

论著·临床研究

## 血清趋化素、FIB 和 D-Dimer 检测在妊娠期糖尿病中的应用价值\*

金莲华<sup>1</sup>, 刘岩<sup>2</sup>, 张宝仁<sup>1</sup>, 张治萍<sup>3△</sup>

(1. 上海市浦东新区妇幼保健院检验科, 上海 201206; 2. 海军军医大学流行病学教研室, 上海 200433; 3. 上海市浦东新区妇幼保健院妇产科, 上海 201206)

**摘要:**目的 探讨血清趋化素、纤维蛋白原(FIB)和 D-D 二聚体(D-Dimer)水平变化在妊娠期糖尿病(GDM)中的应用价值。**方法** 收集 GDM 孕妇 275 例作为观察组, 血糖正常孕妇 268 例作为对照组, 共计 543 例。分别统计其年龄并计算体质量指数(BMI), 实验室检测空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、三酰甘油(TG)、空腹血清胰岛素(FINS)、血清趋化素、FIB、D-Dimer 等指标的水平, 并进行统计分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价趋化素、FIB 与 D-Dimer 联合检测在 GDM 中的应用价值。**结果** 2 组的孕前 BMI、FPG、FINS、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、FIB、D-Dimer、血清趋化素等指标水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 年龄、TG、TC、HDL、LDL 等指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。ROC 曲线分析显示, 血清趋化素、FIB 和 D-Dimer 联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.869(95%CI: 0.839~0.899), 三者联合检测的曲线下面积明显大于单项检测。**结论** 血清趋化素、FIB 与 D-Dimer 联合检测, 对 GDM 患者控糖达标、改善其妊娠结局具有一定的积极意义。

**关键词:**妊娠期糖尿病; 血清趋化素; 纤维蛋白原; D-二聚体; 脂肪组织**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.006 **中图法分类号:**R714,R446.1**文章编号:**1673-4130(2019)17-2073-04**文献标识码:**A

## Application value of chemerin, FIB and D-Dimer detection in gestational diabetes mellitus\*

JIN Lianhua<sup>1</sup>, LIU Yan<sup>2</sup>, ZHANG Baoren<sup>1</sup>, ZHANG Zhiping<sup>3△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Pudong New Area Women and Child Health Hospital, Shanghai 201206, China; 2. Department of Epidemiology, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Pudong New Area Women and Child Health Hospital, Shanghai 201206, China)

**Abstract: Objective** To explore the application value of serum chemokine, fibrinogen (FIB) and D-Dimer levels in gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Totally 275 pregnant women with GDM were enrolled as observation group and 268 pregnant women with normal blood sugar as control group, a total of 543 cases. Their age was counted and body mass index (BMI) was calculated. The levels of fasting blood glucose (FPG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride (TG), fasting serum insulin (FINS), serum chemokine, FIB, D-Dimer and other indicators were detected and analyzed. The application value of chemokine, FIB and D-Dimer in GDM was evaluated by ROC curve. **Results** There were significant differences in BMI, FPG, FINS, HOMA-IR, FIB, D-Dimer and serum chemokines before pregnancy between the two groups ( $P < 0.05$ ), but there were no significant differences in age, TG, TC, HDL and LDL ( $P > 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve of the combined detection of serum chemokine, FIB and D-Dimer was 0.869 (95%CI: 0.839-0.899). The area under the curve of the combined detection of serum chemokine, FIB and D-Dimer was significantly larger than that of the single detection. **Conclusion** The combined detection of serum chemokine, FIB and D-Dimer is of positive significance for achieving the goal of glycemic control and improving pregnancy outcomes in patients with GDM.

**Key words:** gestational diabetes mellitus; serum chemerin; fibrinogen; D-Dimer; adipose tissue

\* 基金项目:浦东新区科技发展基金资助项目(PKJ2016-Y48)。

作者简介:金莲华,女,主管技师,主要从事临床检验研究工作。△ 通信作者,E-mail:zzpdr@126.com。

本文引用格式:金莲华,刘岩,张宝仁,等.血清趋化素、FIB 和 D-Dimer 检测在妊娠期糖尿病中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2073-2076.

妊娠期糖尿病(GDM)是指正常育龄妇女在妊娠期间首次发生或被检出的糖尿病。近年来 GDM 的发病率在全世界范围均呈逐年上升的趋势,发展中国家上升幅度更大。GDM 是目前公认的与胎儿发育过度、生长迟缓、早产、流产、新生儿呼吸窘迫综合征等多种不良妊娠结局存在着密切的关联的疾病,严重者可直接威胁孕妇及胎儿的生命<sup>[1]</sup>。GDM 是一组以胰岛素抵抗程度进行性增加、胰岛 β 细胞分泌功能渐进性受损、肝脏糖原增生逐步增加、多伴有过度肥胖为特征的慢性进展性综合征<sup>[2]</sup>。目前研究发现,血清趋化素在脂代谢异常的发生、发展中起到了重要作用<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨血清趋化素、纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体(D-Dimer)水平变化在 GDM 中的应用价值。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 参照 2011 年美国糖尿病学会(ADA)公布的诊断标准<sup>[3]</sup>,选择 2017 年 1 月至 2018 年 6 月,在上海市浦东新区妇幼保健院产科门诊初诊的孕 24~28 周诊断为 GDM 的孕妇 300 例作为观察组,选择同期产检的 300 例血糖水平正常的孕妇作为对照组。排除标准:(1)妊娠期间任意一次未按照时间节点完成产前检查与门诊随访。(2)孕前即有 1 型或 2 型糖尿病病史,或本次妊娠产检诊断为糖尿病合并妊娠,或存在慢性全身性疾病(轻度哮喘或慢性高血压除外)及其他代谢性疾病。(3)胎儿在足月(孕周≥37 周)前死亡。(4)双胞胎或多胎。(5)分娩时失访,无法了解分娩结局。

**1.2 试剂与仪器** 空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、三酰甘油(TG)采用雅培 c8000 生化仪及其配套试剂检测。空腹血清胰岛素(FINS)采用雅培 i2000 自动发光免疫分析仪及其配套试剂检测。血清趋化素采用上海酶联生物科技有限公司人趋化素(CHEM)ELISA 试剂盒检测。血浆纤维蛋白原(FIB)、D-D 二聚体(D-Dimer)采用 STAGO STA Compact 血凝仪及其配套试剂检测。所有实验室检测项目均严格按照试剂说明书操作。

**1.3 样本采集** 研究对象的年龄、身高、孕前体质量、产前体质量均由产科门诊收集、整理;新生儿身长、新生儿体质量等数据由新生儿室提供;本实验室根据所收集的资料计算得到孕前体质量指数(BMI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。受检者在 24~28 周产检时,空腹使用真空促凝采血管抽取静脉血标本 4.0 mL,109 mmol/L 的枸橼酸钠抗凝管抽取静脉血标本 1.8 mL。

**1.4 统计学处理** 所有数据采用 SPSS25.0 软件进

行统计分析。本实验结果中计量资料满足正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计量资料不满足正态分布时,以中位数和四分位数 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示,采用非参数秩和检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用  $\chi^2$  检验;各指标诊断效能的评估采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 2 组研究对象的实验室检查结果** 根据本研究设定的排除标准及其他原因造成的实验数据缺失情况,最终收集到观察组共计 275 例,对照组共计 268 例。2 组的孕前 BMI、FPG、FINS、HOMA-IR、FIB、D-Dimer、血清趋化素等指标比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );年龄、TG、TC、HDL、LDL 等指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。各项实验室检测指标的比较见表 1。

表 1 2 组各项实验室检测指标比较 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$

项目	观察组(n=275)	对照组(n=268)	P
年龄(岁)	26.97(24~30)	26.57(24~30)	0.306 7
孕前 BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.38(19.23~21.23)	20.56(18.36~22.25)	0.001 7
FPG(mmol/L)	5.01(4.26~5.55)	4.16(3.47~4.64)	<0.001
FINS(pmol/L)	93.18(71.70~107.70)	61.32(49.8~74.9)	<0.001
HOMA-IR	2.95(2.64~3.28)	2.34(2.12~2.54)	<0.001
FIB(g/L)	4.67(3.46~5.77)	3.49(2.66~4.26)	<0.001
D-Dimer(μg/mL)	1.85(1.64~2.07)	1.50(1.30~1.71)	<0.001
血清趋化素(ng/mL)	5.77(2.86~7.55)	3.28(1.77~4.22)	<0.001
TG(mmol/L)	3.20(2.26~3.77)	3.05(2.24~3.55)	0.192 1
TC(mmol/L)	6.03(5.28~6.89)	6.06(5.22~6.81)	0.735 5
HDL(mmol/L)	1.53(1.30~1.76)	1.59(1.35~1.79)	0.112 3
LDL(mmol/L)	3.30(2.75~3.95)	3.43(2.64~4.16)	0.169 5

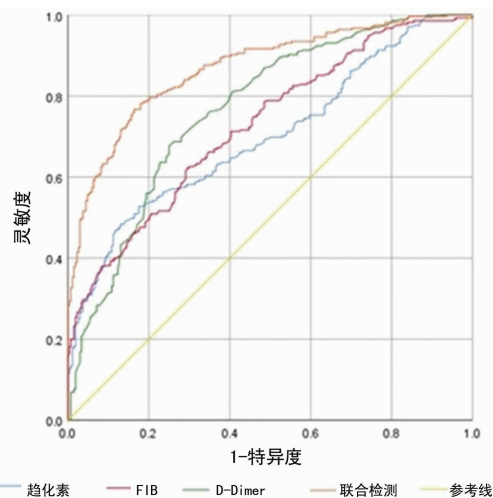


图 1 血清趋化素、FIB 和 D-D 二聚体单项及联合检测的 ROC 曲线

**2.2 ROC 曲线分析** 将 2 组研究对象的 FIB、D-Dimer、血清趋化素实验数据进行 ROC 曲线分析,其特征性参数见表 2。以血清趋化素、FIB、D-Dimer 为自变量,建立 Logistic 回归分析模型,通过模型中的概率值拟合联合检测的 ROC 曲线显示,其联合检测的曲线下面积为 0.869(95%CI:0.839~0.899)。血清趋化素、FIB、D-Dimer 联合检测的曲线下面积明显大于单项检测( $P < 0.001$ ),见图 1。

**2.3 2 组研究对象的不良妊娠结局** 收集所有研究对象的妊娠结局情况,其中羊水过多、胎膜早破、早

产、巨大儿、B 族链球菌感染等不良妊娠结局在 2 组之间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 ROC 曲线评价趋化素、FIB、D-Dimer 单项检测诊断价值的参数

指标	曲线下面积	标准差	P	95%CI
血清趋化素	0.699	0.022	<0.001	0.655~0.742
FIB	0.727	0.022	<0.001	0.685~0.768
D-Dimer	0.768	0.020	<0.001	0.728~0.807

表 3 2 组不良妊娠结局比较(n)

组别	n	羊水过多	胎膜早破	早产	巨大儿	B 族链球菌感染	先兆子痫	新生儿呼吸窘迫征
观察组	275	24	11	19	34	5	4	2
对照组	268	5	3	6	3	1	1	0
$\chi^2$		12.64	4.48	6.74	27.03	1.44	0.76	0.48
P		0.000 5	0.035 3	0.011 2	<0.000 1	0.034 6*	0.163 0	0.136 7

注:\*为校准后 P 值

### 3 讨 论

机体在遭受病原微生物侵袭或某些抗原性异物进入时,人类免疫系统会被激活,此时体内具有免疫功能的细胞会产生聚集现象,而体内这种引导白细胞移动、聚集的物质被称为趋化素,也称为趋化因子<sup>[4]</sup>。趋化素在免疫应答、免疫防御过程中起到了重要作用,其实质是一种小分子蛋白质,目前研究较多的趋化因子包括白细胞介素、肿瘤坏死因子、生长因子等。本研究所指的趋化素是一种新报道的脂肪因子,这一因子在单纯性肥胖、2 型糖尿病、GDM 及代谢综合征等疾病的发生、发展中起到了重要作用,目前已引发临床越来越多的关注和越来越深入的研究。

趋化素主要分布于脂肪组织和肺部,有少量表达于肝脏、心脏。已有研究表明,脂肪组织异常增加的患者发生 2 型糖尿病的风险是脂肪组织正常人群的 5~8 倍<sup>[5]</sup>。所以肥胖造成的脂肪组织异常增加能够诱导趋化素分泌的增多,大量增加的趋化素可以激活胰岛素信号转导通路,降低脂肪组织对于胰岛素的敏感性<sup>[6]</sup>,也可以通过增加蛋白激酶 B 上游 IRS-1 丝氨酸磷酸化水平,降低下游磷脂酰肌醇激酶等信号分子的活性,进而影响胰岛素信号<sup>[7]</sup>,导致胰岛素抵抗症状的加重,GDM 患者与病态肥胖患者同样存在着胰岛素抵抗现象。本研究所选的对象中,2 组研究对象的孕前 BMI 差异有统计学意义,表明体内趋化素的量与体质量之间存在密切的关联,体质量的增加可以导致趋化素分泌量的增加。

本研究结果显示,观察组的 FPG、FINS、HOMA-IR 等指标均明显高于对照组,由于 GDM 患者随着孕

周的增加,胰岛素抵抗也不断增加,从而导致胰岛素的分泌量相对不足,使乳糜颗粒、极低密度脂蛋白中的 TG 降解过程受阻,造成血清 TG 指标升高。同时脂肪有氧化增强,大量的乙酰辅酶 A 不能进入三羧酸循环氧化而合成 TC,血浆 TC 水平也随之升高,且升高的水平与 IR 程度呈正相关,随着 IR 的不断加重,糖脂代谢更加紊乱,TG 水平进一步显著升高。本研究结果显示,观察组与对照组 LDL、HDL、TG 和 TC 测定值差异无统计学意义,可能与本研究选择的对象例数不够多或者样本选择条件过于严苛、地区人群差异等因素有关。

妊娠期妇女由于其特殊的生理变化,造成了脂肪组织的大量增加,脂肪细胞分泌趋化因子和脂肪细胞因子的总量也随之明显增加,这些趋化因子促进了肥胖患者体内糖代谢紊乱的某些关键步骤<sup>[8]</sup>,推测趋化素可能参与了 GDM 患者的糖、脂代谢紊乱的起始过程,具体的调节机制需进一步研究。由于趋化素的作用,机体对葡萄糖的摄取量也不断增加,使患者的胰岛素分泌更加紊乱。本研究结果显示,观察组的胰岛素分泌及 HOMA-IR 的对数值均与对照组之间存在明显差异。

妊娠期大多数凝血因子水平及活性均增加<sup>[9]</sup>,大部分孕妇处于高凝状态,本研究结果显示,观察组的 FIB、D-Dimer 水平明显高于对照组,这一现象可能与 GDM 患者体内异常增多的趋化素有关,趋化素的大量分泌可引起 FIB 和 D-Dimer 水平的升高及血小板的聚集,大量血小板被激活后,孕妇呈现血液黏度不断增加的趋势,随着孕周的不断增加这一趋势更加明

显,最后造成大量组织凝血活酶的释放,形成较为严重的血栓前状态。但是 FIB 和 D-Dimer 作为监测指标,存在着很大的局限性,ROC 曲线分析显示,血清趋化素、FIB、D-Dimer 三者联合检测的曲线下面积明显大于单项检测。因此,血清趋化素的升高应当得到更多的关注,尤其是要注意其与 FIB、D-Dimer 的联合检测,发现有血栓栓塞可能的孕妇应及时采取抗凝治疗,以预防更严重的不良妊娠结局的发生。

既往研究表明,GDM 患者的子代将来患代谢综合征及血管相关疾病的风险都相应增加。GDM 是糖尿病的特殊类型,当 GDM 患者血糖增高时,其胎儿血糖升高的水平与母体血糖升高水平成正比,妊娠后期直接刺激胎儿的细胞增生、肥大,刺激胰岛素分泌量增多,最终造成胎儿高胰岛素血症,对胎儿各脏器的生长发育及内分泌带来一系列的临床问题。本研究显示观察组更容易出现诸如羊水过多、胎膜早破、早产、巨大儿、产后感染等不良妊娠结局,由此推断 GDM 子代更易出现一些远期并发症。

#### 4 结 论

随着我国城市化进程的加速及农村人口融入城市生活后消费水平的快速提升,人们日常的能量摄入大量增加,直接导致了肥胖患者的迅速增多,在妊娠的早、中期,根据实验室筛查的血清趋化素、FIB 与 D-Dimer 等指标,做好这部分 GDM 患者的孕期健康宣传和教育工作,使其妊娠期内控制饮食并适度增加运动量,对于 GDM 患者早日控糖达标,改善 GDM 的妊娠不良结局具有一定的积极意义。

#### 参考文献

[1] 张楠,陈宇,刘东方,等. 2005 年至 2009 年重庆市妊娠  
(上接第 2072 页)

[10] 杨焜,方大春,秦其荣,等. 2017 年马鞍山市 60 岁以下人群乙型肝炎血清流行病学调查[J]. 中华疾病控制杂志,2019,23(1):50-55.

[11] CONNELL L E, SALIHU H M, SALEMI J L, et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes[J]. *Liver Int*, 2011, 31(8):1163-1170.

[12] PRASAD M R, HONEGGER J R. Hepatitis C virus in pregnancy [J]. *Am J Perinatol*, 2013, 30(2):149-159.

[13] YEUNG C Y, LEE H C, CHAN W T, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: current knowledge and

糖尿病发病率趋势回顾性调查及相关因素比较[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(5):404-407.

[2] 董娟. 肥胖与妊娠期糖尿病[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(9):877-878.

[3] GORALSKI K B, MCCARTHY T C, ZABEL B A, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism[J]. *Biol Chem*, 2007, 282(38):28175-28188.

[4] ZLOTNIK A, YOSHIE O. Chemerins: a new classification system and their role in immunity[J]. *Immunity*, 2000, 12(2):121-127.

[5] BOERET S, LEVIN B E, OZANNE S E. Gene-environment interactions controlling energy and glucose homeostasis and the developmental origins of obesity[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(1):47-82.

[6] JOCKEN J W, LANGIN D, SMIT E, et al. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase protein expression is decreased in the obese insulin-resistant state [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6):2292-2299.

[7] SELL H, LAURENCIKIENE J, TAUBE A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells[J]. *Diabetes*, 2009, 58(12):2731-2740.

[8] OISHI K, YAMAMOTO S, ITO H, et al. Wheat alkylresorcinols suppress high-fat, high-sucrose diet-induced obesity and glucose intolerance by increasing insulin sensitivity and cholesterol excretion in male mice [J]. *J Nutr*, 2015, 145(2):199-206.

[9] 徐亚玲,常颖,陈叙. 妊娠期糖尿病孕妇妊娠晚期血脂及凝血功能指标检测结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(5):951-954.

(收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-03-10)

perspectives[J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(9):643-651.

[14] BUSERI F, SEIYABOH E, JEREMIAH Z. Surveying infections among pregnant women in the niger delta, nigeria [J]. *J Glob Infect Dis*, 2010, 2(3):203-211.

[15] 谭连云. 中国不同区域病毒性肝炎发病危险性综合评价及原因分析[J]. 中国全科医学[J]. 2013, 16(26):3065-3068.

[16] 张红梅,赵磊,张小玉,等. 肝功能异常孕妇的肝炎病毒标志物分析[J]. 肝脏, 2017, 22(4):335-338.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-03-30)