

文章编号 1006-8147(2019)04-0405-03

论 著

妊娠期糖尿病患者血浆中 TNF- α 和 IL-6 的表达及意义

杨筱青¹, 赵莉莉¹, 陈慧萍²

(郑州市妇幼保健院 1.妇产科;2. 病理科, 郑州 450012)

摘要 目的:探讨妊娠期糖尿病(GDM)患者血浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与白细胞介素-6(IL-6)的表达水平及意义。方法:选取2017年10月—2018年3月在我院诊治的妊娠期糖尿病孕妇130例作为GDM组,正常孕妇100例作为正常组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定所有研究对象血浆中TNF- α 与IL-6的浓度,分析TNF- α 和IL-6与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的相关性。结果:GDM组血浆中TNF- α 、IL-6、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、HOMA-IR的水平与正常组相比明显升高($P<0.05$)。GDM组血浆中TNF- α 与IL-6浓度呈正相关($P<0.05$);TNF- α 、IL-6分别与FBG、FINS、HOMA-IR呈正相关($P<0.05$)。正常组血浆中TNF- α 与IL-6的浓度无相关性($P>0.05$),TNF- α 、IL-6分别与FBG、FINS、HOMA-IR无相关性($P>0.05$)。结论:TNF- α 和IL-6与GDM病情的严重程度相关,并可能通过胰岛素抵抗参与GDM的发病。

关键词 妊娠期糖尿病;TNF- α ;IL-6;胰岛素抵抗

中图分类号 R714.256

文献标志码 A

Expression and significance of TNF- α and IL-6 in plasma in patients with gestational diabetes

YANG Xiao-qing¹, ZHAO Li-li¹, CHEN Hui-ping²

(1.Department of Gynecology and Obstetrics; 2.Department of Pathology, Zhengzhou Maternal and Child Health Hospital, Zhengzhou 450012, China)

Abstract **Objective:** To investigate the expression and significance of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6(IL-6) in plasma of patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods:** One hundred and thirty pregnant women diagnosed with gestational diabetes in our hospital from October 2017 to March 2018 were selected as the GDM group, and 100 normal pregnant women were chosen as the normal group. The concentrations of TNF- α and IL-6 in plasma of all subjects were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the correlations between TNF- α and IL-6 and insulin resistance index(HOMA-IR) were analyzed. **Results:** The levels of TNF- α , IL-6, fasting blood glucose (FBG), fasting serum insulin (FINS) and HOMA-IR in the plasma of GDM group were significantly higher than those in the normal group($P<0.05$). There was a positive correlation between TNF- α and IL-6 in plasma of GDM group ($P<0.05$). TNF- α and IL-6 were positively correlated with FBG, FINS and HOMA-IR($P<0.05$). There was no correlation between the levels of TNF- α and IL-6 in the normal group ($P>0.05$). There were no correlations found between TNF- α and VCAM-1 and FBG, FINS and HOMA-IR ($P>0.05$). **Conclusion:** TNF- α and IL-6 are associated with the severity of GDM and may be involved in the pathogenesis of GDM through insulin resistance.

Key words gestational diabetes mellitus; TNF- α ; IL-6;insulin resistance

妊娠期糖尿病(GDM)是一种常见的内分泌和代谢疾病,在怀孕期间会出现不同程度的葡萄糖和脂质代谢紊乱,对孕妇和围产儿造成危险,甚至可能危及生命^[1]。许多研究表明妊娠期糖尿病的特征是胰岛素抵抗(IR)和胰岛 β 细胞功能受损。最近的研究表明炎症是促进IR的关键因素^[2]。炎症因子TNF- α 可阻碍胰岛素信号传导和损害胰岛 β 细胞功能,导致胰岛素抵抗^[3]。炎症细胞因子IL-6由脂肪组织单核细胞和巨噬细胞产生,与胰岛素抵抗

有关^[3]。本研究拟通过测定妊娠期糖尿病患者和健康孕妇血浆中TNF- α 、IL-6、FBG、FINS的表达水平,探讨TNF- α 、IL-6与FBG、FINS、HOMA-IR的相关性,初步研究TNF- α 、IL-6在妊娠期糖尿病发生机制中作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年10月—2018年3月在我院诊治的妊娠期糖尿病孕妇130例为GDM组,诊断标准参照第8版《妇产科学》,妊娠期糖尿病的诊断标准:在妊娠24~28周行75g空腹葡萄糖耐量试验(OGTT),空腹血糖5.1 mmol/L,1h血糖10.0 mmol/L,2h血糖8.5 mmol/L,任意一点的血糖值达到或超过

基金项目 郑州市普通科技攻关计划项目(20150180)

作者简介 杨筱青(1974-),女,副主任医师,硕士,研究方向:围产医学;通信作者:赵莉莉,E-mail:zhao Li Li 418@126.com。

上述标准即可诊断为妊娠期糖尿病。另选取同期在我院产检的经 OGTT 诊断正常的健康孕妇 100 例为正常组。GDM 组年龄范围 22~34 岁,平均年龄(28.5±2.7)岁,分娩孕周 37~41.1 周,平均孕周(38.4±1.3)周,正常组年龄范围 21~35 岁,平均年龄(27.6±3.5)岁,分娩孕周 37~41 周,平均孕周(38.7±1.4)周,均为单胎妊娠。所有研究对象均无妊娠期高血压疾病、心脏病、严重肝肾疾病,其他内分泌疾病、血液性疾病、胎膜早破和近期感染病史,无酗酒、抽烟和吸毒及应用胰岛素等。

1.2 标本采集 所以研究对象均于清晨抽取空腹静脉血 6 mL,3 mL 用于测定血浆 TNF-α、IL-6 的浓度,另外 3 mL 用于测定 FBG 及 FINS 的浓度。

1.3 检验指标 测定所有研究对象血中 TNF-α、IL-6、FBG、FINS 的水平,并记录年龄、分娩孕周、身高、体质量等指标。

1.4 主要试剂 人 TNF-α 酶联免疫试剂盒(Elabscience 公司),人 IL-6 酶联免疫试剂盒(Elabscience 公司)。

1.5 方法 采用双抗体夹心法应用人 TNF-α 酶联免疫试剂盒和人 IL-6 酶联免疫试剂盒分别对 TNF-α、IL-6 的浓度进行测定(操作步骤按试剂盒说明书进行)。采用自动生化分析仪测定 FBG、FINS 的浓度;稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FINS×FBG/22.5。

1.6 统计学方法 采用 SPSS18.0 对数据进行分析。用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,对数据先进行正态性和方差齐性检验,采用独立的 t 检验比较两组之间的差异,若方差不齐采用 t' 检验;两个变量之间的关系采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组患者的年龄、分娩孕周、身高、体质量、分娩前体质量指数(BMI)均无统计学差异($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 一般情况比较

Tab 1 General comparison

	正常组	GDM	<i>P</i>
年龄/岁	27.6±3.5	28.5±2.7	0.067
体质量/kg	75.2±3.4	76.1±2.6	0.226
身高/m	1.61±0.05	1.64±0.05	0.203
分娩前 BMI/(kg/m ²)	28.7±1.9	29.6±2.21	0.430
分娩孕周/周	38.7±1.4	38.4±1.3	0.214

2.2 正常组和 GDM 组各指标间比较 GDM 组血浆中 TNF-α、IL-6、FBG、FINS、HOMA-IR 的水平与正常组相比明显升高($P < 0.05$),差异均有统计学意

义(表 2)。

表 2 正常组和 GDM 组各指标间比较

Tab 2 Comparisons of indicators between normal group and GDM

组别	<i>n</i>	FBG/ (mmol/L)	FINS/ (mU/L)	TNF-α/ (ng/L)	IL-6/ (ng/L)	HOMA-IR
对照组	100	4.13±1.06	12.67±5.63	3.45±1.27	8.1±1.34	2.69±0.17
GDM 组	130	6.02±1.75	14.58±7.86	5.08±1.66	15.7±1.55	3.72±0.42
<i>t</i>		3.92	5.82	2.82	5.91	10.86
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 血浆中各指标之间的相关性分析 GDM 组血浆中 TNF-α 与 IL-6 浓度呈正相关($P < 0.05$);TNF-α、IL-6 分别与 FBG、FINS、HOMA-IR 呈正相关($P < 0.05$)。正常组血浆中 TNF-α 与 IL-6 的浓度无相关性($P > 0.05$),TNF-α、IL-6 分别与 FBG、FINS、HOMA-IR 无相关性($P > 0.05$)(表 3)。

表 3 GDM 组血浆中各指标之间的相关性

Tab 3 Correlation between various indicators in plasma of GDM

	IL-6	FBG	FINS	HOMA-IR
IL-6				
<i>r</i>	-	0.671	0.648	0.587
<i>P</i>	-	<0.05	<0.05	<0.05
TNF-α				
<i>r</i>	0.483	0.637	0.572	0.614
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

妊娠期糖尿病是妊娠中晚期发生的糖代谢异常,可对母婴结局造成极大危害,危及母婴健康^[4]。据统计,20%~85%的妊娠期糖尿病患者发生母婴并发症。约有 33.3%的孕妇在产后 5~10 年转化成 II 型糖尿病,巨大儿发生率高达 25%~40%,早产发生率为 10%~25%^[5]。许多研究表明妊娠期糖尿病的特征是胰岛素抵抗(IR)和胰岛 β 细胞功能受损。最近的研究表明炎症是促进 IR 的关键因素^[2]。炎症因子 TNF-α 可阻碍胰岛素信号传导和损害胰岛 β 细胞功能,导致胰岛素抵抗^[3]。炎症细胞因子 IL-6 由脂肪组织单核细胞和巨噬细胞产生,与胰岛素抵抗有关^[3]。本文拟探讨 TNF-α、IL-6 与 FBG、FINS、HOMA-IR 的相关性,初步研究 TNF-α、IL-6 在妊娠期糖尿病发生机制中的作用。

TNF-α 是一种由中性粒细胞、单核巨噬细胞、NK 细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞及血管内皮细胞分泌的炎症细胞因子。妊娠期 TNF-α 主要由胎盘和脂肪组织产生,随着孕周增长,TNF-α 分泌量逐渐

增加,至孕晚期达到最大分泌量。正常妊娠时 TNF- α 在较低水平发挥生物学作用,当 TNF- α 过量时,可促进炎症信号进一步放大,损害胰岛素信号传导和 β 细胞功能,造成胰岛素抵抗,同时抑制脂肪细胞摄取葡萄糖,使血脂、血糖代谢异常,诱发甚至加重妊娠期糖尿病^[6]。研究发现 GDM 患者血清中 TNF- α 的浓度显著高于正常组^[7]。炎症细胞因子 IL-6 由脂肪组织单核细胞和巨噬细胞产生,是机体炎症反应的标志物,可诱导发生胰岛素抵抗,与妊娠期糖尿病的发病有关^[3]。同时 IL-6 可诱导淋巴细胞的激活和增值,破坏胰岛 β 细胞,从而降低胰岛素的分泌,使血糖水平增加^[8]。炎症标志物 IL-6 的浓度在 GDM 组和正常妊娠之间差异显著^[9]。本研究结果表明妊娠期糖尿病患者血浆中 TNF- α 、IL-6 的浓度与正常组相比明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。笔者推测 TNF- α 、IL-6 可能通过引起胰岛素抵抗参与 GDM 的发病。

同时本研究结果表明 GDM 组血浆中 FBG、FINS、HOMA-IR 的水平明显高于正常组,差异具有统计学意义($P<0.05$),这与 Zhang 等^[9]研究结果一致。TNF- α 、IL-6 与 FBG 呈正相关($P<0.05$)。而正常组血浆中 TNF- α 、IL-6 与 FBG 无相关性($P>0.05$),说明 TNF- α 、IL-6 在一定程度上反应了妊娠期糖尿病的严重程度。

TNF- α 和 IL-6 可能通过启动 c-Jun N 末端激酶(JNK),从而限制 Akt 活性并阻碍胰岛素信号传导,引起胰岛素抵抗,导致 GDM 的发生^[10]。研究结果显示 GDM 组血浆中 TNF- α 、IL-6 分别与 FBG、FINS、HOMA-IR 呈正相关($P<0.05$),说明 TNF- α 、IL-6 与 HOMA-IR 有关,同时 TNF- α 与 IL-6 呈正相关

($P<0.05$),说明 TNF- α 和 IL-6 作为炎症因子,两者可能协同促进了 GDM 的发病。

综上所述,TNF- α 、IL-6 与 GDM 病情的严重程度相关,并可能通过胰岛素抵抗参与 GDM 的发病。在临床上,通过监测 TNF- α 、IL-6 的表达变化,对预测妊娠期糖尿病的发生发展有重要意义。

参考文献:

- [1] Siminerio L M, Albaneseo' Neill A, Chiang J L, et al. Care of young children with diabetes in the child care setting: A position statement of the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2014, 37(10):2834
- [2] Agarwal M M. Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria[J]. World J Diabetes, 2015, 6(6): 782
- [3] Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014,2(6):488
- [4] Vitoratos N, Vrachnis N, Valsamakis G, et al. Perinatal mortality in diabetic pregnancy[J]. Ann NY Acad Sci, 2010, 1205:94
- [5] 丰有吉,沈铿.妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:133-134,450-451
- [6] Dandona P, Aliada A. Inflammation:the link between insulin resistance,obesity and diabetes[J].Trends Immunol,2004,25(1):4
- [7] Xu J, Zhao Y H, Chen Y P, et al. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor- α , leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[M]. Sci World J,2014,2014:926932
- [8] 丁洪涛,曹聪明,颜瑜.妊娠期糖尿病患者血清中 CRP、IL-6 及 TNF- α 的表达[J].牡丹江医学院学报, 2014, 35(3):63
- [9] Zhang J, Chi H, Xiao H, et al. Interleukin 6(IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α) single nucleotide polymorphisms (SNPs), Inflammation and metabolism in gestational diabetes mellitus in inner mongolia[J]. Med Sci Monit,2017,23: 4149
- [10] Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance[J]. Nature,2002,420(6913):333

(2018-08-30 收稿)

欢迎投稿

欢迎订阅