

# 高龄妊娠期糖尿病患者血清 miR-351, FGF19 和 LP-PLA2 表达水平及其与产后糖代谢异常的相关性研究

张东方, 王 茜, 李 娟, 庄敏敏

(唐山市妇幼保健院产科, 河北唐山 063000)

**摘要:** **目的** 探讨高龄妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 患者微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -351, 纤维细胞生长因子 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19), 脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, LP-PLA2) 表达及与产后糖代谢异常的相关性。**方法** 选取 2019 年 1 月~2022 年 1 月唐山市妇幼保健院高龄 GDM 患者 86 例为观察组, 同期选取产检的正常高龄孕妇 52 例为对照组。比较两组血清 miR-351, FGF19 和 LP-PLA2 表达, 分析高龄 GDM 患者 miR-351, FGF19 和 LP-PLA2 与产后糖脂代谢指标相关性, Logistic 回归分析高龄 GDM 患者产后糖代谢异常影响因素, 受试者工作特征 (ROC) 分析 miR-351, FGF19 和 LP-PLA2 对产后糖代谢异常预测价值。**结果** 观察组血清空腹血糖 (FPG) ( $5.93 \pm 0.61$  mmol/L), 空腹胰岛素 (FINS) ( $15.82 \pm 4.19$  mU/L), 胰岛素抵抗指数 (MOHA-IR) ( $4.31 \pm 0.64$ ), 三酰甘油 (TG) ( $1.46 \pm 0.28$  mmol/L), 低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) ( $2.93 \pm 0.66$  mmol/L), miR-351 ( $6.42 \pm 1.76$ ), LP-PLA2 活性 ( $33.09 \pm 6.51$  nmol/min·ml) 高于对照组 ( $4.48 \pm 0.76$  mmol/L,  $11.65 \pm 3.90$  mU/L,  $2.45 \pm 0.57$ ,  $1.32 \pm 0.24$  mmol/L,  $2.58 \pm 0.59$  mmol/L,  $3.79 \pm 1.14$ ,  $24.52 \pm 5.83$  nmol/min·ml), 而 FGF19 ( $91.18 \pm 8.64$  ng/L) 水平低于对照组 ( $122.63 \pm 10.29$  ng/L), 差异均有统计学意义 ( $t=2.999 \sim 17.226$ , 均  $P < 0.05$ ); 高龄 GDM 患者血清 miR-351 水平、LP-PLA2 活性与空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index, HOMA-IR)、三酰甘油 (triglyceride, TG) 和低密度脂蛋白-胆固醇 (low density lipoprotein, LDL-C) 呈正相关 ( $r=0.408 \sim 0.584$ , 均  $P < 0.05$ ), 血清 FGF19 水平与 FPG, FINS 和 HOMA-IR 呈负相关 ( $r=-0.614 \sim -0.386$ , 均  $P < 0.05$ ); 高龄 GDM 患者 miR-351 与 FGF19 呈负相关 ( $r=-0.531$ ,  $P < 0.001$ ), 与 LP-PLA2 呈正相关 ( $r=0.549$ ,  $P < 0.001$ ), FGF19 与 LP-PLA2 呈负相关 ( $r=-0.614$ ,  $P < 0.001$ )。Logistic 回归模型分析显示, miR-351, LP-PLA2 活性升高及 FGF19 降低均为高龄 GDM 患者产后糖代谢异常独立危险因素 ( $P < 0.05$ ); ROC 曲线显示, miR-351, LP-PLA2 和 FGF19 对 GDM 患者产后糖代谢异常均有一定预测价值, 且联合预测的 AUC 达 0.854, 对应的敏感度和特异度分别为 90.16% 和 68.35%。**结论** 血清 miR-351, FGF19 和 LP-PLA2 参与 GDM 发生发展, 可对患者体内糖脂代谢产生影响, 且可有效预测产后糖代谢异常发生风险, 为临床干预提供依据。

**关键词:** 高龄孕妇; 妊娠期糖尿病; 微小核糖核酸-351; 纤维细胞生长因子 19; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

**中图分类号:** R714.256; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 01-066-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.013

## Serum miR-351, FGF19 and LP-PLA2 Expression Levels in Elderly Patients with Gestational Diabetes Mellitus and Their Correlation with Abnormal Postpartum Glucose Metabolism

ZHANG Dong-fang, WANG Qian, LI Juan, ZHUANG Min-min

(Department of Obstetrics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the microRNA (miR) -351, fibroblast growth factor 19 (FGF19) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) in elderly patients with gestational diabetes mellitus (GDM) expression and its correlation with abnormal postpartum glucose metabolism. **Methods** From January 2019 to January 2022, 86 elderly patients with GDM in Tangshan Maternal and Child Health Hospital were selected as the observation group, and 52 normal elderly pregnant women who underwent obstetric examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The clinical characteristics and serum miR-351, FGF19 and LP-PLA2 expressions were compared between the two groups. The correlation between miR-351, FGF19, LP-PLA2 and postpartum glucose and lipid metabolism indexes in elderly GDM patients was analyzed. Logistic regression was used to analyze postpartum glucose metabolism abnormalities in elderly GDM patients.

**基金项目:** 河北省医学科学研究课题计划项目 (20221770)。

**作者简介:** 张东方 (1975-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 妊娠期糖尿病, E-mail: dongdang7506@sina.com。

Influencing factors, receiver operating characteristic (ROC) analysis of the predictive value of miR-351, FGF19 and LP-PLA2 for abnormal postpartum glucose metabolism. **Results** Fasting plasma glucose (FPG) of observation group ( $5.93 \pm 0.61$  mmol/L vs  $4.48 \pm 0.76$  mmol/L), fasting insulin (FINS) ( $15.8 \pm 4.19$  mU/L vs  $11.65 \pm 3.90$  mU/L), insulin resistance index (HOMA-IR) ( $4.31 \pm 0.64$  vs  $2.45 \pm 0.57$ ), triglyceride (TG) ( $1.46 \pm 0.28$  mmol/L vs  $1.32 \pm 0.24$  mmol/L), low density lipoprotein-C (LDL-C) ( $2.93 \pm 0.66$  mmol/L vs  $2.58 \pm 0.59$  mmol/L), serum miR-351 ( $6.42 \pm 1.76$  vs  $3.79 \pm 1.14$ ), LP-PLA2 activity ( $33.09 \pm 6.51$  nmol/min · ml vs  $24.52 \pm 5.83$  nmol/min · ml) was higher than the control group, FGF19 level ( $91.18 \pm 8.64$  ng/L vs  $122.63 \pm 10.29$  ng/L) level was lower than the control group, the differences were statistically significant ( $t=2.999\sim 17.226$ , all  $P < 0.05$ ). Serum miR-351 level and LP-PLA2 activity in elderly patients with GDM were positively correlated with FPG, FINS, HOMA-IR, TG and LDL-C ( $r=0.408 \sim 0.584$ , all  $P < 0.05$ ). Serum FGF19 level was negatively correlated with FPG, FINS, HOMA-IR ( $r=-0.614\sim -0.386$ , all  $P < 0.05$ ), miR-351 was negatively correlated with FGF19 in elderly GDM patients ( $r=-0.531$ ,  $P < 0.001$ ). It was positively correlated with LP-PLA2 ( $r=0.549$ ,  $P < 0.001$ ), and FGF19 was negatively correlated with LP-PLA2 ( $r=-0.614$ ,  $P < 0.001$ ). Logistic regression model analysis showed that HOMA-IR, miR-351 and LP-PLA2 activity and decreased FGF19 were independent risk factors for postpartum abnormal glucose metabolism in elderly GDM patients ( $P < 0.05$ ). Value and the AUC of the joint prediction was 0.854, the corresponding sensitivity and the specificity was 90.16% and 68.35%, respectively. **Conclusion** Serum miR-351, FGF19 and LP-PLA2 are involved in the occurrence and development of GDM, which can affect the glucose and lipid metabolism in patients, and can effectively predict the risk of abnormal postpartum glucose metabolism, providing a basis for clinical intervention.

**Keywords:** advanced maternal; gestational diabetes mellitus; microRNA-351; fibroblast growth factor 19; lipoprotein-associated phospholipase A2

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期常见并发症, 高龄是其独立危险因素<sup>[1]</sup>。GDM 可引发多种不良妊娠结局, 威胁母胎安全, 同时, 会增加远期 2 型糖尿病和心血管疾病发生风险<sup>[2]</sup>。研究报道, GDM 患者中, 约 26% 产后 6 ~ 12 周可发生糖代谢异常<sup>[3]</sup>。因此, 研究 GDM 患者产后糖代谢异常危险因素, 及早干预, 对患者预后改善尤为重要。纤维细胞生长因子 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19) 是代谢调节因子, 具有改善血糖、降低体质量等作用, 被认为是改善胰岛素敏感度及糖耐量的新型脂肪因子; 脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, LP-PLA2) 是新型炎症标志物, 可诱导炎症发生、内皮功能障碍及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 且被认为是脂肪组织炎症标志物, 二者均可能参与 GDM 发生、发展过程<sup>[4-5]</sup>。微小核糖核酸 (miRNA) 是一种非编码单链 RNA, 可通过调控细胞增殖、分化、糖脂代谢等过程参与 GDM 发病机制, 研究表明, GDM 病理生理过程中, 多种 miRNA 异常表达<sup>[6]</sup>。其中, miR-351 是目前学者关注焦点, 研究发现, GDM 患者 miR-351 高表达<sup>[7]</sup>。但截止目前, 关于 miR-351, FGF19 和 LP-PLA2 与 GDM 患者产后糖代谢异常的相关性, 尚未见相关报道。基于此, 本研究尝试探讨 GDM 患者 miR-351, FGF19 和 LP-PLA2 表达及与产后糖代谢异常的相关性, 旨在为临床防治提供科学依据。报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月 ~ 2022 年 1 月唐山市妇幼保健院高龄 GDM 患者 86 例为观察组, 年龄  $39.91 \pm 4.38$  岁, 孕前体质量指数  $< 23 \text{ kg/m}^2$  34 例,  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  52 例, 孕周  $25.69 \pm 1.43$  周, 纳入标准均符合《妊娠并发糖尿病诊治指南 (2014)》<sup>[8]</sup> 中 GDM 诊断标准; 无其他妊娠并发症; 知情同意。同期选取产检的正常高龄孕妇 52 例为对照组, 年龄  $39.50 \pm 3.94$  岁, 孕前体质量指数  $< 23 \text{ kg/m}^2$  25 例,  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  27 例, 孕周  $25.77 \pm 1.51$  周, 纳入标准: 产检结果正常, 受试者签署知情同意书。排除标准: ①妊娠前存在糖尿病; ②并发免疫系统疾病、感染性疾病、内分泌疾病、精神疾病、血液系统疾病; ③多胎妊娠。两组年龄、孕前体质量指数、孕周比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经唐山市妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 ADVIA 1650 全自动生化分析仪 (西门子); 上海泽叶生物科技有限公司化学发光试剂盒; 深圳子科生物科技有限公司 TRIzol 试剂; 上海康朗生物科技有限公司荧光定量 PCR 试剂盒; 美国 Chemicon 公司酶联免疫试剂盒; 美国 Cayman 公司 Lp-PLA2 活性测定试剂盒。

## 1.3 检测方法

1.3.1 标本采集: 两组孕妇于入组 24 h 内空腹采集肘静脉血 3 ml, 离心 (时间 15 min, 半径 8 cm, 转速 3 500 r/min), 取血清。

1.3.2 miR-351, FGF19 和 LP-PLA2 检测: 采用 TRIzol 法提取总 RNA, 逆转录为 cDNA, 进行聚合酶链反应扩增, U6 作为内参基因, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$

法计算 miR-351 相对表达量, U6 引物: 上游 F: 5'-GCTTCGCGCAGCACATATACTAAAT-3', 下游 R: 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'; miR-351 引物: 上游 F: 5'-ACACTCCAGCTGGGTCCCTG A GGAGCCCTTGG-3, 下游 R: 5'-CTCAACTGGTG TCGTGGAGTCGGAATTCAGTTGAGTCAGGC TC-3'。采用酶联免疫吸附法检测 FGF19, 美国 Chemicon 公司试剂盒; 采用酶水解底物显色法检测 Lp-PLA2 活性, 美国 Cayman 公司试剂盒, 具体操作严格按照试剂说明书进行。

1.3.3 空腹血糖 (FPG)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 检测: FPG, TG, TC, HDL-C, LDL-C 采用 ADVIA 1650 全自动生化分析仪 (西门子) 检测; 空腹胰岛素 (FINS) 采用化学发光微粒子酶免疫分析法测定; 胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = FINS  $\times$  FPG/22.5。

1.3.4 糖代谢异常标准: 所有观察组孕妇随访至产后 3 个月, 诊断糖代谢异常标准<sup>[9]</sup>: 糖耐量减退:

表 1 两组实验室检测指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	观察组 (n=86)	对照组 (n=52)	t	P
FPG (mmol/L)	5.93 $\pm$ 0.61	4.48 $\pm$ 0.76	12.316	< 0.001
FINS (mU/L)	15.82 $\pm$ 4.19	11.65 $\pm$ 3.90	5.813	< 0.001
HOMA-IR	4.31 $\pm$ 0.64	2.45 $\pm$ 0.57	17.226	< 0.001
TG (mmol/L)	1.46 $\pm$ 0.28	1.32 $\pm$ 0.24	2.999	0.003
TC (mmol/L)	4.81 $\pm$ 0.83	4.55 $\pm$ 0.81	1.799	0.074
LDL-C (mmol/L)	2.93 $\pm$ 0.66	2.58 $\pm$ 0.59	3.139	0.002
HDL-C (mmol/L)	1.62 $\pm$ 0.51	1.73 $\pm$ 0.54	1.201	0.232
miR-351	6.42 $\pm$ 1.76	3.79 $\pm$ 1.14	9.617	< 0.001
FGF19 (ng/L)	91.18 $\pm$ 8.64	122.63 $\pm$ 10.29	19.265	< 0.001
LP-PLA2 活性 (nmol/min $\cdot$ ml)	33.09 $\pm$ 6.51	24.52 $\pm$ 5.83	7.789	< 0.001

2.2 高龄 GDM 患者 miR-351, FGF19, LP-PLA2 与糖脂代谢指标相关性 见表 2。高龄 GDM 患者血清 miR-351 水平、LP-PLA2 活性与 FPG, FINS, HOMA-IR, TG 和 LDL-C 呈正相关, 血清 FGF19 水平与 FPG, FINS, HOMA-IR 呈负相关, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 2 高龄 GDM 患者 miR-351, FGF19, LP-PLA2 与糖脂代谢指标相关性

项目	miR-351		FGF19		LP-PLA2	
	r	P	r	P	r	P
FPG	0.412	< 0.001	-0.386	< 0.001	0.408	< 0.001
FINS	0.497	< 0.001	-0.509	< 0.001	0.482	< 0.001
HOMA-IR	0.584	< 0.001	-0.614	< 0.001	0.576	< 0.001
TG	0.514	< 0.001	-0.391	< 0.001	0.509	< 0.001
LDL-C	0.526	< 0.001	-0.428	< 0.001	0.548	< 0.001

2.3 高龄 GDM 患者 miR-351, FGF19 和 LP-PLA2

FPG < 6.1 mmol/L, 2h 血糖 7.8 ~ 11.1 mmol/L; 空腹血糖受损: FPG  $\geq$  6.1 mmol/L, 但在 7.0 mmol/L 以下; 糖尿病: FPG  $\geq$  7.0 mmol/L 或 2h 血糖  $\geq$  11.1 mmol/L。

1.4 统计学分析 采用统计学软件 SPSS22.0 处理数据, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述,  $t$  检验; 计数资料用  $n$  (%) 表示,  $\chi^2$  检验; 影响因素采用 Logistic 回归分析; 采用 Pearson 分析相关性; 预测价值采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线, 获取 AUC, 置信区间、敏感度、特异度, 联合预测实施 Logistic 二元回归拟合, 返回预测概率 logit ( $p$ ), 将其作为独立检验变量。均采用双侧检验,  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 两组实验室检测指标比较 见表 1。两组 TC, HDL-C 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。观察组 FPG, FINS, HOMA-IR, TG, LDL-C 及血清 miR-351, LP-PLA2 活性高于对照组, 血清 FGF19 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表达相关性 高龄 GDM 患者 miR-351 与 FGF19 呈负相关 ( $r = -0.531$ ,  $P < 0.001$ ), 与 LP-PLA2 呈正相关 ( $r = 0.549$ ,  $P < 0.001$ ), FGF19 与 LP-PLA2 呈负相关 ( $r = -0.614$ ,  $P < 0.001$ )。

2.4 高龄 GDM 患者产后糖代谢异常单因素分析 见表 3。86 例高龄 GDM 患者, 产后 3 个月存在糖代谢异常 25 例, 糖代谢异常率 29.07% (25/86)。糖代谢异常患者 HOMA-IR, miR-351 水平和 LP-PLA2 活性高于对照组, FGF19 水平低于对照组, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

2.5 高龄 GDM 患者产后糖代谢异常多因素 Logistic 回归分析 见表 4。以产后糖代谢异常发生情况为因变量 (赋值: 糖代谢正常 = 0, 糖代谢异常 = 1), 以 HOMA-IR, miR-351, FGF19 和 LP-PLA2 活性为自变量 (赋值: 实际值), 应用 Logistic 回归模型分析, 结果显示, HOMA-IR, miR-351,

LP-PLA2 活性升高及 FGF19 降低均为高龄 GDM 患者产后糖代谢异常独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。

表 3 高龄 GDM 患者产后糖代谢异常单因素分析

类别	糖代谢异常 ( $n=25$ )	糖代谢正常 ( $n=61$ )	$\chi^2$	$P$
年龄	41.08 ± 4.59	39.43 ± 4.17	1.618	0.109
孕前 BMI ( $\text{kg/m}^2$ )				
< 23	7 (28.00)	27 (44.26)	1.962	0.161
≥ 23	18 (72.00)	34 (55.74)		
孕周 (周)	25.81 ± 1.38	25.64 ± 1.55	0.476	0.635
收缩压 (mmHg)	131.52 ± 15.19	127.45 ± 13.84	1.204	0.232
舒张压 (mmHg)	83.57 ± 9.26	81.48 ± 8.07	1.044	0.299
FPG (mmol/L)	6.05 ± 0.65	5.88 ± 0.57	1.205	0.232
FINS (mU/L)	16.57 ± 4.63	15.51 ± 4.21	1.030	0.306
HOMA-IR	4.65 ± 0.63	4.17 ± 0.51	3.695	< 0.001
TG (mmol/L)	1.50 ± 0.34	1.44 ± 0.31	0.792	0.430
TC (mmol/L)	4.96 ± 0.86	4.75 ± 0.77	1.110	0.270
LDL-C (mmol/L)	3.05 ± 0.89	2.88 ± 0.82	0.852	0.397
HDL-C (mmol/L)	1.67 ± 0.53	1.60 ± 0.48	0.596	0.553
miR-351	7.51 ± 1.75	5.97 ± 1.58	3.978	< 0.001
FGF19 (ng/L)	84.26 ± 9.53	94.01 ± 11.26	3.804	< 0.001
LP-PLA2 活性 ( $\text{nmol/min} \cdot \text{ml}$ )	36.95 ± 7.08	31.51 ± 6.27	3.518	< 0.001

表 4 高龄 GDM 患者产后糖代谢异常多因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95%CI
HOMA-IR	1.578	0.485	10.587	< 0.001	4.845	3.084 ~ 7.613
miR-351	1.595	0.529	9.089	< 0.001	4.928	2.976 ~ 8.159
FGF19	-0.823	0.347	5.622	0.003	0.439	0.247 ~ 0.781
LP-PLA2 活性	1.651	0.507	10.606	< 0.001	5.213	3.415 ~ 7.958

2.6 miR-351 和 FGF19, LP-PLA2 对产后糖代谢异常预测价值 见图 1, 表 5。以产后糖代谢异常患者 miR-351, FGF19, LP-PLA2 为阳性样本, 以产后糖代谢正常患者 miR-351, FGF19, LP-PLA2 为阴性样本, 绘制各指标预测产后糖代谢异常的 ROC 曲线, 结果显示, miR-351, FGF19 和 LP-PLA2 预测 AUC 分别为 0.744, 0.711 和 0.759; 应用 SPSS 软件的联合应用 ROC 理论模式, 构建各指标联合预测的 ROC 模型, 结果显示, 联合诊断 AUC 最大, 为 0.854。

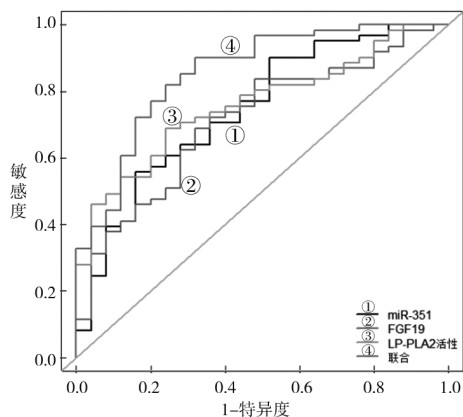


图 1 miR-351, FGF19, LP-PLA2 预测产后糖代谢异常的 ROC 曲线

### 3 讨论

现阶段, GDM 发病机制研究已取得较大进展, IR 所致糖脂代谢异常是其重要病理机制<sup>[10]</sup>。另研究发现, 部分 GDM 患者产后会发生糖代谢异常, 若未及时控制, 可逐步引起脏器损害<sup>[11]</sup>。因此, 寻找 GDM 产后糖代谢异常的预测标志物具有重要临床意义。

miRNA 是单链小分子非编码 RNA, 在表观遗传学水平发挥调控作用, 调控 60% 以上蛋白编码基因, 且几乎与所有细胞进程有关, 如细胞周期、增殖与分化、凋亡等<sup>[12]</sup>。近年来, 越来越多研究发现, miRNA 在 GDM 发病过程中扮演重要角色<sup>[13-14]</sup>。miR-351 是多功能 miRNA, 研究表明, 其在 3T3-L1 前脂肪细胞、神经干细胞 (neural stem cells, NSC) 增殖、分化、凋亡等调节中起到重要作用<sup>[15]</sup>。本研究显示, 高龄 GDM 患者血清 miR-351 水平高于健康体检者, 且与 FPG, FINS, HOMA-IR, TG 和 LDL-C 呈正相关, 提示 miR-351 可能参与对 GDM 患者糖代谢过程的调控, 与熊雯等<sup>[16]</sup>研究一致。随着对胰岛素信号通路的深入研究发现, 炎症反应在孕妇生理性 IR 发展到 GDM 的过程中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。脂肪细胞以多种方式分泌脂肪因



子(内分泌、旁分泌、自分泌等),其增殖、分泌异常是IR,炎症、代谢综合征、肥胖等发生发展的重要病理生理基础,尤其与糖尿病密切相关<sup>[18]</sup>。3T3-L1前脂肪细胞具有单一分化潜能,张星星等<sup>[19]</sup>研究显示,miR-351可通过影响基因转录及细胞代

谢水平,进而影响3T3-L1前脂肪细胞分化,且变化水平较miR-143更显著。因此,推测miR-351可能通过影响3T3-L1前脂肪细胞分化而参与GDM发生及病情进展。但具体通路仍有待后续研究进一步明确。

表5 miR-351, FGF19, LP-PLA2预测产后糖代谢异常的预测价值(%)

项目	AUC	95%CI	$\chi^2$	P	cut-off 值	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
miR-351	0.757	0.646 ~ 0.868	9.382	< 0.001	6.22 ng/L	80.95	65.57	44.70	90.90	69.50
FGF19	0.698	0.558 ~ 0.838	8.862	< 0.001	88.45 ng/L	57.14	80.33	50.00	84.50	74.40
LP-PLA2 活性	0.676	0.546 ~ 0.806	7.152	< 0.001	33.23 nmol/min · ml	85.71	50.82	37.50	91.20	59.80
联合	0.838	0.743 ~ 0.933	18.554	< 0.001	-	80.95	75.41	53.10	92.00	76.80

FGF19是代谢调节因子,可通过促进高能量代谢,起到改善血糖、降低体质量等作用。研究证实,FGF19水平与GDM患者FPG,IR密切相关,在GDM发生发展中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。LP-PLA2是脂肪组织炎症标志物,参与糖尿病发生发展<sup>[21]</sup>。本研究显示,高龄GDM患者血清FGF19和LP-PLA2活性异常高表达,且与糖脂代谢有关,与既往研究<sup>[22-23]</sup>一致。FGF19可通过促进肝糖原合成,以发挥降糖作用,并可通过激活核相关因子-2,调控高血糖所致炎症及氧化应激反应<sup>[24]</sup>;LP-PLA2可水解甘油磷脂二位酯基酯键,引起游离氧化脂肪酸、溶血卵磷脂大量生成,诱导内皮功能障碍与单核细胞趋化,促进内皮细胞表达表皮生长因子、血小板源性生长因子及白细胞黏附因子,进而导致炎症与IR发生<sup>[25-26]</sup>,因此,二者均与GDM发生发展密切相关。

目前,关于miR-351,LP-PLA2,FGF19与GDM患者产后糖代谢异常的关系,尚未见研究报道。本研究创新性探讨发现,miR-351,LP-PLA2活性升高及FGF19降低均为高龄GDM患者产后糖代谢异常独立危险因素。炎症学说认为糖尿病是一种低度炎症性疾病,而由上述分析可知,miR-351,LP-PLA2和FGF19均可通过各种分子机制调控高糖脂毒性所致炎症及氧化应激反应,这可能是三者影响GDM产后糖代谢异常的重要机制。另ROC曲线显示,miR-351,LP-PLA2和FGF19对GDM患者产后糖代谢异常均具有一定预测价值,且联合预测的AUC达0.854,可为预测产后糖代谢异常风险提供更准确数据参考。miR-351,LP-PLA2和FGF19参与GDM发生、发展的作用机制不同,二者联合可更全面反映病变情况,从而为临床评价提供更全面信息。

综上可知,血清miR-351,FGF19和LP-PLA2参与GDM发生发展,可对患者体内糖脂代谢产生影响,且可有效预测产后糖代谢异常发生风险,为

临床干预提供依据。但仍存在不足之处,如样本量较少、随访时间短,后续研究可对此展开深入探讨。

#### 参考文献:

- [1] WANG Hui, HE Hua, YU Yangfu, et al. Maternal diabetes and the risk of feeding and eating disorders in offspring: A national population-based cohort study[J]. BMJ Open Diabetes Research & Care, 2020, 8(1):e001738.
- [2] MILLN J M, WALUGEMBE E, SENTAYI S, et al. Comparison of oral glucose tolerance test and ambulatory glycaemic profiles in pregnant women in Uganda with gestational diabetes using the Free Style Libre flash glucose monitoring system[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2020, 20(1):635.
- [3] 潘叶静, 何秋月, 陈珏. 妊娠期糖尿病孕妇产后6~12周糖代谢异常情况及相关因素分析[J]. 全科护理, 2021, 19(16):2290-2292.  
PAN Yejing, HE Qiuyue, CHEN Jue. Analysis of abnormal glucose metabolism and related factors in pregnant women with gestational diabetes mellitus 6-12 weeks postpartum[J]. Chinese General Practice Nursing, 2021, 19(16):2290-2292.
- [4] 喻荷淋, 吴艳, 蒋莉, 等. 妊娠期糖尿病患者血清FGF19浓度的变化及与瘦素、胰岛素抵抗的关系[J]. 成都医学院学报, 2020, 15(5): 571-574.  
YU Helin, WU Yan, JIANG Li, et al. Changes of serum FGF19 concentration and its relationship with leptin and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus [J]. Journal of Chengdu Medical College, 2020, 15(5):571-574.
- [5] NTZOUVANI A, GIANNOPOULOU E, FRAGOPOULOU E, et al. Energy intake and plasma adiponectin as potential determinants of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity: A cross-sectional study[J]. Lipids, 2019, 54(10): 629-640.
- [6] 张婧怡, 冯玲, 贾静, 等. miRNA-101通过调控胎盘滋养细胞功能参与妊娠期糖尿病的发病[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(7):518-522.  
ZHANG Jingyi, FENG Ling, JIA Jing, et al. miRNA-101 participates in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus by regulating trophoblast cell

- function [J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2019, 28(7): 518-522.
- [7] 叶志鑫, 陈渡波, 陈培松, 等. 血浆外泌体 miRNAs 与妊娠期糖尿病的关系 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2021, 42(3): 381-391.
- YE Zhixin, CHEN Dubo, CHEN Peisong, et al. Association of plasma exosomal miRNAs with gestational diabetes mellitus [J]. Journal of Sun Yat-Sen University (Medical Science), 2021, 42(3): 381-391.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会儿科学分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.
- Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association, Committee of Pregnancy with Diabetes Mellitus, China Maternal and Child Health Association. Guidelines for Diagnosis and treatment of diabetes in pregnancy (2014) [J]. Chinese Practical Journal of Rural Doctor, 2017, 24(8): 45-52.
- [9] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011 [J]. Diabetes Care, 2011, 34(Suppl 1): S11-S61.
- [10] YAN Jin, WANG Dezhen, MENG Zhiyuan, et al. Effects of incremental endosulfan sulfate exposure and high fat diet on lipid metabolism, glucose homeostasis and gut microbiota in mice [J]. Environmental Pollution, 2020, 268(Pt A): 115697.
- [11] 范岩峰, 钟红秀, 张雪芹, 等. 再生育的妊娠期糖尿病孕妇产后糖代谢紊乱影响因素的队列研究 [J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(9): 678-682.
- FAN Yanfeng, ZHONG Hongxiu, ZHANG Xueqin, et al. The cohort study of the risk factors for the abnormal postpartum glucose metabolism in the re-birth pregnant women with the gestational diabetes mellitus [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2021, 37(9): 678-682.
- [12] ZHANG Lei, ZHANG Ting, SUN Daoxu, et al. Diagnostic value of dysregulated microribonucleic acids in the placenta and circulating exosomes in gestational diabetes mellitus [J]. J Diabetes Investing, 2021, 12(8): 1490-1500.
- [13] 黄好, 贾虹, 王晓霜, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织中 miRNA-508-3p 和 HGF 表达水平及其对滋养细胞胰岛素抵抗的影响 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2021, 47(1): 187-195.
- HUANG Hao, JIA Hong, WANG Xiaoshuang, et al. Expressions of miRNA-508-3p and HGF in placenta tissue of patients with gestational diabetes mellitus and their effects on trophoblast insulin resistance [J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2021, 47(1): 187-195.
- [14] JUCHNICKA I, KUZMICKI M. Influence of miRNAs in gestational diabetes mellitus development [J]. Ginekologia Polska, 2021, 92(8): 579-582.
- [15] 张晓萌. MiR-351-5p 对前体脂肪细胞 3T3-L1 成脂分化的影响及作用机制 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2019.
- ZHANG Xiaomeng. The molecular mechanism of the miR-351-5P effects 3T3-L1 preadipocytes adipogenic differentiation [D]. Hohhot: Inner Mongolia University, 2019.
- [16] 熊雯, 周新娥, 李南. 妊娠糖尿病患者血清 miR-137, miR-351 表达对妊娠结局的影响 [J]. 河北医药, 2021, 43(7): 1022-1025.
- XIONG Wen, ZHOU Xine, LI Nan. Effects of the expressions of miR-137 and miR-351 on the pregnancy outcome of patients with gestational diabetes mellitus [J]. Hebei Medical Journal, 2021, 43(7): 1022-1025.
- [17] 肖艳平, 付久园, 梁红艳, 等. 妊娠期糖尿病血清 chemerin, CTRP9, PAPP-A 与糖脂代谢水平的相关性分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(3): 285-286.
- XIAO Yanping, FU Jiuyuan, LIANG Hongyan, et al. Correlation analysis of serum chemerin, CTRP9, PAPP-A and glucose and lipid metabolism levels in gestational diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2020, 21(3): 285-286.
- [18] 吴红花. 重视妊娠期高血糖分类及妊娠期糖尿病诊断标准 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(6): 389-392.
- WU Honghua. Focus on the importance of classification of hyperglycemia in pregnancy and diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus [J]. National Medical Journal of China, 2022, 102(6): 389-392.
- [19] 张星星, 李杨, 周见至, 等. 3T3-L1 前脂肪细胞分化过程 miRNAs 基因的表达变化 [J]. 中国药房, 2013, 24(5): 401-404.
- ZHANG Xingxing, LI Yang, ZHOU Jianzhi, et al. Expression changes of miRNAs in the differentiation of 3T3-L1 pre-adipocytes [J]. China Pharmacy, 2013, 24(5): 401-404.
- [20] WANG Dongyu, XU Shuqia, DING Wenjing, et al. Decreased placental and muscular expression of the fibroblast growth factor 19 in gestational diabetes mellitus [J]. Journal of Diabetes Investigation, 2019, 10(1): 171-181.
- [21] 张艳, 刘翔, 李鸿钊, 等. 血清脂蛋白磷脂酶 A2 和血浆抗凝血酶Ⅲ对 2 型糖尿病患者发生缺血性脑卒中风险的评估价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 71-74.
- ZHANG Yan, LIU Xiang, LI Hongchuan, et al. Evaluation value of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma antithrombin Ⅲ on the risk of ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(4): 71-74.
- [22] 陈媛, 张家佳, 肖雄, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织和血清 Gal-13, TBX5, FGF19 表达水平与妊娠结局的关系 [J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(8): 624-630.
- CHEN Yuan, ZHANG Jiajia, XIAO Xiong, et al. Relationship between the expression of Gal-13, TBX5,

- FGF19 in placenta tissue and pregnancy outcome in gestational diabetes mellitus [J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2021, 37(8): 624-630.
- [23] 焦延延, 姜崑. FGF19与糖尿病炎症反应和氧化应激的相关研究 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(3): 623-627.
- JIAO Yanyan, JIANG Wei. Research on the association of fibroblast growth factor 19 with oxidative stress and inflammation of diabetes mellitus [J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(3): 623-627.
- [24] DEPAOLI A M, ZHOU Mei, KAPLAN D D, et al. FGF19 analogue as a surgical factor mimetic that contributes to metabolic effects beyond glucose homeostasis [J]. *Diabetes*, 2019, 68(6): 1315-1328.
- [25] SIDDIQUI M K, SMITH G, JEAN P S, et al. Diabetes status modifies the long-term effect of lipoprotein-associated phospholipase A2 on major coronary events [J]. *Diabetologia*, 2021, 65(1): 101-112.
- [26] 李爱玲, 韩晓华, 杨艺君, 等. 妊娠期糖尿病孕妇产后糖代谢异常相关因素分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(21): 4860-4863.
- LI Ailing, HAN Xiaohua, YANG Yijun, et al. Analysis of factors related to abnormal postpartum glucose metabolism in pregnant women with gestational diabetes mellitus [J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2018, 33(21): 4860-4863.

收稿日期: 2022-06-01

修回日期: 2022-11-16

## (上接第5页)

- [8] 唐鹏洲, 任采月, 王月明, 等. 基于CT影像组学列线图鉴别甲状腺良性与恶性滤泡性肿瘤的价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(2): 136-141.
- TANG Pengzhou, REN Caiyue, WANG Yueming, et al. The value of diagnostic nomogram based on CT radiomics for the preoperative differentiation between benign and malignant thyroid follicular neoplasms [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2022, 56(2): 136-141.
- [9] TESSLER F N, MIDDLETON W D, GRANT E G. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS): A user's guide [J]. *Radiology*, 2018, 287(1): 29-36.
- [10] WANG Xuan, TAN Jian, ZHENG Wei, et al. A retrospective study of the clinical features in papillary thyroid microcarcinoma depending on age [J]. *Nuclear Medicine Communications*, 2018, 39(8): 713-719.
- [11] YAN Binbin, HOU Yingchen, CHEN Dong, et al. Risk factors for contralateral central lymph node metastasis in unilateral cN0 papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. *International Journal of Surgery (London, England)*, 2018, 59: 90-98.
- [12] 单立群, 崔传友, 孙景福. 桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌临床病理特征及中央区淋巴结转移的风险因素分析 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2021, 24(4): 278-281.
- SHAN Liqun, CUI Chuanyou, SUN Jingfu. Clinicopathologic features of Hashimoto's thyroiditis complicated with papillary thyroid carcinoma and risk factors for central lymph node metastasis [J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2021, 24(4): 278-281.
- [13] 刘静, 班灵英, 曹鹏. 超声在桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌诊断中的应用价值 [J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(15): 176-177.
- LIU Jing, BAN Lingying, CAO Peng. The application value of ultrasound in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis complicated with papillary thyroid carcinoma [J]. *Journal of Imaging Research and Medical Applications*, 2020, 4(15): 176-177.
- [14] FENG Jianhua, GAN Xiaoxiong, SHEN Fei, et al. The role of two tumor foci for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis [J]. *International Journal of Surgery*, 2018, 52: 166-170.
- [15] OZDEN S, ER S, SAYLAM B, et al. A comparison of logistic regression and artificial neural networks in predicting central lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Annali Italiani di Chirurgia*, 2018, 89(3): 193-198.
- [16] 刘文, 程若川, 苏艳军, 等. 甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移危险因素研究 (附 3273 例回顾性分析) [J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3): 316-321.
- LIU Wen, CHENG Ruochuan, SU Yanjun, et al. Risk factors of central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: A single-center retrospective analysis of 3273 cases [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2018, 38(3): 316-321.
- [17] LEE Y C, NA S Y, CHUNG H, et al. Clinicopathologic characteristics and pattern of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer located in the isthmus [J]. *The Laryngoscope*, 2016, 126(10): 2419-2421.
- [18] 王玲, 王健, 赵寅生, 等. 甲状腺乳头状癌患者血清促甲状腺激素水平和组织促甲状腺激素受体检测的临床应用价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36 (1): 61-64.
- WANG Ling, WANG Jian, ZHAO Yinsheng, et al. Clinical application value of serum thyrotropin level and tissue thyrotropin receptor detection in patients with thyroid papillary carcinoma [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1): 61-64.

收稿日期: 2022-07-10

修回日期: 2022-10-13