

瘦素与糖尿病母亲婴儿关系的研究进展

杨 净² 谭志红¹ 赵 柯^{1△}

(1 北京海淀医院儿科 北京 100080 2 南昌大学医学院 江西 南昌 330006)

摘要 在机体中,瘦素可通过调节脂肪的沉积,而参与能量代谢,同时在生殖、造血、免疫调节和神经内分泌系统等方面发挥着重要的作用。研究发现,瘦素在糖尿病母亲婴儿体内的表达会增高,且浓度在胎儿及新生儿期发生动态的变化。同时,瘦素与其体重及畸形发病率也存在一定的联系。另有研究显示,瘦素浓度与新生儿免疫功能密切相关,而糖尿病母亲婴儿体内的高瘦素水平必然会给其免疫系统带来一定的影响。由此可以看出,瘦素对糖尿病母亲婴儿产生着深刻的影响,所以其在临床诊疗中的应用有着非常大的意义。糖尿病母亲婴儿出生后及时瘦素的监测及采取相应的应对措施,对于其并发症的发生起到防治的作用。同时,糖尿病母亲在孕期血糖的控制,可以减少瘦素的分泌,从而减少并发症的发生。

关键词 瘦素 糖尿病 妊娠 免疫

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)09-1785-03

The Research of Relationship between Leptin and Infant of Diabetic Mother

YANG Jing², TAN Zhi-hong¹, ZHAO Ke^{1△}

(1 Department of Padtracs, Beijing haidian Hospital, Beijing 100080;

2 Medical College of Nanchang University, Jiangxi Nanchang, 330006, China)

ABSTRACT: In the body, leptin can regulate fat deposition, and involved in energy metabolism, and reproductive, hematopoietic, immune and neuroendocrine systems has played an important role. The study found that leptin in vivo expression of infants of diabetic mother may increase, and the concentration of fetal and neonatal period occurred dynamic changes. At the same time, there are some links between leptin and its weight and the incidence of malformations. Another study showed that leptin concentrations are closely related to neonatal immune function, and the high leptin levels in the body of infants of diabetic mother would have some impact on the immune system. It can be seen, leptin has a profound impact on infants of diabetic mother, so its application in clinical practice has a very large significance. Timely monitoring of leptin and taking corresponding measures can prevent the occurrence of complications after birth. Meanwhile, the control of blood glucose during pregnancy the diabetes mother can reduce the secretion of leptin, thereby reducing the incidence of complications.

Key words: Leptin; Diabetes; Gestation; Immunity

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)09-1785-03

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus ,GDM)是指首次妊娠期发生或发现的糖尿病,有报道显示^[1]其在发展中国家的发病率呈不断上升的趋势,从2.9%上升到8.8%。由于糖尿病母亲婴儿(Infant of diabetes mother ,IDM)中80%以上是妊娠期糖尿病母亲婴儿,所以随着GDM发病率的增加,IDM也随之增加。瘦素在体内最主要的功能是通过调节机体脂肪的沉积,而参与能量代谢,同时在生殖、造血、免疫调节和神经内分泌系统等方面发挥着重要的作用。研究发现IDM的瘦素水平会提高,同时易出现巨大儿、低血糖、先天性畸形、早产儿、呼吸窘迫综合征、红细胞增多症、高胆红素血症等并发症。这说明瘦素水平的高低对于IDM可能存在一定的影响。本文主要就瘦素与IDM关系的研究现状作一综述。

1 瘦素概述

瘦素是由肥胖基因表达的一种脂源性内分泌激素,其受体广泛存在于下丘脑、垂体及胎盘等部位。它主要由白色脂肪组织合成及分泌,而棕色脂肪、胃黏膜、乳房、骨骼肌、卵巢、胎盘、及胎儿的心脏、骨、软骨等组织、器官亦可少量分泌。瘦素的分泌有明显的昼夜节律性,呈脉冲式分泌,分泌水平在夜间20点至次日3点为最高峰,以后迅速下降,至中午最低^[2]。肾脏是体内清除瘦素的主要场所,通过摄取并降解循环中的瘦素,形成代谢产物而从尿液中排出。瘦素是相对分子质量为16000的大分子蛋白质,不易通过胎盘,但具有广泛的生物学效应^[3]。瘦素具体的生物学作用可分中枢神经系统作用和外周作用两部分。中枢神经系统作用包括神经内分泌功能,调控摄食与耗能,调节机体代谢;外周作用包括调节糖代谢的平衡,促进脂肪的分解和抑制脂肪的合成等。

2 瘦素在糖尿病母亲婴儿体内的表达

2.1 瘦素在糖尿病母亲婴儿体内的表达情况

现已证实,糖尿病孕妇的高血糖通过胎盘进入胎儿体内,刺激胎儿胰岛细胞增生,使胰岛素分泌增加,引起高胰岛素血

作者简介 杨净,硕士研究生。
E-mail: yangjing828803@163.com
△通讯作者 赵柯,主任医师
(收稿日期 2011-08-05 接受日期 2011-08-30)

症。有研究显示^[4],人体内短期的高胰岛素水平不能增加瘦素的合成,但是长期的高胰岛素就会增加瘦素的分泌。IDM 在高胰岛素血症的环境中呆了数月,必然会导致瘦素的过量表达。我们可以认为在人体中存在一种“脂肪-胰岛素”轴,而瘦素在此起负反馈的信号传递作用。在正常生理状态下,人体内的瘦素通过增加胰岛 β 细胞 ATP 依赖性钾离子通道的开放使胰岛 β 细胞超极化,从而抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素。然而在 IDM 病理状态下,正常的“脂肪-胰岛素”轴反馈机制受到破坏,瘦素抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能下降,导致胰岛素分泌的异常增加,而机体对胰岛素的敏感性下降,从而导致高胰岛素血症;另一方面高胰岛素血症进一步刺激瘦素分泌增加,从而导致高瘦素血症。Silva NY 等证实^[5],IDM 出生时脐血瘦素水平显著高于正常新生儿。

2.2 瘦素在胎儿及新生儿期的动态变化

瘦素不易通过胎盘,且妊娠 28~30 周胎儿脂肪组织中有瘦素 mRNA 和特异蛋白的存在,这提示宫内胎盘循环体系中,有瘦素合成与分泌。且胎儿自身产生的瘦素在胎儿宫内生长发育方面发挥主要作用,而与妊娠妇女血清瘦素的高低无关,胎盘是胎儿分泌瘦素的主要器官。

Catov^[6]等对整个围产期瘦素浓度进行动态观察,发现小于胎龄儿的血清瘦素水平明显低于大于胎龄儿和适于胎龄儿。这是由于胎儿脂肪自妊娠 34 周后开始沉积,胎脂的累积促使瘦素分泌的增加,故胎儿晚期瘦素水平的升高更加明显。而小于胎龄儿由于器官发育不成熟,脂肪沉积少,所以瘦素水平相对较低。因而瘦素可作为胎儿晚期及新生儿早期脂肪组织发育状况的标志。总之,瘦素在一定程度上反映新生儿的营养状态,为评价胎儿宫内发育情况的指标之一。

Matsuda 等通过对新生儿期血清瘦素水平的动态观察,发现出生 3 天后血清瘦素水平急剧下降^[7]。主要原因有:①禁食和寒冷可使脂肪组织分泌瘦素水平下降;②胎盘可合成和分泌瘦素进入胎儿循环,一旦脱离胎盘血供,瘦素水平迅速下降。然而出生后 28 天,血清瘦素水平有显著回升,这可能是由于新生儿体内脂肪组织累积逐渐增加、体重逐渐增加而刺激瘦素的表达。

3 瘦素对糖尿病母亲婴儿生长发育的影响

3.1 瘦素与糖尿病母亲婴儿体重的关系

糖尿病母亲的高血糖,通过胎盘进入胎儿体内,刺激胎儿胰岛细胞增生,使胰岛素分泌增加,引起高胰岛素血症,而胰岛素可促进胎儿组织合成代谢,使胎儿蛋白合成加快而脂肪分解降低,从而导致新生儿出生体重的偏高。然而,瘦素可通过下丘脑中枢使神经肽 Y 水平降低,从而抑制食欲,增加耗能,促进脂肪分解^[8];同时调节糖代谢的平衡,促进脂肪分解和抑制脂肪合成。体重是与瘦素水平密切相关的重要因素,所以 IDM 出生体重与瘦素水平呈正相关^[9]。因此瘦素可作为预测胎儿体重的指标之一,但是关于如何利用瘦素与胎儿生长发育的关系来调控胎儿体重等课题,还有待于进一步研究。但另有研究发现^[10],新生儿身长、头围、肩周、上臂围、肱三头肌皮褶厚度以及腹壁皮下脂肪厚度等指标均与瘦素水平不相关,提示瘦素影响胎儿生长发育主要是通过影响体重,而不是脂肪的分布。

3.2 瘦素与糖尿病母亲婴儿畸形发生的关系

IDM 的畸形发病率明显高于正常新生儿,而瘦素在某些胎儿畸形的发生过程中起一定的作用。如 Basbug 等发现^[11]妊娠中期神经管缺陷胎儿羊水中的瘦素水平显著高于正常妊娠胎儿,且神经管缺陷胎儿的母亲血清瘦素水平也显著高于正常孕妇。其发生机制可能是由于存在神经管缺陷,正常的血脑屏障被破坏,使得脑脊液中的瘦素漏出至羊水中,造成羊水瘦素含量的增加。而 IDM 的高瘦素水平从而增加其畸形的发病率。然而,瘦素影响胎儿畸形确切的作用机制目前还不清楚,有待进一步的研究。

3.3 瘦素与甲状腺激素、生长激素及胰岛素生长因子 - 的关系

甲状腺激素可调节瘦素 mRNA 的表达及刺激脂肪细胞分泌瘦素。有研究指出^[12],甲状腺激素通过影响体脂含量及促甲状腺激素(TSH)等发挥对瘦素的调节,TSH 与脂肪细胞膜上的受体结合后可直接发挥对瘦素的调节。且脐血中瘦素与总 T3(TT3)、总 T4(TT4)呈正相关,与 TSH 呈负相关。Marcust^[13]等报道:TSH 对脂肪分解有显著作用,IUGR(胎儿宫内发育迟缓)儿往往伴有 TSH 升高。而 TSH 可能会直接抑制瘦素基因的表达,故 IUGR 儿的瘦素水平较正常儿为低。总之,瘦素的分泌影响了甲状腺激素的分泌和释放,它们共同参与胎儿的生长发育。另有研究显示^[14],瘦素与生长激素、胰岛素生长因子 - (IGF-1)呈正相关性。而生长激素是调节小儿生长发育的激素,它的降低势必会影响小儿的生长发育,造成生长发育停滞。IGF-1 具有促进有丝分裂和肽的合成代谢的作用,故其在胎儿生长发育中也起着重要的作用。总之,胎儿的生长发育是一个多因素参与的过程,关于瘦素如何与诸多因素调节调节胎儿的生长发育,有待于从基因方面进一步研究。

4 瘦素与糖尿病母亲婴儿免疫的联系

瘦素浓度与新生儿免疫功能密切相关,在其发育及成熟过程中发挥重要作用。然而,糖尿病母亲胎儿及婴儿体内的高瘦素水平必然会给其免疫系统带来一定的影响。下面我们从细胞及体液免疫两方面来分析。

4.1 脐血瘦素与细胞免疫功能的关系

有研究发现^[15],瘦素可通过促进胸腺的稳定及 Th1 细胞的分化及成熟,而发挥免疫功能。Amanda L Gruver 等也认为^[16],当胸腺遭到内毒素侵犯时,瘦素在胸腺上皮细胞的防御机制中发挥十分重要的作用。解梅琳等也发现^[17]脐血瘦素浓度与 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞百分率存在明显的相关性。更有研究发现^[18],瘦素是通过刺激 IL-2 和 IFN- γ 因子的生成而加强 Th1 细胞的功能,再调节 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的活化,从而增强新生儿免疫功能。然而关于瘦素在免疫系统中发挥作用的机制,目前还不是十分明确。但有研究发现^[19],瘦素是通过改善树突状细胞功能及提高其生存率的作用,而提高机体的免疫功能,而现已证实树突细胞在免疫反应中起重要的作用。

另有研究证实^[20],瘦素在血细胞生成及淋巴细胞发育中起关键的作用,同时在自身免疫性疾病的发病机制中也起到一定的作用。这对于自身免疫疾病患者来说,有关瘦素水平调节的治疗方法将可能为其治愈提供理论依据^[21]。

4.2 脐血瘦素与体液免疫功能的关系

研究显示瘦素对体液免疫功能具有双重作用,一方面,瘦素可刺激 B 细胞的增殖并可增加特异性 IgG 抗体及其亚类的表达量^[22],但其作用较弱;另一方面,它可抑制 Th2 细胞反应,继而抑制体液免疫反应^[23]。而解梅琳等研究得出^[17],新生儿脐血瘦素浓度与 IgG 水平有统计学相关性,而与 IgA、IgM 无统计学相关性。瘦素还可增强中性粒及单核巨噬细胞的增殖、分化,对其有正向调节作用^[24],并且可间接促进其分泌补体,从而导致瘦素与 C3、C4 也呈正相关。

5 糖尿病母亲婴儿瘦素水平与性别之间的关系

由于瘦素水平主要取决于脂肪细胞的分泌,尤以皮下脂肪细胞的分泌为主。然而,相同的体重指数条件下,女性皮下脂肪的含量相对高于男性,所以女性会有更高的瘦素浓度。国外有研究认为^[25],性激素会影响脐血瘦素水平,如睾丸激素直接抑制瘦素的合成。也有研究认为^[26]女婴脐血瘦素高于男婴,与睾酮、性激素结合球蛋白无关,而是与其他因素有关。并且,还有少部分的研究没有发现性别对瘦素的浓度有影响^[27]。所以说,在这一领域还不是很明确,有待进一步研究。

6 总结及展望

由此可以看出,瘦素对 IDM 产生着深刻的影响,所以其在临床诊疗中的应用有着非常大的意义。IDM 出生后及时瘦素的监测及采取相应的应对措施,对于 IDM 并发症的发生起到防治的作用。同时,糖尿病母亲在孕期血糖的控制,可以减少瘦素的分泌,从而减少并发症的发生。一般认为血糖控制良好的标准是空腹时 $\leq 5.8\text{mmol/L}$,餐后 2h $\leq 6.7\text{mmol/L}$ 。所以说,糖尿病孕妇在孕期确诊后应立即予控制饮食为主的治疗,并适时终止妊娠,且对于 IDM 应加强管理,可有效地防止并发症的发生。

参考文献(References)

- [1] Catalano PM, Kirwan JP, Hauguel-de Mouzon S, et al. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short-and long-term implications for mother and fetus[J]. J Nutr, 2003, 133[Suppl 2]:1674-1683
- [2] 邵嘉申,董玉英,杨悦旻.瘦素与妊娠期糖尿病的相关关系[J].国际妇产科学杂志,2008,35(2):138-141
- [3] Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin[J]. Annu Rev Nutr, 2000, 20:105-127
- [4] Päivi Tapanainen, Erja Leinonen, Aimo Ruokonen, et al. Leptin Concentrations Are Elevated in Newborn Infants of Diabetic Mothers[J]. Horm Res, 2001, 55:185-190
- [5] Silva NY, Tennekoon KH, Senanayake L, et al. Cord blood leptin levels in normal pregnancies, pregnancy induced hypertension and gestational diabetes mellitus[J]. Ceylon Med J, 2008, 53(3):79-82
- [6] Catov JM, Patrick TE, Powers RW, et al. Maternal leptin across pregnancy in women with small-for-gestational-age infants[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 196(6):558.e1-8
- [7] Matsuda J, Yokota I, Iida M, et al. Dynamic Changes in Serum Leptin Concentrations during the fetal and neonatal periods [J]. Pediatric Research, 1999, 45(1):71-75
- [8] R.Jnečková. The Role of Leptin in Human Physiology and Pathophysiology[J]. Physiol. Res, 2001, 50:443-459
- [9] Ozdemir U, Gulturk S, Aker A, et al. Correlation between birth weight, leptin, zinc and copper levels in maternal and cord blood[J]. J

Physiol Biochem,2007, 63(2):121-128

- [10] 陈海天,王子莲,詹雁峰等.脐血瘦素与妊娠糖尿病新生儿体质指标的关系[J].中山大学学报(医学科学版),2008,29(2):194-197
- [11] Basbug M, Serin IS, Ozcelik B, et al. Correlation of elevated leptin levels in amniotic fluid and maternal serum in neural tube defects[J]. Obstet Gynecol, 2003, 101(3):523-528
- [12] Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz, et al. Leptin and the pituitary thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects[J]. Clin Endocrinol, 1998, 49:583-588
- [13] Marcus C, Ehren H, Bolme P, et al. Regulation of lipolysis during the neonatal period [J]. Importance of thyrotropin [J]. J Clin Invest, 1988, 82(5): 1793-1797
- [14] Schubfing C, Siebler T, Kratzsch J, et al. Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 1999, 51:199-204
- [15] Giuseppe Matarese, Stergios Moschos and Christos S. Mantzoros. Leptin in Immunology [J]. J Immunol,2005;174;3137-3142
- [16] Amanda L Gruver, Melissa S Ventevogel and Gregory D Sempowski. Leptin receptor is expressed in thymus medulla and leptin protects against thymic remodeling during endotoxemia-induced thymus involution [J]. Journal of Endocrinology, 2009, 203:75-85
- [17] 解梅琳,刘爱红.脐血瘦素与新生儿免疫关系的探讨[J].中国妇幼保健,2009,24(12):1636-1637
- [18] L. Rodríguez, J. Graniel, R. Ortiz. Effect of leptin on activation and cytokine synthesis in peripheral blood lymphocytes of malnourished infected children [J]. British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology, 2007, 148: 478-485
- [19] Benedetta Mattioli, Elisabetta Straface, Maria Giovanna Quaranta, et al. Leptin Promotes Differentiation and Survival of Human Dendritic Cells and Licenses Them for Th1 Priming [J]. J Immunol,2005, 174: 6820-6828
- [20] Queenie Lai Kwan Lam and Liwei Lu. Role of Leptin in Immunity [J]. Cellular & Molecular Immunology,2007, 4(1):1-13
- [21] Giuseppe Matarese, Claudio Proccacci, Veronica De Rosa. The intricate interface between immune and metabolic regulation: a role for leptin in the pathogenesis of multiple sclerosis? [J]. Leukoc. Biol, 2008 Oct;84: 893-899
- [22] Matarese G, Di Giacomo A, Sanna V, et al. Requirement for leptin in induction and progression of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Immunol, 2001, 166(10):5909-5916
- [23] Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immuno-suppression[J]. Nature, 1998, 394(6696):897-901
- [24] Jose SA, Raimundo G. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes [J]. Cell Immunol, 1999, 194(1):6-11
- [25] Palmert C, Radowick S, Boepple PA. The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998;83:1091-1096
- [26] Maffei C, Moghetti P, Vettor R, et al. Leptin concentration in newborns cord: relationship to gender and growth-regulating hormones[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999, 23(9):943-947
- [27] Marchini G, Fried G, Ostlund E, et al. Plasma leptin in infants: Relation to birth weight and weight loss[J]. Pediatrics, 1998, 101:429-432