

血清 SFRP4、SFRP5 与妊娠期糖尿病的相关性研究

汤路路 韩秋峪 孟 琳 黄 杨 孙礼强

摘 要 **目的** 探究妊娠期糖尿病患者血清 SFRP4、SFRP5 的水平,及其与妊娠期糖尿病的相关性研究。**方法** 选取 2019 年 10 月~2020 年 6 月在徐州医科大学附属医院确诊为妊娠期糖尿病产妇 40 例为 GDM 组,同期正常妊娠产妇 40 例为对照组。检测两组 SFRP4、SFRP5 表达水平,并分析与血糖、血脂、胰岛素抵抗及炎症指标相关性。**结果** GDM 组血清 SFRP4、孕前 BMI、FBG、2hPBG、FINS、HOMA-IR、TG、CRP、IL-1 β 水平高于对照组 ($P < 0.05$),SFRP5、HDL-C 水平低于对照组 ($P < 0.05$);相关性分析结果显示,血清 SFRP4 水平与孕前 BMI、FBG、2hPBG、FINS、HOMA-IR、TG、CRP、IL-1 β 水平呈正相关 ($P < 0.05$),与 HDL-C 水平呈负相关 ($P < 0.05$)。血清 SFRP5 水平与孕前 BMI、FBG、2hPBG、FINS、HOMA-IR、TG、CRP、IL-1 β 水平呈负相关 ($P < 0.05$),与 HDL-C 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。对影响产妇妊娠期糖尿病的相关指标进行单因素分析,结果发现孕前 BMI、SFRP4、SFRP5、HDL-C、IL-1 β 、CRP 等指标差异有统计学意义 ($P < 0.05$),二元 Logistic 回归分析结果显示,孕前 BMI、SFRP4、SFRP5 为 GDM 的独立影响因素。**结论** 血清 SFRP4、SFRP5 与 GDM 患者的糖脂代谢、炎症指标及胰岛素抵抗密切相关,在 GDM 的发生、发展过程中起重要作用。

关键词 脂肪因子 SFRP4 SFRP5 妊娠期糖尿病 胰岛素抵抗

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.023

Correlation Between the Levels of Serum SFRP4, SFRP5 and Gestational Diabetes Mellitus. Tang Lulu, Han Qiuyu, Meng Lin, et al. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221004, China

Abstract **Objective** To investigate the correlation between the levels of serum sFRP4, sFRP5 and gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Forty pregnant women with gestational diabetes diagnosed in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from October 2019 to June 2020 were selected as GDM group, and forty normal pregnant women were selected as control group. SFRP4, SFRP5, body fat parameters, glucolipid metabolism, insulin resistance and levels of inflammatory reaction markers of each group were detected and the correlations were analyzed. **Results** The levels of SFRP4, BMI, FBG, 2hPBG, FINS, HOMA-IR, TG, CRP, IL-1 β of women in GDM group were all significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The levels of HDL-C and SFRP5 of women in GDM group were all significantly lower than those in control group. The correlation analysis showed that the level of SFRP4 was positively correlated with BMI, FBG, 2hPBG, FINS, HOMA-IR, TG, CRP, IL-1 β ($P < 0.05$), and negatively correlated with HDL-C ($P < 0.05$). The level of sFRP5 was negatively correlated with BMI, FBG, 2hPBG, FINS, HOMA-IR, TG, CRP, IL-1 β ($P < 0.05$), and positively correlated with HDL-C ($P < 0.05$). One-way ANOVA of experimental related factors on GDM indicated that there were significant differences in the levels of BMI, SFRP4, SFRP5, HDL-C, IL-1 β and CRP ($P < 0.05$). Multivariate Logistic stepwise regression analysis revealed that the level of SFRP4, SFRP5 and BMI were related to GDM. **Conclusion** The serum SFRP4 and SFRP5 are closely related to glucose and lipid metabolism, inflammatory markers and insulin resistance in patients with GDM, and play an important role in the occurrence and development of GDM.

Key words Fat factor; Secreted frizzled-related protein 4; Secreted frizzled-related protein 5; Gestational diabetes mellitus; Insulin resistance

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指妊娠期间首次发生或发现的糖代谢异常,

是围生期常见的并发症之一。GDM 对孕妇、胎儿及新生儿均会造成不良影响,其主要危害包括子痫前期、流产、早产、畸形、巨大儿、胎儿生长发育受限、新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫综合征及产后发展为 2 型糖尿病风险增加等^[1]。妊娠期糖代谢的特点是葡萄糖需求量增加,胰岛素抵抗及胰岛素相对分泌不足。其发病机制与 2 型糖尿病相似,但具体机制并不

基金项目:江苏省徐州市重点研发计划(社会发展)项目(KC20087)

作者单位:221004 徐州医科大学附属医院(汤路路);221004 徐州医科大学附属医院妇产科(韩秋峪、孟琳、黄杨、孙礼强)

通讯作者:韩秋峪,主任医师,电子信箱:H-hong@yeah.net

明确^[2]。

Wnt 信号通路是重要的细胞信号转导网络,该通路的功能最常见于胚胎发育和癌症,在细胞的生长、分化、代谢、凋亡中起重要作用,亦介入了人类正常生理过程^[3]。SFRP4、SFRP5 是新型的脂肪因子,负调控 Wnt 信号通路,与肥胖、糖脂代谢、胰岛素抵抗等密切相关。目前,SFRP4、SFRP5 在 2 型糖尿病中的相关研究较多,与 GDM 相关的研究较少。本研究通过观察孕产妇血清中 SFRP4、SFRP5 的表达,分析其与妊娠期糖尿病的相关性。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2019 年 10 月~2020 年 6 月于笔者医院住院分娩的妊娠期糖尿病孕妇 40 例为 GDM 组,孕妇年龄 20~36 岁,平均年龄为 27.8±4.1 岁,孕周 36~40 周,平均孕周为 38.0±1.1 周。同期住院分娩的正常妊娠孕妇 40 例为对照组,孕妇年龄 20~34 岁,平均年龄为 27.6±4.0 岁,孕周 37~41 周,平均孕周为 38.3±1.1 周。诊断标准参照第 9 版《妇产科学》^[4]。妊娠 24~28 周及 28 周后行 75g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT):空腹和服糖后 1h、2h 血糖值分别为 5.1mmol/L、10.0mmol/L、8.5mmol/L。任何一点血糖值达到或超过上述标准即诊断为 GDM。排除标准:①孕前有糖尿病及糖尿病家族史;②不良孕产史;③合并高血压,肝、肾功能不全、多囊卵巢综合征、内分泌疾病等;④不能配合本次研究样品采集者。两组孕妇年龄、孕周等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过笔者医院医学伦理学委员会批准实施,研究对象知情且同意。

2. 研究方法:采集所有受试者入院第 2 天(分娩前)清晨空腹肘静脉 10ml 血液,应用 AU680 型全自动生化分析仪(贝克曼库尔特公司生产)测定受试者的空腹血糖(FBG),餐后 2h 血糖(2hPBG)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹胰岛素(FINS)、C 反应蛋白(CRP)等指标;另抽取 5ml 静脉血于室温下静置 2h 后 1000g 离心 15min,分离血清标记后储存在-80℃冰箱中,采用酶联免疫吸附实验方法(ELISA)测定血清 SFRP4、SFRP5 及白细胞介素-1β(IL-1β)水平,试剂盒为 Bioswamp 产品,操作步骤严格按照试剂盒说明书;稳态模型法评估胰岛素抵抗指数(insulin resistance index,HOMA-IR)=FBG×FINS/22.5。

3. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数

据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;应用 Pearson 相关分析对各变量之间的相关性进行分析。对分类资料应用 χ^2 检验进行单因素分析,采用二元 Logistic 回归分析探讨影响 GDM 的独立因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. GDM 组与对照组间各指标的比较:GDM 组的孕前 BMI、FBG、2hPBG、FINS、HOMA-IR、TG、CRP、IL-1β、SFRP4 水平明显高于对照组,HDL-C、SFRP5 水平明显低于对照组($P<0.05$),详见表 1。

表 1 GDM 组与对照组间各指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 ($n=40$)	GDM 组 ($n=40$)	t	P
孕前 BMI(kg/m^2)	21.81±1.33	23.29±1.02	-5.58	0.000
FBG(mmol/L)	4.53±0.26	5.61±0.43	-13.60	0.000
2hPBG(mmol/L)	5.90±0.39	8.50±0.80	-18.51	0.000
TG(mmol/L)	2.83±0.45	3.07±0.53	-2.18	0.032
HDL-C(mmol/L)	2.18±0.22	2.09±0.12	2.45	0.017
CRP(mg/L)	3.53±1.12	4.80±1.15	-5.02	0.000
IL-1β(pg/ml)	259.05±77.53	311.21±85.38	-2.86	0.005
FINS(mIU/L)	6.16±0.50	11.68±1.10	-28.84	0.000
HOMA-IR	1.24±0.13	2.91±0.33	-30.02	0.000
sFRP4(ng/ml)	1.48±0.32	1.84±0.27	-5.53	0.000
sFRP5(ng/ml)	3.94±0.70	2.98±0.96	5.10	0.000

2. 孕妇血清 SFRP4、SFRP5 与各指标相关性:血清 SFRP4 水平与孕前 BMI、FBG、2hPBG、FINS、HOMA-IR、TG、CRP、IL-1β 呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$),详见表 2。SFRP5 水平与孕前 BMI、FBG、2hPBG、FINS、HOMA-IR、TG、CRP、IL-1β 呈负相关($P<0.05$),与 HDL-C 呈正相关($P<0.05$),详见表 2。

表 2 血清 SFRP4、SFRP5 与各指标相关性分析

指标	SFRP4		SFRP5	
	r	P	r	P
孕前 BMI(kg/m^2)	0.302	0.007	-0.439	0.000
FBG(mmol/L)	0.586	0.000	-0.668	0.000
2hPBG(mmol/L)	0.479	0.000	-0.448	0.000
TG(mmol/L)	0.261	0.019	-0.331	0.003
HDL-C(mmol/L)	-0.258	0.021	0.416	0.000
CRP(mg/L)	0.283	0.011	-0.365	0.001
IL-1β(pg/ml)	0.268	0.016	-0.346	0.002
FINS(mIU/L)	0.465	0.000	-0.437	0.000
HOMA-IR	0.530	0.000	-0.531	0.000

3. 影响妊娠期糖尿病的单因素分析:采用 χ^2 检验对影响产妇妊娠期糖尿病的相关实验指标进行单因素分析,BMI、SFRP4、SFRP5、HDL-C、IL-1 β 、CRP等指标比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 影响妊娠期糖尿病的单因素分析

指标	总数	GDM 例数	GDM 率(%)	χ^2	P
BMI(kg/m ²)					
<21.81	24	3	12.5	19.286	0.000
≥21.81	56	37	66.07		
SFRP4(ng/ml)					
<1.48	26	4	15.38	18.462	0.000
≥1.48	54	36	66.67		
SFRP5(ng/ml)					
<2.98	27	22	81.48	16.157	0.000
≥2.83	44	18	33.96		
TG(mmol/L)					
<2.83	36	14	38.89	3.232	0.072
≥2.98	53	26	59.09		
HDL-C(mmol/L)					
<2.09	29	20	68.97	6.545	0.011
≥2.09	51	20	39.22		
IL-1 β (pg/ml)					
<259.05	32	11	34.38	5.208	0.022
≥259.05	48	29	60.42		
CRP(mg/L)					
<3.53	31	11	35.48	4.266	0.039
≥3.53	49	29	59.18		

4. 血清 SFRP4、SFRP5 水平对 GDM 影响分析:以 GDM 为因变量(无=0,有=1),以单因素分析有意义的指标为自变量进行二元 Logistic 回归分析,结果显示孕前 BMI、SFRP4、SFRP5 为 GDM 的独立影响因素,详见表4。

讨 论

妊娠期糖尿病是妊娠期最常见的代谢紊乱。妊娠期糖尿病对孕产妇及胎儿的影响可分为短期和长期,短期影响包括新生儿低血糖、孕妇羊水过多、产后出血、巨大儿及难产等出现率大幅度升高;长期影响包括 GDM 患者确诊后 10 年内 2 型糖尿病的发生率超过50%,子代易出现青春期肥胖、糖耐量受损等,对产妇及子代的健康造成了严重威胁^[5]。GDM 的病因及发病机制并不十分明确,目前认为 GDM 是遗传因素、胰岛素抵抗、炎症因子、脂肪细胞因子等多种因素共同作用的结果^[6]。

胰岛素抵抗是妊娠期糖尿病的病理生理基础之一,妊娠期体内释放大量的雌孕激素、胎盘胰岛素酶等拮抗胰岛素,机体对胰岛素的敏感度下降,为维持正常糖代谢水平,胰岛素的需求量相应增加,若这一过程失去平衡,就会出现糖耐量异常,导致 GDM^[7]。本研究中 GDM 组与对照组患者 HOMA-IR 平均值均>1,这也说明了妊娠期会出现生理性胰岛素抵抗,而 GDM 组患者 HOMA-IR 水平明显高于对照组,证

表4 影响 GDM 的多因素 Logistic 回归分析结果

项目	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
孕前 BMI(参照组 <21.81kg/m ²)	2.136	0.796	7.198	0.007	8.468	1.778 ~ 40.320
SFRP4(参照组 <1.48ng/ml)	2.391	0.764	9.793	0.002	10.928	2.444 ~ 48.862
SFRP5(参照组 <2.98ng/ml)	-1.708	0.777	4.833	0.028	0.181	0.040 ~ 0.831
HDL-C(参照组 <2.09mmol/L)	-0.558	0.713	0.613	0.434	0.572	0.141 ~ 2.315
IL-1 β (参照组 259.05pg/ml)	0.689	0.685	1.009	0.315	1.991	0.520 ~ 7.631
CRP(参照组 <3.53mg/L)	1.120	0.685	2.678	0.102	3.066	0.801 ~ 11.728

明了 GDM 患者会出现更为显著的胰岛素抵抗。GDM 组患者的 FBG、2hPBG、TG 水平均明显高于对照组,HDL-C 水平低于对照组的正常妊娠产妇,说明 GDM 患者确实存在糖代谢脂代谢紊乱的情况。

SFRP4 是脂肪因子 SFRPs 成员之一,其可与炎症因子发生作用影响胰岛 β 细胞功能,通过 Wnt 信号通路抑制第一时相胰岛素的分泌,导致胰岛组织出现慢性炎症损害及胰岛 β 细胞功能紊乱^[8]。Nunez Lopez 等^[9]研究表明 SFRP4 在调节全身胰岛素敏感度或抵抗中发挥作用,可能通过抑制血管形成和促进

组织炎症在肥胖和 2 型糖尿病的病理生理过程中发挥重要作用。Mahdi 等^[10]和 Bergmann 等^[11]研究表明,SFRP4 的高表达与炎症和胰岛素分泌减少有关,可以在 2 型糖尿病发病前 5 年预测其发展,因此它可看作为 2 型糖尿病胰岛功能障碍的生物学标志物。Baldane 等^[12]研究结果显示,SFRP4 可能被用作妊娠期糖尿病女性发生糖耐量异常的危险因素的潜在指标。

本研究中 GDM 组患者 FBG、FINS、HOMA-IR 均高于对照组,提示 GDM 患者血糖水平及胰岛素抵

抗程度较正常妊娠产妇升高。GDM 患者血清 SFRP4 水平也明显高于对照组,且与 FBG、HOMA-IR、IL-1 β 等指标呈正相关,表明 SFRP4 水平越高,代谢紊乱、炎性反应及胰岛素抵抗程度越严重,GDM 严重程度越高。回归分析结果显示 SFRP4 为 GDM 的独立影响因素,SFRP4 表达水平升高是 GDM 的危险因素,这更能表明 SFRP4 在 GDM 的发生、发展过程中有重要作用。

SFRP5 是一种新型抗炎脂肪因子,其通过与脂肪组织表达的 Wnt5a 结合,抑制 Wnt 非典型通路的下游靶点 JNK 的活化实现抗炎、改善胰岛素抵抗的作用^[13]。Ouchi 等^[14]的动物实验中,在遗传性或饮食肥胖的动物中,SFRP5 的表达下降,在肥胖和糖尿病小鼠中,急性给予 SFRP5 可以通过抑制炎症反应和 Wnt5a 通路来改善代谢功能和胰岛素抵抗,表明 SFRP5 是影响全身新陈代谢的胰岛素抵抗和脂肪组织炎症的重要介质。本研究中 GDM 组患者 SFRP5 水平显著低于对照组,与 FBG、FINS、HOMA-IR、TG、IL-1 β 等指标呈负相关,表明 SFRP5 对 GDM 患者体内糖脂代谢紊乱、炎性反应及胰岛素抵抗程度有一定改善作用,也正说明这一点。Hu 等^[15]对 2 型糖尿病人群相关研究结果显示即使在糖耐量改变的早期阶段,如糖耐量受损,也存在较低的 SFRP5 水平,表明 SFRP5 可能是 2 型糖尿病代谢紊乱或胰岛素抵抗的相关因素。研究发现,GDM 患者血清 SFRP5 的表达水平显著降低,与 GDM 风险增加显著相关^[16]。本研究的回归分析结果显示,SFRP5 为 GDM 独立影响因素,SFRP5 表达水平下降是 GDM 的危险因素,说明 SFRP5 与 GDM 的发生、发展密切相关。

综上所述,脂肪因子 SFRP4、SFRP5 与 GDM 患者的糖脂代谢、胰岛素抵抗及炎症反应密切相关,在 GDM 的发生、发展过程中起重要作用。然而本研究纳入的样本量较小,SFRP4、SFRP5 在正常妊娠人群及 GDM 患者血清中的表达情况仍需在以后的研究中进一步增加样本量予以证实,同时其具体表达及作用机制仍有待于进一步研究。

参考文献

- Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective[J]. *Curr Diabetes Rep*, 2016, 16(1): 7
- Di CG, Miccoli R, Volpe L, *et al.* Intermediate metabolism in nor-

- mal pregnancy and in gestational diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2003, 19(4): 259-270
- Hans C. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease[J]. *Cell*, 2006, 127(3): 469-480
- 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 106-107
- Cosson E, Baz B, Gary F, *et al.* Poor reliability and poor adherence to self-monitoring of blood glucose are common in women with gestational diabetes mellitus and may be associated with poor pregnancy outcomes[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(9): 1181-1186
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, *et al.* The Pathophysiology of gestational diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3324
- Dolatkhah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, *et al.* Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial[J]. *J Health Popul Nutr*, 2015, 33: 25
- Yuan XS, Zhang M, Wang HY, *et al.* Increased secreted frizzled-related protein 4 and ficolin-3 levels in gestational diabetes mellitus women[J]. *Endocr J*, 2018, 65(4): 499-508
- Nunez Lopez YO, Garufi G, Pasarica M, *et al.* Elevated and correlated expressions of miR-24, miR-30d, miR-146a, and SFRP-4 in human abdominal adipose tissue play a role in adiposity and insulin resistance[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 7351902
- Mahdi T, Hänzelmann S, Salehi A, *et al.* Secreted frizzled-related protein 4 reduces insulin secretion and is overexpressed in type 2 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(5): 625-633
- Oztas E, Ozler S, Ersoy E, *et al.* Prediction of gestational diabetes mellitus by first trimester serum secreted frizzled-related protein-5 levels[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(9): 1515-1519
- Baldane S, Ipekci SH, Kebapcilar AG, *et al.* Prorenin and secreted frizzled-related protein 4 levels in women with gestational diabetes mellitus[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(7): 450-453
- 吕慈. 脂肪因子 Sfrp5 与肥胖及其相关代谢紊乱的相关性研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012: 1-89
- Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, *et al.* Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity[J]. *Science*, 2010, 329(5990): 454-457
- Hu W, Li L, Yang M, *et al.* Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 290-298
- Bergmann K, Sypniewska G. Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4) and fractalkine (CX3CL1) - Potential new biomarkers for β -cell dysfunction and diabetes[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(7-8): 529-532

(收稿日期: 2020-12-23)

(修回日期: 2020-01-08)