

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 14. 021

脐带血 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平在妊娠期糖尿病患者发生新生儿脑损伤中的诊断价值

何雨婷,洪小丹,陈芝逸
复旦大学附属妇产科医院产科,上海 200090

摘要:**目的** 探讨脐带血过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)和脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)水平在妊娠期糖尿病(GDM)患者发生新生儿脑损伤中的诊断价值。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在该院诊治的 493 例 GDM 患者作为 GDM 组,另选取同期本院 75 例正常妊娠者作为对照组。观察 GDM 组和对照组脐带血 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平,分析 GDM 患者发生新生儿脑损伤的单因素和多因素,以及血清 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平在 GDM 患者发生新生儿脑损伤中的诊断价值。**结果** GDM 组脐带血 PPAR γ 水平明显低于对照组,而脐带血 IGF-1R 和 FABP4 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。GDM 合并脑损伤组脐带血血糖(BG)、IGF-1R 和 FABP 4 水平均明显高于 GDM 非脑损伤组,脐带血 PPAR γ 水平明显低于 GDM 非脑损伤组,差异均有统计学意义($P<0.05$);GDM 合并脑损伤组和 GDM 非脑损伤组年龄、孕前体质量指数、孕次、产妇类型、分娩方式、新生儿性别、新生儿出生体质量和糖化血红蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,脐带血 BG、IGF-1R 和 FABP4 水平升高是 GDM 发生新生儿脑损伤的危险因素($P<0.05$);PPAR γ 水平升高是 GDM 发生新生儿脑损伤的保护因素($P<0.05$)。脐带血 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平在 GDM 患者发生新生儿脑损伤中的诊断效能明显高于 BG,PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 3 项指标联合检测的灵敏度为 94.3%,特异度为 88.9%,受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.972,明显高于 PPAR γ ($Z=3.819, P<0.001$)、IGF-1R($Z=3.319, P=0.001$)和 FABP4($Z=3.300, P=0.001$)单项检测,而 3 项指标之间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 脐带血 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平在 GDM 患者发生新生儿脑损伤诊断中具有重要参考价值,3 项指标联合检测的诊断效能优于单项检测。

关键词:妊娠期糖尿病; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 胰岛素样生长因子 1 受体; 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白 4; 脑损伤

中图法分类号:R714.2 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)14-2079-05

Diagnostic value of umbilical cord blood levels of PPAR γ , IGF-1R and FABP4 in neonatal brain injury in gestational diabetes mellitus patients

HE Yuting, HONG Xiaodan, CHEN Zhiyi
Department of Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of umbilical cord blood levels of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) and adipocyte fatty acid binding protein 4 (FABP4) in neonatal brain injury in gestational diabetes mellitus (GDM) patients. **Methods** A total of 493 GDM patients diagnosed and treated in the hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the GDM group, and 75 normal pregnant women in the same hospital during the same period were selected as the control group. The levels of PPAR γ , IGF-1R and FABP4 in the cord blood of the GDM group and the control group were observed, and the univariate and multivariate factors of neonatal brain injury in GDM patients were analyzed, and the diagnostic value of serum PPAR γ , IGF-1R and FABP4 levels in GDM patients with neonatal brain injury was analyzed. **Results** The level of PPAR γ in cord blood of the GDM group was significantly lower than that of the control group, while the levels of IGF-1R and FABP4 in cord blood were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of blood glucose (BG), IGF-1R and FABP 4 in the GDM with brain injury group were significantly higher than those in the GDM without brain injury group, and the level of PPAR γ in

the cord blood was significantly lower than that in the GDM without brain injury group ($P < 0.05$). There was no significant difference in age, pre-pregnancy body mass index, gravidity, maternal type, delivery mode, neonatal gender, neonatal birth weight and glycosylated hemoglobin level between the GDM with brain injury group and the GDM without brain injury group ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased umbilical cord blood BG, IGF-1R and FABP4 levels were risk factors for neonatal brain injury in GDM patients ($P < 0.05$). The increased PPAR γ level was a protective factor for neonatal brain injury in GDM patients ($P < 0.05$). The diagnostic efficacy of umbilical cord blood PPAR γ , IGF-1R and FABP4 levels in GDM patients with neonatal brain injury was significantly higher than that of BG. The sensitivity and specificity of combined detection of PPAR γ , IGF-1R and FABP4 were 94.3% and 88.9%, respectively. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.972, which was significantly higher than that of PPAR γ ($Z = 3.819, P < 0.001$), IGF-1R ($Z = 3.319, P = 0.001$) and FABP4 ($Z = 3.300, P = 0.001$) alone, and there was no significant difference in AUC among the 3 indicators ($P > 0.05$). **Conclusion** The levels of PPAR γ , IGF-1R and FABP4 in cord blood have important reference value in the diagnosis of neonatal brain injury in GDM patients, and the diagnostic efficacy of combined detection of the 3 indicators is better than that of individual detection.

Key words: gestational diabetes mellitus; peroxisome proliferator-activated receptor γ ; insulin-like growth factor 1 receptor; adipocyte fatty acid binding protein 4; brain injury

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠期出现糖代谢异常,其发病是由于妊娠期母体的胰岛素储备出现相对不足,无法满足妊娠晚期的需求,最终导致血糖升高^[1]。GDM 常常会造成新生儿多种合并症,如红细胞增多症、巨大儿、发育异常和呼吸窘迫综合征,尤其对儿童神经系统的影响较大,甚至一直影响到成年^[2]。如何发现早期血清学指标对脑部损伤具有预测作用,为临床医生提供指导,并采取针对性的治疗措施,对于改善新生儿预后具有重要意义。目前,关于 GDM 对脑损伤的血清学指标研究仍较少。胰岛素抵抗是 GDM 发病的重要机制,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)是一类具有调节脂肪代谢的重要细胞因子,可减轻机体胰岛素抵抗,对糖尿病的发生和发展具有重要作用^[3];胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)和脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)水平升高与胰岛素抵抗具有密切关系^[4-5]。本研究通过检测脐带血 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平,观察其在 GDM 患者发生新生儿脑损伤中的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在本院诊治的 493 例 GDM 患者作为 GDM 组,年龄 22~38 岁,平均(28.46 ± 3.24)岁;孕次 1~4 次,平均(2.17 ± 0.53)次;孕前平均体质质量指数(BMI)为(20.18 ± 1.41) kg/m^2 。另选取同期本院 75 例正常妊娠者作为对照组,年龄 22~36 岁,平均(29.09 ± 3.48)岁;孕次 1~3 次,平均(2.20 ± 0.62)次;孕前平均 BMI 为(20.24 ± 1.36) kg/m^2 。两组年龄、孕次和孕前 BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:GDM 符合《妊

娠合并糖尿病诊治指南(2014)》^[6];单胎妊娠。排除标准:孕前有糖尿病;多胎妊娠;孕妇具有肝炎、结核和肺炎等急慢性感染;肿瘤和免疫性疾病;胎儿发育不良;胎儿具有先天性或者遗传性疾病;胎儿宫内窘迫、围生期窒息和宫内感染。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 标本留取和检测方法 新生儿娩出后断脐时,取脐静脉血 5 mL 放置于无抗凝剂的试管中,将全血中分离出的血清放置在 1.5 mL 的 Eppendorf 管中,在 4℃ 的条件下以 3 000 r/min 离心 10 min,然后以 12 000 r/min 离心 15 min,清除细胞沉积物后,放置于-80℃ 冰箱中保存待检。采用全自动生化分析仪(OTA-400 型,沈阳万泰医疗设备有限责任公司)检测糖化血红蛋白(HbA1c)和血糖(BG)水平。采用酶联免疫吸附试验检测 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平。

1.2.2 新生儿神经行为测定 GDM 组新生儿于出生后第 3 天由本院儿童保健医生进行评价,根据新生儿神经行为测定的主动肌张力(4 项)、被动肌张力(4 项)、行为能力(6 项)、一般反应(3 项)和原始反射(3 项)5 个项目进行测试,每个项目按照 3 个分度分别计 0、1 和 2 分,总分 40 分。将分数 ≤ 35 分的 35 例 GDM 患者作为 GDM 合并脑损伤组,其余 458 例作为 GDM 非脑损伤组。

1.3 观察指标 观察 GDM 组和对照组脐带血 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平,并分析 GDM 发生脑损伤的单因素和多因素,以及血清 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平在 GDM 患者发生脑损伤中的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 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 χ^2 检验。根据 GDM 是否发生脑损伤进行单因素和多因素分析;采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析血清 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平在 GDM 患者发生新生儿脑损伤中的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GDM 组和对照组脐带血 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平比较 GDM 组脐带血 PPAR γ 水平明显低于对照组,而脐带血 IGF-1R 和 FABP4 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 GDM 组和对照组脐带血 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PPAR γ (ng/L)	IGF-1R (μ g/L)	FABP4 (pg/mL)
GDM 组	493	0.85 $\pm$ 0.14	1.30 $\pm$ 0.33	23.81 $\pm$ 5.69
对照组	75	1.77 $\pm$ 0.21	0.75 $\pm$ 0.17	13.69 $\pm$ 3.54
<i>t</i>		36.793	22.371	20.960
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 GDM 合并脑损伤组和 GDM 非脑损伤组各项临床指标比较 GDM 合并脑损伤组脐带血 BG、IGF-1R 和 FABP4 水平均明显高于 GDM 非脑损伤组,脐

带血 PPAR γ 水平明显低于 GDM 非脑损伤组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);GDM 合并脑损伤组和 GDM 非脑损伤组年龄、孕前 BMI、孕次、产妇类型、分娩方式、新生儿性别、新生儿出生体质量和 HbA1c 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 GDM 患者发生新生儿脑损伤的多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析差异有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,脐带血 BG、IGF-1R 和 FABP4 水平升高是 GDM 患者发生新生儿脑损伤的危险因素($P < 0.05$);PPAR γ 水平升高是 GDM 患者发生新生儿脑损伤的保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 脐带血 BG、PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平在 GDM 患者发生新生儿脑损伤中的诊断价值 脐带血 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平在 GDM 患者发生新生儿脑损伤中的诊断效能明显高于 BG,根据 GDM 患者是否发生新生儿脑损伤进行多因素 Logistic 回归分析得方程 $Y = -14.93 \times X_{\text{PPAR}\gamma} + 4.18 \times X_{\text{IGF-1R}} + 0.23 \times X_{\text{FABP4}} - 3.82$ 为联合检测指标,其灵敏度为 94.3%,特异度为 88.9%,AUC 为 0.972,明显高于 PPAR γ ($Z = 3.819, P < 0.001$)、IGF-1R ($Z = 3.319, P = 0.001$)和 FABP4 ($Z = 3.300, P = 0.001$)单项检测,而 3 项指标之间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4、图 1。

表 2 GDM 合并脑损伤组和 GDM 非脑损伤组各项临床指标比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	孕前 BMI (kg/m ²)	产妇类型		分娩方式		新生儿性别		新生儿出生 体质量(g)
				初产妇	经产妇	阴道分娩	剖宫产	男	女	
GDM 合并脑损伤组	35	27.74 $\pm$ 3.47	19.75 $\pm$ 1.51	20(57.14)	15(42.86)	22(62.86)	13(37.14)	16(45.71)	19(54.29)	3 444 $\pm$ 192
GDM 非脑损伤组	458	28.52 $\pm$ 3.22	20.21 $\pm$ 1.40	301(65.72)	157(34.28)	279(60.92)	179(39.08)	234(51.09)	224(48.91)	3 513 $\pm$ 239
<i>t</i> / χ^2			1.368	1.853	0.709		0.002		0.192	1.659
<i>P</i>			0.172	0.064	0.400		0.962		0.661	0.098

组别	<i>n</i>	孕次 (次)	HbA1c (%)	BG (mmol/L)	PPAR γ (ng/L)	IGF-1R (μ g/L)	FABP4 (pg/mL)
GDM 合并脑损伤组	35	2.23 $\pm$ 0.47	6.24 $\pm$ 1.29	6.64 $\pm$ 1.19	0.65 $\pm$ 0.11	1.76 $\pm$ 0.38	31.28 $\pm$ 6.19
GDM 非脑损伤组	458	2.17 $\pm$ 0.53	5.93 $\pm$ 1.07	5.82 $\pm$ 1.02	0.86 $\pm$ 0.13	1.27 $\pm$ 0.30	23.24 $\pm$ 5.24
<i>t</i> / χ^2		0.684	1.638	4.529	9.373	9.138	8.634
<i>P</i>		0.495	0.102	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 GDM 患者发生新生儿脑损伤的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
BG	0.942	0.299	9.890	0.002	2.564(1.426~4.611)
PPAR γ	-16.048	3.334	23.166	<0.001	0.000(0.000)
IGF-1R	4.150	0.952	18.985	<0.001	63.431(9.808~410.218)
FABP4	0.250	0.064	15.128	<0.001	1.284(1.132~1.456)

表 4 脐带血 BG、PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平在 GDM 患者发生新生儿脑损伤中的诊断效能

指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
BG	6.15 mmol/L	71.4	63.5	0.700	0.657~0.740
PPAR γ	0.75 ng/L	82.9	82.3	0.896	0.865~0.921
IGF-1R	1.54 μ g/L	74.3	82.3	0.851	0.816~0.881
FABP4	26.70 pg/mL	82.9	74.2	0.844	0.809~0.875
PPAR γ +IGF-1R+FABP4	—	94.3	88.9	0.972	0.953~0.984

注:—表示无数据。

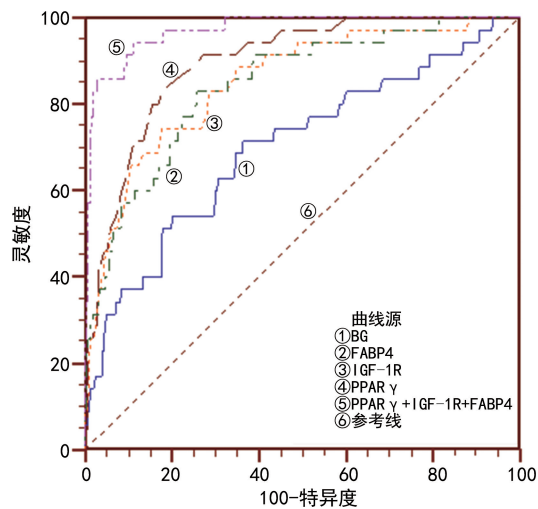


图 1 脐带血 BG、PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平在 GDM 发生新生儿脑损伤中的 ROC 曲线

3 讨 论

GDM 患者由于糖代谢异常导致围生期母婴并发症发生,如胎儿或新生儿出现各种发育问题及先天性畸形等。GDM 患者由于体内出现高血糖和高胰岛素血症,导致胎儿代谢率增加,进一步加重宫内缺氧,最终导致新生儿脑损伤发生^[7]。本研究结果显示,GDM 合并脑损伤组脐带血 BG、IGF-1R 和 FABP4 水平均明显高于 GDM 非脑损伤组,脐带血 PPAR γ 水平明显低于 GDM 非脑损伤组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,脐带血 BG、IGF-1R 和 FABP4 水平升高是 GDM 患者发生新生儿脑损伤的危险因素($P<0.05$)。由于孕妇血糖控制程度及胎儿在宫内缺氧程度不同,导致胎儿出现不同脑损伤并且延续至新生儿出生,可能与高血糖环境直接对脑组织产生毒性作用或者葡萄糖糖基化代谢产物作用于脑组织^[8-9],对神经元细胞产生毒性作用有关。

本研究结果显示,GDM 组脐带血 PPAR γ 水平明显低于对照组,并且 GDM 合并脑损伤组脐带血 PPAR γ 水平明显低于 GDM 非脑损伤组,多因素 Logistic 回归分析结果显示,脐带血 PPAR γ 水平升高是 GDM 患者发生新生儿脑损伤的保护因素($P<0.05$),说明 PPAR γ 水平降低是导致 GDM 患者发生新生儿脑损伤的重要原因。PPAR γ 作为核受体因

子,受多种配体的调控,对糖脂代谢具有调控作用,增强机体胰岛素的敏感性,调节能量平衡,能够延缓心血管并发症发生^[10-11]。有研究证实,PPAR γ 的基因突变或者功能缺失可导致胰岛素抵抗,从而导致早期 2 型糖尿病发生^[12]。GDM 患者体内 BG 水平升高,引起机体内环境受到影响,抑制 PPAR γ 表达,导致 FABP4 水平升高,从而影响胎盘脂肪酸转运,引起胎儿脂肪水平升高^[13]。本研究结果显示,血清 PPAR γ 最佳截断值为 0.75 ng/L 时,对 GDM 患者发生新生儿脑损伤的灵敏度为 82.9%,特异度为 82.3%,AUC 为 0.896,说明血清 PPAR γ 水平是 GDM 患者发生新生儿脑损伤的重要指标。

本研究结果显示,GDM 组脐带血 IGF-1R 水平明显高于对照组,并且 GDM 合并脑损伤组脐带血 IGF-1R 水平明显高于 GDM 非脑损伤组,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 IGF-1R 水平升高是 GDM 患者发生新生儿脑损伤的危险因素($P<0.05$),与文献^[14]报道结果一致。说明 IGF-1R 与 GDM 疾病的发生和发展具有密切关系,并且血清 IGF-1R 水平是脑损伤的重要指标。现已知 IGF-1 与 IGF-1R 结合后,能够促进胎盘生长和调节胎盘功能,促进胎儿的生长发育,其机制可能与促进细胞的分化和分裂有关,对细胞的凋亡具有抑制作用,对胎盘的转运和代谢具有明显调节作用^[15]。有研究显示,IGF-1 基因的缺失或者功能降低,能够影响胎儿的体质量和宫内发育迟缓,可能与胎盘的 IGF-1R 水平减少有关^[16]。同时,IGF-1R 能够激活细胞内的络氨酸激酶磷酸化,激活相应的信号通路,是引起胰岛素抵抗和糖尿病的重要蛋白^[17]。本研究还发现,血清 IGF-1R 最佳截断值为 1.54 μ g/L 时,对 GDM 患者发生新生儿脑损伤的灵敏度为 74.3%,特异度为 82.3%,AUC 为 0.851,说明脐带血 IGF-1R 水平在 GDM 患者发生新生儿脑损伤中具有较高的诊断效能。

本研究结果显示,GDM 组脐带血 FABP4 水平明显高于对照组,并且 GDM 合并脑损伤组脐带血 FABP4 水平明显高于 GDM 非脑损伤组,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 FABP4 水平升高是 GDM 患者发生新生儿脑损伤的危险因素($P<0.05$),说明脐带血 FABP4 水平与 GDM 的发生和发展,以及发生脑损伤具有联系。FABP4 在介导细胞

内脂肪酸运输中具有重要作用,其在脂肪细胞中大量表达,并受 IGF-1R 和 PPAR γ 水平的调节^[18]。FABP4 通过脂肪的分解,调节脂肪酸的摄取和炎症反应,对胰岛素具有损害作用,通过调节肝脏糖异生,抑制脂肪细胞吸收、促进保守游离脂肪酸的能力,导致异位脂质沉积,是引起胰岛素抵抗和 GDM 的关键因素^[19]。本研究发现,脐带血 FABP4 最佳截断值为 26.70 pg/mL 时,对 GDM 患者发生新生儿脑损伤的灵敏度为 82.9%,特异度 74.2%,AUC 为 0.844,说明脐带血 FABP4 水平在 GDM 患者发生新生儿脑损伤中具有较高的诊断效能。本研究结果显示,联合检测 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 在 GDM 患者发生新生儿脑损伤中具有更高的诊断效能,其灵敏度为 94.3%,特异度为 88.9%,AUC 为 0.972,明显高于 3 项指标单项检测,说明 3 项指标具有某种联系。有研究证实,FABP4、IGF-1R 与 PPAR γ 之间可能通过负反馈回路^[20],在代谢中调节起相反作用。

综上所述,脐带血 PPAR γ 、IGF-1R 和 FABP4 水平在 GDM 患者发生新生儿脑损伤中具有重要参考价值,3 项指标联合检测诊断效能优于单项检测。

参考文献

[1]

JUAN J, YANG H. Prevalence, prevention, and lifestyle intervention of gestational diabetes mellitus in China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(24):9517.

[2]

MOON J H, JANG H C. Gestational diabetes mellitus: diagnostic approaches and maternal-offspring complications[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1):3-14.

[3]

SONG L, WANG N, PENG Y, et al. Placental lipid transport and content in response to maternal overweight and gestational diabetes mellitus in human term placenta[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(3):692-702.

[4]

ANDERLOVA K, CINKAJZLOVA A, SIMJAK P, et al. Insulin-like growth factor axis in pregnancy and gestational diabetes mellitus[J]. *Physiol Res*, 2019, 68(5):807-816.

[5]

RUSZALA M, PILSZYK A, NIEBRZYDOWSKA M, et al. Novel biomolecules in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus 2. 0 [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8):4364.

[6]

中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2017, 24(8):45-52.

[7]

HOMAYOUNI A, BAGHERI N, MOHAMMAD-ALIZADEH-CHARANDABI S, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus (GDM) and probiotics: mechanism of action; a review[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(6):538-545.

[8]

ALESI S, GHELANI D, RASSIE K, et al. Metabolomic biomarkers in gestational diabetes mellitus: a review of the evidence[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5512.

[9]

VINCE K, PERKOVIC P, MATIJEVIC R. What is known

and what remains unresolved regarding gestational diabetes mellitus (GDM)[J]. *J Perinat Med*, 2020, 48(8):757-763.

[10]

BALACHANDIRAN M, BOBBY Z, DORAIRAJAN G, et al. Placental accumulation of triacylglycerols in gestational diabetes mellitus and its association with altered fetal growth are related to the differential expressions of proteins of lipid metabolism[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(11):803-812.

[11]

LU Y, JIA Y, LU J, et al. Progenies of gestational diabetes mellitus exhibit sex disparity in metabolism after respective therapies of insulin, glibenclamide, and metformin in dams during pregnancy[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2021, 23:1-13.

[12]

AMIRANI E, ASEMI Z, TAGHIZADEH M. The effects of selenium plus probiotics supplementation on glycemic status and serum lipoproteins in patients with gestational diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2022, 48:56-62.

[13]

CHEN L, MERKHAN M M, FORSYTH N R, et al. Chorionic and amniotic membrane-derived stem cells have distinct, and gestational diabetes mellitus independent, proliferative, differentiation, and immunomodulatory capacities[J]. *Stem Cell Res*, 2019, 40:101537.

[14]

邵婕, 杨美芳, 张秀. 妊娠期糖尿病患者血清 GLP-1 及胎盘组织中 IGF-1R 与新生儿结局的关系[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(9):1042-1046.

[15]

LIN L, WANG X, ZHAO W, et al. Upregulation of klotho aggravates insulin resistance in gestational diabetes mellitus trophoblast cells[J]. *Genet Res (Camb)*, 2022, 2022:1500768.

[16]

孙红, 付翠芳, 高佳丽, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 miR-21、PPAR γ 和 IGF-1R 表达水平与凝血功能和妊娠结局的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5):143-147.

[17]

谢伟姣, 王敏, 于力, 等. IGF-1 R、IGFBP-1 与妊娠期糖尿病巨大儿的相关性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(10):1508-1509.

[18]

SUN J, ZHANG D, XU J, et al. Circulating FABP4, nesfatin-1, and osteocalcin concentrations in women with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):199.

[19]

LIU X, ZHENG T, XU Y J, et al. Sex dimorphic associations of gestational diabetes mellitus with cord plasma fatty acid binding protein 4 and estradiol[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:740902.

[20]

DUAN B, LI Y, DONG K, et al. Regulative effect of maternal serum fatty acid-binding protein 4 on insulin resistance and the development of gestational diabetes mellitus [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020, 163:102213.

(收稿日期:2022-11-05 修回日期:2023-05-11)