❖妇产科影像学

Impact of gestational diabetes mellitus on vascular endothelial function in pregnant women

XU Xiang[1]，*LIU Xinxiu*[1*]，*CHEN Ling*[1]，*ZENG Jinshu*[1]，*YE Xinxian*[2]，*HUANG Xiaohua*[1]，*WEI Linglin*[1]，*BAO Zhongtao*[1]

(1. *Department of Ultrasound，the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University，Fuzhou* 350005，*China*；2. *Department of Ultrasound，the First Affiliated Hospital of Xiamen University，Xiamen* 361003，*China*)

[**Abstract**] **Objective** To explore the impact of gestational diabetes mellitus (GDM) on vascular endothelial function in pregnant women with endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) technology，and to observe the clinical value of FMD. **Methods** Totally 29 pregnant women with GDM (observation group) and 34 normal pregnant women (control group) were collected. Endothelium-dependent FMD technology was used to obtain the right brachial artery FMD value before pregnancy，on the metaphase of pregnancy and 12 weeks postpartum. Clinical data，including pregnant women's age，heart rate，body mass index，systolic blood pressure，diastolic blood pressure，total cholesterol，triglyceride and oral glucose tolerance test (OGTT) results were recorded and compared between 2 groups. FMD values were analyzed between groups and within group at different time points，and the impact factors of FMD values were explored. **Results** FMD values showed first downward and then rising trend in both 2groups. Statistical differences of FMD values were found between observation group ($F=85.50$) and control group ($F=89.59$) at all 3 time points (all $P<0.05$)，also at 3 time points between groups ($F=39.01$，$P<0.05$). There was no statistical difference of FMD values between 2 groups before pregnancy ($F=0.68$，$P>0.05$)，while FMD of metaphase pregnancy ($F=16.88$) and 12 weeks postpartum ($F=60.83$) in control group were both larger than in observation group (both $P<0.05$). Blood glucose 2 hours after taking sugar and diastolic blood pressure had obvious impact on FMD value. **Conclusion** GDM may lead to irreversible vascular endothelial dysfunction in pregnant women. Using FMD technology can noninvasively evaluate vascular endothelial function of GDM，which is expected to provide a new way for screening postpartum cardiovascular and cerebrovascular diseases in GDM pregnant women.

[**Keywords**] diabetes，gestational；ultrasonography，Doppler，color；endothelium，vascular；vasodilation

DOI：10.13929/j.issn.1003-3289.2020.06.000

妊娠期糖尿病对孕妇血管内皮功能的影响

许　翔[1]，刘新秀[1*]，陈　玲[1]，曾锦树[1]，叶新鲜[2]，黄小花[1]，魏凌琳[1]，包中涛[1]

(1.福建医科大学附属第一医院超声影像科，福建 福州　350005；2.厦门大学附属第一医院超声影像科，福建 厦门　361003)

[**摘　要**] **目的**　探讨 GDM 对孕妇血管内皮功能的影响及内皮依赖性血流介导血管扩张(FMD)技术的临床价值。**方法**　采用内皮依赖性 FMD 技术于孕前、孕中期和产后 12 周评估 29 例 GDM 孕妇(观察组)和 34 名正常妊娠孕妇(对照

[**基金项目**] 福建省卫生计生科研人才培养项目(2017－ZQN－49)。

[**第一作者**] 许翔(1977－)，男，河南开封人，硕士，副主任医师。研究方向：血管及浅表器官超声诊断。E－mail：riverpicture@163.com

[**通信作者**] 刘新秀，福建医科大学附属第一医院超声影像科，350005。E－mail：lyx99070@163.com

[**收稿日期**] 2019-09-13　[**修回日期**] 2020-05-06

组）的右侧肱动脉 FMD 值；记录 2 组临床资料，包括年龄、心率、体质量指数、收缩压、舒张压、总胆固醇、三酰甘油及口服葡萄糖耐量试验（OGTT）结果。比较组间临床资料，分析组间及组内不同时间点 FMD 值差异，分析影响观察组 FMD 值的因素。**结果**　FMD 值在 2 组均呈先降后升趋势，观察组（$F=85.50$）及对照组（$F=89.59$）之间及组内 3 个时间点间差异均有统计学意义（P 均<0.05）；3 个时间点组间差异亦有统计学意义（$F=39.01$，$P<0.05$）。孕前组间 FMD 值差异无统计学意义（$F=0.68$，$P>0.05$），对照组孕中期（$F=16.88$）和产后 12 周（$F=60.83$）FMD 值均大于观察组（P 均<0.05）。服糖后 2 h 血糖和舒张压对 FMD 值影响最为显著。**结论**　GDM 可致孕妇血管内皮功能不可逆损伤。利用 FMD 技术可无创评价 GDM 患者血管内皮功能，有望为筛查 GDM 孕妇产后心脑血管病提供新的手段。

［**关键词**］　糖尿病，妊娠；超声检查，多普勒，彩色；内皮，血管；血管舒张

［**中图分类号**］　R714.256；R445.1　［**文献标识码**］　A　　［**文章编号**］　1003-3289(2020)06-0000-00

妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus，GDM）指孕妇妊娠期发生的糖代谢异常，是妊娠期最常见合并症之一[1]，在我国发病率已达 17.5%～18.9%[2]，对母胎影响极大。中华医学会及美国妇产科医师学会等组织均发布了相关诊疗和管理指南[3-5]，强调监测和控制孕妇血糖，但未提及监测血管内皮功能的必要性。糖尿病可损害血管内皮功能而导致动脉硬化，引发心脑血管疾病[6]。评估 GDM 所致一过性高血糖是否造成血管内皮细胞功能永久性损害具有重要临床价值。本研究采用内皮依赖性血流介导血管扩张（flow-mediated dilation，FMD）技术检测 GDM 孕妇孕前至产后肱动脉血管内皮功能变化，观察 GDM 对孕妇血管内皮功能的影响及 FMD 技术的临床应用价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2016 年 11 月—2019 年 6 月于福建医科大学附属第一医院接受妊娠相关全程检查［包括孕前、孕中期（孕 24～28 周）及产后 12 周后（产后第 13～16 周）］的 34 例 GDM 单胎妊娠初产妇（观察组）和 29 名正常单胎妊娠初产妇（对照组），采集其血管内皮功能检测数据。参照《妊娠合并糖尿病诊治指南（2014）》[1]，纳入标准：①75 g 口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）中任何一项血糖达到或超过诊断标准；②治疗后妊娠期餐前及餐后 2 h 血糖值分别≤5.3 mmol/L 和≤6.7 mmol/L；③产后 6～12 周随访 75 g OGTT 结果正常。排除标准：①吸烟者；②孕前无糖尿病、心血管疾病、肾病，妊娠期合并高血压疾病等其他并发症；③多胎妊娠。本研究经院伦理委员会审核批准（闽医大附一伦理医技审［2016］122 号），受试者均签署知情同意书。

1.2　仪器与方法　采用 Aloka-α10 型彩色多普勒超声诊断仪，频率 7.0～12.0 MHz 线阵探头，配备探头固定支架，以 FMD 成像技术检测 FMD 值[7-8]。先于心室舒张末期测量肱动脉前后内膜间距离，即 Dd1，代表右侧肱动脉基础内径；再行反应性充血试验，以加压袖带于前臂近腕关节处充气加压（收缩压＋50 mmHg），持续阻断血流 5 min 后迅速减压，并跟踪测量肱动脉舒张期末期最大内径，即 Dd2；最后根据公式 FMD(%)＝(Dd2-Dd1)/Dd1×100% 自动计算 FMD 值（图 1）。记录所有孕妇孕前、孕中期（孕 24～28 周）及产后 12 周后（产后第 13～16 周）3 个点的 FMD 值及临床资料，包括年龄、心率、体质量指数（bady mass index，BMI）、收缩压（systolic blood pressure，SBP）、舒张压（diastolic blood pressure，DBP）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、三酰甘油（triacylglycerol，TG）及 OGTT 结果。

1.3　统计学分析　采用 SPSS 20.0 统计分析软件。

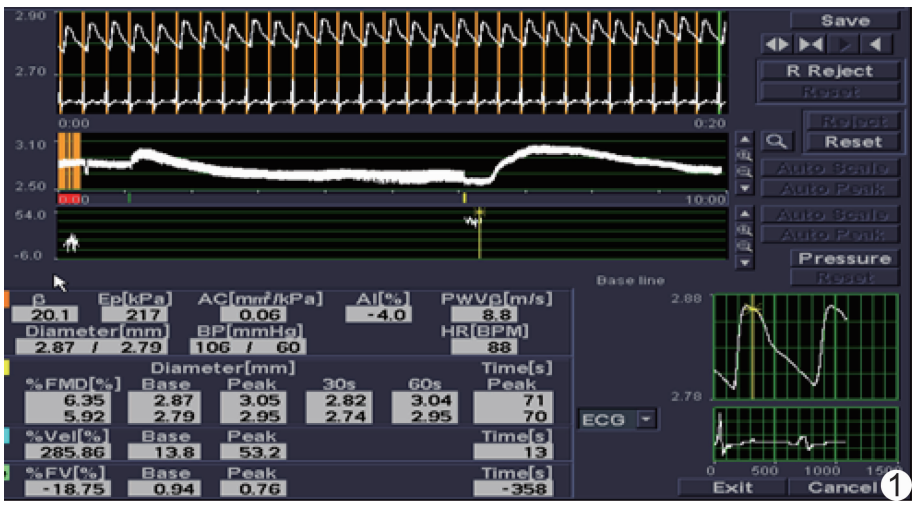


图 1　检测 GDM 孕妇右侧肱动脉 FMD 值示意图

以 $\bar{x}\pm s$ 表示符合正态分布的计量资料。采用独立样本 t 检验比较 2 组临床资料差异；以重复测量方差分析比较组间及组内不同时间点 FMD 值的差异，采用单因素方差分析 *LSD* 法进行两两比较。对观测指标进行 *KMO* 和 *Bartlett* 检验后，对 FMD 值的影响因素进行主成分分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　组间临床资料比较　组间年龄差异无统计学意义（$t=1.59$，$P=0.12$）。对照组孕前 BMI［（21.41±1.56）kg/m^2］小于观察组［（24.09±0.99）kg/m^2，$t=5.60$，$P<0.05$）。2 组孕中期心率、SBP、TC、TG、空腹血糖及 OGTT 结果中的服糖后 1 h 血糖差异均有统计学意义（P 均<0.05），其余各指标差异均无统计学意义（P 均>0.05），见表 1。

2.2　组内及组间 FMD 值比较　2 组不同时期 FMD 值均呈先降后升趋势。观察组（$F=85.50$）及对照组（$F=89.59$）3 个时间点 FMD 值差异均有统计学意义（P 均<0.05）。观察组孕前期 FMD 值高于孕中期及产后 12 周（P 均<0.05），而孕中期 FMD 值低于产后 12 周（$P=0.04$）。对照组孕中期 FMD 值低于孕前期及产后 12 周（P 均<0.05），孕前期和产后 12 周 FMD 值差异无统计学意义（$P=0.22$）。2 组间 3 个时间点 FMD 值差异有统计学意义（$F=39.01$，$P<0.05$），组间孕前期差异无统计学意义（$F=0.68$，$P>0.05$），对照组孕中期（$F=16.88$）和产后 12 周（$F=60.83$）FMD 值均大于观察组（P 均<0.05）。见表 2。

表 1　2 组临床资料比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	心率（次/min）			SBP（mmHg）		
	孕前	孕中期	产后 12 周	孕前	孕中期	产后 12 周
观察组（$n=29$）	71.53±3.35	86.27±5.30	71.60±3.90	107.87±4.36	118.07±3.79	110.40±4.46
对照组（$n=34$）	67.53±4.69	75.40±3.89	70.07±5.69	104.87±4.71	113.13±2.85	105.20±5.74
t/F 值	2.07	6.41	0.69	0.96	4.03	1.55
P 值	0.05	<0.05	0.50	0.35	<0.05	0.13
组别	DBP（mmHg）			TC（mmol/L）		
	孕前	孕中期	产后 12 周	孕前	孕中期	产后 12 周
观察组（$n=29$）	70.17±4.53	77.07±3.26	71.22±4.16	5.12±0.65	5.39±0.30	5.35±0.67
对照组（$n=34$）	69.07±4.88	74.53±2.88	70.07±4.04	4.89±0.56	4.92±0.26	5.09±0.54
t/F 值	0.57	2.26	0.49	1.07	4.58	1.16
P 值	0.58	0.03	0.63	0.29	<0.05	0.26
组别	TG（mmol/L）			空腹血糖（mmol/L）		
	孕前	孕中期	产后 12 周	孕前	孕中期	产后 12 周
观察组（$n=29$）	1.12±0.38	1.80±0.24	1.50±0.24	4.22±0.35	6.39±0.56	4.33±0.25
对照组（$n=34$）	1.09±0.41	1.10±0.18	1.30±0.32	3.95±0.45	4.29±0.57	—
t/F 值	0.89	8.99	1.48	1.84	10.21	—
P 值	0.38	<0.05	0.15	0.08	<0.05	—
组别	服糖后 1 h 血糖（mmol/L）			服糖后 2 h 血糖（mmol/L）		
	孕前	孕中期	产后 12 周	孕前	孕中期	产后 12 周
观察组（$n=29$）	—	8.78±0.41	8.29±0.80	—	7.48±0.55	7.18±0.68
对照组（$n=34$）	—	8.26±0.77	—	—	7.05±0.57	—
t/F 值	—	—	2.31	—	—	2.08
P 值	—	0.03	—	—	0.05	—

表 2　2 组 FMD 值比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	FMD（%）			F 值	P 值
	孕前	孕中期	产后 12 周		
观察组（$n=29$）	11.27±0.43	6.86±0.30	7.53±0.34	85.50	<0.05
对照组（$n=34$）	11.63±0.71	8.40±1.05	10.86±0.88	89.59	<0.05
F 值	0.68	16.88	60.83	—	—
P 值	0.41	<0.05	<0.05	—	—

2.3 FMD 值影响因素 经 *KMO* 检验(*KMO*=0.516>0.500)和 *Bartlett* 球形检验(χ^2=61.859,*P*=0.048),采用主成分分析一般常见因素(包括孕前期 BMI 及孕中期的 SBP、DBP、TC、TG 及 OGTT 结果)对血管内皮功能 FMD 值的影响,结果显示 3 个主成分的特征根均>1,由大到小排列顺序为空腹血糖>OGTT 结果中服糖后 2 h 血糖>DBP,累计贡献率达 70.97%。

3 讨论

近年来,我国 GDM 发病率逐年上升。GDM 不但影响胎儿心脏结构和功能[9],所致血管内皮功能损害是心脑血管疾病的重要致病因素[6,10]。动物实验研究[11]结果表明 GDM 对大鼠血管内皮功能造成损害,但其在人体是否引起内皮功能异常、且异常是否为永久性均有待证实。FMD 反映内皮依赖性血管舒张,为无创性观察 GDM 孕妇内皮功能障碍提供了新的途径[8]。本研究分析产前至产后孕妇内皮功能变化,观察 GDM 对孕妇血管内皮功能的影响。

既往研究[12]认为糖尿病是导致内皮功能障碍的重要因素,可加速大中动脉粥样硬化和微血管损伤;但对妊娠期短暂高血糖是否造成内皮功能损伤乃至永久性损伤的关注较少,尤其鲜有针对同一人群产前至产后的纵向研究报道。

妊娠状态下,不仅异常妊娠导致孕妇动脉结构和功能异常,正常妊娠孕妇心血管系统、包括血管内皮功能亦发生显著变化[13]。本研究结果显示 2 组不同时间点 FMD 值均呈先降后升的变化趋势,与既往研究[13]结果相符;观察组孕前期 FMD 值与对照组无明显差异,而孕中期及产后 12 周 FMD 值均低于对照组。孕期雌激素水平升高,以保护血管内皮功能,血管内皮释放一氧化氮(nitric oxide, NO),减少血管对于肾素、血管紧张素Ⅱ等血管收缩因子的反应;妊娠晚期血管收缩因子增加,血管内皮保护作用减弱,FDM 值呈下降趋势;而产后由于雌激素及血管收缩因子水平均下降,FMD 值呈回升趋势。本研究中 2 组 FMD 值变化趋势虽相同,但产后 12 周观察组 FMD 值仍低于对照组,而对照组 FMD 值恢复至孕前期水平,提示 GDM 对血管内皮功能的影响并非呈一过性,应加强对产后血管内皮功能的随访和管理,定期评估 FMD 值变化。糖尿病与血管内皮功能的关系非常复杂,而目前对于血管重构机制尚不完全清楚,孕期高血糖也可能触发遗传-环境危险因素,其相互作用导致血管重构后内皮功能障碍,造成孕妇产后血管内皮功能不可逆星损伤,也为 GDM 孕妇产后远期发生高血压病和动脉粥样硬化埋下了伏笔。

本研究结果示 OGTT 中空腹血糖、服糖后 2 h 血糖和 DBP 对 FMD 值影响最大,累计贡献率达到 70.97%。GDM 不仅直接损伤血管内皮功能[13-14],且高血糖诱发胰岛素抵抗和活性氧自由基增多,降低 NO 合成酶(eNOS)活性,减少 NO 合成和分泌;而血管内皮功能异常亦会导致血压异常。本研究中 2 组孕妇 DBP 和 SBP 均在正常范围内,但组间差异均有统计学意义;基于糖代谢异常、血管内皮功能及血压之间的相互作用和放大效应,最终导致 GDM 血管内皮依赖性血管舒张功能障碍,表现为 FMD 值降低。

本研究的主要不足:①未对受试者进行长期随访;②未观察 GDM 治疗对内皮功能的影响,亦未观察远期预后,有待扩大样本量进一步研究。

综上所述,GDM 可致孕妇血管内皮功能发生不可逆损伤;FMD 技术可无创评价 GDM 患者血管内皮功能,有望为筛查 GDM 孕妇产后心脑血管疾病提供新的手段。

[参考文献]

[1] 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.

[2] WEI Y, YANG H, ZHU W, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group criteria is suitable for gestational diabetes mellitus diagnosis: Further evidence from China[J]. Chinese Med J (Engl), 2014,127(20):3553-3556.

[3] EGAN A M, DUNNE F P. Optimal management of gestational diabetes[J]. Brit Med Bull, 2019,131(1):97-108.

[4] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2020[J]. Diabetes Care,2020,43(Suppl 1):S98-S110.

[5] COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-OBSTETRICS. ACOG practice bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus [J]. Obstet Gynecol, 2018,131(2):e49-e64.

[6] 李振洲,任力杰,邵玉凤,等.CEUS 颈动脉斑块灌注模式与短暂性脑缺血发作患者脑卒中发病的关系[J].中国医学影像技术,2017,33(4):534-538.

[7] YAMASHINA A, TOMIYAMA H, TAKEDA K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement[J]. Hypertension Res, 2002,25(3):359-364.

[8] THIJSSEN D H J, BRUNO R M, van MIL A C C M, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans[J]. Eur Heart J,

2019,40(30):2534-2547.

[9] 王媛,赵旭,杨娅,等.时间-空间相关成像联合组织多普勒超声观察妊娠期糖尿病孕妇胎儿心脏结构和功能[J].中国医学影像技术,2019,35(4):573-577.

[10] DASSANAYAKE M, LANGEN E, DAVIS M B. Pregnancy complications as a window to future cardiovascular disease[J]. Cardiol Rev, 2020,28(1):14-19.

[11] WU S Q, HOPFNER R L, MCNEILL J R, et al. Altered paracrine effect of endothelin in blood vessels of the hyperinsulinemic, insulin resistant obese Zucker rat [J]. Cardiovasc Res, 2000,45(4):994-1000.

[12] GUTIERREZ J A, SCIRICA B M, BONACA M P, et al. Prevalence and outcomes of polyvascular (coronary, peripheral, or cerebrovascular) disease in patients with diabetes mellitus (from the SAVOR-TIMI 53 trial)[J]. Am J Cardiol, 2019,123(1):145-152.

[13] KÖVAMEES O, SHEMYAKIN A, CHECA A, et al. Arginase inhibition improves microvascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016,101(11):3952-3958.

[14] ECHEVERRIA C, ELTIT F, SANTIBANEZ J F, et al. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020,1866(2):165414.