

妊娠期糖尿病合并子痫前期患者两种血清 CC 类趋化因子配体与胰岛素抵抗和妊娠结局的关系

魏冬梅¹, 封茜², 剧蕴慧³

1. 河北省衡水市第四人民医院妇产科, 河北 衡水 053000; 2. 河北省石家庄市鹿泉区中医院妇产科, 河北 石家庄 050200;
3. 河北省石家庄市第二医院妇产科, 河北 石家庄 050000

【摘要】 目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)合并子痫前期(PE)患者血清 CC 类趋化因子配体 2(CCL2)、CC 类趋化因子配体 20(CCL20)与胰岛素抵抗和妊娠结局的关系。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2023 年 6 月衡水市第四人民医院收治的 147 例 GDM 合并 PE 患者(PE 组)和 109 例单纯 GDM 患者(对照组)。检测血清 CCL20、CCL2 以及胰岛素抵抗指标[空腹胰岛素(FINS), 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹血糖(FPG)]。Pearson 分析 GDM 合并 PE 患者血清 CCL2、CCL20 水平与胰岛素抵抗指标的相关性。追踪 GDM 合并 PE 患者妊娠结局, 根据妊娠结局分为不良结局组 67 例和良好结局组 80 例, 采用多因素 Logistic 回归分析影响 GDM 合并 PE 患者妊娠结局的因素。**结果** PE 组 HOMA-IR、FPG、FINS 以及血清 CCL2、CCL20 水平均高于对照组($P<0.05$); GDM 合并 PE 患者血清 CCL2、CCL20 水平与 FPG、FINS、HOMA-IR 呈正相关($P<0.05$); 不良结局组血清 CCL2、CCL20 水平高于良好结局组($P<0.05$); 高孕酮体重增长、高 HOMA-IR、高 CCL2、高 CCL20 是 GDM 合并 PE 患者妊娠结局不良的危险因素($P<0.05$)。**结论** GDM 合并 PE 患者血清 CCL2、CCL20 水平显著增高, 且与胰岛素抵抗和不良妊娠结局有关。

【关键词】 妊娠期糖尿病; 子痫前期; 胰岛素抵抗; 妊娠结局; CC 类趋化因子配体 2; CC 类趋化因子配体 20。

【中图分类号】 R714.256

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)03-0096-05

Relationship between serum CC chemokine ligand, insulin resistance and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus and preeclampsia WEI Dong-mei¹, FENG Qian², JU Yun-hui³ 1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Hengshui Fourth People's Hospital, Hengshui 053000, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Luquan District Traditional Chinese Medicine Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050200, China; 3. Department of Gynaecology and Obstetrics, Shijiazhuang Second Hospital, Shijiazhuang 050000, China

【Corresponding author】 JU Yun-hui

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the serum CC chemokine ligand 2 (CCL2) and CC chemokine ligand 20 (CCL20) and the insulin resistance and pregnancy outcome in gestational diabetes mellitus (GDM) patients with preeclampsia (PE). **Methods** One hundred and forty-seven GDM patients with PE (PE group) and 109 simple GDM patients (control group) admitted to Hengshui Fourth People's Hospital from January 2020 to June 2023 were selected. Serum CCL20, CCL2 and insulin resistance indexes such as fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) and fasting plasma glucose (FPG) were detected. The correlation between serum CCL2 and CCL20 levels and insulin resistance indexes in GDM patients with PE were analyzed by Pearson analysis. The pregnancy outcomes of GDM patients with PE were followed up. According to the pregnancy outcome, there were 67 cases in an adverse outcome group and 80 cases in a good outcome group. Multivariate logistic regression equation was constructed to analyze the factors affecting the pregnancy outcome of GDM patients with PE. **Results** The PE group had higher levels of HOMA-IR, FPG, FINS, as well as serum CCL2 and CCL20 than the control group did ($P<0.05$). The levels of serum CCL2 and CCL20 in GDM patients with PE were positively correlated with FPG, FINS and HOMA-IR ($P<0.05$). The levels of serum CCL2 and CCL20 in the poor outcome group were higher than those in the good outcome group ($P<0.05$). High pregnancy weight gain, high HOMA-IR, high CCL2 and high CCL20 were risk factors for poor pregnancy outcomes in GDM patients with PE ($P<0.05$). **Conclusions** The levels of serum CCL2 and CCL20 in GDM patients with PE are significantly increased. They are related to insulin resistance and adverse pregnancy outcomes.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Preeclampsia; Insulin resistance; Pregnancy outcome; CC chemokine ligand 2; CC chemokine ligand 20

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期最常见的代谢紊乱,与遗传、内分泌等因素有关^[1]。子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期高血压疾病的一种类型,特征是高血压和终末

器官功能障碍^[2]。GDM 和 PE 可合并发生,加剧病情进展,导致不良妊娠结局^[3]。胰岛素抵抗是 GDM 发病的关键环节,并与 PE 发病发展有关,胰岛素抵抗可诱导氧化应激,引起胎盘损伤或缺氧,导致母体血管内皮功能失调以及全身抗血管生成失衡,加剧 PE 进展^[4,5]。探讨与 GDM 合并 PE 患者胰岛素抵抗和妊娠结局相关的标志物对改善临床围产结

【基金项目】 河北省医学科学研究课题计划(编号:20240718)

【通讯作者】 剧蕴慧

局有着重要的意义。CC 类趋化因子配体 2 (CC chemokine ligand 2, CCL2) 是一种趋化因子, 可通过募集免疫细胞诱导免疫和炎症反应, 研究显示 GDM 患者孕晚期血清 CCL2 水平增高与产后血糖异常有关^[6], 妊娠期高血压患者血清 CCL2 水平也增高, 是产后 3 年发生心血管不良事件的危险因素^[7]。CC 类趋化因子配体 20 (CC chemokine ligand 20, CCL20) 与 CC 类趋化因子受体 6 (CC motif chemokine receptor 6, CCR6) 结合参与白细胞的发育、分化和迁移, 与组织炎症密切相关。既往报道显示 2 型糖尿病患者血清 CCL20 水平显著增高^[8], CCL20 水平与 PE 发病及病情程度有关^[9]。鉴于此, 本研究拟探讨 CCL2、CCL20 与 GDM 合并 PE 患者胰岛素抵抗和妊娠结局的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将衡水市第四人民医院 2020 年 1 月至 2023 年 6 月收治的 GDM 合并 PE 的患者 147 例纳入 PE 组, 纳入标准: ①根据《妊娠期高血糖诊治指南(2022)》标准^[10], 妊娠 24~28 周行空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 检查, $FPG \geq 5.1$ mmol/L 可诊断为 GDM; ②根据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》标准均诊断为子痫前期^[11]; ③年龄 18 周岁以上; ④单活胎妊娠; ⑤患者均签署知情同意书。排除标准: ①心脏病、病毒性肝炎和严重肝肾疾病; ②严重精神障碍、沟通障碍; ③免疫疾病; ④恶性肿瘤; ⑤孕前糖尿病合并妊娠 (pregestational diabetes mellitus, PGDM) 以及糖尿病前期。147 例患者孕周 24~28 周 [(26.52±1.39) 周], 年龄 23~40 岁 [(32.46±2.30) 岁], 既往孕产史 66 例。舒张压 85~102 mmHg [(90.15±4.21) mmHg]; 收缩压 130~151 mmHg [(141.26±7.91) mmHg]。另选择 109 例单纯 GDM 患者作为对照组, 年龄 22~39 岁 [(32.41±2.39) 岁], 孕周 24~28 周 [(26.41±1.35) 周], 既往孕产史 59 例。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究已获得衡水市第四人民医院伦理委员会的批准 [批号: 伦(审) A2019101502]。

1.2 血清 CCL2、CCL20 与胰岛素抵抗指标检测 所有患者入组后 24 h 内采集空腹外周静脉血 3 ml 注入干燥试管送检验科, 以 3000 r/min (离心半径 10 cm) 离心 5 min 后取上清液放置在 -80 °C 保存备检, 48 h 完成检测, 解冻不超过 3 次。采用酶联免疫吸附试验检测血清 CCL2、CCL20 水平, CCL2 和 CCL20 试剂盒购自泉州市九邦生物科技有限公司, PerkinElmer EnVision 多功能酶标仪 (英国珀金埃尔默公司)。检测 FPG [DxC 700 AU 全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司)] 与空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) [Alinity i i2000sr 全自动化学发光免疫分析仪 (美国雅培公司)] 水平, 稳态模型计算胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) = $FPG \times FINS / 22.5$ 。

1.3 临床资料收集 包括患者年龄、既往孕产史、入组孕周、收缩压、舒张压、孕期体重增长、糖尿病家族史、高血压家族史、PE 病情程度 (轻度、重度)、血肌酐、24 h 尿蛋白。

1.4 妊娠结局判定及分组^[12] 追踪 GDM 合并 PE 患者妊娠结局, 不良妊娠结局包括羊水过多、胎膜早破、产后出血、胎儿宫内窘迫及生长受限、早产、巨大儿或出生体重过低、新生儿低血糖、窒息、死亡等。根据妊娠结局分为不良结局组和良好结局组。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 29.0 软件分析数据, 计量资料以均数±标准差表示, 比较采用 t 检验; 计数资料以例数 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验。Pearson 分析 GDM 合并 PE 患者血清 CCL20、CCL2 水平与胰岛素抵抗指标的相关性。多因素 Logistic 回归分析 GDM 合并 PE 患者妊娠结局的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 PE 组和对照组血清 CCL2、CCL20、胰岛素抵抗指标比较 PE 组血清 CCL2、CCL20、FPG、FINS、HOMA-IR 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 PE 组和对照组血清 CCL2、CCL20、胰岛素抵抗指标比较

组别	<i>n</i>	CCL2 (pg/ml)	CCL20 (pg/ml)	FPG (mmol/L)	FINS (μU/ml)	HOMA-IR
PE 组	147	27.65±6.19	68.46±18.21	6.43±0.36	29.69±4.02	12.52±3.61
对照组	109	18.35±4.33	36.42±9.77	5.46±0.21	26.21±3.86	8.69±2.23
<i>t</i>		14.139	18.106	25.131	6.965	10.452
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 CCL2、CCL20 水平与胰岛素抵抗指标的相关性分析 GDM 合并 PE 患者血清 CCL2、CCL20 水平

与 FINS、HOMA-IR、FPG 呈正相关 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 CCL2、CCL20 水平与胰岛素抵抗指标的相关性分析

指标	CCL2		CCL20	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FPG	0.425	0.000	0.473	0.000
FINS	0.385	0.002	0.467	0.000
HOMA-IR	0.442	0.000	0.502	0.000

2.3 不良结局组和良好结局组血清 CCL2、CCL20 水平比较 147 例 GDM 合并 PE 患者发生胎膜早破 8 例、宫内生长受限 7 例、胎儿宫内窘迫 4 例、羊水过多 5 例、产后出血 4 例、发生早产儿 6 例、巨大儿 11 例、低体重儿 5 例、新生儿窒息 5 例、低血糖 11 例、死亡 1 例,共 67 例发生不良妊娠结局。相比良好结局组,不良结局组血清 CCL2、CCL20 水平更高 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 GDM 合并 PE 患者妊娠结局的影响因素分析 不良结局组孕期体重增长,重度 PE 比例,FINS、HO-

MA-IR 高于良好结局组 ($P<0.05$),既往孕产史、入组孕周、血肌酐、24 h 尿蛋白、年龄、FPG 等资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。以 PE 病情程度、孕期体重增长、FINS、HOMA-IR、CCL2、CCL20(原值输入)为自变量,以 GDM 合并 PE 患者妊娠结局为因变量,Logistic 回归分析结果显示,GDM 合并 PE 患者妊娠结局不良的危险因素为高 HOMA-IR、高孕期体重增长、高 CCL2、高 CCL20 ($P<0.05$)。见表 5。

表 3 不良结局组和良好结局组血清 CCL2、CCL20 水平比较 (pg/ml)

组别	<i>n</i>	CCL2	CCL20
不良结局组	67	29.78±3.11	71.69±6.39
良好结局组	80	25.87±2.06	65.75±5.27
<i>t</i>		8.800	6.177
<i>P</i>		0.000	0.000

表 4 不良结局组和良好结局组基线资料比较

因素	不良结局组 (<i>n</i> =67)	良好结局组 (<i>n</i> =80)	统计量	<i>P</i>
年龄 (岁)	32.75±2.41	32.21±2.45	<i>t</i> =1.341	0.182
入组孕周 (周)	26.70±1.31	26.37±1.36	<i>t</i> =1.490	0.138
收缩压 (mmHg)	138.35±7.11	137.35±6.49	<i>t</i> =0.890	0.375
舒张压 (mmHg)	95.35±4.62	94.98±4.71	<i>t</i> =0.478	0.633
既往孕产史 [<i>n</i> (%)]	31(46.27)	35(43.75)	$\chi^2=0.094$	0.760
孕期体重增长 (kg)	14.35±3.26	10.11±2.09	<i>t</i> =9.182	0.000
糖尿病家族史 [<i>n</i> (%)]	21(31.34)	19(23.75)	$\chi^2=1.061$	0.303
高血压家族史 [<i>n</i> (%)]	23(34.33)	22(27.50)	$\chi^2=0.800$	0.371
PE 病情程度 [<i>n</i> (%)]	重度 48(71.64) 轻度 19(28.36)	35(43.75) 45(56.25)	$\chi^2=11.539$	0.001
FPG (mmol/L)	9.60±1.01	9.29±0.95	<i>t</i> =1.915	0.058
FINS (μU/mL)	31.46±1.64	28.21±2.81	<i>t</i> =8.722	0.000
HOMA-IR	14.01±0.54	11.21±1.43	<i>t</i> =16.189	0.000
血肌酐 (μmol/L)	76.35±10.49	75.19±11.38	<i>t</i> =0.638	0.525
24 h 尿蛋白 (g)	0.42±0.11	0.40±0.13	<i>t</i> =0.996	0.321

表 5 GDM 合并 PE 患者妊娠结局的影响因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI
常数	-0.451	0.190	5.655	0.017	-	-
孕期体重增长	0.660	0.253	6.821	0.009	1.935	1.178 ~ 3.177
HOMA-IR	0.796	0.209	14.498	0.000	2.217	1.472 ~ 3.339
CCL2	0.553	0.192	8.267	0.004	1.738	1.193 ~ 2.533
CCL20	0.489	0.193	6.429	0.011	1.631	1.117 ~ 2.380

3 讨论

GDM 胰岛素抵抗以及高胰岛素血症会引发微血管病变,增加 PE 发病风险,GDM 合并 PE 是威胁孕产妇和围产儿健康的重要原因^[13]。截止目前,

GDM 合并 PE 发病机制尚不完全清楚,研究显示炎症状态与 GDM 和 PE 发病有关,炎症状态会降低 β 细胞功能并促进胰岛素抵抗^[14,15]。趋化因子通过诱导其靶细胞中性粒细胞、T 细胞等,加剧炎症反

应,与胰岛素抵抗、内皮功能障碍以及 GDM 和 PE 病理生理学密切相关^[14,15]。

CCL2 也称为单核细胞趋化蛋白-1,主要由免疫细胞分泌,调节单核细胞、巨噬细胞等多种免疫细胞的迁移和浸润,与肥胖、糖尿病等密切相关^[16]。CCL2 在滋养层、蜕膜组织、子宫肌层等母胎界面中表达,维持免疫细胞的正常募集、组织重塑和血管生成^[17]。本研究发现 GDM 合并 PE 患者血清 CCL2 水平较单纯 GDM 患者明显增高。分析原因为 GDM 合并 PE 患者慢性炎症状态下可刺激免疫细胞活化和大量合成 CCL2,而 CCL2 增加参与白细胞的早期募集,通过募集白细胞诱导肾组织炎症、损伤和高血压^[18],增加 PE 风险。进一步分析显示高水平 CCL2 是不良妊娠结局的危险因素,表明 CCL2 可能与 GDM 合并 PE 发病以及不良妊娠结局有关。另外,本研究结果显示 CCL2 与胰岛素抵抗有关,推测 CCL2 可能通过胰岛素抵抗导致不良妊娠结局。可能的机制为:CCL2 诱导单核细胞活化和迁移,活化的单核细胞向 M1 表型极化,产生促炎趋化因子和细胞因子,导致持续炎症状态,抑制脂肪分解,降低胰岛素敏感性,导致胰岛素抵抗^[19]。胰岛素抵抗进一步诱导线粒体损伤,导致妊娠期间子宫氧化和抗氧化之间失衡,促使氧化应激^[20],胎盘释放自由基介导的氧化应激,刺激血管活性化合物以及促炎因子的分泌,导致全身性内皮功能障碍,引起螺旋子宫动脉的重塑受损和胎盘灌注减少^[21],导致 GDM 合并 PE 患者不良妊娠结局。

CCL20 在内皮细胞、中性粒细胞、辅助性 T 细胞 17、B 细胞、巨噬细胞等多种免疫细胞中表达,炎症条件下其表达量呈数倍增加^[22],CCL20 激活后与 CCR6 结合诱导核转录因子- κ B 信号传导,促使白细胞在胰岛浸润,降低功能性 β 细胞质量和功能,与肥胖以及糖尿病有关^[23]。PE 患者妊娠早期和晚期血浆中 CCL20 水平增高,与 PE 的发生和发展有关^[24]。本研究发现与单纯 GDM 患者比较,GDM 合并 PE 患者血清 CCL20 水平明显增高,高水平 CCL20 与 GDM 合并 PE 发病有关。推测原因为 CCL20 增高促使辅助性 T 细胞 22 趋化和浸润,导致血清促炎因子水平增高,促使炎症和血管紧张素 II 诱导的高血压^[25],多脏器功能障碍和 PE 发生。本研究相关性分析显示 CCL20 水平与胰岛素抵抗有关,回归分析显示高水平 CCL20 是 GDM 合并 PE 患者不良结局危险因素,推测 CCL20 可能诱导胰岛素抵抗导致不良妊娠结局。分析可能的机制为 CCL20 可促使辅助性 T 细胞 17 分化,降低胰岛素敏感性,增强胰岛素抵抗性^[26]。胰岛素抵抗进一步加剧糖

脂代谢紊乱和母体高血糖,增加围产期不良结局风险^[27]。

综上,GDM 合并 PE 患者血清 CCL2、CCL20 水平均显著增高,高水平 CCL2、CCL20 与胰岛素抵抗有关,是 GDM 合并 PE 患者不良妊娠结局的危险因素。

【参考文献】

- [1] Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, et al. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14):5003.
- [2] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(14):1690-1702.
- [3] Anzoategui S, Gibbone E, Wright A, et al. Midgestation cardiovascular phenotype in women who develop gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: comparative study[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2022, 60(2):207-214.
- [4] 黄诗韵,于博,何欣,等. 胰岛素抵抗指标在预测妊娠期糖尿病孕妇并发重度子痫前期中的价值[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(9):84-96.
- [5] 吴亚南,刘雅琴,范蕾,等. 血清 CREB、FoxO1、NLRP3 与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗的相关性分析及对妊娠结局的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(20):3950-3954.
- [6] 国春蕾,杜辉,姚水平. 妊娠糖尿病患者孕晚期血清 LRG1、CCL2 水平与产后血糖转归的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11):20-25.
- [7] 崔亚利,杨延敏,张慧婷,等. 血清趋化因子 CCL21 水平对妊娠期高血压患者心血管不良事件的预测价值[J]. 海南医学, 2023, 34(23):3442-3445.
- [8] 徐文超,成兴波,张磊,等. 血清 CC 亚族趋化因子配体 20 与 2 型糖尿病相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(10):762-764.
- [9] 韩曦,王海丽,张矛. 子痫前期孕妇血清 CCL20 及 IL-17 表达及其临床意义[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(10):1485-1490.
- [10] 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,中国妇幼保健学会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第一部分][J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(1):3-12.
- [11] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10):721-728.
- [12] 支雪荣,马瑛,李晓红. 妊娠期糖尿病合并子痫前期患者内脂素、抵抗素水平及糖脂代谢状况与妊娠结局分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(19):4409-4411.
- [13] Hornová M, Šimják P, Anderlová K. Preeclampsia and diabetes mellitus[J]. Ceska Gynekol, 2023, 88(6):467-471.
- [14] Liu H, Liu A, Kaminga AC, et al. Chemokines in Gestational Diabetes Mellitus[J]. Front Immunol, 2022, 13(1):705852.
- [15] Stefańska K, Zieliński M, Jankowiak M, et al. Cytokine Imprint in Preeclampsia[J]. Front Immunol, 2021, 12(6):667841.
- [16] Wu Y, Ma Y. CCL2-CCR2 signaling axis in obesity and metabolic diseases[J]. J Cell Physiol, 2024, 239(4):e31192.