

## 妊娠期糖尿病患者血清及其新生儿脐血中脂肪因子水平与相关因素分析

翟笑<sup>1</sup>, 周晶<sup>1</sup>, 邓明群<sup>1</sup>, 周丽媛<sup>1</sup>, 丁露<sup>1</sup>, 肖诚<sup>1</sup>, 刘俊涛<sup>2</sup>,  
宋英娜<sup>2</sup>, 马良坤<sup>2</sup>, 于森<sup>1</sup>, 张茜<sup>1</sup>, 刘洁颖<sup>1</sup>, 肖新华<sup>1</sup>

(1. 中国医学科学院/北京协和医学院/北京协和医院内分泌科/国家卫生健康委员会内分泌重点实验室/中国医学科学院糖尿病研究中心, 北京 100730; 2. 中国医学科学院/北京协和医学院/北京协和医院妇产科, 北京 100730)

**【摘要】目的:**探讨妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)患者糖脂代谢状态与母婴体内脂肪因子[成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)、瘦素和脂联素]水平的关系,以及孕妇血清中的脂肪因子水平与新生儿体内脂肪因子水平的关系。**方法:**纳入2017年9月至2018年9月在北京协和医院进行定期产检检查并最终分娩的孕妇,按照GDM诊断标准分为血糖正常组( $n=39$ )和GDM组( $n=44$ )。收集一般资料,并采集孕妇足月外周血清及其新生儿脐血清标本。测定2组孕妇生化指标,以及母婴血清中脂肪因子水平。**结果:**①GDM组孕妇血清中 FGF21 水平明显高于血糖正常组[386.24 (256.13, 577.26) vs. 239.71 (148.10, 378.48) pg/mL ( $P=0.005$ )], GDM组新生儿脐带血中 FGF21 水平高于血糖正常组[74.78 (63.78, 106.11) vs. 52.74 (49.66, 65.16) pg/mL ( $P=0.160$ )],但差异无统计学意义;GDM组孕妇血清中瘦素水平明显高于血糖正常组[462.19 (268.06~883.48) vs. 292.55 (143.97~595.95) pg/mL ( $P=0.044$ )];脂联素在孕妇血清和脐带血中差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。②新生儿脐血清中 FGF21 水平与孕妇血清 FGF21 水平( $r=0.350, P=0.043$ )、孕妇胆固醇( $r=0.324, P=0.02$ )和孕妇脂蛋白 $\alpha$ ( $r=0.377, P=0.007$ )呈正相关,与孕妇 HOMA-IR( $r=0.319, P=0.024$ )和瘦素水平( $r=0.473, P=0.002$ )呈正相关。**结论:**GDM患者血清 FGF21 和瘦素水平可能出现升高,并且可以明显影响新生儿脐血中 FGF21 水平,而新生儿脐血中 FGF21 水平与孕妇糖脂代谢异常相关。

**【关键词】**妊娠糖尿病;宫内发育环境;脂肪因子;血清成纤维细胞生长因子 21

**【中图分类号】**R587

**【文献标志码】**A

## Levels of adipokines in serum of patients with gestational diabetes mellitus and umbilical cord blood of their neonates and related factors

Zhai Xiao<sup>1</sup>, Zhou Jing<sup>1</sup>, Deng Mingqun<sup>1</sup>, Zhou Liyuan<sup>1</sup>, Ding Lu<sup>1</sup>, Xiao Cheng<sup>1</sup>, Liu Juntao<sup>2</sup>, Song Yingna<sup>2</sup>,  
Ma Liangkun<sup>2</sup>, Yu Miao<sup>1</sup>, Zhang Qian<sup>1</sup>, Liu Jieying<sup>1</sup>, Xiao Xinhua<sup>1</sup>

(1. Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Diabetes Research Center of Chinese Academy of Medical Sciences, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences)

**【Abstract】Objective:** To investigate the association between the status of glucose and lipid metabolism in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and the levels of adipokines (fibroblast growth factor 21 [FGF21], leptin, and adiponectin) in mothers and their neonates, as well as the correlation between the levels of adipokines in serum of mothers and the levels of adipokines in their neonates.

**Methods:** Pregnant women who underwent regular prenatal examinations and finally gave birth in Peking Union Medical College Hospital from September 2017 to September 2018 were enrolled, and according to the diagnostic criteria for GDM, they were divided into normal blood glucose group with 39 women and GDM group with 44 women. General data were collected, and peripheral serum samples were collected from the pregnant women giving birth to full-term neonates, while serum samples of umbilical cord blood were collected from their neonates. Biochemical parameters were measured for the pregnant women in each group, as well as the serum levels of adipokines in both the mothers and the neonates. **Results:** Compared with the normal blood glucose group, the GDM group had a significantly higher serum level of FGF21 [386.24 (256.13–577.26) pg/mL vs. 239.71 (148.10–378.48) pg/mL,  $P=0.005$ ] and a higher level of FGF21 in umbilical cord blood of neonates [74.78 (63.78–106.11) pg/mL vs. 52.74 (49.66–65.16) pg/mL,  $P=0.160$ ]. Compared with the normal blood glucose group, the GDM group had a significantly higher serum level of leptin in the pregnant women [462.19 (268.06–883.48) vs. 292.55 (143.97–595.95) pg/mL,  $P=0.044$ ]. Adiponectin levels in maternal serum and umbilical cord blood were not significantly different ( $P>0.05$ ).

**作者介绍:** 翟笑, Email: zhaixiao1990@126.com,

研究方向: 主要从事内分泌及代谢病。

**通信作者:** 肖新华, Email: xiaoxh2014@vip.163.com。

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(编号: 82470873)。

**优先出版:** <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251124.1557.004>

(2025-11-25)

higher serum level of FGF21 [386.24 (256.13–577.26) pg/mL vs. 239.71 (148.10–378.48) pg/mL,  $P=0.005$ ] and a higher level of FGF21 in umbilical cord blood of neonates [74.78 (63.78–106.11) pg/mL vs. 52.74 (49.66–65.16) pg/mL,  $P=0.160$ ]. Compared with the normal blood glucose group, the GDM group had a significantly higher serum level of leptin in the pregnant women [462.19 (268.06–883.48) vs. 292.55 (143.97–595.95) pg/mL,  $P=0.044$ ].

(268.06–883.48) pg/mL vs. 292.55(143.97–595.95) pg/mL,  $P=0.044$ ], and there was no significant difference in the level of adiponectin in the serum of the mothers and the umbilical cord blood of the neonates between the two groups ( $P>0.05$ ). The serum level of FGF21 in neonatal umbilical cord blood was positively correlated with the serum level of FGF21 in pregnant women ( $r=0.350$ ,  $P=0.043$ ) and the levels of cholesterol ( $r=0.324$ ,  $P=0.02$ ), lipoprotein  $\alpha$  ( $r=0.377$ ,  $P=0.007$ ), HOMA-IR ( $r=0.319$ ,  $P=0.024$ ), and leptin ( $r=0.473$ ,  $P=0.002$ ) in the mothers. **Conclusion:** There might be increases in the serum levels of FGF21 and leptin in GDM patients, which may significantly affect the level of FGF21 in neonatal umbilical cord blood, and the level of FGF21 in neonatal umbilical cord blood is also associated with abnormal glucose and lipid metabolism in mothers.

**[Key words]** gestational diabetes mellitus; intrauterine developmental environment; adipokine; serum fibroblast growth factor 21

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是一种常见的妊娠期慢性疾病, 在孕妇中呈现 1%~14% 的高发病率<sup>[1]</sup>。虽然 GDM 孕妇在分娩后血糖会恢复正常, 但是仍然有 20% 的 GDM 孕妇在产后 6~12 周内出现空腹血糖受损或者糖耐量受损, GDM 孕妇未来发展为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的风险明显增加, 较正常孕妇升高 7.4 倍<sup>[2]</sup>。此外, GDM 会影响子代的近远期健康, 母体高血糖环境与子代代谢性疾病 (如肥胖、胰岛素抵抗、T2DM 及心血管疾病) 的发生密切相关<sup>[3-5]</sup>。孕妇 GDM 病史是子代代谢异常的高危因素, 其作用独立于遗传背景和生活方式<sup>[5]</sup>。然而 GDM 子代易感 T2DM 的具体分子作用机制仍然不明确。

近年来, 脂肪组织被重新定义为具有内分泌功能的重要器官, 其分泌的脂肪因子 [如成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21)、瘦素、脂联素等] 广泛参与糖脂代谢调控。其中, 血清 FGF21 作为调控糖脂代谢的重要细胞因子<sup>[6]</sup>, 广泛表达于肝脏、胰腺、肌肉、脂肪和胎盘组织<sup>[6-7]</sup>。研究发现, 血液中 FGF21 可以抑制胰高血糖素的分泌<sup>[8]</sup>, 也可以通过增加脂肪细胞胰岛素依赖的血糖摄取, 来降低血液中的葡萄糖含量<sup>[9]</sup>。然而, GDM 患者及其子代体内 FGF21 等脂肪因子水平的动态变化及其与胰岛素抵抗的关系仍需深入探索。因此本研究通过测定 GDM 孕妇血清及其新生儿脐血血清中脂肪因子水平, 研究 GDM 患者糖脂代谢状态与母体内脂肪因子水平的关系、孕妇血清中的脂肪因子水平与新生儿体内脂肪因子水平的关系, 为 GDM 胰岛素抵抗及其对子代糖脂代谢影响的可能分子机制提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象与分组

本研究纳入 2017 年 9 月 1 日至 2018 年 9 月 1 日在北京协和医院进行定期产检检查并最终分娩的孕妇, 纳入标准: ①单胎活产; ②足月妊娠 (孕 37~42 周); ③按照 GDM 诊断标

准分为血糖正常组 ( $n=39$ ) 和 GDM 组 ( $n=44$ )。排除标准: ①年龄 <18 岁或 >45 岁; ②多胎妊娠; ③明确诊断的妊娠前糖尿病; ④合并甲状腺功能亢进、库欣综合征、胰腺炎等影响血糖水平的疾病; ⑤合并其他妊娠疾病如妊娠期高血压、子痫等疾病; ⑥有吸烟、酗酒、麻毒药品使用史。2 组研究对象年龄、孕周、血压进行匹配。其中 GDM 诊断标准为, 孕 24~28 周时根据 75 g 口服葡萄糖耐量实验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 诊断为 GDM 患者 (3 项中任何 1 项符合即可诊断, 空腹血糖 5.1~6.9 mmol/L, OGTT 1 h 血糖  $\geq 10.0$  mmol/L, OGTT 2 h 血糖 8.5~11.0 mmol/L)。本研究方案通过北京协和医院伦理委员会审查 (审批编号: ZS-1484)。

### 1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 对纳入孕妇进行基本资料收集, 包括年龄、身高、孕次、产次、孕前体质量、血压、自身出生体质量, 糖尿病家族史、孕中期糖筛结果、孕期用药史、孕期糖尿病治疗方式等, 计算孕前体质指数 (body mass index, BMI) = 体质量 (kg) / 身高<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)、孕期增加 BMI = 现在 BMI - 孕前 BMI; 分娩时记录分娩相关基本信息, 包括记录分娩方式、产程情况、胎盘重量、新生儿血糖情况等; 记录新生儿基本信息: 测定并记录胎儿身长、体质量、新生儿 Apgar 评分、是否入住 NICU、住院时间是否延长等。大于胎龄儿和小于胎龄儿判断依据参考<sup>[10]</sup>, 根据新生儿性别和孕周分别筛选出生体质量 >90 百分位和 <10 百分位的胎儿例数。

1.2.2 样本收集 采集足月孕妇禁食 12 h 后采血, 脐带血留取需待胎儿脐带结扎、胎盘娩出后, 用注射器抽取胎盘上脐动脉血。采集血样装入含有促凝剂的采血管中, 在 4 °C, 3 000 r/min 离心力的作用下低温离心, 吸取上清至干净的 EP 管中, 保存在 -80 °C 冰箱中待检。

1.2.3 传统生化指标的测定 采用全自动生化采用 AU5800 全自动生化分析仪 (美国, 贝克曼库尔特公司) 对血糖、血脂等生化指标进行检测; HbA1c 采用日本 TOSOH HLC-723 G8 型全自动糖化血红蛋白分析仪及其原装配套试剂进行检测。计算稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) = 空腹胰岛素 (mU/L)  $\times$  空腹血糖 (mmol/L) / 22.5; 胰岛  $\beta$  细胞功能指数 (homeostasis model assessment- $\beta$  cell function index, HOMA- $\beta$ ) = 20  $\times$  空腹胰岛素 (mU/L) / [空腹血糖 (mmol/L) - 3.5]。

1.2.4 FGF21 的测定 采用酶联免疫吸附法 [(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), RayBiotech 公司] 检测血清 FGF21 水平。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 进行统计分析。应用 Shapiro-Wilk ( $W$  检验) 检验对各变量进行正态性检验, Levene's 检验各变量的方差齐性, 正态分布方差齐的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 偏态分布的计量资料以中位数 (四分位距) [ $M_d(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以例数 (%) 表示, 2 组间比较应用卡方检验。FGF21 水平采用 Spearman 相关分析评价血清 FGF21 与各指标的相关性。采用 logistic 回归分析和受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 FGF21 在 GDM 患者早期诊断中的应用价值。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 2 组间临床资料及生化指标的比较

GDM 和血糖正常孕妇 2 组间, 年龄、生产孕周、平均动脉压差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 而 GDM 组孕前 BMI 明显高于血糖正常组 [(21.2  $\pm$  1.5)  $\text{kg}/\text{m}^2$  vs. (20.3  $\pm$  1.8)  $\text{kg}/\text{m}^2$ ;  $t=2.388, P=0.020$ ], 但是其体质量增长明显低于血糖正常组 [(12.6  $\pm$  4.2)  $\text{kg}$  vs. (15.3  $\pm$  3.4)  $\text{kg}$ ;  $t=-2.873, P=0.005$ ]。孕妇足月外周血中糖脂代谢指标比较, GDM 组糖化血红蛋白 [(5.4  $\pm$  0.4) vs. (5.1  $\pm$  0.3)%;  $t=3.937, P<0.001$ ]、空腹血糖 [(4.5  $\pm$  0.7)  $\text{mmol}/\text{L}$  vs. (4.1  $\pm$  0.4)  $\text{mmol}/\text{L}$ ;  $t=65.099, P=$

0.013]、糖化白蛋白 [12.9 (11.8, 13.8)% vs. 12.1 (11.2, 12.7)%;  $Z=-2.772, P=0.006$ ] 均明显高于血糖正常组, 其他糖脂代谢相关指标差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。新生儿临床结局, 包括顺产率、出生体质量、大于胎龄儿、小于胎龄儿差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 但是 GDM 组新生儿出生体质量 [(3 334.6  $\pm$  394.0)  $\text{g}$  vs. (3 220.3  $\pm$  356.9)  $\text{g}$ ;  $t=1.288, P=0.202$ ]、大于胎龄儿比例 (4.5% vs. 2.6%;  $\chi^2=0.233, P=0.629$ ) 和小于胎龄儿 (11.4% vs. 7.7%;  $\chi^2=0.320, P=0.572$ ) 比例均大于血糖正常组, 见表 1。

### 2.2 2 组间血清脂肪因子水平的比较

GDM 组孕妇足月外周血清中 FGF21 水平明显高于血糖正常组 [386.24 (256.13, 577.26)  $\text{pg}/\text{mL}$  vs. 239.71 (148.10, 378.48)  $\text{pg}/\text{mL}$ ;  $Z=-2.812, P=0.005$ ]。GDM 组新生儿脐带血中 FGF21 水平也同样高于血糖正常组 [74.78 (63.78, 106.11)  $\text{pg}/\text{mL}$  vs. 52.74 (49.66, 65.16)  $\text{pg}/\text{mL}$ ;  $Z=-4.427, P=0.160$ ], 但差异无统计学意义。GDM 组孕妇足月外周血清中瘦素水平明显高于血糖正常组 [462.19 (268.06, 883.48)  $\text{pg}/\text{mL}$  vs. 292.55 (143.97, 595.95)  $\text{pg}/\text{mL}$ ;  $Z=-2.014, P=0.044$ ]。GDM 组新生儿脐带血中瘦素水平也同样高于血糖正常组 [80.85 (32.95, 157.51)  $\text{pg}/\text{mL}$  vs. 49.45 (33.65, 121.26)  $\text{pg}/\text{mL}$ ;  $Z=-1.234, P=0.217$ ], 但差异无统计学意义。脂联素在孕妇血清和脐带血中差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。孕妇血清瘦素与脂联素比值在 GDM 组中明显升高 [0.122 (0.043, 0.179) vs. 0.042 (0.015, 0.127);  $Z=-2.037, P=0.042$ ], 见表 2。

表 1 GDM 与血糖正常组孕妇一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75}); n, \%$ ]

指标	血糖正常组 ( $n=39$ )	GDM 组 ( $n=44$ )	$t/Z/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄 (岁)	32.7 $\pm$ 6.2	32.9 $\pm$ 5.1	0.177	0.860
孕周 (周)	39.3 $\pm$ 1.1	39.2 $\pm$ 0.8	-0.704	0.484
孕前 BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	20.3 $\pm$ 1.8	21.2 $\pm$ 1.5	2.388	0.020
孕期增长体质量 (kg)	15.3 $\pm$ 3.4	12.6 $\pm$ 4.2	-2.873	0.005
平均动脉压 (mmHg)	88.5 $\pm$ 9.5	87.9 $\pm$ 9.2	-0.290	0.773
糖化血红蛋白 (%)	5.1 $\pm$ 0.3	5.4 $\pm$ 0.4	3.937	<0.001
同型半胱氨酸 ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	8.2 (7.6, 9.7)	9.4 (7.7, 10.7)	-1.570 <sup>a</sup>	0.116
空腹血糖 (mmol/L)	4.1 $\pm$ 0.4	4.5 $\pm$ 0.7	65.099	0.013
糖化白蛋白 (%)	12.1 (11.2, 12.7)	12.9 (11.8, 13.8)	-2.772 <sup>a</sup>	0.006
胆固醇 (mmol/L)	6.3 $\pm$ 1.4	6.3 $\pm$ 1.7	77.807	0.968
甘油三酯 (mmol/L)	3.5 $\pm$ 2.6	3.3 $\pm$ 1.3	79.000	0.655
HDL-C (mmol/L)	1.7 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.4	0.155	0.877
LDL-C (mmol/L)	3.3 $\pm$ 0.9	3.5 $\pm$ 1.1	1.036	0.303
脂蛋白 $\alpha$ (mg/L)	76.0 (44.0, 145.0)	82.0 (33.5, 196.5)	-0.481 <sup>a</sup>	0.630
超敏 C 反应蛋白 (mg/L)	2.8 (1.4, 6.4)	2.9 (1.4, 4.1)	-0.085 <sup>a</sup>	0.932
游离脂肪酸 ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	606.0 (357.0, 606.0)	545.0 (455.0, 710.5)	-0.236 <sup>a</sup>	0.813
C 肽 (ng/mL)	1.6 (1.3, 2.0)	1.7 (1.4, 2.4)	-1.078 <sup>a</sup>	0.281
胰岛素 ( $\mu\text{IU}/\text{mL}$ )	8.8 (6.2, 12.0)	9.1 (6.7, 13.4)	-0.751 <sup>a</sup>	0.453
HOMA-IR	1.5 (1.1, 2.2)	1.8 (1.3, 2.8)	-1.011 <sup>a</sup>	0.312
HOMA- $\beta$	244.5 (155.5, 410.0)	225.0 (132.5, 358.9)	-0.603 <sup>a</sup>	0.546
糖尿病家族史 (%)	39 (38.5)	22 (50.0)	1.114 <sup>b</sup>	0.291
头胎率 (%)	16 (41.0)	20 (45.5)	0.165 <sup>b</sup>	0.684
顺产率 (%)	14 (35.9)	25 (56.8)	3.633 <sup>b</sup>	0.057
新生儿出生体质量 (g)	3 220.3 $\pm$ 356.9	3 334.6 $\pm$ 394.0	1.288	0.202
大于胎龄儿 (%)	1 (2.6)	2 (4.5)	0.233 <sup>b</sup>	0.629
小于胎龄儿 (%)	3 (7.7)	5 (11.4)	0.320 <sup>b</sup>	0.572

注: HDL-C, high density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, low density lipoprotein, 低密度脂蛋白胆固醇; a,  $Z$  值; b,  $\chi^2$  值

表2 2组间母婴血清中FGF21、瘦素和脂联素的水平比较[M<sub>d</sub>(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]

指标	血糖正常组	GDM组	Z值	P值
孕妇FGF21	239.71(148.10,378.48)	386.24(256.13,577.26)	-2.812	0.005
脐血FGF21	52.74(49.66,65.16)	74.78(63.78,106.11)	-4.427	0.160
孕妇瘦素	292.55(143.97,595.95)	462.19(268.06,883.48)	-2.014	0.044
脐带瘦素	49.45(33.65,121.26)	80.85(32.95,157.51)	-1.234	0.217
孕妇脂联素	4 721.56(3 264.33,8 084.74)	4 546.25(2 903.67,7 128.68)	-0.669	0.504
脐带脂联素	23 133.86(18 122.08,33 826.14)	29 539.51(24 552.53,35 669.07)	-1.771	0.076
孕妇瘦素/脂联素	0.042(0.015,0.127)	0.122(0.043,0.179)	-2.037	0.042
婴儿瘦素/脂联素	0.003(0.001,0.004)	0.002(0.001,0.007)	-0.441	0.681

2.3 母婴间血清脂肪因子的相关性分析

Spearman 相关分析显示,孕妇外周血清 FGF21 水平与新生儿脐血血清中 FGF21 水平呈正相关( $r=0.350, P=0.043$ ),见图1。孕妇外周血清瘦素水平与新生儿脐血血清中瘦素水平无相关性( $P>0.05$ )。

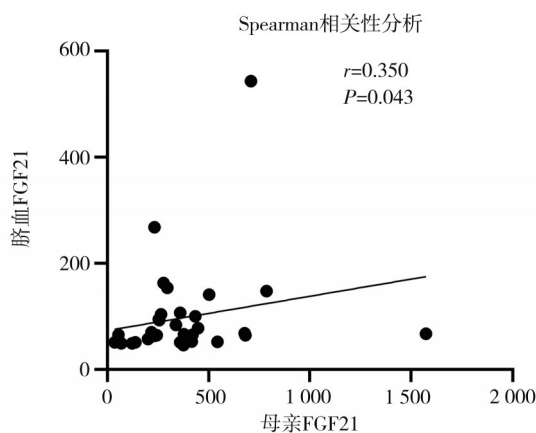


图1 孕妇足月外周血中 FGF21 水平与子代脐血中 FGF21 水平相关性分析

2.4 血清 FGF21 与糖脂代谢和其他指标的相关分析

Spearman 相关分析显示,孕妇外周血清 FGF21 水平与孕前 BMI、孕期增长体质量以及血糖血脂指标和新生儿出生体质量均无相关性。脐血血清中 FGF21 水平与孕妇血清中胆固醇( $r=0.324, P=0.02$ )和脂蛋白  $\alpha$  水平( $r=0.377, P=0.007$ )呈现正相关,与孕妇 HOMA-IR 呈正相关( $r=0.319, P=0.024$ ),与孕妇血清瘦素水平呈现正相关( $r=0.473, P=0.002$ ),而与孕前 BMI、孕期增长体质量和新生儿出生体质量均无相关性,见表3。

2.5 孕妇血清 FGF21 水平对发生 GDM 的诊断效能

为评估孕妇血清 FGF21 水平是否可以增加 GDM 诊断效能,进行了 ROC 曲线绘制及分析。单一空腹血糖 ROC 下面积(95%CI)为 0.648(0.527~0.768)最佳阈值为 4.75 mmol/L,糖化血红蛋白 ROC 下面积(95%CI)为 0.786(0.664~0.908)最佳阈值为 5.55,糖化白蛋白 ROC 下面积(95%CI)为 0.680(0.562~0.799)最佳阈值为 13.25,而 FGF21 结合三者后 ROC 下面积(95%CI)为 0.824(0.706~0.942),见图2。

表3 FGF21 在母婴血清中与其他变量 Spearman 相关性分析

指标	孕妇FGF21		脐血FGF21	
	r值	P值	r值	P值
孕前 BMI(kg/m <sup>2</sup> )	0.270	0.073	-0.099	0.513
孕期增长体质量(kg)	-0.161	0.303	-0.049	0.747
糖化血红蛋白(%)	0.101	0.576	-0.207	0.256
同型半胱氨酸( $\mu$ mol/L)	-0.099	0.492	-0.112	0.434
空腹血糖(mmol/L)	-0.025	0.861	0.216	0.132
糖化白蛋白(%)	-0.048	0.745	-0.042	0.772
胆固醇(mmol/L)	-0.020	0.892	0.324	0.020
甘油三酯(mmol/L)	0.183	0.204	0.180	0.205
HDL-C(mmol/L)	0.048	0.743	0.189	0.183
LDL-C(mmol/L)	-0.036	0.805	0.240	0.090
脂蛋白 $\alpha$ (mg/L)	0.043	0.771	0.377	0.007
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	0.114	0.429	0.049	0.733
游离脂肪酸( $\mu$ mol/L)	0.109	0.450	-0.108	0.450
C 肽(ng/mL)	-0.180	0.904	-0.040	0.778
胰岛素( $\mu$ IU/mL)	-0.143	0.327	0.227	0.109
HOMA-IR	-0.120	0.410	0.319	0.024
HOMA- $\beta$	0.042	0.779	-0.032	0.830
新生儿出生体质量(g)	0.050	0.745	0.133	0.364
孕妇瘦素	0.035	0.840	0.473	0.002
孕妇脂联素	0.031	0.841	-0.055	0.709

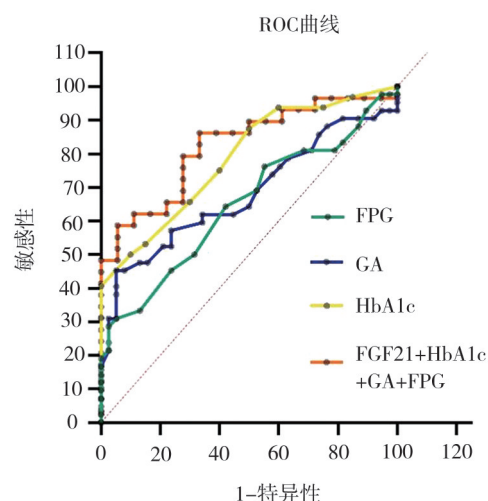


图2 孕妇足月外周血中相关指标诊断 GDM 的 ROC 曲线

### 3 讨论

GDM 是最常见的妊娠并发症之一,流行病学数据显示,过去 10~20 年,GDM 的患病率在包括发展中国家在内的许多地区上升了 30% 以上<sup>[11-12]</sup>,形成了一种新兴的全球流行病。此外,GDM 对母子两代影响深远,探索 GDM 病因及其对子代分子机制的影响显得十分重要。超重和肥胖是 GDM 的重要危险因素,并且影响胰岛素敏感性的脂肪因子在 GDM 发病中起到重要作用<sup>[13-14]</sup>。本研究提示 GDM 组除了空腹血糖、糖化白蛋白、糖化血红蛋白明显高于血糖正常组外,孕前 BMI 也明显高于正常对照。同时有研究发现,妊娠期体质量增加与妊娠并发症、孕妇产后体质量保持和后代肥胖的风险有关<sup>[15]</sup>。本研究中较严格生活方式控制下,GDM 孕期体质量增长明显低于血糖正常组。虽然差异无统计学意义,GDM 新生儿出生体质量均值仍然高于正常对照,且新生儿中体质量大于胎龄儿和小于胎龄儿的比例也高于正常对照。说明控制体质量增长可以改善一部分新生儿临床结局,但是新生儿仍然存在脂代谢异常风险。

FGF21 是成纤维细胞生长因子家族的一个成员,主要由肝脏和脂肪组织产生,分别由 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  调控其表达,可不依赖于胰岛素而起到降低血糖的作用<sup>[16]</sup>。我国人群研究提示,血清 FGF21 水平在 GDM 会呈现明显上升<sup>[17]</sup>,且随着胰岛素抵抗加重,FGF21 水平会进一步上升<sup>[18]</sup>。与既往研究结果一致,本研究也同样发现 GDM 组中足月孕妇外周血中 FGF21 水平高于正常对照组。此外,其他临床研究也发现在糖耐量受损、T2DM 患者和 GDM 患者体内出现血液中 FGF21 上升的现象<sup>[19-20]</sup>,目前认为可能的解释是类似于胰岛素和瘦素抵抗的机制,由于长期处于高糖状态,这些人群中出现了 FGF21 抵抗。本研究结果还表明,GDM 孕妇血清中瘦素水平明显升高,脂联素水平降低,这也与既往研究结果一致<sup>[21]</sup>。本研究还聚焦在新生儿脐血中 FGF21 是否受到孕妇外周血中浓度的影响,研究发现 GDM 组新生儿脐血中 FGF21 水平也同样均高于血糖正常组,

将孕妇外周血和新生儿脐血中的 FGF21 进行相关性分析,发现两者呈现正相关。因此结果提示,GDM 患者血清 FGF21 水平可能出现升高,且孕妇体内 FGF21 水平可以影响新生儿脐血中 FGF21 水平。

已有研究指出,血液循环中影响胰岛素敏感性的脂肪因子参与 GDM 的发病过程,并且部分脂肪因子的改变与孕妇胰岛  $\beta$  细胞功能存在密切联系<sup>[7]</sup>。通过 FGF21 水平与孕妇血糖血脂指标进行相关性分析,该研究发现新生儿脐血中 FGF21 水平与孕妇的 HOMA-IR 指数、瘦素水平、胆固醇和脂蛋白  $\alpha$  呈正相关。这提示新生儿 FGF21 水平的提高可能与孕妇血清胰岛素抵抗和脂质代谢异常相关,同时结合临床基线数据,虽然 GDM 孕期体质量增长明显低于正常孕妇,其新生儿出生体质量仍然高于正常对照组,可能与 GDM 组新生儿体内 FGF21 水平升高所反映的新生儿糖脂代谢异常相关。

本研究具有一定的局限性。①没有对受试者进行产后长期随访,以及子代青少年至成年长期随访,无法获得孕产妇及其子代代谢综合征的长期发病率。今后可以通过长期随访,获得 FGF21 的变化和转归数据,更有力地论证 FGF21 和临床结局的关系。②FGF21 更适合妊娠早期纳入孕妇并进行巢式入组,这样可以将 FGF21 作为 GDM 孕早期预警标志物,更具有临床意义。但是本研究的研究结果为 FGF21 作为标志物提供了一定的临床数据支持。

综上所述,本研究发现 GDM 患者相较于血糖正常孕妇,体内的 FGF21 和瘦素水平可能出现升高,且孕妇体内 FGF21 水平可以明显影响新生儿脐血中 FGF21 水平,且新生儿脐血中 FGF21 水平与孕妇血清胰岛素抵抗相关。因此 FGF21 水平可能可以反应 GDM 体内糖脂代谢异常,且这种 FGF21 水平的表达谱特征也在其子代脐血中发现,表明 FGF21 可能在 GDM 发生发展,及其子代代谢异常中发挥着一一定的作用。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 翟笑:研究方案设计,实施研究,论文撰写;周晶:分析数据,论文撰写;邓明群、周丽媛、丁露、肖诚、刘俊涛、宋英娜、马良坤、于森、张茜:数据收集;刘洁颖、肖新华:研究方案设计,论文修改

## 参 考 文 献

- [1] Wang H, Li NH, Chivese T, et al. IDF diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by international association of diabetes in pregnancy study group's criteria [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109050.
- [2] Zhu YY, Zhang CL. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(1):7.
- [3] Wang SL, Liu YZ, Tam WH, et al. Maternal gestational diabetes mellitus associates with altered gut microbiome composition and head circumference abnormalities in male offspring[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(7):1192-1206.
- [4] Ho M, Chul J. Gestational diabetes mellitus: diagnostic approaches and maternal-offspring complications[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1):3-14.
- [5] Rasmussen L, Knorr S, Antoniussen CS, et al. The impact of lifestyle, diet and physical activity on epigenetic changes in the offspring—a systematic review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8):2821.
- [6] Geng LL, Lam KSL, Xu AM. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(11):654-667.
- [7] Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(6):488-499.
- [8] Pan Q, Lin SS, Li Y, et al. A novel GLP-1 and FGF21 dual agonist has therapeutic potential for diabetes and non-alcoholic steatohepatitis [J]. *EBioMedicine*, 2021, 63:103202.
- [9] Jimenez V, Jambrina C, Casana E, et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance[J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(8):e8791.
- [10] 朱 丽, 张 蓉, 张淑莲, 等. 中国不同胎龄新生儿出生体重曲线研制[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(2):97-103.
- Zhu L, Zhang R, Zhang SL, et al. Chinese neonatal birth weight curve for different gestational age[J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53(2):97-103.
- [11] Sweeting A, Wong J, Murphy HR, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(5):763-793.
- [12] Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, et al. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(12):2288-2293.
- [13] Sauder KA, Ritchie ND. Reducing intergenerational obesity and diabetes risk[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(3):481-490.
- [14] 吴佳丽, 甘文佳, 冯品宁. 孕期血脂指标与妊娠期糖尿病及新生儿脐血 C 肽的相关性研究[J]. *新医学*, 2023, 54(7):517-521.
- Wu JL, Gan WJ, Feng PN. Study of the correlation between serum lipid parameters during pregnancy and gestational diabetes mellitus and neonatal cord-blood C-peptide[J]. *J New Med*, 2023, 54(7):517-521.
- [15] Voerman E, Santos S, Inskip H, et al. Association of gestational weight gain with adverse maternal and infant outcomes[J]. *Jama*, 2019, 321(17):1702.
- [16] Tan HL, Yue T, Chen ZF, et al. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1):66-88.
- [17] 党洪霞. 血清 FABP4、FGF21、Nesfatin-1 与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(21):5234-5236.
- Dang HX. Relationship between serum FABP4, FGF21, Nesfatin-1 and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus[J]. *Matern Child Health Care China*, 2017, 32(21):5234-5236.
- [18] 李灵玲, 李 卉, 肖 准. 不同糖耐量孕妇血清 FGF21 水平与胰岛素功能关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(1):32-35.
- Li LL, Li H, Xiao Z. Relationship between serum FGF21 level and insulin function in pregnant woman with different glucose tolerance[J]. *Chin J Woman Child Health Res*, 2018, 29(1):32-35.
- [19] Kampmann FB, Thuesen ACB, Hjort L, et al. Increased leptin, decreased adiponectin and FGF21 concentrations in adolescent offspring of women with gestational diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(6):691-700.
- [20] Post A, Dam WA, Sokooti S, et al. Circulating FGF21 concentration, fasting plasma glucose, and the risk of type 2 diabetes: results from the PREVEND study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(6):1387-1393.
- [21] Bawah AT, Seini MM, Abaka-Yawason A, et al. Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1):221.
- (收稿:2025-07-30;修回:2025-10-25;录用:2025-11-06)  
(责任编辑:曾 玲)
- 本文引用格式:  
翟 笑, 周 晶, 邓明群, 等. 妊娠期糖尿病患者血清及其新生儿脐血中脂肪因子水平与相关因素分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(1):34-39.