

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.11.011

论著 · 临床

# 妊娠期糖尿病患者血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 基因表达变化及临床意义

肖波, 方娟, 张远远, 王燕, 吴利荣



基金项目: 湖北省自然科学基金项目(WJ2017S006)

作者单位: 430050 武汉科技大学附属汉阳医院妇产科(肖波、方娟、张远远、吴利荣); 430070 湖北省妇幼保健院妇产科(王燕)

通信作者: 吴利荣, E-mail: 1637392145@qq.com

**【摘要】** 目的 探究妊娠期糖尿病(GDM)患者血清环状 RNA 叉头框蛋白 P1(circFOXP1)和 circMAP3K4 基因表达变化及临床意义。方法 选取 2021 年 11 月—2022 年 11 月武汉科技大学附属汉阳医院妇产科收治的 GDM 患者 128 例为 GDM 组,同期选择在医院孕检的健康孕妇 128 例为对照组,采用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 基因表达; Pearson 法分析 GDM 患者血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 表达的相关性。受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 对 GDM 的诊断价值。Logistic 回归分析影响 GDM 发生的危险因素。结果 与对照组比较, GDM 组三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)水平均显著升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平显著降低( $t/P = 23.019 / < 0.001, 7.081 / < 0.001, 36.805 / < 0.001, 22.069 / < 0.001, 3.341 / 0.001$ )。与对照组比较, GDM 组患者血清 circFOXP1 基因表达降低, circMAP3K4 基因表达升高( $t/P = 11.630 / < 0.001, 12.061 / < 0.001$ )。GDM 患者血清 circFOXP1 与 circMAP3K4 基因表达呈负相关( $r/P = -0.302 / 0.001$ )。血清 circFOXP1、circMAP3K4 二者联合诊断 GDM 发生的 AUC 显著高于单独诊断( $Z/P = 2.207 / < 0.001, 2.029 / 0.023$ )。FPG 高、circFOXP1 低表达和 circMAP3K4 高表达为 GDM 发生的危险因素[OR(95%CI) = 2.017(1.280~3.178)、2.955(1.454~6.008)、3.154(1.735~5.734)]。结论 GDM 患者血清中 circFOXP1 呈低表达, circMAP3K4 呈高表达,二者可以作为 GDM 的辅助诊断标志物。

**【关键词】** 妊娠期糖尿病; 环状 RNA 叉头框蛋白 P1; circMAP3K4**【中图分类号】** R587.1; R714.256**【文献标识码】** A

**Clinical significance of the changes of circFOXP1 and circMAP3K4 gene expression in serum of pregnant women with diabetes** Xiao Bo<sup>\*</sup>, Fang Juan, Zhang Yuanyuan, Wang Yan, Wu Lirong.<sup>\*</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Hanyang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Hubei Province, Wuhan 430050, China

Corresponding author: Wu Lirong, E-mail: 1637392145@qq.com

Funding program: Hubei Natural Science Foundation Project (WJ2017S006)

**【Abstract】 Objective** To explore the changes and clinical significance of serum cyclic RNA forkhead box protein P1 (circFOXP1) and circMAP3K4 gene expression in patients with gestational diabetes (GDM). **Methods** From November 2021 to November 2022, 128 GDM patients in the Department of Obstetrics and Gynecology of Hanyang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology were selected as the GDM group, and 128 healthy pregnant women in the hospital were selected as the control group at the same time. Real time fluorescent quantitative PCR (qPCR) was used to detect the expression of circFOXP1 and circMAP3K4 genes in serum; Pearson method was used to analyze the correlation between the expression of circFOXP1 and circMAP3K4 in serum of GDM patients. The diagnostic value of serum circFOXP1 and circMAP3K4 in GDM was analyzed using receiver operating characteristic curve (ROC) analysis. Logistic regression analysis of factors affecting the occurrence of GDM. **Results** Compared with the control group, the levels of triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting plasma glucose (FPG), and fasting insulin (FINS) in the GDM group were significantly increased, and the levels of High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were significantly reduced ( $t/P = 23.019 / < 0.001, 7.081 / < 0.001, 36.805 / < 0.001, 22.069 / < 0.001, 3.341 / 0.001$ ). Compared with the control group, the GDM group showed a decrease in serum circFOXP1 gene expression and an increase in circMAP3K4 gene expression ( $t/P = 11.630 / < 0.001, 12.061 / < 0.001$ ). There is a negative correlation between the expression of circFOXP1 and circMAP3K4 gene in the serum of GDM pa-

tients ( $r/P = -0.302/0.001$ ). The combined diagnosis of circFOXP1 and circMAP3K4 in serum resulted in a higher incidence of AUC in GDM compared to individual diagnosis ( $Z/P = 2.207/<0.001, 2.029/0.023$ ). High FPG expression, low circFOXP1 expression, and high circMAP3K4 expression are risk factors for GDM occurrence [ $OR (95\% CI) = 2.017 (1.280-3.178), 2.955 (1.454-6.008), 3.154 (1.735-5.734)$ ]. **Conclusion** The serum of GDM patients shows low expression of circFOXP1 and high expression of circMAP3K4, which can serve as auxiliary diagnostic markers for GDM.

**【Key words】** Gestational diabetes mellitus; Cyclic RNA forkhead box protein P1; CircMAP3K4

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期间出现的代谢紊乱疾病<sup>[1]</sup>。GDM 的危险因素包括肥胖、既往糖尿病史、2 型糖尿病家族史和遗传等因素<sup>[2]</sup>。在妊娠晚期,血糖水平急剧升高<sup>[3]</sup>。但当前缺乏早期预测和诊断 GDM 的分子标志物,因此研究 GDM 相关的生物指标,对提高 GDM 的诊断具有重要意义。在 GDM 患者血清中发现了大量失调的 circRNA<sup>[4]</sup>。研究表明,环状 RNA 叉头框蛋白 P1 (circRNA forkhead frame protein P1, circFOXP1) 是一种转录抑制因子,在调节全身葡萄糖稳态中发挥作用<sup>[5]</sup>。糖尿病小鼠的肝脏 circFOXP1 表达水平降低<sup>[6]</sup>。circMAP3K4 在 GDM 患者的胎盘中高表达,其表达与孕期母体体质量增加和口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 时间—血糖曲线的曲线下面积 (AUC) 呈正相关。生物信息学分析结果显示, circMAP3K4 可以通过 miR-6795-5p/PTPN1 轴调节胰岛素-PI3K/Akt 通路<sup>[7]</sup>。目前,对于 circFOXP1 和 circMAP3K4 基因表达在 GDM 患者的研究甚少,因此本研究旨在研究 GDM 患者血清中 circFOXP1 和 circMAP3K4 基因表达状况,以期为 GDM 的诊断提供新的诊断标志物,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 11 月—2022 年 11 月武汉科技大学附属汉阳医院妇产科收治 GDM 患者 128 例为 GDM 组,同期选择在医院孕检的健康孕妇 128 例为对照组,2 组人员年龄、孕周、体质量指数 (BMI)、产次、总胆固醇 (TC) 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与对照组比较, GDM 组三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS) 水平显著升高,高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平显著降低 ( $P < 0.01$ ),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2021001026),受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《妊娠合并糖尿病诊治指南 (2014 版)》的诊断标准<sup>[8]</sup>; ②首次确诊为 GDM 者。(2) 排除标准: ①患有糖尿病、高血压的患者; ②患有恶性肿瘤的患者; ③免疫性疾病者;

表 1 对照组与 GDM 组孕妇临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of clinical data between control group and GDM group pregnant women

项目	对照组 (n=128)	GDM 组 (n=128)	t 值	P 值
年龄 (岁)	27.25±2.91	27.50±2.84	0.584	0.495
孕周 (周)	25.25±3.47	25.50±3.70	0.570	0.567
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.92±2.87	25.85±2.69	0.269	0.841
产次 (次)	1.50±0.24	1.50±0.26	0.026	1.000
TC (mmol/L)	5.26±0.68	5.34±0.76	0.766	0.330
TG (mmol/L)	1.56±0.21	2.24±0.26	0.026	<0.001
LDL-C (mmol/L)	2.62±0.30	2.89±0.31	0.081	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.23±0.23	1.14±0.20	0.420	0.001
FPG (mmol/L)	4.28±0.54	8.15±0.86	0.006	<0.001
FINS (mIU/L)	8.49±1.32	13.83±2.09	0.001	<0.001

④精神异常无法进行正常交流的患者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血脂血糖检测: 孕妇入组当天抽取空腹肘静脉血 10 ml,离心留取血清放置于 -20℃ 待用。血清 5 ml 用于检测 TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、FINS 水平。使用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测 TC (上海酶研生物科技有限公司)、TG (上海化邦生物科技有限公司)、LDL-C (上海化邦生物科技有限公司)、HDL-C (上海恒斐生物科技有限公司)、FINS (上海西格生物科技有限公司) 水平,采用葡萄糖氧化酶法测量血糖水平,试剂盒购自于北京索莱宝科技有限公司。

1.3.2 血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 基因检测: 上述剩余血清 5 ml,采用实时荧光定量 PCR (qPCR) 检测血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 基因表达,提取血清总 RNA,使用反转录试剂盒 (上海吉至生化科技有限公司) 合成 cDNA。使用荧光定量 PCR 仪 (型号 Rotor-Gene Q, QIAGEN) 和 qPCR 试剂盒 (江西艾博因生物科技有限公司) 进行 circFOXP1 和 circMAP3K4 基因表达检测,反应体系共 20 μl: 2 × Probe qPCR Fast Mix 反应酶 10 μl, cDNA 1 μl,上下引物各 1 μl, ddH<sub>2</sub>O 7 μl。反应条件: 93℃ 90 s, 93℃ 30 s, 59℃ 30 s, 72℃ 15 s, 共计 40 个循环。试验重复 3 次,严格遵循试剂盒说明书进行。采用 2<sup>-ΔΔCT</sup> 法分析结果。qPCR 引物由南京擎科生物科技有限公司进行合成,引物序列见表 2。

表 2 血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 引物序列

**Tab.2** Serum circFOXP1 and circMAP3K4 primer sequences

基因	上游引物	下游引物
circFOXP1	5'-CTCCTCTGCACCTCAA-GA-3'	5'-ATCATAGCCATGACG-GGG-3'
circMAP3K4	5'-CTGCATCAGTGTGAC-ACAGGGGA-3'	5'-GTGAAGCTCCACGCC-AAAATACCG-3'
GAPDH	5'-GAAGGTGAAGGTCGG-AGTC-3'	5'-GAAGATGCTGATGGG-ATTTC-3'

1.4 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 2 组比较行  $\chi^2$  检验; Pearson 法分析血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 表达水平的相关性; 受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 表达水平对 GDM 的诊断价值; Logistic 回归分析影响 GDM 发生的危险因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 基因表达比较

与对照组比较, GDM 组患者血清 circFOXP1 表达显著降低, circMAP3K4 表达显著升高 (P<0.05), 见表 3。

表 3 对照组与 GDM 组血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 基因表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

**Tab.3** Comparison of serum circFOXP1 and circMAP3K4 gene expression levels between the control group and GDM group

组别	例数	circFOXP1	circMAP3K4
对照组	128	1.01±0.13	1.02±0.15
GDM 组	128	0.79±0.17	1.34±0.26
<i>t</i> 值		11.630	12.061
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 GDM 患者血清 circFOXP1 与 circMAP3K4 表达的相关性 相关性分析显示, GDM 患者血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 表达呈负相关 ( $r = -0.302, P = 0.001$ )。

2.3 ROC 曲线分析血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 表达诊断 GDM 的价值 绘制血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 表达诊断 GDM 的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示, 血清 circFOXP1、circMAP3K4 及二者联合诊断 GDM 发生的 AUC 分别为 0.873、0.842、0.931, 二者联合优于各自单独诊断 ( $Z/P = 2.207 / <0.001, 2.029 / 0.023$ ), 见表 4、图 1。

2.4 Logistic 回归分析影响 GDM 发生的危险因素 以 GDM 是否发生为因变量 (发生 = 1, 未发生 = 0), 以

表 4 血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 诊断 GDM 的价值比较

**Tab.4** Comparison of the diagnostic value of serum circFOXP1 and circMAP3K4 in GDM

变量	Cut-off 值	AUC(95%CI)	敏感度	特异度	Youden 指数
circFOXP1	0.916	0.873(0.827~0.919)	0.825	0.778	0.603
circMAP3K4	1.164	0.842(0.789~0.894)	0.854	0.745	0.599
二者联合		0.931(0.898~0.964)	0.942	0.549	0.491

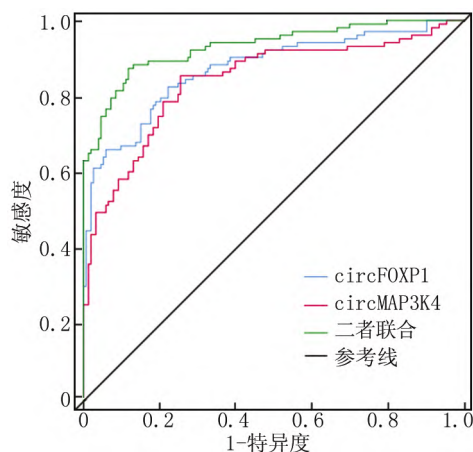


图 1 血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 对 GDM 诊断的 ROC 曲线  
Fig.1 Receiver operating characteristic of serum circFOXP1 and circMAP3K4 for GDM diagnosis

上述结果中 P<0.05 项目 (TG、LDL-C、HDL-C、FPG、FINS、circFOXP1、circMAP3K4 水平) 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, FPG 高、circFOXP1 低表达和 circMAP3K4 高表达为 GDM 发生的危险因素 (P<0.01), 见表 5。

表 5 Logistic 回归分析影响 GDM 发生的危险因素

**Tab.5** Logistic regression analysis of risk factors affecting the occurrence of GDM

项目	$\beta$ 值	标准误	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
TG 高	0.395	0.214	3.414	0.065	1.485	0.976~2.259
LDL-C 高	1.509	0.985	2.347	0.126	4.522	0.656~31.173
HDL-C 低	1.581	0.825	3.671	0.055	4.858	0.964~24.474
FPG 高	0.702	0.232	9.146	0.002	2.017	1.280~3.178
FINS 高	1.616	0.939	2.961	0.085	5.032	0.799~31.698
circFOXP1 低	1.083	0.362	8.959	0.003	2.955	1.454~6.008
circMAP3K4 高	1.149	0.305	14.184	<0.001	3.154	1.735~5.734

3 讨论

GDM 是指妊娠前糖代谢正常, 但妊娠期孕妇体内的糖耐量水平受损及空腹血糖水平升高<sup>[9]</sup>。随着人类生活水平提高以及饮食的变化, GDM 的发病率逐年增加<sup>[10]</sup>。在怀孕期间, 发生不良妊娠的风险几率增

加,对所有待产孕妇及新生儿的生命健康造成严重威胁<sup>[11]</sup>。早期对 GDM 进行诊断能够尽早改善孕妇的妊娠过程,因此寻找 GDM 诊断相关的指标具有重要的临床价值。

circRNA 是近期发现的内源性非编码 RNA,研究发现 circRNA 在基因表达的调控中起着重要作用,在临床诊断和治疗中可作为潜在的生物指标<sup>[12]</sup>。circRNA 参与调节糖尿病患者胰岛素的分泌<sup>[13]</sup>。circ-FOXP1 已成为胰岛素和生长因子作用的重要靶标,其在细胞生长、分化和应激反应中起着关键作用<sup>[14]</sup>。circFOXP1 在人体组织中广泛表达并调节许多组织的发育,包括心脏、胸腺和肺<sup>[15]</sup>。circFOXP1 缺陷胚胎在心脏形态发生方面存在严重缺陷,包括流出道分隔和垫层缺陷,导致胚胎死亡<sup>[16]</sup>。本次研究表明,与对照组比较,GDM 组患者血清中 circFOXP1 水平显著降低,推测在 GDM 的发展中,circFOXP1 可能起调控作用,表明 circFOXP1 可能参与了 GDM 的发生进程。ROC 曲线结果表明,circFOXP1 诊断 GDM 发生的 AUC 为 0.873,敏感度为 0.825,特异度为 0.778,表明 circ-FOXP1 对 GDM 的诊断有一定的效能,有成为诊断 GDM 发生的潜力。多因素分析结果显示,circFOXP1 低表达为 GDM 发生的危险因素,进一步说明 circFOXP1 可能成为诊断 GDM 发生的生物标志物。

除胎盘外,circMAP3K4 在几种胰岛素靶向组织中也表达丰富,如骨骼肌、肝脏和心脏<sup>[17]</sup>。circMAP3K4 的 m4A 修饰可以影响其二级结构剪接、降解或分子稳定性,从而影响其表达<sup>[18]</sup>。有研究结果表明,circ-MAP3K4 参与妊娠期间葡萄糖代谢过程,发现 circ-MAP3K4 在 GDM 患者的胎盘组织中高表达<sup>[7,19]</sup>。研究表明,circMAP3K4 在参与调节母体葡萄糖代谢的过程中,会进一步影响胎盘的表观遗传变化<sup>[20]</sup>。本次研究表明,GDM 组患者血清中 circMAP3K4 水平显著高于对照组,与以往研究结果一致<sup>[19]</sup>,表明 circMAP3K4 在 GDM 患者血清中高表达,在一定范围内影响葡萄糖的代谢过程。ROC 曲线分析结果显示,circMAP3K4 诊断 GDM 发生的 AUC 为 0.842,敏感度为 0.854,特异度为 0.745,提示 circMAP3K4 的水平对 GDM 具有一定的诊断效能;多因素分析结果显示,circMAP3K4 高表达为 GDM 发生的危险因素,提示 circMAP3K4 可能参与 GDM 的发生及进展,有望成为新的诊断 GDM 的潜在靶点。

相关性分析显示,GDM 患者血清 circFOXP1 与 circMAP3K4 基因表达水平呈负相关,表明二者共同参与 GDM 的发生,从而影响到 GDM 患者的糖代谢稳

态。二者联合诊断 GDM 的 AUC 高于血清 circFOXP1 和 circMAP3K4 单独诊断的 AUC 值,表明二者联合诊断价值优于单一指标检测的诊断价值,能够提高 GDM 的诊断效能。

综上所述,在 GDM 患者血清中 circFOXP1 呈低表达,circMAP3K4 呈高表达,二者是 GDM 发生的危险因素,可以作为早期 GDM 诊断的生物标志物。但本次研究数量较少,GDM 的发生过程较为复杂,后续将扩大样本数量及延长研究时间,为 GDM 的研究提供可靠的临床数据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

肖波、方娟:设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据;张远远:资料搜集整理,论文撰写,论文修改;王燕:设计研究方案,分析试验数据;吴利荣:资料搜集整理,进行统计学分析,论文修改

参考文献

- [1] 金鑫,吴艳.妊娠期糖尿病并发脂代谢紊乱的危险因素[J].现代妇产科进展,2021,30(6):426-429.DOI:10.13283/j.cnki.xdfekjz.2021.06.005.
- Jin X,Wu Y.Risk factors of gestational diabetes mellitus complicated with lipid metabolism disturbance[J].Progress in Obstetrics and Gynecology,2021,30(6):426-429.DOI:10.13283/j.cnki.xdfekjz.2021.06.005.
- [2] 吕婧怡,周阳,康心怡,等.妊娠期糖尿病危险因素及其与母婴不良妊娠结局的关联[J].交通医学,2021,35(5):458-462.DOI:10.19767/j.cnki.32-4412.2021.05.008.
- Lyu JY,Zhou Y,Kang XY,et al.Risk factors of gestational diabetes mellitus and their association with adverse pregnancy outcomes[J].Medical Journal of Communications,2021,35(5):458-462.DOI:10.19767/j.cnki.32-4412.2021.05.008.
- [3] 王逢春,高宁,王怡,等.妊娠期糖尿病患者血糖水平与新生儿结局的相关性及其临床意义[J].中国临床医生杂志,2021,49(1):115-117.DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2021.01.037.
- Wang PC,Gao N,Wang Y,et al.Correlation between blood glucose level and neonatal outcome in gestational diabetes mellitus and its clinical significance[J].Chinese Journal for Clinicians,2021,49(1):115-117.DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2021.01.037.
- [4] 赵婉妮,杨振鹏,饶本强,等.糖尿病足与糖尿病患者血浆中差异表达的环状 RNA 和信使 RNA 的筛选及其作用分析[J/OL].中国医学前沿杂志:电子版,2021,13(6):67-73.DOI:10.12037/YXQY.2021.06-11.
- Zhao WN,Yang ZP,Rao BQ,et al.Screening and analysis of differentially expressed circular RNA and messenger RNA in plasma of patients with diabetic foot and diabetes mellitus[J].Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science: Electronic Version,2021,13(6):67-73.DOI:10.12037/YXQY.2021.06-11.
- [5] 郝丁潜,李连庆,林燕辉,等.信号转导和转录激活因子 3 调控叉头转录因子 P1 在结外 NK/T 细胞淋巴瘤中的临床意义及分子机制的研究[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,45(1):7-11.

- DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2021.01.002.
- Hao DQ, Li LQ, Lin YH, et al. The clinical significance and molecular mechanism of signal transduction and transcriptional activator 3 regulating forkhead transcription factor P1 in extranodal NK/T cell lymphoma [J]. *International Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2021, 45(1): 7-11. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2021.01.002.
- [6] 孟轩羽, 刘迪晖, 蒋硕, 等. 敲低 Stau1 后小鼠前脂肪细胞系 3T3L1 中 FOXP1 的表达增加 [J]. *基础医学与临床*, 2023, 43(1): 130-136. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.01.0130.
- Meng XY, Liu DH, Jiang S, et al. FOXP1 expression is increased after Stau1 knockdown of murine preadipocyte cell line 3T3-L1 [J]. *Basic and Clinical Medicine*, 2023, 43(1): 130-136. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.01.0130.
- [7] Du R, Wu N, Bai Y, et al. circMAP3K4 regulates insulin resistance in trophoblast cells during gestational diabetes mellitus by modulating the miR-6795-5p/PTPN1 axis [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 180. DOI: 10.1186/s12967-022-03386-8.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学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]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8): 561-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.08.001.
- [9] 崔俭俭, 陈海天, 王冬昱, 等. 有妊娠期糖尿病史者再次妊娠发生糖代谢异常的危险因素 [J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(5): 335-343. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200220-00137.
- Cui JJ, Chen HT, Wang DL, et al. Risk factors for abnormal glucose metabolism in pregnant women with a history of gestational diabetes mellitus [J]. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2021, 24(5): 335-343. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200220-00137.
- [10] 江云妹. 孕前体质指数(BMI)与孕期体重增长对孕妇妊娠期糖尿病(GDM)发病及妊娠结局影响的分析 [J]. *糖尿病新世界*, 2021, 24(22): 47-50. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2021.22.047.
- Jiang YM. Analysis of the influence of pre-pregnancy body mass index (BMI) and weight gain during pregnancy on the onset of gestational diabetes (GDM) and pregnancy outcome [J]. *Diabetes New World*, 2021, 24(22): 47-50. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2021.22.047.
- [11] 徐妍, 李林霞. 血清摄食抑制因子 1、肥胖抑制素和胰高血糖素样肽 1 水平对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的预测价值 [J]. *第二军医大学学报*, 2021, 42(12): 1428-1433. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.12.1428.
- Xu Y, Li LX. Predictive value of serum nesfatin 1, obestatin and glucagon-like peptide 1 levels in adverse pregnancy outcomes of patients with gestational diabetes mellitus [J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2021, 42(12): 1428-1433. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.12.1428.
- [12] 黄家伟, 黄丹, 李丽霞, 等. circRNA-miRNA-mRNA 调控网络在非小细胞肺癌诊断、预后及治疗抵抗中的研究进展 [J]. *广东医科大学学报*, 2021, 39(4): 494-498. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2021.04.034.
- Huang JW, Huang D, Li LX, et al. Role of circRNA-miRNA-mRNA regulatory network in diagnosis, prognosis and therapeutic resistance of non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Guangdong Medical University*, 2021, 39(4): 494-498. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2021.04.034.
- [13] 沈冯洁, 曹伟男, 孟凡东, 等. 环状 RNA hsa\_circ\_0018103 在高糖诱导脂肪干细胞中的表达及其对细胞自噬及凋亡的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(7): 540-546. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.07.012.
- Shen FJ, Cao WN, Meng FD, et al. Expression of circRNA hsa\_circ\_0018103 in ADSCs induced by high glucose and its effect on autophagy and apoptosis [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2022, 30(7): 540-546. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.07.012.
- [14] 曹业迪, 高莹. 胰岛素样生长因子 I 受体抑制剂通过改变甲状腺相关眼病中成纤维细胞的免疫表型发挥治疗作用 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(6): 398. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2022.06.101.
- Cao YD, Gao Y. Insulin-like growth factor I receptor inhibitors act therapeutically by altering the immunophenotype of fibroblasts in thyroid-associated eye diseases [J]. *National Medical Journal of China*, 2022, 102(6): 398. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2022.06.101.
- [15] 赵海霞, 任丽伊, 李云竹, 等. Foxp1 在胚胎神经干细胞分化过程中的表达及其过表达对神经干细胞分化的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(23): 61-67. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201807019.
- Zhao HX, Ren LY, Li YZ, et al. Expression of Foxp1 in embryonic neural stem cell differentiation and the effect of overexpression on neural stem cell differentiation [J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2018, 40(23): 61-67. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201807019.
- [16] 华冉, 许晓燕, 吴德, 等. 三例 FOXP1 基因新发变异导致智力发育迟缓、语言障碍和自闭特征患儿的临床特征与遗传学分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(12): 1194-1198. DOI: 10.3760/cma.j.cn11374-20201213-00873.
- Hua R, Xu XY, Wu D, et al. Clinical features and genetic analysis of three children with mental retardation, language impairment and autistic features due to de novo variants of FOXP1 gene [J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2021, 38(12): 1194-1198. DOI: 10.3760/cma.j.cn11374-20201213-00873.
- [17] 闵小春, 伍婷婷, 曾吉, 等. miRNA-199a-3p 调控 MAP3K4 在胃癌中的表达 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(17): 2817-2820. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.17.003.
- [18] Abell A, Jordan N, Huang W, et al. MAP3K4/CBP-regulated H2B acetylation controls epithelial-mesenchymal transition in trophoblast stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(5): 525-537. DOI: 10.1016/j.stem.2011.03.008.
- [19] Qu F, Li J, Zeng X, et al. Grass carp MAP3K4 participates in the intestinal immune response to bacterial challenge [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2022, 120(1): 82-91. DOI: 10.1016/j.fsi.2021.11.016.
- [20] Garcia-Flores AE, Sollome JJ, Thavathiru E, et al. HER2/HER3 regulates lactate secretion and expression of lactate receptor mRNA through the MAP3K4 associated protein GIT1 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10823-10832. DOI: 10.1186/1471-2407-11-69.

(收稿日期: 2023-03-26)