

妊娠糖尿病患者血清细胞因子水平与胰岛素抵抗的关系

张 美,加秋萍(西安医学院第二附属医院产科 710038)

【摘要】 目的 探讨妊娠糖尿病(GDM)患者血清细胞因子水平与胰岛素抵抗的关系。**方法** 选取 2009 年 4 月至 2014 年 4 月于该院产检并分娩的 300 例孕妇作为研究对象,将其按糖耐量试验结果分为 GDM 组(GDM 患者)和 NGT 组(糖耐量正常孕妇),并选择 80 例育龄妇女作为对照组,分析 3 组对象白细胞介素-6(IL-6)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤抑制因子 α (TNF- α)、瘦素和脂联素与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的关系。**结果** GDM 组空腹血糖(FBG)、空腹血清胰岛素(FINS)、HOMA-IR、IL-6、hs-CRP、TNF- α 和瘦素高于 NGT 组和对照组,而 HOMA-B 和脂联素低于 NGT 组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析发现 IL-6、hs-CRP、TNF- α 、脂联素、瘦素与 HOMA-IR 有相关性($P<0.05$)。偏相关分析发现 IL-6、hs-CRP、TNF- α 与 HOMA-IR 有相关性($P<0.05$)。**结论** IL-6、hs-CRP、TNF- α 对 HOMA-IR 的影响最为显著,可能在 GDM 胰岛素抵抗中发挥着重要作用。

【关键词】 糖尿病; 妊娠期; 胰岛素抵抗; 血清细胞因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)19-2847-03

Association between serum cytokines levels with insulin resistance in patients with gestational diabetes ZHANG Mei, JIA Qiu-ping (Department of Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China)

【Abstract】 Objective To investigate the association between serum cytokines levels with insulin resistance in the patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** 300 parturient women with prenatal examination and delivery in our hospital from April 2009 to April 2014 were chosen as the research subjects and divided into the GDM group and the normal glucose tolerance (NGT) group. And 80 childbearing women were chosen as the control group. The association between IL-6, hs-CRP, TNF- α , leptin and adiponectin with HOMA-IR were analyzed in three groups. **Results** FBG, FINS, HOMA-IR, IL-6, hs-CRP, TNF- α and leptin in the GDM group were higher than those in the NGT group and the control group, while the HOMA-B and adiponectin were lower than those in the NGT group and the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The Pearson correlation analysis results showed that IL-6, hs-CRP, TNF- α , leptin and adiponectin had close correlation with HOMA-IR ($P<0.05$). The partial correlation analysis results showed that IL-6, hs-CRP, TNF- α had statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** IL-6, hs-CRP, TNF- α has the most significant influence on HOMA-IR, and may play important roles in GDM insulin resistance.

【Key words】 diabetes; gestational; insulin resistance; serum cytokines

妊娠糖尿病(GDM)是一种妊娠期代谢异常疾病,主要指糖耐量异常或糖尿病在妊娠期首次发现,而在妊娠前未能发现的疾病。该病的发病机制及其病因仍有待研究,但其对母婴健康的严重危害在医学界已形成共识^[1]。有研究发现 GDM 患者有导致胰岛素抵抗和分泌功能不足的基因^[2]。王定坤等^[3]研究认为,炎症反应是 2 型糖尿病的病理基础,炎症细胞因子可作为预测指标。还有研究指出,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)参与了胰岛素抵抗的相关过程^[4]。但目前关于这些血清细胞因子在 GDM 中的研究较少,观点不一^[5-6]。对血清细胞因子与 GDM 患者胰岛素抵抗关系的研究对该病的诊治和预防都有着极为重要的意义。因此,本研究就 GDM 患者血清细胞因子水平与胰岛素抵抗的关系进行了探讨,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 4 月至 2014 年 4 月于本院产检并分娩的 300 例孕妇作为研究对象,将其按糖耐量试验结果分

为 GDM 组(GDM 患者)和 NGT 组(糖耐量正常孕妇),并选择 80 例育龄妇女作为对照组。糖耐量试验在 24~28 孕周时进行,分组标准参考人民卫生出版社第 8 版《妇产科学》^[7],即在空腹时,服糖 1.2 h 时的血糖标准分别为 5.1、10.0、8.5 mmol/L,有 2 个或 3 个时间点的血糖低于参考值即为 GDM 患者,全部时间点血糖均正常为糖耐量正常孕妇,1 个时点异常时为糖耐量受损,由于本次研究中样本量较小,因此未进行探讨糖耐量受损的情况。

1.2 入选标准^[8] (1)未合并慢性疾病史;(2)父母无糖尿病;(3)经糖耐量试验确诊为 GDM;(4)未合并异常妊娠史;(5)未合并心血管疾病、卵巢疾病;(6)未合并除糖尿病外的其他严重并发症;(7)产检全程和分娩均在本院完成。

1.3 方法 标本采集前 1 d 晚 8:00 后禁食,于第 2 日早 8:00 采肘静脉血,分别测定以下指标:(1)白细胞介素-6(IL-6)采用放射免疫法测定,检测试剂盒由北京经纬博恒生物技术开发有

限责任公司提供;(2)高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)采用免疫散射比浊法测定,检测试剂盒由南京基蛋生物科技有限公司提供;(3)TNF- α 采用双抗体夹心 ELISA 法测定,检测试剂盒由北京博凌科为生物技术公司提供;(4)瘦素和脂联素采用酶联免疫法测定,检测试剂盒由北京博凌科为生物技术公司提供;(5)空腹血糖(FBG)采用葡萄糖氧化酶法测定,空腹血清胰岛素(FINS)采用酶联免疫法测定,检测试剂盒均由南京基蛋生物科技有限公司提供。(6)胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素分泌指数(HOMA-B)采用稳态模型评估法计算, $HOMA-IR = FINS \times FBG / (22 \times 5)$, $HOMA-B = 20 \times FINS / FBG - 3.5$ 。

1.4 统计学处理 本次研究采用 SPSS20.0 软件包对数据进

行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组对象计量资料比较采用方差分析,有意义时组间比较采用 LSD- t 检验,相关性采用 Pearson 相关分析和多因素相关性分析, $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组胰岛素相关指标比较 GDM 组患者 FBG、FINS、HOMA-IR 高于 NGT 组和对照组,而 HOMA-B 低于 NGT 组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 3 组血清细胞因子比较 GDM 组 IL-6、hs-CRP、TNF- α 和瘦素浓度均高于 NGT 组和对照组,脂联素浓度低于 NGT 组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 3 组胰岛素相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR	HOMA-B
GDM 组	183	4.79 $\pm$ 0.54* [#]	14.57 $\pm$ 8.45* [#]	3.16 $\pm$ 1.93* [#]	1.91 $\pm$ 1.77* [#]
NGT 组	117	4.41 $\pm$ 0.28	7.64 $\pm$ 3.81 [#]	1.48 $\pm$ 0.79 [#]	4.16 $\pm$ 3.08 [#]
对照组	80	4.26 $\pm$ 0.39	4.62 $\pm$ 1.35	0.88 $\pm$ 0.31	7.48 $\pm$ 4.69
<i>F</i>		2.975	21.546	3.217	5.844
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与 NGT 组比较,* $P < 0.05$;与对照组对比,[#] $P < 0.05$ 。

表 2 3 组血清细胞因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (ng/mL)	脂联素(mg/L)	瘦素(mg/L)
GDM 组	183	112.58 $\pm$ 14.76* [#]	5.31 $\pm$ 1.75* [#]	5.93 $\pm$ 3.02* [#]	5.78 $\pm$ 1.89* [#]	30.13 $\pm$ 7.11* [#]
NGT 组	117	64.12 $\pm$ 9.87	1.65 $\pm$ 0.68	3.22 $\pm$ 2.38	12.41 $\pm$ 2.29	19.35 $\pm$ 6.94
对照组	80	61.23 $\pm$ 10.15	1.53 $\pm$ 0.76	3.14 $\pm$ 2.26	12.53 $\pm$ 2.24	18.56 $\pm$ 6.04
<i>F</i>		16.249	9.537	6.053	11.628	16.609
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与 NGT 组比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 血清细胞因子与胰岛素抵抗的相关性分析 Pearson 相关性分析发现 IL-6、hs-CRP、TNF- α 、脂联素、瘦素与 HOMA-IR 有相关性($P < 0.05$),相关系数分别为 0.412、0.309、0.491、-0.372、0.453。以 HOMA-IR 为因变量,血清细胞因子为自变量进行偏相关分析,发现 IL-6、hs-CRP、TNF- α 与 HOMA-IR 有相关性($P < 0.05$),偏相关系数分别为 0.347、0.285、0.231。

3 讨 论

GDM 对母婴均有较大危害。有研究指出,GDM 患者 5~10 年内发展为 2 型糖尿病的概率约为 33.3%^[9]。还有研究指出,对于 GDM 产妇分娩的婴儿,宫内生长受限率为 20.9%,巨大儿发生率为 24%~41%,畸形率为 6%~9%,早产率为 11%~23%^[10]。近年来有研究发现血清细胞因子在 GDM 的发生、发展中扮演着重要角色,GDM 患者部分血清细胞因子表达水平与正常妊娠者差异较大^[11]。而该部分血清细胞因子与 GDM 关系的阐明对疾病的预防和诊治都有较大临床价值。

本研究对 IL-6、hs-CRP、TNF- α 、瘦素和脂联素等血清细胞因子与 HOMA-IR 的关系进行了探讨,发现 IL-6、hs-CRP、TNF- α 与 HOMA-IR 相关性最强,在 GDM 的进展中发挥着重

要作用。TNF- α 是炎性细胞因子,参与人体内损伤、炎性反应及免疫反应等过程,对细胞的凋亡和增殖具有调节作用。孕妇 TNF- α 最主要来源是脂肪组织和胎盘,大量 TNF- α 的产生对高脂血症和胰岛素抵抗有促进作用,可抑制体内葡萄糖的吸收和利用,促进糖尿病的进展。本研究中,GDM 组 TNF- α 远高于 NGT 组和对照组,偏相关分析也发现其与 HOMA-IR 呈正相关,证实了 TNF- α 对 GDM 患者胰岛素敏感性有重要调节作用。目前普遍认为 TNF- α 在 2 型糖尿病患者中对胰岛素敏感性也有明显的调节作用,因此可以认为 GDM 和 2 型糖尿病在发病机制方面有一定相似性^[12]。

IL-6 和 hs-CRP 同样也是炎性细胞因子,在炎性反应中扮演着重要角色。IL-6 还在能量代谢平衡和细胞凋亡中也有重要作用。而 hs-CRP 是 IL-6 诱导产生的血浆蛋白,也是反映炎性反应剧烈程度的指标。在本研究中,GDM 组 IL-6 和 hs-CRP 均高于 NGT 组和对照组,Pearson 相关分析和偏相关分析均提示它们与 HOMA-IR 有较大相关性。说明 IL-6 和 hs-CRP 与胰岛素抵抗紧密相关,该结论与 Xiang 等^[13]的研究结果较为一致。目前并不清楚胰岛素抵抗与炎性反应之间的因果关系,较多的研究倾向于认为炎性反应触发了胰岛素抵抗,

促进了 GDM 的发生^[14]。但可以肯定的是,IL-6 和 hs-CRP 显著升高的孕妇 GDM 发生风险较糖耐量正常的孕妇高^[15]。

综上所述,血清细胞因子在 GDM 孕妇体内的表达水平是异于健康孕妇的,其中 IL-6、hs-CRP、TNF- α 对 HOMA-IR 的影响最为显著,可能在 GDM 胰岛素抵抗中发挥着重要作用。因此在产检中应加强血清细胞因子的检测,及时对指标异常的孕妇给予干预措施,以避免 GDM 的发生。

参考文献

- [1] 罗静,常青,王廷洲,等.新妊娠期糖尿病诊断标准与围生期母儿结局分析[J].实用妇产科杂志,2012,28(9):755-758.
- [2] 周莉,吴连方,范玲,等.妊娠期糖尿病孕妇产后糖代谢异常的影响因素[J].首都医科大学学报,2012,33(2):263-267.
- [3] 王定坤,陈广,陆付耳,等.NLRP3 炎症小体与 2 型糖尿病的研究进展[J].生理科学进展,2014,12(2):111-114.
- [4] 范慧,张鹏睿,徐援,等.2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗及心血管病变发生的关系研究[J].中国全科医学,2011,14(2):147-150.
- [5] Saucedo R, Zarate A, Basurto L, et al. Relationship between circulating adipokines and insulin resistance during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes[J]. Arch Med Res, 2011, 42(4): 318-323.
- [6] 温岩,崔丽峰,贾君容,等.血清脂肪细胞因子与妊娠期糖尿病关系的研究[J].中国妇幼保健,2011,26(25):3871-3872.
- [7] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2001:77.

- [8] Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. Diabetes Care, 2005, 28(9): 2289-2304.
- [9] 韩颖文.妊娠期糖尿病与糖耐量异常的早期行为干预对妊娠结局的临床探讨[J].中国实验诊断学,2014,13(7): 1148-1150.
- [10] 莫小庆,王子莲,曹筱佩,等.妊娠期糖尿病高危因素与产后早发糖代谢异常的关系[J].中山大学学报:医学科学版,2011,32(6):791-794.
- [11] 刘陶,房臻,杨冬,等.炎症及脂肪细胞因子与妊娠期糖尿病发病的相关性及在产褥期的变化[J].中华妇产科杂志,2012,47(6):436-439.
- [12] 刘菊,贺艳.血清多项细胞因子与 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的相关性[J].广东医学,2012,33(22):3444-3445.
- [13] Xiang AH, Takayanagi M, Black MH, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and beta cell function between women with and without a history of gestational diabetes mellitus [J]. Diabetologia, 2013, 56(12): 2753-2760.
- [14] 刘陶,刘晴,杨冬,等.早孕期血清脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子 α 、C 反应蛋白水平与胰岛素抵抗的相关性[J].中华医学杂志,2011,91(15):1058-1060.
- [15] 张凯,杨慧霞.脂联素与妊娠期糖尿病相关性的研究进展[J].中华围产医学杂志,2013,16(6):341-344.

(收稿日期:2015-01-30 修回日期:2015-04-19)

(上接第 2846 页)

不会严重影响肛门括约肌的功能,术后并发症也显著减少。研究显示,微创小切口联合挂线治疗对于正常肛门功能影响较常规切口较小^[11],而曾传敏等^[12]研究提示小切口联合挂线治疗后肛门疼痛、切口渗血、尿潴留等情况显著减少。本组研究在上述研究基础上剔除挂线治疗,单纯采用小切口根治术联合术后扩创,效果较好,不会影响患者正常肛门功能,术后并发症也显著减少,提示小切口联合术后扩创安全性较高。

综上所述,小切口联合术后扩创能够减少切口愈合时间,保护肛门功能,减少术后并发症,提高高位肛瘘治疗效果。

参考文献

- [1] 薄彪,杨凌洪,刘源,等.肛瘘的治疗[J].中华普外科手术学杂志,2011,5(4):459-462.
- [2] 王振军.肛瘘治疗的回顾和思考[J].中华胃肠外科杂志,2010,13(12):881-884.
- [3] 陈哲,郑毅,王振军.经括约肌间瘘管结扎术治疗高位单纯性肛瘘的临床疗效[J].中华消化外科杂志,2013,12(7):512-515.
- [4] 李晓兰,李兴谦,黄永,等.封闭负压引流技术在高位肛瘘治疗中的应用研究[J].中华胃肠外科杂志,2010,13(6): 451-453.

- [5] 刘占彦,李燕,马剑海,等.微创小切口挂线旷置术治疗高位肛瘘 76 例临床观察[J].河北中医,2011,33(5):795-796.
- [6] 美国结直肠外科医师协会.2011 版美国肛周脓肿和肛瘘治疗指南[J].中华胃肠外科杂志,2012,15(6):640-643.
- [7] 程明荣,张智平.高位复杂性肛瘘诊治进展[J].中华灾害救援医学,2014,2(3):167-170.
- [8] 张永刚,张茂香,唐淑敏,等.括约肌间瘘管结扎术与切开挂线术治疗复杂性肛瘘的临床疗效比较[J].中华普通外科杂志,2012,27(11):940-941.
- [9] 潘少骅,彭小南,洪卫祥.小切口微创治疗肛瘘临床总结[J].深圳中西医结合杂志,2012,22(6):357-359.
- [10] 卞红磊,魏艳静.切开挂线疗法联合外洗方熏洗坐浴治疗高位肛瘘疗效观察[J].中华消化病与影像杂志,2014,4(3):131-133.
- [11] 陈诗金,崔永刚.微创小切口挂线旷置术治疗高位肛瘘临床分析[J].实用中西医结合临床,2013,13(3):86-87.
- [12] 曹传敏,李一兵,李明,等.高位复杂性肛瘘肛门小切口根治术研究[J].临床医学工程,2011,18(8):1240-1241.

(收稿日期:2015-03-18 修回日期:2015-06-25)