

GLP-1R基因多态性与妊娠糖尿病相关性研究进展

李珊珊, 赵遵杭, 于清梅*

山东医学高等专科学校基础医学部, 山东 临沂

收稿日期: 2025年3月18日; 录用日期: 2025年4月11日; 发布日期: 2025年4月21日

摘要

近年来, 胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1R)基因多态性与妊娠糖尿病(GDM)的关联性逐渐成为研究热点。本综述系统梳理了GLP-1R基因多态性(如rs6923761、rs10305420等位点)对GDM发病风险、胰岛素抵抗及糖代谢紊乱的潜在影响, 分析了GLP-1R基因多态性与GDM的遗传关联研究, 结合表观遗传学及多组学分析, 探索基于GLP-1R靶点的个体化干预潜力。此项研究领域进展为GDM的早期预测和精准治疗提供了新视角。

关键词

GLP-1R基因多态性, 妊娠糖尿病, 精准医学

Research Progress on the Correlation between GLP-1R Gene Polymorphisms and Gestational Diabetes Mellitus

Shanshan Li, Zunhang Zhao, Qingmei Yu*

Department of Basic Medicine, Shandong Medical College, Linyi Shandong

Received: Mar. 18th, 2025; accepted: Apr. 11th, 2025; published: Apr. 21st, 2025

Abstract

In recent years, the correlation between glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus (GDM) has increasingly become a research focus. This

*通讯作者。

文章引用: 李珊珊, 赵遵杭, 于清梅. GLP-1R 基因多态性与妊娠糖尿病相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2313-2318. DOI: 10.12677/acm.2025.1541183

review systematically examines the potential effects of GLP-1R gene polymorphisms (e.g., rs6923761, rs10305420 loci) on GDM risk, insulin resistance, and glucose metabolism disorders. It explores genetic association studies between GLP-1R polymorphisms and GDM, integrates epigenetic and multi-omics analyses, and investigates the potential for individualized interventions targeting GLP-1R. Advances in this field provide novel insights for the early prediction and precision treatment of GDM.

Keywords

GLP-1R Gene Polymorphism, Gestational Diabetes Mellitus, Precision Medicine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妊娠糖尿病(GDM)是妊娠期最常见的代谢性疾病之一,其全球发病率呈显著上升趋势。据流行病学研究,GDM在妊娠妇女中的发生率约为5%~20%,受种族、地域和诊断标准差异的影响[1]。GDM不仅与母体妊娠期高血压、剖宫产风险增加相关,还会导致胎儿巨大儿、新生儿低血糖及远期代谢综合征等并发症。此外,GDM孕妇及其子代未来罹患2型糖尿病和心血管疾病的风险显著升高,对母婴健康的长期危害已成为公共卫生领域的重要议题。

1.1. GLP-1R的生理功能与代谢调控作用

胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1R)是肠促胰岛素信号通路的核心分子,广泛分布于胰岛 β 细胞、胃肠道及中枢神经系统。GLP-1R激活后可通过环磷酸腺苷(cAMP)依赖性途径增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS),同时抑制胰高血糖素释放,从而维持血糖稳态[2]。此外,GLP-1R对胰岛 β 细胞的增殖和抗凋亡作用在保护胰岛功能中至关重要。研究表明,GLP-1R信号通路的异常可能通过影响能量代谢平衡和胰岛素敏感性,参与肥胖、2型糖尿病及GDM的病理过程。

1.2. 研究背景与意义

GDM的发病机制涉及胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍的交互作用,而遗传易感性在其中扮演重要角色。近年来,GLP-1R基因多态性因其对胰岛素分泌和血糖调控的潜在影响受到关注。例如,GLP-1R标签单核苷酸多态性(SNP) rs6458093的AG/GG基因型与GDM风险升高相关,且在年轻(<35岁)或超重(BMI $\geq$ 24)孕妇中关联性更强[3]。这一发现提示,GLP-1R遗传变异可能通过干扰 β 细胞功能(如胰岛素生成指数IGI和处置指数DI)参与GDM的个体化发病。进一步阐明GLP-1R多态性在GDM中的作用,不仅有助于揭示疾病遗传基础,也为精准预防和靶向治疗提供理论依据。

2. GLP-1R基因多态性与GDM的遗传关联研究

2.1. 关键SNP位点的发现与验证

rs6458093 (AG/GG基因型)与GDM风险的关联性: rs6458093 (AG/GG基因型)作为GLP-1R基因的遗传变异位点,在显性遗传模型下,携带AG/GG基因型的孕妇GDM风险较AA基因型显著升高约1.54倍,且该关联在年轻孕妇(<35岁,调整后 $p = 0.029$)和BMI $\geq$ 24的超重/肥胖人群($p = 0.041$)中更为突出。进一步分析显示,该基因型可能导致 β 细胞功能受损(表现为IGI60和DI指数降低)及餐后血糖调节异常

(OGTT 1 小时血糖升高), 提示其通过干扰胰岛素分泌和葡萄糖稳态参与 GDM 发病, 携带 AG/GG 基因型的孕妇在口服葡萄糖耐量试验(OGTT)中胰岛素分泌指数(IGI)和处置指数(DI)降低, 提示胰岛素分泌代偿能力受损[4]。

2.2. 人群异质性与研究争议

种族/地区差异的潜在影响: 目前关于 GLP-1R 多态性与 GDM 关联的研究多基于单一人群(如亚洲人群), 缺乏跨种族验证。例如, rs6458093 的关联性仅在特定亚组中达到统计学名义显著性, 且未在多中心或不同种族队列中重复验证。这种异质性可能与遗传背景、环境因素(如饮食习惯)或基因-环境交互作用相关。

统计学效力与结果争议: 现有研究样本量较小, 导致统计学效力不足。例如, rs6458093 的关联性仅达到“名义显著性”(* $p \approx 0.05$), 存在假阳性风险。此外, 部分研究未校正多重检验, 可能夸大阳性结果。未来需通过大规模多中心研究结合功能实验(如 GLP-1R 信号通路分析)进一步验证其临床意义。

3. 多态性对 GDM 临床表型的影响

3.1. 胰岛素分泌功能受损

GLP-1 受体(GLP-1R)基因多态性可通过影响 β 细胞功能参与妊娠期糖尿病(GDM)的病理机制。研究发现, GLP-1R 标签 SNP rs6458093 的突变基因型(AG + GG)与胰岛素分泌功能受损显著相关。具体表现为携带该基因型的孕妇在口服葡萄糖耐量试验(OGTT)中, 60 分钟胰岛素生成指数(IGI)及处置指数(DI)均显著降低, 提示 β 细胞对葡萄糖刺激的早期分泌反应及胰岛素敏感性受损。这种关联在年龄小于 35 岁或 BMI ≥ 24 的孕妇中更为显著, 可能与代谢代偿能力下降及胰岛素抵抗加重有关。此外, GLP-1R 信号通路的遗传变异可能通过干扰胰岛素分泌的生理调控, 加剧 β 细胞功能障碍, 从而增加 GDM 发病风险[5]。

3.2. 血糖动态平衡失调

GLP-1R 多态性还可能通过影响血糖调节的分子机制, 导致 OGTT 试验中血糖应答异常。GLP-1 作为肠促胰岛素激素, 通过结合 GLP-1R 促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌并抑制胰高血糖素释放。然而, 遗传变异可能削弱这一调控作用, 导致餐后血糖波动加剧。研究提示, GLP-1R 信号通路异常可能通过下丘脑能量稳态调节失调或外周组织(如肝脏、肌肉)的胰岛素敏感性下降, 进一步破坏血糖动态平衡。例如, GLP-1 水平的慢性升高可能引发受体脱敏或下游信号转导效率降低, 最终表现为 OGTT 中血糖峰值延迟或持续升高, 成为 GDM 的核心临床特征。这种机制可能部分解释携带特定 GLP-1R 基因型的孕妇更易出现糖耐量异常及进展为 GDM 的临床表型。

4. 基因-环境交互作用

4.1. 营养因素的潜在调节作用

婴儿期的喂养方式可能通过调控胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)的分泌水平, 影响远期代谢风险。研究显示, 低出生体重(SGA)婴儿若在出生后接受配方奶喂养, 其 4 月龄时的循环 GLP-1 水平显著高于母乳喂养的 SGA 婴儿或正常出生体重(AGA)婴儿。这一现象可能与配方奶中宏量营养素(如蛋白质和脂肪)的组成差异有关, 可能通过表观遗传或营养代谢途径增强 GLP-1 的分泌能力。值得注意的是, SGA 婴儿在 12 月龄时仍表现出更高的 GLP-1 和胰岛素样生长因子 I (IGF-I)水平, 同时伴随体重 Z 评分的显著增加。这表明, 早期配方奶喂养可能通过长期上调 GLP-1 分泌, 促进追赶性生长, 但也可能增加肥胖和糖代谢异常的远期风险。

4.2. 代谢压力因素的协同效应

肥胖和胰岛素抵抗等代谢压力因素可能与 GLP-1 受体(GLP-1R)基因多态性协同作用,加剧妊娠期糖尿病(GDM)的发病风险。临床研究发现, GLP-1R 标签单核苷酸多态性 rs6458093 的突变基因型(AG + GG)可显著增加 GDM 风险,尤其在年龄 < 35 岁且体重指数(BMI) ≥ 24 kg/m² 的孕妇中更为显著。肥胖个体的脂肪组织炎症和胰岛素抵抗可能通过以下机制与 GLP-1R 功能异常产生协同效应: (1) 肥胖相关的慢性炎症状态可能抑制 GLP-1R 信号通路的敏感性; (2) 胰岛素抵抗增加 β 细胞代偿压力,而 GLP-1R 基因变异可能进一步削弱 GLP-1 介导的葡萄糖依赖性胰岛素分泌功能,导致 β 细胞功能失代偿。此外,动物实验提示,高 GLP-1 血症可能通过长期过度刺激下丘脑 GLP-1R 信号,引起能量代谢调控中枢的适应性改变,从而形成肥胖和糖代谢异常的恶性循环。这些证据共同支持代谢压力与遗传易感性在 GDM 发病中的交互作用假说[6]。

5. 潜在分子机制探讨

5.1. 受体信号传导通路改变

GLP-1R 基因多态性可能通过影响其下游信号通路(如 cAMP/PKA)参与妊娠期糖尿病(GDM)的发病机制。研究显示, GLP-1R 的遗传变异(如标签 SNP rs6458093 的突变基因型 AG + GG)与 GDM 风险升高相关,尤其在年轻(<35 岁)或超重(BMI ≥ 24)的孕妇中更为显著。这种多态性可能导致受体功能异常,例如 cAMP 信号通路的激活减弱,进而影响胰岛 β 细胞的胰岛素分泌功能。具体而言, GLP-1R 激活后通过 cAMP/PKA 途径促进胰岛素合成与释放,若受体信号传导效率降低,则可能破坏糖代谢稳态,导致妊娠期血糖调控失衡。此外,长期 GLP-1 水平升高可能通过负反馈机制损害下丘脑或外周 GLP-1R 信号传导,进一步加重代谢紊乱。

5.2. 表观遗传调控的可能性

表观遗传机制(如 DNA 甲基化、miRNA 调控)可能参与 GLP-1R 表达及功能的调节,但其在 GDM 中的具体作用仍需深入探索。动物模型和临床研究提示,出生后营养状态(如配方奶喂养)可能通过表观遗传途径影响 GLP-1 分泌,例如小样儿(SGA)在婴儿期表现出更高的循环 GLP-1 水平,且这一现象与 GLP-1R 基因型无关,暗示表观遗传修饰可能在其中发挥作用。此外, DNA 甲基化可能调控 GLP-1R 基因的转录活性,而 miRNA(如 miR-204 等)可能通过靶向结合 GLP-1R mRNA 抑制其表达,进而影响胰岛 β 细胞功能。然而,目前关于 GDM 患者中 GLP-1R 表观遗传调控的直接证据仍有限,需进一步结合多组学研究(如甲基化测序、miRNA-mRNA 互作分析)阐明其机制。

6. 当前研究的局限性

6.1. 样本量与人群代表性不足

现有研究普遍存在样本量不足的问题。例如,关于 GLP-1R 基因多态性与妊娠糖尿病(GDM)关联的研究中,纳入的受试者数量有限,且多集中于特定年龄、体重指数(BMI ≥ 24)或年轻人群(如<35 岁),导致结论的普适性受限[7]。此外,针对小于胎龄儿(SGA)与 GLP-1 水平关联的研究,样本多局限于特定营养干预(如配方奶喂养)或早产儿群体,缺乏对不同种族、地域及社会经济背景人群的覆盖。这种选择性偏倚可能掩盖基因-环境交互作用的复杂性,影响对 GLP-1R 信号通路在代谢疾病中作用的全面理解。

6.2. 功能研究的缺乏

目前关于 GLP-1R 基因多态性的研究多集中于流行病学关联分析,而对其功能机制的探索严重不足。

例如, rs6458093 等标签单核苷酸多态性(SNP)虽被发现与 GDM 风险相关, 但其对 GLP-1R 蛋白结构(如配体结合域或跨膜区构象)的直接影响尚未通过结构生物学或体外实验验证。此外, 多态性如何调控下游 cAMP/PKA 信号通路活性、 β 细胞胰岛素分泌能力或中枢能量代谢调节功能, 仍需通过细胞模型或动物实验进一步阐明。现有研究多依赖间接指标(如胰岛素生成指数 IGI)评估 β 细胞功能, 缺乏对 GLP-1R 信号动态变化的直接观测。

6.3. 混杂因素控制与长期追踪不足

部分研究未能充分控制混杂因素(如母体基线代谢状态、胎儿宫内环境差异), 可能干扰 GLP-1R 多态性与代谢表型关联的分析。例如, SGA 婴儿的 GLP-1 水平升高可能与追赶性生长相关, 但研究未明确区分遗传因素与营养干预的独立贡献。此外, 现有证据多基于横断面研究或短期随访(如婴儿期至 12 个月), 缺乏对 GLP-1R 多态性在成年期肥胖或糖尿病发病中远期效应的纵向追踪。

6.4. 方法学异质性

不同研究在 GLP-1 水平检测方法(如空腹或餐后采样)、基因分型技术及统计模型(如多因素校正范围)上存在显著差异, 导致结果难以直接比较或整合。例如, 关于 GLP-1R 多态性对胰岛素敏感性的影响, 部分研究采用口服葡萄糖耐量试验(OGTT)衍生的处置指数(DI), 而另一些研究则依赖稳态模型评估(HOMA), 这种异质性可能加剧结论的不一致性。

7. 未来研究方向

7.1. 多组学技术的整合应用

当前研究提示, GDM 的发生涉及遗传变异、表观调控与代谢紊乱的复杂互作。未来需整合基因组学(如 GLP-1R 多态性分析)、表观组学(如 DNA 甲基化对 GLP-1 分泌的调控)及代谢组学(如 OGTT 衍生的胰岛素分泌模式), 系统解析环境与遗传因素对 GDM 的协同作用机制。例如, 以 GLP-1R (rs6458093)、MTNR1B (rs10830963)等 GDM 相关 SNP 为锚点, 构建加权遗传风险评分(GRS), 整合基因型-表型关联, 量化孕前 BMI、孕期增重、营养模式(如维生素 B 族代谢谱)、空气污染等可干预因素, 结合动态监测(如连续血糖仪数据)建立暴露轨迹, 基于孕早期多模态数据(如 $GRS \geq 1.2$ 、孕 8 周支链氨基酸/甘氨酸比值 >2.5)划分风险等级, 针对表观可塑性设计干预策略。

7.2. 精准预防与治疗策略

针对携带 GLP-1R 高危基因型(如 rs6458093 AG/GG)的年轻、超重孕妇, 需开发基于遗传风险的早期筛查模型, 并结合动态血糖监测实现风险分层。此外, GLP-1 类似物或受体激动剂的干预效果可能因基因型而异, 需通过随机对照试验验证其对特定亚组(如胰岛素分泌缺陷型 GDM 患者)的疗效, 并探索表观遗传标志物(如脐血甲基化水平)对治疗响应的预测价值。

8. 结论

GLP-1R 基因多态性(如 rs6458093)可能通过干扰 β 细胞胰岛素分泌及糖代谢稳态, 增加特定人群(如年轻、超重女性)的 GDM 易感性。然而, 其效应受到出生后营养模式、表观遗传修饰(如配方喂养诱导的 GLP-1 高分泌)及发育关键期代谢编程的显著调控。未来需构建“基因-环境-表观”多维模型, 以阐明 GLP-1R 信号在 GDM 中的动态调控网络, 并为高危人群的精准干预(如靶向 GLP-1R 的个性化营养或药物策略)提供理论依据。

基金项目

2023 年临沂市重点研发计划(医学类)项目 GLP-1R 基因多态性与妊娠糖尿病相关性的 Meta 分析, 项目编号 2023YX0034。

参考文献

- [1] 邵婕, 杨美芳, 张秀. 妊娠期糖尿病患者血清 GLP-1 及胎盘组织中 IGF-1R 与新生儿结局的关系[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(9): 1042-1046.
- [2] 封伟, 危丽华, 李冬霞, 等. 妊娠 13~17 周血清 GLP-1、Nesfatin-1、PAPP-A 与妊娠糖尿病的相关性[J]. 中国性科学, 2022, 31(1): 109-112.
- [3] 孙震, 聂小磊. GLP-1R 基因 rs3765467 与 rs10305420 位点多态性及血脂指标与妊娠糖尿病相关性的前瞻性探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(4): 484-488.
- [4] 史琳涛, 李丽君, 程玉霞, 等. 正常体重女性胰岛素早时相分泌受损与妊娠期糖尿病发病关系研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(6): 416-420.
- [5] 蔡素霞, 付泽霞, 宁飞燕. 妊娠期糖尿病患者产后高血糖转归的影响因素及风险预测模型构建[J]. 医药论坛杂志, 2025, 46(4): 365-371.
- [6] 高金艳, 翁筱丹, 程佳梨. miR-152 和 miR-22-3p 在妊娠期糖尿病患者外周血中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2025, 40(2): 329-333.
- [7] 张静, 刘嘉. 妊娠期糖尿病代谢记忆的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2025, 41(3): 748-752.