

妊娠期糖尿病患者肝脏激酶 B1 内含子 380C > T 基因多态性与糖脂代谢的关系及评估疾病易感性的价值

钟新丽, 朱红霞, 刘星娅, 曾凡英, 李 思, 李 英 (成都市双流区第一人民医院, 成都 610200)

摘要: **目的** 探讨妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 患者肝脏激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 内含子 380C > T 基因多态性与糖脂代谢的关系及评估疾病易感性的价值。**方法** 选取 2019 年 1 月~2021 年 4 月成都市双流区第一人民医院收治的 92 例 GDM 患者作为 GDM 组, 依据 1:1 对照设计原则, 另选同期 92 例正常孕妇作为对照组。比较两组一般资料: 糖脂代谢指标 [空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)]、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酰甘油 (triglyceride, TG) 和总胆固醇 (total cholesterol, TC) 等水平以及 LKB1 内含子 380C > T 基因多态性, 分析糖脂代谢指标水平与基因型的关系及 GDM 易感性的相关影响因素。**结果** GDM 组有 GDM 家族史者占比 (18/92, 19.57%) 明显高于对照组 (3/92, 3.26%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.095$, $P<0.01$); GDM 组 FPG (6.14 ± 0.67 mmol/L), HbA1c ($6.87\%\pm0.31\%$), LDL-C (3.49 ± 0.25 mmol/L), TG (2.31 ± 0.54 mmol/L), TC (4.88 ± 0.61 mmol/L) 水平均明显高于对照组 (4.52 ± 0.33 mmol/L, $5.09\%\pm0.40\%$, 3.05 ± 0.27 mmol/L, 1.96 ± 0.48 mmol/L, 4.39 ± 0.72 mmol/L); HDL-C (1.06 ± 0.19 mmol/L) 水平明显低于对照组 (1.33 ± 0.22 mmol/L), 差异均有统计学意义 ($t=20.805$, 33.737 , 11.469 , 4.647 , 4.981 和 8.909 , 均 $P<0.01$); GDM 组与对照组 LKB1 内含子 380C > T 基因型中 CT (40.22%), TT 基因型 (18.48%) 占比均明显高于对照组 (27.17%, 13.04%), CC 基因型 (41.30%) 明显低于对照组 (59.78%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.292$, $P<0.01$); LKB1 内含子 380C > T 基因型 TT 患者 HbA1c ($7.13\%\pm0.44\%$) 水平高于基因型 CT 患者 ($6.22\%\pm0.39\%$), 基因型 CT 患者 HbA1c 水平高于基因型 CC 患者 ($5.46\%\pm0.36\%$), 差异有统计学意义 ($F=228.003$, $P<0.01$); 且 TT 和 CT 基因型患者 LDL-C 水平 (3.59 ± 0.37 mmol/L, 3.45 ± 0.32 mmol/L) 均明显高于 CC 型患者 LDL-C 水平 (3.05 ± 0.29 mmol/L), 差异有统计学意义 ($F=48.151$, $P<0.01$); HbA1c 与基因型呈强正相关, LDL-C 与基因型呈弱正相关 ($r=0.815$, 0.366 , 均 $P<0.01$); 有 GDM 家族史及 LKB1 内含子 380C > T 基因型 TT 均为 GDM 易感性的独立危险因素 ($P<0.01$)。**结论** LKB1 内含子 380C > T 基因突变可引起机体发生糖脂代谢紊乱, 从而增高 GDM 易感性, 是 GDM 发生的危险因素之一。

关键词: 妊娠期糖尿病; 肝脏激酶 B1; 基因多态性; 糖脂代谢

中图分类号: R714.256; Q786 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 05-055-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.012

Relationship between Liver Kinase B1 (LKB1) Intron 380C>T Gene Polymorphism and Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Evaluate Value in Assessing Disease Susceptibility

ZHONG Xin-li, ZHU Hong-xia, LIU Xing-ya, ZENG Fan-ying, LI Si, LI Ying

(Chengdu Shuangliu District First People's Hospital, Chengdu 610200, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between liver kinase B1 (LKB1) intron 380C > T gene polymorphism and glycolipid metabolism in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and assess the susceptibility of disease. **Methods** A total of 92 GDM patients admitted to the Chengdu Shuangliu District First People's Hospital from January 2019 to April 2021 were selected as the GDM group. Based on the 1:1 control design principle, 92 normal pregnant women during the same period were selected as the control group. Compared the general information of the two groups: indicators of glucose metabolism [fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c (HbA1c)], low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C), triglyceride (TG) and total cholesterol (TC), and

基金项目: 2017 年成都市医学科研课题计划, 资助单位: 成都市双流区第一人民医院, 课题编号: 2017046: 钠葡萄糖协同转运蛋白 -2 与妊娠期糖尿病相关性研究。

作者简介: 钟新丽 (1972-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 妊娠并发症, E-mail: 738643692@qq.com。

LKB1 intron 380C>T gene polymorphism. Analysed the relationship of glucose metabolism index levels and genotype, and related influencing factors of GDM susceptibility. **Results** The proportion of people with a family history of GDM in the GDM group (18/92, 19.57%) was significantly higher than that in the control group (3/92, 3.26%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=12.095$, $P < 0.01$). The levels of FPG in the GDM group (6.14 ± 0.67 mmol/L), HbA1c ($6.87\% \pm 0.31\%$), LDL-C (3.49 ± 0.25 mmol/L), TG (2.31 ± 0.54 mmol/L) and TC (4.88 ± 0.61 mmol/L) were significantly higher than the control group (4.52 ± 0.33 mmol/L, $5.09\% \pm 0.40\%$, 3.05 ± 0.27 mmol/L, 1.96 ± 0.48 mmol/L, 4.39 ± 0.72 mmol/L), and the level of HDL-C (1.06 ± 0.19 mmol/L) was significantly lower than the control group (1.33 ± 0.22 mmol/L), all the differences were statistically significant significance ($t=20.805$, 33.737 , 11.469 , 4.647 , 4.981 and 8.909 , all $P < 0.01$). GDM group and control group LKB1 intron 380C>T genotype CT (40.22%) and TT genotype (18.48%) were significantly higher than the control group (27.17%, 13.04%), CC genotype (41.30%) were lower than the control group (59.78%), the difference was statistically significant ($\chi^2=6.292$, $P < 0.01$). In LKB1 intron 380C>T genotype TT patients, the level of HbA1c ($7.13\% \pm 0.44\%$) was higher than that of genotype CT patients ($6.22\% \pm 0.39\%$), and the level of HbA1c in genotype CT patients was higher than that of CC patients ($5.46\% \pm 0.36\%$), the difference was statistically significant ($F=228.003$, $P < 0.01$). The levels of LDL-C (3.59 ± 0.37 mmol/L and 3.45 ± 0.32 mmol/L) in patients with TT and CT genotypes were significantly higher than that of patients with CC type (3.05 ± 0.29 mmol/L), and the difference was both statistical significance ($F=48.151$, $P < 0.01$). HbA1c was strongly positively correlated with genotype, and LDL-C was weakly positively correlated with genotype ($r=0.815$, 0.366 , all $P < 0.01$). GDM with a family history and LKB1 intron 380C>T genotype TT could be independent risk factors for GDM susceptibility ($P < 0.01$). **Conclusion** The mutation of LKB1 intron 380C>T gene can cause disorders of glucose and lipid metabolism in the body, with increasing the susceptibility to GDM. It is one of the risk factors for the occurrence of GDM.

Keywords: gestational diabetes; liver kinase B1; gene polymorphism; glucose and lipid metabolism

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期常见并发症, 国外报道显示 GDM 发生率为 1% ~ 14%, 国内 GDM 发生率为 1% ~ 5%^[1-2]。GDM 可增加不良母婴结局发生率, 严重影响母婴健康, 因此加强 GDM 的防治一直是临床研究的重点内容^[3]。目前 GDM 的发病机制尚未完全明确, 临床多项研究显示, 糖脂代谢紊乱与 GDM 的发生发展密切相关, 且是妊娠结局的影响因素^[4-5]。有证据表明肝脏激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 在糖脂代谢调节方面具有重要作用^[6]。相关研究^[7]指出, LKB1 基因内含子 380C > T 及内含子 459G > A 均存在基因多态性, 其中内含子 380C > T 的基因多态性与 2 型糖尿病的发病显著相关。但 GDM 患者是否存在 LKB1 内含子 380C > T 基因多态性, 目前尚无研究报道, 为了明确 LKB1 内含子 380C > T 基因多态性在 GDM 患病中的作用机制, 本研究尝试探讨 GDM 患者 LKB1 内含子 380C > T 基因多态性与糖脂代谢及 GDM 易感性的关系。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 经成都市双流区第一人民医院伦理委员会审批通过, 选取 2019 年 1 月 ~ 2021 年 4 月成都市双流区第一人民医院收治的 92 例 GDM 患者作为 GDM 组, 平均年龄 32.02 ± 3.15 岁, 孕前体质量指数 $23.87 \pm 1.15 \text{ kg/m}^2$, 孕周 26.03 ± 1.22 周, 经产妇 29 例, 有 GDM 家族史 18 例 (19.57%)。依据 1 : 1 对照设计原则, 另选同期 92 例正常孕妇

作为对照组, 平均年龄 31.78 ± 3.69 岁, 孕前体质量指数 $23.59 \pm 1.30 \text{ kg/m}^2$, 孕周 25.89 ± 1.05 周, 经产妇 24 例, 有 GDM 家族史 3 例 (3.26%)。两组年龄、孕前体质量指数、孕周、产史比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); GDM 组有 GDM 家族史者占比高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.095$, $P < 0.01$)。

纳入标准: (1) GDM 组: ①参照相关指南^[8]诊断为 GDM; ②自然受孕、单胎妊娠; ③孕 24 ~ 28 周; ④无妊娠期高血压等其他妊娠期并发症; ⑤自主行为能力良好, 能配合完成研究; ⑥患者及家属知晓本研究, 已签署同意书。(2) 对照组: ①自然受孕、单胎妊娠; ②孕 24 ~ 28 周; ③无任何妊娠期并发症; ④自主行为能力良好, 能配合完成研究; ⑤孕妇及家属知晓本研究, 已签署同意书。

排除标准: ①妊娠前糖尿病患者; ②习惯性流产患者; ③并发慢性高血压、高脂血症、内分泌代谢异常者; ④严重心脑血管疾病患者; ⑤肝肾功能不全者; ⑥血液系统疾病患者; ⑦传染性疾病患者; ⑧恶性肿瘤患者。

剔除标准: ①随访失访病例; ②因病或意外死亡病例; ③随访期间主动要求退出研究者。

1.2 仪器与试剂 E8000 型全自动生化分析仪 (德国罗氏公司), DNA 快速提取试剂盒 (徐州赛恩生物试剂有限公司), 上游引物、下游引物 (北京奥科生物技术有限责任公司), Taq DNA Polymerase High Fidelity 试剂由 Invitrogen 供应商提供,

ABI3730 XL 全自动 DNA 测序仪 (美国 ABI 公司)。

1.3 方法 采集所有研究对象入院当天空腹静脉血 6 ml, 取其中 2 ml 血液标本, 采用 E8000 型全自动生化分析仪检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酰甘油 (triglyceride, TG) 和总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平, 检测操作严格按照说明书完成, 并按照实验室常规做室内质控, 若室内质控结果超出规定的失控限, 则弃去实验结果, 重新进行试验, 实验室检验人员严格按照实验室标准操作程序的要求进行试剂定标、室内质量控制及研究样本的检测。课题相关数据录入时采用双录入方法, 以确保所有数据的完整性和可靠性。取其中 2 ml 血液标本, 采用 DNA 快速提取试剂盒提取全血 DNA, 随后采用荧光聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 对 LKB1 基因的 rs741765 (即 380C > T) 位点进行基因多态性筛查, 检索 Genebank 获得 LKB1 基因的核酸序列, 利用 Primer 5.0 软件设计 380C > T 位点引物, 上游引物: 5'-GGA GAC CCC ACC CTC AAG C-3', 下游引物: 5'-CTG AAA GGT GGG AGC CTC ATC-3'。采用 PCR 反应扩增试剂盒 (润德生物科技公司) 进行基因扩增, 反应体系 25 μ l (模板 DNA 2 μ l, 上游引物 1 μ l, 下游引物 1 μ l, PCR 扩增试剂 12.5 μ l, 灭菌纯水 8.5 μ l)。扩增条件如下: 95 $^{\circ}$ C 10 min, 94 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 60 s, 40 个循环。琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色, 紫外投射反射仪中观察结果, 分子量标准为 100 bp DNA Marker 1, 有 PCR 扩增产物存在的位置呈现橙红色荧光条带, 以扩增产物长度鉴定基因型。将 PCR 扩增产物及上、下游引物送检测序, 测序结果在 NCBI 网站进行 BLAST 比对确认 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>), 以验证目标位点的基因型。

1.4 统计学分析 数据处理采用 SPSS22.0 软件, 计数资料以例数描述, 采用 χ^2 检验。计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两组间比较采用 SNK- q 检验, 两组间比较采用独立样本 t 检验。相关性分析采用 Spearman 相关系数模型。通过 Logistic 进行多因素回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组糖脂代谢指标水平比较 见表 1。GDM

组 FPG, HbA1c, LDL-C, TG 和 TC 水平较对照组高, HDL-C 水平较对照组低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

表 1 两组糖脂代谢指标水平比较 ($n=92, \bar{x} \pm s$)

项目	GDM 组	对照组	t	P
FPG (mmol/L)	6.14 \pm 0.67	4.52 \pm 0.33	20.805	0.000
HbA1c (%)	6.87 \pm 0.31	5.09 \pm 0.40	33.737	0.000
LDL-C (mmol/L)	3.49 \pm 0.25	3.05 \pm 0.27	11.469	0.000
HDL-C (mmol/L)	1.06 \pm 0.19	1.33 \pm 0.22	8.909	0.000
TG (mmol/L)	2.31 \pm 0.54	1.96 \pm 0.48	4.647	0.000
TC (mmol/L)	4.88 \pm 0.61	4.39 \pm 0.72	4.981	0.000

2.2 两组 LKB1 内含子 380C > T 基因多态性比较 两组基因型和等位基因频率符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验, 具有人群代表性 ($P > 0.01$); GDM 组 LKB1 内含子 380C > T 基因型 CC, CT, TT 基因型频率分别为 41.30% (38/92), 40.22% (37/92), 18.48% (17/92), 对照组分别为 59.78% (55/92), 27.17% (25/92), 13.04% (12/92), 两组 LKB1 内含子 380C > T 基因型 CC, CT, TT 频率分布比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.292, P < 0.01$)。

2.3 不同基因型患者糖脂代谢指标比较 见表 2。不同 LKB1 内含子 380C > T 基因型患者 FPG, HDL-C, TG, TC 水平比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); LKB1 内含子 380C > T 基因型 TT 患者 HbA1c 水平高于 CT, CC 型患者, 基因型 CT 患者高于基因型 CC 患者, 多组数据的两两比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); LKB1 内含子 380C > T 基因型 TT, CT 患者 LDL-C 水平均高于 CC 型患者, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

2.4 HbA1c, LDL-C 与基因型关系 以不同基因型患者 HbA1c, LDL-C 水平为 Y 轴, 以基因型为 X 轴, 应用 Spearman 分析显示, HbA1c 水平与基因型呈强正相关 ($r=0.815, P=0.000$); LDL-C 水平与基因型呈弱正相关 ($r=0.366, P=0.000$)。

2.5 GDM 易感性的多因素分析 见表 3。因变量: 无 GDM=0, 有 GDM=1; 自变量: GDM 家族史 (无=0, 有=1)、基因型 (CC=1, CT=2, TT=3); 应用多因素 Logistic 回归方程分析显示, 有 GDM 家族史孕妇发生 GDM 风险可能是无 GDM 家族史孕妇的 2.744 倍 (95%CI: 2.51 ~ 2.99), 基因型 TT 孕妇发生 GDM 风险可能是基因型 CC 孕妇的 3.394 倍 (95%CI: 3.07 ~ 3.76) (均 $P < 0.01$)。

3 讨论

3.1 GDM 影响因素 资料显示, 遗传因素是 GDM 患病的主要病因之一^[9-10]。本研究结果显示, GDM

患者中有 GDM 家族史者明显多于正常孕妇,且多因素分析发现有 GDM 家族史孕妇发生 GDM 风险

可能是无 GDM 家族史孕妇的 2.744 倍。因此对于存在 GDM 家族史的孕妇应加强 GDM 预防干预。

表 2 不同基因型患者糖脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	CC	CT	TT	F	P
FPG (mmol/L)	5.26 ± 0.45	5.39 ± 0.52	5.43 ± 0.49	2.095	0.126
HbA1c (%)	5.46 ± 0.36	6.22 ± 0.39 ^a	7.13 ± 0.44 ^{ab}	228.003	0.000
LDL-C (mmol/L)	3.05 ± 0.29	3.45 ± 0.32 ^a	3.59 ± 0.37 ^a	48.151	0.000
HDL-C (mmol/L)	1.21 ± 0.20	1.18 ± 0.18	1.21 ± 0.17	0.518	0.597
TG (mmol/L)	2.09 ± 0.46	2.16 ± 0.41	2.26 ± 0.52	1.638	0.197
TC (mmol/L)	4.65 ± 0.81	4.59 ± 0.73	4.71 ± 0.77	0.253	0.777

注:与基因型 CC 比较, ^aP < 0.05; 与基因型 CT 比较, ^bP < 0.05。

表 3 GDM 易感性的多因素 Logistic 回归方程分析

类别	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
GDM 家族史 无				1.00		
有	1.01	0.29	12.54	2.74	2.51 ~ 2.99	0.000
基因型 CC				1.00		
CT	1.02	0.62	2.76	2.78	1.83 ~ 4.23	0.703
TT	1.22	0.25	24.48	3.39	3.07 ~ 3.76	0.000

3.2 GDM 糖脂代谢情况 本研究还发现, GDM 患者 FPG, HbA1c, LDL-C, TG 和 TC 均高于正常孕妇, HDL-C 低于正常孕妇, 与孙振凤等^[11-12]研究结果一致, 说明 GDM 患者明显的糖脂代谢异常。其原因在于 GDM 患者体内存在胰岛素抵抗, 由于胰岛素的生物调节作用发生障碍, 导致血糖代谢紊乱, 同时脂肪组织分泌大量的脂肪因子参与糖脂代谢及胰岛素的信号传导, 胰岛素抵抗也会引起脂质代谢出现异常, 最终引起糖脂代谢指标异常^[13]。

3.3 LKB1 基因多态性与 GDM 糖脂代谢 研究表明, 通过筛查 GDM 易感基因, 及早发现高危人群, 有助于 GDM 的防治^[14-15]。CHEN 等^[16]研究指出, LKB1 基因能直接激活 AMPK, 参与葡萄糖代谢和胰岛素抵抗的调节, 与糖尿病的发生发展相关。本研究结果显示, GDM 患者的 LKB1 内含子 380C > T 基因型中 CT 及 TT 基因型占比明显高于正常孕妇, 提示 GDM 患者的 LKB1 内含子 380C > T 基因存在明显基因多态性。LKB1 基因是一种肿瘤抑制基因, 位于人类 19 号染色体, 包含 10 个外显子区域, 其编码的 433 个氨基酸残基组成的丝氨酸 / 苏氨酸激酶即为 LKB1, 其能通过促进细胞凋亡、促进细胞极化等多方面抑制肿瘤的发生, 还可通过激活 AMP 活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 和抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路信号最终抑制前脂肪细

胞的成脂性分化, AMPK 是一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 由催化亚基 α 和调节亚基 β 和 γ 组成, 且是细胞内的能量监测器, 对整个机体的能量调节过程有重要的作用, 其能感知细胞能量状态的改变, 被激活后可以关闭消耗 ATP 的路径, 同时开启生成 ATP 的路径, 在外周组织如肝脏和肌肉内, AMPK 可以抑制脂肪酸和胆固醇的合成, 抑制糖异生, 还可以抑制脂肪组织内脂肪酸的合成^[17]。因此 LKB1 基因的突变可参与脂代谢的调节。此外, 有文献显示 LKB1-AMPK-TORC2 是调节肝脏糖异生的重要通路, LKB1 的复合物是 AMPK 的上游激酶, 胞浆内的复合物可活化 AMPK 从而调节糖脂代谢^[18]。提示 LKB1 的异常表达可能参与机体糖脂代谢, 但其在 GDM 发生发展中的作用尚无相关研究。且本研究通过相关性分析发现 LKB1 内含子 380C > T 基因的基因型与 HbA1c 及 LDL-C 水平存在不同程度相关性, 说明其基因多态性与 GDM 患者的糖脂代谢指标密切相关, 可能在 GDM 糖脂代谢的发生发展中发挥调节作用。有报道指出 LKB1 在 AMPK 活化中具有不可缺少的作用, LKB1 催化区域的突变将导致其激酶活性丧失, 削弱其对 AMPK 的磷酸化作用, 最终促进糖脂代谢的异常, 引起血糖、血脂含量增加^[19-20], 从而促进 GDM 的发生。本研究进一步通过多因素分析, 发现 LKB1 内含子 380C > T 基因型 TT 是 GDM 易感性的独立危险因素, 证实了上述分析的正确性。

3.4 小结 综上所述, LKB1 内含子 380C > T 基因突变可通过引起机体发生糖脂代谢紊乱, 从而增加 GDM 患病风险, 是 GDM 发生的危险因素之一。但本研究仍存在一定局限性, 如受条件限制未对 LKB1 内含子 380C > T 基因多态性与和胰岛素抵抗的相关性进行研究分析, 未来研究中将进行深入探讨, 进一步发掘其在 GDM 发生发展及防治中的作用。

参考文献:

- [1] MCINTYRE H D, CATALANO P, ZHANG Cuilin, et al. Gestational diabetes mellitus[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2019, 5(1): 47.
- [2] 戴琼, 王晏芹, 夏剑清, 等. 1996 ~ 2018 年我国妊娠期糖尿病流行病学研究论文的文献计量分析[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2019, 10(3):67-70.
DAI Qiong, WANG Yanqin, XIA Jianqing, et al. Bibliometric analysis of epidemiological research papers on gestational diabetes mellitus in China from 1996 to 2018 [J]. Chinese Journal of Women and Children Health, 2019, 10(3):67-70.
- [3] 韩娜, 刘珏, 金楚瑶, 等. 2013 ~ 2017 年北京市通州区 34637 例孕妇妊娠期糖尿病流行情况及其影响因素研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(2): 156-161.
HAN Na, LIU Jue, JIN Chuyao, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and its related risk factors among 34 637 pregnant women in Tongzhou district of Beijing from 2013 to 2017 [J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2019, 23(2):156-161.
- [4] LIU Yaqiong, WANG Guohua, YANG Fuyan, et al. Study on the levels of 25(OH)D, inflammation markers and glucose and fat metabolism indexes in pregnant women of han nationality in Jiangsu province with gestational diabetes mellitus[J]. Medicine, 2020, 99(35): e21654.
- [5] 史俊霞, 尹盼月. 不同妊娠时期妊娠期糖尿病患者糖脂代谢状况及妊娠结局分析[J]. 海南医学, 2020, 31(16):2082-2085.
SHI Junxia, YIN Panyue. Glucolipid metabolism status and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes at different gestational periods [J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(16):2082-2085.
- [6] 明鹏飞, 黄莹莹, 董妍丽, 等. LKB1-AMPK α -SIRT1 信号通路在奶牛脂肪组织脂代谢中的调控作用[J]. 生物技术通报, 2019, 35(2):176-181.
MING Pengfei, HUANG Yingying, DONG Yanli, et al. Regulation of LKB1-AMPK α -SIRT1 signal pathway in lipid metabolism in the adipose tissue of dairy cows [J]. Biotechnology Bulletin, 2019, 35(2):176-181.
- [7] 张娜娜, 王琼, 石敏, 等. LKB1 基因多态性与 2 型糖尿病相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(3):504-508, 527.
ZHANG Nana, WANG Qiong, SHI Min, et al. Research on the association between LKB1 gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2018, 18(3):504-508, 527.
- [8] Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice bulletin no. 180: Gestational diabetes mellitus[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(1): e17-e37.
- [9] 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.
- [10] DALFRÀ M G, BURLINA S, DEL VESCOVO G G, et al. Genetics and epigenetics: new insight on gestational diabetes mellitus[J]. Frontiers in Endocrinology, 2020, 11(1): 602477.
- [11] 孙振凤, 徐叶芳, 杨慧, 等. 妊娠期糖尿病患者孕前体质指数、孕期体重增加与孕期糖脂代谢指标变化关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(10): 1312-1316.
SUN Zhenfeng, XU Yefang, YANG Hui, et al. The relationship between the pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain of pregnant women with gestational diabetes mellitus, and the changes of glucose and lipid metabolism levels of these women during pregnancy [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2019, 27(10):1312-1316.
- [12] 赵君丽. 妊娠期糖尿病孕妇血清 ApoA5 水平与糖脂代谢[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(9): 1221-1224.
ZHAO Junli. The relationship between the serum ApoA5 level and glycolipid metabolism of women with gestational diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2019, 27(9):1221-1224.
- [13] 梁秋萍, 叶燕玲, 肖楚艳. 妊娠期糖尿病孕妇血清维生素 D 水平与糖脂代谢特征、炎症因子分泌的相关性[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(9): 666-669, 673.
LIANG Qiuping, YE Yanling, XIAO Chuyan. Correlation between serum vitamin D level with glycolipid metabolism, inflammatory factors secretion in pregnant women with gestational diabetes mellitus [J]. Journal of Hainan Medical University, 2019, 25(9): 666-669, 673.
- [14] JIA Yulong, SHEN Yi, SHI Xiuying, et al. MTNR1B gene on susceptibility to gestational diabetes mellitus: a two-stage hospital-based study in Southern China[J]. Molecular Genetics and Genomics, 2020, 295(6): 1369-1378.
- [15] 魏文文, 王欣, 谭贵琴, 等. 妊娠期糖尿病易感基因研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2020, 33(3):105-110.
WEI Wenwen, WANG Xin, TAN Guiqin, et al. Research advances on susceptibility genes of gestational diabetes mellitus [J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2020, 33(3):105-110.
- [16] CHEN Meixiang, HUANG Nanqu, LIU Ju, et al. AMPK: A bridge between diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. Behavioural Brain Research, 2021, 400(1): 113043.
- [17] 韩洁. LKB1 抑制脂肪生成和分化的机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
HAN Jie. Mechanism of LKB1 inhibiting adipogenesis and differentiation. [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2016.

- [18] 杨瑞, 李晓雪, 王垣苹, 等. LKB1-AMPK-TORC2 代谢通路干预糖尿病研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(9): 231-234.
YANG Rui, LI Xiaoxue, WANG Yuanping, et al. The research progress of LKB1-AMPK-TORC2 metabolic pathway in intervention of diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2017, 21(9): 231-234.
- [19] 孙嫣, 黄晶晶, 业康, 等. 乌药叶提取物对高脂血症模型大鼠降脂作用以及肝脏 LKB1-AMPK 通路的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 821-825.
SUN Yan, HUANG Jingjing, YE Kang, et al. Effect of linderaggregata extract on lipid-lowering and hepatic LKB1-AMPK pathway in hyperlipidemic rat model [J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2020, 37(7): 821-825.
- [20] MING Yi, YIN Youmin, SUN Zhaoli. Interaction of nuclear receptor subfamily 4 group a member 1(Nr4a1) and liver kinase B1(LKB1) mitigates type 2 diabetes mellitus by activating Monophosphate-Activated protein kinase(AMPK)/sirtuin 1(SIRT1) axis and inhibiting nuclear factor-kappa B(NF- κ B) activation[J]. Medical Science Monitor, 2020, 26(1): e920278.

收稿日期: 2021-09-24

修回日期: 2022-02-28

(上接第54页)

- [4] CHEN Pinfang, CHEN T, FORMAN T E, et al. Generation and characterization of human induced pluripotent stem cells (iPSCs) from three male and three female patients with CDKL5 Deficiency Disorder (CDD) [J]. Stem Cell Research, 2021, 53: 102276.
- [5] FEHR S, WONG K, CHIN R, et al. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder[J]. Neurology, 2016, 87(21): 2206-2213.
- [6] SAMARAS P, SCHMIDT T, FREJNO M, et al. ProteomicsDB: a multi-omics and multi-organism resource for life science research[J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48(D1): D1153-D1163.
- [7] ZHU Yongchuan, XIONG Zhiqi. Molecular and synaptic bases of CDKL5 disorder[J]. Developmental Neurobiology, 2019, 79(1): 8-19.
- [8] OLSON H E, DEMAREST S T, PESTANA-KNIGHT E M, et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: clinical review[J]. Pediatric Neurology, 2019, 97: 18-25.
- [9] TERZIC B, DAVATOLHAGH M F, HO Y, et al. Temporal manipulation of CDKL5 reveals essential postdevelopmental functions and reversible CDKL5 deficiency disorder-related deficits[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2021, 131(20): e143655.
- [10] EYERS P A. A new consensus for evaluating CDKL5/STK9-dependent signalling mechanisms[J]. EMBO Journal, 2018, 37(24): e100848.
- [11] CHRISTIANO A, KATAYAMA S, KAMESHITA I, et al. A novel CDKL5 mutation in a Japanese patient with atypical Rett syndrome [J]. Clin Chim Acta, 2016, 459: 132-136.
- [12] BARBIERO I, VALENTE D, CHANDOLA C, et al. CDKL5 localizes at the centrosome and midbody and is required for faithful cell division[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 6228.
- [13] KADAM S D, SULLIVAN B J, GOYAL A, et al. Rett syndrome and CDKL5 deficiency disorder: from bench to clinic[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(20): 5098.
- [14] JDILA M B, TRIKI C C, GHORBEL R, et al. Unusual double mutation in MECP2 and CDKL5 genes in Rett-like syndrome: Correlation with phenotype and genes expression[J]. Clinica Chimica Acta, 2020, 508: 287-294.
- [15] TRAZZI S, FUCHS C, VIGGIANO R, et al. HDAC4: a key factor underlying brain developmental alterations in CDKL5 disorder[J]. Human Molecular Genetics, 2016, 25(18): 3887-3907.
- [16] BARBIERO I, PERONI D, TRAMARIN M, et al. The neurosteroid pregnenolone reverts microtubule derangement induced by the loss of a functional CDKL5-IQGAP1 complex[J]. Human Molecular Genetics, 2017, 26(18): 3520-3530.
- [17] BARBIERO I, PERONI D, SINISCALCHI P, et al. Pregnenolone and pregnenolone-methyl-ether rescue neuronal defects caused by dysfunctional CLIP170 in a neuronal model of CDKL5 deficiency disorder [J]. Neuropharmacology, 2020, 164: 107897.
- [18] KRISHNARAJ R, HO G, CHRISTODOULOU J R. Rett syndrome database update[J]. Human Mutation, 2017, 38(8): 922-931.
- [19] FAZZARI M, FRASCA A, BIFARI F, et al. Aminoglycoside drugs induce efficient read-through of CDKL5 nonsense mutations, slightly restoring its kinase activity[J]. RNA Biology, 2019, 16(10): 1414-1423.
- [20] KATAYAMA S, SUEYOSHI N, INAZU T, et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5): Possible cellular signalling targets and involvement in CDKL5 deficiency disorder[J]. Neural Plast, 2020, 2020: 6970190.
- [21] DEMAREST S T, OLSON H E, MOSS A, et al. CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development [J]. Epilepsia, 2019, 60(8): 1733-1742.
- [22] MACKAY C, WONG K, DEMAREST S T, et al. Exploring genotype-phenotype relationships in the CDKL5 deficiency disorder using an international dataset[J]. Clinical Genetics, 2021, 99(1): 157-165.
- [23] NAGY E, MAQUAT L E. A rule for termination-codon position within intron-containing genes: when nonsense affects RNA abundance[J]. Trends in Biochemical Sciences, 1998, 23(6): 198-199.

收稿日期: 2021-12-10

修回日期: 2022-02-19