

妊娠期糖代谢异常孕妇外周血及脐血 Ghrelin 水平与 母儿体质指标的相关性

祝文晶, 王子莲*, 胡明晶, 刘 斌, 陈海天, 詹雁峰
(中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】探讨妊娠期糖代谢异常孕妇外周血与脐血 Ghrelin 水平与母儿体质指标的关系。【方法】收集 2009 年 11 月至 2010 年 2 月于中山大学附属第一医院产科住院分娩的糖代谢异常孕妇 32 例, 糖代谢正常孕妇 24 例。记录母亲体质量、身高和新生儿出生体质量、身长及头围、胸围、大腿围值, 以 LANGE 皮脂厚度测量仪测定新生儿肩胛下、大腿、髂上、肱三头肌及腹壁皮褶厚度; ELISA 法测定分娩前母亲外周血及脐血 Ghrelin 水平, 与上述体质指标进行分析。【结果】糖代谢异常组孕妇外周血 Ghrelin 水平($\mu\text{g/L}$; 9.4 ± 4.0)较糖代谢正常组(12.0 ± 3.9)显著降低($P < 0.05$)。母亲外周血 Ghrelin 水平与孕前体质量($r = -0.267, P < 0.05$)呈负相关趋势。两组中脐血 Ghrelin 水平与新生儿体质指标呈负相关趋势。【结论】脐血 Ghrelin 水平与新生儿体质指标呈负相关趋势。

关键词: 妊娠期糖尿病; Ghrelin; 脐血; 体质指标; 大于胎龄儿

中图分类号: R714.256 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2013)01-0157-04

Relationship between Maternal Periphery and Cord Blood Ghrelin Levels and Body Index in Gestational Abnormal Glucometabolism Patients

ZHU Wen-jing, WANG Zi-lian*, HU Ming-jing, LIU Bin, CHEN Hai-tian, ZHAN Yan-feng
(Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objectives】 To explore the maternal periphery and cord ghrelin level in abnormal glucometabolism mothers with good glucose control. Analyzing the clinical data and experimental markers, to find out what is correlated with neonatal body index, and to explore the relationship between ghrelin and fetal growth. 【Methods】 Totally 56 women who delivered in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from November 2009 to February 2010 were enrolled. Totally 32 cases of abnormal glucometabolism with good glucose control and 24 cases of normal glucose tolerance. The clinical data was analyzed retrospectively. The neonatal anthropometry, including birth weight, neonatal body length, head circumference, chest circumference, upper arm circumference, thigh circumference, and abdominal circumference, were recorded. LANGE skinfold caliper was used to measure the neonatal subscapular skinfold thickness, thigh skinfold thickness, suprailiac skinfold thickness, triceps skinfold thickness and hypodermic fat thickness of abdomen within 24 hours after birth. ELISA was used to detect serum ghrelin level in maternal periphery and cord blood, then SPSS software was used to compare these markers. 【Results】 Maternal periphery ghrelin level of AGM group was lower than that of NGT group. Maternal periphery ghrelin level had negative trend with pregestational weight, pregestational BMI, antepartum weight, and antepartum BMI. 【Conclusions】 Maternal periphery ghrelin level of AGM group was lower than that of NGT group; Cord blood ghrelin level had negative trend with the birth weight, length, head circumference, skinfold thickness and complicated nutrition index both in AGM and NGT group.

Key words: gestational diabetes mellitus; ghrelin; large for gestational age; cord blood; body index

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(1): 157-160]

收稿日期: 2012-05-15

基金项目: 广东省科技计划 (2009B03081099)

作者简介: 祝文晶, 硕士, 住院医师, E-mail: pffzhuzhuzhu@163.com; * 通信作者: 王子莲, 教授, 博士生导师, E-mail: wangzilian2005@yahoo.com.cn

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指妊娠期首次发生或者发现的糖代谢异常, 包含了一部分妊娠前已患有糖尿病但孕期首次被诊断的患者^[1-2]。GDM 发病率各国报道 1% ~ 14% 不等^[3]。大于胎龄儿 (large for gestational age, LGA) 是 GDM 最常见的并发症, 发生率高达 12.3% ~ 16.7%^[4], 既往研究^[5]认为其与母亲高血糖所致的胎儿高胰岛素血症有关。但新近的研究表明^[5-6], 即使将血糖控制在正常范围, 糖尿病孕妇 LGA 及巨大儿发生率仍高于正常孕妇。说明 GDM 胎儿的生长发育还可能与其他代谢因素^[7]有关。近年来, 研究发现一种内源性生长激素促分泌素受体的配体 Ghrelin 与糖尿病密切相关, 且可能影响胎儿发育。本研究旨在通过检测糖代谢异常孕妇外周血及脐血 Ghrelin 的水平, 研究 Ghrelin 水平与母儿体质指标的关系, 探讨糖代谢异常孕妇中 Ghrelin 在胎儿生长发育中的作用。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

收集 2009 年 11 月至 2010 年 2 月于我科住院分娩的孕妇 56 例, 其中糖代谢异常 (abnormal glycometabolism, AGM) 而且血糖控制良好的孕妇 32 例为研究组, 糖耐量正常 (normal glucose tolerance, NGT) 的孕妇 24 例为对照组。本研究孕妇的纳入标准为足月妊娠、单活胎、在我院规律产前检查、排外妊娠期高血压疾病、原有糖尿病、甲亢等影响 Ghrelin 水平疾病, 并最终剖宫产终止妊娠者。

1.1.1 妊娠期糖尿病诊断标准 参考美国糖尿病学会 (American Diabetes Association, ADA) 诊断标准, 对孕 24 ~ 28 周行产前检查无高危因素者进行 50 g 葡萄糖筛查试验 (glucose screening test, GCT), 若服葡萄糖水后 1 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 者, 或有高危因素的孕妇, 行 75 g 葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT), 测定空腹、餐后 1 h、餐后 2 h 及餐后 3 h 血糖。其正常上限分别为 5.3、10.0、8.6、7.8 mmol/L。其中有两项或两项以上达到或超过正常值, 可诊断为 GDM, 仅一项高于正常值, 诊断为妊娠期糖耐量受损 (gestational impaired glucose tolerance, GIGT)。本研究把 GIGT 与 GDM 均称为糖代谢异常。

1.1.2 血糖控制良好标准 经运动调节和/或饮食控制, 空腹血糖 3.3 ~ 5.3 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 4.4 ~ 6.7 mmol/L 为血糖控制标准。定期监测四点微量血糖有 80% 达到上述标准者则为控制良好。

1.1.3 新生儿体质量分类标准 新生儿的体质量和孕周按照人民卫生出版社的第 7 版《儿科学》中的“我国 15 城市不同胎龄新生儿出生体质量值”分为小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA), 大于胎龄儿 (LGA) 及适于胎龄儿 (appropriate for gestational age, AGA)。

1.2 孕妇、新生儿临床资料

收集两组孕妇和新生儿的一般情况和临床数据, 记录体质量、身长, 计算体质量指数 (body mass index, BMI), 用 LANGE 皮脂厚度测量仪 (美国 β 科技公司生产) 测定新生儿体质指标包括肩胛下、大腿、髂上、肱三头肌、腹壁等皮褶厚度。上述长度测量精确到 0.1 cm, 重量测量精确到 0.1 kg, 厚度测量精确到 0.1 mm。取两组孕妇术前禁食 8 h 以上肘静脉血 5 mL, 新生儿出生后, 立即取其脐带血 5 mL, 均在 6 h 内以 3 000 r/min ($r = 8.6$ cm) 离心 10 min, 取其上清于 -80 °C 冰箱保存, 用 ELISA 方法测定 Ghrelin 水平。试剂盒为美国进口人 Ghrelin ELISA Kit (型号 Id021ghrelin48) 购自北京中西玻化仪器有限公司 (库号 M306751)。

1.3 统计学处理

所有统计分析均使用 SPSS 16.0 软件包完成, 以 $P < 0.05$ 为具有统计学显著差异。采用两独立样本的 t 检验, 参数资料相关性分析采用 Pearson 相关分析, 非参数资料采用 Spearman 相关分析; 率的比较采用 χ^2 检验; 多因素回归分析采用 Logistic 回归分析。

2 结 果

2.1 Ghrelin 与妊娠期糖尿病的关系

AGM 组 ($n = 32$) 孕妇外周血 Ghrelin 水平为 $(9.4 \pm 4.0) \mu\text{g/L}$, NGT 组 ($n = 24$) $(12.0 \pm 3.9) \mu\text{g/L}$, 两组相比 $P < 0.05$ 。AGM 组脐血 Ghrelin 水平为 $(13.4 \pm 4.4) \mu\text{g/L}$, NGT 组 $(13.4 \pm 4.7) \mu\text{g/L}$, 两组相比 $P > 0.05$ 。

2.2 Ghrelin 与母亲体质指标的关系

两组外周血 Ghrelin 与孕前体质量 ($r = -0.267$, $P = 0.046$) 呈一定负相关关系, 但与孕前 BMI ($r =$

-0.228, $P = 0.091$)及产前体质量($r = -0.223$, $P = 0.099$), 产前 BMI($r = -0.172$, $P = 0.206$)的关系不明显。

2.3 Ghrelin 与胎儿生长发育的关系

糖代谢异常孕妇的 LGA 新生儿中, 脐血 ghrelin 水平与肩胛下皮褶厚度及腹壁皮褶厚度成负相关, 与出生体质量、身长、上臂围等暂未得出 $P < 0.05$ 的相关系数, 仅得出 r 值为负数。在糖耐量正常孕妇的 LGA 及 AGA 新生儿中, 脐血 Ghrelin 水平与新生儿出生体质量、身长、肱三头肌皮褶厚度、肩胛下皮褶厚度等未得出 $P < 0.05$ 的相关系数, 仅得出 r 值为负数。(表 1)。

表 1 AGM 组及 NGT 组脐血 Ghrelin 水平与新生儿体质指标的关系

Table 1 Correlation analysis of cord blood ghrelin level and neonatal body index in AGT and NGT group

	BW	NL	UAC	SSST	SIST	TSF	HFT
AGM LGA r	-0.552	-0.663	-0.394	-0.842	-0.528	-0.101	-0.745
P	0.156	0.092	0.334	0.009	0.179	0.813	0.034
AGA r	-0.196	-0.173	-0.176	-0.045	0.176	-0.130	0.076
P	0.358	0.420	0.410	0.835	0.412	0.546	0.723
NGT LGA r	-0.117	-0.068	-0.018	-0.234	-0.319	-0.337	-0.148
P	0.747	0.851	0.961	0.395	0.369	0.342	0.683
AGA r	-0.118	-0.057	-0.168	-0.231	-0.205	-0.113	-0.105
P	0.180	0.468	0.566	0.428	0.482	0.699	0.72

BW: birth weight; TSF: triceps skinfold thickness; SSST: subscapular skinfold thickness; SIST: suprailiac skinfold thickness; HFT: hypodermic fat thickness of abdomen; UAC: upper arm circumference.

3 讨论

Ghrelin 是 1999 年由日本学者 Kojima 等^[8-9]首先发现的内源性生长激素促分泌素受体的配体。具有调节生长激素分泌、摄食、能量代谢、内分泌、炎症因子释放、细胞分化等多种生物学作用。流行病学研究显示, 低浓度 Ghrelin 与胰岛素抵抗、高血压、II 型糖尿病密切相关; 其基因的多态性与糖尿病危险度关系密切。最近研究发现, 胰岛内存在一种新的产生 Ghrelin 的细胞类型, 并将其命名为 ϵ 细胞。成人胰岛内呈单个分布在胰岛周围, 少数可分布于胰腺外分泌组织、导管和胰腺神经节处, 占胰腺 1% 左右。原位杂交和免疫组化研究显示胰岛 α 和 β 细胞均可分泌 Ghrelin。目前认为内外源

性 Ghrelin 通过激活 β 细胞 $\alpha 2$ 介导的 K_v 通道, 抑制动作电位产生和减少钙离子内流, 减弱葡萄糖诱导的胰岛素分泌。而胰岛素对 Ghrelin 水平的影响机制仍然不清楚, 可能是通过激活下丘脑的胰岛素受体, 通过神经回路而影响其释放。而 Ghrelin 的胰岛素释放延迟作用与胰岛素敏感性有关, 在胰岛素抵抗时抑制作用不明显而在胰岛素敏感时抑制作用明显。Ghrelin 与胰岛素抵抗的因果关系及具体机制不清。Tham 等^[10]通过对孕期及产后 GDM 与非 GDM 各 14 名孕妇研究发现 GDM 组 Ghrelin 水平显著降低, 并推测可能与胰岛素对 Ghrelin 分泌的抑制作用有关。

本研究发现, 糖代谢异常组血清 Ghrelin 水平较糖代谢正常组显著降低 ($P = 0.014$), 这可能提示 Ghrelin 与胰岛素抵抗有关。随妊娠进展, 胎儿-胎盘单位产生的拮抗胰岛素的激素水平增高, 胰岛素酶活性增加以及一些细胞因子水平改变, 至胰岛素敏感性渐进性降低, 胰岛素抵抗出现, 甚至出现糖代谢异常, 胰岛素抵抗与 Ghrelin 相互影响, 低水平 Ghrelin 可能引起生长激素作用从而导致胰岛素敏感性降低, 而在 GDM 发生发展中扮演一定角色。

本研究还发现孕妇外周血 Ghrelin 水平与孕前体质量呈负相关, 但与孕前 BMI 及产前体质量, 产前 BMI 的关系尚不明显。提示有可能在体质量或体脂增加后机体通过负反馈机制使 Ghrelin 分泌量下降, 从而减少机体能量蓄积, 改善代谢紊乱。

胚胎种植时期, 子宫内膜与胚胎之间存在短暂的相互沟通联系, 而在未孕及蜕膜化的人子宫内膜上有 ghrelin 基因表达, 提示其可能以旁分泌或自分泌方式调控子宫内膜间质细胞的蜕膜化。Kawamura 等^[11]报道在小鼠桑椹胚上检测出 Ghrelin 和 GHS-R mRNA, 培养基中加入 ghrelin 则抑制 2 细胞期胚胎发育至胚泡, 加入 GHS-R 拮抗剂则可消除 ghrelin 的这种抑制作用。Kitamura 等^[12]通过对 54 例脐血及 47 例新生儿血标本检测发现, 脐血血浆 Ghrelin 水平较正常体质量成人持平或稍高, 其与新生儿体质量、身长及胎盘重量均成反比。小于胎龄儿较适于胎龄儿 Ghrelin 水平明显增高。Iniguez 等^[13]检测了 85 名小于胎龄儿 1 岁时空腹及静注 25% 葡萄糖 10 min 后血清 Ghrelin 水平后发现 SGA 儿中追赶生长较差个体其静注葡

葡萄糖后 Ghrelin 水平大幅下降,而其他个体 Ghrelin 水平与体质量身长成正相关。提示 Ghrelin 与产后追赶生长有关。

以往研究均以 SGA 及 AGA 新生儿为研究对象,而本研究中首次以 LGA 及 AGA 新生儿为研究对象,发现在糖代谢异常孕妇的 LGA 新生儿中脐血 Ghrelin 水平与肩胛下皮褶厚度及腹壁皮褶厚度成负相关,尚未得出与出生体质量、身长、上臂围等的负相关关系。在糖耐量正常孕妇的 LGA 及 AGA 新生儿中,脐血 Ghrelin 水平与新生儿出生体质量、身长、肱三头肌皮褶厚度、肩胛下皮褶厚度的负相关关系不明显,说明 Ghrelin 可能与胎儿发育相关,其可能为体质量增加或肥胖的继发改变而非启动因素,肥胖时的体内激素改变可能使 Ghrelin 的 mRNA 表达下调,从而导致以上结果。但这需进一步研究胎盘 Ghrelin 表达及新生儿 Ghrelin 水平才能得出更深入的结论。

Ghrelin 与糖代谢紊乱及胎儿发育均有一定关系,有可能成为预测糖耐量异常及胎儿过度生长的更为准确而有效的检验指标。深入研究 Ghrelin 与 GDM 及其胎儿生长发育的关系,有助于进一步了解妊娠期糖尿病的发生发展过程及其与胎儿过度生长发生的关系,可能为其预防及治疗提供新的理论依据。但其能否作为预测疾病严重程度与预测胎儿近远期结局的实验室指标,仍有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Metzger BE. Summary and recommendations of the third international workshop Conference on gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes*, 1991, 40 (Suppl 2): 197-201.
- [2] 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. 妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗推荐指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(6): 426-428.
Chinese Medical Association of Obstetrics and Gynecology Obstetrics Group, Chinese Medical Association of Perinatal Medicine, Pregnancy Complicated with Diabetes Mellitus Group. Pregnancy associated with diabetes in clinical diagnosis and treatment recommendations[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2007, 42(6): 426-428.
- [3] 张淑兰. 妊娠合并内科疾病: 糖尿病//乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 150-154.
- Zhang SL. Pregnancy complicated with diseases in Internal Medicine: Diabetes mellitus//Le J. *Obstetrics and Gynecology* [M]. 7 ed, Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 150-154.
- [4] 金汉珍. 实用新生儿学[M]. 3 版, 北京: 人民卫生出版社, 2002: 217-219.
- Jin HZ. *Practical Neonatology* [M]. 3 ed, Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 217-219.
- [5] Leibold H, Worda C, Gruber CJ, et al. Large-for-gestational-age newborns in women with insulin-treated gestational diabetes under strict metabolic control [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2005, 117(15-16): 521-525.
- [6] Gonzalez-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, et al. The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(3): 467-470.
- [7] 陈海天, 王子莲, 詹雁峰, 等. 脐血瘦素与妊娠期糖尿病新生儿体质指标的关系[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2008, 2(29): 194-197.
- Chen HT, Wang ZL, Zhan YF, et al. Analysis of relationship of leptin and neonatal body index in mothers with gestational diabetes mellitus [J]. *J Sun Yat-sen Univ: Med Sci*, 2008, 2(29): 194-197.
- [8] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach[J]. *Nature*, 1999, 402(6762): 656-660.
- [9] Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that function in growth hormone release[J]. *Science*, 1996, 273 (5277): 974-977.
- [10] Tham E, Liu J, Innis S, et al. Acylated ghrelin concentrations are markedly decreased during pregnancy in mothers with and without gestational diabetes: relationship with cholinesterase [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009, 296(5): E1093-1100.
- [11] Kawamura K, Sato N, Fukuda J, et al. Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos in vitro[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(4): 2623-2633.
- [12] Kitamura S, Yokota I, Hosoda H, et al. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(11): 5473-5477.
- [13] Iñiguez G, Ong K, Peña V, et al. Fasting and post-glucose ghrelin levels in SGA infants: relationships with size and weight gain at one year of age [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(12): 5830-5833.

(编辑 张恩健)