

妊娠糖尿病的代谢组学研究现状

王彬 王军 高洁 陈君君 孟胜喜

摘要 妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是一种代谢性复杂性疾病之一,对母婴健康均产生近期及远期的不利影响。本文对近年来 GDM 在发生率、危害、临床诊断、发病机制、脂质代谢以及与代谢组学关系等方面的研究展开探讨,以提高对 GDM 的认识,更好地防治 GDM。

关键词 妊娠糖尿病 代谢组学 生物学标志物 代谢通路

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.005

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指在妊娠期首次发生或发现的糖耐量降低或糖尿病,对母婴健康均产生近期及远期的不利影响。目前,还没有一种治疗 GDM 安全有效的药物,临床上一般采用饮食控制、适量运动加药物治疗的方法以改善妊娠结局。但是饮食控制个体差异较大,国内外也没有统一的饮食治疗方案;怀孕特殊时期又阻碍了运动的成效;药物治疗不良反应较大。因此,探索 GDM 的发病机制,寻找准确、简捷的临床诊断指标成为研究的必要。然而,GDM 妊娠特殊时期的复杂性特点局限了研究过程,代谢组学作为研究复杂疾病强有力的工具成为复杂性疾病研究的热点,近年来对 GDM 的研究有了深入的认识,本文将从 GDM 发病、危害、临床诊断及代谢组学等方面研究展开探讨。

一、GDM 的概述

近年来随着社会的发展,饮食结构的改变、晚婚晚育比例的提高、孕妇在家庭中的重视程度,使 GDM 的发生率呈不断上升趋势。目前,我国是世界上糖尿病患者人数最多的国家,发生率高达 20%^[1,2]。GDM 患者一般在妊娠结束后即可恢复正常,最新流行病学研究发现仍有 25% 的 GDM 患者分娩后糖耐量不能恢复正常,进而转为 2 型糖尿病或者糖耐量受损, GDM 病情严重者可致胎儿流产、早产、畸形、产伤以及呼吸窘迫综合征等, GDM 不仅威胁到孕妇自身的

健康也影响生育后代的人口素质,让社会和家庭背上沉重的负担^[3,4]。

目前,临床上 GDM 的诊断标准有两种。《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)》采用的诊断标准,即在孕期间任何时间行 75g 糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),若血糖在 $5.1\text{mmol/L} \leq \text{空腹血糖} < 7.0\text{mmol/L}$ 、OGTT 1h 血糖 $\geq 10.0\text{mmol/L}$ 、 $8.5\text{mmol/L} \leq \text{OGTT 2h 血糖} < 11.1\text{mmol/L}$ 中任何 1 个指标达标,即可诊断为 GDM。IADPSG(2012 年)、《ADA 糖尿病医学诊疗标准》(2018 年)及第 9 版《内科学》采用的是另一种诊断标准,即在孕 24~28 周行 75g OGTT,若空腹血糖 $\geq 5.1\text{mmol/L}$ 、1h 血糖 $\geq 10.0\text{mmol/L}$ 、2h 血糖 $\geq 8.5\text{mmol/L}$,符合至少 1 项指标,即可诊断为 GDM^[5]。临床中大都采用的第 2 种 OGTT 诊断手段,处于妊娠的中期,鉴于 GDM 对母婴危害,及早诊断治疗、减少并发症尤为重要。

二、代谢组学概述

代谢组学的概念经历了动态和静态两个过程,英国 Jeremy Nicholson 教授首先提出此概念,把机体作为一个完整的系统的基础上动态性地应答机体病理生理或基因修饰等刺激产生代谢物的定量测定;随后德国 Fiehn 等又将代谢组学看作一个静态的过程,对限定条件下的特定生物样品中所有代谢产物的定性定量分析。随着代谢组学研究的不断发展,代谢组学有了更为全面的定义,即对一个生物系统的细胞在给定时间和条件下所有小分子代谢物质的定性定量分析,从而定量描述生物内源性代谢物质的整体及其对内因和外因变化应答规律的科学。

代谢组学是对慢性代谢性疾病研究的有力工具,具有整体性、动态性和非靶向性等特点,可以从分子水平发现由于疾病导致的异常代谢结果,揭示疾病的

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研基金资助项目(20164Y0072);上海健康医学院种子基金资助项目(HMSF-16-22-015);上海市第六人民医院东院院级基金资助项目(院人才 2015012)

作者单位:201306 上海市第六人民医院东院、上海健康医学院附属第六人民医院东院(王彬、王军、高洁、陈君君);200233 上海市第六人民医院(王彬、王军、高洁、陈君君、孟胜喜)

通讯作者:王彬,电子邮箱:wangbing1124@126.com

发病机制和内在联系,有可能使以经验为基础的治病方式向以科学的方法和标准为基础的现代化治病方式转变。目前,代谢组学广泛应用于复杂疾病和药物作用机制的研究^[6]。早在 20 多年前 Nicholson 等将核磁共振技术(NMR)应用于糖尿病的研究,随着质谱、气相、液相等分析技术的发展,采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)、液相色谱-质谱联用(LC-MS)以及高效液相色谱-质谱联用(HPLC-MS)等联用技术,汲取各项技术的优点,整合高通量、高敏感度、高分辨率等优势,为疾病的研究提供更加准确、可靠和全面的数据。随着代谢组学的深入研究,可以对成千上百个代谢物同时分析,挖掘代谢通路的变化,有望解读 GDM 的发病机制。

三、GDM 的代谢组学研究

随着 GDM 发生率的不断提高和对母婴医学的重视,GDM 的研究逐渐成为热点。GDM 的临床研究样本由基本的血液、尿液不断扩展到羊水、脐带血、胎盘和阴道分泌物等,多种生物学标志物不断被挖掘出来^[7,8]。传统的观点认为妊娠糖尿病主要与胰岛素抵抗有关,除胰岛素抵抗外,胰岛 β 细胞分泌降低均为 GDM 的发病重要因素。近年来随着对激素水平、炎症因子、脂肪细胞因子以及蛋白酶的广泛研究,发现这些因子的参与均促进了 GDM 的发生、发展。

1. 胰岛素水平是 GDM 发病的重要因素:GDM 是一种受环境和遗传因素共同作用的综合性疾病,研究发现多种因素促成了 GDM 的发生。内因胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌降低,被认为是 GDM 发病的重要环节,外因进食过多且缺乏足够的体力运动促进疾病的进展过程。胰岛 β 细胞在内外因素的作用下代偿性的分泌大量的胰岛素,高胰岛素水平促进葡萄糖的吸收、分解、转化、脂肪的合成和贮存,长期持续的高胰岛素环境使得胰岛素抵抗,有研究发现 GDM 患者孕期胰岛素抵抗指数较正常孕妇明显升高,机体仍保持糖代谢、脂肪代谢旺盛,出现血糖升高、血脂升高,形成胰岛素抵抗-高血脂恶性循环,出现妊娠糖尿病^[9]。GDM 与 2 型糖尿病间有许多生物化学方面的相似之处,慢性的胰岛素抵抗是肥胖等疾病发生的重要环节,肥胖者脂肪组织中巨噬细胞的不断累积导致内脏脂肪组织的慢性系统性炎症发生,引发糖尿病的多种并发症。

2. 妊娠期激素水平促成 GDM 的发生:妊娠期激素水平的影响也促成了 GDM 的发生。由于妊娠期处于特殊的时期,机体内的雌激素、孕激素促使胰岛出

现结构和功能上的改变,促进胰岛素的分泌。但同时由于胎盘分泌的皮质醇、孕酮、催乳素、生长激素和脂联素等水平的改变引发了胰岛素抵抗和胰岛素敏感度降低^[10]。此外,胎盘分泌的胰岛素酶,加速胰岛素的降解,这些因素促使孕妇胰岛素抵抗逐渐加重,表现为血糖升高,逐步发展成妊娠糖尿病。

同时,孕激素还能促进瘦素的分泌、抑制瘦素受体和基质金属蛋白酶的表达。妊娠期间为满足胎儿发育需求,机体内物质和能量代谢旺盛,孕妇营养成分供过于求,随胰岛素降血糖作用的减弱而造成孕妇血糖升高。怀孕期间多余的能量被机体储存起来逐渐变成脂肪,体重不断地增加,因此,GDM 患者大多呈肥胖状态。

3. 炎症因子和脂肪细胞因子作用:妊娠糖尿病是一种慢性炎症性肥胖疾病,因此,炎症反应中的炎症因子及脂肪细胞因子分泌失调在 GDM 的发生、发展中起了重要的作用^[11]。近年来随着研究的深入,大量的细胞因子及蛋白分子被验证为与 GDM 的发生存在密切相关性,其中瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 能够引起胰岛素抵抗的激素水平增高,炎症因子、脂肪因子、摄食抑制因子和糖化血红蛋白、内脂素和抵抗素也表现对胰岛素抵抗有指示性作用^[12,13]。这些因子类物质不断被挖掘出来作为 GDM 的诊断指标。但这些成分受机体影响波动较大,与妊娠糖尿病胰岛素抵抗仍有争议,不能准确的指示糖代谢紊乱程度。

近年来随着研究的深入,大量研究发现 GDM 发病与脂肪因子等密切相关,如脂肪酸类、胆汁酸类代谢物等^[14,15]。Zhao 等^[16]将脂质组学分析糖尿病患者与健康志愿者的外周血样本,寻找到与糖尿病密切相关的脂质类分子:CE(23:2)、CE(23:3)、CE(23:4)、PE(36:4)、PE(36:5)及 PE(36:6)等。巫小燕等^[17]采用 ELISA 法检测发现 GDM 孕妇体内的摄食抑制因子较高。许镇红^[18]所在实验室根据临床调查证实了糖化血红蛋白与果糖胺在 GDM 的诊断中的作用。这些小分子物质的量的变化为 GDM 的发病机制、筛查及诊断方法的总结与早期发现 GDM 提供了有力的依据。

花生四烯酸(arachidonic acid,AA)是机体发生炎症反应时产生的一种多不饱和必需脂肪酸,花生四烯酸代谢通路的改变指证机体炎症反应。当机体发生 GDM 病变时,机体的细胞受到刺激,磷脂酶 A_2 发生水解释放至细胞质中,经过环氧化酶(COXs)途径、脂

氧酶(LOXs)途径和细胞色素 P450(CYP)途径等三大代谢途径,产生近百种具有不同生物活性的小分子代谢产物。这些代谢产物的产生不同程度地影响机体细胞生长和分化、生殖和发育、体温及血压的维持等重要生理过程。Zhao 等^[16]已研究证实了 GDM 患者机体内的花生四烯酸代谢通路发生改变。

4. 关键性蛋白酶与 GDM:随着代谢组学技术的不断发展,有研究通过代谢组学方法鉴定出 GDM 患者与正常妊娠孕妇有 17 种差异代谢物,涉及到甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、组氨酸代谢、色氨酸代谢、糖酵解和糖质新生等代谢通路^[19]。本课题组前期也鉴定出 GDM 患者与正常妊娠孕妇有 18 种差异代谢物,证实了 GDM 机体的糖代谢、氨基酸代谢和脂质代谢均出现不同程度的加剧^[9]。

GDM 是在妊娠特殊状态下出现物质和能量代谢紊乱现象,三大物质代谢的紊乱根源于糖代谢紊乱,最先反应在糖酵解的失调上,丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)是细胞糖酵解通路中最后一个限速酶,在糖代谢中起着重要作用。PK 的表达触发了有氧酵解,即一种将葡萄糖转化为能量的代谢过程,这一过程又称为瓦博格效应(Warburg effect),许多类型的实体瘤均依赖于这一过程维持生存和生长。近年来 PK 在肝癌、胰腺癌、卵巢癌等癌症治疗方面研究较多,通过调控 PK 的表达可以起到治疗肿瘤的作用,归根结底为 PK 的过表达激活了瓦博格效应、促进了能量转化的进程^[20,21]。有研究采用高脂高糖饲料诱导的妊娠糖尿病小鼠模型的尿液进行 GC-MS 分析,研究发现其机体丙酮酸的含量与健康小鼠存在较大差异^[9]。丙酮酸在胰高血糖素信号通路和胰岛素耐受性通路中均起到关键性作用,丙酮酸量的变化受到 PK 的诱导,PK 的表达状态可能会对 GDM 的发生、发展起到指示性的作用。GDM 是一种以糖代谢失常为主的内分泌代谢性疾病,通常表现为整体的能量代谢紊乱,PK 的表达状态对 GDM 疾病调控引起关注。

磷酸腺苷蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是机体能量代谢调节中的关键分子,是 AMPK 信号通路中蛋白是否表达的开关,对调控机体糖脂代谢起重要作用,被称为“细胞内能量检测器”^[22]。近年来磷酸腺苷蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路成为研究糖尿病糖代谢和脂质代谢的研究热点^[23,24]。AMPK 磷酸化激活后,降低肝细胞中丙二酸单酰辅酶 A 的含量,抑制细

胞脂肪酸的合成,并通过激活肉碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)从而增强线粒体对脂肪酸的利用和氧化,减少葡萄糖、胆固醇和甘油三酯的产生,葡萄糖摄取增加,脂肪酸氧化作用增强,进而有效抑制脂肪生成和糖异生作用,调节糖脂代谢^[25]。此外,激活 AMPK 可以增强胰岛素敏感度和线粒体的功能。随着 AMPK 的研究深入,其上下游靶蛋白也成为研究热点,瘦素(leptin)、胃饥饿素(ghrelin)、脂联素(adiponectin)和抵抗素(resistin)等均发现为 AMPK 代谢通路上的关键指标物质。有研究发现 GDM 机体 AMPK 表达水平显著性降低。也有研究发现 GDM 机体内 AMPK 信号通路中的 caveolin-1 通过调节脂肪酸转运,影响脂质代谢,对 GDM 胚胎及其胎儿都产生极大的影响。

四、展 望

目前为止,还没有公认的可以作为 GDM 早期预测的标志物,由于 GDM 发病机制的复杂性,单一独立的指标很难做到高敏感和高特异性地早期筛查出 GDM 人群。GDM 的危害是基于高血糖对母婴带来的不良影响而定,只要合理控制妊娠期的血糖水平就可以有效地降低 GDM 及其并发症的危害,为孕胎儿创造一个安全、稳定的宫内血糖、血脂环境,对优生优育具有重要意义。代谢组学技术的不断发展和应用,获取与 GDM 相关的潜在生物学标志物,对 GDM 的发病机制、药物治疗、诊断方法及早期诊治提供了有力的依据和参考。

参考文献

- 1 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[S]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011:1-6
- 2 Zhu WW, Yang HX, Wang C, *et al.* High prevalence of gestational diabetes mellitus in Beijing: effect of maternal birth weight and other risk factors [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(9):1019-1025
- 3 万惠,姚伟峰,钱铁镭,等. 妊娠期糖尿病产妇产后血清脂联素及 C 反应蛋白水平分析[J]. *江苏医药*, 2017, 43(19):1370-1372
- 4 Jarvie R. Lived experiences of women with co-existing BMI $\geq$ 30 and gestational diabetes mellitus [J]. *Midwifery*, 2017, 49:79-86
- 5 Glastras SJ, Chen H, Pollock CA, *et al.* Maternal obesity increases the risk of metabolic disease and impacts renal health in offspring [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2):BSR20170050
- 6 Men L, Pi Z, Zhou Y, *et al.* Urine metabolomics of high-fat diet induced obesity using UHPLC-Q-TOF-MS [J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2017, 132: 258-266
- 7 李星,常颖,陈叙. 代谢组学在母胎医学中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2015, 5:516-519
- 8 Natassia R, Sarah J. The emerging role of biomarkers in the diagnosis