

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.009

## · 临床研究 ·

## 妊娠期糖尿病对新生儿心脏发育、免疫功能和脐血胆红素的影响\*

赵甜 王娜 罗丹 李颖 王兴燕

(首都医科大学附属北京天坛医院妇产科 北京 100068)

**摘要 目的:**探讨妊娠期糖尿病(GDM)对新生儿心脏发育、免疫功能和脐血胆红素的影响。**方法:**回顾性分析 2019 年 7 月至 2021 年 7 月在我院足月分娩的 80 例 GDM 患者的新生儿(GDM 组)及 40 例健康产妇的新生儿(对照组)的临床资料。比较两组新生儿的一般指标、心脏发育指标、免疫功能指标及脐血胆红素水平的差异。**结果:**GDM 组新生儿出生体质量高于对照组( $P<0.05$ ); 两组身长、性别、胎龄比较无差异( $P>0.05$ )。GDM 组新生儿主动脉/主肺动脉宽度、左心房、左/右心室大小及室间隔厚度较对照组大( $P<0.05$ ); 两组左室短轴短缩率、射血分数比较无差异( $P>0.05$ )。GDM 组新生儿的血清免疫球蛋白(Ig)G、CD3、CD4、CD4/CD8 水平低于对照组, CD8 水平高于对照组( $P<0.05$ ); 两组的血清 IgM 和 IgA 水平相比, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。GDM 组新生儿的脐血胆红素水平为  $(41.25\pm 8.06)\mu\text{mol/L}$ , 高于对照组新生儿的  $(33.36\pm 7.52)\mu\text{mol/L}$ , 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**GDM 对新生儿的心脏发育有不利影响, 可导致心肌肥厚, GDM 新生儿的免疫功能显著降低, GDM 还可导致新生儿脐血胆红素水平升高。

**关键词:**妊娠期糖尿病; 新生儿; 心脏发育; 免疫功能; 脐血胆红素

中图分类号: R714.256 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2022)20-3848-04

## Effects of Gestational Diabetes Mellitus on Neonatal Cardiac Development, Immune Function, and Cord Blood Bilirubin\*

ZHAO Tian, WANG Na, LUO Dan, LI Ying, WANG Xing-yan

(Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100068, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of gestational diabetes mellitus(GDM) on neonatal cardiac development, immune function and cord blood bilirubin. **Methods:** The clinical data of 80 neonates of GDM patients (GDM group) and 40 neonates (control group) of healthy parturients delivered in our hospital from July 2019 to July 2021 were retrospectively analyzed. The differences of general indexes, cardiac development indexes, immune function indexes and umbilical cord blood bilirubin levels between the two groups were compared. **Result:** The birth weight of neonatal in GDM group was higher than that in control group ( $P<0.05$ ). There were no differences in body length, gender and gestational age between the two groups ( $P>0.05$ ). The aorta/main pulmonary artery width, the size of left atrium, left/right ventricle and the ventricular septum thickness in GDM group neonatal were greater than those in control group ( $P<0.05$ ). There were no differences in left ventricular short axis contraction rate and ejection fraction between the two groups ( $P>0.05$ ). The serum immunoglobulin (Ig)G, CD3, CD4 and CD4/CD8 levels in GDM group neonatal were lower than those in control group, and the CD8 level was higher than that in control group ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in serum IgM and IgA levels between the two groups ( $P>0.05$ ). The cord blood bilirubin level in GDM group neonatal was  $(41.25\pm 8.06)\mu\text{mol/L}$ , which was higher than  $(33.36\pm 7.52)\mu\text{mol/L}$  in the control group neonatal, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** GDM has adverse effects on neonatal heart development, which can lead to myocardial hypertrophy, significantly reduce the immune function of GDM neonatal, and increased neonatal cord blood bilirubin level.

**Key words:** Gestational diabetes mellitus; Neonates; Cardiac development; Immune function; Cord blood bilirubin

**Chinese Library Classification(CLC):** R714.256 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2022)20-3848-04

## 前言

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠前糖代谢正常,妊娠后首次发现的糖尿病,因妊娠后母体糖代谢异常引起,易造成孕产

妇感染、羊水过多、高血压等<sup>[1]</sup>。GDM 是影响妊娠结局的常见合并症,患者的血糖控制效果与新生儿预后有关<sup>[2,3]</sup>。GDM 可能使患者的胎盘 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和降钙素原(PCT)水平升高,进而影响新生儿免疫功能<sup>[4]</sup>;既往研究还显

\* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7152051)

作者简介:赵甜(1988-),女,硕士研究生,从事高危妊娠、新生儿脐带血方面的研究,E-mail: zhaotian\_1003@163.com

(收稿日期:2022-04-20 接受日期:2022-05-15)

示患者长期糖代谢异常还可能使新生儿发生先天性心脏病、高胆红素血症、低血钙、红细胞增多症等并发症<sup>[5,6]</sup>。但目前临床上关于 GDM 对新生儿心脏发育、免疫功能、脐血胆红素等的影响,尚未完全明确。本文选取在我院分娩的产妇及新生儿展开回顾性研究,分析 GDM 对新生儿心脏发育、免疫功能和脐血胆红素的影响,以期改善母婴预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 7 月至 2021 年 7 月在我院足月分娩的 80 例 GDM 患者的新生儿(GDM 组)及 40 例健康产妇的新生儿(对照组)的临床资料。纳入标准:① 产妇年龄 22~40 岁;② 孕母单胎自然妊娠,胎龄 37~42 周;③ GDM 孕母与《国际妇产科联盟妊娠期糖尿病实用指南》<sup>[7]</sup> 中的诊断标准符合。排除标准:① 孕母有不良生育史;② 孕母合并其它妊娠并发症或其它基础性疾病;③ 新生儿感染性疾病、严重呼吸系统疾病。

### 1.2 方法

通过查阅医院病历系统收集两组新生儿的相关资料:(1)

一般指标:胎龄、性别、身长、出生体质量等;(2)心脏发育指标:出生后一周内采用飞利浦 EPIQ7c 超声检测仪检测主动脉宽度、主肺动脉宽度、射血分数、左心室、左心房及右心室大小、室间隔厚度和左室短轴缩短率;(3)免疫功能指标:取新生儿外周血标本,采用流式细胞仪(日本 On-chip 分选型)检测 CD3、CD4、CD8 水平,计算 CD4/CD8;常规分离血清,采用免疫浊度分析仪(美国 Backman Immay)检测血清免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)水平;(4)脐血胆红素水平:取新生儿脐带血 3 mL,采用美国 Backman AU2700 全自动生化仪测定胆红素水平。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS25.0 分析数据。以( $\bar{x}\pm s$ )表示计量资料,采用 t 检验;以[n(%)]表示计数资料,采用  $\chi^2$  检验。 $\alpha=0.05$  为检验水准。

## 2 结果

### 2.1 一般指标比较

两组性别、胎龄、身长比较无差异( $P>0.05$ );GDM 组新生儿出生体质量较对照组高( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 一般指标比较

Table 1 Comparison of general indexes

Groups	n	Gender(male/female)	Gestational age(weeks)	Birth weight(g)	Body length(cm)
GDM group	80	42/38	39.06±0.91	3818.05±710.01	51.90±3.32
Control group	40	20/20	39.30±1.23	3356.04±625.12	51.13±3.43
$\chi^2/t$	-	0.947	-1.207	3.491	1.185
<i>P</i>	-	0.347	0.230	0.001	0.239

### 2.2 心脏发育指标比较

GDM 组新生儿主动脉宽度、室间隔厚度、主肺动脉宽度、

左心室、左心房和右心室大小大于对照组( $P<0.05$ );两组左室短轴短缩率和射血分数比较无差异( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 心脏发育指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of cardiac development indexes( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	Aorta width (mm)	Main pulmonary artery width(mm)	Left ventricle (mm)	Left atrium (mm)	Right ventricle(mm)	Ventricular septum thickness(mm)	Ejection fraction(%)	Left ventricular short axis contraction rate (%)
GDM group	80	8.51±1.13	8.90±1.42	18.50±1.81	8.62±0.83	8.80±1.43	3.72±0.51	75.60±5.27	40.81±4.50
Control group	40	7.61±0.83	7.80±1.02	15.71±1.15	7.71±1.22	7.90±0.73	3.12±0.54	75.13±4.65	41.24±4.03
<i>t</i>	-	4.467	4.365	8.883	3.445	3.739	5.957	0.478	-0.510
<i>P</i>	-	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.633	0.611

### 2.3 两组免疫功能指标比较

GDM 组新生儿的血清 IgG、CD3、CD4、CD4/CD8 水平较对照组低,CD8 水平较对照组高( $P<0.05$ );两组的血清 IgM 和 IgA 水平相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

### 2.4 脐血胆红素水平比较

GDM 组和对照组新生儿脐血胆红素水平分别为 (41.25±8.06) $\mu\text{mol/L}$  和 (33.36±7.52) $\mu\text{mol/L}$ ,GDM 组的脐血胆红素水

平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

GDM 是一种对母婴危害较大的妊娠期并发症,有研究显示,GDM 的发病率呈上升趋势,且随着孕周的增加,病情也随之加剧<sup>[8]</sup>。GDM 的病因目前尚未完全明确,一般认为与妊娠期妇女对胰岛素敏感性降低和脂肪细胞因子、胰岛细胞功能缺

表 3 两组免疫功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of immune function indexes between the two groups( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4 /CD8
GDM group	80	8.10±1.06	0.16±0.09	0.30±0.15	55.98±4.01	29.90±3.12	37.04±4.09	0.81±0.34
Control group	40	10.77±2.00	0.19±0.11	0.33±0.12	66.74±5.28	41.39±5.74	30.22±5.63	1.37±0.45
t	-	-9.573	-1.596	-1.100	-12.431	-14.222	7.565	-7.612
P	-	0.000	0.113	0.273	0.000	0.000	0.000	0.000

陷、遗传等因素有关<sup>[19,10]</sup>。因母体影响 GDM 患者分娩的新生儿, 导致其在儿童期可出现肥胖, 且发展成 2 型糖尿病的风险也增加<sup>[11,12]</sup>。越来越多的研究显示, GDM 不仅仅表现为高血糖, 新生儿的心血管系统、中枢神经系统、消化系统等多个系统都可能受到影响<sup>[13-15]</sup>。

胎儿的生长依赖于母亲的营养储备和胎盘对营养物质的传递。GDM 孕妇的高代谢状态可导致新生儿出生体重增加, 糖代谢异常还会影响胎儿心脏发育<sup>[16,17]</sup>。在本研究中, GDM 组新生儿的出生体质量、室间隔厚度、主动脉宽度、主肺动脉宽度、左/右心室、左心房大小等指标均大于健康产妇分娩的新生儿。有研究者在 GDM 胎鼠实验中发现, 与正常胎鼠比较, 妊娠晚期糖尿病小鼠心肌细胞数较高, 这可能造成 GDM 新生儿心肌肥厚<sup>[18]</sup>。亦有报道表明, 胎盘正常发育易受产妇高血糖状态影响, 导致新生儿心肌缺血性损害, 同时释放肌钙蛋白, 导致室间隔肥厚<sup>[19,20]</sup>。胰岛素、糖化血红蛋白、糖化白蛋白等因素都会影响血糖调节<sup>[21]</sup>, 因此, 由于糖代谢异常进而影响心脏发育的因素及发生机制还有待进一步研究。

新生儿无记忆性免疫 T 淋巴细胞, 存在较少的自然杀伤(NK)细胞, 血清 IgG 应高表达<sup>[22]</sup>, 本研究显示, GDM 组新生儿的 IgG 水平明显低于健康新生儿, 提示 GDM 组新生儿免疫功能降低。分析其原因为 GDM 是一种炎症反应, 可对产妇体内 IgG 生成产生抑制, 进而使得新生儿体内 IgG 水平降低<sup>[23,24]</sup>。本研究中两组血清 IgM、IgA 水平比较无差异, 原因可能是 IgM、IgA 无法穿透胎盘屏障。T 细胞亚群在维持机体的正常免疫功能过程中发挥关键作用, 成熟的 T 细胞表达 CD3、CD4 或 CD8 单阳性<sup>[25,26]</sup>。CD8 是抑制性 T 细胞, 具有调控 CD3、CD4 功能, 适当的 CD4 /CD8 比例是调节免疫的关键<sup>[27]</sup>。在本研究中, GDM 组新生儿的 CD3、CD4、CD4 /CD8 水平均明显低于对照组, CD8 水平则明显高于对照组, 提示 GDM 可影响新生儿外周血 T 细胞亚群, 影响其免疫功能。国外学者的研究表明, 新生儿的外周血 CD3、CD4、CD4 /CD8 水平与 GDM 患者血糖控制呈正相关, 较差血糖控制者, 新生儿免疫功能较低, 与本文结果一致<sup>[28]</sup>。

本研究还显示, GDM 组新生儿的脐血胆红素水平明显高于对照组, 其原因可能为: GDM 患者胰腺分泌的胰岛素增加量有限, 难以抵消妊娠导致的胰岛素抵抗, 血糖升高<sup>[29,30]</sup>。GDM 孕妇的胰岛素无法通过胎盘, 但血糖可通过, 诱发胎儿高胰岛素血症; 进而使得胎儿的氧亲和力下降, 组织慢性缺氧, 进一步降低肝脏摄取和结合胆红素的能力, 因而胆红素值升高<sup>[31,32]</sup>。胆红素水平的升高还可能引发高胆红素血症, 严重者可引起黄疸, 因此 GDM 产妇的新生儿黄疸发生风险也更高。

综上所述, GDM 对新生儿的心脏发育有不利影响, 可导致心肌肥厚, GDM 新生儿的免疫功能显著降低, GDM 还可导致新生儿脐血胆红素水平升高。临床上应有效控制 GDM 产妇的血糖水平, 改善孕产妇和新生儿的妊娠结局。

参 考 文 献(References)

- [1] Shi P, Liu A, Yin X. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1): 508
- [2] Park EHG, O'Brien F, Seabrook F, et al. Safe threshold of capillary blood glucose for predicting early future neonatal hypoglycemia in babies born to mothers with gestational diabetes mellitus, an observational, retrospective cohort study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1): 499
- [3] 刘贵, 唐乾坤, 郑敬蕾. 妊娠期糖尿病患者血糖控制水平与妊娠结局、新生儿血糖[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(10): 2166-2169
- [4] 龙海燕, 黄鹤. 妊娠期糖尿病孕妇并发妊娠期高血压疾病的血清 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、HCY 及血脂代谢分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(4): 730-731
- [5] Liang X, Zheng W, Liu C, et al. Clinical characteristics, gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with a history of gestational diabetes mellitus [J]. Diabetol Metab Syndr, 2021, 13(1): 73
- [6] Homayouni A, Bagheri N, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, et al. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Probiotics: Mechanism of Action: A Review [J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(6): 538-545
- [7] 李捷, 王晨, 杨慧霞. 《国际妇产科联盟妊娠期糖尿病实用指南》摘译(二): 妊娠合并糖尿病的诊断[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(5): 363-363, 376
- [8] 董佳, 杨鑫. 妊娠糖尿病对新生儿免疫功能的影响及预测新生儿感染性疾病的价值研究[J]. 中国性科学, 2021, 30(4): 99-102
- [9] Ruszała M, Niebrzydowska M, Pilszyk A, et al. Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11578
- [10] 李彦荣, 侯爱琴, 樊阳阳, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 PGRN、FGF21、Vaspin 水平与糖脂代谢及胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(8): 1580-1583, 1554
- [11] Karcaaltincaba D, Calis P, Ocal N, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus evaluated by universal screening with a 75 g, 2 hour oral glucose tolerance test and IADPSG criteria [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2017, 138(2): 148-151
- [12] Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive

- protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(16): 1957-1962
- [13] Hassiakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, et al. Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model [J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(1): 35-41
- [14] Bolat SE, Ozdemirci S, Kasapoglu T, et al. The effect of serum and follicular fluid anti-Mullerian hormone level on the number of oocytes retrieved and rate of fertilization and clinical pregnancy [J]. *North Clin Istanb*, 2016, 3(2): 90-96
- [15] 李江华, 马征戈, 周伟娜, 等. 孕晚期胎儿心脏室壁厚度与妊娠期糖尿病孕妇 HbA1c 水平控制状态的关系 [J]. *分子影像学杂志*, 2020, 43(4): 735-739
- [16] 张萍, 牟春笋, 赵可辉. 妊娠期糖代谢异常对新生儿心脏结构及功能的影响 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2010, 18(12): 945-947
- [17] Johns EC, Denison FC, Norman JE, et al. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(11): 743-754
- [18] Dowling D, Corrigan N, Horgan S, et al. Cardiomyopathy in Offspring of Pregestational Diabetic Mouse Pregnancy [J]. *J Diabetes Res*, 2014, 14(1): 624939
- [19] 邢继伟, 张巍, 焦颖. 妊娠期糖尿病对新生儿心脏发育的影响 [J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2019, 34(6): 413-417
- [20] Najafi F, Hasani J, Izadi N, et al. The effect of prepregnancy body mass index on the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2019, 20(3): 472-486
- [21] 裴蕾. 孕妇妊娠期糖尿病对新生儿心脏的影响 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2013, 21(10): 73, 48
- [22] Yamamoto S, Kagawa K, Hori N, et al. Preliminary validation of an exercise program suitable for pregnant women with abnormal glucose metabolism: inhibitory effects of Tai Chi Yuttari-exercise on plasma glucose elevation [J]. *J Phys Ther Sci*, 2016, 28(12): 3411-3415
- [23] McElwain CJ, McCarthy FP, McCarthy CM. Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Immune Dysregulation: What We Know So Far [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4261
- [24] Ortega-Senovilla H, Schaefer-Graf U, Herrera E. Pregnant women with gestational diabetes and with well controlled glucose levels have decreased concentrations of individual fatty acids in maternal and cord serum [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(4): 864-874
- [25] Schober L, Radnai D, Spratte J, et al. The role of regulatory T cell (Treg) subsets in gestational diabetes mellitus [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 177(1): 76-85
- [26] Sheu A, Chan Y, Ferguson A, et al. A proinflammatory CD4<sup>+</sup> T cell phenotype in gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(7): 1633-1643
- [27] 陈悦群, 费华丽, 夏建妹. 妊娠期糖尿病患者肠道菌群变化特征及与炎症因子、T 淋巴细胞亚群关系和对妊娠结局影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(7): 1369-1373
- [28] Nguyen-Thi-Dieu T, Le-Thi-Thu H, Duong-Quy S. The profile of leucocytes, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> T cells, and cytokine concentrations in peripheral blood of children with acute asthma exacerbation [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(6): 1658-1669
- [29] Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, et al. Predictive value of antimullerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(6): 1249-1253
- [30] Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, et al. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5003
- [31] 唐文燕, 徐丽, 罗勤, 等. 妊娠期糖尿病对新生儿高胆红素血症影响的临床研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(30): 4972-4973
- [32] 董丽, 杨丽霞, 郭海霞, 等. 孕期血清胆红素水平与妊娠期糖尿病的相关性研究 [J]. *中国医刊*, 2017, 52(5): 90-93