

引用本文:张红素,王林,冯梅.孕妇胎盘多巴胺D2受体、锚蛋白重复和激酶域1表达与妊娠期糖尿病巨大儿的关系[J].安徽医药,2023,27(10):2072-2076.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.10.036.

◇临床医学◇



孕妇胎盘多巴胺D2受体、锚蛋白重复和激酶域1表达与妊娠期糖尿病巨大儿的关系

张红素^a,王林^b,冯梅^b

作者单位:西北妇女儿童医院,^a儿保科,^b医学遗传中心,陕西 西安710000

摘要: **目的** 探究妊娠期糖尿病(GDM)孕妇胎盘组织中多巴胺D2受体(DRD2)、锚蛋白重复和激酶域1(ANKK1)的表达情况,及二者与GDM巨大儿的关系。**方法** 选取2018年3月至2020年12月在西北妇女儿童医院足月分娩的185例孕妇为研究对象,按照孕妇是否存在GDM、新生儿是否为巨大儿分为对照组(无GDM、新生儿体重正常)、正常巨大儿组、GDM正常体重组及GDM巨大儿组。分别采用免疫组化法及qRT-PCR法检测胎盘组织中DRD2、ANKK1蛋白及mRNA表达,并采用Pearson法分析DRD2、ANKK1表达与GDM巨大儿的相关性,采用logistic回归分析影响GDM孕妇生产巨大儿的因素。**结果** 对照组、正常巨大儿组、GDM正常体重组、GDM巨大儿组胎盘组织中DRD2蛋白阳性率分别为87.76%(43/49)、74.47%(35/47)、62.22%(28/45)、52.27%(23/44),DRD2 mRNA分别为 (1.03 ± 0.06) 、 (0.86 ± 0.14) 、 (0.71 ± 0.15) 、 (0.58 ± 0.11) ,四组胎盘组织中DRD2蛋白阳性率及mRNA水平由高到低分别是对照组、正常巨大儿组、GDM正常体重组和GDM巨大儿组,四组比较差异有统计学意义($P<0.05$),且DRD2 mRNA水平组间两两比较差异有统计学意义($P<0.05$);对照组、正常巨大儿组、GDM正常体重组、GDM巨大儿组胎盘组织中ANKK1蛋白阳性率分别为44.90%(22/49)、59.57%(28/47)、71.11%(32/45)、81.82%(36/44),ANKK1 mRNA分别为 1.01 ± 0.05 、 1.24 ± 0.27 、 1.53 ± 0.39 、 1.82 ± 0.46 ,四组胎盘组织中ANKK1蛋白阳性率及mRNA水平由高到低分别是GDM巨大儿组、GDM正常体重组、正常巨大儿组和对对照组,四组比较差异有统计学意义($P<0.05$),且ANKK1 mRNA水平组间两两比较差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析显示,胎盘组织中DRD2表达与新生儿体重质量呈负相关($r=-0.32$, $P=0.021$),ANKK1表达与新生儿体重质量呈正相关($r=0.34$, $P=0.016$)。logistic回归分析结果显示,DRD2 mRNA、ANKK1 mRNA均为GDM孕妇生产巨大儿的影响因素。**结论** GDM孕妇胎盘组织中DRD2呈低表达,ANKK1呈高表达,二者水平均与新生儿体重质量相关。

关键词: 糖尿病,妊娠; 出生体质量; 多巴胺D2受体; 锚蛋白重复和激酶域1; 巨大儿

Relationship between the expression of DRD2 and ANKK1 in the placenta of pregnant women and macrosomia due to gestational diabetes mellitus

ZHANG Hongsu^a,WANG Lin^b,FENG Mei^b

Author Affiliation:^aDepartment of Child Care, ^bMedical Genetics Center, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: **Objective** To explore the expression of dopamine receptor D2 (DRD2), ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1) in placental tissues of pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM), and their relationship with GDM giant infants. **Methods** A total of 185 pregnant women who gave birth at full-term at Northwest Women's and Children's Hospital from March 2018 to December 2020 were selected as the research objects. According to whether the pregnant women had GDM and whether the newborns were giant infants, they were assigned into control group (no GDM, normal newborn weight), normal giant infant group, and GDM normal weight group and GDM giant infant group. Immunohistochemistry and qRT-PCR were used to detect the levels of DRD2, ANKK1 protein and mRNA in placental tissues, and Pearson method was used to analyze the correlation between DRD2, ANKK1 expression and GDM giant infant. Logistic regression was used to analyze the factors affecting the birth of giant infant in pregnant women with GDM. **Results** The positive rates of DRD2 protein in placenta tissues of the control group, normal giant infant group, GDM normal weight group, and GDM giant infant group were 87.76% (43/49), 74.47% (35/47), 62.22% (28/45), and 52.27% (23/44), respectively, and DRD2 mRNA were (1.03 ± 0.06) , (0.86 ± 0.14) , (0.71 ± 0.15) , and (0.58 ± 0.11) , respectively; the positive rates of DRD2 protein and level of mRNA in the placenta tissues from high to low were in the control group, the normal giant infant group, the GDM normal weight group and the GDM giant infant group, the difference between the four groups was statistically significant ($P<0.05$), and the difference between any two groups of DRD2 mRNA expression was statistically significant ($P<0.05$); the positive rates of ANKK1 protein in placenta tissues of the control group, normal giant infant group, GDM normal weight group, and GDM giant infant group were 44.90% (22/

49), 59.57% (28/47), 71.11% (32/45), and 81.82% (36/44), respectively, and ANKK1 mRNA were 1.01 ± 0.05 , 1.24 ± 0.27 , 1.53 ± 0.39 , and 1.82 ± 0.46 , respectively; the positive rates of ANKK1 protein and mRNA levels in the placental tissues from high to low were in the GDM giant infant group, GDM normal weight group, normal giant infant group, and control group, the difference between the four groups was statistically significant ($P < 0.05$), and the difference between any two groups of ANKK1 mRNA expression was statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that DRD2 expression in placental tissue was negatively correlated with newborn weight ($r = -0.32$, $P = 0.021$), and ANKK1 expression was positively correlated with newborn weight ($r = 0.34$, $P = 0.016$). The logistic regression analysis showed that DRD2 mRNA and ANKK1 mRNA were the influencing factors of GDM pregnant women giving birth to giant babies. **Conclusion** DRD2 is lowly expressed in placenta tissue of GDM pregnant women, while ANKK1 is highly expressed. Both levels are correlated with newborn weight.

Key words: Diabetes, gestational; Birth weight; Dopamine receptor D2; Ankyrin repeat and kinase domain containing 1; Giant infants

近年来,随着生活质量的提高,巨大儿的发生率不断增加,巨大儿会对母儿产生诸多不利影响,其中妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、营养过剩、高龄产妇、经产妇等是巨大儿发生的高危因素^[1]。其中,GDM孕妇发生巨大儿的风险高于正常人群3.5倍^[2]。GDM是常见的妊娠期合并症,近几十年间,GDM患病率不断上升,该病病因复杂,涉及多种遗传和环境因素,GDM与短期、长期妊娠并发症风险增加有关^[3-4]。研究GDM合并分娩巨大儿发生的相关影响因素,对于降低母儿并发症、改善新生儿预后具有重要价值。多巴胺D2受体(DRD2)是编码多巴胺受体D2的基因,与肥胖及胰岛素敏感性有关,研究发现,多巴胺信号传导对于调节全身胰岛素敏感性至关重要,深度刺激大脑多巴胺能区域可影响啮齿动物的葡萄糖代谢和体质量^[5-6]。锚蛋白重复和激酶域1(ANKK1)位于DRD2附近,二者存在重叠和共享单倍型区域,研究发现,DRD2/ANKK1-TaqIA多态性可调节DRD2的密度,DRD2/ANKK1-TaqIA基因的A1等位基因与成瘾性疾病和肥胖有关^[5]。既往研究显示,DRD2、ANKK1与葡萄糖代谢、肥胖等相关,GDM也与肥胖、葡萄糖代谢密切相关,推测二者能够通过影响GDM的发生发展,进而影响新生儿体质量,但二者与GDM巨大儿的关系尚未见报道,因此本研究从DRD2、ANKK1在胎盘组织中的表达入手,探究二者与GDM巨大儿的关系,以期改善母儿预后提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年3月至2020年12月在西北妇女儿童医院足月分娩的GDM孕妇89例,其中新生儿体质量正常者为GDM正常体质量组(45例),新生儿为巨大儿者称GDM巨大儿组(44例),另采用简单随机抽样法选取在该院分娩健康初产妇96例,其中新生儿体质量正常者为对照组(49例),新生儿为巨大儿者称正常巨大儿组(47例)。纳入标准:(1)单胎,足月,初次妊娠;(2)无先兆流

产、感染等现象;(3)既往无高血压、高血脂、高血糖、心脏病等病史;(4)临床资料完整。排除标准:(1)新生儿合并畸形;(2)低出生体质量儿;(3)非自然受孕;(4)合并免疫性疾病、恶性肿瘤等;(5)多胎妊娠。GDM诊断标准^[7]:排除孕前患糖尿病者,于孕24~28周内行75 g口服葡萄糖耐量实验,空腹及服用糖粉1 h、2 h的血糖分别为5.1、10.0、8.5 mmol/L,任意一点血糖值达到或超过上述标准即为GDM。出生体质量标准^[8]:正常出生体质量 $\geq 2\ 500$ g且 $< 4\ 000$ g,巨大儿出生体质量 $\geq 4\ 000$ g。孕妇或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

GDM孕妇的血糖控制标准为:餐前、空腹及夜间血糖3.3~5.6 mmol/L,餐后1 h血糖 < 7.8 mmol/L,餐后2 h血糖 < 6.7 mmol/L;若孕妇出现两次及以上血糖高于控制标准,或反复出现尿糖、尿酮体,则采用胰岛素治疗。所选GDM孕妇血糖均控制在上述标准内。

1.2 研究方法

1.2.1 样本采集 胎盘娩出10 min内在胎盘母体面中央取胎盘组织(避开坏死、钙化、出血点),使用无菌器械操作,大小约为1 cm³,每个胎盘取6管组织,取3管新鲜胎盘组织脱水包埋,制备石蜡切片;其余3管组织液氮中冷冻,于-80℃冰箱保存。

1.2.2 免疫组化法检测胎盘组织中DRD2、ANKK1蛋白表达情况 采用Envision两步法对石蜡切片进行染色。将胎盘组织石蜡标本切成4 μm的薄片,经脱蜡、修复,加10%山羊血清封闭,分别加入兔抗人DRD2、ANKK1多克隆抗体,室温孵育1 h, PBS洗涤,加羊抗兔二抗(稀释浓度1:500),孵育后显色。

结果判断^[9]:随机取5个高倍视野并计数。(1)根据阳性细胞所占比例评分:无着色为0分,阳性细胞 $\leq 25\%$ 为1分,25%~50%为2分,51%~75%为3分, $> 75\%$ 为4分;(2)根据细胞染色强度评分:无着色0分,淡黄色1分,棕黄色2分,棕褐色3分。两项评分相乘

为综合评分:0~2分为阴性(-),3~4分为弱阳性(+),5~8分为中度阳性(++),9~12分为强阳性(+++)。

1.2.3 qRT-PCR法检测胎盘组织中DRD2、ANKK1 mRNA水平 取出冰箱中的胎盘组织,解冻后制备组织匀浆,提取组织中总RNA,具体步骤按照RNA提取试剂盒说明书操作;所得RNA进一步逆转录为cDNA,以cDNA为模板进行qRT-PCR反应。DRD2、ANKK1和内参基因GAPDH引物序列见表1,DRD2、ANKK1相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

表1 qRT-PCR引物序列

基因名称	引物 5'-3'
DRD2	正向 AGACCATGAGCCGTAGGAAG
	反向 GCAGCCAGCAGATGATGA
ANKK1	正向 AAGGGCAACACAGCCATCCTC
	反向 AAGGGCAACACAGCCATCCTC
GAPDH	正向 CTCCTCCTGTTCCAGTCAGC
	反向 CCCAATACGACCAAATCCGTT

注:DRD2为多巴胺D2受体,ANKK1为锚蛋白重复和激酶域1,GAPDH为甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

1.3 统计学方法 采用SPSS 24.0软件处理数据。计量资料如年龄、孕周等以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验;计数资料如DRD2阳性数比例(%)描述,行 χ^2 检验,多组等级资料的比较采用秩和检验的方法;当多组间比较差异有统计学意义时,进一步采用Boferroni法校正 P 值,由于本研究共比较了6次,调整 α 水平= $0.05/6=0.008\ 3$,即 $P<0.008\ 3$ 为差异有统计学意义。采用Pearson法分析胎盘组织中DRD2、ANKK1表达与新

生儿体质量的关系。采用logistic回归分析影响GDM孕妇生产巨大儿的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组一般资料比较 四组孕妇年龄、孕周及孕前体质量指数、空腹血糖、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白及糖化血红蛋白比较,差异无统计学意义($P>0.05$),四组新生儿性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$);GDM正常体质量组、GDM巨大儿组胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),对照组、正常巨大儿组HOMA-IR水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),GDM正常体质量组、GDM巨大儿组HOMA-IR水平均高于对照组、正常巨大儿组($P<0.05$)。见表2。

2.2 四组胎盘组织中DRD2、ANKK1蛋白表达比较 四组胎盘组织中DRD2蛋白表达整体比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。四组胎盘组织中DRD2蛋白阳性率由高到低分别是对照组、正常巨大儿组、GDM正常体质量组和GDM巨大儿组,四组比较差异有统计学意义($P<0.05$);两两之间比较,经Boferroni法校正后,GDM巨大儿组和GDM正常体质量组DRD2蛋白阳性率均低于对照组($P<0.05$)。见表3。

四组胎盘组织中ANKK1蛋白表达整体比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。四组胎盘组织中ANKK1蛋白阳性率由高到低分别是GDM巨大儿组、GDM正常体质量组、正常巨大儿组和对照组,四组比较差异有统计学意义($P<0.05$);两两比较,经Boferroni法校正后,GDM巨大儿组ANKK1蛋白阳性率高于对照组($P<0.05$)。见表4。

表2 妊娠期糖尿病孕妇89例与健康初产妇96例一般资料比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	孕周/(周, $\bar{x} \pm s$)	孕前身体质量指数/(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	新生儿性别(男/女)/例	空腹血糖/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)
对照组	49	28.36 $\pm$ 7.15	39.41 $\pm$ 1.73	21.07 $\pm$ 2.82	23/26	4.87 $\pm$ 0.42
正常巨大儿组	47	27.83 $\pm$ 6.94	38.79 $\pm$ 1.45	21.57 $\pm$ 2.96	24/23	4.91 $\pm$ 0.44
GDM正常体质量组	45	28.71 $\pm$ 7.42	39.06 $\pm$ 1.66	21.83 $\pm$ 3.04	21/24	5.07 $\pm$ 0.49
GDM巨大儿组	44	28.05 $\pm$ 7.85	39.16 $\pm$ 2.07	21.97 $\pm$ 3.11	22/22	5.03 $\pm$ 0.52
$F(\chi^2), P$ 值		0.13, 0.945	1.04, 0.374	0.83, 0.477	(0.27), 0.966	1.93, 0.216
组别		三酰甘油/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	高密度脂蛋白/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋白/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	糖化血红蛋白/(%, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR/ $\bar{x} \pm s$
对照组		1.55 $\pm$ 0.27	2.37 $\pm$ 0.35	2.61 $\pm$ 0.14	5.03 $\pm$ 0.39	1.95 $\pm$ 0.41
正常巨大儿组		1.52 $\pm$ 0.24	2.34 $\pm$ 0.41	2.64 $\pm$ 0.15	5.11 $\pm$ 0.36	1.89 $\pm$ 0.44
GDM正常体质量组		1.46 $\pm$ 0.31	2.41 $\pm$ 0.38	2.56 $\pm$ 0.17	5.24 $\pm$ 0.43	3.09 $\pm$ 0.48 ^{①②}
GDM巨大儿组		1.43 $\pm$ 0.29	2.45 $\pm$ 0.43	2.58 $\pm$ 0.18	5.17 $\pm$ 0.40	3.14 $\pm$ 0.52 ^{①②}
$F(\chi^2), P$ 值		1.80, 0.149	0.68, 0.567	2.20, 0.090	2.39, 0.070	102.78, <0.001

注:GDM为妊娠期糖尿病,HOMA-IR为胰岛素抵抗指数。

①与对照组比较, $P<0.05$ 。②与正常巨大儿组比较, $P<0.05$ 。

表3 GDM孕妇89例与健康初产妇96例胎盘组织中DRD2蛋白表达比较

组别	例数	DRD2蛋白表达/例				阳性率/ 例(%)
		-	+	++	+++	
对照组	49	6	9	13	21	43(87.76)
正常巨大儿组	47	12	10	10	15	35(74.47)
GDM正常体质量组	45	17	9	8	11	28(62.22) ^①
GDM巨大儿组	44	21	12	5	6	23(52.27) ^①
$H(\chi^2)$ 值				20.69		(15.60)
P值				<0.001		0.001

注:GDM为妊娠期糖尿病,DRD2为多巴胺D2受体。

①与对照组比较, $P<0.008\ 3$ 。**表4** GDM孕妇89例与健康初产妇96例胎盘组织中ANKK1蛋白表达比较

组别	例数	ANKK1蛋白表达/例				阳性率/ 例(%)
		-	+	++	+++	
对照组	49	27	9	7	6	22(44.90)
正常巨大儿组	47	19	12	8	8	28(59.57)
GDM正常体质量组	45	13	10	12	10	32(71.11)
GDM巨大儿组	44	8	9	13	14	36(81.82) ^①
$H(\chi^2)$ 值				16.68		(15.17)
P值				0.001		0.002

注:GDM为妊娠期糖尿病,ANKK1为锚蛋白重复和激酶域1。

①与对照组比较, $P<0.008\ 3$ 。

2.3 四组胎盘组织中DRD2、ANKK1 mRNA水平比较 胎盘组织中DRD2 mRNA水平由高到低依次为对照组、正常巨大儿组、GDM正常体质量组和GDM巨大儿组,ANKK1 mRNA水平由高到低依次为GDM巨大儿组、GDM正常体质量组、正常巨大儿组和对照组,四组比较均差异有统计学意义($P<0.05$),且组间两两比较均差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 GDM孕妇89例与健康初产妇96例胎盘组织中DRD2、ANKK1 mRNA水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	DRD2 mRNA	ANKK1 mRNA
对照组	49	1.03±0.06	1.01±0.05
正常巨大儿组	47	0.86±0.14 ^①	1.24±0.27 ^①
GDM正常体质量组	45	0.71±0.15 ^{①②}	1.53±0.39 ^{①②}
GDM巨大儿组	44	0.58±0.11 ^{①②③}	1.82±0.46 ^{①②③}
F值		122.66	53.71
P值		<0.001	<0.001

注:GDM为妊娠期糖尿病,DRD2为多巴胺D2受体,ANKK1为锚蛋白重复和激酶域1。

①与对照组比较, $P<0.05$ 。②与正常巨大儿组比较, $P<0.05$ 。③与GDM正常体质量组比较, $P<0.05$ 。

2.4 胎盘组织中DRD2、ANKK1表达与新生儿体质量的关系 纳入所有研究对象数据进行Pearson相关分析,结果显示胎盘组织中DRD2表达与新生

儿体质量呈负相关($r=-0.32, P=0.021$),ANKK1表达与新生儿体质量呈正相关($r=0.34, P=0.016$)。

2.5 影响GDM孕妇生产巨大儿的多因素logistic回归分析 以GDM孕妇是否生产巨大儿为因变量,DRD2 mRNA、ANKK1 mRNA水平为自变量进行logistic回归分析。结果显示,DRD2 mRNA水平为影响GDM孕妇生产巨大儿的保护因素($P<0.05$),ANKK1 mRNA为影响GDM孕妇生产巨大儿的危险因素($P<0.05$)。见表6。

表6 影响GDM孕妇生产巨大儿的多因素logistic回归分析

指标	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
DRD2 mRNA	-0.23	0.08	7.56	0.01	0.80	(0.68, 0.97)
ANKK1 mRNA	0.40	0.16	6.45	0.01	1.49	(1.26, 1.77)

注:GDM为妊娠期糖尿病,DRD2为多巴胺D2受体,ANKK1为锚蛋白重复和激酶域1。

3 讨论

中国巨大儿发生率约为4%~11%,巨大儿可增加母婴围产期并发症发生率,且其自身发生代谢性疾病的风险明显高于正常体质量新生儿^[10]。近年来,孕妇的营养水平不断提高,导致新生儿体质量逐年上升,巨大儿出生率持续增加。巨大儿是GDM最常见的产科并发症,GDM不仅会影响胎儿生长发育,还可对母婴生命安全造成威胁^[11]。胎盘是母体与胎儿进行能量、物质交换的纽带,其与新生儿体质量密切相关。本研究意在检测胎盘组织中DRD2、ANKK1表达,分析其与新生儿体质量的关系,为减少GDM并发症、改善新生儿预后提供新的思路。

DRD2是当前研究最多的多巴胺自身受体,广泛分布于大脑中,与焦虑抑郁、创伤后应激障碍等精神疾病有关^[12-13]。多巴胺在食欲和生长激素的调节中发挥重要作用,多巴胺能激动剂可抑制食欲,而DRD2拮抗剂则能够增强食欲,研究证实,DRD2可调节进食,从而影响肥胖和身高^[14]。肥胖相关基因(FTO)与肥胖性疾病密切相关,其突变会导致体质量增加。FTO基因变异与多巴胺能神经回路的连通性改变有关,有研究显示,在FTO缺陷小鼠中,FTO缺乏严重损害DRD2介导的神经元激活和奖励反应,小鼠的运动行为及体质量均受到影响^[15]。此外,研究发现,FTO基因变异可通过影响DRD2信号,促进肥胖、代谢功能障碍和认知改变^[16]。本研究成果显示,胎盘组织中DRD2蛋白阳性率及mRNA水平由高到低分别是对照组、正常巨大儿组、GDM正常体质量组和GDM巨大儿组,且GDM巨大儿组DRD2蛋白阳性率及mRNA水平显著低于对照组、正常巨大儿组、GDM正常体质量组,提示DRD2

低表达可能增加新生儿出生体质量,猜测其可能通过调节肥胖及糖代谢相关途径影响胎儿的发育过程,从而影响新生儿体质量。

ANKK1 基因位于 11q23.1, DRD2 基因下游 10.5 kb, 含 8 个外显子, 编码与信号转导通路有关的蛋白。ANKK1 rs1800497 位点可影响纹状体功能, 进而影响精神类疾病。ANKK1 rs1800497 基因多态性与 DRD2 密度变化有关, 含 T 等位基因的精神分裂症病人 DRD2 密度减少, 该类病人可获得更好的疗效^[17]。可口食物可以刺激享乐性饮食, 导致肥胖。多巴胺受体多态性, 尤其是 ANKK1 和 DRD2 基因变异, 是评估享乐性饮食个体差异的主要指标, ANKK1 rs1800497 和 DRD2 rs1799732 多态性与体质量指数和享乐性饮食显著相关, 二者可影响肥胖的发生^[18]。Rivera-Iñiguez 等^[19]发现 DRD2/ANKK1 TaqIA 多态性与奖励行为有关, 墨西哥人 TaqI A1 等位基因与葡萄糖、三酰甘油异常有关, 其会导致有害膳食增加、代谢紊乱。本研究显示, 胎盘组织中 ANKK1 蛋白阳性率及 mRNA 水平由高到低分别是 GDM 巨大儿组、GDM 正常体质量组、正常巨大儿组和对照组, 且 mRNA 水平组间比较均差异有统计学意义, 提示 ANKK1 表达异常可能影响肥胖的发生, 从而影响新生儿体质量。此外, Pearson 法分析显示, 胎盘组织中 DRD2 表达与新生儿体质量呈负相关, ANKK1 表达与新生儿体质量呈正相关, 提示 DRD2、ANKK1 可能通过影响 GDM 孕妇及新生儿代谢水平从而影响新生儿出生体质量。进一步分析 DRD2、ANKK1 与 GDM 孕妇生产巨大儿的关系发现, DRD2 mRNA、ANKK1 mRNA 水平是 GDM 孕妇生产巨大儿的影响因素, 通过观察二者的 mRNA 水平可能对预测 GDM 孕妇生产巨大儿有一定的帮助。

综上所述, GDM 孕妇胎盘组织中 DRD2 呈低表达, ANKK1 呈高表达, 二者水平均与新生儿体质量相关。但本研究未对 DRD2、ANKK1 影响巨大儿的具体机制进行探究, 后续还需采用动物实验进行验证。

参考文献

[1] 范岩峰, 李丽榕, 蔡李倩, 等. 270 例巨大儿相关危险因素病例对照研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(4):904-907.

[2] COLLIER A, ABRAHAM EC, ARMSTRONG J, et al. Reported prevalence of gestational diabetes in Scotland: the relationship with obesity, age, socioeconomic status, smoking and macrosomia, and how many are we missing? [J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(2):161-167.

[3] JOHNS EC, DENISON FC, NORMAN JE, et al. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications [J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(11):743-754.

[4] 赵开雷, 夏宏林. 胱抑素 C 和 D-二聚体在诊断妊娠糖尿病早期肾损伤中的临床价值[J]. 安徽医药, 2018, 22(8): 1477-1480.

[5] ROSPOND B, SADAKIERSKA-CHUDY A, KAZEK G, et al. Assessment of metabolic and hormonal profiles and striatal dopamine D2 receptor expression following continuous or scheduled high-fat or high-sucrose diet in rats [J]. Pharmacol Rep, 2019, 71(1):1-12.

[6] HENI M, KULLMANN S, AHLQVIST E, et al. Interaction between the obesity-risk gene FTO and the dopamine D2 receptor gene ANKK1/TaqIA on insulin sensitivity [J]. Diabetologia, 2016, 59(12):2622-2631.

[7] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗推荐指南(草案)[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(6):426-428.

[8] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:93-94.

[9] 于成华, 宋薇薇. 胎盘 FTO 基因表达与出生体重及妊娠期糖尿病的关系[J]. 中国生育健康杂志, 2016, 27(4):377-380.

[10] 万里, 朱萍. 巨大儿对母婴健康不良影响的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(5):33-37.

[11] 胡敏, 朱贝贝. 妊娠期糖尿病母亲葡萄糖耐量试验不同时点血糖水平与新生儿体格发育相关性分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(8):1518-1520.

[12] 杨璇, 王玉波, 张云, 等. 中脑多巴胺能神经元自身受体 DRD2 的功能与调控[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(3):22-25,30.

[13] NOORI M, HASBI A, SIVASUBRAMANIAN M, et al. Maternal separation model of postpartum depression: potential role for nucleus accumbens dopamine D1-D2 receptor heteromer [J]. Neurochem Res, 2020, 45(12):2978-2990.

[14] BENTON D, YOUNG HA. A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction? [J]. Int J Obes (Lond), 2016, 40(Suppl 1):S12-21.

[15] RUUD J, ALBER J, TOKARSKA A, et al. The fat mass and obesity-associated protein (FTO) regulates locomotor responses to novelty via D2R medium spiny neurons [J]. Cell Rep, 2019, 27(11):3182-3198.

[16] SUN X, LUQUET S, SMALL DM. DRD2: bridging the genome and ingestive behavior [J]. Trends Cogn Sci, 2017, 21(5):372-384.

[17] NKAM I, RAMOZ N, BRETON F, et al. Impact of DRD2/ANKK1 and COMT Polymorphisms on attention and cognitive functions in schizophrenia [J/OL]. PLoS One, 2017, 12(1):e0170147. DOI: 10.1371/journal.pone.0170147.

[18] ALIASGHARI F, NAZM SA, YASARI S, et al. Associations of the ANKK1 and DRD2 gene polymorphisms with overweight, obesity and hedonic hunger among women from the Northwest of Iran [J]. Eat Weight Disord, 2021, 26(1):305-312.

[19] RIVERA-IÑIGUEZ I, PANDURO A, RAMOS-LOPEZ O, et al. DRD2/ANKK1 TaqI A1 polymorphism associates with overconsumption of unhealthy foods and biochemical abnormalities in a Mexican population [J]. Eat Weight Disord, 2019, 24(5):835-844.

(收稿日期:2022-01-17, 修回日期:2022-03-09)