

脂联素及受体变化在妊娠期糖尿病发病中的意义和相关因素

张美贞, 叶泉忠

张美贞, 衢州市人民医院体检中心 浙江省衢州市 324000
叶泉忠, 衢州市人民医院消化内科 浙江省衢州市 324000
张美贞, 主治医师, 主要从事妊娠期相关疾病的研究.
作者贡献分布: 本研究由张美贞与叶泉忠共同完成.
通讯作者: 张美贞, 主治医师, 324000, 浙江省衢州市钟楼底2号, 衢州市人民医院体检中心. zhangmeizhen1122@163.com
电话: 0570-3023071
收稿日期: 2014-02-24 修回日期: 2014-03-13
接受日期: 2014-04-14 在线出版日期: 2014-05-08

Significance of adiponectin and its receptors in pathogenesis of gestational diabetes mellitus

Mei-Zhen Zhang, Quan-Zhong Ye

Mei-Zhen Zhang, Department of medical examination center, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324004, Zhejiang Province, China
Quan-Zhong Ye, Department of Gastroenterology, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324004, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Mei-Zhen Zhang, Physician, Quzhou People's Hospital Medical Center, 2 Zhongludi, Quzhou 324004, Zhejiang Province, China. zhangmeizhen1122@163.com
Received: 2014-02-24 Revised: 2014-03-13
Accepted: 2014-04-14 Published online: 2014-05-08

Abstract

AIM: To analyze the significance of adiponectin (APN) and its receptors in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus (GDM) and the relevant factors involved.

METHODS: Fifty pregnant women with GDM treated between June 2011 and June 2013 at our hospital and 50 normal pregnant women were included into an observation group and a control group, respectively. Fasting blood glucose, insulin and other laboratory indicators were retrospectively analyzed, and their relationship with serum APN was explored.

RESULTS: In the observation group, body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), fasting

insulin (FINS), homestasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) and APN were $24.97 \text{ kg/m}^2 \pm 4.32 \text{ kg/m}^2$, $7.02 \text{ mmol/L} \pm 0.63 \text{ mmol/L}$, $5.39 \text{ mmol/L} \pm 1.29 \text{ mmol/L}$, $2.27 \text{ mmol/L} \pm 1.18 \text{ mmol/L}$, $19.37 \text{ mU/L} \pm 6.37 \text{ mU/L}$, $9.27 \text{ mmol/L} \pm 1.56 \text{ mmol/L}$, $2.17 \text{ mg/L} \pm 0.69 \text{ mg/L}$ and $1.31 \text{ mg/L} \pm 0.22 \text{ mg/L}$, respectively; the corresponding values in the control group were $23.77 \text{ kg/m}^2 \pm 2.39 \text{ kg/m}^2$, $3.91 \text{ mmol/L} \pm 0.59 \text{ mmol/L}$, $4.21 \text{ mmol/L} \pm 0.68 \text{ mmol/L}$, $1.12 \text{ mmol/L} \pm 0.28 \text{ mmol/L}$, $13.24 \text{ mU/L} \pm 5.61 \text{ mU/L}$, $3.26 \text{ mmol/L} \pm 0.51 \text{ mmol/L}$, $3.62 \text{ mg/L} \pm 1.02 \text{ mg/L}$ and $0.11 \text{ mg/L} \pm 0.03 \text{ mg/L}$. The above indexes differed significantly between the two groups ($P < 0.05$ for all). Serum APN levels showed a negative correlation with pre-pregnancy BMI, TG, HOMA-IR and FINS ($r = -0.371, -0.459, -0.281, -0.321, P < 0.01$ for all).

CONCLUSION: In GDM patients, APN and its receptors are closely related to insulin resistance, and clinical determination of APN may be helpful for the diagnosis and treatment of GDM.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Adiponectin; Adiponectin receptor; Gestational diabetes mellitus

Zhang MZ, Ye QZ. Significance of adiponectin and its receptors in pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(13): 1907-1910
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1907.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i13.1907>

摘要

目的: 分析脂联素(adiponectin, APN)及受体变化在妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发病中的意义和相关因素.

方法: 随机选取2011-06/2013-06我院接收治疗的50例妊娠期糖尿病孕妇和50例正常妊娠妇女, 分成观察组和对照组, 对两组孕妇空腹血

■背景资料

妊娠期糖尿病是临床中常见的基本之一, 其具体的发病机制尚未完全明确. 研究显示, 该病与胰岛素抵抗以及胰岛功能减退具有一定的关联. 而近年临床对脂肪细胞因子和炎症因子的研究逐渐深入, 而脂联素是脂肪细胞分泌的一种细胞因子, 具有较强的抗炎和抗糖尿病以及抗动脉粥样硬化的作用. 因此, 研究重点分析脂联素及受体变化在妊娠期糖尿病的变化及作用.

■同行评议者

何继满, 教授, 南方医科大学南方医院消化研究所

■ 研发前沿

本次研究重点从脂肪细胞因子的角度出发,分析脂联素及其受体的变化,也是临床中研究的重点。多数的研究显示,脂联素及其受体在乳腺癌中具有一定的表达,并且在其发病中具有一定的作用。本研究中分析妊娠期糖尿病患者血清中脂联素及其受体表达,从分子学的角度诠释其作用机制。

糖、胰岛素等实验室指标进行对比测定,对临床数据进行回顾性分析,评价血脂联素与各项指标之间的关系。

结果: 观察组体质量指数(body mass index, BMI)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、以及空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)、APN为 $24.97 \text{ kg/m}^2 \pm 4.32 \text{ kg/m}^2$, $7.02 \text{ mmol/L} \pm 0.63 \text{ mmol/L}$, $5.39 \text{ mmol/L} \pm 1.29 \text{ mmol/L}$, $2.27 \text{ mmol/L} \pm 1.18 \text{ mmol/L}$, $19.37 \text{ mU/L} \pm 6.37 \text{ mU/L}$, $9.27 \text{ mmol/L} \pm 1.56 \text{ mmol/L}$, $2.17 \text{ mg/L} \pm 0.69 \text{ mg/L}$, $1.31 \text{ mg/L} \pm 0.22 \text{ mg/L}$ vs 对照组BMI、FPG、TC、TG、FINS、HOMA-IR、APN的 $23.77 \text{ kg/m}^2 \pm 2.39 \text{ kg/m}^2$, $3.91 \text{ mmol/L} \pm 0.59 \text{ mmol/L}$, $4.21 \text{ mmol/L} \pm 0.68 \text{ mmol/L}$, $1.12 \text{ mmol/L} \pm 0.28 \text{ mmol/L}$, $13.24 \text{ mU/L} \pm 5.61 \text{ mU/L}$, $3.26 \text{ mmol/L} \pm 0.51 \text{ mmol/L}$, $3.62 \text{ mg/L} \pm 1.02 \text{ mg/L}$, $0.11 \text{ mg/L} \pm 0.03 \text{ mg/L}$, 统计学有意义($P < 0.05$); 血清APN水平与孕前BMI、TG、HOMA-IR、FINS呈现明显负相关($r = -0.371$, -0.459 , -0.281 , -0.321 , $P < 0.01$)。

结论: 妊娠期糖尿病患者脂联素及受体变化与患者机体胰岛素抵抗密切相关,临床测定妊娠期糖尿病患者脂联素积极作用于妊娠期糖尿病诊断治疗。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脂联素; 脂联素受体; 妊娠期糖尿病

核心提示: 妊娠期糖尿病患者血清中脂联素呈现低表达,而受体呈现高表达。脂联素的表达与患者机体胰岛素抵抗密切相关,并且该指标的表达式与孕前体质量指数(body mass index)、三酰甘油(triacylglycerol)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance)、空腹胰岛素(fasting insulin)呈现明显负相关。临床中通过检测其表达对指导妊娠期糖尿病诊治具有重要意义。

张美贞, 叶泉忠. 脂联素及受体变化在妊娠期糖尿病发病中的意义和相关因素. 世界华人消化杂志 2014; 22(13): 1907-1910 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1907.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i13.1907>

0 引言

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM), 是孕妇在妊娠期比较常见的一种内科合

并症之一, 该类病症对胚胎的发育会造成很大的影响, 极易出现早产、流产、死胎、产后出血等情况, 对母子两人的生命安全都具有很大的威胁。临床中GDM的发病机制与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)以及胰岛功能减退具有一定的关联。临床研究显示, 严重胰岛素抵抗的发生提示GDM与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)之间具有共同的发病机制。随着近年来参与其中的脂肪细胞因子和炎症因子逐渐地成为关注的热点。而脂联素(adiponectin, APN)是脂肪细胞分泌的一种细胞因子, 具有较强的抗炎和抗糖尿病以及抗动脉粥样硬化的作用^[1,2]。为了进一步的了解该病的发病状况, 本次研究随机选取2011-06/2013-06我院接收治疗的50例妊娠期糖尿病孕妇和50例正常妊娠妇女, 通过对其临床资料进行综合分析, 初步了解APN及受体变化在妊娠期糖尿病发病中的意义和相关因素, 旨在提高对妊娠期糖尿病的诊断能力, 现内容如下。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为随机选取2011-06/2013-06我院接收治疗的50例妊娠期糖尿病孕妇和50例正常妊娠妇女, 分别分成观察组和对照组, 观察组孕妇年龄范围24-37岁, 平均年龄27.1岁 \pm 1.9岁, 平均孕周27.5 wk \pm 1.1 wk; 对照组孕妇年龄范围23-36岁, 平均年龄28.2岁 \pm 1.6岁, 平均孕周26.9 wk \pm 1.3 wk; 所有入选病例诊断标准参考《实用内科学》中诊断标准, 排除有严重心、肝等重要器官和血液病变者, 临床治疗期间不遵医行为者^[3]。所有患者年龄、孕周等资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 初次产检时, 对观察组和对照组孕妇进行详细询问并记录孕前腰围、孕前体质量、测量身高、计算体质量指数(body mass index, BMI)。

1.2.1 标本采集: 分娩时对本标本进行采集, 胎盘娩出后, 及时在胎盘母体面中央, 防止钙化、筋膜、机化灶等情况, 切取1.0 cm \times 1.0 cm胎盘全层组织, 并用生理盐水进行冲洗, 吸取血清测空腹血糖、胰岛素、C肽, 其余血清分装存-70 $^{\circ}$ C冰箱, 待标本采集完毕后同批测定APN。

1.2.2 实验室指标测定: 采用全自动生化分析仪对实验室指标进行检测, 包括: 体质量指数(body mass index, BMI)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三

■ 相关报道

临床中对于妊娠期糖尿病的发病机制研究主要是停留在客观的因素, 包括吸烟史和基础性疾病以及环境等。随着分子学和细胞学的发展, 人们对妊娠期糖尿病发病机制研究的方向也发生了改变。研究结果显示, 脂联素及其受体与代谢综合征之间具有一定的联系, 而妊娠期糖尿病的发生与患者的代谢功能也具有一定的联系。本次研究从脂联素及其受体角度进行分析, 了解其在妊娠期糖尿病中的作用机制。

表 1 两组100例妊娠妇女实验室指标对比 ($n = 50$, mean \pm SD)

分组	BMI (kg/m ²)	FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	FINS (mU/L)	HOMA-IR (mmol/L)	APN (mg/L)	AdipoR1 (mg/L)
观察组	24.97 \pm 4.32	7.02 \pm 0.63	5.39 \pm 1.29	2.27 \pm 1.18	19.37 \pm 6.37	9.27 \pm 1.56	2.17 \pm 0.69	1.31 \pm 0.22
对照组	23.77 \pm 2.39	3.91 \pm 0.59	4.21 \pm 0.68	1.12 \pm 0.28	13.24 \pm 5.61	3.26 \pm 0.51	3.62 \pm 1.02	0.11 \pm 0.03
F值	59.245	26.738	9.527	16.581	13.637	5.112	6.396	4.731
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

BMI: 体质量指数; FPG: 空腹血糖; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; FINS: 空腹胰岛素; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; APN: 血清脂联素; AdipoR1: 脂联素受体1.

表 2 血清APN与实验室指标相关因素分析

实验室指标	r值	P值
BMI	-0.371	0.0004
TG	-0.459	0.0015
HOMA-IR	-0.281	0.0005
FINS	-0.321	0.0003

BMI: 体质量; TG: 三酰甘油; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; FINS: 空腹胰岛素.

酰甘油(triacylglycerol, TG)、以及空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR). 应用氧化酶法测定TC, 应用葡萄糖氧化酶法测定FPG, 应用甘油磷酸氧化酶-一过氧化物酶法测定TG. 应用ELISA法进行测定APN含量. 采用免疫印迹法(Western blot)检测APN受体1(AdipoR1).

统计学处理 研究中所得到的相关数据采用SPSS12.0统计学数据处理软件进行处理分析, 各项参数以mean \pm SD表示, 采用t和 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 观察组和对照组实验室指标对比 观察组BMI、FPG、TC、TG、FINS、HOMA-IR、APN、AdipoR1分别与对照组相比, 数据差异具有统计学意义($P < 0.01$)(表1).

2.2 血清APN与实验室指标相关因素 就观察组妇女血清APN与其他实验室指标相关因素展开分析, 将血清APN作为应变量, 以孕前BMI、TG、HOMA-IR、FINS为自变量进行多元回归分析, 结果表明, 血清APN水平与孕前BMI、TG、HOMA-IR、FINS呈现明显负相关, 血清APN与实验室指标相关因素分析(表2).

3 讨论

由于GDM患者对胰岛素的敏感性显著降低, 为了维持体内必要的血糖水平就必然的增加体内的血糖, 从而使胎儿出现高胰岛素症状. 患者持续高血糖、高胰岛素、高血氨基酸的症状, 会导致巨大儿的出现, 同时会造成患者微血管发生相应的变化, 影响到胎盘的循环, 从而出现胎儿窘迫以及新生儿窒息现象^[4]. 现阶段医学研究结果表明, 妊娠期糖尿病受胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞分泌重要影响. 伴随着孕妇妊娠期不断地推进, 孕妇机体对胰岛素的敏感程度会出现逐渐降低的现象, 出现机体胰岛素分泌量需求扩增, 从而引发胰岛素抵抗产生胰岛 β 细胞功能障碍^[5-8]. 人类机体APN基因由apM1 mRNA编码, 处于染色体3q27上, 组成成分为2个内含子、3个外显子. APN作用于胰岛素具有抗感染、抗动脉粥样硬化、抗糖尿病以及增敏胰岛素的功效, 在胰岛素抵抗、T2DM患者机体中, APN循环浓度均呈下降态势^[9].

本次研究结果表明, 观察组BMI、FPG、TC、TG、FINS、HOMA-IR、APN分别与对照组相比, 数据差异具有统计学意义($P < 0.01$). APN通过对组织增敏胰岛素, 积极改善机体胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 缩减糖尿病血管性不良症状发生率, 在胰岛素抵抗和妊娠期糖尿病中起到至关重要的作用^[10]. 血清APN水平与孕前BMI、TG、HOMA-IR以及FINS现明显负相关. 研究结果提示低脂联素与胰岛素抵抗相关联, 脂联素能够抗胰岛素抵抗, 其机制可能因为机体脂联素作用于患者骨骼肌、肝脏5-AMP活化以及蛋白激酶磷酸化活化, 促进乙酰辅酶A羧化酶磷酸化, 实现患者机体扩增对脂肪酸氧化、葡萄糖摄取^[11-13]. 脂联素作用于骨骼肌脂肪酸氧化, 防止肝脏糖异化发生, 对胰岛素抵抗进行改善, 还通过降低TG量对胰岛素抵抗进行改善. 脂联素

■创新盘点

本次的临床研究显示, 脂联素作用于骨骼肌脂肪酸氧化, 防止肝脏糖异化发生, 对胰岛素抵抗进行改善, 还通过降低TG量对胰岛素抵抗进行改善. 这一结论也证实, 脂联素在妊娠期糖尿病发病中的作用. 同时, 研究还分析了影响脂联素及其受体表达的相关因素, 从而更准确的了解其作用.

■应用要点

临床中妊娠期糖尿病患者的脂联素及受体明显异于正常对象, 并且其变化与患者机体胰岛素抵抗密切相关. 同时, 临床中通过测定妊娠期糖尿病患者脂联素的变化, 对指导其诊断与治疗具有重要意义.

■同行评价

本研究重点分析了脂联素及受体变化在妊娠期糖尿病发病中的作用,可读性比较强。但是,由于研究的例数相对较少,依然需要大型临床研究分析,从而得出更精准的结论。

水平降低与胰岛素抵抗呈平行关系,临床可采取的相应措施为扩大脂肪氧化,直接作用于胰岛素受体以及受体后水平信号的传输,防止肝脏糖异化及脂肪组织肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)信号传输^[14,15]。

总之,妊娠期糖尿病患者脂联素及受体变化与患者机体胰岛素抵抗密切相关,临床测定妊娠期糖尿病患者脂联素积极作用于妊娠期糖尿病诊断治疗。

4 参考文献

- 1 张妍,张苏河,李慧聪.妊娠期糖尿病孕妇血清脂联素水平变化与胰岛素抵抗关系的研究.实用诊断与治疗杂志 2008; 22: 355-356
- 2 邓拥军,柯宗明.血清脂联素水平胰岛素抵抗与代谢综合征的相关性.实验与检验医学杂志 2011; 29: 49-50
- 3 贾忠兰,卢新,王雅杰,郭艳玲,方芳,康熙雄.瘦素脂联素抵抗素内脂素与妊娠糖尿病胰岛素抵抗的相关性研究.中国免疫学杂志 2008; 24: 1133-1134
- 4 付艳芹,张东铭,辛雅萍,张苏河.妊娠期糖尿病患者脂肪组织脂联素mRNA表达与胰岛素抵抗的关系.山东医药 2010; 50: 36-37
- 5 朱亚莉,邓冰.内脂素、抵抗素在妊娠期糖尿病发病中的作用.中国优生与遗传杂志 2011; 19: 62-65
- 6 许晓霞,李铁菊,冯春宇.妊娠期体质量血清瘦素脂联素水平与胰岛素抵抗的关系.临床和实验医学杂志 2011; 10: 1077-1078
- 7 方园,吴照芳,黄会金,高群英,王小兰,胡美霞.妊娠期糖尿病孕妇血清visfatin与胰岛素抵抗的关系.南昌大学学报(医学版) 2010; 50: 60
- 8 刘登岩,于健,周素娟,周燕,李全谋,石修映,林枫,石青峰.妊娠期糖尿病患者抵抗素水平的改变及临床意义.大连医科大学学报 2008; 30: 334-335
- 9 Yokoyama H, Saito S, Daitoku K, Fukuda I, Higuma T, Hanada H, Osanai T, Okumura K. Effects of pravastatin and rosuvastatin on the generation of adiponectin in the visceral adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Fundam Clin Pharmacol* 2011; 25: 378-387 [PMID: 20608995 DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00847.x]
- 10 Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, Eriksson JW. The immunosuppressive agents rapamycin, cyclosporin A and tacrolimus increase lipolysis, inhibit lipid storage and alter expression of genes involved in lipid metabolism in human adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 365: 260-269 [PMID: 23160140 DOI: 10.1016/j.mce.2012.10.030]
- 11 Zimmermann GS, Bastos MF, Dias Gonçalves TE, Chambrone L, Duarte PM. Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2013; 84: 624-633 [PMID: 22839694 DOI: 10.1902/jop.2012.120254]
- 12 田明,吴连方.妊娠期糖尿病孕妇并发妊娠期高血压疾病的临床特点及血清CRP、IL-6、TNF- α 的水平分析.中国妇幼保健 2012; 27: 1318-1321
- 13 宫玉典,刘文娟,初永丽.妊娠期糖尿病患者血浆抵抗素水平与胰岛素抵抗的关系.山东医药 2008; 48: 61-62
- 14 郑璐,张涵,杜鹃.脂联素和抵抗素与妊娠期糖尿病的相关性研究.中国医科大学学报 2011; 40: 645-648
- 15 焦鑫,谭志军,孙浩,张建良.脂联素受体表达与Ⅱ、Ⅲ期结肠癌患者术后辅助化疗预后的关系.肿瘤防治研究 2013; 40: 580-583

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

