

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.06.014

妊娠期糖尿病孕妇 IL-1 $\beta$  和 IL-10 基因多态性分析林 凤, 张利娜<sup>△</sup>

陕西省渭南市妇幼保健院产科, 陕西渭南 714000

**摘要:**目的 探讨妊娠期糖尿病(GMD)孕妇白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 和 IL-10 的基因多态性。方法 选取 2018 年 2 月至 2021 年 6 月在该院建档分娩的 488 例孕妇作为研究对象,根据 GMD 发生情况分为发生 GMD (GDM 组)18 例,未发生 GMD(非 GDM 组)470 例,检测两组孕妇血清 IL-1 $\beta$ 和 IL-10 水平及基因多态性情况,并进行相关性分析。结果 GDM 组孕妇血清 IL-1 $\beta$ 和 IL-10 水平均高于非 GDM 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组孕妇 IL-1 $\beta$  rs231362 和 IL-10 rs2283194 位点符合 Hardy-Weinberg 平衡。GDM 组孕妇 IL-1 $\beta$  rs231362 位点 CC 基因型与 C 等位基因频率、IL-10 rs2283194 位点 TT 基因型与 T 等位基因频率与非 GDM 组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析结果显示,GDM 与 IL-1 $\beta$  rs231362 位点 CC 基因型与 C 等位基因、IL-10 rs2283194 位点 TT 基因型与 T 等位基因均存在相关性( $P < 0.05$ )。非条件多因素 Logistic 回归分析结果显示,IL-1 $\beta$  rs231362 位点 CC 基因型与 C 等位基因、IL-10 rs2283194 位点 TT 基因型与 T 等位基因均为 GDM 发生的影响因素( $P < 0.05$ )。结论 GDM 孕妇多伴随有血清 IL-1 $\beta$ 和 IL-10 水平高表达,IL-1 $\beta$ 和 IL-10 基因多态性为 GDM 发生的影响因素。

**关键词:**妊娠期糖尿病; 白细胞介素-1 $\beta$ ; 白细胞介素-10; 基因多态性

中图分类号:R714.256;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)06-0775-04

**Analysis on the polymorphism of IL-1 $\beta$  and IL-10 genes in women  
with gestational diabetes mellitus**

LIN Feng, ZHANG Lina<sup>△</sup>

Department of Obstetrics, Weinan Maternal and Child Health Hospital, Weinan, Shaanxi 714000, China

**Abstract: Objective** To investigate the interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 gene polymorphism in women with gestational diabetes mellitus (GMD). **Methods** A total of 488 pregnant women who delivered in the hospital from February 2018 to June 2021 were selected as the research objects. According to the occurrence of GMD, they were divided into 18 cases with GMD (GDM group) and 470 cases without GMD (non-GDM group). The levels and gene polymorphism of serum IL-1 $\beta$  and IL-10 in the two groups of pregnant women were detected, and correlation analysis was carried out. **Results** The serum IL-1 $\beta$  and IL-10 levels of pregnant women in the GDM group were higher than those in the non-GDM group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The IL-1 $\beta$  rs231362 and IL-10 rs2283194 loci of the two groups were consistent with Hardy-Weinberg equilibrium. There were significant differences in the frequency of CC genotype and C allele at IL-1 $\beta$  rs231362 loci, and the frequency of TT genotype and T allele at IL-10 rs2283194 loci between the GDM group and the non-GDM group ( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that there were correlations between GDM and IL-1 $\beta$  rs231362 loci CC genotype and C allele, and IL-10 rs2283194 loci TT genotype and T allele ( $P < 0.05$ ). Unconditional Multivariate Logistic regression analysis showed that CC genotype and C allele at IL-1 $\beta$  rs231362 loci, and TT genotype and T allele at IL-10 rs2283194 loci were influencing factors affecting the occurrence of GMD ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Women with GDM are mostly accompanied by high levels of serum IL-1 $\beta$  and IL-10, and IL-1 $\beta$  and IL-10 gene polymorphism are influencing factors for the occurrence of GDM.

**Key words:** gestational diabetes mellitus; interleukin-1 $\beta$ ; interleukin-10; gene polymorphism

妊娠期糖尿病(GMD)是指妊娠期间首次发生或首次发现的糖耐量异常<sup>[1-2]</sup>,是孕期常见的一种疾病,临床研究显示,GMD 在世界各国妊娠期女性中发病率为 1.1%~10.4%,且近年来发病率呈逐年增加趋

作者简介:林凤,女,主治医师,主要从事临床妇产科疾病诊治方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:3577824946@qq.com.

本文引用格式:林凤,张利娜.妊娠期糖尿病孕妇 IL-1 $\beta$ 和 IL-10 基因多态性分析[J]. 检验医学与临床,2022,19(6):775-778.

势<sup>[3-4]</sup>。GMD的具体发病机制尚不明确,普遍认为与妊娠期间胎盘产生的生乳素、糖皮质激素、孕激素及垂乳素水平增加,抑制胰岛素分泌,造成机体内胰岛素功能降低有关<sup>[5]</sup>。GMD可增加流产、胎儿畸形、妊娠期高血压、羊水感染及早产等的发生率,严重影响孕妇及胎儿的健康,因此,早期诊断及预防GMD的发生意义重大<sup>[6]</sup>。炎症细胞因子介导的免疫反应在GMD的发生和发展中发挥重要作用,GMD孕妇血清白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 和IL-10水平较健康人明显升高<sup>[7]</sup>。单核苷酸多态性(SNP)为基因组水平上由单个核苷酸变异所引起的DNA序列多态性,其广泛存在于生物基因组中,也是当前临床与科研实验中比较常见的分子标记。随着测序技术的普及与功能基因组学研究的进步,越来越多的疾病相关易感基因被挖掘出来,已有研究发现与糖尿病发病相关的部分SNP也与GMD的发病相关<sup>[8]</sup>。本研究探讨了GMD孕妇IL-1 $\beta$ 和IL-10的基因多态性情况,为临床早期诊断及干预提供依据,从而降低GMD的发生率,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2018年2月至2021年6月在本院建档分娩的488例孕妇作为研究对象。根据GMD发生情况分为发生GMD(GDM组)18例,未发生GMD(非GDM组)470例。纳入标准:均顺利完成健康体检;均在本地居住且无长期外地居住史;本

院伦理委员会批准了此研究;年龄20~45岁;单胎妊娠;孕20~28周;均自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:患有严重的心脑血管、肝肾脏等器官组织疾病;未完成建档分娩;孕期搬家迁出本地区;既往有2型糖尿病的孕妇;妊娠前曾服用过影响糖代谢药物者;合并甲状腺功能低下或亢进者;精神疾病患者等。

### 1.2 方法

**1.2.1 血糖检测** 所有孕妇均给予75g口服葡萄糖耐量试验,禁食6~8h后采集空腹静脉血4mL,然后将75g葡萄糖粉充分溶于300mL温开水,一次喝完,然后在2h后再次进行静脉抽血检查。空腹血糖(FBG)<5.1mmol/L、餐后2h血糖<8.5mmol/L为正常水平,任意一项血糖水平异常即可诊断为GMD。

**1.2.2 IL-1 $\beta$ 和IL-10基因多态性检测** 采集所有孕妇空腹静脉血2~3mL,分离血清后采用酶联免疫吸附试验检测血清IL-1 $\beta$ 和IL-10水平。然后提取基因组DNA,本研究中IL-1 $\beta$  rs231362和IL-10 rs2283194位点的聚合酶链反应扩增引物及单碱基延伸引物采用NCBI的primer软件进行设计,并由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。扩增后采用序列SNP检测技术[生工生物工程(上海)股份有限公司]进行基因测序与分析。见表1。

表1 IL-1 $\beta$ 和IL-10基因多态性检测序列

基因多态性	引物类型	引物序列	扩增长度(bp)
IL-1 $\beta$ rs231362	正向引物	5'-AAACCCTAGCGATTACCGAATCCAATGAA-3'	97
	反向引物	5'-ACGTTTAAACCGGACCTTAAAAGGGATT-3'	
IL-10 rs2283194	正向引物	5'-CCGGAATTCCGGACCCGGGATGCGGAT-3'	99
	反向引物	5'-ATTTGGGAAAATTTAACGGGACCCGTTT-3'	

**1.3 统计学处理** 采用SPSS19.00统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;采用非条件多因素Logistic回归分析,相关性分析采用Spearman相关,计算相对危险度和95.0%CI。所有统计检验均为双侧检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ ,以 $P<0.05$ 为差异有

统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组孕妇一般资料比较** GDM组孕妇年龄、孕周、体质量指数、腰围、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与非GDM组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 两组孕妇一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	年龄(岁)	孕周(周)	体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	腰围(cm)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
GDM组	18	27.37 $\pm$ 4.63	24.65 $\pm$ 2.51	26.12 $\pm$ 2.83	74.26 $\pm$ 6.17	2.65 $\pm$ 0.22	5.28 $\pm$ 0.33	1.66 $\pm$ 0.21	3.41 $\pm$ 0.33
非GDM组	470	26.72 $\pm$ 4.55	24.58 $\pm$ 2.18	26.86 $\pm$ 1.63	74.52 $\pm$ 6.09	2.66 $\pm$ 0.33	5.27 $\pm$ 0.24	1.65 $\pm$ 0.18	3.40 $\pm$ 0.24
$t$		0.922	0.221	0.813	0.533	0.078	0.054	0.039	0.054
$P$		0.133	0.833	0.213	0.519	0.944	0.965	0.972	0.965

**2.2 两组孕妇血清 IL-1 $\beta$  和 IL-10 水平比较** GDM 组孕妇血清 IL-1 $\beta$  和 IL-10 水平均高于非 GDM 组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.3 IL-1 $\beta$  和 IL-10 基因多态性比较** 两组孕妇 IL-1 $\beta$  rs231362 和 IL-10 rs2283194 位点符合 Hardy-Weinberg 平衡。GDM 组孕妇 IL-1 $\beta$  rs231362 位点 CC 基因型与 C 等位基因频率、IL-10 rs2283194 位点 TT 基因型与 T 等位基因频率与非 GDM 组比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组孕妇 IL-1 $\beta$  和 IL-10 基因多态性比较[n(%)]

组别	n	IL-1 $\beta$ rs231362 基因型			IL-1 $\beta$ rs231362 等位基因		IL-10 rs2283194 基因型			IL-10 rs2283194 等位基因	
		CC	CG	GG	C	G	TT	AT	AA	T	A
GDM 组	18	6(33.33)*	8(44.44)	4(22.22)	20(55.55)*	16(44.44)	9(50.00)*	5(27.78)	4(22.22)	23(63.89)*	13(36.11)
非 GDM 组	470	47(10.00)	290(61.70)	133(28.30)	384(40.85)	556(59.15)	50(10.64)	265(56.38)	155(32.98)	365(38.83)	575(61.17)

注: 与非 GDM 组比较, \*  $P < 0.05$ 。

**2.4 IL-1 $\beta$  和 IL-10 基因多态性与 GMD 发生的相关性分析** Spearman 相关分析结果显示, GMD 与 IL-1 $\beta$  rs231362 位点 CC 基因型与 C 等位基因、IL-10 rs2283194 位点 TT 基因型与 T 等位基因均存在相关性( $P < 0.05$ )。见表 5。

**2.5 影响 GMD 发生的多因素分析** 非条件多因素 Logistic 回归分析结果显示, IL-1 $\beta$  rs231362 位点 CC 基因型与 C 等位基因、IL-10 rs2283194 位点 TT 基因型与 T 等位基因均为 GMD 发生的影响因素( $P <$

表 3 两组孕妇血清 IL-1 $\beta$  和 IL-10 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$ )

组别	n	IL-1 $\beta$	IL-10
GDM 组	18	26.29 $\pm$ 3.18	13.58 $\pm$ 2.38
非 GDM 组	470	5.98 $\pm$ 0.24	4.22 $\pm$ 0.33
t		29.713	18.832
P		<0.001	<0.001

0.05)。见表 6。

表 5 IL-1 $\beta$  和 IL-10 基因多态性与 GMD 发生的相关性

指标	r	P
IL-1 $\beta$ rs231362 CC 基因型	0.672	<0.001
IL-1 $\beta$ rs231362 C 等位基因	0.611	0.003
IL-10 rs2283194 TT 基因型	0.533	<0.001
IL-10 rs2283194 T 等位基因	0.573	<0.001

表 6 影响 GMD 发生的多因素分析

指标	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
IL-1 $\beta$ rs231362 CC 基因型	0.687	0.344	3.184	0.021	1.982	1.248~4.683
IL-1 $\beta$ rs231362 C 等位基因	0.498	0.813	3.332	0.018	2.184	1.872~9.114
IL-10 rs2283194 TT 基因型	0.680	0.587	3.093	0.029	1.233	1.133~3.582
IL-10 rs2283194 T 等位基因	0.782	0.444	3.982	0.010	1.111	1.094~5.091

### 3 讨 论

GMD 当前在临床上比较多见, 易造成孕妇及胎儿并发症发生。本研究结果显示, 488 例孕妇中发生 GMD 18 例, 发生率为 3.7%。临床有研究显示, GMD 可严重影响胎儿发育, 流产发生率高达 15.0%~25.0%, 同时妊娠期高血压发生率为正常孕妇的 3~4 倍, 这与 GMD 孕妇严重的胰岛素抵抗有关<sup>[9]</sup>。GMD 还可增加妊娠期感染发生率, 进一步加重机体糖代谢紊乱, 严重者可出现酮症酸中毒等严重并发症。受高血糖及高渗性利尿等因素影响, GMD 孕妇羊水过多发生率也增加。有研究显示, GMD 孕妇再次妊娠后其 GMD 复发率高达 35.0%~61.5%, 部分患者还可发展为 2 型糖尿病, 严重影响孕妇生命健康<sup>[10]</sup>。GMD 还可对胎儿造成严重危害, 有研究显

示, GMD 孕妇巨大胎儿发生率高达 26.8%~39.7%, 主要认为与机体长期处于高胰岛素状态, 增强胎儿蛋白质及脂肪合成, 引起胎儿发育过度有关<sup>[11]</sup>。同时, 高血糖对胚胎营养供应抑制可造成胎儿生长受限, 胎儿畸形发生率增加, 且新生儿呼吸窘迫综合征发生率也提高, 严重影响了胎儿的发育及健康, 为此, 明确 GMD 的发生机制具有重要价值。随着临床对 IL-1 $\beta$  和 IL-10 研究的深入, 发现不同糖尿病患者其循环水平存在明显差异。本研究结果显示, GDM 组孕妇血清 IL-1 $\beta$  和 IL-10 水平均高于非 GDM 组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。从机制上分析, GMD 孕妇存在血小板被激活破坏, 在此过程中大量 IL-1 $\beta$  和 IL-10 被释放, 使血清 IL-1 $\beta$  和 IL-10 水平明显增加<sup>[12]</sup>。特别是当孕妇处于高血糖状态时, 促进了有丝分裂激酶

的介导作用,胎盘微血管慢性缺氧,也刺激了 IL-1 $\beta$  和 IL-10 的广泛表达<sup>[13]</sup>。

GMD 和 2 型糖尿病有相似的病理生理机制,特别是妊娠期母体雌激素、孕激素和胰岛素分泌增加,导致其拮抗胰岛素的作用增强,当胰岛素分泌不足以补偿胰岛素抵抗时引起的血糖水平升高时,可导致 GMD 发生。目前主要认为,GMD 发生是遗传因素、外界环境因素及妊娠期特殊生理条件共同作用的结果<sup>[14]</sup>。有研究发现,胎儿可使孕妇内分泌腺体代偿性增大,且刺激胎盘分泌胰岛素拮抗剂,共同作用造成机体胰岛素水平明显提升<sup>[15]</sup>。糖尿病家族史是 GMD 的独立危险因素,已经发现多个易感基因与 GMD 发病风险相关<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,GDM 组和非 GDM 组孕妇 IL-1 $\beta$  rs231362 和 IL-10 rs2283194 位点符合 Hardy-Weinberg 平衡。GDM 组孕妇 IL-1 $\beta$  rs231362 位点 CC 基因型与 C 等位基因频率、IL-10 rs2283194 位点 TT 基因型与 T 等位基因频率与非 GDM 组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); Spearman 相关分析结果显示,GMD 与 IL-1 $\beta$  rs231362 位点 CC 基因型与 C 等位基因、IL-10 rs2283194 位点 TT 基因型与 T 等位基因均存在相关性( $P < 0.05$ ); 非条件多因素 Logistic 回归分析结果显示,IL-1 $\beta$  rs231362 位点 CC 基因型与 C 等位基因、IL-10 rs2283194 位点 TT 基因型与 T 等位基因均为 GMD 发生的影响因素( $P < 0.05$ )。从机制上分析,IL-1 $\beta$  是一种含 DNA 结构域的转录因子,IL-10 rs2283194 长度为 99 bp,受检人群的基因型为 TT、AT、AA 型位点,以 AT 野生型为主,二者均可间接介导 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导通路,激活胰高血糖素原基因发生转录,具有调节血糖稳态的作用。IL-1 $\beta$  发生变异,使胰高血糖素原基因 mRNA 在肠内分泌细胞的表达减少,可致血糖升高,促使 GMD 发生。本研究也存在一定的不足,纳入的孕妇数量比较少,调查的指标也比较少,将在后续研究中进一步探讨。

综上所述,GMD 孕妇多伴有血清 IL-1 $\beta$  和 IL-10 水平的高表达,IL-1 $\beta$  和 IL-10 基因多态性为 GMD 发生的影响因素。

## 参考文献

[1] BARBITOFF Y A, TSAREV A A, VASHUKOVA E S, et al. A data-driven review of the genetic factors of pregnancy complications[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3384-

3389.

- [2] 李胜男,赵荣伟,郑晶晶. MTHFR 基因 C677T 多态性和超重/肥胖与妊娠糖尿病发生风险的相关性分析[J]. 中国医学前沿杂志, 2019, 11(10): 114-117.
- [3] 刘杰,王淑贞,王巧莲,等. 妊娠糖尿病患者血糖、血脂水平与 CDKN2A/2B 基因多态性的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(9): 1360-1363.
- [4] 文丹,陈勇. 脑源性神经营养因子基因多态性与妊娠糖尿病及新生儿早产的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(13): 1397-1401.
- [5] 余水泉. CDKN2A 单核苷酸基因多态性与妊娠糖尿病伴 HBV 感染的临床相关研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(8): 1013-1015.
- [6] 陈秋霞,汪洪林,黄赞怡,等. 妊娠期糖尿病 SH2B1 基因突变筛查及对产后糖代谢转归的影响研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2021, 32(4): 527-531.
- [7] 李庆,徐金玲,方红娟,等. 妊娠期糖尿病患者血清 IL-17、IL-1 $\beta$ 、IL-10 水平变化及其与胰岛素抵抗、血脂的关系[J]. 山东医药, 2019, 59(4): 58-60.
- [8] 闫林萍,乌兰,钟天鹰,等. 胎盘长链非编码 RNA CTD-2012K14.6 异常表达致胎儿巨大的初步功能研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(2): 138-142.
- [9] 郑妙艳,石文琦,张美琳,等. microRNA 作为妊娠糖尿病标志物的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(4): 272-275.
- [10] KARRAS S N, KOUFAKIS T, FAKHOURY H, et al. Deconvoluting the biological roles of vitamin d-binding protein during pregnancy: a both clinical and theoretical challenge[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 23(9): 259-264.
- [11] 梅铃,童珍妮,张眉花. 妊娠糖尿病风险预测模型的建立及临床验证[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(8): 1297-1299.
- [12] 李丹丹,刘扬,苏冬月,等. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织脂蛋白酶基因多态性与患者胰岛素抵抗的关系探讨[J]. 现代预防医学, 2018, 45(12): 2154-2157.
- [13] 孙树凯,翟玉娥,田清武,等. 雌激素受体基因多态性与妊娠糖尿病的相关性研究[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(6): 361-365.
- [14] 孟祥丽,吴青青. 妊娠糖尿病母亲子代罹患先天性心脏病的研究进展[J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28(11): 1006-1008.
- [15] 俞丽华. 妊娠期糖尿病孕妇胰岛素分泌特点及母婴结局[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 28(6): 752-755.

(收稿日期:2021-06-23 修回日期:2021-11-21)