

# 妊娠期糖尿病患者脐血 FGF19 水平与胰岛素抵抗及新生儿出生体重的关系

喻荷淋, 吴艳, 蒋莉, 刘阳, 付彩雯, 黄秀丽, 李钰艳, 陈诚

(四川省遂宁市中心医院内分泌代谢病科, 四川 遂宁 629000)

**摘要:**目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)患者脐血成纤维细胞因子 19(FGF19)浓度的变化与胎儿胰岛素抵抗(IR)、出生时体重的相关性。方法 选择 2017 年 2 月~2018 年 11 月于遂宁市中心医院住院分娩的 GDM 患者 44 例为病例组, 正常妊娠期妇女 44 例为对照组, 分别测定两组脐血 FGF19、血糖胰岛素水平, 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 测量新生儿的身长、体重, 并分析脐血 FGF19 与以上指标的相关性。结果 病例组脐血 FGF19 水平低于对照组, 胰岛素、HOMA-IR、新生儿体重高于对照组( $P<0.05$ ), 病例组脐血 FGF19 水平与血糖、胰岛素、HOMA-IR 及新生儿体重呈负相关( $r=-0.583, -0.892, -0.804, -0.513, P<0.05$ )。胰岛素、HOMA-IR 是 FGF19 降低的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 GDM 患者脐血中 FGF19 水平明显降低, 与胰岛素抵抗、新生儿体重相关。脐血 FGF19 的变化可作为预测新生儿出生时体重及健康的指标。

**关键词:**妊娠期糖尿病; 新生儿体重; 脐血 FGF19; 胰岛素抵抗

中图分类号: R714.256

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.06.023

文章编号: 1006-1959(2021)06-0090-03

## The Relationship Between Cord Blood FGF19 Level and Insulin Resistance and Birth Weight in Patients with Gestational Diabetes

YU He-lin, WU Yan, JIANG Li, LIU Yang, FU Cai-wen, HUANG Xiu-li, LI Yu-yan, CHEN Cheng

(Department of Endocrinology and Metabolism, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China)

**Abstract:** Objective To investigate the relationship between the change of cord blood fibroblast factor 19 (FGF19) concentration and fetal insulin resistance (IR) and birth weight in patients with gestational diabetes (GDM). Methods 44 cases of GDM patients who were hospitalized in Suining Central Hospital from February 2017 to November 2018 were selected as the case group, and 44 cases of normal pregnancy women were selected as the control group. The two groups of cord blood FGF19, blood glucose insulin levels were measured respectively, the insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated, the length and weight of the newborn were measured, and the correlation between cord blood FGF19 and the above indicators was analyzed. Results The cord blood FGF19 level of the case group was lower than that of the control group, and the insulin, HOMA-IR, and neonatal weight were higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). The cord blood FGF19 level in the case group was negatively correlated with blood glucose, insulin, HOMA-IR and newborn weight ( $r=-0.583, -0.892, -0.804, -0.513, P<0.05$ ). Insulin and HOMA-IR were independent risk factors for FGF19 reduction ( $P<0.05$ ). Conclusion The level of FGF19 in the cord blood of patients with GDM is significantly reduced, which is related to insulin resistance and neonatal weight. The change of cord blood FGF19 can be used as an index to predict the birth weight and health of newborns.

**Key words:** Gestational diabetes; Newborn weight; Cord blood FGF19; Insulin resistance

近年来, 全球 GDM 发病率呈逐年上升趋势。GDM 患者血糖控制不良可增加妊娠不良结局风险, 危及母婴健康, 并且 GDM 患者后代发生 2 型糖尿病、肥胖、心血管疾病的风险高于正常婴儿<sup>[1]</sup>。有研究报道, 即使血糖控制达标的 GDM 患者, 仍然可引起分娩及产后不良并发症<sup>[2]</sup>。表明导致 GDM 患者后代的不良后果除血糖外可能还与其他因素有关。新生儿出生时体重是评估胎儿在母体内生长发育情况的重要指标。研究认为, 在胚胎期, 子宫内的异常环境对胎儿出生后的终身健康有重大影响。FGF19 主要在回肠末端受法尼醇 X 受体激活后表达, 研究发现其在胎儿的视网膜、软骨、皮肤等多种组织中均有 FGF19 的表达。FGF19 能与 FGF 受体及  $\beta$ -Klotho 跨膜蛋白结合, 在调节胆汁酸代谢、改善糖脂、能量

代谢、增强胰岛素敏感性方面发挥重要作用<sup>[3]</sup>。另有研究报道 FGF19 在肥胖、2 型糖尿病、妊娠期糖尿病患者中均表达下降, 与胰岛素抵抗呈负相关<sup>[4-6]</sup>。但其是否与 GDM 患者胎儿出生时的体重有关, 目前尚不清楚。本研究通过测定正常妊娠期妇女及妊娠期糖尿病患者脐血 FGF19 水平, 并分析其与胰岛素抵抗及新生儿出生时体重的关系, 评估脐血 FGF19 对 GDM 胎儿生长发育的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择四川省遂宁市中心医院 2017 年 2 月~2018 年 11 月于遂宁市中心医院产科住院分娩的足月单胎 GDM 患者为病例组 (诊断标准符合 2017 年中国 2 型糖尿病防治指南中对 GDM 的定义), 共 44 例, 年龄 22~35 岁, 平均年龄 ( $26.33\pm 4.86$ ) 岁, 其中剖宫产 20 例, 顺产 24 例, 均单纯饮食控制血糖良好。选择同期足月单胎的正常妊娠期妇女为对照组, 共 44 例, 年龄 20~35 岁, 平均年龄 ( $25.84\pm 3.47$ ) 岁, 其中剖宫产 12 例, 顺产 32 例。排除①多囊卵巢综合征患者;②糖尿病合并妊娠;③多胎妊娠;④有高血压、心脏疾病史、肿瘤疾病史;⑤肝

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (普及应用项目) (编号: 16PJ521)

作者简介: 喻荷淋 (1982.3-), 女, 四川遂宁人, 硕士, 副主任医师, 主要从事内分泌及代谢性疾病的研究

通讯作者: 吴艳 (1974.1-), 女, 四川遂宁人, 硕士, 主任医师, 主要从事内分泌及代谢性疾病的研究

肾功能不全;⑥近期有创伤、感染等应激情况。两组年龄、孕周、分娩方式比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。本研究获得医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

表1 两组一般资料比较( $\bar{x}\pm s, n(\%)$ )

组别	n	年龄(岁)	孕周(周)	分娩方式	
				顺产	剖宫产
病例组	44	26.33±4.86	38.29±1.48	24(54.55)	20(45.45)
对照组	44	25.84±3.47	39.19±1.14	32(72.72)	12(27.27)
统计值		$t=0.544$	$t=2.864$	$\chi^2=1.725$	
P		0.052	0.055	0.082	

1.2 标本的采集与测定 所有受试者分娩后胎盘娩出前由产科医师采取脐带静脉血2份,各5 ml,一份立即行血糖、胰岛素检测,另一份离心后取上层血清,存于-80℃的冰箱,待行 FGF19 检测。空腹血糖采用氧化酶法测定,胰岛素采用化学发光法测定,FGF19 测定采用酶联免疫吸附法。FGF19 试剂盒购自上海卡蒙生物科技有限公司。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素}(mIU/L) \times \text{空腹血糖}(mmol/L) / 22.5$ 作为胰岛素抵抗的评价指标。新生儿出生予以清洁后,用皮尺测量其身高,电子秤测量其体重。

表3 两组脐血的血糖、胰岛素、HOMA-IR 及 FGF19 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	血糖(mmol/L)	胰岛素(mIU/ml)	HOMA-IR	FGF19(pg/ml)
对照组	44	4.84±1.35	5.09±1.31	1.15±0.57	78.33±7.19
病例组	44	3.93±1.22	12.21±3.53	2.24±1.17	60.87±9.48
t		2.846	10.728	4.728	9.734
P		0.006	0.000	0.000	0.000

2.3 病例组中脐血 FGF19 与其余指标的相关与回归分析 Pearson 相关分析显示,脐血 FGF19 的水平与血糖、胰岛素及 HOMA-IR、新生儿体重呈显著负相关( $P<0.05$ ),与胎儿的身长无相关。以脐血的 FGF19 为应变量,对血糖、胰岛素、HOMA-IR、新生儿体重进行多元线性回归分析显示,胰岛素及 HOMA-IR 是脐血 FGF19 降低的独立危险因素( $P<0.05$ ),见表4、表5。

表4 病例组脐血 FGF19 与胎儿身高、体重、血糖、胰岛素及 HOMA-IR 的相关系数

因素	r	P
血糖	-0.583*	0.000
胰岛素	-0.892*	0.000
HOMA-IR	-0.804*	0.000
体重	-0.513*	0.001
身高	-0.004	0.984

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

### 3 讨论

研究发现 GDM 患者易娩出巨大胎儿,主要原

1.3 统计学分析 数据采用 SPSS 25.0 软件进行分析,计数资料使用[ $n(\%)$ ]表示,比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,均行正态分布及方差齐性检验,非正态分布资料进行对数转换后再分析,两组间比较采用独立样本 t 检验,相关性采用 Pearson 相关分析及多元线性回归分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组新生儿发育情况比较 病例组新生儿的出生体重高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组新生儿的身长比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

表2 两组新生儿身高、出生体重比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	身高(cm)	体重(g)
对照组	44	50.31±1.28	3328.13±351.78
病例组	44	51.00±2.28	3565.00±311.38
t		1.496	3.344
P		0.140	0.006

2.2 两组受试者脐血血糖、胰岛素、HOMA-IR、FGF19 水平比较 病例组脐血的胰岛素、HOMA-IR 高于对照组,FGF19、血糖低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表5 病例组脐血 FGF19 与胰岛素、HOMA-IR 的多元线性回归分析

影响因素	Beta	t	P
胰岛素	-1.321	-4.207	<0.05
HOMA-IR	-1.313	-6.474	<0.05

因在于母体的高血糖可透过胎盘屏障,刺激胎儿胰岛素分泌增加,从而引起胎儿脂肪及蛋白合成增加有关<sup>[7]</sup>。本研究中 GDM 组血糖均控制良好,娩出的新生儿体重仍较对照组明显增加,表明除母体的血糖影响之外,胎儿的生长发育可能还与其他因素有关。

Mraz M 等<sup>[8]</sup>研究认为急性高胰岛素血症与循环中 FGF19 的水平降低有关。Fu T 等<sup>[9]</sup>在对糖尿病小鼠的研究中发现,糖尿病小鼠胰岛中的 INS 及 G6Pase 的 mRNA 转录水平较正常小鼠显著降低,而 G6Pase 是糖异生过程中的关键酶,在给予 FGF19 处理 1 周后,糖尿病小鼠的 p-INS 及 G6Pase 的表达明显增加,而且经 FGF19 处理后的糖尿病小鼠体重减轻及胰岛敏感性增加,提示 FGF19 可能通过调控

G6Pase 的表达及促进 INS 的磷酸化来达到增加胰岛素敏感性的作用。此外,有研究指出 FGF19 有调控炎症因子及抗氧化应激的作用。动物研究发现 FGF19 可抑制某些炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  的激活<sup>[10]</sup>,而这些炎症因子在促 IR 的发生发展中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。还有动物研究发现给予糖尿病小鼠大脑注射 FGF19 后,糖尿病小鼠的血糖降至正常范围<sup>[12]</sup>。提示 FGF19 有独立作用于中枢神经系统的降糖机制。可能为 FGF19 抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴,从而导致血皮质醇水平降低,发挥降低血糖及减轻胰岛素抵抗的作用,表明 FGF19 可通过促进胰岛素的磷酸化、调节糖代谢、抑制炎症因子的表达及作用于中枢神经系统等多种机制发挥增强胰岛素敏感性的作用。由此推测 GDM 组脐血 FGF19 水平的降低,可引起胰岛素敏感性减弱,导致胎儿暴露于高胰岛素血症及 IR 的宫内环境之中,这或许是 GDM 新生儿体重增加的原因之一。本研究中 GDM 组脐血的胰岛素水平、HOMA-IR 较对照组高,提示即使血糖控制良好的 GDM 患者,其胎儿仍处在高胰岛素的宫内环境中,且脐血 HOMA-IR 的水平升高,胰岛素的敏感性下降。GDM 组 FGF19 水平低于对照组,且与胰岛素、HOMA-IR 及新生儿体重呈显著负相关,回归分析显示,脐血胰岛素、HOMA-IR 是 FGF19 水平降低的独立危险因素,表明脐血中 FGF19 的减少可能是导致高胰岛素血症及胰岛素抵抗(IR)发生的原因之一,与新生儿的体重增加密切相关。

Gallego-Escurdeo JM 等<sup>[14]</sup>研究发现肥胖人群的 FGF19 水平较正常体重的健康人群明显降低,表明 FGF19 有减轻体重的作用。Wu X 等<sup>[13]</sup>对 FGF19 转基因小鼠的研究中发现,FGF19 转基因小鼠的摄食量增多,但其体重却低于野生型小鼠,同时脂肪含量明显减少,提示 FGF19 对体重的有利影响可能与提高脂肪的分解代谢有关。研究发现 FGF19 可通过下调固醇调节原件 1c 的表达抑制脂肪的合成,同时减少乙酰辅酶 A 羧化酶 2 的活性增加脂肪酸的分解。因此,当脐血中 FGF19 减少,其抑制脂肪合成及促进脂肪分解的作用减弱,可能对胎儿的脂代谢产生影响,亦是导致胎儿体重增加的原因之一。

综上所述,GDM 患者脐血 FGF19 的减少与 IR 及新生儿体重的增加密切相关。脐血 FGF19 的减少,可能导致胎儿的高胰岛素血症及 IR,并通过调节胎儿自身的脂肪代谢,引起新生儿的体重增加。脐血 FGF19 的水平可作为预测新生儿出生时体重及健康的指标。

## 参考文献:

- [1]Koivusalo SB,Rono K,Klemetti MM,et al.Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention:the finnish gestational diabetes prevention study (RADIEL):a randomized controlled Trial[J].Diabetes Care,2016,39(1):24-30.
- [2]Zhu WW,Fan L,Yang HX,et al.Fasting Plasma Glucose at 24-28 Weeks to Screen for Gestational Diabetes Mellitus:New evidence from China[J].Diabetes Care,2013,36(7):2038-2040.
- [3]Degirolamo C,Sabba C,Moschetta A.Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19,FGF21,and FGF23[J].Nat Rev Drug Discov,2016,15(1):51-69.
- [4]Gallego-Escurdeo JM,Gomez-Ambrosi J,Catalan V,et al.Opposite alterations in FGF21 and FGF19 levels and disturbed expression of the receptor machinery for endocrine FGFs in obese patients[J].Int J Obes,2015,39(1):121-129.
- [5]Roesch SL,Styer AM,Wood GC,et al.Perturbations of fibroblast growth factors 19 and 21 in type 2 diabetes [J].PLoS One,2015,10(2):e0116928.
- [6]Wang D,Zhu W,Li J,et al.Serum concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in women with gestational diabetes mellitus:association with insulin resistance,adiponectin,and polycystic ovary syndrome history[J].PLoS One,2013,8(11):e81190.
- [7]徐千越,葛智娟,胡君,等.妊娠期糖尿病患者孕期体重增加不同控制标准与妊娠不良结局发生的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2019,27(9):641-646.
- [8]Mraz M,Lacinova Z,Kavalkova P,et al.Serum concentrations of fibroblast growth factor 19 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus:the influence of acute hyperinsulinemia,very-low calorie diet and PPAR- $\alpha$  agonist treatment [J].Physiol Res,2011,60(4):627-636.
- [9]Fu T,Chui SE,Kim DH,et al.Aberrantly elevated microRNA-34a in obesity attenuates hepatic responses to FGF19 by targeting a membrane coreceptor beta-Klotho[J].Proc Natl Acad Sci USA,2012,109(40):16137-16142.
- [10]Zhou M,Marc Learned R,Rossi SJ,et al.Engineered fibroblast growth factor 19 reduces liver injury and resolves sclerosing cholangitis in Mdr2-deficient [J].Hepatology,2016,63 (3):914-929.
- [11]Lee BC,Lee J.Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance[J].Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Molecular Basis of Disease,2014,1842(3):446-462.
- [12]Perry RJ,Lee S,Ma L,et al.FGF1 and FGF19 reverse diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J].Nat Commun,2015,6(4):6980.
- [13]Wu X,Ge H,Baribault H,et al.Dual actions of fibroblast growth factor 19 on lipid metabolism [J].J Lipid Res,2013,54(2):325-332.

收稿日期:2020-09-26;修回日期:2020-10-20

编辑/肖婷婷