

妊娠期糖尿病循环血趋化素水平与母亲血脂、肾功能及新生儿出生体重的相关性

付锦艳^{1,2}, 赵 军³, 朱云龙¹, 许耀辉³, 顾 颖¹, 陆敏华², 杨安强^{2*}

(¹南京医科大学附属无锡市妇幼保健院产科, ²病理科, ³检验科, 江苏 无锡 214000)

[摘要] 目的: 探讨母婴循环血中趋化素趋化素与母亲血脂、肾功能及新生儿出生体重的关系。方法: 选取妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)患者 63 例及健康对照 64 例, 检测母血和脐带血趋化素、母血脂、肌酐、尿素氮、尿酸等指标。结果: GDM 组母血及脐血趋化素、母亲总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均显著高于对照组(P 均 <0.05), 脐血趋化素与新生儿出生体重呈正相关($r=0.456, P<0.001$); 多元回归分析显示, 新生儿出生体重($\beta=0.221, P=0.012$)、脐血趋化素($\beta=0.289, P=0.001$)、母甘油三酯($\beta=0.348, P=0.001$)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C, $\beta=-0.279, P<0.001$)、肌酐($\beta=0.260, P=0.001$)与母血趋化素独立相关。结论: GDM 母亲血趋化素与脐血趋化素相关; 且脐血中较高浓度的趋化素预示着较大的新生儿出生体重; GDM 孕母体内趋化素与血脂水平相关, 且可望作为评价妊娠期糖尿病肾功能的指标。

[关键词] 妊娠期糖尿病; 趋化素; 新生儿体重; 血脂代谢

[中图分类号] R714.25

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)04-482-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20170422

趋化素(chemerin)是在 2007 年首次确定的脂肪因子, 与肥胖和代谢综合征相关, 影响着脂肪细胞的分化和代谢, 并调节脂肪组织胰岛素敏感性^[1]。趋化素是具有趋化性的分泌蛋白, 细胞和动物实验研究表明其具有调节脂肪细胞分化、参与葡萄糖代谢的作用, 可见脂肪细胞既是趋化素的“发源地”, 也是其通过自分泌和旁分泌途径引发下游效应的靶点^[2]。已有研究显示趋化素水平与体重指数(BMI)、甘油三酯和血压等有关, 提示其在代谢性疾病中可能发挥作用^[3]。近年研究表明, 趋化素能通过介导细胞黏附, 参与机体炎症反应^[4], 因此其与妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发生发展的相关关系引起人们的关注^[5-7]。而关于母婴循环血中趋化素水平与新生儿体重及母体血脂相关性的研究还少有报道。GDM 患病率在全球尤其是发展中国家呈逐年上升的趋势, 而 GDM 母亲肥胖、血脂异常发生率高, 其胎儿发生巨大儿的危险也增加。故本研究通过检测 GDM 母体血和脐血趋化素的浓度, 并进行相关分析, 探讨其与新生儿体重及母亲血脂的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2014 年 10 月—2015 年 10 月在南京医科大学附属无锡市妇幼保健院产科常规产检及分娩的 GDM 孕妇 63 例为实验组, 平均年龄(30.36±3.84)岁, 平均分娩孕周(38.64±1.02)周, 同期分娩的正常孕妇 64 例为对照组, 平均年龄(29.09±3.63)岁, 平均分娩孕周(38.70±1.47)周。两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。GDM 的诊断采用国际糖尿病与妊娠研究组(IADPSG)提出的新标准^[8]。所有孕妇于孕 24~28 周进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT), OGTT 的诊断界值如下: 空腹、餐后 1 h、餐后 2 h 血糖值分别为 5.1、10.0、8.5 mmol/L, 任何一项血糖值达到或超过上述界值, 则诊断为 GDM。所有孕妇排除伴有急慢性感染性疾病、严重心脑血管病变、肾功能不全、其他系统性疾病以及有严重糖尿病急性代谢并发症者。本研究经本院伦理委员会批准, 研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 病史采集及各项指标测定

采集两组孕妇围产期病史, 包括孕期使用胰岛素情况、母乳喂养情况、糖尿病家族史。两组孕妇于

[基金项目] 江苏省妇幼保健科研重点项目(F201408); 无锡市科技发展医疗卫生指导性计划项目(CSZ0N1418)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: cindyfu2014@126.com

分娩前 2~3 d 测量身高、体重, 分别计算晚孕期 BMI。

1.2.2 生化学检测血液

所有对象于夜间禁食 12 h 后第 2 天清晨测量血压, 空腹采集静脉血。EDTA 抗凝全血用于测定血常规, 离心分离血浆, 分别用于检测趋化素、空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B。孕妇分娩时抽取脐带血, 分离血浆备用。趋化素测定采用酶联免疫(ELISA)法, 试剂盒购自美国 R&D Systems 公司, 操作按照说明书进行(批内变异系数 $\leq 9\%$, 批间变异系数 $\leq 11\%$)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析, 计量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 符合正态分布的数据采用独立样本 t 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关分析和多元回归分析; $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

两组孕妇的年龄和孕周、孕末期 BMI 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), GDM 组新生儿出生体重显著高于对照组 ($P<0.001$), 该组体重 $\geq 4\ 000$ g 占 12.86%(8/63), 最大新生儿出生体重 4 200 g; 对照组新生儿出生体重 $\geq 4\ 000$ g 占 1.56%(1/64), 最大新生儿出生体重 4 000 g。其 OGTT 1 h、2 h 血糖均显著高于对照组($P<0.001$, 表 1)。

表 1 两组一般临床资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

临床特征	GDM 组 (n=63)	对照组 (n=64)	t 值	P 值
母亲年龄(岁)	30.36 \pm 3.84	29.09 \pm 3.63	1.704	0.090
孕末期 BMI(kg/m ²)	27.17 \pm 2.12	26.40 \pm 2.03	1.857	0.067
孕周(周)	38.64 \pm 1.02	38.70 \pm 1.47	1.902	0.080
新生儿出生体重(kg)	3.60 \pm 0.33	3.07 \pm 0.35	4.425	<0.001
OGTT 实验(mg/dL)				
0 h	4.62 \pm 0.47	4.59 \pm 0.28	0.899	0.359
1 h	10.19 \pm 1.23	8.79 \pm 1.05	4.112	<0.001
2 h	8.59 \pm 0.69	7.43 \pm 0.74	4.489	<0.001

2.2 两组母血和脐血趋化素水平及母血脂比较

GDM 组血清趋化素水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.001$); GDM 脐带血趋化素显著高于其对照组 ($P<0.001$); GDM 组总胆固醇和甘油三酯明显高于正常对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.001$); 而载脂蛋白 A 和 B 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表 2)。

表 2 两组母婴循环血趋化素与母血脂水平及肾脏功能比较

检测指标	GDM 组 (n=63)	对照组 (n=64)	t 值	P 值
母血趋化素(g/dL)	27.81 \pm 6.21	16.18 \pm 5.79	4.699	<0.001
脐血趋化素(g/dL)	16.87 \pm 4.30	12.84 \pm 6.03	3.801	<0.001
母血 TG(mmol/L)	4.59 \pm 1.35	3.12 \pm 0.70	7.063	<0.001
母血 TC(mmol/L)	6.03 \pm 1.32	4.58 \pm 0.90	6.552	<0.001
母血 HDL-C(mmol/L)	1.71 \pm 0.95	1.70 \pm 0.36	0.512	0.610
母血 LDL-C(mmol/L)	3.30 \pm 1.21	2.80 \pm 0.78	2.448	0.016
母载脂蛋白 A(mmol/L)	1.52 \pm 0.22	1.50 \pm 0.21	0.759	0.449
母载脂蛋白 B(mmol/L)	1.39 \pm 0.29	1.42 \pm 0.26	-0.517	0.607
母血肌酐(μ mol/L)	49.21 \pm 7.64	50.46 \pm 5.09	-0.944	0.347
母血尿素氮(mmol/L)	3.85 \pm 0.92	3.79 \pm 1.11	0.294	0.769
母血尿酸(μ mol/L)	296.70 \pm 54.47	286.52 \pm 85.36	0.701	0.486

2.3 母婴循环血趋化素水平与各指标的相关性

Pearson 相关分析显示, 母血趋化素与 TG ($r=0.410, P<0.001$)、LDL-C ($r=0.267, P=0.007$)、脐血趋化素呈正相关($r=0.436, P<0.001$), 脐血趋化素与新生儿出生体重呈正相关($r=0.456, P<0.001$); 进一步多元回归分析, 以母血趋化素作为因变量, 其余各变量均作为自变量分析显示, 新生儿出生体重、TG、脐血趋化素、HDL-C、肌酐与母血趋化素均具有相关性(表 3)。

表 3 以母血趋化素作为因变量, 其余各参数作为自变量多元回归分析的结果

	标准化 β 系数	调整后 R^2	F 值	P 值
模型		0.383	12.87	<0.001
TG	0.348			<0.001
HDL-C	-0.279			0.001
脐血趋化素	0.289			0.001
肌酐	0.260			0.001
尿酸	-0.098			0.231
尿素氮	0.085			0.331
新生儿出生体重	0.221			0.012

3 讨论

趋化素是具有趋化性的分泌蛋白, 由脂肪细胞分泌, 作为抗原提呈细胞聚集的特异趋化因子, 通过旁分泌作用于炎症反应细胞, 在控制炎症和创伤引起的免疫反应中发挥着重要作用, 从而对脂肪细胞及脂质代谢产生一系列影响, 目前已被确定在肥胖和 2 型糖尿病中发挥重要作用^[1]。本研究通过病例对照研究分析讨论了 GDM 母血和脐血中的趋化素含量和新生儿出生体重、母亲血脂水平、肾脏功能的关系, 结果显示 GDM 母血趋化素和脐血趋化素含

量均显著高于其对照组 ($P < 0.001$), 且母亲趋化素含量与 TG、LDL-C 水平呈正相关, 脐血趋化素含量与新生儿出生体重呈正相关。2007 年 Goralski 等^[9]曾报道胎盘中有趋化素 mRNA 的表达, 并且免疫组化也检测到胎盘滋养层细胞中趋化素的表达。2012 年 Mazaki-Tovi 等^[10]首次报道脐血中存在趋化素, 但对其来源并不清楚, 本研究中母亲血趋化素水平与脐带血趋化素呈正相关, 趋化素水平高的母亲其子代脐带血趋化素水平也相应增高, 依据母婴循环血中趋化素水平的高度的一致性, 本文推测, 趋化素有可能通过母亲血循环直接转运给胎儿, 从而成为脐血中趋化素的一个来源。本研究还发现, 脐血趋化素与新生儿出生体重呈正相关。2012 年, Mazaki-Tovi 等^[10]研究中发现, 胎儿肝脏和棕色脂肪组织是趋化素的主要来源, 体重大的胎儿相应胎肝和棕色脂肪所占比重就大, 相应趋化素的来源就高于体重小的组别, 从而解释了出生体重和脐血趋化素含量的正相关关系。本研究中, GDM 母亲趋化素水平与新生儿出生体重呈正相关, 高趋化素浓度预示着较大的新生儿出生体重, 这与 2012 年 Issa 等^[11]在动物实验研究中得到的结果相一致, 他们在研究中发现受体表达缺陷 (CMKLR1^{-/-}) 的小鼠其胚胎湿重低于野生型小鼠 (CMKLR1^{+/+}) 的 10%, 其骨骼肌重量也小于 CMKLR1^{+/+} 小鼠。

本研究同时分析了血肌酐、尿素氮、尿酸 3 项主要肾功能指标与母血趋化素的相关性, 经回归分析显示, 肌酐浓度与母血趋化素呈独立相关, 体内高浓度的趋化素与妊娠期肾脏功能相关。早在 2010 年 Pfau 等^[12]在对慢性血液透析患者的研究中发现, 肾小球滤过率与循环血趋化素水平相关, 并且可独立预测循环血趋化素水平。而本研究结果表明, 妊娠期血肌酐水平与孕妇循环血趋化素浓度相关。由于 GDM 孕妇体内本身就是一种慢性炎症状态, 循环血趋化素与 GDM 发生发展的关系可能通过“炎症”作桥梁, GDM 母亲体内的炎症因子可传递给胎儿, 影响子代的出生体重甚至后续健康。那么循环血趋化素与 GDM 患者胰岛素抵抗的关系, 与 GDM 发生发展的动态联系以及严重程度是否有关, 这些都需要更进一步的研究。

综上所述, 本研究结果表明, GDM 母亲血趋化素与脐血趋化素相关, 母血趋化素与 TG、LDL-C 呈正相关, 较高浓度的血清趋化素可能预示着体内较高的血脂水平; 脐血趋化素与新生儿出生体重呈正相关, 较高浓度的血清趋化素可能预示着较大的新生儿出生体重。母血肌酐与趋化素呈独立相关,

GDM 患者趋化素浓度升高, 可望作为评价妊娠期糖尿病肾功能的指标。由于本研究是横断面研究, 关于循环血趋化素与 GDM 发生发展关系还需要进一步的研究来验证。

参考文献

- [1] Bozaoglu K, Bolton K, Mcmillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(10):4687-4694
- [2] Roh SG, Song SH, Choi KC, et al. Chemerin—a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362 (4): 1013-1018
- [3] Dong BK, Ji WH, Zhang YJ. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome[J]. *Intern Med*, 2011, 50(10): 1093-1097
- [4] Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes[J]. *Endocrine*, 2012, 42(2):243-251
- [5] Ma Y, Cheng Y, Wang J, et al. The changes of visfatin in serum and its expression in fat and placental tissue in pregnant women with gestational diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 90(1):60-65
- [6] Pfau D, Stepan H, Kratzsch J, et al. Circulating levels of the adipokine chemerin in gestational diabetes mellitus[J]. *Horm Res Paediatr*, 2010, 74(1):56-61
- [7] Bao W, Baecker A, Song YQ, et al. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review[J]. *Metabolism*, 2015, 64(6): 756-764
- [8] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(Suppl 1): S11-S61
- [9] Goralski KB, Mccarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(38): 28175-28188
- [10] Mazaki-Tovi S, Kasher-Meron M, Hemi R, et al. Chemerin is present in human cord blood and is positively correlated with birthweight[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207 (5):412. e1-412. 10
- [11] Issa ME, Muruganandan S, Ernst MC, et al. Chemokine-like receptor 1 regulates skeletal muscle cell myogenesis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302 (11):C1621-C1631
- [12] Pfau D, Bachmann A, Lössner U, et al. Serum levels of the adipokine chemerin in relation to renal function[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(1): 171-173

[收稿日期] 2016-06-17