

可溶性 CD163 与妊娠期糖尿病 发生发展关系的研究

张铭 巢浩界 樊菊香 蒋丽霞

作者单位: 213000 江苏常州, 常州市妇幼保健院检验科

通信作者: 张铭, Email: zmw0701@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.008

【摘要】 目的 观察可溶性 CD163 (sCD163) 在晚期孕妇血清中浓度的变化, 探讨 sCD163 与糖脂代谢以及胰岛素抵抗的关系。方法 选择 2017 年 5 月—2018 年 5 月在常州市妇幼保健院产科门诊就诊的孕妇, 根据妊娠 24~28 周 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 结果, 最终确诊为妊娠期糖尿病 (GDM) 的孕妇 60 例为病例组 (即 GDM 组), 并以同期随机选择的 OGTT 正常孕妇 60 例为对照组 [即糖耐量正常 (NGT) 组]。检测两组血糖、血脂、胰岛素和血清 sCD163 浓度, 计算体质指数 (BMI) 和稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 值。结果 与 NGT 组比较, GDM 组的血清总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平呈下降趋势, 但差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 而 GDM 组三酰甘油 (TG) 水平高于 NGT 组 (mmol/L: 3.93 ± 1.87 比 3.31 ± 0.93 , $P < 0.05$), HDL-C 水平低于 NGT 组 (mmol/L: 1.63 ± 0.43 比 2.03 ± 0.62 , $P < 0.01$)。GDM 组空腹血糖 (FBG) 较 NGT 组呈上升趋势, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 GDM 组空腹胰岛素 (FINS)、HOMA-IR 及 sCD163 浓度均高于 NGT 组, 差异均有统计学意义 [FINS (mU/L): 19.75 ± 9.35 比 12.46 ± 7.29 , HOMA-IR: 3.67 ± 1.23 比 3.15 ± 1.19 , sCD163 ($\mu\text{g/L}$): 42.96 ± 19.88 比 29.35 ± 12.67 , 均 $P < 0.05$]。相关性分析显示, 血清 sCD163 浓度与产前 BMI、TG、FINS、HOMA-IR 呈正相关 [相关系数 (r) 分别为 0.402、0.603、0.512、0.614, 均 $P < 0.05$], 与 HDL 呈负相关 (r 为 -0.326 , $P < 0.05$)。结论 sCD163 在 GDM 患者糖脂代谢过程中发挥重要作用, 可能参与机体胰岛素抵抗, 从而加重了胰岛 β 细胞的损害, 与 GDM 发病关系密切。

【关键词】 可溶性 CD163; 糖尿病; 妊娠; 胰岛素抵抗

基金项目: 南京医科大学科技发展基金 (2014NJMUZD021)

Correlation between soluble CD163 and the progression of gestational diabetes mellitus

Zhang Ming, Chao Haojie, Fan Juxiang, Jiang Lixia. Department of Clinical Laboratory, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu, China.

Corresponding author: Zhang Ming, Email: zmw0701@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of soluble CD163 (sCD163) in the serum of the third trimesters pregnant women and the relationship with insulin resistance, metabolism of glucose and lipid. **Methods** According to the results of 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) at 24 to 28 weeks of gestation, 60 pregnant women diagnosed with GDM were selected from May 2017 to May 2018 in obstetrics clinic of Changzhou Maternal and Child Health Hospital as the case group (GDM group), and 60 normal pregnant women with OGTT were randomly selected as the control group [normal glucose tolerance (NGT) group] during the same period. Blood glucose, lipid profile, insulin concentration and serum sCD163 levels were measured in both groups, and body mass index (BMI) and homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR) values were calculated. **Results** Compared with the NGT group, the levels of total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the GDM group showed a downward trend, but the differences were not statistically significant (both $P > 0.05$), the level of triglyceride (TG) in the GDM group was higher than that in the NGT group (mmol/L: 3.93 ± 1.87 vs. 3.31 ± 0.93 , $P < 0.05$), the level of HDL-C was lower than that of NGT group (mmol/L: 1.63 ± 0.43 vs. 2.03 ± 0.62 , $P < 0.01$). The fasting blood glucose (FBG) in the GDM group showed an upward trend compared with the NGT group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The concentrations of fasting insulin (FINS), HOMA-IR and sCD163 in the GDM group were higher than those in the NGT group, and the differences were statistically significant [FINS (mU/L): 19.75 ± 9.35 vs. 12.46 ± 7.29 , HOMA-IR: 3.67 ± 1.23 vs. 3.15 ± 1.19 , sCD163 ($\mu\text{g/L}$): 42.96 ± 19.88 vs. 29.35 ± 12.67 , all $P < 0.05$]. Correlation analysis showed that serum sCD163 concentration was positively

correlated with prenatal BMI, TG, FINS, and HOMA-IR [correlation coefficients (r) were 0.402, 0.603, 0.512, and 0.614, all $P < 0.05$]; and negatively correlated with HDL (r was -0.326 , $P < 0.05$). **Conclusion** sCD163 plays an important role in the glucose and lipid metabolism of GDM patients, and may be involved in the body's insulin resistance, thus aggravating the damage of islet β -cells and closely related to the incidence of gestational diabetes.

【Key words】 Soluble CD163; Diabetes; Pregnancy; Insulin resistance

Fund program: Science and Technology Development Fund of Nanjing Medical University (2014NJMUZD021)

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期间初次出现糖代谢异常,不包含在怀孕之前已经存在的糖尿病。GDM是产科较为常见的并发症,有数据显示,中国GDM发病率约为5%~9%,而且近几年来发病率不断上升^[1]。早产、流产、产后出血及新生儿体重过大等是GDM的近期危害^[2],产妇及其子女成年后患2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)的风险增加等是其远期危害。近年来研究显示,炎症反应与GDM发病密切相关,目前发现与GDM有关的炎症介质主要有C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等^[3-5]。可溶性血红蛋白清道夫受体(soluble CD163, sCD163)是单核细胞活化的标志^[6],主要在单核细胞和巨噬细胞中表达,sCD163的生物学功能目前知之甚少,国内外研究多认为sCD163是一种新发现的炎症因子。基于GDM病因尚未完全阐明以及炎症反应与GDM发病密切相关,本研究旨在探讨GDM患者血清中sCD163表达及与GDM发生发展的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2017年5月—2018年5月在常州市妇幼保健院产科门诊常规产检并最终在本院分娩的37~41周单胎初产妇,经75 g口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)检查,诊断为GDM的孕妇60例为病例组(即GDM组);随机选取同期产科门诊就诊,且OGTT正常的孕妇60例为对照组[即糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)组]。所有入选者均无基础性疾病,既往无糖尿病史,本次妊娠无慢性炎症及其他并发症,无激素类药物服用史,无吸烟史等。

1.2 诊断标准 根据《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》^[7],在妊娠24~28周先行50 g葡萄糖负荷试验(glucose challenge test, GCT), ≥ 7.8 mmol/L者行OGTT;若50 g GCT结果 ≥ 11.1 mmol/L,则检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG), $\text{FBG} \geq 5.1$ mmol/L者可诊断GDM,如FBG正常则行75 g OGTT。或不

行50 g GCT,在妊娠24~28周直接行75 g OGTT。75 g OGTT正常值:FBG < 5.1 mmol/L;口服葡萄糖后1 h、2 h血糖分别 < 10.0 mmol/L、8.5 mmol/L。其中任意一点血糖检测结果高于上述范围,即可诊断为GDM。

1.3 方法

1.3.1 血液标本的采集 采集所有受检者空腹静脉血5 mL,以3 500 r/min(离心半径10 cm)离心8 min,分离血清,在1 h以内完成。检测FPG和血脂;剩余血清 -20 °C冰箱保存,待检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)和sCD163。

1.3.2 试剂及检测方法 在贝克曼5821全自动生化分析仪上检测FBG和血脂[包括血清三酰甘油(triacylglycerol, TG)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-cholesterol, LDL-C)],所用试剂均由美国贝克曼公司提供;在罗氏602电化学发光仪上检测胰岛素;采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清sCD163,批内变异系数(coefficient of variation, CV)和批间CV分别为2.6%~4.9%、6.3%~6.8%。所有的样本都使用双孔检测,CV超过10%均需要重新检测,sCD163试剂盒购自美国R&D公司。

1.3.3 体检 体质指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/身高(m)²,采用稳态模型[稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model insulin resistance index, HOMA-IR)=FPG \times FINS/22.5]计算HOMA-IR。

1.4 统计学方法 使用SPSS 17.0软件进行统计学分析,经软件正态性检验,检测指标结果服从近似正态分布的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,用Pearson分析进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇一般临床指标比较 GDM组产前BMI高于NGT组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

但 GDM 组年龄、孕周及孕前 BMI 与 NGT 组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组孕妇基础指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	年龄 (岁)	孕周 (周)	孕前 BMI (kg/m^2)	产前 BMI (kg/m^2)
NGT 组	60	27.47 ± 2.96	39.14 ± 0.53	20.53 ± 1.67	25.78 ± 3.08
GDM 组	60	28.30 ± 3.40	39.07 ± 0.46	21.26 ± 3.01	27.31 ± 3.79
<i>t</i> 值		1.43	0.77	1.64	2.43
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组孕妇血脂水平比较 GDM 组 HDL-C 浓度明显低于 NGT 组, TG 浓度明显高于 NGT 组(均 $P < 0.05$)。与 NGT 组比较, GDM 组的 TC、LDL-C 水平呈下降趋势,但是差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组孕妇血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
NGT 组	60	6.05 ± 1.02	3.31 ± 0.93	2.03 ± 0.62	2.77 ± 0.76
GDM 组	60	5.99 ± 1.44	3.93 ± 1.87	1.63 ± 0.43	2.58 ± 0.83
<i>t</i> 值		0.26	2.30	4.11	1.31
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.01	>0.05

2.3 两组孕妇 FINS、FBG、sCD163 及 HOMA-IR 比较 GDM 组 FINS、HOMA-IR 和 sCD163 水平均明显高于 NGT 组(均 $P < 0.05$)。GDM 组 FBG 水平高于 NGT 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组孕妇 FINS、FBG、HOMA-IR、sCD163 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	FINS (mU/L)	FBG (mmol/L)	HOMA-IR	sCD163 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
NGT 组	60	12.46 ± 7.29	3.93 ± 0.84	3.15 ± 1.19	29.35 ± 12.67
GDM 组	60	19.75 ± 9.35	4.19 ± 1.27	3.67 ± 1.23	42.96 ± 19.88
<i>t</i> 值		4.76	2.05	2.35	4.47
<i>P</i> 值		<0.01	>0.05	<0.05	<0.01

2.4 相关性分析 GDM 组血清 sCD163 浓度与产前 BMI、TG、FINS 和 HOMA-IR 呈正相关,相关系数(r)分别为 0.402、0.603、0.512、0.614, P 值分别为 0.032、0.007、0.027、0.002;与 HDL 呈负相关, r 为 -0.326, P 值为 0.034。

3 讨论

GDM 是围产期比较常见的并发症,对母婴安全有一定危害。部分学者认为, GDM 是 T2DM 漫长自然进程的早期阶段, GDM 患者后期继发 T2DM 的风险较高, GDM 的病理生理学机制至今尚不明确,目前认为胰岛素抵抗及胰岛素分泌不足是发病的主要

因素,可能与胰岛 β 细胞损害相关^[8]。随着对胰岛素作用信号通路研究的深入,学者发现某些炎症因子参与了 GDM 的发生发展,可能在机体胰岛素抵抗以及 T2DM 发病机制中起重要调节作用^[9]。

CD163 属于清道夫受体超家族的成员,是一种跨膜分子,在单核-巨噬细胞膜上被发现。CD163 在体内有两种存在形式:一种形式是跨膜大分子,存在于单核-巨噬细胞膜上;另一种形式具有可溶性,存在于血浆或其他组织液内。跨膜型 CD163 是机体内血红蛋白的特异性清道夫受体,能特异性识别血红蛋白与结合珠蛋白(haptoglobin, HP)形成的复合物,调节如白细胞介素-10(IL-10)、血红素氧合酶-1 等抗炎分子的表达^[10]。炎症等因素刺激能诱导单核细胞膜上的 CD163 分子脱落成为 sCD163, sCD163 与跨膜型 CD163 有同质性,但其具体作用尚未完全明确。有研究证实, sCD163 浓度在 T2DM 和肥胖患者血清中升高,是脓毒症早期敏感指标^[11]。

本研究通过检测妊娠晚期 GDM 组和 NGT 组患者 FBG、血糖、胰岛素及 sCD163 等指标,发现 GDM 组 TG 明显高于 NGT 组, HDL-C 明显低于 NGT 组,与已有研究证实 TG 升高是 GDM 患者独立于年龄和 BMI 的危险因素,且孕妇 TG 浓度与新生儿出生体重呈正相关,通过控制孕妇机体 TG 浓度可降低超重新生儿发生率^[12]的结论相符。HDL-C 一直被认为对降低心血管疾病发病率具有一定的正性作用。有研究表明, GDM 孕妇妊娠期高血压疾病的发病率比正常孕妇高 2~4 倍^[13],低水平的 HDL-C 表达可能是其原因之一。本研究结果还显示, GDM 组 FINS、sCD163 浓度及 HOMA-IR 均高于 NGT 组,血清 sCD163 浓度与产前 BMI、TG、FINS、HOMA-IR 呈正相关。T2DM 和 GDM 的发病机制之一是发生胰岛素抵抗及其导致的机体血糖、血脂代谢紊乱,共同构成了 T2DM 和 GDM 的病理生理基础,对此结论,业内已达成共识。肥胖和妊娠均可引起胰岛素抵抗。本研究结果表明,有较为严重的胰岛素抵抗现象存在于 GDM 孕妇体内,炎症因子 sCD163 在机体的胰岛素抵抗中发挥了重要作用, sCD163 浓度升高可能是 GDM 的发病机制之一,在 GDM 的发生发展过程中,可能存在 sCD163 和高 TG 的共同作用。

综上所述,本研究证实了 sCD163 浓度的变化与 GDM 患者胰岛素抵抗关系密切,可能参与了 GDM 的发生发展过程。在接下来的工作中将进一步分析妊娠早期、中期孕妇血清中 sCD163 的表达

水平,探讨血清 sCD163 作为潜在指标预测 GDM 的价值,同时从动物模型、细胞和分子等层面进一步揭示 sCD163 介导 GDM 的病理机制,期望为 GDM 诊断及治疗提供新的方向。

参考文献

- 1 张慧,杨海澜. 妊娠期糖尿病病因的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(1): 128-129.
- 2 Okumus S, Igci YZ, Taskin T, et al. Association between Thr21Met and Ser89Asn polymorphisms of the urotensin- II (UTS2) gene, diabetes mellitus, and diabetic retinopathy [J]. Curr Eye Res, 2012, 37(10): 921-929. DOI: 10.3109/02713683.2012.688181.
- 3 Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, et al. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2004, 18(5): 377-384. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2004.00578.x.
- 4 刘陶,房臻,杨冬,等. 炎症及脂肪细胞因子与妊娠期糖尿病发病的相关性及在产褥期的变化[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(6): 436-439.
- 5 Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus [J]. Gynecol Endocrinol, 2009, 25(4): 258-263. DOI: 10.1080/09513590802653825.
- 6 Akila P, Prashant V, Suma MN, et al. CD163 and its expanding functional repertoire [J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(7-8): 669-674. DOI: 10.1016/j.cca.2012.01.028.

- 7 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 561-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.08.001
- 8 吴梅. 妊娠期糖尿病患者血糖水平对新生儿甲状腺功能和血脂的影响[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10(3): 155-158. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.03.010.
- 9 何梦舟,贾静,张婧怡,等. 胎盘滋养细胞内质网应激促炎作用对妊娠期糖尿病发病的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(10): 722-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2019.10.007.
- 10 崔咏望,赵明奇,李丰,等. 可溶性受体 CD163 在难治性幼年特发性关节炎(全身型)中的意义及临床分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(13): 5857-5860. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-0785.2013.13.097.
- 11 薛清彬,陈楷正,杨慧婷. 脓毒症患儿血液 sCD163 变化及其临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(11): 1522-1523. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2013.11.035.
- 12 宋锐敏,陈森鑫,袁艳,等. 妊娠期糖尿病孕妇血脂代谢的特点[J]. 贵阳医学院学报, 2004, 29(2): 134-136. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2707.2004.02.014.
- 13 谢爱兰,李笑天. 160 例孕妇血脂水平与胎儿出生体重[J]. 中国生育健康杂志, 2005, 16(3): 163-164. DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2005.03.012.

(收稿日期: 2019-12-10)
(本文编辑: 张耘菲)

读者 · 作者 · 编者

本刊常用不需要标注中文的缩略语 (四)

非伤寒沙门菌 (*Nontyphoidal salmonella*, NTS)
 非结核分枝杆菌 (non-*Tuberculous Mycobacteria*, NTM)
 难辨梭菌感染 (*Clostridium difficile* infection, CDI)
 美国临床实验室标准化协会
 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)
 重症加强治疗病房 (intensive care unit, ICU)
 最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC)
 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)
 骨质疏松症 (osteoporosis, OP)
 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)
 弥散性血管内凝血
 (disseminated intravascular coagulation, DIC)
 甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)
 人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV)
 纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)
 心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)
 肌红蛋白 (myoglobin, Mb)
 肌酸激酶同工酶 (creatin kinase isoenzyme, CK-MB)
 肝素结合蛋白 (heparin binding protein, HBP)
 血管紧张素转化酶抑制剂
 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)
 血管紧张素 II 受体拮抗剂
 (angiotensin II receptor blocker, ARB)

谷氨酸脱氢酶 (glutamate dehydrogenase, GDH)
 血流感染 (blood stream infedting, BSI)
 有核红细胞 (nucleated red blood cell, NRBC)
 品管圈 (quality control circle, QCC)
 阳性报警时间 (time-to-positive, TTP)
 多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)
 全身炎症反应综合征
 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)
 获得性血友病 A (acquired haemophilia A, AHA)
 活化部分凝血活酶时间
 (activated partial thromboplastin time, APTT)
 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)
 凝血酶时间 (thrombin time, TT)
 优势比 (odds ratio, OR)
 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI)
 多发性骨髓瘤 (multiple myeioma, MM)
 传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM)
 新生儿溶血病 (hemolytic disease of the newborn, HDN)
 缺铁性贫血 (iron deficiency anemia, IDA)
 活性氧 (reactive oxygen species, ROS)
 游离前列腺特异抗原 (free-prostate specific antigen, F-PSA)
 前列腺酸性磷酸酶 (prostatic acid phosphatase, PAP)
 总前列腺特异抗原 (total-prostate specific antigen, T-PSA)