DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2018.04.003

·论著:妇产科疾病专题·

GDM 孕妇胎盘组织 IGF-1 及受体表达与新生儿胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的相关性

程丽琴,何春容,吴巧珠
(中山大学附属第八医院妇产科,广东 深圳 518033)

摘 要: 通过比较妊娠期糖尿病(GDM)孕妇和正常妊娠孕妇胎盘组织中胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)表达,以及新生儿胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),从而探讨胎盘组织 IGF-1 和 IGF-1R 表达与新生儿 HOMA-β 和 HOMA-IR 的相关性。结果显示:GDM 组孕妇胎盘组织 IGF-1 和 IGF-1R 的 mRNA 和蛋白表达均显著高于对照组($P<0.05$);GDM 组孕妇分娩新生儿 HOMA-IR 显著高于对照组($P<0.05$),而 HOMA-β 明显低于对照组($P<0.05$);Spearman 分析显示孕妇胎盘组织 IGF-1 和 IGF-1R 表达与新生儿 HOMA-β 呈负相关,而与 HOMA-IR 呈正相关。说明妊娠期糖尿病孕妇胎盘组织 IGF-1 和 IGF-1R 表达增加,导致新生儿胰岛 β 细胞功能受损和胰岛素抵抗。

关键词: 妊娠期糖尿病; 胰岛素样生长因子-1; 胰岛素样生长因子-1 受体; 胰岛 β 细胞功能; 胰岛素抵抗

中图分类号:R71 **文献标识码:**A

Expression of IGF-1 and IGF-1R in placenta tissue of gestational diabetes mellitus and its relationship with β-cell function and insulin resistance in newborns

CHENG Liqin, HE Chunrong, WU Qiaozhu
(*Department of Gynaecology and Obstetrics, The Eighth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen* 518000, *Guangdong, China*)

Abstract: In this paper, the expression of IGF-1 and IGF-1R in placenta tissue of gestational diabetes mellitus and normal pregnant women were compared, the homeostatic model assessment for β-cell function (HOMA-β) and homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) in newborns were compared as well, in order to investigate the correlation between IGF-1, IGF-1R and HOMA-β, HOMA-IR. Real-time fluorescence quantitative PCR and Western Blot detection showed that: the expression of IGF-1 and IGF-1R in placenta tissue of the GDM group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), the HOMA-IR of GDM group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), while the HOMA-β was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). Spearman analysis showed that the expression of IGF-1 and IGF-1R in placenta tissues was negatively correlated with HOMA-β, but positively correlated with HOMA-IR. The results of this study showed that: the expression of IGF-1 and IGF-1R in placenta tissue of gestational diabetes mellitus increased significantly, and leads to impaired β-cell function and insulin resistance in newborns.

Key words: gestational diabetes mellitus; IGF-1; IGF-1R; β-cell function; insulin resistance

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期首次发生的糖代谢异常现象,严重危害母婴健康,与流产、巨大儿、新生儿低血糖、新生儿畸形等多种不良妊娠结局有关[1-2]。有关 GDM 的发病机制尚不十分明确,一般认为各种原因引起的胰岛 β 细胞功能衰竭和胰岛素高抵抗是导致患者血糖代谢异常的主要原因[3-4]。近年来,大量研究证实 GDM 孕妇血清胰岛素生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平明显降低,且与

收稿日期:2018-03-03;**修回日期:**2018-04-21
基金项目:深圳市福田区科技局科研项目资助(No.FTWS20160025).

胰岛素敏感性降低和胰岛 β 细胞功能异常有关[5-6]。然而,GDM 孕妇胎盘组织 IGF-1 表达及其与新生儿胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的相关研究鲜有报道。研究显示胎盘组织在整个妊娠期间均能够分泌 IGF,从而参与胎盘葡萄糖氨基酸转运,促进胎儿生长,影响妊娠结局[7]。所以,研究 GDM 孕妇胎盘组织 IGF-1 变化同样具有重要意义。本研究以我院妇产科收治的 GDM 孕妇为研究对象,探讨其胎盘组织 IGF-1 及其受体表达,并分析其与新生儿胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的相关性。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月~2017 年 11 月在本院产科分娩的 80 例 GDM 孕妇作为 GDM 组。参照人民卫生出版社第八版《妇产科学》,符合以下任一情况即诊断为 GDM:(1)空腹血糖 ≥ 5.1 mol/L,(2)75g 葡萄糖耐量试验(OGTT)服糖后 1 h 的血糖≥10.0 mol/L,(3)OGTT 试验服糖后 2 h 的血糖≥8.5 mol/L。排除原有糖尿病、先天性心脏病、双胎妊娠、早产、妊娠合并内科疾病、妊娠期高血压等。另选取 30 例在我院产科分娩的正常妊娠孕妇作为对照组。两组孕妇年龄、孕周、体重指数、生育史等基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。所有孕妇及其家属均知情同意并签署知情同意书,经本院医学伦理委员会批准。

表 1 两组孕妇基线资料比较

组别	n	年龄(岁)	孕周(周)	体重指数(kg/m²)	生育史(例)	
					初产妇	经产妇
GDM 组	80	26.8±3.5	37.5±3.6	26.2±4.1	48	32
对照组	30	27.3±3.0	38.4±3.4	27.0±4.4	17	13
t/χ^2		0.692	1.185	0.893	0.100	
P		0.490	0.239	0.374	0.751	

1.2 标本采集 (1)胎盘娩出后,取 1.0×1.0×1.0 cm 胎盘组织,注意避开钙化和坏死区域,用无菌生理盐水冲洗干净,一份检测 IGF-1、IGF-1R 的 mRNA 表达,一份检测 IGF-1、IGF-1R 蛋白表达。(2)采集新生儿出生 7 天后的清晨空腹肘静脉血,采用全自动生化分析仪检测空腹胰岛素(FINS)和空腹血糖(FBG)。

1.3 实时荧光定量 PCR 检测 IGF-1、IGF-1R 的 mRNA 表达 取 1.2 中处理干净的胎盘组织,TRIzol 法提取组织总 RNA,Nano Drop 2000c 核酸蛋白分析仪评估 RNA 质量,A260/A280 比值 1.8~2.0 提示样品 RNA 满足实验要求。按逆转录试剂盒操作反转录成 cDNA,进行 PCR 扩增分析,引物委托上海吉玛公司合成。IGF-1 上游:5′-TTACCCAACAGCAGTCCACT-3′,下游:5′-AGCAGGCTGACGTTCGCACT-3′;IGF-1R 上游:5′-CAACCACGAGGCTGAGAAGC-3′,下游:5′-CAGCATCCTAGCCTTCTCAC-3′;GAPDH 上游:5′-TCACTGCCACCCAGAAGACT-3′,下游:5′-TTTCTAGACGGCAGGTCAGG-3′。PCR 扩增条件:95 ℃/10 s、95 ℃/5 s、60 ℃/30 s、共 40 各循环。

1.4 Western Blot 检测 IGF-1、IGF-1R 的蛋白表达 取 1.2 中处理干净的胎盘组织,置入玻璃匀浆器碾碎,冰浴下加裂解液裂解 30 min,转移至离心管,4 ℃下 10 000 r/min 离心 5 min,取上清蛋白液,BCA 法测定蛋白浓度。等量总蛋白上样,经 SDS-PAGE 电泳分离,转至 PVDF 膜。TBS-T 漂洗,5%脱脂奶粉室温封闭 1 h,加入兔抗人一抗工作液(抗 IGF-1、抗 IGF-1R),4 ℃孵育过夜。TBS-T 漂洗,加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗工作液,37 ℃孵育 1 h。TBS-T 漂洗,暗室内 BAD 显色、曝光,Bio-Rad 扫描分析。目的蛋白表达量 = 目的蛋白灰度值/β-actin 灰度值。

1.5 胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的评估 采用稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FINS×FPG/22.5,胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β) = 20×FINS/(FPG-3.5)。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,所有计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。孕妇胎盘组织 IGF-1、IGF-1R 表达与新生儿 HOMA-β 和 HOMA-IR 的相关性采用 Spearman 分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组孕妇胎盘组织 IGF-1、IGF-1R 表达 实时荧光定量 PCR 和 Western Blot 检测显示,GDM 组孕妇胎盘组织 IGF-1、IGF-1R 的 mRNA 和蛋白表达均显著高于对照组,差异均有统计学意义,详见表 2。

2.2 两组孕妇分娩新生儿胰岛 β 细胞功能指数和胰岛素抵抗指数比较 GDM 组孕妇分娩新生儿的 FINS、FPG 和 HOMA-IR 均显著高于对照组,而 HOMA-β 明显低于对照组,差异均有统计学意义,详见表 3。

表 2 两组孕妇胎盘组织 IGF-1、IGF-1R 表达比较

组别	n	IGF-1		IGF-1R	
		mRNA	蛋白	mRNA	蛋白
GDM 组	80	1.374±0.457	1.093±0.405	1.012±0.248	0.884±0.205
对照组	30	0.998±0.561	0.786±0.448	0.865±0.114	0.759±0.110
t	–	3.606	4.012	4.240	3.113
P	–	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 两组孕妇分娩新生儿胰岛 β 细胞功能指数和胰岛素抵抗指数比较

组别	n	FINS (μU/mL)	FPG (mol/L)	HOMA-β	HOMA-IR
GDM 组	80	6.61±3.04	8.47±2.37	25.12±15.49	2.51±0.63
对照组	30	5.02±1.33	5.24±2.03	57.78±33.87	1.18±0.45
t	–	3.806	6.607	5.086	12.207
P	–	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 **孕妇胎盘组织 IGF-1、IGF-1R 表达与新生儿 HOMA-β 和 HOMA-IR 的相关性** Spearman 分析显示，孕妇胎盘组织中 IGF-1、IGF-1R 表达与新生儿 HOMA-β 呈负相关（Rs=−0.604，−0.559，P<0.05），而与 HOMA-IR 呈正相关（Rs=0.674，0.641，P<0.05）。

3 讨 论

IGF-1 具有胰岛素生物活性，通过与其受体 IGF-1R 结合而发挥胰岛素样作用，促进物质代谢，降低血糖水平。仇杰，等[8]学者研究发现 GDM 孕妇血清 IGF-1 水平明显低于正常妊娠孕妇。Dunger，等[9]学者研究认为血清中 IGF-1 能够增加胰岛素敏感性，保持胰岛 β 细胞功能正常。当血清 IGF-1 减少时，其胰岛素样作用大大削弱，血糖升高形成 GDM，而高血糖反过来抑制 IGF-1 的合成释放，形成恶性循环[10]。所以血清 IGF-1 减少与 GDM 的发病密切相关。

然而，仇杰，等[8]研究还发现 GDM 孕妇分娩新生儿脐血 IGF-1 水平却远高于非 GDM 孕妇分娩新生儿，由于母血 IGF-1 无法通过胎盘屏障，所以新生儿脐血中高水平的 IGF-1 很可能直接来自于胎盘组织。张凌云[11]通过研究发现妊娠期糖尿病孕妇血糖控制不满意者影响新生儿 IgG 水平及补体水平，从而影响新生儿的免疫肝功能。钱敏，等[12]报道显示 IGF-1 可通过影响胎盘的转运和代谢继而影响胎盘生长和胎儿发育。孟晓瑜，等[13]学者认为 GDM 孕妇胎盘组织 IGF-1 水平显著升高，且存在明显的糖脂代谢紊乱，IGF-表达强度与新生儿体质量和三酰甘油呈正相关。本研究通过对比分析 GDM 组和对照组孕妇胎盘组织 IGF-1 表达的差异，结果发现：GDM 组胎盘组织 IGF-1 和 IGF-1R 表达显著高于对照组，这与已有的研究基本一致。提示 GDM 孕妇血清和胎盘组织 IGF-1 存在不同的变化，胎盘组织中高表达的 IGF-1 具有促进胎儿生长的作用，这也可能是导致巨大儿等不良妊娠结局的原因[5]。

胰岛 β 细胞约占全部胰岛细胞的 70%，能够分泌胰岛素，调节血糖水平，其功能受损会引起胰岛素分泌不足[14]。胰岛素抵抗主要表现为胰岛素抑制肝释放葡萄糖的能力及促进周围组织利用葡萄糖的能力下降[15]。HOMA- β 是评估残存胰岛 β 功能细胞的指标，HOMA- IR 是评估胰岛素抵抗的指标。本研究对比分析 GDM 组和对照组孕妇分娩新生儿胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的差异，结果发现：GDM 组孕妇分娩新生儿 HOMA-IR 显著高于对照组，而 HOMA-β 明显低于对照组，提示 GDM 孕妇分娩新生儿存在胰岛素抵抗，胰岛 β 细胞功能受损。进一步 Spearman 分析显示孕妇胎盘组织 IGF-1 和 IGF-1R 表达与新生儿 HOMA-β 呈负相关，而与 HOMA-IR 呈正相关，提示孕妇胎盘组织 IGF-1 和 IGF-1R 表达增加可能导致新生儿胰岛 β 细胞功能受损和胰岛素抵抗。

综上所述，妊娠期糖尿病孕妇胎盘组织 IGF-1 和 IGF-1R 表达增加，可能导致新生儿胰岛 β 细胞功能受损和胰岛素抵抗。尚需进一步研究证实。

参考文献：

[1] 李会琴，刘云，任利容.妊娠期糖尿病的流行病学调查分析[J].中国妇幼保健，2015，30(11)：1744-6.

[2] 徐志芳，杨昱，陈丽莉，等.妊娠期糖尿病发病机制及其对母婴的影响[J].中国临床医生杂志，2015，43(8)：26-9.

[3] 王蕴慧，吴惠华，李焱，等.妊娠期糖代谢异常与血糖正常孕妇胰岛素抵抗及胰岛β细胞功能的比较[J].中华内分泌代谢杂志，2012，(3)：190-5.

[4] 吴英，沈琼，蒋联，等.妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗及胰岛β细胞功能的初步研究[J].中华内分泌代谢杂志，2013，(11)：945-8.

[5] 谢伟姣，王敏，于力，等.IGF-1R、IGFBP-1与妊娠期糖尿病巨大儿的相关性研究[J].安徽医科大学学报，2014，49(10)：1508-10.

[6] 毛邱娴，尹春艳.IGF-1/IGFBP-1与妊娠期糖尿病的相关性[J].中国妇幼保健，2012，27(03)：442-3.

[7] 程丽琴，黄慧，梁珍，等.IGF-1在妊娠期糖尿病胎盘组织中的表达及其对新生儿T淋巴细胞亚群的影响[J].中南医学科学杂志，2017，45(3)：259-62.

（下转第 354 页）

后4个月、6个月、12个月体重滞留值均明显低于对照组,且研究组产后12个月体型满意度高于对照组,可见通过产前的科学营养干预,可及时纠正GDM孕妇不良饮食习惯,维持按时作息、睡眠充足和合理膳食的健康生活状态,结合有规律的运动可减少脂肪堆积,继而有效控制体重增长过快,利于产后恢复,减少体重滞留,有利于患者体型恢复,提高其对产后体型满意度。

综上所述,营养干预对GDM孕妇产后体重滞留及胰岛素状态有积极影响,同时可改善其妊娠结局及新生儿状况,提高患者产后体型满意度,值得在临床推广应用。

参考文献:

[1] AMOLD M, PANDEYA N, BYRNES G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population based study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1): 36-46.

[2] ABEBE DS, VON SOEST T, VON HOLLE A, et al. Developmental trajectories of postpartum weight 3 years, after birth: norwegian molother and child cohort study[J]. Matern Child Health J, 2015, 19(4): 917-25.

[3] 王杰,杨振宇,庞学红,等.2013年中国乳母产后体重滞留状况及其影响因素[J].中华预防医学杂志,2016,50(12):1067-73.

[4] 郝伟,姜雯,袁建国,等.营养干预结合有氧运动对非酒精性单纯性脂肪肝患者血清瘦素水平的影响[J].现代预防医学,2016,43(3):426-9.

[5] 张佳.营养综合治疗联合心理干预对妊娠期糖尿病的临床疗效观察[J].检验医学与临床,2015,12(12):1735-7.

[6] 曹泽毅.中华妇产科学 第2版[M].北京:人民卫生出版社,2005:468-74.

[7] 邓永芳,蓝宇涛,符白玲,等.妊娠期糖尿病女性产后血糖筛查和随访管理[J].中国计划生育和妇产科,2015,7(12):11-4.

[8] American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus [J]. Obstetrics Gynecology, 2013, 122(2): 406-16.

[9] 阿茹娜,安建钢,刘洪元,等.产后体重滞留及其相关影响因素研究[J].中国妇幼保健,2015,30(12):1966-8.

[10] KIRKEGAARD H, STOVRING H, RASMUSSEN KM, et al. How do pregnancy-related weight changes and breastfeeding relate to maternal weight and BMI-adjusted waist circumference 7y after delivery? Results from a path analysis[J]. Am J ClinNutr, 2014, 99(2): 312-319.

[11] 刘兰,周闽.妊娠期营养门诊干预对妊娠期糖尿病孕妇血糖控制的影响[J].中国实用护理杂志,2015,31(z2):78-9.

[12] 李春徽,于康,张燕舞,等.医学营养干预对妊娠期糖尿病临床结局影响的Meta分析[J].中华临床营养杂志,2015,23(6):341-50.

[13] 竺月芬,汪期明.早期个体化营养干预对妊娠期糖尿病孕妇血糖及并发症控制的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(8):1611-3.

[14] 黄冬梅.心理干预联合营养指导对妊娠期糖尿病初产妇及新生儿的改善效果[J].临床医学工程,2016,23(8):1087-8.

[15] 张薇.孕期营养干预对妊娠期糖尿病及其胎儿的影响研究[J].糖尿病新世界,2016,19(5):122-3.

[16] 徐辉,姜群英,韦红梅,等.个性化营养干预对妊娠期糖尿病的治疗作用[J].中国计划生育和妇产科,2015,7(1):41-3.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第350页)

[8] 仇杰,张玉芳,周敏.胰岛素样生长因子-1与妊娠期糖尿病的临床研究[J].中国妇幼保健,2008(18):2505-7.

[9] Dunger DB, Ong K KL, Sandhu MS. Serum insulin-like growth factor-I levels and potential risk of type 2 diabetes[J]. Hormone Research in Paediatrics, 2003, 60(1): 131-5.

[10] 金妍媛. 母儿血清中IGF-1、IL-17与妊娠期糖尿病发病及新生儿出生体重相关性的研究[D].大连医科大学,2010.

[11] 张凌云.妊娠期糖尿病控制对新生儿免疫功能影响的观察[J].中国基层医药,2016,(12):1814-6.

[12] 钱敏.妊娠期糖尿病患者新生儿脐血SHBG、IGF-1水平与出生体重的相关性[J].中国医药科学,2013,3(13):44-5.

[13] 孟晓瑜,王艳,思美丽,等.胎盘胰岛素样生长因子1、胰岛素样生长因子2与妊娠期糖尿病巨大儿糖脂代谢的关系[J].医学综述,2016,22(19):3899-901.

[14] 李秀云,王丹,张开金,等.糖调节受损者胰岛素抵抗及胰岛β细胞分泌功能[J].中国老年学杂志,2015,35(06):1484-7.

[15] 曹东红,谭卫强.胰岛素抵抗与妊娠期糖尿病[J].内科,2007,2(1):109-11.

(本文编辑:秦旭平)