

妊娠糖尿病患者超敏 C 反应蛋白动态变化与胰岛素抵抗的关系

邹钢 胡晓蓉 李翠吟 邵豪 陆泽元 赖丽萍 柳岚 马江涛

【摘要】目的 探讨妊娠糖尿病患者超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 动态变化与胰岛素抵抗 (IR) 的关系。**方法** 选择妊娠糖尿病 (GDM) 患者 32 例和正常糖耐量 (NGT) 孕妇 31 例为研究对象, 分别测定孕 25~28 周、孕 29~32 周、孕 37~38 周、产后 6~8 周空腹血清 hs-CRP、空腹胰岛素 (FINS)、空腹血糖 (FBG) 水平, 采用放射免疫法测定 FINS, 葡萄糖氧化酶法测定 FBG, 免疫散射比浊法测定 hs-CRP, 以 HOMA 胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 评价 IR。**结果** (1) GDM 组和 NCT 组血清 hs-CRP 水平在妊娠各阶段 (孕 25~28 周、孕 29~32 周、孕 37~38 周) 的变化不明显, 但均显著高于产后; (2) GDM 组妊娠各阶段血清 hs-CRP 水平均高于 NCT 组 (t 值分别为 7.31、7.78、6.33, $P < 0.01$); (3) GDM 组妊娠各阶段 HOMA-IR 均显著高于 NCT 组 (t 值分别为 31.18、31.10、28.39, $P < 0.01$); (4) Pearson 相关分析显示, FBG、FINS、hs-CRP 与 HOMA-IR 显著相关 (相关系数分别为 0.478、0.902、0.293, $P < 0.01$), 多元回归分析提示, FINS、FBG、hs-CRP 是影响 HOMA-IR 的显著因素 (回归系数分别为 0.441、0.876、0.261, $P < 0.01$)。**结论** GDM 患者血清 hs-CRP 水平在妊娠的不同阶段变化不明显, 但显著高于 NCT 组, 且与 HOMA-IR 显著相关。

【关键词】 妊娠糖尿病; C 反应蛋白; 胰岛素抵抗

Alteration of serum high-sensitivity C-reactive protein level in gestational diabetes mellitus and correlation with insulin resistance

ZOU Gang¹, HU Xiao-rong², LI Cui-yin¹, SHAO Hao¹, LU Ze-yuan¹, LAI Li-ping¹, LIU Lan¹, MA Jiang-tao³

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Gastroenterology, The Futian People's Hospital, Shenzhen 518033, China; 3. Department of Laboratory, The Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China)

【Abstract】Objective To explore the dynamic of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and its correlation with insulin resistance (IR) during different stages of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Thirty-two subjects with GDM and thirty-one cases of normal glucose tolerance (NCT) pregnant women were enrolled in the study, fasting insulin (FINS) were determined by radioimmunoassay, the fasting blood glucose (FBG) was measured by using glucose oxidase, immunoturbidimetry performed to evaluate serum hs-CRP levels. Tests repeated for each group according different stages of prenatal 25–28 weeks, 29–32 weeks, 37–38 weeks and postpartum 6–8 weeks. IR was assessed by the homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR). **Results** ① Serum hs-CRP levels in NCT and GDM had few change with gestational age, but both significantly decreased at postpartum. ② Serum hs-CRP levels in GDM significantly increased than NCT in the same stage (t was 7.31, 7.78, 6.33, respectively, $P < 0.01$). ③ HOMA-IR in GDM significantly increased than NCT in the same gestational stage (t was 31.18, 31.10, 28.39, respectively, $P < 0.01$). ④ Pearson correlation analysis showed that FBG, FINS and hs-CRP had significant association with HOMA-IR (regression coefficient of 0.478, 0.902, 0.293, respectively, $P < 0.01$). Multiple regression analysis identified FINS, FBG and hs-CRP as the factors significantly affecting HOMA-IR (regression coefficient of 0.441, 0.876, 0.261, respectively, $P < 0.01$). **Conclusion** Serum hs-CRP levels in GDM had few change with gestational age, but all significantly increased than NCT in the same stage, and which were the most significant factors affecting HOMA-IR.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; C-reactive protein; Insulin resistance

基金项目: 深圳市科技计划项目 (卫生医疗类) (200803145)

作者单位: 1. 518033, 深圳市福田人民医院内分泌科 (邹钢, 李翠吟, 邵豪, 陆泽元, 赖丽萍, 柳岚); 2. 妇产科 (胡晓蓉); 3. 518020, 深圳市人民医院检验医学部 (马江涛)

通讯作者: 邹钢 (E-mail: zhenjin1969@yahoo.com.cn)

随着人们生活方式的改变,近年来妊娠合并糖代谢异常发生率逐渐增加,对母儿危害极大^[1]。妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指在妊娠首次发现或发生的糖代谢异常,其发病机制尚不清楚,可能与2型糖尿病相似,即在遗传基因缺陷基础上存在胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛素分泌功能受损有关^[2-3]。本研究通过测定32例GDM患者和31例糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)孕妇血清超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平,探讨其与IR的变化关系,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

2006年1月~2007年6月在本院产科门诊进行产前检查的63例孕妇,经葡萄糖负荷试验或口服葡萄糖耐量试验分为两组:NGT组31例和GDM组32例。入选对象排除糖尿病及其他并发症、多囊卵巢综合征、高血压、心脏病、肝、肾等病史,排除近期有外伤史、使用过糖皮质激素者、有急性或慢性感染征象者,排除体质量指数 $>25\text{ kg/m}^2$ 者。所有孕妇均为单胎、初产妇。两组孕妇年龄、身高、孕周、腹围、孕前体重、孕前BMI均无显著性差异。GDM诊断标准:先行50g葡萄糖负荷试验,1h血糖值 $\geq 7.8\text{ mmol/L}$ 者,再做口服葡萄糖耐量试验,参照美国国家糖尿病资料组标准^[4],空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)及1h、2h、3h血糖分割点分别为:5.8 mmol/L、10.6 mmol/L、9.2 mmol/L、8.1 mmol/L,其中任何2项或2项以上大于或等于以上标准,诊断为GDM。

1.2 方法

所有入选对象分别在孕25~28周、孕29~32周、孕37~38周、产后6~8周空腹采静脉血6ml,分为两份,一份立即送检查FBG,另一份血分离血清,贮存于 $-30\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱内,成批测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、hs-CRP。FBG采用葡萄糖氧化酶法测定;FINS采用放免法,试剂盒由天津市协和医药科技公司提供(批内变异系数 $<10\%$,批

间变异系数 $<15\%$),用合肥众成机电公司DFM-9型 γ 计数器测定;hs-CRP用散射比浊法测定,仪器为Beckman LX20全自动生化仪。稳态模型评估法胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-IR index, HOMA-IR) = $(\text{FBG} \times \text{FINS}) / 22.5$ ^[5]。

1.3 统计学处理

实验结果正态分布资料用平均数(\bar{x}) \pm 标准差(s)表示,所有数据经spss 13.0 for windows软件进行分析,组间比较采用 t 检验,相关性分析采用Pearson相关分析和多元线性回归分析。HOMA-IR、FINS因呈偏态分布,故取自然对数进行分析。

2 结果

2.1 不同阶段GDM组和NGT组FBG水平

不同阶段GDM组和NGT组FBG水平见表1。结果显示:妊娠各阶段两组比较, t 值分别为7.83、7.51、6.20, P 均 <0.01 ,存在显著性差异。NGT组产前、产后FBG无差异,而GDM组孕25~28周、孕29~32周、孕37~38周与产后6~8周比较, t 值分别为7.42、7.38、6.55, P 均 <0.01 。两组FBG随孕期增加而升高,高峰值出现在孕37~38周,产后降低。产后无2型糖尿病发生。

2.2 不同阶段GDM组和NGT组FINS水平

不同阶段GDM组和NGT组FINS水平见表2。结果显示:各阶段两组比较, t 值分别为7.83、7.51、6.20、5.25, P 均 <0.01 ,存在显著性差异。NGT组孕25~28周与孕29~32周、孕37~38周、产后6~8周比较, t 值分别为4.96、9.62、14.78, P 均 <0.01 ;孕29~32周与孕37~38周、产后6~8周比较 t 值分别为5.57、21.27, P 均 <0.01 ;孕37~38周与产后6~8周比较, $t=23.54$, $P<0.01$ 。GDM组孕25~28周与孕29~32周、孕37~38周、产后6~8周比较, t 值分别为6.30、17.11、23.31, P 均 <0.01 ;孕29~32周与孕37~38周、产后6~8周比较, t 值分别为6.85、28.73, P 均 <0.01 ;孕37~38周与产后6~8周比较, $t=39.05$, $P<0.01$ 。由此可见,两组各阶段自身比较均存在显著性差异,FINS随孕期增加而升高,高峰值出现在孕37~38

表1 不同阶段GDM组和NGT组FBG水平

组别	例数	FBG(mmol/L)			
		孕25~28周	孕29~32周	孕37~38周	产后6~8周
NCT	31	4.80 \pm 0.54	4.85 \pm 0.49	4.96 \pm 0.56	4.76 \pm 0.61
GDM	32	6.57 \pm 1.14	6.94 \pm 1.47	7.13 \pm 1.87	4.82 \pm 0.69

表2 不同阶段GDM组和NGT组FINS水平

组别	例数	FINS(mU/L)			
		孕25~28周	孕29~32周	孕37~38周	产后6~8周
NGT	31	2.63±0.10	2.75±0.09	2.90±0.12	2.29±0.08
GDM	32	2.86±0.09	3.01±0.10	3.29±0.11	2.39±0.07

周, 产后降低。

2.3 不同阶段GDM组和NGT组hs-CRP水平

不同阶段GDM组和NGT组hs-CRP水平见表3。结果显示: 妊娠各阶段两组比较, t 值分别为7.31、7.78、6.33, P 均 <0.01 , 存在显著性差异。NGT组孕25~28周、孕29~32周、孕37~38周与产后6~8周比较, t 值分别为7.29、6.19、7.36, P 均 <0.01 , 其余两两比较无显著性差异。而GDM组孕25~28周、孕29~32周、孕37~38周与产后6~8周比较, t 值分别为7.11、9.83、9.26, P 均 <0.01 , 其余两两比较无显著性差异。由此可见, 两组从孕25~28周至孕37~38周, hs-CRP水平并无明显变化, 均与产后存在显著性差异。

2.4 不同阶段GDM组和NGT组HOMA-IR水平

不同阶段GDM组和NGT组HOMA-IR水平见表4。结果显示: 各阶段两组比较, t 值分别为31.18、31.10、28.39、10.96, P 均 <0.01 , 存在显著性差异。NGT组孕25~28周与孕29~32周、孕37~38周、产后6~8周比较, t 值分别为5.23、11.30、18.86, P 均 <0.01 ; 孕29~32周与孕37~38周、产后6~8周比较, t 值分别为6.84、26.43, P 均 <0.01 ; 孕37~38周与产后6~8周比较, t 值为28.28, $P<0.01$ 。GDM组孕25~28周与孕29~32周、孕37~38周、产后6~8周比较, t 值分别为5.85、7.36、47.24, P 均 <0.01 ; 孕29~32周与孕37~38周、产后6~8周比较, t 值分别为11.27、49.78, P 均 <0.01 ; 孕37~38周与产后6~8周比较, t 值为58.57, $P<0.01$ 。由此可见, 两组各阶段自身

比较均存在显著性差异, HOMA-IR水平随孕期增加而升高, 峰值出现在孕37~38周, 产后降低。

2.5 血清CRP水平与HOMA-IR相关分析

血清CRP水平与HOMA-IR相关分析 Pearson相关分析显示: FBG、FINS、hs-CRP与HOMA-IR显著相关, 相关系数分别为0.484、0.911、0.297, P 均 <0.01 ; hs-CRP与HOMA-IR、FBG、FINS显著相关, 相关系数分别为0.297、0.348、0.295, P 均 <0.01 ; 以HOMA-IR为因变量, 以孕周腹围、孕前BMI、孕期体重、孕期BMI、FBG、FINS、hs-CRP为自变量进行多元回归分析, 其中FBG、FINS、hs-CRP进入回归方程, 回归系数分别为0.445、0.865、0.267, $P<0.01$ 。

3 讨论

随着人们生活方式的改变, GDM的发病率呈逐年增高的趋势^[6]。而其发病机制至今未明, 可能与遗传、自身免疫以及类似于IR和胰岛 β 细胞功能下降有关。一般情况下, GDM患者产后血糖逐渐恢复正常, 本研究未发现2型糖尿病患者。但有研究表明GDM患者产后20年内发生2型糖尿病概率高达40%^[7], 鉴于此, 有些学者将GDM称为“早期2型糖尿病”。

本研究发现, 正常孕妇FINS水平随妊娠的进展不断升高, 但在产后恢复正常, 说明妊娠是一种特殊而复杂的生理过程, 葡萄糖是妊娠期胎儿的主要能量来源, 孕期母体和胎儿的碳水化合物代谢率不断提高, 加速了机体对葡萄糖的利用。为保障母

表3 不同阶段GDM组和NGT组hs-CRP水平

组别	例数	hs-CRP(mg/L)			
		孕25~28周	孕29~32周	孕37~38周	产后6~8周
NGT	31	2.85±0.65	2.72±0.74	3.01±0.81	1.54±0.76
GDM	32	5.20±1.67	5.37±1.75	5.26±1.81	1.96±0.89

表4 不同阶段GDM组和NGT组HOMA-IR水平

组别	例数	HOMA-IR			
		孕25~28周	孕29~32周	孕37~38周	产后6~8周
NGT	31	1.10±0.08	1.21±0.07	1.36±0.10	0.74±0.07
GDM	32	1.69±0.07	1.80±0.08	2.04±0.09	0.92±0.06

体和胎儿的营养吸收及蛋白质合成, 孕妇胰岛素细胞出现代偿性增生、肥大, 胰岛素分泌增多^[8-9], 并且 HOMA-IR 也随妊娠的进展而不断升高, 并且显著大于产后, 表明妊娠存在生理性的 IR。因此, 妊娠期的 IR 是母体为了保障胎儿营养的一种代偿现象。

GDM 组各阶段的 FINS、HOMA-IR 水平均显著大于 NGT 组, 与国外学者报道一致^[10-11], 说明 GDM 表现为高胰岛素血症和超常的 IR, 提示 GDM 的发生与 IR 相关。

NGT 组和 GDM 组产前各阶段的 hs-CRP 水平均显著大于产后, 且与 HOMA-IR、FBG、FINS 显著相关, 表明 hs-CRP 与 IR 相关, 参与 GDM 的发生。CRP 是一种炎性标志物, 属于急性时相反应蛋白, 是机体先天性免疫系统的一个重要组成成分。胰岛素可阻断肝脏合成 CRP, 随着妊娠的进展, IR 增强, 造成胰岛素的生理作用下降, 导致肝脏 CRP 合成增加 (hs-CRP 与 HOMA-IR、FBG、FINS 显著正相关); 另外, 在 IR 状态下, 肿瘤坏死因子 α 的表达和合成增加, 其作用于肝脏, 导致 CRP 水平升高, 而高水平的 CRP 进一步刺激单核细胞释放大量的白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α , 而白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 等促进了 IR 的发生。因此, CRP 与白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 共同作用可导致 IR, 当 IR 不断增强, 胰岛素的生理作用势必进一步下降, 引起血糖升高, 从而导致 GDM 的发生。Qiu 等^[12] 对 851 例妊娠早期 (平均 13 周) 的孕妇进行了一项关于 CRP 与 GDM 关系的前瞻性研究, 结果发现, 在妊娠早期 CRP 水平显著升高者随后发展成 GDM 的相对危险度是对照组的 3.5 倍, 发展成 GDM 的妇女与对照组相比 CRP 水平显著升高, 说明母体的炎性反应在妊娠早期就已经建立, 而有较高 CRP 水平的妇女更可能发展成 GDM。

在考查 hs-CRP 不同阶段的变化时发现, 从孕 25~28 周到孕 37~38 周, NGT 组和 GDM 组的 CRP 并无明显变化, 而 HOMA-IR 水平不断增加, 说明

IR 不仅与慢性炎症相关, 可能存在其他因素, 其原因需要进一步的研究。

综上所述, GDM 患者血清 hs-CRP 水平在妊娠的不同阶段变化不明显, 但明显高于 NGT 组, 且与 HOMA-IR 显著相关, 提示高水平的 CRP 可能加重 IR, 从而导致 GDM 的发生。

参 考 文 献

- [1] 杨慧霞. 妊娠期糖代谢异常孕妇并发子痫期的相关因素探讨 [J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(9): 577.
- [2] 胡春玲, 罗毅平, 李莉群, 等. 妊娠糖尿病与炎症因子关系的研究 [J]. 江西医学院学报, 2006, 46(2): 62-67.
- [3] Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance [J]. Diabetes Care, 2003, 26(5): 1619-1623.
- [4] 吴连方. 妊娠糖尿病的筛查与诊断 [J]. 中华全科医师杂志, 2005, 4(8): 462-463.
- [5] Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study [J]. Diabetes Care, 1997, 20(7): 1087-1092.
- [6] Kekki M, Kurki T, Kotomaki T, et al. Cost-effectiveness of screening and treatment for bacterial vaginosis in early pregnancy among women at low risk for preterm birth [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004, 83(1): 27-36.
- [7] Harris SB, Caulfield LE, Sugamori ME, et al. The epidemiology of diabetes in pregnant Native Canadians. A risk profile [J]. Diabetes Care, 1997, 20(9): 1422-1425.
- [8] 李文. 产科领域的胰岛素抵抗 [J]. 国外医学妇幼保健分册, 2003, 14(2): 65-68.
- [9] Akbay E, Tiras MB, Yetkin I, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in normal pregnancy and gestational diabetes mellitus [J]. Gynecol Endocrinol, 2003, 17(2): 137-142.
- [10] Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, et al. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(8): 3507-3512.
- [11] Atqho 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.
- [12] Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, et al. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2004, 18(5): 377-384.

(收稿日期: 2008-03-21)