

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.032

孕早中期血清脂联素、抵抗素、铁蛋白水平及与妊娠期糖尿病的相关性分析*

王 博 曹引丽[△] 邱洪涛 贾 卉 刘嗣超

(陕西省妇幼保健院 陕西 西安 710032)

摘要 目的:研究孕早中期血清抵抗素、脂联素及铁蛋白水平与妊娠期糖尿病的相关性。**方法:**选取孕早期(11-13周)、孕中期(24-28周)诊断为 GDM 的孕妇 46 例作为试验组(GDM 组),及同期糖代谢正常的孕妇 46 例作为对照组(NGT 组),检测和比较两组孕早、中期血清脂联素、抵抗素、铁蛋白水平,计算各期胰岛素稳态模型抵抗指数(HOMA-IR),并对孕早中期血清抵抗素、脂联素及铁蛋白(SF)水平与 HOMA-IR 进行相关性分析。**结果:**与 NGT 组比较,GDM 组孕早、中期血清脂联素水平均显著降低,且孕早期血清脂联素水平与 HOMA-IR 呈负相关($r=-0.21, P<0.05$);孕早、中期血清 SF 水平均显著升高,且孕早期血清 SF 水平与 IR 呈正相关($r=0.238, P<0.05$);孕早期血清抵抗素水平无明显变化($P>0.05$),但孕中期血清抵抗素水平显著降低($P<0.05$)。多元线性回归分析结果显示孕早期血清铁蛋白水平对 HOMA-IR 的影响更显著,孕早期 SF 每升高 $1 \mu\text{g/L}$,HOMA-IR 提高 0.179。孕早期 SF 水平作为预测 GDM 发病的血清学阈值为 $\geq 23.2 \mu\text{g/L}$ 。**结论:**孕早期血清脂联素及 SF 水平变化均与 GDM 的发病相关,孕早期血清 SF 水平可能作为早期诊断和预防 GDM 的血清学指标。

关键词:脂联素;抵抗素;血清铁蛋白;妊娠期糖尿病;相关性分析

中图分类号:R714.256 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)07-1321-03

Correlative Analysis of the Serum Levels of Adiponectin, Resistin and Ferritin in Early and Median Pregnancy with Gestational Diabetes Mellitus*

WANG Bo, CAO Yin-Li[△], QIU Hong-tao, JIA Hui, LIU Si-chao

(Shaanxi maternity and children hospital, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum levels of adiponectin, resistin, and ferritin in the early and middle stage of pregnancy and insulin resistance of GDM. **Methods:** The serum levels of adiponectin, resistin and ferritin were obtained from the patients with GDM ($n=46$) and normal glycometabolism(NGT $n=46$) in the early(11-13weeks) and median(24-28weeks) stage of pregnancy. The correlation of serum levels of adiponectin, resistin and ferritin with HOMA-IR were analyzed. **Results:** Compared with the NGT group, the serum levels of adiponectin in the early and middle stage of pregnancy were significantly lower, the serum levels of adiponectin in the early stage of pregnancy had negative relationship with the HOMA-IR($r=-0.21, P<0.05$). The serum levels of ferritin in the early and middle stage of pregnancy were obviously higher, and the serum level of ferritin in early stage of pregnancy was positively correlated with the HOMA-IR ($r=0.238, P<0.05$). No significant difference was found in the serum level of resistin in early stage of pregnancy ($P>0.05$), but the serum level of resistin in middle stage of pregnancy was significantly higher ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed the serum level ferritin in early stage of pregnancy influenced the HOMA-IR more obviously, with the increase of serum level of ferritin in early stage of pregnancy by $1 \mu\text{g/L}$, HOMA-IR enhanced by 0.179. The threshold of serum level of ferritin in early stage of pregnancy was $\geq 23.2 \mu\text{g/L}$ in the prediction of GDM. **Conclusion:** The changes of serum levels of adiponectin, ferritin in early stage of pregnancy were both related to the incidence of GDM, the serum level of SF in early stage of pregnancy may be used as the serum marker for the early diagnosis and prevention of GDM.

Key words: Adiponectin; Resistin; Serum ferritin(SF); Gestational diabetes mellitus(GDM); Correlative analysis

Chinese Library Classification(CLC): R714.256 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1321-03

前言

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)系妊娠期首次发现的碳水化合物不耐受导致的高血糖症,其发生率随

孕期的延长为 3-6%^[1],可导致母体产后 2 型糖尿病的发生几率增加,新生儿生长受限、呼吸窘迫、红细胞增多症、低血糖、低血钙、低血镁及先天畸形的发病率也升高^[2]。GDM 血糖控制不理想可导致围产期不良结局的发生率增加,死亡率甚至可高达

* 基金项目:陕西省卫生厅科研基金项目(2010H12)

作者简介:王博(1979-),女,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:妊娠期糖尿病管理,电话:029-87218327, E-mail: sg78517@tom.com

[△] 通讯作者:曹引丽(1960-),女,主任医师,主要研究方向:妊娠期糖尿病管理,电话:029-87218327

(收稿日期:2014-07-27 接受日期:2014-08-25)

42.9%。因此,早期发现及控制 GDM 对于母婴都是是非常必要的^[3]。

研究表明 GDM 与炎症高度相关,而急性期炎症反应因子血清铁蛋白(serum ferritin,SF)与胰岛素抵抗、2 型糖尿病发生风险显著相关;此外,脂联素作为脂肪细胞产生并分泌进入血液循环的脂肪因子,其调节脂肪及糖类代谢的作用与 GDM 发展及转归的关系也是近年来研究的热点^[4,5]。本研究通过分别测定孕早、中期孕妇血清抵抗素、脂联素及血清铁蛋白的水平,探讨其与 GDM 的相关性,以期用于 GDM 的早期筛查及预后预测,并为其治疗提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 5 月 -2012 年 7 月在我院于孕早期(11-13 周)开始行产前检查的孕妇共 1928 例,排除标准为:失访、流产、合并一些慢性疾病如肺结核、心肝肾功能衰竭及急性炎症、孕期接受药物治疗有可能影响糖类代谢的病例,随访至孕中期(24-28 周)。GDM 的诊断标准参照《妇产科学》第七版^[6]。选择诊断为 GDM 的孕妇 46 例为试验组,同期糖代谢正常(NGT)孕妇 46 例为对照组。两组孕妇的年龄、孕前体重指数(BMI)、孕周比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

于孕早期(11-13 周)及孕中期(24-28 周)分别抽取两组孕妇的空腹静脉血,采用 ELISA 法检测孕妇的血清脂联素、抵抗素水平,试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。采用葡萄糖己糖激酶法测定孕妇空腹血糖水平,化学发光法(Beckmen 公司 ACCESS-2 免疫分析仪)测定血清铁蛋白和空腹胰岛素。于孕早期及中期分别测量孕妇的体重、身高,计算体重指数(BMI)= 体重(Kg)/ 身高(m)²,各期胰岛素稳态模型抵抗指数(HOMA-IR)= 空腹血糖(mmol/L)× 空腹胰岛素(mU/L)/22.5。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,计量资料的比较采用方差分析和 t 检验;变量间的相关性分析采用简单 Pearson 相关分析;早期血清铁蛋白及脂联素水平与 GDM 发病相关性采用多元线性回归分析;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析确定相关变量的诊断准确性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕早、中期血清脂联素、抵抗素、SF 水平的比较

与 NGT 组比较,GDM 组孕早、中期脂联素水平均显著降低($P < 0.05$);孕中期抵抗素水平显著降低($P < 0.05$),而孕早期与对照组比较无明显差异;孕早、中期血清铁蛋白水平均明显升高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组孕早、中期血清脂联素、抵抗素、SF 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of APN, resistin and ferritin between two groups in the early and middle pregnancy($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	APN (mg/l)	Resistin (ng/l)	SF (ug/l)	HOMA-IR
GDM group					
Early pregnancy	45	5.6 $\pm$ 0.3*	5.9 $\pm$ 0.7	27.0 $\pm$ 1.9*	5.4 $\pm$ 2.9
Median pregnancy	45	4.7 $\pm$ 0.2*	11.6 $\pm$ 0.5*	45.0 $\pm$ 13.7*	12.7 $\pm$ 6.7
NGT group					
Early pregnancy	45	8.5 $\pm$ 0.1	6.9 $\pm$ 0.2	14.2 $\pm$ 0.3	3.1 $\pm$ 0.1
Median pregnancy	45	7.8 $\pm$ 0.1	7.9 $\pm$ 0.2	20.7 $\pm$ 9.5	5.5 $\pm$ 2.6

注:* $P < 0.05$ 与 NGT 组比较。

Note: * $P < 0.05$ compared with NGT group.

2.2 GDM 组孕早期血清脂联素、SF 水平与 HOMA-IR 的相关性

Pearson 相关分析显示,GDM 组孕早期血清脂联素水平与 HOMA-IR 呈负相关($r = -0.21, P < 0.05$),而 SF 与 HOMA-IR 呈正相关($r = 0.238, P < 0.05$)。进一步行多元线性回归分析结果提示孕早期 SF 水平与 HOMA-IR 的关系更密切($\beta = 0.179, P < 0.05$),即孕早期 SF 每升高 1 $\mu\text{g/L}$,HOMA-IR 提高 0.179;而孕早期脂联素水平负性影响 HOMA-IR ($\beta = -0.13, P < 0.05$),可能为 GDM 发生的保护因素。

2.3 孕早期血清铁蛋白(SF)水平预测 GDM 的 ROC 曲线分析

因孕早期 SF 水平与 GDM 相关性最强,故以血清 SF 水平预测 GDM 的发病,其 ROC 曲线下面积为 0.928,CI 0.885-0.971。由该工作曲线得出血清 SF 预测 GDM 的阈值为 23.2 $\mu\text{g/L}$,灵敏度为 100%,特异度为 86.7%,Youden 指数为 0.867,阳性预测值为 86.2%,阴性预测值为 70.2%。当孕早期血清 SF $\geq 23.2 \mu\text{g/L}$ 时,GDM 的发生率显著增加,见图 1。

3 讨论

GDM 是最常见的产科并发症^[7],目前研究认为其发病机制主要与妊娠期发生胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞储备功能不足有关,超过一半的 GDM 患者存在胰岛素抵抗^[8]。

脂联素被认为是含量最丰富的脂肪组织特异性蛋白,在血糖的调节及脂质代谢中发挥重要作用^[9]。Hedderson^[10]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,且其与孕期胰岛素耐受性降低和胰岛素抵抗显著相关,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。本研究结果表明,GDM 组孕早期及孕中期脂联素水平均显著低于正常妊娠组,且与孕早期相比较,GDM 组孕中期的脂联素水平明显降低,且与 HOMA-IR 呈负相关。由此可见,脂联素在 GDM 患者的孕早期已显著降低,可能参与了 GDM 的发生、发展。

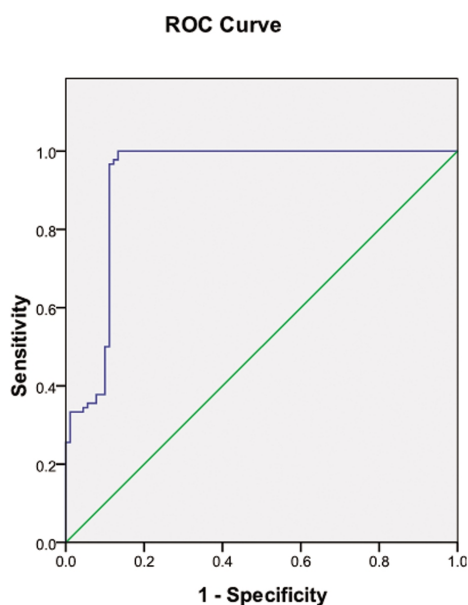


图1 孕早期血清铁蛋白(SF)水平预测 GDM 的 ROC 曲线分析

Fig.1 The ROC curve analysis of serum SF level in early pregnancy in the prediction of the onset of GDM

抵抗素是另一种与胰岛素抵抗相关的脂肪组织相关蛋白^[11]。有研究发现肥胖、糖尿病患者的脂肪组织中抵抗素水平较高。在妊娠期,抵抗素主要是由胎盘组织分泌并表达^[12],在脂肪组织的表达比较弱,且在妊娠期无明显变化。胎盘分泌的抵抗素可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 发生重要的细胞因子^[13]。本研究结果显示两组孕妇孕早期血清抵抗素水平无显著性差异,而 GDM 组孕中期抵抗素水平明显高于 NGT 组,这表明随妊娠进展,抵抗素水平有升高趋势,可能参与了孕中期的胰岛素抵抗的发生。

铁是人体必需的微量元素,人体内铁元素超过一定量就会造成危害,这种现象被称为铁超负荷。研究表明铁超负荷可产生胰岛 β 细胞毒性,导致细胞功能紊乱、糖代谢受损^[14]等一系列影响。国外已有数个流行病学研究结果证实作为体内铁储备标志物的循环血清铁蛋白水平与血糖、胰岛素水平及 GDM 的发病显著相关^[15],其机制可能与影响活性氧簇的产生,导致氧化应激、全身炎症反应及线粒体功能障碍,从而降低骨骼肌、脂肪组织对葡萄糖的利用有关^[16,17]。换言之,机体储存铁越多,发生糖耐量异常、2 型糖尿病或 GDM 的风险越高^[18]。Rajpathak^[19]等发现孕中晚期血清储备铁高的孕妇发生 GDM 的风险显著高于铁储备正常的孕妇,如孕妇同时伴有肥胖,则发生 GDM 的风险将是正常孕妇的 3.5 倍。

本研究发现 GDM 组 SF 水平显著高于 NGT 组,且与胰岛素抵抗呈正相关,表明 GDM 患者孕早期血清铁蛋白已明显升高,并可能参与了胰岛素抵抗,这与 Chen^[20]等研究结果相似。进一步对孕早期血清脂联素、SF 水平与 HOMA-IR 行多元线性回归分析,孕早期 SF 每升高 1 $\mu\text{g/l}$,HOMA-IR 提高 0.179,表明孕早期血清 SF 水平显著影响 HOMA-IR,对其胰岛素抵抗程度具有重要影响。

目前,临床上多采用孕 24~28 周口服葡萄糖耐量试验(OGTT)作为 GDM 的诊断标准,而有关孕早期 GDM 诊断的研究较少。本研究通过分析孕早、中期脂联素、抵抗素、血清铁蛋

白水平及与胰岛素抵抗的关系,证实以上因素均参与了孕期胰岛素抵抗的发生,且孕早期血清铁蛋白水平与 GDM 发病呈正相关,可能作为早期预测 GDM 发病的重要指标。本实验通过计算受试者工作曲线下面积发现孕早期血清 SF $\geq 23.2 \mu\text{g/l}$ 时,患 GDM 的几率显著增加,而这一指标是否能够成为预测孕早期 GDM 的阈值,对其进行孕早期检测并及时干预能否显著改善 GDM 的母婴结局,减少母儿并发症尚需要进一步的大样本、多中心的临床研究。

参考文献(References)

- [1] Magon N, Seshiah V. Gestational diabetes mellitus: Non-insulin management[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2011, 15(4):284-293
- [2] Opara PI, Jaja T, Onubogu UC. Morbidity and mortality amongst infants of diabetic mothers admitted into a special care baby unit in Port Harcourt[J]. Nigeria. Ital J Pediatr, 2010, 36(1):77
- [3] Priyanka Kalra, Chetan Prakash Kachhwaha, Hilda Victoria Singh. Prevalence of gestational diabetes mellitus and its outcome in western Rajasthan[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(4): 677-680
- [4] Ines Mrizak, Amel Arfa, Mariem Fekih, et al. Inflammation and impaired endothelium-dependant vasodilatation in non obese women with gestational diabetes mellitus: preliminary results [J]. Lipids Health Dis, 2013, 12: 93
- [5] 张凯,杨慧霞. 脂联素与妊娠期糖尿病相关性的研究进展[J]. 中华围产医学杂志. 2013, 16(6): 341-344
Zhang Kai, Yang Hui-xia. The research progression of the relativity between Adiponectin and GDM [J]. Chin J Perinat Med, 2013,16(6): 341-344
- [6] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 150-154
Yue Jie. Obstetrics and Gynecology[M]. 7th edition. Beijing: People's health publishing house, 2008:150-154
- [7] Ines Mrizak, Amel Arfa, Mariem Fekih, et al. Inflammation and impaired endothelium-dependant vasodilatation in non obese women with gestational diabetes mellitus: preliminary results [J]. Lipids Health Dis, 2013, 12: 93
- [8] Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, et al. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance[J]. Diabetes Care, 2004, 27(1):274-275
- [9] Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, et al. Adiponectin action from head to toe[J]. Endocrine, 2010, 37(1):11-32
- [10] 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
- [11] Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance [J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2002, 13 (1): 18-23
- [12] Nikolaos Vrachnis, Panagiotis Belitsos, Stavros Sifakis, et al. Role of Adipokines and Other Inflammatory Mediators in Gestational Diabetes Mellitus[J]. Int J Endocrinol, 2012, 549748
- [13] 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
Li Jia, Chen Bi-liang. The research progression of the effect on GDM by insulin resistance [J]. Chinese journal of womans and child health research, 2009, 20(6):718-720

- [7] 傅宇, 徐群. Focus 超声刀在乳腺癌改良根治术中的应用[J]. 江苏医药, 2013, 39(21): 2641-2642
- Fu Yu, Xu Qun. Focus ultrasonic knife used in the modified radical mastectomy [J]. Jiangsu Medical Journal, 2013, 39(21): 2641-2642
- [8] 陆敏, 王颖, 陈飞, 等. 超声刀联合亚甲蓝对乳腺癌术后并发腋窝淋巴漏及生活质量的影响 [J]. 海南医学院学报, 2013, 19(9): 1273-1275
- Lu Min, Wang Ying, Chen Fei, et al. Influence of combined use of ultrasonic scalpel and methylene blue in radical mastectomy on patients' life quality [J]. Journal of Hainan Medical College, 2013, 19(9): 1273-1275
- [9] 邵春兰. 超声刀与普通电刀乳腺癌手术效果比较及护理 [J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(6): 5-6
- Shao Chun-lan. Comparison in breast cancer surgery with ultrasonic scalpel and ordinary electric knife and their nursing [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2011, 15(6): 5-6
- [10] Hung SH, Chu D, Chen FM, et al. Evaluation of the harmonic scalpel in breast conserving and axillary staging surgery [J]. J Chin Med Assoc, 2012, 75(10): 519-523
- [11] 刘荫华, 刘倩, 徐玲. 乳腺癌外科治疗中值得关注的若干问题[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(1): 32-35
- Liu Yin-hua, Liu Qian, Xu Ling. Surgical treatment of breast cancer [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2011, 31(1): 32-35
- [12] 张钢龄, 张培礼, 朱敬军, 等. 背阔肌解剖变异在乳腺癌腋窝淋巴结清扫术中的临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 29(24): 2101-2103
- Zhang Gang-ling, Zhang Pei-li, Zhu Jing-jun, et al. Clinical Significance of Latissimus Dorsi Mutation in Axillary Lymph Node Dissection for Breast Carcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 29(24): 2101-2103
- [13] 赵建国, 袁媛, 邵永胜, 等. 超声刀在乳腺癌全乳切除和腋窝淋巴结解剖术中的应用[J]. 临床外科杂志, 2011, 19(7): 456-457
- Zhao Jian-guo, Yuan Yuan, Shao Yong-sheng, et al. Application of ultrasonically activated scalpel in total mastectomy and axillary lymph node dissection for breast cancer [J]. Journal of Clinical Surgery, 2011, 19(7): 456-457
- [14] 黄继东, 樊宏孝, 翟羽. 提高医学生临床实践能力的探索 [J]. 中华医学教育探索杂志, 2013, 12(5): 499-502
- Huang Ji-dong, Fan Hong-xiao, Zhai Yu. Exploration on enhancing medical students' clinical practice ability [J]. Researches in Medical Education, 2013, 12(5): 499-502
- [15] 李昂, 李嘉, 方育. 医学生实习中外科基本操作常犯错误及对策分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(25): 4964-4966
- Li Ang, Li Jia, Fang Yu, et al. The Common Mistakes and Counter-measure Analysis of Surgical Basic Practice in Medical Students [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(25): 4964-4966
- [16] 杨立川. 阶段性目标教学法在口腔外科临床实习中带教中的应用 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(17): 4637-4638
- Yang Li-chuan. Teaching method with phased goals in oral surgery education[J]. Modern Preventive Medicine, 2012, 39(17): 4637-4638
- [17] 郭刚, 马鑫, 符伟军, 等. 泌尿外科腹腔镜技术阶梯式教学模式的建立与应用[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(9): 994-996
- Guo Gang, Ma Xin, Fu Wei-jun, et al. Establishment of stepped teaching model of laparoscopic techniques and its application in urinary surgery [J]. Academic Journal of PLA Postgraduate Medical School, 2013, 34(9): 994-996
- [18] 吴帆, 孟红波, 宋振顺, 等. 肝胆外科腹腔镜技术的实习教学实践 [J]. 西北医学教育, 2013, 21(1): 181-183
- Wu Fan, Meng Hong-bo, Song Zhen-shun, et al. Practice on the Teaching by Application of Laparoscope for Interns of Hepatobiliary Surgery [J]. Northwest Medical Education, 2013, 21(1): 181-183

(上接第 1323 页)

- [14] Liu Q, Sun L, Tan Y, et al. Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications[J]. Curr Med Chem, 2009, 16(1):113-129
- [15] Rajpathak S, Ma J, Manson J, et al. Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women: a prospective cohort study [J]. Diabetes Care, 2006, 29(6): 1370-1376
- [16] Chunfang Qiu, Cuilin Zhang, Bizu Gelaye, et al. Gestational Diabetes Mellitus in Relation to Maternal Dietary Heme Iron and Nonheme Iron Intake[J]. Diabetes Care, 2011, 34(7): 1564-1569
- [17] Sudhir V Shah, Vivian A. Fonseca. Iron and Diabetes Revisited[J]. Diabetes Care, 2011, 34(7): 1676-1677
- [18] 杨坤, 廖有乔, 柯丽娜, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血清铁蛋白测定的临床意义[J]. 中华围产医学杂志, 2010, 13(2): 140-141
- Yang Kun, Liao You-qiao, Ke Li-na, et al. The clinical significance on the testing of serum ferritin in GDM[J]. Chin J Perinat Med, 2010, 13(2):140-141
- [19] RajpathakSN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, et al. The role of Iron in Type 2 Diabetes in humans[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1790(7): 671-681
- [20] Chen X, Scholl TO, Stein PT. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: the camden study[J]. Diabetes Care, 2006, 29(5):1077-1082