

免疫表型与妊娠糖尿病的因果关联：基于孟德尔随机化分析



汪娟¹, 王琼², 林星光³, 叶晓荷¹, 申利¹

1. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院妇产科 (武汉 430077)

2. 崇阳县妇幼保健院妇产科 (湖北咸宁 437500)

3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科 (武汉 430030)

【摘要】目的 采用孟德尔随机化 (MR) 方法探讨免疫细胞表型与妊娠糖尿病 (GDM) 发生风险之间的因果关系。**方法** 利用来自欧洲人群的全基因组关联分析数据, 提取 731 种免疫细胞特征作为工具变量, GDM 的数据来源于芬兰数据库。主要采用逆方差加权法, 并以加权中位数法、MR-Egger 回归法、简单模式法及加权众数法进行补充验证以评估免疫细胞表型与 GDM 之间的因果关系, 并进行异质性检验、多效性检验及敏感性分析。利用反向 MR 分析评估 GDM 对免疫表型的潜在因果影响。**结果** 初始分析发现 40 种免疫表型与 GDM 风险存在潜在因果关联; 经校正后 ($FDR < 0.05$), HLA DR on CD33- HLA DR+ [$OR=1.107$, $95\%CI (1.050, 1.166)$]、HLA DR on DC [$OR=1.098$, $95\%CI (1.048, 1.150)$] 与 GDM 风险升高存在显著正相关关系。反向 MR 分析未发现 GDM 与上述 40 种免疫表型存在显著因果影响 ($P > 0.05$)。**结论** 特定免疫细胞表型 (HLA DR on CD33- HLA DR+、HLA DR on DC) 可能是 GDM 发病的潜在因果风险因素, 可能为未来的风险预测和免疫干预策略提供靶点。

【关键词】 妊娠糖尿病; 免疫细胞表型; 孟德尔随机化; 全基因组关联分析; 因果关系

【中图分类号】 R 714.256 **【文献标识码】** A

Exploring the causal association of immunophenotypes on gestational diabetes mellitus based on Mendelian randomization

WANG Juan¹, WANG Qiong², LIN Xingguang³, YE Xiaohe¹, SHEN Li¹

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Chongyang Maternal and Child Health Hospital, Xianning 437500, Hubei Province, China

3. Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: SHEN Li, Email: shenghuoys123@sina.com

【Abstract】Objective To explore the causal relationship between immune cell phenotypes and the risk of developing gestational diabetes mellitus (GDM) by using Mendelian randomization (MR). **Methods** Using genome-wide association study data from European populations, we

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202410144

基金项目: 湖北省自然科学基金 (2019CFB546)

通信作者: 申利, 副主任医师, Email: shenghuoys123@sina.com

extracted 731 immune cell traits as instrumental variables, and obtained GDM summary statistics from the Finnish database (FinnGen). The inverse-variance weighted (IVW) method served as the primary estimator, supplemented by the weighted median, MR-Egger regression, simple mode, and weighted mode to evaluate the causal relationship between immune cell phenotypes and GDM, with additional tests for heterogeneity, horizontal pleiotropy, and sensitivity analyses. Reverse MR was further conducted to assess the potential causal impact of GDM on immune phenotypes. **Results** A total of 40 immune phenotypes showed potential causal associations with GDM risk. After false discovery rate correction ($FDR < 0.05$), two phenotypes remained significant: HLA DR on CD33- HLA DR+ [$OR = 1.107$, 95%CI (1.050, 1.166)] and HLA DR on DC [$OR = 1.098$, 95%CI (1.048, 1.150)]. Reverse MR revealed no significant causal impact of GDM on any of the 40 immune phenotypes ($P > 0.05$). **Conclusion** Specific immune cell phenotypes (HLA DR on CD33- HLA DR+, HLA DR on DC) may be potential causal risk factors for the development of GDM and may provide targets for future risk prediction and immune intervention strategies.

【Keywords】 Gestational diabetes mellitus; Immune cell phenotype; Mendelian randomization; Genome-wide association study; Causality

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是一种常见的孕期代谢紊乱, 其发病率呈上升趋势^[1]。GDM 不仅影响孕妇和胎儿的近期健康, 也可能增加子代未来罹患代谢性疾病的风险^[2-4]。GDM 的确切发病机制尚不明确, 遗传因素、环境因素以及两者交互作用都与 GDM 的发生有关^[5-6]。有证据显示, 免疫功能失调也可能是 GDM 发生的重要因素之一^[7]。正常妊娠过程中母体免疫系统需进行适应性调节以维持母胎耐受^[8-9], 若该过程失衡, 免疫细胞功能异常可能参与糖代谢紊乱和胰岛素抵抗的形成, 进一步引发 GDM^[10]。GDM 患者中多种免疫细胞 (如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和 NK 细胞) 存在激活状态异常, 伴随炎症因子 (如 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$) 水平升高, 这可能通过破坏胰岛功能、调节糖代谢等机制影响 GDM 的发生^[11-12]。此外, 单核细胞的激活也与胰岛素敏感性下降密切相关^[13], 提示免疫功能紊乱可能是 GDM 发病机制中的重要一环。总体来说, 妊娠期免疫微环境的细微变化可能会影响糖代谢的敏感性并诱发 GDM。明确妊娠期不同免疫细胞群体与糖尿病发生风险之间的关联, 有助于开发新的预测模型, 探索发现靶向免疫治疗方法^[14]。尽管已有研究探讨了免疫功能的改变与 GDM 的关联, 但尚无具体免疫细胞表型与 GDM 风险之间的因果关系的系统性分析。因此, 本研究拟采用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法, 评估不同免疫细胞表型与 GDM 发生风险之间的关系, 以期对 GDM 的

免疫机制提供全新视角, 并为临床实践提供理论指导。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究基于两样本 MR 分析, 评估免疫细胞特征与 GDM 之间的因果关系。MR 使用遗传变异来表示风险因素, 有效工具变量 (instrumental variables, IVs) 必须满足三个关键假设^[15-16]:

① IVs 与暴露因素需存在稳定且强烈的统计学关联; ② IVs 不应受到暴露因素与结局变量之间其他混杂变量的影响; ③ IVs 对结局变量的影响应仅通过暴露因素发挥作用。

1.2 数据来源

每个免疫特征的总全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 数据可从 GWAS 目录中公开获得 (注册号为 GCST90001391 至 GCST90002121)。共有 731 种免疫表型, 包括绝对细胞计数 (absolute cell count, AC) ($n=118$)、反映表面抗原水平的中值荧光强度 (median fluorescence intensity, MFI) ($n=389$)、形态参数 (morphological parameters, MP) ($n=32$)、相对细胞计数 (relative cell count, RC) ($n=192$)^[17]。具体而言, MFI、AC 和 RC 特征包含 B 细胞、传统树突状细胞 (conventional dendritic cells, cDC)、成熟 T 细胞、单核细胞、骨髓细胞、TBNK 细胞 (T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg), 而 MP 特征包含 cDC

和 TBNK 细胞。用于免疫细胞特征的 GWAS 研究基于 3 757 名欧洲血缘参与者的外周血样本数据, 所分析的 731 种免疫细胞表型涵盖了多种免疫细胞亚群的数量、比例及其表面标志表达等表型特征。基因型数据基于高密度阵列平台, 通过使用撒丁岛人群的参考基因组进行序列比对、扩展及调整协变量(包括性别、年龄及其平方项)后, 最终获得约 2 200 万个单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)位点^[18]。GDM 的数据来源于芬兰数据库(<https://www.finnngen.fi/>), 该数据共涉及 5 687 名 GDM 患者及 117 892 名健康人群作为对照组。

1.3 工具变量的选择

为获得较多免疫细胞表型的 IVs, 本研究采用较为宽松的阈值($P < 5 \times 10^{-6}$)。为获得独立位点的 IVs, 本研究使用 TwoSampleMR 数据包数据, 其连接不平衡阈值设置为 $R^2 < 0.001$, 聚合距离为 10 000 kb, 并排除 F 值小于 10 的弱 IVs^[19]。在反向 MR 分析中, GDM 作为暴露时, 本研究将显著性水平调整为 5×10^{-8} , 其余操作未发生改变。

1.4 统计学分析

本研究以逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)作为主要分析方法^[20], 同时采用加权中位数法(weighted median estimator, WME)、MR-Egger 回归法、简单模式法(simple mode, SM)及加权众数法(weighted mode, WM)进行补充验证^[21]。在分析过程中, 当 IVW 结果具有统计学意义($P < 0.05$)时, 若其他方法结果虽未达到显著性水平但其效应方向与 IVW 一致, 该结果仍被视为可靠。为控制多重比较带来的假阳性, 采用 Benjamini-Hochberg 方法对 P 值进行假发现率(false discovery rate, FDR)校正。IV 的异质性通过 Cochran's Q 检验进行评估, 若 $P > 0.05$ 则采用固定效应 IVW 模型, 若 $P < 0.05$ 则采用随机效应 IVW 模型^[22]。通过 MR-Egger 回归的截距项检验水平多效性, 若截距项 $P < 0.05$ 则认为存在显著的多效性^[23]。当检测到多效性时, 采用 MR-PRESSO 方法识别并剔除异常 SNP 后重新分析。此外, 通过留一法敏感性分析评估单个 SNP 对整体结果的影响。所有分析均使用 R 4.3.1 软件及 TwoSampleMR 包完成。

2 结果

2.1 工具变量

根据筛选标准($P < 5 \times 10^{-6}$)筛选与免疫细胞显著相关且彼此独立的 SNPs 作为正向 MR 分析的 IV, 选择与 GDM 显著相关($P < 5 \times 10^{-8}$)且彼此独立的 SNPs 作为反向 MR 分析的 IV, 所有 IV 的 F 值 > 10 , 表明弱 IV 偏倚的可能性较小, 结果可靠性增大。

2.2 免疫表型与 GDM 风险的因果关系

2.2.1 MR 分析

当以免疫表型为暴露因素, GDM 为结局因素时, 在 0.05 的显著性水平上, 共鉴定出 40 种免疫表型与 GDM 的发展有因果关系。B 细胞组 13 种, 髓细胞组 2 种, 成熟的 T 细胞组 2 种, TBNK 细胞组 8 种, Treg 细胞组 6 种, cDC 细胞组 6 种, 单核细胞组 3 例(表 1)。

在 B 细胞组中, CD20- CD38- %B cell、CD20- CD38- %lymphocyte、CD19 on IgD+ CD24-、CD19 on IgD+ CD38-、CD19 on PB/PC、CD19 on sw mem、CD19 on IgD+、CD20 on IgD+ CD24-、CD20 on IgD- CD24-、CD20 on IgD+ 与 GDM 风险呈负相关, 而 IgD- CD38dim %B cell、IgD+ CD38dim %lymphocyte、CD38 on IgD+ CD38br 与 GDM 风险呈正相关(表 1)。

在髓细胞组中, CD45 on Gr MDSC、HLA DR on CD33- HLA DR+ 与 GDM 风险呈正相关(表 1)。

在成熟的 T 细胞组中, HVEM on EM CD8br、HVEM on CD4+ 与 GDM 风险呈正相关(表 1)。

在 TBNK 细胞组中, CD4+ CD8dim AC、CD45 on CD4+ 与 GDM 风险呈负相关, 而 HLA DR++ monocyte %leukocyte, DN (CD4-CD8-) AC、T cell %leukocyte、B cell AC、CD3 on NKT、SSC-A on myeloid DC 与 GDM 风险呈正相关(表 1)。

在 Treg 细胞组中, Activated & resting Treg %CD4+ 与 GDM 风险呈负相关, 而 CD3 on CD4+、CD4 on CD4 Treg、CD4 on resting Treg、CD4 on CD39+ activated Treg、CD4 on activated & secreting Treg 与 GDM 风险呈正相关(表 1)。

在 cDC 细胞组中, CCR2 on granulocyte 与 GDM 风险呈负相关, 而 CD62L- plasmacytoid DC AC、SSC-A on HLA DR+T cell、HLA DR on myeloid DC、HLA DR on plasmacytoid DC、HLA

表1 正向MR分析结果
Table 1. Forward MR analysis results

细胞类型	免疫细胞表型	方法	SNP数量	P值	OR值 (95%CI)	FDR
B cell	CD20- CD38- %B cell	IVW	12	0.039	0.934 (0.875, 0.997)	0.635
	CD20- CD38- %lymphocyte	IVW	13	0.032	0.927 (0.865, 0.993)	0.629
	CD19 on IgD+ CD24-	IVW	19	0.030	0.970 (0.943, 0.997)	0.629
	CD19 on IgD+ CD38-	IVW	14	<0.001	0.889 (0.829, 0.954)	0.242
	CD19 on PB/PC	IVW	13	0.029	0.901 (0.821, 0.998)	0.629
	CD19 on sw mem	IVW	17	0.044	0.926 (0.860, 0.998)	0.635
	CD19 on IgD+	IVW	17	0.020	0.968 (0.941, 0.995)	0.629
	CD20 on IgD+	IVW	18	0.007	0.957 (0.927, 0.988)	0.479
	CD20 on IgD+ CD24-	IVW	21	0.007	0.960 (0.933, 0.989)	0.479
	CD20 on IgD- CD24-	IVW	13	0.030	0.895 (0.810, 0.989)	0.629
	IgD- CD38dim %B cell	IVW	13	0.020	1.097 (1.015, 1.186)	0.629
	IgD+ CD38dim %lymphocyte	IVW	19	0.003	1.053 (1.017, 1.089)	0.302
	CD38 on IgD+ CD38br	IVW	10	0.028	1.075 (1.008, 1.146)	0.629
Myeloid cell	CD45 on Gr MDSC	IVW	8	0.026	1.066 (1.008, 1.128)	0.629
	HLA DR on CD33- HLA DR+	IVW	10	<0.001	1.107 (1.050, 1.166)	0.049
Maturation stages of T cell	HVEM on EM CD8br	IVW	7	0.011	1.088 (1.020, 1.161)	0.600
	HVEM on CD4+	IVW	12	0.010	1.079 (1.018, 1.144)	0.600
TBNK	CD4+ CD8dim AC	IVW	9	0.043	0.903 (0.818, 0.997)	0.635
	CD45 on CD4+	IVW	8	0.003	0.846 (0.757, 0.946)	0.302
	HLA DR++ monocyte %leukocyte	IVW	6	0.002	1.194 (1.065, 1.339)	0.296
	DN (CD4-CD8-) AC	IVW	13	0.030	1.091 (1.008, 1.181)	0.629
	T cell %leukocyte	IVW	12	0.034	1.051 (1.004, 1.101)	0.629
	B cell AC	IVW	14	0.007	1.103 (1.027, 1.184)	0.479
	CD3 on NKT	IVW	10	0.032	1.138 (1.011, 1.281)	0.629
	SSC-A on myeloid DC	IVW	11	0.038	1.026 (1.001, 1.051)	0.635
Treg	Activated & resting Treg %CD4+	IVW	19	0.017	0.942 (0.897, 0.990)	0.629
	CD3 on CD4+	IVW	16	0.041	1.077 (1.003, 1.156)	0.635
	CD4 on CD4 Treg	IVW	20	0.027	1.047 (1.005, 1.091)	0.629
	CD4 on resting Treg	IVW	8	0.033	1.120 (1.009, 1.242)	0.629
	CD4 on CD39+ activated Treg	IVW	11	0.013	1.102 (1.021, 1.190)	0.629
	CD4 on activated & secreting Treg	IVW	15	0.002	1.089 (1.031, 1.149)	0.296
cDC	CCR2 on granulocyte	IVW	10	0.036	0.940 (0.887, 0.996)	0.635
	CD62L- plasmacytoid DC AC	IVW	15	0.019	1.073 (1.012, 1.138)	0.629
	SSC-A on HLA DR+ T cell	IVW	14	0.043	1.067 (1.002, 1.136)	0.635
	HLA DR on myeloid DC	IVW	11	0.036	1.069 (1.004, 1.138)	0.635
	HLA DR on plasmacytoid DC	IVW	15	0.002	1.082 (1.030, 1.136)	0.281
	HLA DR on DC	IVW	14	<0.001	1.098 (1.048, 1.150)	0.047
Monocyte	HLA DR on CD14+ CD16- monocyte	IVW	13	0.017	1.062 (1.011, 1.116)	0.629
	HLA DR on monocyte	IVW	7	0.029	1.064 (1.006, 1.125)	0.629
	HLA DR on CD14+ monocyte	IVW	13	0.014	1.067 (1.013, 1.124)	0.629

DR on DC 与 GDM 风险呈正相关 (表 1)。

在单核细胞组中, HLA DR on CD14+ CD16-monocyte、HLA DR on CD14+ monocyte、HLA DR on monocyte 与 GDM 风险呈正相关。

FDR 矫正后的结果及五种统计方法显示 HLA DR on CD33- HLA DR+ 及 HLA DR on DC 仍然具有统计学意义 (表 1、表 2), 余四种方法的结果可见附件表 1。

2.2.2 敏感性分析

Cochran's *Q* 检验结果显示, CD20- CD38-%B cell、IgD- CD38dim %B cell 存在异质性 ($P < 0.05$), 对于此两种免疫细胞表型, 选择 IVW 方法的随机效应模型进行分析, 其余免疫细胞表型

未见明显异质性, 采用 IVW 方法中的固定效应模型分析。IVW 的漏斗图结果显示, 蓝色分界线两侧散点分布虽不均匀, 但 Cochran's *Q* 检验未见异质性 (附件图 1)。在 MR-Egger 检验中, 所有免疫细胞的多效性检验 *P* 值均大于 0.05, 异质性、多效性检验详细结果可见附件表 2。使用留一法对结果进行敏感性分析, 结果证明了所观察的因果关系较为稳健 (附件图 2)。

2.3 GDM与免疫表型的因果关系

当以 GDM 为暴露因素, 免疫表型为结局因素时, 以 IVW 法为主要分析方法, 其他方法为辅助, 结果显示, GDM 与上述 40 种免疫表型均无因果关系, 见附件表 3。余四种方法的结果可见附件表 4。

表2 HLA DR on CD33- HLA DR+和HLA DR on DC对GDM的MR分析结果

Table 2. Mendelian randomization results for GDM for HLA DR on CD33- HLA DR+ and HLA DR on DC

免疫细胞表型	方法	SNP数量	<i>P</i> 值	OR值 (95%CI)
HLA DR on DC	MR Egger	14	<0.001	1.165 (1.087, 1.249)
	WME	14	<0.001	1.149 (1.089, 1.212)
	IVW	14	<0.001	1.098 (1.048, 1.150)
	SM	14	0.477	1.052 (0.919, 1.204)
	WM	14	<0.001	1.149 (1.092, 1.209)
HLA DR on CD33- HLA DR+	MR Egger	10	0.006	1.163 (1.075, 1.258)
	WME	10	<0.001	1.138 (1.079, 1.200)
	IVW	10	<0.001	1.107 (1.050, 1.166)
	SM	10	0.864	1.013 (0.874, 1.174)
	WM	10	<0.001	1.149 (1.088, 1.213)

3 讨论

本研究发现 B 细胞群体中多个表型与 GDM 呈负向关联。如 CD20- CD38- %B cell 与 GDM 负相关, 与 B 细胞在调节孕期免疫耐受方面的重要作用相吻合^[24]。研究表明, B 细胞可以分泌 IL-10 等抗炎因子, 抑制过度的炎症反应^[25]。此外, B 细胞还可以通过诱导 Treg 细胞的产生来维持妊娠期免疫平衡^[26]。推测 B 细胞群体中特定表型可能通过上述途径影响妊娠期炎症状态, 从而对妊娠期糖代谢产生保护作用, 抑制 GDM 的发生。这为开发以 B 细胞为靶点的新型预防方案提供了理论依据。

其次, 本研究发现 TBNK 细胞、Treg 细胞、单核细胞等多个组别中也存在与 GDM 正相关的表型。Treg 细胞的失调可能通过促进炎症反应增加胰岛素抵抗的风险。本研究结果显示 Activated & resting Treg %CD4+ 增加与 GDM 风险降低相关, 提示总体 Treg 比例升高可能具有保护

作用, 这与以往研究结果一致^[27]; 而多种 Treg 亚群上 CD4 分子表达增强 (包括静息 Treg、CD39+ 活化 Treg 及活化并分泌型 Treg) 均与 GDM 风险升高相关, 这种双向模式表明: 虽然 Treg 总体扩增有助于维持母胎免疫耐受, 降低 GDM 风险, 但 Treg 出现异常活化或功能性偏移时, 可能通过促进炎症反应反而增加胰岛素抵抗的风险^[28-29]。本研究还发现单核细胞群体的表型与 GDM 正相关, 表明单核细胞在慢性低度炎症反应中可能发挥了重要作用。单核细胞通过分泌促炎因子加剧炎症反应, 进而影响胰岛素敏感性, 提示 GDM 与慢性低度炎症状态相关^[30]。研究表明, 妊娠期炎症因子水平升高会导致胰岛素信号传导异常, 进而诱发胰岛素抵抗^[31]。与本研究的研究结果一致, 即 GDM 患者体内可能存在免疫激活失调, 导致异常炎症反应, 继而影响糖代谢过程。

本研究发现经过 FDR 矫正后, HLA-DR on CD33- HLA-DR+、HLA-DR on DC 与 GDM 仍然存

在显著的正向因果关联,提示其在 GDM 的发生发展中可能发挥重要作用。HLA-DR 作为主要组织相容性复合体 II 类分子,其在抗原呈递和免疫激活中的核心地位已被广泛认可^[32-33]。CD33- HLA-DR+ 细胞主要代表非髓系来源的抗原呈递细胞,可能包括某些活化的树突状细胞(dendritic cell, DC)亚群,其高表达的 HLA-DR 反映出免疫系统的活跃状态^[34]。免疫系统的异常激活,特别是抗原呈递细胞的功能失调,可能促进慢性炎症反应,干扰胰岛素信号通路,进而增加 GDM 的发病风险。同时,DC 作为关键的免疫调节细胞,其成熟状态和功能由 HLA-DR 表达水平体现。在健康妊娠过程中,DC 通常处于较为耐受的状态以维持胎儿免疫耐受^[35]。然而,在 GDM 患者中,DC 的 HLA-DR 表达显著升高,提示其免疫活化增强,可能促进炎症介质的释放,加剧代谢紊乱^[36]。已有研究指出,GDM 相关的系统性炎症状态与 DC 活化密切相关,可能是连接妊娠期免疫微环境改变与糖代谢异常的重要桥梁^[37]。

本研究中反向 MR 分析并未发现 GDM 与这些免疫表型存在因果关系,表明虽然免疫功能失调与 GDM 相关,但后者本身可能不会直接改变免疫细胞表型。因此,本研究推测这些免疫细胞变化更可能是妊娠期体内环境改变(如激素、营养状态改变等)对免疫系统的影响,而非 GDM 的直接结果。这一发现为本研究提供了重要的临床启示,在防治 GDM 时,应关注优化孕期营养状态、减轻孕期应激等综合临床措施,这可能对稳定孕期免疫功能更为重要^[38]。

尽管本研究与 Ji 等^[39]研究框架较为相似,但该文章采用的免疫细胞暴露阈值为 1×10^{-5} ,本研究采用的阈值为 5×10^{-6} ,故最终的结果或有不同,该论文仅讨论部分 FDR 小于 0.05 的免疫细胞表型,本文更注重免疫细胞的分类,讨论的内容更为详细。本研究也存在一定的局限性。首先,样本多为欧洲人群,结果的普适性有待进一步验证;其次,本研究为观察性研究,难以完全排除混杂因素,且机制层面仍需进一步的分子生物学研究加以证实。未来将开展多中心、前瞻性队列研究,结合多学科方法深入探讨免疫表型与 GDM 的关联,为临床实践提供更有力的证据支持。

综上所述,本研究揭示了免疫功能在 GDM 发病机制中的复杂作用,HLA DR on CD33- HLA

DR+、HLA DR on DC 可能是 GDM 发病的潜在风险因素。随着相关机制的进一步阐明,基于调节免疫功能的新型综合临床模式将为减轻 GDM 对母婴健康的危害提供新的手段。

附件见《医学新知》官网附录(<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202410144.docx>)

伦理声明:不适用

作者贡献:数据整理与分析、论文撰写:汪娟;数据分析与结果验证:王琼、林星光、叶晓荷;论文审定:申利

数据获取:本研究中使用和(或)分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Choudhury AA, Devi Rajeswari V. Gestational diabetes mellitus – a metabolic and reproductive disorder[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112183. DOI: [10.1016/j.biopha.2021.112183](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112183).
- 2 Guo HY, Tang SB, Li LJ, et al. Gestational diabetes mellitus causes genome hyper-methylation of oocyte via increased EZH2[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 127. DOI: [10.1038/s41467-024-55499-x](https://doi.org/10.1038/s41467-024-55499-x).
- 3 Karcz K, Królak-Olejnik B. Impact of gestational diabetes mellitus on fetal growth and nutritional status in newborns[J]. Nutrients, 2024, 16(23): 4093. DOI: [10.3390/nu16234093](https://doi.org/10.3390/nu16234093).
- 4 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): 157. DOI: [10.3390/nu15010157](https://doi.org/10.3390/nu15010157).
- 5 Ustianowski Ł, Udzik J, Szostak J, et al. Genetic and epigenetic factors in gestational diabetes mellitus pathology[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 16419. DOI: [10.3390/ijms242316619](https://doi.org/10.3390/ijms242316619).
- 6 Ray GW, Zeng Q, Kusi P, et al. Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1399694. DOI: [10.3389/fendo.2024.1399694](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1399694).
- 7 Li X, Yu D, Wang Y, et al. The intestinal dysbiosis of mothers with gestational diabetes mellitus (GDM) and its impact on the gut microbiota of their newborns[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2021, 2021: 3044534. DOI: [10.1155/2021/3044534](https://doi.org/10.1155/2021/3044534).
- 8 Huang X, Wang L, Zhao S, et al. Pregnancy induces an immunological memory characterized by maternal immune alterations through specific genes methylation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 686676. DOI: [10.3389/fimmu.2021.686676](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686676).

- 9 Chang RQ, Zhou WJ, Li DJ, et al. Innate lymphoid cells at the maternal–fetal interface in human pregnancy[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(6): 957–969. DOI: [10.7150/ijbs.38264](#).
- 10 Ying W, Fu W, Lee YS, et al. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(2): 81–90. DOI: [10.1038/s41574-019-0284-7](#).
- 11 Ji Q, Li X, Wang Y, et al. Periostin acts as a bridge between gestational diabetes mellitus (GDM) and chronic inflammation to modulate insulin resistance by modulating PPAR α /NF- κ B/TNF- α signaling pathway[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023, 23(13): 1649–1659. DOI: [10.2174/1871530323666230427104724](#).
- 12 Zgutka K, Tkacz M, Tomasiak P, et al. Gestational diabetes mellitus-induced inflammation in the placenta via IL-1 β and toll-like receptor pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(21): 31245. DOI: [10.3390/ijms252111409](#).
- 13 Nakamura S, Mori K, Okuma H, et al. Age-associated decline of monocyte insulin sensitivity in diabetic and healthy individuals[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2021, 18(1): 1479164121989281. DOI: [10.1177/1479164121989281](#).
- 14 Draffin CR, Alderdice FA, McCance DR, et al. Exploring the needs, concerns and knowledge of women diagnosed with gestational diabetes: a qualitative study[J]. *Midwifery*, 2016, 40: 141–147. DOI: [10.1016/j.midw.2016.06.019](#).
- 15 Nazarzadeh M, Pinho-Gomes AC, Bidel Z, et al. Plasma lipids and risk of aortic valve stenosis: a Mendelian randomization study[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(40): 3913–3920. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa070](#).
- 16 Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614–1621. DOI: [10.1001/jama.2021.18236](#).
- 17 Zheng J, Baird D, Borges MC, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017, 4(4): 330–345. DOI: [10.1007/s40471-017-0128-6](#).
- 18 Orru V, Steri M, Sidore C, et al. Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(10): 1036–1045. DOI: [10.1038/s41588-020-0684-4](#).
- 19 Pierce BL, Ahsan H, VanderWeele TJ. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 740–752. DOI: [10.1093/ije/dyq151](#).
- 20 Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7): 543–552. DOI: [10.1007/s10654-015-0011-z](#).
- 21 Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304–314. DOI: [10.1002/gepi.21965](#).
- 22 Bowden J, Spiller W, Del Greco MF, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two-sample summary data Mendelian randomization via the radial plot and radial regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(6): 2100–2110. DOI: [10.1093/ije/dyy213](#).
- 23 Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512–525. DOI: [10.1093/ije/dyv080](#).
- 24 Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693–698. DOI: [10.1038/s41588-018-0099-7](#).
- 25 Cerqueira C, Manfroi B, Fillatreau S. IL-10-producing regulatory B cells and plasmacytes: molecular mechanisms and disease relevance[J]. *Semin Immunol*, 2019, 44: 101323. DOI: [10.1016/j.smim.2019.101323](#).
- 26 Dutta S, Sengupta P, Haque N. Reproductive immunomodulatory functions of B cells in pregnancy[J]. *Int Rev Immunol*, 2020, 39(2): 53–66. DOI: [10.1080/08830185.2019.1674299](#).
- 27 Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy[J]. *Frontiers in Immunology*, 2014, 5: 196. DOI: [10.3389/fimmu.2014.00196](#).
- 28 Peng Y, Yu H, Yang J, et al. Altered Treg and Th17 cell responses in patients with gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(8): 703–707. DOI: [10.1080/09513590.2019.1597343](#).
- 29 Barbosa P, Pinho A, Lázaro A, et al. Treg cells play a role in the obesity-associated insulin resistance [J]. *Life Sci*, 2024, 336: 122306. DOI: [10.1016/j.lfs.2023.122306](#).
- 30 Zhou T, Hu Z, Yang S, et al. Role of adaptive and innate immunity in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 7457269. DOI: [10.1155/2018/7457269](#).
- 31 Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860–867. DOI: [10.1038/nature05485](#).
- 32 Souwer Y, Chamuleau ME, van de Loosdrecht AA, et al. Detection of aberrant transcription of major histocompatibility complex class II antigen presentation genes in chronic lymphocytic leukaemia identifies HLA-DOA mRNA as a prognostic factor for survival[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(3): 334–343. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2009.07695.x](#).
- 33 Macy AM, Herrmann LM, Adams AC, et al. Major histocompatibility complex class II in the tumor microenvironment: functions of nonprofessional antigen-presenting cells[J]. *Curr Opin Immunol*, 2023, 83: 102330. DOI: [10.1016/j.coi.2023.102330](#).
- 34 Kust SA, Ustiuzhanina MO, Streltsova MA, et al. HLA-DR expression in natural killer cells marks distinct functional states, depending on cell differentiation stage[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 6551. DOI: [10.3390/ijms25094609](#).
- 35 Yang SW, Cho EH, Choi SY, et al. DC-SIGN expression in Hofbauer cells may play an important role in immune tolerance

- in fetal chorionic villi during the development of preeclampsia[J]. J Reprod Immunol, 2017, 124: 30–37. DOI: [10.1016/j.jri.2017.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.012).
- 36 Wojcik M, Zielenia K, Zurawska-Klis M, et al. Increased expression of immune-related genes in leukocytes of patients with diagnosed gestational diabetes mellitus (GDM)[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241(5): 457–465. DOI: [10.1177/1535370215615699](https://doi.org/10.1177/1535370215615699).
- 37 Wu L, Yan Z, Jiang Y, et al. Metabolic regulation of dendritic cell activation and immune function during inflammation[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1140749. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1140749](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1140749).
- 38 康静, 薄运兰, 李滔, 等. 中国妊娠期糖尿病孕妇不良妊娠结局危险因素的 Meta 分析[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(11): 847–851. [Kang J, Bo YL, Li T, et al. Risk factors of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus in China: a Meta-analysis[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(11): 847–851.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202407152](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202407152).
- 39 Ji Z, Zhang C, Yuan J, et al. Is there a causal association between gestational diabetes mellitus and immune mediators? A bidirectional Mendelian randomization analysis[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1358144. DOI: [10.3389/fendo.2024.1358144](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1358144).

稿日期: 2024 年 10 月 29 日 修回日期: 2025 年 02 月 13 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 汪娟, 王琼, 林星光, 等. 免疫表型与妊娠糖尿病的因果关联: 基于孟德尔随机化分析[J]. 医学新知, 2025, 35(10): 1173–1180. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410144](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202410144).

Wang J, Wang Q, Lin XG, et al. Exploring the causal association of immunophenotypes on gestational diabetes mellitus based on Mendelian randomization[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(10): 1173–1180. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410144](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202410144).