

孕中期超敏 C 反应蛋白与妊娠期糖尿病相关

赵丽丽¹, 李 伟¹, 平 凡¹, 马良坤², 聂 敏^{1*}

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 1. 内分泌科 卫生部内分泌重点实验室; 2. 妇产科, 北京 100730)

摘要: **目的** 探讨孕中期超敏 C 反应蛋白(hsCRP)水平与妊娠期糖尿病(GDM)发病及血糖有关指标的相关性。**方法** 纳入 GDM 孕妇 725 人,糖耐量正常孕妇 935 人,详细记录受试者孕前体质量、身高、血压,于孕 24~28 周检测 hsCRP、血糖、胰岛素水平。分析孕中期 hsCRP 水平与血糖和胰岛素水平及 GDM 发生的相关性。**结果** GDM 组的孕中期 hsCRP 水平明显高于糖耐量正常(NGT)组($P < 0.01$)。hsCRP 水平升高是 GDM 发病的独立危险因素($P < 0.05$)。空腹血糖与 hsCRP 水平正相关($P < 0.05$),50 g 糖后 1 h 血糖与 hsCRP 水平正相关($P < 0.05$),100 g OGTT 后 1、2 和 3 h 血糖与 hsCRP 水平正相关($P < 0.05$),糖化血红蛋白(HbA1c)与 hsCRP 水平正相关($P < 0.05$),空腹真胰岛素与 hsCRP 水平正相关($P < 0.05$),100 g OGTT 后 1、2 和 3 h 真胰岛素与 hsCRP 水平正相关($P < 0.05$),HOMA-IR 与 hsCRP 水平正相关($P < 0.05$)。**结论** 孕中期 hsCRP 水平升高能明显增加 GDM 的发病风险,可作为 GDM 诊断的指标之一。

关键词: 妊娠期糖尿病;hsCRP;HOMA-IR;血糖;胰岛素

中图分类号:R58 文献标志码:A

Association of midtrimester hsCRP with gestational diabetes mellitus

ZHAO Li-li¹, LI Wei¹, PING Fan¹, MA Liang-kun², NIE Min^{1*}

(1. Dept. of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, Ministry of Health; 2. Dept. of Obstetrics and Gynecology, PUMC Hospital, PUMC & CAMS, Beijing 100730, China)

Abstract: **Objective** To explore the association of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in the second trimester of pregnancy with gestational diabetes mellitus (GDM) and glucose related traits. **Methods** Totally 725 women with GDM and 935 women who remained euglycemic throughout pregnancy were enrolled in this study. Pre-pregnancy weight, height and blood pressure were recorded and hsCRP, glucose and insulin levels were detected at 24 to 28 weeks of pregnancy. The association of hsCRP levels with the blood glucose and insulin level were analyzed, meanwhile, we also researched the associations of hsCRP with the occurrence of GDM. **Results** The hsCRP level in the second trimester of pregnancy significantly increased in GDM subjects compared with subjects with normal glucose tolerance(NGT) ($P < 0.01$). Elevated hsCRP was an independent risk factor for GDM ($P < 0.05$). Fasting blood glucose was associated with hsCRP ($P < 0.05$); 1 h blood glucose after oral 50 grams of sugar was related to hsCRP ($P < 0.05$); 1, 2 and 3 h blood glucose after 100 grams OGTT were related to hsCRP ($P < 0.05$); glycosylated hemoglobin(HbA1c) was related to hsCRP ($P < 0.05$); fasting plasma insulin was related to hsCRP

收稿日期:2015-08-28 修回日期:2015-12-21

基金项目:国家自然科学基金(81270879)

* 通信作者(corresponding author): nm_pumch@aliyun.com

($P < 0.05$); 1, 2 and 3 h true insulin after 100 grams OGTT were related to hsCRP ($P < 0.05$); HOMA-IR was associated with hsCRP ($P < 0.05$). **Conclusions** The elevated hsCRP level in the second trimester of pregnancy significantly increases the risk of GDM, which is expected to become one of markers for the diagnosis of GDM.

Key words: gestational diabetes mellitus; hsCRP; HOMA-IR; glucose; insulin

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 指妊娠期间发生或首次发现的任何程度的糖耐量异常^[1], 其发生率为 5% ~ 6%^[2], 并有逐年增长的趋势, 是妊娠期间最主要的并发症之一。妊娠期糖尿病导致严重的产科不良结局, 引起孕妇晚期流产、先兆子痫、难产、产褥感染以及心血管疾病等; 此外, 有妊娠期糖尿病病史的产妇, 产后发生 2 型糖尿病的风险明显增加, 其子代为巨大儿、发生新生儿低血糖、新生儿窒息、新生儿畸形和代谢综合征等并发症的风险亦明显增加^[3]。目前, 绝大多数学者认为胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和胰岛 β 细胞分泌相对不足在 GDM 发病机制中起到了必不可少的作用。此外, 近年来越来越多的学者认为, 炎症因子在 GDM 的发病机制中也起到了一定的作用^[4]。

超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP) 是肝细胞合成的一种急性期蛋白, 也是比较常见的反映炎症反应的指标之一。研究发现, hsCRP 与孕妇的血糖水平、胰岛素抵抗和 IGT 的发生有关^[5-6], 然而, 目前国内外的研究中纳入的研究对象都较少, 不能充分说明 hsCRP 与 GDM 以及孕妇血糖、胰岛素水平之间的关系。因此, 本研究通过分析 1660 名中国汉族孕妇的孕中期 hsCRP 水平, 探讨其与血糖、胰岛素水平、HOMA-IR 以及 GDM 发病之间的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

自 2006 至 2012 年, 招募在北京协和医院定期进行产前检查的中国汉族孕妇, 均为单胎妊娠。既往无糖尿病和糖耐量异常病史, 孕期均未服用糖皮质激素, 排除了长期大量饮酒, 羊水过多, 患有肝肾疾病、高血压、冠心病等心血管疾病、结缔组织病以及各类慢性炎症性疾病。于孕 24 ~ 28 周静脉抽血测其 hsCRP 水平并通过两步法进行筛选分组, 首先行 50 g 葡萄糖筛查实验 (glucose challenge test, GCT), 糖负荷后 1 h 血糖 < 7.8 mmol/L 为正常 (GCT -); 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 的孕妇 (GCT +) 再行 100 g 口服葡萄糖

耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 试验, 采用 2004 年美国糖尿病协会颁布的 GDM 诊断标准进行确诊分组, 即 0 h 血糖界值为 5.3、1 h 血糖界值为 10.0、2 h 血糖界值为 8.6 以及 3 h 血糖界值为 7.8 mmol/L, 2 个及以上时点的血糖浓度 \geq 上述数值诊断为 GDM; 各时点的血糖浓度均 $<$ 上述数值诊断为糖耐量正常 (normal glucose tolerance, NGT), GDM 孕妇共 725 人, 全部纳入 GDM 组, 随机选取糖耐量正常孕妇 935 人, 纳入 NGT 组, 本研究中研究对象共计 1 660 人。本研究获得北京协和医院伦理委员会批准, 研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

收集受试者的一般临床资料, 包括孕前体质量、身高、年龄、血压 (收缩压, 舒张压) 以及糖尿病家族史, 于孕 24 ~ 28 周, 测定所有受试者空腹血糖及口服 50 g 糖后 1 h 血糖水平。GCT + 的研究对象再测其空腹及 100 g 糖后 1, 2 和 3 h 的血糖水平和真胰岛素水平。同时采集空腹静脉血测其 hsCRP、HbA1c 以及血脂 [包括三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、载脂蛋白 A1 (ApoA1) 和载脂蛋白 B (ApoB)] 水平。用葡萄糖氧化酶法测定血糖水平, AU2700 型全自动生化分析仪测定血脂水平, 免疫比浊法测定 hsCRP 水平, 用北京协和医院内分泌实验室建立的酶联免疫测定法测定真胰岛素水平^[7]。计算孕前体质指数 (pre-pregnancy body mass index, pre-BMI), $\text{pre-BMI} = \text{孕前体质量} / \text{身高}^2$ (kg / m^2); 稳态胰岛素评估模型胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), $\text{HOMA-IR} = [\text{空腹胰岛素} (\text{mU} / \text{L}) \times \text{空腹血糖} (\text{mmol} / \text{L})] / 22.5$ 。

1.3 统计学分析

本研究中的数据均采用 SPSS20.0 统计软件包进行处理, 符合正态分布或经对数转换后符合正态分布的连续的计量资料, 用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验对两组间的均数进行比较, 不符合正态分布的资料用中位数和四分位数间距表示, 用非

参数检验对两组进行比较。用 logistic 回归分析明确孕中期 hs-CRP 水平与 GDM 发生的关系。用多元线性回归分析孕中期 hs-CRP 水平与血糖、HbA1c、真胰岛素水平以及 HOMA-IR 之间的关系时,分别以空腹血糖,服用 50 g 糖后 1 h 血糖,100 g OGTT 后 1、2 和 3 h 血糖,HbA1c,空腹真胰岛素,100g OGTT 后 1、2 和 3 h 真胰岛素水平以及 HOMA-IR 为因变量,以年龄、孕前 BMI、收缩压、舒张压、TG、HDL-C、LDL-C、糖尿病家族史以及 hsCRP 为自变量。结果用年龄、孕前 BMI、血压、TG、HDL-C、LDL-C 及糖尿病家族史进行矫正。

2 结果

一般临床资料的比较详见表 1,GDM 组的年龄、孕前 BMI、收缩压、舒张压、hsCRP、TG 以及糖尿病家族史的发生率均高于血糖正常对照组,GDM 组的 HDL-C、LDL-C 低于血糖正常对照组($P < 0.01$)。hsCRP 水平升高能明显增加 GDM 的发病风险($P < 0.01$),此外,糖尿病家族史、年龄、孕前 BMI、收缩压、TG 也是 GDM 发病的独立危险因素。多元线性回归分析发现 hsCRP 水平与血糖、胰岛素水平以及 HOMA-IR 均相关。结果如下:空腹血糖与 hsCRP 水平正相关(R^2 为 0.155),50 g 糖后 1 h 血糖与 hsCRP 水平正相关(R^2 为 0.045),100 g OGTT 后 1、

2 和 3 h 血糖与 hsCRP 水平正相关(R^2 分别为 0.090、0.074、0.046),HbA1c 与 hsCRP 水平正相关(R^2 为 0.143),空腹真胰岛素与 hsCRP 水平正相关(R^2 为 0.081),HOMA-IR 与 hsCRP 水平正相关(R^2 为 0.101),100 g OGTT 后 1、2 和 3 h 真胰岛素与 hsCRP 水平正相关(R^2 分别为 0.061、0.054、0.052)(表 2)。此外,spearman 相关分析表明三酰甘油与 hsCRP 水平正相关($r = 0.172, P < 0.05$)。

表 1 NGT 组和 GDM 组一般资料的比较
Table 1 The comparison of general data in GDM group and NGT group

group	NGT	GDM
subject	935	725
age/years	31(28,34)	32(29,35)*
pre-BMI/(kg/m ²)	20.7(19.2,22.6)	21.7(19.9,24.0)*
SBP/mmHg	110(103,120)	114(107,123)*
DBP/mmHg	68(62,73)	70(63,75)*
hs-CRP/(mg/L)	2.29(1.39,4.42)	3.24(1.76,5.76)*
TG/(mmol/L)	2.22(1.80,2.74)	2.53(2.03,3.19)*
HDL-C/(mmol/L)	2.1(1.81,2.38)	1.99(1.73,2.28)*
LDL-C/(mmol/L)	3.34(2.80,3.94)	3.25(2.70,3.85)*
family history of DM	238(25.45%)	225(31.03%)*
ApoA1/(g/L)	2.28(2.06,2.49)	2.31(2.08,2.51)
ApoB/(g/L)	1.11(0.95,1.30)	1.11(0.95,1.27)

* $P < 0.05$ compared with NGT.

表 2 GDM 相关指标与 hsCRP 的关系
Table 2 The relationship between hsCRP and GDM related index

dependent variable			hsCRP			dependent variable			hsCRP		
FBG/(mmol/L)	B		0.018			FIN/(mU/L)	B		0.303		
	95% CI		0.008~0.028				95% CI		0.146~0.460		
	P		3.56×10^{-4}				P		1.55×10^{-4}		
1 h glucose after 50 g sugar/(mmol/L)	B		0.022			HOMA-IR	B		0.075		
	95% CI		0.002~0.042				95% CI		0.04~0.109		
	P		0.029				P		2.42×10^{-5}		
1 h glucose after 100 g OGTT/(mmol/L)	B		0.064			1 h insulin after 100 g OGTT/(mU/L)	B		1.257		
	95% CI		0.029~0.10				95% CI		0.274~2.24		
	P		3.65×10^{-4}				P		0.012		
2 h glucose after 100 g OGTT/(mmol/L)	B		0.054			2 h insulin after 100 g OGTT/(mU/L)	B		1.547		
	95% CI		0.019~0.089				95% CI		0.414~2.681		
	P		0.002				P		0.008		
3 h glucose after 100 g OGTT/(mmol/L)	B		0.052			3h insulin after 100 g OGTT/(mU/L)	B		1.626		
	95% CI		0.022~0.083				95% CI		0.600~2.652		
	P		0.001				P		0.002		

3 讨论

目前,不同的研究对于升高的 hsCRP 水平与妊娠期糖尿病之间的关系有不同的结果。孕早期升高的 hsCRP 水平能够增加 GDM 的发病风险^[8],然而有的报道未能发现孕中期升高的 hsCRP 水平与糖耐量异常和 GDM 之间存在相关性^[9]。本研究通过大样本受试者明确了孕中期超敏 C 反应蛋白水平升高是 GDM 发病的独立危险因素,并研究了中国汉族孕妇孕中期的 hsCRP 水平与孕中期的血糖,胰岛素水平和 HOMA-IR 之间的相关性。

本研究发现,GDM 组的年龄、孕前 BMI、收缩压、舒张压、TG 以及糖尿病家族史的发生率高于血糖正常对照组,hsCRP 水平与三酰甘油正相关,与文献报道^[10-11]结果一致。此外,本研究还发现 GDM 组的 hsCRP 明显高于 NGT 组。超敏 C 反应蛋白(hsCRP)是急性炎症反应时相蛋白中最敏感的指标之一,炎症反应、组织损伤以及感染等疾病均可引起 hsCRP 水平升高,临床上常将它作为监测疾病进展和治疗效果的重要指标。目前研究认为,GDM 与 2 型糖尿病的发病机制相似,均主要由遗传和环境因素共同作用所导致,它们也被认为是一种慢性低度炎症疾病,持续的低度炎症反应贯穿始终。近年来学者发现,孕妇体内 hsCRP 水平明显高于非妊娠妇女,且 hsCRP 水平自妊娠第 4 周即开始升高,提示孕早期开始有轻度的炎症反应^[12]。此外,研究认为

全身性的炎症反应与妊娠期并发症(如先兆子痫,胎膜早破等^[13-14])密切相关。因此,hsCRP 的浓度变化对 GDM 的病情监测有重要的作用。

研究结果表明,孕中期 hsCRP 是 GDM 发病的一个独立危险因素,hsCRP 水平与空腹血糖、50 g 糖后 1 h 血糖、100 g OGTT 后 1、2 和 3 h 血糖,HbA1c,100 g OGTT 后 1、2 和 3 h 真胰岛素水平以及 HOMA-IR 正相关,由此可见,孕中期 hsCRP 水平与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌相对不足均有密切关系。孕中期 hsCRP 在 GDM 的病程进展中发挥作用的机制可能与氧化应激和内皮功能紊乱等有关,主要包括以下两个方面:一方面炎症介质 hsCRP 通过促进脂肪细胞分泌大量的游离脂肪酸^[15],从而直接引起外周组织对胰岛素的敏感性下降^[16]。另一方面炎症介质 hsCRP 还可通过影响胰岛素的信号传导通路而发挥作用^[17],即可能通过抑制胰岛素受体酪氨酸激酶的活性、使胰岛素受体的底物发生磷酸化、引起氧化应激和造成内皮功能紊乱等途径加重胰岛素抵抗。

综上,炎症反应因素在 GDM 发病中有一定的作用,本研究表明孕中期 hsCRP 水平增加是 GDM 发病的独立危险因素,孕中期 hsCRP 水平与血糖、胰岛素水平以及 HOMA-IR 正相关。hsCRP 水平与 GDM 有密切的关系,可作为 GDM 诊断潜在指标之一。

参考文献:

- [1] Agarwal MM. Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria[J]. World J Diabetes, 2015, 6: 782-791.
- [2] Walmer R, Huynh J, Wenger J, *et al.* mental health disorders subsequent to gestational diabetes mellitus differ by race/ethnicity[J]. Depress Anxiety, 2015, 32: 774-782.
- [3] Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment[J]. Br J Nutr, 2010, 104: 775-787.
- [4] Xu J, Zhao YH, Chen YP, *et al.* Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor- α , leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci World J, 2014, doi: 10.1155/2014/926932.
- [5] Berggren EK, Roeder HA, Boggess KA, *et al.* First-trimester maternal serum C-reactive protein as a predictor of third-trimester impaired glucose tolerance[J]. Reprod Sci, 2015, 22: 90-93.
- [6] Korkmaz E, Solak N. Correlation between inflammatory markers and insulin resistance in pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol, 2015, 35: 142-145.
- [7] 宋爱玲, 聂敏, 王瑛, 等. 妊娠糖尿病患者脂联素水平及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 生殖医学杂志, 2012, 21: 218-221.

[8] Wolf M, Sandler L, Hsu K, *et al.* First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes[J]. *Diabetes Care.* 2003, 26: 819-824.

[9] D’Anna R, Baviera G, De Vivo A, *et al.* C-reactive protein as an early predictor of gestational diabetes mellitus[J]. *J Reprod Med,* 2006, 51: 55-58.

[10] 李宝娟. 妊娠期糖尿病危险因素的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志,* 2013, 40: 504-506.

[11] 钱惠勤,任慕兰. 孕妇妊娠中晚期 C-反应蛋白与胰岛素抵抗及血脂的相关性研究[J]. *东南大学学报:医学版,* 2009, 28: 516-519.

[12] Sacks GP, Trew G, Lavery S. C-reactive protein in women treated by IVF[J]. *Hum Reprod,* 2004, 19:1677-1678.

[13] Wang Y, Cupul-Uicab LA, Rogan WJ, *et al.* Recreational exercise before and during pregnancy in relation to plasma C-reactive protein concentrations in pregnant women[J]. *J Phys Act Health,* 2015, 12: 770-775.

[14] Best LG, Saxena R, Anderson CM, *et al.* Two variants of the C-reactive protein gene are associated with risk of pre-eclampsia in an American Indian population [J]. *PLoS One,* 2013, doi: 10. 1371/annotation/7f3e30b8- 8dfa-4bb7-b34e-884248628454.

[15] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, *et al.* C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus[J]. *JAMA,* 2001, 286: 327-334.

[16] Opie LH, Knuuti J. The adrenergic-fatty acid load in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol,* 2009, 54: 1637-1646.

[17] Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, *et al.* Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 1994, 91: 4854-4858.

新闻点击

女性心血管疾病:生命阶段决定风险

据美国国家科学院院报(PNAS)网站(2015-07-08)报道,尽管心血管疾病不分性别都为 10 大死因之一,然不同于男性的是,女性心血管疾病的危险因子起源于童年,且会随生命阶段而有所差异。为深入了解女性各生命阶段心血管疾病的风险因子,《美国医学科学杂志》(*American Journal of Medical Sciences*) 与南方临床研究协会(Southern Society for Clinical Investigation) 各就此发表了报告。

高血压

中年女性,尤其在更年期以后,罹患冠状动脉粥样硬化的比率高于同一个年龄范围内的男性,新奥尔良杜兰大学的 Marie ‘Tonette’ Krousel-Wood 博士发现这可能与女性较男性不遵循医疗建议有关,对此 Krousel-Wood 说明,造成女性遵循医疗建议程度低,除了与自我控制有关外,医疗提供者不会在每次临床实务上评估患者的医疗建议遵循程度也可能是原因之一。

此外,近来有研究发现,测量患者的药物指引遵循程度、检视再次取药的频率可以预测高血压患者罹患心血管疾病的风险。Krousel-Wood 于是建议,这些测量应作为补充信息,让医患之间能够更有效地一起控制高血压及其他慢性疾病。

激素替代疗法的时间点

过去对于激素替代疗法能降低罹患心血管疾病风险的论述,有些研究报告发现在更年期以后接受激素替代疗法确实有这样的效果,但有些随机试验却得出相反的结论。阿拉巴马大学伯明翰分校的 Suzanne Oparil 博士及其同仁以接受疗法的时间点解释其中的关键。

关于时间点的论述,指的是在更年期后不久即接受激素疗法可以降低心血管疾病风险,但在更年期以后很久才接受疗法则会增加风险。依此假设做动物实验发现,负责调节女性特征、附属性器官的成熟和月经等的 17β-雌二酮(estradiol)有助于延迟心血管疾病的发展,并降低血管受损的风险。此外,在初期人体试验中发现,这种 17β-雌二酮所引起的反应受到更年期以后接受激素疗法的时间点影响,但是否与年龄增长影响激素受体对激素的反应有关,还需更多研究来探究。

该研究刊载于最新一期《美国医学科学杂志》(*The American Journal of Medical Sciences*)。