

· 临床研究 ·

妊娠期糖尿病患者血清胰高血糖素样肽-1 水平及意义

余海英¹, 朱素君², 梁珊瑚¹, 王芳¹, 李福平¹

1. 南方医科大学附属深圳市妇幼保健院内科, 广东 深圳 518028;

2. 南方医科大学附属深圳市妇幼保健院产科, 广东 深圳 518028

摘要: **目的** 观察妊娠期糖尿病患者血清胰高血糖素样肽 (GLP)-1 水平并探讨其临床意义。**方法** 对 2014 年 8 月至 2015 年 2 月产科门诊进行常规产检的孕中期妇女, 进行 75g 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 试验, 以区分妊娠期糖尿病 (GDM) 患者和妊娠期糖耐量正常 (NGT) 者, 再从两类孕妇中随机抽取各 30 例纳入 GDM 组、NGT 组作为研究对象。检测 OGTT 各时点 (0、1、2 h) 血清葡萄糖、胰岛素及 GLP-1 水平。**结果** 1hGLP-1 水平在 GDM 组明显低于 NGT 组 [(11.15 ± 4.84) pmol/L vs (13.96 ± 6.58) pmol/L, $P < 0.05$]; 1hGLP-1 分泌指数 GDM 组亦低于 NGT 组 (0.53 ± 0.42 vs 2.78 ± 4.46, $P < 0.01$), 差异均有统计学意义。妊娠期 GLP-1 水平与体重 ($\beta = -0.475, P < 0.01$) 及胰岛素抵抗指数 ($\beta = -0.258, P < 0.05$) 呈负相关。**结论** GDM 患者 GLP-1 水平下降, 餐后反应性下降更为明显, GLP-1 可能参与了 GDM 的发生。

关键词: 胰高血糖素样肽-1; 胰岛素; 分泌指数; 妊娠期糖尿病; 胰岛素抵抗

中图分类号: R 714.256 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)11-1455-03

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 的发病率呈逐年上升趋势, 大约影响 5% 的妊娠女性^[1], GDM 增加围产期母婴不良结局, 且母亲远期 2 型糖尿病 (T2DM) 的发病风险明显增加^[2]。然而迄今为止, GDM 的发病原因尚不清楚, 各种治疗方法均不能从根本上控制 GDM 的进展。胰高血糖素样肽 (GLP)-1 是由肠道 L 细胞分泌的一种重要的葡萄糖依赖性的促胰岛素分泌激素, GLP-1 的分泌缺陷和反应减退参与了 T2DM 的发生和发展^[3-4]。而关于 GDM 与 GLP-1 的相关研究较少, 本研究通过比较 GDM 组与妊娠期糖耐量正常组的 GLP-1 水平及分泌能力, 探讨 GLP-1 在 GDM 发病中的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 对 2014 年 8 月至 2015 年 2 月在我院产科门诊进行常规产检的孕妇 (孕 26 ~ 28 周), 行 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT), 参照美国糖尿病协会 (ADA) 2011 年 GDM 诊断标准, 根据 OGTT 结果, 将孕妇分为 GDM 患者和妊娠期糖耐量正常 (NGT) 者。从两类孕妇中随机抽取各 30 例纳入 GDM 组和 NGT 组作为研究对象。所有研究对象既往无糖尿病、高血压病史, 均未服用任何影响血糖代谢的药物; 均签署知情同意书, 且符合我院临床研究

伦理学规定。

1.2 研究方法 收集研究对象的年龄、孕周、身高、孕前体重和现在体重, 计算体质指数 (BMI), 行 75 g OGTT 试验, 抽取空腹及 OGTT 1、2 h 肘正中静脉血样, 分离血清, 由检验科检测空腹血糖 (FBG)、OGTT 1 h 血糖 (1hBG)、OGTT 2 h 血糖 (2hBG) 水平; 留取血清 -70℃ 保存, 用 ELISA 法检测胰岛素 (Ins) 及 GLP-1, 严格按照说明书操作, 试剂盒购于上海江莱生物科技有限公司。利用公式计算: 胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = FBG × FIns/22.5; 1hIns 分泌指数 $\Delta \text{Ins} / \Delta \text{BG} = (1\text{hIns} - \text{FIns}) / (1\text{hBG} - \text{FBG})$; 1hGLP-1 分泌指数 $\Delta \text{GLP-1} / \Delta \text{Glu} = (1\text{hGLP-1} - \text{FGLP-1}) / (1\text{hBG} - \text{FBG})$ 。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。对计量资料进行正态性和方差齐性检验, 符合正态性及方差齐性时, 或非正态分布及方差不齐时进行倒数转换为近似正态, 采用独立样本 t 检验; 多元线性回归分析 GLP-1 的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床基本指标的比较 两组年龄、孕前体重、BMI 比较无统计学差异 (P 均 > 0.05), 但孕期 BMI、体重及孕期增重值在 GDM 组明显高于 NGT 组 (P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 两组生化指标的比较 GDM 组血糖 (FBG、1hBG、2hBG) 水平明显高于 NGT 组 ($P < 0.05, P <$

表 1 两组临床基本指标比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	孕前 BMI	孕前体重(kg)	孕期 BMI	孕期体重(kg)	孕期增重值(kg)
GDM	30.33 ± 3.22	21.89 ± 2.03	56.13 ± 7.40	25.75 ± 1.83*	65.94 ± 6.87*	9.80 ± 3.05*
GNGT	29.70 ± 4.10	21.04 ± 2.37	53.98 ± 6.89	23.93 ± 2.30	61.37 ± 6.70	7.38 ± 2.04

注:与 GNGT 组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 两组生化指标比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)	1hBG (mmol/L)	2hBG (mmol/L)	FIns (μu/L)	1hIns (μu/L)	2hIns (μu/L)
GDM	4.98 ± 0.53*	11.17 ± 1.27**	9.11 ± 1.32**	30.63 ± 9.57	58.94 ± 16.35	42.31 ± 11.73
GNGT	4.50 ± 0.33	7.46 ± 1.18	6.41 ± 0.90	28.73 ± 10.02	64.34 ± 11.83	38.47 ± 8.75

组别	FGLP-1 (pmol/L)	1hGLP-1 (pmol/L)	2hGLP-1 (pmol/L)	HOMA-IR	1hIns 分泌指数	1hGLP-1 分泌指数
GDM	7.97 ± 3.50	11.15 ± 4.84*	9.58 ± 4.05	6.92 ± 2.73	4.68 ± 2.10**	0.53 ± 0.42**
GNGT	8.89 ± 3.90	13.96 ± 6.58	11.36 ± 4.68	5.72 ± 1.92	22.05 ± 33.25	2.78 ± 4.46

注:与 GNGT 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 3 GLP-1 的多元回归分析

变量	B	SE	β	t 值	P 值
孕期体重	-0.247	0.066	-0.475	-3.76	0.000
HOMA-IR	-0.396	0.193	-0.258	-2.04	0.045

0.01); 而胰岛素(1hIns、2hIns)水平两组无统计学差异(P 均 >0.05); HOMA-IR 稍高于 GNGT 组,但差异无统计学意义; GDM 组 1hGLP-1 水平低于 GNGT 组($P < 0.05$); 1hGLP-1 分泌指数及 1hIns 分泌指数 GDM 组明显低于 GNGT 组(P 均 <0.01)。见表 2。

2.3 GLP-1 的多元回归分析 逐步回归法分析 GLP-1 的相关因素,孕期体重和 HOMA-IR 进入方程, GLP-1 与孕期体重($\beta = -0.475, P < 0.01$)和 HOMA-IR($\beta = -0.258, P < 0.05$)呈负相关。见表 3。

3 讨论

GLP-1 是由肠道 L 细胞分泌的一种重要的葡萄糖依赖性的促胰岛素分泌激素,进餐后反应性分泌增加,进而促进胰岛素的分泌,影响血糖代谢, GLP-1 正常分泌与反应性对于维持正常的糖耐量是必须的^[5]。近些年有大量的研究表明, T2DM 患者的 GLP-1 分泌及餐后反应明显减低^[6],且在初发糖尿病患者和糖尿病前期即 FBG 受损和糖耐量异常患者体内均存在有不同程度的 GLP-1 分泌缺陷^[7-8]。

Shih 等^[9]认为 GDM 和糖耐量减低均是 T2DM 的前期, GDM 与 T2DM 有类似的代谢异常与发病基础^[10]。由本研究可以看出,在两组年龄、BMI 相同的情况下, GDM 者的孕期增重明显高于糖耐量正常妊娠者,孕期体重增重过多是发生 GDM 的风险因素; GDM 主要表现为 FBG 大致正常,餐后血糖升高,即糖耐受能力下降,类似于 T2DM 的前期糖耐量受损状态,故 GDM 可以看作糖耐量异常在妊娠期生理性胰岛素抵抗情况下的一种表现,故其在产后发生 T2DM 的风险较糖耐量正常孕妇明显增加。

GLP-1 分泌缺乏与 T2DM 的发生有关, Nauck 等^[11]报道 T2DM 患者的 GLP-1 分泌受损,输入外源性 GLP-1 能明显增加胰岛素分泌,而关于 GDM 与 GLP-1 的临床研究较少。Bonde 等^[12]研究发现在 GDM 患者妊娠晚期 GLP-1 分泌减少,餐后反应下降,产后随着血糖的改善可以得到恢复;而在正常糖耐量孕妇孕晚期与产后的 GLP-1 分泌及餐后反应无明显差异。Lencioni 等^[13]报道 GDM 患者 GLP-1 分泌及反应性下降,且在产后不能得到恢复, GLP-1 分泌不足可能参与了 GDM 的发生,并与远期 T2DM 的发生相关。Forbes 等^[14]对 GDM 患者产后 3 个月随访发现早期相 GLP-1 反应下降,可能与远期的 T2DM 有关。在我国也有研究报道认为 GDM 患者的 GLP-1 水平下降,该水平与 FPG 水平负相关,可能在 GDM 的发病机制中发挥一定的作用^[15]。本研究结果显示, GDM 患者的 GLP-1 基础水平轻度低于 GNGT 者,但 GDM 患者糖负荷后 GLP-1 反应性明显降低,与上述研究结果一致;且 GLP-1 的分泌与胰岛素的分泌反应一致,具有明显的正相关性,可以推测 GLP-1 参与葡萄糖依赖的促胰岛素分泌,在 GDM 患者,其反应的灵敏性明显降低,从而参与了妊娠期血糖的代谢,可能参与了 GDM 的发生。

参考文献

- [1] 魏玉梅,杨慧霞,高雪莲. 全国部分城市妊娠期糖尿病发病情况的调查及适宜诊断标准的探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(9): 647-650.
- [2] Buchanan TA, Catalano PM. The pathogenesis of GDM: implication for diabetes after pregnancy[J]. Diabetes, 1995, 3: 584-601.
- [3] Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes, 2001, 50(3): 609-613.

的 ESR、CRP 水平高于健康对照组;DD 升高 RA 组的 DAS28 评分值明显高于 DD 非升高 RA 组,以上研究结果均表明 RA 患者机体存在凝血纤溶系统亢进。本研究还发现 RA 患者血浆 DD 水平分别与 ESR、CRP、RF、CCP、DAS28 等炎症指标呈正相关,说明 DD 水平与 RA 疾病病情活动密切相关,可以作为病情活动监测指标。

综上所述,DD 升高并不必然预示血栓栓塞事件,RA 患者 DD 升高的原因主要为炎症反应所致凝血纤溶系统亢进,DD 可以作为 RA 病情活动的判断指标。RA 患者体内存在凝血纤溶系统亢进,研究 RA 患者体内这种异常的凝血纤溶系统对探讨 RA 的发病机制有重要意义。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中国风湿病学杂志,2010,14(4):265-270.
 - [2] 陆雯俊. 温阳散寒益气通络法治疗类风湿关节炎临床研究[J]. 中医学报,2014,29(10):1526-1527.
 - [3] 金伯泉. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:189.
 - [4] Jin T, Bokarewa M, Amu S, et al. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol,2009,27(3):491-494.
 - [5] Busso N, Hamilton JA. Extravascular coagulation and the plasminogen activator/plasmin system in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,2002,46(9):2268-2279.
 - [6] Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, et al. Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor, angiotensin-1, and angiotensin-2 in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol,2010,37(6):1121-1126.
 - [7] 尹纪伟,赵福涛. 间充质干细胞在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 医学综述,2011,17(5):644-646.
 - [8] 李玉林. 病理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:222.
 - [9] 史永博,郑世成. 李彦民. 仙龙颗粒对佐剂性关节炎大鼠的治疗作用及对血清白细胞介素 6 含量的影响[J]. 中医学报,2012,27(1):64-66.
 - [10] Zacharski LR, Brown FE, Memoli VA, et al. Pathway of coagulation activation in situ in rheumatoid synovial tissue[J]. Clin Immunol Immunopathol,1992,63(2):155-162.
 - [11] Ronday HK, Smits HH, Van Muijen GN, et al. Difference in expression of the plasminogen activation system in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Br J Rheumatol,2006,35(5):416-423.
 - [12] Weinberg JB, Phippen AM, Greenberg CS. Extravascular fibrin formation and dissolution in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,1991,34(8):996-1005.
 - [13] Fauci AS, Langford CA. Harrison's Rheumatology[M]. New York: McGraw-Hill Education Co,2009:75-76.
 - [14] So AK, Varisco PA, Kemkes-Matthes B, et al. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways[J]. J Thromb Haemost,2003,1(12):2510-2515.
- 收稿日期:2015-05-29 修回日期:2015-06-06 编辑:周永彬

(上接第 1456 页)

- [4] Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients[J]. J Clin Endocrinol Metab,2001,86(8):3717-3723.
 - [5] Habener JF. The incretin notion and its relevance to diabetes[J]. Endocrinol Metab Clin North Am,1993,22(4):775-794.
 - [6] Calanna S, Gulud II, Holst JJ, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus-systematic review and meta-analysis of clinical studies[J]. Diabetologia,2013,56(5):965-972.
 - [7] 熊静,莫朝晖,谢艳红,等. 初诊 2 型糖尿病患者肠促胰岛素和胰高血糖素水平的变化[J]. 中国全科医学,2010,12(35):3951-3953.
 - [8] Laasko M, Zilinskaite J, Hansen T, et al. Insulin sensitivity, insulin release and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the EUGENE2 study[J]. Diabetologia,2008,51(3):502-511.
 - [9] Shih DQ, Heimesaat M, Kuwajima S, et al. Profound defects in pancreatic β -cell function in mice with combined heterozygous mutations in Pdx-1, Hnf-1 α , and Hnf-3 β [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2002,99(6):3818-3823.
 - [10] Gray P, Domhorst A. Gestational diabetes. A window in the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. S Afr Med J,1997,87(2):201-205.
 - [11] Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivation in the treatment of diabetes[J]. Regul Pept,2005,128(2):135-148.
 - [12] Bonde L, Vilsbøll T, Nielsen T, et al. Reduced postprandial GLP-1 responses in women with gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab,2013,15(8):713-720.
 - [13] Lencioni C, Resi V, Romero F, et al. Glucagon-like peptide-1 secretion in women with gestational diabetes mellitus during and after pregnancy[J]. J Endocrinol Invest,2011,34(9):e287-e290.
 - [14] Forbes S, Moonan M, Robinson S, et al. Impaired circulating glucagon-like peptide-1 response to oral glucose in women with previous gestational diabetes[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2005,62(1):51-55.
 - [15] 杨玲竹,李秀芬,张梦真. 妊娠期糖尿病患者血清中胰高血糖素样肽-1 及二肽基肽酶-IV 的浓度检测及临床意义[J]. 中国妇幼保健,2011,26(8):1219-1221.
- 收稿日期:2015-05-30 修回日期:2015-06-15 编辑:周永彬