

血清 IL-17 与妊娠期糖尿病发病及新生儿出生体重的相关性研究

钱卫 何晓英 李晓翠 童彤 范建霞[△]

(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院产科 上海 200030)

摘要 目的:探讨母体与脐血清白介素-17(interleukin-17 IL-17)与妊娠期糖尿病发病(gestational diabetes mellitus GDM)及新生儿出生体重相关性。方法:收集我院足月 GDM 患者 26 例为病例组,孕 24-28 周经 50g 葡萄糖筛查试验无异常者 26 例为对照组,分娩前收集两组母血清及脐血清,检测母血清空腹血糖及空腹胰岛素,稳态模型评估胰岛素抵抗(homeostasis model assessment insulin resistance HOMA-IR)。检测两组母血清及脐血清 IL-17 水平,探讨与妊娠期糖尿病发病及新生儿出生体重相关性。结果:GDM 组空腹胰岛素、HOMA-IR、母血清 IL-17、脐血清 IL-17 与对照相比具有统计学差异($P<0.05$)。相关研究发现,母血清 IL-17 水平与 HOMA-IR 存在明显正相关($r=0.718$, $P<0.001$),脐血清 IL-17 与新生儿体重存在相关性($r=0.686$, $P<0.001$),但脐血清 IL-17 水平与母血清 IL-17 水平无相关性($r=-0.339$, $P=0.0899$)。结论:IL-17 可能通过胰岛素抵抗参与了 GDM 的发生。

关键词 妊娠期糖尿病;白介素-17;胰岛素抵抗;新生儿出生体重

中图分类号:R714.25 R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)16-3112-03

Level of Serum IL-17 in Gestational Diabetes and its Correlation with Neonatal Birth Weight

QIAN Wei, HE Xiao-ying, LI Xiao-cui, TONG Tong, FAN Jian-xia[△]

(Department of Obstetrics, Affiliated International Peace Maternity & Child Health Hospital Medical College of Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate maternal and cord blood serum IL-17 in gestational diabetes mellitus (GDM) and its correlation with neonatal birth weight. **Methods:** To collect 26 term GDM in our hospital as case group, and 26 cases with no abnormal 50g glucose challenge test in 24-28 weeks as control group. Maternal serum before delivery and cord blood serum were collected. Fasting blood glucose testing and fasting insulin, homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) were tested in maternal serum. IL-17 levels were detected in maternal serum and cord blood serum to explore the pathogenesis of gestational diabetes and its correlation with neonatal birth weight. **Results:** Fasting insulin, HOMA-IR, IL-17 in maternal serum, IL-17 in cord blood serum had significant difference in GDM group compared with control ($P<0.05$). It was found that maternal serum IL-17 levels existed positively correlated with HOMA-IR ($r=0.718$, $P<0.001$), IL-17 in cord blood serum was correlated with neonatal birth weight ($r=0.686$, $P<0.001$), but IL-17 in cord blood serum had no correlation with maternal serum levels ($r=-0.339$, $P=0.0899$). **Conclusion:** IL-17 may be involved in insulin resistance with the occurrence of GDM.

Key words: Gestational diabetes; Interleukin-17; Insulin resistance; Neonatal birth weight

Chinese Library Classification(CLC): R714.25, R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)16-3112-03

前言

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期发生或首次发现的不同程度的糖代谢异常。GDM 患者中妊娠期高血压疾病、羊水过多、肩难产、新生儿低血糖、新生儿窒息及死胎的发生率高,发展为 2 型糖尿病的几率也大大增加^[1],严重危害母婴健康,但其病因及发病机制始终无法阐明。目前认为其发病原因与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞受损有关,但是其中具体机制尚不完全清楚。近年来,白介素-17(interleukin-17, IL-17)在 GDM 患者中的表达及其病理生理作用受到关注^[2]。胎盘组织亦可见 IL-17 的表达^[3],推测可能影响 GDM 胰岛素抵抗及导致胰岛 β 细胞损伤发生,与 GDM 的发病具有一定相关性。

本篇将阐述 IL-17 与 GDM 的发病和与胰岛素抵抗及新生儿体重的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象与标本收集

选取 2011 年 1 月至 2011 年 10 月在我院产科住院分娩的足月 GDM 患者 26 例为病例组,随机选取同期住院的正常妊娠妇女,孕 24-28 周经 50g 葡萄糖筛查无异常者 26 例作为对照组,两组均为剖宫产分娩且年龄、孕周、孕前体重指数(body mass index BMI)相比差异无统计学意义,具有可比性。入选本实验的孕妇均排除孕前糖尿病、高血压、心脏病及甲状腺功能异常等慢性疾病史。记录两组临床资料,在分娩前于前一夜晚 9 时开始空腹,次日晨 6 时肘静脉抽取清晨空腹血 4ml,室温下静置后,3000r/min 离心 10 分钟,收集血清分为两份,1 份检测空腹血糖、空腹血胰岛素,另一份保存于 -80°C 低温冰箱统一测定血清 IL-17 的水平。脐血采集是待剖宫产术时在胎儿娩出

作者简介:钱卫(1969-),女,主治医师,电话:15001867465

[△]通讯作者:范建霞,研究方向:产科,高危产科;

电话:021-64070434-26608 E-mail: jittleone.1998@yahoo.com.cn

(收稿日期:2012-03-07 接受日期:2012-03-31)

后,胎盘未娩出前抽取脐静脉血 4ml,以上述方法离心后保存于 -80℃ 冰箱待测脐血清 IL-17 水平,同时记录新生儿的出生体重。

1.2 诊断标准

GDM 诊断标准^[4]:两次及以上空腹血糖≥ 5.8 mmol/L,随机血糖≥ 11.1 mmol/L;或 50g 葡萄糖筛查 (glucose challenge test GCT)≥ 7.8 mmol/L 者行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT) 空腹及服糖后 1、2、3 h 血糖 4 项值(正常参考值分别为 5.6、10.3、8.6 和 6.7 mmol/L)中至少 2 项达到或超过标准即可诊断 GDM。

1.3 实验与计算方法

一份血清于本院检验科葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖,化学发光法测定空腹胰岛素,稳态模型评估胰岛素抵抗 (HOMA-IR)程度。HOMA-IR= 空腹血糖(mmol/L) × 空腹胰岛

素(mIU/L)/22.5。另一份 ELISA 法测定 IL-17,试剂盒购自美国 Raybio 公司,严格按照说明术操作。

1.4 统计方法

服从或近似服从正态分布的数据用 " 均数± 标准差 " 表示,两组比较采用成组设计的 t 检验。采用 Pearson 相关分析各指标之间的相关性。上述统计分析均采用 SPSS17.0 软件包,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各项基本数据研究

研究发现(表 1),GDM 组空腹胰岛素、HOMA-IR、母血清 IL-17、脐血清 IL-17 与对照相比具有统计学差异(P<0.05)。年龄、BMI、空腹血糖、新生儿出生体重在两组间无统计学差异。

表 1 两组各项数据比较一览表
Table 1 Comparison of data between two groups

Group	Age	BMI(kg/m ²)	Fasting plasma glucose(mmol/L)	Fasting insulin (mIU/L)	HOMA-IR	IL-17 in maternal serum(pg/ml)	IL-17 in umbilical cord blood serum (pg/ml)	Neonatal birth weight (g)
GDM	29.12± 1.09	23.12± 0.57	4.74± 0.47	20.14± 4.53	2.19± 0.34	24.59± 2.34	21.91± 2.11	3437± 350
Control	28.85± 1.28	22.95± 0.69	4.35± 0.40	17.12± 5.01	1.90± 0.45	20.18± 2.97	18.22± 1.58	3256± 238
P-value	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P>0.05

2.2 IL-17 与胰岛素抵抗的相关性

对 26 例 GDM 母体血清与脐血清 IL-17 水平与胰岛素抵抗相关研究发现,母血清 IL-17 水平与 HOMA-IR 存在明显正相关(r=0.718 P<0.001)。脐血清 IL-17 与胰岛素抵抗无明显相关性(r= -0.142 P=0.489)。

2.3 IL-17 与新生儿体重的相关性

对 26 例 GDM 母体血清与脐血清 IL-17 水平与新生儿体重相关研究后发现,脐血清 IL-17 与新生儿体重存在相关性(r=0.686 P<0.001),母血清 IL-17 水平与新生儿体重无明显相关性(r=0.080 P=0.699)。并且,脐血清 IL-17 水平与母血清 IL-17 水平亦无相关性(r= -0.339, P=0.0899)。

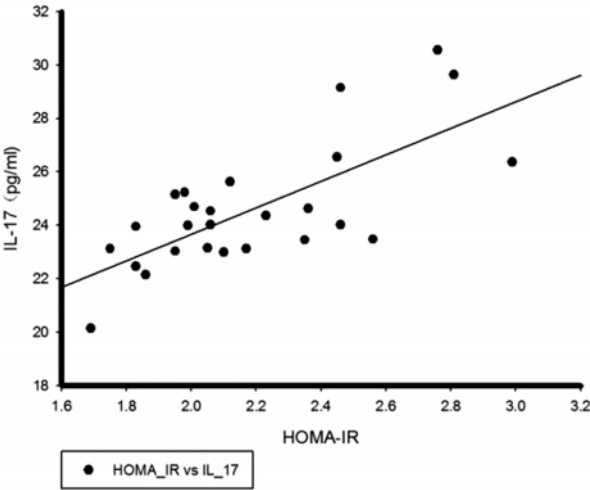


图 1 母血清 IL-17 水平与 HOMA-IR 的相关研究
Fig. 1 Correlation between Maternal serum levels of IL-17 and HOMA-IR

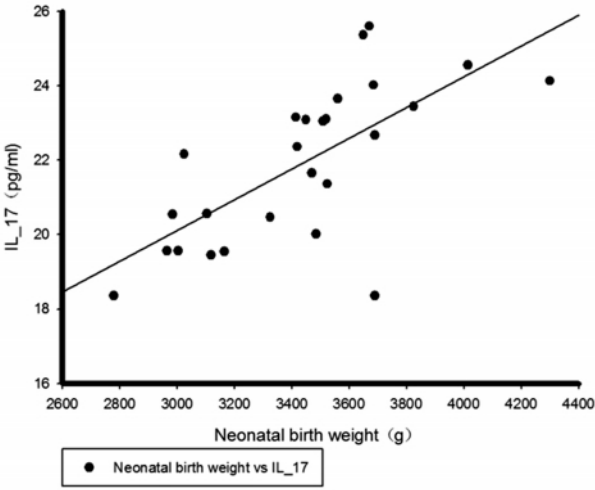


图 2 脐血清 IL-17 与新生儿体重的相关研究
Fig. 2 Correlation between Cord blood serum IL-17 and neonatal weight

3 讨论

妊娠期糖尿病的发病机制十分复杂,传统观点认为,胰岛素抵抗是 GDM 发病的最直接原因^[5]。虽然妊娠期本身存在生

理性胰岛素抵抗,但是 GDM 可能更严重。胰岛素抵抗在妊娠中晚期是由于孕妇体内胰岛素拮抗因子增加,如胎盘生乳素、雌激素等增多,但在胎盘娩出后逐渐消失,1 周后几乎恢复正常水平^[6]。一般情况下自妊娠中期起通过胰岛素分泌量的增加

来维持正常糖代谢,但对于某种或几种因素导致严重胰岛素抵抗的孕妇,其胰岛 β 细胞分泌亢进,最终失代偿而致血糖升高,导致GDM及其它妊娠并发症的发生^[7]。但在妊娠复杂激素环境下,引起胰岛细胞在胰岛素抵抗环境中失代偿的机制尚不明,推测是一种或多种细胞因子甚至是多系统,如免疫系统参与的过程^[8]。IL-17作为免疫平衡的重要细胞因子,可能参与了疾病进展。

外周血中的IL-17主要由活化的CD4⁺T淋巴细胞Th17亚群分泌,其编码基因位于人染色体6p12,其蛋白含有155个氨基酸,分子量为30ku,是一个由二硫键连接的同源二聚体组成的糖蛋白,C末端区域为5个保守的半胱氨酸残基,形成了IL-17家族典型的半胱氨酸结缔^[9]。IL-17通过与其受体特异性的结合,参与免疫应答,增强滋养细胞侵袭性等多种生物学功能。多种细胞因子可影响幼稚Th17细胞的成熟和分化,进而影响血清IL-17的表达水平^[10]。

近年研究认为^[11],GDM也是一种低水平的炎症持续状态,细胞因子介导的多种炎症反应参与了其发病。活化的免疫细胞所产生的多种细胞因子参与了胰岛素抵抗和胰岛细胞损伤的过程。而CD4⁺T淋巴细胞分泌的IL-17具有促炎和参与免疫应答的作用,与GDM的发生可能存在一定的相关性。目前认为,IL-17发挥其生物学作用主要是通过核因子- κ B(Nuclear Factor- κ B)途径^[12]。Lai T等^[13]研究显示IL-17可在多种细胞系中,包括宫颈癌Hela细胞,内膜癌HEC-1-B细胞系等,激活NF- κ B途径,刺激CCL2、CCL20、IL-6、IL-8等细胞因子和趋化因子表达,参与炎症反应和胰岛细胞损伤。相关研究发现^[14],在由自身免疫损伤引起的胰岛细胞 β 功能失调为主要病因的I型糖尿病患者外周血中可检测出表达IL-17的 β 细胞特异性自身反应性CD4⁺T细胞。并且,该研究在I型糖尿病死亡患者胰岛细胞及小鼠胰岛细胞和人胰岛细胞系INS-1E中研究认为NF- κ B活性的升高可能促进胰岛素抵抗,导致胰岛 β 细胞失代偿。另外,IL-17还可通过有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径起作用^[15]。胞外刺激作用于细胞即可激活MAPK信号通路,出现多级激酶参与的级联反应产生相应的生物学效应。但是,此通路是否影响胰岛素受体后的信号转导及其与GDM发病的关系需进一步研究证实^[16]。IL-17与其受体结合后可通过上述两个途径,诱导多种炎症因子表达,影响胰岛素抵抗,损伤胰岛 β 细胞从而在GDM发病中发挥重要的作用。

本研究对IL-17在GDM发病及其与新生儿体重相关研究发现,母血清IL-17与胰岛素抵抗存在明显相关性($r=0.718$, $P<0.001$),而脐血IL-17与新生儿体重相关($r=0.686$ $P<0.001$),但母血清与脐血清IL-17之间无明显相关性($r=-0.339$, $P=0.0899$)。推测脐血和母血中IL-17是来自两个独立的"系统",脐血清中IL-17可能主要来源于胎盘组织,或受胎盘分泌水平影响^[17]。虽然已有研究证实人胎盘组织中有IL-17mRNA和蛋白的表达^[3],但与胎儿生长发育的关系尚无任何文献报道,由本研究结果推测IL-17与胎儿的生长发育存在一定联系,即胎儿高体重与脐血低水平炎症状态密切相关。但由于样本数量少,两者关系的还有待扩大样本继续研究。

GDM的病因复杂,对母儿均危害严重,在GDM发病中,IL-17及其与其它细胞因子、粘附分子等形成的代谢调控网络是下一步研究的重要内容,随着研究的深入,可通过进一步明确GDM患者血清、胎盘组织、脐血清表达的与IL-17密切相关

的细胞因子和炎症因子水平、IL-17mRNA、调控IL-17基因表达的分子及上下游的基因^[18]、为GDM的发病机制和治疗、控制管理该疾病提供新的思路和方法。

参考文献(References)

- [1] Baranyi E, Winkler G. Diabetes and pregnancy [J]. Orv Hetil, 2011, 9, 152(41): 1635-1640
- [2] Kramer JM, Gaffin SL. Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy [J]. J Periodontol, 2007, 78 (6): 1083-1093
- [3] Pongcharoen S, Somran J, Sritippayawan S, et al. Interleukin-17 expression in the human placenta [J]. Placenta, 2007, 28(1): 59-63
- [4] 沈铿. 妇产科学 [M]. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 8
- [5] Shen Keng. Gynemetrics [M]. 1st edition. Beijing: People's Health Press, 2005, 8
- [5] Hernández Valencia M, Zárate A. Recent concepts in gestational diabetes' etiopathogenesis [J]. Ginecol Obstet Mex, 2005, 73(7): 371-377
- [6] Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus [J]. J Clin Invest, 2005, 115(3): 485-491
- [7] Harlev A, Wiznitzer A. New insights on glucose pathophysiology in gestational diabetes and insulin resistance [J]. Curr Diab Rep, 2010, 10 (3): 242-247
- [8] Oztekin O. New insights into the pathophysiology of gestational diabetes mellitus: possible role of human leukocyte antigen-G [J]. Med Hypotheses, 2007, 69(3): 526-530
- [9] Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family [J]. Curr Opin Immunol, 2011, 23(5): 613-619
- [10] Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members [J]. Immunity, 2011, 34(2): 149-162
- [11] Zhao YH, Wang DP, Zhang LL, et al. Genomic expression profiles of blood and placenta reveal significant immune-related pathways and categories in Chinese women with gestational diabetes mellitus [J]. Diabet Med, 2011, 28(2): 237-246
- [12] Sönder SU, Saret S, Tang W, et al. IL-17-induced NF-kappaB activation via CIKS/Act1: physiologic significance and signaling mechanisms [J]. J Biol Chem, 2011, 286(15): 12881-12890
- [13] Lai T, Wang K, Hou Q, et al. Interleukin 17 induces up-regulation of chemokine and cytokine expression via activation of the nuclear factor κ B and extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathways in gynecologic cancer cell lines [J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(9): 1533-1539
- [14] Arif S, Moore F, Marks K, et al. Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated β -cell death [J]. Diabetes, 2011, 60(8): 2112-2119
- [15] Noubade R, Kremontsov DN, Del Rio R, et al. Activation of p38 MAPK in CD4 T cells controls IL-17 production and autoimmune encephalomyelitis [J]. Blood, 2011, 118(12): 3290-3300
- [16] Gauster M, Hiden U, van Poppel M, et al. Dysregulation of placental endothelial lipase in obese women with gestational diabetes mellitus [J]. Diabetes, 2011, 60(10): 2457-2464
- [17] Martí nez-García EA, Chávez-Robles B, Sánchez-Hernández PE, et al. IL-17 increased in the third trimester in healthy women with term labor [J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 65(2): 99-103
- [18] Chaouat G, Zourbas S, Ostojic S, et al. A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-foetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy [J]. J Reprod Immunol, 2002, 53(1-2): 241-256