

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 13. 001

妊娠期糖尿病患者血清颗粒蛋白前体水平与胰岛素抵抗的相关性分析\*

刘兰星,曾钊宇,吴惠强

广东省佛山市高明区人民医院检验科,广东佛山 528500

**摘要:****目的** 探讨妊娠期糖尿病患者血清颗粒蛋白前体水平的变化及其与胰岛素抵抗的相关性。**方法** 选取 2017 年 2 月至 2018 年 2 月在该院产前检查的妊娠 24~32 周孕妇 100 例作为研究对象,根据葡萄糖耐量试验检测结果分为妊娠期糖尿病组(49 例)和妊娠期非糖尿病组(51 例)。测量两组孕妇现有身高、体质量,并计算体质量指数;检测两组孕妇总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖、餐后 1 h 血糖(1 hPG)、餐后 2 hPG、空腹胰岛素、空腹 C 肽、血清颗粒蛋白前体水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。分析妊娠期糖尿病患者颗粒蛋白前体水平与胰岛素抵抗的相关性。**结果** 妊娠期糖尿病组空腹血糖、餐后 1 hPG、餐后 2 hPG、空腹胰岛素、空腹 C 肽、HOMA-IR、血清颗粒蛋白前体、TG 及 TC 水平均高于妊娠期非糖尿病组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson 相关性分析显示,血清颗粒蛋白前体水平与空腹血糖、餐后 1 hPG、餐后 2 hPG、TG、TC 及 HOMA-IR 均呈正相关性( $P<0.05$ ),与年龄、孕周、孕前及孕期增加体质量指数均无明显相关性( $P>0.05$ )。多因素回归分析显示,HOMA-IR 与 TG、颗粒蛋白前体呈独立明显正相关( $P<0.05$ )。**结论** 妊娠期糖尿病患者血清颗粒蛋白前体水平明显升高,与患者胰岛素抵抗密切相关。

**关键词:**妊娠期糖尿病; 颗粒蛋白前体; 胰岛素抵抗; 血脂  
**中图分类号:**R587.1;R446.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2019)13-1793-04

Correlation analysis of serum level of progranulin in patients with gestational diabetes mellitus and the insulin resistance\*

LIU Lanxing, ZENG Zhaoyu, WU Huiqiang

Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Gaoming District, Foshan, Guangdong 528500, China

**Abstract:****Objective** To investigate the serum level change of progranulin in patients with gestational diabetes mellitus and its correlation between serum levels of progranulin and the insulin resistance. **Methods** A total of 100 pregnant women (gestation of 24 to 32 weeks) were selected as the study subjects in the hospital from February 2017 to February 2018 and were divided into gestational diabetes group (49 cases) and gestational non-diabetic group (51 cases) according to glucose tolerance test result. The current height and weight of the pregnant women were measured and body mass indexes were calculated in the two groups. Total cholesterol (TCH), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL-C), high-density lipoprotein (HDL-C), fasting blood glucose, 1 h blood glucose (1 hPG), 2 hPG, fasting insulin, fasting C-peptide, and serum level of progranulin in two groups of pregnant women were tested and insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. The correlation between serum level of progranulin and HOMA-IR were analyzed in gestational diabetes mellitus group. **Results** The levels of fasting blood glucose, 1 hPG, 2 hPG, fasting insulin, fasting C-peptide, HOMA-IR, serum level of progranulin, TG and TC levels in the gestational diabetes group were higher than those in the gestational non-diabetic group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Pearson analysis showed that serum level of progranulin were positively correlated with fasting blood glucose, 1 hPG, 2 hPG, TG, TCH, HOMA-IR ( $P<0.05$ ), and was not correlated with age, gestational week, incremental body mass index before and during pregnancy ( $P>0.05$ ). Multiple regression analysis showed HOMA-IR had an independent and significant positive correlation with TG and progranulin ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The significant increase of serum progranulin in pregnant women with gestational diabetes is closely related to insulin resistance.

\* 基金项目:广东省佛山市科技局科技攻关项目(2015AB001044)。  
作者简介:刘兰星,男,主管技师,主要从事临床检验方面的研究。

**Key words:** gestational diabetes mellitus; progranulin; insulin resistance; blood lipid

妊娠期糖尿病是妊娠期间最常见的并发症之一,妊娠期糖尿病患者发生高血压的概率比正常孕妇高 2~4 倍,易导致自然流产、胎儿宫内畸形、巨大儿、胎儿宫内呼吸窘迫及新生儿低血糖等围生期不良结局<sup>[1]</sup>。随着人们生活水平的提高,以及在“全面二孩政策”实施背景下,妊娠期糖尿病患者发病率呈上升趋势。有研究表明,生活环境、遗传免疫及饮食习惯等均参与了妊娠期糖尿病的发生和发展过程,而胰岛素信号通路所介导的胰岛素抵抗、脂代谢紊乱被认为是该病的主要原因之一<sup>[2]</sup>。妊娠期糖尿病患者会出现一定程度的免疫炎症紊乱,且炎症反应是生理性胰岛素抵抗向妊娠期糖尿病发展的重要因素之一<sup>[3]</sup>。颗粒蛋白前体作为一种新型炎症细胞因子,参与多种炎症反应,在上述背景下,颗粒蛋白前体与糖尿病及其微血管并发症的关系引起广泛关注<sup>[4]</sup>。血清颗粒蛋白前体水平与胰岛素抵抗的相关性在妊娠期糖尿病患者中研究甚少。本研究检测妊娠期糖尿病患者血清中颗粒蛋白前体水平变化及其与胰岛素抵抗之间的相关性,探讨颗粒蛋白前体水平变化在妊娠期糖尿病发病中的作用,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 2 月至 2018 年 2 月在本院进行产前检查的妊娠 24~32 周孕妇 100 例作为研究对象,根据首次 75 g 口服葡萄糖耐量试验结果分为妊娠期糖尿病组(49 例)和妊娠期非糖尿病组(51 例)。妊娠期糖尿病的诊断根据中华医学会妇产科学分会产科学组/围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组制定的《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》标准<sup>[5]</sup>:空腹血糖(FPG)  $\geq 5.1$  mmol/L,餐后 1 h 血糖(1 hPG)  $\geq 10.0$  mmol/L,餐后 2 hPG  $\geq 8.5$  mmol/L,具备上述 3 项中任意 1 项即可诊断为妊娠期糖尿病。

### 1.2 纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)符合妊娠期糖尿病诊断标准,且孕前无糖尿病、糖耐量受损者;(2)年龄  $\geq 25$  岁且  $\leq 35$  岁者;(3)妊娠 24~32 周;(4)无近期感染者;(5)无心脑血管、肝肾功能障碍及自身免疫性疾病等;(6)取得研究对象知情,并签署知情同意书者。

**1.2.2 排除标准** (1)孕前糖脂代谢紊乱、多囊卵巢综合征及甲状腺肿大等;(2)糖尿病家族史者;(3)既往有流产史者;(4)多胎妊娠者;(5)临床资料不齐全者。

### 1.3 方法

**1.3.1 临床资料收集** 询问所有研究对象的糖尿病家族史、妊娠生育史,记录所有研究对象年龄、孕周、孕前体质量,测量现有身高、体质量,计算孕前(现在)体质量指数(BMI), $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ ,增加 BMI = 现在 BMI - 孕前 BMI。

**1.3.2 生化指标测定** 所有研究对象隔夜禁食 8~10 h 后行口服葡萄糖耐量试验,分别采集空腹和口服葡萄糖后 1、2 h 所有研究对象的肘静脉血约 3 mL,采用氧化电极法在血糖分析仪(型号 Glukometer3000,北京内卡医疗技术有限公司)上检测各时间点的血糖水平;采用化学发光法测量空腹胰岛素、空腹 C 肽水平,根据 FPG 和空腹胰岛素值计算稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} / 22.5$ 。采用全自动生化分析仪(型号 AU5800,贝克曼库尔特公司)测定所有研究对象总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

**1.3.3 血清颗粒蛋白前体水平测定** 清晨空腹下经肘静脉采集所有研究对象的外周静脉血约 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,提取血清,置于  $-70$  °C 待测,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验严格按试剂盒说明进行测定,颗粒蛋白前体试剂盒由齐一生物科技有限公司提供(型号:K4738-100)。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验;一个因变量与单个自变量之间的关系采用 Pearson 相关性分析;一个因变量与多个自变量间的关系采用多元逐步线性回归分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组研究对象临床资料比较** 见表 1。两组研究对象年龄、孕周、孕前 BMI、孕期增加 BMI、LDL-C、HDL-C 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );妊娠期糖尿病组 FPG、餐后 1 hPG、餐后 2 hPG、空腹胰岛素、空腹 C 肽、HOMA-IR、TG、TC 水平均明显高于妊娠期非糖尿病组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 两组研究对象血清颗粒蛋白前体水平比较** 妊娠期糖尿病组血清颗粒蛋白前体水平为  $(182.31 \pm 19.76)$  ng/mL,高于妊娠期非糖尿病组的  $(95.88 \pm 10.43)$  ng/mL,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 妊娠期糖尿病组血清颗粒蛋白前体水平与临床指标的相关性分析** 见表 2。Pearson 相关性分析显示,血清颗粒蛋白前体水平与 FPG、餐后 1 hPG、餐后 2 hPG、TG、TC 及 HOMA-IR 均呈正相关( $P < 0.05$ );与年龄、孕周、孕前及孕期增加 BMI 均无明显相关性( $P > 0.05$ )。

**2.4 多因素回归分析** 见表 3。以 HOMA-IR 值为因变量,年龄、胎产次、孕周、孕期增加 BMI、TG、TC、LDL-C、HDL-C、颗粒蛋白前体为自变量,对妊娠期糖尿病组进行多元逐步回归分析显示,HOMA-IR 与 TG、颗粒蛋白前体呈独立明显正相关( $P < 0.05$ ),与年龄、孕周、孕期增加 BMI、TC、LDL-C、HDL-C 无明

显相关性( $P>0.05$ )。

表 1 妊娠期糖尿病组和妊娠期非糖尿病组临床资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | 年龄<br>(岁)  | 孕周<br>(周)  | 孕前 BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 孕期增加 BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | FPG<br>(mmol/L) | 餐后 1 hPG<br>(mmol/L) | 餐后 2 hPG<br>(mmol/L) |
|----------|----------|------------|------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
| 妊娠期糖尿病组  | 49       | 29.97±4.40 | 28.44±3.91 | 22.82±3.31                     | 4.03±0.44                        | 5.43±0.62       | 10.17±1.44           | 8.79±0.95            |
| 妊娠期非糖尿病组 | 51       | 28.52±4.99 | 28.28±4.08 | 22.65±3.09                     | 4.30±0.49                        | 4.80±0.57       | 7.56±0.92            | 6.41±0.71            |
| <i>t</i> |          | 1.443      | 0.200      | 0.331                          | −0.657                           | 9.135           | 11.033               | 10.621               |
| <i>P</i> |          | 0.103      | 1.000      | 0.822                          | 0.512                            | 0.000           | 0.000                | 0.000                |

| 组别       | <i>n</i> | 空腹胰岛素(mU/L) | 空腹 C 肽(ng/mL) | HOMA-IR   | TG(mmol/L) | TC(mmol/L) | LDL-C(mmol/L) | HDL-C(mmol/L) |
|----------|----------|-------------|---------------|-----------|------------|------------|---------------|---------------|
| 妊娠期糖尿病组  | 49       | 16.44±2.25  | 1.95±0.22     | 3.97±0.44 | 2.92±0.34  | 5.67±0.68  | 2.97±0.41     | 1.59±0.51     |
| 妊娠期非糖尿病组 | 51       | 11.93±1.35  | 1.51±0.19     | 2.55±0.29 | 2.12±0.25  | 5.11±0.59  | 2.75±0.39     | 1.54±0.43     |
| <i>t</i> |          | 8.762       | 6.331         | 7.225     | 8.890      | 4.414      | 0.882         | 0.044         |
| <i>P</i> |          | 0.000       | 0.000         | 0.000     | 0.000      | 0.000      | 0.431         | 1.000         |

| 表 2 妊娠期糖尿病组血清颗粒蛋白前体水平与临床指标的相关性分析 |          |          |
|----------------------------------|----------|----------|
| 指标                               | <i>r</i> | <i>P</i> |
| FPG                              | 0.593    | <0.01    |
| 餐后 1 hPG                         | 0.441    | <0.01    |
| 餐后 2 hPG                         | 0.516    | <0.01    |
| TG                               | 0.580    | <0.05    |
| TC                               | 0.409    | <0.01    |
| HOMA-IR                          | 0.433    | <0.01    |

| 表 3 HOMA-IR 独立决定因子多元逐步回归分析 |         |          |
|----------------------------|---------|----------|
| 指标                         | 标化偏回归系数 | <i>P</i> |
| TG                         | 0.303   | 0.000    |
| 颗粒蛋白前体                     | 0.339   | 0.000    |

3 讨 论

本研究结果显示,妊娠期糖尿病组患者 FPG、餐后 1 hPG、餐后 2 hPG、空腹胰岛素、空腹 C 肽、HOMA-IR、血清颗粒蛋白前体、TG、TC 水平均明显高于妊娠期非糖尿病组,说明妊娠期糖尿病患者合并有更严重的胰岛素抵抗和高胰岛素血症,与既往研究结果一致<sup>[6]</sup>。妊娠期糖尿病是一种多因素引起的代谢紊乱性疾病,其发病机制尚未完全明确,多认为与妊娠期间胰岛 β 细胞功能低下及胰岛素抵抗有关。妊娠期糖尿病患者由于体内拮抗胰岛素激素释放增加,进而继发性引起胰岛素抵抗,同时使患者血糖水平升高。有文献指出,与糖代谢正常孕妇比较,妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗明显增加,且随着孕周延长和血糖水平升高,其胰岛素抵抗也进一步加重<sup>[7]</sup>。

本研究结果显示,妊娠期糖尿病患者血清颗粒蛋白前体与 FPG、餐后 1 hPG、餐后 2 hPG 呈正相关( $P<0.05$ ),与年龄、孕周、孕前及孕期增加 BMI 无明

显相关性( $P>0.05$ )。此外,本研究发现,妊娠期糖尿病患者血清颗粒蛋白前体与 TG、TC、HOMA-IR 呈正相关( $P<0.05$ ),与相关报道结论相似<sup>[8]</sup>。颗粒蛋白前体是由 593 个氨基酸组成的生长因子,其基因定位于染色体 17q21.132,是糖尿病发生和发展的重要调节因素之一。有研究显示,与非糖尿病葡萄糖耐受者比较,2 型糖尿病患者血清颗粒蛋白前体水平明显升高<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,妊娠期糖尿病组血清颗粒蛋白前体水平高于妊娠期非糖尿病组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),本研究以妊娠期糖尿病孕妇作为研究对象,具有一定的新颖性。QU 等<sup>[10]</sup>证实,单纯糖耐量异常能够引起血清颗粒蛋白前体水平增加,血清颗粒蛋白前体水平与 FPG、餐后 2 hPG 呈正相关,且与糖化血红蛋白水平独立相关,提示人体内血清颗粒蛋白前体水平与糖代谢密切相关。

2 型糖尿病是一种慢性低度炎症性疾病,炎症反应是引起胰岛素抵抗的关键,同时妊娠期胰岛素抵抗与胎盘分泌使具有分解脂肪作用的激素增加,进一步促进炎症因子的合成和释放。炎症反应也是妊娠期糖尿病的病理生理基础及 2 型糖尿病发生的重要预测因子,妊娠期糖尿病患者体内的促炎与抑炎因子失衡。颗粒蛋白前体通过调节多种炎症反应,间接影响胰岛素抵抗。白细胞介素(IL)-6 通过上调细胞因子信号转导抑制蛋白 3 表达,增加胰岛素受体底物 1 蛋白酶体的降解,对胰岛素信号通路具有抑制作用,导致胰岛素抵抗发生。MATSUBARA 等<sup>[11]</sup>研究发现,颗粒蛋白前体通过调节 IL-6 影响胰岛素抵抗。本研究结果显示,妊娠期糖尿病患者血清颗粒蛋白前体与 HOMA-IR 呈正相关,提示颗粒蛋白前体可能与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗密切相关。进一步逐步多因素回归分析发现,HOMA-IR 与 TG、颗粒蛋白前体呈独立明显正相关,说明颗粒蛋白前体可能参与了妊娠期糖尿病的发生和发展。(下转第 1800 页)

- [3] BUSMAN-SAHAY K O, WALRATH T, HUBER S, et al. Cytokine crowdsourcing: multicellular production of Th17-associated cytokines[J]. J Leukoc Biol, 2015, 97(3):499-510.
- [4] PAQUISSI F C. Immunity and Fibrogenesis: The Role of Th17/IL-17 Axis in HBV and HCV-induced Chronic Hepatitis and Progression to Cirrhosis[J]. Front Immunol, 2017, 28(8):1195-1198.
- [5] DEY A, ALLEN J, HANKEY-GIBLIN P A. Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages[J]. Front Immunol, 2014, 5(1):683-689.
- [6] DAMBACHER J, BEIGEL F, ZITZMANN K, et al. The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation[J]. Gut, 2009, 58(9):1207-1217.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会.《慢性乙型肝炎防治指南》(2015 年更新版)[J]. 传染病信息, 2015, 28(6):321-340.
- [8] KNAPPE A, HOR S, WITTMANN S, et al. Induction of a novel cellular homolog of interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with herpesvirus saimiri[J]. J Virol, 2000, 74(8):3881-3887.
- [9] FICKENSCHER H, HOR S, KUPERS H, et al. The interleukin-10 family of cytokines[J]. Trends Immunol, 2002, 23(2):89-96.
- [10] YOON S I, LOQSDONN J, SHEIKH F, et al. Conformational changes mediate interleukin-10 receptor 2 (IL-10R2) binding to IL-10, and assembly of the signaling complex[J]. J Biol Chem, 2006, 281(46):35088-35096.
- [11] NIESS J H, HRUZ P, KAYMAK T. The Interleukin-20 Cytokines in Intestinal Diseases[J]. Front Immunol, 2018, 18(9):1373-1379.
- [12] ZHANG J Y, ZOU Z S, HUANG A, et al. Hyper-activated pro-inflammatory CD16 monocytes correlate with the severity of liver injury and fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. PLoS One, 2011, 6(3):e17484.
- [13] OHNUMA K, HATANO R, AUNE T M, et al. Regulation of pulmonary graft-versus-host disease by IL-26<sup>+</sup> CD26<sup>+</sup> CD4 T lymphocytes[J]. J Immunol, 2015, 194(8):3697-3712.
- [14] GAO L, CHEN X, ZHANG L, et al. Association of IL-10 polymorphisms with hepatitis B virus infection and outcome in han population[J]. Eur J Med Res, 2016, 21(1):23-28.
- [15] TRUONG A D, PARK B, BAN J, et al. The novel chicken interleukin 26 protein is overexpressed in T cells and induces proinflammatory cytokines[J]. Vet Res, 2016, 47(1):65-75.

(收稿日期:2019-01-10 修回日期:2019-04-14)

(上接第 1795 页)

综上所述,妊娠期糖尿病患者血清颗粒蛋白前体水平明显升高,且与胰岛素抵抗密切相关,血清颗粒蛋白前体可能参与妊娠期糖尿病的发生和发展。

## 参考文献

- [1] 彭森,吴华,陈皓,等.血清基质细胞趋化因子-1 $\alpha$ 、成纤维细胞生长因子 21 检测在妊娠期糖尿病产后随访中的价值[J]. 海南医学, 2016, 27(22):3666-3668.
- [2] 谭冠文,赵江瑞,孙抗.妊娠糖尿病患者血清中 RBP4 及 NF- $\kappa$ B 活性的变化及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(12):109-112.
- [3] 欧武英,李闻文,叶芳丽.妊娠糖尿病患者白细胞介素 6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  及脂联素水平及其相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(2):64-67.
- [4] 程海燕,卜瑞芳,王霞娟,等.颗粒蛋白前体与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(6):520-522.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组/围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组.妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 糖尿病临床, 2014, 8(11):489-498.
- [6] 李晓红,陈卓,马润玫,等.脂肪因子网膜素 1 与妊娠期糖尿病胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(6):34-35.
- [7] LI J, LENG J, LI W, et al. Roles of insulin resistance and beta cell dysfunction in macrosomia among Chinese women with gestational diabetes mellitus[J]. Prim Care Diabetes, 2018, 12(6):565-573.
- [8] 卢燕,任晓英,王晶璞.肥胖及 2 型糖尿病患者中血浆颗粒蛋白前体的表达[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(32):164-166.
- [9] 高漫云,成明.血清颗粒蛋白前体水平与肥胖和 2 型糖尿病的相关性[J]. 江苏医药, 2014, 40(4):428-430.
- [10] QU H, DENG H, HU Z. Plasma progranulin concentrations are increased in patients with type 2 diabetes and obesity and correlated with insulin resistance[J]. Mediators Inflamm, 2013, 17(10):360190-360198.
- [11] MATSUBARA T, MITA A, MINAMI K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue[J]. Cell Metab, 2012, 15(1):38-50.

(收稿日期:2019-01-16 修回日期:2019-04-20)