

# lncRNA-HOTTIP 及 miR-21 在妊娠期糖尿病患者中的表达及意义

马丹<sup>1</sup> 白璐<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探究长链非编码 RNA(lncRNA)-HOXA 远端转录本(HOTTIP)及微小 RNA-21(miR-21)在妊娠期糖尿病(GDM)患者血清中的表达及意义。方法:选取 GDM 孕妇 89 例为 GDM 组,选取同期正常孕妇 90 例为对照组,运用荧光定量 PCR(RT-PCR)法检测 2 组血清中 lncRNA-HOTTIP 及 miR-21 表达,比较 2 组的差异;采用 ROC 曲线评估 lncRNA-HOTTIP 及 miR-21 对 GDM 早期诊断价值;采用 Pearson 相关性分析探究 lncRNA-HOTTIP 及 miR-21 与 GDM 临床指标关系, $\chi^2$  检验检测 lncRNA-HOTTIP 及 miR-21 与妊娠不良结局关系。结果:与正常孕妇相比,GDM 患者血清中 lncRNA-HOTTIP 及 miR-21 表达上调,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),lncRNA-HOTTIP、miR-21 及联合分析对 GDM 诊断曲线下面积分别为 0.904、0.872、0.949;lncRNA-HOTTIP、miR-21 与患者外周血生化指标及孕妇 BMI 呈显著相关性( $P < 0.05$ );lncRNA-HOTTIP、miR-21 与巨大儿及总妊娠不良结局发生率相关。结论:lncRNA-HOTTIP 及 miR-21 可以作为 GDM 诊断及不良妊娠结局的预测因子。

**[关键词]** 妊娠期糖尿病;lncRNA-HOTTIP;微小 RNA-21

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.02.006

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A

## Expression and significance of lncRNA-HOTTIP and miR-21 in serum of patients with gestational diabetes mellitus

MA Dan BAI Lu

(Obstetrics and Gynecology Hospital of the First Military Medical University of the Air Force, Xi'an, 710032, China)

Corresponding author: BAI Lu, E-mail:565493037@qq.com

**Abstract Objective:** To explore the expression and significance of lncRNA-HOTTIP and miR-21 in serum of the patients with gestational diabetes mellitus(GDM). **Methods:** RT-PCR was used to compare the expression of lncRNA-HOTTIP and miR-21 in the serum of GDM patients and normal pregnant women; the biochemical indexes of peripheral blood of the two groups were compared; ROC curve was used to evaluate the value of lncRNA-HOTTIP and miR-21 in early diagnosis of GDM; Pearson correlation analysis was used to explore the correlation between lncRNA-HOTTIP and miR-21 and clinical indexes of GDM, and Chi square test was used to detect the correlation between lncRNA-HOTTIP and miR-21 and adverse pregnancy outcomes. **Results:** Compared with normal pregnant women, the expressions of lncRNA-HOTTIP and miR-21 in the serum of GDM patients were significantly up-regulated( $P < 0.05$ ). The AUC of lncRNA-HOTTIP, miR-21 and their combination analysis for early diagnosis of GDM were 0.904, 0.872 and 0.949. There was a significant correlation between lncRNA-HOTTIP and miR-21 and biochemical indexes of peripheral blood and BMI of pregnant women( $P < 0.05$ ). lncRNA-HOTTIP and miR-21 were associated with macrosomia and the incidence of adverse pregnancy outcomes. **Conclusion:** lncRNA-HOTTIP and miR-21 can be used as predictors of GDM diagnosis and adverse pregnancy outcomes.

**Key words** gestational diabetes mellitus; lncRNA-HOTTIP; miR-21

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)指妊娠期血糖代谢异常,其发病率在不同国家有显著差异,在中国的发病率约为 5%~20%<sup>[1]</sup>。GDM 对于孕产妇身心、胎儿的发育都有极大影响,并且胎儿患糖尿病的概率也会升高<sup>[2]</sup>。目前国内外对于 GDM 的诊断普遍使用口服葡萄糖耐量试验(OGTT),但该试验耗时较长,部分孕

妇在试验过程中可能出现恶心呕吐,所测得结果相应受到影响<sup>[3]</sup>,所以寻找新的标志物对于 GDM 的预防和早期诊断有重要意义。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)-HOXA 远端转录本(HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)和微小 RNA-21(miR-21)在生物体发育,疾病发生发展中已多有报道<sup>[4]</sup>,但是其在 GDM 中还未有深入研究。本试验着重探讨 lncRNA-HOTTIP 和 miR-21 在 GDM 患者血清中表达情况,其对 GDM 的诊断价值以及与不良妊娠结局的相关性。

<sup>1</sup>空军军医大学第一附属医院妇产科(西安,710032)  
通信作者:白璐, E-mail:565493037@qq.com

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集我院2019年6月—2020年6月妊娠期诊断为糖尿病孕妇患者89例作为GDM组,正常妊娠、糖耐量正常的孕妇90例为对照组。GDM组平均年龄为(30.35±5.12)岁,平均孕次为(3.15±0.58)次和产次为(2.15±1.25)次;对照组平均年龄为(29.78±3.32)岁,平均孕次为(2.35±0.52)次,平均产次为(1.85±0.35),2组受试者在年龄、孕次、产次方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

GDM组纳入标准:①在我院建档,背景资料完整的孕妇;②年龄≥21岁,≤38岁;③经OGTT试验检测符合GDM的诊断标准;④怀孕前无糖尿病,未进行过胰岛素治疗的患者;⑤单胎分娩。排除标准:①孕前合并糖尿病、高血脂症,孕期合并心脏病、高血压等心血管疾病者;②合并病毒性肝炎患者;③心肝肾严重障碍者;④合并内分泌疾病的患者;⑤背景资料不完整的患者;⑥多胎分娩患者。本次试验所有孕妇均签署知情同意书,并通过本院伦理委员会批准。

### 1.2 资料收集

收集并记录所有孕妇的临床资料,包括年龄、孕次、产次、各时间BMI、孕周;并对所有孕妇外周血进行生化分析,包括三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)以及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

### 1.3 RT-PCR检测lncRNA-HOTTIP和miR-21表达情况

所有孕妇在治疗前均于清晨空腹采取静脉血5 mL置于无菌EDTA管,3000 r/min离心5 min后取血清,置于-80℃并行保存或者直接进行总RNA提取。采用QIAGEN试剂盒提取血清中总RNA,采用琼脂糖凝胶电泳和分光光度计检测总RNA浓度和纯度,纯度 $A_{260/280}$ 为1.8~2.1时对总RNA进行反转录;取1 μg RNA采用Takara反转录试剂盒反转录为cDNA,反应程序为:37℃ 15 min,85℃ 5 s,反应结束后进行RT-PCR反应;荧光定量PCR扩增程序为:95℃预变性15 min,95℃变性15 s,55℃退火30 s,72℃延伸30 s,共进行40个循环;引物序列见表1,其中β-actin、U6为内参,每个反应设置3个复孔;扩增反应结束后采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行相对定量分析。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行数据处理和分析,计量数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;采用ROC曲线、logistic二元回归分析及联合分析评估lncRNA-HOTTIP、miR-21对GDM的

早期诊断价值;采用Pearson相关性分析检测lncRNA-HOTTIP、miR-21与GDM各指标的相关性;计数资料以%表示,并使用 $\chi^2$ 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 扩增引物序列

引物名称	引物序列
lncRNA HOTTIP 上游引物	5'-TACGCGTATTCTTAAGCAAT-3'
lncRNA HOTTIP 下游引物	5'-ACCCGTCACCGAAGAGAGTC-3'
miR-21 上游引物	5'-GGGTAGCTTATCAGACTGA-3'
miR-21 下游引物	5'-TGGTGTTCGTGGAGTCG-3'
β-actin 上游引物	5'-CGGTCAGGTCATCACTATCG-3'
β-actin 下游引物	5'-CTGTGTTGGCATAGAGGTCTT-3'
U6 上游引物	5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3'
U6 下游引物	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

## 2 结果

### 2.1 2组孕妇临床资料

2组受试者外周血生化指标TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、HbA1c、HOMAIR差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 2组受试者临床检测结果  $\bar{X} \pm s$

参数	对照组	GDM组	P
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.87±0.28	5.28±1.02	<0.001
TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.31±0.16	3.59±0.71	<0.001
HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.01±0.76	1.26±0.21	<0.001
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.23±0.19	3.18±0.61	<0.001
FPG	4.46±0.37	7.21±0.81	<0.001
HbA1c/%	4.28±0.91	7.01±0.78	0.012
HOMAIR	3.27±0.38	5.91±0.98	0.013

### 2.2 GDM组与对照组血清lncRNA-HOTTIP、miR-21表达差异

与健康妊娠孕妇比较,GDM患者lncRNA-HOTTIP、miR-21相对表达量均上调,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图1。

### 2.3 ROC曲线评估lncRNA-HOTTIP、miR-21对GDM诊断价值

ROC曲线评估lncRNA-HOTTIP、miR-21对GDM的诊断价值(图2、表3);lncRNA-HOTTIP曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度、Youden指数分别为0.904、89.9%、90.0%、0.799;miR-21曲线下面积AUC、敏感度、特异度、Youden指数分别为0.872、82.0%、87.8%、0.687;该结果表明lncRNA-HOTTIP对于GDM的早期诊断价值由于miR-21;进一步进行联合分析,AUC、敏感度、特异

度、Youden 指数分别为 0.949、100%、87.8%、0.878,所以联合分析结果最佳。

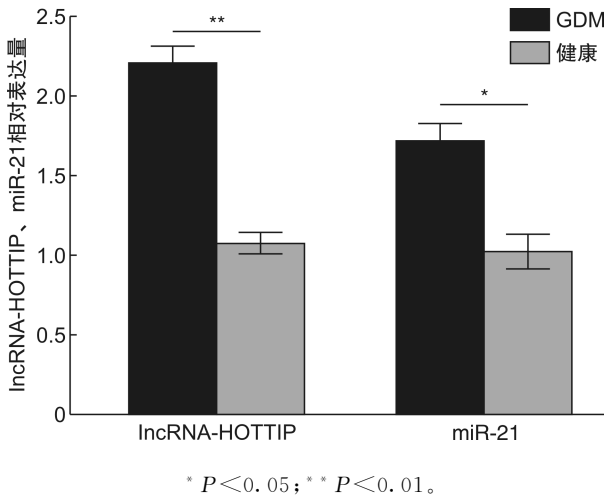


图 1 lncRNA-HOTTIP、miR-21 相对表达量

#### 2.4 血清 lncRNA-HOTTIP、miR-21 表达与 GDM 临床资料相关性分析

lncRNA-HOTTIP 与 18 周、28 周、分娩时 BMI 呈显著正相关 ( $P < 0.05$ ); miR-21 与 28 周、分娩时 BMI 以及空腹血糖呈显著正相关 ( $P <$

0.05), 2 组皆与生化指标 TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、HOMA-IR 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关 ( $P < 0.05$ ),与年龄、孕次、产次无显著相关性,见表 4。

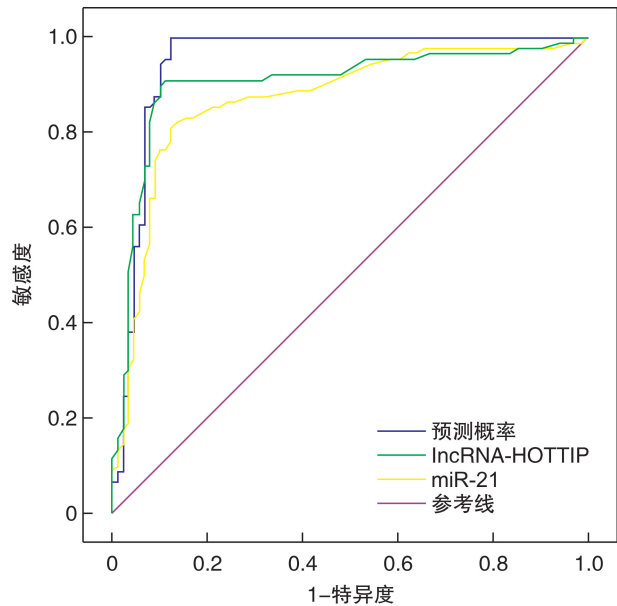


图 2 ROC 曲线评估 lncRNA-HOTTIP、miR-21 对 GDM 的诊断价值

表 3 ROC 曲线评估 lncRNA-HOTTIP、miR-21 对 GDM 的诊断意义

参数	AUC	最佳临界值	敏感度/%	特异度/%	Youden 指数	95%CI
lncRNA-HOTTIP	0.904	0.304	89.9	90.0	0.799	0.854~0.955
MiR-21	0.872	0.366	82.0	87.8	0.687	0.817~0.927
联合分析	0.949	0.269	100	87.8	0.878	0.912~0.987

表 4 血清 lncRNA-HOTTIP、miR-21 表达水平与 GDM 临床资料相关性分析

临床参数	lncRNA-HOTTIP		miR-21	
	r	P	r	P
年龄	0.173	0.068	0.149	0.071
孕次	0.045	0.781	0.029	0.892
产次	0.152	0.082	0.135	0.110
BMI				
18 周	0.382	0.028	0.274	0.052
28 周	0.404	0.011	0.441	0.009
分娩时	0.501	0.002	0.482	0.005
TC	0.621	<0.001	0.521	<0.001
TG	0.587	<0.001	0.561	<0.001
HDL-C	-0.544	<0.001	-0.537	<0.001
LDL-C	0.509	<0.001	0.492	0.003
FPG	0.561	<0.001	0.521	<0.001
HbA1c	0.628	<0.001	0.591	<0.001
HOMA-IR	0.601	<0.001	0.587	<0.001

#### 2.5 血清 lncRNA-HOTTIP、miR-21 表达与不良妊娠结局的相关性

根据 lncRNA-HOTTIP 表达中位数(2.11)分为 lncRNA-HOTTIP 低表达组(44 例)和 lncRNA-HOTTIP 高表达组(45 例);同样根据 miR-21 表达中位数(1.91)分为 miR-21 低表达组(46 例)和 miR-21 高表达组(43 例),不同分组的不良妊娠结局发生率见表 5;lncRNA-HOTTIP、miR-21 高表达组孕产妇的巨大儿高于低表达组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );lncRNA-HOTTIP、miR-21 高表达组的总不良妊娠结局发生率高于低表达组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

GDM 是指在怀孕前糖耐量和糖代谢正常,但在妊娠期糖耐量异常,空腹血糖浓度升高。GDM 对孕产妇及胎儿健康有短期及远期危害,并且产妇产后患糖尿病及子代患糖尿病的概率也会升高<sup>[5]</sup>。所以 GDM 早期预防、早期诊断、治疗以及孕妇产后状况都是目前需要重视的问题。

表 5 血清 lncRNA-HOTTIP、miR-21 表达与不良妊娠结局的相关性

例(%)

不良反应	LncRNA HOTTIP				miR-21			
	高表达 (n=45)	低表达 (n=44)	$\chi^2$	P	高表达 (n=43)	低表达 (n=46)	$\chi^2$	P
羊水过多	7(15.56)	4(9.09)	0.858	0.552	5(11.63)	2(4.35)	1.625	0.202
早产	6(13.33)	3(6.82)	1.039	0.431	4(9.30)	3(6.52)	0.209	0.648
巨大儿	8(17.78)	3(6.82)	2.467	0.116	5(11.63)	3(6.52)	0.655	0.418
新生儿呼吸窘迫	4(8.89)	2(4.55)	0.751	0.398	3(6.98)	2(4.35)	0.290	0.590
合计	25(55.56)	12(27.27)	7.326	0.007	20(46.51)	10(21.74)	6.104	0.013

lncRNA 在生物体生长发育过程中有着重要作用,其通过转录水平、转录后水平以及表观遗传学水平对靶基因的表达进行调控,进一步参与多种疾病的发生发展进程<sup>[6-7]</sup>。LncRNA 与糖尿病以及 GDM 的相关性也在逐渐深入,Zhang 等<sup>[8]</sup>研究发现采用 RT-PCR 法探究 GDM 患者与正常妊娠孕妇血清中 lncRNA-MALAT1 的表达差异,结果发现与正常妊娠孕妇相比,GDM 患者血清中 lncRNA MALAT1 表达显著下调,并认为其可能成为 GDM 发生的潜在预测标志物。李丽等<sup>[9]</sup>研究发现 lncRNA-MALAT1 的血清表达水平与 GDM 患者疾病严重程度有关,并且与孕妇分娩时 BMI、空腹血糖呈显著负相关,并且其表达水平与妊娠不良结局也有一定相关性。lncRNA HOTTIP 在前期报道中多集中于肿瘤的发生发展,其在 GDM 中的作用尚未有研究;本试验探究 lncRNA-HOTTIP 在 GDM 早期诊断、不良妊娠结局以及 GDM 临床资料的相关性,结果发现与对照组相比,GDM 患者血清 lncRNA-HOTTIP 表达显著升高,并且其 GDM 的早期诊断具有一定价值,AUC 为 0.904,敏感度、特异度分别为 89.9%、90.0%,Youden 指数为 0.799;另外其与 GDM 患者 18 周 BMI、28 周 BMI、生产时 BMI 以及 TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、HOMA-IR 呈显著正相关,与 HDL-C 呈负相关;与不良结局巨大儿以及总不良反应发生率相关。

MiRNA 作为非编码 RNA,也对生物体的发育起到调控作用,其在 GDM 中的作用已有报道;张婧怡等<sup>[10]</sup>研究发现 miR-101 能够通过调控胎盘滋养细胞功能进而参与 GDM 的发生发展。Ming 等<sup>[11]</sup>研究发现 miRNA-301a 在 GDM 患者与对照间比较表达显著上调,并且 miRNA-301a 通过调节抗炎与促炎的失衡与 GDM 的发生发展有关,可能是 GDM 的预测和治疗的重要靶点。本试验探究 miR-21 与 GDM 发生发展及早期诊断的相关性,结果发现 GDM 患者 miR-21 表达显著上调,ROC 曲线发现 AUC 为 0.872,敏感度、特异度分别为 82.0%、87.8%,Youden 指数为 0.687。李艳等<sup>[12]</sup>在对 GDM 与 miR-21 的相关性研究时发现,通过 Spearman 相关性分析及 logistic 回归分析,miR-21

与空腹血糖、餐后 2 h 血糖皆呈显著正相关,该结果表明 miR-21 的表达水平对 GDM 的发生有一定影响。在其基础上,进一步发现 miR-21 与 GDM 患者 28 周 BMI、分娩时 BMI 及 TC、TG、LDL-C、FPG、HbA1c、HOMA-IR 呈显著正相关,与 HDL-C 呈负相关,并且与不良妊娠结局中巨大儿的发生有一定相关。BMI、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、HbA1c、HOMA-IR 均与 GDM 发生及其妊娠结局密切相关<sup>[13-15]</sup>;所以该结果也侧面反映了 miR-21 水平与 GDM 的发生以及不良妊娠结局有一定相关性。

在 lncRNA-HOTTIP 与 miR-21 对 GDM 诊断的联合分析中,AUC 为 0.949,敏感度、特异度分别为 100%、87.8%,Youden 指数为 0.878;该结果表明 lncRNA HOTTIP 与 miR-21 联合分析后对 GDM 的早期诊断价值最高。

总之,lncRNA-HOTTIP 与 miR-21 在 GDM 中均表达异常,并且其表达情况与 GDM 的不良妊娠结局具有一定相关,可以作为 GDM 早期诊断的预测因子。后期实验继续探究其可能参与的调控路径,为 GDM 的治疗提供更多潜在靶点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Wei Y, Yang H, Zhu W, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group criteria is suitable for gestational diabetes mellitus diagnosis: further evidence from China[J]. Chin Med J(Engl), 2014, 127(20): 3553-3556.
- [2] Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study(RADIEL) A Randomized Controlled Trial[J]. Diabetes Care, 2016, 39(1): 24-30.
- [3] 姜艳,李光辉,刘晓巍. 孕妇年龄及孕早期空腹血糖水平在预测妊娠期糖尿病发病中的临床价值研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(2): 176-180.
- [4] Fu Z, Chen C, Zhou Q, et al. LncRNA HOTTIP modulates cancer stem cell properties in human pancreatic cancer by regulating HOXA9[J]. Cancer Lett, 2017, 410: 68-81.



检出率亦明显高于荧光熔解曲线法,2 种方法检测利福平耐药得到的结果与表型药敏一致性较好,但在操作的自动化程度、结果报告时间以及实验室生物安全方面, GeneXpert MTB/RIF 技术更具优势,更适用于结核患者病原学早期诊断以及利福平耐药快速检测的需求。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 余传星,张焕,黄明翔,等. 快速鉴定结核杆菌的双重分子信标检测体系的优化[J]. 国际检验医学杂志, 2018,39(9):1029-1033.
- [2] Morel F, Jaffré J, Sougakoff W, et al. [Molecular diagnosis of tuberculosis][J]. Rev Mal Respir, 2020, 37(5):412-416.
- [3] 李爱芳,崔晓利,康磊,等. 荧光 PCR 探针熔解曲线法检测结核分枝杆菌耐药性的价值[J]. 中国防痨杂志, 2020,42(9):998-1002.
- [4] 冯秀莉,任欣欣,刘朋冲,等. X-pert、SAT 和 LAMP 诊断肺结核的价值对比[J]. 现代科学仪器, 2020, 12(3):96-100.
- [5] 陈军,陈丽峰,饶有益,等. GeneXpert MTB/RIF 试验与 4 种结核分枝杆菌检测方法的比较[J]. 临床血液学杂志, 2018,31(12):956-959.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会中华人民共和国农业部国家食品药品监督管理总局公告 2016 年第 16 号[J]. 农产品质量与安全, 2017,(2):92-94.
- [7] Acharya B, Acharya A, Gautam S, et al. Advances in diagnosis of Tuberculosis; an update into molecular diagnosis of Mycobacterium tuberculosis[J]. Mol Biol Rep, 2020,47(5):4065-4075.
- [8] Sasikumar C, Utpat K, Desai U, et al. Role of GeneXpert in the diagnosis of mycobacterium tuberculosis[J]. Adv Respir Med, 2020,88(3):183-188.
- [9] Terzi HA, Aydemir O, Karakece E, et al. Comparison of the GeneXpert® MTB/RIF Test and Conventional Methods in the Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis[J]. Clin Lab, 2019, 65(1).
- [10] 张鸿娟,宋宇,郭翀,等. 实时荧光 PCR 检测结核杆菌 DNA 的分析灵敏度验证及临床应用[J]. 检验医学与临床, 2017,14(11):1528-1530.
- [11] 唐桂华,孙倩,王潇凡,等. GeneXpert MTB/RIF 技术对结核病及对利福平耐药性检测的价值[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2020,1(3):121-125.
- (收稿日期:2021-06-22 修回日期:2021-07-26)
- 
- (上接第 111 页)
- [5] Nielsen KK, Kapur A, Damm P, et al. From screening to postpartum follow-up—the determinants and barriers for gestational diabetes mellitus (GDM) services, a systematic review [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2014, 14:41.
- [6] Hao NB, He YF, Li XQ, et al. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(46):81572-81582.
- [7] Loewen G, Jayawickramarajah J, Zhuo Y, et al. Functions of lncRNA HOTAIR in lung cancer [J]. J Hematol Oncol, 2014, 7:90.
- [8] Zhang Y, Wu H, Wang F, et al. Long non-coding RNA MALAT1 expression in patients with gestational diabetes mellitus [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 140(2):164-169.
- [9] 李丽,刘素新,霍琰,等. lncRNA MALAT1 在妊娠期糖尿病孕妇血清中的表达水平及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2019,34(6):1264-1267.
- [10] 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.
- [11] Ming Y, Zhang Z, Li HU, et al. Research of relationship between gestational diabetes mellitus and levels of serum miRNA-132 and mi-301a [J]. China Medicine and Pharmacy, 2019, 9(4):77-80, 132.
- [12] 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.
- [13] 刘然. 体质指数与血清 C 反应蛋白和糖化血红蛋白在妊娠期糖尿病诊断中的意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018,33(5):49-52.
- [14] Gorkem U, Togrul C, Arslan E. Relationship between elevated serum level of placental growth factor and status of gestational diabetes mellitus [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020,33(24):4159-4163.
- [15] Alsultani H, Majeed M. Serum irisin levels as a potential marker for diagnosis of gestational diabetes mellitus [J]. Acta bio-medica: Atenei Parmensis, 2020, 91(1):56-63.
- (收稿日期:2021-04-25 修回日期:2021-06-25)