregnancy with preeclampsia, gestational diabetes mellitus, and preterm delivery[J]. *Cureus*, 2017, 9(7): e1420.
- [22] Vidakovic AJ, Jaddoe VW, Voortman T, et al. Maternal plasma polyunsaturated fatty acid levels during pregnancy and childhood lipid and insulin levels[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(1): 78-85.

[收稿日期] 2020-05-18

[本文编辑] 吴 洋

