

## · 论著 ·

# 瘦素与妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗及胎儿发育的相关性

林戎 沈忱 黄昭穗

**【摘要】 目的** 探讨瘦素及可溶性瘦素受体(sLR)在妊娠糖尿病发病及胎儿发育中的作用。**方法** 选取2014年1月至12月在厦门大学附属成功医院连续产检并分娩的673名孕妇为研究对象,跟踪随访至孕晚期。根据糖耐量试验结果,采用随机抽样法选取50例血糖控制良好的妊娠糖尿病患者纳入妊娠糖尿病组,根据一般资料进行匹配选取50名糖耐量试验结果阴性者纳入正常妊娠组。根据妊娠周数分为孕早期和孕晚期亚组,比较两组不同孕期血清及脐血瘦素、sLR、脂联素、抵抗素及生化指标水平,计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),精确测量新生儿生长发育指标,使用多元Logistic回归分析孕早期胰岛素抵抗的危险因素,同时采用Spearman相关性分析血清瘦素与sLR、脂联素、抵抗素及生化指标水平的相关性。**结果** 与正常妊娠组相比,妊娠糖尿病组孕早期血清瘦素、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、空腹胰岛素(FINS)、HOMA-IR明显升高( $t=0.938\sim6.864$ ,  $P$ 均 $<0.05$ ),sLR、脂联素显著降低( $t=9.237, 2.216$ ,  $P$ 均 $<0.05$ ),抵抗素、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、空腹血糖差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。与正常妊娠组相比,妊娠糖尿病组孕晚期血清瘦素、抵抗素、空腹血糖、FINS、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、HOMA-IR明显升高( $t=0.429\sim13.787$ ,  $P$ 均 $<0.05$ ),sLR、脂联素显著降低( $t=2.216, 5.623$ ,  $P$ 均 $<0.05$ ),HDL-C差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与正常妊娠组相比,妊娠糖尿病组脐血瘦素、抵抗素明显升高( $t=1.007, 11.857$ ,  $P$ 均 $<0.05$ ),sLR、脂联素显著降低( $t=0.201, 4.558$ ,  $P$ 均 $<0.05$ )。多元Logistic回归分析显示,瘦素( $OR=1.288$ , 95%  $CI: 1.137\sim4.370$ )、抵抗素( $OR=1.223$ , 95%  $CI: 1.035\sim1.570$ )、总胆固醇( $OR=1.216$ , 95%  $CI: 1.026\sim1.823$ )、甘油三酯( $OR=1.357$ , 95%  $CI: 1.008\sim3.572$ )、LDL-C( $OR=1.634$ , 95%  $CI: 1.251\sim3.764$ )是妊娠糖尿病组孕早期发生胰岛素抵抗的独立危险因素,sLR( $OR=0.714$ , 95%  $CI: 0.161\sim0.893$ )、脂联素( $OR=0.352$ , 95%  $CI: 0.112\sim0.510$ )是妊娠糖尿病组孕早期发生胰岛素抵抗的保护性因素。妊娠糖尿病组孕晚期母体血瘦素含量与sLR、脂联素均呈负相关( $r=-0.16, -1.13$ ,  $P$ 均 $=0.000$ ),与抵抗素呈正相关( $r=0.269$ ,  $P=0.019$ )。妊娠糖尿病组脐血瘦素含量与sLR、脂联素均呈负相关( $r=-0.147, -1.250$ ,  $P$ 均 $=0.000$ ),与抵抗素、体重、Ponderal指数均呈正相关( $r=0.410, 0.673, 0.301$ ,  $P$ 均 $<0.05$ ),与头围、身长无关( $P$ 均 $>0.05$ )。**结论** 瘦素及sLR与妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗存在相关性,但与胎儿宫内生长和发育无关。

**【关键词】** 瘦素;可溶性瘦素受体;妊娠糖尿病;胰岛素抵抗;发育

**基金项目:**厦门市科技计划项目(3502z20144040)

**Relationship between leptin and insulin resistance, fetal growth and development in patients with gestational diabetes mellitus** Lin Rong, Shen Chen, Huang Zhaosui. Department of Endocrinology,

Chenggong Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

Corresponding author: Huang Zhaosui, Email: huangzhaosui@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of leptin and soluble leptin receptor(sLR) on the occurrence of gestational diabetes mellitus(GDM) and fetal growth and development. **Methods** A total of 673 pregnant women with continuous prenatal care visits and gave birth at the Chengong Affiliated Hospital of Xiamen University from January to December in 2014 were selected, and followed up until late pregnancy. Based on the results of glucose tolerance test, 50 GDM patients with well-controlled glucose levels were se-

lected into the GDM group by random sampling method. Another 50 pregnant women with similar demographic features and normal glucose tolerance results were enrolled into the normal pregnancy group. Based on gestational age, the two groups were further divided into early pregnancy and late pregnancy groups. Serum leptin and umbilical blood leptin, sLR, adiponectin, resistin and other biochemical indexes were measured; homeostasis model of assessment for insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated; and neonatal anthropometry was also measured. Multiple *Logistic* regression method was used to analyze the risk factors of insulin resistance in early pregnancy. *Spearman* correlation analysis was applied in analyzing the correlation between serum leptin levels and sLR, adiponectin, resistin, biochemical indicators. **Results** In early pregnancy, compared with normal pregnancy group, serum leptin, fasting insulin (FINS), total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were increased ( $t=0.938-6.864$ , all  $P<0.05$ ), while the levels of sLR and adiponectin were decreased in GDM group ( $t=9.237, 2.216$ , all  $P<0.05$ ). No statistical significance was found in resistin, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and fasting glucose levels (all  $P>0.05$ ). In late pregnancy, compared with normal pregnancy group, the levels of serum leptin, resistin, fasting glucose, FINS, triglyceride, total cholesterol, LDL-C and HOMA-IR were increased ( $t=0.429-13.787$ , all  $P<0.05$ ), while the levels of sLR and adiponectin were decreased in GDM group ( $t=2.216, 5.623$ , all  $P<0.05$ ). There was no statistical difference in HDL-C level ( $P>0.05$ ). Compared with normal pregnancy group, the levels of umbilical blood leptin and resistin were increased ( $t=1.007, 11.857$ , all  $P<0.05$ ), while the levels of sLR and adiponectin were decreased in GDM group ( $t=1.007, 11.857$ , all  $P<0.05$ ). Multiple *Logistic* regression analysis showed that, in early pregnancy, leptin ( $OR=1.288$ , 95%  $CI: 1.137-4.370$ ), resistin ( $OR=1.223$ , 95%  $CI: 1.035-1.570$ ), total cholesterol ( $OR=1.216$ , 95%  $CI: 1.026-1.823$ ), triglyceride ( $OR=1.357$ , 95%  $CI: 1.008-3.572$ ) and LDL-C ( $OR=1.634$ , 95%  $CI: 1.251-3.764$ ) were independent risk factors for the occurrence of insulin resistance in GDM group. sLR ( $OR=0.714$ , 95%  $CI: 0.161-0.893$ ) and adiponectin ( $OR=0.352$ , 95%  $CI: 0.112-0.510$ ) were protective factors of GDM group in early pregnancy. For patients of late pregnancy in GDM group, the level of maternal blood leptin was negatively correlated with sLR and adiponectin ( $r=-0.16, -1.13$ , all  $P=0.000$ ), while positively correlated to resistin ( $r=0.269, P=0.019$ ). The level of umbilical blood leptin of GDM group showed negative correlation with sLR and adiponectin ( $r=-0.147, -1.250$ , all  $P=0.000$ ), positive correlation with resistin, body weight, Ponderal index ( $r=0.410, 0.673, 0.301$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** Leptin and sLR are correlated with insulin resistance in patients with GDM, but not with fetal growth and development.

**【Key words】** Leptin; Soluble leptin receptor; Gestational diabetes mellitus; Insulin resistance; Development

**Fund program:** Xiamen Science and Technology Planning Project of China (3502z20144040)

妊娠糖尿病 (GDM) 是指妊娠期间发生或初次发现的不同严重程度的糖耐量改变, 不包括妊娠前已存在的糖尿病, 其病因和发病机制目前尚未明确<sup>[1]</sup>。研究发现, 瘦素等脂肪细胞因子参与物质代谢, 调节机体能量消耗, 与 GDM 的发生密切相关。目前, 关于 GDM 患者孕早期血清脂肪细胞因子是否不同于正常妊娠者, 在国内、外仍较少研究。另外, 目前研究认为, 瘦素可能通过某些机制参与了胎儿生长、发育的过程。而血糖控制良好的 GDM 患者仍比正常妊娠者有较大概率分娩出巨大胎儿<sup>[2]</sup>。这说明除血糖以外, 胎儿的生长、发育还可能与瘦素等其他因素相关。本研究探讨孕早期瘦素及可溶性瘦素受体 (sLR) 水平与胰岛素抵抗的相关性, 以及

在血糖控制良好的 GDM 患者中, 瘦素与新生儿体质指标的关系, 以求找出孕早期预测妊娠期糖代谢异常的血清指标, 为防治 GDM 提供新思路, 为降低巨大胎儿的发生率提供理论依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 纳入 2014 年 1 月至 12 月在厦门大学附属成功医院产科门诊确定早孕、常规产检并分娩的初产妇共 673 名, 年龄 ( $28.0 \pm 7.2$ ) 岁。纳入标准: 单胎; 一级亲属无糖尿病病史; 无多囊卵巢综合征、糖尿病、慢性高血压等慢性疾病史; 无异常妊娠史; 无其他妊娠并发症及妊娠合并症。排除标准: 妊娠过程中发展成 GDM 以外的妊娠并发症; 转院或流产。

## 1.2 方法

1.2.1 分组 于孕24~28周行75 g口服葡萄糖耐量试验,测定空腹、1 h、2 h 静脉血糖值,其中1项大于或等于临界值诊断为GDM。根据试验结果,采用随机抽样的方法随机选取50例血糖控制良好的GDM患者纳入GDM组,根据一般资料(年龄、妊娠天数、孕前体重指数等)进行匹配,选取50名糖耐量试验结果阴性者纳入正常妊娠组(NGT组)。并根据妊娠周数分为孕早期和孕晚期亚组。

1.2.2 血糖控制良好的标准 经运动和(或)饮食控制后,空腹血糖 $\leq 5.3$  mmol/L,餐后2 h $\leq 6.7$  mmol/L。其中若监测7个时间点(三餐前、三餐后2 h、睡前)的指尖血糖有80%达到上述标准则为控制良好。

1.2.3 样本采集 所有研究对象均在孕早期(9~12周)进行相关项目检测[空腹血糖、空腹胰岛素(FINS)、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)],随诊至24~28周行口服葡萄糖耐量试验后分组,继续随诊至孕晚期(28~32周)进行上述相关项目检测。所有检查均过夜禁食8~10 h,次日晨采集肘前静脉血3 ml,立即注入洁净试管,待自然凝固后,常温离心10 min,转速3 000 r/min( $r=13.6$  cm),置 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法测定瘦素、sLR、脂联素、抵抗素水平,按说明书操作。用全自动生化分析仪测定空腹血糖、FINS、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、HDL-C。计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖 $\times$ FINS/22.5。

在胎儿娩出而胎盘尚未娩出前抽取脐动脉血5 ml,注入洁净分离管,待自然凝固后,常温离心10 min,转速3 000 r/min( $r=13.6$  cm),置 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰

箱保存待测。采用酶联免疫吸附法测定瘦素、sLR、脂联素、抵抗素水平,按说明书操作。

1.2.4 新生儿临床资料测量 所有新生儿出生后擦干胎脂、羊水,剪断脐带、擦净血渍后用电子称测量(精确到0.1 kg),然后用皮尺测身长、头围(精确到0.1 cm),计算Ponderal指数=出生体重(g)/身高(cm) $^3 \times 100$ ,用来判断新生儿的营养状况。

1.3 统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学处理。计量资料先进行正态性检验,正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计学描述,两组均数比较用独立样本 $t$ 检验,多组均数比较采用方差分析。采用Spearman相关性分析法分析瘦素与其他各项指标的相关性,采用多元Logistic回归分析孕期胰岛素抵抗的危险因素。 $P$ 值均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 GDM组与NGT组孕妇及新生儿临床资料比较 GDM组和NGT组孕妇平均年龄、平均妊娠天数及平均孕前体重指数比较,差异无统计学意义,具有可比性,见表1。

GDM组新生儿出生体重、Ponderal指数明显高于NGT组( $P$ 均 $< 0.05$ ),其余各项两组比较差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),见表2。

2.2 两组不同孕期母体血清及脐血实验室指标比较 与同期NGT组相比,GDM组孕早期血清瘦素、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、FINS、HOMA-IR明显升高( $t=5.732$ 、 $0.938$ 、 $6.864$ 、 $2.653$ 、 $6.143$ 、 $3.297$ , $P$ 均 $< 0.05$ ),sLR、脂联素显著降低( $t=9.237$ 、 $2.216$ , $P$ 均 $< 0.05$ ),抵抗素、HDL-C、空腹血糖差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。与同期NGT组相比,GDM组孕晚期血清瘦素、抵抗素、空腹血糖、FINS、

表1 GDM组与NGT组孕妇一般情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄	妊娠天数	孕前体重指数
GDM组	50	$28.0 \pm 3.2$	$38.86 \pm 1.37$	$21.4 \pm 1.3$
NGT组	50	$27.0 \pm 4.3$	$39.12 \pm 0.75$	$20.2 \pm 0.6$
$t$ 值		1.319	1.177	1.188
$P$ 值		0.190	0.242	0.239

注:GDM组:妊娠糖尿病组;NGT组:正常妊娠组

表2 GDM组与NGT组新生儿比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别(男/女)	胎龄(周)	头围(cm)	体重(kg)	身长(cm)	PI( $\text{g}/\text{cm}^3 \times 100$ )
GDM组	50	26/24	$38.86 \pm 1.37$	$34.65 \pm 1.04$	$3.89 \pm 0.39^a$	$51.03 \pm 0.96$	$3.15 \pm 0.42^a$
NGT组	50	27/23	$39.12 \pm 0.75$	$34.23 \pm 1.13$	$3.39 \pm 0.42$	$50.70 \pm 1.24$	$2.85 \pm 0.55$
$t$ 值		0.130	1.850	1.420	2.070	1.690	2.560
$P$ 值		0.917	0.315	0.393	0.029	0.345	0.032

注:GDM组:妊娠糖尿病组;NGT组:正常妊娠组;PI:Ponderal指数;与NGT组相比, $^a P < 0.05$

甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、HOMA-IR 明显升高 ( $t=5.434, 13.787, 9.663, 2.434, 5.976, 0.429, 7.375, 10.628, P$  均  $<0.05$ ), sLR、脂联素显著降低 ( $t=2.216, 5.623, P$  均  $<0.05$ ), HDL-C 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与 NGT 组相比, GDM 组脐血瘦素、抵抗素明显升高 ( $t=1.007, 11.857, P$  均  $<0.05$ ), sLR、脂联素显著降低 ( $t=0.201, 4.558, P$  均  $<0.05$ )。

随着孕龄增加, GDM 组孕期母体血清瘦素、抵抗素、甘油三酯、LDL-C、空腹血糖、FINS、HOMA-IR 水平呈上升趋势 ( $F=3.529, 0.447, t=2.638, 9.612, 3.698, 5.783, 14.235, P$  均  $<0.05$ ), 脂联素水平呈下降趋势 ( $F=6.738, P<0.05$ ); NGT 组孕期母体血清瘦素、sLR、抵抗素、LDL-C 水平呈上升趋势 ( $F=5.359, 12.781, 1.284, t=0.426, P$  均  $<0.05$ ), 脂联素水平呈下降趋势 ( $F=7.916, P<0.05$ )。见表 3、4。

**2.3 多元 Logistic 回归分析** 多元回归分析显示, 以 HOMA-IR 为因变量, 以瘦素、sLR、脂联素、抵抗

素、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C 为自变量, 校正影响因素, 结果显示, 瘦素、抵抗素、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C 是 GDM 组孕早期发生胰岛素抵抗的独立危险因素, sLR、脂联素是 GDM 组孕早期发生胰岛素抵抗的保护性因素, 见表 5。

**2.4 GDM 组孕晚期母体血及脐血瘦素与新生儿生长发育指标及 sLR、脂联素、抵抗素的相关性分析**

Spearman 相关性分析结果显示, GDM 组孕晚期母体血清瘦素含量与 sLR、脂联素均呈负相关 ( $r=-0.16, -1.13, P$  均  $=0.000$ ), 与抵抗素呈正相关 ( $r=0.269, P=0.019$ ), 与头围、体重、身长、Ponderal 指数无显著相关性 ( $r=0.176, 0.485, 0.115, 0.578, P$  均  $>0.05$ )。

Spearman 相关性分析显示 GDM 组脐血瘦素含量与 sLR、脂联素均呈负相关 ( $r=-0.147, -1.250, P$  均  $=0.000$ ), 与抵抗素、体重、Ponderal 指数均呈正相关 ( $r=0.410, 0.673, 0.301, P$  均  $<0.05$ ), 与头围、身长无关 ( $r=0.182, 0.108, P$  均  $>0.05$ )。

表 3 GDM 组与 NGT 组不同孕期血清及脐血脂肪细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	孕期	瘦素 ( $\mu\text{g/L}$ )	sLR ( $\mu\text{g/L}$ )	脂联素 ( $\text{mg/L}$ )	抵抗素 ( $\mu\text{g/L}$ )
GDM 组	50	孕早期	$29.88 \pm 5.01^{ab}$	$4.29 \pm 2.51^a$	$8.24 \pm 2.37^{ab}$	$10.35 \pm 2.49^b$
		孕晚期	$33.58 \pm 2.27^a$	$4.64 \pm 2.04^a$	$6.53 \pm 1.38^a$	$13.42 \pm 2.05^a$
		脐血	$22.75 \pm 2.58^a$	$4.75 \pm 3.58^a$	$5.74 \pm 3.58^a$	$18.28 \pm 1.38^a$
NGT 组	50	孕早期	$11.67 \pm 4.72^b$	$6.89 \pm 3.32^b$	$13.20 \pm 1.94^b$	$9.97 \pm 2.45^b$
		孕晚期	$14.80 \pm 2.03$	$8.67 \pm 14.02$	$12.80 \pm 1.81$	$11.25 \pm 1.53$
		脐血	$8.57 \pm 1.76$	$10.23 \pm 4.18$	$10.27 \pm 4.23$	$16.59 \pm 1.87$

注: GDM 组: 妊娠糖尿病组; NGT 组: 正常妊娠组; sLR: 可溶性瘦素受体; 与同期 NGT 组相比,  $^aP<0.05$ ; 与孕晚期相比,  $^bP<0.05$

表 4 GDM 组与 NGT 组不同孕期血清实验室指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	孕期	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	FINS (mIU/L)	HOMA-IR
GDM 组	50	孕早期	$3.52 \pm 0.35$	$1.57 \pm 0.41^b$	$2.49 \pm 0.51^b$	$1.14 \pm 0.27$	$5.23 \pm 0.35^b$	$9.58 \pm 4.66^{ab}$	$2.25 \pm 1.78^{ab}$
		孕晚期	$4.31 \pm 0.76^a$	$1.83 \pm 0.64^a$	$3.15 \pm 0.84^a$	$1.25 \pm 0.71$	$6.15 \pm 0.63^a$	$10.32 \pm 5.71^a$	$2.47 \pm 1.35^a$
NGT 组	50	孕早期	$3.36 \pm 0.45$	$1.54 \pm 0.38$	$2.38 \pm 0.63^b$	$1.13 \pm 0.58$	$4.07 \pm 0.58$	$7.96 \pm 3.26$	$1.32 \pm 1.27$
		孕晚期	$3.43 \pm 0.62$	$1.62 \pm 0.46$	$2.57 \pm 0.79$	$1.37 \pm 0.64$	$4.22 \pm 1.35$	$7.51 \pm 4.85$	$1.65 \pm 1.42$

注: GDM 组: 妊娠糖尿病组; NGT 组: 正常妊娠组; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; FINS: 空腹胰岛素; HOMA-IR: 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数; 与同期 NGT 组相比,  $^aP<0.05$ ; 与孕晚期相比,  $^bP<0.05$

表 5 孕早期 GDM 组胰岛素抵抗危险因素的多元 Logistic 回归分析

指标	$\beta$ 值	$S_e$ 值	Wald 值	$P$ 值	OR 值	95% CI
瘦素	0.247	0.136	3.594	0.019	1.288	1.137 ~ 4.375
sLR	-0.369	0.197	3.527	0.041	0.714	0.161 ~ 0.893
脂联素	-0.427	0.212	4.276	0.036	0.352	0.112 ~ 0.517
抵抗素	0.285	0.163	3.328	0.028	1.223	1.035 ~ 1.576
总胆固醇	0.196	0.082	6.223	0.047	1.216	1.026 ~ 1.823
甘油三酯	0.297	0.178	3.271	0.025	1.357	1.008 ~ 3.572
LDL-C	0.493	0.213	6.204	0.017	1.634	1.251 ~ 3.764
HDL-C	-0.378	0.225	3.518	0.052	0.713	0.418 ~ 1.088

注: GDM: 妊娠糖尿病; sLR: 可溶性瘦素受体; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇

### 3 讨论

正常生理状态下,胰岛素与瘦素间存在双向调节作用,即胰岛素可通过刺激脂肪组织积累并分泌瘦素,而瘦素又通过激活胰岛  $\beta$  细胞上 ATP 依赖性钾离子通道使胰岛  $\beta$  细胞超级化,抑制胰岛素分泌,即“脂肪-胰岛素内分泌轴”<sup>[3-4]</sup>。正常妊娠女性体内存在生理性的胰岛素抵抗,且随着孕周的增加逐渐加重。而 GDM 患者体内存在更为严重的胰岛素抵抗。本研究显示,GDM 组血清瘦素水平显著高于 NGT 组,sLR 水平显著低于 NGT 组,且瘦素与 sLR 存在负相关。考虑在 GDM 的病理状态下,“脂肪-胰岛素内分泌轴”失调,高胰岛素血症进一步刺激瘦素分泌增加,导致高瘦素血症。

研究显示,除外其他影响因素,孕早期高瘦素水平( $\geq 31.0 \mu\text{g/L}$ )者发生 GDM 的风险是低瘦素水平( $\leq 14.3 \mu\text{g/L}$ )者的 4.7 倍,且孕早期血清瘦素水平每上升  $10 \mu\text{g/L}$  发生 GDM 的机率增加 20%<sup>[7-8]</sup>。本研究显示,GDM 组在孕早期血糖出现异常之前,即出现瘦素水平异常升高,孕早期血清瘦素水平为( $29.88 \pm 5.01$ ) $\mu\text{g/L}$ 。多元 Logistic 回归分析显示,瘦素是孕早期发生胰岛素抵抗的独立危险因素,而 sLR 是保护性因素。

另外,本研究证实,GDM 组孕晚期血清瘦素水平与 sLR 水平呈负相关。推测 sLR 可能通过延长瘦素循环半衰期、降低其清除率、调节瘦素生物活性等方式,影响瘦素调节糖、脂代谢和维持能量消耗的生物功能<sup>[9-12]</sup>。另外,sLR 缺乏使瘦素结合率降低,转运至靶器官的瘦素减少,影响其能量消耗和控制体质量的作用,形成相对性瘦素抵抗<sup>[5]</sup>。同时,sLR 与瘦素间存在反馈调节机制,血清 sLR 减少可反馈性地促进瘦素合成,进一步加重高瘦素血症<sup>[6]</sup>。胰岛素与瘦素、sLR 间调节失衡,可能共同参与 GDM 的进程。

除瘦素外,仍有多种脂肪细胞因子参与 GDM 的进程。脂联素是脂肪特异性分泌的一种蛋白质,能减轻胰岛素抵抗,是调节胰岛素和糖代谢的关键因子。本研究表明,GDM 组血清脂联素水平明显低于 NGT 组,多元 Logistic 回归分析显示,脂联素是孕早期发生胰岛素抵抗的保护因素。Hedderston 等<sup>[13]</sup>最新研究证实,孕期低水平脂联素是胰岛素敏感性降低的标志之一,是 GDM 发病的高危因素,因此对其进行靶向治疗可能改善 GDM 母婴的不良结局。

抵抗素是另一种与胰岛素抵抗相关的脂肪组织相关蛋白,可作用于脂肪、肝脏、骨骼肌等胰岛素靶器官,通过影响胰岛素信号转导途径及代谢相关酶的转录,进而影响糖、脂代谢,参与调节能量消耗及脂肪分布<sup>[14-15]</sup>。在妊娠期,抵抗素主要是由胎盘组织分泌并表达,增加孕妇的胰岛素抵抗,降低其对胰岛素的敏感性,是导致 GDM 发生的重要细胞因子<sup>[16-17]</sup>。本研究结果显示,两组孕妇孕早期血清抵抗素水平差异无统计学意义,而 GDM 组孕晚期抵抗素水平明显高于 NGT 组,表明随妊娠进展,抵抗素水平有升高趋势,可能参与了孕期胰岛素抵抗的发生。本研究中 GDM 组脂肪细胞因子水平与 NGT 组差异有统计学意义,且瘦素水平与脂联素呈负相关、与抵抗素呈正相关,提示 GDM 患者存在脂肪因子分泌失衡,通过影响糖、脂代谢,共同促进 GDM 的发生和发展。

瘦素作为一种联系神经内分泌系统和脂肪组织、调节能量代谢的中介分子,对胎儿及新生儿围生期的生长发育均起重要作用。目前,母体血清瘦素水平与胎儿生长发育关系尚不完全明确,但多数研究认为,孕妇血清瘦素水平很大程度上取决于孕前体重指数及孕期母体自身脂肪含量,与胎盘重量及新生儿体重无明显相关性<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,GDM 母体血清瘦素水平与新生儿体重无明显相关性。考虑可能由于胎盘的屏障作用,胎盘-胎儿是独立于母体的能量代谢单位,胎儿的生长、发育不受母体瘦素的直接调控,故妊娠期母体血清瘦素水平不能反映胎儿生长发育状况<sup>[20]</sup>。近年来研究集中讨论脐血瘦素水平与胎儿生长发育的关系。Jaquet 等<sup>[20]</sup>研究发现,最早可在妊娠 18 周时的脐血中检测到瘦素,由于胎儿在 34 周前脂肪积累很少,不能通过食欲或动员脂肪来调节能量平衡,瘦素水平升高不明显;在 34 周后随胎龄增加,胎儿脂肪积累,脐血瘦素水平也显著升高,并在分娩前达高峰,证实了脐血瘦素水平与胎儿生长发育、胎盘重量及新生儿体重、身长、头围的相关性。本研究结果显示,脐血瘦素水平与新生儿的出生体质量呈正相关,与脐血 sLR 水平呈负相关,脐血瘦素及 sLR 水平影响胎儿生长发育情况。与 Ozdemir 等<sup>[21]</sup>的研究结果一致。目前认为,瘦素与胎儿体重之间存在负反馈调节机制。当胎儿体重较低时,瘦素产生减少,刺激下丘脑神经肽 Y 分泌,降低能量消耗,促进胎儿脂肪组织

积累,减少低体重儿的出生;反之,则下调下丘脑神经肽 Y 分泌,促进能量消耗,抑制胎儿生长发育,从而使胎儿体重控制在适宜的范围内。另外,sLR 作为瘦素的运输载体及浓度和生物活性的调节者,将胎盘合成的瘦素运输至母体及胎儿体内,维持妊娠期的能量代谢平衡,促进胎儿生长发育,其在调节新生儿体质量方面发挥重要作用<sup>[22]</sup>。

GDM 母体糖、脂代谢发生改变,导致瘦素、脂联素、抵抗素等脂肪细胞因子发生改变,且它们之间可能存在一定关联,共同参与 GDM 的进程。孕早期即出现瘦素及 sLR 水平的变化,对其进行检测操作简单,考虑其可作为预测 GDM 的指标。脐血瘦素与胎儿宫内生长发育关系密切。脐血瘦素及 sLR 水平可直接反映胎儿的体脂含量。GDM 患者的脐血瘦素及 sLR 水平能否预测疾病严重程度及新生儿远期结局,有待进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Galtier F. Definition, epidemiology, risk factors [J]. *Diabetes Metab*, 2010, 36 (6 Pt 2): 628-651. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2010. 11. 014.
- [2] 武海荣,杨慧霞,孙伟杰. 等. 妊娠期糖耐量减低并发巨大儿的相关研究 [J]. *中华围产医学杂志*, 2007, 10 (3): 151-154. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-9408. 2007. 03. 002.
- [3] Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (10): 4137-4143. DOI: 10. 1210/jc. 2006-0980.
- [4] 李素芬,孙蓉. 瘦素与妊娠期糖尿病 [J]. *西部医学*, 2012, 24 (10): 2028-2029. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2012. 10. 075.
- [5] 陆水英. 瘦素和网膜素在妇产科领域研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28 (3): 215-217. DOI: 10. 13507/j. issn. 1674-3474. 2014. 03. 004.
- [6] 张美,加秋萍. 妊娠糖尿病患者血清细胞因子水平与胰岛素抵抗的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2015, 12 (19): 2847-2849. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 19. 013.
- [7] Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, et al. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103 (3): 519-525. DOI: 10. 1097/01. AOG. 0000113621. 53602. 7a.
- [8] Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Rahmani M, et al. Relationship between leptin concentration and insulin resistance [J]. *Horm Metab Res*, 2007, 39 (12): 903-907. DOI: 10. 1055/s-2007-992812.
- [9] 甘蕾,李真,吴晓华,等. 孕激素对人绒毛滋养层细胞表达 ADAM10、Ob-R 及分泌 sLR、LEP 的影响 [J]. *局解手术学杂志*, 2015, 24 (3): 249-252. DOI: 10. 11659/jjssx. 03E015018.
- [10] 李真,辛静,吴晓华,等. C57BL/KsJdb/+ 小鼠作为妊娠期糖尿病模型的可行性 [J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17 (4): 267-271. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-9408. 2014. 04. 012.
- [11] 王亚男,李真,吴晓华,等. 血清可溶性瘦素受体浓度与妊娠期糖尿病的相关性研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39 (2): 125-128. DOI: 10. 11855/j. issn. 0577-7402. 2014. 02. 09.
- [12] 匡德凤,华绍芳,韩玉环. 妊娠期糖尿病患者内脏脂肪素表达的变化及其意义 [J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29 (5): 362-365. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6946. 2013. 05. 016.
- [13] Hedderson MM, Darbinian J, Havel PJ, et al. Low prepregnancy adiponectin concentrations are associated with a marked increase in risk for development of gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (12): 3930-3937. DOI: 10. 2337/dc13-0389.
- [14] Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13 (1): 18-23.
- [15] Hanley AJ, Williams K, Stern MP, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25 (7): 1177-1184.
- [16] Vrachnis N, Belitsos P, Sifakis S, et al. Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012: 549748. DOI: 10. 1155/2012/549748.
- [17] 李佳,陈必良. 胰岛素抵抗对妊娠期糖尿病影响的研究进展 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2009, 20 (6): 718-720. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5293. 2009. 06. 043.
- [18] 陈社安,李炜焯,吕婉娟,等. 中孕期妊娠糖尿病患者血脂水平分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36 (24): 3627-3628. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 24. 053.
- [19] Lappas M, Yee K, Permezel M, et al. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies [J]. *J Endocrinol*, 2005, 186 (3): 457-465. DOI: 10. 1677/joe. 1. 06227.
- [20] Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, et al. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (4): 1243-1246. DOI: 10. 1210/jcem. 83. 4. 4731.
- [21] Ozdemir U, Gulturk S, Aker A, et al. Correlation between birth weight, leptin, zinc and copper levels in maternal and cord blood [J]. *J Physiol Biochem*, 2007, 63 (2): 121-128.
- [22] Schulz S, Häckel C, Weise W. Hormonal regulation of neonatal weight: placental leptin and leptin receptors [J]. *BJOG*, 2000, 107 (12): 1486-1491.

(收稿日期:2017-04-22)