



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.010

· 论著 ·

# 血清性激素结合球蛋白、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6 水平与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗、糖脂代谢的相关性

魏敏 唐秦 赵林 宋春容

**【摘要】 目的** 探讨血清性激素结合球蛋白(SHBG)、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6 (CTRP6)水平与妊娠期糖尿病(GDM)患者胰岛素抵抗、糖脂代谢的相关性。**方法** 纳入 147 例 GDM 患者(GDM 组)和 82 例正常妊娠女性(对照组),收集并比较其一般资料及妊娠 20~24 周的血清 SHBG、CTRP6、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2h PG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。采用 Pearson 相关分析探讨 SHBG、CTRP6 与 GDM 患者血糖、血脂、胰岛素抵抗相关指标的相关性。采用 logistic 多元逐步回归分析探讨 GDM 发病的危险因素。**结果** GDM 组患者血清 SHBG 水平低于对照组,CTRP6、FPG、2h PG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C 水平均高于对照组( $P < 0.001$ )。TG、FPG、2h PG、FINS、HOMA-IR 与 SHBG 水平呈负相关,与 CTRP6 呈正相关( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示妊娠初期至妊娠 24 周体重增长 $\geq 11$  kg、SHBG、CTRP6、HOMA-IR 升高是 GDM 发病的危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** GDM 患者血清 SHBG 水平降低,CTRP6 水平升高,SHBG、CTRP6 均与 GDM 发病、糖脂代谢异常及胰岛素抵抗有关。

**【关键词】** 妊娠期糖尿病; 性激素结合球蛋白; C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6; 胰岛素抵抗; 糖脂代谢

[中图分类号] R714.256

[文献标识码] A

**Correlation between serum sex hormone binding globulin, C1q/tumor necrosis factor related protein 6 levels with insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients of gestational diabetes mellitus**

Wei Min, Tang Qin, Zhao Lin, Song Chunrong. Department of Obstetrics and Gynecology, Sichuan Mianyang 404 hospital, Mianyang 621000, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between serum sex hormone binding globulin (SHBG), C1q/tumor necrosis factor related protein 6 (CTRP6) levels with insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 147 patients with GDM (GDM group) and 82 normal pregnant women (control group) were included. General data and serum SHBG, CTRP6, glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial plasma glucose (2h PG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) between 20-24 weeks gestation were collected and compared. Pearson correlation analysis was used to explore the correlation between SHBG, CTRP6 and related indicators of blood glucose, blood lipid, insulin resistance in GDM patients. Logistic stepwise regression analysis was used to explore the risk factors of GDM. **Results** The level of serum SHBG in patients of GDM group was lower than that in control group, while the levels of CTRP6, FPG, 2h PG, FINS, HOMA-IR, TG, LDL-C were higher than those in the control group ( $P < 0.001$ ). TG, FPG, 2h PG, FINS, HOMA-IR were negatively correlated with SHBG level ( $P < 0.05$ ), and positively correlated with CTRP6 level ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that excessive weight  $\geq 11$  kg from gestation to 24 weeks gestation, increased SHBG, CTRP6, HOMA-IR were risk factors for GDM ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum SHBG level decreases and CTRP6 level increases in patients with GDM. SHBG and CTRP6 are associated with the onset of GDM, abnormal glucose and lipid metabolism and insulin resistance.

**【Key words】** Gestational diabetes mellitus; Sex hormone binding globulin; C1q/TNF-associated protein 6; Insulin resistance; Sugar, lipid metabolism

妊娠期糖尿病(GDM)指妊娠期间发生胰岛素抵抗背景下胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍介导的糖耐量受损<sup>[1]</sup>。胰岛素抵抗和糖脂代谢异常是GDM主要的病理基础之一,两者相辅相成,形成恶性循环<sup>[24]</sup>。性激素结合球蛋白(SHBG)是一种能与循环睾酮和雌二醇结合的糖蛋白,通过与性激素结合调节其利用度,并参与糖脂代谢过程,与糖代谢和2型糖尿病的发生相关<sup>[5]</sup>。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白6(CTRP6)是一种调节葡萄糖和脂肪代谢及脂肪组织炎症反应的调节因子,与肥胖、脂肪组织炎症反应及胰岛素抵抗有关<sup>[6]</sup>。目前关于CTRP6与GDM的报道尚不多见,SHBG与GDM糖脂代谢及胰岛素抵抗的关系尚无明确定论。本研究拟探讨SHBG、CTRP6与GDM发病、糖脂代谢及胰岛素抵抗之间的关系,现报道如下。

## 对象与方法

1. 对象:选择2018年5月~2020年5月我院收治的147例GDM患者(GDM组),均符合《妊娠期糖尿病诊治指南》中的诊断标准<sup>[7]</sup>。排除标准:(1)合并妊娠期高血压、肝内胆汁淤积、心脏病等合并症;(2)多胎妊娠;(3)代谢综合征、高脂血症或其他内分泌疾病。另选择同期于我科门诊就诊的82例正常妊娠女性(对照组),均经检测糖耐量正常,并排除妊娠期合并症和并发症、系统性疾病。本研究通过我院伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

## 2. 方法:

(1)一般资料收集:收集所有受试者的一般临床资料,包括年龄、妊娠周期、妊娠前 BMI、妊娠初期至妊娠 24 周增长体重、妊娠分娩史、糖尿病家族史。

(2)实验室检查:所有受试者均于妊娠 24~28 周检测血清 SHBG、CTRP6、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油

三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、餐后2小时血糖(2h PG)、空腹胰岛素(FINS)。采用稳态模型法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) =  $[FPG(\text{mmol/L}) \times FINS(\text{mIU/L})] / 22.5$ 。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析,采用 logistic 多元逐步回归分析探讨 GDM 发病的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组受试者一般资料比较:GDM 组受试者妊娠前 BMI、妊娠初期至妊娠 24 周增长体重、有糖尿病家族史比例均高于对照组( $P<0.05$ )。其他项目比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

2. 两组受试者实验室检查指标比较:GDM 组受试者血清 SHBG 水平低于对照组,血清 CTRP6、FPG、2h PG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C 水平均高于对照组 ( $P<0.001$ )。见表 2。

3. SHBG、CTRP6 与血糖、血脂、胰岛素抵抗相关指标的相关性分析:GDM 患者血清 SHBG 水平与 TG、FPG、2h PG、FINS、HOMA-IR 呈负相关( $P < 0.05$ ),与 LDL-C 无相关性( $P > 0.05$ )。CTRP6 水平与 TG、FPG、2h PG、FINS、HOMA-IR 呈正相关( $P < 0.05$ ),与 LDL-C 无相关性( $P > 0.05$ )。见表 3。

4. GDM 发病的危险因素分析:以是否患有 GDM 为因变量,妊娠前 BMI、妊娠初期至妊娠 24 周增长体重 $\geq 11$ kg、糖尿病家族史、FPG、2hPG、HOMA-IR、

表1 两组受试者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	妊娠周期 (周)	妊娠前 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	妊娠初期至妊娠 24 周增长体重 [ kg, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	妊娠分娩史[ 例, ( % ) ]		糖尿病家族史 [ 例, ( % ) ]
						初产妇	经产妇	
GDM 组	147	28.15 ± 5.49	26.15 ± 1.46	24.15 ± 6.59	13(11,15)	61(41.50)	86(58.50)	39(26.53)
对照组	82	28.06 ± 5.82	26.34 ± 1.33	20.05 ± 3.58	8(6,10)	35(42.68)	47(57.32)	12(14.63)
$\nu/\chi^2$ 值		0.116	0.974	5.217	8.402	0.030		4.303
$P$ 值		0.907	0.331	<0.001	<0.001	0.862		0.038

表2 两组受试者实验室检查指标比较( $\bar{x} \pm s$ )[illegible]

表 3 SHBG、CTRP6 与血糖、血脂、胰岛素抵抗相关指标的相关性分析

指标	SHBG		CTRP6	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TG	-0.664	<0.001	0.531	0.001
LDL-C	-0.114	0.467	0.138	0.342
FPG	-0.537	<0.001	0.529	0.002
FINS	-0.521	0.003	0.512	0.006
HOMA-IR	-0.605	<0.001	0.593	<0.001
2h PG	-0.515	0.005	0.523	0.004

TG、LDL-C、SHBG、CTRP6 为自变量进行 logistic 回归分析,结果显示妊娠初期至妊娠 24 周增长体重≥11 kg、SHBG、CTRP6、HOMA-IR 水平升高是 GDM 发病的危险因素( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 GDM 发病的危险因素分析

因素	B 值	S. E.	Wals 值	OR(95% CI)	P 值
妊娠初期至妊娠 24 周增长体重	0.709	0.211	11.291	2.032(1.956~2.137)	<0.001
HOMA-IR	0.302	0.252	1.436	1.353(1.056~1.432)	0.003
SHBG	0.658	0.177	13.820	1.931(1.842~2.065)	<0.001
CTRP6	0.608	0.182	11.160	1.837(1.765~1.956)	<0.001

讨 论

妊娠期间长期糖代谢紊乱可加剧脂肪的合成,并抑制脂肪在体内转化,导致脂肪堆积,引起高脂血症,加剧胰岛素抵抗。既往研究认为妊娠期胎盘激素分泌增加是妊娠期胰岛素抵抗主要原因<sup>[8]</sup>,近年来发现多种细胞因子等在糖脂代谢、胰岛素抵抗中同样发挥重要作用。

SHBG 是肝脏分泌的具有激素样作用的蛋白载体,主要功能为调节循环血中性激素水平,胰岛素水平升高可抑制 SHBG 合成,导致性激素分泌紊乱和糖脂代谢异常<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,GDM 患者血清 SHBG 水平显著降低,SHBG 水平与糖脂代谢指标相关,SHBG 水平低下是 GMD 发病的危险因素,提示 SHBG 参与了 GDM 及糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗过程。SHBG 水平与胰岛素受体底物 2(IRS2)、葡萄糖转运蛋白(GLUT)3/4、磷脂酰肌醇-3 激酶 p85 $\alpha$  调节亚基(PI-3KP85 $\alpha$ )水平均呈正相关<sup>[10]</sup>。IRS2 通过介导胰岛素信号转导调控细胞生长分化、代谢等,IRS2 表达异常机体可快速出现糖尿病样症状<sup>[2]</sup>。GLUT 是介导葡萄糖摄取的关键调节因子,其异常可降低葡萄糖摄取能力,增加糖异生。PI-3KP85 $\alpha$  是胰岛素信号通路的关键分子,高脂高糖饮食和妊娠时机体均通过 PI-3KP85 $\alpha$  引起 p85 $\alpha$  表达上调,导致妊娠期胰岛素抵抗<sup>[11]</sup>。以上结果均提示 SHBG 水平缺失可能通过影响胰岛素信号传导通路导

致葡萄糖摄取障碍和利用度降低,引起 GDM。

CTRP6 是一种新型脂肪分泌因子,在脂肪、胰腺、大脑和胎盘组织等有丰富表达,具有调节脂肪细胞分化和积聚的作用,与糖脂代谢、炎症反应、肥胖、胰岛素抵抗相关<sup>[12]</sup>。本研究中 GDM 组患者血清 CTRP6 水平高于对照组,相关性分析和回归分析结果也证实 CTRP6 同样参与 GDM 发病、糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗过程。动物研究显示糖尿病小鼠模型中 CTRP6 表达显著上调,CTRP6 过表达明显抑制胰岛素释放,降低葡萄糖清除率,降低胰岛素刺激脂肪细胞中葡萄糖的摄取,CTRP6 可能直接影响胰岛素敏感性<sup>[13]</sup>。CTRP6 表达受饮食和运动调节,妊娠期高脂饮食和运动均可引起腹膜后脂肪组织中 CTRP6 表达增高<sup>[14]</sup>,高浓度 CTRP6 通过抑制胰岛素释放,导致血糖升高、脂代谢紊乱和胰岛素抵抗。

综上,GDM 患者血清 SHBG 水平降低,CTRP6 升高,提示 SHBG 缺乏、CTRP6 过表达可能通过诱导糖脂代谢异常和胰岛素抵抗引起 GDM。

参 考 文 献

[1] 苏瑞芬,柯凤梅. 妊娠期糖尿病患者产后发生代谢综合征的危险因素分析[J]. 临床内科杂志,2020,37(12):873-875.

[2] 孙军萍,黎宗保,韩耀光,等. 妊娠糖尿病患者血清 Omentin-1、IRS-1、IRS-2 与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国妇产科临床杂志,2020,21(1):83-84.

[3] 赵敏,韩星. 妊娠期糖尿病患者临床特征与产后血糖及妊娠结局的关系[J]. 临床内科杂志,2019,36(9):621-623.

[4] 梁超,王克芳. 妊娠期糖尿病患者血清维生素 D 水平与血糖和血脂及妊娠结局的关系[J]. 中国医药,2020,15(11):1757-1760.

[5] Ramachandran S, Strange RC, Fryer AA, et al. The association of sex hormone-binding globulin with mortality is mediated by age and testosterone in men with type 2 diabetes[J]. Andrology, 2018, 6(6):846-853.

[6] 杜金秋,张慧娟. CTRP 家族在代谢相关性疾病中的作用[J]. 国际内分泌代谢杂志,2021,41(1):52-56.

[7] 陈海天,张少凤,王子莲. 美国糖尿病学会 2020 年《孕期糖尿病诊治指南》摘译和解读[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(12):1003-1008.

[8] Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11):E3342.

[9] 战思恩,于朝. 性激素结合球蛋白与多囊卵巢综合征患者肥胖、血糖、胰岛素及性激素的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2019,34(10):2229-2231.

[10] 赵珂,许瑞青. 性激素结合蛋白、胰岛素受体底物、葡萄糖转运蛋白表达及在妊娠期糖尿病发病过程中的作用分析[J]. 中国妇幼保健,2019,34(12):2839-2842.

[11] 朱信信,尚晨光,任雅丽,等. 胰岛素抵抗及子宫内膜增殖大鼠模型中脂肪因子和 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白的表达[J]. 实用妇产科杂志,2021,37(1):41-46.

[12] 刘敏,彭钰,肖新华. C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6 在肥胖及胰岛素抵抗中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2019,27(3):264-266,272.

[13] Lei X, Seldin MM, Little HC, et al. C1q/TNFR-related protein 6 (CTRP6) links obesity to adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. J Biol Chem, 2017, 292(36):14836-14850.

[14] 杨昭,蒋佳男,黄佳琪,等. 高脂饮食和运动影响妊娠中期大鼠皮下和腹膜脂肪组织中 asprosin 和 CTRP6 的表达[J]. 南方医科大学学报,2020,40(10):1406-1414.