

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 21. 021

早发妊娠期糖尿病超重孕妇脂肪因子水平变化及临床意义

刘党英,黄德芳[△]

江苏省高邮市妇幼保健院检验科,江苏高邮 225600

摘要:**目的** 对比早发妊娠期糖尿病(GDM)、正常 GDM 以及葡萄糖耐量孕妇的脂肪因子水平,探讨 GDM 的发病机制。**方法** 选取 2016 年 5 月至 2018 年 5 月在该院产检门诊行常规产前检查的体质量超重孕妇 153 例,其中,在孕龄 <20 周前被诊断为 GDM 的 36 例孕妇纳入早发 GDM 组,在孕龄 ≥ 24 周时被诊断为 GDM 的 45 例孕妇纳入标准 GDM 组,其余 72 例孕妇显示出良好的葡萄糖耐量被纳入正常组。对各组孕妇血清中的脂联素、瘦素、抵抗素通过酶联免疫吸附法(ELISA)进行检测。**结果** 早发 GDM 组孕妇血清中的脂联素水平显著低于标准 GDM 组和正常组的孕妇($P<0.05$),而中期妊娠阶段早发 GDM 组孕妇血清中的瘦素水平显著高于中期正常组($P<0.05$)。早发 GDM 组孕妇的脂联素/瘦素比率也显著低于标准 GDM 组($P<0.05$)。在抵抗素方面,3 组孕妇并未显示出明显的差异($P>0.05$)。**结论** 与正常组和标准 GDM 组肥胖孕妇相比,早期 GDM 组的肥胖孕妇血清中的脂肪因子出现了一定的紊乱,这可能提示早发 GDM 组孕妇具有更高的炎症水平。

关键词:妊娠期糖尿病; 脂肪因子; 妊娠; 肥胖; 炎症

中图分类号:R714.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)21-3144-04

Change and clinical significance of adipokines level in overweight pregnant woman with early onset gestational diabetes mellitus

LIU Dangying, HUANG Defang[△]

Department of Clinical Laboratory, Gaoyou Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Gaoyou, Jiangsu 225600, China

Abstract: Objective To compare the adipokine levels among pregnant women with early onset gestational diabetes mellitus (GDM), normal GDM and glucose tolerance for investigating the GDM pathogenesis. **Methods** One hundred and fifty-three overweight pregnant women receiving the routine antenatal care were selected. Among them, 36 pregnant women diagnosed as GDM at the gestational age <20 weeks were included in the early onset GDM group. Forty-five pregnant women diagnosed as GDM at the gestational age ≥ 24 weeks were included in the standard GDM group. The remaining 72 pregnant women with good glucose tolerance were included in the normal group. The levels of adipokines such as serum adipokine, leptin, resistin were determined in all subjects by using ELISA. **Results** The adiponectin level in the early onset GDM group was significantly lower than that in the standard GDM group and normal group ($P<0.05$), while the leptin level during middle pregnant stage in the early onset GDM group was significantly higher than that in the middle normal group ($P<0.05$). The adiponectin/leptin ratio in the early onset GDM group was also significantly lower than that in the standard GDM group ($P<0.05$). In the aspect of resistin, the three groups did not show obvious difference ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with the obese pregnant women in the standard GDM group and normal group, serum adipokines appear a certain turbulences in obese pregnant women of the early onset GDM group, which may prompt that the pregnant women with early onset GDM have higher inflammatory level.

Key words: gestational diabetes mellitus; adipokines; gestation; obesity; inflammation

妊娠期糖尿病(GDM)是最常见的妊娠并发症之一,其主要临床特征是妊娠期的葡萄糖耐量异常^[1]。肥胖是影响孕妇罹患 GDM 的重要危险因素^[2],然而,不断有证据表明,即使体质量指数(BMI)较高的孕妇也并不会全部发展为 GDM^[3]。因此,GDM 的发病机

制仍不明确,对影响 GDM 发生、发展的病理生理因素进行深入研究仍十分必要。目前有关 GDM 的诊治指南多推荐在孕龄 24~28 周进行 GDM 筛查^[4]。然而,GDM 和胰岛素抵抗的形成需要一定的病理生理过程。与介于 24~28 周被诊断的标准 GDM 相比,早发

GDM 可能导致更严重的高血糖和其他妊娠并发症的发生^[5]。然而目前的有关研究多集中在标准 GDM 孕妇上,有关早发 GDM 的研究还相对较少。

目前已证明,孕妇妊娠期间各脂肪因子的水平均出现一定的变化^[6],但对于各脂肪因子在早发 GDM 期间是如何变化的尚不明确。因此,本研究拟以早发 GDM 超重孕妇为主要研究对象,探索各脂肪因子在早发 GDM 期间的变化情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本项研究为病例对照研究,参与者为 2016 年 5 月至 2018 年 5 月在本院产检门诊进行常规产前检查的体质量超重孕妇。纳入标准:(1) BMI ≥ 25 kg/m²; (2) 纳入时通过产科超声诊断孕龄介于 6~20 周; (3) 首次单胎妊娠。记录孕妇产前检查时的身高、体质量,计算 BMI。排除标准:(1) 前期存在全身性疾病者; (2) 利用人工授精或其他辅助生殖手段怀孕的孕妇; (3) 有近期感染或出血史。所有纳入的孕妇均随访至妊娠结束,随访期间若出现失访,或出现妊娠期糖尿病以外的其他妊娠综合征均不纳入本研究。

共有 164 例妇女同意参与本研究,其中 3 例妇女因中途离开本地而失访,6 例妇女因各类妊娠期综合征而未被纳入,2 例妇女因采血量不足而退出,因此,最终共有 153 例孕妇被纳入本次研究。根据血糖水平及孕龄的不同,将这 153 例孕妇分为早发 GDM 组、标准 GDM 组和正常组。对于早发 GDM 组,根据孕龄的不同进一步细分为早期妊娠(孕龄小于 14 周)和中期妊娠(孕龄介于 14~20 周)。早发 GDM 组的对照组从正常组中选择相应孕龄的葡萄糖耐受孕妇,分为早期正常组和中期正常组。

1.2 方法

1.2.1 口服葡萄糖耐量试验(OGTT) 本研究的分组主要根据 OGTT 结果进行,所有在本院进行常规孕检的妇女均在 24~28 周接受了 OGTT 试验,即通过口服含有 75 g 葡萄糖的溶液,以检查 GDM,分别检测服用前和服用后 1 h 和 2 h 的静脉血的血糖水平,当服用前血糖高于 5.1 mmol/L 或口服葡萄糖 1 h 后血糖超过 10.0 mmol/L,或 2 h 后血糖水平超过 8.5 mmol/L 即可以诊断为 GDM^[4]。对于部分肥胖或具有糖尿病家族史的孕妇,医生也会自行判定,并建议其在 24 周孕龄之前进行 OGTT 检测。

所有符合纳入标准的孕妇均在孕龄第 6~20 周进行第 1 次 OGTT 试验,初次 OGTT 试验检测出血糖异常的即纳入早发 GDM 组。初次 OGTT 试验正常,但在孕龄 24~28 周进行第 2 次 OGTT 检测时血糖异常的纳入标准 GDM 组。其余 OGTT 检测正常的孕妇被认为具有良好的葡萄糖耐受功能,被纳入正常组。此外,本研究也对患有 GDM(包括早发 GDM 和标准 GDM)的孕妇进行了产后 6~8 周的 OGTT

试验,本研究仅纳入产后血糖正常的孕妇^[7]。

1.2.2 标本采集 OGTT 试验之前,孕妇需禁食 8~12 h,分别在口服葡萄糖前及口服葡萄糖后 1、2 h 通过肘前静脉采集孕妇的血样,采血量为单次 8~10 mL。采血结束后,将真空采血管(美国 BD 公司)置于高速离心机中,于 2 000 $\times$ g 室温离心 10 min,静置 30 min 后,将管中的上层血清分装至新管中,置于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中储存备用。

1.2.3 脂肪因子的检测 通过酶联免疫吸附法(ELISA)对血清中的脂联素、瘦素、抵抗素进行检测。脂联素、瘦素和抵抗素采用美国 R&D 公司生产的 ELISA 试剂盒检测,其灵敏度分别为 0.06 ng/mL、32.25 pg/mL 和 31.25 ng/mL。上述各 ELISA 试剂盒的批间和批内 CV% 均小于 15%。当计算各脂肪因子比率时将浓度单位统一为 ng/mL 再进行对比。

1.3 统计学处理 采用 IBM SPSS Statistics 21.0 统计软件进行统计分析,通过 Shapiro-Wilk 检验和 Kolmogorov-Smirnov 检验评估各组数据是否服从正态分布。对于符合正态分布的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,其余非正态分布的数据采用 $M(IQR)$ 表示。对于两组连续数据的比较,采用 Student's t 检验进行比较;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验和 Fisher's 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 通过 75 g OGTT 试验,本研究最终共纳入 153 例超重孕妇,其中 36 例纳入早发 GDM 组,45 例纳入标准 GDM 组,72 例纳入正常组。各组孕妇的一般临床资料详见表 1。早发 GDM 组孕妇的年龄显著高于正常组($P = 0.0003$),而与标准 GDM 组相比,差异无统计学意义($P = 0.4500$)。3 组孕妇的 BMI 均超过 25 kg/m²,其中正常组、早发 GDM 组、标准 GDM 组肥胖孕妇(BMI ≥ 30 kg/m²)的比例分别为 33.3%、44.4%和 44.2%,3 组孕妇的平均 BMI 以及肥胖率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。孕龄方面,早发 GDM 组孕妇的平均孕龄与正常组相比,差异无统计学意义($P = 0.8500$),但明显低于标准 GDM 组($P = 0.0001$)。正常组中,处于早期孕龄(孕龄 < 14 周)的孕妇比例为 56.9%,早发 GDM 组中处于早期孕龄(孕龄 < 14 周)孕妇的比例为 47.2%。

2.2 早发 GDM 组与正常组孕妇脂肪因子水平比较 早发 GDM 组与正常组孕妇脂肪因子水平比较详见表 2。总体来看,早发 GDM 组孕妇的脂联素水平显著低于正常组($P = 0.004$)。而在瘦素和抵抗素方面,早发 GDM 组和正常组之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。进一步进行亚组分析后发现:脂联素方面,处于早期妊娠阶段的早发 GDM 组孕妇和早期正常组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),而处于中期

妊娠阶段的早发 GDM 组孕妇的脂联素水平显著低于中期正常组孕妇($P<0.001$)。瘦素方面,处于早期妊娠阶段的早发 GDM 组孕妇和早期正常组之间也差异无统计学意义($P>0.05$),而处于中期妊娠阶段的早发 GDM 组孕妇的脂联素水平明显高于中期正常组孕妇($P=0.004$)。抵抗素方面,无论是处于早期妊娠阶段还是中期妊娠阶段的早发 GDM 组孕妇与相应的正

常组孕妇之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。
2.3 早发 GDM 组与标准 GDM 组孕妇脂肪因子水平比较 早发 GDM 组与标准 GDM 组孕妇脂肪因子水平比较详见表 3。早发 GDM 组妇女的脂联素水平明显低于标准 GDM 组妇女($P<0.05$);早发 GDM 组妇女的瘦素和抵抗素水平与标准 GDM 组孕妇相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组超重孕妇的一般人口学资料

项目	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	肥胖前期 [<i>n</i> (%)] ^a	肥胖 [<i>n</i> (%)] ^b	孕龄 ($\bar{x}\pm s$,周)	早期妊娠 [<i>n</i> (%)]	中期妊娠 [<i>n</i> (%)]
正常组	72	26.8±4.7	28.1±4.3	48(66.7)	24(33.3)	12.8±3.5	41(56.9)	31(43.1)
早发 GDM 组	36	30.4±6.5	29.4±4.0	20(55.6)	16(44.4)	14.3±6.3	17(47.2)	19(52.8)
标准 GDM 组	45	28.9±5.4	29.6±4.5	26(57.8)	19(42.2)	30.7±3.9	N/A	N/A
<i>P</i> ^c		0.000 3	0.23			0.850 0		
<i>P</i> ^d		0.450 0	0.73			0.000 1		

注:^a 25 kg/m²≤BMI<30 kg/m²; ^b BMI≥30 kg/m²; ^c 早发 GDM 组与正常组对比; ^d 早发 GDM 组与标准 GDM 组对比;N/A 为不适用的

表 2 正常组和早发 GDM 组孕妇血清中脂肪因子水平($\bar{x}\pm s$)

项目	脂联素(ng/mL)		瘦素(pg/mL)		抵抗素(ng/mL)	
	<i>n</i>	水平	<i>n</i>	水平	<i>n</i>	水平
早期妊娠						
早期正常组	41	2 853±940	39	50 486±13 853	39	12 857±3 732
早发 GDM 组	17	2 836±870	16	45 079±17 753	16	15 234±4 767
<i>P</i>		0.980		0.230		0.053
中期妊娠						
中期正常组	31	3 105±959	31	35 829±10 382	30	15 245±4 712
早发 GDM 组	19	2 048±643	18	47 831±17 120	19	15 898±4 730
<i>P</i>		<0.001		0.004		0.640
合计						
正常组	72	2 979±941	70	43 158±12 118	69	14 051±4 222
早发 GDM 组	36	2 442±756	34	46 455±17 437	35	15 566±4 749
<i>P</i>		0.004		0.260		0.100

表 3 早发 GDM 与标准 GDM 组孕妇的各脂肪因子水平($\bar{x}\pm s$)

项目	脂联素(ng/mL)		瘦素(pg/mL)		抵抗素(ng/mL)	
	<i>n</i>	水平	<i>n</i>	水平	<i>n</i>	水平
早发 GDM 组	36	2 869±862	35	48 850±11 321	35	16 829±4 381
标准 GDM 组	45	3 599±1 623	44	46 679±12 573	44	18 931±5 812
<i>P</i>		0.017		0.430		0.080

表 4 早发 GDM 与标准 GDM 组孕妇脂肪因子比率的比较

项目	脂联素/瘦素		脂联素/抵抗素	
	<i>n</i>	水平[<i>M</i> (<i>IQR</i>)]	<i>n</i>	水平[<i>M</i> (<i>IQR</i>)]
早发 GDM 组	36	78.4(10.7~1 054.4)	45	143.2(26.1~612.0)
标准 GDM 组	45	120.3(17.8~4 538.9)	43	203.8(35.4~4 328.7)
<i>P</i>		0.001		0.130

2.4 早发 GDM 组与标准 GDM 组孕妇脂肪因子比率的比较 早发 GDM 组和标准 GDM 组的脂联素/瘦素比率相比,差异有统计学意义($P=0.001$);早发 GDM 组和标准 GDM 组的脂联素/抵抗素比率相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

3 讨 论

体质量过重是 GDM 的常见危险因素之一^[8],本

研究以体质量超重的妊娠期妇女为研究对象,旨在探讨早发 GDM 和标准 GDM 中脂肪因子水平的变化及其病理生理意义。研究结果表明,早发 GDM 孕妇血清中的脂联素水平和脂联素/瘦素比率均显著低于葡萄糖耐受的正常组孕妇。孕龄处于 14~20 周的早发 GDM 孕妇与中期正常组相比具有更高的瘦素水平。此外,与标准 GDM 孕妇相比,早发 GDM 孕妇血清中的脂联素水平以及脂联素/瘦素比率均明显偏低。

现有的相关研究多集中在孕龄 24~28 周被诊断为 GDM 的孕妇中,如孔桂美等^[9]发现孕中期(24~28 孕周)的 GDM 患者血清中的脂联素和瘦素水平均显著高于正常组孕妇,而 GAO 等^[10]的研究发现与对照组相比,孕中期 GDM 孕妇具有更高的瘦素水平和更低的脂联素水平。HU 等^[11]报道称 GDM 孕妇血清中的抵抗素水平与 GDM 的发生、发展密切相关。仅有少量报道针对妊娠早期孕妇的脂肪因子进行了研究,例如,THAGAARD 等^[12]的研究显示妊娠早期的脂联素和瘦素水平可能可作为后期 GDM 发展的生物标记物。

由于孕龄可能对孕妇血清中的脂肪因子产生一定的影响,但目前尚无研究针对早发 GDM 和标准 GDM 进行对比。本研究中,笔者不仅对早发 GDM 和标准 GDM 进行了对比分析,也将孕周小于 24 周的孕妇进一步细分为早期妊娠(孕龄小于 14 周)和中期妊娠(孕龄介于 14~20 周)两个阶段进行对比研究。

尽管 GDM 的发病机制仍未完全阐明,但业已证明,胰岛素抵抗和其分泌减少是 GDM 发生、发展过程中的两大主要机制。在孕前和妊娠期,孕妇体内的脂肪组织都可能产生明显的变化,而脂肪组织的变化能够进一步影响胰岛素的分泌和抵抗。因此,释放的脂肪因子能够直接或者间接地通过影响机体的炎症状态,进而促进胰岛素抵抗,并最终促进 GDM 的发生^[13]。

本研究发现,与孕龄小于 14 周的葡萄糖耐受超重孕妇或标准 GDM 超重孕妇相比,孕龄介于 14~20 周的早发 GDM 超重孕妇具有相对更低的脂联素水平和更高的瘦素水平,这提示 14~20 孕周的早发 GDM 孕妇可能具有更高的炎症水平。具有脂肪因子改变和更高炎症水平的早发 GDM 孕妇可能随着妊娠的进行,进一步产生胰岛素抵抗,并最终发展成为标准 GDM。因此,在早期对早发 GDM 孕妇的脂联素和瘦素等脂肪因子进行有针对性的干预,可能对改善 GDM 的疾病进程具有一定作用。将来的研究可以进一步纳入体质量正常的健康妊娠妇女与其进行对比,

并分析各组炎性细胞因子的变化及相互关系。

参考文献

- [1] 朱明慧,向菲. 妊娠糖尿病患者胰岛素敏感性及胰岛功能的研究[J]. 贵州医药,2015,39(11):1028-1030.
- [2] JOHNS E C, DENISON F C, NORMAN J E, et al. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(11): 743-754.
- [3] 姜英. 基于危险因素评估妊娠期糖尿病发病风险的预测模型构建与验证[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(12): 1657-1660.
- [4] YUEN L, WONG V W. Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups[J]. World J Diabetes, 2015, 6(8): 1024-1032.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会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]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 561-569.
- [6] SWEETING A N, ROSS G P, HYETT J, et al. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment[J]. Diabetes Care, 2016, 39(1): 75-81.
- [7] 商敏. 妊娠期糖尿病患者脂肪细胞因子和氧化应激的相互作用[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(10): 981-983.
- [8] 王秀艳, 董艳. 妊娠期糖尿病与脂肪细胞因子的关系[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(7): 591-593.
- [9] 孔桂美, 郝臻凤, 陈琳, 等. 孕中期妊娠糖尿病患者血清抵抗素、脂联素及炎症因子的水平及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(20): 3107-3109.
- [10] GAO Y, SHE R, SHA W. Gestational diabetes mellitus is associated with decreased adipose and placenta peroxisome proliferator-activator receptor γ expression in a Chinese population [J]. Oncotarget, 2017, 8(69): 113928-113937.
- [11] HU S M, CHEN M S, TAN H Z. Maternal serum level of resistin is associated with risk for gestational diabetes mellitus: A meta-analysis[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(5): 585-599.
- [12] THAGAARD I N, KREBS L, HOLM J C, et al. Adiponectin and leptin as first trimester markers for gestational diabetes mellitus: a cohort study [J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(11): 1805-1812.
- [13] GENNARO G, PALLA G, BATTINI L, et al. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 24(15): 737-751.

(收稿日期:2019-03-27 修回日期:2019-07-17)