

血清 1-硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱水平检测 对妊娠期糖尿病的诊断价值

樊娜娜¹, 韩清¹, 鲁静¹, 徐文²

(1. 枣庄市妇幼保健院产科, 山东枣庄 277000; 2. 青岛大学附属医院药学部, 青岛 266003)

摘要:目的 探讨血清 1-硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (1-stearoyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine, LPC18:0) 水平检测对妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 的诊断价值。方法 选择 2020 年 5 ~ 12 月在枣庄市妇幼保健院进行产前检查的孕妇 60 例为研究对象, 根据口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 测定结果将妊娠妇女分为 GDM 孕妇 (观察组) 30 例和糖耐量正常孕妇 (对照组) 30 例。利用液相色谱-串联质谱 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 的代谢组学技术检测两组孕妇血清 LPC18:0 表达水平, 分析 GDM 孕妇血清 LPC18:0 水平与临床、糖脂指标的相关性, 利用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 评价血清中 LPC18:0 诊断 GDM 的价值。结果 观察组 LPC 18:0 [100.42 (76.80, 142.08) $\mu\text{g/ml}$]、总胆固醇 (TC) (3.52 \pm 0.51 mmol/L)、空腹血糖 (FPG) (5.31 \pm 2.12 mmol/L)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) (3.81 \pm 0.98 mmol/L)、空腹胰岛素 (FINS) (16.65 \pm 6.78 $\mu\text{IU/ml}$)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) (3.32 \pm 1.08) 和糖化血红蛋白 (HbA1c) (5.61 % \pm 0.31 %) 水平均高于对照组 [30.88 (22.08, 40.60) $\mu\text{g/ml}$, 3.12 \pm 0.68 mmol/L, 5.01 \pm 1.47 mmol/L, 3.42 \pm 0.52 mmol/L, 10.98 \pm 4.89 $\mu\text{IU/ml}$, 2.27 \pm 0.99, 5.01 % \pm 0.50 %], 差异有统计学意义 ($z=-5.28$, $t=2.48$ 2.83, 3.01, 3.43, 4.43, 5.34, 均 $P < 0.05$)。观察组和对照组孕妇三酰甘油 (TG) (2.11 \pm 0.47 mmol/L vs 1.91 \pm 0.82 mmol/L), 高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) (1.98 \pm 0.38 mmol/L vs 2.01 \pm 0.56 mmol/L) 水平比较, 差异均无统计学意义 ($t=0.66$, -0.67 , 均 $P > 0.05$)。GDM 孕妇血清 LPC18:0 水平与孕妇年龄、孕前体重指数, TG, HDL-C, HbA1c 水平无相关性 ($r=-0.14 \sim 0.17$, 均 $P > 0.05$), 与 FPG, TC, LDL-C 水平呈正相关 ($r=0.28$, 0.41, 0.46, 均 $P < 0.05$), 与 FINS, HOMA-IR 呈负相关 ($r=-0.33$, -0.51 , 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 区别诊断 GDM 孕妇及正常孕妇时, 血清 LPC18:0 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.988 (95%CI: 0.964 ~ 1.000), 当最佳临界值 62.25 $\mu\text{g/ml}$ 时, 特异度和灵敏度分别为 95% 和 90%。结论 利用 LC-MS/MS 方法检测 GDM 孕妇血清 LPC18:0 水平较正常孕妇明显升高, 血清 LPC18:0 水平检测对 GDM 有一定的诊断价值。

关键词: 1-硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱; 妊娠期糖尿病; 液相色谱-串联质谱

中图分类号: R714.256; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 06-114-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.021

Diagnostic Value of Serum 1-Stearoyl-sn-Glycero-3-Phosphorylcholine Level in Gestational Diabetes Mellitus

FAN Na-na¹, HAN Qing¹, LU Jing¹, XU Wen²

(1. Department of Obstetrics, Maternal and Child Health Care Hospital of Zaozhuang, Shandong Zaozhuang 277000 China; 2. Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum 1-stearoyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine (LPC18:0) level in gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 60 pregnant women who underwent prenatal examination in Maternal and Child Health Hospital of Zaozhuang from May to December 2020 were selected as the study subjects. According to oral glucose tolerance test (OGTT) measurement results, pregnant women were divided into GDM pregnant women (observation group) 30 cases, normal glucose tolerance pregnant women (control group) 30 cases. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) was used to detect the expression of LPC18:0 in serum of two groups of pregnant women. The correlation between serum LPC18:0 level and clinical and glucolipid indexes in pregnant women with GDM was analyzed, and the diagnostic value of serum LPC18:0 in GDM was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results**

作者简介: 樊娜娜 (1984-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 围产医学与代谢性疾病的研究, E-mail: fannana1984521@163.com。

通讯作者: 韩清 (1979-), 女, 本科, 主管护师, 研究方向: 围产医学及产科护理研究, E-mail: zbd2005@163.com。

LPC18:0[100.42 (76.80, 142.08) μ g/ml], total cholesterol (TC) (3.52 ± 0.51 mmol/L), fasting glucose (FPG) (5.31 ± 2.12 mmol/L), low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C) (3.81 ± 0.98 mmol/L), fasting insulin (FINS) (16.65 ± 6.78 μ IU/ml), the levels of insulin resistance index (HOMA-IR) (3.32 ± 1.08) and HbA1c ($5.61\% \pm 0.31\%$) were higher than those of the control group[30.88 (22.08, 40.60) μ g/ml, 3.12 ± 0.68 mmol/L, 5.01 ± 1.47 mmol/L, 3.42 ± 0.52 mmol/L, 10.98 ± 4.89 μ IU/ml, 2.27 ± 0.99 , $5.01\% \pm 0.50\%$], the differences were statistical significant ($z=-5.28$, $t=2.48$, 2.83 , 3.01 , 3.43 , 4.43 , 5.34 , all $P<0.05$). Comparison of triglyceride (TG) (2.11 ± 0.47 mmol/L vs 1.91 ± 0.82 mmol/L) and high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) (1.98 ± 0.38 mmol/L vs 2.01 ± 0.56 mmol/L) levels between observation group and control group, there differences were no statistically significant($t=0.66$, -0.67 , all $P>0.05$). Spearman correlation analysis showed that there was no correlation between serum LPC18.0 level and pregnant women's age, prepregnancy body mass index, TG, HDL-C and HbA1c ($r=-0.14 \sim 0.17$, all $P>0.05$), and positively correlated with FPG, TC and LDL-C ($r=0.28$, 0.41 , 0.46 , all $P<0.05$), and negatively correlated with FINS and HOMA-IR ($r=-0.33$, -0.51 , all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of serum LPC18.0 in GDM pregnant women was $0.988(95\%CI: 0.964 \sim 1.000)$. When the optimal critical value was 62.25 μ g/ml, the specificity and sensitivity were 95% and 90%, respectively. **Conclusion** The level of serum LPC18:0 in pregnant women with GDM detected by LC-MS/MS was significantly higher than that in normal pregnant women, and the detection of serum LPC18:0 has certain diagnostic value for GDM.

Keywords: 1-stearoyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine; gestational diabetes mellitus; liquid chromatography-tandem mass spectrometry

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指妊娠前糖代谢正常, 妊娠期间发生的不同程度的糖代谢异常^[1], 易发生巨大儿、肩难产、新生儿窒息、子痫前期及母婴将来患 2 型糖尿病机会增加等不良结局^[2]。GDM 发病率根据使用的诊断标准和研究的样本人群不同而有很大差异。目前 GDM 的诊断标准主要是 24 ~ 28 周行 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT), 但由于孕期肠道的敏感度增加, 部分孕妇饮食高糖后会出现呕吐、腹泻等不良反应, 因而 OGTT 不能被广泛接受。如何及时、准确诊断 GDM 并采取有效治疗措施, 从而减少对母婴的危害已成为临床研究重点。目前代谢组学技术在 GDM 代谢产物方面的研究取得一定的成就, 液相色谱-串联质谱 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 是对设定的代谢产物进行定量或半定量测定的代谢组学技术, 通过系统的方法学验证, 结果是准确的。GDM 是一种代谢性疾病, 故有望找到诊断 GDM 的代谢标志物。溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC) 是氧化型低密度脂蛋白的主要成分。有研究发现孕早期血清 1-硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (1-stearoyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine, LPC18:0) 与 GDM 发生有明显相关性^[3], LPC18:0 是较稳定的一种代谢终产物, 可反映人体脂类的最终代谢状态。本研究旨在采用 LC-MS/MS 方法对孕妇血清 LPC18:0 水平进行定量检测, 并探讨其在 GDM 中的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 5 ~ 12 月在枣庄市妇幼保健院进行产前检查的孕妇 60 例为研究对象,

根据 OGTT 测定结果将妊娠妇女分为 GDM 孕妇 (观察组) 30 例, 年龄 21 ~ 35 (25.56 ± 5.20) 岁, 孕周 24 ~ 28 (26.86 ± 2.07) 周, 孕前体重指数 22 ~ 29 (26.86 ± 3.07) kg/m^2 。正常孕妇 (对照组) 30 例, 年龄 20 ~ 34 (27.23 ± 5.48) 岁, 孕周 24 ~ 28 (26.12 ± 2.71) 周, 孕前体重指数 22 ~ 29 (25.76 ± 3.72) kg/m^2 。两组孕妇年龄、孕周及孕前体重指数比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。GDM 诊断标准^[1]: ①空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L; ②服糖后 1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L; ③服糖后 2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L, 符合其中任意一项, 即诊断为 GDM。排除标准: ①并发心、肝、肾及甲状腺等器官病变者; ②糖尿病酮症酸中毒者、风湿免疫性、营养不良等疾病者; ③既往有 GDM、妊娠期高血压疾病孕产史者; ④并发肿瘤者; ⑤孕期服用激素及特殊药物者。本研究经本院医学伦理委员会批准 (审批号: 2020F0051), 所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 糖化血红蛋白 (HbA1c) 检测采用德国西门子 DCAV antage2000 型 HbA1c 分析仪; 空腹血糖 (FPG) 检测采用日立 7600-020 全自动生化分析仪及上海蔚霆生物葡萄糖试剂; 空腹胰岛素 (FINS) 检测采用瑞士罗氏 E601 电化学发光分析仪, 试剂为配套试剂; 根据公式计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), $\text{HOMA-IR} = \text{FBG} (\text{mmol/L}) \times \text{FINS} (\text{mU/L}) / 22.5$ 。血清 LPC18:0 采用美国 AB 公司 Agilent 1290II 高效液相色谱仪, 配备 G7120 高压二元泵, G7167B 自动进样器, G7116B 柱温箱, API4000+ 三重四极杆串联质谱系统, 美国 AB 公司 Analyst 1.6.3 质谱数据处理软件。LPC18:0 试剂

(纯度>99%) (上海蔚霆生物科技有限公司), 甲醇、乙腈和甲酸 (色谱纯, 德国 Merck 公司)。

1.3 方法

1.3.1 常规指标的检测: ①收集孕妇年龄、孕前体重指数、孕周等指标。②采集清晨空腹肘静脉血 5 ml 检测 FPG, HbA1c, 总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、空腹 FINS 等指标, 计算 HOMA-IR 值。③预留空腹外周静脉血 3 ml。

1.3.2 预留血清样本处理: 在 4℃, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液移入离心管, 标记好放入 -80℃ 冰箱中。检测时将样本血清 4℃ 解冻, 取 100 μl 与 300 μl 甲醇混合, 将混合物涡旋振荡 30 s 后, 离心半径为 8 cm, 离心 (4℃, 12 000 r/min) 5 min, 取 5 μl 上清液得到待测样品。

1.3.3 代谢组学技术^[4]: 色谱条件: 色谱柱为 Ultimate AQ-C18 column (3.0 μm, 2.1 mm × 100 mm, 上海月旭科技有限公司); 动相乙腈 (A) - 0.1% 的甲酸溶液 (B) 梯度洗脱程序如下: 0.0 min ~ 0.5 min, 8% A; 0.5 min ~ 1.0 min, 8% → 100% A; 1.0 min ~ 6.0 min, 100% A; 流速为 0.4 ml/min; 柱温: 40℃; 进样量为 5 μl。质谱条件: 采用电喷雾离子源 (electrospray ion source, ESI): 正离子模式, 质谱参数: 碰撞气 6×10^4 Pa, 气帘气 2×10^5 Pa, 雾化气 4.48×10^5 Pa, 辅助气 4.48×10^5 Pa, 喷雾电压 5 500 V, 雾化温度 550℃; 负离子模式, 质谱参

数: 碰撞气 6×10^4 Pa, 气帘气 2×10^5 Pa, 雾化气 4.48×10^5 Pa, 辅助气 4.48×10^5 Pa, 喷雾电压 4 500 V, 雾化温度 550℃。LPC18:0 质谱条件采用电喷雾离子源为正离子模式, 具体 MRM 条件: 去簇电压 60V, 碰撞电压 40V, 母离子 524.7, 子离子 184.2。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件对数据结果进行统计学分析, 正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料用中位数 (四分位间距) [M (P₂₅, P₇₅)] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U*; 连续变量资料之间使用 Spearman 相关法分析相关性, 绘制 ROC 曲线计算 AUC, 用以评估特征代谢物的诊断价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LC-MS/MS 方法典型色谱图 见图 1。取 5 μl 待测样品, 按“1.3.2”项步骤处理, 按“1.3.3”项条件下进样分析, 待测样品中待测分析物出峰时间一致, 无杂质干扰峰, 峰行良好, 该方法专属性良好。LPC18:0 在 5 ~ 500 μg/ml 范围内线性关系良好 ($r=0.9991$)。实验重复性的 RSD 7%, 符合生物样本分析要求 (小于 15%)。

2.2 两组孕妇实验室指标比较 见表 1。观察组血清 LPC 18:0 TC, FPG, LDL-C, HbA1c, FINS 及 HOMA-IR 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 (均 P < 0.05)。观察组和对照组的 TG, HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 (均 P > 0.05)。

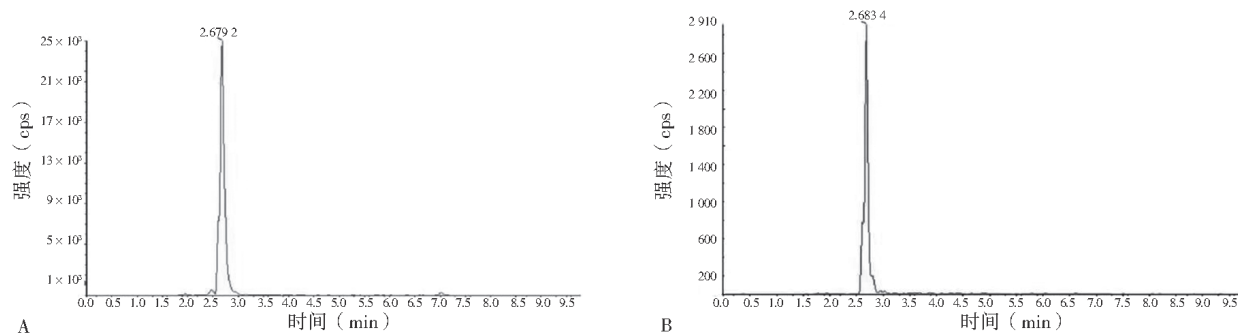


图1 LPC 18:0 观察组 (A) 与对照组 (B) 典型色谱图

表1 两组孕妇实验室指标比较 [M (P₂₅, P₇₅), $\bar{x} \pm s$]

项 目	观察组 (n=30)	对照组 (n=30)	<i>z</i> 或 <i>t</i>	<i>P</i>
LPC18:0 (μg/ml)	100.42 (76.80, 142.08)	30.88 (22.08, 40.60)	-5.28	< 0.01
FPG (mmol/L)	5.31 ± 2.12	5.01 ± 1.47	2.83	0.021
HbA1c (%)	5.61 ± 0.31	5.01 ± 0.50	5.34	< 0.01
TC (mmol/L)	3.52 ± 0.51	3.12 ± 0.68	2.48	0.034
TG (mmol/L)	2.11 ± 0.47	1.91 ± 0.82	0.66	0.474
LDL-C (mmol/L)	3.81 ± 0.98	3.42 ± 0.52	3.01	0.033
HDL-C (mmol/L)	1.98 ± 0.38	2.01 ± 0.56	-0.67	0.510
FINS (μIU/ml)	16.65 ± 6.78	10.98 ± 4.89	3.43	< 0.01
HOMA-IR	3.32 ± 1.08	2.27 ± 0.99	4.43	< 0.01

2.3 Spearman 相关性分析 GDM 孕妇血清 LPC18:0 水平与孕妇年龄、孕前体重指数、TG, HDL-C, HbA1c 水平无相关性($r=0.08, -0.14, 0.16, -0.09, 0.17$, 均 $P > 0.05$), 与 FPG, TC, LDL-C 水平呈正相关($r=0.28, 0.41, 0.46$, 均 $P < 0.05$), 与 FINS, HOMA-IR 水平呈负相关($r=-0.33, -0.51$, 均 $P < 0.05$)。

2.4 血清 LPC18:0 水平检测对 GDM 的诊断价值 区别诊断 GDM 孕妇及正常孕妇时, 血清 LPC18:0 AUC 为 0.988(95%CI=0.964 ~ 1.000), 当最佳临界值取 62.25 $\mu\text{g/ml}$ 时, 特异度和灵敏度分别为 95% 和 90%。

3 讨论

妊娠糖尿病(GDM)具体发病机制仍不清, 目前认为怀孕后胰岛素抵抗加重而出现糖耐量异常, GDM 孕妇胰岛素抵抗会更严重^[5], 糖脂指标也发生改变。有研究^[6]利用代谢组学技术, 发现 GDM 患者在不同妊娠阶段中的血清代谢物谱存在一定的差异, 且代谢差异主要表现在磷脂代谢途径上, 这些差异性代谢物可能是鉴别 GDM 在不同妊娠阶段的潜在标志物。代谢组学研究有望找到与 GDM 有关的代谢标志物, 及时进行诊断, 以改善妊娠结局。

妊娠后体内的代谢物质会发生改变以适应胎儿生长发育的需要, 在糖代谢方面, 表现出胰岛素的敏感度降低而出现血糖升高; 在脂质代谢方面, 表现为 LDL-C 的升高, 而磷脂酰胆碱(LPC)是氧化修饰的低密度脂蛋白的主要成分, 故孕期也出现升高。而 LPC 代谢的酶级联反应非常复杂, LPC 稳态的紊乱导致了代谢紊乱^[7]。GDM 孕妇体内胰岛素/胰高血糖素比值降低, 促进脂肪分解加速, 体内的 LDL-C 及 LPC 水平更高, 脂肪酸氧化增强, TC 合成也增多, 从而表现出脂质代谢紊乱。研究发现在诊断 GDM 前至少 10 周, 脂质和 TG 代谢都已经发生了变化^[8]。本研究发现 GDM 孕妇体内的血清 LPC18:0, TC 和 LDL-C 水平明显高于正常孕妇, 说明 GDM 孕妇体内脂质代谢更为紊乱, 这与之前的研究一致。GDM 孕妇血清 LPC18:0 水平与 FPG, TC, LDL-C 有一定的相关性, 血清 LPC18:0 水平有可能反映出 GDM 孕妇的糖脂代谢状态。本研究中血清 LPC18:0 诊断 GDM 的 AUC 为 0.988, 具有较高的诊断效能, 液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)检测方法准确, LPC18:0 性质稳定, 孕妇容易接受, 故有可能应用于临床来诊断 GDM。

在糖尿病中, LPC 可诱导胰岛素抵抗, 另一方面, 它又可以降低血糖^[9]。YEA 等^[10]利用色谱质谱联合的研究方法发现 LPC 可调节葡萄糖水平, 另有研究发现^[11]LPC 改善了 1 型糖尿病和 2 型糖尿

病小鼠的血糖水平, 这种作用可能为研究葡萄糖稳态提供一个新的视角。LPC 降糖作用可能因为在孕期合成的类异戊二烯衍生物刺激胰高血糖素样肽释放, 胰高血糖素样肽可增强葡萄糖诱导的胰岛素分泌, 从而降低血糖^[12]。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 在肝细胞内的激活可产生 1-棕榈酰溶血磷脂酰胆碱, 1-棕榈酰溶血磷脂酰胆碱具有恢复脂肪细胞诱导的胰岛素抵抗中葡萄糖摄取能力^[13]。WANG 等^[14]研究发现 LPC18:0 与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 结合具有部分激动活性, PPAR γ 属于核受体超家族, 是治疗 2 型糖尿病有效药物的主要靶点。另有研究发现 2 型糖尿病患者中 LPC18:0 与 HOMA-IR 呈负相关^[15], 表明特定脂质的改变可能在胰岛素抵抗的发展中发挥重要作用, 并可为评估疾病风险和监测疾病发展提供依据。本研究发现 LPC18:0 与 FINS, HOMA-IR 有一定的负相关性, 增高 LPC18:0 浓度可能会降低胰岛素抵抗, 从而改善 GDM 患者临床症状, 降低不良妊娠结局, 这可能为 GDM 治疗提供新思路, 但考虑目前相关研究较少, LPC 降血糖的通路和机制仍有待进一步研究和证实。

目前, 代谢组学应用于 GDM 的研究还不够深入和全面, 本研究验证出 LPC18:0 在 GDM 孕妇及正常孕妇中的差异, 对 GDM 有较高诊断价值, 在孕期的 GDM 患者治疗中应注意调节脂类代谢, 进一步了解代谢通路, 为 GDM 的治疗提供了一些新的思路。

参考文献:

- [1] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 64-66.
XIE Xing, GOU Wenli. Obstetrics and Gynecology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 64-66.
- [2] 张小平, 余海珍, 赵家宁, 等. 孕妇妊娠中期糖脂代谢紊乱对不良妊娠结局的影响[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 35-38.
ZHANG Xiaoping, YU Haizhen, ZHAO Jianing, et al. Impaction of glucose and lipids metabolic abnormalities of pregnant women in second trimester for adverse pregnancy outcomes[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine. 2015, 30(6): 35-38.
- [3] LIU Jinnan, LI Jing, LI Sainan, et al. Circulating Lysophosphatidylcholines in early pregnancy and risk of gestational diabetes in Chinese women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(4): dgaa058.
- [4] 樊娜, 詹瑛, 徐文, 等. 子痫前期患者血清代谢物水平及其与疾病严重程度的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 568-573.
FAN Nana, ZHAN Ying, XU Wen. et. al. Study on serum metabolite level and its correlation with disease

- severity in patients with preeclampsia [J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2021,42(5):568-573.
- [5] 任丽芬, 张志平, 徐蓓, 等. 孕妇葡萄糖耐量和血清胰岛素及 C-肽释放水平检测对妊娠糖尿病的诊断研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(6):167-170.
- REN Lifan, ZHANG Zhiping, XU Bei, et al. Study on diagnosis of gestational diabetes mellitus by detection of glucose tolerance, serum insulin and C-peptide release levels in pregnant women [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(6):167-170.
- [6] 吴小绸, 吴克亮, 孙晓峰, 等. 在不同妊娠阶段妊娠期糖尿病孕妇的血清代谢组学的分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(22):2823-2826.
- WU Xiaochou, WU Kelian, SUN Xiaofeng, et al. Serum metabolomics analysis of pregnant women with gestational diabetes mellitus in different gestational stages [J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 35(22): 2823-2826.
- [7] LAW S H, CHAN M L, MARATHE G K, et al. An updated review of Lysophosphatidylcholine metabolism in human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1149.
- [8] FURSE S, WHITE S L, MEEK C L, et al. Altered triglyceride and phospholipid metabolism predates the diagnosis of gestational diabetes in obese pregnancy [J]. *Mol Omics*. 2019, 15(6):420-430.
- [9] LIU Panpan, ZHU Wu, CHEN Chao, et al. The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases [J]. *Life Sci*, 2020, 247: 117443.
- [10] YEA K, KIM J, YOON J H, et al. Lysophosphatidylcholine activates adipocyte glucose uptake and lowers blood glucose levels in murine models of diabetes [J]. *J Biol Chem*. 2009, 284(49): 33833-40.
- [11] DRZAZGA A, OKULUS M, RYCHLICKA M, et al. Lysophosphatidylcholine containing anisic acid is able to stimulate insulin secretion targeting g protein coupled receptors[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4):1173.
- [12] DRZAZGA A, KAMIŃSKA D, GLISZCZYŃSKA A, et al. Isoprenoid derivatives of Lysophosphatidylcholines enhance insulin and GLP-1 secretion through lipid-binding GPCRs[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5748.
- [13] TAKAHASHI H, GOTO T, YAMAZAKI Y, et al. Metabolomics reveal 1-palmitoyl Lysophosphatidylcholine production by peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(2):254-265.
- [14] WANG Jiayue, WANG Bohong, ZHANG Yan. Agonism activities of Lysophosphatidylcholines (LPC) ligands binding to peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2020, 38(2):398-409.
- [15] ZHONG Huanzi, FANG Chao, FAN Yanqun, et al. Lipidomic profiling reveals distinct differences in plasma lipid composition in healthy, prediabetic, and type 2 diabetic individuals[J]. *Gigascience*, 2017, 6(7):1-12.

收稿日期: 2022-02-15

修回日期: 2022-07-17

(上接第103页)

- [10] 杨阳, 李校天, 张九娜, 等. 血管内皮生长因子 C 和皮层肌动蛋白在食管鳞癌细胞中的表达及其临床意义 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(5):501-505.
- YANG Yang, LI Xiaotian, ZHANG Jiuna, et al. Expressions of vascular endothelial growth factor C and cortactin in esophageal squamous cell carcinoma and their clinical significance [J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2019, 32(5): 501-505.
- [11] BANDELA M, LETSIU E, NATARAJAN V, et al. Cortactin modulates lung endothelial apoptosis induced by cigarette smoke[J]. *Cells (Basel, Switzerland)*, 2021, 10(11): 2869.
- [12] LI Yajun, FU Yongming, HU Xingwang, et al. The HBx-CTTN interaction promotes cell proliferation and migration of hepatocellular carcinoma via CREB1[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(6): 405.
- [13] QI Tingyue, CAO Haiyan, SUN Hongguang, et al. PiR-19166 inhibits migration and metastasis through CTTN/MMPs pathway in prostate carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(18): 18209-18220.
- [14] ZHAO Yin, LEI Yuan, HE Shiwei, et al. Hypermethylation of UCHL1 promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by suppressing degradation of cortactin (CTTN)[J]. *Cells (Basel, Switzerland)*, 2020, 9(3): 559.
- [15] 张九娜, 翟山, 李校天. 皮层肌动蛋白可通过 PI3K-AKT 通路调控食管鳞癌细胞的增殖和凋亡 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(6): 421-426.
- ZHANG Jiuna, ZHAI Shan, LI Xiaotian. Cortactin could regulate proliferation and apoptosis of esophageal squamous carcinoma cells through PI3K-AKT pathway [J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2020, 47(6):421-426.
- [16] YOSHIDA K, YOKOI A, YAMAMOTO Y, et al. ChrXq27.3 MiRNA cluster functions in cancer development[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021, 40(1): 112.
- [17] MOU Liping, WANG Lili, ZHANG Shaoming, et al. Long noncoding RNA LINC01410 suppresses tumorigenesis and enhances radiosensitivity in neuroblastoma cells through regulating miR-545-3p/HK2 axis[J]. *Onco Targets and Therapy*, 2021, 14: 3225-3238.
- [18] 闫晓芳, 谢虹, 汤华. miR-3685 通过靶向 CTTN 抑制宫颈癌细胞的迁移、侵袭及生长 [J]. *天津医科大学学报*, 2020, 26(1):8-12.
- YAN Xiaofang, XIE Hong, TANG Hua. MiR-3685 inhibits migration, invasion and growth of cervical cancer cells by targeting CTTN [J]. *Journal of Tianjin Medical University*, 2020, 26(1):8-12.

收稿日期: 2022-05-03

修回日期: 2022-05-26