

黄芪对妊娠期糖尿病患者外周血中孕激素、基质金属蛋白酶 10、瘦素受体表达的影响

朱一麟,高雪梅,贺漪

(武汉市中西医结合医院产科,湖北 武汉 430022)

摘要:目的 探讨黄芪对妊娠期糖尿病(GDM)患者外周血中孕激素、基质金属蛋白酶 10(ADAM10)、瘦素(LEP)、瘦素受体(SLR)表达的影响。**方法** 选择 60 例 GDM 患者为 GDM 组,另选择 60 例健康产妇作为对照组。将 60 例 GDM 患者按照随机数字表法随机分为 I 组和 II 组,每组各 30 例。I 组给予胰岛素联合黄芪治疗,II 组给予胰岛素治疗。检测脂联素(APN)、孕激素、ADAM10、LEP、SLR、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等指标。**结果** GDM 组血清孕激素、LEP 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GDM 组血清 ADAM10、SLR 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GDM 孕妇孕激素、ADAM10、LEP、SLR 水平的相关性显示,GDM 孕妇孕激素与 LEP 呈正相关($r_s = 0.543, P < 0.001$),GDM 孕妇孕激素与 ADAM10、SLR 均呈负相关($r_s = -0.516, P < 0.001; r_s = -0.582, P < 0.001$)。治疗后,I 组、II 组孕激素、LEP 水平均较治疗前下降,且 I 组下降幅度大于 II 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,I 组、II 组 ADAM10、SLR 水平均较治疗前升高,且 I 组升高幅度大于 II 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。I 组 FINS、HOMA-IR 低于 II 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。I 组 APN 高于 II 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组 FBG 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 与对照组比较,GDM 孕妇外周血中孕激素、LEP 升高,ADAM10、SLR 下降。孕激素可通过对 ADAM10 在 GDM 中的表达进行调控,从而调控 LEP 和 SLR,在 GDM 发病过程中发挥作用。黄芪可通过抑制孕激素的分泌,进而调控并升高 ADAM10 的水平,并进一步对 LEP、SLR 的分泌进行调控,最终达到改善 GDM 病情的作用。

关键词:妊娠期糖尿病;黄芪;孕激素;基质金属蛋白酶 10;瘦素;瘦素受体

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.044

Effects of astragalus on the expressions of progesterone, matrix metalloproteinases 10, and leptin receptor in the peripheral blood of patients with gestational diabetes

ZHU Yilin, GAO Xuemei, HE Yi

(Department of Obstetrics, Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: Objective To study the effects of Astragalus on the expressions of progesterone, matrix metalloproteinases 10, and leptin receptor in the peripheral blood of patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Sixty patients with GDM were selected as research objects, and 60 cases of healthy women were selected as healthy controls. Sixty patients with GDM according to random number table method were randomly assigned into group I and group II with 30 cases in each group. Patients in group I were given insulin combined with astragalus membranaceus therapy while patients in group II were given insulin therapy. Adiponectin (APN), progesterone, ADAM10, LEP, SLR, fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) were tested in both groups. **Results** Serum progesterone, LEP levels in GDM group were obviously higher than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum levels of ADAM10, SLR in GDM group were obviously lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Correlation analysis results showed that progesterone level of GDM pregnant women was positively related with LEP ($r_s = 0.543, P < 0.001$), and negatively correlated with ADAM10, SLR ($r_s = -0.516, P < 0.001; r_s = -0.582, P < 0.001$). After treatment, in both groups progesterone and LEP levels were decreased, and group I fell more than group II with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, in both groups ADAM10 and SLR levels were higher, and group I rose more than group II with statistically significant differences ($P < 0.05$). FINS, HOMA-IR in group I were lower than group II, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). APN in group I was higher than group II, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). FBG was similar between the two groups with no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusions** Compared with healthy pregnant women, progesterone, LEP in the peripheral blood of GDM pregnant women rise,

and ADAM10,SLR are lower in GDM pregnant women. Progesterone can control ADAM10 expression in GDM patients and influence LEP and SLR levels,which plays a role in the pathogenesis of GDM. Astragalus membranaceus may inhibit the secretion of progesterone, regulate and increases the level of ADAM10,and further adjust the secretion of LEP,SLR,and eventually improve the GDM condition.

Key words:Gestational diabetes mellitus;Astragalus;Progesterone;Matrix metalloproteinases 10;Leptin;Leptin receptor

临床上将妊娠前糖代谢正常或者妊娠前有潜在的糖耐量减退,妊娠期间出现血糖明显增高的现象称之为妊娠期糖尿病(GDM)^[1]。GDM为常见妊娠期合并症,在中国其发病率约为5%,且不断攀升^[2]。GDM发病原因复杂,如果病情没有得到及时控制,对母亲和婴儿可造成极大危害^[3]。现有研究发现,孕激素在GDM的发病中发挥重要作用,GDM患者往往伴随高孕激素水平^[4-5]。黄芪为常用中药,目前已证实其对糖尿病等多种疾病具有重要改善作用^[6-7]。基于此,本研究采用黄芪辅助治疗GDM,旨在探讨黄芪对GDM的疗效及对GDM患者外周血中孕激素等指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择60例于2014年12月—2015年9月期间被武汉市中西医结合医院产科收治的GDM患者为GDM组。GDM的诊断标准见参考文献[8]。60例患者经过饮食控制后仍然需要使用胰岛素进一步控制血糖,排除妊娠期高血压疾病者、代谢类疾病者或者使用激素者。另选择于2014年12月—2015年9月期间在武汉市中西医结合医院体检的60例健康产妇作为对照组,GDM组和对照组在年龄、体质量、体质量指数(BMI)、孕次、产次、孕周等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,具体数据见表1。将60例GDM患者按照随机数字表法随机分为I组和II组,每组30例,I组及II组患者在年龄、体质量、BMI、孕次、产次、孕

周、空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)等方面也差异无统计学意义($P>0.05$),具体数据见表2。本研究经武汉市中西医结合医院医学伦理委员会批准,产妇均签署知情同意书。

1.2 方法 I组:经饮食控制后接受胰岛素治疗,加服黄芪颗粒冲剂(贵州汉方制药有限公司,批号:20140930及20150330),每日2次,每次4g。II组:经饮食控制后接受胰岛素治疗。

1.3 标本的采集及处理 抽取GDM患者治疗前后及对照组空腹肘静脉血3mL,注入含有乙二胺四乙酸的试管中,于4℃环境下 $3\,500\,\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10min,将上清液-80℃保存待测。

1.4 检测指标 采用酶联免疫吸附剂法检测脂联素(APN)、孕激素、整合素金属蛋白酶10(ADAM10)、瘦素(LEP)、可溶性瘦素受体(SLR)等指标,试剂盒购自于上海酶联生物科技有限公司。采用葡萄糖氧化酶法检测FBG,采用全自动时间分辨分析法检测空腹胰岛素(FINS)。应用稳态模型评估法评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.5 统计学方法 使用SPSS 16.0软件,计量资料执行 t 检验或方差分析,多组数据间两两比较采用Dunnnett法,相关性分析采用Pearson检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDM组和对照组血清孕激素、ADAM10、LEP、SLR的水平比较 GDM组血清孕激素、LEP

表1 对照组和GDM组一般资料的比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	平均年龄/岁	平均体质量/kg	BMI/kg·m ⁻²	平均孕次/次	平均产次/次	平均孕周/周
对照组	60	26.54±4.14	66.07±11.98	24.2±5.02	1.45±0.73	1.11±0.21	33.62±3.24
GDM组	60	27.91±4.32	65.37±12.61	23.6±5.24	1.62±0.68	1.04±0.31	32.72±3.51
t 值		0.15	1.26	0.83	1.72	1.47	1.92
P 值		0.43	0.76	0.32	0.10	0.86	0.74

表2 I组和II组一般资料的比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	平均年龄/岁	平均体质量/kg	BMI/kg·m ⁻²	平均孕次/次	平均产次/次	平均孕周/周	FBG/mmol·L ⁻¹	2hPG/mmol·L ⁻¹
I组	30	27.22±6.58	64.56±14.94	24.1±5.62	1.59±0.74	1.01±0.38	33.61±4.77	9.51±2.46	15.74±4.17
II组	30	28.19±7.27	65.13±13.61	22.8±5.39	1.64±0.81	1.06±0.34	32.26±4.15	9.27±2.63	15.16±4.66
t 值		1.57	1.68	0.96	1.32	1.81	1.70	1.44	1.20
P 值		0.42	0.13	0.27	0.44	0.78	0.66	0.82	0.68

水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GDM 组血清 ADAM10、SLR 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 3。

表 3 GDM 组和对照组血清孕激素、ADAM10、LEP、SLR 的水平比较/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	孕激素	ADAM10	LEP	SLR
对照组	60	28.92 $\pm$ 7.81	1.39 $\pm$ 0.31	286.92 $\pm$ 22.76	9.56 $\pm$ 1.05
GDM 组	60	89.26 $\pm$ 8.17 ^a	0.79 $\pm$ 0.20 ^a	335.61 $\pm$ 17.26 ^a	5.81 $\pm$ 0.96 ^a
<i>t</i> 值		9.285	3.621	3.208	4.227
<i>P</i> 值		<0.001	0.036	0.043	0.013

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 相关性分析 GDM 组孕激素、ADAM10、LEP、SLR 水平的相关性显示,GDM 组孕激素与 LEP 呈正相关($r_s = 0.543$, $P < 0.001$),GDM 组孕激素与 ADAM10、SLR 均呈负相关($r_s = -0.516$, $P < 0.001$; $r_s = -0.582$, $P < 0.001$)。

2.3 治疗前后 I 组、II 组和对照组孕激素、ADAM10、LEP、SLR 的水平比较 治疗后, I 组、II 组孕激素、LEP 水平均较治疗前显著下降,ADAM10、SLR 水平均较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。方差分析比较治疗后 I 组、II 组及对照组的孕激素、LEP、ADAM10、SLR 水平差异,结果显示三组人群各指标间总体平均水平均不全相同($P < 0.05$)。Dunnett 两两比较的结果显示,治疗后 II 组孕激素显著高于对照组及 I 组,I 组与对照组间差异无统计学意义;治疗后 II 组 ADAM10 水平显著低于对照组及 I 组, I 组与对照组间差异无统计学意义;治疗后 II 组 LEP 水平显著高于对照组,但与 I 组比较差异无统计学意义,同时 I 组与对照组间差异无统计学意义;治疗后 II 组 SLR 水平显著低于对照组及 I 组, I 组与对照组间差异无统计学意义,具体数据见表 4。

表 4 治疗前后 I 组、II 组和对照组孕激素、ADAM10、LEP、SLR 的水平比较/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	孕激素	ADAM10	LEP	SLR
对照组	60	28.92 $\pm$ 7.81	1.39 $\pm$ 0.31	286.92 $\pm$ 22.76	9.56 $\pm$ 1.05
I 组	30				
治疗前		90.28 $\pm$ 8.20	0.82 $\pm$ 0.21	335.69 $\pm$ 15.32	5.86 $\pm$ 0.99
治疗后		39.27 $\pm$ 8.01 ^{bc}	1.20 $\pm$ 0.27 ^{bc}	297.59 $\pm$ 12.37 ^b	9.09 $\pm$ 1.09 ^{bc}
II 组	30				
治疗前		88.24 $\pm$ 8.12	0.76 $\pm$ 0.18	335.53 $\pm$ 15.19	5.76 $\pm$ 0.92
治疗后		61.31 $\pm$ 8.12 ^{ab}	1.01 $\pm$ 0.24 ^{ab}	316.82 $\pm$ 12.91 ^{ab}	7.62 $\pm$ 1.00 ^{ab}
<i>F</i> 值		5.791	3.296	2.248	4.028
<i>P</i> 值		<0.001	0.011	0.068	0.006

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与同组治疗前比较,^b $P < 0.05$;与 II 组治疗后比较,^c $P < 0.05$; *F* 值为治疗后 I 组与 II 组结果比较。

2.4 I 组和 II 组胰岛素抵抗情况比较 I 组 FINS、HOMA-IR 低于 II 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。I 组 APN 高于 II 组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。两组 FBG 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表 5。

表 5 I 组、II 组胰岛素抵抗情况比较/ $\bar{x} \pm s$					
组别	例数	FBG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	FINS/ $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$	APN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HOMA-IR
I 组	30	4.90 $\pm$ 0.58	9.47 $\pm$ 2.30	10.46 $\pm$ 1.37	0.46 $\pm$ 0.12
II 组	30	5.14 $\pm$ 0.62	11.37 $\pm$ 3.26	7.75 $\pm$ 1.26	0.70 $\pm$ 0.26
<i>t</i> 值		1.548	4.635	5.827	3.679
<i>P</i> 值		0.127	0.009	<0.001	0.035

3 讨论

GDM、妊娠期高血压疾病均为妊娠期常见的并发症,发病率不断攀升^[9]。现有研究显示,GDM 的发病与多种因素有关,除了受遗传、肥胖体质等因素的影响,GDM 的发病亦与某些生化指标及激素水平的波动有关^[10-11]。如甘蕾等^[10]发现,孕激素与 GDM 发病密切相关,GDM 患者孕激素水平可明显高于健康孕妇。本研究亦证实了这一点,本研究中 GDM 孕妇孕激素水平明显高于对照组,与相关研究^[9]结果一致。表明孕激素水平升高在 GDM 的发病中可能起重要作用。

本研究亦进一步探讨了 ADAM10、LEP、SLR 等指标与 GDM 的关系,研究发现 GDM 患者 LEP 水平明显高于健康孕妇,而 ADAM10、SLR 水平则明显低于健康孕妇。提示 ADAM10、LEP、SLR 等指标在 GDM 发病中亦起着一定的作用。有研究发现^[12-13], GDM 孕妇体内孕激素水平可以影响 ADAM10、LEP、SLR 等指标的分泌和表达。本研究相关性分析亦证实了这一点,相关性分析显示 GDM 孕妇孕

激素水平与 LEP 呈正相关,GDM 孕妇孕激素水平与 ADAM10、SLR 呈负相关,结果表明 GDM 孕妇体内高孕激素水平可能会促进 LEP 的分泌,抑制 ADAM10、SLR 等指标的表达。但孕激素是通过调控 LEP 还是通过调节 SLR 的表达在 GDM 中发挥作用,目前学术界尚无明确的结论^[14-15]。但甘蕾等^[13]研究发现,孕激素可通过对 ADAM10 在 GDM 中的表达进行调节进而调控 LEP 和 SLR,从而在 GDM 发病过程中发挥作用。

本研究亦进一步探讨了黄芪对 GDM 患者外周血中孕激素、ADAM10、LEP、SLR 等指标分泌及 HOMA-IR 的影响。黄芪味甘、性微温,是多年生豆科植物的根,具有补气升阳、利水消肿的功能^[16]。研究显示^[17],黄芪可以清除氧自由基,抗氧化,进而改善 GDM 等妊娠期常见并发症。本研究亦探讨了黄芪对 GDM 患者外周血中孕激素、ADAM10、LEP、SLR 等指标的影响,研究显示,接受黄芪治疗的 GDM 患者孕激素、ADAM10、LEP、SLR 等指标水平均得到明显变化,呈现下降或升高的变化,且变化幅度大于单纯用胰岛素控制的患者。表明黄芪对 GDM 患者体内孕激素、ADAM10、LEP、SLR 等指标具有改善作用。推测黄芪可能通过抑制孕激素的分泌,进而调控并升高 ADAM10 的水平,并进一步对 LEP、SLR 的分泌进行调控,最终达到改善 GDM 病情的作用。

此外,我们在研究中亦发现黄芪具有改善胰岛素抵抗的功效,经黄芪治疗后,胰岛素抵抗的各指标水平均获得改善,这与现有研究结果一致^[16],说明黄芪改善 GDM 病情的途径之一是改善机体胰岛素抵抗、提高机体对胰岛素的敏感性,进而达到控制血糖的目的。

综上所述,与健康孕妇比较,GDM 孕妇外周血中孕激素、LEP 升高,ADAM10、SLR 下降。孕激素可通过对 ADAM10 在 GDM 中的表达进行调控进而调控 LEP 和 SLR,从而在 GDM 发病过程中发挥作用。黄芪可能通过抑制孕激素的分泌,进而调控并升高 ADAM10 的水平,并进一步对 LEP、SLR 的分泌进行调控,最终达到改善 GDM 病情的作用。本研究不足之处在于,样本量较少,因此对研究结果可能产生一定的影响。且本研究未对具体信号通路及生化机制进行进一步探讨,亦无法得知黄芪是否尚通过其他途径影响 GDM 的发生。因此本课题组后期将扩大样本量,并对黄芪调控 GDM 发生的具体机制进行深入探讨。

参考文献

- [1] 朱海燕,吕俊菊,江华. 孕妇体质量和血糖情况对分娩巨大儿的影响研究[J]. 中国全科医学,2015,18(1):55-58.
- [2] 张春一,龙芳,叶秀桢,等. 妊娠期糖尿病对新生儿并发症及神经行为发育的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版),2014,35(6):547-550.
- [3] 张淙越,苏世萍,刘春红,等. 口服葡萄糖耐量试验时间-血糖曲线的曲线下面积及体质指数与妊娠期糖尿病孕妇围产结局的关系[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(9):658-663.
- [4] MAGHBOOL Z, HOSSEIN-NEZHAD A, MIRZAEI K, et al. Association between retinol-binding protein 4 concentrations and gestational diabetes mellitus and risk of developing metabolic syndrome after pregnancy[J]. Reprod Sci, 2010, 17(2):196-201.
- [5] KOSHIBA H, KITAWAKI J, ISHIHARA H, et al. Progesterone inhibition of functional leptin receptor mRNA expression in human endometrium[J]. Mol Hum Reprod, 2001, 7(6):567-572.
- [6] 段贤春,方朝晖,姚先梅,等. 中药黄芪治疗糖尿病及糖尿病肾病研究进展[J]. 安徽医药,2013,17(9):1592-1594.
- [7] 韩进军. 加味黄芪桂枝五物汤联合甲钴胺片治疗糖尿病周围神经病变 62 例临床疗效观察[J]. 安徽医药,2013,17(5):849-850.
- [8] 苏日娜,杨慧霞. 美国糖尿病学会 2013 年妊娠期糖尿病诊治标准[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(5):7-8.
- [9] 雷开容. RBP4 与 TGF- β 1 在妊娠糖尿病患者血清中表达相关性研究[J]. 重庆医学,2015,44(7):967-968.
- [10] 甘蕾,李真. 孕激素与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 中华围产医学杂志,2015,18(1):64-66.
- [11] AUJALÄ M, SANTANIEMI M, BLOIGU R, et al. Leptin receptor Arg109 homozygotes display decreased total mortality as well as lower incidence of cardiovascular disease and related death[J]. Gene, 2014, 534(1):88-92.
- [12] ZHANG Z, LI L, YANG M, et al. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2012, 120(2):91-95.
- [13] 甘蕾,李真,吴晓华,等. 孕激素对人绒毛滋养层细胞表达 ADAM10、Ob-R 及分泌 SLR、LEP 的影响[J]. 局解手术学杂志,2015,24(3):249-252.
- [14] ASLAN M, CELIK O, CELIK N, et al. Cord blood nesfatin-1 and apelin-36 levels in gestational diabetes mellitus[J]. Endocrine, 2012, 41(3):424-429.
- [15] HAMNVIK OP, LIU X, PETROU M, et al. Soluble leptin receptor and leptin are associated with baseline adiposity and metabolic risk factors, and predict adiposity, metabolic syndrome, and glucose levels at 2-year follow-up: the Cyprus Metabolism Prospective Cohort Study[J]. Metab Clin Exp, 2011, 60(7):987-993.
- [16] 何柳瑜,徐力堃,徐雪梅,等. 黄芪颗粒在妊娠期糖尿病中的应用[J]. 广东医学,2009,30(4):637-639.
- [17] 梁海英,侯峰,丁勇利,等. 黄芪在妊娠期糖尿病患者中的抗氧化活性及临床评价[J]. 南方医科大学学报,2009,29(7):1402-1404.

(收稿日期:2016-08-29,修回日期:2017-01-05)