

基于铁代谢构建多囊卵巢综合征合并妊娠期糖尿病的风险预测模型

董跃彦, 陈艳红*, 郑锦霞, 王珂, 白洁, 孙燕

基金项目:上海市卫生健康委员会课题(项目编号:0204Y0132)

作者单位:201204 上海, 同济大学附属妇产科医院辅助生殖医学科

作者简介:董跃彦, 毕业于浙江大学城市学院, 本科, 主管护师, 主要研究方向为生殖护理

* 通信作者, E-mail:13939595816@163.com

【摘要】目的 基于铁代谢构建预测多囊卵巢综合征(PCOS)合并妊娠期糖尿病(GDM)风险的 Nomogram 模型。**方法** 选取2021年1月至2023年12月于同济大学附属妇产科医院建档并常规产检的500例PCOS孕妇作为研究对象,采用整群随机分组法将其分为训练集($n=389$)和验证集($n=111$)。使用单因素和多因素 Logistic 回归分析训练集 PCOS 合并 GDM 的危险因素,并建立相关 Nomogram 预测模型。**结果** 孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe 较高是 PCOS 合并 GDM 的独立危险因素($P<0.05$)。孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe 及其联合检测预测 PCOS 合并 GDM 的 AUC 分别为 0.684 (95% CI: 0.627-0.742)、0.715 (95% CI: 0.659-0.770)、0.700 (95% CI: 0.641-0.760)、0.608 (95% CI: 0.544-0.673)、0.679 (95% CI: 0.619-0.740)、0.576 (95% CI: 0.515-0.638)、0.858 (95% CI: 0.819-0.898)。Nomogram 模型验证结果显示,在 0%~100% 预测范围内模型净获益值 >0 ;训练集和验证集的 C-index 指数分别为 0.858 (95% CI: 0.838-0.878) 和 0.806 (95% CI: 0.781-0.832);两集的校准曲线均趋近于理想曲线;两集 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.858 (95% CI: 0.819-0.898) 和 0.811 (95% CI: 0.783-0.837)。**结论** 孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe 与 PCOS 合并 GDM 的发病风险显著相关,基于上述危险因素构建的 Nomogram 模型对 PCOS 合并 GDM 的发生风险具有良好的预测价值。

【关键词】 铁代谢;多囊卵巢综合征;妊娠期糖尿病;Nomogram

【中图分类号】R 711.75;R 714.256 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2025)03-062-06

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2025.03.14

Risk prediction model of polycystic ovary syndrome with gestational diabetes based on iron metabolism

Dong Yueyan, Chen Yanhong*, Zheng Jinxia, Wang Ke, Bai Jie, Sun Yan

Department of Assisted Reproductive Technology, Obstetrics and Gynecology Hospital of Tongji University, Shanghai 201204, P. R. China

* Corresponding author, E-mail:13939595816@163.com

【Abstract】Objective To construct a Nomogram model based on iron metabolism for predicting the risk of gestational diabetes mellitus (GDM) in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 500 pregnant women with PCOS who underwent routine prenatal check-ups at the Obstetrics and Gynecology Hospital of Tongji University from January 2021 to December 2023 were selected as the study subjects. They were divided into a training set ($n=389$) and a validation set ($n=111$) using cluster randomization. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were performed to identify risk factors for GDM in the training set, and a corresponding Nomogram prediction model was established. **Results** Higher pre-pregnancy BMI, HbA1c, fasting blood glucose (FBG), hemoglobin (Hb), serum ferritin (SF), and iron (Fe) levels were identified as independent risk factors for GDM in PCOS patients ($P<0.05$). The AUC values for predicting GDM in PCOS using pre-pregnancy BMI, HbA1c, FBG, Hb, SF, and Fe, as well as their combined detection, were 0.684 (95% CI: 0.627-0.742), 0.715 (95% CI: 0.659-0.770), 0.700 (95% CI: 0.641-0.760), 0.608 (95% CI: 0.544-0.673), 0.679 (95% CI: 0.619-0.740), 0.576 (95% CI: 0.515-0.638), and 0.858 (95% CI: 0.819-0.898), respectively. The validation results of the nomogram model showed that the net benefit value was >0 within

the 0% ~ 100% prediction range. The C-index for the training set and validation set were 0.858 (95% CI: 0.838-0.878) and 0.806 (95% CI: 0.781-0.832), respectively. The calibration curves for both sets were close to the ideal curve, and the AUC values of the ROC curves were 0.858 (95% CI: 0.819-0.898) and 0.811 (95% CI: 0.783-0.837), respectively. **Conclusion** Pre-pregnancy BMI, HbA1c, FBG, Hb, SF, and Fe are significantly associated with the risk of GDM in PCOS patients. The nomogram model constructed based on these risk factors has good predictive value for the occurrence of GDM in PCOS.

【Key words】iron metabolism; polycystic ovary syndrome; gestational diabetes mellitus; Nomogram

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一类复杂的内分泌代谢性疾病,主要表现为卵巢功能异常、雄激素过多、胰岛素抵抗等病理生理改变^[1]。临床证据表明,妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是 PCOS 孕妇常见的合并症^[2-3]。据报道,PCOS 合并 GDM 与母婴不良结局之间存在显著相关性^[4]。因此,针对 PCOS 合并 GDM 的早期风险评估一直是临床关注的热点。目前 GDM 的早期筛查主要依赖于口服葡萄糖耐量试验^[5],然而该方法主要侧重于 GDM 的孕中期诊断,对于 GDM 前期患者无法量化其具体风险值,导致无法针对性地开展相关护理干预工作。近年来学者们提出铁代谢紊乱与糖尿病的发生和进展关联紧密^[6-7],但目前对于 PCOS 合并 GDM 患者的影响机制尚不明确。Nomogram 又称列线图,是一种在护理领域得到广泛应用的新型可视化风险评估工具^[8]。基于此,本研究拟基于铁代谢构建预测 PCOS 患者合并 GDM 风险的列线图模型,以期临床早期识别和护理干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月于同济大学附属妇产科医院建档并行常规产检的 PCOS 孕妇作为研究对象。纳入标准:① 年龄 ≥ 18 岁,均符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[9]的诊断标准;② 孕 24 ~ 28 周行 75 g 空腹葡萄糖耐量实验;③ 孕期规律产检,临床依从性完整;④ 首次、单胎妊娠。排除标准:① 孕前糖尿病或有糖尿病家族史;② 合并甲状腺功能异常、高血压、心脑血管疾病史、肝肾功能不全;③ 合并精神障碍类疾病、恶性肿瘤、感染性疾病;④ 孕期使用过糖皮质激素或其他影响糖代谢的药物。共入组 500 例 PCOS 孕妇,年龄(31.04 ± 3.71)岁,采用整群随机抽样法将患者分为训练集($n = 389$)和验证集($n = 111$)。患者均知情同意。本研究经伦理委员会审批通过(审批号:KS20296)。

1.2 GDM 诊断标准

参照《妇产科学》^[10],75 g 空腹葡萄糖耐量实验结果符合下列任意一项:① 空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L;② 服糖 1 h 后血糖 ≥ 10.0 mmol/L;③ 服糖 2 h 后血糖 ≥ 8.5 mmol/L,即诊断为 GDM。

1.3 观察指标

收集患者孕 8 ~ 13 周的临床资料,包括:年龄、初潮年龄、孕前体质量指数(body mass index, BMI)、文化程

度、吸烟史、孕次、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)和血清铁(Fe)。其中 HbA1c 和 FBG 通过采集患者空腹 8 ~ 10 h 后的静脉血,采用化学发光免疫分析法测定;CRP 和 Hb 通过全自动生化分析仪测定;SF 采用免疫比浊法测定;Fe 采用 ELISA 法测定。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。采用 Logistic 回归分析筛选影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 R(R3.5.3)软件建立列线图模型。采用 Bootstrap 法对训练集进行 1 000 次自抽样,完成内部验证,外部验证通过验证集完成。采用一致性指数(C-index)、校准曲线、ROC 曲线和决策曲线评估模型的预测效能。

2 结果

2.1 PCOS 合并 GDM 的发生情况

500 例 PCOS 孕妇中发生 GDM 143 例,发生率 28.60%。其中,训练集中发生 GDM 115 例,发生率 29.56%。基于此将训练集分为非 GDM 组($n = 274$)和 GDM 组($n = 115$)。

2.2 PCOS 合并 GDM 的单因素分析

单因素分析结果显示,两组年龄、初潮年龄、文化程度、吸烟史、孕次和 CRP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见下页表 1。

2.3 PCOS 合并 GDM 的二分类 Logistic 回归分析

以 GDM 发生情况为因变量,以单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量(孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe)为自变量,进入二分类 Logistic 回归分析。结果显示,孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe 较高是 PCOS 合并 GDM 的独立危险因素($P < 0.05$)。见下页表 2。

2.4 孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe 及其联合检测对 PCOS 合并 GDM 的预测价值

ROC 结果发现,孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe 及其联合检测预测 PCOS 合并 GDM 的 AUC 分别为 0.684(95% CI:0.627-0.742)、0.715(95% CI:0.659-

表 1 PCOS 合并 GDM 的单因素分析[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	年龄(岁)	初潮年龄(岁)	孕前 BMI(kg/m ²)	文化程度		
				小学及以下	中学	专科及以上
GDM 组(<i>n</i> = 115)	30.74 ± 3.53	12.79 ± 1.98	25.70 ± 3.98	76(66.09)	32(27.83)	7(6.09)
非 GDM 组(<i>n</i> = 274)	31.31 ± 3.79	12.48 ± 1.70	23.10 ± 3.72	172(62.77)	81(29.56)	21(7.66)
χ^2 值	1.381	1.561	6.161		0.504	
<i>P</i> 值	0.168	0.119	<0.001		0.777	

项目	吸烟史	孕次(次)		HbA1c(%)	FBG(mmol/L)
		1	≥2		
GDM 组(<i>n</i> = 115)	17(14.78)	47(40.87)	68(59.13)	5.27 ± 0.33	5.27 ± 0.39
非 GDM 组(<i>n</i> = 274)	31(11.31)	114(41.61)	160(58.39)	5.02 ± 0.32	5.00 ± 0.31
χ^2 值	0.901		0.018	6.967	7.242
<i>P</i> 值	0.343		0.893	<0.001	<0.001

项目	CRP(mg/L)	Hb(g/L)	SF(μg/L)	Fe(μmol/L)
GDM 组(<i>n</i> = 115)	4.54 ± 2.03	115.55 ± 22.16	161.88 ± 40.32	14.46 ± 3.62
非 GDM 组(<i>n</i> = 274)	4.22 ± 1.78	108.01 ± 17.65	138.91 ± 30.97	13.40 ± 3.97
χ^2 值	1.551	3.555	6.082	2.465
<i>P</i> 值	0.122	<0.001	<0.001	0.014

表 2 PCOS 合并 GDM 的二分类 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
孕前 BMI	0.204	0.040	25.815	<0.001	1.227	1.134-1.327
HbA1c	2.246	0.447	25.268	<0.001	9.451	3.937-22.691
FBG	2.437	0.458	28.340	<0.001	11.443	4.665-28.071
Hb	0.023	0.007	9.599	0.002	1.023	1.008-1.038
SF	0.017	0.004	17.180	<0.001	1.018	1.009-1.026
Fe	0.108	0.039	7.545	0.006	1.114	1.032-1.204

0.770)、0.700(95% CI: 0.641-0.760)、0.608(95% CI: 0.544-0.673)、0.679(95% CI: 0.619-0.740)、0.576(95% CI: 0.515-0.638)、0.858(95% CI: 0.819-0.898)。详见图 1、表 3。

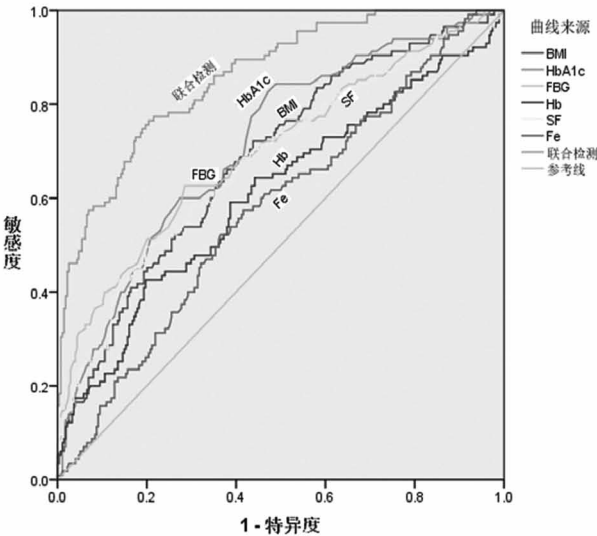


图 1 孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe 及其联合检测预测 PCOS 合并 GDM 的 ROC 曲线

2.5 预测 PCOS 合并 GDM 发生风险的列线图模型建立与验证

基于筛选出的危险因素建立预测 PCOS 合并 GDM 发生风险的列线图模型,见下页图 2。模型验证结果显示,在 0% ~ 100% 预测范围内,模型净获益值 > 0,见下页图 3;训练集和验证集的 C-index 指数分别为 0.858(95% CI: 0.838-0.878)和 0.806(95% CI: 0.781-0.832);两集校准曲线均趋近于理想曲线,见下页图 4;两集的 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.858(95% CI: 0.819-0.898)和 0.811(95% CI: 0.783-0.837),见下页图 5。

表 3 孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe 及其联合检测对 PCOS 合并 GDM 的预测价值

项目	AUC	标准误	<i>P</i> 值	95% CI
孕前 BMI	0.684	0.029	<0.001	0.627-0.742
HbA1c	0.715	0.028	<0.001	0.659-0.770
FBG	0.700	0.030	<0.001	0.641-0.760
Hb	0.608	0.033	0.001	0.544-0.673
SF	0.679	0.031	<0.001	0.619-0.740
Fe	0.576	0.031	0.017	0.515-0.638
联合检测	0.858	0.020	<0.001	0.819-0.898

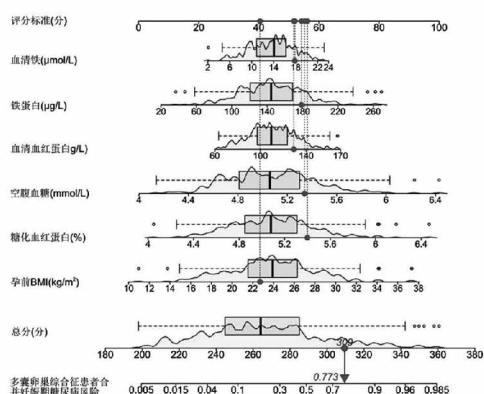


图2 预测 PCOS 合并 GDM 发生风险的列线图模型

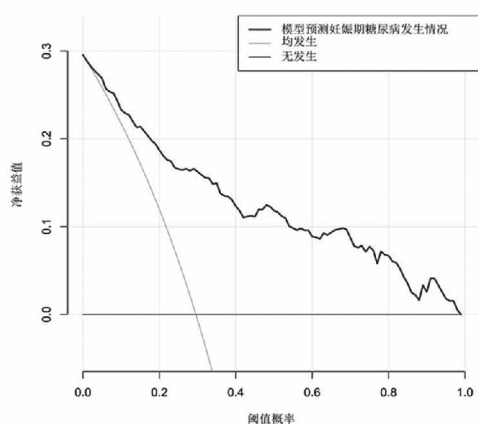


图3 列线图的决策曲线

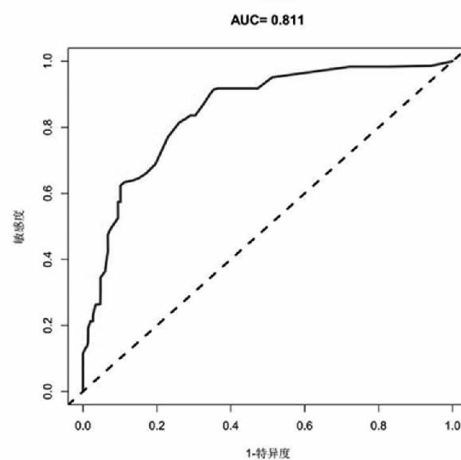
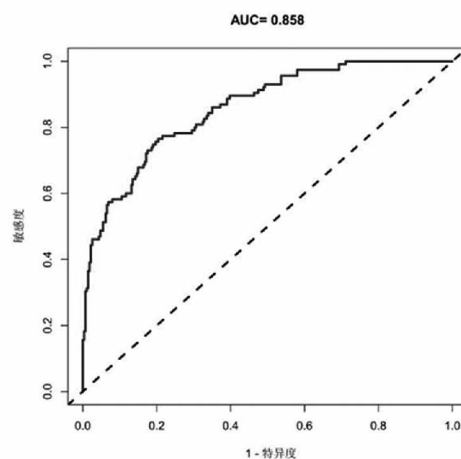


图5 训练集和验证集的 ROC 曲线

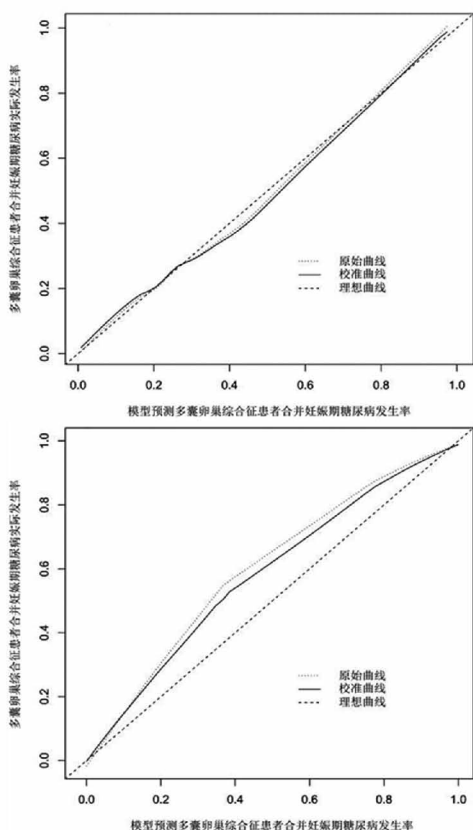


图4 训练集和验证集的校准曲线

3 讨论

PCOS 是育龄妇女常见的内分泌紊乱综合征,该类患者合并 GDM 会对母婴造成不良影响^[11]。GDM 主要由孕妇在妊娠期间胰岛素抵抗增加及胰岛素分泌相对不足所引起^[12]。而 PCOS 合并 GDM 的原因目前尚未完全阐明,可能的机制包括 PCOS 患者本身存在胰岛素抵抗,妊娠期的生理变化和激素水平波动可能会进一步加剧这种抵抗状态,从而在妊娠期间更易出现糖代谢异常^[13]。本研究 PCOS 患者 GDM 的发生率为 28.60%,稍低于卢永军等^[14]报道的 34.42%,介于 Yan 等^[15]报道的 4.12%~59.50%。各研究间差异可能与研究对象个人特征、纳排标准、诊断方式及时间等不同有关,但均体现 PCOS 合并 GDM 的高发生率。这也提醒我们在临床工作中应重视对 PCOS 患者的监测和管理,并加强相关知识的普及和教育,做好 GDM 的及早识别和针对性干预工作。

本研究筛选出孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe 较高是 PCOS 合并 GDM 的独立危险因素。国内外均有研究指出肥胖程度与 PCOS 合并 GDM 显著相关^[16-17]。PCOS 患者孕前 BMI 过高意味着体内脂肪含量较多,过多的脂肪组织会释放大量的炎症因子,这些炎症因子可能会参与胰岛素抵抗的形成和发展。此外,肥胖还可能

导致下丘脑-垂体-肾上腺轴功能激活,进而引起一系列代谢紊乱,如糖耐量受损等,进一步增加 GDM 的发病风险。孕早期 HbA1c 和 FBG 水平较高可能意味着患者处于糖耐量受损阶段,即糖尿病发展的早期阶段,此时血糖水平较高但尚未达到糖尿病的诊断标准,随着孕期胰岛素抵抗的增加和胰岛素分泌的代偿性增加,该类患者更易发生 GDM^[18]。既往研究显示铁代谢紊乱与 PCOS 患者的胰岛素抵抗和糖代谢异常有关^[19]。Hb 水平降低常提示存在营养不良或铁缺乏,而铁缺乏与胰岛素抵抗呈正相关,这可能是由于铁作为胰岛素受体的重要组成部分,其缺乏会影响胰岛素受体的结构和功能,进而加重胰岛素抵抗。同时,铁缺乏还可能引起慢性炎症反应,进一步促进 PCOS 患者合并 GDM 的发展。SF 水平是反映体内铁储存状态的重要指标。铁储备过多可能加重胰岛素抵抗和氧化应激,从而增加 PCOS 患者合并 GDM 的风险。高水平的 SF 和转铁蛋白饱和度可能与铁过载有关,长期过量的铁沉积在肝脏、胰腺等器官,可引起组织损伤和功能异常,进而促进 GDM 的发生发展^[20]。

本研究绘制了各项指标单独及联合检测预测 PCOS 合并 GDM 的 ROC 曲线,发现在联合检测方面,AUC 达到了 0.858,显著高于任何单一指标。这表明联合多个指标可提高预测 PCOS 合并 GDM 的准确性,更全面地反映患者的生理状态和疾病风险。本研究根据筛选出的危险因素初步构建了预测 PCOS 合并 GDM 发生风险的列线图模型,并在一系列验证过程中发现,在 0% ~ 100% 预测范围内,模型净获益值 > 0,表明列线图参与临床决策能够在降低 PCOS 合并 GDM 风险方面获益。训练集和验证集的 C-index 指数分别为 0.858 (95% CI: 0.838-0.878) 和 0.806 (95% CI: 0.781-0.832),表明模型预测 PCOS 合并 GDM 的发生率同实际发生率接近程度较高。两集的校准曲线均趋近于理想曲线,表明模型拟合度良好,预测准确性良好。两集的 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.858 (95% CI: 0.819-0.898) 和 0.811 (95% CI: 0.783-0.837),表明模型在 PCOS 群体中区分出合并 GDM 患者的能力较好,整体区分度良好。

此次筛选出的预测指标均是临床常见且易于获取的指标,具有较强的临床可行性,可广泛应用于实际工作,为护理人员提供一个简便、快捷的筛查工具。传统的统计学方法在临床实用性方面存在局限性,无法充分展示数据中的临床信息^[21]。相比之下,本列线图模型不仅具有直观易懂的可视化优势,且有助于护理人员更好地理解 PCOS 合并 GDM 的影响因素及各因素对 GDM 的贡献程度。在应用价值方面,列线图模型通过定量化整合临床指标,使护理人员能够对 PCOS 患者进行全面、准确的筛查,从而及早发现高风险患者并采取针对性干预措施以预防 GDM。同时,基于列线图模型的预测结果,

护理人员可为每位患者制定更加精细化、个性化的护理计划,从而优化整体护理质量。

综上所述,孕前 BMI、HbA1c、FBG、Hb、SF 和 Fe 与 PCOS 合并 GDM 的发病风险显著相关,基于上述危险因素构建的列线图模型对 PCOS 合并 GDM 的发生风险具有良好的预测价值,有助于优化护理工作。本研究的局限性:单中心样本量有限,且设定了严格的纳排标准,导致数据可能存在一定程度的偏倚,模型外推性仍需验证。在未来的研究中我们将扩充多中心样本量优化和完善该模型。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(10): 2447-2469.
- [2] Hanna F, Wu P, Heald A, et al. Diabetes detection in women with gestational diabetes and polycystic ovarian syndrome [J]. BMJ, 2023, 382: e071675.
- [3] Guixue G, Yifu P, Xiaofeng T, et al. Investigating the causal impact of polycystic ovary syndrome on gestational diabetes mellitus: a two-sample Mendelian randomization study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1337562.
- [4] Slouha E, Alvarez VC, Gates KM, et al. Gestational diabetes mellitus in the setting of polycystic ovarian syndrome: a systematic review [J]. Cureus, 2023, 15(12): e50725.
- [5] Wu S, Li L, Hu KL, et al. A prediction model of gestational diabetes mellitus based on OGTT in early pregnancy: a prospective cohort study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(8): 1998-2006.
- [6] Zhao P, Lv X, Zhou Z, et al. Indexes of ferroptosis and iron metabolism were associated with the severity of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1297166.
- [7] Källner K, Krook R, Sandberg AS, et al. Interaction of iron homeostasis and fatty acid metabolism in the development of glucose intolerance in women with previous gestational diabetes mellitus [J]. Nutrients, 2023, 15(14): 3214.
- [8] Song AL, Li YJ, Liang H, et al. Dynamic nomogram for predicting the risk of perioperative neurocognitive disorders in adults [J]. Anesth Analg, 2023, 137(6): 1257-1269.
- [9] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [10] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 105-109.
- [11] DiNicolantonio JJ, H O'Keefe J. Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes [J]. Open Heart, 2022, 9(1): e001989.
- [12] Ustianowski Ł, Udził J, Szostak J, et al. Genetic and epigenetic factors in gestational diabetes mellitus pathology [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 16619.

(下转第 71 页)