

• 论 著 •

妊娠期糖尿病患者 HMGB1 与炎症、胰岛素抵抗和胎盘血管密度的相关性*

冯国惠, 李晓瑞, 黄 莺[△]

新疆维吾尔自治区人民医院产科, 新疆乌鲁木齐 830000

摘要:目的 探究妊娠期糖尿病(GDM)患者高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平特征及其与炎症、胰岛素抵抗和胎盘血管密度的相关性。方法 选取 2021 年 8 月至 2024 年 5 月在该院产科住院分娩的 70 例 GDM 患者作为研究组,另选取同期 70 例健康妊娠者作为对照组。对比两组血糖(FPG)、胰岛素抵抗相关指标[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、血清炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)]、外周血及胎盘组织中 HMGB1 水平、胎盘微血管密度的差异。通过 Pearson 相关性分析评估血清及胎盘组织中 HMGB1 水平与胰岛素抵抗、炎症因子和胎盘血管密度的相关性。结果 研究组 FPG、FINS、HOMA-IR、CRP、TNF- α 、IL-6 水平、血清及胎盘组织 HMGB1 平均 IOD 值、HMGB1 阳性细胞百分比均高于对照组($P < 0.05$),胎盘微血管密度低于对照组($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析表明,研究组血清 HMGB1、胎盘组织中 HMGB1 平均 IOD 值、HMGB1 阳性细胞百分比均与 HOMA-IR、CRP、TNF- α 、IL-6 水平呈正相关,与胎盘微血管密度均呈负相关($P < 0.05$)。结论 GDM 患者外周血及胎盘组织中 HMGB1 水平高于健康妊娠者,且其与炎症因子、HOMA-IR、胎盘微血管密度均有相关性。

关键词:妊娠期糖尿病; 高迁移率族蛋白 1; 炎症; 胰岛素抵抗; 胎盘血管密度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.22.005 **中图法分类号:**R446.1;R714.25

文章编号:1673-4130(2025)22-2715-06 **文献标志码:**A

Correlation between HMGB1 and inflammation, insulin resistance and placental vascular density in patients with gestational diabetes mellitus*

FENG Guohui, LI Xiaorui, HUANG Ying[△]

Department of Obstetrics, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital,
Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract: Objective To explore the level characteristics of high mobility group protein B1 (HMGB1) in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and its correlations with inflammation, insulin resistance, and placental vascular density. **Methods** A total of 70 patients with GDM who were hospitalized and delivered in the department of obstetrics of this hospital from August 2021 to May 2024 were selected as the study group, and another 70 healthy pregnant women during the same period were selected as the control group. The general clinical data, fasting plasma glucose (FPG), insulin resistance-related indicators [fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)], serum inflammatory factors [C reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)], the levels of HMGB1 in placental tissues and peripheral blood, and the placental microvascular density were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlations between the levels of HMGB1 in serum and placental tissues and insulin resistance, inflammatory factors, and placental vascular density. **Results** The levels of FPG, FINS, HOMA-IR, CRP, TNF- α , IL-6, the average integrated optical density (IOD) value of HMGB1 in serum and placental tissues, and the percentage of HMGB1-positive cells in the study group were all higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the placental microvascular density was lower than that in the control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum HMGB1 level, the average IOD value of HMGB1 in placental tissues, and the percentage of HMGB1-positive

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C170)。

作者简介:冯国惠,女,主任医师,主要从事围生医学方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:33406016@qq.com。

cells in the study group were all positively correlated with the levels of HOMA-IR, CRP, TNF- α , and IL-6 ($P<0.05$), and negatively correlated with the placental microvascular density ($P<0.05$). **Conclusion** The level of HMGB1 in peripheral blood and placental tissues of GDM patients is higher than that of healthy pregnant women, and it is correlated with inflammatory factors, HOMA-IR and the placental microvascular density.

Key words: gestational diabetes mellitus; high mobility group box 1 protein; inflammation; insulin resistance; placental vascular density

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期常见的并发症之一,在我国人群中的发病率约为 17.5%^[1-2]。GDM 不仅会增加孕妇发生妊娠期高血压疾病、感染等其他并发症的风险,还会导致不良妊娠结局^[3-4]。此外,GDM 患者产后发展为 2 型糖尿病的风险也显著增加^[5]。目前 GDM 的发病机制尚不明晰,普遍认为与胰岛素抵抗、对胰岛素敏感性下降、胰岛 β 细胞功能缺陷等密切相关^[6-8]。多种炎症因子可能通过影响胰岛素信号传导通路进一步加重胰岛素抵抗^[9]。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种高度保守的非组蛋白染色体结合蛋白,主要参与基因转录、DNA 修复等过程;当细胞受到损伤、炎症、缺氧等刺激时, HMGB1 可从细胞核释放到细胞外并作为一种重要的晚期炎症介质与 Toll 样受体 4、晚期糖基化终末产物受体等结合,激活并诱导多种炎症因子的表达和释放^[10-11]。有研究显示,糖尿病患者血清 HMGB1 水平明显升高,并且与血糖控制水平、胰岛素抵抗程度及糖尿病并发症的发生密切相关^[12-13]。但目前关于 GDM 患者血清 HMGB1 水平与炎症因子、胰岛素抵抗及胎盘血管密度相关性的研究报道较少。基于此,本研究旨在分析 GDM 患者血清 HMGB1 水平与炎症因子、胰岛素抵抗、胎盘血管密度的相关性,从而为深入分析 GDM 的发病机制,以及寻找 GDM 早期诊断标志物和潜在治疗靶点提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性、观察性研究,选取

2021 年 8 月至 2024 年 5 月在本院产科住院分娩的 GDM 患者作为研究组,同时选取同期在本院产检并分娩的健康妊娠者作为对照组。研究组纳入标准:(1)依据《美国糖尿病学会 2020 年<孕期糖尿病诊治指南>摘译和解读》中的诊断标准^[14],即在妊娠 24~28 周及以后进行 75 g 口服葡萄糖耐量试验,符合以下任意一项标准即可诊断为 GDM:①空腹血糖(FPG) ≥ 5.1 mmol/L;②服糖后 1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L;③服糖后 2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L。(2)年龄 >20 岁。(3)经 B 超确定为单胎妊娠。(4)入组时孕周在 37~42 周。(5)愿意配合完成各项检查和随访。对照组纳入无妊娠期并发症的健康孕产妇,其余纳入标准与研究组一致。排除标准:(1)孕前已确诊为糖尿病;(2)患有其他内分泌疾病、自身免疫性疾病、心血管疾病、肝肾功能不全等;(3)孕期使用过影响血糖、胰岛素水平或炎症反应的药物;(4)有胎盘早剥、前置胎盘等胎盘异常情况;(5)胎儿畸形;(6)拒绝参与本研究。所有参与者均自愿签署知情同意书。本研究已通过医院伦理委员会审批(审批号:KY20210618151)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集并对比两组临床资料,包括年龄、体重指数(BMI)、孕周、分娩方式(顺产或剖宫产)、新生儿性别、新生儿体重。两组年龄、孕周、BMI、分娩方式、新生儿性别及新生儿体重等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组临床资料对比 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	孕周 (周)	BMI (kg/m ²)	分娩方式		新生儿性别		新生儿体重 (kg)
					顺产	剖宫产	男	女	
研究组	70	30(28,33)	39(38,40)	25.86 \pm 2.06	26(37.1)	44(62.9)	35(50.0)	35(50.0)	3.34(3.01,3.54)
对照组	70	31(29,34)	39(38,40)	25.57 \pm 1.80	35(50.0)	35(50.0)	33(47.1)	37(52.9)	3.38(3.09,3.62)
<i>Z/t/</i> χ^2		-1.550	-1.524	0.895		2.353		0.114	-0.848
<i>P</i>		0.121	0.128	0.372		0.125		0.735	0.396

1.2.2 标本采集 在分娩当天清晨使用含有抗凝剂的真空采血管,经肘静脉抽取两组外周静脉血 5 mL,将血样以 3 000 r/min 离心 15 min 分离上层血清待

测。在胎儿娩出后用无菌手术器械在胎盘母体面避开钙化、梗死及边缘部位选取 5~10 块质量约 20 g 的胎盘组织块。采集后的胎盘组织块迅速放入预冷的

生理盐水中漂洗以去除表面的血液和胎膜等杂质。将漂洗后的胎盘组织块放入 4% 多聚甲醛溶液中固定 24~48 h, 完成后将胎盘组织块依次经梯度乙醇(70%、80%、90%、95%、100%)脱水、二甲苯透明、石蜡包埋等过程, 用于后续的免疫组织化学染色检测。

1.2.3 血糖及胰岛素抵抗相关指标 分娩当天清晨采集的外周血, 部分通过葡萄糖氧化酶法, 在 AU5821 全自动生化分析仪(购自贝克曼库尔特公司)中检测空腹血糖(FPG)水平。分离的血清样本通过酶联免疫分析检测试剂盒及 Multiskan FC 酶标仪(赛默飞世尔科技公司)测定空腹胰岛素(FINS)水平, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司(货号: ml060484)。通过 FPG 及 FINS 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR): $HOMA-IR = FPG(mmol/L) \times FINS(mU/L) / 22.5$ 。

1.2.4 炎症因子检测 应用酶联免疫分析检测试剂盒及 Multiskan FC 酶标仪(赛默飞世尔科技公司)测定两组分娩当天血清样本中 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)的表达水平, 试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司(货号: ml057570、ml106471、ml038115)。

1.2.5 HMGB1 水平检测 应用酶联免疫分析法进行血清 HMGB1 水平检测, 试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司(货号: SP11733)。分娩当天胎盘组织中 HMGB1 表达水平通过免疫组织化学染色法检测, 将已包埋的胎盘组织蜡块经过切片、脱蜡、乙醇水化、抗原修复、HMGB1 单克隆抗体孵育、二抗孵育、显色、封片等处理, 在显微镜下观察并半定量分析 HG-MB1 在组织中的表达情况: (1) 平均累积光密度(OD)值。利用图像分析软件在显微镜下随机选取不少于 10 个视野, 在每个视野中圈定阳性细胞区域, 通过软件自动计算出该区域的 IOD 值, 完成所有选定视野的测量后将视野中 IOD 值相加再除以选取的视野总数得到平均 IOD 值; (2) 阳性细胞百分比。在显微镜下随机选取至少 5 个视野, 对每个视野中的阳性细胞进行计数, 同时统计该视野内的细胞总数, 将每个视野的阳性细胞数除以细胞总数得到每个视野的阳性细胞百分比, 取所有视野的阳性细胞百分比的平均值。以细胞核或细胞质中出现清晰可辨的棕黄色颗粒及判定为阳性细胞。

1.2.6 胎盘微血管密度检测 方法参考 1.2.5, 改用 CD34 标记胎盘组织中的血管内皮细胞。在光学显微镜下, 先使用低倍镜($\times 100$)扫视选取 3~5 个微血管密集视野, 再转换高倍镜($\times 200$)计数, 单个内皮细胞或不相连的内皮细胞簇计为一个微血管, 大血管不纳入。记录各视野微血管数量算平均值作为胎盘微血管密度。

1.3 统计学处理 使用 SPSS24.0 对数据进行统计分析。计量资料行 S-W 正态性检验, 符合正态分布的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料采用例数或百分率[$n(\%)$]表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Pearson 相关性分析 HMGB1 水平与血糖、胰岛素抵抗相关指标、炎症因子、胎盘微血管密度的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 FPG 及胰岛素抵抗相关指标对比 研究组 FPG、FINS、HOMA-IR 水平均高于对照组($P < 0.05$), 提示 GDM 患者的胰岛素抵抗程度较正常孕妇更严重。见表 2。

表 2 两组 FPG 及胰岛素抵抗相关指标对比($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	FPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR
研究组	70	5.93 \pm 0.49	25.03 \pm 3.69	3.59 \pm 0.99
对照组	70	4.54 \pm 0.47	11.02 \pm 2.91	1.82 \pm 0.35
<i>t</i>		17.117	24.946	14.105
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组炎症因子水平对比 研究组血清 CRP、TNF- α 、IL-6 水平均高于对照组($P < 0.05$), 提示 GDM 患者的炎症反应程度较正常孕妇更严重。见表 3。

表 3 两组炎症因子水平对比($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	CRP (mg/L)	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
研究组	70	3.99 \pm 2.10	7.46 \pm 3.77	7.16 \pm 3.63
对照组	70	1.25 \pm 0.40	4.26 \pm 1.88	3.48 \pm 1.47
<i>t</i>		10.713	6.355	7.881
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组 HMGB1 水平及胎盘微血管密度对比 研究组血清 HMGB1、胎盘组织中 HMGB1 平均 IOD 值、HMGB1 阳性细胞百分比均高于对照组, 胎盘微血管密度低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 血清 HMGB1 与胰岛素抵抗、炎症因子及胎盘微血管密度的相关性 Pearson 相关性分析表明, 研究组患者血清 HMGB1 均与 HOMA-IR、CRP、TNF- α 、IL-6 水平呈正相关($P < 0.05$), 与胎盘微血管密度均呈负相关($P < 0.05$), 对照组血清 HMGB1 与上述指标无显著相关性($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 胎盘组织中 HMGB1 与胰岛素抵抗、炎症因子及胎盘微血管密度的相关性 Pearson 相关性分析结

果表明,研究组胎盘组织中 HMGB1 平均 IOD 值、HMGB1 阳性细胞百分比与 HOMA-IR、CRP、TNF- α 、IL-6 水平呈正相关($P<0.05$),与胎盘微血管密度

均呈负相关($P<0.05$),对照组胎盘组织中 HMGB1 平均 IOD 值、HMGB1 阳性细胞百分比与上述指标无显著相关性($P>0.05$)。见表 6。

表 4 两组间 HMGB1 水平及胎盘微血管密度对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 HMGB1(ng/mL)	HMGB1 平均 IOD 值	HMGB1 阳性细胞百分比(%)	胎盘微血管密度(个/高倍视野)
研究组	70	20.00±8.22	198.81±21.15	14.99±4.24	26.16±6.75
对照组	70	6.17±2.42	131.30±13.95	6.71±2.30	39.23±4.15
<i>t</i>		13.507	22.299	14.354	−13.803
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 血清 HMGB1 与胰岛素抵抗、炎症因子及胎盘微血管密度的相关性

指标	研究组		对照组	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HOMA-IR	0.923	<0.001	0.056	0.643
CRP	0.937	<0.001	0.033	0.786
TNF- α	0.938	<0.001	0.071	0.561
IL-6	0.916	<0.001	0.000	0.997
胎盘微血管密度	−0.903	<0.001	−0.197	0.101

表 6 胎盘组织中 HMGB1 与胰岛素抵抗、炎症因子及胎盘微血管密度的相关性

指标	研究组		对照组	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HMGB1 平均 IOD 值				
HOMA-IR	0.972	<0.001	0.128	0.291
CRP	0.990	<0.001	0.042	0.731
TNF- α	0.986	<0.001	0.013	0.913
IL-6	0.979	<0.001	0.228	0.058
胎盘微血管密度	−0.961	<0.001	−0.066	0.586
HMGB1 阳性细胞百分比				
HOMA-IR	0.942	<0.001	0.006	0.958
CRP	0.948	<0.001	0.024	0.846
TNF- α	0.946	<0.001	0.114	0.348
IL-6	0.932	<0.001	0.015	0.903
胎盘微血管密度	−0.944	<0.001	−0.092	0.447

3 讨 论

在 GDM 患者中高血糖状态可作为一种刺激因素诱导机体产生氧化应激反应,过多的活性氧生成会导致细胞内环境失衡并诱导细胞核内的 HMGB1 发生乙酰化修饰,修饰后的 HMGB1 会从细胞核转移到细胞质并最终被释放到细胞外,从而使外周血中 HMGB1 水平升高^[15]。本研究结果显示,GDM 组患者外周血及胎盘组织中的 HMGB1 水平均显著高于

对照组,与上述研究结果一致。另外,本研究结果还显示,GDM 患者血清 HMGB1 水平与炎症因子 CRP、TNF- α 、IL-6 均呈显著正相关,这表明 HMGB1 与炎症因子之间存在着密切的联系,在 GDM 的炎症反应过程中发挥着重要作用。在正常生理状态下, HMGB1 主要存在于细胞核内,发挥其对 DNA 的稳定、修复及基因转录调控等作用,当机体受到感染、创伤、氧化应激等刺激时细胞坏死会导致 HMGB1 从细胞核释放到细胞外^[16]。既往研究指出,强直性脊柱炎患者血清 HMGB1 与 TNF- α 、红细胞沉降率及疾病活动度呈显著正相关($P<0.005$)^[17]。HMGB1 可与晚期糖基化终末产物受体结合并介导细胞内信号转导通路激活,最终促进炎症因子基因的转录和表达^[18]。GDM 患者 CRP 水平升高可能也是由于 HMGB1 激活的炎症信号通路促进了肝脏细胞合成和分泌 CRP^[19]。TNF- α 主要由活化的巨噬细胞产生,可以通过诱导内皮细胞表达黏附分子、促进白细胞的黏附和渗出、诱导其他炎症因子产生等多种途径参与或放大炎症反应^[20]。在本研究中,GDM 患者血清 HMGB1 与 TNF- α 呈正相关,提示 HMGB1 可能通过激活巨噬细胞等免疫细胞,促进 TNF- α 的产生和释放从而加重炎症反应。IL-6 在炎症反应中起着重要的调节作用,GDM 患者体内 HMGB1 的升高可能通过激活 Toll 样受体等信号通路诱导免疫细胞分泌更多的 IL-6,进而参与炎症反应和胰岛素抵抗的发生发展^[21]。

本研究还发现,GDM 患者血清中 HMGB1 水平与 HOMA-IR 呈正相关,提示 HMGB1 与胰岛素抵抗之间存在着紧密的联系。既往研究指出,长链非编码 RNA 可能通过调控 HMGB1 轴影响多囊卵巢综合征的发生及胰岛素抵抗^[22]。在 GDM 患者中 HMGB1 水平的升高可能通过多种途径导致胰岛素抵抗的发生和加重。一方面, HMGB1 作为一种炎症介质可通过与多种受体结合激活下游的 MAPK 和核因子- κ B (NF- κ B)等信号通路,诱导炎症因子如 CRP、TNF- α 、

IL-6 等的表达和释放进而干扰胰岛素受体底物的丝氨酸位点磷酸化、抑制酪氨酸位点的磷酸化,从而阻断胰岛素信号传导,导致胰岛素抵抗^[23]。另一方面, HMGB1 可能直接作用于胰岛素信号通路中的关键分子。既往研究表明, HMGB1 可以与胰岛素受体结合并抑制胰岛素受体的酪氨酸激酶活性,减少受体底物的酪氨酸磷酸化,从而阻碍胰岛素信号的正常传递,降低细胞对胰岛素的敏感性^[24]。此外,在脂肪细胞中 HMGB1 可以促进脂肪分解进而增加游离脂肪酸的释放。过多的游离脂肪酸会抑制胰岛素刺激的葡萄糖摄取和代谢,同时还会诱导炎症反应并进一步加重胰岛素抵抗^[25]。因此, HMGB1 通过影响胰岛素抵抗在 GDM 的发病机制中起着关键的间接作用。

胎盘血管的正常发育和功能对于维持胎儿的生长发育至关重要。在正常妊娠过程中,胎盘血管不断增殖、分化和重塑,以满足胎儿对营养物质和氧气的需求^[26]。然而,高血糖、炎症等因素可能会干扰 GDM 患者胎盘血管的正常生成和发育。本研究发现, HMGB1 与胎盘微血管密度的负相关,这表明 HMGB1 可能是影响胎盘血管生成的重要因素之一。邓金涛等^[27]研究证实,外源高浓度重组人 HMGB1 可能通过介导 Yes 相关蛋白入核促进内皮细胞的迁移能力,并上调血管生成相关蛋白的表达。在孕妇中, HMGB1 可能通过激活炎症信号通路直接或间接抑制胎盘血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成,从而影响胎盘血管生成。有研究指出 TNF- α 可以通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)的表达和活性,减少血管内皮细胞的增殖和迁移,最终抑制血管生成^[28]。HMGB1 可能通过激活 MAPK 信号通路抑制 VEGF 的表达和分泌,从而抑制胎盘血管生成^[29]。此外, HMGB1 还可能通过影响胎盘滋养细胞的功能、改变滋养细胞分泌的血管生成相关因子的水平抑制胎盘血管生成,导致胎盘血流灌注不足、胎儿对营养物质和氧气的摄取减少,最终引起胎儿生长受限、胎儿窘迫等不良妊娠结局^[30]。因此, HMGB1 通过影响胎盘血管生成间接在 GDM 患者的母婴不良结局中可能发挥关键作用。

本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究作为单中心前瞻性研究,入组样本量相对较少,可能存在一定的选择偏倚并导致研究结果的普遍性和代表性受到一定影响,未来的研究可以扩大样本量并开展多中心研究,以提高研究结果的可靠性。其次,本研究仅检测了分娩当天的相关指标,无法明确 HMGB1 及其他指标在孕期的动态变化情况。后续研究可在孕期不同阶段对孕妇进行多次检测,以更全面地了解这些指标在 GDM 发病过程中的变化规律。此外,本研

究仅探讨了 HMGB1 与炎症因子、胰岛素抵抗、胎盘血管密度之间的相关性,对于其具体的作用机制尚未进行深入研究。虽然目前已初步明确了 HMGB1 通过激活相关信号通路参与炎症反应和胰岛素抵抗,但仍有许多细节和分子机制有待进一步探索。未来可以通过细胞实验和动物实验,深入研究 HMGB1 在 GDM 发病机制中的作用及分子机制,为 GDM 的治疗提供理论依据。

综上所述,本研究发现 GDM 患者外周血及胎盘组织中 HMGB1 水平高于健康妊娠者, HMGB1 水平与炎症因子及 HOMA-IR 呈正相关,与胎盘微血管密度呈负相关。

参考文献

- [1] PITTYANONT S, SURIYA N, SIRILERT S, et al. Comparisons of the rates of large-for-gestational-age newborns between women with diet-controlled gestational diabetes mellitus and those with non-gestational diabetes mellitus [J]. Clin Pract, 2024, 14(2): 536-545.
- [2] 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会. 中国妊娠期糖尿病母婴共同管理指南(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(12): 1324-1345.
- [3] 朱家敏, 王姗姗, 诸清逸, 等. 妊娠期糖尿病孕妇孕前正常体重指数与妊娠结局的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(4): 505-510.
- [4] 谭冰, 曾巧莉, 方凌燕, 等. 妊娠期糖尿病孕妇发生不良妊娠结局的危险因素分析及 Nomogram 预测模型构建[J]. 中国性科学, 2024, 33(2): 66-70.
- [5] 吴佳娴, 王忆君, 张家怡, 等. 妊娠期糖尿病患者产后 2 年内发生 2 型糖尿病的影响因素及预测模型的构建[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(16): 88-92.
- [6] 胡路遥, 汤益波, 梁朝霞. 妊娠期糖尿病免疫相关发病机制的研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58(3): 394-399.
- [7] 贾佳利, 王锡梅. 妊娠期糖尿病患者血脂水平和胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 贵州医药, 2023, 47(3): 392-393.
- [8] SHEN Y, ZHENG Y, SU Y, et al. Insulin sensitivity, β cell function, and adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(21): 2541-2546.
- [9] 杨蕊华, 袁仙仙, 李光辉. 炎症相关指标与妊娠期糖尿病关系的研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2023, 26(4): 344-349.
- [10] 马妮, 梁鑫, 李佳鑫, 等. 高迁移率族蛋白 1 调控炎症反应机制的研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2022, 38(3): 283-288.
- [11] WANG S, ZHANG Y. HMGB1 in inflammation and cancer [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 116.
- [12] DASH UK, MAZUMDAR D, SINGH S. High mobility group box protein (HMGB1): a potential therapeutic tar-

get for diabetic encephalopathy[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(10):8188-8205.

[13] 逯青霞,李素和,薛月梅,等. 2 型糖尿病老年患者合并尿路感染及其与血清 sTREM-1、HMGB1 的关系[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(9):1083-1087.

[14] 陈海天,张少凤,王子莲. 美国糖尿病学会 2020 年《孕期糖尿病诊治指南》摘译和解读[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(12):1003-1008.

[15] THAKUR V, SADANANDAN J, CHATTOPADHYAY M. High-mobility group box 1 protein signaling in painful diabetic neuropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):881.

[16] DATTA S, RAHMAN MA, KOKA S, et al. High mobility group box 1 (HMGB1): molecular signaling and potential therapeutic strategies [J]. *Cells*, 2024, 13 (23): 1946.

[17] 张洁,乐君,杨甜甜. 强直性脊柱炎患者血清 SAA、HMGB1、TNF- α 表达与疾病活动度的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(8):1546-1549.

[18] ZHANG B F, SONG W, WANG J, et al. Anti-high-mobility group box-1 (HMGB1) mediates the apoptosis of alveolar epithelial cells (AEC) by receptor of advanced glycation end-products (RAGE)/c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway in the rats of crush injuries[J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1):20.

[19] 马梦洁,王丹,于丽侠,等. 脓毒症患者外周血 HMGB1、LncRNA Peg13 的表达及相关性[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2024, 45(6):663-669.

[20] WANG Y, LIU J, WANG Y. Role of TNF- α -induced m6A RNA methylation in diseases: a comprehensive review[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1166308.

[21] 乔鹏艳,何李明,苏丹,等. 妊娠期糖尿病孕妇血清 IL-6、OPN 水平与骨代谢标志物相关性分析[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2024, 18(6):789-793.

[22] 潘静,热汗古丽·库尔班,吐松古·艾买尔,等. LncRNA LUCAT1 调控 miR-375/HMGB1 轴对多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(8):1439-1443.

[23] 卜雅琴,朱燕,钱波. 孕妇血清维生素 D 水平与胰岛素抵抗、炎症反应的相关性[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(27): 117-120.

[24] ZHANG C, HU J, WANG W, et al. HMGB1-induced aberrant autophagy contributes to insulin resistance in granulosa cells in PCOS[J]. *FASEB J*, 2020, 34 (7): 9563-9574.

[25] 葛迎春,杨斌,吉冬梅. GDM 患者脂肪组织中 HMGB1 表达与产后糖代谢异常的关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(3):105-110.

[26] CHAPPELL J, AUGHWANE R, CLARK A R, et al. A review of feto-placental vasculature flow modelling[J]. *Placenta*, 2023, 142:56-63.

[27] 邓金涛,许文斌,任建华,等. 重组人 HMGB1 调控内皮细胞成血管作用的机制初探[J]. *器官移植*, 2023, 14(3): 397-403.

[28] FARISOĞULLARI N, TANAÇAN A, SAKCAK B, et al. Evaluation of maternal serum VEGF, TNF- α , IL-4, and IL-10 levels in differentiating placenta accreta spectrum from isolated placenta previa [J]. *Cytokine*, 2024, 176:156513.

[29] LEE M J, PARK J, CHOI S, et al. HMGB1, a potential regulator of tumor microenvironment in KSHV-infected endothelial cells[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1202993.

[30] LI M R, CHEN E X, LI Z H, et al. HMGB1 regulates autophagy of placental trophoblast through ERK signaling pathway[J]. *Biol Reprod*, 2024, 111(2):414-426.

(收稿日期:2025-03-02 修回日期:2025-07-08)

(上接第 2714 页)

via caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):606.

[17] 王颖,尹鹏,关丽英,等. 一例青少年复发急性髓系白血病粒细胞缺乏伴发热的药学监护[J]. *中国药物应用与监测*, 2020, 17(3):162-165.

[18] AMANATI A, SAJEDIANFARD S, KHAJEH S, et al. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):636.

[19] FELD R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32 (Suppl 1):S30-S33.

[20] PAGANO L, BUSCA A, CANDONI A, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(2):17-29.

[21] KOEHLER P, HAMPRECHT A, BADER O, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA study[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(2):218-223.

[22] STEMLER J, MELLINGHOFF S C, KHODAMORADI Y, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2023, 78(8):1813-1826.

(收稿日期:2025-02-05 修回日期:2025-06-25)