

孕早期外周血炎症细胞与妊娠期糖尿病发病机制及临床研究进展

褚文静¹ 何文慧² (通讯作者)

1.承德医学院 河北 承德 067000

2.沧州市人民医院 河北 沧州 061000

【摘要】：妊娠期糖尿病 (Gestational Diabetes Mellitus, GDM) 是指妊娠期前患者的糖代谢水平正常，而妊娠期才出现的糖尿病^[1]。妊娠期糖尿病 (GDM) 发病率逐年上升，高龄、孕前超重人群患病风险显著增高。有关研究表明慢性低度炎症在孕早期即可启动，早于 OGTT 确诊时间 (24-28 周)。其中外周血中性粒细胞、淋巴细胞、单核-巨噬细胞、炎症因子及衍生复合炎症指标 NLR (中性粒细胞-淋巴细胞比值)、SIRI、SII (全身免疫炎症指数) 依托常规血常规即可检测，因简便廉价，现已成为 GDM 早期预测的研究热点。本文就孕早期各类炎症细胞诱发胰岛素抵抗的分子机制、临床研究现状展开综述，其中还包括年龄、孕前 BMI 对炎症指标的干扰作用、目前研究存在的争议和今后研究方向，这项综述为临床借助孕早期血常规筛选 GDM 高危人群提供理论参考^[2-3]。

【关键词】：妊娠期糖尿病；孕早期；中性粒细胞；NLR；低度炎症；胰岛素抵抗

DOI:10.12417/2705-098X.26.16.010

1 引言

我国妊娠期糖尿病患病率已经达到 14.8%，传统观点认为胎盘分泌拮抗激素造成孕中晚期糖代谢异常^[4-5]；近些年大量前瞻性队列研究证实，孕 6-14 周阶段机体已出现免疫细胞紊乱，脂肪细胞释放大量游离脂肪酸，进一步激活中性粒细胞，并分泌炎症因子，造成机体慢性低度炎症状态，后期胰岛素抵抗，这也是高龄、孕前超重女性 GDM 高发的核心原因^[6-7]。相关炎症因子 CRP、IL-6、TNF- α 等检测费用偏高，基层医院很难常规开展；血常规属于孕早期必查项目，外周炎症细胞及其衍生指数便于获取^[8]。但现阶段衍生复合炎症指标 (NLR、SII) 最佳截断值尚不能达到统一，例如年龄和孕前 BMI 会干扰炎症指标对 GDM 的结果判读。本文结合近年国内外文献对该领域研究现状进行梳理总结^[9]。

2 孕早期炎症细胞参与 GDM 发病的作用机制

2.1 中性粒细胞

正常妊娠与炎症有关，主要是由于选择性免疫耐受、免疫抑制和胎儿免疫调节，但与正常妊娠妇女相比，妊娠期糖尿病妇女的炎症标志物甚至更高。有研究已经证实，炎症是 GDM 的病理生理学基础，且炎症是 GDM 的一个高危因素，可以作为 GDM 的独立预测因子。当孕前体重超标时，脂肪组织释放大量的游离脂肪酸，进一步刺激骨髓释放中性粒细胞进入血液循环。中性粒细胞活化后释放弹性蛋白酶、白介素-6、肿瘤坏死因子- α ，抑制胰岛素受体底物-2 表达，降低脂肪、骨骼肌胰岛素敏感性；胎盘组织经中性粒细胞浸润后，会使滋养细胞功能损伤，并进一步加重糖代谢紊乱，内循环代谢。多数研究证实孕早期中性粒细胞升高的孕妇，后期 GDM 发病风险明显上升^[10]。

2.2 淋巴细胞

正常妊娠机体处于免疫耐受状态；孕妇高龄，体内淋巴细

胞数量下降时，调节性 T 细胞减少，抗炎能力会减弱，导致系统 (促炎-抗炎) 平衡被打破，加剧全身炎症反应。当然，研究存在局限性，单独淋巴细胞计数预测妊娠期糖尿病价值有限，但和中性粒细胞结合形成 NLR，预测效能显著提升^[11-12]。

2.3 单核-巨噬细胞

单核细胞进入脂肪组织分化为巨噬细胞，M1 型巨噬细胞释放促炎因子，M2 型巨噬细胞发挥抗炎作用^[13]，系统存在动态平衡。单纯依靠单核细胞绝对值不能评判患病风险；只有结合血小板、淋巴细胞计算复合炎症指数，才能综合反映体内炎症水平。

3 血常规衍生炎症指数的临床应用现状

3.1 中性粒细胞-淋巴细胞比值 (NLR)

NLR 体现促炎细胞和抗炎细胞的平衡状态，相比白细胞总数，受应激、脱水，心理外界环境影响更小，是目前研究较为成熟的指标。多数回顾性研究证实孕早期 NLR 升高为 GDM 独立危险因素^[14-15]，但是不同研究得出的临界值在 2.4-2.8 之间波动，人种差异、样本选择仍会造成结果不一致；分层研究发现：在高龄合并超重人群中 NLR 预测价值更加稳定，普通孕妇群体当中结论差异较大。

3.2 SIRI、SII 新型复合炎症指数

全身免疫炎症指数 $SII = \text{中性粒细胞} \times \text{血小板} / \text{淋巴细胞}$ ； $SIRI = \text{中性粒细胞} \times \text{单核细胞} / \text{淋巴细胞}$ 。荟萃分析表明孕早期 SII 升高，GDM 患病风险上升 28%；SIRI 升高患病风险增加 27%。该指标预测潜力优于 NLR；但是国内产科对 SII、SIRI 关注度偏低，没有统一截断值，暂时没写入临床筛查指南。

4 年龄及孕前 BMI 对炎症指标的影响

高龄 (≥ 35 岁)、孕前超重是炎症激活的重要诱因。高龄

孕妇免疫功能减退,脂肪堆积进一步放大中性粒细胞活化;对于同样中性粒细胞水平,高龄超重孕妇患上GDM概率远高于适龄正常体重女性。

部分研究整体分析全部孕妇时,白细胞和GDM相关性结果不一致,但分层后,高龄-超重亚组中NLR、中性粒细胞预测结果高度统一。这说明年龄和孕前BMI是重要混杂因素,如不分层分析会造成结果出现异质性,这也是部分文献结论相悖的主要原因。

5 当前研究存在问题

第一,现有研究以单中心回顾性研究居多,存在选择偏倚,仍然需要多中心前瞻性队列研究进一步验证结论。

第二,临床检验临界值没有统一标准,且国内外研究的样本条件不一样,NLR、SII的最佳截断值无法统一,不能用于

大规模常规筛查。

第三,特异性不足,感冒、泌尿系感染、胃肠炎同样可以引起中性粒细胞升高,临床应用时必须排除急性感染。

第四,炎症指标仅用于高危人群筛查,不能替代OGTT试验,不能够单独用来诊断妊娠期糖尿病。

6 研究展望

今后研究重点是结合年龄、孕前BMI以及孕早期血常规炎症指标构建GDM风险预测模型。对于孕早期NLR偏高的高龄超重孕妇,提前开展调整饮食、适当餐后运动,减轻机体低度炎症状态,改善胰岛素敏感性,降低妊娠期糖尿病发生率。后续可深入探究中性粒细胞分泌蛋白酶生化指标的作用机制,寻找更精准的早期筛查标志物。

参考文献:

- [1] 隽娟,舒心宇,杨慧霞.妊娠期高血糖的认知变迁[J].中国实用妇科与产科杂志,2025,41(4)385-388.
- [2] Liu L G,Zhang Z N.Routine blood tests in early pregnancy:their development and value in the early diagnosis of gestational diabetes mellitus[J].Clinical and Experimental Obstetrics&Gynecology,2021,48(2)228-233.
- [3] 曹译丹,李海滢,余夏妍,等.孕早期血常规炎症指标对妊娠期糖尿病预测作用的前瞻性队列研究[J].现代预防医学,2023,50(14)2547-2554.
- [4] 崔佳文,康心怡,蔡华,等.妊娠期糖尿病胎盘血管病变的相关研究进展[J].医学综述,2021,27(4)757-764.
- [5] 程琰,顾蔚蓉.妊娠期代谢变化与妊娠期高血糖[J].中国实用妇科与产科杂志,2025,41(4)392-396.
- [6] 谢清华,张晓君,吴燕,等.孕前体质指数与妊娠期糖尿病的关联性研究[J].华南预防医学,2023,49(7)872-875.
- [7] 陆晓霞,倪清清,陈海霞.高龄产妇妊娠期糖尿病现状及风险因素分析[J].中国妇幼保健,2022,37(3)524-526.
- [8] 黄保荣,黄席敏,陶翠华,等.妊娠期糖尿病患者血清炎症因子、同型半胱氨酸、胱抑素C水平与胰岛素抵抗关系[J].中国计划生育学杂志,2021,29(11)2403-2407.
- [9] 计静,魏君香,米阳,等.妊娠期糖尿病不良妊娠结局相关危险因素分析[J].中国妇幼健康研究,2021,32(11)1574-1578.
- [10] 杨清芳,刘丽娜,钟铭旺,等.孕早期白细胞、中性粒细胞、NLR、胆红素与妊娠期糖尿病相关性研究[J].现代妇产科进展,2024,33(3)201-204.
- [11] 胥娟,高天翼,俞海燕,等.外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值联合血小板/淋巴细胞比值在妊娠期糖尿病诊断中的价值[J].中国卫生检验杂志,2022,32(8)905-907+913.
- [12] 杨晓明,赵家仪,杨全,等.外周血NLR、dNLR、PLR和RDW在妊娠期糖尿病诊断中的应用价值[J].检验医学与临床,2021,18(5)600-602+606.
- [13] Pingping W,Zhenzhi M,Zengyan W,et al.MiR-6869-5p Induces M2 Polarization by Regulating PTPRO in Gestational Diabetes Mellitus[J].Mediators of Inflammation,2021,20216696636-6696636.
- [14] Zhao X,Sun J,Yuan N,et al.A prospective cohort study on the association between neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios and gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women[J].Frontiers in Endocrinology,2025,161477092-1477092.
- [15] Paul N P,Josanne V.Association Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Gestational Diabetes—A Systematic Review and Meta-Analysis[J].Journal of the Endocrine Society,2021,5(7)bvab051-bvab051.