

## 妊娠期糖尿病患者血清 apelin 水平的改变及其临床意义

王心 尚丽新 肖玲

**【摘要】** 目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)患者血清中 apelin 水平改变及其临床意义。方法 2012年6月至2012年12月北京军区总医院产科门诊妊娠24~28周孕妇232人,进行口服75g葡萄糖耐量试验。诊断GDM的57例孕妇为GDM组,正常妊娠孕妇175例作为对照组。采用使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 apelin 水平,检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、载脂蛋白A(apoA)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白A(apoA)、空腹血糖(FPG)、餐后1h血糖(1h PG)、餐后2h血糖(2h PG)、空腹胰岛素(FINS)水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),比较两组的差异、分析血清 apelin 与胰岛素抵抗相关性。结果 GDM组血清 apelin [(361.62±28.19)ng/L]、TG[(2.78±0.33)mmol/L]、LDL-C[(2.86±0.44)mmol/L]、apoA[(1.66±0.10)g/L]、FPG[(5.85±0.75)mmol/L]、2h PG[(8.52±1.07)mmol/L]、FINS[(17.63±1.49)mU/L]和HOMA-IR(4.59±0.74)均明显高于正常妊娠组 apelin [(319.45±24.28)ng/L,  $P < 0.01$ ]、TG[(2.67±0.26)mmol/L,  $P < 0.05$ ]、LDL-C[(2.66±0.38)mmol/L,  $P < 0.01$ ]、apoA[(0.79±0.06)g/L,  $P < 0.01$ ]、FPG[(4.28±0.37)mmol/L,  $P < 0.01$ ]、2h PG[(6.87±0.69)mmol/L,  $P < 0.01$ ]、FINS[(12.37±0.98)mU/L,  $P < 0.01$ ]和HOMA-IR(2.35±0.27,  $P < 0.01$ )。相关性分析显示,GDM孕妇血清 apelin 与 LDL-C、FPG、FINS 及 HOMA-IR 呈正相关( $r = 0.345, P < 0.01$ ;  $r = 0.526, P < 0.01$ ;  $r = 0.425, P < 0.01$ ;  $r = 0.344, P < 0.01$ )。结论 GDM 孕妇血清 apelin 水平增高;血清 apelin 升高与胰岛素抵抗密切相关,可能是妊娠期糖尿病发病的重要机制。

**【关键词】** 糖尿病,妊娠; apelin; 脂代谢; 胰岛素抵抗

**Analysis of plasma apelin level and related factors in patients with gestational diabetes mellitus** WANG Xin, SHANG Li-xin, XIAO Ling. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Command General Hospital, Beijing 100700, China

Corresponding author: SHANG Li-xin, Email: 19932003@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes of plasma apelin in patients with gestational diabetes mellitus and the correlation between GDM and other related factors. **Methods** According the result of OGTT, the patients who selected at the General Hospital of Beijing Military Command from June 2012 to December 2012 were divided to two groups, GDM group (57 patients) and control group (175 healthy pregnant women). The plasma levels of apelin were detected by ELISA. Meanwhile, TC, TG, apoA, LDL-C, HDL-C, apoA, FPG, 1 h PG, 2 h PG, FINS, HOMA-IR were measured, the difference of two groups were compared. The relationship between apelin and insulin resistance was analysed. **Results** The plasma levels of apelin [(361.62±28.19)ng/L], TG [(2.78±0.33)mmol/L], LDL-C [(2.86±0.44)mmol/L], apoA [(1.66±0.10)g/L], FPG [(5.85±0.75)mmol/L], 2 h PG [(8.52±1.07)mmol/L], FINS [(17.63±1.49)mU/L] and HOMA-IR (4.59±0.74) in the group of GDM were higher than those in control group, apelin [(319.45±24.28)ng/L,  $P < 0.01$ ], TG [(2.67±0.26)mmol/L,  $P < 0.05$ ], LDL-C [(2.66±0.38)mmol/L,  $P < 0.01$ ], apoA [(0.79±0.06)g/L,  $P < 0.01$ ], FPG [(4.28±0.37)mmol/L,  $P < 0.01$ ], 2 h PG [(6.87±0.69)mmol/L,  $P < 0.01$ ], FINS [(12.37±0.98)mU/L,  $P < 0.01$ ] and HOMA-IR (2.35±0.27,  $P < 0.01$ ). The correlation analysis showed that there was positive correlation between the serum level of apelin and LDL-C, FPG, FINS, HOMA-IR ( $r = 0.345, P < 0.01$ ;  $r = 0.526, P < 0.01$ ;  $r = 0.425, P < 0.01$ ;  $r = 0.344, P < 0.01$ ) in pregnant women with GDM. **Conclusions** The plasma levels of apelin are higher in GDM group than in control group. Plasma apelin level is related to GDM and the increases of the plasma level of

apelin might play a key role in regulating insulin sensitivity of GDM.

**【Key words】** Diabetes, gestational; Apelin; Lipid metabolism; Insulin resistance

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期常见并发症,世界各国发病率约为1%~14%,我国发病率为1%~5%,近年来随着生活水平的提高,GDM的发病率有增高的趋势。GDM的临床经过复杂,对母儿有较大危害,但是迄今为止GDM的发病机制尚未明确。已有研究证实脂肪细胞具有内分泌功能,可分泌各种脂肪因子通过自分泌和旁分泌参与人体代谢的生理过程,并且在GDM的病理过程中起重要作用。apelin是一种近年发现的脂肪细胞因子,已有研究显示apelin与糖尿病的发病关系密切,目前关于apelin与GDM的关系了解较少。本研究旨在初步探讨血清apelin与GDM的关系及影响apelin水平的可能机制。

## 资料与方法

### 一、一般资料

选择2012年6月至2012年12月在北京军区总医院产科门诊行常规产前检查且资料完整的孕妇,于孕24~28周(若在建产前病历时发现空腹血糖明显异常,提早进行糖耐量试验)进行口服75g葡萄糖耐量试验(OGTT)。妊娠期糖尿病诊断标准参照2010年国际妊娠合并糖尿病研究组织推荐的GDM诊断标准<sup>[1]</sup>。去除既往患糖尿病、合并内外科疾病、有不良孕产史、孕期服用激素类药物、多胎等病例,共232例病例入选。根据OGTT结果分为GDM组(57例),正常妊娠组(175例)。

### 二、研究方法

1. 标本采集:所有入选孕妇隔夜空腹10h抽取静脉血8ml,2000r/min,离心5min,分离血清,放置-80℃保存用于统一检测apelin水平;另外抽取静脉血用于检测血糖、胰岛素、血脂水平;记录孕妇孕前身高、体重、抽血当天孕周,计算体质指数BMI[BMI=体重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)]。

2. 血清生化指标检测:血清apelin采用酶联免疫法测定(试剂购于美国ADL公司)。酶化学法测定血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、载脂蛋白A(apoA)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋

白胆固醇(LDL-C)等。空腹胰岛素(FINS)采用化学发光法测定(美国贝克曼库尔特公司)。依据稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数HOMA-IR, HOMA-IR = FBG (mmol/L) × FINS (mU/L) / 22.5。

### 三、统计学方法

采用SPSS 11.5统计软件分析。计量数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间均数比较前,经Levene检验总体方差,如方差齐性选用 $t$ 检验,方差不齐选用近似 $t$ 检验。两变量间相关性采用Pearson相关分析,以相关系数评价相关性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结果

1. 研究对象的一般临床资料比较:GDM组和正常妊娠组孕妇的年龄、孕周、孕前BMI差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组具有可比性。见表1。

表1 正常对照组与GDM组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数  | 年龄(岁)        | 孕周(周)        | 孕前BMI(kg/m <sup>2</sup> ) |
|-------|-----|--------------|--------------|---------------------------|
| 正常妊娠组 | 175 | 27.75 ± 3.75 | 26.12 ± 1.28 | 23.50 ± 7.64              |
| GDM组  | 57  | 28.82 ± 6.14 | 26.16 ± 1.07 | 24.10 ± 1.81              |
| $t$ 值 |     | 1.58         | 0.20         | 1.87                      |
| $P$ 值 |     | 0.116        | 0.841        | 0.062                     |

2. 生化指标比较:两组TC、HDL-C差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),GDM组中TG、LDL-C、apoA明显高于正常妊娠组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

3. 血糖、胰岛素及apelin比较:GDM组空腹血糖、餐后血糖、餐后2h血糖、胰岛素及apelin等指标均明显高于正常妊娠组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

4. 相关性分析:将GDM孕妇血清apelin与各指标进行相关性分析,结果显示血清apelin与LDL-C、FPG、FINS及HOMA-IR呈正相关( $r = 0.345, P < 0.01; r = 0.526, P < 0.01; r = 0.425, P < 0.01; r = 0.344, P < 0.01$ )。

表2 正常对照组与GDM组生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数  | TG (mmol/L) | TC (mmol/L) | LDL-C (mmol/L) | HDL-C (mmol/L) | apoA (g/L)  |
|-------|-----|-------------|-------------|----------------|----------------|-------------|
| 正常妊娠组 | 175 | 2.67 ± 0.26 | 4.78 ± 0.29 | 2.66 ± 0.38    | 1.34 ± 0.18    | 0.79 ± 0.06 |
| GDM组  | 57  | 2.78 ± 0.33 | 4.84 ± 0.42 | 2.86 ± 0.44    | 1.28 ± 0.29    | 1.66 ± 0.10 |
| $t$ 值 |     | 2.60        | 1.27        | 3.25           | 1.66           | 77.88       |
| $P$ 值 |     | 0.010       | 0.207       | 0.001          | 0.098          | 0.000       |

表3 正常对照组与GDM组血糖、胰岛素及apelin比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数  | FPG (mmol/L) | 1 h PG (mmol/L) | 2 h PG (mmol/L) | FINS (mU/L)  | HOMA-IR     | apelin (pg/ml) |
|------------|-----|--------------|-----------------|-----------------|--------------|-------------|----------------|
| 正常妊娠组      | 175 | 4.28 ± 0.37  | 8.88 ± 1.20     | 6.87 ± 0.69     | 12.37 ± 0.98 | 2.35 ± 0.27 | 319.45 ± 24.28 |
| GDM组       | 57  | 5.85 ± 0.75  | 9.17 ± 1.32     | 8.52 ± 1.07     | 17.63 ± 1.49 | 4.59 ± 0.74 | 361.62 ± 28.19 |
| <i>t</i> 值 |     | 21.03        | 1.58            | 13.55           | 30.59        | 33.83       | 10.94          |
| <i>P</i> 值 |     | 0.000        | 0.117           | 0.000           | 0.000        | 0.000       | 0.000          |

## 讨 论

GDM是妊娠期常见并发症,世界各国发病率约为1%~14%,我国发病率为1%~5%,近年来随着生活水平的提高,GDM的发病率有增高的趋势。GDM的临床经过复杂,对母儿有较大危害。GDM孕妇流产发生率达15%~30%,发生妊娠期高血压疾病的概率较正常孕妇增加2~4倍,巨大胎儿的发生率高达25%~42%,早产发生率为10%~25%<sup>[2]</sup>。GDM孕妇所产新生儿呼吸窘迫综合征发生率增高,且易发生低血糖,病情严重时可危及新生儿生命。尽管GDM对母婴危害较大,但是迄今为止GDM的发病机制尚未明确。

近期研究发现,脂肪因子apelin参与体内多项生理病理过程。已有研究证实脂肪细胞具有内分泌功能,可分泌多种脂肪因子通过自分泌和旁分泌参与人体代谢的病理生理过程<sup>[3]</sup>。apelin是一种近年发现的脂肪因子,属于肾素-血管紧张素家族成员,与血管紧张素II具有同源性,在心肌细胞、血管内皮细胞、胃黏膜上皮细胞上有一定表达<sup>[4]</sup>。体外实验证实,大鼠脂肪细胞分化过程中apelin表达逐渐增高<sup>[5]</sup>。既往研究表明apelin具有调节心血管系统收缩、促进垂体激素释放和平衡体液等作用<sup>[4]</sup>。血清apelin水平受多种因素调节。研究显示胰岛素升高和肥胖时apelin表达升高,胰岛功能缺陷导致胰岛素水平下降时apelin表达降低,结果表明血清胰岛素与apelin水平密切相关<sup>[6]</sup>。临床研究发现肥胖患者血清apelin浓度显著高于体重正常人群,且apelin与BMI呈正相关<sup>[7]</sup>。此外,糖皮质激素可通过增加血管紧张素II表达,间接抑制脂肪细胞apelin的分泌<sup>[8-9]</sup>。还有研究表明TNF- $\alpha$ 也可刺激脂肪组织分泌apelin,提高血清apelin水平<sup>[10-11]</sup>。本研究GDM孕妇FPG、FINS、2 h PG、HOMA-IR明显高于对照组,结果证实妊娠期糖尿病患者存在胰岛素抵抗,与以往研究结果一致<sup>[12]</sup>。本研究中还发现GDM孕妇血清apelin水平明显高于正常妊娠孕妇,GDM孕妇血清

apelin水平与胰岛素含量呈正相关,推测血清apelin升高可能促进胰岛素抵抗的发生。

综上所述,本研究比较了正常妊娠孕妇与GDM孕妇血清中apelin水平及变化,初步探讨血清apelin与GDM的关系,发现apelin参与胰岛素抵抗、脂代谢等过程,在妊娠期糖尿病的发生发展中具有独特作用。Apelin有望与其他脂肪细胞因子共同成为重要干预靶点,在妊娠期糖尿病的早期诊断和治疗过程中发挥重要作用。

## 参 考 文 献

- [1] 杨慧霞. 2011年妊娠期糖尿病国际诊断标准解读[J/CD]. 中国医学前沿: 电子版, 2011, 3: 19-20.
- [2] Evensen AE. Update on gestational diabetes mellitus. Prim Care, 2012, 39: 83-94.
- [3] 肖玲, 王心, 尚丽新. 妊娠期糖尿病患者血浆中脂肪因子 chemerin 变化及其相关因素分析. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29: 270-273.
- [4] Hehir MP, Morrison JJ. The adipokine apelin and human uterine contractility. Am J Obstet Gynecol, 2012, 206: 359. e1-5.
- [5] Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, et al. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe. Mol Cell Endocrinol, 2005, 245: 7-9.
- [6] Fernández-Galilea M, Pérez-Matute P, Prieto-Hontoria P, et al. Effects of lipoic acid on apelin in 3T3-L1 adipocytes and in high-fat fed rats. J Physiol Biochem, 2011, 67: 479-486.
- [7] Heionon MV, Purhonen AK, Miettinen P, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. Regul Pept, 2005, 130: 7-13.
- [8] Day RT, Cavaglieri RC, Feliers D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304: F788-800.
- [9] Kalea AZ, Battle D. Apelin and ACE2 in cardiovascular disease. Curr Opin Investig Drugs, 2010, 11: 273-282.
- [10] Yu S, Zhang Y, Li MZ, et al. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients. Chin Med J (Engl), 2012, 125: 3440-3444.
- [11] Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. Reprod Sci, 2009, 16: 921-937.
- [12] McElduff A, Moses RG. Insulin therapy in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012, 41: 161-173.

(收稿日期: 2013-04-25)

(本文编辑: 戚红丹)