

妊娠期糖尿病对儿童认知功能发育的影响

甘虹, 陶芳标

安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系/人口健康与优生安徽省重点实验室, 合肥 230032

【文献标识码】 A

【中图分类号】 R 714.256 R 179

【文章编号】 1000-9817(2020)08-1267-04

【关键词】 糖尿病, 妊娠; 认知障碍; 生长和发育; 儿童

糖尿病已成为当前全球性健康问题, 其患病率不断增加, 特别是在孕妇这个特殊群体中, 会给母婴造成一系列近期和远期不良健康效应。根据疾病发育起源假说(DOHaD)^[1], 生命早期不良环境因素暴露史与生命历程中某些疾病的发生有着密切联系, 因此妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)对母婴健康的影响已引起国内外学者广泛关注。近年来, 随着 GDM 发病率的增加, 学者们不但研究其对孕母本身造成的不良健康效应, 还关注到 GDM 对婴幼儿及儿童远期认知功能发育的影响, 如记忆力障碍^[2-3]、注意缺陷/多动障碍^[4-5](attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)、孤独症谱系障碍^[6-7](autism spectrum disorder, ASD)、智力障碍^[8-10](intelligence disorder)、特定学习障碍^[8,11](specific learning disorder)等。孕期母体高血糖对胎儿神经发育的影响机制可能涉及氧化应激增加、缺氧、缺铁、慢性炎症和表观遗传学改变等。本文旨在综述宫内高血糖暴露对子代认知发育影响的研究证据, 并对其潜在机制进行探讨。

1 妊娠期糖尿病对儿童认知功能影响

GDM 对婴幼儿和儿童健康的远期影响研究已不再局限于其后代容易出现肥胖、高血糖、高血压等代谢紊乱性疾病^[12-13]。近年来其对儿童认知发育影响的研究越来越受关注, 如记忆力障碍^[2-3]、ADHD^[4-5]、ASD^[6-7]、智力障碍^[8-10]、特定学习障碍等^[8,11]。

1.1 记忆力障碍 多数研究表明 GDM 孕母子代的记忆功能会受到一定程度的损害。Nelson 等^[2]利用事

件相关电位评价交叉模态识别记忆的研究显示, 尽管 GDM 母亲的婴儿贝利婴幼儿发育测试(Bayley Scales of Infant Development, BSID)得分在正常范围内, 但神经生理学证据显示其海马识别记忆有持续的细微损伤。Vuong 等^[3]通过建立大鼠 GDM 模型(喂食高蔗糖和高脂肪酸的饲料诱导), 发现 GDM 大鼠后代的识别记忆受损。

但也有研究表明 GDM 对子代的记忆力存在“保护效应”。印度一项于 1997—1998 年间, 通过孕(30±2)周口服葡萄糖耐量实验(oral glucose tolerance test, OGTT)将孕妇分为 GDM 组($n=32$)和对照组($n=483$), 并使用考夫曼儿童评估测试(Kaufman Assessment Battery for Children-Second Edition)的前瞻性研究对儿童进行认知功能评估, 发现与对照组相比, GDM 组儿童记忆力得分更高^[14]。

1.2 注意缺陷/多动障碍 纽约法拉盛出生队列^[4], 根据 GDM 和家庭社会经济状况将 212 名学龄前儿童分为 4 组, 并通过家长和老师完成的《多动症评级量表》(ADHD Rating Scale-IV)对儿童注意力进行评估, 发现在基线(3~4 岁学龄前儿童)时暴露于 GDM 的后代注意力不集中平均得分(12.25 分)高于未暴露 GDM 的后代(9.50 分)。最近一项综合了队列研究数据的 Meta 分析显示, GDM 使 ADHD 的发生风险增加了 1 倍($RR=2.00, 95\% CI=1.42\sim 2.81$)^[5]。然而, 一项南加州的出生队列研究表明, 在 33 万余例独生子女中共有 29 534 名儿童的母亲患 GDM^[15]。从 4 岁时对儿童进行随访, 和未暴露于糖尿病子代相比, GDM 与 ADHD 发生风险无相关性($aHRs=1.02, 95\% CI=0.96\sim 1.09, P=0.50$)。除此之外, 有研究表明 GDM 对子代的注意力存在“保护效应”。印度的一项前瞻性研究结果显示, 与对照组相比, GDM 子代更容易集中注意力($P=0.00$)^[14]。

1.3 孤独症谱系障碍 当前 ASD 病因尚不清楚, 有研究提示其发病机理可能源于宫内环境^[16], 妊娠早期宫内的高血糖环境可能影响胎儿发育, 将增加胎儿出生后患 ASD 的风险。越来越多的研究表明 GDM 是子代 ASD 患病率上升的原因之一。南加州一项回顾性纵向队列针对 32 万余名独生子女的研究发现^[6], 母

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81573168)。

【作者简介】 甘虹(1995-), 女, 安徽枞阳人, 在读硕士, 主要研究方向为生命早期环境暴露对儿童健康远期影响。

【通讯作者】 陶芳标, E-mail: ftao@ahmu.edu.cn。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2020.08.041

亲于孕周不超过 26 周诊断为 GDM 的儿童患 ASD 的风险更高 ($HR=1.42, 95\%CI=1.15\sim 1.74$)。针对波士顿出生队列的 2 734 名儿童^[7] (包括 102 名 ASD 患者), 根据母亲糖尿病和肥胖情况进行分组, 分析得出 GDM 不合并肥胖组, 其后代患 ASD 的概率增加 ($aOR=1.44$)。然而, GDM 增加后代 ASD 发生率这一结果也不确定。Kong 等^[17] 对 2004—2014 年间芬兰全国各地登记的活产数据 ($n=649\ 043$) 进行分析, 得出 GDM 并没有增加后代 ASD 的疾病风险 ($HR=1.06, 95\%CI=0.88\sim 1.28$)。

1.4 智力障碍 孕期糖尿病并发症发生率高, 血糖控制差, 对儿童智力发育造成不同程度的影响。埃文郡亲子纵向研究队列, 使用韦氏智力测试 (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC-III) 对 5 282 例 8 岁儿童 IQ 进行评估, 发现 GDM 与后代较低的智商 (intelligence quotient, IQ) 有关 ($MD=-6.98, 95\%CI=-13.52\sim -0.44$)^[8]。

作为智力发育的一方面, 语言发育迟缓也备受关注。一项病例对照纵向研究^[9], 包括来自魁北克儿童发展纵向研究 (Quebec Longitudinal Study of Child Development, QLSCD) 的 1 835 名单胞胎和来自魁北克新生儿双胞胎研究 (Quebec Newborn Twin Study, QNTS) 的 998 名双胞胎, 分为 GDM 组 (孕 22~30 周 2 h 葡萄糖耐量测试 ≥ 7.8 mmol/L) 和对照组, QNTS 比较显示 GDM 子代在 18 个月的表达性词汇及 72 和 84 个月的交流能力受到影响, 两队列样本综合显示 GDM 子代 30 月龄的表达性词汇及表达性语法受到影响。通过 2 岁前完成改编的麦克阿瑟交流发育问卷 (MacArthur Communicative Development Inventories: Words and Sentences, CDI-WS), Taylor 等^[10] 对 473 对双胞胎语言晚出现的产前和围产期危险因素分析, 其中 GDM 是调整风险系数最大的危险因素 ($aOR=19.5, 95\%CI=1.2\sim 313.1$)。

然而, 有研究表明 GDM 对子代语言能力有“保护效应”。一项来自印度的前瞻性研究显示与对照组相比, GDM 子代在语言能力方面得分更高且差异有统计学意义^[14]。

1.5 特定学习障碍 一项以人群为基础的研究根据瑞典医学登记信息将学生分为 GDM 组 (6 397 名) 和非 GDM 组 (130 万余名), 结果发现, GDM 组学生的平均在校成绩等级低于非 GDM 组学生 ($P<0.01$), 且孕妇 GDM 对儿童未完成义务教育的风险也有影响 ($OR=1.25, 95\%CI=1.02\sim 1.53$)^[11]。埃文郡亲子纵向研究队列, 利用 6 032 名 4 岁儿童的入学评估得分和 7 615 名 16 岁子代普通中等教育证书成绩, 发现 GDM 与后

代较低的入学评估得分和较低的普通中等教育证书成绩有关 ($OR=1.23, 95\%CI=0.46\sim 3.26$)^[8]。

为了将家族遗传特征对子代学习成绩的影响与暴露于宫内高血糖环境的影响区分开。一项从多代登记簿提取 16 岁完成义务教育并于 18 岁完成征兵体检的瑞典男性的孕母 GDM 情况、兄弟姐妹性别年龄及其他信息等的前瞻性队列研究发现^[18], 在 GDM 非兄弟中, 1988—1997 年间 16 岁教育成就 ($MD=-0.15, 95\%CI=-0.20\sim -0.10$), 1998—2009 年间 16 岁教育成就 ($MD=-0.11, 95\%CI=-0.16\sim -0.06$) (因评分制度的改变, 故分 2 个阶段进行分析), 18 岁参加征兵考试得分 ($MD=-1.36, 95\%CI=-2.12\sim -0.60$) 差异均有统计学意义。然而在兄弟中没有发现这种联系。故推断 GDM 与后代认知结果之间的关联可能是由共同的家族特征解释的。

然而, 有研究表明 GDM 对子代学习能力有保护作用。一项来自印度的前瞻性研究结果显示, GDM 组与对照组相比, GDM 子代在学习能力方面得分较高且差异有统计学意义 ($P=0.04$)^[14]。

由上述总结可发现, 虽然多数的研究报道了孕妇 GDM 与较低的认知能力之间的联系, 但暴露于 GDM 对后代认知能力“保护效应”的研究证据也是存在的^[19]。

2 妊娠糖尿病对儿童认知功能损害的生物机制

在不同的研究条件下, 大多数研究人员却得出相似的结论: GDM 会对儿童产生短期和长期的影响, 且认知发育障碍的发生率也较高。GDM 对发育中胎儿的脑影响机制可能涉及氧化应激增加、缺氧、缺铁、慢性炎症和表观遗传学改变等。

2.1 氧化应激 研究表明 GDM 母体、脐带血浆和胎盘组织均存在氧化应激状态, 主要表现在抗氧化防御机制受损, 自由基产生酶被激活、氧化反应加速等^[20-22]。并且相关研究表明氧化应激与 ADHD 的发生存在相关性^[23-25]。

2.2 缺氧 一方面 GDM 增加母亲的血糖和胰岛素输出, 孕母微血管的广泛病变使毛细血管壁的基底膜增厚, 管腔变窄, 组织供血不足导致子宫胎盘血流量减少而影响胎儿发育或造成胎儿宫内缺氧; 另一方面 GDM 还会增加胎儿的血糖和胰岛素输出, 从而促进胎儿生长和新陈代谢, 诱发宫内组织慢性缺氧, 氧气供应严重不足会妨碍胎儿的脑成熟^[26-27]。一项小鼠实验研究也表明 GDM 小鼠胎盘处于较深的缺氧状态^[22]。

2.3 缺铁 GDM 会导致胎儿大脑缺铁, 研究表明围

产期缺铁会增加大鼠海马某些部位对缺氧缺血损伤的易感性^[28-29]。围产期缺铁可通过损伤新生儿海马神经元等各种机制引起神经功能障碍。其中由于含铁酶核糖核酸酶还原酶的减少而导致 DNA 合成减少被认为是缺铁性海马体功能失调的一个原因^[29]。

2.4 慢性炎症及炎症因子 GDM 会诱导慢性炎症的发生,导致炎症因子的增加,并可通过胎盘屏障影响胎儿的大脑发育^[30]。有研究结果显示,GDM 会刺激小鼠后代大脑中的小胶质细胞活化和慢性炎症反应,反应性胶质细胞增多,以及促炎细胞因子表达升高与海马突触功能减退和认知功能下降有关^[3]。母体处于炎症和氧化应激状态下容易引起免疫激活。GDM 和免疫激活联合作用会破坏子宫内环境,如导致胎盘内 5-羟色胺(5-HT)^[31]、白介素-6(IL-6)等^[32]对调节神经发育起重要作用因子水平的升高,也可能导致涉及多巴胺神经元发育通路等相关的新的转录表型的出现^[33],从而影响胎儿神经发育。

2.5 表观遗传机制 GDM 孕母不良的宫内环境也可能对后代表观基因组的建立产生负面影响,并对后代产生长期表型后果^[34-35],可能会对胎儿正常发育尤其是脑发育产生不利影响。

综上所述,GDM 甚至是未达到 GDM 诊断水平的血糖升高均可能造成一系列儿童认知功能发育损伤,因此促进儿童青少年认知发育需要提前到生命的孕育阶段,对高危孕妇实施孕前和早孕 GDM 预防计划,并在妊娠早期尽早筛查,对控制 GDM 和降低远期不良健康效应具有重要意义。此外,需要开展大规模出生队列研究,进一步确定 GDM 与子代认知发育的关联;另外,实验室也需要构建 GDM 大鼠模型研究其子代的认知发育情况,并且探究其影响机制。

3 参考文献

[1] BARKER D J. The origins of the developmental origins theory [J]. *J Inter Med*, 2007, 261(5): 412-417.

[2] NELSON C A, WEWERKA S S, BORSCHIED A J, et al. Electrophysiologic evidence of impaired cross-modal recognition memory in 8-month-old infants of diabetic mothers [J]. *J Pediatr*, 2003, 142(5): 575-582.

[3] VUONG B, ODERO G, ROZBACHER S, et al. Exposure to gestational diabetes mellitus induces neuroinflammation, derangement of hippocampal neurons, and cognitive changes in rat offspring [J]. *J Neuroinflamm*, 2017, 14(1): 80.

[4] NOMURA Y, MARKS D J, GROSSMAN B, et al. Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012, 166(4): 337-343.

[5] ZHAO L, LI X, LIU G, et al. The association of maternal diabetes with

attention deficit and hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 675-684. DOI: 10.2147/NDT.S189200.

[6] XIANG A H, WANG X, MARTINEZ M P, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring [J]. *JAMA*, 2015, 313(14): 1425-1434.

[7] LI M, FALLIN M D, RILEY A, et al. The association of maternal obesity and diabetes with autism and other developmental disabilities [J]. *Pediatrics*, 2016, 137(2): e20152206.

[8] FRASER A, NELSON S M, MACDONALD-WALLIS C. Associations of existing diabetes, gestational diabetes, and glycosuria with offspring IQ and educational attainment: the avon longitudinal study of parents and children [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 963735. DOI: 10.1155/2012/963735.

[9] DIONNE G, BOIVIN M, SEGUIN J R, et al. Gestational diabetes hinders language development in offspring [J]. *Pediatrics*, 2008, 122(5): e1073-e1079.

[10] TAYLOR C L, RICE M L, CHRISTENSEN D, et al. Prenatal and perinatal risks for late language emergence in a population-level sample of twins at age 2 [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 41.

[11] DAHLQUIST G, KALLEN B. School marks for Swedish children whose mothers had diabetes during pregnancy: a population-based study [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(9): 1826-1831.

[12] YESSOUFOU A, MOUTAIROU K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory" [J]. *Exp Diabet Res*, 2011, 2011: 218598. DOI: 10.1155/2011/218598.

[13] SIMEONI U, BARKER D J. Offspring of diabetic pregnancy: long-term outcomes [J]. *Semin Fetal Neon Med*, 2009, 14(2): 119-124.

[14] VEENA S R, KRISHNAVENI G V, SRINIVASAN K, et al. Childhood cognitive ability: relationship to gestational diabetes mellitus in India [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(10): 2134-2138.

[15] XIANG A H, WANG X, MARTINEZ M P, et al. Maternal gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes, and type 2 diabetes during pregnancy and risk of ADHD in offspring [J]. *Diabetes*, 2018, 41(12): 2502-2508.

[16] GARDENER H, SPIEGELMAN D, BUKA S L. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis [J]. *Br J Psychiatry*, 2009, 195(1): 7-14.

[17] KONG L, NORSTEDT G, SCHALLING M, et al. The risk of offspring psychiatric disorders in the setting of maternal obesity and diabetes [J]. *Pediatric*, 2018, 142(3): e20180776.

[18] FRASER A, ALMQVIST C, LARSSON H, et al. Maternal diabetes in pregnancy and offspring cognitive ability: sibling study with 723, 775 men from 579, 857 families [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(1): 102-109.

[19] FRASER A, LAWLOR D A. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(5): 489.

[20] CHEN X, SCHOLL T O. Oxidative stress: changes in pregnancy and with gestational diabetes mellitus [J]. *Curr Diab Rep*, 2005, 5(4): 282-288.

[21] BIRI A, ONAN A, DEVRIM E, et al. Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes [J]. *Placenta*, 2006, 27(2/3): 327-332.

- [22] LI H P, CHEN X, LI M Q. Gestational diabetes induces chronic hypoxia stress and excessive inflammatory response in murine placenta [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(4): 650-659.
- [23] KUL M, UNAL F, KANDEMIR H, et al. Evaluation of oxidative metabolism in child and adolescent patients with attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Psychiatry Investig*, 2015, 12(3): 361-366.
- [24] CEYLAN M F, SENER S, BAYRAKTAR A C, et al. Changes in oxidative stress and cellular immunity serum markers in attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 66(3): 220-226.
- [25] SEZEN H, KANDEMIR H, SAVIK E, et al. Increased oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Redox Rep*, 2016, 21(6): 248-253.
- [26] HAY W W J R. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose [J]. *J Physiol*, 2006, 572(Pt 1): 17-24.
- [27] 梁考文, 周丛乐, 杨慧霞, 等. 母亲妊娠期糖代谢异常对新生儿出生结局的影响 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2007, 15(3): 266-267.
- [28] RAO R, DE UNGRIA M, SULLIVAN D, et al. Perinatal brain iron deficiency increases the vulnerability of rat hippocampus to hypoxic ischemic insult [J]. *J Nutr*, 1999, 129(1): 199-206.
- [29] CONNOR J R. Iron acquisition and expression of iron regulatory proteins in the developing brain: manipulation by ethanol exposure, iron deprivation and cellular dysfunction [J]. *Dev Neurosci*, 1994, 16(5/6): 233-247.
- [30] KRAKOWIAK P, WALKER C K, BREMER A A, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5): e1121-e1128.
- [31] GOEDEN N, VELASQUEZ J, ARNOLD K A, et al. Maternal inflammation disrupts fetal neurodevelopment via increased placental output of serotonin to the fetal brain [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(22): 6041-6049.
- [32] HSIAO E Y, PATTERSON P H. Activation of the maternal immune system induces endocrine changes in the placenta via IL-6 [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(4): 604-615.
- [33] MONEY K M, BARKER T L, SEREZANI A, et al. Gestational diabetes exacerbates maternal immune activation effects in the developing brain [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(9): 1-9.
- [34] FERNANDEZ-MOREAR J L, RODRIGUEZ-RODERO S, MENENDEZ-TORRE E, et al. The possible role of epigenetics in gestational diabetes: cause, consequence, or both [J]. *Obstet Gynecol Int*, 2010, 2010: 605163. DOI: 10.1155/2010/605163.
- [35] PINNEY S E, SIMMONS R A. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(4): 223-229.

收稿日期: 2020-01-29; 修回日期: 2020-06-27