

妊娠糖尿病患者肿瘤坏死因子 α 的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

【摘要】目的 探讨妊娠糖尿病(GDM)患者肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的动态变化与胰岛素抵抗(IR)的关系。**方法** 选择GDM患者32例(GDM组)、正常孕妇31例(NGT组)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TNF- α 、胰岛素、血糖水平,采用放射免疫法测定TNF- α 和胰岛素,葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖。以稳态模式评估法的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评价IR。**结果** ①GDM组、NGT组血清TNF- α 水平均随孕期的增加而升高,且均显著高于产后;②GDM患者妊娠各时期TNF- α 水平均显著高于NGT(t 值分别为7.81、7.05、7.15, $P < 0.01$);③血清TNF- α 水平与HOMA-IR显著正相关($r = 0.571$, $P < 0.05$)。**结论** GDM患者血清中TNF- α 水平随孕期的增加而升高,且显著高于产后, TNF- α 的动态变化与IR相关。

【关键词】 糖尿病, 妊娠; 肿瘤坏死因子; 胰岛素抵抗

Alteration of serum tumor necrosis factor-alpha 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

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Gastroenterology, The Fourth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518033, China)

【Abstract】 Objective To explore the dynamic of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and its correlation with insulin resistance (IR) during different stages of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Thirty-two subjects with GDM and 31 cases of normal pregnant women nonnal glucose tolerance, NGT were enrolled in the study, serum TNF- α and insulin were determined by radioimmunoassay. The plasma glucose was measured by using glucose oxidase. 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 of assessment for insulin resistance index (HOMA-IR). **Results** ①Serum TNF- α levels in GDM and NGT group rose with gestational age, and both significantly decreased at postpartum. ②Serum TNF- α levels in GDM of above-mentioned four stages respectively were (7.05 \pm 0.67) ng/L, (7.11 \pm 0.75) ng/L, (7.36 \pm 0.79) ng/L, (5.46 \pm 0.37) ng/L respectively. All significantly increased than those in the same stage group ($t = 7.81, 7.05, 7.15, P < 0.01$). ③Maternal serum TNF- α levels were in positive correlation with HOMA-IR in GDM ($r = 0.571, P < 0.05$). **Conclusions** Serum TNF- α levels in GDM rose with gestational age, but significantly decreased at postpartum. The dynamic changes of serum TNF- α contribute to occurrence of insulin resistance.

【Key words】 Diabetes, gestational; Tumor necrosis factor; Insulin resistance

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期首次发现或发生的糖代谢异常性疾病,近年来,随着人们生活方式的改变, GDM发生率

逐渐增加,对母儿危害极大^[1],而其发病机制尚不清楚,可能与2型糖尿病相似,与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛素分泌功能受损有关^[2-3]。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)通过干扰胰岛素的生物信号来抑制其生物学作用,导致胰岛素敏感性下降。本研究通过测定32例GDM患者孕25~28周、孕29~32周、孕37~

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.02.009

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, 深圳市第四人民医院内分泌科(邹钢, 李翠吟, 邵豪, 陆泽元, 赖丽萍, 柳岚), 2. 妇产科(胡晓蓉)

通信作者: 邹钢(E-mail: zhenjin1969@yahoo.com.cn)

38周、产后6~8周血清TNF- α 水平,探讨其与IR的关系。

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:正常妊娠即正常葡萄糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)组31例, GDM组32例。GDM诊断标准:先行50g葡萄糖负荷试验,1h血糖值 ≥ 7.8 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,空腹及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^[4]。入选对象排除原发性糖尿病及其他并发症、多囊卵巢综合征,近期无外伤史,近期未使用过糖皮质激素等,均无高血压、心脏病及肝、肾等病史,无潜在的炎症相关因素:如慢性呼吸系统疾病,泌尿系统感染,结缔组织病。所有孕妇均为单胎、初产妇。两组孕妇年龄、孕周、体质量指数等参数具有可比性。

1.2 葡萄糖负荷试验

于孕25~28周进行葡萄糖负荷试验,禁饮食8~12h,抽取静脉血查空腹血糖,然后将50g葡萄糖溶于200ml水中,5min内服完,自开始服糖水记时,1h时抽取静脉血查血糖,若血糖值 ≥ 7.8 mmol/L者(异常),则再行口服葡萄糖耐量试验。

1.3 口服葡萄糖耐量试验

对于葡萄糖负荷试验异常者给予3d正常饮食,每日碳水化合物在200g以上。试验前禁食8~12h,次日清晨,埋留置针,抽取空腹静脉血,然后将75g葡萄糖溶于250~300ml水中,5min内饮完,从开始服糖水记时,分别于1h、2h、3h抽取静脉血查血糖。

1.4 检测方法

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周空腹抽取静脉血6ml,分为两份,一份立即送检血糖,另一份分离血清,贮存于-30℃冰箱内,成批测定胰岛素、TNF- α 。血糖采用葡萄糖氧化酶法测定,胰岛素、TNF- α 采用放免法测定,胰岛素试剂盒由天津市协和医药科

技有限公司提供, TNF- α 试剂盒由美国 Linco Research, ST Charles MO 公司提供,用合肥众成机电公司DFM-9型 γ 计数仪测定。

稳态模式评估法胰岛素抵抗指数(homeostasis model of assessment for insulin resistance index, HOMQ-IR)计算公式^[5]:

$$\text{HOMA-IR} = \text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$$

1.5 统计学处理

实验结果正态分布资料用平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有数据经SPSS 13.0软件进行分析,两组间参数的差异采用 t 检验,相关性采用Pearson相关分析和多元线性回归分析。HOMA-IR、FINS因呈偏态分布,故取自然对数进入系统分析。

2 结果

2.1 不同时期GDM组与NGT组空腹血糖的比较

如表1所示。结果显示:妊娠各时期两组空腹血糖水平比较, t 值分别为7.83、7.51、6.20,均为 $P < 0.01$,差异有统计学意义。NGT组产前产后空腹血糖无差异,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,均为 $P < 0.01$ 。两组空腹血糖水平随孕期增加而升高,峰值出现在孕37~38周,产后降低。产后无2型糖尿病发生。

表1 不同时期妊娠糖尿病组与正常妊娠组空腹血糖水平的比较(mmol/L)

	孕25~28周	孕29~32周	孕37~38周	产后6~8周
正常妊娠	4.80 \pm 0.54	4.85 \pm 0.49	4.96 \pm 0.56	4.76 \pm 0.61
妊娠糖尿病	6.57 \pm 1.14	6.94 \pm 1.47	7.13 \pm 1.87	4.82 \pm 0.69

2.2 不同时期GDM组与NGT组空腹胰岛素水平的比较

如表2所示。结果显示:妊娠各时期两组空腹胰岛素水平比较, t 值分别为7.83、7.51、6.20、5.25,均为 $P < 0.01$,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,均为 $P < 0.01$;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,均为 $P < 0.01$;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,均为 $P < 0.01$;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, 均为 $P < 0.01$; 孕 37~38 周与产后 6~8 周比较, $t = 39.05, P < 0.01$ 。由此可见, 两组各时期自身比较, 差异均有统计学意义, 空腹胰岛素水平随孕期增加而升高, 峰值出现在孕 37~38 周, 产后降低。

表 2 不同时期妊娠糖尿病组与正常妊娠组空腹胰岛素水平的比较 (mU/L)

	孕 25~28 周	孕 29~32 周	孕 37~38 周	产后 6~8 周
正常妊娠	2.63±0.10	2.75±0.09	2.90±0.12	2.29±0.08
妊娠糖尿病	2.86±0.09	3.01±0.10	3.29±0.11	2.39±0.07

2.3 不同时期 GDM 组与 NGT 组 TNF- α 的比较

如表 3 所示。结果显示: 妊娠各时期两组 TNF- α 水平比较, t 值分别为 7.81、7.05、7.15, 均为 $P < 0.01$, 存在统计学意义。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 4.88、5.10、6.28, 均为 $P < 0.01$, 其余两两比较的差异无统计学意义。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 11.75、11.16、12.32, 均为 $P < 0.01$, 其余两两比较差异无统计学意义。由此可见, NGT 组和 GDM 组 TNF- α 水平随孕期增加而升高, 峰值出现在孕 37~38 周, 各时期均显著高于产后。

表 3 不同时期妊娠糖尿病组与正常妊娠组肿瘤坏死因子 α 水平的比较 (ng/L)

	孕 25~28 周	孕 29~32 周	孕 37~38 周	产后 6~8 周
正常妊娠	5.75±0.65	5.82±0.70	6.01±0.71	5.04±0.46
妊娠糖尿病	7.05±0.67	7.11±0.75	7.36±0.79	5.46±0.37

2.4 不同时期 GDM 组与 NGT 组 HOMA-IR 的比较

如表 4 所示。结果显示: 妊娠各时期两组 TNF- α 水平比较, t 值分别为 31.18、31.10、28.39、10.96, 均为 $P < 0.01$, 差异有统计学意义。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, 均为 $P < 0.01$; 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, 均为 $P < 0.01$; 孕 37~38 周与产后 6~8 周比较, $t = 28.28, P < 0.01$ 。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, 均为 $P < 0.01$; 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, 均为 $P < 0.01$; 孕 37~38 周与产后 6~8 周比较, $t = 58.57, P < 0.01$ 。由此可见, 两组各时期自身比较, HOMA-IR 水平的

差异均有统计学意义, 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。

表 4 不同时期妊娠糖尿病组与正常妊娠组胰岛素抵抗指数的比较

	孕 25~28 周	孕 29~32 周	孕 37~38 周	产后 6~8 周
正常妊娠	1.10±0.08	1.21±0.07	1.36±0.10	0.74±0.07
妊娠糖尿病	1.69±0.07	1.80±0.08	2.04±0.09	0.92±0.06

2.5 血清 TNF- α 水平与 HOMA-IR 相关分析

Pearson 相关分析显示: 空腹血糖、空腹胰岛素、TNF- α 与 HOMA-IR 显著相关, r 值分别为 0.484、0.911、0.571, 均为 $P < 0.01$; TNF- α 与 HOMA-IR、空腹血糖、空腹胰岛素显著相关, r 值分别为 0.571、0.417、0.326, 均为 $P < 0.01$; 以 HOMA-IR 为因变量, 以孕周腹围、孕前体质量指数、孕期体质量、孕期体质量指数、空腹血糖、空腹胰岛素、TNF- α 为自变量进行多元回归分析, 其中空腹血糖、空腹胰岛素、TNF- α 进入回归方程, 回归系数分别为 0.445、0.865、0.564, 均为 $P < 0.01$ 。

3 讨论

正常状态下, 胰岛素的生物学作用是通过胰岛素受体进行信号转导的。胰岛素与胰岛素受体 α 亚单位结合后, 引起 β 亚单位的自身磷酸化, 继而导致细胞内分子 (如胰岛素受体底物 1、胰岛素受体底物 2 等) 的活化, 刺激糖原合成酶调节糖原合成; 并刺激葡萄糖转运子 4 转位; 促进细胞摄取葡萄糖。当胰岛素敏感细胞对胰岛素介导的葡萄糖摄取及处置能力下降时, 即出现 IR。

本研究结果显示, 正常孕妇空腹胰岛素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。为了保障母体和胎儿的营养吸收以及蛋白质合成, 孕妇胰岛素细胞出现代偿性增生、肥大, 胰岛素分泌增多^[6-7], 并且 HOMA-IR 也随妊娠的进展而不断升高, 且显著高于产后, 这表明妊娠存在生理性 IR。因此, 妊娠期 IR 是母体为了保障胎儿营养的一种代偿现象。

GDM 患者血清 TNF- α 水平与 HOMA-IR 显著正相关, TNF- α 、空腹胰岛素、HOMA-IR 均随妊娠的进展而不断升高, 于孕 37~38 周达到峰值,

与国外文献报道相似^[8], 并且高于产后。这表明 GDM 患者 IR 较 NGT 明显, 其原因可能在于 TNF- α 参与了 IR 的发生。

近年来, 大量研究表明, 由 233 个氨基酸组成的 TNF- α 的异常分泌, 可引起 GDM 患者的 IR, 其可能机制为^[9-10]: ①通过其促进脂肪分解, 引起游离脂肪酸水平增高, 同时 TNF- α 抑制肌肉组织胰岛素受体的酪氨酸激酶活性以及抑制胰岛素受体的丝氨酸磷酸化和葡萄糖转运子 4 的表达; ②TNF- α 可改变胰岛素受体的催化活性, 造成脂肪细胞的胰岛素受体在胰岛素刺激下其自体酪氨酸磷酸化能力降低; ③一定剂量的 TNF- α 可降低胰岛素受体的数目和对胰岛素的亲和力; ④TNF- α 可使糖皮质激素和肾上腺素水平升高, 通过间接作用导致 IR。

由于 IR 的持续存在, 超出机体的代偿能力, 导致孕妇血糖升高, 在高糖刺激下, 孕妇胎盘与脂肪组织释放大量的 TNF- α , 大量的 TNF- α 释放量加重了 IR, 进一步降低了机体的糖调节能力, 进而继发高血糖, 从而导致 TNF- α 的不断升高, 形成一种恶性循环, 导致 GDM 的发生 (本研究结果显示, 各孕期 GDM 患者的 TNF- α 均显著大于 NGT)。因此, 由于 TNF- α 的异常分泌, 促使了机体的 IR 的发生和发展, 与 GDM 的发生相关^[11]。

GDM 患者产后由于胎盘的娩出, 导致 TNF- α 的分泌量迅速减少, IR 相应降低 (GDM 组产后 HOMA-IR 均小于孕期), 此时, 胰岛 β 细胞分泌的胰岛素足以维持机体的血糖代谢, 糖代谢能够恢复正常, 所以本研究所有试验对象产后无 2 型糖尿病的发生, 但 GDM 患者产后 TNF- α 、HOMA-IR、空腹胰岛素均大于正常孕妇, 这可能与 GDM 患者远期转变为 2 型糖尿病有关。

综上所述, GDM 患者血清 TNF- α 水平随孕期增加而升高, 高峰出现在孕 37~38 周, 且与 HOMA-IR 显著正相关, 提示 TNF- α 可能参与 IR 的发生, 导致 GDM。

参 考 文 献

- [1] 杨慧霞, 张眉花, 孙俊杰, 等. 妊娠期糖代谢异常孕妇并发子痫前期的相关因素探讨. 中华妇产科杂志, 2005, 40(9): 577-580.
- [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. 江西医学院学报, 2006, 46(2): 62-65.
- [3] Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance. Diabetes Care, 2003, 26(5): 1619-1623.
- [4] 吴连方. 妊娠糖尿病的筛查与诊断. 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. Diabetes Care, 1997, 20(7): 1087-1092.
- [6] 李旻, 孙永玉. 产科领域的胰岛素抵抗. 国外医学妇幼保健分册, 2003, 14(2): 65-68.
- [7] Akbay E, Tiras MB, Yetkin I, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in normal pregnancy and gestational diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol, 2003, 17(2): 137-142.
- [8] Aderka D, Engelmann H, Maor Y, et al. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. J Exp Med, 1992, 175(2): 323-329.
- [9] Rui L, Aguirre V, Kim JK, et al. Insulin/IGF-1 and TNF- α stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser³⁰⁷ via distinct pathways. J Clin Invest, 2001, 107(2): 181-189.
- [10] Bacha F, Saad R, Gungor N, et al. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. Diabetes Care, 2004, 27(2): 547-552.
- [11] Coughlan MT, Oliva K, Georgiou HM, et al. Glucose-induced release of tumour necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. Diabet Med, 2001, 18(11): 921-927.

(收稿日期: 2008-10-03)

《国际放射医学核医学杂志》第四届编辑委员会通讯委员名单

(以下按姓氏汉语拼音排序)

陈黎波 陈文新 陈志军 高再荣 关宴星 贺小红 黄建敏 鞠永健 李宝生
李 雨 李百龙 李殿富 刘功传 刘建军 刘晓东 刘 毅 缪蔚冰 农天雷
秦永德 任志刚 沈江帆 史春梦 田 琼 汪 静 王伯岑 王春祥 王善强
魏月芳 徐 蓉 徐 颖 杨爱民 杨 波 杨吉刚 查金顺 张照辉 朱国英
朱应葆 邹 跃 邹仲敏