

IDO及HLA-G在妊娠期糖尿病中的表达及临床意义

张翠萍¹, 戴勤慧², 方笑白³, 郭永^{4*}

¹山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊

²龙口市人民医院妇科, 山东 龙口

³安丘市人民医院产科, 山东 安丘

⁴潍坊市妇幼保健院产科, 山东 潍坊

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘要

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期间常见的糖代谢异常疾病。本文探讨了吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)与人类白细胞抗原-G (HLA-G)两种免疫调节分子在GDM中的表达及临床意义。本文指明IDO在妊娠期间的活性增加有助于保护胎儿免受母体免疫系统的攻击, 但在GDM条件下会造成IDO活性降低。HLA-G通过抑制免疫细胞功能维持母胎间免疫平衡, 但GDM会导致血清中可溶性HLA-G水平下降甚至变异。IDO活性降低和HLA-G表达变化提示免疫耐受受损, 联合检测这两种分子可为GDM的早期诊断、病情监控及治疗评估提供重要信息。

关键词

GDM, IDO, HLA-G, 联合表达

Expression and Clinical Significance of IDO and HLA-G in Gestational Diabetes Mellitus

Cuiping Zhang¹, Qinhui Dai², Xiaobai Fang³, Yong Guo^{4*}

¹Clinical Medical College, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

²Department of Gynecology, Longkou People's Hospital, Longkou Shandong

³Department of Obstetrics, Anqiu People's Hospital, Anqiu Shandong

⁴Department of Obstetrics, Weifang Maternal and Child Health Hospital, Weifang Shandong

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

*通讯作者。

文章引用: 张翠萍, 戴勤慧, 方笑白, 郭永. IDO 及 HLA-G 在妊娠期糖尿病中的表达及临床意义[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 306-310. DOI: 10.12677/acm.2025.154934

Abstract

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a common disorder of glucose metabolism during pregnancy. This article explores the expression and clinical significance of two immunomodulatory molecules, Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) and Human Leukocyte Antigen-G (HLA-G), in GDM. It is indicated that the increased activity of IDO during pregnancy helps protect the fetus from maternal immune system attacks, but under GDM conditions, it leads to a reduction in IDO activity. HLA-G maintains immune balance between mother and fetus by inhibiting immune cell function, but GDM causes a decrease or even variation in the levels of soluble HLA-G in the serum. The reduction in IDO activity and changes in HLA-G expression suggest impaired immune tolerance. The combined detection of these two molecules can provide crucial information for the early diagnosis, monitoring, and treatment evaluation of GDM.

Keywords

GDM, IDO, HLA-G, Joint Expression

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妊娠期糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus, GDM)是常见的糖代谢异常疾病, 发病率在全球范围内呈逐年上升趋势。据国际糖尿病联合会报告, 全球 GDM 的患病率约为 14%, 而我国的患病率也呈现出明显的增长趋势[1]。GDM 严重威胁孕妇的身体健康还会造成婴儿早产、新生儿低血糖等疾病, 给家庭和社会带来了沉重的负担。因此, 深入探讨 GDM 的发病机制, 寻找有效的诊断标志物和治疗靶点[2], 对于改善母婴健康具有重要意义。

吲哚胺 2,3-双加氧酶(Indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和人类白细胞抗原-G (Human Leukocyte Antigen-G, HLA-G)作为重要的免疫调节分子, 在维持母胎免疫耐受中发挥着关键作用。在妊娠期间, IDO 的表达上调有助于抑制母体对胎儿的免疫排斥反应[3], 从而维持妊娠的稳定。研究发现 HLA-G 表达异常与 GDM 密切相关[4]。特别是 HLA-G + T 淋巴细胞在 GDM 患者中的表达变化直接反映了母体免疫系统对胎儿的影响, 对于理解 GDM 的发病机制具有重要意义。

本研究旨在探讨 IDO 及 HLA-G 免疫调节分子在 GDM 发病过程中的作用机制, 通过深入分析 IDO 及 HLA-G 的联合表达对判断 GDM 病情严重程度、并发症及妊娠结局之间关系的影响, 我们期望能够为 GDM 的临床管理提供更为精准和有效的指导。

2. IDO 的作用机理

IDO 是一种含铁血红素单体蛋白, 在母胎免疫、自身免疫、感染和恶性肿瘤中起着至关重要的作用, 是肝脏外唯一可以催化色氨酸中的吲哚环氧化裂解, 并沿犬尿氨酸(L-kynurenine, KYN)途径代谢的限速酶[5], 是一种由色氨酸分解代谢的关键酶, 存在于树突状细胞、巨噬细胞等免疫细胞中。通过耗竭色氨酸及产生犬尿氨酸等生物活性物质, 调节 T 细胞、NK 细胞等介导的免疫反应, 发挥免疫调节作用[6], 促进免疫耐受。研究表明, IDO 如果在妊娠期间活性增加有助于保护胎儿免受母体免疫系统的攻击促使

胎儿正常生长发育。但是,在患有 GDM 的情况下,IDO 的活性会降低[7],这种促进作用会被打断,活性的降低反映了机体试图通过减少免疫抑制来应对代谢紊乱。

3. HLA-G 的作用机理

HLA-G 在妊娠期主要分布于母胎界面,是一种潜在的胚胎活力标志物,也可分布于胰腺组织,在接受炎症信号时表达上调,参与机体代谢功能的调控[8],HLA-G 由滋养层细胞表达,通过抑制 NK 细胞的激活[9]、T 细胞的增殖以及抗原提呈细胞来维持母胎间的免疫平衡,发挥免疫调节作用。因胎盘是 HLA-G 的来源之一,同时也是维持母胎免疫耐受的关键器官。有研究证明[10],T2DM 与肥胖患者机体存在微炎症状态,HLA-G 具有抗炎及免疫耐受功能,这些功能与 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞亚群及其细胞因子白细胞介素(IL)-10 共同参与糖代谢过程,胰岛素抵抗状态下 HLA-G 表达降低。在 GDM 患者中,血清中的可溶性 HLA-G (sHLA-G)水平可能会低于正常妊娠的妇女[11]。

4. IDO 与 HLA-G 在妊娠期糖尿病中的研究进展

在妊娠期糖尿病患者体内,IDO 和 HLA-G 在免疫调节中可能存在相互作用。GDM 患者血清中 IDO 活性降低导致色氨酸代谢产物减少,进而影响免疫耐受机制。此外,在 GDM 患者中,由于炎症反应的加剧 HLA-G 表现为分泌型 HLA-G (sHLA-G)水平下降甚至变异。IDO 通过调节多巴胺代谢,影响免疫细胞的活性,而 HLA-G 则通过调节 Tregs 功能,维持免疫微环境的稳定。两者可能协同作用,调节免疫反应,进而影响胰岛素抵抗和 GDM 的病理过程。

母胎界面绒毛膜滋养层细胞对母体免疫系统的调控是建立免疫耐受的关键,其调控因子包括 HLA-G [12]、IDO [13]等。HLA-G、IDO 均表达于绒毛膜和/或合体滋养细胞和细胞滋养细胞等,通过调节 NK 细胞的细胞毒活性及细胞因子的释放或介导炎性细胞凋亡而抑制自身抗原的高免疫应答或促进组织细胞凋亡等作用,参与母胎界面的免疫平衡,维持母胎免疫耐受。IDO 是色氨酸-犬尿氨酸代谢途径中的必需酶,可被不同髓系细胞产生的细胞因子 IFN- γ 诱导,在生理条件下,IDO 由母体胎盘滋养层细胞分泌,通过调节色氨酸代谢抑制 T 细胞活性[14]。这会导致 T 细胞增殖停止,因为 T 细胞表现出色氨酸敏感的 G1 细胞周期停滞[15] [16]。

HLA-G 在早期的滋养层细胞与母体之间相互作用中发挥着重要作用,调节着细胞凋亡、细胞增殖和基因表达等关键过程,从而促进早期胎盘发育并建立母体对胚胎的免疫耐受性

在肿瘤环境细胞因子如 IFN- γ 诱导下,IDO 及 HLA-G 通过 IFN- γ /IDO-1/HLA-G 通路诱导 NK 细胞功能障碍从而抑制 NK 细胞杀伤肿瘤的能力[17]。NK 细胞的活性通过一类表面受体及其在组织实质细胞上表达的同源配体进行微调,其向 NK 细胞传递抑制信号[18]。有研究发现[17] IDO-1 沉默可以降低 HLA-G 蛋白的水平,虽然 IDO-1 敲低或抑制和 HLA-G 阻断增强了 NK 细胞的细胞溶解,但 HLA-G 阻断抗体未能显著改善 NK 细胞的细胞毒性。这些数据表明,IDO 至少部分地通过 HLA-G/KIR 2DL 4 介导的 NK 细胞活化的抑制来减弱 NK 细胞的抗肿瘤能力。然而,IDO 与 HLA-G 在妊娠期糖尿病中的详细免疫机制仍有待破译。

5. IDO 与 HLA-G 作为生物标志物的潜力

IDO 与 HLA-G 在妊娠期糖尿病中具有独特表达模式,两者在免疫调节中扮演的角色不同,IDO 水平的下降加上 HLA-G 水平的异常提示免疫耐受受损。在临床中可以招募妊娠期糖尿病患者,使用现有的分子检测技术(如酶标法或 ELISA)检测的活性以及 HLA-G 的表达水平。通过大规模研究,扩大样本量,进行随机对照试验(RCT),比较联合检测组与常规组的治疗效果。整合数据,评估联合检测的临床效果和安

全性。

联合检测可行性的分析：在妊娠期糖尿病患者中，IDO 和 HLA-G 异常可能较为常见，增加了研究的可行性；IDO 及 HLA-G 的检测操作简便，便于实施；但需要整合多组数据，可能需要较大的样本量和复杂的数据分析，数据分析的复杂性可能导致时间和成本增加；需要确保患者知情同意，保护隐私，需伦理审查和监管审批；经济压力可能来自大规模患者招募和数据分析的成本；可以借鉴已有研究中关于免疫调节药物与代谢性疾病的关系，减少重复研究；选择可靠的检测方法，并进行交叉验证，确保结果的准确性。因此联合检测这两种分子可以提供更全面的免疫状态信息以期实现对 GDM 早期诊断、疾病进展预测以及治疗响应评估。

6. 结论及临床意义

IDO 与 HLA-G 在 GDM 中表达模式的变化揭示了对于免疫调节这方面的重要性。这些分子作为生物标志物，通过相应活性变化对预测并发症及早期 GDM 提供信号可作为评估治疗效果的可靠工具。通过深入研究这些分子的具体作用机制，有助于揭示 GDM 的病理生理过程，并为开发新的治疗方法提供理论依据。要将这些研究成果转化为临床实践，还需要大规模的临床研究开发出标准化的检测方法。随着对这些分子作用机制的深入理解，它们有望成为 GDM 诊断、监测和治疗中的重要组成部分，为患者带来福音。

参考文献

- [1] 王翠静, 朱艳红, 刘凤芝. 妊娠期糖尿病发病因素及其产科并发症研究[J]. 医学信息, 2023, 36(6): 189-192.
- [2] 姚媛莉, 赵菲菲, 马俊芳, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 sVCAM-1 和 ALP 水平与糖脂代谢紊乱的相关性研究[J]. 生命科学仪器, 2024, 22(4): 90-92.
- [3] 黄盼, 黄官友, 张菊, 等. 吡啶胺 2,3-双加氧酶与细胞因子信号传导抑制蛋白-3 在妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中的表达及相关性分析[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(8): 1724-1729.
- [4] 黄启玉, 高金菊, 李甜甜, 等. 血清皮质抑素、分拣蛋白、人类白细胞抗原-G 与妊娠期糖尿病患者糖代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系及对妊娠结局的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(17): 3376-3381.
- [5] Orabona, C. and Grohmann, U. (2010) Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Regulatory Function: Tryptophan Starvation and Beyond. In: *Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 269-280. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-869-0_19
- [6] 张孟兰. 外周血犬尿氨酸及调节性 T 细胞对 R-CHOP 治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的影响[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [7] 刘馨雨. 羟基脲类抑制剂对 IDO1 抑制机理及其在药物设计过程中的启示: 比较分子动力学模拟[D]: [硕士学位论文]. 成都: 四川大学, 2021.
- [8] Vani, V., Vasan, S.S., Adiga, S.K., Varsha, S.R., Sachdeva, G., Kumar, P., et al. (2021) Soluble Human Leukocyte Antigen-G Is a Potential Embryo Viability Biomarker and a Positive Predictor of Live-Births in Humans. *American Journal of Reproductive Immunology*, **86**, e13499. <https://doi.org/10.1111/aji.13499>
- [9] 陈思奥, 魏海明. 妊娠早期母胎界面 NK 细胞研究进展[J]. 生物医学转化, 2024, 5(2): 72-80.
- [10] Solini, A., Muscelli, E., Stignani, M., Melchiorri, L., Santini, E., Rossi, C., et al. (2010) Soluble Human Leukocyte Antigen-G Expression and Glucose Tolerance in Subjects with Different Degrees of Adiposity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 3342-3346. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2747>
- [11] Knabl, J., Hüttenbrenner, R., Mahner, S., Kainer, F., Desoye, G. and Jeschke, U. (2022) Lower HLA-G Levels in Extravillous Trophoblasts of Human Term Placenta in Gestational Diabetes Mellitus than in Normal Controls. *Histochemistry and Cell Biology*, **159**, 527-535. <https://doi.org/10.1007/s00418-022-02163-4>
- [12] Shakhawat, A., Shaikly, V., Elzatma, E., Mavrakos, E., Jabeen, A. and Fernández, N. (2010) Interaction between HLA-G and Monocyte/Macrophages in Human Pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, **85**, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.02.004>
- [13] Lee, G.K., Park, H.J., Macleod, M., Chandler, P., Munn, D.H. and Mellor, A.L. (2002) Tryptophan Deprivation Sensitizes Activated T Cells to Apoptosis Prior to Cell Division. *Immunology*, **107**, 452-460.

-
- <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2002.01526.x>
- [14] Xu, K., Liu, H., Bai, M., Gao, J., Wu, X. and Yin, Y. (2017) Redox Properties of Tryptophan Metabolism and the Concept of Tryptophan Use in Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1595. <https://doi.org/10.3390/ijms18071595>
- [15] Guo, Y., Liu, Y., Wu, W., Ling, D., Zhang, Q., Zhao, P., *et al.* (2021) Indoleamine 2,3-Dioxygenase (Ido) Inhibitors and Their Nanomedicines for Cancer Immunotherapy. *Biomaterials*, **276**, Article 121018. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121018>
- [16] Chang, R., Li, D. and Li, M. (2017) The Role of Indoleamine-2,3-Dioxygenase in Normal and Pathological Pregnancies. *American Journal of Reproductive Immunology*, **79**, e12786. <https://doi.org/10.1111/aji.12786>
- [17] Jing, R., Bai, S., Zhang, P., Ren, H., Jia, L., Li, W., *et al.* (2023) IDO-1 Impairs Antitumor Immunity of Natural Killer Cells in Triple-Negative Breast Cancer via Up-Regulation of HLA-G. *Breast Cancer*, **31**, 135-147. <https://doi.org/10.1007/s12282-023-01522-w>
- [18] Zheng, G., Guo, Z., Li, W., Xi, W., Zuo, B., Zhang, R., *et al.* (2021) Interaction between HLA-G and NK Cell Receptor KIR2DL4 Orchestrates HER2-Positive Breast Cancer Resistance to Trastuzumab. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 236. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00629-w>