

cancer cells mediated by transforming growth factor- β in exosomes from cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 500-504.

- [17] Ristorcelli E, Beraud E, Mathieu S, et al. Essential role of Notch signaling in apoptosis of human pancreatic tumoral cells mediated by exosomal nanoparticles[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(5): 1016-1026.
- [18] Keller S, König AK, Marmé F, et al. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes[J]. *Cancer Lett*, 2009, 278(1): 73-81.
- [19] Joyce DP, Kerin MJ, Dwyer RM. Exosome-encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(7): 1443-1448.
- [20] Qin X, Xu H, Gong W, et al. The tumor cytosol miRNAs, fluid miRNAs, and exosome miRNAs in lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 357.
- [21] Fong MY, Zhou W, Liu L, et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic

niche to promote metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(2): 183-194.

- [22] Kosaka N, Iguchi H, Hagiwara K, et al. Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic microRNAs regulate cancer cell metastasis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(15): 10849-10859.
- [23] Vincent-Schneider H, Stumtner-Cuvelette P, Lankar D, et al. Exosomes bearing HLA-DR1 molecules need dendritic cells to efficiently stimulate specific T cells[J]. *Int Immunol*, 2002, 14(7): 713-722.
- [24] Théry C, Duban L, Segura E, et al. Indirect activation of naive CD4⁺ T cells by dendritic cell-derived exosomes[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(12): 1156-1162.
- [25] Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 195-208.

(收稿日期: 2016-11-26 修回日期: 2017-01-22)

• 综 述 •

口服葡萄糖耐量试验在妊娠糖尿病筛查中所面临的争议

刘咏梅¹综述, 崔亚利²审校

(1. 四川省成都市锦江区妇幼保健院 610016; 2. 四川大学华西附二院, 成都 610041)

关键词: 口服葡萄糖耐量试验; 妊娠糖尿病; 争议

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)09-1232-03

妊娠糖尿病(GDM)是指妊娠期发生的不同程度的糖代谢异常, 不包括妊娠前已经存在的糖尿病。近年来, 随着人们生活水平的提高, 活动的减少, 加之我国二孩政策的全面放开, 高龄、肥胖等高危孕妇比例增加, 导致 GDM 发病率进一步增加, 临床医师更应重视糖尿病孕妇的筛查和管理。我国目前由国家卫计委公布的 GDM 诊断规范中, 推荐的诊断及标准与国际妊娠与糖尿病研究组织(IADPSG)推荐的大体一致, 即口服 75 g 葡萄糖负荷进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)一步法, 所以 OGTT 检验结果是否可靠将直接影响 GDM 的诊疗, 本文就当前 OGTT 在 GDM 诊疗中备受争议的几个方面作一简述。

1 OGTT 在关于 GDM 诊疗的不同指南中的应用比较

为探讨妊娠期妇女血糖值水平与不良妊娠结局的关系, 美国国立卫生研究院(NIH)于 2001 年发起了高血糖与不良妊娠结局(HAPO)的相关研究^[1-3]。依据 HAPO 结果, IADPSG、美国糖尿病学会(ADA)和中华医学会糖尿病学分会(CDS)在 2010—2012 年相继更新了 GDM 的诊断标准^[4-6]。但是 2013 年 NIH 发布的 GDM 诊断声明中却并未采纳 HAPO 研究结果^[7]。2014 年 ADA 也指出, 目前并无足够证据支持一步法优于 NIH 2013 年所推荐的两步筛查法, 建议采用一步法或两步法进行 GDM 筛查^[8]。

IADPSG 新指南中, 要求在首次产前检查时, 所有或糖尿病高风险的女性应行空腹血糖(FBG)和糖化血红蛋白(HbA1c)检查, 若 FBG ≥ 7.0 mmol/L, HbA1c $\geq 6.5\%$ 或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 即诊断为显性糖尿病, 其治疗与随访均应与既往已存在糖尿病的患者相同。排除显性糖尿病后, 妊娠早期 FBG ≥ 5.1 mmol/L 可直接诊断为 GDM。若妊娠早期血糖正常, 在妊娠第 24—28 周进行 75 g OGTT, 正常状态下

FBG < 5.1 mmol/L, 负荷后 1 h 血糖 < 10 mmol/L, 负荷后 2 h 血糖 < 8.5 mmol/L, 任意 1 个时间点血糖异常, 均可诊断为 GDM^[4]。

ADA 在 2011 年采纳了 IADPSG 的诊断标准, 更新了 GDM 诊断指南, 但未将妊娠早期 FBG ≥ 5.1 mmol/L 作为 GDM 的诊断指标^[5]。2014 年修正为建议一步法或者两步法^[7]。

我国中华医学会糖尿病学分会(CDS)在 2012 年亦更新了 GDM 诊断标准: 排除糖尿病合并妊娠后, 有 GDM 高危因素的妊娠妇女或有条件的医疗机构在妊娠第 24—28 周直接行 75 g OGTT 进行 GDM 的筛查诊断; 医疗资源落后的地区先测 FBG, FBG < 4.4 mmol/L, 则排除 GDM; FBG ≥ 5.1 mmol/L, 诊断为 GDM; 4.4 mmol/L $\leq$ FBG < 5.1 mmol/L, 则行诊断性 75 g OGTT 检查, 标准亦同 IADPSG^[6]。

NIH 于 2013 年发布 GDM 诊断声明^[7], 建议诊断 GDM 仍需分两步走: 先做 50 g OGTT 进行初步筛查, 即口服 50 g 葡萄糖, 若 1 h 血糖水平 ≥ 7.8 mmol/L 为异常, 需进一步做 75 g 或者 100 g OGTT 进行确诊, 测定 FBG, 以及负荷后 1、2、3 h 的血糖水平, 正常值分别为 5.6、10.3、8.6、6.7 mmol/L, 其中 2 项或 2 项以上超出正常值即可诊断为 GDM。

关于一步法与两步法诊断 GDM 存在的争议, 关键在于对 HAPO 研究结果的不同认识。IADPSG 及世界卫生组织支持采用一步法, 这种方法在欧洲应用得更为普遍。主要在于一步法能识别更多的 GDM 患者。IADPSG 认为正如 HAPO 研究所示, 母体血糖水平轻度增高即可增加不良妊娠结局及不良新生儿结局的发生风险, 故识别更多的 GDM 患者具有重要意义。而 NIH 指出, 根据两步诊断法美国约 5% 的孕妇诊断为 GDM, 而一步诊断法可将这一比例升高至 15%。至于这些被

“额外”诊断为 GDM 的孕妇是否能从中获益,目前尚不清楚。但很清楚的是,医疗费用明显增加,有研究显示全美的相关医疗费用从 6.36 亿美元增至 20 亿美元。此外,诊断为 GDM 的孕妇会产生焦虑情绪,在接受治疗的过程中低血糖风险增加,剖宫产的概率也增大。ADA 在 2014 年也强调 HAPO 研究是一项观察性试验,目前并无一步法或两步法 GDM 筛查能改善产妇及新生儿临床结局的随机临床试验证据。IADPSG 与 NIH 的指南是在对相同的数据进行评估与审查后得出了各自的推荐。而 ADA 认为两种推荐都是符合事实的,都具有判断价值,需更多研究来进一步确定两者中何者能更好地改善产妇及新生儿的临床结局。

我国目前使用 IADPSG 的 GDM 诊断标准,大量数据表明新标准在我国人群中体现的优越性。Shang 等^[9]回顾性分析了 6 201 名北京地区孕妇的临床资料,魏玉梅等^[10]对 14 593 名孕妇进行的回顾性研究,均证明了 IADPSG 诊断标准明显降低了不良妊娠结局。但对于医疗资源相对匮乏的地区,则因地制宜,采用相对灵活的筛查诊断手段。新加坡竹脚妇幼医院(KKH)和新加坡杜克-新加坡国立大学医学院(Duke-NUS)联合开展的 1 项分析研究发现,相较于定向 GDM 筛查或不筛查,常规进行 GDM 筛查对减少 GDM 并发症而言是一种成本-效益划算的方法^[11]。Duran 等^[12]也表示,采用 IADPSG 最新筛查和诊断标准 GDM 的患病率增加了 3.5 倍,可改善妊娠结局和减少最终花费。而在我国对医疗资源匮乏区域采取的有针对性的筛查所带来的两个问题,一个是漏诊率的问题,另一个是最终的成本-效益分析,都缺乏大样本大数据的前瞻性研究,带来的争议值得思考。

2 OGTT 在妊娠期间的筛查时间

传统的筛查时间是在妊娠中期(妊娠第 24—28 周)进行。随着高龄产妇和肥胖的增加,有些女性可能在妊娠早期已患糖尿病,若这部分人群直到妊娠中期才被筛查出来,则延误了治疗的最佳时机。因此,需要研究妊娠早期糖耐量异常的发病率及早期诊断和治疗对母体和子代预后的影响。张文森等^[13]通过对 2 691 例孕前无糖尿病史的孕妇进行研究,发现无论是否存在高危因素,将糖筛查时间提早到妊娠第 14—18 周,至少可以检出半数糖代谢异常患者,故提出推行早期糖筛查是可行的,从而建议将筛查时间提早到孕 18 周前。Nahum 等^[14]对 255 例孕妇研究发现 56% 的 GDM 患者于孕 16 周左右得到诊断。而 Bartha 等^[15]对 3 986 例孕妇在第 1 次产检时就进行筛查,发现有 27.7% 的 GDM 更早得以诊断。

美国预防医学工作组(USPSTF)2014 年发布了“GDM 筛查”的最终声明^[16],强调有足够证据支持在孕 24 周后对 GDM 进行筛查(推荐等级 B),目前尚无更早筛查的相关证据。该声明是对 2008 版声明的更新。2008 版声明强调,当时并无充足证据证实孕 24 周后进行 GDM 筛查的获益大于风险。而现在很多质量较好的大型临床试验已充分证实“与不筛查相比,在孕 24 周后进行 GDM 筛查能为母婴带来获益”。不过有关无症状女性早期筛查受益是否大于风险的评估证据仍然不足,因此,工作组将其列为“I 级声明”。对肥胖、高龄、既往有 GDM 病史、有糖尿病家族史、属于 2 型糖尿病高危种族的女性均是 GDM 的高危人群,医生通常需要根据自己的临床经验确定其是否需要孕 24 周前进行 GDM 筛查。目前需要更多确凿的证据来评估妊娠 24 周前对无症状孕妇进行 GDM 筛查的利弊。

对于 OGTT 的筛查次数,贺彤等^[17]提出对高危孕妇增加二次筛查可以提高 GDM 的检出率,为患者的早期诊断和治疗提供更合适的依据,可明显改善母婴结局。通过对随机选择的 62 例高危孕妇分别于妊娠第 24—28 周及第 32—35 周进行 75

g OGTT 检查,结果表明高危孕妇二次筛查的检出率明显高于首次筛查的检出率;观察组新生儿 Apgar 评分高于对照组;观察组产妇和婴儿平均住院时间低于对照组。目前该结果需要更大的样本数据量研究支持。

3 OGTT 试验的标准化

由于糖耐量的检测受年龄、饮食、胃肠道功能等多种因素的影响,所以重复性比较差。原卫生部关于糖尿病筛查和诊断的相关行业标准 WS397-2012 关于 OGTT 指南中提到:试验应在早晨 7:00—9:00 开始,受试者空腹口服溶于 250~300 mL 水中的无水葡萄糖 75 g,应在 5 min 内服完。若使用含结晶水的葡萄糖,其用量应该按照葡萄糖(相对分子质量为 180)和结晶水(相对分子质量为 18)的比例进行相应的换算。而国内通用的医用葡萄糖或者注射液很多其实是一水葡萄糖,相对分子质量为 198.17,乘以换算系数 1.1,亦即 82.5 g 相当于 75 g 无水葡萄糖。目前,很多医院混淆于无水葡萄糖和一水葡萄糖,加上人工的换算,很容易导致给予患者错误的葡萄糖剂量,而造成一部分 GDM 的漏诊。

为了避免 GDM 的漏诊,有研究者最近提出了完善分析前标准的重要性^[18]。以往研究表明,氟柠檬酸是一个卓越的葡萄糖样品稳定剂^[19-20],建议在现代产科中,采用柠檬酸氟化钠试管取代氟化钠试管用于 GDM 筛查样本的采集检^[21]。这对于 FBG 的检测是十分重要的,因为实践中 FGB 细胞分离的时间间隔是最长的。

4 OGTT 在 GDM 诊断中各时点诊断意义的争议

国内祝佳等^[22]认为 OGTT 三时点的血糖值均与新生儿体质量有关,对于 GDM 检测及新生儿体质量的预测具有重要意义,可以应用于妊娠期合并症尤其是巨大儿的预测工作。而王成书等^[23]对 2011 年 1 月至 2012 年 7 月于该院分娩的 4 096 例单胎产妇的妊娠第 24—28 周 OGTT 血糖水平与分娩结局进行了分析,发现:仅空腹血糖异常者、仅餐后 1 h 血糖异常者和仅餐后 2 h 血糖异常者与 OGTT 正常的孕妇相比,剖宫产率和早产率差异均有统计学意义($P < 0.05$),巨大儿发生率的差异均无统计学意义($P > 0.05$);当 FBG 异常同时伴有餐后 1 h 或 2 h 血糖异常时,巨大儿发生率显著增加,而 OGTT 中 3 点血糖水平均高于相应标准者,其巨大儿及早产的发生率均显著增加。结论有所差异不过后者的研究样本量更大,应该有所说服力。张淙越等^[24]又提出 OGTT 时间-血糖曲线的曲线下面积(AUC),反映的是 OGTT 中三时点血糖的几何平均值,相比于各点血糖,更能体现血糖水平的变化趋势和时间累积效应。

国外学者 Morbiducci 等^[25]发现 OGTT 时间-血糖曲线类型能反映胰岛素抵抗的严重程度,对于孕妇妊娠结局和产后糖尿病发生风险具有很好的预测性。而在 AUC 数值中占权重较大的是餐后 1 h 血糖,Alessandra 等^[26]提出餐后 1 h 血糖可作为孕妇体内胰岛素的分泌和作用的逐步恶化的标记物。

近期有学者提出 GDM 实验室诊断省去 OGTT 2 h 血糖更为有效,且提出限制 2 h 血糖使用的优势:(1)增加患者安全性;(2)减少过多静脉采血;(3)缩短等待时间^[27]。但 Clinical Chemistry 杂志有人发文对上述结论表示质疑强烈反对取消 2 h 血糖,否则将会使大量孕妇被漏诊。原文作者回复指出,由于各种因素影响,操作标准存在差异和实验对象不同,2 h 血糖异常发生率存在差异也不足为奇。目前尚不能确定除 2 h 血糖异常外还有多少 FBG 及 1 h 血糖异常,这才是最关键的问题。如果更早阶段血糖异常,那么 2 h 血糖对于诊断则意义不大,因此其观察结果需要更大规模的研究来加以验证。

5 结 语

OGTT 虽然存在操作不便、重复性差等缺点,但目前尚无

可取代的诊断方法。新的 GDM 诊断标准已在临床应用,虽然尚存争议,但越来越多的证据支持新的诊断标准会带来更多的临床获益。随着我国经济的迅速发展及政策的开放,采用的因地制宜的 GDM 诊断方法是否需要完全按照 IADPSG 的诊断标准,其中的投入与获益的评估仍需大量大规模多中心前瞻性研究来验证。OGTT 各个筛查时间点的诊断价值也需要更多的数据来证实,OGTT 的标准化需要更多专家的呼吁,面对 OGTT 在 GDM 诊断中存在的各种争议,临床应以更积极的诊断,给母婴带来更大获益的原则进行处理。

参考文献

- [1] HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2008,358(19):1991-2002.
- [2] HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome(HAPO)Study: Associations with neonatal anthropometrics [J]. *Diabetes*, 2009,58(2):453-459.
- [3] HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome(HAPO)Study: associations with maternal body mass index [J]. *BJOG*, 2010,117(5):575-584.
- [4] Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, et al. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010,202(6):654.
- [5] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (Suppl 1): S11-S61.
- [6] Yang HX. Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus (WS 331-2011)[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(7):1212-1213.
- [7] National Institutes of Health. National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013 [Z]. Bethesda, Maryland: NIH, 2013.
- [8] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (Suppl 1): S21-S75.
- [9] Shang M, Lin L, Ma L, et al. Investigation on the suitability of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus in China [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2014, 34 (2):141-145.
- [10] 魏玉梅, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病不同诊断标准适宜性的比较[J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(8):578-581.
- [11] SingHealth. KKH & Duke-NUS study shows patients benefit most from gestational diabetes mellitus screening [N]. *EurekAlert*, Nov 16, 2015.
- [12] Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(4):67-68.
- [13] 张文森, 李云云, 包影, 等. 妊娠 14~18 周糖筛查的可行性分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(10):781-784.
- [14] Nahum GG, Wilson SB, Stanislaw H. Early-pregnancy glucose screening for gestational diabetes mellitus [J]. *J Reprod Med*, 2002, 47(8):656-662.
- [15] Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182 (182): 346-350.
- [16] Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(6):414-420.
- [17] 贺彤, 陈琳, 李青. 多次 OGTT 检查对高危孕妇产前诊断及母婴结局的影响[J]. *海南医学*, 2014(16):2375-2377.
- [18] Daly N, Flynn I, Carroll C, et al. Impact of implementing preanalytical laboratory standards on the diagnosis of gestational diabetes mellitus: a prospective observational study [J]. *Clin Chem*, 2016, 62(2):387-391.
- [19] Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, et al. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(55):1019-1021.
- [20] van den Berg SA, Thelen MH, Salden LP, et al. It takes acid, rather than ice, to freeze glucose [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8875.
- [21] Daly N, Flynn I, Carroll C, et al. Comparison of citrate-fluoride-EDTA with fluoride-EDTA additives to stabilize plasma glucose measurements in women being screened during pregnancy with an oral glucose tolerance test: a prospective observational study [J]. *Clin Chem*, 2016, 62 (6):886-887.
- [22] 祝佳, 金皖玲, 舒群. OGTT 试验三时点值与妊娠期糖尿病合并症的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30 (28):4810-4811.
- [23] 王成书, 魏玉梅, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病孕妇不同血糖指标异常与妊娠结局的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48 (12):899-902.
- [24] 张淙越, 苏世萍, 刘春红, 等. 口服葡萄糖耐量试验时间-血糖曲线的曲线下面积及体质指数与妊娠期糖尿病孕妇围产结局的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2015(9):658-663.
- [25] Morbiducci U, Benedetto GD, Gaetano L, et al. Predicting the metabolic condition after gestational diabetes mellitus from oral glucose tolerance test curves shape [J]. *Ann Biomed Eng*, 2014, 42(5):1112-1120.
- [26] Alessandra G, Giuseppe S, Cristina L, et al. 1-hour OGTT plasma glucose as a marker of progressive deterioration of insulin secretion and action in pregnant women [J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012(4):460509.
- [27] Higgins T, Estey M, Wright M, et al. Is the 2-h sample really necessary in the oral glucose tolerance test in pregnant females? [J]. *Clin Chem*, 2016, 62(6):893-894.