

3.2 近年来有证据表明阿托伐他汀具有降脂以外的作用,如改善内皮功能、抗炎^[7]、抗增殖、抗氧化作用。阿托伐他汀在脂肪组织中可以减少炎症性活力,增强葡萄糖转运蛋白4基因的表达,促成胰岛素敏感性的改善^[8]。Riad等^[9]研究报道低剂量阿托伐他汀对链脲霉素诱导下的糖尿病鼠具有抗炎作用,给糖尿病鼠口服阿托伐他汀 $50\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,48 d后与对照组比较,低剂量阿托伐他汀没有改变血脂,但减少NF- κ B P65的蛋白表达(-53% , $P < 0.05$),减少验证标志物血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)的mRNA表达(-24%),减少细胞间粘附分子(ICAM-1)(-81%)和VCAM-1(-74%),这些有益的改变独立于血脂之外的抗氧化、抗炎作用,包括细胞外信号调节酶/NF- κ B信号通路。Furuya等^[8]研究报道口服阿托伐他汀4周能将肥胖鼠的甘油三酯、FINS、TNF- α 、IL-6水平降低,恢复胰岛素的敏感性。本研究治疗组加服阿托伐他汀12周后TC、LDL-C、FINS、hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL- β 、PMNC中NF- κ B水平明显降低,表明阿托伐他汀可以减轻DN患者炎症反应,改善IR,支持上述观点。对照组对NF- κ B P65的磷酸化水平、炎症因子和胰岛素影响不明显,提示仅控制血糖不能完全改善糖尿病患者的炎症反应及IR,联合阿托伐他汀抗炎效果明显,同时还能减轻IR。

综上所述,阿托伐他汀能够降低DN老年患者的炎症指标,改善炎症状态及胰岛素的敏感性。

参考文献

- 1 Sanchez AP, Sharma K. Transcription factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Expert Rev Mol Med, 2009,11:e13.
- 2 Goldfine AB, Fonseca V, Shoelson SE. Therapeutic approaches to target inflammation in type 2 diabetes[J]. Clin Chem, 2011,57(2):162-167.
- 3 Zhang N, Huan Y, Huang H, et al. Atorvastatin improves insulin sensitivity in mice with obesity induced by monosodium glutamate[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010,31(1):35-42.
- 4 He L, He M, Lv X, et al. NF-kappaB binding activity and pro-inflammatory cytokines expression correlate with body mass index but not glycosylated hemoglobin in Chinese population[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010,90(1):73-80.
- 5 Ji ZZ, Dai Z, Xu YC. A new tumor necrosis factor (TNF)- α regulator, lipopolysaccharides-induced TNF- α factor, is associated with obesity and insulin resistance[J]. Chin Med J(Engl), 2011,124(2):177-182.
- 6 Figler RA, Wang G, Srinivasan S, et al. Links between insulin resistance, adenosine A2B receptors, and inflammatory markers in mice and humans[J]. Diabetes, 2011,60(2):669-679.
- 7 Gensini GF, Gori AM, Dilaghi B, et al. Effect of atorvastatin on circulating hsCRP concentrations: a sub-study of the achieve cholesterol targets fast with atorvastatin stratified titration(ACTFAST) study[J]. Int J Cardiol, 2010,142(3):257-264.
- 8 Furuya DT, Poletto AC, Favaro RR, et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin ameliorates insulin resistance in monosodium glutamate-treated obese mice[J]. Metabolism, 2010,59(3):395-399.
- 9 Riad A, Du J, Stiehl S, et al. Low-dose treatment with atorvastatin leads to anti-oxidative and anti-inflammatory effects in diabetes mellitus[J]. Eur J Pharmacol. 2007,569(3):204-211.

[收稿日期 2011-02-20][本文编辑 韦挥德 韦颖]

课题研究·论著

妊娠期糖尿病孕妇血清视黄醇结合蛋白4水平变化及临床意义

任利容, 于燕, 黄小红, 张锐

基金项目: 深圳市宝安区科技局资助项目(编号:2009373)

作者单位: 518133 广东,深圳市宝安区妇幼保健院产科

作者简介: 任利容(1969-),女,医学博士,副主任医师,研究方向:围产医学。E-mail:renlirong2001@yahoo.com.cn

[摘要] 目的 了解妊娠期糖尿病(GDM)孕妇血清视黄醇结合蛋白4(RBP4)水平变化及临床意义。

方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定50例孕晚期GDM孕妇及50例正常孕晚期孕妇血清RBP4水平,同时测定两组孕妇空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)水平,计算稳态模型评估的

万方数据

胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛 β 细胞分泌功能指数(HOMA- β)。结果 (1)GDM 组孕妇血清 RBP4 水平为(18.48 ± 4.60)ng/ml,明显高于正常孕妇血清 RBP4 水平(13.26 ± 2.35)ng/ml($P < 0.01$)。 (2)GDM 组孕妇 FPG、HbA1c、FINS 水平分别为(5.40 ± 0.57)mmol/L、(5.68 ± 0.58)%、(9.32 ± 1.30)mmol/L,明显高于正常孕妇血清水平(4.99 ± 0.27)mmol/L、(4.75 ± 0.51)%、(8.24 ± 0.77)mmol/L(P 均 < 0.01)。 (3)GDM 组孕妇 HOMA-IR 为(2.24 ± 0.43),明显高于正常孕妇(1.82 ± 0.24)($P < 0.01$);GDM 组孕妇 HOMA- β 为(107.29 ± 35.54),正常孕妇为(112.02 ± 19.35)($P > 0.05$)。 (4)Pearson 相关分析结果显示,两组孕妇血清 RBP4 水平分别与 HbA1c、FINS 呈显著正相关性($r = 0.400, 0.266, P < 0.05$);与 HOMA-IR、HOMA- β 无明显相关性($r = 0.072, 0.029, P > 0.05$)。结论 GDM 孕妇血清 RBP4 水平明显升高,RBP4 可能参与了 GDM 孕妇糖代谢紊乱,但是 RBP4 与 GDM 孕妇胰岛素抵抗无明显相关性;GDM 孕妇尚不存在胰岛 β 细胞功能异常。

[关键词] 视黄醇结合蛋白 4(RBP4); 妊娠期糖尿病(GDM); 胰岛素抵抗; 胰岛 β 细胞功能

[中图分类号] R 587.1 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2011)05-0400-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.05.04

The level and significance of serum retinol binding protein 4 in the pregnant women with gestational diabetes mellitus REN Li-rong, YU Yan, HUANG Xiao-hong, et al. Department of Obstetrics, Baoan Maternal and Children Hospital, Shenzhen Guangdong 518133, China

[Abstract] **Objective** To explore the level and significance of serum retinol binding protein 4 (RBP4) in the pregnant women with gestational diabetes mellitus. **Methods** The levels of serum RBP4 in pregnant women with GDM (50 cases) and in normal pregnant women (50 cases) were tested individually by ELISA. Fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), homeostasis modal assessment insulin resistance (HOMA-IR) and homeostasis modal assessment for beta cell function index (HOMA- β) were also tested. **Results** (1)The level of serum RBP4 in pregnant women with GDM (18.48 ± 4.60)ng/ml was significantly higher than that in normal women (13.26 ± 2.35)ng/ml ($P < 0.01$). (2)The levels of FPG, HbA1c and FINS in pregnant women with GDM [(5.40 ± 0.57) mmol/L; (5.68 ± 0.58)%; (9.32 ± 1.30)mmol/L] were significantly higher than that in normal women [(4.99 ± 0.27) mmol/L; (4.75 ± 0.51)%; (8.24 ± 0.77)mmol/L] ($P < 0.01$). (3)The HOMA-IR of pregnant women with GDM (2.24 ± 0.43) was significantly higher than that in normal women (1.82 ± 0.24) ($P < 0.01$). There was not significant difference between the two groups of pregnant women on HOMA- β [women with GDM: (107.29 ± 35.54) VS normal women: (112.02 ± 19.35) ($P > 0.05$)]. (4)The results of Pearson correlation analysis showed that the level of serum RBP4 in two groups of pregnant women were positively correlative with the level of HbA1c and FINS significantly ($r = 0.400, 0.266, P < 0.05$), while were not obviously correlative with the level of HOMA-IR and the HOMA- β in advanced stage of pregnancy ($r = 0.072, 0.029, P > 0.05$). **Conclusion** The level of serum RBP4 in pregnant women with GDM obviously increase. And the level of serum RBP4 may play a role in pregnant women with GDM, but there were no obvious correlation between the RBP4 and IR in these women; the abnormality of pancreatic islet beta cell function was not revealed yet in the GDM pregnant women.

[Key words] Retinol binding protein 4(RBP4); Gestational diabetes mellitus(GDM); Insulin resistance; Pancreatic islet beta cell function

近年来研究证实,在胰岛素抵抗糖尿病的病理生理过程中,脂肪组织分泌功能紊乱扮演了重要角色。脂肪组织合成和分泌大量的生物活性物质即脂肪细胞因子,它们参与调控机体的胰岛素活性及葡萄糖代谢^[1~3]。视黄醇结合蛋白 4(retinol binding protein 4, RBP4)是 2005 年发现的新型脂肪细胞因子,它被看作是脂肪组织释放的一种异常信号,其存在与全身胰岛素抵抗状态和 2 型糖尿病的发生有着密切关系^[4]。妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)与 2 型糖尿病间有许多生物化学相

似之处,被视为胰岛素抵抗综合症的早期表现。本文通过检测 GDM 孕妇血清 RBP4 水平,同时分析 GDM 孕妇胰岛素抵抗程度及胰岛 β 细胞功能,初步探索 RBP4 在 GDM 发病过程中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择我院 2009-03 ~ 2010-08 在门诊常规产检并入院分娩的 GDM 孕妇 50 例为 GDM 组,随机选择同期正常孕产妇 50 例为对照组,两组孕妇年龄、孕周、孕次、身体质量指数(body mass index, BMI)比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具

有可比性,见表1。两组孕妇均为单胎,均排除妊娠其他并发症及合并症。诊断标准参照《妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗推荐指南(草案)》^[5]。

表1 两组孕妇一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕周(W)	孕次	BMI
GDM组	50	26.00 ± 3.76	39.25 ± 1.25	2.00 ± 1.05	25.27 ± 1.98
对照组	50	26.12 ± 3.63	39.33 ± 1.22	2.24 ± 1.25	25.15 ± 1.90
<i>t</i>	-	-0.132	-0.273	-0.846	0.238
<i>P</i>	-	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

1.2.1 血清 RBP4、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)及空腹胰岛素(FINS)水平检测 空腹抽取静脉血5 ml,分置2个试管,分离血清,-70℃保存。酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 RBP4 水平,试剂盒购于美国 Phoenix 公司,均为同批测定,批内变异<5%;FPG的测定采用葡萄糖氧化酶法;HbA1c由DCA2000糖化血红蛋白仪测定;FINS的测定采用放射免疫法,试剂盒购于上海罗氏公司。

1.2.2 胰岛素抵抗评价 应用稳态模型的胰岛素

表2 两组孕妇 RBP4、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、HOMA-β 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RBP4 (ng/ml)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	FINS (mmol/L)	HOMA-IR	HOMA-β
GDM组	50	18.48 ± 4.60	5.40 ± 0.57	5.68 ± 0.58	9.32 ± 1.30	2.24 ± 0.43	107.29 ± 35.54
对照组	50	13.26 ± 2.35	4.99 ± 0.27	4.75 ± 0.51	8.24 ± 0.77	1.82 ± 0.24	112.02 ± 19.35
<i>t</i>	-	5.730	3.543	6.872	4.069	4.773	-0.664
<i>P</i>	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

2.2 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,两组孕妇血清 RBP4 水平分别与 HbA1c、FINS 呈显著正相关性($r = 0.400, 0.266, P < 0.05$);与 HOMA-IR、HOMA-β 无明显相关性($r = 0.072, 0.029, P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 血清 RBP4 为分泌型的视黄醇结合蛋白,其主要功能是在血液循环中转运视黄醇(维生素A)。正常情况下,血清 RBP4 主要来源于肝细胞,其次为脂肪组织。研究^[4]显示,特异性敲除脂肪组织中葡萄糖转运蛋白4(glucose transporters 4, GLUT4)的小鼠,其骨骼肌及肝脏表现明显的胰岛素抵抗,脂肪组织中 RBP4 mRNA 水平选择性增加,同时血清 RBP4 水平相应升高。血清 RBP4 的减少则可改善胰岛素敏感性和血糖稳态,胰岛素增敏剂罗格列酮可使 RBP4 水平降至正常。因此,RBP4 被看作是脂肪组织释放的一种异常信号,在胰岛素抵抗的发生发展中起关键作用,其存在与全身胰岛素抵抗状态和2型糖尿病的发生有着密切关系。血清 RBP4 的检测

抵抗指数(homeostasis modal assessment insulin resistance, HOMA-IR),表示外周组织对胰岛素的敏感性,计算公式为 $HOMA-IR = (FINS \times FPG) / 22.5$ 。

1.2.3 胰岛β细胞功能评价 应用稳态模型评估的胰岛β细胞分泌功能指数(homeostasis modal assessment for beta cell function index, HOMA-β),表示胰腺组织的胰岛素分泌能力,计算公式为 $HOMA-β = 20 \times FINS / (FPG - 3.5)$ 。

1.3 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件包进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;相关分析采用 Pearson 分析法。

2 结果

2.1 两组孕妇 RBP4、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、HOMA-β 水平比较 GDM 组孕妇血清 RBP4、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 水平均明显高于对照组($P < 0.01$),两组孕妇 HOMA-β 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

成为评估2型糖尿病和心血管疾病的可行性方法,与瘦素、白介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)相比,RBP4 与 HOMA-IR 相比有更显著的相关性^[6]。研究显示,RBP4 可以识别胰岛素抵抗,其血清水平在发生真性糖尿病之前升高。

3.2 GDM 孕妇血清 RBP4 水平的变化存在争议,Chan 等^[7]研究发现,GDM 孕妇血清 RBP4 水平高于正常孕妇。Krzyzanowska^[8]却得出相反的研究结果,他通过酶联免疫法和 Western blot 两种方法检测发现,GDM 孕妇血清 RBP4 水平低于正常孕妇,但 GDM 孕妇血清 RBP4/甲状腺运载蛋白(transthyretin)比值及 RBP4/视黄醇比值较正常孕妇高,且与 GDM 孕妇的 FPG 值存在相关性,认为血清 RBP4/transthyretin 比值及 RBP4/视黄醇比值比单一 RBP4 水平更能反应 GDM 孕妇的胰岛素-血糖内稳态。Lewandowski^[9]发现 GDM 孕妇血清 RBP4 水平升高,但与胰岛素抵抗没有相关性。

3.3 我们通过 ELISA 检测孕晚期 GDM 孕妇血清 RBP4 水平,发现较正常孕妇血清水平增高($P <$

0.01)。GDM 孕妇 FPG 和 HbA1c 水平均较正常孕妇高($P < 0.01$),而且 GDM 孕妇血清 RBP4 水平与 HbA1c 及 FINS 水平呈显著正相关($r = 0.400$, 0.266 , $P < 0.05$),提示 RBP4 可能参与了 GDM 的糖代谢紊乱。

3.4 妊娠期存在生理性胰岛素抵抗,妊娠期胎盘分泌的拮抗胰岛素的激素包括雌激素、孕酮、催乳素、胎盘生长激素、瘦素和抵抗素等引起胰岛素抵抗有助于胎儿的营养供应,但是 GDM 孕妇胰岛素抵抗程度较正常孕妇更严重。Lapolla 等^[10]发现 GDM 孕妇在妊娠早期其胰岛素敏感性就已经降低。本文对 GDM 孕妇与正常孕妇胰岛素抵抗状态进行评估,发现 GDM 孕妇 HOMA-IR 明显高于正常孕妇($P < 0.01$),与多数学者研究结果一致,但是 Pearson 相关分析却显示血清 RBP4 水平与 HOMA-IR 无明显相关性,说明 GDM 的胰岛素抵抗是多因素作用的结果,非单一因素决定。目前认为,GDM 的发生可能与胰岛 β 细胞功能不足以对抗妊娠期发生的胰岛素抵抗有关,GDM 孕妇是否存在胰岛 β 细胞功能异常,也是目前研究领域关注的问题,本文对 GDM 孕妇与正常孕妇胰岛 β 细胞功能进行评价,发现两组孕妇 HOMA- β 差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 GDM 孕妇尚不存在胰岛 β 细胞功能异常,且 GDM 孕妇血清 RBP4 水平升高与 HOMA- β 也无明显相关性($P > 0.05$),也说明作为 2 型糖尿病发生发展过程中一个早期事件,通过规范化管理,包括生活方式的调整,饮食、运动等治疗,可以阻断 GDM 向 2 型糖尿病发展。

参考文献

- 1 Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes—role of the adipokines [J]. *Curr Mol Med*, 2005, 5(3):333–339.
- 2 Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat [J]. *Acta Physiol Scand*, 2005, 184(4):285–293.
- 3 Zhang J, Wu Y, Zhang Y, et al. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(6):1416–1426.
- 4 Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2005, 436(7049):356–362.
- 5 中华医学会妇产科分会产科学组, 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(草案) [J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(6):426–428.
- 6 Graham TE, Yang Q, Blüher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24):2552–2563.
- 7 Chan TF, Chen HS, Chen YC, et al. Increased serum retinol-binding protein 4 concentrations in women with gestational diabetes mellitus [J]. *Reprod Sci*, 2007, 14(2):169–174.
- 8 Krzyzanowska K, Zemany L, Krugluger W, et al. Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(7):1115–1122.
- 9 Lewandowski KC, Stojanovic N, Bienkiewicz M, et al. Elevated concentrations of retinol-binding protein-4 (RBP-4) in gestational diabetes mellitus: negative correlation with soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2008, 24(6):300–305.
- 10 Lapolla A, Dalfrù MG, Mello G, et al. Early detection of insulin sensitivity and beta-cell function with simple tests indicates future derangements in late pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3):876–880.

[收稿日期 2011-02-18][本文编辑 黄晓红 吕文娟]

本刊严正声明

根据有关读者举报并经本刊初步查证,近一段时间来有人冒充本刊名义和盗用本刊的合法刊号(ISSN1674-3806/CN45-1365/R)进行非法出版活动(该非法出版物的编辑部地址为:北京市 100036 信箱 27 分箱;邮政编号:100036;联系电话:010-87013678;网址:<http://www.zglcxyx010.com>;E-mail: zglcxyx010@126.com, ZGLCXYX@163.com),严重地侵犯本刊的合法权益,损害了本刊的名义,在社会上造成了极坏的不良影响。为此,本刊特严正声明如下:

(一)冒充本刊名义和盗用本刊合法刊号的违法者必须立即停止一切侵权行为和非法出版活动,并对已发生的侵权行为和非法出版活动承担法律和经济责任。

(二)本刊已委托律师通过法律手段追诉侵权和非法出版者的法律责任和经济赔偿责任。

(三)本刊一贯严格遵守和执行新闻出版的有关法律、法规和管理规定,从未在全国任何地方设立过分支机构、分部和代办点;从未委托本编辑部以外的任何人进行组稿、征稿业务活动。

(四)CN45-1365/R 的标准刊号为出版物和编辑部设在广西的特定登记号,凡在广西以外出现的 CN45-1365/R 刊号的出版物和编辑出版机构都是非法的。

(五)本刊合法的编辑部地址为:广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内。邮政编码为:530021。电话号码为:0771-2186013。网址为:<http://www.zglcxyxzz.com>。E-mail: zglcxyxzz@163.com。

(六)敬请广大作者、读者务必认准本刊的标准刊号和编辑部地址,谨防上当受骗。

· 本刊编辑部 ·