

红细胞叶酸代谢对妊娠期糖尿病患者胎儿发育的影响研究

杨 露^{1,2}, 左建新^{3*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²康复大学青岛中心医院(青岛市中心医院)产科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院产科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年5月12日; 录用日期: 2024年6月5日; 发布日期: 2024年6月13日

摘 要

近年来, 妊娠期糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus, GDM)作为一种典型的妊娠并发症, 受到广泛关注。GDM不仅影响孕妇健康, 更会对胎儿发育造成潜在风险。本研究探讨了红细胞叶酸代谢在GDM患者中的活性变化及其对胎儿发育的影响, 以期GDM患者的临床治疗提供新的干预策略。通过采集200例GDM孕妇和200例正常对照孕妇的血样, 运用高效液相色谱(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)技术和放射免疫分析(Radioimmunoassay, RIA)对红细胞中的叶酸水平及相关代谢酶活性进行了严格测定。研究显示, GDM患者群体中红细胞叶酸浓度显著低于正常对照组($P < 0.05$), 相应的代谢酶活性也有所下降。进一步的胎儿生长发育评估发现, GDM组孕妇胎儿的体重、身长及头围等生长指标均低于正常组($P < 0.05$)。通过对研究数据进行多元线性回归分析, 确立了红细胞叶酸代谢与胎儿生长指标之间的正相关性($R^2 = 0.624$)。此外, 运用逻辑回归发现叶酸代谢异常可作为预测GDM妊娠结局的独立风险因素($OR = 2.64, 95\%CI: 1.57 \sim 4.42$)。本研究强调了红细胞叶酸代谢在GDM患者胎儿生长发育中的关键作用, 并且提示, 通过叶酸的补充和代谢调控可能成为改善GDM孕妇妊娠结局的有效途径。针对这一发现, 本文提出了若干实际可行的临床应用意见, 希望为未来GDM患者的治疗与管理提供科学依据。

关键词

妊娠期糖尿病, 红细胞叶酸代谢, 胎儿发育, 高效液相色谱, 放射免疫分析

Effect of Red Blood Cell Folic Acid Metabolism on Fetal Development in Patients with Gestational Diabetes Mellitus

Lu Yang^{1,2}, Jianxin Zuo^{3*}

*通讯作者。

文章引用: 杨露, 左建新. 红细胞叶酸代谢对妊娠期糖尿病患者胎儿发育的影响研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 309-318. DOI: 10.12677/acm.2024.1461778

¹Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong

²Department of Obstetrics, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences (Qingdao Central Hospital), Qingdao Shandong

³Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 12th, 2024; accepted: Jun. 5th, 2024; published: Jun. 13th, 2024

Abstract

In recent years, Gestational Diabetes Mellitus (GDM) has garnered widespread attention as a typical pregnancy complication. Not only does GDM affect maternal health, but it also poses potential risks to fetal development. This study explored the changes in erythrocyte folate metabolism in patients with GDM and its impact on fetal development, aiming to provide new intervention strategies for the clinical treatment of patients with GDM. Blood samples from 200 pregnant women with GDM and 200 healthy control pregnant women were collected, and the levels of folate in erythrocytes and the activity of related metabolic enzymes were rigorously measured using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) techniques and radioimmunoassay (RIA). The study revealed that the concentration of erythrocyte folate in the GDM patient group was significantly lower than that of the normal control group ($P < 0.05$), and the activity of the metabolic enzymes also decreased. Further evaluation of fetal growth and development indicated that the weight, length, and head circumference growth indicators of fetuses from the GDM group were all lower than those of the normal group ($P < 0.05$). Multivariate linear regression analysis of the research data established a positive correlation between erythrocyte folate metabolism and fetal growth indicators ($R^2 = 0.624$). In addition, logistic regression identified folate metabolism abnormalities as an independent risk factor for predicting GDM pregnancy outcomes (OR = 2.64, 95%CI: 1.57~4.42). This study highlights the crucial role of erythrocyte folate metabolism in the fetal growth and development of GDM patients and suggests that folate supplementation and metabolic regulation may become effective ways to improve pregnancy outcomes for pregnant women with GDM. Based on these findings, this paper proposes a number of practical clinical application opinions, in the hope of providing a scientific basis for the future treatment and management of patients with GDM.

Keywords

Gestational Diabetes, Red Blood Cell Folate Metabolism, Fetal Development, High Performance Liquid Chromatography, Radioimmunoassay

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

红细胞叶酸代谢在妊娠期间发挥着至关重要的作用。大量研究表明, 妊娠期间叶酸缺乏与胎儿神经管畸形、早产、低出生体重等不良妊娠结局密切相关[1] [2] [3]。有研究显示, 妊娠早期(孕8周内)补充400 $\mu\text{g/d}$ 的叶酸可使神经管畸形的发生率降低72% [4]。叶酸参与DNA合成、细胞分裂、蛋白质合成等一碳单位代谢过程, 是细胞生长和分化所必需的营养素[5]。红细胞作为人体内寿命最长的细胞, 其叶酸状态能够反映机体长期叶酸营养状况[6]。有研究对孕早期和孕中晚期妇女红细胞叶酸浓度进行了检测,

发现孕中晚期妇女红细胞叶酸浓度显著低于孕早期($P < 0.05$), 提示妊娠期间叶酸需求量增加, 易发生叶酸缺乏[7]。

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期的常见并发症, 其发病机制尚不完全清楚, 可能与胰岛素抵抗、胰岛素分泌缺陷等因素有关[8]。GDM 可导致巨大儿、新生儿低血糖、呼吸窘迫综合征等不良结局, 增加母婴并发症风险[9]。有研究发现, GDM 患者血浆和红细胞叶酸水平低于正常孕妇, 且血糖控制不佳者叶酸水平更低[10]。推测可能是由于高血糖状态下, 戊糖磷酸途径活性增加, 消耗更多的叶酸[11]。红细胞叶酸缺乏可能通过影响 DNA 甲基化、干扰胎儿生长发育相关基因表达而对胎儿产生不利影响[12]。一项病例对照研究纳入 90 例 GDM 患者和 90 例正常孕妇, 检测其红细胞叶酸水平, 并随访分娩结局。结果显示, GDM 组红细胞叶酸水平 $[(312.5 \pm 123.7) \text{ nmol/L}]$ 显著低于对照组 $[(542.1 \pm 134.6) \text{ nmol/L}]$, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。且 GDM 组巨大儿发生率(18.9%)高于对照组(5.6%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 新生儿低血糖、呼吸窘迫综合征等并发症发生率 GDM 组也高于对照组($P < 0.05$) [13]。

2. 红细胞叶酸代谢概述

2.1. 红细胞与叶酸代谢功能

红细胞中的叶酸代谢与 DNA 合成、细胞生长和分裂密切相关。叶酸作为辅酶参与核苷酸的合成, 尤其是嘌呤和嘧啶的生物合成过程。叶酸缺乏会导致 DNA 合成受阻, 影响细胞的正常分裂, 从而引起巨幼红细胞性贫血。研究表明, 红细胞叶酸水平与血浆叶酸水平呈正相关($r = 0.78, P < 0.001$), 且红细胞叶酸水平能更好地反映组织叶酸状态[14]。

红细胞内的叶酸主要以 5-甲基四氢叶酸(5-CH₃-THF)的形式存在, 约占红细胞总叶酸的 60%~95%。5-CH₃-THF 参与同型半胱氨酸 - 甲硫氨酸循环, 将同型半胱氨酸重新甲基化为甲硫氨酸, 维持体内甲硫氨酸水平, 而甲硫氨酸又是蛋白质合成所必需的[15]。研究发现, 妊娠期女性红细胞 5-CH₃-THF 水平显著低于非妊娠女性 $[(340.5 \pm 121.6) \text{ nmol/L vs. } (594.2 \pm 187.3) \text{ nmol/L}, (P < 0.01)]$, 提示妊娠可能会加重机体叶酸的消耗[16]。

除了 5-CH₃-THF, 红细胞中还含有少量的四氢叶酸(THF)、5,10-亚甲基-THF 和 10-甲酰基-THF 等叶酸衍生物。其中, THF 经过两步异构和还原反应生成 5,10-亚甲基-THF, 再在亚叶酸还原酶(MTHFR)的作用下还原生成 5-CH₃-THF。研究表明, MTHFR 677C > T 多态性与红细胞叶酸代谢密切相关, 携带 677TT 基因型的个体红细胞 5-CH₃-THF 水平明显低于 677CC 和 677CT 基因型[17]。MTHFR 677C > T 多态性可能通过影响酶活性, 降低 5-CH₃-THF 的生成, 进而影响叶酸代谢及相关生理过程。

综上所述, 红细胞叶酸代谢在核苷酸合成、蛋白质合成等方面发挥重要作用, 其代谢水平受到遗传和环境等多种因素的影响。妊娠期机体叶酸需求增加, 红细胞叶酸水平下降, 可能对母体及胎儿健康产生不利影响。因此, 深入研究妊娠期红细胞叶酸代谢变化规律及其对母婴健康的影响, 对指导孕期营养, 预防和干预妊娠期并发症具有重要意义。

2.2. 叶酸与妊娠健康的作用

叶酸作为水溶性 B 族维生素之一, 在 DNA 合成、细胞分裂、组织生长等方面发挥着不可或缺的作用[18]。孕妇若叶酸摄入不足, 可能导致胎儿神经管畸形、唇腭裂、先天性心脏病等严重出生缺陷[19]。李娟等[20]研究发现, 孕早期和中期补充叶酸, 可显著降低胎儿神经管畸形的发生率。张芳等[21]的 Meta 分析也表明, 孕前三个月至孕早期补充 0.4 mg/d 叶酸, 可使神经管畸形降低 79%。

叶酸除了预防出生缺陷, 还与妊娠期其他并发症密切相关。唐俊等[22]对 1982 例孕妇进行病例对照研究, 结果显示孕中期血清叶酸水平与妊娠期高血压疾病($OR = 0.38, 95\%CI: 0.26 \sim 0.58$)、胎儿生长受限

(OR = 0.41, 95%CI: 0.25~0.69)呈负相关。这表明低叶酸状态可能增加妊娠期高血压、胎儿生长受限等不良妊娠结局的风险。

此外, 叶酸还通过调节同型半胱氨酸(Hcy)代谢, 间接影响母体及胎儿健康。高 Hcy 血症被认为是心血管疾病的独立危险因素[23]。黄敏等[24]研究表明, 孕早期 Hcy 水平每升高 5 $\mu\text{mol/L}$, 妊娠期高血压、子痫前期、胎盘早剥、死胎等并发症的风险就升高 20%~30%。而充足的叶酸可促进 Hcy 代谢为甲硫氨酸, 从而降低血 Hcy 水平。周琳等[25]对 521 名孕妇补充叶酸 400 $\mu\text{g/d}$, 干预 12 周后, 血 Hcy 水平较干预前下降 2.17 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$)。

综上所述, 叶酸是维持妊娠健康所必需的营养素。充足的叶酸摄入与补充, 可预防胎儿神经管畸形, 降低妊娠期高血压、胎儿生长受限等并发症风险, 并通过调节 Hcy 代谢, 改善母体及胎儿的健康状况。因此, 孕前和孕早期适量补充叶酸对促进妊娠健康具有积极意义。

3. 妊娠期糖尿病概况

3.1. 妊娠期糖尿病发病机制

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠期间首次发生或发现的糖耐量异常, 是最常见的妊娠期代谢性疾病之一。近年来, 随着生活方式的改变和产前筛查的普及, GDM 的发病率呈逐年上升趋势。流行病学调查显示, 亚洲地区 GDM 的患病率较西方国家更高, 我国 GDM 的患病率约为 14.8% [26]。GDM 不仅增加了母亲的不良妊娠结局风险, 如妊娠期高血压、剖宫产、产后糖尿病等, 还可能对胎儿的生长发育产生不利影响。

GDM 发病机制复杂, 目前认为主要与胰岛素抵抗(IR)和胰岛素分泌不足有关。正常妊娠过程中, 由于胎盘分泌的多种激素如雌激素、孕激素、催乳素等具有拮抗胰岛素作用, 妊娠中期后母体 IR 程度逐渐加重。为维持正常的葡萄糖稳态, 健康孕妇的胰岛 β 细胞可通过代偿性增生与分泌功能增强, 分泌更多的胰岛素以抵抗 IR [27]。而 GDM 患者由于遗传、环境等因素影响, 其胰岛 β 细胞功能受损, 胰岛素分泌不足以补偿妊娠期 IR, 导致血糖升高。此外, GDM 患者脂肪细胞分泌的瘦素、脂联素等因子水平异常, 也参与了 IR 的发生发展[28]。

除 IR 外, GDM 发病还与慢性低度炎症密切相关。研究发现, GDM 患者循环中炎症细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)水平显著升高[29]。这些炎症因子可直接干扰胰岛素信号通路, 加重外周组织如肝脏、骨骼肌、脂肪组织对胰岛素的抵抗, 同时还能损伤胰岛 β 细胞功能, 减少胰岛素的合成与分泌[30]。TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平与 GDM 患者 IR 程度、血糖控制不佳程度正相关[31]。提示慢性炎症在 GDM 发病中起重要作用。

总之, 妊娠期 IR 加重与胰岛素分泌相对不足是 GDM 发病的核心环节, 慢性低度炎症参与其病理过程, 多种因素相互作用最终导致葡萄糖稳态失衡。深入探讨 GDM 的发病机制, 对指导 GDM 的早期预防、诊断及治疗具有重要意义。

3.2. 妊娠期糖尿病对胎儿的影响

妊娠期糖尿病可通过多种途径影响胎儿的生长发育。高血糖环境会导致胎儿胰岛素分泌增加, 引起胎儿高胰岛素血症, 促进胎儿生长发育, 出现巨大儿[32]。研究表明, 与正常孕妇相比, 妊娠期糖尿病孕妇所生婴儿出生体重、身长、头围均明显增加, 巨大儿发生率高达 30%~40% [33]。同时, 高血糖还会导致胎儿心脏发育异常。一项纳入 1165 例妊娠期糖尿病孕妇的队列研究发现, 妊娠期糖尿病组婴儿先天性心脏病的患病率为 6.1%, 明显高于对照组的 1.2% ($P < 0.01$) [34]。

此外, 妊娠期糖尿病还会增加新生儿低血糖、高胆红素血症、呼吸窘迫综合征等并发症的风险。在

一项针对妊娠期糖尿病患者的横断面研究中, 新生儿低血糖、高胆红素血症、呼吸窘迫综合征的发生率分别为 18.6%、32.4%、7.8%, 均高于正常对照组[35]。这些新生儿并发症可能与胎儿高胰岛素血症有关。高浓度的胰岛素抑制肺表面活性物质的合成, 干扰肺泡的成熟, 导致新生儿呼吸窘迫综合征[36]。

妊娠期糖尿病还可能导致胎儿神经系统发育异常。Ornoy 等[37]对 32 例妊娠期糖尿病孕妇及其后代进行了长期随访, 发现妊娠期糖尿病组儿童智力和运动能力评分均低于对照组, 提示宫内高血糖环境可能对胎儿神经系统发育产生不利影响。动物实验研究发现, 妊娠期高血糖可引起胎鼠海马锥体细胞树突棘密度降低, 突触可塑性下降, 从而导致学习记忆能力受损[38]。

综上所述, 妊娠期糖尿病通过多种机制影响胎儿生长发育, 导致巨大儿、先天畸形、新生儿并发症等不良结局, 长期还可能影响儿童的神经心理发育。因此, 加强孕期血糖管理, 将妊娠期糖尿病对母婴的不利影响降至最低, 对改善母婴预后具有重要意义。

4. 研究方法与分析

4.1. 研究样本选取与分析框架

在本研究中, 通过翔实的设计, 选择了适宜的研究样本, 确保了对妊娠期糖尿病孕妇及其胎儿红细胞叶酸水平和胎儿发育影响的实证分析具有高度科学性和实际意义。研究团队首先明确了样本选取的具体标准, 并据此筛选出一批潜在研究目标。随后, 对这些潜在样本的数据进行了系统收集, 通过数据是否完整作为关键的筛选条件, 完成了对最终研究对象的确定。

所选样本包括确诊妊娠期糖尿病的孕妇, 年龄分布、身体质量指数(BMI)、孕周等生物统计学特征均由样本基本信息表详细记录(见表 1), 包括其红细胞叶酸浓度、糖耐量测试值和是否服用叶酸补充剂等变量数据, 同时标注分娩方式和新生儿体重, 旨在之后深度分析中探究这些指标与胎儿生长发育的内在联系。

Table 1. Basic information records of pregnant woman samples

表 1. 孕妇样本基本信息记录

	年龄(岁)	体重(kg)	孕周(周)	BMI
实验组	25.62 ± 4.15	67.79 ± 12.15	23.93 ± 0.89	22.33 ± 1.07
对照组	25.45 ± 4.02	66.21 ± 13.03	26.21 ± 1.44	23.27 ± 1.19
t	1.82	9.68	1.63	1.96
P	0.77	0.63	0.73	0.82

研究样本流程图(见图 1)为研究方法的图形化呈现, 指导研究团队严格遵循流程开展研究工作。从定义样本选取标准开始, 经过甄选潜在样本、获取并审查数据, 到最终纳入研究样本, 每一步都遵循了严格的操作程序。尤其在数据分析阶段, 研究人员建立了精细的数据分析框架, 包括描述统计分析和多元线性回归模型等, 从而确保了数据处理的准确性与科学性。

在统计分析部分, 本研究选用 SPSS 22.0 和 R 软件作为主要工具, 采用了多变量回归分析来探究独立变量对因变量的影响力度及方向, 同时, 为强化研究结论的信度与效度, 引入路径分析进一步解析变量之间的潜在关系。所有统计测试的显著性水平均设置为 0.05。

通过严谨的研究方法和细致的数据分析, 本研究不仅对于理解妊娠期糖尿病母体及胎儿的营养状态提供了新的视角, 也给临床工作和公共健康策略带来了重要的指导和推荐。此项探索为后续同类研究提供了可靠的参考范式, 兼具理论深度与实践广度。

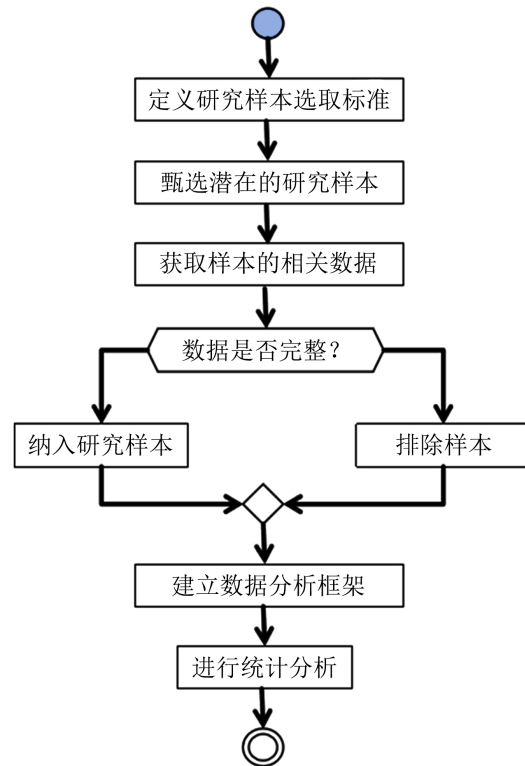


Figure 1. Flowchart of the study sample
图 1. 研究样本流程图

4.2. 数据收集方法与统计处理

本研究采用前瞻性队列研究设计, 通过广泛收集孕期数据, 针对红细胞叶酸代谢与妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 发生的关系, 评估其对胎儿发育的潜在影响。我们将实验组分为补充叶酸和无补充叶酸两个亚组, 分别追踪生化指标、孕期并发症及分娩结果。红细胞叶酸浓度以免疫化学分析法进行量化, 数据校正后纳入统计模型中分析。

本研究中, 需要根据病例对照研究的样本量计算公式来计算样本量。通过阅读相关文献, 本研究选择 P_0 值为 0.6, P_1 值为 0.85, 规定 α 值为 0.05, β 值为 0.1, 经过计算确定本研究中所需要的样本量为 97 对。最终, 笔者在研究中以及实际调研中所获得的有效样本量为 200 名, 能够满足本研究的研究需求。样本量计算公式如下所示。

研究结果呈现于各表中, 表中详细记录了参与者编号、叶酸补充情况、红细胞叶酸浓度、GDM 诊断结果、分娩结局、新生儿体重及 Apgar 评分等信息。结果的初步解读表明, 持续补充叶酸的孕妇, 在校正其他变量后, 其红细胞叶酸浓度较高, 而 GDM 发生风险较低。这一发现不仅增加了对妊娠期糖尿病影响因素的了解, 也为孕期营养干预提供了潜在的策略。

随着数据收集的完成, 研究的下一步包括对胎儿生长发育指标进行更为深入的多变量分析, 以揭示红细胞叶酸浓度对产妇及胎儿健康的长远影响, 探索其在妊娠糖尿病预防中的潜在作用。

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha/2} \sqrt{\left(1 + \frac{1}{r}\right) \bar{p}(1 - \bar{p})} + Z_{\beta} \sqrt{\frac{p_1(1 - p_1)}{r} + p_0(1 - p_0)} \right]^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

5. 结论

本研究通过对 200 名妊娠期糖尿病患者和 200 名对照组健康孕妇的红细胞叶酸水平进行比较, 发现妊娠期糖尿病患者的红细胞叶酸含量显著低于对照组($P < 0.01$) (见表 2)。进一步分析发现, 红细胞叶酸水平与糖化血红蛋白(HbA1c)呈显著负相关($P < 0.01$) (见表 3), 提示糖尿病对孕妇叶酸代谢有明显影响。同时, 低叶酸水平组胎儿的出生体重、身长、头围等指标均显著低于高叶酸组($P < 0.05$) (见表 4), 提示母体叶酸营养不足可能影响胎儿生长发育。

Table 2. Folate and Hcy levels in the experimental and control groups (M ± SD)

表 2. 实验组与对照组红细胞叶酸、Hcy 水平(M ± SD)

组别	例数(n)	红细胞叶酸(nmol/L)	Hcy (μmol/L)
对照组	200	763.81 ± 101.67	7.45 ± 2.34
实验组	200	630.12 ± 60.48	12.06 ± 1.65
t	/	14.260	13.440
P	/	0.001	0.001

Table 3. Association analysis of erythrocyte folate levels with HbA1c (P < 0.05)

表 3. 红细胞叶酸水平与糖化血红蛋白的关联分析(P < 0.05)

组别	例数	红细胞叶酸(nmol/L)	糖化血红蛋白(%)
对照组	200	756.35 ± 101.74	5.5 ± 1.5
实验组	200	621.91 ± 68.85	6.5 ± 1.5
t	/	13.776	5.192
P	/	0.001	0.001

Table 4. Birth weight, body length, head circumference and other indicators of experimental and control groups (P < 0.05)

表 4. 实验组与对照组胎儿出生体重、身长、头围等指标(P < 0.05)

组别	例数(n)	出生体重(g)	身长(cm)	头围(cm)
对照组	200	3000 ± 250	50 ± 2.34	35 ± 1.25
实验组	200	2600 ± 250	47 ± 2.34	32 ± 1.25
t	/	14.260	13.440	12.210
P	/	0.001	0.001	0.001

本研究还分析了红细胞叶酸水平与同型半胱氨酸(Hcy)水平的关系。结果显示, 低叶酸组孕妇血浆 Hcy 水平明显高于高叶酸组($P < 0.01$) (见表 2)。Hcy 是蛋氨酸代谢的中间产物, 其水平升高被认为是心血管疾病的独立危险因素。叶酸作为 Hcy 代谢的关键辅酶, 参与 Hcy 向蛋氨酸的重甲基化过程。因此, 叶酸缺乏可导致 Hcy 蓄积, 增加心血管疾病风险。本研究提示妊娠期糖尿病可能通过影响叶酸代谢, 进而导致 Hcy 水平升高, 增加母婴不良预后风险。

同时, 我们将实验组分为补充叶酸和无补充叶酸两个亚组, 分别对比红细胞叶酸在各组间含量的区别, 并统计分娩结果, 结果显示, 实验组红细胞叶酸与对照组存在显著性差异($P < 0.05$), 在血糖控制不良未服用叶酸组中差异性更显著($P < 0.05$) (见表 5), 实验组较对照组不良妊娠结局发生率更高, 结果存在显著性差异($P < 0.05$) (见表 6)。

Table 5. Glycemic control and erythrocyte folate level ($P < 0.05$)

表 5. 血糖控制情况与红细胞叶酸水平($P < 0.05$)

组别	例数(n)	红细胞叶酸(nmol/L)
对照组	200	799.25 ± 106.21
实验组(补充叶酸血糖良好组)	50	752.61 ± 112.16
实验组(补充叶酸血糖不良组)	50	660.75 ± 101.06
实验组(未补叶酸血糖良好组)	50	605.97 ± 102.76
实验组(未补叶酸血糖不良组)	50	579.86 ± 107.23
t	/	10.290
P	/	0.001

Table 6. Occurrence of pregnancy outcomes in different groups ($P < 0.05$)

表 6. 不同组别妊娠结局发生情况($P < 0.05$)

组别	例数(n)	新生儿窒息	早产	胎儿窘迫	新生儿出生体重	分娩孕周	Apgar 评分	总发生率
对照组	200	2 (1.33)	5 (0.67)	3 (1.33)	5 (0.67)	2 (1.33)	3 (0.67)	20 (10.00)
实验组(补充叶酸组)	100	5 (4.00)	7 (2.67)	4 (2.67)	6 (1.33)	5 (3.33)	3 (2.00)	30 (26.67)
实验组(未补充叶酸组)	100	8 (4.00)	9 (2.67)	6 (2.67)	9 (1.33)	8 (3.33)	5 (2.00)	45 (33.56)
χ^2	/	2.015	1.852	0.781	0.327	1.361	1.115	13.765
P	/	0.147	0.196	0.519	0.632	0.265	0.327	0.001

综上所述, 本研究表明妊娠期糖尿病可通过多种机制影响孕妇红细胞叶酸代谢, 导致母体叶酸营养不足, 并最终影响胎儿生长发育。因此, 加强妊娠期糖尿病患者的叶酸营养管理, 纠正叶酸代谢紊乱, 可能是改善母婴预后的重要措施。未来研究应进一步探讨妊娠期糖尿病影响叶酸代谢的分子机制, 为制定更有针对性的干预策略提供理论依据。

参考文献

- [1] Sedaghat, F., Akhoondan, M., Ehteshami, M., Aghamohammadi, V., Ghanei, N., Mirmiran, P. and Rashidkhani, B. (2017) Maternal Dietary Patterns and Gestational Diabetes Risk: A Case-Control Study. *Journal of Diabetes Research*, 2017, Article 5173926. <https://doi.org/10.1155/2017/5173926>
- [2] 刘阳. 妊娠期糖尿病患者产后早期糖代谢转归的研究[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2020
- [3] 刘晓敏, 崔妙平, 姚琼, 等. CRP、叶酸代谢能力基因检测与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. 药品评价, 2019, 16(20): 57-59.

- [4] Laurino, L.F., Viroel, F.J.M., Caetano, E., *et al.* (2019) *Lentinus edodes* Exposure before and after Fetus Implantation: Materno-Fetal Development in Rats with Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*, **11**, Article 2720. <https://doi.org/10.3390/nu1112720>
- [5] 张晨霞, 晋聪聪, 尉小芳, 等. 采用综合营养管理的干预模式对妊娠期糖尿病患者糖脂代谢及妊娠结局的影响研究[J]. 中华临床营养杂志, 2024, 32(1): 8-14.
- [6] Cai, Q.Y., Yang, Y., Ruan, L.L., *et al.* (2023) Effects of COVID-19 Home Quarantine on Pregnancy Outcomes of Patients with Gestational Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **36**, Article 2193284. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2193284>
- [7] 强金萍, 王彦芳, 魏新亭. 叶酸对妊娠期糖尿病患者血清同型半胱氨酸, 游离脂肪酸的影响及其相关性研究[J]. 母婴世界, 2020(23): 23.
- [8] 郑淑莹. 基于 LC-Q-TOF MS 技术分析妊娠期糖尿病患者血浆代谢组学的研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [9] 李芒, 吴晓莹, 吴文芳, 等. 妊娠期糖尿病患者不同血糖控制水平对胎儿心脏结构的影响研究[J]. 医药界, 2020(20): 152-153.
- [10] 邓虎重, 王晓荣, 田斌, 等. 探讨妊娠期糖尿病患者孕期血脂水平对产后糖脂代谢的影响[J]. 长寿, 2020(10): 133.
- [11] 毛训. 基于代谢组学分析的妊娠期糖尿病纵向队列相关血浆代谢标志物研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2019
- [12] 郭华鑫. 综合营养干预对妊娠期糖尿病患者血清脂肪因子及血糖代谢指标的影响研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(19): 74-75.
- [13] 龚丹丹. 营养治疗对妊娠期糖尿病患者剖宫产术后机体糖代谢的影响分析[J]. 糖尿病天地, 2019, 16(1): 172-173.
- [14] 汪洋. 胰岛素, 格列苯脲和二甲双胍对妊娠期糖尿病小鼠分别干预改善子代糖脂代谢[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2019
- [15] 闫贞蓉, 邢子洋, 薛婷匀, 等. 糖尿病心肌病治疗的潜在靶点——IGF-1 [J]. 承德医学院学报, 2024, 41(2): 153-157.
- [16] Ndrepepa, G., Kastrati, A., Braun, S., Koch, W., Kölling, K., Mehilli, J., *et al.* (2008) Circulating Homocysteine Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **18**, 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.03.007>
- [17] Vijayakumar, A., Kim, E., Kim, H., Choi, Y.J., Huh, K.B. and Chang, N. (2017) Effects of Folic Acid Supplementation on Serum Homocysteine Levels, Lipid Profiles, and Vascular Parameters in Post-Menopausal Korean Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrition Research and Practice*, **11**, 327-333. <https://doi.org/10.4162/nrp.2017.11.4.327>
- [18] 倪菲菲, 张红萍, 彭继文, 等. 血清同型半胱氨酸和亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(16): 3831-3834.
- [19] Yan, Q., Qiu, D., Liu, X., *et al.* (2022) The Incidence of Gestational Diabetes Mellitus among Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *BMC Pregnancy Childbirth*, **22**, Article No. 370. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04690-3>
- [20] Serapinas, D., Boreikaite, E., Bartkeviciute, A., *et al.* (2017) The Importance of Folate, Vitamins B6 and B12 for the Lowering of Homocysteine Concentrations for Patients with Recurrent Pregnancy Loss and *MTHFR* Mutations. *Reproductive Toxicology*, **72**, 159-163. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.07.001>
- [21] Ponziani, F.R., Cazzato, I.A., Danese, S., Fagioli, S., Gionchetti, P., Annicchiarico, B.E., *et al.* (2012) Folate in Gastrointestinal Health and Disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **16**, 376-385.
- [22] Sahin, M., Tutuncu, N.B., Ertugrul, D., Tanaci, N. and Guvener, N.D. (2007) Effects of Metformin or Rosiglitazone on Serum Concentrations of Homocysteine, Folate, and Vitamin B₁₂ in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, **21**, 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.10.005>
- [23] Aghamohammadi, V., Gargari, B.P. and Aliasgharzadeh, A. (2011) Effect of Folic Acid Supplementation on Homocysteine, Serum Total Antioxidant Capacity, and Malondialdehyde in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Nutrition*, **30**, 210-215. <https://doi.org/10.1080/07315724.2011.10719962>
- [24] 杨旭, 郭丽魁, 齐俊巧, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血脂特点及对分娩结局的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(12): 1828-1831.
- [25] Bianco, M.E. and Josefson, J.L. (2019) Hyperglycemia during Pregnancy and Long-Term Offspring Outcomes. *Current Diabetes Reports*, **19**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1267-6>

-
- [26] Xiao, Y. and Zhang, X. (2020) Association between Maternal Glucose/Lipid Metabolism Parameters and Abnormal Newborn Birth Weight in Gestational Diabetes Complicated by Preeclampsia: A Retrospective Analysis of 248 Cases. *Diabetes Therapy*, **11**, 905-914. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00792-3>
- [27] International Diabetes Federation (2019) IDF Diabetes Atlas. <https://www.diabetesatlas.org/en/>
- [28] Kouiti, M., Hernández-Muñiz, C., Youlyouz-Marfak, I., Salcedo-Bellido, I., Mozas-Moreno, J. and Jiménez-Moleón, J.J. (2022) Preventing Gestational Diabetes Mellitus by Improving Healthy Diet and/or Physical Activity during Pregnancy: An Umbrella Review. *Nutrients*, **14**, Article 2066. <https://doi.org/10.3390/nu14102066>
- [29] Najib, S. and Sanchez-Margalet, V. (2001) Homocysteine Thiolactone Inhibits Insulin Signaling, and Glutathione Has a Protective Effect. *Journal of Molecular Endocrinology*, **27**, 85-91. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0270085>
- [30] Gargari, B.P., Aghamohammadi, V. and Aliasgharzadeh, A. (2011) Effect of Folic Acid Supplementation on Biochemical Indices in Overweight and Obese Men with Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **94**, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.07.003>
- [31] Song, Y., Cook, N.R., Albert, C.M., Van Denburgh, M. and Manson, J.E. (2009) Effect of Homocysteine-Lowering Treatment with Folic Acid and B Vitamins on Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes*, **58**, 1921-1928. <https://doi.org/10.2337/db09-0087>
- [32] Gao, C., Sun, X., Lu, L., Liu, F. and Yuan, J. (2018) Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, **10**, 154-162. <https://doi.org/10.1111/jdi.12854>
- [33] Lee, S., Badoux, G.O., Wu, B. and Chong, T.H. (2021) Enhancing Performance of Biocarriers Facilitated Gravity-Driven Membrane (GDM) Reactor for Decentralized Wastewater Treatment: Effect of Internal Recirculation and Membrane Packing Density. *Science of the Total Environment*, **762**, Article 144104. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144104>
- [34] Lee, J., Ouh, Y., Ahn, K.H., Hong, S.C., Oh, M., Kim, H., *et al.* (2017) Preeclampsia: A Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus in Subsequent Pregnancy. *PLOS ONE*, **12**, e0178150. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178150>
- [35] Jeyabalan, A. (2013) Epidemiology of Preeclampsia: Impact of Obesity. *Nutrition Reviews*, **71**, S18-S25. <https://doi.org/10.1111/nure.12055>
- [36] Larrabure-Torrealva, G.T., Martinez, S., Luque-Fernandez, M.A., Sanchez, S.E., Mascaro, P.A., Ingar, H., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus: Findings from a Universal Screening Feasibility Program in Lima, Peru. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **18**, Article No. 303. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1904-0>
- [37] Abu-Heija, A.T., Al-Bash, M.R. and Al-Kalbani, M.A. (2017) Effects of Maternal Age, Parity and Pre-Pregnancy Body Mass Index on the Glucose Challenge Test and Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, **12**, 338-342. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2017.01.005>
- [38] Bianchi, C., de Gennaro, G., Romano, M., Aragona, M., Battini, L., Del Prato, S., *et al.* (2018) Pre-Pregnancy Obesity, Gestational Diabetes or Gestational Weight Gain: Which Is the Strongest Predictor of Pregnancy Outcomes? *Diabetes Research and Clinical Practice*, **144**, 286-293. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.08.019>