

· 论 著 ·

外周血血清特殊分子与妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗的相关性

黎兴利, 李维玲, 张西艺, 陈媛媛

(陕西省西安市高新医院产科 710075)

摘要:目的 探讨脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白-4(FABP-4)、成纤维细胞生成因子(FGF21)、饱食分子肽-1(Nesfatin-1)与妊娠糖尿病(GDM)患者胰岛素抵抗的相关性及其在 GDM 诊断中的应用价值。方法 应用 ELISA 法检测 GDM 组($n=155$)、妊娠糖耐量正常者(NGT 组, $n=125$)及非妊娠健康女性(健康对照组, $n=120$)血清 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 水平, 同时检测各组空腹血糖(FBG)、血压、空腹胰岛素(FINS)、C 肽, 并通过稳态模型评估胰岛素 β 细胞功能指数(HOMA- β)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。应用 Pearson 相关性分析及 Logistic 回归分析 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 与 GDM 患者胰岛素抵抗的相关性, 应用受试者工作特征曲线(ROC)分析 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 在 GDM 患者中的应用价值。结果 GDM 患者血清 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1、FBG、FINS、C 肽、HOMA-IR 高于 NGT 组及健康对照组($P<0.05$), 而 HOMA- β 低于 NGT 组及健康对照组($P<0.05$)。GDM 患者产后血清 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1、FBG、FINS、C 肽、HOMA-IR 显著低于产前($P<0.05$), 但仍高于 NGT 组, 而 HOMA- β 高于产前($P<0.05$), 但低于 NGT 组($P<0.05$); NGT 组产前后血清 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1、FBG、FINS、C 肽、HOMA-IR 水平比较, 差异无统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析, FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 与 FBG、FINS、HOMA-IR、C 肽水平呈正相关($P<0.05$), 而与 HOMA- β 呈负相关($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 是 GDM 患者胰岛素抵抗的独立危险因素。ROC 分析表明, FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 在 GDM 诊断的敏感性 & 特异性分别为 66.3% 和 85.5%、79.2% 和 85.6%、70.8% 和 82.2%。结论 血清 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 与 GDM 患者胰岛素抵抗密切相关且对 GDM 早期诊断具有一定的临床价值。

关键词:脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白-4; 成纤维细胞生成因子; 饱食分子肽-1; 妊娠糖尿病; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.027 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)04-0524-04

The correlation between FABP4, FGF21, Nesfatin-1 and insulin resistance in gestational diabetes mellitus

LI Xingli, LI Weiling, ZHANG Xi'yi, CHEN Yuanyuan

(Obstetric, Xi'an High-Tech Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation of fatty acid binding protein-4(FABP-4), fibroblast growth factor(FGF21), satiation peptides-1(Nesfatin-1) and insulin resistance in gestational diabetes mellitus(GDM). **Methods** The levels of FABP-4, FGF21, Nesfatin-1 in gestational diabetes mellitus group(GDM, $n=155$), pregnant group with normal glucose tolerance(NGT, $n=125$) and non-pregnant healthy women(control group, $n=120$) were detected by ELISA. The levels of fasting glucose levels(FBG), blood pressure, fasting insulin(FINS), C peptide, of each group were measured. The pancreatic β cell function index(HOMA- β) and insulin resistance index(HOMA-IR) were assessed by formulae of homeostasis model assessment. The correlation of FABP-4, FGF21, Nesfatin-1 and insulin resistance in GDM were analyzed by Pearson univariate and Logistic multivariate analysis. The value of FABP-4, FGF21, Nesfatin-1 of GDM patients were applied using receiver operator characteristic curve(ROC). **Results** The levels of FABP-4, FGF21, Nesfatin-1, FBG, FINS, C peptide, HOMA-IR of GDM group were higher than NGT group and normal non-pregnant group($P<0.05$), and the level of HOMA- β was lower than NGT group and normal non pregnant group($P<0.05$). The levels of FABP-4, FGF21, Nesfatin-1, FBG, FINS, C peptide, HOMA-IR were obvious lower in postnatal period than that in antenatal period but still higher than NGT group($P<0.05$). The level of HOMA- β was higher in postnatal period($P<0.05$). There were no significant differences of FABP-4, FGF21, Nesfatin-1, FBG, FINS, C peptide, HOMA-IR between antenatal and postnatal in NGT group. The levels of FABP-4, FGF21, Nesfatin-1 were positively correlated with FBG, FINS, HOMA-IR, C-peptide($P<0.05$) and was negatively correlated with HOMA- β ($P<0.05$). The FABP-4, FGF21, Nesfatin-1 was an independent risk factor for insulin resistance in women with GDM after Logistic multivariate analysis. The sensitivity and specificity of FABP-4, FGF21, Nesfatin-1 in the diagnosis of GDM were 66.3% and 85.5%, 79.2% and 85.6%, 70.8% and 82.2% by ROC analysis. **Conclusion** Serum FABP-4, FGF21, Nesfatin-1 is closely related to insulin resistance in patients with GDM, which may play a role in the pathogenesis of GDM. Measuring FABP-4, FGF21, Nesfatin-1 will contribute to the early diagnosis of GDM.

Key words: adipocyte fatty acid binding protein 4; fibroblast growth factor; satiation molecule peptide-1; gestational diabetes; insulin resistance

妊娠糖尿病(GDM)是指孕妇妊娠期间首次出现的糖耐量异常, 是妊娠期常见的并发症, 可增加母婴不良妊娠结局, 尽早诊治对改善母婴预后具有重要的意义^[1]。脂肪细胞型脂肪酸

结合蛋白-4(FABP-4)属于脂肪细胞因子, 其与 2 型糖尿病及代谢综合征的发生密切相关^[2]。成纤维细胞生成因子(FGF21)属于糖脂代谢调节蛋白, 在 2 型糖尿病胰岛素抵抗发

表 2 GDM 患者产前及产后血清 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 水平结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FINS(mU/L)	C 肽(ng/mL)	HOMA-IR	HOMA-β	FABP-4(ng/L)	FGF21(ng/L)	Nesfatin-1(μg/L)
NGT 组(n=125)	产前	2.45±0.62	1.22±0.42	2.02±0.35	162.22±5.85	20.15±2.78	102.85±8.96	1.58±0.29
	产后	2.40±0.59	1.20±0.39	2.01±0.32	161.98±5.72	20.08±2.69	102.03±8.82	1.52±0.27
t		0.653	0.390	0.236	0.328	0.202	0.729	1.693
P		0.514	0.697	0.818	0.743	0.839	0.466	0.091
GDM 组(n=120)	产前	2.78±0.78	1.78±0.68	4.78±0.73	72.69±4.02	35.22±3.52	189.63±12.25	2.56±0.59
	产后	2.02±0.52 ^a	1.42±0.39 ^a	4.02±0.39 ^a	65.02±3.22 ^a	31.22±3.02 ^a	158.22±8.96 ^a	2.02±0.42 ^a
t		9.064	5.134	10.266	16.649	9.642	23.138	8.336
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与 NGT 组产后比较,^aP<0.05。

表 3 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 与 GDM 患者胰岛素抵抗的 Pearson 相关性分析结果

相关因素	FABP-4		FGF21		Nesfatin-1	
	r	P	r	P	r	P
FBG	0.385	0.000	0.402	0.000	0.365	0.000
FINS	0.345	0.000	0.352	0.000	0.342	0.000
C 肽	0.312	0.000	0.329	0.000	0.356	0.000
HOMA-IR	0.352	0.000	0.337	0.000	0.328	0.000
HOMA-β	-0.329	0.000	-0.386	0.000	-0.322	0.000

2.4 GDM 患者胰岛素抵抗的 Logisites 回归结果 GDM 患者胰岛素抵抗为自变量,影响 GDM 患者胰岛素抵抗为因变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,FABP-4、FGF21、Nesfatin-1、C 肽是 GDM 患者胰岛素抵抗的独立危险因素。见表 3。

表 3 GDM 患者胰岛素抵抗的 Logisite 回归分析结果

变量	回归系数	标准差	SE	χ ²	95%CI	P
FABP-4	0.425	0.112	0.213	3.722	1.125(1.011~4.963)	0.002
FGF21	0.556	0.145	0.369	5.442	1.856(1.326~5.126)	0.000
Nesfatin-1	0.523	0.138	0.358	4.632	1.785(1.236~6.325)	0.005
C 肽	0.517	0.133	0.342	4.369	1.365(1.085~5.023)	0.004

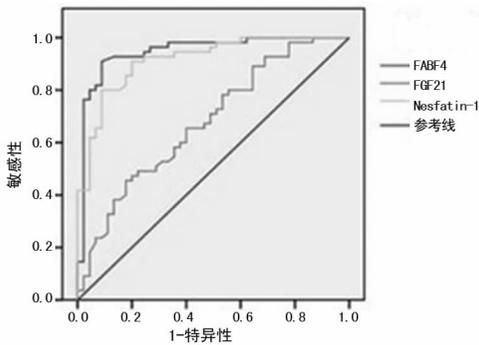


图 1 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 在 GDM 中的诊断价值

2.4 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 在 GDM 中的诊断价值 ROC 分析显示,FABP-4 诊断 GDM 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.602,最佳诊断临界值为 32.45 ng/L,敏感性为 66.3%、特异性为 85.5%; FGF21 诊断 GDM 的 AUC 为 0.672,最佳诊断临界值为 165.35 ng/L,敏感性为 79.2%,特异性为 85.6%;Nesfatin-1 诊断 GDM 的 AUC 为 0.728,最佳

诊断临界值为 2.22 ng/L,敏感性为 70.8%,特异性为 82.2%。见图 1。

3 讨论

何丽平等^[6] 研究报道,GDM 发病机制与 2 型糖尿病相似,与胰岛 β 细胞功能受损及胰岛素抵抗密切相关,但具体原因尚不明确。该研究还发现,从妊娠期糖代谢正常至异常是一个动态发展的过程,随着血糖水平升高,HOMA-IR 逐渐升高,而 HOMA-β 水平逐渐下降,表明胰岛素抵抗是一个渐进性加重的过程,而胰岛 β 细胞功能则逐渐减退,并指出存在明显胰岛素抵抗的 GDM 患者产后发展成为糖尿病的概率较大。

有研究指出,机体中一些细胞因子在 GDM 患者胰岛素抵抗中起重要作用,参与胰岛素抵抗的发生及进展过程^[7]。FABP-4 是脂肪酸结合蛋白家族中的一员,与花生四烯酸、不饱和脂肪酸具有高度亲和力,参与脂肪酸吸收、转运及代谢,在糖脂代谢及机体炎症反应中起重要作用^[8]。越来越多的证据表明,FABP-4 在糖尿病发生及进展过程中起重要作用^[9-10]。相关动物实验显示,FABP-4 基因敲除小鼠胰岛素敏感性显著高于对照组,且在保护胰岛 β 细胞功能方面较对照组强,血糖、胰岛素水平较对照组显著下降,口服 FABP-4 试剂后其胰岛素敏感性显著下降,血糖浓度显著升高^[11]。Li 等^[12] 研究报道,血清 FABP-4 水平与 FBG、FINS、HOMA-IR 呈正相关。本研究结果表明,与健康对照组及 NGT 组比较,GDM 组患者血清 FABP-4 显著升高,且经单因素分析显示,FABP-4 与 GDM 胰岛素抵抗密切相关,是胰岛素抵抗的独立危险因素,提示 FABP-4 升高可能影响 GDM 胰岛素抵抗,可能为 GDM 发病的重要机制之一。

FGF21 是成纤维细胞生长因子家族中一员,主要在肝脏、脂肪组织中表达,参与血糖代谢过程。相关研究指出,FGF21 表达与 FBG、HOMA-IR 呈正相关,而与 HOMA-β 呈负相关,提示 FGF21 与胰岛 β 细胞受损及胰岛素抵抗密切相关,表明 FGF21 可能参与 GDM 发生及发病过程^[13]。本研究结果显示,GDM 组患者血清 FGF21 水平显著高于健康对照组及 NGT 组,且是 GDM 胰岛素抵抗的独立危险因素,推测其与机体保护机制有关,FGF21 水平升高可能与 GDM 患者糖代谢紊乱对机体产生一定的代偿及保护。

近年越来越多实验证据表明,脂肪因子水平与胰岛 β 细胞功能密切相关^[14]。Nesfatin-1 是由核组蛋白 2(NUCB2)N 端水解产生的氨基酸多肽,主要分布在脑干、丘脑、垂体等中枢神经部位。Nesfatin-1 最初被认为是一种抑食因子,在动物实验中也证实通过注射 Nesfatin-1 能有效抑制动物摄食量及降低动物体质量。最近有研究报道,Nesfatin-1 具有调控血糖的作

用,通过对小鼠静脉注射 Nesfatin-1 后可观察到小鼠血糖随时间-剂量的增加而显著下降, Nesfatin-1 可促使机体葡萄糖吸收及胰岛素分泌,但这仅提示 Nesfatin-1 在机体糖代谢方面的作用,而在 GDM 体内的机制尚不明确^[15]。Anwar 等^[16]研究发现,在新诊断的 2 型糖尿病患者体内 Nesfatin-1 水平显著高于健康对照组,且与胰岛素抵抗呈正相关。本研究结果显示, GDM 组患者血清 Nesfatin-1 水平显著高于健康对照组及 NGT 组,且是 GDM 胰岛素抵抗的独立危险因素。提示血清 Nesfatin-1 水平升高可能是 GDM 患者机体的保护代偿机制, Nesfatin-1 升高可适应机体在高血糖状态下糖代谢紊乱的需求,可能机体对 Nesfatin-1 产生了抵抗。

本研究结果显示, GDM 患者产后血清 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1、FBG、FINS、C 肽、HOMA-IR 水平显著低于产前 ($P < 0.05$),但仍高于 NGT 组,而 HOMA- β 水平高于产前 ($P < 0.05$),但低于 NGT 组 ($P < 0.05$); NGT 组产前产后血清 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1、FBG、FINS、C 肽、HOMA-IR 水平无明显变化 ($P < 0.05$)。说明 GDM 患者日后有发展成为糖尿病的风险,产后应对 GDM 患者加强随访,以便尽早对潜在糖尿病高危患者采取干预措施。为更进一步了解 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 在 GDM 患者中的应用价值,本研究应用 ROC 曲线分析显示, FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 在 GDM 诊断的敏感性、特异性分别为 66.3% 和 85.5%、79.2% 和 85.6%、70.8% 和 82.2%,提示 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 对早期 GDM 诊断具有较高的临床价值,可作为 GDM 诊断及预后的评估指标。

综上所述,血清 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 与 GDM 患者胰岛素抵抗密切相关,可能在 GDM 发病机制中起一定的作用,通过检测 FABP-4、FGF21、Nesfatin-1 将有助于 GDM 早期诊断。

参考文献

[1] 张利军. 妊娠中期糖尿病患者血清 Cys C、Hcy 水平改变与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 安徽医药, 2016, 4(1): 148-149.
 [2] 张浩航, 张莹, 卢嘉慧, 等. 妊娠中期血清脂肪因子脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白水平与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 2(5): 325-327.
 [3] 丁璐, 胡红琳, 代芳, 等. 妊娠糖尿病患者血清 FGF21 与胰岛素抵抗及胰岛细胞功能的相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 3(12): 1495-1498.
 [4] 丁璐, 胡红琳, 代芳, 等. 妊娠糖尿病患者血清 Nesfatin-1 与胰岛素抵抗及胰岛细胞功能的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 210-213.

[5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 78-80.
 [6] 何丽平, 李静, 李爱青, 等. 妊娠合并糖尿病的发病机制研究进展[J]. 广东医学, 2012, 33(16): 2522-2524.
 [7] 张浩航, 张莹, 卢嘉慧, 等. 妊娠中期血清脂肪因子脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白水平与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 2(5): 325-327.
 [8] 李园园, 皇甫建, 李彩萍, 等. FABP4 及 PTEN 与妊娠糖尿病相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(9): 1641-1643.
 [9] Ning H, Tao H, Weng Z, et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 2016, 5(2): 96-98.
 [10] Nowak C, Sundström J, Gustafsson S, et al. Protein biomarkers for insulin resistance and type 2 diabetes risk in two large community cohorts[J]. Diabetes, 2016, 65(1): 276-284.
 [11] Yang AN, Zhang HP, Sun Y, et al. High-methionine diets accelerate atherosclerosis by HHcy-mediated FABP4 gene demethylation pathway via DNMT1 in ApoE(-/-) mice [J]. FEBS Lett, 2015, 589(24): 3998-4009.
 [12] Li YY, Xiao R, Li CP, et al. Increased plasma levels of FABP4 and PTEN is associated with more severe insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus [J]. Med Sci Monit, 2015, 21(2): 426-431.
 [13] Zhang Y, Zhang HH, Lu JH, et al. Changes in serum adipocyte fatty acid-binding protein in women with gestational diabetes mellitus and normal pregnant women during mid-and late pregnancy[J]. J Diabetes Investig, 2016, 18(2): 78-80.
 [14] Han S, Kim JD, Lee S, et al. Circulating CTRP1 levels in type 2 diabetes and their association with FGF21[J]. Int J Endocrinol, 2016, 54(2): 78-80.
 [15] Ding S, Qu W, Dang S, et al. Serum nesfatin-1 is reduced in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral arterial disease[J]. Med Sci Monit, 2015, 21(2): 987-991.
 [16] Anwar GM, Yamamah G, Ibrahim A, et al. Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance[J]. Regul Pept, 2014, 18(2): 21-24.

(收稿日期: 2016-08-02 修回日期: 2016-10-08)

(上接第 523 页)

华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(7): 956-959.
 [12] Greis C. Technical aspects of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations: tips and tricks[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2014, 58(1): 89-95.
 [13] 张新玲, 贺需旗, 毛永江, 等. 超声造影评估宫颈癌化疗疗效[J]. 中国医学影像技术, 2013, 16(6): 998-1001.
 [14] 王素平. 阴道镜对宫颈癌前病变的诊断价值[J]. 中外健康文摘, 2009, 6(28): 39-40.

[15] 牛亚玲, 赵春刚. 经阴道彩色多普勒检查病灶内微血管情况与早期宫颈癌预后的关系分析[J]. 医学影像学杂志, 2014, 10(8): 1350-1353.
 [16] 张春香. 阴道镜联合阴道彩色多普勒超声诊断早期宫颈癌及癌前病变的临床价值[J]. 当代医学, 2016, 22(10): 51-52.

(收稿日期: 2016-09-24 修回日期: 2016-11-30)