

- 1.推荐奖种：江苏省瑞华慈善基金会临床研究创新奖二等奖
- 2.项目名称：妊娠期糖尿病精准化诊疗与集束化管理体系的构建
- 3.推荐院士或自由申报：自由申报
- 4.推荐意见：同意申报
- 5.项目简介

### 【立项背景】

妊娠期代谢性疾病是指与妊娠期代谢异常密切相关，包括妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病等在内的一组疾病。世界卫生组织《妇女、儿童和青少年健康全球战略（2016-2030）》中提出，对妊娠期代谢性疾病进行研究与管理，可保障母儿两代人的健康，应建立整体防控观念，既重视药物干预，也要重视生活方式的干预，从而为临床提供更加科学、精准的管理和监护方案[1,2]。因此，加强妊娠期代谢性疾病的防治和管理，不仅有助于降低孕产妇、围产儿的发病率及死亡率，而且对于重大慢性疾病的源头防控具有重要的临床意义，事关全球可持续发展。

妊娠期糖尿病（GDM）作为发病率最高、影响人群最广的妊娠期代谢性疾病，近年来受到了国际社会的普遍关注。据国际糖尿病联盟 2017 年最新统计，目前全球有 2140 万孕妇患有不同程度的妊娠期高血糖，全球 GDM 发病率已高达 16.5%-18%，并呈急剧上升趋势[3]。GDM 不仅近期易引发糖尿病酮症酸中毒、产后出血、巨大儿、肩难产、新生儿呼吸窘迫综合征等并发症，而且母儿远期患 2 型糖尿病、肥胖、代谢综合征的风险大大增加，进而导致肥胖和糖尿病的恶性代际循环。因此，积极寻找健康有效的 GDM 早期防治手段，无论对 GDM 产妇本身还是其子代均具有重要的临床意义。

目前 GDM 的早期诊断全球尚无统一的标准，大多数国家主要使用 IADPSG 标准进行诊断：孕 24-28 周 75 克 OGTT 试验。该方法存在着确诊时间偏晚、需多次抽血、增加孕妇生理心理负担、患者依从性差、存在检测误差、血糖值易受短期生活方式影响等局限性。全球著名的 HAPO 研究提出[4]：既往 GDM 的诊断标准需要重新考虑，绝大多数 GDM 孕妇早期无明显症状和体征，但此时已发生明显的胰岛素抵抗，对母婴的危害已经形成；尽管虽未达 GDM 诊断标准，妊娠期母亲早期宫内高糖环境与出生体重增加、新生儿胰岛素水平增加持续性相关，高危人群的筛选和干预是母亲及子代未来代谢状态的重要干预窗口。因此，寻找 GDM 特异、敏感的早期诊断标记物是 GDM 早期精准化防治的重要切入点。

GDM 临床发病率高，涉及人群广泛，对孕母及子代影响深远，现有的 GDM 诊疗往往偏重于一般的饮食、运动和药物治疗，无法针对基数庞大的 GDM 人群开展个体化的诊疗，对于孕母及子代的远期随访更加疏于管理。临床集束化管理方法是由美国健康促进研究所首次提出，指的是集合一系列有循证依据的治疗及护理措施，来处理某种疑难的临床疾患，目的在于为患者提供尽可能优化的治疗和护理服务，这种管理模式的有效性受到了全球临床医生和护理人员的广泛认可。因此，临床上亟待建立一个系统、完善、多维度的 GDM 集束化管理模式。

#### 【参考文献】

1. 牛建民. 重视妊娠期代谢性疾病的风险与防范. 中国实用妇科与产科杂志. 2018, 34(9): 953-956.
2. World Health Organization. Global Strategy for Women's, Children's and

Adolescents' Health (2016–2030): adolescents' health. 2015, 1: 1-108.

3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed, IDF: Brussels, Belgium, 2017.
4. HAPO Study Cooperative Research Group; Boyd E Metzger, Lynn P Lowe, Alan R Dyer, Elisabeth R Trimble, Udom Chaovarindr, Donald R Coustan, David R Hadden, David R McCance, Moshe Hod, Harold David McIntyre, Jeremy J N Oats, Bengt Persson, Michael S Rogers, David A Sacks. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008, 358(19):1991-2002.

#### 【主要技术内容和技术水平】

##### 1. 技术内容一：GDM 及 GDM 巨大儿发病机制的新探索

GDM 的发病是多因素共同作用的结果，目前认为主要与胰岛素抵抗、胰岛素分泌缺陷、自身免疫、遗传因素等相关。而 GDM 巨大儿是 GDM 发生发展最常见的并发症，涉及遗传、营养、内分泌等多因素，最新研究发现，GDM 母体高糖可以通过刺激胎盘分泌各种细胞因子，经脐血影响胎儿过度生长（主要表现为胎儿全身脂肪过度积聚）。然而 GDM 的发病原因及其导致临床巨大儿的机制目前仍然知之甚少。

近年来越来越多的观点认为，除母体高糖因素外，胎盘的表观遗传学改变是 GDM 发生最根本的原因之一，探讨 GDM 及 GDM 巨大儿的发病机制已具备了可行性和必要性。我们团队建立了 GDM 样本库，包括胎盘、脐静脉血，以胎盘作为研究的基础、脐血作为关键的影响途径，应用最新的基因芯片、液相色谱-串联质谱技术，开展了 GDM 巨大儿胎盘、脐静脉血差异 lncRNA、miRNA、多肽的筛选工

作，对获得的差异基因、蛋白、多肽进行深入的联合功能的研究，探讨其与胰岛素抵抗、胎儿生长等的相关关系，系统阐述 GDM 及 GDM 巨大儿发生的机制。

## 2. 技术内容二：GDM 精准化诊疗——多种血清分子标记物的筛选和应用

近年来，据血清分子标记物的相关研究报道，非编码 RNA (miRNA、LncRNA)、蛋白、小分子多肽无论在数量、种类、稳定性，还是在功能、作用模式上，都更加丰富，几乎涉及生命的所有领域，因此也逐渐成为诊断标记物研究领域的热点。因此，我们建立了孕 16-18 周孕妇外周血血清标本库，跟踪随访，根据妊娠中晚期是否发生 GDM，将早期血清分为 GDM 组及正常组，筛选差异 miRNA、LncRNA、蛋白、小分子多肽，筛选并验证得到 12 个具有潜在应用价值的标记物，包括：25-hydroxyvitamin D (25-羟维生素 D)、PTPRD 基因、miR-222、miR-29、miR-132、Ficolin-3/adiponectin 蛋白、LCAT 蛋白、Sex hormone-binding globulin 蛋白、LncRNA ENST00000552367、多肽 AGDMP1、多肽 AGDMP2 和多肽 IRS-2。进一步通过大样本临床验证，初步设定了这些血清分子标记物的诊断阈值 (Cutoff 值)。

其中，miR-132、miR-29a 和 miR-222 在妊娠期糖尿病发病前的血清中显著低于正常妊娠的孕妇，差异具有显著性，根据这三个差异 microRNA，我院与南京医科大学合作共同研发了 GDM 早期预测及诊断试剂盒，2015 年授权国家发明专利 1 项，相关研究结果已被权威杂志收录；此外我们从多肽组学角度，研究了血清多肽作为 GDM 早期诊断标记物的临床应用价值，2019 年授权国家发明专利 4 项。

### 3. 技术内容三：GDM 精准化诊疗——与新发 GDM 相关菌群标记物的初步识别

肠道菌群与人体众多包括 GDM 在内的代谢类疾病密切相关。然而目前相关的研究多为横断面研究,尚缺乏基于前瞻性队列的针对肠道菌群与新发 GDM 关联的病因研究。GDM 患者的肠道菌群很可能在确诊前的孕早-中期就表现出某些特征,相关生物标记物可能与新发 GDM 存在因果联系,有望为 GDM 的早期诊断和干预治疗提供新的靶点。

因此,我们研究团队建立了前瞻性出生队列,构建孕早-中期孕妇及新生儿肠道微生物样本库(约 1500 例),对孕早-中期的孕妇肠道菌群与 GDM 关联性进行分析,以初步识别与新发 GDM 相关的新型生物标记物,以及孕早-中期孕妇及新生儿肠道菌群的动态变化特征。

### 3. 技术内容四：GDM 集束化管理模式的应用——多种早期诊断标记物联合多模式临床管理

GDM 临床发病率高,涉及人群广泛,对孕母及子代影响深远,现有的 GDM 诊疗往往偏重于饮食、运动和药物治疗,无法适应基数庞大的 GDM 人群开展个体化的诊疗,往往对于孕母及子代的远期随访疏于管理,因此需要建立一个系统、完善、多维度的临床管理模式。临床集束化管理方法是由美国健康促进研究所首次提出,指的是集合一系列有循征基础的治疗及护理措施,来处理某种疑难的临床疾患,目的在于为患者提供尽可能优化的治疗和护理服务。

2014 年我院产科成为“中国妊娠期糖尿病规范化诊疗合作中心”,在“集束化管理”理论的指导下,我院 GDM 集束化的管理模式应运而生。该模式:①首先与各个社区医院建立对接和转诊的通道,基于

我们建立的多种血清血浆早期诊断标记物筛选的基础上，进行筛选，获得 GDM 高危人群；②对高危人群转入我院糖尿病组，对其进行专病标识及专病分册登记，分类专案管理；③孕期由经验丰富的产科、产前诊断、检验科、医学研究中心、营养科、中医产科、内分泌科等多学科专业人员组成的多学科诊疗体系（MDT）进行动态的管理；④管理内容方面，涵盖了 GDM 专病门诊、护理门诊、营养门诊、一日病房、孕妇学校、孕妇瑜伽、中医产科等；⑤产后高危产妇和新生儿加入远期随访队列，由妇女保健科和儿童保健科进行动态的随访和管理。我院的 GDM 集束化管理模式提供了一系列具有循证医学依据的治疗和护理措施和多种特色临床服务，制定了诊疗过程中一系列的质控量表，在 GDM 的诊断和治疗上积累了丰富的临床经验。

实际应用过程中，我们严格筛选孕 16 周进行唐氏筛查的孕妇，将符合要求的孕妇随机分为两组，一组为对照组，一组为早期干预组。所有孕妇均建立完善的病例数据库及跟踪随访记录。采用双盲法对所有孕妇的血清 25-hydroxyvitamin D（25-羟维生素 D）、PTPRD 基因、miR-222、miR-29、miR-132、Ficolin-3/adiponectin 蛋白、LCAT 蛋白、Sex hormone-binding globulin 蛋白、LncRNA ENST00000552367、多肽 AGDMP1、多肽 AGDMP2 和多肽 IRS-2 的表达水平进行检测。①试验组：对 $\geq 5$ 种分子标记物表达水平超过 Cutoff 值的孕妇，被列为 GDM 高风险，进行多学科、多模式的临床管理，加强早期干预；②对照组： $< 5$ 种分子标记物表达水平超过 Cutoff 值的孕妇，被列为 GDM 中低风险，正常进行产检，不采取任何措施。孕 24-28 周，两组孕妇均通过 OGTT 进行 GDM 诊断，对于确诊的患者正常加入多学科临床管理。后期进行跟踪随访至分娩，比较妊娠结局各项指标，如

GDM 发生率、GDM 并发症、分娩时间与方式、新生儿出生体重、新生儿血糖等，最终评价这些分子标记物和 GDM 发生之间的关系，计算诊断的特异度和灵敏度。尽管总体人群的 GDM 发生率在逐年升高，但我院 GDM 发病率显著下降（自 2014 年的 18.2% 下降至 2018 年 12.4%），GDM 相关的母儿并发症也明显较少（如羊水过多发病率由 4.6% 下降到 2.1%，GDM 巨大儿发生率由 8.5% 下降到 5.9%）。

## 6. 知识产权证明目录

序号	知识产权类别	具体名称	国家 (地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	国家发明专利	与妊娠期糖尿病辅助早期诊断相关的血清/血浆多肽标志物	中国 人民 共和 国	ZL 20191035048 4.5	2020.2.2 1	3703859	南京 市妇 幼保 健院	石中华 沈嵘 丁虹娟 蒋涛 尹玲凤 赵纯 单春剑
2	国家发明专利	一种妊娠期糖尿病辅助早期诊断试剂	中国 人民 共和 国	ZL 20191035132 4.2	2020.2.2 1	3701657	南京 市妇 幼保 健院	石中华 沈嵘 丁虹娟 蒋涛 尹玲凤 赵纯 单春剑

3	国家发明专利	与 GDM 辅助早期诊断相关的血清/血浆多肽标志物	中华人民共和国	ZL 20191035046 2.9	2020.2.2 1	3701656	南京市妇幼保健院	石中华 沈嵘 丁虹娟 蒋涛 尹玲凤 赵纯 单春剑
4	国家发明专利	与妊娠期糖尿病辅助早期诊断相关的血清/血浆多肽标志物及其应用	中华人民共和国	ZL 20181103903 1.2	2019.6.7	3406006	南京市妇幼保健院	石中华 沈嵘 丁虹娟 蒋涛 尹玲凤 赵纯 单春剑
5	国家发明专利	一种与妊娠期糖尿病相关的血清/血浆 miRNA 标志物及其应用	中华人民共和国	ZL 20101052092 6.5	2015.4.2 2	1640153	南京医科大学	沙家豪 胡志斌 赵纯 潘世杨 董静 石中华 霍然

## 7.代表性论文目录

1. Lin, Y; Zhang, YY; Xu, L; Long, W; Shan, CJ; Ding, HJ; You, LH; Zhao, C; Shi, ZH. High expression of an unknown long noncoding RNA



RP11-290L1.3 from GDM macrosomia and its effect on preadipocyte differentiation. *ENDOCRINE CONNECTIONS*. 2021, 10 (2): 191-204.  
DOI: 10.1530/EC-20-0584

2. Ting Chen#, Yuqing Zhang#, Yiyun Zhang, Chunjian Shan, Yingying Zhang, Kacey Fang, Yankai Xia\*, Zhonghua Shi\*. Relationships between gut microbiota, plasma glucose and gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020, doi: 10.1111/jdi.13373.
3. Cao M#, Zhang L#, Chen T, Shi A, Xie K, Li Z, Xu J, Chen Z\*, Ji C\*, Wen J\*. Genetic susceptibility to gestational diabetes mellitus in a Chinese population, *Front Endocrinol*. 2020, 11: 247.
4. Wen J#, Hong Q#, Zhu L#, Xu P, Fu Z, Cui X, You L, Wang X, Wu T, Ding H, Dai Y, Ji C\*, Guo X\*. Association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in second and third trimester with risk of gestational diabetes and other pregnancy outcomes, *Int J Obes*, 2017, 41(4):489-96.
5. Miao, M; Dai, M; Zhang, Y; Sun, F; Guo, XR; Sun, GJ. Influence of maternal overweight, obesity and gestational weight gain on the perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *SCIENTIFIC REPORTS*. 2017, 7: 305. DOI: 10.1038/s41598-017-00441-z.
6. Miao Z#, Wang J#, Wang F, Liu L, Ding H, Shi Z\*. Comparative proteomics of umbilical vein blood plasma from normal and gestational diabetes mellitus patients reveals differentially expressed proteins

associated with childhood obesity. *Proteomics Clin Appl.* 2016, 10(11):1122-1131.

7. Liu F#, Zhao C#, Liu L, Ding H, Huo R\*, Shi Z\*. Peptidome profiling of umbilical cord plasma associated with gestational diabetes-induced fetal macrosomia. *J Proteomics*, 2016, 139:38-44.
8. Chun Zhao#, Fuqiang Wang#, Ping Wang#, Hongjuan Ding, Xiaoyan Huang\*, Zhonghua Shi\*. Early second-trimester plasma protein profiling using multiplex edisobaric tandem mass tag (TMT) labeling predicts gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 2015, 52(6):1103-1112.
9. Zhonghua Shi#, Chun Zhao#, Hongjuan Ding, Yugui Cui, RongShen\*, Jiayin Liu\*. Differential Expression of MicroRNAs in Omental Adipose Tissue of Gestational Diabetes Mellitus Reveals miR-222 As a Regulator of ER $\alpha$  Expression in Estrogen-induced Insulin Resistance. *Endocrinology*, 2014, 155(5): 1982-1990.
10. Chun Zhao , Jing Dong, Tao Jiang, Zhonghua Shi, Bin Yu, Yunlong Zhu, Daozhen Chen, Junrong Xu, Ran Huo, Juncheng Dai, Yankai Xia, Shiyang Pan, Zhibin Hu, Jiahao Sha. Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2011;6(8):e23925.

## 8.完成人情况

姓名	排名	职称	行政职务	工作单位
石中华	1	主任医师、 教授	产科行政副主任 病区科主任	南京市妇幼保健院

赵纯	2	主任医师、 教授	无	南京市妇幼保健院
文娟	3	副主任医师、 副教授	无	南京市妇幼保健院
丁虹娟	4	主任医师、 副教授	产科行政主任	南京市妇幼保健院
苗苗	5	副主任医师	无	南京市妇幼保健院
林宇	6	住院医师	无	南京市妇幼保健院
刘岚	7	主任医师、 副教授	产科病区主任	南京市妇幼保健院

### 9.完成单位情况

应用单位	排名
南京市妇幼保健院	1
南京医科大学第四附属医院	2
无锡市妇幼保健院	3
连云港市妇幼保健院	4
浙江大学宁波医院 (宁波市第一人民医院)	5
武汉大学人民医院	6