

不同糖耐量孕妇血清脂联素水平与胰岛素抵抗相关性研究

张智娟¹, 罗神周²

[摘要] **目的:** 了解妊娠期不同糖耐量孕妇血清脂联素(APN)水平变化情况,并探讨其与胰岛素抵抗的关系。**方法:** 以 2012 年 1 月至 2014 年 3 月进行产检的 90 例孕妇作为研究对象,根据 50 g 葡萄糖负荷试验和糖耐量试验结果将其分为糖耐量正常组(NGT)、糖耐量受损组(GIGT)和妊娠期糖尿病组(GDM)。采用葡萄糖氧化酶法检测血糖值,放射免疫法检测胰岛素(INS)水平,ELISA 法检测血清 APN 水平,分析各指标在 3 组间的差异及相关性。**结果:** 3 组孕妇年龄、孕周和孕前体质量指数(BMI)差异均无统计学意义($P > 0.05$),3 组孕妇孕晚期 BMI 差异有统计学意义($P < 0.01$)。血清空腹血糖(FPG)、FINS 水平在 NGT 组、GIGT 组和 GDM 组水平逐渐升高,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)亦逐渐升高,而 APN 水平在 3 组间逐渐降低($P < 0.01$)。以年龄、孕周作为控制变量进行的偏相关分析结果显示,血清 APN 水平与孕晚期 BMI 及血清 FPG、FINS 以及 HOMA-IR 水平均呈显著负相关关系($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。以 APN 为应变量进行的多元回归分析显示,年龄、FPG、FINS 水平均是血清 APN 水平改变的影响因素($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。**结论:** GDM 组血清 APN 水平最低,且 APN 水平与 HOMA-IR 呈负性相关,提示 APN 作为 GDM 的保护因子之一,是 INS 的增敏剂。

[关键词] 妊娠并发症;糖尿病;脂联素;胰岛素抵抗

[中图分类号] R 714.25 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.10.021

Study on relationship between serum adiponectin and insulin resistance in pregnant women with different glucose tolerance

ZHANG Zhi-juan¹, LUO Shen-zhou²

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics,

2. Department of Hematology, The People's Hospital of Lujiang County, Lujiang Anhui 231500, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the serum level of adiponectin, and its correlation with insulin resistance in pregnant women with different glucose tolerance. **Methods:** Ninety pregnant women were divided into the normal pregnant women (NGT group), impaired glucose tolerance (GIGT group) and gestational diabetes mellitus (GDM group) according to the results of 50 g glucose load test and glucose tolerance test from January 2012 to March 2014 (30 cases each group). The levels of fasting blood glucose (FPG), insulin (INS) and APN in all cases were detected by glucose oxidase method, radioimmunoassay and enzyme linked immunosorbent assay, respectively. The differences and correlations of each index in three groups were analyzed. **Results:** The age, gestational weeks and pre-pregnancy body mass index (BMI) were not statistically different ($P > 0.05$), BMI of pregnant late term in 3 groups were statistically different ($P < 0.01$). In the NGT, GIGT and GDM groups, the levels of FPG and FINS, and HOMA-IR were gradually increased, the concentration of APN was gradually decreased ($P < 0.01$). With age and pregnant weeks as control variable, the partial correlation analysis showed that the serum APN level was significantly negative related to the BMI of pregnant late term, levels of FPG, FINS and HOMA-IR ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). With APN as dependent variable, the multiple regression showed that the age, serum levels of FPG and FINS were the influencing factors in the serum level change of APN ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). **Conclusions:** The serum APN level in pregnant women with GDM is significantly low, and a negative relationship between APN and HOMA-IR, which suggest that APN is one of the protection factors of GDM, and also is a sensitizer of INS.

[Key words] pregnancy complication; diabetes mellitus; adiponectin; insulin resistance

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期常见并发症,是导致多种不良妊娠结局的重要原因^[1]。全球 GDM 发病率约为 1%~14%,我国约为 1%~5%,已成为严重威胁孕产妇及新生儿健康的重大公共卫生问

题^[2]。妊娠期妇女糖耐量受体多种激素影响,其中,由脂肪细胞合成分泌的脂联素(APN)因参与调节葡萄糖转运,并影响胰岛素(FINS)的敏感性而受到广泛关注^[3-4]。近年来研究^[5-6]发现,APN 与一些心血管疾病、肥胖、FINS 抵抗以及 2 型糖尿病等密切相关,而 2 型糖尿病与 GDM 存在很多相似之处。为探讨 APN 与 GDM 发病及其病程进展的关系,本研究通过检测妊娠期不同糖耐量孕妇血清

[收稿日期] 2014-10-30

[作者单位] 安徽省庐江县人民医院 1. 妇产科, 2. 血液科, 231500

[作者简介] 张智娟(1983-),女,护师。

[通信作者] 罗神周,主治医师。E-mail: lovelyjiaxinluo@163.com

APN 水平,分析其与妊娠期 FINS 分泌和 FINS 抵抗的关系,为在孕早期进行该病的预测以及罹患后的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2012 年 1 月至 2014 年 3 月,选取在我院进行产检的 90 例孕妇作为研究对象,所有孕妇均接受 50 g 葡萄糖负荷试验(GCT),对 1 h 外周静脉血糖值 ≥ 7.8 mmol/L 者,于 1 周内进行糖耐量试验(OGTT),依据美国糖尿病资料组(NDDG)推荐的标准(空腹及 1 h、2 h、3 h 静脉血糖值分别为 5.8、10.6、9.2、8.1 mmol/L,血糖值有 2 项以上大于或等于临界值即可诊断为 GDM,1 项异常为糖耐量受损,4 项均正常为正常孕妇),将研究对象分为 3 组:糖耐量正常(NGT)组 30 例,年龄(27.80 ± 2.44)岁,孕周(28.03 ± 4.80)周;糖耐量受损(GIGT)组 30 例,年龄(28.17 ± 1.97)岁,孕周(28.87 ± 0.90)周;GDM 组 30 例,年龄(28.87 ± 2.01)岁,孕周(28.83 ± 0.91)周。3 组孕产妇均于初次产检和入院待产时测量体质量、身高并计算体质量指数(BMI)。所有研究对象均排除内分泌代谢性疾病,既往高血压、心血管系统及肝脏病史。

1.2 血液标本的采集与处理 所有孕妇在孕 28 ~ 30 周期间,于抽血前夜禁食 8 h,次日晨抽取肘部静脉血 4 ml,3 000 r/min 离心 15 min,分离出的血清一部分用于空腹血糖(FPG)、FINS 的检测,一部分置于 -80 °C 保存用于后期 APN 的检测。

1.3 方法 采用葡萄糖氧化酶法检测 FPG 值,放射免疫法检测 FINS 水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),以此对受试对象 FINS 抵抗程度进行评价。HOMA-IR 计算公式为 $HOMA-IR = FPG * FINS / 22.5$ 。

血清 APN 水平采用 ELISA 法检测,检测所用试剂盒由美国 Linco 公司提供,批内变异系数 $< 3.59\%$ 。具体实验方法参照试剂盒说明书进行。

1.4 质量控制 调查前对参与研究资料收集、临床检查以及实验室检测的人员进行统一培训,使其掌握研究内容,并规范体格检查方法和采样要求,统一制订实验室操作手册和质控方法,严格遵照说明书进行操作。调查中严格资料收集的审核,对缺失信息、错误信息及时补充、修改。样本收集采用统一编号并采用统一方法进行检测。对象资料录入时采用双轨录入。

1.5 统计学方法 采用 *t* 检验、方差分析和 *q* 检验、协方差分析、趋势检验、直线及偏相关分析与多元回归分析。

2 结果

2.1 3 组孕妇年龄、孕周和各项临床及实验室指标比较与线性趋势检验 3 组孕妇的年龄、孕周和孕前 BMI 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。GDM 组孕晚期 BMI 显著高于 NGT 组($P < 0.01$)。GDM 组 FPG、FINS 及 HOMA-IR 水平均显著高于 NGT 组和 GIGT 组($P < 0.01$),GIGT 组 FPG、FINS 及 HOMA-IR 水平亦均显著高于 NGT 组($P < 0.01$),呈逐步降低趋势,而 3 组血清 APN 水平由 GDM 到 GIGT、NGT 则呈逐步升高趋势。3 组孕妇孕晚期 BMI 以及血清 FPG、FINS、HOMA-IR 和 APN 水平趋势性变化均具有统计学意义($P < 0.01$)(见表 1、2)。以年龄、孕周作为协变量对 3 组孕妇的各项实验室指标进行协方差分析,结果显示,3 组孕妇孕晚期 BMI 及血清 FPG、FINS、HOMA-IR 和 APN 水平差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 3)。

表 1 3 组孕妇年龄、孕周及各项临床与实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	年龄/岁	孕周/周	孕前 BMI/ (kg/m ²)	孕晚期 BMI/ (kg/m ²)	FPG/ (mmol/L)	FINS/ (mU/L)	HOMA-IR	APN/(mg/L)
NGT 组	30	27.80 ± 2.44	28.03 ± 4.80	20.37 ± 2.01	26.77 ± 1.87	4.68 ± 0.46	10.59 ± 2.27	2.21 ± 0.55	10.27 ± 1.32
GIGT 组	30	28.17 ± 1.97	28.87 ± 0.90	20.70 ± 1.90	27.47 ± 1.81	5.47 ± 0.57**	12.94 ± 2.40**	3.14 ± 0.66**	8.23 ± 0.77**
GDM 组	30	28.87 ± 2.01	28.83 ± 0.91	21.07 ± 2.32	28.20 ± 1.40**	6.00 ± 0.51** $\Delta\Delta$	16.33 ± 1.09** $\Delta\Delta$	4.35 ± 0.41** $\Delta\Delta$	5.86 ± 0.72** $\Delta\Delta$
<i>F</i>	—	1.92	0.82	0.85	5.27	49.85	61.93	114.36	153.62
<i>P</i>	—	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
MS _{组内}	—	4.625	8.226	4.344	2.911	0.266	4.034	0.302	0.951

q 检验:与 NGT 组比较 ** $P < 0.01$;与 GIGT 组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 3 组孕妇血清 APN 水平与各临床、实验室指标的偏相关分析 在控制年龄、孕周两变量后进行

偏相关分析,结果显示,血清 APN 水平与孕晚期 BMI 及血清 FPG、FINS 以及 HOMA-IR 水平均呈显

著负相关关系($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见表 4)。

表 2 3 组孕妇各项临床及实验室指标的线性趋势检验 ($n = 90$)

变量	F	P
孕前 BMI	1.70	>0.05
孕晚期 BMI	10.57	<0.01
FPG	97.21	<0.01
FINS	122.22	<0.01
HOMA-IR	229.17	<0.01
APN	307.09	<0.01

表 3 3 组孕妇 APN 及各临床、实验室指标的协方差分析

变量	F	P
孕前 BMI	0.99	>0.05
孕晚期 BMI	3.06	<0.05
FPG	24.29	<0.01
FINS	31.79	<0.01
HOMA-IR	52.25	<0.01
APN	83.59	<0.01

表 4 3 组孕妇血清 APN 与各临床及实验室指标的偏相关分析 ($n = 90$)

变量	直线相关分析		偏相关分析	
	相关系数	P	偏相关系数	P
孕前 BMI	-0.149	>0.05	-0.160	>0.05
孕晚期 BMI	-0.190	>0.05	-0.210	<0.05
FPG	-0.690	<0.01	-0.691	<0.01
FINS	-0.649	<0.01	-0.662	<0.01
HOMA-IR	-0.759	<0.01	-0.771	<0.01

2.3 血清 APN 水平影响因素的多元回归分析 以血清 APN 为应变量,以年龄、孕周、孕前 BMI、孕晚期 BMI 以及血清 FPG 和 FINS 水平为自变量分别进行单因素线性回归分析,选择有统计学意义或无统计学意义但 P 值较为接近 0.05,但小于 0.1 的变量进行多因素线性回归分析,结果显示,年龄、FPG 和 FINS 这 3 个因素进入最终模型。年龄的增长以及 FPG、FINS 水平的变化均是血清 APN 水平改变的独立影响因素(见表 5)。

表 5 血清 APN 水平影响因素的多元回归分析

变量	β	t	P
年龄	-0.145	-2.314	<0.05
FPG	-0.461	-5.762	<0.01
FINS	-0.394	-4.957	<0.01

3 讨论

目前研究^[7-8]认为,GDM 的发病机制与胰岛素抵抗密切相关,而 APN 不仅具有抗炎、抗动脉粥样硬化的作用,还能增强 FINS 敏感性,在 2 型糖尿病发病和病程进展中发挥重要作用。有研究^[9]表明,早孕期孕妇血清 APN 水平低于第 25 百分位点,其罹患 GDM 风险将增加 10 倍。本研究结果显示,血清 APN 水平由 NGT 组、GIGT 组到 GDM 组逐步下降,且 GDM 组较之 NGT 组或 GIGT 组,以及 GIGT 组较之 GDM 组,血清 APN 水平均显著降低,与张苏河等^[10]研究一致。相关分析结果提示,血清 APN 水平与孕晚期 BMI、FPG、FINS 水平存在负性相关关系,与张妍等^[11]研究相吻合。由此可见,血清低水平 APN 是孕妇 GIGT 的重要原因之一,而妊娠期体脂含量的增加将影响血清 APN 水平,高血糖、高胰岛素血症可导致血清 APN 水平下降。本研究提示,血清 APN 水平与 HOMA-IR 呈负相关关系,即 FINS 抵抗越严重,APN 水平越低,GDM 组血清 APN 水平最低,表现出最强的 FINS 抵抗,这与 Hotta 等^[12]研究结果一致。多元回归分析显示,孕妇年龄、FPG 水平以及空腹 FINS 水平成为影响血清 APN 水平最为显著的因素,与 Park 等^[13]试验结果基本吻合。对此,有研究^[14]认为,由于 FINS 抵抗者体内分泌较多 TNF- α ,而高水平的 TNF- α 将抑制脂肪组织分泌 APN,从而进一步加重 FINS 抵抗,形成恶性循环。

综上所述,本研究通过对不同糖耐量孕妇血清 APN 水平及相关临床、实验室指标的检测与分析,提示血清 APN 水平可影响 FINS 抵抗水平,并与妊娠期体脂含量、高血糖、高胰岛素血症有关,在 GDM 发病及病程进展中发挥重要作用。尽管本研究为小样本横断面调查研究,但仍能为揭示 GDM 发病机制提供理论依据,并对于 GDM 发病的早期预测及罹患后的治疗具有一定现实意义,但仍需要连续大样本随访研究来进一步验证二者的关系。

[参 考 文 献]

- [1] 周桂菊,苏燕,陶瑞雪,等. 妊娠期糖尿病患者血清脂联素水平测定的意义[J]. 安徽医学,2012,32(9):1220-1222.
- [2] 王心,尚丽新,肖玲. 妊娠期糖尿病患者血清 apelin 水平的改变及其临床意义[J]. 中华临床医师杂志,2013,7(13):5920-5922.
- [3] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi YA, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase[J]. Nat Med,2002,8(11):1288-1295.

血性 VD 的作用。(3) 曲美他嗪可以使患者 ADL 评分逐渐降低, 2 周后显著, 说明曲美他嗪可能有提高 VD 患者日常生活能力的作用。(4) 曲美他嗪可以使患者 TG、TCH 和 HCY 水平降低, 3 周后显著, 说明曲美他嗪可能有治疗高 TG、高 TCH 和高 HCY 血症的作用。(5) 曲美他嗪治疗 VD 效果显著, 总有效率 83.7%, 高于对照组的 20.4%。综上所述, 曲美他嗪可以通过改善急性缺血性 VD 患者的认知功能、提高日常生活能力和减轻痴呆程度达到治疗 VD 的作用, 2 周后效果显著, 同时能降低患者的 TG、TCH 和 HCY 水平, 减少急性缺血性 VD 的发作^[10-11]。另外, 有研究^[12]还发现: 老龄、低学历患者 VD 发病率增高, 左半球损伤认知障碍较右侧重。

总之, 曲美他嗪既可以减少急性缺血性 VD 的发生, 同时又可以治疗急性缺血性 VD, 2 周后效果显著, 值得推广。但是, 由于本试验样本量较少, 存在选择偏倚, 并且曲美他嗪是否有治疗出血性 VD 的作用, 尚需进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] 丁珏, 洪震. 老年性痴呆和轻度认知功能障碍的流行病学研究进展[J]. 中国临床神经病学, 2013, 21(1): 101-108.
- [2] 胡越成, 张琦, 丛洪良. 曲美他嗪对心肾功能的保护作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(1): 98-101.

- [3] Marazzi G, Gebara O, Vitale C, *et al.* Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Adv Ther*, 2009, 26(4): 455-461.
- [4] 林蓉. 曲美他嗪对慢性心力衰竭患者心功能及血浆脑钠肽的影响[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(15): 106-107.
- [5] 余强, 张大东. 曲美他嗪对冠心病介入术后心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2012, 37(4): 418-421.
- [6] 贺茂林. 脑梗死[M]//贾建平, 陈生弟. 神经病学. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 175-188.
- [7] 靳春风, 梁庆成, 吴云. 首发脑梗死急性期伴认知障碍与血管性痴呆的关系[J]. 卒中与神经疾病, 2013, 20(5): 294-296.
- [8] 申玉良, 刘玲玲, 郭玉峰, 等. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗急冠状动脉介入术后无复流和慢血流的临床效果观察[J]. 中国综合临床, 2013, 29(11): 1166-1169.
- [9] 马英, 金秀东, 张绪东, 等. 补肾醒脑方对 VD 大鼠海马一氧化氮和一氧化氮合酶的影响[J]. 中医药信息, 2013, 30(3): 51-52.
- [10] 徐明雅, 周俊, 王妥勤. 血管性痴呆患者中医证型与血浆同型半胱氨酸水平的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(6): 2645-2646.
- [11] 梅正树. 血浆同型半胱氨酸水平与血管性痴呆的相关性研究[J]. 中国综合临床, 2013, 29(6): 604-606.
- [12] 周艳, 孙宏侠, 张明明, 等. 老年血管性痴呆 36 例诊断及影像学检查[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(5): 2388-2390.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 1359 页)

- [4] Catalano P, Hoegh M, Minium J, *et al.* Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(7): 1677-1685.
- [5] 马立丽, 李梅, 蒋卓勤. 膳食蛋白对高脂血症患者血清胰岛素和脂联素的影响[J]. 营养学报, 2014, 36(1): 22-25.
- [6] Kizer JR. Adiponectin, cardiovascular disease, and mortality: parsing the dual prognostic implications of a complex adipokine [J]. *Metabolism*, 2014, 63(9): 1079-1083.
- [7] Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, *et al.* Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(8): 3165-3172.
- [8] Nicholson W, Wang NY, Baptiste-Roberts K, *et al.* Association between adiponectin and tumor necrosis factor- α levels at eight to fourteen weeks gestation and maternal glucose tolerance: the Parity, Inflammation, and Diabetes Study [J]. *J Womens Health*, 2013, 22(3): 259-266.
- [9] Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia [J].

Clin Endocrinol, 2012, 76(1): 2-11.

- [10] 张苏河, 张妍, 辛雅萍, 等. 妊娠期糖尿病患者血清脂联素水平变化与胰岛素抵抗的关系[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2009, 44(3): 576-578.
- [11] 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[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(5): 355-356.
- [12] Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, *et al.* Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys [J]. *Diabetes*, 2001, 50(5): 1126-1133.
- [13] Park KG, Park KS, Kim MJ, *et al.* Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 63(2): 135-142.
- [14] 林克荣, 杨慧莹, 张志坚, 等. 非酒精性脂肪肝病血清肿瘤坏死因子- α 、脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(24): 2613-2618.

(本文编辑 刘畅)