

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

孙红, 付翠芳, 高佳丽, 霍森烨, 王新月, 王文丽 (邢台市第三医院, 河北邢台 054000)

摘要: 目的 研究微小 RNA-21 (micro RNA21, miR-21)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 和胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin like growth factor 1 Receptor, IGF-1R) 在妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 中的表达情况及其与凝血功能、妊娠结局的相关性。方法 选取 2017 年 1 月~2020 年 1 月在邢台市第三医院妇产科收治的 164 例 GDM 患者作为研究对象, 同期健康妊娠产妇 100 例为对照组, 收集临床资料、血清标本以及统计妊娠结局。检测受试者血清 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 水平以及凝血功能, 比较两组各指标表达水平差异, 采用 Pearson 相关性分析、多元线性回归分析 GDM 患者血清 Micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 水平与凝血功能、不良妊娠结局的相关性。结果 GDM 组血糖指标水平 (空腹 OGTT, 1h OGTT, 2h OGTT, HbA1c, HOMA-IR), FIB, D-D 和 IGF-1R 均明显高于对照组 ($t=31.456, 100.176, 69.999, 24.948, 26.546; 11.204, 9.753, 26.169$), PT, APTT, Micro RNA21 和 PPAR γ 明显低于对照组 ($t=4.024, 9.958, 22.675, 51.140$), 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。GDM 组不良妊娠结局发生率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.472, P<0.05$)。Pearson 分析显示, Micro RNA21, PPAR γ 与 PT, APTT 呈正相关 ($r=0.418, 0.526, 0.456, 0.603$), 与 FIB, D-D 呈负相关 ($r=-0.582, -0.512, -0.693, -0.587$), 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。IGF-1R 与 PT, APTT 呈负相关 ($r=-0.437, -0.571$), 与 FIB, D-D 呈正相关 ($r=0.604, 0.562$), 差异均有统计学意义 (均 $P<0.005$)。不良妊娠结局产妇的 Micro RNA21, PPAR γ 水平低于妊娠结局良好产妇, 而 IGF-1R 水平高于妊娠结局良好产妇 ($t=14.575, 30.271, 13.684$, 均 $P<0.05$)。多元线性回归分析显示 Micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1 是妊娠结局的独立影响因素 ($P<0.05$)。结论 Micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 在妊娠期糖尿病患者血清中表达异常, 与凝血功能呈相关性, 可有效预测 GDM 患者的妊娠结局。

关键词: 微小 RNA-21; 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; 妊娠期糖尿病; 凝血功能; 妊娠结局

中图分类号: R714.256; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 05-143-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.032

Study on the Correlation between Serum miR-21, PPAR γ and IGF-1R Expression Levels in Patients with Gestational Diabetes and Blood Coagulation Function and Pregnancy Outcome

SUN Hong, FU Cui-fang, GAO Jia-li, HUO Sen-ye, WANG Xin-yue, WANG Wen-li
(Xingtai Third Hospital, Hebei Xingtai 054000, China)

Abstract: Objective To study the expression of Micro RNA21, PPAR γ and IGF-1R in gestational diabetes mellitus and their correlation with coagulation function and pregnancy outcome. **Methods** 164 GDM patients admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of the Third Hospital of Xingtai City were selected from February 2017 to April 2020, and 100 healthy pregnant women in the same period were selected as the control group. Clinical data, serum samples and pregnancy outcome were collected. Serum micro RNA21, PPAR, IGF-1R and coagulation function of the subjects were detected, and the expression levels of each indicator were compared between the two groups. Pearson correlation analysis and multiple linear regression analysis were used to GDM the correlation between serum micro RNA21, PPAR γ and IGF-1R level and coagulation function and adverse pregnancy outcome. **Results** The blood glucose index level (fasting OGTT, 1h OGTT, 2h OGTT, HbA1c and HOMA-IR) of GDM group was significantly higher than that of the control group ($t=31.456, 100.176, 69.999, 24.948, 26.546$), and the PT, APTT, micro RNA21 and PPAR γ was significantly lower than that of the control group ($t=4.024, 9.958, 22.675, 51.140$, all $P<0.05$), while the FIB, D-D and IGF-1R was significantly higher than that of the control group with statistically significant differences ($t=11.204, 9.753, 26.169$). The adverse pregnancy outcome was mainly preterm birth,

基金项目: 河北省邢台市科技计划项目: 非糖尿病孕妇与糖尿病孕妇异常妊娠发病率差异性的临床研究 (2017ZC083)。

作者简介: 孙红 (1976-), 女, 本科/学士, 主治医师, 研究方向: 妇产科, E-mail: hongsun.2007@163.com。

通讯作者: 王文丽 (1982-), 女, 本科/学士, 主治医师, 研究方向: 妇产科, E-mail: wangwenli588@126.com。

malformation and postpartum hemorrhage, and the incidence of adverse pregnancy outcome in GDM group was significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=6.472$, $P<0.05$). Pearson analysis showed that micro RNA21 and PPAR γ were positively correlated with PT and APTT ($r=0.418, 0.526, 0.456, 0.603$), and negatively correlated with FIB and DD ($r=-0.582, -0.512, -0.693, -0.587$). IGF-1R were negatively correlated with PT and APTT ($r=-0.437, -0.571$), and positively correlated with FIB and DD ($r=0.604, 0.562$), the differences were statistically significant (all $P<0.005$). The levels of micro RNA21 and PPAR γ in the women with poor pregnancy outcome were lower than those in the women with good pregnancy outcome, while the levels of IGF-1R were higher than those in the women with good pregnancy outcome ($t=14.575, 30.271, 13.684$, all $P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that micro RNA21, PPAR and IGF-1R were the independent factors affecting pregnancy outcome ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of micro RNA21, PPAR γ and IGF-1R were abnormally expressed in serum of patients with gestational diabetes mellitus, which was correlated with blood coagulation function, and could effectively predict the pregnancy outcome of patients with GDM.

Keywords: micro RNA-21; peroxisome proliferator-activated receptor γ ; insulin-like growth factor 1 receptor; gestational diabetes mellitus; coagulation function; pregnancy outcome

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 产妇凝血功能紊乱, 较正常孕妇存在纤维蛋白溶解活性增强、血小板明显活化等症状, 容易导致不良妊娠结局, 危及母体、胎儿生命安全, 因此尽早评估不良妊娠结局风险至关重要^[1-2]。深入研究 GDM 患者血清指标以及对妊娠结局的影响在 GDM 以及妊娠结局中的作用, 可指导医师提前监测, 评估不良妊娠结局风险, 从而尽早开展针对性治疗, 有助于降低母婴罹患心血管疾病、代谢综合征的近远期风险。近年来, 越来越多研究发现胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 与 GDM 的发生密切相关, 血清中的胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 水平的增加是妊娠期胰岛素抵抗以及 GDM 发生的机制之一^[3]。micro RNA21^[4] 能通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 水平而调控胰岛素抵抗, 同时, 还能参与脂肪细胞的分化, 调节胰岛素信号通路, 可有效维持良好的母胎运输, 保证妊娠期胎盘正常发育^[5-7]。目前, 关于妊娠期糖尿病患者血清 IGF-1R, miR-21 和 PPAR γ , IGF-1R 表达水平与凝血功能、妊娠结局的关系尚不明确, 因此, 本文将通过实例进一步探讨, 从而为临床预防、预测不良妊娠结局提供参考价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取邢台市第三医院妇产科 2017 年 1 月 ~ 2020 年 1 月期间诊治的 164 例 GDM 患者为 GDM 组, 以同期健康妊娠产妇 100 例为对照组, 年龄 22~38 岁, 孕周 24~28 周。纳入标准: 符合人民卫生出版社出版的《妇产科学 (第 8 版)》中关于 GDM 的诊断标准^[8], 即孕 24~28 周进行口服葡萄糖耐量试验, 空腹血糖 (FPG) ≥ 5.1 mmol/L, 或者口服 75g 葡萄糖后 1h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L, 服糖后 2h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L。排除标准: 有免疫、

神经系统疾病者; 入组前近 3 个月内使用过糖皮质激素者; 多胎妊娠患者; 严重认知功能障碍者; 伴随其他并发症 (冠心病、高血压等) 者。两组孕妇年龄、BMI, 孕周等一般资料比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 迈瑞 BS200 型全自动生化分析仪, C3510 血凝分析仪, 迈瑞 H50 糖化血红蛋白分析仪, Micro17R 型离心机, Multiskan™ FC 酶标仪, Prism 7000 型 PCR 仪, 酶联免疫吸附测定试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司; 人磷酸甘油酸脱氢酶 (GADPH)、总 RNA 提取试剂盒, PCR 试剂盒购自默克; Sigma-Aldrich, miRNA 逆转录试剂盒购于日本 Takara 公司; 所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 方法 受试者入组后当天下午 7 点禁食不禁水, 次日清晨空腹采集外周静脉血 2ml \times 4 管, 采用 EDTA-K₂ 抗凝, 其中第 1 管用于检测血脂、血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c) \ 空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 和稳态模式胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)=FPG \times FINS/22.5。

第 2 管用于检查凝血指标, 包括凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activation of partial thrombin time, APTT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 和 D-二聚体 (D-dimer, D-D)。

第 3 管静置 1h 后 3 000 r/min 离心 20min, 取上清保存于 -80°C 待测。测定血清 PPAR γ 和 IGF-1R 水平, 绘制 ELISA 标准曲线并根据标准曲线计算血清 PPAR γ 和 IGF-1R 浓度。

第 4 管用于检测 miR-21 表达量, 参照 TRIzol 试剂盒说明书使用方法提取外周血中总 RNA, 使用反转录试剂盒将总 RNA 进行反转录, 得到模板单链 cDNA, 随后使用 PCR 试剂盒对 cDNA 进行 PCR, PCR 反应条件为 95°C 预变性 15 s, 95°C 变性 10s, 60°C 退火 300s, 72°C 延伸 30s, 连续 40 个

循环。以 GADPH 为内参, 根据 miR-21 与 GADPH 的 C_t 值计算相对表达量, 以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示 miR-21 相对 GADPH 表达量, $\Delta\Delta C_t = (C_{t_{\text{目的基因}}} - C_{t_{\text{GADPH}}}) - (C_{t_{\text{对照目的基因}}} - C_{t_{\text{对照 GADPHU6}}})$ 。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件分析所有数据, 其中计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 LSD- t 检验, 计数资料以 n (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 相关性分析采用 Pearson 分析以及多元线性回归分析影响妊娠结局的独立影响因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖指标、血凝指标和 micro RNA21, PPAR γ , IGF-1R 比较 见表 1。GDM 组血糖指标 (空腹 OGTT, 1h OGTT, 2h OGTT, HbA1c, HOMA-IR) 均明显高于对照组, PT, APTT, micro RNA21 和 PPAR γ 明显低于对照组, 而 FIB, D-D 和 IGF-1R 明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 与凝血功能相关指标的相关性分析 见表 2。Pearson 分析 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 与凝血功能相关指标的相关性, 结果显示 micro RNA21, PPAR γ 与

PT, APTT 呈正相关, 与 FIB, D-D 呈负相关。IGF-1R 与 PT, APTT 呈负相关, 与 FIB, D-D 呈正相关, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.005$)。

表 1 两组血糖指标、血凝指标和 Micro RNA21, PPAR γ , IGF-1R 比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	GDM 组 ($n=164$)	对照组 ($n=100$)	t	P
空腹 OGTT (mmol/L)	5.48 \pm 0.28	4.42 \pm 0.24	31.456	<0.001
1h OGTT (mmol/L)	9.75 \pm 0.37	5.32 \pm 0.31	100.176	<0.001
2h OGTT (mmol/L)	8.45 \pm 0.42	4.85 \pm 0.38	69.999	<0.001
HbA1c (%)	6.98 \pm 0.62	5.12 \pm 0.53	24.948	<0.001
HOMA-IR	3.34 \pm 0.38	2.31 \pm 0.25	26.546	<0.001
PT (s)	10.93 \pm 1.54	11.74 \pm 1.66	4.024	<0.001
APTT (s)	26.41 \pm 1.84	28.38 \pm 1.36	9.958	<0.001
FIB (g/L)	4.72 \pm 0.56	3.95 \pm 0.51	11.204	<0.001
D-D (μ g/L)	349.43 \pm 34.64	308.46 \pm 30.42	9.753	<0.001
Micro RNA21	0.88 \pm 0.15	1.76 \pm 0.37	22.675	<0.001
PPAR γ (ng/L)	0.23 \pm 0.04	1.62 \pm 0.27	51.140	<0.001
IGF-1R (μ g/L)	1.43 \pm 0.24	0.75 \pm 0.18	26.169	<0.001

表 2 Micro RNA21, PPAR γ , IGF-1R 与凝血功能指标的相关性分析

项目	PT		APTT		FIB		D-D	
	r	P	r	P	r	P	r	P
Micro RNA21	0.418	0.016	0.526	0.001	-0.582	0.000	-0.512	0.000
PPAR γ	0.456	0.008	0.603	0.000	-0.693	0.000	-0.587	0.000
IGF-1R	-0.437	0.010	-0.571	0.000	0.604	0.000	0.562	0.000

2.3 两组受试者不良妊娠结局比较 GDM 组不良妊娠结局主要为前置胎盘 (3 例)、产后出血 (4 例)、胎儿窘迫 (1 例)、畸形 (5 例) 和早产 (12 例); 对照组主要为产后出血 (1 例) 和早产 (4 例), GDM 组不良妊娠结局发生率 (15.24%) 明显高于对照组 (5.00%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.472$, $P=0.011$)。

2.4 不同妊娠结局产妇的 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 水平比较 见表 3。不良妊娠结局产妇的 micro RNA21, PPAR γ 水平低于妊娠结局良好产妇, 而 IGF-1R 水平高于妊娠结局良好产妇, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 不良妊娠结局产妇的血清 Micro RNA21, PPAR γ , IGF-1R 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	不良妊娠结局组 ($n=30$)	妊娠结局良好组 ($n=134$)	t	P
Micro RNA21	0.77 \pm 0.14	1.27 \pm 0.35	14.575	<0.001
PPAR γ (ng/L)	0.26 \pm 0.04	0.82 \pm 0.26	30.271	<0.001
IGF-1R (μ g/L)	1.86 \pm 0.25	1.29 \pm 0.21	13.684	<0.001

2.5 多元线性回归分析 见表 4。以妊娠结局作为因变量, 以 micro RNA21, PPAR γ , IGF-1R 作为自变量, 采用逐步回归法进行多元线性回归分析, 所有自变量均取实际值。结果表明: micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1 均是影响妊娠结局的独立影响因素 ($P < 0.05$)。

表 4 多元线性回归分析

因素	回归系数	标准误	标准系数	t	P
micro RNA21	-0.652	0.231	-0.246	2.626	0.006
PPAR γ	-0.485	0.102	0.145	2.120	<0.001
IGF-1R	0.362	0.164	-0.356	1.569	<0.001
常量	4.334	1.436	-	14.523	<0.001

3 讨论

GDM 是妊娠期常见的内分泌代谢紊乱疾病, 主要表现为葡萄糖耐量异常, 临床不良妊娠结局, 如早产、胎儿畸形、胎儿生长受限、胎儿窘迫等不良妊娠结局^[9]。目前, 普遍认为胰岛素抵抗是 GDM 的主要病理机制, micro RNA21, PPAR γ 和

IGF-1R 在胰岛素抵抗中发挥重要的调节作用,如噻唑烷二酮类降糖药物(罗格列酮)通过结合 PPAR γ 而增加肌肉、肝脏的糖利用以及胰岛素的敏感性,从而调节血糖平衡^[10]。IGF-1R 是 IGFs 中活性最强的受体,其 α 亚基与胰岛素结合后可导致胞内酪氨酸激酶磷酸化,从而激活 PI3K/AKT, Ras/Raf/ERK 等信号通路,是胰岛素抵抗、糖尿病等疾病中的重要蛋白^[11]。本研究结果显示,GDM 患者的不良妊娠结局发生率明显高于对照组,进一步分析不同妊娠结局患者的 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 表达水平,结果提示不良妊娠结局产妇的 micro RNA21, PPAR γ 水平低于妊娠结局良好产妇,而 IGF-1R 水平高于妊娠结局良好产妇,差异具有统计学意义。通过多元线性回归分析显示, micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 是影响妊娠结局的独立影响因素 ($P<0.05$),表明患者血清 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 异常表达均可增加不良妊娠结局风险。分析认为 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 可能通过调节凝血功能从而增加血栓风险,进而影响胚胎正常发育。研究报道认为,IGF-1R 与 IGF-1, IGF-2 等特异性结合而促进胎盘生长,调节胎盘功能,影响胎盘的转运以及代谢功能,若过表达则会促进胎儿的过度生长,容易导致巨大儿,若低水平表达,则影响胎盘的发育^[12]。PPAR γ 参与胎盘发育、胎盘脂肪酸代谢等过程,调节脂肪酸的转运和储存,促进人滋养细胞脂肪酸的摄取,参与胎盘滋养细胞的生长、分化以及母胎转运的建立,维持胎儿生长发育和妊娠。同时,刘嗣超等^[13]研究发现 GDM 组孕妇胎盘组织中 PPAR γ , mRNA 及蛋白均处于低表达状态,胰岛素抵抗系数明显升高,表明 PPAR γ 参与孕期糖代谢以及 GDM 的发生发展,且低水平容易导致胎儿发育异常,引起不良妊娠结局。另外, micro RNA21 一方面通过促进 PPAR γ 基因的表达式而降低不良妊娠结局风险,同时还能通过调节脂质代谢而改善患者血凝状态,利于胎盘氧气、营养输送,避免胎儿处于慢性缺氧状态,保证正常生长发育^[7,14],因此通过监测患者的 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 表达水平,能够提早预测,尽早给予对症治疗,降低不良妊娠发生率,具有重大的临床意义。

GDM 可损伤抗凝系统、血管内皮细胞,从而激活血液凝固系统,进一步诱导红细胞及血小板凝集,加重高凝状态,增加血栓风险^[15],因此及早评估凝血功能状态,能够降低妊娠风险。本次研究结果显示 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 在 GDM 患者血清中表达异常,且 Pearson 分析显示 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 与凝血功能相关

指标 (PT, APTT, FIB, D-D) 水平具有相关性 (均 $P<0.005$),原因推测为 Micro RNA21 是一种由 20 ~ 25 个核苷酸组成的非编码 RNA,可调控血管发育,促进血管损伤修复,同时还能通过抑制三羟基三甲基辅酶 A 还原酶而调控三酰甘油和胆固醇的代谢,从而改善血液高凝状态^[16],故而 micro RNA21 水平与 FIB, D-D 呈负相关性。赵晓云等^[7]研究发现,在非酒精性脂肪肝病的肝组织中 micro RNA21 还能调节 PPAR- α 和 PPAR- γ 的基因表达,从而调节脂质分解代谢以及糖代谢,改善胰岛素抵抗。PPAR- γ 能调节胎盘组织 Visfatin 基因的表达,增加脂肪细胞和骨骼肌细胞摄取葡萄糖,以及抑制肝糖原的释放,降低血糖,改善高凝状态^[18]。动物模型研究显示,使用 PPAR- γ 激动剂可增加胰岛素敏感性,减少胰岛素抵抗,在血压、葡萄糖、脂质的稳态发挥重要作用,从而降低对凝血系统的刺激,减少 FIB, D-D 等促凝因子的释放^[18]。所以 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 均可能调节凝血功能,从而参与 GDM 的发生、发展。

综上所述, micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 在妊娠期糖尿病患者血清中表达异常,与凝血功能呈相关性,是影响妊娠结局的危险因素,监测其趋势,可以为临床医师提供预警信号,降低不良妊娠风险。随着孕期的变化,产妇血清凝血功能指标均处于动态变化中,而本次研究并未连续监测不同孕周产妇的血清 micro RNA21, PPAR γ 和 IGF-1R 水平,因此之后需深入研究各血清指标随着孕周的变化趋势,以及与凝血指标间的动态相关性,从而指导医师及时评估各孕周阶段患者的不良妊娠结局风险。

参考文献:

- [1] SUN Xiaoting, YANG Lili, PAN Jiexue, et al. Age at menarche and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocrine, 2018, 61(2): 204-209.
- [2] 罗明娟, 罗琼, 胡园园, 等. 妊娠期糖尿病联合门诊对妊娠结局获益分析的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(6): 441-445.
LUO Mingjuan, LUO Qiong, HU Yuanyuan, et al. Effects of GDM joint clinic on the pregnancy outcomes [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2018, 26(6): 441-445.
- [3] CHEN Jingci, NAGLE A M, WANG Yufen, et al. Controlled dimerization of insulin-like growth factor-1 and insulin receptors reveals shared and distinct activities of holo and hybrid receptors[J]. Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(10): 3700-3709.
- [4] 李艳, 李新宇. 妊娠糖尿病患者外周血 miRNA-21 检测的临床应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 35-38.
LI Yan, LI Xinyu. Clinical application value of

- detection of miRNA-21 in peripheral blood of patients with gestational diabetes[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(2):35-38.
- [5] HOSNI A A, ABDEL-MONEIM A A, ABDEL-REHEIM E S, et al. Cinnamaldehyde potentially attenuates gestational hyperglycemia in rats through modulation of PPAR γ , proinflammatory cytokines and oxidative stress[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 88(1): 52-60.
- [6] 马欢, 张冬会, 王杏, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 在高脂饮食导致的大鼠骨骼肌线粒体功能紊乱中的作用机制 [J]. 中华老年医学杂志, 2019,38(4):439-443.
- MA Huan, ZHANG Donghui, WANG Xing, et al. Mechanisms of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α in high-fat diet-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction in rats [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2019,38(4):439-443.
- [7] 赵晓云, 邵凯. 微小 RNA-21 在胰岛素抵抗和糖尿病伴发非酒精性脂肪肝发病中的作用 [J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38(2):144-149.
- ZHAO Xiaoyun, SHAO Kai. Roles of microRNA-21 in the pathogenesis of insulin resistance and diabetic mellitus-induced non-alcoholic fatty liver disease [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2016, 38(2):144-149.
- [8] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:64-79.
- XIE Xing, GOU Wenli. Obstetrics and Gynecology[M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013:64-79.
- [9] 王晨, 王雪茵, 杨慧霞. 北京地区妇女分娩年龄与妊娠结局的关系 [J]. 中华妇产科杂志, 2017,52(8):514-520.
- WANG Chen, WANG Xueyin, YANG Huixia. Effect of maternal age on pregnancy outcomes in Beijing [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017,52(8):514-520.
- [10] 杭航, 王丽琨, 伍国锋, 等. 罗格列酮预处理对凝血酶激活的小胶质细胞 PPAR γ , Nrf2 及 HO-1 表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2016,32(4):671-679.
- HANG Hang, WANG Likun, WU Guofeng, et al. Rosiglitazone pretreatment influences expression of PPAR γ , Nrf2 and HO-1 in thrombin-activated microglia[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2016,32(4):671-679.
- [11] 闫园园, 魏剑芬, 李世超, 等. 血清胰岛素样生长因子 1 及胰岛素抵抗与 2 型糖尿病合并甲状腺功能减退症的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22 (23): 2811-2815.
- YAN Yuanyuan, WEI Jianfen, LI Shichao, et al. Relativity study of insulin-like growth factor 1, insulin resistance and type 2 diabetes with hypothyroidism [J]. Chinese General Practice, 2019,22(23):2811-2815.
- [12] 胡勇, 谭超, 多囊卵巢综合征患者妊娠母血及脐血中胰岛素样生长因子 -1 水平对妊娠结局的影响 [J]. 实用医学杂志, 2016,32(1):73-75.
- HU Yong, TAN Chao. Effects of insulin-like growth factor-1 at varied levels on pregnancy outcome in pregnancy maternal serum and cord serum of patients with PCOS [J]. The Journal of Practical Medicine, 2016,32(1):73-75.
- [13] 刘嗣超, 武轩迪, 颜红丽. 抵抗素 299GA, PPAR γ Pro12Ala 基因多态性与 GDM 患者肥胖的相关性 [J]. 中国妇幼保健, 2018,33(9):1948-1952.
- LIU Sichao, WU Xuandi, YAN Hongli, et al. Correlations between gene polymorphisms of resistin 299GA, PPAR γ Pro12Ala and obesity in GDM patients [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2018, 33(9):1948-1952.
- [14] MIŚKOWIEC D, LIPIEC P, WIERZBOWSKA-DRABIK K, et al. Association between microRNA-21 concentration and lipid profile in patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation[J]. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, 2016, 126(1/2): 48-57.
- [15] LI Yicong, COOPER A, ODIBO I N, et al. Discrepancy in insulin regulation between gestational diabetes mellitus (GDM) platelets and placenta[J]. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(18) : 9657-9665.
- [16] SUN Chuazheng, HUANG Feizhou, LIU Xunyang, et al. miR-21 regulates triglyceride and cholesterol metabolism in non-alcoholic fatty liver disease by targeting HMGCR[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2015, 35(3): 847-853.
- [17] 吴洁丽, 孙沁沁, 陈文殊, 等. 妊娠期糖尿病高龄产妇血清脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2017,11(2):143-146.
- WU Jieli, SUN Qinqin, CHEN Wenshu, et al. Relationship between serum adiponectin concentration and insulin resistance in elderly pregnancy patients with gestational diabetes mellitus [J]. Journal of Endocrine Surgery, 2017,11(2):143-146.
- [18] 孙艺铸, 王静, 于鲁欣, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 - γ / 核转录因子 - κ B 转导通路在脓毒症所致凝血功能障碍中的作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2015,27(6):520-524.
- SUN Yizhu, WANG Jing, YU Luxin, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ /nuclear factor- κ B transduction pathway on coagulation disorders induced by sepsis [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2015,27(6):520-524.

收稿日期: 2021-01-24

修回日期: 2021-04-22