

妊娠期糖尿病妇女血浆脂肪酸结合蛋白 4 水平与妊娠高血压和先兆子痫发生的关系

李园春¹ 马颖¹ 赵晶¹ 郭君丽²

[摘要] 目的:探讨妊娠期糖尿病(GDM)妇女血浆脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)水平与妊娠高血压和先兆子痫(GH/PE)发生的关系。方法:选择 2014-01—2017-12 住院治疗的 50 例 GDM 并发 GH/PE 患者纳入研究(GH/PE 组),选择同期 50 例年龄、孕龄、妊娠前体质指数(BMI)相接近的 GDM 未并发 GH/PE 妇女患者作对照(非 GH/PE 组)。采用 ELISA 法检测患者血浆 FABP4 水平,并收集患者临床资料进行分组及统计学分析。结果:GH/PE 组与非 GH/PE 组比较,2 组血浆 FABP4 水平差异有统计学意义 $[(17.2 \pm 4.1) \mu\text{g/L}$ vs $(11.6 \pm 3.3) \mu\text{g/L}$, $t=7.605$, $P=0.000]$ 。所有入组患者中血浆 FABP4 水平与妊娠前 BMI,孕中期 BMI,孕龄,糖化血红蛋白(HbA1c),HOMA-IR,MAP 呈正相关($r=0.241 \sim 0.582$, 均 $P<0.05$);非 GH/PE 组患者中血浆 FABP4 水平与妊娠前 BMI,孕中期 BMI, HOMA-IR 呈正相关($r=0.341 \sim 0.611$, 均 $P<0.05$);GH/PE 组患者中血浆 FABP4 水平与妊娠前 BMI,孕中期 BMI 呈正相关($r=0.521, 0.534$, 均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血浆 FABP4 水平是影响 GDM 妇女 GH/PE 发生的危险因素($OR=1.212, 95\%CI 1.002 \sim 1.402, P=0.032$)。结论:血浆 FABP4 水平在 GDM 并发 GH/PE 妇女中显著升高,可能与 GDM 女性 GH/PE 发生相关。

[关键词] 脂肪酸结合蛋白 4;妊娠期糖尿病;妊娠高血压;先兆子痫

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.10.011

[中图分类号] R714.24 **[文献标志码]** A

Relationship between fatty-acid binding protein 4 and gestational hypertension and preeclampsia in women with gestational diabetes mellitus

LI Yuanchun¹ MA Ying¹ ZHAO Jing¹ GUO Junli²

(¹Department of Obstetrics Baoji Maternal and Child Health Care Hospital, Baoji, 721000, China; ²Department of Gynaecology, Baoji Maternal and Child Health Care Hospital)

Corresponding author: GUO Junli, E-mail: xghgj1@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between FABP4 and GH/PE in women with GDM. **Method:** 50 patients of GH/PE in women with GDM in hospital from Jan 2014 to Dec 2017 were selected as the GH/PE group, 50 women with GDM but without GH/PE, whose age, gestational age and pre-pregnancy BMI were similar, were selected as the non-GH/PE group. Plasma FABP4 levels were measured by ELISA, and other clinical data were collected for statistical analysis. **Result:** There was a significant difference in plasma FABP4 level between GH/PE group and non-GH/PE group $[(17.2 \pm 4.1) \mu\text{g/L}$ vs $(11.6 \pm 3.3) \mu\text{g/L}$, $t=7.605$, $P<0.05$]. Plasma FABP4 levels in all patients were positively correlated with pre-pregnancy BMI, mid-pregnancy BMI, gestational age, HbA1c, HOMA-IR and MAP ($r=0.241-0.582$, all $P<0.05$). The plasma FABP4 levels in non-GH/PE group were positively correlated with pre-pregnancy BMI, mid-pregnancy BMI and HOMA-IR ($r=0.341-0.611$, all $P<0.05$). Plasma FABP4 levels in group GH/PE were positively correlated with pre pregnancy BMI and mid pregnancy BMI ($r=0.521, 0.534$, all $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that plasma FABP4 was a risk factor for GH/PE in GDM women ($OR=1.212, 95\%CI 1.002-1.402, P=0.032$). **Conclusion:** Plasma FABP4 level is significantly elevated in GDM women with GH/PE, and closely related to the occurrence of GH/PE in GDM women.

Key words fatty acid-binding protein 4; gestational diabetes mellitus; gestational hypertension; preeclampsia

妊娠高血压和先兆子痫(gestational hypertension and preeclampsia, GH/PE)是妊娠期妇女的常见疾病之一,有研究发现该类患者未来发生代谢综合征和心血管疾病的风险增加^[1-2]。脂肪酸结合蛋白 4(fatty acid-binding protein 4, FABP4)是除

瘦素和脂联素外的第 3 种脂肪因子^[3]。FABP4 在脂肪细胞、滋养层细胞、巨噬细胞和内皮细胞中均有表达^[4]。因此, FABP4 的作用机制或许涉及葡萄糖和脂质代谢、炎症反应、胰岛素抵抗等方面。既往研究指出, FABP4 是代谢综合征和动脉粥样硬化的独立危险因素^[5-6]。此外,血清 FABP4 水平在先兆子痫患者中升高^[7]。妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)与妊娠期胰岛素抵

¹宝鸡市妇幼保健院产科(陕西宝鸡, 721000)

²宝鸡市妇幼保健院妇科

通信作者:郭君丽, E-mail: xghgj1@163.com

抗增加有关,且 GDM 妇女较正常人群更易发生 GH/PE^[8]。然而,FABP4 与 GDM 妇女 GH/PE 发生关系的研究报道缺乏。本研究通过检测 GDM 妇女中血浆 FABP4 水平,以探讨 FABP4 是否为继发性 GH/PE 发生的潜在危险因素,为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

GH/PE 组共纳入 50 例患者,平均年龄(31.52±3.18)岁;平均孕龄(27.91±1.18)周;平均妊娠前体质指数(body mass index,BMI)(25.44±2.97)kg/m²。均选至 2014-01—2017-12 在我院住院治疗的 GDM 并发 GH/PE 妇女患者,GDM 患者诊治符合 2014 年制定《妊娠合并糖尿病诊治指南》^[9],妊娠高血压患者诊治符合 2015 年制定《妊娠期高血压疾病诊治指南》^[10],先兆子痫患者诊治以文献^[11]为标准。并排除孕龄>32 周,妊娠前患有糖尿病,慢性肾脏疾病患者。非 GH/PE 组共纳入 50 例患者,平均年龄(31.26±3.44)岁;平均孕龄(28.02±1.06)周;平均妊娠前 BMI(25.06±3.15)kg/m²。均为同期 GDM 未并发 GH/PE 妇女患者。GH/PE 组和非 GH/PE 组年龄、孕龄和妊娠前 BMI 构成差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 试剂与仪器

RT7200 型全自动血液分析仪(深圳雷杜公司),AU2700 型全自动生化分析仪(日本奥林巴斯公司),EW3106 型血压计(日本松下公司),RGT-200 型体重秤(常州武进衡器公司)。血糖,三酰甘油(Triglyceride,TG),总胆固醇,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C),糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c),FABP4,胰岛素检测试剂购自瑞士罗氏公司。血浆 FABP4 ELISA 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 方法

包括研究对象年龄,BMI,妊娠次数情况,孕龄 26~30 周内空腹血糖,1 h 血糖,2 h 血糖,TG,总胆固醇,HDL-C,LDL-C,HbA1c,胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index,HOMA-IR),SBP,DBP,MAP,血浆 FABP4 等生化指标,采用 ELISA 法检测患者血浆 FABP4 水平。以及孕龄 26~30 周内收缩压(systolic blood pressure,SBP),舒张压(diastolic blood pressure,DBP),平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)等血压指标。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件分析处理。计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,成组设计 2 样本资料比较采用 t 检验。计数资料结果以构成百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 法评价 GDM 妇女血浆 FABP4 水平与各临床特征的相关性。采用多因素 Logistic 逐步回归法评价影响 GDM 妇女 GH/PE 发生的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床特征比较

2 组孕中期 BMI,妊娠次数,空腹血糖,1 h 血糖,2 h 血糖,总胆固醇,HDL-C,LDL-C,HbA1c 等指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);2 组在 TG,HOMA-IR,SBP,DBP,MAP,血浆 FABP4 方面差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者临床特征比较

项目	mmol/L, $\bar{x} \pm s$			
	非 GH/PE 组 (n=50)	GH/PE 组 (n=50)	t	P
孕中期 BMI/ (kg·m ⁻²)	27.6±3.5	28.1±3.6	0.711	0.481
妊娠次数/次	2(1~3)	2(2~3)	0.552	0.562
空腹血糖	5.2±0.2	5.3±0.2	-0.745	0.463
1 h 血糖	9.6±1.2	9.8±1.3	1.274	0.211
2 h 血糖	8.2±1.2	8.3±1.2	0.641	0.522
TG	2.6±0.3	3.1±0.4	7.422	0.000
总胆固醇	6.1±1.0	6.2±1.1	0.326	0.751
HDL-C	1.8±0.3	1.9±0.3	0.304	0.765
LDL-C	3.2±0.6	3.1±0.5	0.165	0.874
HbA1c/%	5.4±0.3	5.5±0.3	0.953	0.347
HOMA-IR	2.5±0.4	3.3±0.3	10.441	0.000
SBP/mmHg	119.1±10.5	132.5±10.6	6.335	0.000
DBP/mmHg	67.5±10.1	79.1±9.5	5.891	0.001
MAP/mmHg	85.6±10.1	96.2±9.4	5.374	0.001
血浆 FABP4/ (μg·L ⁻¹)	11.6±3.3	17.2±4.1	7.605	0.000

2.2 GDM 妇女血浆 FABP4 水平与各临床特征的相关性

所有入组患者中血浆 FABP4 水平与妊娠前 BMI,孕中期 BMI,孕龄,HbA1c,HOMA-IR,MAP 呈正相关(均 $P < 0.05$),与其他指标无相关性(均 $P > 0.05$);非 GH/PE 组患者中血浆 FABP4 水平与妊娠前 BMI,孕中期 BMI,HOMA-IR 呈正相关(均 $P < 0.05$),与其他指标无相关性(均 $P > 0.05$);GH/PE 组患者中血浆 FABP4 水平与妊娠前 BMI,孕中期 BMI 呈正相关(均 $P < 0.05$),与其他指标无相关性(均 $P > 0.05$),见表 2。

2.3 影响 GDM 妇女 GH/PE 发生的多因素 Logistic 回归分析

以是否发生 GH/PE 为因变量,选取单因素分

析中差异有统计学意义的指标,包括孕中期 BMI, MAP, 血浆 FABP4, TG, HDL-C, LDL-C 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示血浆

FABP4 水平是影响 GDM 妇女 GH/PE 发生的危险因素($OR = 1.212, 95\% CI 1.002 \sim 1.402, P = 0.032$),见表 3。

表 2 GDM 妇女血浆 FABP4 水平与各临床特征的相关性

因素	入组患者($n=100$)		非 GH/PE 组($n=50$)		GH/PE 组($n=50$)	
	r	P	r	P	r	P
年龄/岁	-0.011	0.911	-0.072	0.643	0.054	0.784
妊娠前 BMI/($kg \cdot m^{-2}$)	0.582	0.001	0.611	0.000	0.521	0.002
孕中期 BMI/($kg \cdot m^{-2}$)	0.571	0.001	0.574	0.001	0.534	0.001
孕龄/周	0.242	0.022	0.181	0.284	0.282	0.081
TG	0.191	0.101	0.104	0.575	0.132	0.424
总胆固醇	-0.014	0.905	-0.164	0.334	-0.051	0.772
HDL-C	-0.072	0.564	-0.163	0.325	-0.054	0.761
LDL-C	-0.011	0.921	-0.161	0.324	0.132	0.432
HbA1c/%	0.241	0.022	0.232	0.162	0.202	0.204
HOMA-IR	0.364	0.011	0.341	0.023	0.221	0.171
MAP/mmHg	0.292	0.015	0.252	0.141	0.103	0.542

表 3 影响 GDM 妇女 GH/PE 发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	$Wald$	OR	95%CI	P
孕中期 BMI/($kg \cdot m^{-2}$)	-0.155	-0.056	6.021	0.856	0.802~0.998	0.001
MAP/mmHg	0.538	-0.266	3.359	1.712	1.112~3.156	0.041
血浆 FABP4	0.192	-0.086	3.445	1.212	1.002~1.402	0.032
TG	0.442	-0.219	3.364	1.556	1.101~2.598	0.042
HDL-C	0.305	-0.137	3.438	1.356	1.078~1.844	0.031
LDL-C	0.287	-0.136	3.369	1.332	1.064~1.811	0.041

3 讨论

GDM 和 GH/PE 是妊娠期患者发生代谢综合征的关键因素,两者具有相似的危险因素,如肥胖,胰岛素抵抗等,对患者健康有长期影响^[12]。目前研究认为 GDM 是 GH/PE 发生的危险因素之一,根据文献报道不同地区 GDM 妇女 GH/PE 的发病率为 12%~17%,而非 GDM 妇女先兆子痫的发病率为 4%~8%^[13-14]。在我国,GDM 妇女 GH/PE 和先兆子痫的发病率分别为 6.2%和 3.7%,非 GDM 女性中仅有 3.8%和 2.4%^[15]。

越来越多研究结果显示 FABP4 是代谢综合征和动脉粥样硬化的独立危险因素^[5-6,16],有研究发现 GDM 妇女的血清 FABP4 水平高于正常妊娠妇女,还有研究指出血清 FABP4 水平在先兆子痫患者中升高^[7],然而,FABP4 对 GDM 妇女 GH/PE 预测作用的研究报道缺乏。本研究发现,GH/PE 组患者血浆 FABP4 方面显著高于非 GH/PE 组,且多因素分析结果显示血浆 FABP4 是影响 GDM 妇女 GH/PE 发生的危险性因素,进一步证实血浆 FABP4 水平偏高与 GDM 女性 GH/PE 发生密切相关。此外,既往还有研究指出在非妊娠人群中,

FABP4 不仅是代谢综合征的独立危险因素,而且还与腰围,血压,血脂异常和胰岛素抵抗相关^[17]。本研究也发现血浆 FABP4 水平与妊娠前 BMI,孕中期 BMI,孕龄,HbA1c,MAP 有不同程度的相关性,反映了血浆 FABP4 水平与糖脂代谢,胰岛素抵抗和其他代谢因素有关。但本研究未发现血浆 FABP4 水平与 TG,总胆固醇,HDL-C 和 LDL-C 存在相关性,与研究结果不完全一致,可能由于不同研究之间的群体差异及病情严重程度不一致所导致。本研究还发现血浆 FABP4 水平与 HOMA-IR 呈正相关,提示胰岛素抵抗和血脂异常与 GDM 妇女 GH/PE 发生发展有关,然而多因素回归分析结果显示 HOMA-IR 并不是影响 GDM 妇女 GH/PE 发生的危险性因素,期待后续更大规模研究结果进一步证实。

综上所述,血浆 FABP4 水平在 GDM 并发 GH/PE 妇女中显著升高,可能与 GDM 女性 GH/PE 发生相关。但是,本研究仅为单中心回顾性研究,样本量较少,制约本研究结论的准确性和容易造成选择偏倚,期待后续多中心大样本研究结果加以验证。

参考文献

- [1] Li B, Yang H, Zhang W, et al. Fatty acid-binding protein 4 predicts gestational hypertension and preeclampsia in women with gestational diabetes mellitus [J]. PLoS One, 2018, 13: e0192347.
- [2] Hromadnikova I, Kotlabova K, Hympanova L, et al. Gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction induce dysregulation of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs in maternal whole peripheral blood [J]. Thromb Res, 2016, 137: 126–140.
- [3] Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, et al. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases [J]. Clin Med Insights Cardiol, 2014, 8: 23–33.
- [4] Scifres CM, Chen B, Nelson DM, et al. Fatty acid binding protein 4 regulates intracellular lipid accumulation in human trophoblasts [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96: 1083–1091.
- [5] Comerford KB, Buchan W, Karakas SE. The effects of weight loss on FABP4 and RBP4 in obese women with metabolic syndrome [J]. Horm Metab Res, 2014, 46: 224–231.
- [6] Höbaus C, Herz CT, Pesau G, et al. FABP4 and cardiovascular events in peripheral arterial disease [J]. Angiology, 2018, 69: 424–430.
- [7] Yan Y, Peng H, Wang P, et al. Increased expression of fatty acid binding protein 4 in preeclamptic Placenta and its relevance to preeclampsia [J]. Placenta, 2016, 39: 94–100.
- [8] Wotherspoon AC, Young IS, Mccance DR, et al. Serum fatty acid binding protein 4 (FABP4) predicts preeclampsia in women with type 1 diabetes [J]. Diabetes Care, 2016, 39: 1827–1829.
- [9] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠合并糖尿病诊治指南 (2014) [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 8(8): 489–498.
- [10] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南 (2015) [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 206–213.
- [11] 甘露, 刘西玲, 王婷, 等. 子痫前期患者血清及尿液中 miR-125a/b-5p 的表达及相关临床研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 32–34.
- [12] Huvinen E, Eriksson JG, Koivusalo SB, et al. Heterogeneity of gestational diabetes (GDM) and long-term risk of diabetes and metabolic syndrome: findings from the RADIEL study follow-up [J]. Acta Diabetol, 2018, 55: 493–501.
- [13] 孙伟杰, 杨慧霞. 妊娠合并糖代谢异常孕妇的妊娠结局分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(6): 377–381.
- [14] Nahum SK, Friger M, Shohamvardi I, et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215: e1–e7.
- [15] Zhu YC, Yang HX, Wei YM, et al. Analysis of correlation factors and pregnancy outcomes of hypertensive disorders of pregnancy—a secondary analysis of a random sampling in Beijing, China [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30: 751–754.
- [16] Zhang Y, Zhang H, Lu J, et al. Changes in serum adipocyte fatty acid-binding protein in women with gestational diabetes mellitus and normal pregnant women during mid-and late pregnancy [J]. J Diabetes Investig, 2016, 7: 797–804.
- [17] Erbay E, Babaev VR, Mayers JR, et al. Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis [J]. Nat Med, 2009, 15: 1383–1391.

(收稿日期: 2019-03-04)

(上接第 772 页)

- [20] 魏有仁. 参考值的几个基本问题 [J]. 中国实验诊断学, 1997, 1(1): 44–46.
- [21] 熊火梅, 王小中, 李静, 等. Sysmex XE-2100 测定红细胞平均血红蛋白浓度参考区间的调查 [J]. 重庆医学, 2011, 40(22): 2246–2248.
- [22] 梁勤, 李国铎, 陈晓娥, 等. 兰州地区健康成人静脉血网织红细胞相关参数参考值的建立 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(10): 1308–1312.
- [23] 罗小娟, 曹科, 马东礼, 等. 未成年人群网织红细胞参数参考区间的初步建立 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(4): 466–468.
- [24] 吴卫, 刘定华, 李蓉生, 等. 北京地区健康成人网织红细胞中血红蛋白含量的正常参考值调查及临床意义 [J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(11): 775–776.
- [25] 赵丽娟, 王言, 肖贺欣, 等. 长春地区网织红细胞血红蛋白含量参考区间的建立 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(9): 1546–1548.
- [26] 刘小敏. 深圳健康成人网织红细胞血红蛋白正常参考区间调查及临床意义 [J]. 临床输血与检验, 2015, 17(3): 231–233.
- [27] 陈显秋, 刘玲玲, 刘娟, 等. 吉林地区健康成人网织红细胞血红蛋白含量参考区间的建立 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(7): 1117–1118.

(收稿日期: 2019-03-28)