

• 论 著 •

妊娠期糖尿病患者血清 miR-15a 和 MIF 水平 及其与母婴不良结局的关系*

张琛¹, 苗爱文², 李珊珊¹, 霍高翔³, 武淑霞^{1△}衡水市第四人民医院:1. 产科;2. 营养科, 河北衡水 053000;3. 沧州市人民医院
颐和妇产院区产七科, 河北沧州 061000

摘要:目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)患者血清微小核糖核酸-15a(miR-15a)和巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)水平及其与母婴不良结局的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月于衡水市第四人民医院产检并分娩的 106 例 GDM 患者为实验组,另选取同期在该院进行孕检并分娩的健康女性 106 例作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 miR-15a 水平,采用酶联免疫吸附试验法检测血清 MIF 水平。两组血清 MIF 和 miR-15a 水平进行比较,并进行多因素 Logistic 回归分析 miR-15a 和 MIF 水平与 GDM 患者发生母婴(母体、围生儿)不良结局的关系。结果 实验组血清 miR-15a 和 MIF 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组发生母婴不良结局患者的年龄 >35 岁、孕前体重指数 >24 kg/m²、有不良孕产史、血糖控制不良占比和血清 MIF 和 miR-15a 水平高于实验组发生母婴良好结局患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 >35 岁、孕前体重指数 >24 kg/m²、有不良孕产史、血糖控制不良及血清 miR-15a 和 MIF 均为实验组发生母婴不良结局的危险因素($P < 0.05$)。结论 GDM 患者血清 miR-15a 和 MIF 水平异常升高,且血清 miR-15a 和 MIF 水平与患者发生母婴不良结局密切相关。

关键词:妊娠期糖尿病; 微小核糖核酸-15a; 巨噬细胞移动抑制因子; 母婴不良结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.011

中图法分类号:R714.25

文章编号:1673-4130(2024)16-1973-06

文献标志码:A

Serum miR-15a and MIF levels and their relationship with adverse maternal and infant outcomes in patients with gestational diabetes mellitus*

ZHANG Chen¹, MIAO Aiwen², LI Shanshan¹, HUO Gaoxiang³, WU Shuxia^{1△}1. Department of Obstetrics; 2. Department of Nutrition, Hengshui Fourth People's Hospital,
Hengshui, Hebei 053000, China; 3. The Seventh Department of Obstetrics, Yihe Maternity
Hospital Area of Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: **Objective** To investigate the serum micro-ribonucleic acid-15a(miR-15a) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) levels and their relationship with adverse maternal and infant outcomes in patients with gestational diabetes mellitus(GDM). **Methods** From January 2020 to December 2022, 106 patients with GDM who underwent prenatal examination and gave birth in the Hengshui Fourth People's Hospital were selected as the experimental group. Another 106 healthy women who underwent pregnancy examination and delivered in a hospital during the same period were selected as the control group. Detection of serum miR-15a level by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction and serum MIF levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Serum MIF and miR-15a levels were compared between the two groups, and the relationship between miR-15a and MIF levels and adverse maternal and infant outcomes in GDM patients was analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** The serum levels of miR-15a and MIF in the experimental group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The age of patients with adverse maternal and infant outcomes in the experimental group was >35 years old, the pre-pregnancy body mass index was >24 kg/m², the proportion of patients with adverse pregnancy history, poor blood glucose control and serum MIF and miR-15a levels were higher than those with good maternal and infant outcomes in the experimental group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age >35 years old, pre-pregnancy

* 基金项目:衡水市科技计划项目(2022014017Z)。

作者简介:张琛,女,主治医师,主要从事妊娠期糖尿病及妊娠期高血压的临床研究。△ 通信作者, E-mail: hssy4336@163.com。

body mass index $>24\text{ kg/m}^2$, adverse pregnancy history, poor blood glucose control and serum miR-15a and MIF were all risk factors for adverse maternal and infant outcomes in the experimental group ($P<0.05$).

Conclusion Serum miR-15a and MIF levels are abnormally elevated in GDM patients, and serum miR-15a and MIF levels are closely related to adverse maternal and infant outcomes.

Key words: gestational diabetes mellitus; micro-ribonucleic acid-15a; macrophage migration inhibitory factor; adverse maternal and infant outcomes

妊娠期糖尿病(GDM)主要是指妊娠期间首次出现糖代谢异常的一类疾病,是孕期女性容易出现的一类并发症,据统计,我国 GDM 这一疾病的发病率超过了 15%,并存在逐年上升趋势^[1-2]。GDM 与妊娠不良结局相关,可对孕妇、胎儿及新生儿造成严重危害^[3-4]。微小核糖核酸(miRNA,简称 miR)参与人体多种生物学过程,包括细胞增殖、分化、侵袭、血管生成和凋亡等^[5]。吴美芬等^[6]的研究显示,通过下调 miR-15a-5p 水平可缓解糖尿病大鼠的胰岛素抵抗。有研究表明,在 2 型糖尿病患者中 miR-15a 表达异常,其有望成为预测 2 型糖尿病进展及最佳治疗方向的生物标志物^[7]。巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)是集生长因子、细胞因子、激素和酶等一系列特性的多功效蛋白分子,具有很多不同方面的生物学活性,在免疫、炎症、细胞的凋亡、增殖过程中发挥重要的作用^[8]。MIF 可以由免疫细胞、内皮细胞、上皮细胞和许多其他类型的细胞产生。胎盘作为 MIF 的重要靶器官之一,MIF 在母-胎界面大量表达,在建立和维持健康妊娠方面发挥重要作用^[10]。研究证实在胎盘组织里面 MIF 异常表达与许多妊娠相关的疾病关系密切^[11]。当前已证实 2 型糖尿病患者血清 MIF 水平升高明显,MIF 通过非特异性免疫途径参与 2 型糖尿病

的发展^[9]。但 GDM 患者血清 miR-15a 和 MIF 水平变化及对母婴不良结局的影响还尚不清楚。因此,本研究旨在分析血清 miR-15a 和 MIF 在 GDM 患者中水平变化及其与母婴不良结局的关系,以期 GDM 患者临床相关的诊治提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月于衡水市第四人民医院(简称本院)产检并分娩的 106 例 GDM 患者为实验组,另选取同期在本院进行孕检并分娩的健康女性 106 例作为对照组。两组除了空腹血糖外,其他临床基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)实验组全部符合 GDM 相应的确诊标准,诊断标准参照文献[12];(2)年龄 24~45 岁;(3)产后筛查新生儿无畸形或发育异常。排除标准:(1)孕妇在孕前合并内分泌疾病;(2)伴有妊娠期高血压、子痫前期等其他妊娠期合并症;(3)孕妇合并严重的心、肺、肝、肾、血液系统、精神疾病等其他疾病;(4)孕妇存在吸烟史或饮酒史等不良生活习惯;(5)孕妇服用对体内脂糖代谢有影响的药物;(6)合并有胎盘早剥、前置胎盘、胎位不正。本研究已通过本院伦理委员会审核,研究对象已签署相应的知情同意书。

表 1 实验组与对照组临床基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周(周)	空腹血糖(mmol/L)	生产史		孕前体重指数(kg/m ²)
					经产妇	初产妇	
实验组	106	33.38±3.25	26.52±1.29	6.47±0.93	47(44.34)	59(55.66)	23.61±1.52
对照组	106	33.54±3.35	26.81±1.34	4.64±0.67	58(54.72)	48(45.28)	23.39±1.48
<i>t</i> / χ^2		0.353	1.605	16.438	2.283		1.068
<i>P</i>		0.724	0.110	<0.001	0.131		0.287

1.2 方法

1.2.1 血样采集 使用普通血清管(红色头盖)采集实验组在首次诊断 GDM 后进行降糖干预前,以及对照组在体检时的空腹状态下的外周静脉血 6 mL,于室温下静置凝固,3 500 r/min,离心半径 10 cm,离心 10 min 分离血清,分离的血清保存在无核酸酶的 EP 管内,以进行后续的实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)和酶联免疫吸附试验。

1.2.2 血清 miR-15a 水平检测 血清 miR-15a 水平通过 qPCR 检测。将采集的血清通过 Trizol 试剂盒

(购自美国的 Invitrogen 公司)提取里面的总 RNA,并用紫外分光光度计(ThermoFisher 公司,型号: Nano-Drop2000)测量总 RNA 浓度和纯度。采用 Prime-Script™ RT Master Mix 试剂盒(TaKaRa,货号: RR047Q)对上述所提取的 RNA 进行逆转录成 cDNA。采用 TB Green® Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus)试剂盒(TaKaRa,货号: RR820A)对 RNA 逆转录所得的 cDNA 模板用实时荧光定量 PCR 检测仪(Roche 公司,型号: LightCycler480)对 cDNA 进行扩增,扩增引物设计:miR-15a 正向引物序列为

5'-TAGCAGCACATAATGGTTTGTG-3';反向引物序列为 5'-ATCCAGTGC GTGTCGTG-3'。内参 U6 正向引物序列为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACAT-3',反向引物序列 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。条件设置:3 个复孔,反应的体系定为 50 μ L,循环程序:50 $^{\circ}$ C 2 min,95 $^{\circ}$ C 10 min,40 个循环;95 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 60 s,并以 U6 作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法对两组 miR-15a 水平进行计算。

1.2.3 血清 MIF 水平检测 通过酶联免疫吸附试验的试剂盒(上海酶联生物公司,货号:MM-0200H2)检测血清 MIF 水平,具体实验步骤按照试剂盒说明书实施。使用 680 全自动酶标仪(美国 Bio-Rad 公司)在 450 nm 处读取其具体的吸光度值,横坐标以标准品浓度数值标注,纵坐标吸光度值标注,绘制标准曲线,计算血清 MIF 水平。

1.3 母婴不良结局判断 全部研究对象随访到分娩结束,对其具体的母婴结局予以观察,其中母体不良结局主要有羊水过多、胎膜早破、产后感染、产后出血、羊水过少;围生儿不良结局主要有早产儿、巨大儿、胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿低血糖,并对两组发生母婴(母体、围生儿)不良结局的情况进行比较。

1.4 血糖控制 所有 GDM 患者在入院时即开始进行饮食和运动指导,并监测空腹和餐后 2 h 血糖,在连续干预 1 周后,若血糖水平仍控制不佳,则加用胰岛素治疗。经饮食指导或经胰岛素治疗后血糖控制在正常范围内为血糖控制良好,否则为血糖控制不良。

血糖控制良好标准:空腹血糖控制 3.3~5.6 mmol/L,餐后 2 h 血糖控制 4.4~6.7 mmol/L。

1.5 统计学处理 本研究数据以 Epidata 3.1 录入,采用统计软件 SPSS22.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间行 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间行 χ^2 检验。将年龄、孕前体重指数、不良孕产史、生产史、血糖控制情况、血清 miR-15a 和 MIF 等指标设为自变量,因变量则是母婴结局,实施多因素 Logistic 回归分析 miR-15a 和 MIF 水平与 GDM 患者发生母婴不良结局的关系。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 实验组和对照组血清 miR-15a 和 MIF 水平比较 实验组血清 miR-15a 和 MIF 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组母婴不良结局发生情况比较 实验组发生母体不良结局有 50 例,发生围生儿不良结局 35 例;对照组发生母体不良结局有 10 例,发生围生儿不良结局 4 例。实验组母婴(母体、围生儿)不良结局发生率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3、4。

表 2 血清 miR-15a 和 MIF 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-15a	MIF(pg/mL)
实验组	106	3.73 $\pm$ 1.26	12.01 $\pm$ 3.75
对照组	106	1.59 $\pm$ 0.35	5.42 $\pm$ 1.26
<i>t</i>		16.848	17.151
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 两组母体不良结局发生率比较

组别	<i>n</i>	羊水过多(<i>n</i>)	胎膜早破(<i>n</i>)	产后感染(<i>n</i>)	产后出血(<i>n</i>)	羊水过少(<i>n</i>)	不良结局发生率[<i>n</i> (%)]
实验组	106	15	11	10	7	7	50(47.17)
对照组	106	1	4	0	2	3	10(9.43)
χ^2							37.193
<i>P</i>							<0.001

表 4 两组围生儿不良结局发生率比较

组别	<i>n</i>	早产儿(<i>n</i>)	巨大儿(<i>n</i>)	胎儿窘迫(<i>n</i>)	新生儿窒息(<i>n</i>)	新生儿呼吸窘迫综合征(<i>n</i>)	新生儿低血糖(<i>n</i>)	不良结局发生率[<i>n</i> (%)]
实验组	106	9	7	5	2	4	8	35(33.02)
对照组	106	2	1	0	0	1	0	4(3.77)
χ^2								30.196
<i>P</i>								<0.001

2.3 血清 miR-15a 和 MIF 水平与实验组发生母体不良结局的关系 实验组发生母体不良结局患者的年龄>35 岁、孕前体重指数>24 kg/m²、有不良孕产史、血糖控制不良占比和血清 MIF 和 miR-15a 水平高于实验组发生母体良好结局患者,差异有统计学意

义($P<0.05$)。见表 5。经多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄>35 岁、孕前体重指数>24 kg/m²、有不良孕产史、血糖控制不良和血清 MIF 和 miR-15a 均为实验组发生母体不良结局的危险因素($P<0.05$)。见表 6。

表 5 影响实验组发生母体不同结局的因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

影响因素	母体不良结局($n=50$)	母体良好结局($n=56$)	χ^2/t	P
年龄(岁)			7.110	0.008
>35	28(56.0)	17(30.4)		
≤35	22(44.0)	39(69.6)		
孕前体重指数(kg/m ²)			8.178	0.004
>24	27(54.0)	15(26.8)		
≤24	23(46.0)	41(73.2)		
不良孕产史			6.061	0.014
有	26(52.0)	16(28.6)		
无	24(48.0)	40(71.4)		
生产史			0.106	0.754
经产妇	23(46.0)	24(42.9)		
初产妇	27(54.0)	32(57.1)		
血糖控制情况			9.473	0.002
不良	31(62.0)	18(32.1)		
良好	19(38.0)	38(67.9)		
血清 miR-15a	4.63±0.33	2.93±0.32	26.905	<0.001
血清 MIF(pg/mL)	18.61±3.11	6.12±3.09	20.711	<0.001

表 6 多因素 Logistic 回归分析实验组发生母体不良结局有关的因素

危险因素	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95% CI
年龄>35 岁	1.036	0.363	8.145	0.004	2.818	1.383~5.740
孕前体重指数>24 kg/m ²	0.857	0.384	4.981	0.026	2.356	1.110~5.001
有不良孕产史	0.927	0.347	7.137	0.008	2.527	1.280~4.988
血糖控制不良	1.182	0.398	8.820	0.003	3.261	1.495~7.114
血清 miR-15a	1.263	0.364	12.039	0.001	3.536	1.732~7.217
血清 MIF	0.498	0.172	8.383	0.004	1.645	1.175~2.305

注:赋值为年龄≤35 岁=0,>35 岁=1;孕前体重指数≤24 kg/m²=0,>24 kg/m²=1;不良孕产史为无=0,有=1;血糖控制情况为良好=0,不良=1。

2.4 血清 miR-15a 和 MIF 水平与实验组发生围生儿不良结局的关系 实验组发生围生儿不良结局患者的年龄>35 岁、孕前体重指数>24 kg/m²、有不良孕产史、血糖控制不良占比及血清 miR-15a 和 MIF 水平高于实验组发生围生儿良好结局患者,差异有统

计学意义($P<0.05$)。见表 7。经多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄>35 岁、孕前体重指数>24 kg/m²、有不良孕产史、血糖控制不良及血清 miR-15a 和 MIF 均为实验组发生围生儿不良结局的危险因素($P<0.05$)。见表 8。

表 7 影响实验组发生围生儿不同结局的因素分析 [$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

影响因素	围生儿不良结局($n=35$)	围生儿良好结局($n=71$)	χ^2/t	P
年龄(岁)			4.616	0.032
>35	20(57.1)	25(35.2)		
≤35	15(42.9)	46(64.8)		
孕前体重指数(kg/m ²)			9.070	0.003
>24	21(60.0)	21(29.6)		
≤24	14(40.0)	50(70.4)		
不良孕产史			4.696	0.030
有	19(54.3)	23(32.4)		

续表 7 影响实验组发生围生儿不同结局的因素分析 [$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

影响因素	围生儿不良结局($n=35$)	围生儿良好结局($n=71$)	χ^2/t	P
无	16(45.7)	48(67.6)		
生产史			0.040	0.841
经产妇	16(45.7)	31(43.7)		
初产妇	19(54.3)	40(56.3)		
血糖控制情况			6.513	0.011
不良	22(62.9)	26(36.6)		
良好	13(37.1)	45(63.4)		
血清 miR-15a	4.50 $\pm$ 0.43	3.35 $\pm$ 0.42	13.154	<0.001
血清 MIF(pg/mL)	25.89 $\pm$ 2.11	5.17 $\pm$ 1.03	68.110	<0.001

表 8 多因素 Logistic 回归分析实验组发生围生儿不良结局有关的因素

危险因素	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95% CI
年龄>35 岁	1.136	0.382	8.844	0.003	3.114	1.473~6.585
孕前体重指数>24 kg/m ²	1.183	0.376	9.899	0.002	3.264	1.562~6.821
有不良孕产史	0.978	0.356	7.547	0.006	2.659	1.323~5.343
血糖控制不良	1.189	0.336	12.522	<0.001	3.284	1.700~6.344
血清 miR-15a	1.173	0.374	9.837	0.002	3.232	1.553~6.726
血清 MIF	0.581	0.282	4.245	0.039	1.788	1.029~3.107

注:赋值为年龄 $\leq 35=0, >35=1$;孕前体重指数 $\leq 24\text{ kg/m}^2=0, >24\text{ kg/m}^2=1$;不良孕产史为无 $=0, 有=1$;血糖控制情况为良好 $=0, 不良=1$ 。

3 讨 论

全球范围内 GDM 患病率正在逐年上升,并与肥胖、2 型糖尿病的流行并行,且不良妊娠结局与妊娠期高血糖显著相关^[13-14]。近年来,miRNA 已被确定为妊娠期间代谢适应的关键调节因子。越来越多的证据表明母体 miRNA 与妊娠并发症之间存在关联,包括胎盘早剥、前置胎盘、先兆子痫和妊娠期高血压及宫内生长受限、巨大儿和 GDM^[15]。因此,本研究旨在分析血清 miR-15a 和 MIF 水平在 GDM 患者中的差异及血清 miR-15a 和 MIF 水平与母婴不良结局的关系,以期为临床诊治提供参考。

本研究结果发现,实验组血清 miR-15a 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。既往研究显示,miR-15a 能够通过调控 bcl2、ccnd1 及 wnt3a 等靶向基因,参与细胞的增殖调控,从而抑制神经母细胞瘤的进展^[16]。刘林平等^[17]研究发现,2 型糖尿病患者房水和血清中 miR-15a 水平均异常升高,与本研究结果类似。另外,本研究结果发现,实验组血清 MIF 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。既往已有研究显示,MIF 基因的多态性与 GDM 患者胰岛素抵抗风险的增加有关^[18]。追溯其作用机制,在全身的多种组织细胞里面 MIF 全部广泛表达,这里面就包括了胰岛 β 细胞。在 GDM 患者中,高水平 MIF 会对胰岛素 β 细胞产生刺激,从而分泌更多的胰岛素,而葡萄糖和胰岛素可以刺激 MIF 的分泌,从而产生了一种恶性循环^[19]。

本研究结果显示,实验组发生母体不良结局患者血清 MIF 和 miR-15a 水平高于实验组发生母体良好结局患者,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组发生围生儿不良结局患者血清 miR-15a 和 MIF 水平高于实验组发生围生儿良好结局患者,差异有统计学意义($P<0.05$),提示血清 miR-15a 和 MIF 水平与 GDM 母婴不良结局之间存在较为密切的关系。有研究报道,不明原因连续流产和 miRNA 基因多态性关系紧密,这进一步说明 miRNA 可能与母婴不良结局存在一定的关系^[20-21]。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 MIF 和 miR-15a 为实验组发生母婴(母体、围生儿)不良结局的危险因素($P<0.05$)。另外,既往有研究证实,GDM 患者血清 miR-15a 表达异常升高,可增加患者发生母婴不良结局的概率,miR-15a 表达与患者发生母婴不良结局关系紧密^[22]。本研究结果发现,年龄>35 岁、孕前体重指数>24 kg/m²、有不良孕产史、血糖控制不良均为实验组发生母婴(母体、围生儿)不良结局的危险因素($P<0.05$),推测可能是由于孕前体重指数过高易引起肥胖,加重糖脂代谢紊乱,而高龄产妇生育能力出现一定的下降情况,既往有不良孕产史对孕妇的精神与心理造成较大压力,血糖控制方面的不佳会造成母体长时间处于高血糖的环境从而诱发母婴不良结局的出现^[23-26]。

综上所述,GDM 患者血清 miR-15a 和 MIF 水平异常升高,且血清 miR-15a 和 MIF 水平与患者发生母婴不良结局密切相关。

参考文献

[1] YE W, LUO C, HUANG J, et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2022, 377(1): e067946.

[2] LYU X Y, JIA J J, YANG H S, et al. Hematological parameters in the first trimester and the risk of gestational diabetes mellitus-Beijing, China, 2017—2020 [J]. *China CDC Wkly*, 2023, 5(9): 194-200.

[3] MOON J H, JANG H C. Gestational diabetes mellitus: diagnostic approaches and maternal-offspring complications[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1): 3-14.

[4] ALESI S, GHELANI D, RASSIE K, et al. Metabolomic biomarkers in gestational diabetes mellitus: a review of the evidence[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5512.

[5] MACVANIN M, OBRADOVIC M, ZAFIROVIC S, et al. The role of miRNAs in metabolic diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30(17): 1922-1944.

[6] 吴美芬, 潘海燕, 黄兴丽, 等. 沙格列汀通过 miR-15a-5p/INSR 轴缓解糖尿病大鼠胰岛素抵抗的机制研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(7): 1082-1088.

[7] SADEGHZADEH S, DEGHANI A M, SEIFATI S M, et al. Circulating miR-15a and miR-222 as potential biomarkers of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13(1): 3461-3469.

[8] SUMAIYA K, LANGFORD D, NATARAJASEENIVASAN K, et al. Macrophage migratio inhibitory factor (MIF): a multifaceted cytokine regulated by genetic and physio-logical strategies [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 233(1): 108024.

[9] SÁNCHEZ-ZAMORA Y I, RODRIGUEZ-SOSA M. The role of MIF in type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 804519.

[10] KRIVOKUCA M J, VILOTIC A, STEFANOSKA I, et al. Macrophage migration inhibitory factor in human early pregnancy events and association with placental pathologies[J]. *Placenta*, 2021, 116(1): 51-57.

[11] YONG Q, DIJKSTRA K L, VAN DER KEUR C, et al. MIF increases sFLT1 expression in early uncomplicated pregnancy and preeclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10050.

[12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.

[13] CHOUDHURY A A, DEVI RAJESWARI V. Gestational diabetes mellitus—a metabolic and reproductive disorder[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143(1): 112183.

[14] WU Y, LIU B, SUN Y, et al. Association of maternal prepregnancy diabetes and gestational diabetes mellitus with congenital anomalies of the newborn [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(12): 2983-2990.

[15] MASETE M, DIAS S, MALAZA N, et al. A big role for microRNAs in gestational diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(1): 892587.

[16] CHAVA S, REYNOLDS C P, PATHANIA A S, et al. miR-15a-5p, miR-15b-5p, and miR-16-5p inhibit tumor progression by directly targeting MYCN in neuroblastoma[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(1): 180-196.

[17] 刘林平, 吴伯乐, 倪莉莎, 等. 2 型糖尿病患者 miR-15a、miR-16、miR-20b 变化及与糖尿病视网膜病变的相关性 [J]. *中华全科医学*, 2020, 18(6): 954-958.

[18] LI C, QIAO B, QI W, et al. Association of macrophage migration inhibitoryfactor polymorphisms with gestational diabetes mellitus in han Chinese women[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2016, 81(1): 84-89.

[19] 詹瑛, 王玉苹, 李超, 等. MIF 基因 rs1007888 位点单核苷酸多态性与妊娠期糖尿病发病的相关性 [J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(5): 326-329.

[20] ALIPOUR M, ABTIN M, HOSSEINZADEH A, et al. Association between miR-146a C>G, miR-149 T>C, miR-196a2 T>C, and miR-499 A>G polymorphisms and susceptibility to idiopathic recurrent pregnancy loss [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(11): 2237-2244.

[21] SRIVASTAVA P, BAMBA C, CHOPRA S, et al. Role of miRNA polymorphism in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomark Med*, 2022, 16(2): 101-115.

[22] 马玉着, 陈素玉, 刘昱婕. 妊娠期糖尿病患者血清 miR-15a 表达水平及其与母婴不良结局的关系 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(4): 650-654.

[23] CLAUSEN T D, MATHIESEN E R, HANSEN T, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in a adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes; the role of intrauterine hyperglycemia[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(2): 340-346.

[24] CLAUSEN T D, MATHIESEN E R, HANSEN T, et al. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(7): 2464-2470.

[25] DABELEA D, HANSON R L, LINDSAY R S, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity; a study of discordant sibships[J]. *Diabetes*, 2000, 49(12): 2208-2211.

[26] SOBNOWI E, BOUDOU P, MAUVAIS-JARVIS F, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes [J]. *Lancet*, 2003, 361(9372): 1861-1865.