

# 妊娠期糖尿病妊娠早期筛查生物标志物的研究进展

赵丹青<sup>1</sup>, 雷后康<sup>1</sup>, 许晓晓<sup>1</sup>, 沈立明<sup>2</sup>

1. 贵州医科大学附属医院妇产科, 贵州 贵阳 550004; 2. 深圳大学生命科学与海洋科学院, 广东 深圳 518060

**摘要:** 妊娠期糖尿病是常见的妊娠并发症, 给予代近期及远期均产生不良的影响。由于目前临床上诊断时间在妊娠 24 ~ 28 周, 该病在妊娠早期对胎儿的影响不能避免, 众多学者纷纷将目光投向妊娠早期寻找可靠的诊断标志物, 本文就妊娠期糖尿病的早期诊断标志物研究进展作一综述。

**关键词:** 糖尿病, 妊娠期; 早期; 标志物; 脂肪因子; 炎症因子

**中图分类号:** R 714. 256 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674 - 8182(2019)01 - 0116 - 05

妊娠期糖尿病 (GDM) 是妊娠期间发生的不同程度的糖代谢异常, 不包括妊娠前已经存在的糖尿病。GDM 是妊娠期常见的并发症之一。自 2011 年以来, 美国糖尿病协会 (ADA) 以国际糖尿病与妊娠研究组 (IADPSG) 标准作为 GDM 的筛查和诊断标准<sup>[1]</sup>, GDM 的发生率明显增加。这项最新的 GDM 诊断标准是基于高血糖与妊娠不良结局关系的研究 (HAPO)<sup>[2]</sup>, HAPO 研究是一项来自不同国家的多中心前瞻性临床研究, 其结果显示, GDM 的发生率为 9.3% ~ 25.5%, 整体接近 21%, 即几乎每 5 个孕妇中会出现 1 例 GDM 患者。Zhu 等<sup>[3]</sup>按照 IADPSG 标准对国内 13 家医院 2010 至 2011 年间的 17 186 例孕妇进行评估, GDM 发病率为 17.5%。

GDM 常常伴发先兆子痫、巨大儿, 剖宫产率、肩难产率增加, 胎儿发育畸形、围产儿死亡等不良妊娠结局, 并且与子代发生代谢综合征、母亲产后发生 2 型糖尿病 (T2DM) 有关。与健康孕妇的子代相比, GDM 孕妇的子代发生肥胖、高血压、高血脂、高血糖、T2DM 等代谢综合征以及神经系统疾病的风险增加, 国内外学者将此现象界定为“胎源性疾病”。

临床诊断 GDM 的时间在妊娠 24 ~ 28 周, 通过 75 g 葡萄糖耐量试验 (OGTT) 确定。然而, 在此时间点诊断, 尽管通过积极干预, 能够使母儿的预后得到改善, 但在干预前母儿的健康实际已受到不同程度的影响。因此, GDM 的早期筛查十分重要。发布国际糖尿病和妊娠研究组 (IADPSG) 共识的小组成员建议可根据妊娠早期空腹血糖 (FPG) 诊断 GDM, 但是在妊娠早期, 胎儿和母体激素未出现明显变化, 孕妇的激素水平与非妊娠状态下并无明显不同。研究认为妊娠早期空腹血糖不能诊断 GDM, 其与妊娠 24 ~ 28 周 OGTT 检测的诊断不完全一致, 仅可作为 GDM 的一个预测因子<sup>[4-5]</sup>。国内一项回顾性研究表明, 妊娠早期 FPG  $\geq 5.1$  mmol/L 的孕妇中仅有部分在妊娠中晚期发展为 GDM, 妊娠早期 FPG 与妊娠结局无明显相关<sup>[6]</sup>。目前, GDM 早期筛选生物标志物的研究逐渐成为热点, 涉及与 GDM 病因及病理生理相关的标志物、组学相关的标志物等, 本文就相关研究做一综述。

## 1 与病因及病理生理相关的研究

1.1 脂肪因子 脂肪组织是机体储备能量的器官, 也是一个重要的功能活跃的内分泌器官, 它合成、分泌多种生物活性因子, 包括瘦素、脂联素、内脂素、抵抗素、视黄醇结合蛋白 4 等, 调节脂肪本身及其他组织器官的功能<sup>[7]</sup>。妊娠后, 胎盘成为一个重要的内分泌器官, 可合成和分泌大部分已知的脂肪因子, 通过内分泌的方式进入胎儿和母体的血液循环, 参与母体妊娠期的适应性变化反应和胎儿的生长发育<sup>[8]</sup>。各种脂肪因子相互影响、相互制约, 脂肪因子网络的平衡对维持妊娠的正常代谢状态至关重要<sup>[9]</sup>。与 GDM 发生相关的脂肪因子主要包含瘦素、脂联素、内脂素、抵抗素等。

1.1.1 瘦素 瘦素 (LP) 是由 ob 基因编码, 主要由白色脂肪细胞分泌的反馈性抑制脂肪的激素样蛋白。瘦素是一种蛋白质激素, 在机体代谢的调节方面起着重要作用<sup>[10]</sup>, 已被证实能够影响胰岛素的分泌及葡萄糖的利用, 促进糖原合成和脂肪酸代谢<sup>[11-12]</sup>。瘦素通过脂肪组织与脂质储存的比例被释放到血液循环中。肥胖和妊娠是瘦素抵抗状态, 与下丘脑瘦素信号受损有关。妊娠以后, 孕妇瘦素水平逐渐增加, 除与孕妇体重增加有关外, 胎盘也参与其中, 合成与分泌瘦素, 胎盘中亦有丰富的瘦素受体。瘦素可通过抑制胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素而促进 GDM 的病理生理发展<sup>[13]</sup>, 通过调节食欲、体重和能量消耗等影响 GDM 的发生。当 GDM 发生时, 瘦素合成增加, 促进促炎因子如白细胞介素 (IL)-6 和肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  的分泌, 炎症反应增强, 进一步增强瘦素的产生。一个包括 18 项观察性研究在内的荟萃分析显示, 与对照组相比, GDM 患者瘦素浓度显著升高, 经体重指数 (BMI) 调整, 其浓度仍明显增加<sup>[14]</sup>。另外, 一个大样本量的前瞻性队列研究发现, 孕周小于 16 周时的高瘦素血症可能是 GDM 发生的风险因素, 瘦素浓度每增加 10 ng/ml, GDM 风险增加 20%, 该风险因素独立于孕前肥胖和其他混杂因素<sup>[15]</sup>。一项荟萃分析显示, GDM 孕妇的妊娠早中期瘦素水平显著高于对照组, 这

些研究虽然在血液收集时间、检测方法或 GDM 诊断标准方面是一致的,但在 BMI 和肥胖的评估方面各不相同。因此,瘦素可以成为一个 GDM 的预测因子,但是仍需要进一步研究来明确其预测能力<sup>[16]</sup>。

**1.1.2 脂联素** 人体内的脂联素 (Adiponectin/ADPN) 由 244 个氨基酸组成,分子量为 30 000。脂联素是脂肪组织分泌的细胞因子,编码脂联素的基因位点与糖尿病和心血管疾病的易感性相关,具有胰岛素增敏、抗炎和抗动脉粥样硬化的作用。脂联素通过 AMP 激活的蛋白激酶刺激骨骼肌摄取葡萄糖同时降低肝脏葡萄糖的产生<sup>[12]</sup>。在正常妊娠时,母体脂联素分泌逐渐下降,与 BMI 和肥胖呈负相关<sup>[10]</sup>。低脂联素水平会加重胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能障碍,导致 GDM 发生<sup>[17]</sup>。研究发现妊娠期妇女胎盘组织脂联素 mRNA 表达下调,GDM 患者分泌 TNF- $\alpha$  和其他促炎症介质抑制脂肪细胞脂联素的转录<sup>[12]</sup>,进一步加重 GDM 的慢性炎症过程。最近对 15 项横断面和病例对照研究的系统回顾和荟萃分析发现,GDM 患者的脂联素水平显著低于对照组<sup>[14]</sup>。对 9 项前瞻性研究的荟萃分析显示,GDM 孕妇妊娠中期的脂联素水平明显低于健康孕妇<sup>[16]</sup>。Lacroix 等<sup>[18]</sup> 在一项前瞻性队列研究中测定了 445 例受试者妊娠早期(6~13 周)和妊娠中期(24~28 周)脂联素浓度,结果发现,38 例最终发生 GDM 的孕妇妊娠早期脂联素浓度为(9.67  $\pm$  3.84)  $\mu\text{g/ml}$ ,而糖耐量正常的孕妇为(11.92  $\pm$  4.59)  $\mu\text{g/ml}$ 。校正 BMI 和糖化血红蛋白后,妊娠早期脂联素浓度每下降 1  $\mu\text{g/ml}$ ,患 GDM 的几率增加 12%。该结果表明,妊娠早期脂联素浓度越低,孕妇的胰岛素抵抗程度就越高,妊娠中后期发生 GDM 的风险也越高,脂联素是独立于母体肥胖程度和血糖浓度以外的 GDM 发生预测因子。因此,妊娠早期低脂联素浓度对 GDM 的发生具有一定的预测作用。

**1.1.3 内脂素** 内脂素 (visfatin) 在内脏脂肪组织中高表达,促进脂肪细胞产生胰岛素类似物的作用,给予有胰岛素抵抗的肥胖小鼠 (KKAy 小鼠) 注射重组内脂素后,血糖水平显著下降,效应与注射胰岛素类似。内脂素可能与胰岛素受体结合,增加脂肪组织和肌肉组织对葡萄糖的摄取,但其结合位点与胰岛素不同。体外实验表明,内脂素能使靶细胞胰岛素受体、胰岛素受体底物-1、胰岛素受体底物-2 磷酸化增加,PKB/Akt、MAPK 磷酸化增加,模拟胰岛素发挥作用,因此很可能和胰岛素以同样的方式促进糖摄取<sup>[19]</sup>。在肥胖和胰岛素抵抗的状态下,血液中内脂素水平明显增高<sup>[11]</sup>,T2DM 患者体内内脂素水平也明显升高。在妊娠中晚期,内脂素可改善胰岛素的敏感性,在与胰岛素抵抗相关的妊娠并发症中通过负反馈调节机制上调内脂素的表达。一个横断面的研究发现内脂素水平与 GDM 孕妇妊娠后期的空腹血糖、糖负荷后的胰岛素水平呈正相关<sup>[20]</sup>。但也有研究表明 GDM 孕妇血浆内脂素水平高于对照组,且与空腹血糖、胰岛素、胰岛素抵抗或 BMI 无相关性<sup>[21]</sup>。Ferreira 等<sup>[22]</sup> 的研究发现,GDM 孕妇妊娠早期内脂素水平高于对照组,提示它可作为 GDM 发生的潜在生物标志物,然而,需进一步明确其与肥胖的关系,以及与胰岛素抵抗和 GDM 的因果关系。

**1.1.4 抵抗素** 抵抗素是 RSTN 基因编码的产物,是一种富

含半胱氨酸的分泌蛋白,属于 RELM 家族。是一种由单核细胞、巨噬细胞、脂肪细胞表达的肽激素<sup>[11]</sup>,其在体内的水平与脂肪组织的质量呈平行关系<sup>[23-24]</sup>。抵抗素能够诱导炎症,与内皮功能障碍、血栓形成、血管生成和平滑肌功能障碍等有关。尽管它可能与糖耐量受损有关,但是在肥胖和胰岛素抵抗的效应中,其作用仍存争议。研究证实,胎盘组织能够表达抵抗素,随着孕周的增加,孕妇抵抗素的血浆水平随之上升<sup>[25]</sup>。一些研究认为抵抗素会影响怀孕时的葡萄糖耐量,与孕期肥胖、胰岛素抵抗呈正相关,但是更多的研究认为抵抗素与孕期糖代谢没有直接关系<sup>[26-29]</sup>。抵抗素可能介导胰岛素抵抗,其作用及其相关机制有待进一步研究。

**1.2 炎症因子** 所谓胰岛素抵抗是指外周组织对胰岛素的敏感性降低,胰腺  $\beta$  细胞需要分泌更多的胰岛素以弥补这样的功能缺陷。由于妊娠期胰岛素抵抗明显,胰腺  $\beta$  细胞额外分泌更多的胰岛素仍不能使血糖处于正常范围,GDM 就此发生。氧化应激是胰岛素抵抗的原因之一,而炎症反应则是氧化应激反应的一个表现,在众多炎症通路中产生的炎症介质,如黏附因子、IL 等均参与氧化应激反应。妊娠是一个低度炎症的状态,GDM 则将这个低度炎症进一步“放大”。虽然 GDM 与氧化应激反应之间的联系尚未完全阐明,但已有相当数量的研究显示炎症标志物对 GDM 具有一定的预测能力。

**1.2.1 TNF- $\alpha$**  TNF- $\alpha$  是一种单核因子,主要由单核细胞和巨噬细胞产生,可导致胰岛素抵抗。妊娠状态下,胎盘分泌 TNF- $\alpha$  增加,破坏胰岛素信号和胰腺  $\beta$  细胞功能,引起 GDM<sup>[30]</sup>,GDM 相关的氧化应激和炎症反应亦可能导致循环中 TNF- $\alpha$  水平升高<sup>[11]</sup>。脂肪组织中,TNF- $\alpha$  mRNA 转录和蛋白表达与肥胖程度呈正相关,体重下降后,其转录和蛋白表达会相应下调。在一项荟萃分析中,GDM 患者血清 TNF- $\alpha$  浓度明显高于对照组<sup>[14]</sup>。Korkmazer 等<sup>[31]</sup> 在关于炎症因子及孕期相关性的研究中发现,GDM 患者妊娠 24~28 周血 TNF- $\alpha$  水平较非 GDM 孕妇显著上升。妊娠期 TNF- $\alpha$  主要由胎盘和脂肪组织合成和分泌,随着孕周的增加,胎盘逐渐发育成熟,释放入血的 TNF- $\alpha$  也逐渐增加<sup>[14]</sup>。研究显示 GDM 孕妇体内 TNF- $\alpha$  浓度在妊娠 14~20 周和 24~32 周均明显高于正常对照组,且 TNF- $\alpha$  浓度的变化发生在母体血糖出现异常变化之前<sup>[32-33]</sup>。刘陶等<sup>[34]</sup> 研究显示,妊娠 10~12 周 GDM 孕妇的 TNF- $\alpha$  浓度为(10.0  $\pm$  3.4) ng/L,明显高于对照组(4.6  $\pm$  2.7) ng/L。通过 ROC 计算分析,妊娠早期 TNF- $\alpha$   $\geq$  5.45 ng/L 时,预测 GDM 发生的敏感性为 86.2%,特异性 77.5%,阳性预测值 88.5%,阴性预测值 73.8%。由此可见,TNF- $\alpha$  可能成为一个妊娠早期 GDM 发生的预测因子。

**1.2.2 C-反应蛋白(CRP)** CRP 是一种环状五聚体蛋白,具有显著的耐热及抗蛋白酶降解能力。IL-6 是 CRP 合成的主要刺激因子。CRP 属于急性时相反应蛋白,是一种炎症标志物,与胰岛素抵抗、高血糖、T2DM 等代谢异常有关。非妊娠状态时,肥胖妇女相比正常妇女的 CRP 水平轻度升高<sup>[35-36]</sup>,妊娠时,无论正常 BMI 的妇女还是肥胖妇女,CRP 均会上升,但随着孕期的进展,CRP 水平会逐渐下降<sup>[37-38]</sup>,然而 GDM 孕妇 CRP 水平会继续增加,尤其是在妊娠晚期。可见 CRP 参与了

GDM 的发病。一项前瞻性研究显示,葡萄糖耐量受损(IGT)孕妇妊娠早期超敏 C-反应蛋白(hsCRP)水平明显高于对照组,但是对于 IGT 的预测能力不及 BMI<sup>[39]</sup>。Retnakaran 等<sup>[40]</sup>发现 hsCRP 与 BMI 的关系较与 OGTT 值的关系更加紧密。GDM 孕妇在妊娠早期非空腹 hsCRP 明显高于对照组<sup>[41]</sup>。但 这些研究样本量不大,因此,CRP 或 hsCRP 能否成为 GDM 预测或诊断标志物,尚需进一步研究。

1.2.3 IL-6 IL 是指在白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子。IL 在传递信息,激活与调节免疫细胞、介导 T、B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用。IL-6 属于介素的一种,由 2 条糖蛋白链组成:1 条为  $\alpha$  链,另 1 条为  $\beta$  链。 $\alpha$  链缺少胞内区,只能以低亲合性与 IL-6 结合,所形成的复合物迅即与高亲和性的  $\beta$  链结合,通过  $\beta$  链向细胞内传递信息。IL-6 由纤维母细胞、单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、上皮细胞、角质细胞及多种瘤细胞所产生。IL-1、TNF- $\alpha$ 、PDGF、病毒感染、双链 RNA 及 cAMP 等,均可诱导正常细胞产生 IL-6。在一项荟萃分析里,IL-6 是潜在的妊娠早期 GDM 诊断标志物之一<sup>[16]</sup>。系列研究显示 GDM 孕妇血液 IL-6 水平升高,无论该孕妇是否存在肥胖<sup>[42-46]</sup>。也有研究观察到 GDM 孕妇皮下脂肪组织 IL-6 mRNA 转录水平增加<sup>[47]</sup>。IL-6 诱发急性炎症反应,其特点是造成肝脏释放 CRP<sup>[48]</sup>。

## 2 其他相关蛋白

2.1 铁蛋白(SF) SF 是在肝内合成的糖蛋白,是人体内主要的储铁蛋白,其浓度常用于评价体内储铁情况。铁作为人体必需的微量元素,以多种形式保持机体的动态平衡,过多的铁能促进和放大自由基对组织、器官的损伤,导致多种脏器病变。高浓度的血清铁蛋白已被证实与许多慢性生理功能失调和血管炎症有关<sup>[49-51]</sup>。伊朗的一项前瞻性研究选择 1 358 例孕妇,采集其 12~16 周血清标本,根据孕 24~28 周 OGTT 的结果分为 GDM 病例与健康对照组,发现两组间血清铁和血红蛋白浓度差异无统计学意义,但 GDM 组的铁蛋白浓度高于对照组<sup>[52]</sup>。Fu 等<sup>[53]</sup>亦证实增高的铁蛋白浓度与 GDM 的发生相关。Zein 等<sup>[54]</sup>研究发现妊娠早期铁蛋白浓度增加与 OGTT 的餐后 1 h 和餐后 2 h 血糖浓度相关。Amiri 等<sup>[55]</sup>研究显示,铁蛋白浓度超过 80 ng/ml, GDM 发生风险增加 2.4 倍,而每降低 20 ng/ml, GDM 发生风险下降 82%。一般认为,增加的血清铁蛋白浓度和胰岛素抵抗及糖尿病有关,近来认为与 GDM 的发生亦存在关联。额外的铁与氧化应激反应增加了糖尿病发生的风险。铁能够改变胰岛素的合成和分泌,增加脂质代谢,降低肌肉的葡萄糖转换,引起组织胰岛素抵抗<sup>[55]</sup>。

2.2 与内皮功能与血管生成生长因子相关的蛋白 一些研究表明与内皮功能与血管生成生长因子相关的蛋白在 GDM 患者中也发生了变化,包括内皮一氧化氮合酶(eNOS),组织纤溶酶原激活物(t-PA),纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),胎盘生长因子(PLGF)等<sup>[56]</sup>。

## 3 与组学相关的研究

随着组学技术的不断发展,已有一些研究将这些高通量

方法用于 GDM 的预测及诊断标志物的研究,包括代谢组学<sup>[57-60]</sup>、微小 RNA(microRNA)<sup>[61-63]</sup>、蛋白质组学<sup>[64-67]</sup>等。

3.1 代谢组学研究 代谢组学能检测许多内源性小分子化合物水平,反映机体生化代谢功能和状态,沟通生化代谢与疾病的关系。目前有关 GDM 代谢组学的研究主要集中在血液代谢组学研究方面<sup>[57-59]</sup>。Huyhn 等<sup>[60]</sup>系统评价 GDM 相关代谢组学文章,结果表明出现较为一致,最密切相关的 GDM 生物标志物是非对称二甲基精氨酸(ADMA)和非酯化脂肪酸(NEFA),ADMA 恰好与内皮损伤和胰岛素抵抗相关,NEFA 与胰岛素的抵抗相关,表明这些代谢产物具有作为生物标志物的潜力。

3.2 微小 RNA(MicroRNA, miRNA)研究 miRNA 是一类长约 19~23 个核苷酸的小分子单链 RNA,其与目标 mRNA 分子的 3'端非编码区互补配对,在转录水平对靶基因的表达进行调控,从而广泛参与疾病的发生和发展。特异性 miRNA 作为诊断标志物已受到关注并有较多的报道。在 GDM 研究方面,包含 GDM 孕早期 miRNA 预测标志物<sup>[61]</sup>和孕中期诊断标志物的研究<sup>[62-63]</sup>。

3.3 蛋白质组学研究 蛋白质组学技术为疾病过程的分子鉴定提供了丰富的信息来源,血液蛋白质组学以研究血液整体蛋白质成分和数量变化为对象,通过差异蛋白比较,有助于发现疾病相关生物标志物。有关 GDM 血液蛋白质组学的研究,集中在孕早期(妊娠 16 周前),结果显示,GDM 病例与对照组血液差异蛋白主要是补体蛋白、炎症相关蛋白、脂质代谢相关蛋白、凝血及纤溶蛋白等<sup>[64-67]</sup>。这些差异蛋白所涉及的机制与疾病现有发病机制相吻合,体现了组学高通量的特点,这些蛋白也可能成为疾病的早期预测标志物。

## 4 展望

目前,GDM 的发病机制尚未阐明,比较一致的看法是遗传和环境因素共同作用的结果,妊娠期间胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足,炎症反应、肥胖等因素参与其中,与成人 T2DM 的发生具有一定的相似性。GDM 早期筛查生物标志物的研究主要集中在瘦素、脂联素、抵抗素等与胰岛素抵抗密切相关的蛋白质以及 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-6 等与炎症应答密切相关的蛋白质。研究结果表明这些因素可能与 GDM 的发生有关,有望成为该病的生物标志物。但这些研究大部分是小样本量的横断面或病例对照研究,忽视了一些重要的混杂因素,如孕妇年龄、种族、吸烟、BMI 和血糖水平等。研究的样品类型也有所不同,包括血清、血浆或使用培养上清液,样品来源包括母体、胎盘、脐带,分析方法也不尽相同。因此,这些蛋白或细胞因子能否成为早期筛查的指标,有待设计更好的前瞻性研究,扩大样本量,规范化操作等进行验证<sup>[56]</sup>。另外,由于该病属于多因素疾病,因此,组学手段或几个蛋白甚至蛋白与疾病高危因素一起作为疾病组合标志物,效果可能更佳,具有更好的应用前景。有关 GDM 预测与诊断的组学研究已取得一定进展。此外,是否还存在其他一些在妊娠早期影响糖代谢发生异常的致病因素,能让我们更进一步了解 GDM 的发病机制,还有待更多的研究去发现。

## 参考文献

- [1] Basevi V, Di Mario S, Morciano C, et al. Comment on: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011 [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): e53.
- [2] HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 1991-2002.
- [3] Zhu WW, Yang HX, Wei YM, et al. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in China [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3): 586-590.
- [4] Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(3): 480-486.
- [5] Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, et al. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis [J]. *Diabetes Metab*, 2012, 38(5): 458-461.
- [6] 杨慧霞. 妊娠期糖尿病筛查和诊断策略的变迁 [J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(7): 482-484.
- [7] Rust DW, Bianchi DW. Microchimerism in endocrine pathology [J]. *Endocr Pathol*, 2009, 20(1): 11-16.
- [8] Campos DB, Palin MF, Bordignon V, et al. The 'beneficial' adipokines in reproduction and fertility [J]. *Int J Obesity (Lond)*, 2008, 32(2): 223-231.
- [9] Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10): 4137-4143.
- [10] Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(2): 129-139.
- [11] Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies [J]. *Reprod Sci*, 2009, 16(10): 921.
- [12] Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(1): 2-11.
- [13] Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(6): 488-499.
- [14] Xu J, Zhao YH, Chen YP, et al. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Scientific World Journal*, 2014, 2014: 926932.
- [15] Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, et al. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103(3): 519-525.
- [16] Bao W, Baecker A, Song Y, et al. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review [J]. *Metab Clin Exp*, 2015, 64(6): 756-764.
- [17] Wójcik M, Chmielewska-Kassassir M, Grzywnowicz K, et al. The relationship between adipose tissue-derived hormones and gestational diabetes mellitus (GDM) [J]. *Endokrynol Pol*, 2014, 65(2): 134.
- [18] Lacroix M, Battista MC, Doyon M, et al. Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6): 1577-1583.
- [19] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin; a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. *Science*, 2005, 307(5708): 426-430.
- [20] Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(5): 1033.
- [21] Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus [J]. *Clin Sci*, 2006, 110(5): 605-609.
- [22] Ferreira AF, Rezende JC, Vaikousi E, et al. Maternal serum visfatin at 11-13 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus [J]. *Clin Chem*, 2011, 57(4): 609-613.
- [23] Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(11): 5452-5455.
- [24] Yannakoulia M, Yiannakouris N, Blüher S, et al. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1730-1736.
- [25] Yura S, Sagawa N, Itoh H, et al. Resistin is expressed in the human placenta [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(3): 1394-1397.
- [26] Lobo TF, Torloni MR, Gueuvoghlian-Silva BY, et al. Resistin concentration and gestational diabetes: a systematic review of the literature [J]. *J Reprod Immunol*, 2013, 97(1): 120-127.
- [27] Georgiou HM, Lappas M, Georgiou GM, et al. Screening for biomarkers predictive of gestational diabetes mellitus [J]. *Acta Diabetol*, 2008, 45(3): 157-165.
- [28] Lain KY, Daftary AR, Ness RB, et al. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(3): 407-411.
- [29] Nanda S, Poon LC, Muhaisen M, et al. Maternal serum resistin at 11 to 13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies [J]. *Metab Clin Exp*, 2012, 61(5): 699-705.
- [30] Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(6): 488-499.
- [31] Korkmazer E, Solak N. Correlation between inflammatory markers and insulin resistance in pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2015, 35(2): 142-145.
- [32] Gao XL, Yang HX, Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor-alpha, leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus [J]. *Chin Med J*, 2008, 121(8): 701-705.
- [33] 李小维, 李万根, 田耕, 等. 孕前期血浆脂联素及 TNF- $\alpha$  与妊娠期糖尿病的发病风险 [J]. *广东医学*, 2009, 30(6): 906-907.
- [34] 刘陶, 房臻, 杨冬, 等. 炎性及脂肪细胞因子与妊娠期糖尿病发病的相关性及在产褥期的变化 [J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(6): 436-439.
- [35] Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women [J]. *Endocr J*, 2006, 53(2): 189-195.
- [36] Arikawa AY, Thomas W, Schmitz KH, et al. Sixteen weeks of exercise reduces C-reactive protein levels in young women [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43(6): 1002-1009.

- [37] Christian LM, Porter K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum; effects of maternal body mass index[J]. *Cytokine*, 2014, 70(2): 134–140.
- [38] Stewart FM, Freeman DJ, Ramsay JE, et al. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function throughout pregnancy in lean and obese mothers[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(3): 969–975.
- [39] Savvidou M, Nelson SM, Makgoba M, et al. First-trimester prediction of gestational diabetes mellitus; examining the potential of combining maternal characteristics and laboratory measures[J]. *Diabetes*, 2010, 59(12): 3017–3022.
- [40] Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, et al. C-reactive protein and gestational diabetes; the central role of maternal obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8): 3507–3512.
- [41] Smirnakis K V, Plati A, Wolf M, et al. Predicting gestational diabetes; choosing the optimal early serum marker[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196(4): 410.e1–e6.
- [42] Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10): 4137–4143.
- [43] Morisset AS, Dubé MC, Côté JA, et al. Circulating interleukin-6 concentrations during and after gestational diabetes mellitus [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90(5): 524–530.
- [44] Kuźmicki M, Telejko B, Lipińska D, et al. The IL-6/IL-6R/sgp130 system and Th17 associated cytokines in patients with gestational diabetes [J]. *Endokrynol Pol*, 2014, 65(3): 169–175.
- [45] Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(4): 258–263.
- [46] Kuzmicki M, Telejko B, Zonenberg A, et al. Circulating pro-and anti-inflammatory cytokines in Polish women with gestational diabetes [J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40(8): 556–560.
- [47] Kleiblova P, Dostalova I, Bartlova M, et al. Expression of adipokines and estrogen receptors in adipose tissue and placenta of patients with gestational diabetes mellitus [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 314(1): 150–156.
- [48] Christian LM, Porter K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum; effects of maternal body mass index [J]. *Cytokine*, 2014, 70(2): 134–140.
- [49] Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(1): 141–149.
- [50] Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 165(1): 179–184.
- [51] Mainous AG 3rd, Wells BJ, Everett CJ, et al. Association of ferritin and lipids with C-reactive protein [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(5): 559–562.
- [52] Soheilykhan S, Mojibian M, Jannati Moghadam M. Serum ferritin concentration in early pregnancy and risk of subsequent development of gestational diabetes; A prospective study [J]. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 2017, 15(3): 155–160.
- [53] Fu S, Li F, Zhou J, et al. The relationship between body iron status, iron intake and gestational diabetes; a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(2): e2383.
- [54] Zein S, Rachidi S, Awada S, et al. High iron level in early pregnancy increased glucose intolerance [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, 30: 220–225.
- [55] Amiri FN, Basirat Z, Omidvar S, et al. Comparison of the serum iron, ferritin levels and total iron-binding capacity between pregnant women with and without gestational diabetes [J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2013, 4(2): 302–305.
- [56] Abell SK, De Courten B, Boyle JA, et al. Inflammatory and other biomarkers; role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(6): 13442–13473.
- [57] Bentley-Lewis R, Huynh J, Xiong G, et al. Metabolomic profiling in the prediction of gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(6): 1329–1332.
- [58] Pinto J, Almeida LM, Martins AS, et al. Prediction of gestational diabetes through nmrmetabolomics of maternal blood [J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(6): 2696–2706.
- [59] Enquobahrie DA, Denis M, Tadesse MG, et al. Maternal early pregnancy serum metabolites and risk of gestational diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 4348–4356.
- [60] Huynh J, Xiong G, Bentley-Lewis R. A systematic review of metabolite profiling in gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(12): 2453–2464.
- [61] Zhu Y, Tian F, Li H, et al. Profiling maternal plasma microRNA expression in early pregnancy to predict gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 130(1): 49–53.
- [62] Zhao C, Dong J, Jiang T, et al. Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23925.
- [63] Sebastiani G, Guarino E, Grieco GE, et al. Circulating microRNA (miRNA) expression profiling in plasma of patients with gestational diabetes mellitus reveals upregulation of miRNA miR-330-3p [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 345.
- [64] Kim SM, Park JS, Norwitz ER, et al. Identification of proteomic biomarkers in maternal plasma in the early second trimester that predict the subsequent development of gestational diabetes [J]. *Reprod Sci*, 2012, 19(2): 202–209.
- [65] Zhao C, Wang F, Wang P, et al. Early second-trimester plasma protein profiling using multiplexed isobaric tandem mass tag (TMT) labeling predicts gestational diabetes mellitus [J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(6): 1103–1112.
- [66] Zhao D, Shen L, Wei Y, et al. Identification of candidate biomarkers for the prediction of gestational diabetes mellitus in the early stages of pregnancy using iTRAQ quantitative proteomics [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2017, 11(7/8).
- [67] Ai T, Chen F, Zhou S, et al. Magnetic bead-based serum peptidome profiling in patients with gestational diabetes mellitus [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 586309.