DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.12.1428

· 短篇论著 ·

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

徐　妍，李林霞*
上海中医药大学附属第七人民医院妇产科，上海 200137

［摘要］ **目的**　探讨血清摄食抑制因子 1（NSF-1）、肥胖抑制素（OB）和胰高血糖素样肽 1（GLP-1）水平对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的预测价值。**方法**　选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月来我院就诊的妊娠期糖尿病患者 122 例（妊娠糖尿病组）及同期来我院进行产前检查的健康孕妇 75 例（正常妊娠组）作为研究对象。采集静脉血进行检测，比较两组血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平的差异，分析妊娠期糖尿病患者血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平与血糖控制程度的关系，对妊娠结局不良的妊娠期糖尿病患者进行单因素和多因素二元 logistic 回归分析，绘制 ROC 曲线评价血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平对预测妊娠期糖尿病妊娠结局不良的诊断效能。**结果**　妊娠期糖尿病组血清 NSF-1 水平高于正常妊娠组（$P<0.01$），且随着孕周的增加及血糖控制良好程度的升高而升高（P 均<0.01）；而血清 OB 和 GLP-1 水平低于正常妊娠组（$P<0.01$），且随着孕周的增加和血糖控制良好程度的升高而下降（P 均<0.01）。妊娠结局不良组血清 HbA1c 和 NSF-1 水平高于妊娠结局良好组（P 均<0.01），而血清 OB 和 GLP-1 水平低于妊娠结局良好组（P 均<0.01）。经多因素二元 logistic 回归分析发现，血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平是妊娠结局不良的独立预后影响因素（P 均<0.01）。血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平对预测妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良具有较高的诊断效能，联合检测的灵敏度为 97.4%，特异度 83.3%，AUC 为 0.966，高于单个指标 NSF-1（$Z=4.078$，$P<0.01$）、OB（$Z=4.059$，$P<0.05$）和 GLP-1（$Z=2.918$，$P<0.01$）。**结论**　妊娠期糖尿病患者血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平是妊娠结局不良的危险因素，在预测妊娠结局不良方面具有较高的诊断效能。

［关键词］ 摄食抑制因子 1；肥胖抑制素；胰高血糖素样肽 1；妊娠糖尿病；妊娠结局
［中图分类号］ R 714.256　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 0258-879X(2021)12-1428-06

Predictive value of serum nesfatin 1, obestatin and glucagon-like peptide 1 levels in adverse pregnancy outcomes of patients with gestational diabetes mellitus

XU Yan, LI Lin-xia*
Department of Obstetrics and Gynaecology, Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China

［**Abstract**］ **Objective**　To investigate the predictive value of serum nesfatin 1 (NSF-1), obestatin (OB) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) levels for the adverse pregnancy outcomes of patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods**　From Jan. 2019 to Dec. 2020, 122 GDM women (GDM group) and 75 healthy pregnant women (normal pregnancy group) who visited our hospital were enrolled. The venous blood was collected to compare the levels of serum NSF-1, OB and GLP-1 in the 2 groups, and the relationship between the levels of serum NSF-1, OB and GLP-1 and the degree of blood glucose control in GDM patients was analyzed. Univariate and multivariate binary logistic regression analyses were performed in GDM patients with poor pregnancy outcomes, and ROC curves were drawn to evaluate the diagnostic efficacy of serum NSF-1, OB and GLP-1 levels in predicting poor pregnancy outcomes of GDM patients. **Results**　The serum NSF-1 level in the GDM group was significantly higher than that in the normal pregnancy group ($P<0.01$), and increased with the increase of gestational week and the improvement of blood glucose control (both $P<0.01$). The serum levels of OB and GLP-1 were significantly lower in the GDM group ($P<0.01$), and decreased with the increase of gestational week and the improvement of blood glucose control (all $P<0.01$). The serum levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and NSF-1 in the poor pregnancy outcome group were significantly higher than those in the good pregnancy outcome group (both $P<0.01$), while the serum levels of OB and GLP-1 were significantly lower in the good pregnancy outcome group (both $P<0.01$). Multivariate binary logistic regression analysis showed that the levels of serum NSF-1, OB and GLP-1 were independent prognostic factors of poor pregnancy outcomes (all $P<0.01$). The serum levels of NSF-1, OB and GLP-1 had a higher diagnostic efficiency in

［收稿日期］ 2021-07-19　　［接受日期］ 2021-10-26
［作者简介］ 徐　妍，主治医师. E-mail: yan_810818@126.com
*通信作者（Corresponding author）. Tel: 021-58670561, E-mail: llx002399@163.com

predicting poor pregnancy outcomes of GDM patients. The sensitivity of the combined detection was 97.4%, specificity was 83.3% and AUC was 0.966, which was significantly higher than those of the single index (NSF-1 [Z=4.078, P<0.01], OB [Z=4.059, P<0.05] and GLP-1 [Z=2.918, P<0.01]). **Conclusion**　The levels of serum NSF-1, OB and GLP-1 in GDM patients are risk factors of poor pregnancy outcomes, and have high diagnostic efficiency in predicting poor pregnancy outcomes.

［**Key words**］　nesfatin 1; obestatin; glucagon-like peptide 1; gestational diabetes; pregnancy outcome

［Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(12): 1428-1433］

妊娠期糖尿病是指在妊娠期间首次出现糖耐量异常的一类代谢性疾病，其发病率呈逐年升高的趋势[1]。作为妊娠期的并发症之一，妊娠期糖尿病严重威胁着母婴安全，其可导致流产、早产、胎儿宫内发育延迟、胎儿畸形和胎死宫内等不良结局。因此，早期识别和预防妊娠期糖尿病对于改善妊娠不良结局具有重要的临床意义。妊娠期糖尿病的发病机制仍不清楚，主要与胰岛素抵抗和肥胖密切相关，研究发现脂肪细胞因子参与了能量代谢过程，在妊娠期糖尿病的研究中占有重要地位[2]。摄食抑制因子 1（nesfatin 1，NSF-1）是一种多功能的细胞因子，在能量代谢和脂肪代谢方面发挥调节作用[3]；肥胖抑制素（obestatin，OB）是一种血液循环活性多肽，具有降低胰岛素抵抗和促进胰岛素分泌的生物学功能[4]；胰高血糖素样肽 1（glucagon-like peptide 1，GLP-1）是一种胃肠道分泌的细胞因子，对能量代谢和妊娠期糖尿病均具有一定的调节作用[5]。本研究通过检测妊娠期糖尿病患者血清中 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平，探讨其对预测妊娠糖尿病不良结局的临床价值。

1　资料和方法

1.1　*临床资料*　选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在我院就诊的妊娠期糖尿病患者 122 例（妊娠期糖尿病组）作为研究对象，年龄为 23～42（28.70±4.28）岁，孕周 37～40（38.45±1.28）周，BMI 为 22～30（26.57±3.18）kg/m^2。选择同期在我院进行产前检查的健康孕妇 75 例作为正常妊娠组，年龄 22～41（28.28±3.97）岁，孕周 37～40（38.27±1.16）周，BMI 为 22～30（26.02±2.98）kg/m^2。纳入标准：所有孕妇均为单胎；临床资料完整；自愿参加研究；均知情同意，配合随访。排除标准：1 型糖尿病；多胎妊娠；近期口服对血糖和血脂有影响的药物；合并妊娠期高血压、心脏病等妊娠合并症；不配合检查者；智力下降或有精神疾病者。两组在年龄、孕周和 BMI 等基线资料方面的差异均无统计学意义（P 均>0.05），具有可比性。

妊娠期糖尿病患者依据 2018 年美国糖尿病协会指南[6]判断血糖控制良好 69 例［糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）<7.0%］，控制不良 35 例（HbA1c 为 7.0%～9.0%），高风险 18 例（HbA1c>9.0%）。妊娠期糖尿病患者按照常规产前检查到分娩，妊娠结局不良 38 例，妊娠结局良好 84 例。妊娠结局不良是指产妇发生产后出血、产褥感染以及新生儿窒息、围产儿死亡等不良事件；妊娠结局良好是指生产顺利，母婴均无不良事件发生。

1.2　*妊娠期糖尿病诊断标准*　检查前至少 3 d 正常饮食，碳水化合物摄入量不少于 150 g/d。检查前禁食 8 h，空腹静脉血采集后再口服含 75 g 葡萄糖的液体 250～300 mL。口服葡萄糖后 1 h 和 2 h 时采集静脉血，采用葡萄糖氧化酶法检测血清血糖水平，符合下述 3 项中的任意 1 项即诊断为妊娠期糖尿病：空腹血糖≥5.1 mmol/L，口服葡萄糖耐量试验后 1 h 血糖≥10.0 mmol/L 或 2 h 血糖≥8.5 mmol/L。

1.3　*血液标本留取与检测*　妊娠期糖尿病患者分别于孕早期（4～12 周）、孕中期（16～28 周）、孕晚期（32～40 周）及健康孕妇孕晚期，产前检查时采集静脉血，均为 5 mL。血液标本在室温下静置约 20 min，然后 3 000 r/min 离心 10 min（离心半径 15 cm），取上清液约 3 mL，置于 −80 ℃冰箱待测。采用乳胶凝集反应法检测血清中 HbA1c 水平，采用 ELISA 测定血清中 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平，所有试剂盒均为美国 R&D 公司产品，严格按照试剂盒说明书操作。

1.4　*统计学处理*　应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析，呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间比较采用方差分析，两两比较采用最小显著性差异法。计数资料以例数和百分数表示，百分数的比较采用 χ^2 检验。根据妊娠期糖尿病患者妊娠结局是否不良通过二元 logistic 回归对血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平进行多因素分析，采用 ROC 曲线评价

各指标单独及联合检测对预测妊娠期糖尿病妊娠结局不良的诊断效能。检验水准（α）为 0.05。

2 结　果

2.1　孕晚期两组孕妇血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平比较　妊娠期糖尿病组患者血清 NSF-1 水平高于正常妊娠组［（9.30±2.21）mg/mL vs（4.62±1.68）mg/mL，t=16.793，P<0.01］，而血清 OB 水平［（16.32±4.45）ng/L vs（25.64±6.37）ng/L，t=11.113，P<0.01］和 GLP-1 水平［（11.53±2.48）pmol/L vs（19.67±3.69）pmol/L，t=16.901，P<0.01］低于正常妊娠组。

2.2　血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平与孕期的关系　妊娠期糖尿病患者血清 NSF-1 水平随着孕周的增加而升高（P<0.01），而血清 OB 和 GLP-1 水平随着孕周增加而降低（P 均<0.01）。见表 1。

表 1　妊娠期糖尿病患者不同孕期血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平的变化

n=122, $\bar{x}\pm s$

组别	NSF-1/(mg•mL^{-1})	OB/(ng•L^{-1})	GLP-1/(pmol•L^{-1})
孕早期（4～12 周）	4.97±1.72	23.73±5.38	18.37±3.16
孕中期（16～28 周）	7.82±1.94**	18.48±4.72**	15.71±2.95**
孕晚期（32～40 周）	9.30±2.21$^{**\triangle\triangle}$	16.32±4.45$^{**\triangle\triangle}$	11.53±2.48$^{**\triangle\triangle}$
F 值	151.149	75.436	179.177
P 值	<0.01	<0.01	<0.01

$^{**}P$<0.01 与孕早期（4～12 周）比较；$^{\triangle\triangle}P$<0.01 与孕中期（16～28 周）比较. NSF-1：摄食抑制因子 1；OB：肥胖抑制素；GLP-1：胰高血糖素样肽 1.

2.3　血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平与血糖控制程度的关系　妊娠期糖尿病患者孕晚期血清 NSF-1 水平随着血糖控制良好程度的升高而升高（P<0.01），而血清 OB 和 GLP-1 水平随着血糖控制良好程度的升高而下降（P 均<0.01）。见表 2。

表 2　妊娠期糖尿病患者孕晚期血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平与血糖控制程度的关系

$\bar{x}\pm s$

血糖控制程度	n	NSF-1/(mg•mL^{-1})	OB/(ng•L^{-1})	GLP-1/(pmol•L^{-1})
高风险（HbA1c>9.0%）	18	6.07±0.61	22.72±0.99	15.40±0.70
控制不良（HbA1c≥7.0%～9.0%）	35	7.87±0.52**	19.46±1.28**	13.13±0.77**
控制良好（HbA1c<7.0%）	69	10.87±1.47$^{**\triangle\triangle}$	13.06±2.76$^{**\triangle\triangle}$	9.70±1.36$^{**\triangle\triangle}$
F 值		157.413	183.268	228.153
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

$^{**}P$<0.01 与高风险组比较；$^{\triangle\triangle}P$<0.01 与控制不良组比较. NSF-1：摄食抑制因子 1；OB：肥胖抑制素；GLP-1：胰高血糖素样肽 1；HbA1c：糖化血红蛋白.

2.4　妊娠不良结局的单因素分析　妊娠结局不良的妊娠期糖尿病患者孕晚期血清 HbA1c 和 NSF-1 水平均高于妊娠结局良好组（P<0.05，P<0.01），而血清 OB 和 GLP-1 水平均低于妊娠结局良好组（P 均<0.01）。见表 3。

表 3　妊娠期糖尿病患者妊娠不良结局的单因素分析

$\bar{x}\pm s$

妊娠结局	n	年龄/岁	孕周/周	BMI/(kg•m^{-2})	HbA1c/%	NSF-1/(mg•mL^{-1})	OB/(ng•L^{-1})	GLP-1/(pmol•L^{-1})
结局不良	38	29.43±3.28	38.77±1.26	26.96±3.10	5.89±1.17	10.94±2.14	12.89±3.28	9.28±1.30
结局良好	84	28.37±3.76	38.31±1.23	26.40±2.45	5.39±0.69	8.56±1.81	17.87±4.04	12.54±2.20
t 值		1.498	1.902	1.093	2.462	6.332	6.671	8.494
P 值		0.137	0.060	0.277	0.017	<0.01	<0.01	<0.01

BMI：体重指数；HbA1c：糖化血红蛋白；NSF-1：摄食抑制因子 1；OB：肥胖抑制素；GLP-1：胰高血糖素样肽 1.

2.5　妊娠不良结局的多因素分析　对单因素分析中差异有统计学意义的变量进行二元 logistic 回归分析，结果发现血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平是妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的独立预后影响因素（P 均<0.01）。见表 4。

表 4　妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的多因素分析结果

变量	回归系数	标准误差	Wald 值	*P* 值	*OR* (95% *CI*)
HbA1c	0.306	0.382	0.641	0.423	1.358 (0.642, 2.871)
NSF-1	0.733	0.238	9.460	0.002	2.082 (1.305, 3.322)
OB	−0.434	0.117	13.673	<0.01	0.648 (0.515, 0.815)
GLP-1	−0.764	0.212	13.017	<0.01	0.466 (0.308, 0.706)
常数	5.114	3.902	1.718	0.190	166.312

HbA1c：糖化血红蛋白；NSF-1：摄食抑制因子 1；OB：肥胖抑制素；GLP-1：胰高血糖素样肽 1；*OR*：比值比；*CI*：置信区间.

2.6　血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平预测妊娠结局不良的诊断效能　血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平对妊娠期糖尿病患者不良结局预测具有较高的诊断效能，根据妊娠期糖尿病患者妊娠结局是否不良进行二元 logistic 回归，得方程 $y=0.74\times x_{NSF-1}-0.44\times x_{OB}-0.77\times x_{GLP-1}+7.00$，3 个指标联合检测的灵敏度为 97.4%，特异度为 83.3%，AUC 为 0.966（95% *CI* 0.916～0.990），高于单个指标 NSF-1［灵敏度 63.2%，特异度 85.7%，AUC 为 0.802（95% *CI* 0.720～0.868）；$Z=4.078$，$P<0.01$］、OB［灵敏度 81.6%，特异度 75.0%，AUC 为 0.825（95% *CI* 0.745～0.887）；$Z=4.059$，$P<0.05$］和 GLP-1［灵敏度 89.5%，特异度 82.1%，AUC 为 0.885（95% *CI* 0.815～0.936）；$Z=2.918$，$P<0.01$］，而单个指标之间的 AUC 差异无统计学意义（$P>0.05$）。见图 1。

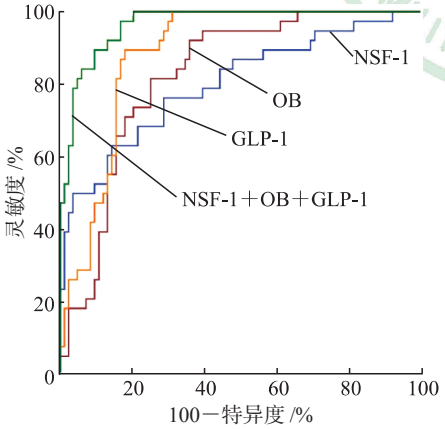

图 1　血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 单独或联合检测对妊娠期糖尿病患者不良结局预测的诊断效能

NSF-1、OB 和 GLP-1 截断值分别为＞10.52 mg/mL、≤15.00 ng/L、≤10.58 pmol/L. NSF-1：摄食抑制因子 1；OB：肥胖抑制素；GLP-1：胰高血糖素样肽 1.

3　讨　论

妊娠期糖尿病是妊娠期的常见并发症，随着二胎、三胎政策的开放和晚孕人群的增加，我国妊娠期糖尿病的发病率呈逐年递增的趋势[7]。高血糖不仅会增加孕妇生殖道感染和宫内感染的可能，孕期高血糖也会影响胎儿发育，大量的葡萄糖进入胎儿体内，促进蛋白质和脂肪的合成，容易造成巨大儿[8]。高血糖对出生后的新生儿也会产生影响，易导致新生儿发生低血糖等[9-10]。妊娠期糖尿病患者即使经过治疗使血糖控制在正常范围，其妊娠不良结局发生风险依然高于正常糖耐量孕妇[11]。目前已发现有较多指标可用来预测妊娠期糖尿病患者的妊娠不良结局，但单一指标预测妊娠不良结局存在一定局限性，通常其灵敏度或特异度不高，因此多个指标联合检测预测妊娠不良结局成为目前的研究热点[12]。本研究结果显示，妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良与血清 HbA1c、NSF-1、OB 和 GLP-1 水平相关，通过二元 logistic 回归分析发现血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平是妊娠期糖尿病患者妊娠结局不良的独立影响因素，本研究还进一步分析了血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平对预测妊娠期糖尿病患者发生妊娠不良结局的诊断效能。

本研究结果显示妊娠期糖尿病患者血清 NSF-1 水平高于正常妊娠组，并且随着孕周的增加和血糖控制良好程度的升高而升高，说明血清 NSF-1 水平与妊娠期糖尿病患者的孕期相关，并且与糖尿病的血糖控制程度相关，与文献[13]报道的结果一致。现已知 NSF-1 是一种分泌性多肽，广泛存在于脑干、下丘脑和脊髓等神经组织中，在摄食和能量代谢过程中起着重要作用[14]。在有关糖尿病的研究中发现，2 型糖尿病患者血清 NSF-1 水平明显升高，并且通过胰岛素的信号通路影响糖脂代谢，参与糖尿病的发生、发展[15]。NSF-1 可以促进胰岛素分泌，促进葡萄糖吸收，抑制胰高血糖素的分泌，且可以促进胰岛素受体与其底物结合，并激活蛋白酶和腺苷酸等酶的活性，抑制机体肝糖异生，抑制组织对葡萄糖的摄取，从而导致血糖水平的升高[16]。本研究发现血清 NSF-1＞10.52 mg/mL 时，NSF-1

预测妊娠期糖尿病患者发生妊娠不良结局的灵敏度为 63.2%，特异度为 85.7%，AUC 为 0.802，说明其对预测妊娠不良结局的发生具有较好的诊断效能，与文献[17]报道一致。

本研究结果显示妊娠期糖尿病患者血清 OB 水平低于正常妊娠组，并且随着孕周的增加和血糖控制良好程度的升高而降低，说明 OB 水平与妊娠期糖尿病患者的孕期有一定的关系，并且与糖尿病控制程度相关，与文献[18]报道的结果类似。现已知 OB 是一种生物活性多肽，由 23 个氨基酸残基组成，在胃肠道、小丘脑和垂体高表达[19]；其主要功能具有促进脂肪细胞分化，抑制对食物的摄取和抗炎等作用，对心血管和神经系统具有重要影响[20]。妊娠期糖尿病患者血清 OB 水平产后明显下降，其水平与胰岛素抵抗具有明显关系，并认为 OB 参与了糖耐量受损与饮食调节有关[21]。本研究发现妊娠结局不良组的血清 OB 水平低于妊娠结局良好组，还发现血清 OB 水平≤15.00 ng/L 时，其灵敏度为 81.6%，特异度为 75.0%，AUC 为 0.825，说明 OB 在预测妊娠期糖尿病发生不良妊娠结局具有较好的诊断效能。

本研究结果显示妊娠期糖尿病患者血清 GLP-1 水平低于正常妊娠组，并且血清 GLP-1 水平随着孕周增加和血糖控制良好程度升高而降低，说明 GLP-1 水平与孕期和血糖控制程度具有关系，与文献[22]报道一致。现已知 GLP-1 是由小肠和大肠中 L 细胞分泌的一种肠促胰岛素激素，具有葡萄糖依赖性，其与 GLP-1 受体结合后激活腺苷环化酶、促进磷酸化、激活 GLP-1 的生理功能，促进胰岛素合成与分泌、抑制胰高血糖素分泌，具有抑制食欲和减轻体重的作用[23]。基础研究证实 GLP-1 能够促进 β 细胞增殖和分化，对 β 细胞再生具有促进作用，因此 GLP-1 是糖尿病的保护因子[24]。本研究发现妊娠结局不良组的血清 GLP-1 水平低于妊娠结局良好组，说明血清 GLP-1 水平与妊娠期糖尿病妊娠结局具有一定的关系，还发现血清 GLP-1≤10.58 pmol/L 时，其检测灵敏度为 89.5%，特异度为 82.1%，AUC 为 0.885，说明其对预测妊娠不良结局具有较好的诊断效能。

本研究结果显示，联合 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平检测能够明显提高预测不良妊娠结局的诊断效能，联合检测的灵敏度为 97.4%，特异度为 83.3%，AUC 为 0.966，说明 NSF-1、OB 和 GLP-1 这 3 个指标对预测妊娠结局不良具有一定的互补性，其具体机制还需进一步研究。

综上所述，妊娠期糖尿病患者血清 NSF-1、OB 和 GLP-1 水平是妊娠结局不良的危险因素，三者联合检测对预测妊娠结局不良具有较高的诊断效能，可为早期干预妊娠不良结局提供依据。

[参 考 文 献]

[1] KALRA S, GUPTA Y, KUMAR A. Prevention of gestational diabetes mellitus (GDM)[J]. J Pak Med Assoc, 2016, 66(9 Suppl 1): S107-S109.

[2] 郑凯，袁晶. 脂肪因子与妊娠期糖尿病及糖脂代谢[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志，2021，40：431-435.

[3] MIERZYŃSKI R, PONIEDZIAŁEK-CZAJKOWSKA E, DŁUSKI D, PATRO-MAŁYSZA J, KIMBER-TROJNARŻ, MAJSTEREK M, et al. Nesfatin-1 and vaspin as potential novel biomarkers for the prediction and early diagnosis of gestational diabetes mellitus [J/OL]. Int J Mol Sci, 2019, 20. DOI: 10.3390/ijms20010159.

[4] GU P Y, KANG D M, WANG W D, CHEN Y, ZHAO Z H, ZHENG H, et al. Relevance of plasma obestatin and early arteriosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J/OL]. J Diabetes Res, 2013, 2013: 563919. DOI: 10.1155/2013/563919.

[5] FOGHSGAARD S, VEDTOFTE L, MATHIESEN E R, SVARE J A, GLUUD L L, HOLST J J, et al. The effect of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist on glucose tolerance in women with previous gestational diabetes mellitus: protocol for an investigator-initiated, randomised, placebo-controlled, double-blinded, parallel intervention trial[J/OL]. BMJ Open, 2013, 3: e003834. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003834.

[6] 李琳，李全民. 糖尿病肾病美国糖尿病协会指南更新要点及治疗进展[J]. 中华糖尿病杂志，2020，12：424-428.

[7] 龙虹利，许航. 妊娠期糖尿病患者对疾病的认知、依从性调查[J]. 甘肃医药，2018，37：1126-1128.

[8] HUHN E A, LINDER T, EPPEL D, WEIßHAUPT K, KLAPP C, SCHELLONG K, et al. Effectiveness of real-time continuous glucose monitoring to improve glycaemic control and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus: a study protocol for a randomised controlled trial[J/OL]. BMJ Open, 2020, 10: e040498. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040498.

[9] LOWE W L, SCHOLTENS D M, KUANG A, LINDER B, LAWRENCE J M, LEBENTHAL Y, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-

up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism[J]. Diabetes Care, 2019, 42: 372-380.

[10] ZHANG C Q, LI Y X, WANG J, LIU C M, CHEN Y. Association between levels of aquaporin 3 in the placenta and adiponectin in the umbilical cord blood with gestational diabetes mellitus and pregnancy outcome[J]. Mol Med Rep, 2020, 22: 1498-1506.

[11] CASTLING Z A, FARRELL T. An analysis of demographic and pregnancy outcome data to explain non-attendance for postpartum glucose testing in women with gestational diabetes mellitus: why are patients missing follow-up?[J]. Obstet Med, 2019, 12: 85-89.

[12] 王静,王立媛,王妍.血清HCY、APN、chemerin在妊娠期糖尿病中的表达及与围生儿结局的关系[J].实用预防医学,2021,28:225-228.

[13] 蒋晓辉,宋欢欢,王冉.血清SHBG、nesfatin-1及sFRP4在妊娠期糖尿病早期诊断中的价值[J].热带医学杂志,2020,20:815-819.

[14] SUN J, ZHANG D, XU J, CHEN C, DENG D, PAN F, et al. Circulating FABP4, nesfatin-1, and osteocalcin concentrations in women with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis[J/OL]. Lipids Health Dis, 2020, 19: 199. DOI: 10.1186/s12944-020-01365-w.

[15] KUCUKLER F K, GORKEM U, SIMSEK Y, KOCABAS R, GULEN S, GULER S. Low level of nesfatin-1 is associated with gestational diabetes mellitus[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32: 759-761.

[16] ZHANG Y, LU J H, ZHENG S Y, YAN J H, CHEN L, LIU X, et al. Serum levels of nesfatin-1 are increased in gestational diabetes mellitus[J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33: 621-624.

[17] 国春蕾,姚水平,李宁.血清Nesfatin-1及炎性因子水平对妊娠期糖尿病的早期临床预测价值[J].现代免疫学,2020,40:391-395,407.

[18] 刘莉莉,何水群.妊娠期糖尿病患者肥胖抑制素水平与胰岛素抵抗的关联性研究[J].医学理论与实践,2013,26:573-574.

[19] WANG J L, XU X H, ZHANG X J, LI W H. The role of obestatin in roux-en-Y gastric bypass-induced remission of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32: 470-477.

[20] ZHOU D, JIANG X, DING W, ZHANG D, YANG L, ZHEN C, et al. Impact of bariatric surgery on ghrelin and obestatin levels in obesity or type 2 diabetes mellitus rat model[J/OL]. J Diabetes Res, 2014, 2014: 569435. DOI: 10.1155/2014/569435.

[21] BAYKUS Y, GURATES B, AYDIN S, CELIK H, KAVAK B, AKSOY A, et al. Changes in serum obestatin, preptin and ghrelins in patients with gestational diabetes mellitus[J]. Clin Biochem, 2012, 45: 198-202.

[22] 程晓,屠晓君,王守燕,李洁.妊娠期糖尿病患者血清及新生儿脐血中DPP-Ⅳ与GLP-1的浓度检测及相关研究[J].潍坊医学院学报,2020,42:273-275.

[23] VEDTOFTE L, BAHNE E, FOGHSGAARD S, BAGGER J I, ANDREASEN C, STRANDBERG C, et al. One year's treatment with the glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide decreases hepatic fat content in women with nonalcoholic fatty liver disease and prior gestational diabetes mellitus in a randomized, placebo-controlled trial[J/OL]. J Clin Med, 2020, 9: 3213. DOI: 10.3390/jcm9103213.

[24] CHEN C C, HUANG Y, DONG G Q, ZENG Y M, ZHOU Z Q. The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in gestational diabetes mellitus: a systematic review[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36: 375-380.

［本文编辑］　商素芳