

脐血瘦素与妊娠糖尿病新生儿体质指标的关系

陈海天, 王子莲, 詹雁峰, 彭扬水, 李铭岚

(中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨在血糖控制良好的妊娠糖尿病(GDM)孕妇中,脐血瘦素与新生儿体质指标的关系。【方法】收集 2006 年 11 月至 2007 年 2 月于我科住院分娩的孕妇 150 例,其中糖代谢异常,包括 GDM 和妊娠期糖耐量异常(GIGT),而且血糖控制良好的孕妇 73 例,糖耐量正常的孕妇 77 例,其新生儿分为大于胎龄儿(LGA)25 例和适于胎龄儿(AGA)125 例两组。比较分析了两组新生儿的体质指标、脐血瘦素等指标。【结果】LGA 与 AGA 相比,脐血的瘦素水平 LGA 组的更高(16.17 ± 12.53 vs 10.84 ± 8.41 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$)。在糖代谢异常孕妇的新生儿中,LGA 新生儿的出生体质量与脐血的瘦素水平正相关($r=0.974$, $P < 0.05$);在糖耐量正常孕妇的新生儿中,LGA 新生儿的体质指标与脐血瘦素不相关。【结论】脐血瘦素与新生儿体质量密切相关;脐血瘦素可能参与了糖代谢异常孕妇分娩 LGA 的发病机制。

关键词: 妊娠期糖尿病; 瘦素; 大于胎龄儿; 巨大儿

中图分类号:R714.7

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2008)02-0194-04

Analysis of Relationship of Leptin and Neonatal Body Index in Mothers with Gestational Diabetes Mellitus

CHEN Hai-tian, WANG Zi-lian, ZHAN Yan-feng, PENG Yang-shui, LI Ming-lan

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objectives】To analyze the relationship between cord blood leptin and neonatal body index in the mothers with gestational diabetes mellitus (GDM) and to explore how leptin plays a role in fetal growth.【Methods】This study recruited 150 GDM mothers and their babies admitted in our hospital from November 2006 to February 2007. There were 73 cases of abnormal glucose metabolism with good control of blood glucose and 77 cases of normal glucose tolerance. Their babies were divided into 25 cases of large for gestational age (LGA) and 125 cases of appropriate for gestational age (AGA). To analyze their clinical datas such as neonatal body index and to detect serum leptin in cord blood by radioimmunity.【Results】LGA's cord blood Leptin level was higher than that in AGA group (16.17 ± 12.53 vs 10.84 ± 8.41 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$). In newborns of abnormal glucose metabolism mothers, LGA's birth body weight was positively correlated with cord blood Leptin($r=0.974$, $P < 0.05$). In newborns of NGT mothers, LGA's body index was not correlated with cord blood leptin.【Conclusions】LGA compared with normal glucose tolerance, cord blood leptin is higher. It is indicated that cord blood leptin may play a role in the mechanism of fetal overgrowth in abnormal glucose metabolism mothers.

Key words: gestational diabetes mellitus; leptin; large for gestational age; macrosomia

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2008,29(2):194-197]

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期发生或首次发现的不同程度的糖代谢异常^[1],各国报道的发病率从 1%~14%不等^[2]。孕期漏诊或确诊晚的 GDM 孕妇,常发生各

种严重的母婴并发症^[3]。胎儿过度生长,也称为大于胎龄儿(large for gestational age, LGA),是 GDM 的常见并发症, LGA 的发生率占 12.3%~16.7%^[4],其中大于 4 kg 的胎儿也称为巨大儿(macrosomia)。以

收稿日期:2007-09-25

基金项目:广东省科技计划项目(2006B35901002)

作者简介:陈海天(1981-),女,广东中山人,硕士,住院医师, E-mail:seagull2000@21cn.com;王子莲,通讯作者,教授,硕士生导师

往的研究认为母亲过多的血糖可通过胎盘进入胎儿体内,形成高糖血症和高胰岛素血症导致胎儿肥胖^[5]。但是,临床与研究资料表明^[6],即使在GDM孕妇血糖控制良好的情况下,仍然有较高的机会分娩出LGA、巨大儿,这说明在GDM孕妇中,除了血糖以外,胎儿的生长发育还可能与其他因素相关。1994年,Zhang等^[7]发现了瘦素,主要由人体的脂肪组织合成和分泌,能够调节食物摄入与能量的消耗。近年的研究表明瘦素可能参与了胎儿生长发育的过程。本研究探讨在血糖控制良好的GDM孕妇中,脐血瘦素与新生儿体质指标的关系,以期减少LGA或巨大儿的发生率提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2006年11月至2007年2月于我科住院分娩的孕妇150例,其中符合WHO诊断标准(见后)糖代谢异常(包括GDM和GIGT)而且血糖控制良好的孕妇73例,糖耐量正常的孕妇77例。本研究的孕妇纳入标准为足月妊娠、单活胎、在我院规律产前检查、排除妊娠期高血压疾病、原有糖尿病、肝炎、甲状腺功能异常等影响瘦素水平的疾病。

1.1.1 妊娠期糖尿病诊断标准 参考WHO诊断方法和标准^[8]:若空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或糖负荷后2h血糖 ≥ 11.1 mmol/L诊断为GDM;空腹血糖为6.1~7.0 mmol/L或糖负荷后2h血糖为7.8~11.1 mmol/L则诊断为妊娠期糖耐量异常(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,血糖于空腹时 ≤ 5.8 mmol/L,餐后2h ≤ 6.7 mmol/L。其中若监测四点微量血糖有80%达到上述标准则为控制良好。

1.1.3 分组 把上述入选150名孕妇分娩的新生儿的体质量和孕周按照人民卫生出版社的第五版《儿科学》中的“我国15城市不同胎龄新生儿出生体质量值”进行分组,按出生体质量低于相应胎龄的第10百分位数为小于胎龄儿(small for gestational age, SGA),超过第90百分位数为大于胎龄儿(LGA),在第10百分位与第90百分位之间的为适于胎龄儿(appropriate for gestational age, AGA)。①LGA组:共25例,其中母亲为糖代谢异常的12例,占48%,母亲为糖耐量正常的13例,占

52%,孕周为37⁺¹~41⁺⁴周,平均39.16周($S=1.28$),出生体质量为3.60~4.40 kg,平均3.96 kg ($S=0.21$)。②AGA组:共125例,其中母亲为糖代谢异常的61例,占48.8%,母亲为糖耐量正常的有64例,占51.2%,孕周为37~41⁺⁵周,平均39.26周($S=1.12$),出生体质量为2.56~3.82 kg,平均3.25 kg ($S=0.30$)。③SGA组:共0例,不列入本研究。

1.2 新生儿临床资料及脐血标本测定

回顾性分析入选新生儿的新生儿记录,记录其体质量、身长、头围、肩周;并于出生后24h内以皮尺测定其上臂围(过上臂中点即肩峰顶和鹰嘴突之间中点的上臂周长),以直尺测定其肱三头肌皮褶厚度(tricep skinfold thickness, TSF)与腹壁皮下脂肪厚度(hypodermic fat thickness of abdomen, HFT)。上述长度测量精确到0.1 cm,质量测量精确到0.1 kg,厚度测量精确到0.5 mm。新生儿出生后,立即取其胎盘脐带脐静脉血3 mL,当天以3000 r/min($r=15$ cm)离心15 min,取其上清保存于-20℃冰箱,待标本收齐后,同批测定血清瘦素,采用放免法测定。主要仪器包括:上海中科生物医学高科技开发有限公司的DL-46RC大容量低速冷冻离心机,上海核所日环光电仪器有限公司SN-695B型智能放免 γ 测量仪。所有试剂盒购自美国LINCO公司。

1.3 统计学处理

检验数据是否呈正态分布,偏态分布的数据经自然对数转换后再分析,并用几何均数 \pm 标准差表示,其它数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;正态分布的数据采用两独立样本的 t 检验,非正态分布数据以及非参数资料采用非参数检验;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。所有统计分析均使用SPSS 13.0软件包完成,以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 入选新生儿资料

LGA与AGA新生儿相比,新生儿的各项体质指标如出生体质量、身长、头围、肩周、上臂围、肱三头肌皮褶厚度、腹壁皮下脂肪厚度等差异有统计学意义($P < 0.05$);脐血的瘦素水平LGA组的更高($P < 0.05$);孕周两组间无差异($P > 0.05$,表1)。

2.2 糖代谢异常孕妇及糖耐量正常孕妇中脐血指标与LGA的体质指标的相关分析

表 1 两组新生儿资料比较

Table 1 Comparison of neonatal details

	LGA group (n=25)	AGA group (n=125)
$t_{\text{Gestational}}$ /weeks	39.16 ± 1.28	39.26 ± 1.12
m_{Birth} /kg	3.96 ± 0.21	3.25 ± 0.30 ¹⁾
l_{Neonatal} /cm	51.20 ± 1.00	49.67 ± 1.16 ¹⁾
$l_{\text{Head-circ}}$ /cm	35.26 ± 1.23	33.56 ± 1.41 ¹⁾
$l_{\text{Shoulder-circ}}$ /cm	38.24 ± 1.45	35.04 ± 1.79 ¹⁾
$l_{\text{Up-arm-circ}}$ /cm	12.03 ± 0.68	10.93 ± 0.60 ¹⁾
$l_{\text{Tricep-skinfold}}$ /mm	11.60 ± 1.40	9.90 ± 1.20 ¹⁾
l_{HFA} /mm	8.40 ± 1.10	7.00 ± 0.90 ¹⁾
$\rho_{\text{Cord blood leptin}}$ /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	16.17 ± 12.53	10.84 ± 8.41 ²⁾

LGA: large for gestational age; AGA: appropriate for gestational age; l_{HFA} : Hypodermic fat thickness of abdomen; 1) $P < 0.001$; 2) $P < 0.009$

表 2 糖代谢异常及糖耐量正常孕妇脐血瘦素与 LGA(N=12)体质指标的相关分析

Table 2 Correlation of cord blood's leptin and LGA's body index in AGM or NGT mothers

		BBW	NL	HC	SC	UAC	TSF	HFT
Leptin in AGM mother	r	0.974	0.004	0.011	-0.237	0.154	0.267	0.363
	P	0.011	0.991	0.974	0.458	0.632	0.402	0.246
Leptin in NGT mother	r	-0.058	0.167	0.048	-0.068	0.218	0.138	0.082
	P	0.851	0.585	0.557	0.824	0.474	0.654	0.790

AGM: abnormal glucose metabolism; NGT: normal glucose tolerance; BBW: birth body weight; NL: neonatal length; HC: head circumference; SC: shoulder circumference UAC: upper arm circumference; TSF: tricep skinfold thickness; HFT: hypodermic fat thickness of abdomen

患者^[1]。GDM 是孕期常见的内分泌代谢障碍性疾病。GDM 孕妇会出现羊水过多、酮症酸中毒和胎儿过度生长等多种产科及围产儿的并发症。LGA 以及巨大儿的分娩增加了头盆不称、肩难产、手术产、产后出血等产科并发症以及新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫等新生儿疾病的发生^[3]。因此,避免 LGA 或巨大儿的发生能减少产科并发症及新生儿疾病,提高产科质量。

3.2 GDM 与瘦素

瘦素具有广泛的生理作用;近年有研究^[9,10]提出瘦素参与了调节能量代谢和脂肪沉积,人体内存在“脂肪——胰岛内分泌轴”。该概念认为瘦素可能作为一种抑制性信号,防止高胰岛素血症和脂肪细胞的进一步增生,还可拮抗胰岛素的多种代谢作用。此外,也有研究^[11]发现瘦素与 GDM 等妊娠并发症有关。因此,脐血瘦素与 GDM 胎儿生长发育的关系成为研究的热点。

孕晚期母体、胎儿、胎盘均存在较高的瘦素水平,研究表明孕期胎盘中存在大量瘦素 mRNA 表达^[12],分娩后母体瘦素又迅速降至孕前水平,且分

在糖代谢异常孕妇的新生儿中,LGA 新生儿的出生体质量与脐血的 Leptin($r=0.974$, $P < 0.05$)水平正相关,其余体质指标与脐血瘦素不相关($P > 0.05$,表 2)。在糖耐量正常孕妇的新生儿中,LGA 新生儿的体质指标(包括出生体质量等)与脐血瘦素不相关($P > 0.05$,表 2)。

3 讨论

3.1 GDM 与胎儿过度生长

GDM 是指妊娠期发生或首次发现的不同程度的糖代谢异常,包括一部分妊娠前已患有糖尿病但未曾获得诊断而仅在此次妊娠期被发现的糖尿病

娩后 GDM 与糖耐量正常的产妇瘦素水平无差异。

研究表明^[13],妊娠糖尿病患者血清瘦素水平较健康孕妇高,且与糖尿病严重程度呈正相关;Tapanainen 等^[14]研究了 29 名 1 型糖尿病母亲新生儿(infants of type 1 diabetes mellitus, i1T1DM),70 名 GDM 母亲新生儿(infants of GDM, iGDM)和 105 名非糖尿病母亲新生儿。3 组的瘦素水平均有显著性差异,水平最高的是 i1T1DM 组,其次是 iGDM 组。在 iGDM 组和正常组瘦素水平和胰岛素水平显著正相关。3 组中脐血瘦素浓度均与出生体质量相关,提示瘦素可提高糖尿病母亲新生儿的脂肪积累。糖尿病孕妇血清瘦素和胰岛素水平比正常孕妇高,而且糖尿病母亲的新生儿脐血瘦素和胰岛素水平明显高于正常新生儿。

3.3 瘦素与胎儿过度生长

代谢紊乱是引起胎儿肥胖的主要原因。一方面是高血糖的刺激作用;母亲过多的血糖可通过胎盘进入胎儿体内,刺激胎儿胰岛 β 细胞的增生,胰岛素分泌增多,引起胎儿的高胰岛素血症,活化氨基酸转移系统,促进蛋白质的合成,抑制脂解作用,促

使脂肪及糖原在胎儿各组织中的沉积,导致胎儿肥胖。另一方面是瘦素的调节作用:前期的研究^[15]已提示瘦素与胎儿生长发育和体脂贮存有关,脐血瘦素水平是妊娠期调节胎儿生长的信号,瘦素可直接或间接通过胰岛素来调节胎儿宫内生长。GDM影响胎儿—胎盘瘦素代谢的机制与孕妇糖代谢改变以及高胰岛素血症有关。胎儿的高胰岛素血症刺激胎盘产生、分泌更多的瘦素。有研究发现胰岛素可以促进脂肪组织中瘦素 mRNA 的表达,低胰岛素血症时,脂肪组织瘦素 mRNA 的表达水平下降^[16]。妊娠期胎儿胰岛素水平升高,不仅可增加脂肪组织瘦素 mRNA 的表达,亦可以上调胎盘组织瘦素 mRNA 的表达,促使胎盘组织合成、分泌瘦素,进入胎儿血中,导致胎儿血中瘦素水平升高。胎儿体内瘦素传递胎儿生长发育和体脂贮存含量的信号到下丘脑,由于瘦素抵抗,下丘脑瘦素受体对瘦素不敏感,瘦素不能发挥作用,瘦素水平升高,导致胎儿过度生长,甚至成为巨大儿。

本研究中,在糖代谢异常组母亲的 12 例 LGA 新生儿中,脐血的瘦素水平与 LGA 新生儿的出生体质量正相关;另一方面,在糖耐量正常母亲的 13 例 LGA 新生儿中,脐血的瘦素水平与 LGA 新生儿的出生体质量不相关。这提示了在糖代谢异常的孕妇中,脐血瘦素可能参与了胎儿生长发育的调节。但是,无论是糖代谢异常组还是糖耐量正常组,LGA 新生儿的其余体质指标包括身长、头围、肩周、上臂围、肱三头肌皮褶厚度以及腹壁皮下脂肪厚度均与脐血瘦素不相关,提示脐血瘦素影响胎儿生长发育主要是通过影响体质量,而不是脂肪分布。

脐血瘦素与胎儿宫内生长发育关系密切。脐血瘦素水平可直接反映巨大儿的体脂含量。本研究也证实了在两组新生儿中,脐血瘦素水平有差异,LGA 组的新生儿脐血瘦素水平高,提示脐血瘦素与 LGA 的发生有密切联系。糖尿病母亲的后代有远期及近期并发症。GDM 孕妇的脐血瘦素能否作为预测疾病的严重程度与预测胎、婴儿的近远期结局的实验室指标,有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] Metzger BE. Summary and recommendations of the third international workshop Conference on gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes*, 1991, 40(2):197-201.
- [2] 乐·杰. 妇产科学 [M]. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社,

2005: 159-162.

- [3] 张惜阴. 实用妇产科学 [M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2004:245-249.
- [4] Leipold 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.
- [5] Johns K, Olynik C, Mase R, et al. Gestational diabetes mellitus outcome in 394 patients [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2006, 28(2):122-127.
- [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] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. *Nature*, 1994, 372 (6505):425-432.
- [8] Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 55(1): 65-85.
- [9] Hristova M, Aloe L. Metabolic syndrome-neurotrophic hypothesis [J]. *Med Hypotheses*, 2006, 66(3):545-549.
- [10] 鲁红云,薛青,谢丹红,等. 2 型糖尿病患者瘦素受体基因多态性及其对血脂的影响 [J]. *Invest Dermatol*, 2004, 25 (s2):93-95.
- [11] Iguchi M, Aiba S, Yoshino Y, et al. Human follicular papilla cells carry out nonadipose tissue production of leptin [J]. *Invest Dermatol*, 2001, 117(6):1349-1356.
- [12] Salvatores M, Gennarelli G, Menato G, et al. Leptin as a possible marker of augmented metabolic risk during pregnancy [J]. *Minerva Ginecol*, 2006, 58(1):1-10.
- [13] Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(10): 4211-4216.
- [14] Tapanainen P, Leinonen E, Ruokonen A, et al. Leptin concentrations are elevated in newborn infants of diabetic mothers [J]. *Horm Res*, 2001, 55(4):185-190.
- [15] Ategbro 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.
- [16] 丘小汕,沈振宇,黄婷婷,等. 早期营养干预改善 IUGR 大鼠胰岛素抵抗及其与血清瘦素的关系 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2003, 6(24):568-572.