

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.013

病理妊娠专题

妊娠期糖尿病患者血清 HGF、IL-10 对不良妊娠结局预测价值

卢霞, 何晓丽, 玛依努尔古丽·热西提, 丁雪薇, 李俊林

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C092)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第六附属医院妇产科

通信作者: 李俊林, E-mail: 45082327@qq.com

【摘要】目的 分析血清肝细胞生长因子(HGF)、白介素(IL)-10 对妊娠期糖尿病(GDM)不良妊娠结局的预测效能。方法 选取 2019 年 4 月—2021 年 4 月新疆医科大学第六附属医院妇产科收治 GDM 患者 120 例作为研究对象,根据随访期间妊娠结局情况分为良好结局组和不良结局组。于治疗前检测并比较 2 组患者血清 HGF、IL-10 水平及其他实验室指标[空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、孕酮(P)、雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)]; Logistic 回归分析 GDM 患者妊娠结局不良的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 HGF、IL-10 对 GDM 患者不良妊娠结局的预测效能;绘制决策曲线分析血清 HGF、IL-10 预测 GDM 患者不良妊娠结局的净获益率。结果 GDM 患者 120 例,完成随访 112 例,失访 8 例,其中不良妊娠结局占 25.89% (29/112),良好妊娠结局占 74.11% (83/112)。不良结局组患者分娩时孕周小于良好结局组($t/P=28.634/ <0.001$);不良结局组患者全血 FPG、HbA_{1c},血清 E₂ 水平高于良好结局组,血清 HGF、IL-10 水平低于良好结局组($t/P=2.030/0.045, 2.284/0.027, 2.598/0.011, 5.206/ <0.001, 5.667/ <0.001$)。Logistic 回归分析显示,血清 HGF、IL-10 高表达是 GDM 患者不良妊娠结局的保护因素[OR(95% CI) = 0.013(0.001 ~ 0.190), 0.599(0.460 ~ 0.780)]。ROC 曲线结果显示,血清 HGF、IL-10 及二者联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.786、0.798、0.824,但二者联合预测效能与单项指标比较,差异无统计学意义($Z/P=0.568/0.570, 0.389/0.697$)。决策曲线显示,血清 HGF、IL-10 联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的净获益率高于单一指标检测。结论 血清 HGF、IL-10 低表达能够增加 GDM 患者不良妊娠结局风险,二者均可作为 GDM 患者妊娠结局的预测因子。

【关键词】 妊娠期糖尿病;妊娠结局;肝细胞生长因子;白介素-10

【中图分类号】 R587.1;R714.256

【文献标识码】 A

Predictive value of serum HGF and IL-10 in pregnant women with diabetes mellitus on adverse pregnancy outcomes

Lu Xia, He Xiaoli, Mayinuerguli Rexiti, Ding Xuewei, Li Junlin. Department of Obstetrics and Gynecology, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Li Junlin, E-mail: 45082327@qq.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2018D01C092)

【Abstract】 Objective To analyze the predictive effect of serum hepatocyte growth factor (HGF) and interleukin (IL) - 10 on adverse pregnancy outcome of gestational diabetes mellitus (GDM). Methods One hundred and twenty GDM patients admitted to the Department of Obstetrics and Gynaecology of the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from April 2019 to April 2021 were selected as the research objects, and were divided into good outcome group and bad outcome group according to the pregnancy outcome during the follow-up period. Before treatment, the serum HGF, IL-10 levels and other laboratory indicators [fasting blood glucose (FPG), postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), progesterone (P), estradiol (E₂), luteinizing hormone (LH)] of the two groups were detected and compared. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcome in GDM patients; The predictive efficacy of serum HGF and IL-10 on adverse pregnancy outcomes in GDM patients was analyzed by the receiver operating characteristic curve (ROC). Draw decision curve to analyze the net benefit rate of serum HGF and IL-10 in predicting adverse pregnancy outcome of GDM patients. Results Among 120 patients with GDM, 112 completed follow-up and 8 lost follow-up. Among them, adverse pregnancy outcome accounted for 25.89% (29/112) and good pregnancy

outcome accounted for 74.11% (83/112). The gestational weeks of the patients in the adverse outcome group were less than those in the good outcome group ($t/P=28.634/ <0.001$). The whole blood FPG, HbA_{1c} and serum E₂ levels in patients with adverse outcome were higher than those in patients with good outcome, and the serum HGF and IL-10 levels were lower than those in patients with good outcome ($t/P=2.030/0.045, 2.284/0.027, 2.598/0.011, 5.206/ <0.001, 5.667/ <0.001$). Logistic regression analysis showed that high expression of HGF and IL-10 in serum was a protective factor for adverse pregnancy outcomes in GDM patients [$OR(95\% CI)=0.013(0.001-0.190), 0.599(0.460-0.780)$]. The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum HGF, IL-10 and their combination in predicting adverse pregnancy outcomes in GDM patients were 0.786, 0.798 and 0.824, respectively, but there was no significant difference between their combined prediction efficiency and single index ($Z/P=0.568/0.570, 0.389/0.697$). The decision curve showed that the net benefit rate of serum HGF and IL-10 in predicting adverse pregnancy outcome of GDM patients was higher than that of single indicator detection. **Conclusion** The low expression of HGF and IL-10 in serum can increase the risk of adverse pregnancy outcome in GDM patients, and both of them can be used as predictors of pregnancy outcome in GDM patients.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Pregnancy outcome; Hepatocyte growth factor; Interleukin-10

据调查显示,妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发生流产风险高达30%,巨大儿风险高达42%,已成为不良妊娠结局的重要因素之一^[1]。因此,为改善GDM患者妊娠结局,应探究与其不良结局有关的指标,以制定早期干预方案。

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)作为一种多功能细胞因子,具有调节细胞生长、运动及形态等作用,目前已被广泛证实与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)有关^[2-3]。Muratsu等^[4]研究发现, HGF对肥胖和胰岛素抵抗具有保护作用,利于改善T2DM病情。另有研究指出, GDM患者体内存在慢性系统性炎症反应,慢性炎症反应可持续损伤胰岛β细胞功能,从而导致胰岛素分泌减少,诱发胰岛素抵抗,最终增加GDM发病风险^[5]。白介素(interleukin, IL)-10是一种多效应细胞因子,可调节细胞生长分化,已被证实有抗炎性反应和免疫抑制作用^[6]。有研究显示, IL-10可通过多途径维持妊娠,是成功妊娠不可缺少的重要因子^[7]。本研究将分析血清HGF、IL-10与GDM患者妊娠结局的关系,以探讨能够改善患者妊娠结局的潜在治疗靶点,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2019年4月—2021年4月新疆医科大学第六附属医院妇产科收治GDM患者120例作为研究对象,根据随访期间妊娠不良情况分为不良结局组和良好结局组。不良结局组患者分娩时孕周小于良好结局组($P<0.01$), 2组其他资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究经医院伦理委员会批准[【2019】医伦审第(15)号],患者及家属知情同意并签署知情同意书。

Tab. 1 Comparison of clinical data of GDM patients in good outcome group and bad outcome group

项 目	不良结局 (n=29)	良好结局 (n=83)	t/χ^2 值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	33.16 $\pm$ 1.54	33.65 $\pm$ 1.68	1.381	0.170
孕前 BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.84 $\pm$ 0.75	23.95 $\pm$ 0.78	0.660	0.511
确诊时孕周($\bar{x} \pm s$, 周)	25.92 $\pm$ 0.64	25.75 $\pm$ 0.68	1.176	0.242
分娩时孕周($\bar{x} \pm s$, 周)	34.46 $\pm$ 0.55	37.72 $\pm$ 0.52	28.634	<0.001
产次[例(%)]	初产妇 9(31.03) 经产妇 20(68.97)	15(18.07) 68(81.93)	1.405	0.236
糖尿病家族史[例(%)]	11(37.93)	22(26.51)	1.350	0.245

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①GDM符合《妇产科学》^[8]中相关诊断标准,并经口服75 g葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)确诊;②首次确诊,确诊时孕周 ≥ 24 周;③均为单胎妊娠;④产检时超声显示胎心正常;⑤均接受随访至完成分娩。(2)排除标准:①合并其他妊娠期并发症,如妊娠期高血压疾病;②合并子宫、卵巢疾病;③合并恶性肿瘤;④合并肝、肾等脏器功能障碍;⑤合并精神心理障碍;⑥有习惯性流产史;⑦既往有糖尿病史;⑧确诊前长期服用影响糖代谢药物。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 相关实验室指标检测:治疗前采集患者空腹外周静脉血6 ml和餐后2 h静脉血1 ml,分别置于3支试管中待检,其中2支试管中全血以葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平;余试管血样以3 500 r/min速率离心10 min(离心机购自南京贝登医疗股份有限公司,型号BY-G18),离心后获取血清,采用酶联免疫吸

表 1 良好结局组和不良结局组 GDM 患者临床资料比较

附法检测血清孕酮 (progesterone, P)、雌二醇 (estradiol, E₂)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、HGF、IL-10 水平,试剂盒均购自上海晶抗生物工程有限公司。P 水平参考范围:孕早期(63.6~95.4) nmol/L、孕中期(159~318) nmol/L、孕晚期(318~1 272) nmol/L; E₂ 水平参考范围:孕早期(0~300) ng/L、孕中期(1 000~8 000) ng/L、孕晚期(5 000~27 000) ng/L; LH 水平参考范围:妊娠期(0~1.5) IU/L; HGF 水平参考范围:(3.86±1.16) ng/L; IL-10 水平参考范围:(38.6±10.60) μg/L。

1.3.2 妊娠结局:确诊为 GDM 后即对患者展开随访,随访至患者分娩,以随访期间发生不良事件视为随访终点事件,不良事件包括流产、早产、新生儿死亡等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验;Logistic 回归分析 GDM 患者不良妊娠结局的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)检验血清 HGF、IL-10 对 GDM 患者不良妊娠结局的预测效能;绘制决策曲线分析血清 HGF、IL-10 联合预测 GDM 患者不良妊娠结局风险。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDM 患者妊娠结局 GDM 患者 120 例,完成随访 112 例,失访 8 例。以 112 例样本量计算,不良妊娠结局占 25.89% (29/112),其中流产 8 例,早产 20 例,新生儿死亡 1 例(死亡原因为新生儿呼吸窘迫综合征),良好妊娠结局占 74.11% (83/112)。

2.2 2 组实验室指标比较 不良结局组患者全血 FPG、HbA_{1c},血清 E₂ 水平高于良好结局组,血清 HGF、IL-10 水平低于良好结局组(P 均 < 0.05),2 组 2 hPG、P、LH 比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 2。

2.3 GDM 患者不良妊娠结局发生的多因素 Logistic 回归分析 以 GDM 患者妊娠结局作为因变量(“1” = 不良结局,“0” = 良好结局),纳入 FPG、HbA_{1c}、HGF、

IL-10、E₂(均为连续变量)作为自变量,经 Logistic 回归分析显示,血清 HGF、IL-10 高表达是 GDM 患者不良妊娠结局的保护因素($P < 0.01$),见表 3。

表 3 GDM 患者不良妊娠结局发生的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multifactor Logistic Regression Analysis of Adverse Pregnancy Outcome in GDM Patients

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常量	5.015	8.671	0.334	0.563	—	—
FPG 高	0.470	0.584	0.646	0.421	1.599	0.509 ~ 5.026
HbA _{1c} 高	1.102	0.618	3.175	0.075	3.009	0.896 ~ 10.110
HGF 高	-4.310	1.353	10.153	0.001	0.013	0.001 ~ 0.190
IL-10 高	-0.512	0.135	14.468	< 0.001	0.599	0.460 ~ 0.780
E ₂ 高	0.001	0.001	1.962	0.161	1.001	1.000 ~ 1.003

2.4 血清 HGF、IL-10 预测 GDM 患者不良妊娠结局的价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 HGF、IL-10 及二者联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.786、0.798、0.824,但二者联合预测效能与血清 HGF、IL-10 单独预测比较,差异无统计学意义($Z/P = 0.568/0.570, 0.389/0.697$),见表 4、图 1。

表 4 血清 HGF、IL-10 单独及联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 ROC 分析

Tab. 4 ROC curve of serum HGF and IL-10 alone and jointly predicting adverse pregnancy outcome of GDM patients

指 标	cut-off 值	AUC	95% CI	特异度	敏感度	约登指数
HGF	< 2.885 ng/L	0.786	0.684 ~ 0.887	0.655	0.819	0.474
IL-10	< 22.410 μg/L	0.798	0.709 ~ 0.887	0.652	0.819	0.471
二者联合	—	0.824	0.741 ~ 0.906	0.552	0.892	0.444

2.5 血清 HGF、IL-10 联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的决策曲线 以净获益率为纵坐标,高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线显示,当高风险阈值为 0 ~ 1.0 时,净收益率 > 0 ,预测结果具有临床意义,且高风险阈值越小,净收益率越大;在阈值 0 ~ 0.6 范围内,血清 HGF、IL-10 联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的净获益率高于单一指标检测,见图 2。

表 2 良好结局组和不良结局组实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of laboratory indicators between good outcome group and bad outcome group

组 别	例数	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	HGF (ng/L)	IL-10 (μg/L)	P (nmol/L)	E ₂ (ng/L)	LH (IU/L)
良好结局组	83	6.45 ± 0.51	8.46 ± 0.66	6.88 ± 0.45	3.14 ± 0.24	24.82 ± 2.58	217.24 ± 20.28	6 665.58 ± 404.67	0.88 ± 0.14
不良结局组	29	6.68 ± 0.51	8.58 ± 0.68	7.12 ± 0.52	2.86 ± 0.24	21.67 ± 2.57	214.37 ± 20.58	6 876.76 ± 371.08	0.92 ± 0.15
t 值		2.031	0.838	2.284	5.206	5.667	0.675	2.598	1.244
P 值		0.045	0.404	0.027	< 0.001	< 0.001	0.501	0.011	0.216

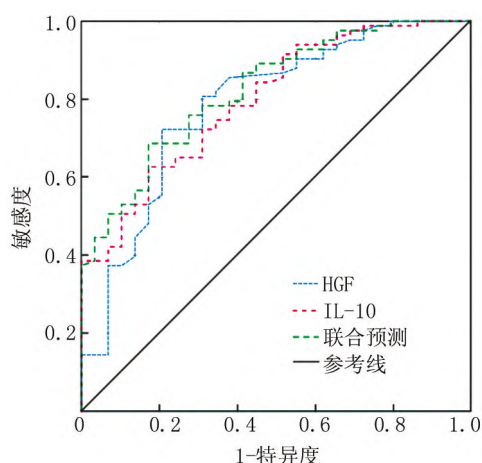


图 1 血清 HGF、IL-10 单独及联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum HGF and IL-10 alone and jointly predicting adverse pregnancy outcome of GDM patients

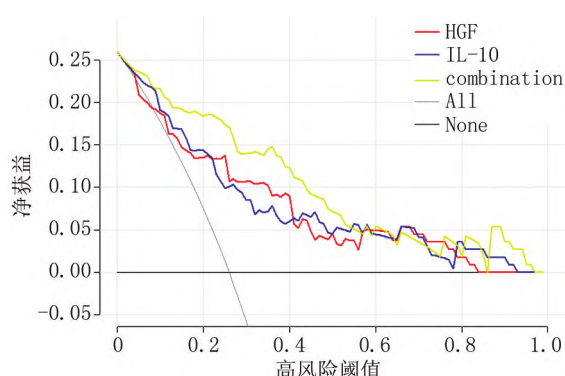


图 2 血清 HGF、IL-10 联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的决策曲线

Fig. 2 Decision curve of combining serum HGF and IL-10 to predict adverse pregnancy outcome of GDM patients

3 讨论

GDM 患者长期糖代谢异常易诱发感染、羊水过多、妊娠期高血压等并发症,从而影响胎儿发育,甚至可危及生命安全,对母婴结局造成不利影响^[9]。近年来,张艳梅等^[10]在调查 GDM 患者妊娠结局时发现,随访 233 例患者中母婴不良结局占 27.90%,认为 GDM 是导致母婴不良结局的重要危险因素。本研究经随访也发现,112 例 GDM 患者中,不良妊娠结局患者占 25.89%,进一步证实 GDM 患者妊娠结局较差,探究与其妊娠结局有关的指标至关重要。

HGF 是一类具有肝素结合特性的酸性蛋白质,广泛存在于多种组织细胞中,在创伤愈合、胚胎发育、组织器官再生中发挥显著作用^[11]。有研究显示,在胚胎

发育中,HGF 可促进新生血管形成、组织器官形成,从而维持胚胎发育过程^[12]。管琳^[13]在研究中也发现,HGF 可通过旁分泌途径作用于胎盘滋养细胞,在维持胚胎发育中起到重要作用。与此同时,HGF 可通过保护胰岛 β 细胞增殖分化,从而减轻胰岛素抵抗,提高胰岛素指数,对于血糖控制起到良好的辅助作用,利于减轻 GDM 病情。本研究数据显示,血清 HGF 升高能够减少 GDM 患者不良妊娠结局风险 ($OR = 0.013$, $95\% CI 0.001 \sim 0.190$),提示 HGF 对 GDM 患者妊娠结局具有影响。目前认为 GDM 发病时,滋养细胞作为胎盘组织的主要功能细胞,在结构及功能上均发生明显改变,当发生此类病理变化时,HGF 可通过蛋白水解酶裂解激活,并释放出具有生物活性的 HGF 蛋白,由间质细胞释放入外循环,从而发挥细胞保护作用,减轻滋养细胞损伤,从而维持胚胎发育^[14]。蒋成燕等^[15]研究显示,HGF 可通过调节胰岛素信号传导通路,促进胰岛素受体表达和转运,降低胰岛素抵抗。黄好等^[16]在 HGF 与 GDM 的关系研究中发现,敲除 HGF 在小鼠体内表达,可明显降低胰岛素敏感性,从而导致胰岛素抵抗,加重 GDM 程度。由此可见,HGF 对于 GDM 病情具有一定改善作用,HGF 低表达可加重胰岛素抵抗,从而加重 GDM 病情,影响妊娠结局。

研究指出,GDM 的慢性炎症反应由细胞因子介导所致,其中 Th17/Treg 及其相关细胞因子以炎症反应与抗炎失衡方式参与 GDM 炎症反应发病机制^[17]。IL-10 作为一种抗炎和免疫抑制因子,主要由 Th2 细胞分泌,可通过抑制炎症因子表达,从而减轻细胞损伤,目前被认为可通过多途径维持妊娠^[18]。Cubro 等^[19]研究发现,IL-10 可通过维持抗炎和促炎平衡,发挥免疫调节活性,从而维持胚胎发育。而本研究中不良妊娠结局患者血清 IL-10 降低,且研究中血清 IL-10 降低是导致 GDM 不良妊娠结局的风险因子。分析其中机制,核转录因子(nuclear factor, NF)- κ B 在 GDM 病情进展中起关键作用,NF- κ B 信号通路激活可释放 IL-1、IL-6 等炎症因子,对胰岛 β 细胞和胎盘滋养细胞造成一定损伤^[20]。IL-10 作为 Treg 细胞发挥抗炎作用的主要因子,一方面可通过抵抗 Th17 表达维持抗炎和炎症反应平衡,另一方面可通过抑制 NF- κ B 表达,减少其他炎症因子释放,从而减轻炎症反应,减轻胎盘滋养细胞损伤,为临床妊娠提供有利条件^[21]。Zak 等^[22]研究显示,IL-10 在 GDM 患者中可通过调节细胞因子分泌,维持机体免疫和抗炎、促炎平衡,有利于减轻 GDM 相关病理反应,为胎儿发育提供有利条件。上述研究均说明,血清 HGF、IL-10 对 GDM 病情具有一定改善作

用,也证实血清 HGF、IL-10 低表达可增加 GDM 患者不良妊娠结局风险。

血清 HGF、IL-10 与 GDM 患者妊娠结局的关系已经证实,本研究进一步 ROC 曲线分析提示,血清 HGF、IL-10 均能够作为 GDM 患者不良妊娠结局的预测因子。这一结果提示,血清 HGF、IL-10 不仅与 GDM 患者妊娠结局有关,且可用于预测患者不良妊娠结局风险,对于 GDM 患者,未来可考虑定期检测血清 HGF、IL-10 水平,通过观察二者水平变化,预测患者不良妊娠事件风险。

综上所述,血清 HGF、IL-10 低表达与 GDM 患者不良妊娠结局有关,均可作为 GDM 患者不良妊娠结局的预测因子,临床治疗中可考虑以 HGF、IL-10 作为靶点进行干预,通过上调 HGF、IL-10 水平,减轻胰岛素抵抗和改善妊娠环境,以降低不良妊娠结局风险。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

卢霞:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;何晓丽、李俊林:提出研究思路,实施研究过程,分析试验数据,论文审核;玛依努尔古丽·热西提、丁雪薇:资料搜集整理,进行统计学分析

参考文献

- [1] Juan J, Yang H. Prevalence, prevention, and lifestyle intervention of gestational diabetes mellitus in China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(24): 9517. DOI:10.3390/ijerph17249517.
- [2] 李晶, 龙建武, 李国娟, 等. TLR4 及 HGF 在糖尿病肾病患者中的表达及其与疾病进展的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(3): 78-82. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2018.03.016.
- [3] Li J, Long JW, Li GJ, et al. The expression of TLR4 and HGF in patients with diabetic nephropathy and its relationship with disease progression[J]. *Chinese Journal of Modern Medicine*, 2018, 28(3): 78-82. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2018.03.016.
- [4] 黄丽君, 占志平, 张琳静, 等. 血清 FGF-21、FGF-23 在糖尿病肾病中的表达及其临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(4): 598-602. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.04.014.
- [5] Huang LJ, Zhan ZP, Zhang LJ, et al. Expression and clinical significance of serum FGF-21 and FGF-23 in diabetic nephropathy[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2020, 27(4): 598-602. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.04.014.
- [6] Muratsu J, Iwabayashi M, Sanada F, et al. Hepatocyte growth factor prevented high-fat diet-induced obesity and improved insulin resistance in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 130. DOI:10.1038/s41598-017-00199-4.
- [7] 凌思思, 徐琦, 郑小冬, 等. 妊娠早期炎症因子与妊娠期糖尿病发生的相关性初步探讨[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(5): 333-337. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20191007-00534.
- [8] Ling SS, Xu Q, Zheng XD, et al. Inflammation in early pregnancy factor correlation with gestational diabetes preliminary discussion[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020, 55(5): 333-337. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20191007-00534.
- [9] Saxton RA, Tsutsumi N, Su LL, et al. Structure-based decoupling of the pro-and anti-inflammatory functions of interleukin-10[J]. *Science*, 2021, 371(6535): eabc8433. DOI:10.1126/science.abc8433.
- [10] 谭诗, 余华, 李秋红, 等. 母体血清 IL-10 和 RANTES 预测早产发生的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(14): 3179-3181. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.14.10.
- [11] Tan S, Yu H, Li QH, et al. Maternal serum IL-10 and RANTES predict prematurity study[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2019, 34(14): 3179-3181. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.14.10.
- [12] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版, 北京: 人民卫生出版社, 2018: 106-109.
- [13] Johns EC, Denison FC, Norman JE, et al. Gestational diabetes mellitus: Mechanisms, treatment, and complications[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(11): 743-754. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.004.
- [14] 张艳梅, 龚丽娜, 黄莺. 血清微小 RNA-29a 水平与妊娠糖尿病孕妇母婴结局的相关性[J]. *广西医学*, 2021, 43(16): 1918-1922. DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2021.16.03.
- [15] Zhang YM, Gong LN, Huang Y. Relationship between serum microRNA-29a level and maternal and infant outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. *Guangxi Medical Journal*, 2021, 43(16): 1918-1922. DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2021.16.03.
- [16] Fukushima T, Uchiyama S, Tanaka H, et al. Hepatocyte growth factor activator: A proteinase linking tissue injury with repair[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3435. DOI:10.3390/ijms19113435.
- [17] Bonometti S, Menarim BC, Reinholdt BM, et al. Growth factor modulation of equine trophoblast mitosis and prostaglandin gene expression[J]. *J Anim Sci*, 2019, 97(2): 865-873. DOI:10.1093/jas/sky473.
- [18] 管琳. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清蛋白聚糖-1, 肝细胞生长因子表达及其临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(14): 2006-2010. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.006.
- [19] Guan L. Expression of serum proteoglycan 1 and hepatocyte growth factor in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and its clinical significance[J]. *Medical Laboratory Science and Clinics*, 2021, 18(14): 2006-2010. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.006.
- [20] 金素芳, 李石, 宁伶俐, 等. 肝细胞生长因子与妊娠期糖尿病患者血清炎症因子水平的相关性分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(7): 926-928. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.07.021.
- [21] Jin SF, Li S, Ning LL, et al. Relationship between hepatocyte growth factor and serum inflammatory factors in patients with gestational diabetes mellitus[J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2020, 25(7): 926-928. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2020.07.021.
- [22] 蒋成燕, 巴俊强, 虞萌, 等. 肝细胞生长因子调节的酪氨酸激酶底物对胰岛素表达和分泌的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(12): 1119-1123. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2017.12.013.

(下转 192 页)

2013. 241.
- [11] Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations[J]. J Neurosurg, 1986, 65 (4): 476-483. DOI: 10. 3171/jns. 1986. 65. 4. 0476.
- [12] 陈孝平, 汪建平, 赵继宗. 外科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 212-213.
- [13] Guo X, Ma L, Li H, et al. Brainstem iron overload and injury in a rat model of brainstem hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29 (8): 104956. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2020. 104956.
- [14] Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study[J]. Neurology, 2017, 89 (21): 2128-2135. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000004665.
- [15] 包钟元, 季晶. 铁死亡在颅脑外伤中的研究进展[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2022, 42 (2): 270-278. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-8925. 2014. 01. 014.
- Bao ZY, Ji J. The research development of iron in craniocerebral trauma of death[J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing, 2022, 42 (2): 270-278. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-8925. 2014. 01. 014.
- [16] 王雪, 仇爱珍, 柏青. 颅内动静脉畸形患儿血管内栓塞术后出血的危险因素分析[J]. 局解手术学杂志, 2020, 29 (2): 150-153. DOI: 10. 11659/jjssx. 05E019105.
- Wang X, Qiu AZ, Bai Q. Intracranial arteriovenous malformations in children with endovascular embolization of postoperative bleeding risk factor analysis[J]. Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery, 2020, 29 (2): 150-153. DOI: 10. 11659/jjssx. 05E019105.
- [17] Perry LA, Rodrigues M, Al-Shahi Salman R, et al. Incident cerebral microbleeds after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2019, 50 (8): 2227-2230. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 118. 023746.
- [18] Lanser L, Fuchs D, Kurz K, et al. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis-mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment[J]. Nutrients, 2021, 13 (11): 3732. DOI: 10. 3390/nu13113732.
- [19] Castell LM, Nieman DC, Berman S, et al. Exercise-induced illness and inflammation: Can immunonutrition and iron help[J]. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2019, 29 (2): 181-188. DOI: 10. 1123/ijsnem. 2018-0288.
- [20] Li X, Jin D, Zhu Y, et al. Quantitative susceptibility mapping to evaluate brain iron deposition and its correlation with physiological parameters in hypertensive patients[J]. Ann Transl Med, 2021, 9 (20): 1582. DOI: 10. 21037/atm-21-5170.
- [21] 谢杰, 王琪, 王云, 等. 定量磁化率成像技术对抑郁症患者脑脊液铁沉积的纵向研究[J]. 放射学实践, 2021, 36 (8): 988-993. DOI: 10. 13609/j. cnki. 1000-0313. 2021. 08. 008.
- Xie J, Wang Q, Wang Y, et al. Longitudinal study of iron deposition in cerebrospinal fluid of patients with depression by quantitative magnetic susceptibility imaging[J]. Radiologic Practice, 2021, 4 (8): 988-993. DOI: 10. 13609/j. cnki. 1000-0313. 2021. 08. 008.
- (收稿日期: 2022-11-25)
-
- (上接 186 页)
- Jiang CY, Ba JQ, Yu M, et al. Effect of tyrosine kinase substrate regulated by hepatocyte growth factor on insulin expression and secretion[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2017, 25 (12): 1119-1123. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2017. 12. 013.
- [16] 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. DOI: 10. 13481/j. 1671-587X. 20210126.
- Huang H, Jia H, Wang XS, et al. Expression of miRNA-508-3p and HGF in placenta of patients with gestational diabetes mellitus and its effect on insulin resistance of trophoblast cells[J]. Journal of Jilin University: Medicine Edition, 2021, 47 (1): 187-195. DOI: 10. 13481/j. 1671-587X. 20210126.
- [17] 蒋惠玲, 薛筱蕾, 阿米娜. 妊娠期糖尿病患者炎症因子、氧化应激水平及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26 (10): 965-967, 971. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8189. 2018. 10. 019.
- Jiang HL, Xue XL, Amina. Inflammatory factors, oxidative stress and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Family Planning, 2018, 26 (10): 965-967, 971. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8189. 2018. 10. 019.
- [18] Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. J Exp Med, 2020, 217 (1): e20190418. DOI: 10. 1084/jem. 20190418.
- [19] Cubro H, Kashyap S, Nath MC, et al. The role of interleukin-10 in the pathophysiology of preeclampsia[J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20 (4): 36. DOI: 10. 1007/s11906-018-0833-7.
- [20] 周培, 丛林, 袁静, 等. 核转录因子- κ B 与妊娠期糖尿病发病机制的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33 (3): 189-193. DOI: CNKI: SUN: SFCZ. 0. 2017-03-013.
- Zhou P, Cong L, Yuan J, et al. The role of nuclear factor- κ B in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2017, 33 (3): 189-193. DOI: CNKI: SUN: SFCZ. 0. 2017-03-013.
- [21] 李庆, 徐金玲, 方红娟, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 IL-17、IL-1 β 、IL-10 水平变化及其与胰岛素抵抗、血脂的关系[J]. 山东医药, 2019, 59 (4): 52-54. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2019. 04. 013.
- Li Q, Xu JL, Fang HJ, et al. Serum levels of IL-17, IL-1 β and IL-10 in patients with gestational diabetes mellitus and their relationship with insulin resistance and blood lipids[J]. Shandong Medical Journal, 2019, 59 (4): 52-54. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2019. 04. 013.
- [22] Zak P, Soucek M. Correlation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and interleukin 10 with blood pressure, risk of preeclampsia and low birth weight in gestational diabetes[J]. Physiol Res, 2019, 68 (3): 395-408. DOI: 10. 33549/physiolres. 934002.
- (收稿日期: 2022-08-31)