

孕前体质指数与妊娠糖尿病 及孕期血清 Ghrelin nesfatin-1 表达的关系

刘波¹, 张静¹, 马延瑞²

1. 榆林市榆阳区妇幼保健院妇产科, 陕西 榆林 719000;

2. 延安市安塞区人民医院妇产科, 陕西 延安 717400

【摘要】目的 探讨孕前体质指数(BMI)与妊娠糖尿病(GDM)发生及血清生长激素释放肽(Ghrelin)、摄食抑制因子(nesfatin-1)表达的关系。**方法** 选取2019年6月至2020年12月榆林市榆阳区妇幼保健院和延安市安塞区人民医院收治的150例GDM孕妇作为GDM组,选择同期健康孕妇150例作为对照组。收集两组孕妇孕前BMI,检测孕期血清Ghrelin、nesfatin-1水平,采用Pearson法分析与孕前BMI的相关性,采用logistic回归分析法分析GDM发生的影响因素。**结果** 对照组孕妇孕前BMI、孕期Ghrelin、nesfatin-1水平分别为(22.73 ± 3.17)kg/m²、(1.36±0.42)mmol/L和(2.51±0.78)mmol/L,GDM组孕前BMI、孕期Ghrelin、nesfatin-1水平分别为(25.26±2.85)kg/m²、(1.14±0.34)mmol/L和(2.86±0.89)mmol/L,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。GDM孕妇孕前BMI与孕期血清Ghrelin水平呈负相关($r=-0.488$, $P<0.05$),与孕期nesfatin-1水平呈正相关($r=0.428$, $P<0.05$)。孕前BMI、孕期血清Ghrelin、nesfatin-1均为GDM发生的影响因素($P<0.05$)。**结论** 孕前BMI对孕期血清Ghrelin、nesfatin-1表达均有影响,三者均为GDM发生的影响因素。

【关键词】 孕前体质指数;妊娠糖尿病;生长激素释放肽;摄食抑制因子;相关性;影响因素

【中图分类号】 R714.256 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2022)15—1971—04

Relationships between body mass index before pregnancy and the occurrence of gestational diabetes mellitus, the expressions of serum Ghrelin and nesfatin-1 during pregnancy. LIU Bo¹, ZHANG Jing¹, MA Yan-rui². 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Yulin Yuyang District Maternal and Child Health Hospital, Yulin 719000, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Yan'an Ansai District People's Hospital, Yan'an 717400, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the relationships between the body mass index (BMI) before pregnancy and the occurrence of gestational diabetes mellitus (GDM), the expressions of serum Ghrelin and nesfatin-1 during pregnancy. **Methods** A total of 150 GDM patients (GDM group) and 150 healthy pregnant women (control group) admitted to Yulin Yuyang District Maternal and Child Health Hospital and Yan'an Ansai District People's Hospital from June 2019 to December 2020 were selected in the study. The levels of Ghrelin and nesfatin-1 during pregnancy were detected, and their correlations with BMI before pregnancy were analyzed by Pearson. The factors influencing the occurrence of GDM were analyzed by logistic regression. **Results** BMI before pregnancy, Ghrelin, nesfatin-1 levels during pregnancy were (22.73 ± 3.170) kg/m², (1.36±0.42) mmol/L, (2.51±0.78) mmol/L in the control group, respectively, and (25.26±2.85) kg/m², (1.14±0.34) mmol/L, (2.86±0.89) mmol/L in the GDM group, with statistically significant differences ($P<0.05$). BMI before pregnancy was negatively correlated with serum Ghrelin level during pregnancy ($r=-0.488$, $P<0.05$), and positively correlated with nesfatin-1 level during pregnancy ($r=0.428$, $P<0.05$). BMI before pregnancy and serum Ghrelin, nesfatin-1 during pregnancy were an independent risk factor for GDM ($P<0.05$). **Conclusion** BMI before pregnancy has influences on the expressions of Ghrelin and nesfatin-1 during pregnancy in serum, and the three were all independent risk factors for GDM.

【Key words】 Body mass index before pregnancy; Gestational diabetes mellitus; Growth hormone releasing peptide; Nesfatin-1; Relationship; Influence factor

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指在孕妇妊娠期首次发现或发生的糖耐量受损,是糖尿病的一种独立类型,是妊娠期间常见并发症之一^[1]。GDM发生后,孕妇血糖调节能力降低,血脂代谢变化升高,代谢功能、凝血功能发生异常,会对胎儿发育造成不良影响,导致胎儿畸形、胎儿呼吸窘

迫、新生儿低血糖等不良结局^[2]。目前,GDM发病率高达14%,近年来其发病率逐渐上升^[3]。有研究^[4]显示,女性孕前体质指数(body mass index, BMI)与GDM存在一定联系,孕前超重、肥胖均可能提高GDM发病风险。生长激素释放肽(growth hormone releasing peptide, Ghrelin)是从胃中分离的新型生长

激素促分泌激素,可调节机体饮食、激素水平及 BMI,对机体糖代谢系统有重要影响^[5]。摄食抑制因子(nucleobindin 2-encoded satiety and fat-influencing protein 1, nesfatin-1)是新发现的神经肽,具有抑制摄食、减轻体质量及调节糖代谢的作用^[6]。但目前孕前 BMI 对 GDM 孕妇孕期血清 Ghrelin、nesfatin-1 水平的影响研究较少。本研究通过检测 GDM 孕妇的孕前 BMI 和孕期血清 Ghrelin、nesfatin-1 表达水平,旨在探讨其内在联系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2020 年 12 月榆林市榆阳区妇幼保健院和延安市安塞区人民医院收治的 150 例 GDM 孕妇作为 GDM 组。纳入标准:①符合 GDM^[7]诊断标准者;②所有孕妇及其家属知情且签署知情同意书。排除标准:①患有心脏、肾、肝等严重器官性疾病、精神、意识障碍、感染性疾病、甲状腺功能异常、高血压或血液系统疾病史者;②妊娠前存在糖尿病、脂代谢紊乱者;③妊娠期间患有其他并发症者;④多胎妊娠者;⑤服用影响血清 Ghrelin、nesfatin-1 表达药物者;⑥临床资料不全者;⑦不服从检测安排者;⑧未在上述两家医院进行孕前检查或孕前检查资料中 BMI 数据丢失者。GDM 组孕妇年龄 24~37 岁,平均(29.95±8.57)岁;孕周 25~33 周,平均(28.89±2.88)周。选择上述两家医院同期健康孕妇 150 例作为对照组,年龄 22~39 岁,平均(30.46±9.35)岁;孕周 25~35 周,平均(29.06±2.97)周。两组孕妇的年龄和孕周比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过榆林市榆阳区妇幼保健院及延安市安塞区人民医院伦理委员会审核,符合相关伦理学规定。

1.2 检测方法 于清晨抽取受试者(GDM 孕妇确诊后,健康孕妇孕检时)空腹静脉血,离心后,取上

层血清 2 份。一份采用 ELISA 法检测血清 Ghrelin (KL00921, 上海康朗)、nesfatin-1 (CSB-E15050h, 上海恒斐) 水平, 实验操作步骤均按照试剂盒说明书进行。用酶标仪(MODEL550, 美国 Bio-Rad) 于波长 450 nm 处测定吸光度值, 以标准品浓度为横坐标, 对应 OD 值为纵坐标, 绘制标准曲线, 根据标准曲线和血清样品的 OD 值计算 Ghrelin、nesfatin-1 水平。另一份使用全自动生化分析仪(AU5800, 美国贝克曼库尔特) 检测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) 水平。

1.3 观察指标 研究人员于孕妇孕前检查资料中获取孕前 BMI。比较两组孕妇孕前 BMI、孕期血脂指标(TC、TG、HDL-C、LDL-C) 及孕期 HbA1c、Ghrelin、nesfatin-1 水平。

1.4 统计学方法 应用 SPSS24.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间均数比较采用 t 检验, 相关性分析采用 Pearson 法分析, 多因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇孕前 BMI 及孕期血脂指标、HbA1c 水平比较 GDM 组孕妇孕前 BMI 及孕期 TC、TG、LDL-C、HbA1c 水平明显高于对照组, 孕期 HDL-C 水平明显低于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

2.2 两组孕妇孕期血清 Ghrelin、nesfatin-1 表达水平比较 与对照组相比, GDM 组孕妇孕期血清 Ghrelin 表达水平降低, 孕期 nesfatin-1 表达水平升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。

表 1 两组孕妇孕前 BMI 及孕期血脂指标、HbA1c 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	孕前 BMI (kg/m^2)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HbA1c (%)
对照组	150	22.73±3.17	4.52±0.85	1.94±0.59	1.63±0.49	2.79±0.86	5.99±1.71
GDM 组	150	25.26±2.85	5.48±0.94	2.57±0.77	1.27±0.33	3.35±1.01	8.82±2.55
t 值		7.269	9.277	7.954	7.463	5.170	11.289
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

表 2 两组孕妇孕期血清 Ghrelin、nesfatin-1 表达水平比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	例数	Ghrelin	nesfatin-1
对照组	150	1.36±0.42	2.51±0.78
GDM 组	150	1.14±0.34	2.86±0.89
t 值		4.986	3.622
P 值		0.001	0.001

2.3 GDM 孕妇孕前 BMI、孕期血清 Ghrelin、nesfatin-1 表达水平与孕期血脂、血糖的相关性 GDM 孕

妇孕前 BMI 与孕期血清 TC、TG、LDL-C、HbA1c 水平均呈正相关($P<0.05$), 与孕期 HDL-C 呈负相关($P<0.05$)。GDM 孕妇孕期血清 Ghrelin 水平与孕期 TC、HbA1c 水平均呈负相关($P<0.05$), 与孕期 HDL-C 水平呈正相关($P<0.05$)。GDM 孕妇血清孕期 nesfatin-1 水平与孕期 TG、HbA1c 水平均呈正相关($P<0.05$), 与孕期 HDL-C 水平呈负相关($P<0.05$), 见表 3。

表 3 GDM 孕妇孕前 BMI、孕期血清 Ghrelin、nesfatin-1 表达水平与孕期血脂、血糖的相关性

指标	孕前 BMI		Ghrelin		nesfatin-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
TC	0.422	0.016	-0.526	0.001	0.355	0.265
TG	0.457	0.005	-0.372	0.208	0.435	0.013
HDL-C	-0.496	0.001	0.418	0.042	-0.527	0.001
LDL-C	0.502	0.001	-0.307	0.313	0.387	0.084
HbA1c	0.518	0.001	-0.473	0.001	0.488	0.001

2.4 GDM 孕妇孕前 BMI 与孕期血清 Ghrelin、nesfatin-1 表达水平的相关性 GDM 孕妇孕前 BMI 与孕期血清 Ghrelin 表达水平呈负相关($r=-0.488, P<0.001$), 与孕期血清 nesfatin-1 表达水平呈正相关($r=0.428, P<0.001$), 见图 1、图 2。

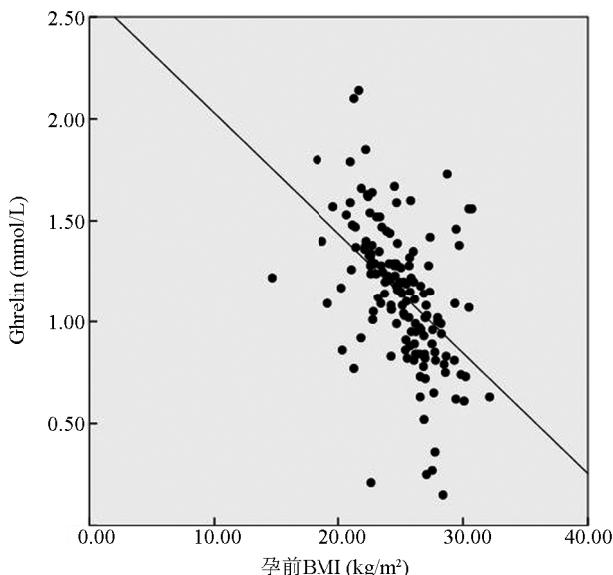


图 1 GDM 孕妇孕前 BMI 与孕期血清 Ghrelin 表达水平的相关性

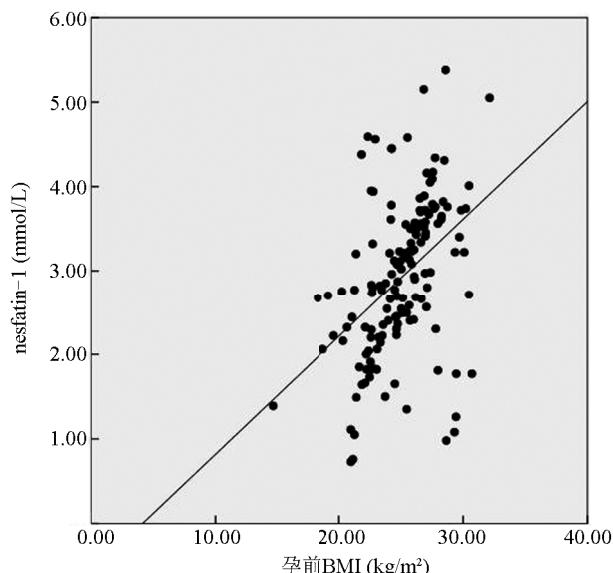


图 2 GDM 孕妇孕前 BMI 与孕期血清 nesfatin-1 表达水平的相关性

2.5 影响 GDM 发生的因素 将 GDM 是否发生作为因变量(未发生=0, 发生=1), 将单因素分析中差异

有统计学意义的指标(孕前 BMI、血清 Ghrelin、nesfatin-1 水平)作为自变量进行 logistic 回归分析, 以 Enter 法筛选上述变量, 结果显示, 孕前 BMI、孕期血清 Ghrelin、nesfatin-1 水平均是 GDM 发生的影响因素($P<0.05$), 其中孕前 BMI 是影响 GDM 发生的独立危险因素, 孕期血清 Ghrelin、nesfatin-1 水平是影响 GDM 发生的保护因素, 见表 5。

表 5 GDM 发生影响因素的多因素 logistic 回归分析

因素	B 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
孕前 BMI	0.653	0.227	8.271	0.004	1.921	1.231~2.997
Ghrelin	-0.642	0.196	10.744	0.001	0.526	0.358~0.772
nesfatin-1	-0.986	0.244	16.335	0.001	0.373	0.231~0.602

3 讨论

GDM 是妊娠期常见的内分泌代谢紊乱疾病, 其发病多认为是遗传、基因、环境、饮食等多种因素相互作用、相互影响的结果。研究发现, GDM 易导致低血镁、红细胞增多等妊娠期并发症发生, GDM 孕妇远期发展为糖尿病及再次妊娠时复发 GDM 的风险较正常孕妇增加, 所生新生儿将来发生糖耐量降低、儿童期肥胖等疾病的风险也大大增加^[8-9]。因此, 研究影响 GDM 发生的因素并早期预防、治疗, 对保护孕妇、胎儿的生命健康有重要的临床价值。

GDM 发生风险与孕前 BMI 有关^[10]。毕研霞等^[11]研究表明, 通过控制使 BMI 合理增长, 可降低 GDM 发病风险, 提高母婴健康水平。李艺等^[12]研究表明, GDM 孕妇孕前 BMI 与糖化血红蛋白水平呈正相关, 是影响 GDM 发生的独立危险因素。本研究结果显示, GDM 孕妇与健康孕妇相比, 孕前 BMI 增加, 孕期血脂水平、血糖水平表达异常, 且孕前 BMI 与血脂、血糖水平相关性明显, 是影响 GDM 发生的独立危险因素, 与以上研究结果一致, 提示孕前 BMI 可能与 GDM 发生有关, 推测孕前 BMI 可能影响 GDM 发生, 且与孕期血脂、血糖水平关系密切。

胃肠激素 Ghrelin 是生长激素促分泌物受体的内源性配体, 参与调节机体糖脂代谢, 与肥胖和糖尿病有密切复杂的联系^[13]。机体血清 Ghrelin 低水平表达会刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素, 降低胰岛敏感性, 导致胰岛 β 细胞功能受损或胰岛素抵抗, 最终发展为糖尿病^[14]。AHMED 等^[15]研究发现, 糖尿病孕妇血清 Ghrelin 水平明显低于正常人。神经肽 nesfatin-1 是一种摄食调节肽, 能通过激活能量代谢信号通路参与糖尿病孕妇的糖脂代谢。RIVA 等^[16]研究发现, nesfatin-1 能促进胰岛素分泌和葡萄糖吸收, 改善胰岛 β 细胞功能。但是, nesfatin-1 在 GDM 孕妇血清中的变化尚存在争议。沈小波等^[17]研究表明, GDM 孕妇血清 nesfa-

tin-1 水平显著升高。但 KUCUKLER 等^[18]研究发现 GDM 孕妇血清 Nesfatin-1 水平明显低于对照组。本研究结果显示, GDM 孕妇孕期血清 Ghrelin 水平较健康孕妇降低, nesfatin-1 水平升高, 均是影响 GDM 发生的保护因素, 与 AHMED 等^[15]、沈小波等^[17]研究结果一致, 提示血清 Ghrelin 水平下调可能与 GDM 发病有关, 而 nesfatin-1 水平上调可能是机体代偿反应启动所致。GDM 孕妇孕期血清 Ghrelin 表达水平与 TC、HbA1c 水平、孕前 BMI 均呈负相关, 与 HDL-C 呈正相关; 孕期 Nesfatin-1 水平与 TG、HbA1c 水平、孕前 BMI 均呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关, 提示 Ghrelin、nesfatin-1 均与糖脂代谢、孕前 BMI 联系密切。

综上所述, GDM 孕妇孕期血清 Ghrelin 水平降低, 孕前 BMI、孕期 nesfatin-1 水平升高, 均与机体糖脂水平存在一定相关性, 其中, 孕前 BMI 与孕期血清 Ghrelin、nesfatin-1 水平联系密切, 均是影响 GDM 发生的因素。但 GDM 发病机制复杂, 若要应用于 GDM 的诊治, 还需扩大样本量, 针对不同地区、人种进行更多的研究。

参考文献

- [1] LOWE WJ, SCHOLTENS DM, SANDLER V, et al. Genetics of gestational diabetes mellitus and maternal metabolism [J]. Curr Diab Rep, 2016, 16(2): 15.
- [2] 雍安翠, 贺波, 叶秀凤, 等. 感染对妊娠糖尿病患者凝血水平影响的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(1): 128-130.
- [3] 夏莉, 胡红琳, 王长江, 等. 妊娠糖尿病患者血脂水平与胰岛素抵抗相关性分析[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(5): 749-752.
- [4] 毛雷婧, 葛星, 徐叶清, 等. 孕前体重指数和孕中期体重增加对妊娠期糖尿病发病影响的队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(5): 416-420.
- [5] 孙英冬, 马凯. Ghrelin 与肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(7): 666-669.
- [6] SCHOENAKER DA, MISHRA GD, CALLAWAY LK, et al. The role of energy, nutrients, foods, and dietary patterns in the development of gestational diabetes mellitus: a systematic review of observational studies [J]. Diabetes Care, 2016, 39(1): 16-23.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2017, 24(8): 45-52.
- [8] 彭方亮, 陈佳. 妊娠糖尿病与 CDKAL1 的研究进展[J]. 重庆医学, 2018, 47(18): 2484-2486.
- [9] 宋耕, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病对妇女及子代远期影响及管理的研究进展[J]. 中国全科医学, 2016, 19(32): 3914-3917.
- [10] 魏玉梅, 郭琼, 孙伟杰, 等. 不同孕前体质指数孕妇葡萄糖耐量试验血糖值的特点及妊娠期糖尿病的检出率[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(11): 830-833.
- [11] 毕研霞, 洪忠新, 丁冰杰. 妊娠糖尿病患者孕前体质指数与血糖及孕期膳食营养的关系[J]. 中国全科医学, 2015, 18(14): 1624-1628.
- [12] 李艺, 段丽娜, 陈静, 等. 孕前体重指数与妊娠期糖尿病发生风险及妊娠结局的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2019, 46(2): 262-264, 273.
- [13] 李新兵, 蔡尚郎, 王春风. 血清 Ghrelin 水平与 2 型糖尿病、冠心病的关系[J]. 糖尿病新世界, 2015, 9(15): 62-63.
- [14] CHURM R, DAVIES JS, STEPHENS JW, et al. Ghrelin function in human obesity and type 2 diabetes:a concise review [J]. Obes Rev, 2017, 18(2): 140-148.
- [15] AHMED MB, ISMAIL MI, MEKI AR. Relation of osteoprotegerin, visfatin and ghrelin to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients [J]. Int J Health Sci, 2015, 9(2): 127-139.
- [16] RIVA M, NITERT MD, VOSS U, et al. Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects [J]. Cell Tissue Res, 2011, 346(3): 393-405.
- [17] 沈小波, 李盛, 陈伟, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 FABP4、Nesfatin-1、Chemerin 水平变化及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 59-62.
- [18] KUCUKLER FK, GORKEM U, SIMSEK Y, et al. Low level of Nesfatin-1 is associated with gestational diabetes mellitus [J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(9): 759-761.

(收稿日期:2021-10-29)