

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.08.021

❖ 临床研究 ❖

# 妊娠期糖尿病合并子痫前期血清 Lipocalin-2、sFlt-1、PIGF 水平变化及其临床意义

章薇

(华中科技大学同济医学院,湖北 武汉 430000)

**【摘要】目的:** 探讨妊娠期糖尿病(GDM)合并子痫前期(PE)血清可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)、脂质运载蛋白 2(Lipocalin-2)、胎盘生长因子(PIGF)水平变化及其临床意义。**方法:** 选取 196 例行孕前定期产检并分娩的单胎妊娠孕妇为研究对象,根据妊娠合并症情况分为 A 组(正常妊娠,  $n=51$ )、B 组(妊娠合并 GDM,  $n=74$ )和 C 组(GDM 合并 PE,  $n=71$ ); C 组再根据病情分为轻度 PE 组( $n=39$ )和重度 PE 组( $n=32$ )。比较各组间患者血清 sFlt-1、Lipocalin-2、PIGF、游离脂肪酸(FFAs)、尿酸(UA)、三酰甘油(TG)水平及 24 h 尿蛋白、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),分析 sFlt-1、Lipocalin-2 及 PIGF 水平的临床意义及其与 24 h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 的相关性。**结果:** 血清 sFlt-1、Lipocalin-2 水平: C 组 > B 组 > A 组( $P < 0.05$ ); 血清 PIGF 水平: A 组 > B 组 > C 组( $P < 0.05$ )。24 h 尿蛋白、FFAs: C 组 > B 组 > A 组( $P < 0.05$ ); C 组 UA、TG 及 HOMA-IR 水平高于 A、B 组( $P < 0.05$ ),但 A、B 组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。重度 PE 组患者 sFlt-1、Lipocalin-2、24h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 及 HOMA-IR 水平高于合并轻度 PE 组( $P < 0.05$ ); PIGF 水平低于轻度 PE 组( $P < 0.05$ )。相关性分析显示,患者血清 sFlt-1、Lipocalin-2 水平与 24 h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 及 HOMA-IR 呈正相关( $P < 0.05$ ); 血清 PIGF 水平与上述指标呈负相关( $P < 0.05$ )。**结论:** GDM 合并 PE 患者血清 sFlt-1、Lipocalin-2 水平升高,PIGF 水平降低,其水平与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱相关,三者联合检测对早期预测肾功能损伤、GDM 合并 PE 疾病具有重要意义。

**【关键词】** 子痫前期;妊娠期糖尿病;胎盘生长因子;血清脂质运载蛋白 2;可溶性血管内皮生长因子受体 1

**【中图分类号】** R714.2 **【文献标志码】** A

## Changes and clinical significance of serum Lipocalin-2, sFlt-1 and PIGF levels in patients with gestational diabetes mellitus and preeclampsia

ZHANG Wei

(Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei, China)

**【Abstract】 Objective:** To study the changes and clinical significance of serum Lipocalin-2, soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt-1) and Placental growth factor (PIGF) levels in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and preeclampsia (PE). **Methods:** A total of 196 pregnant women with singleton pregnancy who were regularly checked and delivered before pregnancy were selected, among them, 51 cases of normal pregnant women were group A, 74 cases of pregnant women with gestational diabetes were group B, and 71 cases of pregnant women with gestational diabetes and preeclampsia were group C. Group C was divided into mild PE group ( $n=39$ ) and severe PE group ( $n=32$ ) according to the condition. The serum sFlt-1, Lipocalin-2 and PIGF levels, free fatty acids (FFAs), uric acid (UA) and triacylglycerol (TG) level, and 24h urine protein, the insulin resistance index (HOMA-IR) were compared between the groups. The clinical significance of sFlt-1, Lipocalin-2 and PIGF levels and their correlation with 24 h urine protein, FFAs, UA and TG were analyzed. **Results:** Serum sFlt-1 and Lipocalin-2 levels in groups B and C were significantly higher than those in group A, and group C was significantly higher than group B ( $P < 0.05$ ), serum PIGF levels in groups B and C were significantly lower than those in group A, and group C was significantly lower than group B ( $P < 0.05$ ). The 24h urine protein and FFAs in groups B and C were significantly higher than those in group A, and group C was significantly higher than group B. The levels of UA, TG, and HOMA-IR in group C were significantly higher than those in groups A and B ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in the levels of UA, TG and HOMA-IR in groups A and B ( $P > 0.05$ ). The sFlt-1, Lipocalin-2, 24h urinary protein, FFAs, UA, TG and HOMA-IR in patients with severe PE and GDM were significantly higher than those in patients with mild PE and GDM, PIGF levels were significantly lower than those in patients with mild PE and GDM ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum sFlt-1 and Lipocalin-2 levels were positively correlated with 24h urine protein, FFAs, UA, TG and HOMA-IR ( $P < 0.05$ ), and serum PIGF

levels was negatively correlated with 24h urine protein, FFAs, UA, TG and HOMA-IR ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The levels of sFlt-1 and Lipocalin-2 in gestational diabetes mellitus with preeclampsia patients are significantly increased, and the level of PIGF is significantly reduced, the levels are related to insulin resistance and dyslipidemia, the joint detection of the three is of great significance for early prediction of renal impairment and gestational diabetes mellitus with preeclampsia disease.

**【Key words】** Preeclampsia; Gestational diabetes mellitus; Placental growth factor; Lipocalin-2; Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是一种常见的妊娠期并发症, 我国的发病率约为 5%, 但近年来呈现逐渐上升趋势<sup>[1]</sup>, 若患者发病初期未及时诊治, 极易引发子痫前期 (preeclampsia, PE) 等多种并发症。PE 是一种特发性妊娠期高血压, 是导致围产儿和孕产妇死亡率升高的原因, 严重影响母婴生命健康<sup>[2]</sup>。有研究<sup>[3]</sup>显示, GDM 合并 PE 发病率在 6% 左右。GDM 合并 PE 的发病时间与对母婴的影响呈负相关, 且发病机制较为复杂, 可引发机体各系统重要脏器功能损害, 严重危害母婴健康状况<sup>[4]</sup>。可溶性血管内皮生长因子受体 1 (sFlt-1) 属于抗血管生成因子, 具有酪氨酸激酶活性, 对血管新生和内皮细胞增殖具有重要作用<sup>[5]</sup>, 而胎盘生长因子 (PIGF) 则属于促血管生成因子, 可有效促进血管内皮细胞分化、滋养细胞增殖<sup>[6]</sup>。病理学研究<sup>[7]</sup>显示, PE 患者中存在 PIGF 下降和 sFlt-1 上升, 提示两者水平对于预测 PE 具有重要意义。脂质运载蛋白 2 (Lipocalin-2) 属于脂肪细胞分泌的细胞因子, 其与内皮功能异常、炎症反应、代谢反映等密切相关<sup>[8]</sup>。既往研究<sup>[9]</sup>表明, GDM 合并 PE 发病与脂肪细胞因子关系密切。虽然上述研究结果均表明三因子与 GDM 合并 PE 发病有关, 但关于三因子联合检测的研究却相对少见。本研究旨在探讨 GDM 合并 PE 血清 sFlt-1、Lipocalin-2、

PIGF 水平变化及其临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 12 月至 2019 年 12 月华中科技大学同济医学院 196 例行孕前定期产检并分娩的单胎妊娠孕妇为研究对象, 根据妊娠合并症情况分为 A 组 (正常妊娠,  $n = 51$ )、B 组 (妊娠合并 GDM,  $n = 74$ ) 和 C 组 (GDM 合并 PE,  $n = 71$ )。A 组中初产妇 28 名, 经产妇 23 名; B 组中初产妇 38 例, 经产妇 36 例; C 组中初产妇 37 例, 经产妇 34 例。本研究经医学伦理委员会批准, 患者及家属知情同意。C 组孕前期体质量、舒张压、收缩压高于 A 组和 B 组 ( $P < 0.05$ ); 其他指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。C 组再根据病情分为轻度 PE ( $n = 39$ ) 和重度 PE ( $n = 32$ )。纳入标准: (1) 符合美国糖尿病协会制定 75 g 口服葡萄糖耐量试验标准<sup>[10]</sup>者; (2) 符合我国现行妊娠期高血压疾病关于轻中度 PE 诊断标准<sup>[11]</sup>者。排除标准: (1) 有内外科疾病史、手术史、酗酒吸烟史、输血史者; (2) 合并免疫系统疾病者; (3) 合并急慢性肝炎、慢性高血压、肾脏疾病、感染性疾病、内分泌疾病、红斑狼疮等疾病者; (4) 研究前 3 个月服用过影响脂代谢药物者; (5) 合并精神疾病者。

表 1 各组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	孕周(周)	年龄(岁)	舒张压(mmHg)	收缩压(mmHg)	孕前期体质量(kg/m <sup>2</sup> )	孕期体质量(kg/m <sup>2</sup> )
A 组( $n = 51$ )	37.21 ± 2.33	28.37 ± 4.56	65.39 ± 6.20	112.46 ± 7.93	21.93 ± 3.33	26.12 ± 1.82
B 组( $n = 74$ )	37.15 ± 2.14	29.46 ± 4.82	67.23 ± 6.63	115.63 ± 7.36	22.16 ± 3.26	26.33 ± 1.58
C 组( $n = 71$ )	36.37 ± 2.35	30.13 ± 5.40	95.43 ± 8.76**	157.89 ± 10.23**	22.64 ± 3.30	30.27 ± 2.26**
F 值	0.724	1.841	8.839	8.502	0.028	9.255
P 值	0.696	0.398	0.012	0.014	0.986	0.010

\*  $P < 0.05$ , 与 A 组相比; #  $P < 0.05$ , 与 B 组相比。

### 1.2 方法

3 组均于定期检查日清晨空腹抽取静脉血 4 mL, 3 000 rpm 离心 10 min 分离血清后待检。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 sFlt-1、Lipocalin-2、PIGF 水平, 试剂盒均购自瑞士 R&D Systems 公司, 操作步骤严格按照说明书进行。应用全自动生化分析仪检测 24 h 尿蛋白、游离脂肪酸 (FFAs)、尿酸 (UA)、三酰甘油 (TG) 水平。应用稳态模型法

算出胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR),  $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} / 22.5$ 。

### 1.3 观察指标

(1) A、B、C 组 sFlt-1、Lipocalin-2、PIGF、24 h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 水平及 HOMA-IR; (2) 不同程度 PE 患者 sFlt-1、Lipocalin-2、PIGF、24 h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 水平及 HOMA-IR; (3) sFlt-1、Lipocalin-2、PIGF 与 24 h 尿蛋白、FFAs、UA、TGshuping 及

HOMA-IR 的相关性。

#### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用  $t$  检验或方差分析;计数资料以 [ $n(\%)$ ] 表示,采用  $\chi^2$  检验,相关性采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组 sFlt-1、Lipocalin-2 及 PlGF 水平比较

血清 sFlt-1、Lipocalin-2 水平比较,C 组 > B 组 > A 组 ( $P < 0.05$ );血清 PlGF 水平比较,A 组 > B 组 > C 组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组血清 sFlt-1、Lipocalin-2 及 PlGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	sFlt-1 (pg/mL)	Lipocalin-2 (ng/mL)	PlGF (pg/mL)
A 组 ( $n=51$ )	1532.48 ± 783.25	27.57 ± 5.64	531.77 ± 102.37
B 组 ( $n=74$ )	2434.59 ± 821.44	36.59 ± 5.04 *	405.67 ± 103.73 *
C 组 ( $n=71$ )	3818.95 ± 1239.86 ** #	59.56 ± 7.14 ** #	175.86 ± 76.16 ** #
$F$ 值	17.385	9.033	7.642
$P$ 值	<0.001	0.011	0.022

\*  $P < 0.05$ ,与 A 组相比;#  $P < 0.05$ ,与 B 组相比。

### 2.2 各组 24 h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 水平及 HOMA-IR 比较

24 h 尿蛋白、FFAs 比较, C 组 > B 组 > A 组 ( $P < 0.05$ );C 组 UA、TG 及 HOMA-IR 水平高于 A、B 组 ( $P < 0.05$ ),但 A、B 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组 24 h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 水平及 HOMA-IR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	24 h 尿蛋白 (g)	FFAs (mmol/L)	UA ( $\mu$ mol/L)	TG (mmol/L)	HOMA-IR
A 组 ( $n=51$ )	0.15 ± 0.10	475.57 ± 76.73	245.70 ± 38.35	4.59 ± 0.43	1.47 ± 0.38
B 组 ( $n=74$ )	4.06 ± 0.12 *	561.24 ± 81.35 *	275.34 ± 39.74	4.70 ± 0.48	1.49 ± 0.40
C 组 ( $n=71$ )	6.24 ± 0.26 ** #	825.39 ± 105.23 ** #	378.25 ± 54.38 ** #	6.58 ± 0.78 ** #	2.08 ± 0.74 ** #
$F$ 值	66.941	7.440	10.015	26.659	37.815
$P$ 值	<0.001	0.024	0.007	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与 A 组相比;#  $P < 0.05$ ,与 B 组相比。

### 2.3 不同程度 PE 患者血清 sFlt-1、Lipocalin-2、PlGF、FFAs、UA、TG 水平及 24 h 尿蛋白、HOMA-IR 比较

重度 PE 组患者血清 sFlt-1、Lipocalin-2、FFAs、

UA、TG 及 24 h 尿蛋白、HOMA-IR 水平高于轻度 PE 组;PlGF 水平低于轻度 PE 组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 不同程度 PE 患者血清 sFlt-1、Lipocalin-2、PlGF、FFAs、UA、TG 水平及 24 h 尿蛋白、HOMA-IR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	sFlt-1 (pg/mL)	Lipocalin-2 (ng/mL)	PlGF (pg/mL)	24 h 尿蛋白 (g)	FFAs (mmol/L)	UA ( $\mu$ mol/L)	TG (mmol/L)	HOMA-IR
轻度 PE 组 ( $n=39$ )	3702.95 ± 1019.67	55.79 ± 7.50	213.35 ± 95.37	6.02 ± 0.62	810.40 ± 40.67	354.39 ± 40.14	6.36 ± 0.62	1.97 ± 0.51
重度 PE 组 ( $n=32$ )	4293.86 ± 1293.32	66.22 ± 6.70	160.81 ± 66.36	6.49 ± 0.71	851.29 ± 40.34	378.25 ± 46.30	6.63 ± 0.43	2.32 ± 0.55
$t$ 值	2.153	6.114	2.730	2.977	4.231	2.326	2.085	2.777
$P$ 值	0.035	<0.001	0.008	0.004	<0.001	0.023	0.041	0.007

### 2.4 sFlt-1、Lipocalin-2、PlGF 与 24 h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 及 HOMA-IR 的相关性

相关性分析显示,患者血清 sFlt-1、Lipocalin-2 水平与 24 h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 及 HOMA-IR 呈正相关 ( $P < 0.05$ );血清 PlGF 水平与上述指标呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 sFlt-1、Lipocalin-2、PlGF 与 24h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 及 HOMA-IR 的相关性分析

指标	sFlt-1		Lipocalin-2		PlGF	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
24 h 尿蛋白	0.578	0.005	0.541	0.007	-0.572	0.005
FFAs	0.628	0.002	0.583	0.005	-0.617	0.003
UA	0.653	0.001	0.721	<0.001	-0.762	<0.001
TG	0.579	0.005	0.468	0.009	-0.561	0.006
HOMA-IR	0.679	<0.001	0.782	<0.001	-0.682	<0.001

## 3 讨论

GDM 合并 PE 患者内皮损伤和胰岛素抵抗加重,且有研究<sup>[12]</sup>显示,其较单纯 GDM 更易发生早产、巨大儿、新生儿窒息、畸形等,更有甚者发生母体多器官衰竭、死亡,严重影响预后。相关研究<sup>[13]</sup>表明,GDM 合并 PE 患者产后易发生慢性低度炎症、尿蛋白、脂代谢功能障碍以及内皮功能紊乱,产后 2 年内 2 型糖尿病发病率也高于正常人。

PlGF 位于人染色体 14 号,高度同源源于血管内皮生长因子(VEGF),属于其家族的一员,是一种由血管内皮细胞和胎盘滋养细胞分泌的二聚体糖蛋白,能有效促进血管生成<sup>[14]</sup>。sFlt-1 是 PlGF 和 VEGF 的拮抗剂,可促进血管的新生及内皮增

殖<sup>[15]</sup>。有研究<sup>[16]</sup>证实,sFlt-1 与 PIGF 和 VEGF 结合后无法将信号传至细胞内,阻断 PIGF 和 VEGF 的生物活性,导致血管生成障碍。Lipocalin-2 广泛分布于人体肾、肺、肝等组织,有学者认为其与血管内皮损伤、免疫炎症反映及糖代谢紊乱有关。

本研究结果显示,GDM 合并 PE 患者血清 Lipocalin-2、24 h 尿蛋白、FFAs 水平较正常人升高 ( $P < 0.05$ ),且 GDM 合并 PE 患者高于单纯 GDM 患者 ( $P < 0.05$ );GDM 合并 PE 患者舒张压、收缩压大于单纯 GDM、正常人 ( $P < 0.05$ );GDM 合并重度 PE 患者 Lipocalin-2、24 h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 水平及 HOMA-IR 高于轻度 PE 患者 ( $P < 0.05$ ),说明 Lipocalin-2 确实参加了疾病发生过程,可能是因为血管内皮损伤及胰岛素抵抗;相关分析结果也显示,Lipocalin-2 与脂代谢各指标及 HOMA-IR 呈正相关 ( $P < 0.05$ ),因此可通过胰岛素抵抗发生脂质紊乱、一氧化氮合成下降、高血糖,增加外周血管阻力,导致血压升高;而血管内皮细胞损伤也是导致 PE 的中心环节,血管内皮细胞损伤可持续增强胰岛素抵抗,进一步释放 Lipocalin-2<sup>[17]</sup>。由此可见,GDM 合并 PE 患者体内胰岛素抵抗及血脂代谢紊乱随疾病进展而增加,Lipocalin-2 水平可反映疾病严重程度。本研究结果还发现,GDM、GDM 合并 PE 患者血清 sFlt-1 水平较正常人升高 ( $P < 0.05$ ),且 GDM 合并 PE 患者高于 GDM 患者 ( $P < 0.05$ );血清 PIGF 水平较正常人降低 ( $P < 0.05$ ),且 GDM 合并 PE 患者低于 GDM 患者 ( $P < 0.05$ ),与相关研究结果一致,提示血清 sFlt-1、PIGF 可能参与了 PE 的发病过程,这与两者比例失衡有关,sFlt-1 明显升高,PIGF 显著下降,导致血管迁移、形成均发生障碍,影响胎盘血管重塑,引发胎盘缺氧缺血,抑制 PIGF 分泌、合成,两者之间平衡被破坏,sFlt-1 水平持续升高。相关性分析结果显示,患者血清 sFlt-1 水平与 24 h 尿蛋白、FFAs、UA、TG 及 HOMA-IR 呈正相关 ( $P < 0.05$ ),血清 PIGF 水平与上述指标呈负相关 ( $P < 0.05$ ),表明其参加了 GDM 合并 PE 疾病的发生,可作为评估患者疾病严重程度的参考指标。本研究结果显示,GDM 合并 PE 患者 24 h 尿蛋白、UA 水平随着病情严重程度逐渐升高 ( $P < 0.05$ ),提示患者可能存在肾功能异常状况。

综上,GDM 合并 PE 患者血清 sFlt-1、Lipocalin-2 水平升高,PIGF 水平降低,其水平与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱相关,三者联合检测对早期预测肾功能损伤、GDM 合并 PE 疾病有重要意义。

#### 参考文献

[1] Fuka F, Osuagwu UL, Agho K, et al. Factors associated with macro-

somia, hypoglycaemia and low Apgar score among Fijian women with gestational diabetes mellitus [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1):133.

[2] Trivett C, Zoe J, Lees DJ, Freeman. Adipose tissue function in healthy pregnancy, gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia [J]. Eur J Clin Nutr, 2021, 75(12):1745-1756.

[3] 王玉. 凝血四项、血清 TNF- $\alpha$  及 D-D 在子痫前期患者中的临床诊断意义 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2019, 16(6): 126-128.

[4] 刘华, 王敏, 马园园. 孕早期血清 afamin 浓度与孕妇发生妊娠期高血压疾病和妊娠期糖尿病的关系 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(10):2217-2220.

[5] 张燕, 林曼, 王秀妹. 妊娠期糖尿病并发子痫前期患者血清 Lipocalin-2、sFlt-1、PIGF 水平及临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(18):1844-1847.

[6] 张种, 贺锐, 赵翠生, 等. 孕妇血清 PIGF、sFlt-1 及 sEng 联合使用在预测子痫前期发病中的诊断价值分析 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(9):1534-1536.

[7] Huang Y, Zhang W, Go K, et al. Altered growth trajectory in children born to mothers with gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia [J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 301(1):151-159.

[8] 曹文红, 陈维萍, 李静, 等. 脂运载体蛋白 2 及其受体与子痫前期发病的关系 [J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(6):418-421.

[9] Lee SM, Park JS, Han YJ, et al. Elevated Alanine Aminotransferase in Early Pregnancy and Subsequent Development of Gestational Diabetes and Preeclampsia [J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(26):e198.

[10] 颜露春, 朱广源, 李小林, 等. 子痫前期孕妇外周血 sFlt-1、PIGF、PP-13、sEng 的表达及其与子宫动脉血流的相关性研究 [J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(3):237-240, 247.

[11] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南 (2015) [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(3):161-169.

[12] Chaparro A, Zúñiga E, Varas-Godoy M, et al. Periodontitis and placental growth factor in oral fluids are early pregnancy predictors of gestational diabetes mellitus [J]. J Periodontol, 2018, 89(9):1052-1060.

[13] Padmanabhan S, Lee VW, Mclean M, et al. The Association of Falling Insulin Requirements With Maternal Biomarkers and Placental Dysfunction: A Prospective Study of Women With Preexisting Diabetes in Pregnancy [J]. Diabetes Care, 2017, 40(10):1323-1330.

[14] 郭丽, 张陈彦, 郭影. 妊娠期糖尿病患者并发子痫前期血清 LCN-2、AOPP 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2019, 59(16):12-15.

[15] 陈莎, 程蔚蔚. sFlt-1/PIGF 比值对子痫前期预测价值的研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(12):955-957, 959.

[16] 黄凤凤, 张东妹. 孕妇血清 sEng、sFlt-1 及 PLGF 浓度变化对子痫前期的预测价值 [J]. 广东医学, 2015, 36(4):597-598.

[17] Roberto R, Offer E, Maik H, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes, prevention of pre-eclampsia and cancer, and the promotion of longevity [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(3):282-302.

(收稿日期:2022-03-22

修回日期:2022-04-26)