

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.05.0645

孕期血糖管理对妊娠期糖尿病胎盘超微结构的影响

郑艳莉^{1*}, 韩云¹, 吴爱民¹, 韩煜雯¹, 刘宏斌², 鲁晓燕¹

1. 南通市第一人民医院妇产科, 南通 226001

2. 南通市第一人民医院病理科, 南通 226001

[摘要] **目的** 探讨孕期血糖管理对妊娠期糖尿病胎盘超微结构的影响, 为优化孕期管理提供科学佐证。**方法** 将2013年1月至2014年12月于南通市第一人民医院常规产检至分娩的妊娠期糖尿病孕妇, 根据血糖控制情况分为血糖控制满意组及血糖控制不满意组; 同期产检的正常孕妇为对照组。检测3组孕妇的血糖水平并采用透射电镜观察相应的胎盘超微结构。**结果** (1) 经整个孕期的管理及追踪, 最终共有57例孕妇纳入研究。妊娠期糖尿病孕妇占56.14%(32/57), 其中血糖控制满意组占35.09%(20/57), 血糖控制不满意组占21.05%(12/57); 对照组孕妇占43.86%(25/57)。(2) 3组孕妇的年龄、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)检查时孕周、分娩时孕周、血压及体质量指数差异均无统计学意义($P>0.05$)。(3) 经孕期血糖管理, 3组孕妇的空腹血糖差异无统计学意义($P=0.099$); 血糖控制满意组与对照组的餐后2h血糖、夜间血糖及糖化血红蛋白差异均无统计学意义($P>0.05$); 血糖控制不满意组的餐后2h血糖、夜间血糖及糖化血红蛋白均高于血糖控制满意组及对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。(4) 血糖控制满意组与对照组的胎盘超微结构有改变者所占比例差异无统计学意义($P>0.05$), 血糖控制不满意组的胎盘超微结构有改变者所占比例与血糖控制满意组、对照组相比差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 高血糖是胎盘超微结构改变的危险因素, 孕期需加强血糖管理, 减少或避免妊娠期糖尿病孕妇胎盘超微结构的改变, 减少不良妊娠结局的发生。

[关键词] 妊娠糖尿病; 胎盘; 超微结构; 血糖

[中图分类号] R 714.256

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2016)05-0645-05

Effect of plasma glucose management during pregnancy on placental ultrastructure in pregnant women with gestational diabetes mellitus

ZHENG Yan-li^{1*}, HAN Yun¹, WU Ai-min¹, HAN Yu-wen¹, LIU Hong-bin², LU Xiao-yan¹

1. Department of Obstetrics and Gynecology, First People's Hospital of Nantong, Nantong 226001, Jiangsu, China

2. Department of Pathology, First People's Hospital of Nantong, Nantong 226001, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect of plasma glucose management on placental ultrastructure in pregnant women with gestational diabetes mellitus, so as to provide scientific evidence for optimizing the management during pregnancy. **Methods** Pregnant women with gestational diabetes mellitus were divided into satisfied glucose control group and dissatisfied glucose control group; meanwhile, normal pregnant women were taken as controls. All the participants received antenatal care until delivery in the First People's Hospital of Nantong from January 2013 to December 2014. Plasma glucose levels of the three groups were examined and the placental ultrastructure was observed by transmission electron microscopy. **Results** (1) Finally 57 pregnant women were included in this study. There were 32 pregnant women with gestational diabetes mellitus (56.14%, 32/57) and 25 with normal glucose (43.86%, 25/57). The proportions of pregnant women with satisfied and dissatisfied glucose control were 35.09% (20/57) and 21.05% (12/57), respectively. (2) There were no significant differences in the age, gestational weeks of oral glucose tolerance test (OGTT), gestational weeks of labor, blood pressure or body mass index between the three groups ($P>0.05$). (3) After plasma glucose management, there was no significant difference in fasting

[收稿日期] 2015-09-29

[接受日期] 2015-11-15

[基金项目] 江苏省妇幼保健科研项目(F201329), 江苏省卫生和计划生育委员会青年科研课题(Q201512), 南通市卫生和计划生育委员会科技项目(WQ2015015)。Supported by Project of Maternal and Children Health of Jiangsu Province (F201329), Youth Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Commission of Health and Family Planning (Q201512) and Technology Project of Nantong Municipal Commission of Health and Family Planning (WQ2015015)。

[作者简介] 郑艳莉, 主任医师。

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0513-85061406, E-mail: gaoshan1189@sina.com

blood glucose between the three groups ($P=0.099$). And no significant differences were found in 2 h postprandial blood glucose, nocturnal blood glucose, or glycosylated hemoglobin between satisfied glucose control group and healthy control group ($P>0.05$). The 2 h postprandial blood glucose, nocturnal blood glucose and glycosylated hemoglobin in the dissatisfied glucose control group were significantly higher than those in the other two groups ($P<0.01$). (4) There was no significant difference in the placental ultrastructure changes between the satisfied glucose control group and control group ($P>0.05$). The proportions of participants with placental ultrastructure changes in the dissatisfied glucose control group were significantly different from those of the other two groups ($P<0.01$). **Conclusion** Hyperglycemia is a risk factor for placental ultrastructure change in pregnant women with gestational diabetes mellitus; the management of plasma glucose should be strengthened during pregnancy, so as to avoid the placental ultrastructure change and to reduce adverse pregnancy.

[Key words] gestational diabetes; placenta; ultrastructure; blood glucose

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(5): 645-649]

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是产科常见病、多发病,发病率在亚洲国家妇女中高达5%~10%,且逐年增高^[1]。妊娠期糖尿病孕妇可出现各种类型的母婴并发症如妊娠期高血压疾病、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息等,引起全球医师关注。胎盘是伴随妊娠出现的重要脏器,作为联系母体与胎儿的器官,对妊娠的维持和妊娠结局至关重要,近年来成为妊娠期糖尿病研究的热点。既往研究大多集中在妊娠期糖尿病胎盘超微结构改变的观察及其病理生理意义^[2-3],本研究则从形态学结合妊娠期糖尿病临床特征——血糖偏高的角度探讨胎盘超微结构的影响因素,为妊娠期糖尿病的孕期规范化管理及妊娠结局的改善提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究经南通市第一人民医院医学伦理委员会审查并批准。选取2013年1月到2014年12月于南通市第一人民医院常规产检至分娩的孕妇,妊娠24~28周进行75 g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)检查,参照《妇产科学》(8版)的妊娠期糖尿病诊断标准^[4]:空腹及服糖后1、2 h血糖值分别为5.1、10.0、8.5 mmol/L,任何一点血糖值达到或超过上述标准即诊断为妊娠期糖尿病。本研究将孕妇分为妊娠期糖尿病组(糖尿病组)和正常孕妇组(对照组),糖尿病组根据孕期血糖控制是否满意,进一步分为血糖控制满意组及血糖控制不满意组2个亚组。糖尿病组及对照组的纳入标准:(1)同意参加本研究并签署知情同意书;(2)文化程度:高中及高中以上,依从性好;(3)专人孕期追踪,有完整的产检资料;(4)所有孕妇均为单胎初产妇,自然妊娠;(5)所有研究对象孕前均无急慢性病史,无心、

肝、肾及慢性高血压、糖尿病病史,无任何饮食限制。

1.2 胎盘标本收集及处理 胎盘娩出后,立即在其中心部位取大小约0.5 cm×0.5 cm×0.5 cm的组织2~3块。用2.5%戊二醛先行短暂固定后,再将组织块切成1 mm×1 mm×1 mm小块,4%戊二醛、1%锇酸双固定,30%、50%、70%、80%、95%、无水乙醇梯度脱水,环氧树脂包埋,半薄切片定位,超薄切片后柠檬酸铅、醋酸双氧铀双染色,透射电镜(JEM-1230, JEOL)观察及拍摄。

1.3 测量指标 (1)采用Lifescan Surestep血糖仪监测孕妇孕期空腹、餐后2 h及夜间血糖;(2)采用离子交换高效液相色谱法测量孕妇孕期糖化血红蛋白水平。(3)孕妇住院分娩前记录孕妇年龄、OGTT检查时孕周、分娩时孕周、血压、体质量指数(BMI)。

1.4 妊娠期糖尿病孕期血糖管理 糖尿病组及对照组均常规孕期产检并经孕妇学校学习直至分娩,糖尿病组在此基础上加以饮食管理以及合理运动指导,当血糖控制不能达到推荐标准时,及时加用药物以便尽快将孕妇血糖控制到正常范围,随着孕周增加不断调整,并由内分泌医师共同配合管理。妊娠期糖尿病血糖控制满意标准^[4]:孕妇无明显饥饿感,空腹血糖控制在3.3~5.3 mmol/L;餐后2 h血糖4.4~6.7 mmol/L;夜间血糖4.4~6.7 mmol/L。

1.5 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,正态分布计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 进行描述,组间差异比较采用方差分析中的 q 检验(即SNK检验);计数资料用频数及率进行表述,组间差异比较采用 χ^2 检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 3组孕妇临床特征比较 经整个孕期的管理

及追踪,最终共有 57 例孕妇纳入本研究:糖尿病组占 56.14% (32/57),其中血糖控制满意组占 35.09% (20/57),血糖控制不满意组占 21.05%

(12/57);对照组占 43.86% (25/57)。3 组孕妇的年龄、OGTT 检查时孕周、分娩时孕周、血压及 BMI 值差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组孕妇基本临床特征比较

变量	对照组 $n=25$	糖尿病组		F	P
		血糖控制满意组 $n=20$	血糖控制不满意组 $n=12$		
年龄(岁)	26.46 ± 1.66	26.14 ± 2.12	27.21 ± 2.29	0.798	0.459
OGTT 检查时孕周(周)	25.05 ± 0.92	25.38 ± 0.72	25.72 ± 1.22	2.021	0.150
分娩时孕周(周)	39.66 ± 0.94	39.22 ± 0.87	38.95 ± 0.71	1.475	0.245
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	27.20 ± 3.99	29.47 ± 3.69	28.37 ± 3.11	0.820	0.453
收缩压 p/mmHg	114.89 ± 13.83	113.56 ± 11.33	116.89 ± 12.71	0.158	0.855
舒张压 p/mmHg	70.56 ± 6.84	69.11 ± 8.99	75.00 ± 7.53	1.379	0.271

1 mmHg=0.133 kPa. OGTT:口服葡萄糖耐量试验; BMI: 体质量指数

2.2 3 组孕妇血糖比较 (1)空腹血糖比较:经孕期血糖管理,3 组孕妇的空腹血糖差异无统计学意义。(2)餐后 2 h 血糖比较:3 组孕妇餐后 2 h 血糖经方差分析差异有统计学意义;进一步 q 检验发现,血糖控制满意组较对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),而血糖控制不满意组与血糖控制满意组、对照组相比差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。(3)夜间血糖比较:3 组孕妇夜间血糖经方差分析差异有统计学意义;进一步 q 检验发现,血糖控制满意组

较对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),而血糖控制不满意组与血糖控制满意组、对照组相比差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。(4)糖化血红蛋白比较:3 组孕妇糖化血红蛋白经方差分析差异有统计学意义;进一步 q 检验表明,血糖控制满意组较对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),血糖控制不满意组与血糖控制满意组、对照组相比差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),见表 2。

表 2 3 组孕妇血糖比较

变量	对照组 $n=25$	糖尿病组		F	P
		血糖控制满意组 $n=20$	血糖控制不满意组 $n=12$		
空腹血糖 $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	4.23 ± 0.48	4.20 ± 0.49	4.61 ± 0.47	2.495	0.099
餐后 2 h 血糖 $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	5.64 ± 0.92**	6.28 ± 0.87**	7.68 ± 1.38	9.871	0.000
夜间血糖 $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	5.10 ± 0.76**	5.71 ± 0.69**	6.75 ± 0.94	15.413	0.000
糖化血红蛋白(%)	5.01 ± 0.28**	5.19 ± 0.40**	5.74 ± 0.43	10.332	0.000

** $P < 0.01$ 与血糖控制不满意组比较

2.3 电镜下的胎盘超微结构表现特征 根据既往研究的正常及妊娠期糖尿病孕妇的胎盘超微结构结果^[2-3],本研究 3 组孕妇电镜下观察到的胎盘超微结构进一步分为胎盘超微结构无改变组及胎盘超微结构有改变组。(1)胎盘超微结构无改变组的镜下表现:胎盘合体滋养细胞表面有大量的微绒毛,呈指状,细而长,整齐排列;胞质内含有丰富的内质网和线粒体,形态规整,线粒体常呈圆形或卵圆形,粗面

内质网发达;细胞核呈长方形,染色质团分布较均匀;基底膜完整、较平直(图 1A、1B)。(2)胎盘超微结构有改变组的镜下表现:胎盘合体滋养细胞表面微绒毛排列紊乱、肿胀、数目减少甚至稀少,部分微绒毛缺失;线粒体肿胀或空化,嵴断裂或消失;粗面内质网脱颗粒,并且明显扩张,部分融合;细胞核不规则,染色质异常分布,核膜迂曲,核周间隙扩张;基底膜弯曲、不均匀增厚(图 1C、1D、1E)。

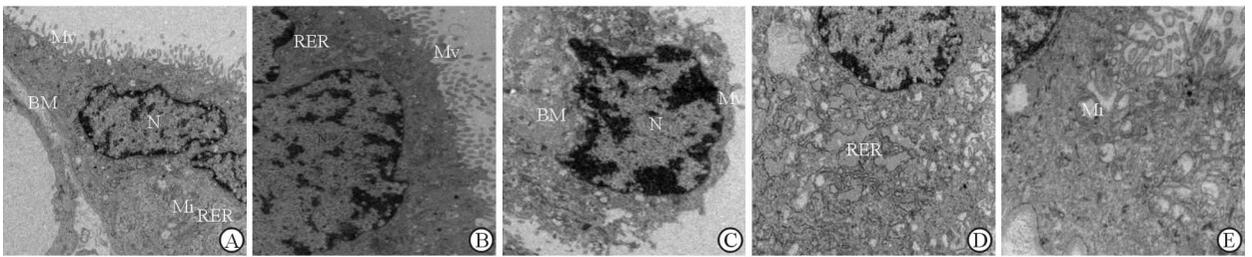


图1 透射电镜下胎盘超微结构表现

A, B: 正常胎盘合体滋养细胞、微绒毛及细胞器; C: 微绒毛排列紊乱、稀少、部分微绒毛缺失, 细胞核不规则, 染色质异常分布, 核膜迂曲, 基底膜弯曲、不均匀增厚; D: 粗面内质网脱颗粒, 并且明显扩张, 部分融合; E: 线粒体肿胀或空化, 嵴断裂或消失. Mv: 微绒毛; Mi: 线粒体; RER: 粗面内质网; N: 细胞核; BM: 基底膜. Original magnification: $\times 8\ 000$ (A, C), $\times 10\ 000$ (B), $\times 80\ 000$ (D), $\times 15\ 000$ (E)

2.4 3组孕妇电镜下的胎盘超微结构改变情况比较 3组孕妇电镜下胎盘超微结构改变情况经行 χ^2 检验, 差异有统计学意义($\chi^2 = 25.765, P = 0.000$), 进一步行行 \times 列分割检验, 对照组与血糖控制满意组的胎盘超微结构有改变者所占比例差异无统计学意义($P = 0.642$), 而血糖控制不满意组与对照组、血糖控制满意组的胎盘超微结构有改变者所占比例相比差异均有统计学意义(均 $P = 0.000$), 见表3。

表3 3组孕妇的胎盘超微结构比较

组别	N	电镜下胎盘超微结构 n(%)	
		胎盘超微结构无改变	胎盘超微结构有改变
对照组	25	2(8.00)**	23(92.00)
血糖控制满意组	20	3(15.00)**	17(85.00)
血糖控制不满意组	12	10(83.33)	2(16.67)

** $P < 0.01$ 与血糖控制不满意组比较

3 讨论

胎盘是伴随妊娠出现的重要脏器, 是维持胎儿在子宫内发育的重要器官, 具有物质交换、代谢、分泌激素、防御以及合成功能, 胎盘形态功能的变化不同程度地影响胎儿, 胎盘的完整性对维持妊娠有重要作用, 因此胎盘被很多学者作为专门课题来研究。近些年来, 随着现代科学技术的发展, 光镜、电镜、免疫组织化学及超声学等方法已被广泛应用于胎盘研究^[5], 多种病理妊娠如子痫前期、妊娠肝内胆汁淤积症、妊娠期糖尿病等胎盘组织的超微结构已被观察和检测^[6-8]。研究发现胎盘超微结构的改变可导致不良妊娠结局的发生^[7-10], 胎盘超微结构的研究利于指导临床的诊断和治疗。

妊娠期糖尿病指妊娠期首次发现或者发生的糖代谢异常, 其不良妊娠结局影响因素包括遗传、宫内环境、内分泌以及胎盘转运功能等。既往改善妊娠期糖尿病妊娠结局的研究主要从临床控制血糖角度出发^[11-12], 而近年来鉴于胎盘的重要作用, 研究开始集中于妊娠期糖尿病胎盘超微结构及妊娠结局, 研究发现胎盘超微结构改变可影响胎盘与胎儿间的供血和供氧功能, 导致胎儿生长受限、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息等发生, 是妊娠期糖尿病患者发生不良妊娠结局的重要原因之一^[8, 13]。本研究在此基础上, 通过对正常孕妇、血糖控制满意的妊娠期糖尿病孕妇及血糖控制不满意的妊娠期糖尿病孕妇进行电镜下胎盘超微结构的观察, 并监测相应的血糖水平, 探讨孕期血糖管理对妊娠期糖尿病胎盘超微结构的影响。研究发现血糖控制满意的妊娠期糖尿病孕妇与正常孕妇的胎盘超微结构发生改变者所占比例无明显差别, 而血糖控制不满意的妊娠期糖尿病孕妇胎盘超微结构发生改变者所占比例较高, 与正常孕妇及孕期血糖控制满意的孕妇相比均有差异, 这与既往研究^[2-3]一致。可见高血糖是胎盘超微结构改变的危险因素, 妊娠期糖尿病孕妇血糖控制不理想时, 可出现孕期血糖水平偏高, 胎盘合体滋养细胞受高血糖持续刺激, 当超过细胞的适应能力后, 引起胎盘合体滋养细胞的损伤如微绒毛排列紊乱肿胀、线粒体及内质网肿胀, 导致妊娠期糖尿病孕妇的胎盘超微结构发生改变, 从而影响胎盘功能, 可进一步导致胎儿宫内窘迫等不良妊娠结局。本研究亦从另一个角度证实妊娠期糖尿病孕妇孕期血糖管理的重要性, 孕期严格监控血糖, 可改善妊娠期糖尿病的胎盘超微结构, 利于妊娠结局的改善。

综上所述, 血糖控制满意的妊娠期糖尿病孕妇

与正常孕妇的胎盘超微结构发生改变的概率较小,当孕期血糖控制不佳时胎盘超微结构发生改变的概率明显增大。高血糖是胎盘超微结构改变的危险因素,一旦确诊为妊娠期糖尿病,孕期需加强血糖管理,减少或避免孕妇的胎盘超微结构改变,减少不良妊娠结局的发生。

[参考文献]

- [1] Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14: 569-583.
- [2] 闫洪超,薛加强,董红燕,于红丽,徐浩. 妊娠期糖尿病患者胎盘超微结构的研究[J]. *徐州医学院学报*, 2006, 26: 248-250.
- [3] 申彩霞,刘晓宁. 妊娠糖尿病胎盘绒毛和微绒毛的形态学及超微结构改变[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40: 856-859.
- [4] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 77-79.
- [5] Chou M M, Chen W C, Tseng J J, Chen Y F, Yeh T T, Ho E S. Prenatal detection of bladder wall involvement in invasive placentation with sequential two-dimensional and adjunctive three-dimensional ultrasonography[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2009, 48: 38-45.
- [6] 胡玉芹,何援利,潘石蕾. 早发型重度子痫前期胎盘组织超微结构的体视学研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26: 219-221.
- [7] 肖建平,王海琦,郭红. 妊娠肝内胆汁淤积症胎盘超微结构及 IGF-IR 表达的研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2004, 8: 47-49.
- [8] 申彩霞,靳钰,张战红. 妊娠期糖尿病胎盘微绒毛形态计量学改变与围产儿并发症关系的探讨[J]. *现代妇产科进展*, 2007, 16: 413-416.
- [9] 王志坚,余艳红. 妊娠高血压综合征合并胎儿宫内发育迟缓胎盘病理改变[J]. *实用妇产科杂志*, 2002, 18: 288-289.
- [10] 肖建平,王海琦,徐昌芬,郭红,葛环. 孕鼠肝内胆汁淤积症的胎盘超微结构研究[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2003, 13: 193-195.
- [11] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger B E, Gabbe S G, Persson B, Buchanan T A, Catalano P A, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 676-682.
- [12] 潘燕飞,沈洁. 高血糖对不良妊娠结局的影响[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2012, 32: 173-176.
- [13] 米阳,郭娜,黄谱,苟文丽. 妊娠期糖尿病胎盘超微结构与胎儿生长异常的关系[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2010, 26: 936-939.

[本文编辑] 曾奇峰,孙岩