

• 论 著 •

炎症因子对妊娠期糖尿病妊娠结局的预测作用

刘明其, 陈 燕, 孙文琴[△]

同济大学附属第一妇婴保健院检验科, 上海 200000

摘 要:目的 探讨炎症因子与妊娠期糖尿病的相关性, 并评价其对不良妊娠结局的预测作用。方法 选择 2018 年 9 月至 2020 年 1 月于该院产科住院的妊娠期糖尿病患者 318 例, 根据妊娠结局分两组: 对照组 256 例、不良结局组 62 例。收集临床资料, 采用酶联免疫吸附试验法检测血清炎症因子水平。分析炎症因子对妊娠期糖尿病妊娠结局的预测作用。结果 不良结局组脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4)、骨保护素 (OPG)、白细胞介素 6 (IL-6) 水平高于对照组, 而不良结局组脂联素 (ADPN) 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。相关分析结果显示, 炎症因子与孕后体质量指数 (BMI) 及糖化清蛋白存在相关性 ($P < 0.05$); 受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 显示 FABP4、ADPN、IL-6、OPG 预测不良妊娠结局的最佳诊断界值分别为 5.88、0.037 63、0.031 95、348.15 pg/L; 多因素 Logistic 回归分析显示, FABP4 > 5.88 pg/L、IL-6 $> 0.031 95$ pg/L、OPG > 348.15 pg/L、ADPN $< 0.037 63$ pg/L 均为不良妊娠结局的独立危险因素。结论 FABP4、ADPN、IL-6、OPG 对妊娠期糖尿病患者妊娠结局具有预测作用。

关键词: 妊娠期糖尿病; 炎症因子; 妊娠结局; 预测

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.020

中图法分类号: R714.2

文章编号: 1673-4130(2021)08-0979-04

文献标志码: A

The predictive effect of inflammatory adipocytokines on pregnancy outcome for gestational diabetes mellitus

LIU Mingqi, CHEN Yan, SUN Wenqin[△]

Department of Clinical Laboratory, Shanghai First Maternity and Infant Hospital,
Tongji University, Shanghai 200000, China

Abstract: **Objective** To explore the association between inflammatory adipocytokines and gestational diabetes mellitus and assess predictive value on pregnancy outcome. **Methods** A total of 256 cases were consecutively enrolled from September 2018 to January 2020 in the division of obstetrics in our hospital. According to the pregnancy outcomes, there were 62 patients with adverse pregnancy outcome (adverse pregnancy outcome group) and there were 256 patents with normal outcomes (control group). The concentrations of serum inflammatory adipocytokines were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Levels of fatty acid binding protein 4 (FABP4), osteoprotegerin (OPG) and interleukin-6 (IL-6) of adverse pregnancy outcome group were significantly higher than that of control group ($P < 0.05$), while the serum level of adiponectin (ADPN) was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). Inflammatory adipocytokines were significantly correlated with the postpartum body mass index (BMI) and glycated albumin ($P < 0.05$). In addition, receiver operating characteristic curve (ROC curve) showed that the cut-off points of FABP4, ADPN, IL-6 and OPG in predicting adverse pregnancy outcome were 5.88, 0.037 63, 0.031 95, 348.15 pg/L. Multiple Logistic regression analysis showed that FABP4 > 5.88 pg/L, IL-6 $> 0.031 95$ pg/L, OPG > 348.15 pg/L, ADPN $< 0.037 63$ pg/L were independent risk factors of adverse pregnancy outcome. **Conclusion** FABP4, ADPN, IL-6, OPG and ADPN may be enlightening predictive markers for adverse pregnancy outcome.

Key words: gestational diabetes mellitus; inflammatory adipocytokines; pregnancy outcome; prediction

妊娠期糖尿病 (GDM) 是指孕妇在妊娠期间出现 糖耐量异常、血糖水平的升高, 随着饮食生活习惯的

作者简介: 刘明其, 男, 技师, 主要从事临床检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: sunwenqin@51mch.com。

本文引用格式: 刘明其, 陈燕, 孙文琴. 炎症因子对妊娠期糖尿病妊娠结局的预测作用[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(8): 979-982.

改变、年龄偏高等因素的影响,GDM 的发病率逐渐增加^[1]。且 GDM 患者先兆子痫、羊水过多或过少、剖宫产、产后出血及胎儿死亡、巨大儿、肩难产等发生率显著增加。GDM 的发病机制尚未完全清晰,普遍认为患者存在 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗^[2]。既往研究表明,炎症因子通过多种途径参与 GDM 的发生发展,但其对妊娠结局影响的研究较少^[3]。因此本研究通过探讨脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4)、骨保护素(OPG)、白细胞介素 6 (IL-6) 及脂联素 (ADPN) 对 GDM 妊娠结局的预测作用,对识别高危 GDM 患者给予个体化治疗和改善预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 9 月至 2020 年 1 月于同济大学附属第一妇婴保健院(以下简称“本院”)产科住院的 GDM 患者 318 例为研究对象,依据妊娠结局分为两组,即对照组(256 例)和不良结局组(62 例)。GDM 诊断标准:于妊娠 24~28 周行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT),空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L 或服糖后 1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L 或服糖后 2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L,满足其中任何一点即可诊断为 GDM^[4]。不良结局组:孕妇出现早产、胎膜早破、羊水过多或过少、产后感染、产后出血、胎儿窘迫、巨大儿、新生儿窒息或死亡等情况。对照组:正常分娩的孕妇。排除标准:(1)既往有不良妊娠结局;(2)合并肿瘤或其他脏器严重疾病;(3)既往存在糖尿病或有糖尿病家族史;(4)先兆子痫或合并高血压;(5)存在免疫系统疾病。本研究已获得入选患者及家属的知情同意,同时本研究经过本院医学伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 血标本采集 患者分娩前于入院后空腹采集静脉血,除血常规、生化全项、血糖、血脂等临床指标

检测外,将 5 mL 静脉血置于非抗凝管 3 500 r/min 离心 15 min,将上清液分装,于-80 ℃保存。

1.2.2 炎症因子测定 取患者血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定 FABP4、OPG、IL-6 和 ADPN,方法为双抗体夹心法。试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.2.3 临床资料收集 收集年龄、孕产史、身高、体质量、血压等临床资料,以及是否伴有高血压、冠心病等合并症,并建立 Excel 数据库。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件处理数据。使用 Kolmogorov-Smirnov 方法评价变量的分布特征,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用秩和检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。正态分布计量资料的相关性采用 Pearson 相关分析,偏态分布计量资料的相关性采用 Spearman 秩相关分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价相关指标的诊断效能、确定最佳诊断界值。采用多因素 Logistic 回归对危险因素进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组间的临床资料的比较 不良结局组孕后体质量指数(BMI)及糖化清蛋白显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时,不良结局组的 FABP4、IL-6、OPG 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。而不良结局组的 ADPN 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。不良妊娠结局组早产、胎膜早破、羊水过多、羊水过少、产后出血、巨大儿、胎儿窘迫发生率分别为 35.5%、16.1%、22.6%、6.5%、4.8%、8.1%、6.4%。见表 1。

表 1 两组患者的临床资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	孕后 BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	产次 ≥ 1 次 [<i>n</i> (%)]	流产次数 ≥ 1 次 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	收缩压 [mm Hg, $M(P_{25}, P_{75})$]
对照组	256	29.6 $\pm$ 3.7	24.48 $\pm$ 2.17	51(20.0)	94(36.7)	12(4.7)	120.0(109.0,125.0)
不良结局组	62	28.0 $\pm$ 5.1	25.92 $\pm$ 3.00	11(17.7)	22(35.4)	3(4.8)	118.0(110.0,126.0)
χ^2/t		-0.890	3.210	0.233	0.011	0.004	-0.904
<i>P</i>		0.359	0.038	0.629	0.923	0.997	0.925

组别	<i>n</i>	舒张压[mm Hg, $M(P_{25}, P_{75})$]	白细胞 $\times 10^{12}/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	三酰甘油[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	低密度脂蛋白胆固醇 [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	血糖[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	糖化清蛋白 [%, $M(P_{25}, P_{75})$]
对照组	256	81.0(75.0,90.0)	6.98(5.89,8.95)	1.37(1.27,2.13)	2.38(1.55,3.18)	7.69(6.46,8.38)	10.2(6.2,11.4)
不良结局组	62	80.0(73.8,90.0)	6.30(5.95,9.24)	1.28(1.14,2.16)	2.25(1.82,2.91)	7.81(6.46,9.62)	12.8(6.0,13.8)
χ^2/t		-0.506	-0.882	-0.752	-0.342	-1.303	-4.216
<i>P</i>		0.613	0.375	0.448	0.736	0.193	<0.001

续表 1 两组患者的临床资料的比较

组别	<i>n</i>	FABP4(pg/L, $\bar{x}\pm s$)	IL-6(pg/L, $\bar{x}\pm s$)	OPG(pg/L, $\bar{x}\pm s$)	ADPN(pg/L, $\bar{x}\pm s$)
对照组	256	4.39±1.15	0.028 55±0.004 87	342.63±24.91	0.038 50±0.005 30
不良结局组	62	6.44±1.36	0.033 07±0.003 91	360.62±19.64	0.033 82±0.003 01
χ^2/t		-12.111	-6.798	-5.299	6.694
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 孕后 BMI、糖化清蛋白与炎症因子的相关性分析 孕后 BMI 与炎症因子 FABP4、IL-6、OPG、GAL-3 水平呈正相关($r=0.262, 0.232, 0.173, P<0.05$)。孕后 BMI 与血清 ADPN 水平呈负相关($r=-0.211, P<0.05$)。糖化清蛋白与 OPG 水平呈正相关($r=0.285, P<0.05$)。糖化清蛋白与血清 ADPN 水平呈负相关($r=-0.213, P<0.05$)。

2.3 血清炎症因子对不良妊娠结局的预测价值 4 个炎症因子中, FABP4 的 ROC 曲线下面积最大为 0.872, 其次为 ADPN、IL-6、OPG, 最佳诊断界值分别为 5.88、0.037 63、0.031 95、348.15 pg/L; 其预测不良妊娠结局的灵敏度和特异度见表 2。

表 2 血清炎症因子预测不良妊娠结局的 ROC 曲线分析						
因素	曲线下面积	<i>P</i>	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最佳诊断界值
FABP4	0.872	<0.001	0.816~0.928	72.6	90.6	5.88 pg/L
IL-6	0.769	<0.001	0.709~0.828	67.7	77.3	0.031 95 pg/L
OPG	0.715	<0.001	0.650~0.780	79.0	60.2	348.15 pg/L
ADPN	0.774	<0.001	0.811~0.911	58.2	93.5	0.037 63 pg/L

2.4 多因素 Logistic 回归分析 FABP4>5.88 pg/L、IL-6>0.031 95 pg/L、OPG>348.15 pg/L、ADPN<0.037 63 pg/L 均为 GDM 患者发生不良妊娠结局的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响不良妊娠结局相关因素的 Logistic 回归分析						
变量	回归系数	标准误	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
FABP4	0.077	0.010	62.941	<0.001	1.080	1.059~1.100
IL-6	1.371	0.625	4.809	0.028	3.940	1.157~13.419
OPG	1.311	0.487	7.252	0.007	3.710	1.429~9.634
ADPN	1.239	0.278	19.922	<0.001	3.451	2.003~5.945

3 讨 论

GDM 属高危妊娠, 其不良妊娠结局的发生率显著高于无 GDM 患者, 严重影响母亲及胎儿的健康^[5]。该病发病机制的研究一直是热点, 最近发现炎症因子通过介导体内胰岛素抵抗及脂质代谢在 GDM 的发病过程中起重要作用^[6]。然而有关炎症因子对于 GDM

不良妊娠结局的预测作用研究较少。本研究通过比较 GDM 发生不良妊娠结局与未发生不良妊娠结局患者 FABP4、IL-6、OPG 及 ADPN 炎症因子水平, 发现其对不良妊娠结局具有预测作用。

已有研究发现, GDM 患者在妊娠期间妊娠高血压、先兆子痫的发病风险增加, 此外羊水过多可能增加早产的风险^[7]。对于胎儿易引起过度生长导致剖宫产、肩难产和新生儿低血糖症。此外胎儿高胆红素血症、低钙血症及呼吸窘迫综合征的发生风险也显著升高^[8]。炎症因子通过直接调节胰岛素分泌和胰岛素敏感性及间接调节脂肪的形成、免疫细胞趋化作用及葡萄糖代谢促进妊娠期葡萄糖在体内的稳态^[9]。妊娠中胰岛素抵抗是由于胎盘-胎盘单位释放的激素和母体脂肪增加导致的。此外还与脂肪的过度分解、游离脂肪酸从脂肪组织中释放及炎症因子分泌有关^[10]。脂肪组织中的慢性炎症会损害胰岛素信号传导, 进而刺激编码与胰岛素抵抗有关的蛋白质的基因表达, 导致 GDM 的发生^[11]。故推测炎症因子的大量分泌加速了胰岛素抵抗及血糖基础水平的升高引起巨噬细胞的募集, 导致不良妊娠结局的发生。本研究通过 ROC 曲线及多因素 Logistic 回归模型分析发现, FABP4、IL-6、OPG 及 ADPN 是预测 GDM 不良妊娠结局的影响因素。

作为脂肪酸结合蛋白家族的一员, FABP4 在脂肪细胞、巨噬细胞和内皮细胞中高表达^[12]。研究发现, 血清 FABP4 水平升高与代谢综合征、2 型糖尿病及心血管疾病的发生风险具有一定相关性^[13]。NING 等^[14]通过对比 46 例 GDM 及 55 例无 GDM 患者 FABP4 水平, 发现 GDM 组 FABP4 水平显著升高, 且在 GDM 患者中与 BMI 及胰岛素抵抗存在相关性。IL-6 由脂肪组织单核细胞及巨噬细胞产生, 在肥胖及炎症患者中过度表达^[15]。GDM 患者的 IL-6 主要由胎盘产生, 与妊娠相关的胰岛素抵抗存在相关性。有研究比较了 GDM 患者与糖耐量正常者 IL-6 水平发现, GDM 患者血清 IL-6 水平显著升高且在 GDM 患者中 IL-6 与孕前 BMI 及血糖水平具有相关性^[15]。OPG 为肿瘤坏死因子家族的一员, 由成骨细胞及血管内皮细胞生成, 参与了脂质代谢过程^[16]。有研究发现, OPG 在 GDM 患者的体循环中水平升高,

对 GDM 具有诊断价值^[17]。ADPN 是在脂肪组织中分泌的多聚体,可刺激骨骼肌吸收葡萄糖并通过磷酸腺苷激活的蛋白激酶减少肝脏葡萄糖的产生。临床研究发现,ADPN 与代谢综合征相关指标如胰岛素抵抗、体质量、血脂呈负相关^[18]。ZHANG 等^[19]研究发现,GDM 患者血清 ADPN 水平较对照组显著降低,且 ADPN 与异常妊娠结局呈负相关。既往研究主要集中于对 GDM 与非 GDM 患者炎症因子的预测作用,对于 GDM 组内不良妊娠结局的研究较少。本研究通过对比 GDM 患者的妊娠结局,发现其炎症因子水平与妊娠结局有关。

本研究为单中心、病例对照研究且样本量较小。尚需深入研究上述炎症因子在 GDM 不良妊娠结局中的作用,提高结论的代表性。

综上所述,FABP4、IL-6、OPG 及 ADPN 对 GDM 不良妊娠结局具有预测作用,对识别高危患者进行个体化治疗具有重要的临床意义。

参考文献

[1] RAYIS D A, AHMED A, SHARIF M E, et al. Reliability of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of gestational diabetes mellitus[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34 (10): e23435.

[2] POBLETE J A, OLMOS P. Obesity and gestational diabetes in pregnant care and clinical practice[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2021, 19(2): 154-164.

[3] SWIRSKA J, ZWOLAK A, DUDZINSKA M, et al. Gestational diabetes mellitus-literature review on selected cytokines and hormones of confirmed or possible role in its pathogenesis[J]. Ginekol Pol, 2018, 89(9): 522-527.

[4] Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin no. 190: gestational diabetes mellitus[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(2): e49-e64.

[5] GAO S, LENG J, LIU H Y, et al. Development and validation of an early pregnancy risk score for the prediction of gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8 (1): e000909.

[6] DAHER S, TORLONI M R, GUEUVOGHLANIAN-SILVA B Y, et al. Inflammatory mediator gene polymorphisms and gestational diabetes: a review of the literature [J]. J Reprod Immunol, 2011, 90(1): 111-116.

[7] SZMUILOWICZ E D, JOSEFSON J L, METZGER B E. Gestational diabetes mellitus[J]. Endocrinol Metab Clin

North Am, 2019, 48(3): 479-493.

[8] XU F, YANG S M, LIU Y, et al. Placental pathology and neonatal outcomes in pre-eclampsia with gestational diabetes mellitus[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 34 (7): 1149-1154.

[9] ABELL S K, DE COURTEN B, BOYLE J A, et al. Inflammatory and other biomarkers: role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(6): 13442-13473.

[10] POOLA-KELLA S, STEINMAN R A, MESMAR B, et al. Gestational diabetes mellitus: post-partum risk and follow up[J]. Rev Recent Clin Trials, 2018, 13(1): 5-14.

[11] POWE C E. Early pregnancy biochemical predictors of gestational diabetes mellitus[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17 (2): 12.

[12] VILLENEUVE J, BASSAGANYAS L, LEPREUX S, et al. Unconventional secretion of FABP4 by endosomes and secretory lysosomes[J]. J Cell Biol, 2018, 217 (2): 649-665.

[13] FLORESTA G, PISTARÀ V, AMATA E, et al. Adipocyte fatty acid binding protein 4 (FABP4) inhibitors. A comprehensive systematic review[J]. Eur J Med Chem, 2017, 138: 854-873.

[14] NING H, TAO H, WENG Z P, et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 2016, 53(6): 891-898.

[15] TANAKA T, NARAZAKI M, MASUDA K, et al. Regulation of IL-6 in immunity and diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 941: 79-88.

[16] WALSH M C, CHOI Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. Front Immunol, 2014, 5: 511.

[17] 温洁, 刘萍, 郭蕊. 血清中 OPG、TNF-α 和脂联素对妊娠期糖尿病的诊断分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12 (4): 450-453.

[18] SZÁNTÓ M, BAI P. The role of ADP-ribose metabolism in metabolic regulation, adipose tissue differentiation, and metabolism[J]. Genes Dev, 2020, 34(5/6): 321-340.

[19] ZHANG C, LI Y X, WANG J, et al. Association between levels of aquaporin 3 in the placenta and adiponectin in the umbilical cord blood with gestational diabetes mellitus and pregnancy outcome[J]. Mol Med Rep, 2020, 22 (2): 1498-1506.