·论　著·

妊娠期肥胖女性血清 ANGPTL8 水平变化及其与心脏代谢谱的关系*

孙立莉，汪洪林，黄　燕
海南省妇女儿童医学中心产科，海南海口 570216

摘　要：目的　探讨妊娠期肥胖女性血清人血管生成素样蛋白 8(ANGPTL8)水平变化及其与心脏代谢谱的相关性。**方法**　选取 2018 年 3 月至 2020 年 5 月在该院进行产检并成功分娩的 281 例单胎足月妊娠孕产妇作为研究对象。孕前体重指数(BMI)正常(18.5～24.9 kg/m^2)且孕期体重增加<16 kg 的孕妇被纳入体重正常组(n=130)；孕前 BMI 正常(18.5～24.9 kg/m^2)但孕期体重增加≥16 kg 的被纳入孕期肥胖组(n=51)；孕期 BMI>24.9 kg/m^2 但孕期体重增加<16 kg 的孕妇被纳入孕前肥胖组(n=74)；孕期 BMI>24.9 kg/m^2 且孕期体重增加≥16 kg 的孕妇被纳入孕前＋孕期肥胖组(n=26)。采用酶联免疫吸附试验测定血清 ANGPTL8 水平，并检测常规心脏代谢指标。**结果**　孕前肥胖组、孕期肥胖组和孕前＋孕期肥胖组血清 ANGPTL8 水平均低于体重正常组(P<0.05)，且孕前＋孕期肥胖组和孕期肥胖组血清 ANGPTL8 水平亦低于孕前肥胖组(P<0.05)。在孕前＋孕期肥胖组中，血清 ANGPTL8 水平与收缩压(SBP)、舒张压、C 反应蛋白(CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、C 肽、非酯化脂肪酸(NEFA)、游离睾酮呈负相关，与高分子脂联素(HMWA)、孕妇 BMI 呈正相关(P<0.05)。而这些相关性在体重正常组、孕前或孕期肥胖组的女性中大多数并不明显。此外，孕前＋孕期肥胖组血清 ANGPTL8 水平与新生儿出生体重 SDS、头围 SDS 呈负相关(P<0.05)。多元线性回归分析结果显示，孕前＋孕期肥胖组血清 ANGPTL8 水平是 SBP、CRP、HbA1c、C 肽、HMWA、HEFA 水平的独立影响因素(P<0.05)。**结论**　妊娠期肥胖女性血清 ANGPTL8 水平普遍降低，且孕前＋孕期肥胖女性低血清 ANGPTL8 水平与不良心脏代谢指标有关。

关键词：妊娠期肥胖；　血管生成素样蛋白 8；　心脏代谢
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.018　　**中图法分类号：**R714.7
文章编号：1673-4130(2023)11-1368-06　　**文献标志码：**A

Changes in serum ANGPTL8 levels in obese pregnant women and their relationship with cardiometabolic profiles*

SUN Lili, WANG Honglin, HUANG Yan
Department of Obstetrics, Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou, Hainan 570216, *China*

Abstract: Objective　To investigate the change of serum human angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) level in obese pregnant women and its correlation with cardiometabolic profile. **Methods**　A total of 281 pregnant women with single full-term pregnancy who underwent prenatal examination and successfully delivered in the hospital from March 2018 to May 2020 were selected as the research objects. Pregnant women with normal pre-pregnancy body mass index (BMI, 18.5－24.9 kg/m^2) and weight gain <16 kg during pregnancy were included in the normal weight group (n = 130). Pregnant women with normal pre-pregnancy BMI (18.5－24.9 kg/m^2) but weight gain ≥16 kg during pregnancy were included in the pregnancy obesity group (n=51). Pregnant women with BMI >24.9 kg/m^2 but gestational weight gain <16 kg were included in the pre-pregnancy obesity group (n=74). Pregnant women with BMI > 24.9 kg/m^2 and weight gain ≥16 kg during pregnancy were included in the pre-pregnancy＋pregnancy obesity group (n=26). Serum ANGPTL8 level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and routine cardiometabolic indicators were detected. **Results**　Compared with the normal weight group, the pre-pregnancy obesity group, the pregnancy obesity group and the pre-pregnancy＋pregnancy obesity group had a significantly lower serum level of ANGPTL8 (P<0.05). The pre-pregnancy＋pregnancy obesity group and the pregnancy obesity group had a significantly lower serum level of ANGPTL8 than the pre-pregnancy obesity group(P<0.05). In the pre-preg-

* **基金项目：**海南省卫生健康行业科研项目(21A200116)。
作者简介：孙立莉，女，主治医师，主要从事妊娠疾病相关研究。

nancy＋pregnancy obesity group, serum ANGPTL8 levels were negatively correlated with systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure, C-reactive protein (CRP), glycated hemoglobin A1c (HbA1c), fasting insulin, insulin resistance index, C-peptide, non-esterified fatty acid (NEFA) and free testosterone, it was positively correlated with high molecular weight adiponectin (HMWA) and BMI in pregnant women ($P<0.05$). However, most of these associations were not evident among women with normal weight or obesity before or during pregnancy. In addition, the serum level of ANGPTL8 in the pre-pregnancy＋pregnancy obesity group was negatively correlated with the SDS of birth weight and head circumference of the newborn ($P<0.05$). The results of multiple linear regression analysis showed that the serum level of ANGPTL8 was an independent influencing factor of SBP, CRP, HbA1c, C-peptide, HMWA and HEFA in pre-pregnancy＋pregnancy obesity group ($P<0.05$). **Conclusion**　The serum ANGPTL8 level in obese pregnant women is generally decreased, and the lower serum ANGPTL8 level in obese women before and during pregnancy is associated with adverse cardiometabolic indexes.

Key words: obesity during pregnancy;　angiopoietin-like protein 8;　cardiac metabolism

肥胖是孕妇心脏代谢的主要风险因素[1]。但是目前很难确定妊娠期肥胖对孕妇和胎儿结局的影响机制。脂肪组织是公认的重要内分泌器官，因其对葡萄糖稳态、脂质代谢、炎症和血压等的影响而备受关注[2]。人血管生成素样蛋白(ANGPTL)8 是一种从脂肪组织和肝脏分泌的新型脂肪因子，已被证实与胰岛素抵抗和糖脂代谢密切相关[3-4]。ANGPTL8 可通过与 ANGPTL3、ANGPTL4 的相互作用来抑制脂蛋白脂肪酶的活性，而脂蛋白脂肪酶是脂蛋白脂解途径中的关键酶[5-6]。ANGPTL8 的产生受胰岛素和单糖的负调节[7]，有研究证实 ANGPTL8 水平在肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征和 2 型糖尿病中降低[8-10]。因此，低水平的 ANGPTL8 可能是代谢危险因素(包括高血压、血脂异常、腹部肥胖和糖代谢受损)未来发展的生物标志物，并且与心血管疾病风险增加有关[11]。妊娠期间血清 ANGPTL8 水平可能有助于预测胎儿生长和糖尿病的发展，ANGPTL8 很有可能成为筛查心脏代谢疾病高危孕妇或胎儿的有用生物标志物。然而，目前尚缺乏关于妊娠期间血清 ANGPTL8 水平变化与孕妇不良心脏代谢的证据。因此，本研究的目的是在一个妊娠前和(或)妊娠期肥胖女性队列中，初步探索血清 ANGPTL8 水平与孕妇常见心脏代谢参数及新生儿参数的相关性，从而为寻找新的生物标志物及更深入地阐述妊娠期肥胖影响孕妇或胎儿心脏代谢机制提供思路。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2018 年 3 月至 2020 年 5 月在本院进行产检并成功分娩的 281 例单胎足月妊娠孕产妇作为研究对象。纳入标准：超声检查确认为单胎宫内妊娠；妊娠年龄 18～42 岁；孕 12 周前在本院建档；孕前体重指数(BMI)正常(18.5～24.9 kg/m^2)；无重大医疗、外科或产科并发症；具有完整临床资料。排除标准：多胎妊娠；胎儿畸形或窒息；妊娠障碍(如高血压、先兆子痫、甲状腺疾病、糖尿病、妊娠期糖尿病、宫内发育迟缓)；存在妊娠不良结局史；早产或胎儿畸形；肾脏和心血管疾病；恶性疾病；自身免疫性疾病；使用激素疗法及可能影响体重和代谢的药物；存在其他任何严重健康状况；缺乏关于主要变量的数据。本研究得到本院伦理委员会的批准。所有受试者均提供了书面知情同意书。孕前体重指数(BMI)正常(18.5～24.9 kg/m^2)且孕期体重增加<16 kg 的孕妇被纳入体重正常组($n=130$)；孕前 BMI 正常(18.5～24.9 kg/m^2)但孕期体重增加≥16 kg 的被纳入孕期肥胖组($n=51$)；孕期 BMI>24.9 kg/m^2 但孕期体重增加<16 kg 的孕妇被纳入孕前肥胖组($n=74$)；孕期 BMI>24.9 kg/m^2 且孕期体重增加≥16 kg 的孕妇被纳入孕前＋孕期肥胖组($n=26$)。

1.2　临床资料收集　对所有受试者进行产前随访，包括标准化临床检查、超声检查和实验室检查(尿液和血液)。从孕妇的临床记录及分娩信息中检索社会、人口、医疗和生殖特征。在孕早期、孕中期和分娩前评估孕妇的体重和身高。孕期体重增加是指分娩前最后一次体重测量与孕前体重之间的差异。休息 10 min 后，使用电子血压计以坐位在右臂测量收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。分娩时，使用校准体重秤称量胎盘。在分娩后的最初几分钟内，分别使用校准体重秤、测量板和卷尺对婴儿进行称重和测量身长、头围。使用区域规范计算胎龄和性别调整的 Z 分数。旁氏指数计算为(出生体重×100)/出生长度^3。

1.3　常规心脏代谢参数检测　在孕中期(孕 24～28 周)时获得血清标本，测量以下心脏代谢标志物：总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹胰岛素(Fins)、C 肽、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、2 h 血糖(2 h PG)、非酯化脂肪酸(NEFA)、高分子脂联素(HMWA)、C 反应蛋白(CRP)。其中 FPG、2 h PG、TC、TG、HDL-C、CRP 采用日立 7600 全自动生化分析仪和相应的检测试剂盒检测；采用全自动糖化血红蛋白分析仪检测 HbA1c；采用罗氏 E411 型电化学发光仪检测 Fins、C 肽，并应用稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-

IR)，HOMA-IR＝FPG×Fins/22.5；通过夹心酶联免疫吸附试验测定血清 HMWA 水平；采用氧化酶法检测血清 NEFA 水平。

1.4　血清 ANGPTL8 检测　所有用于评估 ANGPTL8 的血清标本均在孕中期(孕 24～28 周)空腹条件下获得。采用酶联免疫吸附试验测定血清 ANGPTL8 水平，试剂盒购自上海西格生物科技有限公司。所有检测均由对孕妇的基线数据不知情的实验室技术人员进行。

1.5　统计学处理　采用 SPSS24.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD-t 检验；不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示，对非正态分布变量进行数学变换以改善对称性。计数资料以例数和百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 秩相关系数法分析血清 ANGPTL8 与孕中期孕妇心脏代谢参数及新生儿参数之间的关系，然后使用 enter 方法进行多元回归分析，以调整孕妇年龄、孕期、吸烟史、BMI、妊娠时间、HOMA-IR、HMWA 等。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　4 组临床资料比较　4 组孕前饮酒史、孕前吸烟史、妊娠年龄、CRP、HbA1c、TG、HDL-C、胎儿性别、出生身高 SDS 比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。孕前肥胖组、孕期肥胖组和孕前＋孕期肥胖组血清 ANGPTL8 水平普遍低于体重正常组($P<0.05$)，且孕前＋孕期肥胖组和孕期肥胖组血清 ANGPTL8 水平亦低于孕前肥胖组($P<0.05$)。见表 1。

表 1　4 组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n(%)或 $M(P_{25},P_{75})$]

指标	体重正常组 (n=130)	孕前肥胖组 (n=74)	孕期肥胖组 (n=51)	孕前＋孕期肥胖组 (n=26)	$F/\chi^2/H$	P
孕妇临床评估						
孕前体重(kg)	58.23±5.59	78.10±11.90[a]	58.71±6.34[b]	73.50±10.47[ac]	108.900	<0.001
孕前 BMI(kg/m^2)	21.89±1.65	29.6±4.50[a]	21.78±1.70[b]	27.50±2.66[abc]	146.800	<0.001
孕期体重增加(kg)	11.79±3.00	9.30±4.00[a]	20.07±4.50[ab]	19.70±3.86[ab]	121.400	<0.001
分娩孕周(周)	39.37±1.31	39.80±1.30	39.74±1.21	40.50±1.39[a]	6.149	0.001
孕前饮酒史	25(19.2)	17(23.0)	13(25.5)	8(30.8)	2.092	0.554
孕前吸烟史	20(15.4)	14(18.9)	7(13.7)	4(15.4)	0.709	0.871
孕中期孕妇临床评估						
妊娠年龄(岁)	30.61±4.71	31.00±4.50[a]	30.04±5.39	30.30±0.43	0.479	0.697
孕妇 BMI(kg/m^2)	24.40±1.82	31.30±4.10[a]	25.89±2.32[ab]	30.90±2.65[ac]	118.900	<0.001
采血孕周(周)	25.58±2.49	26.50±2.30	26.31±2.26	26.10±2.67	2.656	0.049
SBP(mm Hg)	115.47±9.75	120.90±9.70[a]	116.51±9.72	118.20±7.95	5.252	0.002
DBP(mm Hg)	66.70±8.12	72.20±7.70[a]	69.86±8.20	71.50±7.86[a]	8.525	<0.001
孕中期孕妇实验室变量						
CRP(mg/dL)	0.45±0.08	0.70±0.20	0.39±0.17	0.80±0.21	0.099	0.961
FPG(mg/dL)	77.68±6.48	82.40±8.70[a]	79.33±7.79	79.90±6.34	6.515	<0.001
2 h PG(mg/dL)	118.90±28.24	130.60±31.40[a]	115.78±36.35[b]	121.50±31.58	3.011	0.031
HbA1c(%)	4.93±0.33	5.00±0.30	4.97±0.31	5.00±0.38	0.893	0.445
Fins(mIU/L)	3.65(1.13,9.70)	11.70(5.75,18.05)[a]	7.95(4.75,13.13)[ab]	6.40(4.35,1.68)[a]	32.242	<0.001
HOMA-IR	0.70(0.25,1.70)	2.20(1.23,4.48)[a]	1.65(0.93,3.13)[ab]	1.20(0.83,2.38)[a]	34.489	<0.001
C 肽(ng/mL)	1.40(1.30,2.15)	2.25(1.58,3.55)[a]	1.90(1.08,2.35)[b]	1.95(1.48,2.80)[ac]	41.661	<0.001
HMWA(μg/L)	5 506.00(2 961.00,7 338.25)	4 657.00(3 853.75,8 403.75)[a]	4 343.50(3 071.75,8 899.25)[b]	4 864.50(3 485.50,5 907.50)[a]	22.067	<0.001
TG(mg/dL)	164.00(123.00,189.50)	182.50(138.50,226.00)	156.00(107.00,237.25)	159.50(125.50,216.75)	1.373	0.095
HDL-C(mg/dL)	63.00(58.50,77.75)	70.50(60.75,76.75)	66.00(58.75,78.50)	77.00(68.50,86.75)	1.690	0.053
NEFA(mmol/L)	0.85±0.23	1.25±0.42[a]	0.90±0.30[b]	1.45±0.31[ac]	7.994	<0.001
雌二醇(pg/mL)	14 743.11±4 499.63	12 813.70±3 540.50[a]	13 313.78±4 056.75	12 674.0±3 219.70	4.659	0.003
游离睾酮(pg/mL)	0.04±0.01	0.10±0.01[a]	0.04±0.02[b]	0.10±0.01[ac]	227.500	<0.001

续表 1　4 组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n(%)或 $M(P_{25},P_{75})$]

指标	体重正常组(n=130)	孕前肥胖组(n=74)	孕期肥胖组(n=51)	孕前+孕期肥胖组(n=26)	$F/\chi^2/H$	P
血清 ANGPTL8(ng/mL)	546.00(440.00,606.00)	519.50(474.00,692.75)[a]	492.50(442.50,627.50)[ab]	460.00(369.25,615.50)[ab]	23.942	<0.001
新生儿出生时临床评估						
男性	72(55.4)	39(52.7)	29(56.9)	12(46.2)	0.962	0.810
胎盘重量(g)	520.00(480.00,570.00)	610.00(530.00,795.00)[a]	595.00(532.50,715.00)[a]	560.00(500.00,680.00)[a]	22.139	<0.001
出生体重 SDS	−0.15(−0.79,0.29)	0.19(−0.39,0.80)[a]	0.35(−0.43,1.05)[a]	0.21(−0.38,0.79)[a]	17.435	0.001
出生身高 SDS	−0.81(−0.97,−0.41)	−0.15(−0.85,0.17)	0.06(−0.36,0.67)	−0.47(−0.97,0.20)	6.374	0.095
头围 SDS	−1.00(−2.17,−0.41)	−0.60(−1.53,0.40)	−0.59(−1.26,0.60)[a]	−0.69(−1.26,0.14)	12.125	0.008
旁氏指数(g/cm^3)	1.32±0.10	1.40±0.20[a]	1.36±0.12	1.40±0.14[a]	6.182	<0.001

注:与体重正常组比较,[a]$P<0.05$;与孕前肥胖组比较,[b]$P<0.05$;与孕期肥胖组比较,[c]$P<0.05$。

2.2　血清 ANGPTL8 水平与常规心脏代谢危险因素的关系　经 Spearman 秩相关系数分析,在孕前+孕期肥胖组中,血清 ANGPTL8 水平降低与孕妇不利的心脏代谢参数变化有关,血清 ANGPTL8 水平与 SBP、DBP、CRP、HbA1c、Fins、HOMA-IR、C 肽、NEFA、游离睾酮呈负相关,与 HMWA、孕妇 BMI 呈正相关($P<0.05$)。而这些相关性在体重正常组、孕前肥胖组、孕期肥胖组的女性中大多数并不明显。此外,孕前+孕期肥胖组孕妇血清 ANGPTL8 水平与新生儿出生体重 SDS、头围 SDS 亦呈负相关($P<0.05$)。见表 2。

表 2　血清 ANGPTL8 水平与常规心脏代谢危险因素的关系

指标	体重正常组(n=130)		孕前肥胖组(n=74)		孕期肥胖组(n=51)		孕前+孕期肥胖组(n=26)	
	r	P	r	P	r	P	r	P
孕妇评估								
孕前体重	−0.171	0.052	−0.284	0.014	−0.145	0.311	0.071	0.729
孕前 BMI	−0.239	0.006	−0.273	0.019	−0.062	0.666	−0.046	0.823
孕期体重增加	0.027	0.763	−0.229	0.049	−0.051	0.725	0.227	0.266
分娩孕周	0.011	0.898	0.175	0.135	0.055	0.699	0.132	0.520
孕妇 BMI	−0.235	0.007	−0.331	−0.001	0.996	0.886	0.004	0.021
采血孕周	−0.027	0.757	0.012	0.921	0.023	0.873	−0.039	0.851
SBP	−0.099	0.261	−0.261	0.025	−0.435	0.028	−0.449	0.022
DBP	−0.130	0.139	−0.261	0.025	−0.358	0.033	−0.445	0.023
CRP	−0.171	0.052	−0.183	0.372	−0.149	0.298	−0.249	0.032
FPG	−0.089	0.311	−0.229	0.049	−0.170	0.234	−0.110	0.593
2 h PG	−0.091	0.304	−0.028	0.813	−0.244	0.084	−0.136	0.506
HbA1c	−0.003	0.969	−0.064	0.757	0.013	0.926	−0.380	0.001
Fins	−0.046	0.605	−0.327	0.103	−0.257	0.068	−0.256	0.027
HOMA-IR	−0.050	0.574	−0.306	0.129	−0.274	0.052	−0.284	0.014
C 肽	−0.119	0.178	−0.236	0.043	−0.397	0.004	−0.567	0.002
HMWA	0.086	0.331	0.040	0.845	0.139	0.331	0.266	0.022
TG	−0.138	0.117	0.039	0.743	−0.244	0.084	−0.026	0.898
HDL-C	0.031	0.726	0.027	0.817	0.253	0.073	−0.308	0.126
NEFA	−0.089	0.311	−0.244	0.036	0.024	0.864	−0.547	0.003
雌二醇	0.142	0.263	0.179	0.318	0.117	0.594	0.037	0.904
游离睾酮	−0.156	0.091	−0.086	0.522	−0.250	0.087	−0.619	0.018
新生儿评估								
胎儿性别	0.141	0.108	0.150	0.201	−0.035	0.810	0.111	0.590
胎盘重量	0.102	0.292	0.240	0.060	−0.130	0.404	0.180	0.422
出生体重 SDS	−0.064	0.478	−0.132	0.280	−0.281	0.041	−0.385	0.022
出生身高 SDS	0.000	0.999	0.092	0.450	−0.200	0.159	−0.099	0.505
头围 SDS	−0.019	0.836	−0.176	0.073	−0.242	0.085	−0.355	0.039
旁氏指数	−0.090	0.313	−0.011	0.925	−0.008	0.954	−0.165	0.441

2.3　多元线性回归分析　进一步校正妊娠年龄、BMI、孕前体重、吸烟史、饮酒史、采血孕周、分娩孕周和内分泌参数(雌二醇、游离睾酮)等因素后,经多元线性回归分析,孕前+孕期肥胖女性血清 ANGPTL8 水平仍是 SBP、CRP、HbA1c、C 肽、HMWA、HEFA 水平的独立影响因素($P<0.05$)。然而,在调整混杂变量后的多变量分析中,血清 ANGPTL8 水平与新生儿参数没有关系($P>0.05$)。见表 3。

表 3　多元线性回归分析

指标	偏回归系数	t	P
SBP	−0.261	−3.368	0.025
DBP	−0.152	−2.084	0.225
CRP	−0.171	−48.243	0.042
HbA1c	−0.380	−137.172	0.001
Fins	−0.138	−1.864	0.422
HOMA-IR	−0.151	−2.254	0.229
C 肽	−0.352	−54.927	0.003
HMWA	0.302	6.160	0.011
HEFA	−0.307	5.542	0.010
新生儿出生体重	0.072	1.884	0.512
新生儿头围	0.103	1.928	0.436

3　讨　　论

孕妇肥胖与不良妊娠结局密切相关[1]。本研究中,笔者检测了体重正常、孕前肥胖、孕期肥胖和孕前+孕期肥胖女性的血清 ANGPTL8 水平,初步发现与体重正常孕妇比较,肥胖女性的血清 ANGPTL8 水平降低,而且孕前+孕期肥胖女性血清 ANGPTL8 水平亦低于孕前肥胖女性,且与较不利的心脏代谢情况相关(例如 ANGPTL8 水平与 CRP、DBP、SBP、Fins、C 肽、HOMA-IR、HEFA 呈负相关,与 HMWA 呈正相关)。

ANGPTL8 是新发现的一种激素,与 2 型糖尿病的两个重要功能过程:胰岛素抵抗和脂质代谢有关[12]。孕前+孕期肥胖女性血清 ANGPTL8 水平与部分心脏代谢参数间存在相关性。有研究表明,ANGPTL8 与瘦素相互作用,可能在有代谢综合征风险的年轻人的心脏重塑中起到保护作用[12]。此外,2 型糖尿病是由高血糖或胰岛素抵抗引起的,继而导致 β 细胞无法补偿胰岛素需求,而 ANGPTL8 被认为是一种能够促进 β 细胞增殖的激素,在调节葡萄糖代谢方面有重要作用[7,13-15]。也有研究报道,ANGPTL8 可能通过增加 β 细胞增殖以应对严重胰岛素抵抗中的不良代谢状态[7]。

ANGPTL8 除了参与葡萄糖代谢,在脂质代谢中也起重要作用[16]。ANGPTL8 还与肝脏中的 ANGPTL3 和脂肪组织中的 ANGPTL4 形成异质复合物以抑制脂蛋白脂肪酶活性来调节脂质代谢,且 ANGPTL8 基因变异亦与脂质改变有关[6,11]。流行病学调查结果表明,血清 ANGPTL8 水平在心脏代谢紊乱疾病(肥胖、高血压和糖尿病)中的变化,可以预测心脏代谢紊乱疾病的发展[17]。然而,上述研究均未评估妊娠期 ANGPTL8 与心血管危险标志物的潜在相关性。本研究结果表明,孕前+孕期肥胖女性的 ANGPTL8 水平与 CRP、血压、血脂代谢、血糖代谢等部分参数有关,提示 ANGPTL8 水平降低似乎与更不利的心脏代谢风险存在关联。

有研究表明,ANGPTL8 也存在于胎儿循环和脐血中,新生儿 ANGPTL8 水平较低,随着月龄增加 ANGPTL8 水平逐渐升高[18]。在本研究中,笔者发现孕前+孕期肥胖女性血清 ANGPTL8 水平与新生儿出生体重 SDS 和头围 SDS 呈负相关,但校正一些混杂因素后,这些关联消失。原因可能与研究人群偏少有关。

综上所述,妊娠期肥胖女性的血清 ANGPTL8 水平普遍降低,尤其是孕前+孕期肥胖女性血清 ANGPTL8 水平甚至低于孕前肥胖女性,且与不良心脏代谢风险参数变化有关,推测其可能的原因为低 ANGPTL8 水平可能导致胰岛素抵抗和血脂代谢异常。本研究结果为 ANGPTL8 作为孕期不良心脏代谢风险标志物的潜在性提供了新的思路,但尚需要更深入、更大样本的研究以证实该推断的可靠性。此外,本研究还存在一定局限性:(1)仅在妊娠中期评估了孕妇血清 ANGPTL8 水平,并没有收集晚期妊娠孕妇的数据;(2)尽管本研究结果得出 ANGPTL8 与葡萄糖和脂质代谢参数之间的相关性,但无法得出关于妊娠过程中潜在动态变化的结论;(3)ANGPTL8 在妊娠肥胖和心脏代谢相关疾病中的作用机制尚未明确。因此需要进一步的研究来确定 ANGPTL8 与孕妇不良心脏代谢发展相关的病理生理学作用。

参考文献

[1]　李精华,杨柳,陈庆,等.孕前体质指数及妊娠期体重增加对妊娠并发症和妊娠结局影响的前瞻性队列研究[J].中华妇产科杂志,2019,54(3):184-188.

[2]　刘尧吉,秦洁.新型脂肪因子在代谢性疾病中作用的研究进展[J].山东医药,2020,60(14):89-92.

[3]　司凡,陈妍,孙萌,等.妊娠糖尿病患者血清 Betatrophin、Omentin-1 水平与糖脂代谢及胰岛素抵抗的相关性[J].中国现代医学杂志,2021,31(15):26-30.

[4]　GUO C,WANG C X,DENG X,et al. ANGPTL8 in metabolic homeostasis: more friend than foe[J]. Open Biol,2021,11(9):210106.

[5]　秦练,马翔,王忠,等.细胞代谢因子 Betatrophin 脂质调控研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2021,29(12):1085-1088.

[6]　GUO C,ZHAO Z C,DENG X,et al. Regulation of angiopoietin-like protein 8 expression under different nutrition-

al and metabolic status[J]. Endocr J,2019,66(12):1039-1046.

[7] XU F F,CHEN Y Q,WANG N,et al. Bacteria-derived recombinant human ANGPTL8/betatrophin significantly increases the level of triglyceride[J]. Protein J,2019,38(4):472-478.

[8] 卢冰,王苏,洪霞飞,等. 血清 Betatrophin 水平与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志,2018,26(1):46-49.

[9] 梅青青,孙忻. Betatrophin 与 PCOS 相关性的研究进展[J]. 生殖医学杂志,2022,31(5):707-710.

[10] NAVAEIAN M,ASADIAN S,AHMADPOUR-YAZDI H,et al. ANGPTL8 roles in proliferation,metabolic diseases,hypothyroidism,polycystic ovary syndrome,and signaling pathways[J]. Mol Biol Rep,2021,48(4):3719-3731.

[11] PERDOMO C M,GÓMEZ-AMBROSI J,BECERRIL S,et al. Role of ANGPTL8 in NAFLD improvement after bariatric surgery in experimental and human obesity[J]. Int J Mol Sci,2021,22(23):12945-12958.

[12] WANG D M,FENG D,WANG Y H,et al. Angiopoietin-like protein 8/leptin crosstalk influences cardiac mass in youths with cardiometabolic risk:the BCAMS study[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2022,12:788549.

[13] SU X,ZHANG G M,CHENG Y,et al. New insights into ANGPTL8 in modulating the development of cardio-metabolic disorder diseases[J]. Mol Biol Rep,2021,48(4):3761-3771.

[14] HUANG Y,CHEN X,CHEN X H,et al. Angiopoietin-like protein 8 in early pregnancy improves the prediction of gestational diabetes[J]. Diabetologia,2018,61(3):574-580.

[15] HASSAN A B,SALIH S F,HASSAN I I,et al. Circulating betatrophin in relation to metabolic,inflammatory parameters,and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr,2019,13(1):458-463.

[16] BINI S,D'ERASMO L,DI COSTANZO A,et al. The interplay between angiopoietin-like proteins and adipose tissue:another piece of the relationship between adiposopathy and cardiometabolic diseases[J]. Int J Mol Sci,2021,22(2):742-757.

[17] XIE X M,GAO H J,WU S M,et al. Increased cord blood betatrophin levels in the offspring of mothers with gestational diabetes[J]. PLoS One,2016,11(5):e0155646.

[18] MARTINEZ-PEREZ B,EJARQUE M,GUTIERREZ C,et al. Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) in pregnancy:a brown adipose tissue-derived endocrine factor with a potential role in fetal growth[J]. Transl Res,2016,178:1-12.

(收稿日期:2022-09-19　修回日期:2023-01-26)

(上接第 1367 页)

[7] 蔡柏蔷,何权瀛,高占成,等. 成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 版)[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版),2012,5(5):20-30.

[8] 葛均波,徐永建. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:42.

[9] 王月平,尹飞飞,赵国厚,等. 血清 CRP、IL-6、PCT 在支气管扩张症合并肺部感染中的表达水平及意义[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(9):1350-1354.

[10] 高永华,崔娟娟,刘绍霞,等. 支气管扩张症严重程度的评价[J]. 中华结核和呼吸杂志,2017,40(1):58-61.

[11] LU D,CHAI W,GAO X,et al. Interventional treatment of bronchiectasis macrosomia based on multirow CT tomography monitoring[J]. J Healthc Eng,2021,2021:9116765.

[12] DE CAMARGO A A,DE CASTRO R A S,VIEIRA R P,et al. Systemic inflammation and oxidative stress in adults with bronchiectasis:association with clinical and functional features[J]. Clinics (Sao Paulo),2021,76:e2474.

[13] MORRIS D R,QU Y,AGRAWAL A,et al. HIF-1α modulates core metabolism and virus replication in primary airway epithelial cells infected with respiratory syncytial virus[J]. Viruses,2020,12(10):1088.

[14] 王慧星,史可梅. 低氧诱导因子-1α 在相关慢性疾病发病中作用的研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制,2019,27(9):708-711.

[15] 郭韦倩,左秀萍,张美,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 HIF-1α 水平的变化及临床意义[J]. 西部医学,2021,33(11):1622-1627.

[16] 韩朋,朱召芹,张万菊,等. H1N1 病毒感染小鼠模型中 HIF-1α 对炎症因子表达影响的作用研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2018,38(7):494-499.

[17] 杨腾蛟,李虎进,王盼,等. 缺氧诱导骨肉瘤 U2OS 细胞分泌 IL-11 的机制研究[J]. 局解手术学杂志,2019,28(9):691-694.

[18] TRABER K E,DIMBO E L,SYMER E M,et al. Roles of interleukin-11 during acute bacterial pneumonia[J]. PLoS One,2019,14(8):e0221029.

[19] MARONI P,BENDINELLI P,FERRARETTO A,et al. Interleukin 11 (IL-11):role(s) in breast cancer bone metastases[J]. Biomedicines,2021,9(6):659.

[20] 李新,努尔阿米娜·铁力瓦尔迪,穆清爽. MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1α 在慢性阻塞性肺疾病上皮细胞中的表达及相关性[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(7):821-825.

(收稿日期:2022-09-12　修回日期:2023-01-30)