

引用本文:李铭德,刘慧泽,张建军,等.正五聚蛋白3、肿瘤坏死因子- α 和超敏-C反应蛋白在妊娠期糖尿病中的预测价值分析[J].安徽医药,2023,27(1):160-163.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.035.

◇临床医学◇



正五聚蛋白3、肿瘤坏死因子- α 和超敏-C反应蛋白在妊娠期糖尿病中的预测价值分析

李铭德¹,刘慧泽^{2a},张建军^{2a},刘冠勇^{2b},靳元元¹,刘茹辛^{2a}

作者单位:¹潍坊医学院临床医学院,山东 潍坊 261031;

²潍坊医学院附属医院,^a产二科,^b血管介入科,山东 潍坊 261031

通信作者:刘茹辛,女,副教授,主任医师,硕士生导师,研究方向为围产医学,Email:sdwflrx@126.com

摘要: **目的** 探讨炎症因子正五聚蛋白3(PTX3)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、和超敏-C反应蛋白(HsCRP)单独及联合预测妊娠期糖尿病的价值。**方法** 以2021年1—5月于潍坊医学院附属医院产检且妊娠24~28周的孕妇为研究对象,将孕妇按照葡萄糖耐量试验结果分观察组(GDM组)和对照组(N-GDM组)各40例,比较两组血清PTX3、TNF- α 、HsCRP的水平,建立受试者操作特征曲线(ROC曲线),记录曲线下面积(AUC),分析PTX3、TNF- α 、HsCRP单独及联合对GDM的预测价值。**结果** GDM组PTX3、TNF- α 、HsCRP水平要显著高于N-GDM组[(5.75 $\pm$ 0.51) μ g/L比(5.11 $\pm$ 0.56) μ g/L;(19.81 $\pm$ 1.77)ng/L比(16.68 $\pm$ 1.81)ng/L;(4.58 $\pm$ 3.04)mg/L比(2.35 $\pm$ 1.65)mg/L(均 P <0.01)];ROC曲线结果示:血清PTX3、TNF- α 、HsCRP单独预测GDM的AUC分别为0.789、0.888、0.777;PTX3与TNF- α 、PTX3与HsCRP、TNF- α 与HsCRP联合预测GDM的AUC分别为0.931、0.861、0.928;三者联合预测GDM的AUC为0.953;logistic回归分析炎症因子PTX3(OR =8.92, P =0.013)、TNF- α (OR =2.53, P <0.001)、HsCRP(OR =2.16, P =0.013)是发生GDM的独立危险因素。**结论** GDM组血清PTX3、TNF- α 、HsCRP水平显著高于N-GDM组,三者联合预测GDM时AUC达最高,PTX3、TNF- α 、HsCRP是GDM发病的独立危险因素。

关键词: 妊娠期糖尿病; 正五聚蛋白3; 肿瘤坏死因子- α ; 超敏-C反应蛋白; 危险因素

Predictive value analysis of PTX3, TNF- α and HsCRP in gestational diabetes mellitus

LI Mingde¹,LIU Huize^{2a},ZHANG Jianjun^{2a},LIU Guanyong^{2b},JIN Yuanyuan¹,LIU Ruxin^{2a}

Author Affiliations:¹Department of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261031, China;^{2a}Second Department of Obstetrics,^{2b}Department of Vascular Intervention, The Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261031, China

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic value of inflammatory factors including Pentraxin 3 (PTX3), Tumor necrosis factor- α (TNF- α), and high sensitivity C-reactive protein (HsCRP) alone and in combination in gestational diabetes mellitus. **Methods** The pregnant women, who had prenatal examination in the Obstetrics Department of the Affiliated Hospital of Weifang Medical University from January 2021 to May 2021, were taken as the research objects. According to the results of glucose tolerance test, pregnant women were assigned into observation group (GDM group) and control group (N-GDM group), with 40 women in each group. The serum levels of PTX3, TNF- α and HsCRP were compared between the two groups. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was established and the area under the curve (AUC) was recorded to analyze the predictive value of PTX3, TNF- α and HsCRP alone and in combination for GDM. **Results** The levels of PTX3 [(5.75 $\pm$ 0.51) μ g/L vs. (5.11 $\pm$ 0.56) μ g/L], TNF- α [(19.81 $\pm$ 1.77) ng/L vs. (16.68 $\pm$ 1.81) ng/L] and HsCRP [(4.58 $\pm$ 3.04) mg/L vs. (2.35 $\pm$ 1.65) mg/L] in GDM group were significantly higher than those in N-GDM group (all P <0.01). ROC curve showed that the AUCs of serum PTX3, TNF- α and HsCRP in predicting GDM were 0.789, 0.888 and 0.777, respectively. The AUCs of PTX3 and TNF- α , PTX3 and HsCRP, TNF- α and HsCRP in predicting GDM were 0.931, 0.861 and 0.928, respectively. The AUC of GDM predicted by the three together was 0.953. Logistic regression analysis results showed that inflammatory factors PTX3 (OR =8.92, P =0.013), TNF- α (OR =2.53, P <0.001) and HsCRP (OR =2.16, P =0.013) were independent risk factors for GDM. **Conclusions** The levels of serum PTX3, TNF- α and HsCRP in GDM group were significantly higher than those in N-GDM group. AUC was the highest when the three factors were combined to predict GDM, and PTX3, TNF- α and HsCRP were independent risk factors for GDM.

Key words: Gestational diabetes mellitus; PTX3; TNF- α ; HsCRP; Risk factors

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期一种特殊类型的并发症,在妊娠中

晚期,机体胰岛素样拮抗因子增加,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、皮质醇、胎盘生乳素、雌激素等,胰岛素的敏感性随胰岛素样拮抗因子的增加而降低,当机体分泌的胰岛素不能维持正常糖代谢需要时,将会导致GDM^[1]。GDM除增加围产期母婴不良妊娠结局外,还会使母儿远期患代谢相关疾病的风险升高^[2]。GDM具体发病机制尚且不清,胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗可能是GDM发病的重要原因,近几年炎症反应在GDM发病机制中备受关注,选择合适的炎症因子标志物可为更早发现GDM提供一定的临床价值。正五聚蛋白3(Pentraxin 3, PTX3)是一种炎症相关蛋白^[3],与心血管及代谢疾病的发生密切相关,国内外目前有关PTX3与GDM的报道甚少,在已报道的文献中说法不一。TNF- α 和超敏-C反应蛋白(HsCRP)是目前已知的重要炎症因子,能及时准确地对机体的炎症变化做出反应。本研究旨在研究血清炎症因子PTX3、TNF- α 、HsCRP预测GDM的价值,为临床GDM的诊治提供一定的数据参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1—5月于潍坊医学院附属医院产检且妊娠24~28周确诊为GDM的病人40例为观察组(GDM组),选取同期健康的非GDM孕妇40例作为对照组(N-GDM组)。研究纳入入选标准:①知情且自愿参与者;②符合75 g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)诊断标准:空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L,餐后1 h血糖 ≥ 10.0 mmol/L,餐后2 h血糖 ≥ 8.5 mmol/L,任一点血糖值达到或超过上述标准即诊断为GDM^[4];③孕妇年龄范围20~35岁;④24~28周单胎活胎的初产妇;⑤此次怀孕为自然受孕。排除标准:①排除一级糖尿病亲属;②排除妊娠合并甲状腺功能减退、妊娠期高血压等其他妊娠期并发症;③排除肝、肾功能不全或有慢性疾病的孕妇;④排除短期内应用过糖皮质激素等对血糖代谢有影响的药物。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 记录所有参与者的年龄、孕周、身高、体质量、收缩压、舒张压,并计算参与者的体质量指数

(BMI)。受试者需在测量的前一天22点之后禁食,在测量日按要求测量血糖,采用己糖激酶法测量血糖(罗氏全自动生化分析仪);采用比色法测血脂(罗氏全自动生化分析仪);采用散射比浊法测量HsCRP(西门子特种蛋白仪);采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清PTX3、TNF- α 水平(试剂盒由江莱生物提供),用酶标仪在450 nm波长下测定吸光度,计算出各自的线性回归方程,再根据方程中吸光度值得出相应的浓度。操作严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 观察指标 观察组和对照组一般资料、血清炎症指标PTX3、TNF- α 、HsCRP水平和生化指标总胆固醇(CHOL)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇-C(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇-C(LDL-C)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,logistic回归分析独立危险因素。通过绘制受试者操作特征曲线(ROC曲线),计算曲线下面积(AUC)评价检测指标的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用Graphpad Prism、SPSS 23.0软件绘图。采用MedCalc软件分析各联合指标AUC值的差异。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 GDM组血清炎症因子PTX3、TNF- α 、HsCRP水平显著高于N-GDM组($P < 0.01$),GDM组生化指标CHOL、TG、LDL-C显著高于N-GDM组($P < 0.05$),两组血压、孕周、BMI、收缩压、舒张压、HDL-C相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 血清PTX3、TNF- α 、HsCRP单独及联合预测GDM的价值 各指标的单独应用:根据ROC曲线读取约登指数最大值点,计算各自的诊断截距值、灵敏度、特异度。各指标的联合应用:对单独指标进行综合回归,建立logistic预测/诊断评估模型,依据所得回归系数,对应处理各样本资料。结果:各指标联合应用可提高预测GDM的诊断效能,三者联合的诊断效能达最高,AUC 95%CI为0.95(0.91, 1.00), $P <$

表1 GDM组与N-GDM组一般资料比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	孕周/周	BMI/(kg/m ²)	CHOL/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	收缩压/(mmHg)	舒张压/(mmHg)
GDM组	40	29.70 $\pm$ 3.28	26.05 $\pm$ 1.05	22.73 $\pm$ 2.39	6.06 $\pm$ 0.46	2.32 $\pm$ 0.59	2.05 $\pm$ 0.52	3.29 $\pm$ 0.54	115.60 $\pm$ 9.65	74.03 $\pm$ 7.27
N-GDM组	40	28.45 $\pm$ 3.46	25.62 $\pm$ 0.91	21.81 $\pm$ 1.90	5.60 $\pm$ 0.88	1.77 $\pm$ 0.64	2.09 $\pm$ 0.42	2.95 $\pm$ 0.82	111.70 $\pm$ 9.36	72.08 $\pm$ 7.31
$t(\chi^2)$ 值		1.66	1.93	1.91	2.91	4.00	-0.40	2.19	1.83	1.20
P 值		0.101	0.057	0.060	0.005	0.001	0.692	0.032	0.070	0.235

注:GDM为妊娠期糖尿病,N-GDM为非妊娠期糖尿病,BMI为体质量指数,CHOL为总胆固醇,TG为三酰甘油,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇。

0.001,见表2;图1,2。对联合指标的AUC值进行统计学分析,发现只有PTX3+HsCRP与PTX3+TNF-α+HsCRP两组差异有统计学意义($P=0.007$)。

表2 血清PTX3、TNF-α、HsCRP单独及联合预测妊娠期糖尿病(GDM)的诊断效能

指标	截断值	灵敏度/%	特异度/%	AUC (95%CI)	P 值
PTX3	5.78 μg/L	52.50	95.00	0.79 (0.69,0.89)	<0.001
TNF-α	18.90 ng/L	70.00	92.50	0.89 (0.82,0.96)	<0.001
HsCRP	2.37 mg/L	82.50	67.50	0.78 (0.67,0.88)	<0.001
PTX3+TNF-α		77.50	95.00	0.93 (0.88,0.98)	<0.001
PTX3+HsCRP		80.00	77.50	0.86 (0.78,0.94)	<0.001
TNF-α+HsCRP		75.00	95.00	0.93 (0.88,0.98)	<0.001
PTX3+TNF-α+HsCRP		90.00	92.50	0.95 (0.91,1.00)	<0.001

注:PTX3为正五聚蛋白3,TNF-α为肿瘤坏死因子-α,HsCRP为超敏C-反应蛋白。

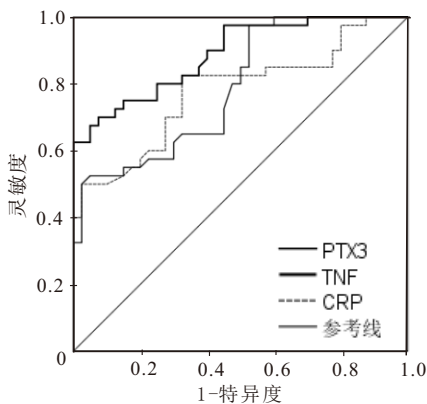


图1 正五聚蛋白3(PTX3)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和超敏C-反应蛋白(HsCRP)单独预测妊娠期糖尿病(GDM)的ROC曲线

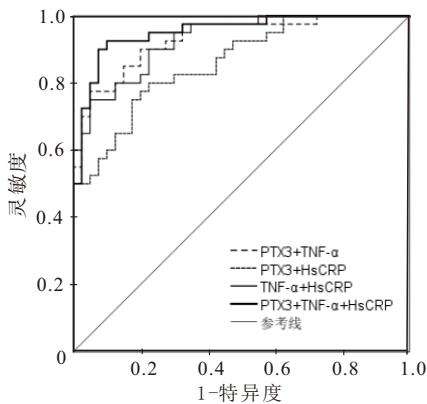
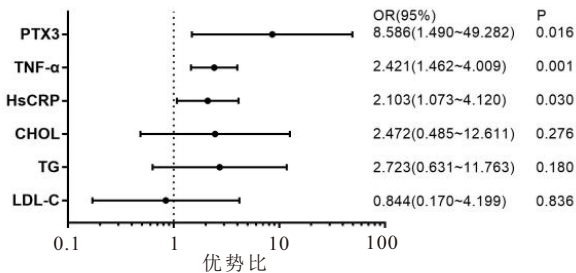


图2 联合预测妊娠期糖尿病(GDM)的ROC曲线

2.3 logistic 回归分析 以是否发生GDM为因变量,以PTX3、TNF-α、HsCRP、CHOL、TG、LDL-C为自

变量进行logistic回归分析,结果证实PTX3($OR=8.92$, $P=0.013$)、TNF-α($OR=2.53$, $P<0.001$)、HsCRP($OR=2.16$, $P=0.013$)是发生GDM的独立危险因素,见图3。



注:PTX3为正五聚蛋白3,TNF-α为肿瘤坏死因子-α,HsCRP为超敏C-反应蛋白,CHOL为总胆固醇,TG为三酰甘油,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇。

图3 妊娠期糖尿病(GDM)80例的危险因素logistic回归森林图

3 讨论

HsCRP是一种急性期蛋白,在人体中分布广泛,对炎症和组织损伤极其敏感。研究证实HsCRP可能是非特异性免疫的激活剂和特异性免疫的调节剂^[5]。HsCRP可引起机体的胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能的减退,进而引起机体糖代谢的异常^[6]。妊娠超过5周时,血清HsCRP水平会明显升高,并伴随轻度的炎症反应,高水平的HsCRP增加了GDM发生的概率^[7-8],临床研究也证实了HsCRP在GDM孕妇与N-GDM孕妇中具有显著差异^[7-9]。本研究发现HsCRP单独预测GDM的AUC为0.78,HsCRP高于2.37 mg/L时,发生GDM的风险升高,此时灵敏度为82.5%,特异度为67.5%,但HsCRP对于炎症反应较为敏感,人体多种疾病的发生与炎症相关,因此单独采用HsCRP用于GDM的预测存在假阳性率。

孕妇体内TNF-α主要由脂肪细胞和胎盘组织产生,通过活性氧(ROS)的生成以及激活转录介导的途径诱导组织产生炎症反应,低水平的TNF-α在体内发挥着相应的生物学作用,高水平的血清TNF-α通过丝氨酸的磷酸化干扰胰岛素信号,诱导体内脂肪细胞和外周组织产生胰岛素抵抗,从而导致糖尿病^[10]。研究发现GDM的孕妇胰岛素抵抗指数较高,并且血清TNF-α水平与胰岛素抵抗呈正相关,较高水平的TNF-α可能会加重GDM的病情^[11]。本研究中TNF-α预测GDM的AUC为0.89,诊断截距值为18.90 ng/L,灵敏度为70.0%,特异度为92.5%,TNF-α预测GDM的灵敏度不高,需联合其他功能互补的指标来弥补自身灵敏度差的缺点。

PTX3与2型糖尿病的并发症密切相关,如糖尿

病肾病、糖尿病视网膜膜病变以及微血管病变等^[12]。PTX3受促炎因子的刺激在细胞中显著合成,以响应机体的炎症反应,如内皮细胞、脂肪细胞、树突细胞等^[13]。核因子 κ B(NF- κ B)和激活蛋白1(AP-1)是PTX3基因转录的启动子,当机体出现炎症反应时,TNF- α 与白细胞介素1(IL-1)的表达激活NF- κ B和AP-1通路使体内PTX3水平显著升高^[14]。回顾研究中发现,PTX3在GDM组和N-GDM组的早期变化较为局限,在妊娠中期GDM组血清PTX3水平显著升高^[2,15]。患有子痫前期的孕妇血清PTX3水平显著高于正常孕妇^[16],我们的研究也发现GDM组血清PTX3水平较高,高水平的血清PTX3可能是发生心血管疾病和代谢相关疾病的一个危险信号,但Lekva等^[17]却有着完全相反的结论。本研究发现,PTX3预测GDM的AUC为0.79,灵敏度为52.5%,特异度为95.0%,提示PTX3在GDM中具有一定的临床意义,PTX3可能成为GDM新的预测因子。

单一因子用于GDM的预测存在灵敏度较差的劣势,因此临床上常采用两种或两种以上的因子联合检测,多种临床研究也证实了联合多种因子检测可提高GDM的诊断效能^[18-19]。本研究发现,PTX3联合TNF- α 、PTX3联合HsCRP、TNF- α 联合HsCRP预测GDM的AUC分别为0.93、0.86、0.93,三者联合预测GDM的AUC为0.95。据此,从临床角度和社会效益角度出发,我们认为PTX3联合TNF- α 预测GDM更合适。

本研究不足之处在于样本含量偏小,结果可能存在一定偏倚,本研究主要集中在妊娠中期,未对PTX3、TNF- α 和HsCRP在整个孕期的变化特点进行验证,试验数据及相关结论仅为临床研究提供一定的理论依据。

综上所述,PTX3可能成为GDM新的预测因子,炎症反应可能与GDM的发生紧密相关,针对单一因子预测GDM存在灵敏度不高的特点。联合检测炎症因子PTX3和TNF- α 有助于早期识别GDM,也为临床医生制定合适的诊疗方案提供一定的理论参考。

参考文献

- [1] PLOWS JF, STANLEY JL, BAKER PN, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3342.
- [2] YU N, CUI H, CHEN X, et al. Changes of serum pentraxin-3 and hypersensitive CRP levels during pregnancy and their relationship with gestational diabetes mellitus [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(11):e0224739.DOI: 10.1371/journal.pone.0224739.
- [3] 宋静艳,郁丽亚,吴莹,等. T2DM患者血清25(OH)D3、leptin、PTX3水平与血脂的相关性研究[J]. *河北医药*, 2020, 42(16):

- 2504-2506.
- [4] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018:107.
- [5] WAN X, ZHANG L, GU H, et al. The association of serum hsCRP and urinary alpha1-microglobulin in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomed Res Int*, 2019; 6364390. DOI: 10.1155/2019/6364390.
- [6] 熊倩,艾智华,李运明,等. hsCRP和补体C3及C4与糖尿病微血管并发症的相关性研究[J]. *西南国防医药*, 2019, 29(4): 409-411.
- [7] 林琦,贺妮妮,彭玲莉,等. HbA1c及CRP在妊娠期糖尿病治疗中的意义[J]. *中国继续医学教育*, 2021, 13(13):131-134.
- [8] AMIRIAN A, RAHNEMAEI FA, ABDI F. Role of C-reactive protein(CRP) or high-sensitivity CRP in predicting gestational diabetes mellitus: systematic review[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(3):229-236.
- [9] 余星南,于凡,旷凌寒,等. 血清铁蛋白、超敏C反应蛋白和血清淀粉样蛋白A在妊娠期糖尿病中的应用探索[J]. *四川医学*, 2021, 42(1):44-47.
- [10] AKASH MSH, REHMAN K, LIAQAT A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Cell Biochem*, 2018, 119(1): 105-110.
- [11] 赵祖英,李水莲,陆洁清. 妊娠期糖尿病患者血清TNF- α 的检测及意义[J/CD]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2017, 4(15): 132,135.DOI:10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2017.15.088.
- [12] 张明红,殷娟. 血清PTX3、KIM-1和Hcy联合检测在糖尿病肾病患者诊断中的临床价值[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(12): 1768-1771.
- [13] DONI A, STRAVALACI M, INFORZATO A, et al. The long pentraxin PTX3 as a link between innate immunity, tissue remodeling, and cancer[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:712.
- [14] 田茜,李宝新,郭淑芹,等. 不同分期糖尿病视网膜病变患者血清清正五聚蛋白3表达变化及其相关因素分析[J]. *东南国防医药*, 2020, 22(2):138-142.
- [15] QU X, ZHUANG J, XU C, et al. Maternal serum pentraxin 3 level in early pregnancy for prediction of gestational diabetes mellitus [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(23):722.
- [16] XIONG Z, WANG X, JIANG S, et al. Association between pentraxin-3 and the risk of preeclampsia: a meta-analysis [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(26): e20744. DOI: 10.1097/MD.00000000000020744.
- [17] LEKVA T, MICHELSEN AE, BOLLERSLEV J, et al. Low circulating pentraxin 3 levels in pregnancy is associated with gestational diabetes and increased apoB/apoA ratio: a 5-year follow-up study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15:23.
- [18] 王雁秋,毛宁,陈思思. 血清FABP-4、ADP、RBP4、Nesfatin-1与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗及诊断[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(8):1718-1721, 1726.
- [19] 李丽军. nesfatin-1和vaspin对妊娠期糖尿病的预测价值及与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(7):1487-1490.

(收稿日期:2021-09-17,修回日期:2021-11-06)