

• 短篇论著 •

CXCL10、SESN2 在 GDM 患者血清中的表达及与糖脂代谢和微炎症状态的相关性

董芳芳, 刘艳杰, 陈宝丽, 杨玉侠

唐山市妇幼保健院孕产保健门诊, 河北唐山 063000

摘要:目的 探讨 CXCL10、Sestrin2 (SESN2) 在妊娠期糖尿病 (GDM) 患者血清中的表达及与糖脂代谢和微炎症状态的相关性。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月于该院孕检和生产的 184 例 GDM 患者作为 GDM 组, 另选取同期在该院 24 周葡萄糖耐量检测正常的 179 例健康孕妇作为正常组。采用酶联免疫吸附试验法测定血清 CXCL10、SESN2 及微炎症指标白细胞介素 (IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-10、IL-8 水平, 采用免疫比浊法测定 C 反应蛋白 (CRP) 水平, 采用全自动生化分析仪测定糖代谢指标空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS) 和脂代谢指标甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 并采用稳态模型法计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR); 采用 Pearson 相关性分析检验 GDM 患者血清 CXCL10、SESN2 与糖脂代谢指标、微炎症指标的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CXCL10、SESN2 水平诊断 GDM 的价值。结果 GDM 组血清 CXCL10、SESN2 水平显著高于正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。GDM 组 FPG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C、TC 显著高于正常组, HDL-C 显著低于正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。GDM 组 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、CRP、IL-10、IL-8 显著高于正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。GDM 患者血清 CXCL10、SESN2 与 FPG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C、TC、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、CRP、IL-10、IL-8 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关 ($P < 0.05$)。CXCL10、SESN2 单独及二者联合诊断 GDM 的曲线下面积分别为 0.755、0.735、0.843。结论 血清中 CXCL10、SESN2 水平增加与 GDM 患者糖脂代谢和微炎症状态有关, 且一定程度上可辅助诊断 GDM。

关键词: 妊娠期糖尿病; CXCL10 趋化因子配体 10; Sestrin2; 糖脂代谢; 微炎症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.023

文章编号: 1673-4130(2024)15-1913-04

中图法分类号: R714.25

文献标志码: A

妊娠期糖尿病 (GDM) 是在妊娠期间首次发生或发现的糖尿病, 其主要表现为葡萄糖不耐受或糖耐量异常, 该病会造成胎儿缺氧, 同时会出现一系列不良妊娠结局^[1]。GDM 对孕妇和胎儿生命安全造成极大的威胁, 临床中需早期对其进行有效的检测和诊断, 并积极预防^[2-3]。GDM 发病机制非常复杂且不明确, 有研究报道, 胰岛素抵抗造成的患者胰岛素敏感度下降, 是其机体糖代谢紊乱, 进而发生 GDM 的重要因素^[4]。此外, 有研究表明, 长期高血糖诱发的慢性、低度炎症, 同样能进一步导致胰岛素抵抗发生, 促进 GDM 进展^[5]。既往研究报道, CXCL10、Sestrin2 (SESN2) 均与 GDM 进展有关, 但二者参与 GDM 进展的相关机制尚缺乏进一步探讨^[6-7]。因此, 本研究主要探讨 CXCL10、SESN2 在 GDM 患者血清中的表达及与糖脂代谢和微炎症状态的相关性, 旨在分析 CXCL10、SESN2 在 GDM 发病中的作用, 进而为今后进一步探索 GDM 发病机制及新的治疗靶点提供实验依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月于本院孕检和生产的 184 例 GDM 患者作为 GDM 组,

年龄 23~36 岁, 平均 (30.51 $\pm$ 5.27) 岁; 孕前体重指数 (BMI) 为 (22.65 $\pm$ 2.98) kg/m²; 剖宫产 83 例, 阴道分娩 101 例; 孕次 (2.65 $\pm$ 0.84) 次; 产次 (1.36 $\pm$ 0.30) 次; 分娩孕周 37~41 周, 平均 (38.62 $\pm$ 1.15) 周。另选取同期在本院 24 周葡萄糖耐量检测正常的 179 例健康孕妇作为正常组, 年龄 23~36 岁, 平均 (30.62 $\pm$ 5.14) 岁; 孕前 BMI (22.49 $\pm$ 3.09) kg/m²; 剖宫产 81 例, 阴道分娩 98 例; 孕次 (2.68 $\pm$ 0.72) 次; 产次 (1.38 $\pm$ 0.45) 次; 分娩孕周 37~41 周, 平均 (38.76 $\pm$ 1.02) 周。纳入标准: (1) 符合 GDM 的诊断标准^[8], 此次妊娠为单胎妊娠; (2) 一般资料完整; (3) 孕前无长期饮酒、药物服用和吸烟史, 孕前无糖尿病。排除标准: (1) 合并有心肝肾脏器功能损伤或障碍; (2) 合并有妊娠期高血压、妊娠期胆内淤积症、前置胎盘等其他妊娠期合并症; (3) 有急慢性感染疾病、自身免疫疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤; (4) 终止妊娠。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究已获取医学临床伦理委员会批准, 研究对象及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 CXCL10、SESN2 水平测定 留存正常

组和 GDM 组产检当天肘静脉血样,静置 1 h 后,3 000 r/min 的转速离心处理 15 min,分离血清后标记并置于-80 ℃冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验法测定血清 CXCL10、SESN2 水平,产品试剂盒分别购自上海佰利莱生物科技有限公司(货号: BLL-yx1080)、上海一研生物科技有限公司(货号: EY-F5713)。

1.2.2 糖脂代谢指标、微炎症指标测定 采用罗氏公司生产的 C311 型全自动生化分析仪测定糖代谢指标空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)和脂代谢指标甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),并采用稳态模型法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR): HOMA-IR=FPG×FINS/22.5。采用免疫比浊法测定 C 反应蛋白(CRP)水平,采用酶联免疫吸附试验法测定白细胞介素(IL)-1β、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6、IL-10、IL-8 水平,CRP 试剂盒购自上海圻明生物科技有限公司(货号:E023)、IL-1β 试剂盒购自上海威奥生物科技有限公司(货号:EH6281M),TNF-α、IL-6、IL-10 试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司(货号: ABE10038、A6317、ABE10289),IL-8 试剂盒购自上海名劭生物科技有限公司(货号:B1574)。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料检验后均符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$

表示,组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Pearson 相关性分析检验 GDM 患者血清 CXCL10、SESN2 与糖脂代谢指标、微炎症指标的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCL10、SESN2 水平诊断 GDM 的价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 正常组与 GDM 组血清 CXCL10、SESN2 水平比较 GDM 组血清 CXCL10、SESN2 水平显著高于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 正常组与 GDM 组血清 CXCL10、SESN2 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	CXCL10(pg/mL)	SESN2(ng/mL)
正常组	179	306.14±60.28	3.40±1.02
GDM 组	184	369.25±82.86	4.32±1.11
<i>t</i>		8.279	8.216
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 正常组与 GDM 组糖脂代谢指标水平比较 GDM 组 FPG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C、TC 显著高于正常组,HDL-C 显著低于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 正常组与 GDM 组微炎症指标水平比较 GDM 组 IL-1β、TNF-α、IL-6、CRP、IL-10、IL-8 水平显著高于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 正常组与 GDM 组糖脂代谢指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FPG (mmol/L)	FINS (mU/L)	HOMA-IR	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)
正常组	179	4.04±1.06	12.60±2.12	2.08±0.82	1.94±0.39	1.60±0.45	1.96±0.43	5.52±1.30
GDM 组	184	6.01±1.45	17.12±2.86	4.84±1.39	3.02±0.68	1.10±0.24	2.98±0.40	7.12±1.36
<i>t</i>		14.744	17.069	22.961	18.495	13.258	23.408	11.453
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 正常组与 GDM 组微炎症指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1β(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	IL-10(pg/mL)	IL-8(pg/mL)
正常组	179	4.21±0.59	10.05±2.07	9.14±1.28	3.02±1.35	5.84±1.02	9.92±1.58
GDM 组	184	7.19±0.86	22.81±3.36	15.44±2.04	7.18±2.06	13.44±2.35	17.49±2.15
<i>t</i>		38.395	43.420	35.133	22.690	39.776	38.141
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 GDM 患者血清 CXCL10、SESN2 与糖脂代谢指标、微炎症指标的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,GDM 患者血清 CXCL10、SESN2 与 FPG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C、TC、IL-1β、TNF-α、IL-6、CRP、IL-10、IL-8 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 CXCL10、SESN2 水平诊断 GDM 的价值 将血清 CXCL10、SESN2 水平单独检测值及二者联合作为检验变量,将 GDM 是否发生作为状态变量,绘制 ROC 曲线分析 CXCL10、SESN2 对 GDM 的诊断价值,见图 1。ROC 曲线分析结果显示,CXCL10、SESN2 单独及二者联合诊断 GDM 的 AUC 分别为

0.755、0.735、0.843,单独诊断的 AUC 均显著低于二者联合诊断的 AUC($Z=2.749、3.292,P<0.05$),截断值、AUC、95%CI、灵敏度、特异度见表 5。

表 4 GDM 患者血清 CXCL10、SESN2 与糖脂代谢指标、微炎症指标的相关性

项目	CXCL10		SESN2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FPG	0.485	<0.001	0.473	<0.001
FINS	0.492	<0.001	0.492	<0.001
HOMA-IR	0.504	<0.001	0.515	<0.001
TG	0.494	<0.001	0.472	<0.001
HDL-C	-0.501	<0.001	-0.480	<0.001
LDL-C	0.483	<0.001	0.503	<0.001
TC	0.517	<0.001	0.484	<0.001
IL-1β	0.525	<0.001	0.497	<0.001
TNF-α	0.506	<0.001	0.489	<0.001
IL-6	0.496	<0.001	0.475	<0.001
CRP	0.479	<0.001	0.472	<0.001
IL-10	0.490	<0.001	0.504	<0.001
IL-8	0.481	<0.001	0.519	<0.001

病理特征,健康孕妇妊娠期间同样存在一定程度的胰岛素抵抗,但其机体可通过胰岛 β 细胞增加胰岛素分泌进行代偿进而维持糖代谢,当胰岛素分泌不足以代偿胰岛素抵抗时,糖代谢出现紊乱^[12-13]。本研究结果中 GDM 患者糖脂代谢指标 HOMA-IR、TG、HDL-C 等水平均异常,与文献[14]结果基本一致。孕妇进入妊娠期后激素水平的变化将导致机体胰岛素灵敏度降低,GDM 发生,进而影响糖脂代谢,造成脂质摄取和转运功能被影响,HDL-C 水平降低,其他脂质代谢指标升高,孕妇体内糖脂代谢紊乱。

尽管 GDM 具体机制尚不清楚,但有研究表明,炎症在胰岛素抵抗和胰腺 β 细胞衰竭中起着关键作用,GDM 一旦发生,机体将逐渐进入轻度全身炎症的状态,而炎症因子是胰岛素抵抗的起始因子^[15]。胎盘组织具有较强的内分泌功能,可合成和分泌多种炎症细胞因子,加重慢性炎症反应和母体胰岛素抵抗的程度^[16]。胎盘组织分泌的炎症因子包括核转录因子-κB、IL-6、IL-8、IL-1β 和 TNF-α,作为一种促炎细胞因子,IL-1β 可通过多种途径诱导胰岛 β 细胞凋亡,并促进 IL-6、IL-8 等炎症因子的释放,IL-6、IL-8 可刺激多种淋巴细胞和炎症细胞,加重炎症反应^[17]。本研究结果显示,GDM 组 IL-1β、TNF-α、IL-6、CRP、IL-10、IL-8 显著高于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 GDM 患者机体处于炎症状态。

CXCL10 作为一种重要的趋化因子,可通过与受体结合,在机体内发挥促进炎症反应和趋化的生物作用,进而参与多类炎症反应疾病发生^[18]。有研究报道,CXCL10 是造成胰岛 β 细胞损伤的重要趋化因子^[19]。SESN2 是一种哺乳动物处于应激状态时产生的蛋白,其可通过一系列信号通路,调节炎症、氧化应激和葡萄糖的代谢^[20]。LEE 等^[21]研究显示,SESN2 可通过相关通路调节滋养层细胞功能,可能是预防妊娠并发症的潜在靶点。本研究结果显示,GDM 组血清 CXCL10、SESN2 水平显著高于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析推测 CXCL10、SESN2 高水平可能通过影响胰岛 β 细胞功能、葡萄糖代谢、炎症、氧化应激等一系列生物机制参与 GDM 的发生发展。本研究相关性结果进一步证明,CXCL10、SESN2 参与 GDM 发病可能是通过影响糖脂代谢及炎症水平来实现,分析认为血清 CXCL10、SESN2 水平升高可能损伤胰岛 β 细胞功能,造成胰岛素分泌不足,进而影响其代偿胰岛素抵抗,脂质摄取和转运功能同样被影响,造成糖脂代谢紊乱,促进 GDM 进展。此外,血清 CXCL10、SESN2 水平升高使孕妇体内炎症水平升高,促使胎盘组织合成和分泌炎症因子 IL-1β、TNF-α、IL-6 等的速度加快,进一步诱导胰岛 β 细胞凋亡,使胰岛素抵抗水平增加,促进疾病进展。本研究 ROC

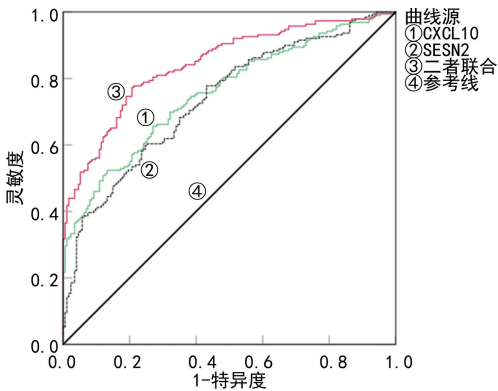


图 1 血清 CXCL10、SESN2 水平诊断 GDM 的 ROC 曲线

表 5 血清 CXCL10、SESN2 水平诊断 GDM 的价值

变量	截断值	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CXCL10	330.61 pg/mL	0.755	0.706~0.804	52.47	86.84
SESN2	3.82 ng/mL	0.735	0.685~0.786	59.88	75.38
二者联合	—	0.843	0.803~0.883	77.84	74.78

注:—表示无数据。

3 讨论

据统计,GDM 发病率在不同国家间存在差异^[9]。一旦确诊 GDM,孕妇和胎儿均会面临多种风险,产妇并发症包括剖宫产、羊水过多、肩难产和妊娠高血压,胎儿常见的并发症包括新生儿低血糖、出生损伤、巨大儿等^[10-11]。

既往研究报道,胰岛素抵抗是 GDM 重要的生理

曲线分析结果显示, CXCL10、 SESN2 对 GDM 均有一定的诊断价值, 联合检测在临床中可一定程度辅助诊断 GDM, 增加临床诊断准确度, 当临床检测血清 CXCL10、 SESN2 水平分别高于其截断值 330. 61 pg/mL、 3. 82 ng/mL 时, GDM 的风险较大。

综上所述, CXCL10、 SESN2 水平检测可作为早期评估 GDM 的有效手段, 可在今后临床实践中进行推广和应用, 辅助临床医师在妊娠早期即可对 GDM 进行有效防治。但本研究作为回顾性研究, 其样本选自单中心, 因此分析结果的可推广性可能受一定影响, 今后将通过多中心研究, 对结果进行验证。

参考文献

[1] SWEETING A, WONG J, MURPHY H R, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(5): 763-793.

[2] 杨怡然, 何学素, 李莹. 妊娠期糖尿病孕妇血清 miR-497-5p 和 miR-574-5p 水平的表达及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(20): 2457-2461.

[3] 陆文茜, 于祥田, 罗明娟, 等. 妊娠期糖尿病不良妊娠结局的危险因素和代谢组学联合分析[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(6): 578-583.

[4] LIU X, WANG N, GAO Z. β -carotene regulates glucose transport and insulin resistance in gestational diabetes mellitus by increasing the expression of SHBG[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, 49(12): 1307-1318.

[5] XUAN N K, BUI M T, DINH H T, et al. Low-grade inflammation in gestational diabetes mellitus and its correlation with maternal insulin resistance and fetal growth indices[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16(1): 1429-1436.

[6] TAGOMA A, HALLER-KIKKATALO K, ORAS A, et al. Plasma cytokines during pregnancy provide insight into the risk of diabetes in the gestational diabetes risk group[J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(9): 1596-1606.

[7] 蒋沛桢 韩秋峪. 外周血及脐血中 Sestrin2, Sestrin3, Irisin 与妊娠期糖尿病相关性[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(11): 138-142.

[8] GONZÁLEZ-GONZÁLEZ N L, GONZÁLEZ-DÁVILA E, MEGÍA A, et al. The NDDG criteria versus the IADPSG or the ADA criteria for diagnosing early-onset gestational diabetes mellitus or abnormal glucose tolerance[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023, 160(3): 906-914.

[9] SOUZA C M, ISER B P M. Gestational diabetes mellitus according to different diagnostic criteria: Prevalence and related factors[J]. *Midwifery*, 2022, 113(1): 103428.

[10] 刘海霞, 魏小敏, 王丽丽, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血清

miR-125b-5p, SFRP5 表达与妊娠结局的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(17): 2096-2100.

[11] GARCÍA-PATTERSON A, BALSELLS M, SOLÀ I, et al. Impact of gestational diabetes mellitus treatment on medium/long-term outcomes after pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabet Med*, 2023, 40(1): 1-13.

[12] XIE J, LI L, XING H. Metabolomics in gestational diabetes mellitus: a review[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 539(1): 134-143.

[13] MODZELEWSKI R, STEFANOWICZ-RUTKOWSKA M M, MATUSZEWSKI W, et al. Gestational diabetes mellitus-recent literature review [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(19): 5736-5753.

[14] 章琳, 周晓辉, 葛欣, 等. 妊娠期糖尿病患者孕早期血清 ficolin-3, ADP, PAPP-A 表达与糖脂代谢以及预测母婴结局价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(12): 2551-2556.

[15] JOSHI N P, MADIWALE S D, SUNDRANI D P, et al. Fatty acids, inflammation and angiogenesis in women with gestational diabetes mellitus [J]. *Biochimie*, 2023, 212(1): 31-40.

[16] PINTO Y, FRISHMAN S, TURJEMAN S, et al. Gestational diabetes is driven by microbiota-induced inflammation months before diagnosis[J]. *Gut*, 2023, 72(5): 918-928.

[17] PAN X, JIN X, WANG J, et al. Placenta inflammation is closely associated with gestational diabetes mellitus[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 4068-4079.

[18] JAVEED N, HER T K, BROWN M R, et al. Pro-inflammatory β cell small extracellular vesicles induce β cell failure through activation of the CXCL10/CXCR3 axis in diabetes[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(8): 1-19.

[19] 邹文龙, 陈克, 孙春涛, 等. LncRNA53106 调控 CXCL10 影响胰岛 β 细胞凋亡[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(9): 770-776.

[20] TIAN X, GAO Y, ZHONG M, et al. The association between serum Sestrin2 and the risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 281-291.

[21] LEE S, SHIN J, HONG Y, et al. Sestrin2 alleviates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis, and defective invasion of human trophoblast cells[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 83(4): 1-13.