文章编号:1000-5404(2012)11-1093-04

论著

糖代谢正常的复发性流产患者妊娠早期的胰岛素抵抗水平

谢秋娴[1],洪 宇[2],陈婵玉[1],杨 纯[1] (521000 广东 潮州,潮州市中心医院妇科[1];510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院妇产科[2])

[摘要] **目的** 探讨糖代谢正常的复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)患者妊娠早期胰岛素抵抗的发生状况。**方法** 收集2007年1月至2011年6月在我院首次就诊的626例孕早期妇女:有RSA病史且孕前经口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)排除糖代谢异常的161例(RSA组),其中患有多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)者26例;无不良孕产史的465例(对照组),其中患有PCOS者45例。回顾性分析血β-HCG、雌二醇、孕酮(progesterone, P)、空腹血糖及空腹胰岛素等临床资料,并计算胰岛素稳态模型指数(HOMA-IR)和空腹血糖/胰岛素比值(G/I),比较两组胰岛素抵抗水平。**结果** 两组的年龄、BMI、平均孕期、雌二醇相比无统计学差异($P>0.05$),RSA组的血清β-HCG、孕酮水平明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);与对照组相比,伴有PCOS的RSA患者FPG、FIN及HOMA-IR均明显升高,而G/I比值明显降低($P<0.05$),且非PCOS的RSA患者中也有相同的趋势;在本研究总体人群中,β-HCG及P水平与HOMA-IR呈负相关,而与G/I比值呈正相关,在控制BMI的影响后,β-HCG及P水平与HOMA-IR及G/I比值仍呈现显著相关性(r分别为-0.205、-0.191、0.196、0.205, $P<0.05$);RSA患者妊娠早期自然流产率较对照组明显增高(18.6% *vs* 6.7%, $P<0.01$)。**结论** 无论其是否患有PCOS,糖代谢正常的RSA妇女再次妊娠早期均具有显著增高的IR趋势,可能是导致其反复流产的原因之一,建议对所有RSA患者(包括孕前糖代谢正常及非PCOS者)查空腹血糖和胰岛素来评价IR,以指导临床治疗。

[关键词] 复发性流产;妊娠;胰岛素抵抗
[中图法分类号] R714.147; R714.21; R915 [文献标志码] A

Insulin resistance within first-trimester pregnancy in women with normal pre-pregnant glucose metabolism and history of recurrent spontaneous abortion

Xie Qiuxian[1], Hong Yu[2], Chen Chanyu[1], Yang Chun[1] ([1]Department of Gynecology, Central Hospital of Chaozhou, Chaozhou, Guangdong Province, 521000; [2]Department of Obstetrics and Gynecology, Memorial Hospital of Sun Yat-sen, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong Province, 510120, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the status of insulin resistance within first-trimester pregnancy in patients with normal pre-pregnant glucose metabolism and history of recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** A total of 626 pregnant women who first visited our hospital within their first-trimester pregnancy were enrolled. The patients with a history of RSA and normal pre-pregnant glucose metabolism diagnosed by oral glucose tolerance test (OGTT) were assigned in a RSA group ($n=161$) including 26 patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS), while those without abnormal pregnancy history were assigned in a control group ($n=465$) including 45 PCOS patients. The status of insulin resistance were retrospectively analyzed by comparing the serum levels of β-HCG, estradiol, progesterone, fasting plasma glucose and fasting plasma insulin as well as the homeostasis model assessment of insulin resistance index (HOMA-IR) and fasting plasma glucose/fasting plasma insulin (G/I) ratio between the two groups of patients. **Results** The serum levels of β-HCG and progesterone were significantly lower in the RSA group than in the control group ($P<0.05$, $P<0.01$), but age, body mass index (BMI), gestational age and serum level of estradiol showed no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The HOMA-IR was higher and the G/I ratio was lower in the RSA group than in the control group ($P<0.05$). The serum levels of β-HCG and progesterone were negatively

[通信作者] 洪 宇,E-mail: xmdehy@126.com

correlated with the HOMA-IR ($r = -0.205$, -0.191, respectively), and were positively correlated with the G/I ratio ($r = 0.196$, 0.205, respectively) even after adjustment for BMI (all $P < 0.05$). The spontaneous abortion rate within first-trimester pregnancy of the RSA group was significantly higher than that of the control group (18.6% *vs* 6.7%, $P < 0.01$). **Conclusion** The RSA women with normal pre-pregnant glucose metabolism tend to have a high insulin resistance within their first-trimester pregnancy no matter whether they have PCOS or not. Insulin resistance may be one of the reasons for recurrent abortion. It is recommended to screen both fasting plasma glucose and fasting plasma insulin in all RSA patients to evaluate their insulin resistance status for guiding the clinical treatment.

[**Key words**] recurrent spontaneous abortion; pregnancy; insulin resistance

Corresponding author: Hong Yu, E-mail: xmdehy@126.com

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)为妊娠期常见并发症,其病因复杂,包括染色体、解剖、内分泌、感染、自身免疫异常,还包括精神心理及特发性等其他因素。既往研究发现,肥胖或超重女性流产率是体质量正常者的2倍,妊娠期糖尿病患者流产率高达15%~30%,多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)患者孕早期自然流产率更可高达44%。肥胖、糖尿病、PCOS等多种疾病中普遍存在一种现象——胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),在发病中起重要作用,甚至成为独立的致病因素存在。以往研究较少关注RSA患者中IR发生的状况,本研究拟对有/无RSA病史的妊娠早期妇女的IR水平进行比较,以探讨RSA与IR的关系。

1 资料与方法

1.1 对象

回顾性分析2007年1月至2011年6月在我院首次就诊的626例单胎早期妊娠妇女,年龄24~35岁,停经35~90 d,无不良孕产史465例(对照组),其中患有PCOS者45例;已连续发生2次或2次以上的妊娠早期自然流产且孕前经口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)排除糖代谢异常者161例(RSA组),其中患有PCOS者26例。排除标准:① 除外已确诊的糖尿病及糖耐量受损患者;② 最近3个月曾服用激素类药及影响糖代谢药物者;③ 促排卵或行辅助生育受孕者;④ 多胎妊娠者。

1.2 方法

1.2.1 血清测定 所有受试者禁食8 h以上,清晨采集肘静脉血:①由德国ACS180-SE化学发光免疫分析仪及配套试剂检测血清胰岛素(fasting insulin, FIN);②日本Tosoh Corp葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG);③用180PIUS全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂检测血清孕酮(progesterone, P)、雌二醇(estradiol, E_2)及β-人绒毛膜促性腺激素(β-human chorionic gonadotropin, β-HCG)的浓度。

1.2.2 计算指标 ①体质指数(body mass index, BMI)=体质量/身高的平方(kg/m^2);②胰岛素稳态模型指数(homeostatic model assessment insulin resistance, HOMA-IR):HOMA-IR = FIN × FPG/22.5; ③空腹血糖/胰岛素比值(G/I):G/I = FPG/FIN。

1.2.3 诊断标准 正常宫内妊娠超声示孕囊内有胚芽、胎心管搏动,β-HCG、孕酮符合相应孕周水平;自然流产者表现为超声一直未见孕囊或曾探及的孕囊回声消失,β-HCG、孕酮逐渐下降至正常。

1.3 统计学分析

所收集数据输入Excel表格,采用SPSS 13.0统计软件,组间均数比较行独立样本 t 检验,相关性分析行Pearson相关方法,组间率的比较行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 RSA组与对照组一般情况的比较

两组的年龄、BMI、糖尿病家族史、平均孕期、雌二醇相比无统计学差异($P > 0.05$),RSA组的血清β-HCG、孕酮水平明显低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表1。

2.2 RSA组与对照组胰岛素抵抗相关指标的比较

与对照组相比,伴有PCOS的RSA患者FPG、FIN及HOMA-IR均明显升高,而G/I比值明显降低($P < 0.05$),且非PCOS的RSA患者中也有相同的趋势,提示RSA患者IR程度较对照组严重。见表2。

表1 2组患者一般情况的比较

组别	n	年龄(岁)	BMI (kg/m^2)	糖尿病家族史[例(%)]	孕期(d)	β-HCG(IU/ml)	E_2(pg/ml)	P(ng/ml)
RSA组	161	27.1±2.9	21.8±2.0	10(6.2)	60.4±12.7	86 141±10 237[a]	1 028±114	28.5±3.1[b]
对照组	465	26.8±3.0	21.4±2.1	14(3.0)	62.9±13.1	103 321±14 635	984±109	36.2±3.3

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组比较

表2 RSA组与对照组胰岛素抵抗相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)	FIN(mU/ml)	HOMA-IR	G/I
RSA组					
PCOS	26	5.12±0.43[a]	10.01±5.17[a]	2.24±1.02[a]	0.50±0.08[a]
非PCOS	135	4.97±0.39[b]	9.26±4.82[b]	2.05±0.89[b]	0.54±0.09[b]
对照组					
PCOS	45	4.79±0.41	8.14±4.52	1.87±0.98	0.58±0.09
非PCOS	420	4.69±0.40	7.57±4.35	1.59±0.93	0.62±0.10

a: $P<0.05$, 与PCOS对照组比较;b: $P<0.05$, 与非PCOS对照组比较

2.3 胰岛素抵抗各指标与妊娠期激素水平的相关性分析

在本研究总体人群中,β-HCG及P水平与HOMA-IR呈负相关,而与G/I比值呈正相关。在控制BMI的影响后,β-HCG及P水平与HOMA-IR及G/I比值仍呈现显著相关性($P<0.05$)。见表3。

表3 控制BMI的影响后胰岛素抵抗各指标与妊娠期激素水平的相关性分析

IR相关指标	β-HCG		E_2		P	
	r	P	r	P	r	P
FPG	−0.153	0.072	−0.100	0.237	−0.141	0.116
FIN	−0.168	0.063	−0.088	0.331	−0.159	0.068
HOMA-IR	−0.205	0.037	0.095	0.284	−0.191	0.047
G/I	0.196	0.042	0.091	0.255	0.205	0.037

2.4 两组妊娠早期结局的比较

RSA组和对照组在妊娠早期结束时分别有30例和31例发生自然流产,RSA组自然流产率明显高于对照组(18.6% *vs* 6.7%,$\chi^2=19.473$,$P<0.01$)。

3 讨论

IR指胰岛素靶组织(如骨骼肌、脂肪组织、肝脏等)对胰岛素敏感性下降,对葡萄糖的吸收和利用效能下降及抑制肝葡萄糖输出的作用减弱。IR是多种代谢紊乱性疾病(肥胖、糖尿病、冠心病、高血压、高脂血症等)中普遍存在的一种现象,其在这类疾病的发病中起重要作用,甚至成为独立的致病因素。妇产科领域中许多病理生理状态都与IR有关,正常妊娠本身即为一种IR状态,有助于胎儿营养供给的一种生理适应性改变。在妊娠期,随着孕周的增长,胎盘产生的胰岛素拮抗激素如泌乳素、雌激素、孕激素及皮质激素等逐渐增多,机体对胰岛素分泌的需要量增大,加上妊娠后体质量增加及组织对胰岛素的敏感性降低,孕妇会表现出生理性胰岛素抵抗,为了适应胰岛素需求的增加,妊娠期母体胰岛会发生结构和功能上的改变,包括葡萄糖刺激下胰岛素分泌能力的增强,以及伴随的葡萄糖刺激阈值的下降。如果胰岛分泌功能的增强不足以抵消胰岛素敏感性的下降,则发展成为病理性IR,出现糖代谢异常,甚至妊娠期糖耐量异常(gestational impaired glucose tolerance, GIGT)或妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)。

复发性流产是妇产科的常见病,在育龄期妇女中的发病率为1%~5%[1],其中20%~25%的原因是内分泌异常,主要有黄体功能不全、甲状腺功能异常、糖尿病等。以往人们较少关注复发性流产患者的胰岛素抵抗现象,一般仅常规检查空腹血糖,最多对一些有糖尿病高危因素的患者进行OGTT检查[2]。而从既往研究我们可以发现,总体人群中自然流产的发生率为10%~15%[3-4],而在IR高危人群中,自然流产率则有不同程度的升高:肥胖或超重女性流产率是体质量正常者的2倍;在以胰岛素抵抗为主要病理生理特征的PCOS患者中,孕早期自然流产率可高达44%[5]。因此,IR与流产的关系近年来逐渐受到国内外学者的关注,以往相关研究多集中关注于PCOS患者上。然而,IR并非是PCOS患者所特有的表现,而且Tian等[6]对107例接受辅助生殖治疗的患者进行的一项队列研究认为胰岛素抵抗可能是独立于PCOS及肥胖之外的引起自然流产的独立危险因素。

多项国外研究发现PCOS患者IR的程度增加,并与流产相关,而使用二甲双胍后妊娠结局改善[5,7-8]。Craig等[9]采用单因素病例对照方法就IR与反复妊娠失败(recurrent pregnancy loss, RPL)的关系进行了前瞻性研究,选取74例有RSA史的患者,检查她们非孕时的空腹血糖和胰岛素,发现有RSA史的患者胰岛素抵抗发生率增高,这在最近的一项研究中也得到证实[10]。Zolghadri等[11]的研究发现164例有复发性流产史的患者糖耐最受损的发病率为17.6%,而74例有至少两次足月妊娠史的妇女糖耐量受损的发病率为5.4%。国内耿英桥[12]选取166例非PCOS的复发性流产的患者进行胰岛素释放试验,对存在胰岛素抵抗者,实验组38例给予二甲双胍治疗,对照组33例未给予二甲双胍治疗,结果实验组和对照组的流产率分别为21.43%和80.56%.差别有统计学意义,由此也说明自然流产与胰岛素抵抗增加有关。以上研究均在未孕人群中进行。王蕴慧等[2]则对82例有RSA病史及48例无不良孕产史的孕早期妇女进行糖代谢及胰岛素抵抗情况的比较,结果发现仅仅检查空腹血糖和空腹胰岛素并不能很好地发现一些RSA患者中存在的胰岛素抵抗。从上述研究可以看出,糖代谢异常与RSA明确相关,但是,糖代谢正常并不能说明RSA患者个体中不存在胰岛素抵抗的现象或趋势,而且,在妊娠期生理性IR这一大环境的影响下其IR水平是否会发生异常改变,目前尚未能明确,因此,这即是本研究的观察内容。由于尚未有推荐用于评价妊娠期IR的指标,本研究采用目前最常用的HOMA-IR和G/I比

值来初步评价妊娠早期IR水平。我们发现,孕前糖代谢正常的伴有PCOS的RSA患者再次妊娠时FPG、FIN、HOMA-IR显著高于、而G/I比值显著低于年龄及BMI匹配的对照组,而且非PCOS的RSA患者的各项指标与对照组相比也有显著差异。因此,我们认为孕前糖代谢正常的RSA妇女妊娠早期具有显著增高的IR趋势,无论她是否患有PCOS。

此外,本研究还发现,在控制BMI的影响后,HOMA-IR与妊娠早期β-HCG及P水平仍呈显著负相关关系,且RSA患者妊娠早期流产率明显高于对照组。既往动物研究提示,孕激素在妊娠期IR的发生过程中有直接作用[13]。我们知道,妊娠早期孕激素的升高以及生理性胰岛素抵抗的逐渐加重是同时存在的,临床上多数孕妇胰岛β细胞在结构和功能上的适应性变化能够代偿机体胰岛素需求量的增大,而不出现糖代谢的异常。我们认为,孕激素与胰岛素抵抗之间可能存在某种平衡,使得IR得以代偿而不出现糖代谢异常,又有足够的孕酮水平支持绒毛生长、妊娠维持。而较生理性更为严重的IR状态可能打破这种平衡,通过某些机制导致滋养细胞及妊娠黄体的功能受损,对宫内胚胎的发育不利,甚至发生流产。其他学者的相关研究认为,IR导致自然流产的机制可能较为复杂:孕早期免疫抑制性糖蛋白(glycodelin)可能抑制子宫内膜对胚胎的免疫反应,胰岛素样生长因子结合蛋白1(insulin-like growth factor-binding protein-1, IGFBP-1)在母胎界面有利于胚胎的黏附过程[14],而高胰岛素血症通过减少glycodelin与IGFBP-1的表达,对胚胎植入前环境造成负面影响[15]。高胰岛素血症还可上调血浆纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的水平,诱发绒毛血栓形成,影响胎盘血供,使滋养层发育不良,导致流产[16]。

综上所述,无论是否患有PCOS,糖代谢正常的RSA患者再次妊娠早期HOMA-IR显著高于,而G/I比值显著低于正常对照者,提示IR可能是导致其反复流产的原因之一,建议对所有RSA患者再次妊娠早期(包括孕前糖代谢正常及非PCOS者)查空腹血糖和胰岛素来评价IR,以指导临床治疗。与此同时,需要指出的是,由于妊娠过程的复杂性和本研究的局限性(回顾性分析),本研究不能揭示IR与RSA的因果关系及其机制,而且我们也不能排除除IR之外的其他因素对本组资料妊娠早期结局的影响;此外,本文回顾性分析HOMA-IR水平以探索评价妊娠早期胰岛素抵抗状况的指标,将为前瞻性运用OGTT以客观评价RSA患者妊娠早期糖代谢状况提供依据。因此,将来还需要更多的研究来进一步证实和解释IR与RSA之间的关系。

参考文献:

[1] 朱梅, 华苓. 原因不明复发性流产的免疫因素研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2009, 36(3): 193-195.

[2] 王蕴慧, 赵会丹, 李焱, 等. 复发性流产与胰岛素抵抗的关系探讨[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31(5): 676-680.

[3] Gray R H, Wu L Y. Subfertility and risk of spontaneous abortion[J]. Am J Public Health, 2000, 90(9): 1452-1454.

[4] Regan L, Braude P R, Trembath P L. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion[J]. BMJ, 1989, 299(6698): 541-555.

[5] Glueck C J, Phillips H, Cameron D, *et al*. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study[J]. Fertil Steril, 2001, 75(1): 46-52.

[6] Tian L, Shen H, Lu Q, *et al*. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment[J]. J Clin Endocrin Metab, 2007, 92(4): 1430-1433.

[7] Khattab S, Mohsen I A, Foutouh I A, *et al*. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2006, 22(12): 680-684.

[8] Nawaz F H, Rizvi J. Continuation of metformin reduces early pregnancy loss in obese Pakistani women with polycystic ovarian syndrome[J]. Gynecol Obstet Invest, 2010, 69(3): 184-189.

[9] Craig L B, Ke RW, Kutteh W H. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss[J]. Fertil Steril, 2002, 78(3): 487-490.

[10] Celik N, Evsen M S, Sak M E, *et al*. Evaluation of the relationship between insulin resistance and recurrent pregnancy loss[J]. Ginekol Pol, 2011, 82(4): 272-275.

[11] Zolghadri J, Tavan Z, Kazerooni T, *et al*. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study[J]. Fertil Steril, 2008, 90(3): 727-730.

[12] 耿英桥. 胰岛素抵抗与习惯性流产的相关性研究[J]. 河北医药, 2009, 31(11): 1318-1319.

[13] Picard F, Wanatabe M, Schoonjans K, *et al*. Progesterone receptor knockout mice have an improved glucose homeostasis secondary to beta-cell proliferation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(24): 15644-15648.

[14] Seppala M, Taylor R N, Koistinen H, *et al*. Glycodelin: a major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation[J]. Endocr Rev, 2002, 23(4): 401-430.

[15] Giudice L C. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006, 20(2): 235-244.

[16] Yenicesu G I, Cetin M, Ozdemir O, *et al*. A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss[J]. Am J Reprod Immunol, 2010, 63(2): 126-136.

(**收稿**:2011-11-24;**修回**:2012-01-14)

(编辑 吴培红)