

· 综述 ·

细胞因子与妊娠糖尿病的关系

吴一鸣 杨震 秦利

【摘要】 妊娠糖尿病(GDM)的发病机制尚未明确,可能与胰岛素抵抗(IR)和胰岛 β 细胞功能受损有关。研究发现,胎球蛋白 A、脂肪酸结合蛋白 4、成纤维细胞生长因子 21 可能通过影响胰岛素信号通路,改变胰岛素敏感性;视黄醇结合蛋白 4 通过炎症反应机制导致 IR;Wnt 诱导分泌蛋白-1、分泌型卷曲相关蛋白 5 则作用于 Wnt 信号通路,参与调节炎症反应;鸢尾素可促进脂肪细胞燃烧;促代谢因子通过调节血脂代谢间接调节血糖。总之,细胞因子作用机制复杂,其分泌紊乱与 GDM 的发生、发展密切相关。

【关键词】 细胞因子;妊娠糖尿病;胰岛素抵抗

基金项目:国家自然科学基金(81370953);上海市卫生系统优秀人才培养计划(XYQ2013098)

Relationship between cytokines and gestational diabetes mellitus Wu Yiming, Yang Zhen, Qin Li. Department of Endocrinology, Xinhua Hospital Affiliated Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Qin Li, Email: qinli@medmail.com.cn

【Abstract】 The pathophysiology of gestational diabetes mellitus(GDM) remains incompletely understood, insulin resistance and islet β cells dysfunction may involved in the pathogenesis of GDM. Studies indicated that fetuin A, fibroblast growth factor 21 and fatty acid-binding protein 4 might influence insulin sensitivity by effecting insulin signal pathway. Inflammation may involve in the mechanisms for retinol-binding protein 4 induced insulin resistance. Wnt-induced secreted protein-1 and secreted frizzled-related protein-5 play a role in inflammation through regulating Wnt signal pathway. Meanwhile, irisin can promote the burning of fat cells. Betatrophin may adjust glucose metabolism indirectly by regulating lipids metabolism. In conclusion, the mechanisms of cytokines are complex, the disorder of secretion is closely related to the occurrence and development of GDM.

【Key words】 Cytokines; Gestational diabetes mellitus; Insulin resistance

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81370953); Excellent Talent Training Plan of Shanghai Health System(XYQ2013098)

妊娠糖尿病(GDM)是围产期常见的代谢并发症,严重威胁母婴健康。随着生活方式的改善,GDM 的患病率持续升高。目前 GDM 的发病机制尚未阐明,可能是多种因素共同作用的结果。脂肪组织、肝脏、骨骼肌除了是传统意义的储能、代谢和运动器官外,也是重要的内分泌器官,能分泌多种生物活性分子,称为脂肪因子、肝脏因子、肌肉因子。大量研究发现,这些细胞因子的分泌失调与 GDM 的发生、发展密切相关。因此,对于这些细胞因子的研究有助于更好的探究 GDM 的发病机制,为 GDM 的

预防和治疗提供新的方向。

1 胎球蛋白 A(FA)

FA 是由肝脏合成、分泌的多功能蛋白。Iyidir 等^[1]发现,GDM 孕妇血 FA 水平高于正常糖耐量(NGT)孕妇,FA 水平在产后显著下降。相关分析显示,FA 与 HbA1c、总胆固醇和甘油三酯呈正相关,多因素回归分析显示,HbA1c 是循环中 FA 水平的重要影响因素。然而,有些学者发现,血 FA 水平不受糖耐量及妊娠的影响,孕期血 FA 水平与胰岛素抵抗(IR)及代谢参数无相关性,造成这种结果的差异可能与研究设计及研究方法有关。研究证实,FA 可通过抑制胰岛素受体自身酪氨酸磷酸化,干扰胰岛素与其受体结合,从而导致 IR,推测 FA 可能通过抑制胰岛素信号转导促进 GDM 的 IR,引起机体糖、脂

代谢紊乱。

胎球蛋白 B (FB) 是新近发现的一种脂肪因子及肝脏因子。Kralisch 等^[2]研究显示, GDM 组血 FB 水平高于 NGT 组, 多因素分析表明 GDM 状态、IR、FA 均能独立、正向预测循环 FB 水平, 两组 FB 水平在产后显著下降, 推测孕期胎盘组织也分泌 FB。FB 参与 GDM 的机制未明, 有研究发现, 在脂肪肝及 2 型糖尿病患者中 FB 水平显著升高, 并通过减轻肝细胞及肌小管中胰岛素对糖异生的抑制作用, 引起糖耐量异常, 而沉默 FB 基因表达可提高机体糖耐量^[3]。

2 成纤维细胞生长因子 21 (FGF21)

FGF21 是由肝脏、脂肪、骨骼肌分泌的细胞因子, 是重要的代谢调控因子。Li 等^[4]发现, GDM 组循环及白细胞中 FGF21 水平均高于 NGT 组, 在产后 1 周, 两组循环及白细胞中 FGF21 水平均下降, 孕期血 FGF21 与瘦素、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 呈正相关, 多元线性回归分析示白细胞中 FGF21 水平与 GDM 呈正相关。Megia 等^[5]发现, GDM 孕妇血 FGF21 水平高于 NGT 组, 并与孕前体重指数呈正相关, 两组脐血 FGF21 水平无显著差异。Dekker Nitert 等^[6]研究显示, FGF21 在胎盘组织中也有表达, GDM 组胎盘 FGF21 蛋白及 mRNA 表达均高于 NGT 组。Sánchez-Infantes 等^[7]研究发现, GDM 孕妇血 FGF19 水平明显低于 NGT 组, 且 FGF19 水平与 IR 呈独立负相关, 与脂联素水平呈正相关, 表明 FGF19 可能是 IR 的保护性因子, 而 FGF21 水平则升高, 其与 IR、甘油三酯呈正相关, 与脂联素水平呈负相关, 提示升高的 FGF21 可能是 GDM 糖、脂代谢紊乱及 IR 的代偿性反应。

既往研究证明, FGF21 可通过激活细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 及蛋白激酶 B 通路, 提高胰岛 β 细胞的功能和存活率。另有研究发现, FGF21 主要通过刺激脂肪组织分泌胰岛素增敏因子脂联素提高胰岛素敏感性^[8]。动物实验表明, FGF21 可通过抑制内质网应激, 增加脂联素表达及修复胰岛素信号通路, 改善 IR^[9]。可见, FGF21 对代谢发挥积极调控作用, FGF21 在 GDM 中高表达, 可能是机体对 FGF21 敏感性降低, 即发生 FGF21 抵抗, 致使 FGF21 代偿性的升高。

3 视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)

RBP4 是一种促炎脂肪因子, 在肝脏中亦有分泌。研究发现, GDM 组血 RBP4、空腹血糖、空腹胰岛素 (FINS)、HbA1c、稳态模型评估-胰岛素抵抗指

数 (HOMA-IR)、甘油三酯水平均明显高于 NGT 组。一项荟萃分析显示, 升高的 RBP4 是 GDM 的独立危险因素, 而 RBP4 rs3758539 基因多态性与 GDM 发生风险无关联。Sun 等^[10]发现, 在西格列汀治疗 16 周后, GDM 组空腹血糖、FINS、HOMA-IR、稳态模型评估- β 细胞功能指数 (HOMA- β) 及 RBP4 水平较治疗前明显下降, 定量胰岛素敏感指数 (QUICKI) 显著升高, 而在对照组这些指标并没有明显变化, 表明西格列汀能明显提高 GDM 患者胰岛素敏感性, 促进糖代谢。相关分析显示, RBP4 与胰岛素敏感性呈显著负相关, 推测西格列汀可能通过降低血 RBP4 水平改善 GDM 患者的 IR。

上述研究表明, 升高的 RBP4 与 IR 有关, 其可能是诱发 GDM 的重要机制之一。大量证据表明, RBP4 可通过炎症反应机制诱导 IR。研究发现, RBP4 通过激活 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、ERK、p38、核因子- κ B 等多个通路激活巨噬细胞, 进而诱导 T 细胞活化及促炎因子的释放, 损伤胰岛素信号通路^[11]。另有体外实验发现, 游离的 RBP4 是胰岛素活性的抑制剂, 通过与膜受体 STRA6 结合, 放大 Janus 酪氨酸蛋白激酶 2/信号转导与转录激活子 5 信号级联反应, 抑制蛋白激酶 B1 的激活及葡萄糖转运蛋白 4 的转位, 从而抑制胰岛素信号通路, 诱导 IR^[12]。

4 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4)

FABP4 为脂肪酸结合蛋白家族成员, 主要由脂肪细胞分泌。Zhang 等^[13]研究发现, 妊娠中晚期 GDM 患者血 FABP4、瘦素、RBP4 水平明显高于 NGT 组, 而脂联素水平下降, FABP4 与肥胖、IR、瘦素抵抗等密切相关, 孕前体重指数及 GDM 状态是影响 FABP4 水平的独立因素, FABP4、瘦素、RBP4 是 GDM 发病的危险因素, 而脂联素是 GDM 的保护因子。Ning 等^[14]研究发现, GDM 组 FABP4 水平升高, 并与超重、IR 及肿瘤坏死因子 (TNF)- α 呈正相关, FABP4 诊断 GDM 的受试者工作特征曲线最佳临界值为 1.96 μ g/L, 特异性及敏感性分别为 86.96% 和 89.09%, 表明 FABP4 是 GDM 早期诊断的生物标志物。另有研究显示, GDM 孕妇血清、胎盘、蜕膜中 FABP4 水平均高于 NGT 组, 母血中升高的 FABP4 可能主要来源于胎盘组织及脂肪细胞, 并且升高的 FABP4 加重机体 IR, 参与 GDM 的发生、发展。既往研究表明, FABP4 通过调节脂肪酸代谢, 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路, 从而引起 IR。

5 Wnt 诱导分泌蛋白-1 (WISP1)

WISP1 属于连接组织生长因子 CCN 家族, 是一

种新型脂肪因子。Sahin Ersoy 等^[15]研究发现,GDM 组循环 WISP1 水平显著高于 NGT 组,其与体重指数、HOMA-IR、空腹血糖、FINS、甘油三酯呈正相关。研究证实,WISP1 是 Wnt 信号通路的下游靶基因,Wnt 信号通路与妊娠脂肪形成及炎症反应有关。GDM 是一种慢性低度炎症反应状态,推测 WISP1 可能通过 Wnt 信号通路参与 GDM 糖、脂代谢紊乱及 IR 的病理生理过程。

6 分泌型卷曲相关蛋白 5 (SFRP5)

SFRP5 属于 SFRP 家族,是一种抗炎脂肪因子。Oztas 等^[16]研究发现,孕早期 SFRP5 水平下降会增加孕妇将来患 GDM 的风险,血 SFRP5 < 12.72 $\mu\text{g/L}$ 可预测 GDM 发生,表明 SFRP5 是 GDM 发病的一个早期预测指标。基础研究表明,SFRP5 与 Wnt 信号通路中 Wnt 受体 Frizzled 蛋白高度同源,可竞争性结合 Wnt 蛋白,抑制 Wnt 信号通路,从而减轻脂肪组织慢性低度炎症反应,改善 IR,推测 SFRP5 可能通过上述机制发挥抗 GDM 作用。

7 促代谢因子 (betatrophin)

Betatrophin 又称 lipasin、血管生成素样蛋白 8 (ANGPTL8),是新近发现的由肝脏、脂肪组织分泌的蛋白。Erol 等^[17]研究发现,GDM 患者循环中 betatrophin 水平高于 NGT 组,并与 FINS、HOMA-IR 呈正相关,多元逐步回归分析显示,FINS、HOMA-IR 与血 betatrophin 水平独立相关。一项荟萃分析显示,GDM 孕妇血 betatrophin 水平明显高于 NGT 组,尤其在超重孕妇(体重指数 $\geq 28 \text{ kg/m}^2$)及妊娠晚期升高更明显。Xie 等^[18]研究发现,GDM 患者脐血 betatrophin 水平也升高,其与母体血糖、脐血胰岛素水平及 HOMA-IR 呈正相关,与胎盘线粒体水平呈负相关,提示脐血 betatrophin 可能是宫内高血糖及胎儿 IR 的潜在生物标志物。

Betatrophin 对 GDM 的作用可能通过调节血脂间接实现的。动物实验发现,betatrophin 可通过抑制脂蛋白脂肪酶活性,减少甘油三酯分解。此外,betatrophin 还可间接抑制脂蛋白脂肪酶活性,进而升高血浆甘油三酯水平,从而促进 IR 的发生^[19]。

8 鸢尾素 (irisin)

Irisin 是新近发现的骨骼肌运动产生的肌肉因子,脂肪组织、肝脏等亦能合成、分泌该因子。一项荟萃分析显示,GDM 患者血 irisin 水平低于 NGT 组。Erol 等^[20]研究发现,孕早期血 irisin < 540 $\mu\text{g/L}$ 发展为 GDM 的风险增加 3.6 倍,表明 irisin 是 GDM 发生的早期预测指标。Usluogullari 等^[21]研究发现,

GDM 组氧化应激指数、总氧化值、HOMA-IR 及胰岛素水平明显高于 NGT 组,而 irisin 水平和总抗氧化值下降,并且 irisin 与总氧化值呈正相关,表明 GDM 患者体内处于高氧化应激状态,而 irisin 可能是氧化应激的标志。

研究证实,运动能使过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α (PGC-1 α) 增加,从而促进 irisin 的分泌。Irisin 可通过活化 p38 丝裂原活化蛋白激酶及 ERK 使解耦联蛋白 1 表达增强,增加机体耗能产热,调节葡萄糖稳态^[22]。另有研究发现,irisin 通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶-PGC-1 α -irisin-betatrophin 轴促进胰岛 β 细胞再生,增加胰岛素分泌,从而改善 IR。可见 irisin 是一个代谢保护因子,可能通过上述机制发挥抗 GDM 作用。

综上所述,细胞因子在 GDM 糖、脂代谢紊乱及 IR 等多个病理生理过程中发挥重要作用,与 GDM 的发生、发展密切相关,但其具体调节机制尚不明确,需要进一步研究阐明,对细胞因子与 GDM 关系的进一步深入研究,将为有效预防和诊治 GDM 开辟新的途径。

参 考 文 献

- [1] Iyidir OT, Degertekin CK, Yilmaz BA, et al. Serum levels of fetuin A are increased in women with gestational diabetes mellitus [J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 291 (4): 933-937. DOI: 10.1007/s00404-014-3490-3.
- [2] Kralisch S, Hoffmann A, Lössner U, et al. Regulation of the novel adipokines/hepatokines fetuin A and fetuin B in gestational diabetes mellitus [J]. Metabolism, 2017, 68: 88-94. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.017.
- [3] Meex RC, Hoy AJ, Morris A, et al. Fetuin B is a secreted hepatocyte factor linking steatosis to impaired glucose metabolism [J]. Cell Metab, 2015, 22 (6): 1078-1089. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.09.023.
- [4] Li SM, Wang WF, Zhou LH, et al. Fibroblast growth factor 21 expressions in white blood cells and sera of patients with gestational diabetes mellitus during gestation and postpartum [J]. Endocrine, 2015, 48 (2): 519-527. DOI: 10.1007/s12020-014-0309-8.
- [5] Megia A, Gil-Lluis P, Naf S, et al. Cord blood FGF21 in gestational diabetes and its relationship with postnatal growth [J]. Acta Diabetol, 2015, 52 (4): 693-700. DOI: 10.1007/s00592-014-0705-9.
- [6] Dekker Nitert M, Barrett HL, Kubala MH, et al. Increased placental expression of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (4): E591-E598. DOI: 10.1210/jc.2013-2581.
- [7] Sánchez-Infantes D, Gallego-Escuredo JM, Díaz M, et al. Circulating FGF19 and FGF21 surge in early infancy from infra- to supra-adult concentrations [J]. Int J Obes (Lond), 2015, 39 (5): 742-746. DOI: 10.1038/ijo.2015.2.

- [8] Lin Z, Tian H, Lam KS, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice[J]. *Cell Metab*, 2013, 17 (5): 779-789. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2013. 04. 005.
- [9] Guo Q, Xu L, Liu J, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses suppression of adiponectin expression via inhibiting endoplasmic reticulum stress in adipose tissue of obese mice[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242 (4): 441-447. DOI: 10. 1177/1535370216677354.
- [10] Sun X, Zhang Z, Ning H, et al. Sitagliptin down-regulates retinol-binding protein 4 and reduces insulin resistance in gestational diabetes mellitus: a randomized and double-blind trial[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32 (3): 773-778. DOI: 10. 1007/s11011-017-9958-7.
- [11] Moraes-Vieira PM, Castoldi A, Aryal P, et al. Antigen presentation and T-cell activation are critical for RBP4-induced insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2016, 65 (5): 1317-1327. DOI: 10. 2337/db15-1696.
- [12] Chen Y, Lv P, Du M, et al. Increased retinol-free RBP4 contributes to insulin resistance in gestational diabetes mellitus[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 296 (1): 53-61. DOI: 10. 1007/s00404-017-4378-9.
- [13] Zhang Y, Zhang HH, Lu JH, et al. Changes in serum adipocyte fatty acid-binding protein in women with gestational diabetes mellitus and normal pregnant women during mid- and late pregnancy[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7 (5): 797-804. DOI: 10. 1111/jdi. 12484.
- [14] Ning H, Tao H, Weng Z, et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53 (6): 891-898. DOI: 10. 1007/s00592-016-0867-8.
- [15] Sahin Ersoy G, Altun Ensari T, Subas S, et al. WISPI is a novel adipokine linked to metabolic parameters in gestational diabetes mellitus[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30 (8): 942-946. DOI: 10. 1080/14767058. 2016. 1192118.
- [16] Oztas E, Ozler S, Ersoy E, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by first trimester serum secreted frizzled-related protein-5 levels[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29 (9): 1515-1519. DOI: 10. 3109/14767058. 2015. 1052399.
- [17] Erol O, Ellidağ HY, Aylk H, et al. Evaluation of circulating betatrophin levels in gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31 (8): 652-656. DOI: 10. 3109/09513590. 2015. 1056142.
- [18] Xie X, Gao H, Wu S, et al. Increased cord blood betatrophin levels in the offspring of mothers with gestational diabetes[J]. *PLoS One*, 2016, 11 (5): e0155646. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0155646.
- [19] Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (48): 19751-19756. DOI: 10. 1073/pnas. 121755 2109.
- [20] Erol O, Erkal N, Ellidağ HY, et al. Irisin as an early marker for predicting gestational diabetes mellitus: a prospective study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29 (22): 3590-3595. DOI: 10. 3109/14767058. 2016. 1142967.
- [21] Usluoğullari B, Usluoğullari CA, Balkan F, et al. Role of serum levels of irisin and oxidative stress markers in pregnant women with and without gestational diabetes[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33 (5): 405-407. DOI: 10. 1080/09513590. 2017. 1284789.
- [22] Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling[J]. *Diabetes*, 2014, 63 (2): 514-525. DOI: 10. 2337/db13-1106.

(收稿日期: 2017-04-23)

· 消息 ·

2018 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》，是由中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会主管，中华医学会、天津医科大学主办的国内、外公开发行的国家级医学学术期刊，是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、病例报告、争鸣园地、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章，本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表，以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外，如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例，也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号: CN 12-1383/R, ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页，双月刊，逢单月 20 日出版，每册定价 12 元，全年 6 期，共计 72 元。国外代号: W 86。国内邮发代号: 6-53，全国邮局均可订阅，也可直接向编辑部订阅。

地址: 300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话: 022-83336730 022-83336731

本刊编辑部