

• 论 著 •

血清超敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平检测在妊娠糖尿病患者中的临床意义

王 慧, 罗 炜, 廖伟娇, 刘汉欣, 向 波, 范婷婷

(广州医学院附属第一医院 510120)

摘要:目的 探讨妊娠糖尿病(GDM)患者血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的变化以及与胰岛素抵抗(IR)之间的关系。方法 检测 35 例正常糖耐量孕妇(NGT)组、32 例妊娠期糖耐量受损孕妇(IGGT)组及 32 例妊娠糖尿病患者(GDM)组血清 hs-CRP、TNF- α 水平,并用稳态模型分析法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果 GDM 组 hs-CRP、TNF- α 、HOMA-IR 均高于 IGGT 组和 NGT 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,hs-CRP、TNF- α 与 HOMA-IR 呈显著相关性($r = 0.282, P < 0.01; r = 0.461, P < 0.01$)。结论 血清 hs-CRP、TNF- α 升高与 GDM 患者胰岛素抵抗关系密切,是 GDM 发生、发展的重要影响因素。

关键词: C 反应蛋白质; 肿瘤坏死因子 α ; 糖尿病,妊娠

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.07.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)07-0753-02

Clinical significance of determination of changes of serum high sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor alpha levels in patients with gestational diabetes mellitus

Wang Hui, Luo Wei, Liao Weijiao, Liu Hanxin, Xiang Bo, Fan Tingting

(The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, 510120)

Abstract: Objective To investigate the association of serum concentration of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) with insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** The levels of hs-CRP and TNF- α from 35 pregnant women with normal glucose tolerance (NGT group), 32 pregnant women with impaired glucose gestational tolerance (IGGT group) and 32 pregnant with gestational diabetes mellitus (GDM group) were detected. Homeostasis model assessment was used to evaluate indexes of insulin resistance. **Results** hs-CRP, TNF- α and HOMA-IR in the GDM group were significantly higher than those in the IGGT and NGT group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that hs-CRP and TNF- α were positively correlated with HOMA-IR ($r = 0.282, P < 0.01; r = 0.461, P < 0.01$). **Conclusion** The levels of hs-CRP and TNF- α increase in women with GDM, which are closely related to insulin resistance and are the important factors in the pathogenesis of GDM.

Key words: C-reactive protein; tumor necrosis factor-alpha; diabetes, gestational

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠女性较常见的围产期并发症,在妊娠女性中的发病率约为 0.15%~12.3%^[1],其特点是在妊娠期间存在胰岛 β 细胞代谢功能障碍以及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)作用。GDM 类似 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的早期阶段,被认为是孕妇将来可能发展为糖尿病患者的一种预测因素,妊娠糖尿病女性在 5~16 年间可能发生 2 型糖尿病的风险概率为 17%~63%^[2]。目前有研究认为炎症在 T2DM 的发生、发展过程中具有重要意义,其中超敏 C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是密切相关的炎症标志物^[3-4]。鉴于 GDM 与 T2DM 发病机制的相似性,本研究将通过通过对不同糖耐量水平妊娠女性进行血清 hs-CRP、TNF- α 的检测,进而初步探讨其在 GDM 发生、发展中的作用,以及对 GDM 患者 IR 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集到该院妇产科门诊进行孕期健康检查的孕妇共 99 例,既往无糖尿病和糖耐量异常病史,未接受胰岛素治疗,既往无心、肝、肺、肾等重要脏器疾患,近期无妇科疾病、泌尿系统感染、呼吸道感染及全身性严重自身免疫性疾病。经口服糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)后进行分组,所有分组符合 WHO 诊断标准:2 h 血糖小于 7.8 mmol/L 为正常,7.8 mmol/L 小于或等于 2 h 血糖小于 11.1 mmol/L 为糖耐量受损,2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L 为糖尿病。

健康孕妇组:共 35 例,年龄(28.7 ± 5.2)岁,孕周(24.7 ± 5.0)周,OGTT 试验证实糖耐量正常,为正常糖耐量组(normal glucose tolerance, NGT)。研究组:按照 OGTT 试验结果分成 2 个组,妊娠期糖耐量受损组(impaired glucose gestational tolerance, IGGT)32 例,年龄(29.2 ± 4.8)岁,孕周(25.3 ± 4.2)周;妊娠糖尿病组(GDM)32 例,年龄(29.4 ± 5.0)岁,孕周(24.8 ± 4.6)周。

1.2 方法 所有研究对象均抽取空腹静脉血 5 mL,离心分离血清,保存于 -20°C 冰箱待测。用贝克曼 LX20 生化分析仪检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、hs-CRP。用罗氏 E170 电化学发光免疫分析仪检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)。血清 TNF- α 的检测采用链霉亲和素生物素-酶联免疫吸附试验(ABC-ELISA),试剂盒为美国 R&D 公司出品。采用稳态模型法(homeostasis model assessment, HOMA)计算胰岛素抵抗(IR)指数,即 $IR = (FPG \times FINS) / 22.5$,数值越大,胰岛素抵抗越严重。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 11.0 软件进行统计分析,统计描述以 $\bar{x} \pm s$ 表示。非正态分布者取自然对数转换后再进行统计分析。多组间资料比较采用方差分析检验,组间比较采用 LSD 法;相关分析采用 Pearson 分析法。统计分析取检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象各指标的比较 3 组研究对象的年龄、孕

周、FBG、FINS、HOMA-IR、hs-CRP、TNF- α 的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组研究对象的临床和实验室指标结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	年龄(岁)	孕周(周)	FBG(mmol/L)	FINS(μ U/mL)	HOMA-IR	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (pg/mL)
GDM 组	32	29.4 \pm 5.0	24.8 \pm 4.6	6.42 \pm 1.34* $\Delta\Delta$	15.50 \pm 5.37** Δ	4.33 \pm 2.13* Δ	5.08 \pm 1.82* $\Delta\Delta$	139.67 \pm 40.25* $\Delta\Delta$
IGGT 组	32	29.2 \pm 4.8	25.3 \pm 4.2	5.51 \pm 0.39*	10.26 \pm 1.67	2.36 \pm 1.07*	3.01 \pm 1.31*	72.30 \pm 23.18*
NGT 组	35	28.7 \pm 5.2	24.7 \pm 5.0	4.53 \pm 0.42	8.62 \pm 3.05	1.72 \pm 0.78	1.73 \pm 0.68	23.12 \pm 10.85

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, GDM 组、IGT 组与 NGT 组比较; Δ : $P < 0.05$, $\Delta\Delta$: $P < 0.01$, GDM 与 IGGT 组比较。

2.2 相关性分析 Pearson 相关分析显示 HOMA-IR 与 FBG、FINS、hs-CRP、TNF- α 显著相关, 相关系数分别为 0.575、0.888、0.282、0.461 ($P < 0.01$); hs-CRP 水平与 HOMA-IR、FBG、FINS、TNF- α 显著相关, 相关系数分别为 0.282、0.335、0.301、0.596 ($P < 0.01$); TNF- α 水平与 HOMA-IR、FBG、FINS、hs-CRP 显著相关, 相关系数分别为 0.461、0.344、0.392、0.596 ($P < 0.01$)。

3 讨论

目前国内外许多研究认为 GDM 的发病与 IR 密切相关^[5]。妊娠期一方面胰腺功能亢进, 胰岛素分泌增加, 以对抗孕期体内的抗胰岛素作用, 另一方面胎儿所需的能量全部来自母血葡萄糖, 因此正常妊娠时空腹血糖较非妊娠期为低。随着妊娠的进展, 胎盘产生的拮抗胰岛素的激素逐渐增加, 导致周围组织对胰岛素反应的敏感性降低, 而抗胰岛素作用逐渐增强, 为了维持正常的糖代谢状态, 胰岛素的分泌量日渐增加, 对于分泌胰岛素受限的孕妇而言, 孕晚期因不能维持这一生理代偿变化而导致血糖升高, 出现 GDM。

妊娠期 TNF- α 主要由胎盘产生, 随孕周的增长, 胎盘逐渐成熟, 分泌的 TNF- α 含量也逐渐增加。此外, Nishimura 等^[6]研究发现妊娠期间脂肪细胞增加, 可产生过量 TNF- α 。TNF- α 与细胞表面的受体结合后可以干扰胰岛素受体信号转导, 降低胰岛素受体的数目及胰岛素的亲和力, 导致胰岛素敏感性下降, 从而导致 IR; 同时可抑制脂肪细胞摄取葡萄糖, 使血糖、血脂代谢异常。当 TNF- α 的水平异常升高时, 会进一步加重上述病理变化而导致 GDM, 因此 TNF- α 可能是 GDM 的重要因素。本研究结果显示 GDM 组 TNF- α 含量明显高于 IGGT 组及 NGT 组, 且 TNF- α 含量与糖耐量受损程度相关, 糖耐量受损越严重 TNF- α 含量也越高; 相关性分析也显示 TNF- α 水平与 HOMA-IR、FBG、FINS、hs-CRP 呈显著相关性 ($P < 0.01$), 表明 GDM 患者在胰岛素分泌失调、糖代谢紊乱的条件下, 胎盘和脂肪组织作为 TNF- α 的重要来源, 对循环中高浓度葡萄糖刺激的反应增强, 从而导致血清 TNF- α 水平升高; 高水平 TNF- α 可能减弱胰岛素信号而导致妊娠期间 IR, 并通过一系列炎症过程导致胰岛素 β 细胞受损, 血糖升高, 进一步加重了糖尿病的发生。因此, TNF- α 异常升高和 GDM 之间的关系可能互为因果关系, GDM 患者糖代谢异常导致循环中的血清 TNF- α 水平升高, 高水平的 TNF- α 又进一步恶化了糖代谢紊乱的状态, 从而使 IR 程度进一步加深。

CRP 是近年来研究较多的与代谢类疾病相关的炎症因子, 是一种反映机体非特异性炎症的指标。Megia 等^[7]认为慢性炎症可能是 IR 的启动因子, 胰岛素对于肝脏急性时相蛋白的合成具有不同作用, 可促进清蛋白的合成而抑制纤维蛋白原和 CRP 的合成, 而 IR、胰岛素敏感性降低则会抑制胰岛素的生理作用, 导致 CRP 的合成增强; 另一方面免疫系统激活产生

的各种炎症因子能通过干扰胰岛素信号转导诱导 IR 的发生, 进一步引起脂质代谢紊乱, 血糖升高, 从而促进 GDM 的发生与发展。本研究结果显示, 由 NGT 组至 GDM 组, hs-CRP 含量逐渐上升, GDM 组 hs-CRP 含量明显高于 IGGT 组与 NGT 组; 同时发现 hs-CRP 水平与 HOMA-IR 显著相关, 即 IR 越严重, hs-CRP 水平越高。说明 GDM 患者的 IR 与 hs-CRP 所反映的炎症反应程度密切相关, 高水平的 hs-CRP 是 GDM 的高危因素, 可作为 GDM 发生的预测因子。

本研究结果显示 GDM 患者的 FBG 和 FINS 水平较 IGGT 及 NGT 孕妇明显升高 ($P < 0.05$); 反映胰岛素抵抗程度的 HOMA-IR 从 NGT 到 GDM 是递增的, GDM 组 HOMA-IR 显著高于 IGGT 组 ($P < 0.05$) 和 NGT 组 ($P < 0.01$), IGGT 组 HOMA-IR 显著高于 NGT 组 ($P < 0.05$); 相关分析显示, FBG 和 FINS 水平与 IR 呈显著相关性 ($P < 0.01$)。以上研究结果提示 IR 与 GDM 发病有关, 与正常孕妇相比, GDM 和 IGGT 患者存在明显的 IR。

GDM 的糖代谢紊乱、脂代谢异常、IR、肥胖是以后发生糖尿病、心血管疾病的危险因素。因此, 临床中应该加强对 GDM 及 IR 的认识, 及早诊断 GDM 并及时治疗具有重要的临床意义。本研究结果表明, hs-CRP 和 TNF- α 的增加是可能导致 GDM 的因素, 可作为 GDM 的预测因子, 在妊娠期进行空腹血清 hs-CRP 和 TNF- α 的检测对 GDM 的筛查和对发生 GDM 的预测具有一定的临床意义。

参考文献

- [1] 赖金玉, 谭忠伟, 黎彩鹏, 等. 妊娠合并糖尿病患者检测 8-羟基脱氧鸟苷酸的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(8): 766.
- [2] 杨慧霞. 妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗推荐指南(草案)[J]. 中华围产医学杂志, 2007, 11(4): 283.
- [3] 蒋晓真, 顾哲, 周斌, 等. 2 型糖尿病患者血清炎症因子变化及意义[J]. 实用糖尿病杂志, 2008, 16(6): 13.
- [4] 汪宇婴, 冯春颜, 魏建伟. 超敏 C 反应蛋白、低密度脂蛋白胆固醇与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(3): 281.
- [5] Barbour LA, Mccurdy CE, Hernandez TL, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes[J]. Diabetes Care, 2007, 30 Suppl 2: S112-119.
- [6] Nishimura F, Lwamoto Y, Mineshiba J, et al. Periodontal disease and diabetes mellitus; the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship[J]. J Periodontology, 2003, 74(1): 97-102.
- [7] Megia A, Gallart JL, Fernandez-Real JM, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with gestational diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(10): 5081-5087.