

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.17.034

血清皮质抑素、分拣蛋白、人类白细胞抗原 -G 与妊娠期糖尿病患者糖代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系及对妊娠结局的影响 *

黄启玉 高金菊 李甜甜 石珍珍 江 芳

(荆门市第二人民医院(荆楚理工学院附属中心医院)产科 湖北 荆门 448000)

摘要 目的:探讨血清皮质抑素(CST)、分拣蛋白(sortilin)、人类白细胞抗原 -G(HLA-G)与妊娠期糖尿病(GDM)患者糖代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系及对妊娠结局的影响。**方法:**选取 2019 年 6 月至 2021 年 5 月本院收治的 333 例 GDM 患者为研究组,另选取同期 42 例妊娠糖耐量正常的健康孕妇为对照组,比较两组研究对象糖代谢指标、胰岛素抵抗指标及血清 CST、sortilin、HLA-G 水平,采用 Pearson 相关性分析法分析糖代谢、胰岛素抵抗指标与血清 CST、sortilin、HLA-G 水平的相关性。根据随访期间的妊娠结局将 GDM 患者分为不良结局组与良好结局组,比较两组血清 CST、sortilin、HLA-G 水平及临床资料的差异,采用 Logistic 回归分析法明确导致 GDM 患者不良妊娠结局的危险因素。**结果:**研究组糖尿病家族史、合并高脂血症占比及空腹血糖(FPG)、服糖后 1 h 血糖(1hPG)、服糖后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及 sortilin 水平均高于对照组($P<0.05$),研究组血清 CST、HLA-G 水平低于对照组($P<0.05$)。GDM 患者血清 CST、HLA-G 与 FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈负相关($P<0.05$),血清 sortilin 与 FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈正相关($P<0.05$)。研究组不良妊娠结局发生率为 15.32%。不良结局组年龄 ≥ 35 岁、孕前 1 个月体质量指数(BMI) ≥ 24 kg/m²、有不良孕产史、糖尿病家族史、合并高脂血症、血糖控制不佳占比及血清 sortilin 水平均高于良好结局组,血清 CST 及 HLA-G 水平低于良好结局组($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,年龄 ≥ 35 岁、孕前 1 个月 BMI ≥ 24 kg/m²、血糖控制不佳、血清 CST 低水平、血清 sortilin 高水平、血清 HLA-G 低水平为 GDM 患者妊娠结局不良的危险因素($P<0.05$)。**结论:**GDM 患者血清 CST、sortilin、HLA-G 与糖代谢紊乱、胰岛素抵抗及不良妊娠结局关系密切,提示临床在加强血糖监测和控制的同时,检测血清 CST、sortilin、HLA-G 可能有助于评估 GDM 患者病情和预测不良妊娠结局的发生风险。

关键词:妊娠期糖尿病;CST;sortilin;HLA-G;糖代谢紊乱;胰岛素抵抗;妊娠结局

中图分类号:R714.256 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)17-3376-06

Relationship between Serum Cortistatin, Sortilin, Human Leukocyte Antigen-G and Glucose Metabolism Disorder, Insulin Resistance in Patients with Gestational Diabetes Mellitus and Their Effect on Pregnancy Outcome*

HUANG Qi-yu, GAO Jin-ju, LI Tian-tian, SHI Zhen-zhen, JIANG Fang

(Department of Obstetrics, Jingmen Second People's Hospital(Central Hospital Affiliated to Jingchu University of Technology),
Jingmen, Hubei, 448000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum cortistatin (CST), sortilin, human leukocyte antigen-G (HLA-G) and glucose metabolism disorder, insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and their effect on pregnancy outcome. **Methods:** 333 cases of patients with GDM who were admitted to our hospital from June 2019 to May 2021 were selected as the study group, and 42 cases of healthy pregnant women with normal gestational glucose tolerance during the same period were selected as the control group. Glucose metabolism indexes, insulin resistance indexes, and serum CST, sortilin, and HLA-G levels of subjects were compared between the two groups. The correlation between glucose metabolism, insulin resistance indexes and serum CST, sortilin and HLA-G levels was analyzed by Pearson correlation analysis method. The patients with GDM were divided into poor outcome group and good outcome group according to the pregnancy outcome during the follow-up period, and the differences in serum CST, sortilin, HLA-G levels and clinical data were compared between the two groups, and Logistic regression analysis was used to determine the risk factors for poor pregnancy outcome in patients with GDM. **Results:** The proportion of family history of diabetes, complicated hyperlipidemia and the fasting plasma glucose (FPG), 1h postprandial blood glucose (1hPG), 2h postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) and sortilin levels in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the serum CST and HLA-G levels in the study group were lower than those in the

* 基金项目:湖北省卫生计生委联合基金立项项目(WJ2019H0108)

作者简介:黄启玉(1972-),女,本科,副主任医师,研究方向:妊娠合并症诊治,E-mail: 13886900568@163.com

(收稿日期:2023-03-13 接受日期:2023-03-31)

control group ($P<0.05$). Serum CST and HLA-G of patients with GDM were negatively correlated with FPG, 2hPG, HbA1c, FINS, and HOMA-IR ($P<0.05$), and serum sortilin was positively correlated with FPG, 2hPG, HbA1c, FINS and HOMA-IR ($P<0.05$). The incidence of poor pregnancy outcome in the study group was 15.32%. The proportion of age ≥ 35 years old, 1 month before pregnancy body mass index (BMI) ≥ 24 kg/m², adverse pregnancy history, family history of diabetes, complicated hyperlipidemia, poor blood glucose control and serum sortilin level in the poor outcome group were higher than those in the good outcome group, and serum CST and HLA-G levels were lower than those in the good outcome group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that age ≥ 35 years old, 1 month before pregnancy BMI ≥ 24 kg/m², poor blood glucose control, low serum CST level, high serum sortilin level and low serum HLA-G level were risk factors for poor pregnancy outcome in patients with GDM ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum CST, sortilin and HLA-G in patients with GDM are closely related to glucose metabolism disorder, insulin resistance and poor pregnancy outcome, suggesting that while strengthening blood glucose monitoring and control, the detection of serum CST, sortilin and HLA-G is helpful for evaluating the condition of patients with GDM and predicting the risk of poor pregnancy outcome.

Key words: Gestational diabetes mellitus; CST; Sortilin; HLA-G; Glucose metabolism disorder; Insulin resistance; Pregnancy outcome

Chinese Library Classification(CLC): R714.256 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)17-3376-06

前言

妊娠期糖尿病(GDM)是威胁妊娠女性及胎儿生命健康的常见并发症之一,调查显示^[1],2013年我国GDM发病率为5%~10%,总发病人口已超100万,呈逐年增加趋势,探究GDM发病因素及相关机制已成为临床研究热点之一。目前临床研究显示^[2,3],GDM发病与遗传、代谢等多种因素有关,发病机制尚未明确,有学者认为,糖代谢紊乱及胰岛素抵抗参与GDM的发生和发展,探究其与糖代谢紊乱及胰岛素抵抗的相关机制有助于GDM的防治。皮质抑素(CST)属于环状神经内分泌肽,在皮质中大量合成,其结构与生长抑素相似,通过与生长抑素受体(SSTRs)、Mas基因2受体等结合参与生长激素/催乳素轴等神经内分泌过程,同时可能参与葡萄糖代谢过程^[4]。分选蛋白(sortilin)是Vps10p域受体之一,在机体多种组织和器官中分布广泛,参与细胞增殖、内分泌等调控作用^[5]。近年来研究证实^[6],sortilin可能通过调控胰岛β细胞存活参与葡萄糖代谢过程,但目前GDM发生和发展中鲜有研究。人类白细胞抗原-G(HLA-G)是一类可溶性蛋白分子,主要分布于母胎界面,并能随母体血液循环分布于全身,其异常表达可能参与病理妊娠的发生。Wedenoja等^[7]研究发现,HLA-G在妊娠前期患者胎盘组织中表达水平降低,其异常表达可能导致病理妊娠。由此可推测,血清CST、sortilin、HLA-G水平在GDM发生和发展过程中可能发挥调控作用,但三者与GDM患者糖代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系及对妊娠结局的影响尚不清楚。鉴于此,本研究分析血清CST、sortilin、HLA-G水平与糖代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系及其对妊娠结局的影响,为GDM的临床防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2021年5月本院收治的333例GDM患者为研究组,其中年龄21~38岁,平均(27.22±3.15)岁;孕周24~28周,平均(26.15±0.78)周;孕前1个月体质量指数(BMI)20.40~26.75 kg/m²,平均(23.16±1.71)kg/m²;经产妇193例,初产妇140例。纳入标准:①符合世界卫生组织制定的GDM的

诊断标准^[8]:在妊娠24~28周行75g口服葡萄糖耐量试验(OGTT),测定空腹血糖(FPG)≥5.1 mmol/L、服糖后1h血糖(1hPG)≥10.0 mmol/L、服糖后2h血糖(2hPG)≥8.5 mmol/L,符合上述之一即确诊;②自然妊娠,单胎;③妊娠前无糖尿病史;④定期接受产检,无酗酒、吸烟等不良生活习惯;⑤患者对研究知情并签订同意书。排除标准:①妊娠前确诊心脑血管系统、肝肾功能障碍等疾病者;②胎位不正,如臀位或横位者;③剖宫产史、前置胎盘或胎盘早剥者;④入组前服用影响糖代谢或胰岛素功能的药物者;⑤合并感染性疾病、全身系统性疾病者;⑥合并其他妊娠合并症者,如妊娠期高血压疾病、妊娠期心脏病等;⑦精神病史。另选取同期42例妊娠糖耐量正常的健康孕妇为对照组,年龄22~38岁,平均(26.57±3.28)岁;孕周24~28周,平均(26.10±0.74)周;孕前1个月BMI 19.57~26.80 kg/m²,平均(22.61±1.85)kg/m²;经产妇25例,初产妇17例。研究组与对照组年龄、孕周、孕产史、孕前1个月BMI比较无统计学差异($P>0.05$),见表1。本研究已通过本院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 血清CST、sortilin、HLA-G水平的检测 孕周24~28周,GDM患者治疗前及健康孕妇产检时采集外周空腹静脉血5 mL,静置15 min左右,离心(2500 r/min,半径10 cm,时间20 min)取血清,-80℃待测。采用酶联免疫吸附法检测血清CST、sortilin、HLA-G水平,按照试剂盒说明书处理血样,于全波长酶标仪(美国Awareness,2100)上检测波长450 nm处光密度值,依据标准光密度-浓度曲线计算待测样品浓度。人CST试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司;人sortilin试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司;HLA-G试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

1.2.2 糖代谢及胰岛素抵抗指标检测 采用葡萄糖氧化酶法,于全自动生化分析仪(美国雅培,I2000)上检测FPG、2hPG、糖化血红蛋白(HbA1c);采用化学发光法,应用全自动电化学发光免疫分析仪(美国罗氏,Cobas e601)检测空腹胰岛素(FINS)、稳态模型法^[9]计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG(mmol/L)×FINS(IU/L)/22.5。

1.2.3 资料收集 收集两组相关基线资料,包括年龄、孕周、孕

前 1 个月 BMI、孕产史(经产妇/初产妇)、有无不良孕产史(胎儿发育畸形、胎死腹中等)、受教育程度、家庭收入、有无糖尿病家族史、是否合并高脂血症、血糖控制情况(血糖达标^①为血糖控制良好,否则为血糖控制不佳)。

1.2.4 治疗及妊娠结局统计 所有 GDM 患者均给予常规干预手段,包括糖尿病门诊健康宣教、科学饮食及运动干预,口服二甲双胍或注射胰岛素控制血糖。随访至分娩,统计 GDM 患者不良妊娠结局^②情况,包括剖宫产、早产、羊水过多、巨大儿、胎膜早破、新生儿肺炎、新生儿低血糖、新生儿高胆红素血症、新生儿窒息等;良好结局指分娩顺利,围产期无不良事件发生。根据妊娠结局将 GDM 患者分为不良结局组和良好结局组。

1.3 统计学方法

采用 SPSS26.0 分析数据资料,符合正态分布的计量资料

用($\bar{x} \pm s$)表示,两样本比较采用 t 检验;计数资料用 n(%)表示,层/组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析计量资料间的相关性,相关系数 r 的绝对值越大,相关性越强;采用 Logistic 回归分析法分析影响 GDM 患者发生不良妊娠结局的危险因素。统计检验水准 $\alpha=0.05$,均为双侧检验。

2 结果

2.1 研究组与对照组基线资料、糖代谢、胰岛素抵抗指标比较

研究组与对照组在年龄、孕周、孕前 1 个月 BMI、孕产史、受教育程度、家庭收入、不良孕产史方面无差异($P>0.05$),研究组糖尿病家族史、合并高脂血症占比及 FPG、1hPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究组与对照组基线资料、糖代谢、胰岛素抵抗指标比较

Table 1 Comparison of baseline data, glucose metabolism and insulin resistance indexes between the study group and the control group

Factors	Study group(n=333)	Control group(n=42)	t/ χ^2	P
Age(year)	27.22± 3.15	26.57± 3.28	1.254	0.210
Gestational week(week)	26.15± 0.78	26.10± 0.74	0.394	0.694
History of pregnancy and childbirth[n(%)]	193(57.96)	25(59.52)	0.038	0.846
1 month before pregnancy BMI(kg/m ²)	23.16± 1.71	22.61± 1.85	1.946	0.052
Education level (below high school/high school or junior college/undergraduate and above)	71/143/119	9/18/15	0.000	1.000
Family income ≥ 50000/year[n(%)]	181(54.35)	20(47.62)	0.680	0.409
Poor pregnancy and childbirth history[n(%)]	39(11.71)	2(4.76)	1.205	0.272
Family history of diabetes[n(%)]	137(41.14)	5(11.90)	13.550	0.000
Hyperlipidemia[n(%)]	133(39.94)	0(0.00)	25.994	0.000
FPG(mmol/L)	7.96± 0.80	4.22± 0.45	45.544	0.000
1hPG(mmol/L)	12.68± 1.14	7.78± 0.98	26.634	0.000
2hPG(mmol/L)	10.81± 1.05	6.56± 0.61	38.525	0.000
HbA1c(%)	8.31± 1.40	5.85± 1.02	14.050	0.000
FINS(IU/L)	21.15± 3.11	11.04± 2.22	26.424	0.000
HOMA-IR	7.48± 0.64	2.07± 0.50	52.766	0.000

2.2 研究组与对照组血清 CST、sortilin、HLA-G 水平比较

研究组血清 sortilin 水平高于对照组,血清 CST、HLA-G 水

平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 研究组与对照组血清 CST、sortilin、HLA-G 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum CST, sortilin and HLA-G levels between the study group and the control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CST(ng/mL)	Sortilin(ng/mL)	HLA-G(U/mL)
Study group	333	48.47± 6.21	5.71± 1.24	51.24± 9.58
Control group	42	65.10± 10.36	3.26± 1.05	66.12± 10.16
t		10.175	12.258	9.421
P		0.000	0.000	0.000

2.3 GDM 患者血清 CST、sortilin、HLA-G 与糖代谢、胰岛素抵抗相关性分析

Pearson 相关性分析显示 GDM 患者血清 CST、HLA-G 与 FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈负相关($P<0.05$),血

清 sortilin 与 FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈正相关 ($P<0.05$)。

2.4 随访妊娠结局

研究组孕妇随访不良妊娠结局共 51 例 (15.32%), 包括剖宫产 43 例、早产 4 例、胎膜早破 6 例、巨大儿 38 例、新生儿肺炎 2 例、新生儿低血糖 15 例、新生儿高胆红素血症 12 例; 部分合并两种或两种以上不良结局。根据妊娠结局将研究组患者分为不良结局组 ($n=51$) 和良好结局组 ($n=282$)。对照组孕妇随访不良妊娠结局 2 例 (4.76%), 包括巨大儿 1 例、剖宫产 1 例。研

究组不良妊娠结局发生率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=3.424, P=0.044$)。

2.5 不良结局组与良好结局组血清 CST、sortilin、HLA-G 及临床资料的比较

不良结局组年龄 ≥ 35 岁、孕前 1 个月 BMI ≥ 24 kg/m²、有不良孕产史、糖尿病家族史、合并高脂血症、血糖控制不佳占比及血清 sortilin 水平均高于良好结局组, 血清 CST 及 HLA-G 水平低于良好结局组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 不良结局组与良好结局组血清 CST、sortilin、HLA-G 及临床资料的比较

Table 3 Comparison of serum CST, sortilin, HLA-G and clinical data between poor outcome group and good outcome group

Factors	Poor outcome group (n=51)	Good outcome group (n=282)	χ^2/t	P
Age[n(%)]				
≥ 35 years old	23(45.10%)	57(20.21%)	14.653	0.000
< 35 years old	28(54.90%)	225(79.79%)		
1 month before pregnancy BMI [n(%)]				
≥ 24 kg/m ²	20(39.22%)	48(17.02%)	13.092	0.000
< 24 kg/m ²	31(60.78%)	234(82.98%)		
Poor pregnancy and childbirth history[n(%)]	12(23.53%)	27(9.57%)	8.134	0.004
Family history of diabetes[n(%)]	29(56.86%)	108(38.30%)	6.147	0.013
Hyperlipidemia[n(%)]	28(54.90%)	105(37.23%)	5.620	0.018
Blood glucose control[n(%)]				
Good	27(52.94%)	225(79.79%)	16.910	0.000
Poor	24(47.06%)	57(20.21%)		
CST(ng/mL)	36.05 $\pm$ 6.54	50.72 $\pm$ 7.45	13.171	0.000
sortilin(ng/mL)	7.17 $\pm$ 1.13	5.45 $\pm$ 0.85	10.353	0.000
HLA-G(U/mL)	43.57 $\pm$ 8.40	55.36 $\pm$ 9.22	8.514	0.000

2.6 Logistic 回归分析分析 GDM 患者发生不良妊娠结局的危险因素

以 GDM 患者随访有无不良妊娠结局(赋值: 有 =1, 无 =0) 为因变量, 以患者年龄(赋值: < 35 岁 =0, ≥ 35 岁 =1)、孕前 1 个月 BMI(赋值: < 24 kg/m² =0, ≥ 24 kg/m² =1)、不良孕产史(赋值: 无 =0、有 =1)、糖尿病家族史(赋值: 无 =0、有 =1)、合并高

脂血症(赋值: 否 =0、是 =1)、血糖控制情况(赋值: 良好 =0、不佳 =1) 及血清 CST、sortilin、HLA-G 水平为自变量进行 Logistic 回归分析。回归结果显示, 年龄 ≥ 35 岁、孕前 1 个月 BMI ≥ 24 kg/m²、血糖控制不佳、血清 CST 低水平、血清 sortilin 高水平、血清 HLA-G 低水平为 GDM 患者发生不良妊娠结局的危险因素 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 Logistic 回归分析分析 GDM 患者发生不良妊娠结局的危险因素

Table 4 Logistic regression analysis of risk factors for adverse pregnancy outcome in GDM patients

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
constant	-0.076	0.033	5.159	0.023	-	-
Age ≥ 35 years old	0.655	0.264	6.136	0.013	1.926	1.147~3.233
1 month before pregnancy BMI ≥ 24 kg/m ²	0.767	0.275	7.793	0.005	2.153	1.257~3.690
Poor blood sugar control	0.849	0.241	12.390	0.000	2.337	1.457~3.750
Low CST	0.119	0.033	13.255	0.000	1.126	1.056~1.201
High sortilin	0.196	0.054	13.338	0.000	1.217	1.095~1.351
Low HLA-G	0.154	0.043	12.723	0.000	1.167	1.072~1.269

3 讨论

GDM 患者易出现胎儿发育异常、宫内窘迫等多种不良妊娠结局,增加围生期风险^[1]。GDM 发病机制尚不完全明确,胰岛 β 细胞功能异常、胰岛素抵抗是其病理基础,妊娠中后期机体内性激素、孕激素升高能抑制胰岛素的作用,抑制肝脏、肌肉、脂肪组织等对胰岛素的敏感性,从而导致机体分泌过多胰岛素以维持正常糖代谢,当糖代谢紊乱则出现 GDM 症状^[12,13]。环状神经内分泌肽 CST 与生长抑素结构相似,参与葡萄糖代谢过程^[4];sortilin 可通过调控胰岛 β 细胞存活参与葡萄糖代谢过程^[6];可溶性蛋白分子 HLA-G 分布于母胎界面,可能影响病理妊娠过程^[7],三者对妊娠并发症及妊娠结局有重要调控作用,但三者与 GDM 患者糖代谢紊乱及胰岛素抵抗的关系尚不清楚。

本研究显示,研究组 FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 及血清 sortilin 水平均高于对照组,研究组血清 CST、HLA-G 水平低于对照组,说明 GDM 存在糖代谢紊乱和胰岛素抵抗现象,且血清 sortilin 水平异常升高,CST、HLA-G 水平异常降低。经 Pearson 相关性分析结果显示,GDM 患者血清 CST、HLA-G 水平与 FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 水平呈负相关,血清 sortilin 水平与 FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 水平均呈正相关,提示血清 CST、sortilin、HLA-G 与糖代谢紊乱、胰岛素抵抗关系密切。CST 是生长抑素的同源类似物,广泛表达与机体内分泌组织,参与调节神经内分泌^[14]。近年来研究显示,糖尿病患者血清 CST 水平较健康人群均降低,且在合并视网膜病变的糖尿病患者中倾向于更低^[15]。研究显示^[16],CST 与生长激素分泌素受体-1(GHS-R1)具有高亲和力,通过影响生长激素释放肽对葡萄糖代谢产生影响。另有研究发现^[17],将小鼠胰岛 β 细胞暴露于 CST 中可抑制胰岛素分泌,并能降低胰岛 β 细胞中的葡萄糖诱导动作电位,证实 CST 参与糖代谢,具有胰岛素抵抗作用。sortilin 参与调节血糖稳态、脂质代谢稳定性及胰岛素信号转导作用,在肥胖、动脉粥样硬化等代谢疾病中起重要调节作用^[18,19]。一项前瞻性研究显示^[20],2 型糖尿病(T2DM)患者叶酸补充 12 周治疗后 sortilin 水平显著降低,且血清 sortilin 水平与血糖、超敏 C 反应蛋白水平显著正相关,提示 sortilin 参与机体糖代谢和炎症反应过程。HLA-G 在妊娠期主要分布于母胎界面,是一种潜在的胚胎活力标志物,也可分布于胰腺组织,在接受炎症信号时表达上调,参与机体代谢功能的调控^[21]。国外研究表明^[22],T2DM 与肥胖患者机体存在微炎症状态,HLA-G 具有抗炎及免疫耐受功能,这些功能与 CD4⁺、CD8⁺T 细胞亚群及其细胞因子白细胞介素(IL)-10 共同参与糖代谢过程,胰岛素抵抗状态下 HLA-G 表达降低。由上述研究可知,血清 CST、sortilin、HLA-G 在糖代谢紊乱、胰岛素抵抗中起重要作用,可能与 GDM 发生密切相关。

随访发现,GDM 患者不良妊娠结局发生率为 15.32%,说明 GDM 患者不良妊娠结局发生率仍处于较高水平,临床应对存在危险因素孕妇给予重点关注,开展科学预防干预措施。本研究进一步采用 Logistic 回归分析结果显示,年龄 ≥ 35 岁、孕前 1 个月 BMI ≥ 24 kg/m²、血糖控制不佳、血清 CST 低水平、sortilin 高水平、HLA-G 低水平为 GDM 患者发生不良妊娠结局

的危险因素,提示血清 CST、sortilin、HLA-G 水平与 GDM 患者不良妊娠结局关系密切。高龄、血糖控制不佳孕妇机体代谢调控能力和生育能力均降低,GDM 发生后不良妊娠结局风险增加^[23]。Najafi 等^[24]研究也显示,孕前 BMI、血糖控制与 GDM 不良妊娠结局相关,分析原因可能与孕前肥胖可进一步加重机体糖脂代谢负担,同时肥胖患者心血管并发症发生风险增加,不利于稳定糖脂代谢。此外,存在血清 CST、HLA-G 低表达和 sortilin 高表达的 GDM 患者不良妊娠结局风险增加,分析原因可能为 GDM 发病后,CST 和 sortilin 通过影响机体葡萄糖代谢过程、HLA-G 通过抗炎及免疫耐受间接影响糖代谢和胰岛素抵抗过程,加速了 GDM 胰岛素功能障碍和糖代谢紊乱,导致 GDM 患者血糖控制不良,影响妊娠结局。因此,针对存在高龄、肥胖、血糖控制不佳的育龄期女性应建议进行孕前咨询,重点监测血清 CST、sortilin、HLA-G 水平,通过科学方式备孕,降低 GDM 发生风险,进而利于围生期母婴健康。

综上所述,GDM 患者血清中 sortilin 水平异常升高,CST、HLA-G 水平异常降低,血清 CST、sortilin、HLA-G 与糖代谢紊乱、胰岛素抵抗关系密切,且三者是影响 GDM 患者发生不良妊娠结局的相关因素,提示临床对高龄孕妇(≥ 35 岁)、孕前肥胖(孕前 BMI ≥ 24 kg/m²)、血糖控制不佳的 GDM 高危孕妇给予重点关注,并进行血清 CST、sortilin、HLA-G 水平的监测,及时调整治疗策略,以改善 GDM 患者临床结局。

参考文献(References)

- [1] 关怀,尚丽新.妊娠期糖尿病流行现状[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(1):91-94
- [2] Wei W, He Y, Wang X, et al. Gestational Diabetes Mellitus: The Genetic Susceptibility Behind the Disease[J]. Horm Metab Res, 2021, 53(8): 489-498
- [3] Asimakopoulos G, Pergialiotis V, Anastasiou E, et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation on the insulin resistance and the prevention of gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2020, 21(1): 633
- [4] Ibáñez-Costa A, Luque RM, Castaño JP. Cortistatin: A new link between the growth hormone/prolactin axis, stress, and metabolism[J]. Growth Horm IGF Res, 2017, 33(4): 23-27
- [5] 简文燕,田利民,狄宝山,等. p-ERK 下调分拣蛋白表达对非酒精性脂肪肝大鼠肝损伤的机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(4): 680-687
- [6] Daziano G, Blondeau N, Béraud-Dufour S, et al. Sortilin-derived peptides promote pancreatic beta-cell survival through CREB signaling pathway[J]. Pharmacol Res, 2021, 167(5): 105539
- [7] Wedenoja S, Yoshihara M, Teder H, et al. Fetal HLA-G mediated immune tolerance and interferon response in preeclampsia[J]. EBioMedicine, 2020, 59(9): 102872
- [8] American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42(1): S165-S172
- [9] 尉耘翠,祝草,夏丽莉,等.超重及肥胖人群中不同胰岛素抵抗计算指数准确性评价[J]. 山东医药, 2015, 55(46): 14-16
- [10] 谢幸,苟文丽.妇产科学.第8版[M].北京:人民卫生出版社,2013: 186-188

- [11] Kragelund Nielsen K, Andersen GS, Damm P, et al. Migration, Gestational Diabetes, and Adverse Pregnancy Outcomes: A Nationwide Study of Singleton Deliveries in Denmark [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(12): e5075-e5087
- [12] 王芳芳, 王新春, 隋霜, 等. 妊娠期糖尿病妇女产后糖代谢转归调查及糖代谢异常的危险因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(3): 535-538
- [13] Szlapinski SK, Hill DJ. Metabolic Adaptations to Pregnancy in Healthy and Gestational Diabetic Pregnancies: The Pancreas - Placenta Axis[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021, 19(2): 141-153
- [14] Chen W, Fu Y, Yin X, et al. Circulating levels of cortistatin are correlated with metabolic parameters in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Peptides*, 2017, 94(8): 86-90
- [15] Balbaba M, Ulaş F, Erdağ M, et al. Evaluation of aqueous humor and serum cortistatin levels in diabetic patients with and without diabetic retinopathy[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(2): 638-642
- [16] Guo Y, Sun D, Zhang Y, et al. The neuropeptide cortistatin attenuates Th17 cell response through inhibition of glycolysis via GHSR1[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108(7): 108843
- [17] Soriano S, Castellano-Muñoz M, Rafacho A, et al. Cortistatin regulates glucose-induced electrical activity and insulin secretion in mouse pancreatic beta-cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 479(5): 123-132
- [18] Su X, Chen L, Chen X, et al. Emerging roles of sortilin in affecting the metabolism of glucose and lipid profiles[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2022, 22(3): 340-352
- [19] Blondeau N, Béraud-Dufour S, Lebrun P, et al. Sortilin in Glucose Homeostasis: From Accessory Protein to Key Player [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 9(15): 1561
- [20] El-Khodary NM, Dabeas H, Werida RH. Folic acid effect on homocysteine, sortilin levels and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Nutr Diabetes*, 2022, 12(1): 33
- [21] Vani V, Vasani SS, Adiga SK, et al. Soluble human leukocyte antigen-G is a potential embryo viability biomarker and a positive predictor of live-births in humans [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 86(6): e13499
- [22] Solini A, Muscelli E, Stignani M, et al. Soluble human leukocyte antigen-g expression and glucose tolerance in subjects with different degrees of adiposity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(7): 3342-3346
- [23] 王美, 王琳琳, 苏淑伶, 等. 高龄妊娠期糖尿病孕妇血清 netrin-1、SOCS3 水平与妊娠结局关系 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(12): 2856-2860
- [24] Najafi F, Hasani J, Izadi N, et al. Risk of gestational diabetes mellitus by pre-pregnancy body mass index: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15(4): 102181

(上接第 3339 页)

- [12] Zuchelo LTS, Bezerra IMP, Da Silva ATM, et al. Questionnaires to evaluate pelvic floor dysfunction in the postpartum period: a systematic review[J]. *Int J Women's Health*, 2018, 10: 409-424
- [13] Vergeldt TFM, Weemhoff M, Int'Hout J, et al. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review [J]. *Int Urogynecol J*, 2015, 26(11): 1559-1573
- [14] Hage-Fransen MAH, Wiezer M, Otto A, et al. Pregnancy- and obstetric-related risk factors for urinary incontinence, fecal incontinence, or pelvic organ prolapse later in life: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021, 100(3): 373-382
- [15] Zhong F, Miao W, Yu Z, et al. Clinical effect of electrical stimulation biofeedback therapy combined with pelvic floor functional exercise on postpartum pelvic organ prolapse [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 6629-6637
- [16] Mendes A, Hoga L, Goncalves B, et al. Adult women's experiences of urinary incontinence: a systematic review of qualitative evidence[J]. *JBIM Database System Rev Implement Rep*, 2017, 15(5): 1350-1408
- [17] Verbeek M, Hayward L. Pelvic floor dysfunction and its effect on quality of sexual life[J]. *Sex Med Rev*, 2019, 7(4): 559-64
- [18] MD Bussey, Aldabe D, Ribeiro D C, et al. Is Pelvic Floor Dysfunction Associated With Development of Transient Low Back Pain During Prolonged Standing? A Protocol [J]. *Clinical Medicine Insights Womens Health*, 2019, 41(9): 1
- [19] 骆丽, 孙武东, 赵祥虎, 等. 强化髋周肌群力量训练对功能性踝关节不稳的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(10): 5
- [20] 刘耀丹, 洪莉. 盆底电刺激技术的机制研究及临床应用进展[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9(7): 7
- [21] 李欣洁, 关永辉, 李晓东, 等. 盆底电刺激生物反馈联合心理行为干预治疗女性压力性尿失禁[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, (4): 4
- [22] Jin M, Chen Y, Zhou Y, et al. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells expressing elastin alleviates pelvic floor dysfunction[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2016, 7(1): 51
- [23] 顾萍, 沈芸, 祝亚平. 探讨 Kegel 训练及盆底电刺激对产妇盆底功能的保护作用[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 30(3): 344-345
- [24] 王君. 盆底电刺激联合生物反馈治疗女性压力性尿失禁的临床分析[J]. *中国妇幼保健研究*, 2017, (S1): 2
- [25] 陆佳红, 肖韵悦, 张蕊, 等. 电刺激生物反馈疗法联合盆底肌肉功能锻炼康复治疗盆底功能障碍性疾病的临床研究[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(2): 3