·短篇论著·

妊娠糖尿病患者血清CTRP9水平与胰岛素抵抗的相关性

Correlation between serum CTRP9 level and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus

崔爽[1],陈海英[2],夏春玲[1]
(中国医科大学 1.附属盛京医院产科,沈阳 110026;2.附属第一医院产科,沈阳 110001)

摘要 研究妊娠糖尿病(GDM)患者血清C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白-9(CTRP9)水平的变化规律,分析CTRP9水平与胰岛素抵抗的相关性。GDM患者血清CTRP9水平升高与胰岛素抵抗以及炎性细胞因子密切相关,应用CTRP9联合稳态模型评估胰岛素抵抗指数筛查GDM的发生,具有重要临床意义。

关键词 妊娠糖尿病;C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白-9;胰岛素抵抗;脂联素;相关性
中图分类号 R714.256 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)10-0954-04
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20251014.1641.018
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2025.10.017

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM)是妊娠期最常见的代谢性疾病。近年来,随着经济的发展和生活水平的提高,高龄产妇越来越多,GDM的发病率也在逐年升高。GDM严重威胁孕产妇和新生儿的健康,约16%~20%的GDM患者在围产期可能出现严重的后果,如早产、羊水过多、死产、巨大儿、新生儿肺发育不良和新生儿黄疸等等,婴儿和孕产妇的死亡率增加,新生儿并发症增加[1]。部分GDM患者分娩后血糖水平可恢复正常,但在分娩后的5~16年内,60%的GDM患者会发展为2型糖尿病[2]。因此,探讨GDM的发病机制十分重要。

目前认为,GDM的危险因素不仅包括胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)引起的激素(如雌激素、人胎盘催乳素、生长激素和皮质醇等)水平升高,而且遗传因素、脂肪因子、炎性细胞因子也参与了GDM的发生和发展。研究[3]发现,脂肪因子可以降低胰岛素的敏感性,参与GDM的发生和发展,而且一些脂肪因子的转化可能会影响孕妇胰腺β细胞的功能。最近的研究[3-5]发现,C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白-9(C1q/tumor necrosis factor-related protein 9,CTRP9)是一种抗炎脂肪因子,能够抑制脂多糖、Toll样蛋白和脂肪酸引起的炎症反应,并能促进脂联素(adiponectin,APN)在小鼠脂肪细胞中的释放,可能具有抑制肝糖原输出、降低血糖等作用[3-5]。目前,GDM的具体发病机制尚不清楚,GDM中CTRP9水平的变化及其与IR的关系尚未见报道。本研究旨在评估GDM患者血清CTRP9水平的变化规律及其与IR的相关性,为GDM的临床诊治提供新的研究策略。

1 材料与方法

1.1 研究对象和分组

收集2020年1月至2023年12月于中国医科大学附属盛京医院内分泌实验室接受口服葡萄糖耐量试验的妊娠24~28周孕妇的资料,选择100例GDM孕妇(GDM组)和100例正常糖耐量孕妇(NGT组)。本研究获得中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会审核批准(2020PS20K)。

GDM诊断标准采用美国糖尿病协会在2012年发布的标准。在妊娠24~28周,采用口服葡萄糖耐量试验检测空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)、1 h血糖和2 h血糖。GDM满足以下要求:FPG≥5.1 mmol/L,1 h血糖≥10.0 mmol/L,或2 h血糖≥8.5 mmol/L。GDM患者给予低糖和低脂饮食,不服用任何降糖药物以达到正常血糖。排除标准:所有受试者均无孕期异常血糖升高、高血压、多囊卵巢综合征、甲状腺功能亢进等内分泌疾病;研究期间无感染;妊娠期间无心脏、肝脏、肾脏等器官疾病。

基金项目:辽宁省自然科学基金(20170641083)
作者简介:崔爽(1984-),女,护师,本科.
通信作者:夏春玲,E-mail:18940251368@163.com
收稿日期:2024-11-25
网络出版时间:2025-10-15 13:44:15

1.2　IR相关指标的检测

计算体重指数(body mass index,BMI)。测量收缩压(systolic pressure,SBP)和舒张压(diastolic pressure,DBP)。采用标准公式计算稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR),HOMA-IR=空腹胰岛素(fasting insulin,FINS,μU/mL)×FPG(mmol/L)/22.5;采用标准公式计算稳态模型评估胰岛β细胞功能指数(homeostasis model assessment of β-cell function,HOMA-β),HOMA-β=20×FINS(μU/mL)/[FPG(mmol/L)–3.5]。

1.3　血液样本的采集和检测

所有受试者均接受口服葡萄糖耐量试验。在禁食8~10 h后,采集2份5 mL空腹静脉血(1份用于口服葡萄糖耐量试验,1份用于其他指标检测);采血后,在300 mL水中加入75 g无水葡萄糖粉,要求受试者在5 min内饮完;分别在饮用葡萄糖水后1 h和2 h采集5 mL静脉血;检测3个时间点的PG、胰岛素和C肽水平。将另1份5 mL空腹静脉血,在室温下静置2 h,在2~8 ℃下1 000 *g*离心15 min。收集血清并保存于–80 ℃冰箱中,用于检测空腹胰岛素(fasting insulin,FINS)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、APN、白细胞介素–6(interleukin,IL-6)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α,TNF-α)和血清C1q/CTRP9。

1.4　统计学分析

使用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,2组间比较采用*t*检验。采用Pearson相关分析法进行相关性分析。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评估各指标对GDM的预测价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2组临床资料的比较

GDM组的FPG、FINS、HOMA-IR、HOMA-β、TG均明显高于NGT组($P<0.05$)。GDM组与NGT组比较,年龄、SBP、DBP、TC、LDL-C、HDL-C的差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2　2组CTRP9和细胞因子水平的比较

表1　2组临床资料的比较

项目	NGT组($n=100$)	GDM组($n=100$)	*P*
年龄(岁)	30.62±7.94	29.44±8.54	0.741
BMI(kg/m^2)	26.14±3.65	28.57±3.85	0.043
SBP(mmHg)	126.42±15.62	127.45±15.79	0.813
DBP(mmHg)	85.17±11.45	86.50±15.07	0.504
FPG(mmol/L)	4.98±0.35	5.54±0.62	0.018
FINS(μU/mL)	6.44±4.75	12.34±5.53	0.002
HOMA-IR	1.71±0.87	4.21±2.12	0.002
HOMA-β	171.24±71.56	212.75±92.78	0.003
TG(mg/dL)	130.70±41.90	156.50±57.69	0.021
TC(mg/dL)	171.48±41.57	176.58±47.58	0.710
LDL-C(mg/dL)	115.31±30.35	116.78±32.75	0.854
HDL-C(mg/dL)	42.87±8.52	41.85±5.81	0.566

GDM组血清CTRP9、APN水平明显低于NGT组($P<0.05$),血清TNF-α和IL-6水平明显高于NGT组($P<0.05$)。见表2。

2.3　CTRP9与IR相关指标的相关性

Pearson相关分析结果显示,GDM组中,空腹血清CTRP9水平与BMI($r=–0.389$)、FPG($r=–0.352$)、FINS($r=–0.468$)、HOMA-IR($r=–0.516$)、HOMA-β($r=–0.536$)、FPG($r=–0.352$)、TNF-α($r=–0.478$)和IL-6($r=–0.482$)呈明显负相关($P<0.05$),与APN($r=0.372$)和HDL-C($r=0.358$)呈明显正相关($P<0.05$),与年龄、SBP、DBP、TC和LDL-C无明显相关性($P>0.05$)。NGT组中,CTRP9与APN($r=0.287$)

呈明显正相关（$P < 0.05$），与TNF-α（$r = -0.352$）和IL-6（$r = -0.387$）呈明显负相关（$P < 0.05$），与年龄、HOMA-IR、HOMA-β、SBP、DBP、FINS、FPG、TG、TC、HDL-C和LDL-C无明显相关性（$P > 0.05$）。

2.4　GDM危险因素的筛查

采用二元logistic 回归分析建立GDM筛查模型，模型的因变量为是否患有GDM（有GDM = 1，无GDM = 0）的二分类变量，自变量包括 HOMA-IR、IL-6、TNF-α、APN和CTRP9。结果显示，HOMA-IR和CTRP9是GDM独立危险因素。见表3。

表2　2组CTRP9和细胞因子水平的比较

项目	NGT组（n = 100）	GDM组（n = 100）	P
APN（μg/mL）	12.18 ± 3.56	9.52 ± 2.38	0.027
TNF-α（pg/mL）	25.28 ± 7.15	29.85 ± 7.52	0.025
IL-6（pg/mL）	7.58 ± 3.59	10.58 ± 3.34	0.013
CTRP9（pg/mL）	235.59 ± 52.62	163.39 ± 43.72	0.021

表3　GDM筛查的logistic回归分析

影响因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
HOMA-IR	2.485	1.286	3.862	0.041	13.791	1.046~213.772
IL-6	4.682	3.348	2.725	0.153	154.327	0.341~4 857.183
TNF-α	3.412	1.587	3.286	0.078	37.528	0.728~752.586
APN	3.826	1.853	3.817	0.094	45.271	0.784~638.048
CTRP9	1.549	0.543	9.428	0.003	3.782	1.483~14.726

2.5　CTRP9 和 HOMA-IR联合筛查的临床优势

二元 logistic回归模型中，CTRP9和HOMA-IR筛查GDM发生的ROC曲线下面积分别为 0.875（95%*CI*：0.729~0.946）和0.871（95%*CI*：0. 682~0. 973），均有一定的诊断价值。CTRP9和HOMA-IR联合筛查GDM的ROC曲线下面积为 0.915（95%*CI*：0.765~0.982），明显优于HOMA-IR或者CTRP9单独筛查GDM。

3　讨论

本研究发现，GDM患者CTRP9和APN水平明显降低，CTRP9与IR及HOMA-β呈明显负相关。研究[6]显示，GDM患者的空腹血清CTRP3水平低于对照组，CTRP3水平降低被认为在GDM的发病机制中发挥一定作用。此外，2型糖尿病患者的空腹血清CTRP3水平低于正常人群，证实CTRP3可能影响葡萄糖代谢和胰岛素敏感性[7]。本研究证实，CTRP9与GDM患者IR密切相关。研究[8]发现，CTRP3可以通过激活5'-一磷酸腺苷活化蛋白激酶提高胰岛素的敏感性。研究[9]报道，2型糖尿病患者CTRP9水平高于正常人群。CTRP9可提高胰岛素的敏感性，影响葡萄糖和胰岛素代谢[10]。CTRP可以还增加蛋白激酶B、5'-一磷酸腺苷活化蛋白激酶和p42/44丝裂原活化蛋白激酶的活性，促进葡萄糖摄取[11]。CTRP9过表达导致小鼠FPG和胰岛素明显下降，而CTRP9缺失会导致更严重的IR[12]。当女性处于正常妊娠期时，由于胎盘分泌的雌激素、黄体激素等胰岛素拮抗激素的调节，血清胰岛素和血糖水平相对升高，而GDM孕妇的HOMA-IR明显高于正常孕妇，提示GDM患者出现生理性或病理性IR[13]。本研究发现，GDM患者的FINS、HOMA-IR和HOMA-β均高于正常糖耐量的孕妇，与上述研究结果一致。

目前，人们普遍认为肥胖是IR的主要原因，而BMI是对肥胖进行判断和分类的重要指标。一些研究[14]认为，孕前BMI过高可导致GDM，妊娠期BMI是发生GDM的主要危险因素。本研究结果显示，GDM组FINS和HOMA-IR高于NGT组；Pearson相关分析显示，GDM组与NGT组中，HOMA-IR均与BMI呈负相关，提示BMI可能是CTRP9的负面影响因子。这与上述研究结果一致。本研究发现，CTRP9与TNF-α呈负相关，与APN呈正相关。此外，CTRP9可以改善巨

噬细胞的炎症反应，增加动脉壁斑块的稳定性。这些结果提示CTRP9可能参与机体的炎症反应，改善GDM患者的IR。

综上所述，本研究显示，CTRP9与GDM患者的IR和胰岛β细胞功能损伤、炎性细胞因子、脂肪因子密切相关，CTRP9联合HOMA-IR筛查GDM的发生具有重要临床意义。CTRP9在GDM中的具体作用机制仍有待进一步研究。

参考文献：

[1] YIN Y，PAN Y，HE J，et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c relieves hyperglycemia and insulin resistance in gestational diabetes mellitus [J]. Pharmacol Res，2022，175：105987. DOI：10.1016/j.phrs.2021.105987.

[2] KARAÇIL ERMUMCU MŞ，ACAR TEK N. Effects of high-dose folic acid supplementation on maternal/child health outcomes：gestational diabetes mellitus in pregnancy and insulin resistance in offspring [J]. Can J Diabetes，2023，47 (2)：133-142. DOI：10.1016/j.jcjd.2022.10.008.

[3] KVIST AAS，SHARMA A，SOMMER C，et al. Adipose tissue insulin resistance in south Asian and Nordic women after gestational diabetes mellitus [J]. Metabolites，2024，14 (5)：288. DOI：10.3390/metabo14050288.

[4] YANG J，LIU F，LI Y，et al. Forkhead box C2 is associated with insulin resistance in gestational diabetes mellitus [J]. Gynecol Endocrinol，2022，38 (6)：499-502. DOI：10.1080/09513590.2022.2072485.

[5] RAMACHANDRAYYA SA，D'CUNHA P，REBEIRO C. Maternal circulating levels of adipocytokines and insulin resistance as predictors of gestational diabetes mellitus：preliminary findings of a longitudinal descriptive study [J]. J Diabetes Metab Disord，2020，19 (2)：1447-1452. DOI：10.1007/s40200-020-00672-4.

[6] MOYCE GRUBER BL，COLE LK，XIANG B，et al. Adiponectin deficiency induces hepatic steatosis during pregnancy and gestational diabetes in mice [J]. Diabetologia，2022，65 (4)：733-747. DOI：10.1007/s00125-021-05649-3.

[7] HUANG R，DONG Y，LEVY E，et al. Large-for-gestational-age，leptin，and adiponectin in infancy [J]. J Clin Endocrinol Metab，2022，107 (2)：e688-e697. DOI：10.1210/clinem/dgab642.

[8] PAN XF，HUANG Y，LI X，et al. Circulating fatty acids and risk of gestational diabetes mellitus：prospective analyses in China [J]. Eur J Endocrinol，2021，185 (1)：87-97. DOI：10.1530/EJE-21-0118.

[9] XU P，DONG S，WU L，et al. Maternal and placental DNA methylation changes associated with the pathogenesis of gestational diabetes mellitus [J]. Nutrients，2022，15 (1)：70. DOI：10.3390/nu15010070.

[10] LALTLANZOVI C，CHOUDHURY M，SINGH R，et al. Study of serum adiponectin and interleukin-1β levels in women with gestational diabetes [J]. Indian J Endocrinol Metab，2022，26 (6)：581-588. DOI：10.4103/ijem.ijem_60_22.

[11] MALLARDO M，FERRARO S，DANIELE A，et al. GDM-complicated pregnancies：focus on adipokines [J]. Mol Biol Rep，2021，48 (12)：8171-8180. DOI：10.1007/s11033-021-06785-0.

[12] BERNEA EG，UYY E，MIHAI DA，et al. New born macrosomia in gestational diabetes mellitus [J]. Exp Ther Med，2022，24 (6)：710. DOI：10.3892/etm.2022.11646.

[13] QI W，ZHU D，YIN P，et al. Pigment epithelium-derived factor，a novel adipokine，contributes to gestational diabetes mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab，2023，109 (1)：e356-e369. DOI：10.1210/clinem/dgad413.

[14] 杨帆，张春艳，蔡本硕. 妊娠高血压综合征对血清炎性细胞因子和糖脂代谢的影响 [J]. 中国医科大学学报，2024，53 (6)：565-568. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.06.014.

（编辑　陈　姜）

（上接第945页）

tural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community [J]. Circulation，2008，117 (21)：2776-2784. DOI：10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740878.

[9] PHILIP F，FAZA NN，SCHOENHAGEN P，et al. Aortic annulus and root characteristics in severe aortic stenosis due to bicuspid aortic valve and tricuspid aortic valves：implications for transcatheter aortic valve therapies [J]. Catheter Cardiovasc Interv，2015，86 (2)：E88-E98. DOI：10.1002/ccd.25948.

[10] PERLMAN GY，BLANKE P，WEBB JG. Transcatheter aortic valve implantation in bicuspid aortic valve stenosis [J]. EuroIntervention，2016，12 (Y)：Y42-Y45. DOI：10.4244/EIJV12SYA10.

[11] FAN YT，WONG RHL，LEE AP. Three-dimensional printing in structural heart disease and intervention [J]. Ann Transl Med，2019，7 (20)：579. DOI：10.21037/atm.2019.09.73.

[12] HOSNY A，DILLEY JD，KELIL T，et al. Pre-procedural fit-testing of TAVR valves using parametric modeling and 3D printing [J]. J Cardiovasc Comput Tomogr，2019，13 (1)：21-30. DOI：10.1016/j.jcct.2018.09.007.

[13] ZHANG H，SHEN Y，ZHANG L，et al. Preoperative evaluation of transcatheter aortic valve replacement with assistance of 3D printing technique：reanalysis of 4 death cases [J]. J Interv Med，2019，2 (4)：166-170. DOI：10.1016/j.jimed.2019.10.006.

[14] 马燕燕，毛予，刘洋，等. 3D打印指导经导管主动脉瓣置换术的多中心回顾性研究 [J]. 中国循环杂志，2022，37 (4)：348-355. DOI：10.3969/j.issn.1000-3614.2022.04.006.

[15] 金屏，刘洋，郭红，等. 3D打印联合ECMO辅助在TAVR治疗低射血分数重度主动脉瓣狭窄中的临床应用 [J]. 中国动脉硬化杂志，2020，28 (10)：841-846. DOI：10.3969/j.issn.1007-3949.2020.10.004.

（编辑　于　溪）