

# 妊娠期糖尿病的发病机制和治疗现状

王 怡, 孙 云, 赵 飞, 李钦文\*

(泰安市中心医院产科, 泰安 271000)

**【摘要】** 近年来,妊娠期糖尿病(GDM)的发病率逐步上升,已构成了一个主要的公共卫生问题。由于 GDM 是一种高危妊娠,会对母婴结局造成不良的影响。因此,加强 GDM 前期的筛查和诊断以及后期制定个体化的治疗方案都具有非常重要的临床意义。本文在分析 GDM 的发病机制、危险因素和母婴结局的基础上,总结了 GDM 的最新治疗方法。

**【关键词】** 妊娠期糖尿病;发病机制;中西医治疗;危险因素;母婴结局

中图分类号:R714.7 文献标志码:A 文章编号:1004-7379(2024)03-0219-04

DOI:10.13283/j.cnki.xdfekjz.2024.03.014

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)被定义为首次诊断并在妊娠期出现葡萄糖不耐受。GDM 不仅增加了母婴不良结局的风险,还造成了巨大的医疗负担。早期识别具有危险因素的 GDM 孕妇,并采取相应的预防和干预措施,对改善母婴结局具有重要的意义。本文重点关注 GDM 的发病机制和治疗方法,同时对其危险因素和母婴结局等方面进行了阐述,以期更好地了解 GDM 的发展过程,为进一步预防和管理 GDM 提供参考。

## 1 危险因素

GDM 的发展涉及的危险因素包括糖尿病家族史、种族、孕期体重增长过多、高龄(超过 35 岁)、孕前 BMI  $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$  以及生产过巨大儿或有反复流产史。研究表明,既往 GDM 史、多囊卵巢综合征史、母体血清低维生素 D 水平、环境污染物质等也与 GDM 发病密切相关,其中无机金属元素(如砷、汞等)和空气污染物(可吸入颗粒物 PM 2.5、氮氧化物和二氧化硫等)的暴露使孕妇代谢功能紊乱,进而导致 GDM。

## 2 发病机制

目前基于 GDM 的发病机制尚无定论,本文对国内外关于 GDM 发病机制的研究进行了梳理和分析,主要介绍了胰岛素抵抗、炎症因子、脂肪因子、遗传学与表观遗传学、外泌体、氧化应激和线粒体功能障碍、肠道菌群紊乱、铁死亡与 GDM 之间的关系。

**2.1 胰岛素抵抗** 胰岛素抵抗是 GDM 的重要病理特征。在妊娠早期,胰岛素敏感性增加,而在妊娠中晚期,母亲肥胖增加和胎盘释放的不同激素等都会引起胰岛素抵抗,出现高糖和胰岛  $\beta$  细胞损伤,进而导致 GDM 发生。一项前瞻性队列研究中,Ellerbrock 等<sup>[1]</sup>发现,高胰岛素抵抗增加了 GDM 的风险。与  $\beta$  细胞功能障碍相比,高胰岛素抵抗对葡萄糖进行处理,受损的风险最高。

**2.2 炎症因子** 炎症因子可引起胰岛  $\beta$  细胞损伤,促进细胞凋亡。目前与 GDM 发展有关的炎症因子主要包括 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necro-

sis factor, TNF- $\alpha$ )及白介素(Interleukin, IL)等。CRP 是一种急性期蛋白,由肝脏合成并分泌到循环中。CRP 用于诊断和治疗炎症性疾病,与 GDM 有关。Quansah 等<sup>[2]</sup>发现,妊娠期和产后早期 CRP 可预测 GDM 妇女产后 1 年的不良代谢结局,包括胰岛素抵抗、胰岛素分泌减少。TNF- $\alpha$  损害胰岛  $\beta$  细胞功能和阻碍胰岛素信号传导,导致 GDM。Hosseini 等<sup>[3]</sup>发现,较高循环水平的 TNF- $\alpha$  增加了 GDM 的风险。因此, TNF- $\alpha$  可作为评估 GDM 风险的潜在生物标志物之一。据报道,IL-6 促进 T 细胞活化,从而促进胰岛  $\beta$  细胞凋亡,IL-6 可作为评估孕妇 GDM 风险的标志物。在一项横断面研究中, Srivastava 等<sup>[4]</sup>研究发现,与非 GDM 女性相比, GDM 女性的血清 IL-6 水平更高。IL-6 可作为筛查妊娠期葡萄糖耐量异常的早期标志物。此外,大量研究报道炎症疾病与 GDM 显著相关。Liu 等<sup>[5]</sup>发现,未治疗牙周炎受试者的 GDM 发生率显著高于非牙周炎受试者,妊娠期牙周炎治疗使 GDM 发病率从 11.21% 降至 7.32%。在一项双样本孟德尔随机化(MR)研究中, Pan 等<sup>[6]</sup>发现细菌性肺炎增加 GDM 的发病率,在反向 MR 分析中,研究者观察到 GDM 与细菌性肺炎风险升高相关,研究表明细菌性肺炎和 GDM 之间存在双向的因果关系。

**2.3 脂肪因子** 与 GDM 发病有关的脂肪因子主要包括脂联素、瘦素、内脂素等。脂肪细胞的肥大生长会损害脂肪组织的功能,导致脂肪因子的产生失调,进而导致胰岛素信号传导受阻,抑制  $\beta$  细胞释放胰岛素,从而促进 GDM 的发作。脂联素(Adiponectin, ADPN)是一种脂肪来源的激素,通过增加胎盘催乳素表达改善血糖,刺激妊娠相关的  $\beta$  细胞质量增加,改善胰岛素的敏感性。Zheng 等<sup>[7]</sup>通过构建高脂饮食和链脉佐菌素诱导 GDM 小鼠模型,并检测 ADPN 治疗后的血糖水平,结果发现,给予 ADPN 后,高脂饮食和链脉佐菌素诱导的 GDM 小鼠的血糖和血脂水平显著降低。瘦素(Leptin, LEP)是一种 16kDa 的肽,主要由白色脂肪组织合成和释放。瘦素通过直接作用于胰岛素受体的调节或通过中枢神经通

\* 通信作者 Email: lqw81@126.com

路的间接作用来调节胰岛素敏感性,并直接刺激骨骼肌中的葡萄糖摄取和糖原合成。在一项荟萃分析中,Roca-Rodriguez 等<sup>[8]</sup>研究发现 GDM 参与者的瘦素水平显著高于对照组( $SMD=0.57,95\%CI$  为 0.19 ~ 0.94, $P<0.001$ )。在妊娠期间,循环瘦素浓度比非妊娠妇女高,并在妊娠 28 周左右达到峰值,产后恢复到孕前水平。内脂素(Visfatin)是一种主要由脂肪组织产生和分泌的脂肪因子,通过与胰岛素受体-1 结合而发挥胰岛素样作用。梳理近几年相关文献,发现目前 Visfatin 与 GDM 之间的关系仍存争议。在一项横断面病例对照研究中,Eroglu 等<sup>[9]</sup>通过收集妊娠 24 至 28 周孕妇的唾液样本,采用 ELISA 试验检测 GDM 患者与非 GDM 患者中的 Visfatin 临界值,结果发现 GDM 患者唾液 Visfatin 水平明显升高。然而,在一项荟萃分析中,Jiang 等<sup>[10]</sup>研究发现 GDM 患者的循环 Visfatin 水平与对照组水平相当,表明循环 Visfatin 水平与 GDM 无关。造成上述研究结果差异的原因,推测 Visfatin 的改变可能受多种因素的影响,如年龄、BMI、妊娠期采样时间、化验方法和诊断标准,以及环境和遗传因素等。因此,未来应开展进一步的相关研究来明确 Visfatin 在 GDM 中的具体作用机制。

**2.4 遗传学与表观遗传学** 在一项不同祖先的全基因组关联研究中,Pervjakova 等<sup>[11]</sup>确定了 5 个与 GDM 具有全基因组显著关联的基因座,定位于 MTNR1B、TCF7L2、CDKAL1、CDKN2A-CDKN2B 和 HKDC1,多种证据表明 GDM 和 2 型糖尿病具有共同的病理生理学特征,GDM 和 T2DM 之间具有强遗传相关性。表观遗传学变化是通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰和包括微小 RNA 在内的非编码核糖核酸功能紊乱而发生的。DNA 甲基化是最广泛的表观遗传修饰之一。Wang 等<sup>[12]</sup>在调整可能的混杂因素后,发现妊娠早期外周血目标 CpG 位点 68167324( $OR=3.168,95\%CI$  为 1.038 ~ 9.666)和 24837915( $OR=5.232,95\%CI$  为 1.659 ~ 16.506)的高甲基化状态与 GDM 之间存在较强的相关性,最终通过定量分析发现 13 个 CpG 位点的甲基化水平与 GDM 相关。MicroRNAs(miRNAs)是一类小的非编码 RNA,在 GDM 的表观遗传调控中具有重要功能。miR-210-3p<sup>[13]</sup>在 GDM 小鼠模型的胰腺中显著过表达,并通过抑制 Dtx1 表达损害胰腺  $\beta$  细胞的功能和活力,从而促进 GDM 的发展。Zhao 等<sup>[14]</sup>发现,妊娠期 LncRNA HCP5 水平升高,导致 GDM 发生。在高血糖条件下,LncRNA HCP5 负调控 INS-1 细胞活力和胰岛素分泌。

**2.5 外泌体** 外泌体是由多种细胞释放的细胞外囊泡。它们含有广泛的物质,如细胞质和细胞表面蛋白质、脂质、代谢物、DNA 和 RNA。外泌体在维持 GDM 胰腺  $\beta$  细胞功能和胰岛素分泌中发挥重要作用,是 GDM 病理生理的关键参与者。Zhang 等<sup>[15]</sup>发现,与健康孕妇的外泌体相比,从 GDM 孕妇外周血浆中分离的胎盘来源外泌体中 miR-135a-5p 升高。进一步研究还发现,miR-135a-5p 通过 Sirtuin 1(SIRT1)促进 PI3K/AKT 通路活性,从而激活 HTR-8/SVneo 细胞的增殖、侵袭和迁移,从而促进 GDM 的发展。

**2.6 氧化应激和线粒体功能障碍** 研究发现,胎盘氧化应激和线粒体功能障碍与 GDM 的发病密切相关。GDM 与氧化应激水平升高有关,其特征是线粒体活性氧 ROS 的过量产生。Huang 等<sup>[16]</sup>发现高糖激活动力蛋白相关蛋白 1(Dynamin-related protein 1,Drp1)诱导 p66Shc 表达增加,促进 ROS 过量产生,导致 GDM 发生发展过程中细胞损伤和凋亡。

高血糖可导致线粒体断裂,受损线粒体的积累导致过度氧化应激。在评估妊娠期 GDM 的整个胎盘组织时,与健康对照组相比,Fisher 等<sup>[17]</sup>观察到多种途径的线粒体功能障碍。此外,研究者通过检查从胎盘的细胞滋养层和合体滋养层细胞谱系中分离的线粒体,发现两个线粒体群体功能都失调。

**2.7 肠道菌群紊乱** 近年,许多研究发现肠道菌群失调与 GDM 之间的相关性。与对照样本相比,Gómez-Valdez 等<sup>[18]</sup>发现,在肥胖或 GDM 女性的初乳中,葡萄球菌、棒状杆菌 1 型、厌氧球菌和普雷沃氏菌的比例过高。

**2.8 铁死亡** 铁死亡是一种由细胞膜铁依赖性脂质过氧化介导的程序性细胞死亡过程,其特征是铁稳态失调,导致过度铁死亡。随着对 GDM 的深入研究,大量证据表明铁死亡与 GDM 的发生和进展密切相关。曹晓蓉等<sup>[19]</sup>发现,GDM 孕妇胎盘滋养细胞中存在铁死亡,并且与病情严重程度及用药相关。

**2.9 病毒** 人巨细胞病毒(human cytomegalovirus,HCMV)是一种双链 DNA 病毒。Wang 等<sup>[20]</sup>通过大量临床病例,发现妊娠期 GDM 的发生与 HCMV 激活有关。

### 3 母婴结局

大量研究表明,糖尿病会增加孕妇并发症的发生率,如羊水过多、巨大儿、流产、早产、糖尿病酮症酸中毒、妊娠期高血压、先兆子痫、胎膜早破、生殖器和泌尿道感染以及剖宫产率增加等其他不良后果。由于胎儿在孕期长期处于母体高血糖的环境中,会导致出现新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫综合征、高胆红素血症、红细胞增多症、生长发育过程中肥胖或超重、儿童期肥胖和成年期心血管疾病,后期发生 2 型糖尿病的风险也会相应的增加。

### 4 治疗

目前针对 GDM 的治疗方式,主要包括血糖监测、心理治疗、个体化医学营养治疗、运动治疗、中西医治疗、靶向微生物治疗以及基于网络与智能化治疗。

**4.1 血糖监测** 血糖监测是维持最佳血糖的基石,可以降低围产期并发症的发生率。自我监测血糖(self-monitoring blood glucose,SMBG)是指用血糖仪监测指尖血糖,这是一种经济方便的实时血糖读数的方法。连续血糖监测(continuous glucose monitoring,CGM)技术评估日常生活中的动态血糖水平,测量波动的持续时间和幅度,尤其适用于空腹和餐后血糖测量。对于 HbA1c 小于 6% 的 GDM 患者,Lai 等<sup>[21]</sup>发现常规 SMBG 是一种更经济的血糖监测方法,在血糖控制和围产期结局方面可达到与 CGM 相似的效果,而 CGM 则有利于保持理想的妊娠体重增加。

**4.2 心理治疗** 心理因素在 GDM 中起着重要作用。心理压力会影响血糖水平,妊娠早期的抑郁症状增加 GDM 的风险。在一项定性研究中,Faal Siahkhal 等<sup>[22]</sup>确定了 GDM 住院患者的社会心理需求,研究者通过关注这些心理需求对其病情进行针对性的管理,不仅有助于提高 GDM 住院患者的满意度和治疗依从性,还可减少住院期间的担忧和焦虑。未来在孕前和妊娠早期,应对可能已出现心理健康状况不佳的社会经济弱势患者进行评估,以减少发生妊娠并发症的风险。

**4.3 个体化医学营养治疗** 医学营养治疗(medical nutrition therapy,MNT)是 GDM 治疗的基础。首次诊断有糖尿病发生风险的孕妇在早期坚持地中海饮食可显著降低 GDM 发生率。Wang 等<sup>[23]</sup>发现,高含量复合膳食纤维粉 Ricnoat 医学

营养疗法 (MNT) 对 GDM 患者血糖控制、血脂控制、体重控制及妊娠结局均有显著影响,主要通过提高产妇饱腹感和改善孕妇大便特征来实现。

**4.4 运动治疗** GDM 的运动干预首先从有氧运动开始,后来又包括了阻力运动。与有氧运动相比,阻力运动可增加力量,相对稳定,避免了孕晚期重心前移带来的不适,这种锻炼方案更舒适,更易耐受。一项随机对照试验中,Huifen 等<sup>[24]</sup>发现干预后实验组(在对照组的基础上,额外增加中等强度的阻力运动)的平均空腹血糖、餐后 2h 血糖均低于对照组 ( $P < 0.01$ )。此外,干预后两组不良妊娠结局的发生率无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。运动干预可改善 GDM 患者的血糖,但无法显著改善不良妊娠结局。

#### 4.5 中西医结合治疗

**4.5.1 西医治疗** 目前临床上用于治疗 GDM 的降糖药物分别为胰岛素、胰岛素增敏剂二甲双胍、胰岛素分泌促进剂格列本脲和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶类抑制剂阿卡波糖。胰岛素是治疗 GDM 最常规的药物。然而,注射大量胰岛素给 GDM 孕妇带来很多不适,由于二甲双胍使用方便,不需要注射。因此,二甲双胍逐渐成为胰岛素治疗 GDM 的有利替代品。在一项随机对照试验中,Wang 等<sup>[25]</sup>发现,与胰岛素相比,二甲双胍在降低巨大儿发生率、降低新生儿重症监护室入院率、减少新生儿低血糖症、降低出生体重方面更有效,研究表明二甲双胍是胰岛素的一种普遍安全的替代品。未来的研究应进一步扩大样本量来评估二甲双胍治疗 GDM 孕妇对后代的长期影响。格列本脲是一种促进细胞分泌胰岛素的第二代磺酰脲类药物,已成为治疗 GDM 最广泛的处方药物之一。Shmuel 等<sup>[26]</sup>通过比较格列本脲和胰岛素治疗 GDM 的安全性和有效性,结果发现格列本脲组和胰岛素组均实现了最佳的血糖控制。除了格列本脲组具有较高的孕妇低血糖发生率外,两组的其他母婴结局无差异。研究表明,格列本脲与胰岛素一样安全有效,但产妇低血糖发生率较高。由于格列本脲会穿过胎盘,关于格列本脲安全性的问题应格外重视。

**4.5.2 中医治疗** 根据症状,中医将 GDM 归为“妊娠消渴”病症范畴。近年来,一些专家学者采用中医药对 GDM 进行治疗,取得一定成效。Wang 等<sup>[27]</sup>在体内与体外试验中都发现了石斛合剂对 GDM 的治疗作用。石斛合剂不仅可抑制 GDM 大鼠的高血糖和高脂血症,逆转 GDM 对血清中 SOD、MDA 和谷胱甘肽水平的影响。在高糖处理的细胞中,ROS 强度、细胞凋亡和炎症因子的增加也都被石斛合剂逆转。

**4.6 靶向微生物治疗** 微生物调节剂治疗 GDM 是近几年新发展的治疗手段。口服益生菌可增加 GDM 小鼠体内 Treg 细胞、Tfr 细胞和 Breg 细胞的比例,抑制炎症反应,减轻 GDM<sup>[28]</sup>。

**4.7 基于网络与智能化治疗** 基于网络与智能化医疗成为改善 GDM 孕妇临床管理的有效平台。在一项随机临床试验中<sup>[29]</sup>,研究者发现使用以临床药师为主导的智能手机对 GDM 患者进行干预,结果发现每日多次胰岛素注射的药物依从性显著增加,血糖控制效果较好,新生儿重症监护病房入院率较低。结合常规护理,临床药剂师主导的智能手机应用程序可能是 GDM 管理的有效工具。一项定性研究中,对产后 GDM 妇女进行基于网络的生活方式干预,产后 GDM 妇女发现<sup>[30]</sup>干预后自己的饮食和身体活动发生变化。干预的几个组成部分,包括在线模块和生活方式教练的指导,都对

个人和家庭生活方式的改变产生了积极影响,并且产后 6 周进行预防干预效果最佳。

#### 5 总结与展望

由于 GDM 的发病率不断上升,对母婴结局造成严重不良影响,因此,迫切需要一种可提前诊断和精准治疗 GDM 的信息性生物标志物。未来可将前面论述的这些炎症因子、脂肪因子以及非编码 RNA 和外泌体作为 GDM 发展的病理生理学中的潜在靶标或生物标志物,对患有 GDM 的高风险女性进行准确和早期诊断,为应用干预措施以减少 GDM 的进展及其相关的医疗费用和副作用提供了机会。

关于这些标志物的研究目前国内外有很多,但结果差异很大,追踪其具体原因,可归纳为以下几条:(1)不同地域 GDM 的诊断标准差异很大;(2)不同检测方法和试剂盒的选择;(3)收集样本量较小;(4)没有对试验中可能的混杂因素进行统一的调整。

GDM 的治疗需要多学科合作,构建 MDT 团队全程全方位对 GDM 患者进行规范血糖管理。设立 GDM 一日门诊管理,通过向 GDM 患者提供心理咨询、饮食控制、运动治疗等信息,并通过微信应用进行一对一的监督和指导,使 GDM 患者学习有效的自我管理策略。通过积极听从医生关于饮食控制和运动的建议,患者可有效地控制血糖水平和体重,减少不良妊娠结局。基于移动网络的认知行为疗法 (CBT),不仅可降低 GDM 患者血糖水平,而且这种干预打破了传统的 CBT 时间和地点的局限性,实现了医院护理和家庭护理无缝连接。

目前,西医治疗 GDM 主要通过注射胰岛素的方式,口服降糖药的降糖效果虽然与胰岛素相似,但其安全性仍存争议,很多研究者对于孕妇能否在妊娠期使用口服降糖药尚无定论,因此如何提高口服降糖药的安全性以及服用后对母婴结局的影响将会是治疗 GDM 的主要研究方向。中医治疗因具有良好的顺应性、疗效性和安全性,已逐渐被 GDM 患者认可。近年来,不少研究者将中药应用于 GDM 的治疗中,取得了一定的效果。但是还有一些研究尚处于动物实验阶段。如何实现 GDM 的中医研究从基础到临床的跨越,将会成为以后 GDM 中医临床研究重要方向之一。另外,目前以肠道菌群为出发点开展的 GDM 治疗研究逐渐增多,未来越来越多的研究将集中于如何通过微生态的调节改变人体菌群分布,从而对 GDM 进行改善。深入探索微生态调节剂的有效性和安全性,将会为 GDM 的治疗提供更全面、有效的治疗途径和理论依据,微生态调节剂说明未来通过靶向肠道微生物群或肠道代谢产物治疗 GDM 的可能模式。

综上所述,针对 GDM 的具体发病机制和危险因素,给予患者血糖监测、心理、医学营养、运动、中西医、靶向微生物以及基于网络与智能化等个体化方案的综合治疗,可有效降低 GDM 的发病率,并显著改善母婴的不良结局。

#### 参考文献

- [1] Ellerbrock J, Spaanderman B, Drongelen JV, et al. Role of beta cell function and insulin resistance in the development of gestational diabetes mellitus[J]. *Nutrients*, 2022, 14(12):2444-2453
- [2] Quansah DY, Horsch A, Gilbert L, et al. C-reactive protein during pregnancy and in the early postpartum predicts adverse metabolic health outcomes at 1 year postpartum in women with gestational diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*,

- 2023, 22(1):291-301
- [3] Hosseini E, Mokhtari Z, Salehi Abargouei A, et al. Maternal circulating leptin, tumor necrosis factor-alpha, and interleukine-6 in association with gestational diabetes mellitus; a systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2023, 39(1):2183049-2183061
- [4] Srivastava N, Singh K, Singh N, et al. Association between serum interleukin-6, leptin and insulin in gestational diabetes mellitus - a cross-sectional study [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2023, 22(1):639-648
- [5] Liu F, Sui W, Zhou ZF, et al. Development of gestational diabetes mellitus in women with periodontitis in early pregnancy: A population-based clinical study [J]. *J Clin Periodontol*, 2022, 49(2):164-176
- [6] Pan S, Zhang Z, Pang W. The causal relationship between bacterial pneumonia and diabetes; a two-sample mendelian randomization study [J]. *Islets*, 2024, 16(1):2291885-2291897
- [7] Zheng Y, Hu Q, Wu J. Adiponectin ameliorates placental injury in gestational diabetes mice by correcting fatty acid oxidation/peroxide imbalance-induced ferroptosis via restoration of CPT-1 activity [J]. *Endocrine*, 2022, 75(3):781-793
- [8] Roca-Rodriguez MDM, Ramos-Garcia P, Lopez-Tinoco C, et al. Significance of serum-plasma leptin profile during pregnancy in gestational diabetes mellitus; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9):2433-2447
- [9] Eroglu Icli H, Bildaci TB. Measuring visfatin levels in saliva: an alternative approach to gestational diabetes screening [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 65(6):747-751
- [10] Jiang YK, Deng HY, Qiao ZY, et al. Visfatin level and gestational diabetes mellitus; a systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2021, 127(5):468-478
- [11] Pervjakova N, Moen GH, Borges MC, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes [J]. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(19):3377-3391
- [12] Wang X, Huang J, Zheng Y, et al. Study on the relationship between DNA methylation of target CpG sites in peripheral blood and gestational diabetes during early pregnancy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):20455-20463
- [13] Cao X, Lu B, Gu Y, et al. miR-210-3p impairs pancreatic  $\beta$ -cell function by targeting dtx1 in gestational diabetes mellitus [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2022, 41(4):11-23
- [14] Zhao H, Zhan J, Wang Q, et al. LncRNA HCP5 is highly expressed in gestational diabetes mellitus to suppress insulin secretion [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17:157-163
- [15] Zhang Q, Ye X, Xu X, et al. Placenta-derived exosomal miR-135a-5p promotes gestational diabetes mellitus pathogenesis by activating PI3K/AKT signalling pathway via SIRT1 [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(23):3729-3743
- [16] Huang TT, Sun WJ, Liu HY, et al. p66Shc-mediated oxidative stress is involved in gestational diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(11):1894-1907
- [17] Fisher JJ, Vanderpeet CL, Bartho LA, et al. Mitochondrial dysfunction in placental trophoblast cells experiencing gestational diabetes mellitus [J]. *J Physiol*, 2021, 599(4):1291-1305
- [18] G3mez-Valdez JS, Garc3a-Mazcorro JF, Montoya-Rinc3n AH, et al. Differential analysis of the bacterial community in colostrum samples from women with gestational diabetes mellitus and obesity [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):24373
- [19] 曹晓蓉, 林倩楠, 王慧艳, 等. 妊娠期糖尿病胎盘滋养细胞铁死亡超微结构及铁死亡相关基因 ACSL4、GPX4 的表达 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(1):17-23
- [20] Wang Y, Zhang X, Zheng X, et al. Human cytomegalovirus infection and its association with gestational diabetes mellitus during pregnancy [J]. *Peer J*, 2022, 10:e12934
- [21] Lai M, Weng J, Yang J, et al. Effect of continuous glucose monitoring compared with self-monitoring of blood glucose in gestational diabetes patients with HbA1c < 6%: a randomized controlled trial [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1174239
- [22] Faal Siahkhal S, Javadifar N, Najafian M, et al. Psychological needs of inpatient women with gestational diabetes mellitus: a qualitative study [J]. *J Reprod Infant Psychol*, 2022:1-17
- [23] Wang HK, Cheng DC, Yang YM, et al. The role of high-content complex dietary fiber in medical nutrition therapy for gestational diabetes mellitus [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:684898
- [24] Huifen Z, Yaping X, Meijing Z, et al. Effects of moderate-intensity resistance exercise on blood glucose and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial [J]. *J Diabetes Complications*, 2022, 36(5):108186-108194
- [25] Wang X, Liu W, Chen H, et al. Comparison of insulin, metformin, and glyburide on perinatal complications of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021, 86(3):218-230
- [26] Shmuel E, Krispin E, Toledano Y, et al. Pharmacological therapy in gestational diabetes - a comparison between insulin and oral therapy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25):5071-5079
- [27] Wang H, Chen X, Miao X, et al. Dendrobium mixture improves gestational diabetes mellitus through regulating Nrf2/HO1 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155:113656
- [28] Liang W, Feng Y, Yang D, et al. Oral probiotics increased the proportion of Treg, Tfr, and Breg cells to inhibit the inflammatory response and impede gestational diabetes mellitus [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1):122-138
- [29] Zhuo Y, Pan Y, Lin K, et al. Effectiveness of clinical pharmacist-led smartphone application on medication adherence, insulin injection technique and glycemic control for women with gestational diabetes receiving multiple daily insulin injection: a randomized clinical trial [J]. *Prim Care Diabetes*, 2022, 16(2):264-270
- [30] Horn CE, Seely EW, Levkoff SE, et al. Postpartum women's experiences in a randomized controlled trial of a web-based lifestyle intervention following gestational diabetes: a qualitative study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2023, 36(1):2194012

(收稿日期 2023-09-21)