

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.015

论著·临床

血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 对妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的预测价值

张浩,张蕾,熊杰,杨素娥,王莉莉



基金项目: 河北省卫生健康委医学科学研究课题计划(20221745)

作者单位: 064300 河北唐山,唐山市妇幼保健院产科(张浩、张蕾、熊杰); 064300 河北唐山,唐山弘慈医院妇产科(杨素娥); 075000 河北张家口,张家口市第五医院妇产科(王莉莉)

通信作者: 张浩, E-mail: zhaghao198007@163.com

【摘要】目的 探究血清摄食抑制因子-1(Nesfatin-1)、亲吻素(Kisspeptin)、脂肪酸结合蛋白4(FABP4)对妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的预测价值。方法 收集2023年1月—2024年9月唐山市妇幼保健院产科收治的妊娠期糖尿病患者139例作为妊娠糖尿病组,另选同期孕检正常的健康孕妇139例为健康对照组。妊娠糖尿病组根据患者血糖控制情况分为控制良好亚组49例、控制不良亚组54例和高风险亚组36例;根据患者是否发生不良妊娠结局分为妊娠结局良好亚组($n=94$)和妊娠结局不良亚组($n=45$)。全部受试者采用酶联免疫吸附法检测血清Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4水平。采用Logistic回归分析患者不良妊娠结局影响因素;绘制ROC曲线分析各因子单独及联合预测妊娠期糖尿病患者妊娠结局的效能。结果 妊娠糖尿病组血清Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4水平显著高于健康对照组($t/P=14.922/ <0.001$ 、 $14.244/ <0.001$ 、 $20.307/ <0.001$)。控制良好亚组、控制不良亚组、高风险亚组患者血清Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4水平依次升高($F/P=45.016/ <0.001$ 、 $65.788/ <0.001$ 、 $54.429/ <0.001$)。单因素分析显示,妊娠结局不良亚组不良孕产史占比、空腹血糖、血清Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4水平均高于妊娠结局良好亚组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,血清Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4水平升高是妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的危险因素[$OR(95\%CI)=2.388(1.253\sim4.551)$ 、 $3.025(1.315\sim6.958)$ 、 $3.512(1.331\sim9.266)$],均 $P<0.05$ 。ROC曲线结果显示,血清Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4及三者联合预测妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为0.825、0.820、0.838、0.939,联合预测的AUC高于Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4单独预测($Z=4.618$ 、 4.449 、 3.925 , $P<0.05$)。结论 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4在妊娠期糖尿病患者血清中水平升高,可作为预测患者不良妊娠结局的潜在指标,并且三者联合预测效能更高。

【关键词】 妊娠期糖尿病;摄食抑制因子-1;亲吻素;脂肪酸结合蛋白4;妊娠结局;预测价值

【中图分类号】 R714.256

【文献标识码】 A

The predictive value of serum Nesfatin-1, Kisspeptin and FABP4 for poor pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes Zhang Hao*, Zhang Lei, Xiong Jie, Yang Sue, Wang Lili. *Department of Obstetrics and Gynecology, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Hebei, Tangshan 064300, China

Funding program: Medical Science Research Project Plan of Hebei Provincial Health Commission (20221745)

Corresponding author: Zhang Hao, E-mail: zhaghao198007@163.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum Nesfatin-1, Kisspeptin, and fatty acid binding protein-4 (FABP4) for poor pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes. Methods From January 2023 to September 2024, 139 patients with gestational diabetes admitted to the Obstetrical Department of Tangshan Maternal and Child Health Hospital were labeled as study group. Another 139 healthy pregnant women who had normal pregnancy tests were labeled as the healthy control group. Complying with blood glucose control status, the study group was assigned into well controlled group of 49 cases, poorly controlled group of 54 cases, and high-risk group of 36 cases. The study group was assigned into good pregnancy outcome group ($n=94$) and poor pregnancy outcome group ($n=45$) based on whether the patient experienced poor pregnancy outcomes. Enzyme linked immunosorbent assay was performed to detect serum Nesfatin-1, Kisspeptin, and FABP4. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor pregnancy outcomes. ROC curve was drawn to analyze the efficacy of each factor alone and jointly in predicting pregnancy outcome of gestational diabetes. Results The

study group had manifestly higher serum Nesfatin-1, Kisspeptin, and FABP4 than healthy control group ($P < 0.05$). The Nesfatin-1, Kisspeptin, and FABP4 in serum increased sequentially in well controlled group, poorly controlled group, and high-risk group ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that the proportion of adverse pregnancy history, fasting blood glucose, serum Nesfatin-1, Kisspeptin, and FABP4 levels in the group with poor pregnancy outcomes were higher than those in the group with good pregnancy outcomes ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression revealed that elevated levels of serum Nesfatin-1, Kisspeptin and FABP4 were risk factors for poor pregnancy outcome in gestational diabetes ($P < 0.05$). ROC curve revealed that the area under the curve (AUC) of serum Nesfatin-1, Kisspeptin, FABP4 and their joint in predicting poor pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes was 0.825, 0.820, 0.838 and 0.939, respectively. The AUC of joint prediction was higher than that predicted by Nesfatin-1, Kisspeptin, and FABP4 alone ($Z = 4.618, 4.449, 3.925, P < 0.05$). **Conclusion** The serum Nesfatin-1, Kisspeptin and FABP4 in patients with gestational diabetes are elevated, which can be used as potential indicators to predict the poor pregnancy outcome of patients. And the joint prediction of the three is more effective.

【Key words】 Gestational diabetes; Nesfatin-1; Kisspeptin; Fatty acid binding protein 4; Pregnancy outcome; Prediction value

妊娠期糖尿病是临床最为常见的妊娠期并发症类型之一,是指无糖尿病史的孕妇在妊娠期间短暂出现任何程度的葡萄糖耐量异常,影响全球 9% ~ 26% 的孕妇,其患病率近年来逐年增加^[1]。妊娠期糖尿病患者更易出现子痫前期、早产和代谢综合征等其他妊娠期并发症,增加孕妇分娩后 2 型糖尿病和心血管疾病风险,还会增加围生期巨大儿、肩难产、胎儿生长受限、新生儿低血糖、黄疸和低钙血症等不良妊娠结局发生风险^[2-3]。因此,及时预测妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局发生对提高孕妇和新生儿后期生活质量具有至关重要的意义。摄食抑制因子-1 (Nesfatin-1) 是一种由核结合蛋白-2 发展而来的脂肪因子,可影响机体饥饿和能量消耗,调控脂质代谢、胰岛素分泌和葡萄糖平衡,与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生关系密切^[4-5]。亲吻素 (Kisspeptin) 是一种神经肽激素,在机体能量消耗、食物摄入和体质量调节中发挥作用,与葡萄糖刺激的胰岛素分泌关系密切^[6]。脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4) 参与脂质代谢,在脂肪细胞分化过程中高度表达,影响胰岛素抵抗,在妊娠期糖尿病发病过程中发挥重要作用^[7-8]。目前, Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 三者联合在妊娠期糖尿病上的研究较少,基于此,本研究旨在分析妊娠期糖尿病患者血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平变化及其与患者不良妊娠结局的相关性,以期预测妊娠期糖尿病患者妊娠结局提供临床依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入 2023 年 1 月—2024 年 9 月唐山市妇幼保健院产科收治的妊娠期糖尿病患者 139 例作为妊娠糖尿病组,另选同期孕检正常的健康孕妇 139 例为健康对照组。妊娠糖尿病组孕妇不良孕产史占比、空腹血糖 (FPG) 水平高于健康对照组 ($P < 0.05$),

2 组孕妇年龄、孕前体质量指数 (BMI)、孕周和产妇类型等其他基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。病例纳入标准:(1)符合妊娠期糖尿病诊断标准^[9],孕妇在 24 ~ 28 周期间 75 g 口服葡萄糖负荷或服糖后 1 h 葡萄糖水平 ≥ 10.0 mmol/L;(2)临床资料完整,且均为单胎妊娠。排除标准:(1)孕前合并糖尿病者;(2)合并妊娠期高血压、贫血等其他妊娠期并发症;(3)合并重要脏器功能严重障碍者;(4)合并恶性肿瘤、急慢性感染疾病者;(5)精神异常,合并认知缺陷,无法完成研究者。本研究经医院伦理委员会审核批准 (2021-042-01),所有参与孕妇及家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1 妊娠糖尿病组和健康对照组孕妇基线资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between the study group and the healthy control group of pregnant women

项 目	健康对照组 ($n = 139$)	妊娠糖尿病组 ($n = 139$)	t/χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	28.26 $\pm$ 3.15	28.64 $\pm$ 3.72	0.919	0.359
孕前 BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.69 $\pm$ 3.12	22.86 $\pm$ 3.05	0.459	0.646
孕周 ($\bar{x} \pm s$, 周)	31.85 $\pm$ 3.61	31.25 $\pm$ 3.39	1.428	0.154
产妇类型				
初产妇	59 (42.45)	51 (36.69)	0.963	0.326
[例 (%)]				
经产妇	80 (57.55)	88 (63.31)		
饮酒史 [例 (%)]	58 (41.73)	65 (46.76)	0.715	0.398
吸烟史 [例 (%)]	55 (39.57)	64 (46.04)	1.190	0.275
剖宫产史 [例 (%)]	59 (42.45)	68 (48.92)	1.174	0.279
不良孕产史 [例 (%)]	51 (36.69)	69 (49.64)	4.751	0.029
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.15 $\pm$ 0.93	5.05 $\pm$ 1.18	7.062	<0.001
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.59 $\pm$ 0.32	1.67 $\pm$ 0.38	1.899	0.059
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.67 $\pm$ 1.29	5.97 $\pm$ 1.38	1.872	0.062
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.76 $\pm$ 0.35	1.84 $\pm$ 0.41	1.750	0.081
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.68 $\pm$ 0.51	2.79 $\pm$ 0.58	1.679	0.094
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	112.08 $\pm$ 21.73	116.50 $\pm$ 25.48	1.556	0.121
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	71.15 $\pm$ 14.53	74.42 $\pm$ 16.03	1.782	0.076

1.2 观测指标与方法

1.2.1 一般资料收集:收集 2 组孕妇年龄、孕前 BMI、产妇类型、饮酒史、吸烟史、剖宫产史、不良孕产史、FPG、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、收缩压、舒张压等一般资料。

1.2.2 血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平检测:采集所有受试者入组时空腹静脉血 3 ml,离心,取上清,低温保存待检。严格按照酶联免疫吸附试剂盒说明书完成血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平检测,试剂盒均购自伊艾博(武汉)科技股份有限公司(货号分别为 E8726h、E2063h、E0184h)。

1.2.3 妊娠结局及血糖控制情况判断:自孕妇确诊为妊娠期糖尿病时对患者进行随访,随访方式包括电话询问和门诊复查,随访至患者分娩。根据患者分娩时是否发生胎盘早剥、早产、产后出血、产褥感染、新生儿窒息、胎儿宫内生长受限等不良妊娠结局,将妊娠糖尿病组分为妊娠结局良好亚组($n=94$)和妊娠结局不良亚组($n=45$)。检测患者分娩前糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平,用 HbA_{1c} 水平评估患者血糖控制情况^[10],并将妊娠糖尿病组分为控制良好亚组($HbA_{1c}<7\%$)49 例、控制不良亚组($HbA_{1c}7\% \sim <9\%$)54 例和高风险亚组($HbA_{1c}\geq 9\%$)36 例。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较行独立样本 t 检验或单因素方差分析;计数资料以频数或构成比($\%$)表示,采用卡方(χ^2)检验;采用 Logistic 回归分析妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 妊娠糖尿病组和健康对照组孕妇血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平比较 妊娠糖尿病组血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.2 不同血糖控制情况妊娠期糖尿病患者血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平比较 控制良好亚组、控制不良亚组、高风险亚组患者血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平依次升高,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

2.3 影响患者妊娠结局的单因素分析 妊娠结局不良亚组不良孕产史占比、FPG 及血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平均高于妊娠结局良好亚组,差

异有统计学意义($P<0.05$),而年龄、孕前 BMI、孕周、产妇类型、饮酒史、吸烟史、剖宫产史、血糖控制情况、TG、TC、HDL-C、LDL-C、收缩压、舒张压等比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 2 妊娠糖尿病组和健康对照组孕妇血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum levels of Nesfatin-1, Kisspeptin, and FABP4 between the study group and the healthy control group of pregnant women

组 别	例数	Nesfatin-1 ($\mu\text{g/L}$)	Kisspeptin (ng/L)	FABP4 ($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	139	1.85 ± 0.34	54.25 ± 11.24	15.84 ± 3.07
妊娠糖尿病组	139	2.69 ± 0.57	78.59 ± 16.72	24.69 ± 4.12
t 值		14.922	14.244	20.307
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同血糖控制情况妊娠期糖尿病患者血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum levels of Nesfatin-1, Kisspeptin and FABP4 in pregnant women with diabetes under different blood glucose control conditions

组 别	例数	Nesfatin-1 ($\mu\text{g/L}$)	Kisspeptin (ng/L)	FABP4 ($\mu\text{g/L}$)
控制良好亚组	49	2.36 ± 0.29	69.36 ± 7.43	21.95 ± 2.41
控制不良亚组	54	2.71 ± 0.36^a	78.61 ± 8.69^a	24.76 ± 2.88^a
高风险亚组	36	3.09 ± 0.41^{ab}	91.13 ± 10.02^{ab}	28.32 ± 3.09^{ab}
F 值		45.016	65.788	54.429
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与控制良好亚组比较,^a $P<0.05$;与控制不良亚组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 影响妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的多因素分析 以妊娠期糖尿病患者妊娠结局是否良好(是 = 0,否 = 1)为因变量,以上述 $P<0.05$ 的指标[不良孕产史(有 = 1,无 = 0)、FPG、血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平(均为连续变量)]为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平升高是妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的危险因素($P<0.05$),见表 5。

2.5 血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 单独及联合评估患者妊娠结局的预测效能 ROC 曲线结果显示,血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 及三者联合预测妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.825、0.820、0.838、0.939,联合预测的 AUC 高于 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 单独预测($Z=4.618$ 、 4.449 、 3.925 , $P<0.05$),见图 1、表 6。

表 4 单因素分析妊娠期糖尿病患者妊娠结局影响因素

Tab.4 Single factor analysis of factors influencing pregnancy outcome of diabetes patients during pregnancy					
项 目		妊娠结局良好亚组 (n = 94)	妊娠结局不良亚组 (n = 45)	t/χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		28.25 $\pm$ 3.87	29.47 $\pm$ 3.95	1.727	0.086
孕前 BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		22.64 $\pm$ 3.05	23.33 $\pm$ 2.74	1.289	0.200
孕周 ($\bar{x} \pm s$, 周)		31.02 $\pm$ 3.15	31.72 $\pm$ 3.24	1.215	0.227
产妇类型 [例 (%)]	初产妇	30 (31.91)	21 (46.67)	2.851	0.091
	经产妇	64 (68.09)	24 (53.33)		
饮酒史 [例 (%)]		39 (41.49)	26 (57.78)	3.243	0.072
吸烟史 [例 (%)]		38 (40.43)	26 (57.78)	3.688	0.055
剖宫产史 [例 (%)]		41 (43.62)	27 (60.00)	3.269	0.071
不良孕产史 [例 (%)]		40 (42.55)	29 (64.44)	5.834	0.016
血糖控制情况 [例 (%)]	控制良好	36 (38.30)	13 (28.89)	2.204	0.332
	控制不良	37 (39.36)	17 (37.78)		
	高风险	21 (22.34)	15 (33.33)		
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		4.81 $\pm$ 0.57	5.56 $\pm$ 0.69	6.770	<0.001
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.64 $\pm$ 0.31	1.74 $\pm$ 0.35	1.706	0.090
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		5.89 $\pm$ 0.71	6.15 $\pm$ 0.89	1.857	0.065
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.85 $\pm$ 0.24	1.81 $\pm$ 0.22	0.720	0.473
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		2.73 $\pm$ 0.49	2.91 $\pm$ 0.56	1.934	0.055
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		115.24 $\pm$ 15.69	119.12 $\pm$ 16.53	1.341	0.182
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		73.59 $\pm$ 8.15	76.15 $\pm$ 8.23	1.727	0.086
Nesfatin-1 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		2.43 $\pm$ 0.48	3.24 $\pm$ 0.59	8.628	<0.001
Kisspeptin ($\bar{x} \pm s$, ng/L)		73.09 $\pm$ 10.12	90.07 $\pm$ 12.69	8.507	<0.001
FABP4 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		23.02 $\pm$ 3.15	28.17 $\pm$ 4.02	8.227	<0.001

表 5 多因素 Logistic 回归分析妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响因素

Tab.5 Multifactor Logistic regression analysis of factors influencing pregnancy outcome of diabetes patients during pregnancy

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
不良孕产史	0.403	0.219	3.383	0.066	1.496	0.974 ~ 2.298
FPG 高	0.068	0.398	2.937	0.087	1.978	0.907 ~ 4.315
Nesfatin-1 高	0.870	0.329	7.000	0.008	2.388	1.253 ~ 4.551
Kisspeptin 高	1.107	0.425	6.783	0.009	3.025	1.315 ~ 6.958
FABP4 高	1.256	0.495	6.440	0.011	3.512	1.331 ~ 9.266

表 6 血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 单独及联合预测妊娠期糖尿病患者妊娠结局的效能

Tab.6 Efficacy of serum Nesfatin-1, Kisspeptin and FABP4 alone and jointly in predicting pregnancy outcome in patients with gestational diabetes

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
Nesfatin-1	2.77 μ g/L	0.825	0.754 ~ 0.897	0.778	0.734	0.512
Kisspeptin	80.95 ng/L	0.820	0.747 ~ 0.893	0.756	0.809	0.564
FABP4	25.29 μ g/L	0.838	0.761 ~ 0.915	0.800	0.798	0.598
三者联合		0.939	0.898 ~ 0.979	0.822	0.968	0.790

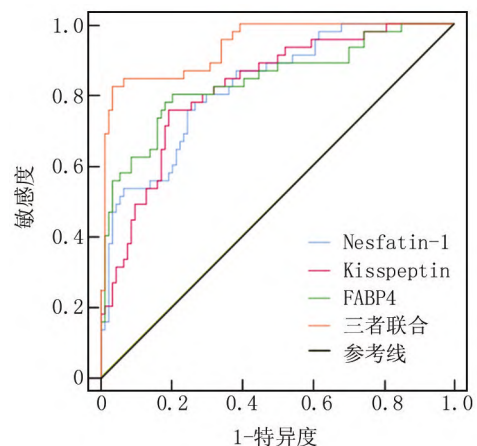


图 1 血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 单独及联合预测妊娠期糖尿病患者妊娠结局的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum Nesfatin-1, Kisspeptin and FABP4 for predicting pregnancy outcome of patients with gestational diabetes alone or jointly

3 讨 论

妊娠期糖尿病是一种常见的妊娠期相关代谢性疾病,是指孕妇在妊娠期间首次出现葡萄糖耐量高出正常范围,与患者遗传和环境因素有关^[11]。近年来,由于生活质量的提高和女性生育年龄的延迟,妊娠期糖

尿病发生率或许会持续增加,妊娠期糖尿病会影响孕妇及其后代短期或长期代谢紊乱发生,增加早产、产后出血、胎儿窘迫、胎儿生长受限甚至死亡等不良妊娠结局发生风险^[12]。因此寻找可预测妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的血清学指标对提高患者生活质量至关重要。

本研究发现,妊娠糖尿病组血清 Nesfatin-1 水平显著高于健康对照组,并且随着血糖控制情况的升高而降低,提示血清 Nesfatin-1 水平与妊娠期糖尿病的发生以及后续血糖控制情况关系密切。Nesfatin-1 是一种神经肽类激素,广泛分布在下丘脑和胃肠道,与内分泌调节、摄食、血糖血脂代谢和心血管疾病关系密切^[13]。研究发现,妊娠期糖尿病患者经饮食干预和胰岛素治疗后血清 Nesfatin-1 水平和不良妊娠结局发生率均显著降低,Nesfatin-1 在妊娠期糖尿病的发生发展中发挥作用^[14]。妊娠期糖尿病患者妊娠早中期血清 Nesfatin-1 水平高于糖耐量正常孕妇,可作为妊娠期糖尿病早期预测的潜在生物学指标^[15]。妊娠期糖尿病患者血清 Nesfatin-1 水平高于健康孕妇,与胰岛素抵抗密切相关,是妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的危险因素^[16]。

本研究发现,妊娠糖尿病组血清 Kisspeptin 水平高于健康对照组,并且随着血糖控制程度的加强而降低,提示血清 Kisspeptin 水平是反映妊娠期糖尿病患者病情严重程度的潜在生物学指标。Kisspeptin 是一种由 Kiss1 基因编码的生物肽,主要在脂肪组织、肝脏和胰腺中表达,可调节体质量和能量消耗、食物摄入和葡萄糖代谢,在维持机体代谢平衡中发挥作用^[17]。以往研究发现,妊娠期糖尿病患者血清 Kisspeptin 水平显著升高,与患者胰岛素抵抗呈正相关,可作为妊娠期糖尿病辅助诊断的血清学指标^[18-19]。妊娠期高血压患者血清 Kisspeptin 水平升高,且不良妊娠结局患者血清 Kisspeptin 水平增加,在预测妊娠期高血压患者不良妊娠结局中发挥重要作用^[20-21]。

本研究中妊娠糖尿病组血清 FABP4 水平显著高于健康对照组,控制良好亚组、控制不良亚组、高风险亚组患者血清 FABP4 水平依次升高,与王芸^[22]研究结果相似,提示血清 FABP4 水平参与妊娠期糖尿病的发生发展。FABP4 是一种在脂肪细胞中表达的炎性脂肪细胞因子,在脂质代谢中起关键作用,与胰岛素抵抗和炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α 呈正相关,与妊娠期糖尿病的发生发展关系密切^[23-25]。以往研究证实,妊娠早中期血清 FABP4 水平升高会加大妊娠期糖尿病发生风险,FABP4 水平可用来预测妊娠期糖尿病的发

生^[26]。妊娠期糖尿病患者血清 FABP4 水平升高,与胰岛素抵抗指数呈正相关,并且妊娠结局不良患者血清 FABP4 水平高于妊娠结局良好患者,血清 FABP4 可作为预测妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的生物标志物^[27-28]。

本研究采用单因素分析妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局影响因素,结果显示,妊娠结局不良亚组患者不良孕产史占比、FPG 及血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平均高于妊娠结局良好亚组,提示血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平、不良孕产史、FPG 影响妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的发生。继而进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 水平升高是妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的危险因素,提示应密切关注妊娠期糖尿病患者 3 项指标血清水平变化,及时预测患者不良妊娠结局,对症治疗,提高患者生活质量。最后 ROC 曲线结果显示,血清 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 及三者联合预测妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.825、0.820、0.838、0.939,联合预测的 AUC 高于 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 单独预测,提示 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 可作为预测妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的潜在血清指标,并且三者联合预测效能更高。

综上,Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 在妊娠期糖尿病患者血清中水平升高,是妊娠期糖尿病患者发生不良妊娠结局的影响因素,三者联合对不良妊娠结局的预测效能更高。但本研究仍存在不足,样本量较少,样本来源单一,统计分析时结果易出现偏差,影响研究结果准确性,后续还需多中心取样,扩大样本量,提高 Nesfatin-1、Kisspeptin、FABP4 预测妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的准确性,以期更好地应用于临床。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张浩、张蕾:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;熊杰:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;杨素娥:进行统计学分析;王莉莉:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Lai M, Li J, Yang J, et al. Metabolomic profiling reveals decreased serum cysteine levels during gestational diabetes mellitus progression [J]. J Mol Cell Biol, 2024, 16(3):mjae010. DOI:10.1093/jmcb/mjae010.
- [2] Chen T, Qin Y, Chen M, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with the neonatal gut microbiota and metabolome[J]. BMC Med, 2021, 19(1):1-10. DOI:10.1186/s12916-021-01991-w.
- [3] Paulsen CP, Bandak E, Edemann-Callelsen H, et al. The effects of exercise during pregnancy on gestational diabetes mellitus, pre-

- eclampsia, and spontaneous abortion among healthy women-A systematic review and meta-Analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(12):6069. DOI:10.3390/ijerph20126069.
- [4] Wang M, Tong J, Zhu Q, et al. Blood nesfatin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 14(1):1-9. DOI: 10.3389/fendo.2023.1275753.
- [5] Khalil UA, Mohamed OE, Abdullah AA, et al. Do serum Nesfatin-1 levels have a predictive role in type-2 diabetes mellitus and its microvascular complications? A case-control study[J]. *Cureus*, 2024, 16(1):1-11. DOI:10.7759/cureus.53007.
- [6] Izzi-Engbeaya C, Dhillon WS. Emerging roles for kisspeptin in metabolism[J]. *J Physiol*, 2022, 600(5):1079-1088. DOI: 10.1113/JP281712.
- [7] Vorobjova T, Tagoma A, Talja I, et al. FABP4 and I-FABP levels in pregnant women are associated with body mass index but not gestational diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022(1):1-10. DOI: 10.1155/2022/1089434.
- [8] Ruzsala 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. DOI:10.3390/ijms222111578.
- [9] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版, 北京: 人民卫生出版社, 2018: 105-109.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(1):1-12. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2020.01.001.
- [11] Liao T, Xu X, Zhang Y, et al. Interactive effects of gestational diabetes mellitus and maximum level of total bile acid in maternal serum on adverse pregnancy outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23(1):1-7. DOI:10.1186/s12884-023-05621-6.
- [12] Pan Y, Gu R, Li Q, et al. Glycated albumin levels in the third trimester of women with gestational diabetes mellitus are associated with adverse pregnancy-related outcomes [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2024, 24(1):1-9. DOI:10.1186/s12884-024-06994-y.
- [13] Sun J, Zhang D, Xu J, et al. Circulating FABP4, nesfatin-1, and osteocalcin concentrations in women with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):1-15. DOI:10.1186/s12944-020-01365-w.
- [14] Yang N, Guo R, Guo Y, et al. Effects of dietary intervention combined with insulin aspart on serum nesfatin-1 and CTRP12 levels and pregnancy outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(42):e35498. DOI:10.1097/MD.00000000000035498.
- [15] 曾欢英, 刘艳红, 何金花, 等. 脂肪因子 Nesfatin-1 和 Vaspin 对妊娠期糖尿病早期预测的价值分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(5):89-95. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2023.05.013.
- [16] 沈琼, 高贝贝, 章茜, 等. 妊娠期糖尿病患者糖化白蛋白、内脂素、摄食抑制因子-1 水平与胰岛素抵抗和妊娠结局的关系分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(6):1137-1141, 1130. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.029.
- [17] Hudson AD, Kauffman AS. Metabolic actions of kisspeptin signaling: Effects on body weight, energy expenditure, and feeding[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231(1):1-34. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107974.
- [18] 张艳明, 赵晔, 胡月玲, 等. 血清 Kisspeptin、Betatrophin 水平与妊娠期糖尿病病人胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2024, 49(2):230-233. DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.020.
- [19] 褚璐, 任建华, 于晓忠, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 let-7、Irisin、Kisspeptin、SF 水平变化及其相关性研究[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(6):855-859. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2022.06.017.
- [20] 黄俊, 陈利, 刘琴霞, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清 Kisspeptin 水平及其对妊娠结局的预测价值研究[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(12):1671-1675. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.12.002.
- [21] 马亚兰, 徐学梅, 郑连文, 等. 多肽类激素 Kisspeptin 治疗女性生殖内分泌疾病的研究进展[J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(2):106-110. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2019.02.024.
- [22] 王芸. 血清 CRTG3、FABP4 和 apo CⅢ 水平对妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的预测价值[J]. *中国医药导刊*, 2023, 25(7):744-749. DOI:10.3969/j.issn.1009-0959.2023.07.016.
- [23] Wang X, Liu J, Wang D, et al. Expression and correlation of Chemerin and FABP4 in peripheral blood of gestational diabetes mellitus patients[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1):710-716. DOI: 10.3892/etm.2019.8247.
- [24] 王麓璐, 张学思, 潘静, 等. 乳腺癌患者血清钙黏蛋白 S100A10、脂肪酸转运蛋白 4 水平与临床病理特征及复发的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5):453-457. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.002.
- [25] 王金秋. 门冬 30 联合二甲双胍对初诊 2 型糖尿病患者糖脂代谢及 FABP4、Pref-1 水平的影响[J]. *河北医药*, 2019, 41(24):3784-3786, 3790. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2019.24.025.
- [26] Jin C, Lin L, Han N, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in relation to plasma concentrations of fatty acid-binding protein 4: A nested case-control study in china[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021(1):1-9. DOI:10.1155/2021/6681432.
- [27] 李虹, 沈鑫, 营莹莹, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血清 PPAR γ 、FABP4、CST 与胰岛素抵抗的关系及对妊娠结局的影响[J]. *保健医学研究与实践*, 2024, 21(7):102-108. DOI:10.11986/j.issn.1673-873X.2024.07.17.
- [28] 龚丽娜, 石海珩, 张艳梅, 等. 血清胎球蛋白 A 和脂肪酸结合蛋白 4 及微小 RNA-31 对妊娠期糖尿病妊娠结局的预测价值[J]. *中国医药*, 2024, 19(11):1664-1667. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2024.11.014.

(收稿日期:2025-01-18)