

· 综述 ·

内脂素与妊娠期糖尿病关系的研究进展

刘斌 王子莲

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发病率各家报道不一(1%~14%),并有逐年上升趋势,但其发病机制尚未完全明了。原有理论认为胎盘分泌的激素[如胎盘泌乳素(HPL)、雌激素、孕激素等]对胰岛素的拮抗是导致妊娠期糖耐量异常和GDM发生的原因之一。近年来研究表明,脂肪组织细胞能分泌一类具有影响胰岛素敏感性和血糖稳态作用的因子,称为脂肪细胞因子(adipocytokines)。妊娠期胎盘同样能够分泌多种脂肪细胞因子,并参与GDM的发生。

脂肪细胞因子种类较多,包括瘦素(leptin)^[1]、脂联素(adiponectin)^[2]、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[3]、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)^[4]和新近发现的抵抗素(resistin)^[5]、内脂素(visfatin)^[6]、apelin^[7]、脂类快速趋化因子(fasting-induced adipose factor, FIAF)^[8]、视黄醇结合蛋白4(retinol-binding protein 4, RBP4)^[9]等。脂肪细胞因子生物学功能多样,涉及体内能量代谢、炎症反应等,其中研究较为深入的是与体内胰岛素抵抗或胰岛素敏感性的关系^[10-11]。

尽管尚存在争议,但普遍认为随着胎盘的生长^[12]和母体内脂肪量的增加^[13],脂肪细胞因子的合成和分泌量增高,并参与正常妊娠中的能量代谢的调节和介导胰岛素活性^[14]。同时,GDM孕妇和正常孕妇脂肪细胞因子的合成、分泌和受体表达均存在差异,并且与胰岛素抵抗相关,提示脂肪细胞因子网络失调参与GDM的发生发展^[15-17]。其中,内脂素与胰岛素抵抗和GDM的发生密切相关。

一、内脂素

1. 内脂素的发现和生物学特性:内脂素在1994年首次被发现并命名为前B细胞克隆增强因子(pre-B-cell colony-enhancing factor, PBEF),其生物学功能涉及:(1)作为急性肺损伤的生物标记物;(2)参与胎膜组织的炎症反应;(3)抑制炎症中性粒细胞凋亡;(4)参与血管平滑肌成熟过程^[18]。之后,此蛋白又被鉴定为细胞内蛋白,命名为烟酰胺磷酸核糖基转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, Nampt),是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸生物合成中的限速酶^[19]。

2005年,Fukuhara等^[20]在比较皮下和内脏脂肪蛋白时发现此蛋白在内脏脂肪组织中高表达,故命名为内脏脂肪素,简称内脂素。因此,内脂素、PBEF、Nampt是同一个蛋白的不同名称。内脂素的一大特点是具有拟胰岛素作用:静脉注射内脂素,可以使正常小鼠、胰岛素抵抗肥胖小鼠和胰岛素分泌缺陷小鼠血糖水平明显下降;内脂素可以促进肌肉和脂肪细胞转运葡萄糖和抑制肝细胞糖原分解,此生物学作用类似于胰岛素,且具有剂量依赖性^[20]。

2. 内脂素与肥胖症和胰岛素抵抗相关性疾病:由于内脂素在内脏脂肪中高表达,且具有拟胰岛素、降血糖的功能,故在肥胖症和胰岛素抵抗性疾病中研究较为深入。

目前,关于内脂素是否与肥胖症相关尚存在争议。一方面,有研究认为肥胖者内脂素水平增高。Berndt等^[21]发现,血浆内脂素浓度和内脏脂肪中的内脂素mRNA表达与BMI和体脂百分率(percent body fat)均呈正相关关系。Pagano等^[22]发现,肥胖症患者内脏脂肪组织中的内脂素mRNA水平显著高于对照组。Filippatos等^[23]的研究发现代谢综合征患者血浆中内脂素水平高于正常人,且与腰围、甘油三酯、血压相关。Haider等^[24]证明经过体育锻炼控制体重的1型糖尿病患者血浆内脂素水平下降。另一方面,以上研究的其他结果不能解释肥胖症和内脂素的相关关系。在Berndt等^[21]的研究中血浆内脂素浓度和内脏脂肪中的内脂素mRNA表达与内脏脂肪量、腰臀比无关。在Pagano等^[22]的试验中,肥胖症患者的血浆内脂素水平和皮下脂肪组织内脂素mRNA水平显著低于正常体重对照组。

同样,内脂素是否与胰岛素抵抗相关性疾病有关亦存在争议。Chen等^[25]的研究发现2型糖尿病患者血浆中内脂素水平高于性别和年龄匹配的对照组受试者,Retnakaran等^[26]多元线性回归分析显示内脂素是2型糖尿病的独立相关因素。但是,Berndt等^[21]的研究表明血浆内脂素浓度和内脏脂肪中的内脂素mRNA表达与胰岛素敏感性(空腹胰岛素水平、空腹血糖、高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术中的葡萄糖灌注率)无关。在Pagano等^[22]的试验中,血浆内脂素水平和皮下脂肪组织内脂素mRNA水平均与HOMA指数无关;注射游离脂肪酸引起胰岛素抵抗并不能增加循环中内脂素水平。

以上结果表明,内脏脂肪与血清中内脂素水平的关系及其病理生理作用目前尚不明了^[27-28]。以上试验结果的不统一与受试人群、实验条件和检测项目等的差异有关。

二、妊娠与内脂素

1. 妊娠期内脂素水平:普遍认为,妊娠期血清或血浆内脂素水平会增高。Morgan等^[29]发现,孕妇静脉血清内脂素浓度高于消瘦的对照组妇女。同时,Telejko等^[30]的研究同样表明孕妇血清内脂素水平高于对照组(非妊娠妇女),同时证明

胎盘和皮下脂肪组织内脂素 mRNA 表达与 TNF- α 和 IL-6 mRNA 表达呈正相关,提示炎症因子介导妊娠期内脂素的合成增加。Mastorakos 等^[31]的研究发现,在正常体重无糖尿病的孕妇中,内脂素水平随妊娠进展逐渐增高,提示胎盘分泌内脂素逐渐增加。Josephs 等^[8]的大鼠模型中,白色脂肪内脂素 mRNA 在孕晚期增加。但是,也有研究表明,妊娠晚期内脂素水平和非妊娠妇女相当,提示胎盘并不增加母体循环内脂素^[32]。

2. 妊娠期内脂素来源:妊娠期内脂素合成和分泌来自两个方面。一方面,内脏脂肪组织能够产生内脂素,在妊娠期分泌有所增加。Morgan 等^[29]发现足月孕妇大网膜脂肪内脂素及其 mRNA 水平均高于对照组。另一方面,胎盘和胎膜也能产生内脂素,足月孕妇胎盘内脂素及其 mRNA 高表达,内脂素蛋白表达主要集中在合体滋养层和胎儿毛细血管。Ognjanovic 等^[6]用免疫组化方法验证了内脂素在流产、早产和足月妊娠胎膜中的存在,同时用 Northern Blotting 方法证实其 mRNA 在胎膜表达量高于胎盘或绒毛膜。

但是,研究同样表明,孕妇体内内脂素水平增加和脂肪及胎盘 mRNA 水平增加不成比例。Telejko 等^[30]研究发现正常产妇和 GDM 产妇脂肪和胎盘内脂素 mRNA 水平与血清内脂素水平无相关性。Morgan 等^[29]发现足月产妇大网膜脂肪内脂素 mRNA 水平比对照组增高 7 倍,而血清内脂素水平仅轻度增高,无法代表 mRNA 增高的程度。因此,推测内脂素是一个自分泌或旁分泌因子,仅在局部起作用。Rongvaux 等^[19]的研究支持这一推测,在体外细胞培养中,内脂素分泌量极少,与其细胞内储量不成比例。Tanaka 等^[33]的发现进一步证实,内脂素基因片段缺乏分泌信号序列,与一般分泌蛋白不同,其分泌不是依靠传统的内质网-高尔基体途径。

3. 妊娠期内脂素作用及其机制:现有研究表明,内脂素在妊娠期有三个作用:母儿葡萄糖转运、对抗胰岛素抵抗、预测胰岛素敏感性。内脂素在母儿葡萄糖转运中起重要作用。Morgan 等^[29]的研究证实内脂素能使分化的 3T3-L1 前脂肪细胞对 2-脱氧葡萄糖的摄取提高 7 倍,其效果与相同剂量的胰岛素相当,结合内脂素在胎盘表达的部位位于合体滋养层和胎儿毛细血管,推测内脂素在母儿葡萄糖转运中起重要作用。有证据证明内脂素可以均衡胰岛素抵抗^[20],Josephs 等^[8]的大鼠模型中,白色脂肪内脂素 mRNA 在孕晚期和哺乳期增加,起到了对抗胰岛素抵抗的作用。孕前期血清内脂素浓度能预测中孕期胰岛素敏感性,但是由于胎盘增加了内脂素的分泌,这种联系后来消失^[31]。推测脂肪组织分泌的内脂素有拟胰岛素作用,提高孕中晚期胰岛素敏感性。

三、GDM 与内脂素关系

1. GDM 的内脂素水平:GDM 孕妇内脂素水平高或低于正常孕妇存在争议。一方面,有研究认为 GDM 孕妇循环内脂素水平低于正常孕妇。Telejko 等^[30]的研究表明足月 GDM 孕妇血清内脂素水平低于正常妊娠孕妇,但是其脂肪和胎盘组织中的内脂素 mRNA 水平无差异。Chan 等^[34]的研究结果显示,GDM 孕妇血浆内脂素水平低于正常妊娠孕妇。Haider 等^[35]检测 GDM 孕妇和正常孕妇 OGTT 时的内脂素水平,发现 GDM 孕妇空腹内脂素水平低于正常孕妇,且糖负荷后内脂素水平增高幅度低于正常孕妇。Akturk 等^[36]报道,GDM 孕妇孕晚期内脂素水平低于正常孕妇。

另一方面,也有研究认为 GDM 患者内脂素水平高于正常孕妇。Lewandowski 等^[37]报道,OGTT 试验 2 h 时,GDM 孕妇内脂素水平高于正常孕妇,且与空腹和 OGTT-2 h 胰岛素浓度正相关。Krzyzanowska 等^[38]发现,孕晚期 GDM 孕妇内脂素水平高于正常孕妇,其水平随孕周增长不断升高,且在产后哺乳期仍不断增高。Mazaki-Tovi 等^[39]发现,GDM 产妇和巨大儿均是孕期母体高内脂素的独立相关因素。以上实验结果的不同,与样本量、孕龄、BMI 和试剂的特异性不同有关。

2. GDM 的内脂素与胰岛素抵抗:由于内脂素有拟胰岛素作用,故与 GDM 中的胰岛素抵抗有关。

认为 GDM 孕妇循环内脂素水平低于正常孕妇的学者^[30,34-35],倾向于把内脂素低水平和 GDM 胰岛素抵抗联系起来,认为内脂素低水平是引起 GDM 胰岛素抵抗的原因之一。

而发现 GDM 孕妇循环内脂素水平高于正常孕妇的研究者认为,GDM 内脂素水平增高是对胰岛素抵抗状态和高糖状态的一种反馈或对抗,由此起到维持血糖稳态的作用。首先,内脂素具有拟胰岛素作用,而 GDM 是一个暂时胰岛素抵抗状态,升高的内脂素水平起到调节体内高血糖状态的作用^[38]。GDM 产妇内脂素水平随妊娠进展不断升高,和内脂素对靶组织作用效率下降、生物合成失调或对抗高血糖状态有关^[38]。Mazaki-Tovi 等^[39]发现,GDM 产妇和巨大儿均是孕期母体高内脂素的独立相关因素。第二,TNF- α 水平增高可能是 GDM 孕妇高内脂素水平的内在机制。TNF- α 增加胎盘和脂肪细胞内脂素表达^[30],而 GDM 孕妇体内处于慢性炎症状态,TNF- α 水平比正常孕妇和未孕妇女高^[40],故推测此为 GDM 孕妇体内内脂素水平增高的内在原因。

除此之外,尚有研究认为内脂素只是起到旁分泌或自分泌作用^[29],而且其分泌规律为昼夜波动,不同于胰岛素能受糖负荷而增高,故只在局部发挥作用,对全身血糖调控并不产生作用。

四、总结

妊娠期胰岛素抵抗和 GDM 主要与胎盘分泌的激素^[12]和母体增加的脂肪组织^[13]相关,但是其机制尚未完全明了。近年来研究发现,脂肪细胞因子与 GDM 关系密切。其中,母体瘦素、抵抗素、TNF- α 和 IL-6 等引起胰岛素抵抗的激素水平增高,而具有胰岛素敏化作用的脂联素和具有拟胰岛素作用的内脂素不变或下降。这个改变增加了妊娠期胰岛素抵抗,参与了 GDM 的发生。GDM 中瘦素、脂联素、TNF- α 和 IL-6 水平改变证据确凿,但是抵抗素和内脂素改变及其生物学作用仍有争议^[14]。

进一步的研究,集中于明确内脂素在能量代谢、炎症反应等方面的生物学功能,并结合其他脂肪细胞因子的改变,揭示其与 GDM 的相关关系。

参 考 文 献

- [1] Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*, 1997, 3(9):1029-1033.
- [2] Chen J, Tan B, Karteris E, et al. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia*, 2006, 49(6):1292-1302.
- [3] Chen HL, Yang YP, Hu XL, et al. Tumor necrosis factor alpha mRNA and protein are present in human placental and uterine cells at early and late stages of gestation. *Am J Pathol*, 1991, 139(2):327-335.
- [4] Kameda T, Matsuzaki N, Sawai K, et al. Production of interleukin-6 by normal human trophoblast. *Placenta*, 1990, 11(3):205-213.
- [5] Yura S, Sagawa N, Itoh H, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(3):1394-1397.
- [6] Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187(4):1051-1058.
- [7] Cobellis L, De Falco M, Mastrogiacomo A, et al. Modulation of apelin and APJ receptor in normal and preeclampsia complicated placentas. *Histol Histopathol*, 2007, 22(1):1-8.
- [8] Josephs T, Waugh H, Kokay I, et al. Fasting-induced adipose factor identified as a key adipokine that is up-regulated in white adipose tissue during pregnancy and lactation in the rat. *J Endocrinol*, 2007, 194(2):305-312.
- [9] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 2005, 436(7049):356-362.
- [10] Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*, 2003, 46(12):1594-1603.
- [11] Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2006, 64(4):355-365.
- [12] Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(2):341-347.
- [13] Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB, et al. Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179(1):156-165.
- [14] Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci*, 2009, 16(10):921-937.
- [15] Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10):4137-4143.
- [16] Lea RG, Howe D, Hannah LT, et al. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod*, 2000, 6(8):763-769.
- [17] Lappas M, Yee K, Permezel M, et al. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol*, 2005, 186(3):457-465.
- [18] Hausenloy DJ. Drug discovery possibilities from visfatin cardioprotection? *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(2):202-207.
- [19] Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol*, 2002, 32(11):3225-3234.
- [20] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, 307(5708):426-430.
- [21] Berndt J, Klötting N, Kralisch S, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*, 2005, 54(10):2911-2916.
- [22] Pagano C, Pilon C, Olivieri M, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8):3165-3170.
- [23] Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(1):71-72.
- [24] Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, et al. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11):4702-4704.
- [25] Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1):295-299.
- [26] Retnakaran R, Youn BS, Liu Y, et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/Nampt) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol*, 2008, 69(6):885-893.
- [27] Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*, 2005, 11(8):344-347.
- [28] Arner P. Visfatin-a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1):28-30.
- [29] Morgan SA, Bringolf JB, Seidel ER. Visfatin expression is elevated in normal human pregnancy. *Peptides*, 2008, 29(8):1382-1389.
- [30] Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, et al. Visfatin in gestational diabetes: Serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 84(1):68-75.
- [31] Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou DC, et al. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. *Clin Chem*, 2007, 53(8):1477-1483.

- [32] Hu W, Wang Z, Wang H, et al. Serum visfatin levels in late pregnancy and pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, 87(4):413-418.
- [33] Tanaka M, Nozaki M, Fukuhara A, et al. Visfatin is released from 3T3-L1 adipocytes via a non-classical pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359(2):194-201.
- [34] Chan TF, Chen YL, Lee CH, et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig*, 2006, 13(5):364-367.
- [35] Haider DG, Handisurya A, Storka A, et al. Visfatin response to glucose is reduced in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2007, 30(7):1889-1891.
- [36] Akturk M, Altinova AE, Mert I, et al. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31(7):610-613.
- [37] Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes; a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*, 2007, 50(5):1033-1037.
- [38] Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci(Lond)*, 2006, 110(5):605-609.
- [39] Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, et al. Visfatin in human pregnancy; maternal gestational diabetes vis-à-vis neonatal birthweight. *J Perinat Med*, 2009, 37(3):218-231.
- [40] Winkler G, Cseh K, Baranyi E, et al. Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 56(3):93-99.

(收稿日期:2010-07-30)

(本文编辑:戚红丹)

刘斌, 王子莲. 内脂素与妊娠期糖尿病关系的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011, 5(2):465-468.