

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.010

妊娠期糖尿病合并妊娠期高血压疾病患者血清 miR-518、炎症因子水平及临床意义

王 敏, 魏小清, 赵艳妮

同济大学附属妇产科医院产科, 上海 201204

摘要:目的 分析妊娠期糖尿病(GDM)合并妊娠期高血压疾病(HDP)患者血清 miR-518 水平与炎症因子的相关性。方法 选择 2021 年 8 月至 2022 年 8 月于该院产科门诊建档并定期产检的孕妇 140 例为研究对象,其中 67 例 GDM 合并 HDP 患者纳入观察组,53 例单纯 GDM 患者纳入对照组,20 例正常妊娠女性纳入健康组。观察组中,GDM 合并妊娠期高血压 29 例,GDM 合并轻度子痫前期 24 例,GDM 合并重度子痫前期 14 例。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-10 水平,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测所有研究对象血清 miR-518 水平。结果 对照组、观察组 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平明显高于健康组,且观察组 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 GDM 合并妊娠期高血压患者比较,GDM 合并轻度子痫前期患者、GDM 合并重度子痫前期患者血清 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 GDM 合并轻度子痫前期患者比较,GDM 合并重度子痫前期患者的血清 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者血清 miR-518 水平与血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平均呈正相关($P < 0.05$),且疾病越严重,相关系数越大。结论 GDM 合并 HDP 患者血清 miR-518 水平与 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平呈正相关,且疾病越严重,相关程度越高,或可通过调控 miR-518 的表达影响 GDM 合并 HDP 患者血清中的炎症因子水平。

关键词:妊娠期糖尿病; 妊娠期高血压; miR-518; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 白细胞介素-10

中图法分类号:R714.25

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)10-1391-05

Levels and clinic significance of serum miR-518 and inflammatory factors in patients with gestational diabetes mellitus complicated with hypertensive disorder complicating pregnancy

WANG Min, WEI Xiaoqing, ZHAO Yanni

Department of Obstetrics, the Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital of Tongji University, Shanghai 201204, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between serum miR-518, inflammatory factors in patients and gestational diabetes mellitus (GDM) complicated with hypertensive disorder complicating pregnancy (HDP). **Methods** A total of 140 pregnant women who established archives and underwent regular prenatal examination in the Department of Obstetrics in the Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital of Tongji University from August 2021 to August 2022 were selected as the research objects. Among them, 67 patients with GDM combined with HDP were included in the observation group, 53 patients with simple GDM were included in the control group, and 20 healthy pregnant women were included in the health group. In the observation group, there were 29 cases of GDM combined with gestational hypertension, 24 cases of GDM combined with mild preeclampsia, and 14 cases of GDM combined with severe preeclampsia. The serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6 and IL-10 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the serum level of miR-518 was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction. **Results** The levels of miR-518, TNF- α , IL-6 and IL-10 in the control group and the observation group were significantly higher than those in the healthy group, and the levels of miR-518, TNF- α , IL-6 and IL-10 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with GDM patients with gestational hypertension, the serum levels of miR-518, TNF- α , IL-6 and IL-10 in GDM patients with mild preeclampsia

and GDM patients with severe preeclampsia increased significantly, compared with GDM patients with mild preeclampsia, the serum levels of miR-518, TNF- α , IL-6 and IL-10 in GDM patients with severe preeclampsia increased significantly, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum level of miR-518 in the observation group correlated positively with the serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-10 ($P < 0.05$), and the more severe the disease, the greater the correlation coefficient. **Conclusion** The serum level of miR-518 in GDM patients with HDP correlated positively with the levels of TNF- α , IL-6, IL-10 and other related inflammatory factors, and the more severe the disease, the higher the correlation. Regulating the expression of miR-518 may affect the levels of inflammatory factors in the serum of GDM patients with HDP.

Key words: gestational diabetes mellitus; hypertensive disorder complicating pregnancy; miR-518; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6; interleukin-10

妊娠期糖尿病(GDM)是指在妊娠期间才发生的糖尿病, GDM 患者最常见的并发症为妊娠期高血压疾病(HDP), 是妇产科常见病, 严重时会发生子痫, 其临床症状为抽搐、昏迷等, 严重影响母婴健康, 是孕产妇及围生儿死亡的重要原因之一^[1]。有研究表明, GDM 患者合并 HDP 的概率是普通孕妇的 3~5 倍, 且近年来发病率有逐渐升高的趋势^[2]。微小 RNA(miRNA)是一种广泛存在于病毒、人体等各种生物中的非编码 RNA, 长约 22 nt, 其能通过 mRNA 结合阻断蛋白编码基因的表达, 防止后者翻译成蛋白, 进而调节基因表达^[3]。其中 miR-518 是一种特殊的胎盘 miRNA, 其表达水平会在妊娠期明显增加, 使胚胎滋养层细胞活性发生变化, 影响机体新陈代谢和免疫功能^[4]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是由巨噬细胞和单核细胞所产生的促炎性细胞因子, 是炎症反应的核心细胞因子。白细胞介素(IL)-6 是促炎性细胞因子, 与之相反 IL-10 是抗炎细胞因子, GDM 患者机体内的炎症反应导致 IL-6、IL-10 表达失衡^[5], GDM 患者机体内的炎症反应程度加重会降低胰岛素的敏感性, 最终导致患者病情加重^[6-7]。本研究通过分析 GDM 合并 HDP 患者血清 miR-518 及 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平变化, 确定其炎症反应的发生机制, 从 miRNA 寻找 GDM 合并 HDP 患者新的抗炎方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 8 月至 2022 年 8 月于本院产科门诊建档并定期产检的孕妇 140 例为研究对象, 其中 67 例 GDM 合并 HDP 的患者纳入观察组, 53 例单纯 GDM 患者纳入对照组, 20 例正常妊娠女性纳入健康组。观察组中, GDM 合并妊娠期高血压 29 例, GDM 合并轻度子痫前期 24 例, GDM 合并重度子痫前期 14 例。纳入标准: GDM 及 HDP 患者符合相关诊断标准^[8-9]; 临床资料完整; 定期、规律地进行产检。排除标准: 孕前患有高血压、糖尿病; 合并其他慢性感染性疾病; 合并其他重要脏器功能障碍; 存在近期糖皮质激素使用史。妊娠期高血压: 妊娠 20 周后首次出现高血压, 收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg, 尿蛋白检测阴性。轻度子痫前期:

妊娠 20 周后收缩压为 140~ <160 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 ~110 mmHg, 且伴有 24 h 尿蛋白 ≥ 0.3 g 和(或)尿蛋白/肌酐 ≥ 0.3 。重度子痫前期: 出现以下任意 1 项, (1) 血压异常升高和(或)收缩压 ≥ 160 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg; (2) 持续性头痛、视觉障碍或其他中枢神经系统异常; (3) 24 h 尿蛋白 ≥ 2 g; (4) 24 h 尿量 <400 mL 或每小时尿量 <17 mL; (5) 血小板计数呈持续性下降并低于 $100 \times 10^9/L$; (6) 心肺功能衰竭。所有研究对象及其家属了解本次研究内容并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(伦理审批号: 2022-086)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集所有研究对象空腹静脉血 4 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min 后取上层血清。血清中加入 3 倍体积的总 RNA 抽提试剂(北京伊塔生物科技有限公司, 货号 YT2188)后室温放置 15 min, 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下以 14 000 r/min 高速离心后采用 miRNeasy 试剂盒(德国 QIAGEN 公司, 货号: 217004)富集 RNA, 置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中储存。

1.2.2 检测方法 (1) miR-518 水平检测。采用 TaqMan miRNA 探针试剂(上海博尔森生物科技有限公司, 货号: BES20376MB)和 ABI 7500 荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪(新加坡 Thermo Fisher 公司, 货号: 4351104)进行反转录和 PCR 扩增。先通过 RNA 反转录获得 cDNA: 16 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min, 42 $^{\circ}\text{C}$ 反应 30 min, 85 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 5 min 得到 cDNA 后再进行实时荧光定量聚合酶链反应(q-PCR), 反应条件: 95 $^{\circ}\text{C}$ 、5 min 进行 1 个循环; 95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 1 min 进行 45 个循环。miR-518: 正向引物为 5'-ACACTCCAGCTGGGCAAAGCGCTTCCCTT-3'; 反向引物为 5'-CTCAACTGGTGTTCGTGGAGTTCGGCAATTC-AGT-TGAGCTCCAAA-3'。以 U6 作为内参: 正向引物为 5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3'; 反向引物为 5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'。(2) 炎症因子检测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平, 其具体操作按照 TNF- α 、IL-6、IL-10 ELISA 检测试剂盒(武汉华美生物工程有

限公司, 货号: CSB-E04740h、CSB-E04638h、CSB-E04593h)说明书严格进行, 检测仪器为全自动酶免分析仪(湖南中瑞互信医疗科技有限公司, 型号 CS EVO ELISA 150)。

1.3 观察指标 (1)基线资料:收集并比较 3 组研究对象年龄、孕周、体质量指数(BMI)、新生儿体质量、胎盘重量等基线资料。(2)血清 miR-518 及炎症因子水平:比较 3 组研究对象血清中 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平。(3)不同疾病严重程度患者血清 miR-518 水平:比较 GDM 合并妊娠期高血压、GDM 合并轻度子痫前期、GDM 合并重度子痫前期患者的血清 miR-518 水平。(4)不同疾病严重程度患者炎症因子水平:比较 GDM 合并妊娠期高血压、GDM 合并轻度子痫前期、GDM 合并重度子痫前期患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平。(5)miR-518 水平与炎症因子水平的相关性:分析不同疾病严重程度患者血清 miR-518 水平与炎症因子水平的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 进一步两两比

较采用 LSD-*t* 检验;采用 Pearson 相关分析观察组中不同病情严重程度患者血清 miR-518 水平与炎症因子水平的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象基线资料比较 3 组研究对象年龄、孕周、BMI、新生儿体质量、胎盘重量等基线资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组研究对象血清 miR-518 及炎症因子水平比较 对照组、观察组血清 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平明显高于健康组, 且观察组血清 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同病情严重程度患者血清 miR-518 及炎症因子水平比较 与 GDM 合并妊娠期高血压患者比较, GDM 合并轻度子痫前期患者、GDM 合并重度子痫前期患者血清 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 GDM 合并轻度子痫前期患者比较, GDM 合并重度子痫前期患者的血清 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组研究对象基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周(周)	BMI(kg/m ²)	新生儿体质量(kg)	胎盘重量(g)
健康组	20	28.43 \pm 4.51	39.02 \pm 0.46	28.53 \pm 1.45	3.64 \pm 0.47	590.26 \pm 87.08
对照组	53	28.16 \pm 4.68	38.84 \pm 0.53	28.43 \pm 1.52	3.53 \pm 0.42	593.17 \pm 87.28
观察组	67	28.59 \pm 4.34	38.79 \pm 0.42	28.21 \pm 1.31	3.48 \pm 0.51	584.28 \pm 85.17
<i>F</i>		0.136	1.844	0.572	0.897	0.162
<i>P</i>		0.873	0.162	0.566	0.410	0.851

表 2 3 组研究对象血清 miR-518 及炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-518	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-10(pg/mL)
健康组	20	2.10 \pm 0.42	189.52 \pm 26.17	122.71 \pm 12.84	13.91 \pm 3.60
对照组	53	2.65 \pm 0.68*	221.69 \pm 34.58*	135.84 \pm 17.79*	17.79 \pm 5.28*
观察组	67	3.82 \pm 0.76*#	244.74 \pm 36.48*#	144.17 \pm 18.13*#	22.34 \pm 5.57*#
<i>F</i>		68.300	21.220	12.400	24.140
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

表 3 不同病情严重程度患者血清 miR-518 及炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

病情严重程度	<i>n</i>	miR-518	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-10(pg/mL)
GDM 合并妊娠期高血压	29	3.47 \pm 0.29	228.68 \pm 12.49	138.52 \pm 8.68	20.34 \pm 1.52
GDM 合并轻度子痫前期	24	3.91 \pm 0.52*	249.21 \pm 11.56*	145.76 \pm 8.09*	22.93 \pm 5.27*
GDM 合并重度子痫前期	14	4.30 \pm 0.23*#	270.04 \pm 11.07*#	154.36 \pm 7.85*#	26.14 \pm 1.64*#
<i>F</i>		24.010	59.550	17.650	14.090
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 GDM 合并妊娠期高血压患者比较,* $P < 0.05$;与 GDM 合并轻度子痫前期患者比较,# $P < 0.05$ 。

2.4 不同病情严重程度患者血清 miR-518 水平与炎症因子水平的相关性 观察组患者血清 miR-518 水平与血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平均呈正相关($P < 0.05$),且疾病越严重,相关系数(r)值越大。见表 4。

表 4 GDM 合并 HDP 患者血清 miR-518 水平与炎症因子水平的 r 值

病情严重程度	TNF- α	IL-6	IL-10
GDM 合并妊娠期高血压	0.804*	0.817*	0.776*
GDM 合并轻度子痫前期	0.822*	0.845*	0.797*
GDM 合并重度子痫前期	0.841*	0.862*	0.810*

注: * $P < 0.05$ 。

3 讨 论

GDM、HDP 都是妊娠期常见病症,其发病机制目前尚不确定。目前 GDM 世界范围的总体患病率高达 17.8%,国内 GDM 发病率一直在 15%~20%,且近年来有明显升高趋势,也会增加母婴双方将来患 2 型糖尿病的概率;HDP 发病率为 5%~12%,所造成的孕产妇死亡占妊娠相关死亡总数的 10%~16%,是孕产妇死亡的第二大原因^[10]。妊娠期间,胰岛 β 细胞功能缺失可能是导致 GDM 的首要因素,而胎盘分泌的多种激素如孕酮等的抗胰岛素作用会降低胰岛素敏感性^[11]。妊娠期女性为供给胎儿更多营养,胎盘及周边血中的 miR-518 表达增加,胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白等水平升高,其沉积形成的脂质进入血管中膜,刺激血管中膜的平滑肌纤维化,从而导致动脉硬化,联合胰岛素抵抗,机体免疫功能失衡,引起血清中 TNF- α 、IL-6、IL-10 等相关炎症因子表达异常,GDM 患者则会合并 HDP。病情进一步发展,患者血管内皮细胞受损,全身的细小动脉痉挛,进而出现全身各系统灌注减少、多脏器损伤,即形成 HDP 的子痫前期^[12]。

3.1 GDM 合并 HDP 与患者机体中 miR-518、炎症因子的关系 FILARDI 等^[13]的研究发现,由于子宫内环境发生变化导致 miRNA 失调,miR-518 增多,并通过调控靶基因的表达改变胰腺功能,导致 GDM 发生。而对于血糖控制较差的患者,miR-518 过表达会影响胰岛素的分泌,导致机体糖代谢调节功能异常,进而诱发 HDP。妊娠期机体糖代谢紊乱,致使胰岛素代谢失衡,激活细胞毒性作用,血清中炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-10 等水平急剧升高,血管壁上皮组织和结缔组织交界面处基膜厚度增加,血管变窄,血管张力增大,从而引发小动脉痉挛,相应器官组织缺血、缺氧,引发 HDP。促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6 与抗炎细胞因子 IL-10 通过相互作用影响胰岛素信号表达与糖代谢平衡,进而引起胰岛素抵抗,3 种炎症因子互相作用的过程中会损伤血管内皮组织,造成血栓,血管变窄而血流阻力变大,胎盘缺血、缺氧导致血

压升高。机体为弥补 GDM、HDP 带来的病理性伤害增加 miRNA 表达,胎盘及血清中 miR-518 水平升高,由此形成恶性闭环效应。本研究结果显示,观察组血清 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平明显高于对照组,且两组血清 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平均明显高于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。YE 等^[14]的研究也显示,GDM 合并 HDP 患者血清 miR-518 水平明显高于单纯 GDM 患者($P < 0.05$),说明 GDM 患者并发 HDP 的可能机制之一为 miR-518 过表达及血清中炎症因子的过度分泌。

3.2 GDM 合并 HDP 的病情严重程度与 miR-518、炎症因子的关系 在本研究中,血清 miR-518、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平随着疾病严重程度的增加而升高,这与吕晓霞等^[15]的研究结果一致,说明随着高血压严重程度的增加,患者血清中 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平升高。何大秀^[16]的研究中同样显示重度子痫前期患者的 miRNA 水平明显高于轻度子痫前期患者。TNF- α 通过激活神经酰胺类物质抑制脂肪细胞内糖的摄取,并直接作用于胰岛 β 细胞,激活核因子- κ B (NF- κ B) 又促进肿瘤坏死因子的表达,介导炎症反应。GDM 的发病机制与 2 型糖尿病相似,炎症因子是其主要影响因素。

TNF- α 通过降低胰岛素敏感性干扰其信号传导,并促进 T 细胞分泌大量 IL-6,拮抗 IL-10 的抗炎作用。IL-6 是 T 淋巴细胞受到特异性抗原刺激后释放的促炎性细胞因子,可促进 TNF- α 分泌,加重机体内炎症反应,同时加快自然杀伤细胞(NK)的转化,损伤滋养层。而 IL-10 是胰岛 β 细胞、T 淋巴细胞分泌的具有调节免疫作用的抗炎细胞因子。大量的 IL-6 会诱导胰岛 β 细胞发生结构、功能上的改变,诱发 GDM,IL-10 水平升高,并能够提升脂蛋白脂酸活性,阻断血管中脂质类物质的堆积,刺激脂质溶解,减缓动脉硬化的形成进程,降低高血压风险。因此,IL-6/IL-10 比例失衡会诱发高血压。PHOSWA 等^[17]的研究结果显示,糖尿病合并高血压患者血清中 IL-10 水平大幅升高,认为 IL-10 水平升高可能是糖尿病患者合并高血压的前兆。TNF- α 、IL-6 水平升高促使血管平滑肌细胞异常分裂,导致足细胞损伤、凋亡,造成血栓阻塞血管。任静华等^[18]的研究发现,TNF- α 、IL-6、IL-10 等炎症因子是 HDP 发生的重要因素。陈婕等^[19]的研究发现,HDP 患者血液中促炎性细胞因子 IL-2、IL-6,以及抗炎细胞因子 IL-10 等水平异常升高,IL-6/IL-10 比例升高,血液凝固平衡系统紊乱造成血液的高凝状态,这与本研究得出的结果一致。GDM 合并 HDP 患者胎盘中的 miR-518 呈现高表达状态,外周血中 miR-518 水平也大幅升高。LI 等^[20]的研究发现,GDM 患者血清 miR-518 呈现过表达状态,且其水平与 IL-6、IL-10 等炎症因子水平呈正相

关, miR-518 通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 调节 TNF- α 、IL-6、IL-10 等炎症因子的表达。说明 miR-518 可能通过调节免疫反应影响 IL-6、IL-10 水平。

综上所述, GDM 合并 HDP 患者血清 miR-518 与 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平均高于 GDM 未合并 HDP 患者, 患者机体中炎症反应加重, 血清中 TNF- α 水平升高, 而 miR-518 的表达可有效促进促炎因子分泌, 加剧炎症反应。

参考文献

[1] JOHNS E C, DENISON F C, NORMAN J E, et al. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29 (11): 743-754.

[2] LEE K W, CHING S M, RAMACHANDRAN V, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 494.

[3] 吴桂梅, 李冀云, 金燕, 等. miR-204-5p、miR-1233-3p 在妊娠期高血压疾病孕妇中的表达及临床意义[J]. 中国医药导报, 2021, 18(29): 90-93.

[4] 赵媛媛, 王妙英, 董有伟, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清微小 RNA-124-3p 的表达及其临床意义研究[J]. 中国性科学, 2022, 31(3): 116-120.

[5] 王瑾萍. 妊娠期糖尿病合并高血压临床特点及血清炎症因子水平研究[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9 (10): 37-39.

[6] 姜艳, 刘晓巍. 妊娠期糖尿病的高血压临床特点及血清炎症因子水平研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(5): 543-546.

[7] DINESEN S, EL-FAITAROUNI A, FRISK N L, et al. Circulating microRNA as biomarkers for gestational diabetes mellitus—a systematic review and Meta-analysis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6186.

[8] 陈俊, 刘玉环, 徐明娟. 妊娠期糖尿病筛查与诊断标准探讨[J]. 上海医学, 2021, 44(2): 116-120.

[9] BROWN M A, MAGEE L A, KENNY L C, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice[J]. Hypertension, 2018, 72(1): 24-43.

[10] WANG J, GONG X H, PENG T, et al. Association of thyroid function during pregnancy with the risk of pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus[J]. Endocr Pract, 2021, 27(8): 819-825.

[11] 张坤, 安洪宾. 妊娠糖尿病合并高血压患者血清炎症因子水平及其妊娠结局分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(8): 52-54.

[12] 杨亚霞, 曹雪梅, 王稳莹. IL-6 和 CRP 及 TNF- α 在妊娠期糖尿病合并高血压孕妇中的表达水平及意义[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(8): 1092-1095.

[13] FILARDI T, CATANZARO G, MARDENTE S, et al. Non-coding RNA: role in gestational diabetes pathophysiology and complications[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4020.

[14] YE Z, WANG S, HUANG X, et al. Plasma exosomal miRNAs associated with metabolism as early predictor of gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes, 2022, 71 (11): 2272-2283.

[15] 吕晓霞, 李君, 李芳. 血清 CypA、OPG、FABP4 与妊娠期糖尿病合并高血压患者炎症因子的相关性分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(3): 293-294.

[16] 何大秀. miR-206 和 IGF-1 在早发型子痫前期女性血清中的表达水平及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (7): 1488-1492.

[17] PHOSWA W N, KHALIQ O P. The role of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy (pre-eclampsia, gestational hypertension) and metabolic disorder of pregnancy (gestational diabetes mellitus)[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5581570.

[18] 任静华, 季景环, 孙志敏, 等. 妊娠期高血压患者凝血功能、炎症因子及血脂水平变化及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(1): 90-93.

[19] 陈婕, 刘经乐. 妊娠高血压 IL-2、IL-10 分泌异常对 Th1/Th2 的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(2): 136-139.

[20] LI Y, HAN X, YU L. Study of serum miR-518 and its correlation with inflammatory factors in patients with gestational diabetes mellitus complicated with hypertensive disorder complicating pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2022, 272: 198-205.

(收稿日期: 2023-10-26 修回日期: 2024-01-18)

(上接第 1390 页)

[15] 鲍艳媛, 郝域江, 高嘉美, 等. 长链非编码 RNA 对急性痛风性关节炎相关信号通路的作用探讨[J]. 中华全科医学, 2022, 20(9): 1551-1554.

[16] 李芳, 姚建华, 段哲萍, 等. 非布司他对慢性痛风性关节炎患者 NALP3 炎性体信号通路的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(10): 4698-4702.

[17] 柳松, 王晓倩, 廖广辉, 等. NLRP3 炎症小体及 I κ B、IKK

在痛风性关节炎中的作用机制研究进展[J]. 现代免疫学, 2019, 39(4): 332-336.

[18] 武晔, 王晓磊, 姜淑华, 等. 银苓消肿丸对湿热痹阻型类风湿关节炎患者血清 IL-1、IL-6、BlyS 表达的影响[J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(6): 21-24.

(收稿日期: 2023-10-22 修回日期: 2024-02-10)