

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.014

论著·临床

# 妊娠期糖尿病患者血清 Endocan、ISM1 水平及其与不良妊娠结局的关系

蒋惠玲, 许颖, 司向华, 赵旭兴, 薛筱蕾



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D03C721)

作者单位: 830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学第五附属医院产科

通信作者: 蒋惠玲, E-mail: jianghll@163.com

**【摘要】** 目的 研究妊娠期糖尿病(GDM)患者血清内皮细胞特异性分子(Endocan)、Isthmin 1 (ISM1)水平及其与不良妊娠结局的关系。方法 选取2020年1月—2023年1月新疆医科大学第五附属医院产科诊治的GDM患者94例为GDM组,根据妊娠结局分为预后不良亚组36例和预后良好亚组58例,以同期体检的健康妊娠女性48例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清Endocan、ISM1水平;采用Pearson相关分析血清Endocan、ISM1与血糖指标的相关性;Logistic回归模型和受试者工作特征曲线分析血清Endocan、ISM1对GDM患者不良妊娠结局的评估价值。结果 GDM组血清Endocan、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹胰岛素(FINS)及稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)高于健康对照组,血清ISM1低于健康对照组( $t/P = 21.588 / < 0.001, 12.762 / < 0.001, 13.945 / < 0.001, 12.337 / < 0.001, 14.308 / < 0.001, 20.599 / < 0.001$ );GDM组患者FPG、HbA<sub>1c</sub>、FINS及HOMA-IR与血清Endocan呈正相关,与血清ISM1呈负相关(Endocan:  $r/P = 0.632 / < 0.001, 0.701 / < 0.001, 0.698 / < 0.001, 0.727 / < 0.001$ ; ISM1:  $r/P = -0.709 / < 0.001, -0.607 / < 0.001, -0.626 / < 0.001, -0.745 / < 0.001$ );与预后良好亚组比较,预后不良亚组GDM患者血清Endocan、HOMA-IR较高,血清ISM1较低( $t/P = 8.025 / < 0.001, 7.988 / < 0.001, 13.643 / < 0.001$ );血清Endocan高、HOMA-IR高是GDM患者不良妊娠结局的危险因素[OR(95% CI) = 1.556(1.230 ~ 1.968), 1.354(1.102 ~ 1.663)],ISM1高是保护因素[OR(95% CI) = 0.681(0.543 ~ 0.855)];Endocan、ISM1及二者联合预测GDM患者不良妊娠结局的AUC分别为0.808、0.821、0.890,二者联合优于各自单独预测效能( $Z = 4.515, 4.226, P$ 均 $< 0.001$ )。结论 GDM孕妇血清Endocan水平升高,ISM1水平降低,均与机体糖代谢指标有关,两者联合对GDM患者妊娠结局预后具有较高的评估价值。

**【关键词】** 妊娠期糖尿病;内皮细胞特异性分子;Isthmin 1;妊娠结局**【中图分类号】** R714.256**【文献标识码】** A

**The expression levels of serum Endocan and ISM1 in patients with gestational diabetes mellitus and their relationship with adverse pregnancy outcomes** Jiang Huiling, Xu Ying, Si Xianghua, Zhao Xuxing, Xue Xiaolei. Department of Obstetrics, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830011, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D03C721)

Corresponding author: Jiang Huiling, E-mail: jianghll@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the expression of serum endothelial cell specific molecule (Endocan) and Isthmin1 (ISM1) in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and their relationship with adverse pregnancy outcomes. **Methods** A total of 94 patients with GDM diagnosed and treated in the Department of Obstetrics, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2020 to January 2023 were selected as GDM group. According to the pregnancy outcome, they were divided into poor prognosis subgroup (36 cases) and good prognosis subgroup (58 cases), 48 healthy pregnant women who underwent physical examinations during the same period were selected as the healthy control group. The levels of serum Endocan and ISM1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum Endocan, ISM1 and clinical indicators. Logistic regression model and receiver operating characteristic curve were used to analyze the evaluation value of serum Endocan and ISM1 on adverse pregnancy outcomes in GDM patients. **Results** Compared with the healthy control group, the serum Endocan, fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), fasting insulin (FINS) and homeostasis model insulin resistance index

(HOMA-IR) in the GDM group increased, and the serum ISM1 decreased ( $t/P=21.588/ <0.001, 12.762/ <0.001, 13.945/ <0.001, 12.337/ <0.001, 14.308/ <0.001, 20.599/ <0.001$ ); FPG, HbA<sub>1c</sub>, FINS and HOMA-IR were positively correlated with serum Endocan and negatively correlated with serum ISM1 in GDM group ( $r/P=0.632/ <0.001, 0.701/ <0.001, 0.698/ <0.001, 0.727/ <0.001$ ;  $-0.709/ <0.001, -0.607/ <0.001, -0.626/ <0.001, -0.745/ <0.001$ ); Compared with the good prognosis subgroup, the poor prognosis subgroup had higher serum Endocan, HOMA-IR and lower serum ISM1 ( $t/P=8.025/ <0.001, 7.988/ <0.001, 13.643/ <0.001$ ); High serum Endocan and HOMA-IR were risk factors for adverse pregnancy outcomes of GDM, and high ISM1 was a protective factor [ $OR(95\% CI)=1.556(1.230 - 1.968), 1.354(1.102 - 1.663), 0.681(0.543 - 0.855)$ ]; The AUC of Endocan, ISM1 and the combination of the two in predicting adverse pregnancy outcomes of GDM were 0.808, 0.821 and 0.890, respectively, and the combination of the two was better than the individual prediction efficiency ( $Z=4.515, 4.226, all P < 0.001$ ). **Conclusion** The increase of serum Endocan and the decrease of serum ISM1 in GDM pregnant women are related to the body's glucose metabolism index. The combination of the two has a high evaluation value for the prognosis of pregnancy outcome in GDM patients.

**【Key words】** Gestational diabetes; Endothelial cell specific molecules; Isthmin 1; Pregnancy outcome

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期出现的糖耐量异常,是孕期最常见的合并症之一<sup>[1]</sup>。GDM会导致产后出血、新生儿窒息及新生儿呼吸窘迫等母婴并发症,危害较大<sup>[2]</sup>。内皮细胞特异性分子(Endocan)是一种可溶性的硫酸皮肤素蛋白聚糖,参与内皮细胞炎症反应、细胞黏附分子和淋巴细胞功能调节等过程<sup>[3]</sup>。研究表明,Endocan在糖尿病视网膜病变组织中表达升高,其能够反映糖尿病视网膜微血管病变程度,是新的糖尿病血管并发症的生物标志物<sup>[4]</sup>。Isthmin 1 (ISM1)是一种新型分泌蛋白,具有促进胚胎发育、抗血管生成和促进细胞凋亡等功能<sup>[5]</sup>。研究表明,ISM1可以促进小鼠脂肪组织的葡萄糖摄取,减少肝脏脂质合成,其表达失调可导致机体糖耐量受损、脂肪葡萄糖摄取减少<sup>[6]</sup>。目前GDM患者血清Endocan、ISM1水平及两者在评估患者不良妊娠结局预后中的意义尚不明确。本研究旨在研究GDM患者血清Endocan、ISM1水平对不良妊娠结局的评估意义,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取2020年1月—2023年1月新疆医科大学第五附属医院产科诊治的GDM患者94例为GDM组,年龄21~44(26.64±4.41)岁,病程3~31(14.56±5.13)d,孕前体质量指数(BMI)18.15~28.06(23.27±2.66)kg/m<sup>2</sup>,分娩孕周37~41(38.91±0.93)周,既往有孕产史46例,无明显诱因,无糖尿病家族遗传史。以同期健康妊娠女性48例为健康对照组,年龄22~41(26.37±4.86)岁,孕前BMI 18.20~27.99(23.40±2.57)kg/m<sup>2</sup>,分娩孕周37~42(38.84±1.06)周。2组年龄、孕前BMI及分娩孕周比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已通过医院伦理委员会审核批准(XYDWFYLSK-2024-

154),受试者或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2015年国际妇产科联盟制定的GDM诊断标准<sup>[7]</sup>;②年龄18~45岁,单胎,自然受孕;③患者能够配合相关检查及治疗。(2)排除标准:①妊娠前有高血压、糖尿病等疾病,妊娠期合并感染、发热等合并症;②合并严重心肺功能不全、甲状腺功能亢进;③合并风湿免疫系统疾病;④合并恶性肿瘤。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清Endocan、ISM1检测:于孕24~28周产检时,留取受试人员空腹肘静脉血5ml,3000r/min离心10min,留取上清待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清Endocan、ISM1水平。按照Endocan试剂盒(购自上海化邦生物科技公司,货号HBP32086R)、ISM1试剂盒(购自江西联博科生物科技公司,货号LBP-H01790)说明书进行操作,终止反应后用酶标仪(SIM3200酶标仪,奥地利Tecan公司)检测样品浓度,根据标准品绘制的标准曲线计算样品浓度。

1.3.2 妊娠结局评估:以电话及门诊等方式收集GDM患者的妊娠结局情况,不良妊娠结局包括:产后出血、产后发热、紧急剖宫产、羊水过多、胎膜早破、先兆流产、巨大儿或低体质量儿、大于或小于胎龄儿、新生儿窒息、新生儿呼吸窘迫、胎儿生长受限等母婴并发症。根据GDM患者是否发生不良妊娠结局,分为预后不良亚组( $n=36$ )和预后良好亚组( $n=58$ )。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0软件分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用卡方检验;正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用 $t$ 检验;Pearson相关性分析血清Endocan、ISM1与血糖指标的相关性;Logistic回归模型和受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Endocan、ISM1对GDM患者不

良妊娠结局的评估意义。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 Endocan、ISM1 及血糖指标比较 与健康对照组比较, GDM 组血清 Endocan、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)、空腹胰岛素 (FINS) 及胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 水平较高, ISM1 较低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

表 1 健康对照组和 GDM 组血清 Endocan、ISM1 及血糖指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum Endocan, ISM1 and blood glucose indicators between normal control group and GDM group

项 目	健康对照组 (n=48)	GDM 组 (n=94)	t 值	P 值
FPG (mmol/L)	4.12 ± 0.37	5.53 ± 0.48	12.762	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.02 ± 0.50	6.29 ± 0.52	13.945	<0.001
FINS (pmol/L)	7.60 ± 1.28	14.12 ± 3.54	12.337	<0.001
HOMA-IR	2.02 ± 0.54	3.80 ± 0.77	14.308	<0.001
Endocan (ng/L)	73.08 ± 14.26	172.34 ± 30.14	21.588	<0.001
ISM1 (ng/L)	383.11 ± 56.03	209.41 ± 42.60	20.599	<0.001

2.2 血清 Endocan、ISM1 与血糖指标的相关性 GDM 患者 FPG、HbA<sub>1c</sub>、FINS 及 HOMA-IR 与血清 Endocan 呈正相关, 与 ISM1 呈负相关 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 见表 2。

表 2 GDM 患者血清 Endocan、ISM1 与血糖指标的相关性

Tab.2 Correlation between serum Endocan, ISM1 and blood glucose indicators in GDM patients

项 目	Endocan		ISM1	
	r 值	P 值	r 值	P 值
FPG	0.632	<0.001	-0.709	<0.001
HbA <sub>1c</sub>	0.701	<0.001	-0.607	<0.001
FINS	0.698	<0.001	-0.626	<0.001
HOMA-IR	0.727	<0.001	-0.745	<0.001

2.3 不同预后 GDM 患者临床资料比较 与预后良好亚组比较, 预后不良亚组 GDM 患者血清 Endocan、HOMA-IR 较高, 血清 ISM1 较低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

2.4 Logistic 回归分析 GDM 患者不良预后的影响因素 以 GDM 患者不良妊娠结局预后为因变量 (预后不良 = 1, 预后良好 = 0), 以血清 Endocan、ISM1、HOMA-IR (均原值录入) 为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示: 血清 Endocan 高、HOMA-IR 高是 GDM 患者不良妊娠结局的危险因素, ISM1 高是保护因素 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 见表 4。

表 3 预后不良亚组和预后良好亚组 GDM 患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data between poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup of GDM patients

项 目	预后良好亚组 (n=58)	预后不良亚组 (n=36)	t/χ <sup>2</sup> 值	P 值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	26.62 ± 4.38	26.71 ± 4.62	0.095	0.925
孕周 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	39.02 ± 1.03	38.74 ± 0.95	1.319	0.190
孕前 BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.22 ± 2.71	23.35 ± 2.64	0.228	0.820
孕产史 [例 (%)]	29 (50.00)	17 (47.22)	0.069	0.793
收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	122.54 ± 11.70	124.67 ± 10.21	0.900	0.371
舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	79.91 ± 7.12	82.31 ± 6.54	1.638	0.105
FPG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.47 ± 0.46	5.63 ± 0.50	1.586	0.116
HbA <sub>1c</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , %)	6.22 ± 0.50	6.41 ± 0.53	1.750	0.083
FINS ( $\bar{x} \pm s$ , pmol/L)	14.01 ± 3.51	14.30 ± 3.68	0.382	0.703
HOMA-IR ( $\bar{x} \pm s$ )	3.30 ± 0.80	4.60 ± 0.71	7.988	<0.001
TC ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)	5.17 ± 1.21	5.32 ± 1.26	0.575	0.567
TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.54 ± 0.42	1.60 ± 0.33	0.728	0.468
HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.60 ± 0.39	1.52 ± 0.34	1.014	0.313
LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.06 ± 0.52	2.21 ± 0.55	1.330	0.187
Endocan ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)	152.90 ± 28.33	203.66 ± 32.08	8.025	<0.001
ISM1 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)	255.71 ± 43.66	134.81 ± 38.48	13.643	<0.001

表 4 Logistic 回归分析影响 GDM 患者不良妊娠结局预后的因素

Tab.4 Logistic regression analysis of factors affecting the prognosis of adverse pregnancy outcomes in GDM patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
Endocan 高	0.442	0.120	13.567	<0.001	1.556	1.230 ~ 1.968
ISM1 高	-0.384	0.116	10.958	<0.001	0.681	0.543 ~ 0.855
HOMA-IR 高	0.303	0.105	8.327	<0.001	1.354	1.102 ~ 1.663

2.5 血清 Endocan、ISM1 对 GDM 患者妊娠结局的评估价值 绘制血清 Endocan、ISM1 对 GDM 妊娠结局预测效能的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: Endocan、ISM1 及二者联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.808、0.821、0.890, 二者联合优于各自单独预测效能 ( $Z = 4.515、4.226, P$  均  $< 0.001$ ), 见表 5、图 1。

表 5 血清 Endocan、ISM1 预测 GDM 患者不良妊娠结局的价值

Tab.5 The value of serum Endocan and ISM1 in predicting adverse pregnancy outcomes in GDM patients

指 标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
Endocan	170 ng/L	0.808	0.770 ~ 0.829	0.712	0.783	0.495
ISM1	210 ng/L	0.821	0.793 ~ 0.846	0.751	0.792	0.543
二者联合		0.890	0.861 ~ 0.930	0.821	0.789	0.610

## 3 讨论

GDM 是女性妊娠期较常见的合并症, 我国 GDM 的发生率约 13.4%, 对母婴近期及远期结局有重大影

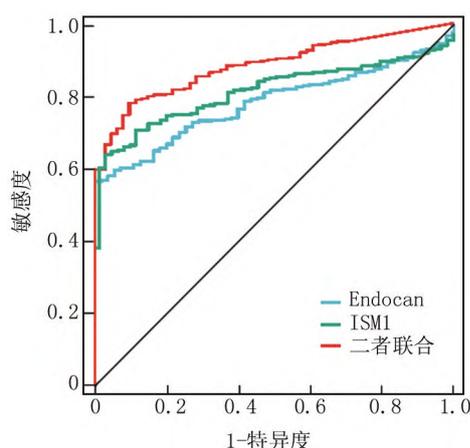


图 1 血清 Endocan、ISM1 及二者联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum Endocan, ISM1, and their combined prediction of adverse pregnancy outcomes in GDM patients

响,可导致产后出血、产后发热等母婴并发症,是国内外内分泌科及产科的共同研究焦点<sup>[8]</sup>。GDM 的病因及机制尚不清楚,既往研究认为胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱是导致 GDM 的重要因素,但目前尚无有效评估 GDM 患者妊娠结局的指标<sup>[9]</sup>。因此,寻找可靠的 GDM 预后评估的血清学标志物,对于改善不良妊娠结局预后,保护母婴安全均具有重要意义。

Endocan 又称内皮细胞特异性分子 1,表达于上皮细胞、血管内皮细胞等组织细胞中,能够上调炎症因子、趋化因子等促进炎症反应,增加血管通透性,参与脓毒症、高血压及动脉粥样硬化等疾病过程。本研究中,GDM 患者血清 Endocan 升高,与既往学者研究结果一致<sup>[10]</sup>,该研究表明血清 Endocan 对 GDM 诊断的特异度达 0.889,但该研究仅纳入 45 例 GDM 患者,样本量较小。本研究在较大样本量基础上进一步证实 GDM 患者血清 Endocan 升高,其原因可能是 GDM 患者促炎性细胞因子的表达升高能够促进 Endocan 的表达。研究表明,GDM 患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$  等促炎性标志物表达上调能够激活血管内皮细胞中 Endocan 的表达,并释放入血导致血清 Endocan 水平升高<sup>[11]</sup>。本研究中,GDM 患者血清 Endocan 与糖代谢指标呈正相关。分析其原因,Endocan 表达升高提示血管内皮细胞过度激活,引起血管细胞黏附分子 1、细胞间黏附分子-1 表达升高,促进白细胞黏附聚集和组织的炎症反应,造成血管内皮功能障碍,导致机体糖耐量受损<sup>[4]</sup>。此外,Endocan 的表达升高还能够促进白介素 6 的表达,进而抑制内皮依赖性一氧化氮介导的血管舒张,造成血管舒张功能受损,激活树突状

细胞成熟相关信号通路、模式识别受体信号通路等多种促炎通路,造成微血管功能障碍,导致胰岛素抵抗的发生<sup>[12]</sup>。本研究中,血清 Endocan 升高能够增加 GDM 患者不良妊娠结局的风险。分析其原因,Endocan 水平升高能够加重 GDM 患者血管内皮的氧化应激损伤,加重血管损伤的程度,增加胎膜早破、先兆流产等不良妊娠结局的风险。研究表明,Endocan 可通过抑制 AKT/内皮型一氧化氮合酶通路,下调超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性,同时激活核因子  $\kappa$ B 通路,上调超氧化物、过氧化氢、过亚硝酸盐和活性氧的产生,导致胎盘细胞及血管内皮细胞的氧化应激损伤,脂质过氧化及 DNA 损伤,影响胎儿发育<sup>[13]</sup>。此外,Endocan 还可通过促进胎盘血管内皮细胞的氧化应激损伤,导致血液黏度增加及胎盘血流量减少,影响胎儿—胎盘循环,抑制胎儿的正常发育<sup>[14]</sup>。

ISM1 属于 Isthmin 基因家族成员,位于人类 20 号染色体上,广泛表达于脂肪组织、脑和免疫细胞等组织器官中,参与神经系统发育、恶性肿瘤及糖脂代谢等生物学过程<sup>[15]</sup>。本研究中,GDM 患者血清 ISM1 水平降低,与既往学者报道结果一致<sup>[16]</sup>,但该研究中 GDM 患者血清 ISM1 的水平高于本研究结果,其原因可能是不同研究中病例选择及 GDM 的诊断标准存在差异。笔者分析,GDM 患者血清 ISM1 的降低参与促进 GDM 疾病的发生发展。研究表明,ISM1 表达水平降低能够抑制脂肪细胞中的葡萄糖摄取,促进肝细胞中的脂质合成及肝脏中的脂质积累,引起机体糖脂代谢紊乱,增加糖尿病的发生风险,导致 GDM 的发生<sup>[17]</sup>。此外,GDM 患者血清 ISM1 与糖代谢指标呈负相关,提示 ISM1 的表达降低加重 GDM 患者机体糖代谢紊乱。ISM1 作为脂肪组织分泌的具有生物活性的脂肪因子,其在调节机体代谢、炎症反应、糖脂稳态及保护个体免受代谢性疾病等方面发挥重要作用。研究表明,ISM1 能够以独立于胰岛素和胰岛素生长因子受体的方式,激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路,改善胰岛素敏感性,调节机体葡萄糖耐量<sup>[6, 17]</sup>。此外,ISM1 的表达下调还能够激活胰岛  $\beta$  细胞中受体样激酶-7,活化 SMAD2/天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶-3,诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡,导致胰岛素分泌水平降低<sup>[18]</sup>。本研究结果证实,血清 ISM1 升高是 GDM 不良妊娠结局的独立保护因素。分析其原因,ISM1 可减轻血管内皮细胞炎症反应,改善机体的葡萄糖耐量和胰岛素敏感性,减少糖尿病微血管并发症的发生,从而改善 GDM 患者的妊娠结局。研究表明,ISM1 能够选择性结合巨噬细胞表面葡萄糖调节蛋白 78,抑制基质金属蛋白酶 12 的表达,

促进巨噬细胞凋亡,减轻组织炎性反应<sup>[19-20]</sup>。本研究中,血清 Endocan、ISM1 联合对 GDM 孕妇不良妊娠结局预后具有较高的评估价值,为 GDM 患者不良妊娠结局的评估提供新思路,对于高危 GDM 患者可适当缩短随访间隔和增加随访次数,为 GDM 孕妇提供基于 Endocan、ISM1 的个性化指导,以降低不良妊娠结局的风险。

综上所述,GDM 孕妇血清 Endocan 升高,血清 ISM1 降低,均与机体糖代谢指标有关,两者联合对 GDM 患者妊娠结局预后具有较高的评估价值。本研究的局限性,首先是所有纳入的研究对象均来自一家医疗中心建档进行孕检的孕妇,这种相对有限的人群来源可能导致选择偏倚;其次,本研究样本量较小,可能仍存在一些未测量或未知的残留混杂因素。未来将设计多中心、大样本的临床试验进一步研究血清 Endocan、ISM1 对 GDM 患者妊娠结局的评估价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

蒋惠玲:设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据,论文撰写;许颖:进行文献调研与整理,提出研究思路,收集并分析试验数据,论文审核;司向华:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;赵旭兴、薛筱蕾:数据收集,进行统计学分析

**参考文献**

- 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 ): 9517-9524. DOI: 10. 3390/ijer-ph17249517.
- 崔玲玲, 杨晓丽, 陈婷婷, 等. 妊娠期糖尿病患者孕中期血清氨基酸水平与产后糖代谢异常的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38 ( 14 ): 2523-2527. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2023. 14. 001.
- 董国锐, 王成, 史永龙. 急性缺血性脑卒中患者血清 Endocan、JKAP 水平变化及与神经功能缺损和近期预后的关系[J]. *河北医药*, 2024, 46 ( 6 ): 862-865, 869. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2024. 06. 013.
- Khalaji A, Behnouch AH, Saeedian B, et al. Endocan in prediabetes, diabetes, and diabetes-related complications: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15 ( 1 ): 102-113. DOI: 10. 1186/s13098-023-01076-z.
- 陆旭阳, 刘奕, 李晓辉, 等. miR-1307-3p 通过靶向 ISM1 促进乳腺癌细胞的增殖和迁移[J]. *天津医药*, 2022, 50 ( 2 ): 113-119. DOI: 10. 11958/20210892.
- Jiang Z, Zhao M, Voilquin L, et al. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis[J]. *Cell Metab*, 2021, 33 ( 9 ): 1836-1852. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2021. 07. 010.
- Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131 ( 3 ): 173-211. DOI: 10. 1016/S0020-7292(15)30033-3.
- 武亚星, 姚晓燕, 周立芳, 等. 中国 2012—2020 年妊娠期糖尿病患病率的 Meta 分析[J]. *现代医学*, 2023, 51 ( 7 ): 879-884. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7562. 2023. 07. 001.
- 吴海芳, 张海波, 黄素静, 等. 血清 miR-301a、miR-197 与 GDM 患者炎症细胞因子的相关性及其预测妊娠结局的 ROC 分析[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 ( 11 ): 1169-1173. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 11. 010.
- Yildiz E, Ketenci GF, Timur B, et al. Is maternal serum endocan level a novel marker in gestational diabetes mellitus[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49 ( 9 ): 2310-2316. DOI: 10. 1111/jog. 15733.
- Balta S, Balta I, Mikhailidis DP. Endocan: A new marker of endothelial function[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2021, 36 ( 4 ): 462-468. DOI: 10. 1097/HCO. 0000000000000867.
- Westergren HU, Svedlund S, Momo RA, et al. Insulin resistance, endothelial function, angiogenic factors and clinical outcome in non-diabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15 ( 7 ): 36-47. DOI: 10. 1186/s12933-016-0353-1.
- Kumar SK, Mani KP. Endocan alters nitric oxide production in endothelial cells by targeting AKT/eNOS and NFkB/iNOS signaling [J]. *Nitric Oxide*, 2021, 117 ( 9 ): 26-33. DOI: 10. 1016/j. niox. 2021. 09. 006.
- Yoruk N, Bulut EE, Aksoy AN, et al. Serum endocan levels in patients with habitual abortion[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49 ( 7 ): 1717-1722. DOI: 10. 1111/jog. 15668.
- Lopez-Yus M, Casamayor C, Soriano-Godes JJ, et al. Isthmin-1 (ISM1), a novel adipokine that reflects abdominal adipose tissue distribution in individuals with obesity[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22 ( 1 ): 335-348. DOI: 10. 1186/s12933-023-02075-0.
- Senturk Z, Kale I, Muhcu M. Investigation of serum isthmin 1 concentration in pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus; a case-control study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2023, 36 ( 2 ): 2271-2284. DOI: 10. 1080/14767058. 2023. 2271624.
- Wang J, Du J, Ge X, et al. Circulating Isthmin-1 reduces the risk of type 2 diabetes but not diabetes-associated NAFLD[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13 ( 8 ): 8903-8922. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 890332.
- Liao J, Li Y, Gui X, et al. Serum Isthmin-1 was increased in type 2 diabetic patients but not in diabetic sensorimotor peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16 ( 6 ): 2013-2024. DOI: 10. 2147/DMSO. S411127.
- Lam T, Nguyen N, Peh HY, et al. ISM1 protects lung homeostasis via cell-surface GRP78-mediated alveolar macrophage apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119 ( 4 ): 1119-1130. DOI: 10. 1073/pnas. 2019161119.
- Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Rico MC, et al. Serum levels of the novel adipokine isthmin-1 are associated with obesity in pubertal boys[J]. *World J Pediatr*, 2023, 19 ( 9 ): 864-872. DOI: 10. 1007/s12519-022-00665-8.

(收稿日期:2024-08-26)