

子痫前期患者 A-FABP 表达水平与胰岛素抵抗相关性研究*

李亚萍¹, 邹余粮^{2△}, 张琳³, 黄新⁴, 秦勇⁴

(1. 陕西省西安市中心医院妇产科 710003; 2. 西安交通大学第一附属医院, 西安 710061; 3. 陕西省西安市中心医院神经内科 710003; 4. 陕西省西安市中心医院普通外科 710003)

摘要:目的 探讨子痫前期患者脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(A-FABP)水平与稳态模型胰岛素抵抗(HOMA-IR)的相关性及子痫前期发生的可能机制。方法 选取 2013 年 10 月至 2015 年 10 月于西安市中心医院妇产科就诊的 76 例子痫前期患者(轻度子痫前期 42 例,重度子痫前期 34 例)作为病例组,选择同期健康孕妇 48 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验、免疫组织化学法及全自动生化仪检测所有研究对象血清 A-FABP、空腹胰岛素(FINS)、胎盘组织 A-FABP、空腹血糖(FBG)等指标,计算 HOMA-IR。分析子痫前期患者血清及胎盘 A-FABP 水平与 HOMA-IR 的相关性。结果 子痫前期患者的血清及胎盘 A-FABP 水平、FINS 及 HOMA-IR 明显高于对照组,且重度子痫前期患者的血清及胎盘 A-FABP 水平、FINS 及 HOMA-IR 明显高于轻度子痫前期组,差异有统计学意义($P < 0.05$);相关性分析发现,胎盘 A-FABP 表达强度与血清 A-FABP 水平呈正相关($r = 0.054, P < 0.01$),且血清及胎盘 A-FABP 水平均与 HOMA-IR 呈正相关($P < 0.01$)。结论 子痫前期患者体内 A-FABP 水平及 HOMA-IR 均升高且 A-FABP 水平与胰岛素抵抗呈正相关,提示 A-FABP 对 HOMA-IR 的调节可能是导致子痫前期发生、进展的原因。

关键词:脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白; 子痫前期; 胰岛素抵抗

中图法分类号:R714.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)01-0012-04

Study on the correlation between expression level of A-FABP and insulin-resistance in the patients with preeclampsia*

LI Yaping¹, ZOU Yuliang^{2△}, ZHANG Lin³, HUANG Xin⁴, QIN Yong⁴

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shanxi 710003, China; 2. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an, Shanxi 710061, China; 3. Department of Neurology, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China; 4. Department of General Surgery, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the level of A-FABP and HOMA-IR in the patients with preeclampsia and the pathogenesis of preeclampsia. **Methods** Seventy-six pregnancies diagnosed with preeclampsia in obstetrical department from October 2013 to October 2015 were selected as preeclampsia (42 cases of mild preeclampsia, 34 cases of severe preeclampsia), and forty-eight pregnant women with normal pregnancy in the same period were selected as control group. The serum level of A-FABP, fasting insulin (FINS), placenta tissue level of A-FABP, fasting blood glucose (FBG) were detected using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), immunohistochemistry and full automatic biochemical analyzer, and homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. The relationship between the serum and placenta levels of A-FABP and HOMA-IR were contrastively analyzed. **Results** The serum and placenta levels of A-FABP, FINS and HOMA-IR in preeclampsia group were significantly higher than those in the control group, and the serum and placenta levels of A-FABP, FINS and HOMA-IR in severe preeclampsia were also significantly higher than those in the mild preeclampsia ($P < 0.05$); The results of correlation analysis indicated that the placental level of A-FABP was positively correlated with the serum level of A-FABP ($P < 0.01$), and the serum and placental levels of A-FABP were positively correlated with HOMA-IR in preeclampsia ($P < 0.01$). **Conclusion** The levels of A-FABP and HOMA-IR increase in preeclampsia, and the levels of A-FABP were positively correlated with HOMA-IR. The high levels of A-FABP increase insulin resistance, indicating that this may be involved in the pathogenesis of preeclampsia.

* 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(2010K01-161)。

作者简介:李亚萍,女,副主任医师,主要从事妊娠疾病、妇科肿瘤等研究。△ 通信作者,E-mail:liyaping_xa@163.com。

Key words: adipocyte-fatty acid binding protein; preeclampsia; insulin resistance

子痫前期是人类妊娠特发疾病之一, 发病率约为 5%, 主要表现为高血压和蛋白尿, 可累及肝、肾、心血管系统多个器官以及胎盘, 严重时会危及围生儿及孕妇生命^[1-2]。已有大量关于子痫前期发病机制的研究, 但尚未取得明确结论^[1,3]。脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(A-FABP)作为细胞质脂肪酸结合蛋白家族中的一员, 与 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、代谢综合征等密切相关^[4-5]。而胰岛素抵抗(IR)是糖尿病、动脉粥样硬化的病理生理基础, 且 IR 时机体代谢发生紊乱^[6]。研究表明, A-FABP 及 IR 可能与子痫前期的发病相关^[7], 但关于 A-FABP、IR 之间相关性的研究较少。本研究通过对比分析血清及胎盘组织 A-FABP 的水平、空腹胰岛素(FINS)、IR 等指标, 探讨子痫前期患者 A-FABP 水平与 IR 之间的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 10 月至 2015 年 10 月陕西省西安市中心医院妇产科收治的子痫前期患者, 共 76 例, 其中轻度子痫前期 42 例、重度子痫前期 34 例。子痫前期的诊断标准参照《妊娠高血压疾病诊治

指南》^[8]。所有病例均为单胎, 无原发性高血压、心脏病或肝、肾疾病史, 无其他妊娠合并症, 孕期未使用激素类及影响血压的药物。随机选取同期健康孕妇 48 例作为对照组。收集并统计所有孕妇的一般资料, 包括年龄、孕周、体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MABP)等, 见表 1。子痫前期患者的年龄、孕周及 BMI 与对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性; SBP、DBP、MABP 与对照组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 重度子痫前期患者的 SBP 及 MABP 水平高于轻度子痫前期患者($P < 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 抽取所有研究对象(子痫前期患者未用药前)空腹 6 h 以上的肘静脉血 5 mL, 取其中 3 mL 常规分离血清, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用; 2 mL 用于检测空腹血糖(FBG)的水平。胎盘娩出后, 于母面中央取小块组织(避开钙化、出血、梗死区等), 生理盐水漂洗后, 于 10% 的中性甲醛中固定 24~48 h, 常规石蜡包埋, 切片备用。

表 1 各组研究对象一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 年龄(岁) | 孕周(周) | BMI(kg/m ²) | SBP(mm Hg) | DBP(mm Hg) | MABP(mm Hg) |
|--------|----|-----------|------------|-------------------------|--------------|-------------|--------------|
| 对照组 | 48 | 29.15±3.1 | 27.46±2.11 | 23.55±2.74 | 111.67±9.88* | 82.06±7.73* | 91.93±6.45* |
| 子痫前期组 | 76 | 30.13±3.1 | 27.08±2.32 | 24.49±2.90 | 150.09±12.41 | 97.89±11.46 | 115.92±9.57 |
| 轻度子痫前期 | 42 | 30.21±3.3 | 26.66±2.29 | 24.45±3.06 | 144.98±8.13# | 96.38±11.31 | 118.66±10.24 |
| 重度子痫前期 | 34 | 30.03±2.9 | 27.60±2.29 | 24.54±2.73 | 156.41±13.91 | 99.76±11.53 | 122.54±7.53 |

注: 与子痫前期组比较, * $P < 0.05$; 与重度子痫前期组相比, # $P < 0.05$

1.2.2 检测方法 血清 A-FABP 及 FINS 的测定采用酶联免疫吸附试验(ELISA)。采用全自动生化分析仪检测 FBG、24 h 尿蛋白的水平。取胎盘标本切片苏木精-伊红(HE)染色: 将组织切片脱蜡入水, 加入苏木精、伊红染色, 冲洗后脱水封片, 于光学显微镜下观察各组胎盘组织形态学变化。胎盘组织中 A-FABP 的检测采用免疫组织化学 SABC 法, 一抗为兔抗人 A-FABP, 阴性对照组的一抗为 PBS。计算稳态模型的 IR 指数($\text{HOMA-IR} = (\text{FINS} \times \text{FBG}) / 22.5$)。

1.2.3 结果判定方法 胎盘合体滋养层细胞中出现棕黄色颗粒为阳性, 无色或与背景颜色一致为阴性。随机选取 4 个高倍视野, 计算阳性细胞百分率。无阳性细胞为 0 分, 阳性细胞百分率 1%~25% 为 1 分, >25%~49% 为 2 分, >49% 为 3 分。根据多数细胞的着色强度计算强度得分, 无着色为 0 分, 浅棕褐色为 1 分, 棕褐色为 2 分, 深棕褐色为 3 分。阳性细胞百分率与强度的得分之和: 0~1 分为(-), 2 分为(+),

3~4 分为(++), 5~6 分为(+++)。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件分析。服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 多组间比较采用单因素方差分析; 计数法得出胎盘组织中 A-FABP 的表达强度的频数以例或百分率表示, 两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验; 采用 Pearson 相关分析血清 A-FABP 的水平与 HOMA-IR 之间的相关性, Spearman 相关分析胎盘组织中 A-FABP 的表达强度与 HOMA-IR 之间的相关性; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象实验室指标比较 与对照组相比, 子痫前期组患者的血清 A-FABP、FBG、FINS 及 HOMA-IR 水平均明显升高($P < 0.01$); 对子痫前期两个亚组进行比较发现, 重度子痫前期患者的 24 h 尿蛋白、血清 A-FABP、FINS 及 HOMA-IR 水平明显高于轻度子痫前期组($P < 0.05$), 见表 2。

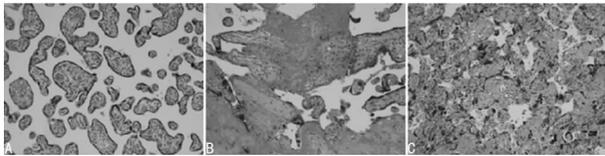
表 2 各组研究对象血清 A-FABP、FBG、FINS、HOMA-IR 的比较(±s)

| 组别 | n | 24 h 尿蛋白(g) | FBG(mmol/L) | FINS(mU/L) | HOMA-IR | A-FABP(ng/mL) |
|--------|----|-------------|-------------|-------------|------------|---------------|
| 对照组 | 48 | 0 | 4.39±0.48* | 17.39±2.71* | 3.38±0.62* | 13.86±4.71* |
| 子痫前期组 | 76 | 1.95±1.16 | 4.69±0.61 | 21.97±4.00 | 4.57±1.00 | 33.44±8.93 |
| 轻度子痫前期 | 42 | 1.13±0.67# | 4.58±0.57# | 21.03±3.96# | 4.28±0.94# | 30.65±6.82# |
| 重度子痫前期 | 34 | 2.98±0.75 | 4.62±0.55 | 23.13±3.78 | 4.94±0.98 | 36.87±10.06 |

注:与子痫前期组比较,* P<0.01;与重度子痫前期组相比,# P<0.05

2.2 免疫组化检测结果

2.2.1 A-FABP 在胎盘组织中的表达 观察各组胎盘组织 HE 染色的形态学发现,对照组正常的胎盘组织中绒毛表面滋养层细胞无分层现象,而子痫前期胎盘组织滋养层细胞出现弥漫性的增生,见图 1。免疫组化结果显示 A-FABP 主要在合体滋养层细胞、细胞滋养层细胞表达,主要分布于细胞质和细胞核中,阳性颗粒为棕黄色颗粒,见图 2。

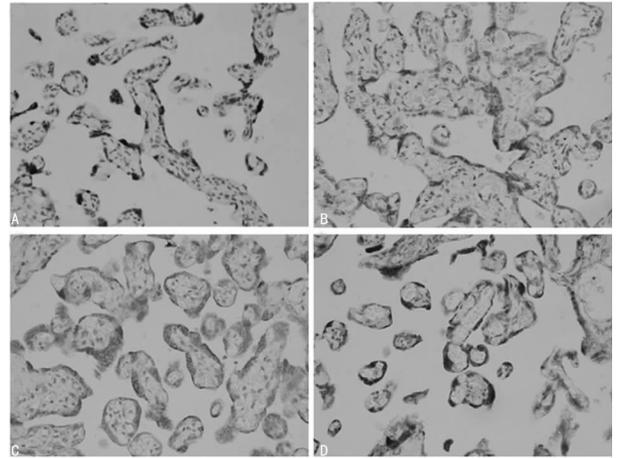


注:A 为对照组正常的胎盘组织;B 为轻度子痫前期患者的胎盘组织;C 为重度子痫前期患者的胎盘组织

图 1 不同胎盘组织的 HE 染色(200×)

2.2.2 胎盘组织中 A-FABP 表达强度的比较 与对照组相比,子痫前期患者胎盘组织中 A-FABP 的表达强度明显升高(P<0.01),且胎盘组织中 A-FABP 的

表达强度在轻度子痫前期和重度子痫前期组间差异有统计学意义(Z=-2.104,P=0.035)。见表 3。



注:A 为滋养层细胞中 A-FABP 阴性表达;B 为滋养层细胞中 A-FABP 弱阳性表达;C 为滋养层细胞中 A-FABP 中阳性表达;D 为滋养层细胞中 A-FABP 强阳性表达

图 2 免疫组化滋养层细胞中 A-FABP 的表达(400×)

表 3 各组胎盘组织中 A-FABP 表达强度的测定

| 组别 | n | A-FABP | | | | | 阳性率(%) | Z | P |
|--------|----|--------|------|-------|---------|-------|--------|-------|---|
| | | -(n) | +(n) | ++(n) | +++ (n) | | | | |
| 对照组 | 48 | 34 | 8 | 4 | 2 | 29.16 | | | |
| 子痫前期 | 76 | 12 | 9 | 28 | 27 | 85.52 | -6.657 | <0.01 | |
| 轻度子痫前期 | 42 | 9 | 5 | 17 | 11 | 78.57 | -5.196 | <0.01 | |
| 重度子痫前期 | 34 | 3 | 4 | 11 | 16 | 91.17 | -6.254 | <0.01 | |

2.3 血清 A-FABP、胎盘 A-FABP 及 HOMA-IR 之间的相关性分析 子痫前期胎盘组织 A-FABP 表达强度与血清 A-FABP 水平呈正相关(P<0.01);血清 A-FABP 水平及胎盘 A-FABP 表达强度均与 HOMA-IR 呈正相关(P<0.01)。见表 4。

表 4 实验室各血清指标相关性分析结果

| 变量 | 统计值 | 血清 A-FABP | HOMA-IR |
|-----------|--------------|-----------|---------|
| 胎盘 A-FABP | Spearman 相关性 | 0.544 | 0.445 |
| | P(双侧) | 0.000 | 0.000 |
| 血清 A-FABP | Pearson 相关性 | - | 0.803 |
| | P(双侧) | - | 0.000 |

注:-表示无数据

3 讨论

子痫前期是危害母婴健康的妊娠特发性疾病。目前认为其发病机制与脂质代谢紊乱、IR 及血管内皮细胞功能异常等因素密切相关,但确切的机制尚不清楚[9]。有研究表明,子痫前期明显的高空腹胰岛素及 IR 状态从多方面发挥作用诱导发病[10],且脂肪细胞因子 A-FABP 的水平与子痫前期的发病呈正相关[11-12]。但极少有研究报道 A-FABP 与 IR 之间的关系。笔者前期研究基础已证实 A-FABP 表达与子痫前期的发病及病情严重程度之间存在相关性[13],但其具体机制及与 IR 的关系尚未能确定。因此,本研究旨在分析子痫前期患者血清及胎盘组织 A-FABP 水

平与 IR 之间的相关性,初步探讨 A-FABP 在子痫前期发生、发展中可能的机制,以指导临床采取针对性的治疗改善患者症状。

已有大量研究证实血清 A-FABP 水平及在胎盘组织中的表达与子痫前期的发生及严重程度有关^[14-15]。A-FABP 是一种参与机体脂质代谢的脂肪因子,其表达与糖尿病、代谢综合征密切相关。IR 是指各种原因引起的糖代谢异常状态,亦是导致代谢综合征的原因之一。典型的 IR 状态是正常妊娠期的一种生理适应性反应,而较高的 IR 会引起脂代谢紊乱,进而影响血管内皮细胞的功能,促进妊娠高血压进一步发展,最终诱发子痫前期^[10]。因此,研究 A-FABP 与 IR 是否互相影响共同参与子痫前期的发生和发展具有重要的临床意义。本研究结果发现,子痫前期患者的血清 A-FABP 水平、胎盘 A-FABP 表达强度、FINS 及 HOMA-IR 均高于对照组,且重度子痫前期患者 A-FABP 的水平、胎盘 A-FABP 表达强度、FINS 及 HOMA-IR 明显高于轻度子痫前期患者 ($P < 0.05$),即 A-FABP 水平及 HOMA-IR 均与子痫前期的发生及严重程度相关,与文献^[16-17]的研究结果一致。进一步对血清 A-FABP 水平、胎盘 A-FABP 表达及 HOMA-IR 进行相关性分析发现,子痫前期胎盘组织 A-FABP 表达强度与血清 A-FABP 水平呈正相关,同时二者均与 HOMA-IR 呈正相关。因而推测 A-FABP 在调节脂代谢的同时可能影响胰岛素灵敏度,导致 IR 的发生,共同参与子痫前期的发生和发展。因此,A-FABP 可以作为妊娠期表征代谢状态的临床指标之一,当该指标异常升高时,可以提示患者存在 IR 状态、代谢综合征及子痫前期发生的可能;同时,临床上也可以通过采取一定方法调控该蛋白的表达水平,进行妊娠代谢综合征、子痫前期的预防和治疗。

综上所述,A-FABP 水平及高 IR 与子痫前期的发生密切相关,其机制可能是高水平 A-FABP 通过异常的脂代谢状态引起糖代谢异常,共同诱导子痫前期的发生。但具体的分子机制有待进一步研究。

参考文献

[1] 陶娅玲,漆洪波. 子痫前期/子痫病因学研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志,2007,3(3):174-176.
 [2] 朱毓纯,杨慧霞. 子痫前期预测和预防的研究进展[J]. 中华围产医学杂志,2013,16(1):39-41.
 [3] 赵群,孔祥. 子痫前期的病因学研究进展[J]. 医学研究杂志,2012,41(3):17-19.

[4] NA L X, YAN B L, JIANG S, et al. Curcuminoids Target Decreasing Serum Adipocyte-fatty Acid Binding Protein Levels in Their Glucose-lowering Effect in Patients with Type 2 Diabetes[J]. Biomed Environ Sci, 2014, 27(11): 902-906.
 [5] VON EYNATTEN M, BREITLING L P, ROOS M, et al. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels and cardiovascular morbidity and mortality in patients with coronary heart disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(9):2327-2335.
 [6] 李秋云,王彩宁,史丽萍,等. 2 型糖尿病及前期患者胰岛素抵抗与脂代谢紊乱的关系[J]. 中国全科医学,2011,14(24):2716-2719.
 [7] 张文华,位菊峰,于华. 妊娠中期脂肪型脂肪酸结合蛋白及胰岛素抵抗与子痫前期相关性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(16):142-143
 [8] 杨孜,张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J/CD]. 中华产科急救电子杂志,2015,4(4):206-213.
 [9] WANG Q, GUO T, TAO Y, et al. Association between serum adipocyte factor level and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome [J]. Gynecol Endocrinol, 2011,27(11):931-934.
 [10] SCIOSCIA M, GUMAA K, RADEMACHER T W. The link between insulin resistance and preeclampsia: new perspectives[J]. J Reprod Immunol, 2009, 82(2): 100-105.
 [11] SCIFRES C M, CATOV J M, SIMHAN H. Maternal serum fatty acid binding protein 4(FABP4) and the development of preeclampsia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 97(3):E349-E356.
 [12] 杨秀凤,位菊峰,张文华. 重度子痫前期病人血清 FABP4 的表达及意义[J]. 青岛大学医学院学报,2016,52(5): 595-597.
 [13] 李亚萍,裴美丽,王明旭. A-FABP 与妊娠高血压疾病的相关性研究[J]. 中国妇幼健康研究,2013,24(2):215-218.
 [14] 张秀丽. 孕妇血清及胎盘 FABP4 水平变化与子痫前期[D]. 石家庄:河北医科大学,2013.
 [15] 郭阳. A-FABP 在妊娠高血压疾病胎盘中的表达及意义[D]. 北京:首都医科大学,2011.
 [16] 王晓娟,颜建英. 脂肪细胞脂肪酸结合蛋白与妊娠及其并发症[J]. 国际妇产科学杂志,2010,37(3):168-170.
 [17] VALDÉS E, SEPULVEDA-MARTÍNEZ Á, MANUKIÁN B, et al. Assessment of pregestational insulin resistance as a risk factor of preeclampsia[J]. Gynecol Obstet Invest, 2014, 77(2):111-116.

(收稿日期:2017-06-29 修回日期:2017-09-08)