



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.021

· 继续教育园地 ·

妊娠期糖尿病对子代心脏影响的研究现状

郭倩倩 刘凯琳 李利平

【摘要】 妊娠期糖尿病(GDM)可对胎儿心脏结构和功能造成不利影响,其损害程度与妊娠女性血糖水平及胰岛素抵抗有关,胎儿心肌功能障碍可持续至出生后,甚至可能增加子代远期心血管疾病发生的风险。GDM 对子代心脏的影响已引起人们的高度重视,近年来随着相关机制的深入研究及新技术的快速发展,新的胎儿心脏评价方法和指标也陆续提出并应用于临床。基于此,本文针对 GDM 对子代心脏影响的现状、发病机制及超声评价作一综述。

【关键词】 妊娠期糖尿病; 胎儿; 子代; 心脏

【中图分类号】 R714.14+4;R714.256

【文献标识码】 A

妊娠期糖尿病(GDM)指妊娠期发生的糖代谢异常,不包含妊娠前已经存在的糖尿病^[1]。其可引起多种不良妊娠结局,危害母婴健康^[2,4]。近年有研究表明 GDM 是造成子代长期心脏代谢疾病的危险因素^[5-6]。动脉粥样硬化和心血管疾病(CVD)的风险始于子宫,产前暴露于宫内高糖环境可导致胎儿心脏损伤^[6],进而可能增加未来患 CVD 的风险。本文就近年来国内外有关 GDM 对子代心脏影响的最新研究进展进行综述。

一、GDM 对子代胎儿期心脏的影响

1. GDM 对胎儿心脏结构的影响

GDM 会造成胎儿心室壁、室间隔增厚,心室球形指数(SI)异常。张文芳等^[7]发现 GDM 妊娠女性与正常妊娠女性相比,其胎儿心室壁及室间隔厚度增加。Aguilera 等^[8]发现 GDM 妊娠女性的胎儿较正常对照组有更多的球形心脏,双 SI 明显异常。而 Rizzo 等^[9]对 GDM 妊娠女性胎儿的研究显示 SI 异常仅出现在右心室。这是由于室壁厚度增加导致右心室直径减小,使右 SI 增加或降低。而 GDM 妊娠女性胎儿左心室舒张末期基础直径和长度增加,所以左 SI 基本不变。

2. GDM 对胎儿心脏功能的影响

GDM 不仅会对胎儿心脏结构造成影响,也会使其心脏功能产生异常。Mohsin 等^[10]的研究显示 GDM 妊娠女性胎儿的等容舒张和收缩时间、心肌功能指数较正常对照组增加,这表明 GDM 可导致胎儿双心室收缩和舒张功能障碍。然而,也有不一致的结果。Dervisoglu 等^[11]对 GDM 妊娠女性胎儿的心脏功能进行研究,发现右室舒张功能[右室舒张早期血流峰值速度/舒张晚期血流峰值速度(E/A)比值]显著降低,而左室舒张功能

和收缩功能并没有明显变化,故推测胎儿心脏舒张功能障碍可能先于收缩功能障碍^[12]。D'Ambrosi 等^[13]发现 GDM 妊娠女性胎儿与对照组胎儿左心室舒张功能无明显差异,右室舒张功能[右室充盈时间(RVFT)]显著降低。其可能原因为胎儿血液循环中右心室占主导地位,提供约 60% 的胎儿心输出量,在子宫内更易受到应激条件的影响。同时,左心室心肌纤维的结构和方向比右心室更复杂,故其功能不易受到损伤^[14]。

总之,GDM 会损害胎儿心脏舒张功能,且更易发生在右心室。而关于 GDM 对胎儿心脏收缩功能影响的研究存在矛盾,仍待进一步研究。

二、血糖控制对 GDM 子代胎儿期心脏的影响

GDM 对胎儿心脏的影响与宫内高血糖导致的胎儿高胰岛素血症和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)有关^[15],所以良好的血糖控制可能会改善 GDM 胎儿的心脏损伤。

有研究证实,妊娠女性血糖水平越高,胎儿心脏结构改变越明显^[16]。还有研究显示,在妊娠中期 GDM 即对胎儿心脏结构造成损伤^[17],而予饮食或胰岛素控制血糖[空腹血糖(FPG) < 5.3 mmol/L,餐后 1 h 血糖 < 7.8 mmol/L],胎儿心脏结构异常可推迟至 32 周发生^[18]。因此良好的血糖控制可能会减轻或延缓 GDM 对胎儿心脏结构的损伤。

Chen 等^[19]发现即使血糖控制良好[FPG < 5.3 mmol/L,餐后 1 h 血糖 < 7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2h PG) < 6.8 mmol/L],GDM 妊娠女性胎儿的心脏收缩及舒张功能仍可发生异常,这是因为高血糖会使胎儿心肌细胞肥大,即使合理控制血糖水平,组织依然存在胰岛素抵抗,持续影响的胎儿心肌细胞发育和心脏功能^[20]。同样,马征戈等^[16]在 GDM 妊娠女性妊娠 25~30 周和 35~40 周进行研究,结果发现血糖控制(FPG < 5.6 mmol/L, 2h PG < 8.5 mmol/L)不能有效降低胎儿心脏功能的损害,且在 35~40 周表现明显,提示 GDM 对胎儿心脏的影响随着妊娠周期的增加而愈加显著^[17],这可能与妊娠期逐渐加重的胰岛素抵抗有关,而现有的 GDM 治疗方案不能有效缓解妊娠期糖尿病的胰岛素抵抗。

基金项目:河南省科技攻关项目(212102310780);河南省洛阳市医疗卫生一般项目(2101052A)

作者单位:471003 河南洛阳,河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院 内分泌代谢科 河南省遗传罕见病医学重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心洛阳分中心

通讯作者:李利平, E-mail:llp1203@163.com

但综合文献来看,血糖控制良好的 GDM 妊娠女性胎儿心脏异常发生率显著低于血糖控制欠佳的 GDM 妊娠女性^[14,16],采用胰岛素治疗的 GDM 妊娠女性胎儿心脏异常发生率又低于仅采用饮食控制的 GDM 妊娠女性^[21]。因此,要尽早、尽快使 GDM 患者血糖达标,必要时应予胰岛素治疗。

三、GDM 对子代远期心脏的影响

巴克假说提出,不利的宫内环境对胎儿终身有害^[22]。GDM 引起胎儿高胰岛素血症,造成胎儿心脏发育受损,这些变化可能会增加子代患心脏代谢疾病的易感性。丹麦一项随访 40 年的研究发现,GDM 妊娠女性子代在儿童期至成年早期 CVD 的发生率增加^[23],这可能与胎儿期心脏损害直接相关。目前也有相应研究对 GDM 妊娠女性的胎儿进行产后评估。

有研究发现,GDM 导致的胎儿心脏结构变化在出生后几个月内缓解^[24],这可能与胎儿出生后脱离母体高糖环境,体内胰岛素逐渐恢复正常,刺激心肌肥厚的因素消失有关。Bogo 等^[25]发现 GDM 妊娠女性胎儿至新生儿期心肌肥厚率降低,且 GDM 的治疗可改善心肌肥厚。但心肌肥厚后自发缓解的机制及恢复时间,仍需进一步探讨。

亦有研究认为,胎儿心脏功能损害不可逆^[26-28]。GDM 女性宫内环境导致的胎儿心脏功能异常在出生后持续存在,甚至会损害无症状新生儿的过渡期血流动力学^[26]。葛俞含等^[27]发现,GDM 对胎儿心脏收缩功能的影响从妊娠晚期可持续至婴儿时期。Aguilera 等^[28]对 GDM 胎儿持续随访至婴儿期,发现心室收缩和舒张功能仍然降低,但心脏功能变化很轻微,需要更长期的随访确定是否在儿童期持续存在,是否导致 GDM 妊娠女性子代成年后 CVD 的风险增加。

四、GDM 对子代心脏影响的机制

GDM 通过复杂的多因素机制对子代胎儿期和远期心脏产生影响。

1. GDM 对子代胎儿期心脏影响的机制

GDM 引起的子代胎儿期心脏改变与胎儿高胰岛素血症、氧化应激、一氧化氮(NO)合成增加、线粒体功能障碍等因素有关。宫内高血糖环境诱导胎儿高胰岛素血症的发生,增加糖原、蛋白质和脂肪的合成速度,最终使胎儿心肌细胞增生及舒张功能障碍^[29]。Bhorat 等^[30]证明 GDM 会导致宫内低氧环境,从而引起胎儿心脏发育过程中的氧化应激和抗氧化防御不足,造成心肌细胞损伤^[31]。Contreras-Duarte 等^[32]在 GDM 脐静脉血中发现 NO 代谢途径受损,NO 合成增加,胎儿胎盘中 NO 代谢的过度刺激与血管功能障碍有关^[33]。此外,NO 可调节线粒体功能^[34],胎盘 NO 水平的增加会抑制线粒体电子传递链(ETC)复合物 IV 活性并诱导线粒体生物遗传。而线粒体在心脏功能和代谢中起着至关重要的作用^[35]。与 GDM 相关的 NO 代谢和线粒体功能的改变导致胎盘发育受损,从而影响胎盘缓冲能力、胎盘排泄功能及胎儿心血管系统发育所需营养物质的运输^[33,36]。

2. GDM 对子代远期心脏影响的机制

(1) Wnt/ β -catenin/Tcf 信号通路的过度激活:GDM 导致子代胎儿期出现上述病理状态的同时常伴随着一些信号转导通

路的异常活化,尤其是子代心肌细胞经典 Wnt/ β -catenin/Tcf 信号通路(简称 Wnt 通路)。本课题组前期研究发现(暂未发表)Wnt 通路靶基因 c-myc 基因(是心肌重构、心功能不全的生物学基础)在 GDM 的子代小鼠心肌组织中表达上调,可持续至成年。

(2) 表观遗传学的改变:关于 GDM 对后代心脏表观遗传学影响的研究有限。Chen 等^[37]的研究发现,高血糖使卵子中 DNA 去甲基化酶 TET3 的表达异常降低,阻碍受精后对精子来源 DNA 的氧化去甲基化过程,进而导致子代成年后的代谢受损。Chen 等^[38]发现链脲佐菌素(STZ)诱导的 GDM 妊娠晚期 6 周大鼠心肌细胞 DNA 甲基化增强,Sirt-1 蛋白表达降低。以上研究结果均支持代谢和表观遗传学之间的明确关系,可能涉及心脏组织的氧化还原状态。此外,GDM 诱导的线粒体-表观遗传学桥损伤可能会在后代中留下心脏功能障碍的印记,从而导致子代 CVD 的基因编程。

五、胎儿心脏结构和功能的评价方法和指标

1. 评价方法

随着医学技术的发展,胎儿心脏新的评价方法也陆续被提出,如斑点追踪超声心动图(STE)、胎儿心脏定量分析(Fetal HQ)、双门多普勒(DD)法等。

(1) STE:其原理是在整个心动周期中追踪心肌中的斑点或“核”。STE 可评估心肌在各个轴线各个节段上的收缩功能和舒张功能^[39],比传统方法能更早检测到胎儿心脏异常^[12]。不仅实用性强、可重复性好,且克服了角度依赖性,不受周围节段心肌及心脏整体运动的影响。

(2) Fetal HQ:是一种专门评估胎儿心脏的技术,其原理基于斑点追踪。可通过追踪心内膜运动全面评估胎儿心脏形状及大小和心室 24 节段的功能^[19]。

(3) DD 法:是一种能够在任意两个不同位置同时评估两个多普勒波形的方法,允许在同一心动周期时测定舒张早期血流峰值速度/舒张早期峰值速度(E/e')比值,实时显示血流和 TDI 波形。与传统方法相比,具有更高的特异度和敏感度^[40]。

2. 评价指标

(1) 结构、整体功能指标:评价胎儿心脏结构的指标有左、右心室壁厚度(LVWT、RVWT)、室间隔厚度、SI 等。心肌功能指数(MPI)、整体纵向应变(GLS)是评估胎儿心脏整体功能的指标。当心室功能下降时,MPI 增加,GLS 降低。

(2) 收缩功能指标:胎儿心脏收缩功能指标包括心输出量(CO)、心室射血分数(EF)、缩短分数(FS)、面积变化率(FAC)、等容收缩时间(IVCT)等。当收缩功能下降时,CO、EF、FS、FAC 下降,IVCT 延长。

(3) 舒张功能指标:常用来评价胎儿心脏舒张功能指标包括房室瓣 E/A 比值、房室瓣 E/e' 比值、等容舒张时间(IVRT)、心室充盈时间(FT)。当舒张功能下降时,E/A 比值、E/e' 比值降低,FT 缩短、IVRT 延长。

六、结论

GDM 不仅损害胎儿期心脏结构和功能,也增加子代远期 CVD 的风险。因此,临床上应进行全生命周期管理,妊娠期间

加强妊娠女性血糖控制及胎儿心脏监测。妊娠期良好的血糖水平可减轻但不能完全避免 GDM 对心脏的损害,这对现有 GDM 的治疗时机和治疗方案提出挑战,未来应更早关注血糖,并探索以纠正胰岛素抵抗为主的药物在 GDM 中的应用。目前尚缺乏 GDM 妊娠女性胎儿心脏改变对未来心脏疾病影响的直接证据,及能准确预测未来心血管发病风险的胎儿心脏超声参数,故尚需进一步开展设计缜密的长期纵向随访研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会,中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022)[J]. 中华妇产科杂志,2022,57(1):3-12.
- [2] 杨西林,胡刚. 天津妊娠期糖尿病预防项目:20 年妊娠期糖尿病及并发症防治历程[J]. 中华糖尿病杂志,2022,14(1):12-16.
- [3] 郑雁红,李冬梅,贾海英,等. 不同糖代谢状态妊娠期糖尿病患者产后 6~8 周转归及胰岛功能、胰岛素抵抗差异的研究[J]. 临床内科杂志,2021,38(9):613-616.
- [4] 高磊,刘晓巍,王建东. 小孕龄未足月胎膜早破孕妇不良妊娠结局的影响因素分析[J]. 中国医药,2022,17(2):244-248.
- [5] Al-Biltagi M, El Razaky O, El Amrousy D. Cardiac changes in infants of diabetic mothers[J]. World J Diabetes, 2021, 12(8):1233-1247.
- [6] Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetologia, 2019, 62(6):905-914.
- [7] 张文芳,马玉爽,李娜,等. 时间-空间相关成像技术结合胎儿超声检查对妊娠糖尿病患者胎儿生长情况及心功能的评估[J]. 中国医学装备,2021,18(9):88-92.
- [8] Aguilera J, Semmler J, Coronel C, et al. Paired maternal and fetal cardiac functional measurements in women with gestational diabetes mellitus at 35-36 weeks' gestation[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 223(4):574. e1-574. e15.
- [9] Rizzo G, Pietrolucci M, Mappa I, et al. Fetal cardiac remodelling in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study[J]. Prenat Cardiol, 2020, 2020(1):13-18.
- [10] Mohsin M, Sadqani S, Younus K, et al. Evaluation of cardiac function in fetuses of mothers with gestational diabetes[J]. Cardiol Young, 2019, 29(10):1264-1267.
- [11] Dervisoglu P, Kosecik M, Kumbasar S. Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a crosssectional study[J]. J Obstet Gynaecol, 2018, 38(3):408-412.
- [12] Miranda JO, Cerqueira RJ, Ramalho C, et al. Fetal Cardiac Function in Maternal Diabetes: A Conventional and Speckle-Tracking Echocardiographic Study[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2018, 31(3):333-334.
- [13] D' Ambrosi F, Rossi G, Soldavini CM, et al. Evaluation of fetal cardiac function in pregnancies with well-controlled gestational diabetes[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 304(2):337-344.
- [14] Huang P, Deng Y, Feng L, et al. Evaluation of Fetal Cardiac Function in Maternal Gestational Diabetes Mellitus by Speckle-Tracking Echocardiography[J]. J Ultrasound Med, 2022, 41(4):1-9.
- [15] Depla AL, De Wit L, Steenhuis TJ, et al. Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 57(4):539-550.
- [16] 马征戈,李春擎,李江华,等. 妊娠期糖尿病患者不同血糖控制水平对胎儿心脏结构和功能的影响[J]. 山东医药,2020,60(14):57-59.
- [17] Turgut E, Turan G, Özdemir H, et al. Fetal cardiac morphology and geometry in pregnancies with class A1 and A2 gestational diabetes mellitus[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(6):1023-1027.
- [18] Yovera L, Zaharia M, Jachymski T, et al. Impact of gestational diabetes mellitus on fetal cardiac morphology and function: cohort comparison of second- and third-trimester fetuses[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 57(4):607-613.
- [19] Chen Y, Chen Q, Wu Y, et al. Fetal cardiac geometry and function in pregnancies with well-controlled gestational diabetes mellitus using Fetal HQ[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 19(7):1-7.
- [20] 陈晶. 妊娠糖尿病对胎儿和婴儿心血管系统的影响[J]. 当代医学, 2019, 25(27):100-102.
- [21] 段予新,李玉洁,徐珊. 妊娠期糖尿病的干预治疗对胎儿和婴儿心脏功能的影响[J]. 现代预防医学, 2012, 39(7):1644-1645, 1647.
- [22] Wacker-Gussmann A, Schopen J, Engelhard J, et al. The Impact of Gestational Diabetes in Pregnancy on the Cardiovascular System of Children at One Year of Age[J]. J Clin Med, 2021, 10(24):5839.
- [23] Yu Y, Arah OA, Liew Z, et al. Maternal Diabetes During Pregnancy and Early Onset of Cardiovascular Disease in Offspring: Population Based Cohort Study With 40 Years of Follow Up[J]. Obstet Gynecol Surv, 2020, 75(5):277-279.
- [24] Samanth J, Padmakumar R, Vasudeva A, et al. Persistent subclinical myocardial dysfunction among infants of diabetic mothers[J]. J Diabetes Complications, 2022, 36(1):108079.
- [25] Bogo MA, Pabis JS, Bonchoski AB, et al. Cardio-myopathy and cardiac function in fetuses and new-borns of diabetic mothers[J]. J Pediatr, 2021, 97(5):520-524.
- [26] Schierz IAM, Pinello G, Piro E, et al. Transitional hemodynamics in infants of diabetic mothers by targeted neonatal echocardiography, electrocardiography and peripheral flow study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(12):1578-1585.
- [27] 葛俞含. 妊娠期糖尿病对胎儿和婴儿心血管系统的影响[J]. 妇幼健康, 2020, 25(23):92-94.
- [28] Aguilera J, Semmler J, Anzoategui S, et al. Cardiac function in gestational diabetes mellitus: A longitudinal study from fetal life to infancy[J]. BJOG, 2021, 128(2):272-279.
- [29] Grev JE, Munger KM, Scott SM. Infant of a diabetic mother[J]. S D Med, 2020, 73(7):323-327.
- [30] Bhorat I, Foolchand S, Reddy T, et al. Cardiac Doppler in poorly controlled gestational diabetes and its link to markers of intrauterine hypoxia and adverse outcome[J]. J Obstet Gynaecol, 2021, 41(1):66-72.
- [31] Tocantins C, Diniz MS, Grilo LF, et al. The birth of cardiac disease: Mechanisms linking gestational diabetes mellitus and early onset of cardiovascular disease in offspring[J]. WIREs Mech Dis, 2022, 14(4):e1555.
- [32] Contreras-Duarte S, Cantin C, Farias M, et al. High total cholesterol and triglycerides levels increase arginases metabolism, impairing nitric oxide signaling and worsening fetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus pregnancies[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(12):1-10.
- [33] Cornejo M, Fuentes G, Valero P, et al. Gestational diabetes and foetoplacental vascular dysfunction[J]. Acta Physiol, 2021, 232(4):1-15.
- [34] Sferruzzi-Perri AN. Placental mitochondria central to gestational diabetes pathogenesis[J]. J Physiol, 2021, 599(4):1019-1020.
- [35] Pereira SP, Tavares LC, Duarte AI, et al. Sex-dependent vulnerability of fetal nonhuman primate cardiac mitochondria to moderate maternal nutrient reduction[J]. Clin Sci, 2021, 135(9):1103-1126.
- [36] Fisher JJ, Vanderpeet CL, Bartho LA, et al. Mitochondrial dysfunction in placental trophoblast cells experiencing gestational diabetes mellitus[J]. J Physiol, 2021, 599(4):1291-1305.
- [37] Chen B, Du YR, Zhu H, et al. Maternal inheritance of glucose intolerance via oocyte TET3 insufficiency[J]. Nature, 2022, 605(7911):761-766.
- [38] Chen Z, Gong L, Zhang P, et al. Epigenetic down-regulation of sirt1 via DNA methylation and oxidative stress signaling contributes to the gestational diabetes mellitus-induced fetal programming of heart ischemia-sensitive phenotype in late life[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(6):1240-1251.
- [39] 王东,王戎,张颖. 超声多参数对妊娠期糖尿病患者中孕期胎儿心脏功能的评估价值[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(4):345-350.
- [40] Hou Q, Yan F, Dong X, et al. Assessment of fetal cardiac diastolic function of gestational diabetes mellitus using dualgate Doppler[J]. Medicine, 2021, 100(28):e26645.

(收稿日期:2022-05-25)

(本文编辑:高婷)