

PGC-1 α 、miR-222-3p 在妊娠糖尿病易感性中的交互作用及预测价值研究

高镜云, 郭艺, 肖宴, 曾灵, 华诏召*

(贵州中医药大学第二附属医院产科, 贵州 贵阳 550001)

摘要:目的 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 辅激活因子-1 α (PGC-1 α)、微小 RNA-222-3p(miR-222-3p)在妊娠糖尿病(GDM)易感性中的交互作用及预测价值。方法 选取2021年1月—2022年5月在贵州中医药大学第二附属医院建档的GDM高危孕妇136例作为研究对象。孕12~13周检测血清PGC-1 α 、miR-222-3p水平,孕24周~28周时进行75g葡萄糖糖耐量试验(OGTT),并检测空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂4项等指标,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。根据OGTT结果分为正常组、GDM组,对比2组临床资料、糖脂代谢指标、血清PGC-1 α 、miR-222-3p水平, Pearson相关系数分析血清PGC-1 α 、miR-222-3p水平与糖脂代谢指标相关性。分析PGC-1 α 、miR-222-3p与GDM发生的独立关系及在GDM易感性中的交互作用,绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估血清PGC-1 α 、miR-222-3p水平对GDM的预测价值。结果 GDM组年龄、孕前体质量指数、GDM史、孕前有多囊卵巢综合征比例、空腹血糖(FPG)、餐后1h血糖(1h PG)、餐后2h血糖界值(2h PG)、FINS、HOMA-IR、HbA1c、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、miR-222-3p高于正常组,PGC-1 α 低于对照组($P < 0.05$);血清PGC-1 α 水平与FPG、FINS、HOMA-IR呈负相关,miR-222-3p水平与FPG、FINS、HOMA-IR呈正相关($P < 0.05$);PGC-1 α 、miR-222-3p联合评估GDM的AUC值高于二者单独评估的AUC值(Z 统计/ $P = 3.504/0.001, 2.467/0.014$);调整混杂因素后,PGC-1 α 、miR-222-3p仍与GDM的发生独立相关($P < 0.05$);PGC-1 α 与miR-222-3p对GDM易感性存在拮抗作用,在PGC-1 α 与miR-222-3p共存的GDM易感性中,有41.0%是由两者交互作用引起的。结论 PGC-1 α 、miR-222-3p在GDM易感性中存在拮抗作用,二者联合对提高GDM预测价值具有重要意义。

关键词:过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 辅激活因子-1 α ;miR-222-3p;糖化血红蛋白;受试者工作特征曲线;妊娠糖尿病;易感性

中图分类号:R587.1 文献标志码:A 文章编号:2096-3882(2023)08-0557-08

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2023.08.003

The interaction and predictive value of PGC-1 α and miR-222-3p in susceptibility to gestational diabetes mellitus

GAO Jingyun, GUO Yi, XIAO Yan, ZENG Ling, HUA Zhaozhao*

(Department of Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550001, China)

Abstract: Objective To investigate the interaction and predictive value of peroxisome proliferator-activated receptor- γ -coactivator 1 α (PGC-1 α) and microRNA-222-3p (miR-222-3p) in susceptibility to gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 136 pregnant women at high risk of GDM who were registered in the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to May 2022 were selected as the subjects. The levels of serum PGC-1 α and miR-222-3p were detected at 12 to 13 weeks' gestation. Then, 75 g glucose tolerance test (OGTT) was performed at 24 to 28 weeks' gestation. The fasting insulin (FINS), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and blood lipid were detected, while the insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. According to OGTT results, the pregnant women were divided into two groups: a normal group and a GDM group. The two groups were compared for clinical data, glycolipid metabolism indexes, serum PGC-1 α and miR-222-

基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金(gzwmkj2023-057)

* 通信作者, E-mail: wxn2356w@163.com

3p levels. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum PGC-1 α and miR-222-3p levels and glycolipid metabolism indexes. The independent relationship between PGC-1 α , miR-222-3p and GDM and their interaction in susceptibility to GDM were analyzed. A receiver operating characteristic curve (ROC curve) was plotted to evaluate the predictive value of serum PGC-1 α and miR-222-3p levels for GDM. **Results** Compared with the normal group, the GDM group showed increases in age, prepregnancy body mass index, history of GDM, prepregnancy proportion of polycystic ovary syndrome, fasting blood glucose (FPG), 1 h postprandial blood glucose (1 h PG), 2 h postprandial blood glucose threshold (2 h PG), FINS, HOMA-IR, HbA1c, triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and miR-222-3p, as well as decreases in PGC-1 α ($P < 0.05$). Serum PGC-1 α level was negatively correlated with FPG, FINS and HOMA-IR, while miR-222-3p level was positively correlated with FPG, FINS and HOMA-IR ($P < 0.05$). The AUC value of GDM assessed by PGC-1 α and miR-222-3p was higher than that assessed by them alone (Z statistics/ $P = 3.504/0.001, 2.467/0.014$). After adjusting for confounding factors, PGC-1 α and miR-222-3p were still independently correlated with the occurrence of GDM ($P < 0.05$). PGC-1 α and miR-222-3p had antagonistic effect on GDM susceptibility, and 41.0% of GDM susceptibility co-existed between PGC-1 α and miR-222-3p was caused by their interaction. **Conclusions** PGC-1 α and miR-222-3p have antagonistic effect on susceptibility to GDM, and their combination is significant for improving the predictive value of GDM.

Key words: peroxisome proliferator-activated receptor- γ -coactivator 1 α ; miR-222-3p; HbA1c; receiver operating characteristic curve; gestational diabetes mellitus; susceptibility

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是怀孕期间首次发生或发现的糖代谢异常,不仅可导致胎儿发育畸形,还严重威胁孕妇的远期健康。一项系统评价和荟萃分析显示,有GDM病史的女性未来十年内2型糖尿病发生风险是妊娠期血糖正常女性的10倍,累计发病率高达16.46%^[1]。一般认为高龄、肥胖等是GDM的高危因素^[2],但探明GDM发生发展的分子机制对临床治疗及实现个体化精准干预具有重要意义。miR-222-3p是miRNAs(microRNAs, miRNAs)家族重要成员,2022年发表在《Diabetes》杂志中的一篇研究文章显示,研究人员通过1154例受试者评估与2型糖尿病相关的miRNAs对2型糖尿病事件的影响,发现miR-222-3p表达水平最高与最低三分位数相比的风险比达1.97,是2型糖尿病事件的重要危险因子^[3],但其表达水平与GDM间关系如何尚缺乏大量研究。此外,过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)是miR-222-3p的靶点,不仅能反馈调节miR-222-3p表达,且直接参与葡萄糖代谢的调节过程^[4],同时有研究证实,通过上调PGC-1 α 表达有助于抑制糖尿病相关并发症的发生发展^[5]。本研究旨在探讨PGC-1 α 、miR-222-3p在GDM易感性中的交互作用及预测价值。现报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取2021年1月—2022年5月在

贵州中医药大学第二附属医院建档的GDM高危孕妇136例作为研究对象。纳入标准:①参考《2015 NICE 妊娠糖尿病及并发症管理指南中妊娠糖尿病的风险评估、检测和诊断》^[6]中任意一项高危因素,A、年龄 ≥ 35 岁;B、体质量指数 ≥ 25 kg/m²;C、有GDM史;D、有糖尿病家族史;E、有早产、流产等不良孕产史;F、此次妊娠胎儿偏大、羊水过多或反复出现霉菌性阴道炎;②单活胎妊娠;③在贵州中医药大学第二附属医院建档并进行定期规律产检;④知情本研究内容,签署同意书。排除标准:①孕前3个月内有激素暴露史;②辅助生殖技术受孕;③孕前有高血压、心脏病、高脂血症等疾病;④肝、肾、肺等脏器功能缺陷者;⑤有免疫或血液系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 血清PGC-1 α 、miR-222-3p水平检测方法

采用非抗凝真空管采集孕12~13周孕妇晨空腹肘静脉血5 ml,离心15 min(4 000 r/min),采集血清。采用上海臻科生物科技有限公司酶联免疫法试剂盒(货号:ZK-3108)测PGC-1 α 水平。采用美国GeneCopoeia公司RNA提取试剂盒提取血清总RNA,根据湖南艾科瑞生物工程有限公司反转录试剂盒操作步骤将RNA反转录获得cDNA,北京索莱宝科技有限公司荧光定量试剂盒制备反应体系,赛默飞ABI7500型实时荧光定量PCR仪对miR-222-3p扩增。反应条件:95 $^{\circ}$ C 3 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,38个循环。 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算miR-222-3p相对表达量。miR-222-3p正向引物5'-ACACTCCAGCTGGGAGCTACATCTGGCTACTG-3',

反向引物 5'-CTCAACTGGTGTCTGGA-3'。U6 作为内参。操作均由相同资深检验科技师规范完成,其中血清 PGC-1 α 水平采用酶联免疫法检测 3 次,取平均值。

1.2.2 75 g 葡萄糖糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT) 孕 24 周~28 周进行,检测前 1 d 晚 22:00 后禁食,晨空腹用抗凝真空管抽取肘静脉血 2 ml,完成后将 75 g 葡萄糖溶于 250 ml 温开水,搅匀,5 min 内饮用完毕,从饮用第一口开始计时,分别在 1 h、2 h 抽取肘静脉血 2 ml,检测血糖水平。 $5.1 \text{ mmol/L} \leq$ 空腹血糖(FPG) $<7.0 \text{ mmol/L}$ 、餐后 1 h 血糖(1h PG) $\geq 10.0 \text{ mmol/L}$ 、 $8.5 \text{ mmol/L} \leq$ 餐后 2 h 血糖界值(2h PG) $<11.0 \text{ mmol/L}$,任意一项达到范围即诊断为 GDM,根据 OGTT 结果分为正常组、GDM 组。同时检测糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FINS \times FPG/22.5。孕 24 周~28 周时抽取外周静脉血 3 ml,采用全自动生化分析仪测定甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.3 观察指标 比较 2 组临床资料、糖脂代谢指标及血清 PGC-1 α 、miR-222-3p 水平;分析血清 PGC-1 α 、miR-222-3p 水平与糖脂代谢指标相关性;分析 PGC-1 α 、miR-222-3p 对 GDM 的评估价值;分析 PGC-1 α 、miR-222-3p 与 GDM 的独立关系;分

析 PGC-1 α 与 miR-222-3p 对 GDM 易感性的交互作用。

1.4 统计学处理 SPSS(25.0 for Windows)。Kolmogorov-Smirnov 检验计量资料正态性,Bartlett 检验方差齐性,服从正态性且方差齐,采用平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间差异采用独立样本 t 检验,计数资料以例数(%)描述,用 χ^2 检验。Pearson 分析血清 PGC-1 α 、miR-222-3p 水平与糖脂代谢指标相关性,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析 PGC-1 α 、miR-222-3p 对 GDM 的评估价值,logistic 回归模型分析 PGC-1 α 、miR-222-3p 与 GDM 的独立关系及交互作用。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较 2 组临床资料 136 例 GDM 高危孕妇经 OGTT 试验 45 例确诊为 GDM,作为 GDM 组,GDM 发生率为 33.09%(45/136),91 例糖耐量正常孕妇,作为正常组。由表 1 可见,2 组经产情况、糖尿病家族史、吸烟史、酗酒史、不良孕产史、孕前运动情况、睡眠质量、喜甜食、月经周期紊乱差异无统计学意义($P > 0.05$)。GDM 组年龄、孕前体质量指数、GDM 史、孕前有多囊卵巢综合征比例高于正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床资料比较[例(%)]

指标	GDM 组($n=45$)	正常组($n=91$)	χ^2	P
年龄			4.641	0.031
≤ 35 岁	21(46.67)	60(65.93)		
> 35 岁	24(53.33)	31(34.07)		
孕前体质量指数			11.991	0.003
$< 18 \text{ kg/m}^2$	5(11.11)	13(14.29)		
$18 \sim 24 \text{ kg/m}^2$	17(37.78)	58(63.74)		
$> 24 \text{ kg/m}^2$	23(51.11)	20(21.98)		
经产情况			2.033	0.154
初产妇	30(66.67)	49(53.85)		
经产妇	15(33.33)	42(46.15)		
糖尿病家族史			2.186	0.139
有	18(40.00)	25(27.47)		
无	27(60.00)	66(72.53)		

续表 1

指标	GDM 组(<i>n</i> =45)	正常组(<i>n</i> =91)	χ^2	<i>P</i>
GDM 史			6.682	0.010
有	15(33.33)	13(14.29)		
无	30(66.67)	78(85.71)		
孕前有多囊卵巢综合征			4.857	0.028
有	18(40.00)	20(21.98)		
无	27(60.00)	71(78.02)		
吸烟史			1.713	0.191
有	8(17.78)	9(9.89)		
无	37(82.22)	82(90.11)		
酗酒史			2.149	0.143
有	14(31.11)	18(19.78)		
无	31(68.89)	73(80.22)		
不良孕产史			2.958	0.086
有	8(17.78)	6(6.59)		
无	37(82.22)	85(93.41)		
孕前运动情况			2.128	0.345
从不	11(24.44)	15(16.48)		
每周 1~3 次	32(71.11)	67(73.63)		
每周>3 次	2(4.44)	9(9.89)		
睡眠质量			3.421	0.181
好	6(13.33)	25(27.47)		
一般	36(80.00)	61(67.03)		
差	3(6.67)	5(5.49)		
喜甜食			2.694	0.101
是	25(55.56)	37(40.66)		
否	20(44.44)	54(59.34)		
月经周期紊乱			2.680	0.102
是	9(20.00)	9(9.89)		
否	36(80.00)	82(90.11)		

2.2 比较 2 组糖脂代谢指标及血清 PGC-1 α 、miR-222-3p 水平 由表 2 可见,HDL-C、LDL-C 在 2 组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。GDM 组

FPG、1h PG、2h PG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、TG、TC、miR-222-3p 高于正常组,PGC-1 α 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 2 组糖脂代谢指标及血清 PGC-1 α 、miR-222-3p 水平比较

指标	GDM 组(<i>n</i> =45)	正常组(<i>n</i> =91)	<i>t</i> (<i>t'</i>)	<i>P</i>
FPG(mmL/L)	6.02±0.42	4.42±0.31	22.682	<0.001
1h PG(mmL/L)	9.56±1.03	7.62±0.88	11.423	<0.001
2h PG(mmL/L)	8.19±0.92	6.56±0.52	11.045	<0.001

续表 2

指标	GDM 组(n=45)	正常组(n=91)	t (t')	P
FINS(mmol/L)	10.99±2.53	6.97±2.41	9.003	<0.001
HOMA-IR	2.94±0.42	1.37±0.35	23.008	<0.001
HbA1c(%)	5.52±0.56	4.84±0.39	7.316	<0.001
TG(mmol/L)	2.12±0.42	1.38±0.37	10.489	<0.001
TC(mmol/L)	5.20±0.48	4.96±0.53	2.562	0.012
HDL-C(mmol/L)	1.61±0.36	1.66±0.41	0.696	0.488
LDL-C(mmol/L)	2.74±0.58	2.70±0.53	0.401	0.689
PGC-1α(μg/L)	2.89±1.05	3.92±1.12	5.150	<0.001
miR-222-3p	1.46±0.41	1.04±0.37	6.008	<0.001

2.3 血清 PGC-1α、miR-222-3p 水平与糖脂代谢指标相关性 由表 3 可见, Pearson 相关系数, 血清 PGC-1α 水平与 FPG、FINS、HOMA-IR 呈负相关, miR-222-3p 水平与 FPG、FINS、HOMA-IR 呈正相关($P<0.05$); 血清 PGC-1α、miR-222-3p 水平与其余糖脂代谢指标相关性较弱($P<0.05$)。见图 1。

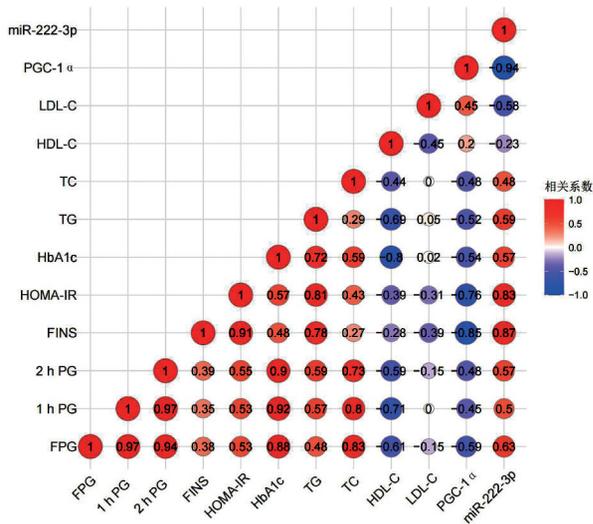


图 1 血清 PGC-1α、miR-222-3p 水平与糖脂代谢指标相关性

2.4 PGC-1α、miR-222-3p 对 GDM 的评估价值 PGC-1α、miR-222-3p 水平评估 GDM 的 AUC 值分别为 0.740、0.797, 二者联合检测的 AUC 值为 0.881, 高于 PGC-1α、miR-222-3p 单独评估的 AUC 值, 表明 PGC-1α、miR-222-3p 联合检测具有更高临床价值(Z 统计/ $P=3.504/0.001, 2.467/0.014$)。见图 2、表 3。

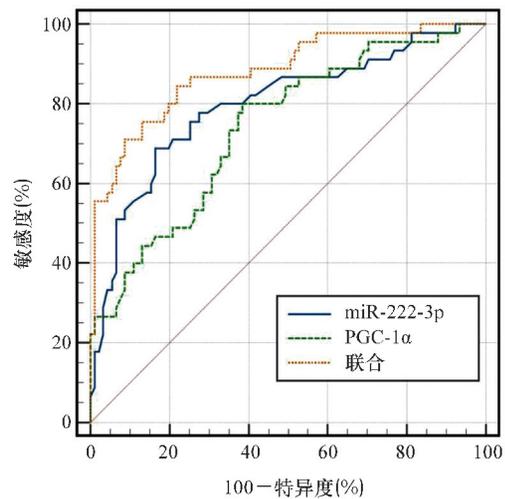


图 2 PGC-1α、miR-222-3p 评估 GDM 的 ROC

表 3 PGC-1α、miR-222-3p 对 GDM 的评估价值

指标	AUC	95%CI	Z 统计	P	cut-off 值	Youden 指数	敏感度(%)	特异度(%)
PGC-1α	0.740	0.685~0.811	5.305	<0.001	≤3.69 μg/L	0.415	80.00	61.54
miR-222-3p	0.797	0.719~0.861	6.855	<0.001	>1.34	0.524	68.89	83.52
联合	0.881	0.814~0.930	11.775	<0.001		0.625	84.44	78.02

2.5 PGC-1α、miR-222-3p 与 GDM 的独立关系

由表 4 发现, 在模型 1 中无调整因素时, PGC-1α、

miR-222-3p 高表达者 GDM 发生风险分别是 PGC-1 α 、miR-222-3p 低表达者 0.504 倍、2.134 倍 ($P < 0.05$)。在模型 2 中调整年龄、孕前体质量指数、GDM 史、孕前有多囊卵巢综合征后,PGC-1 α 、miR-222-3p 高表达者 GDM 风险分别是 PGC-1 α 、miR-222-3p 低表达者 0.445 倍、2.667 倍 ($P < 0.05$) ,模

型 3 中调整年龄、孕前体质量指数、GDM 史、孕前有多囊卵巢综合征、FPG、1h PG、2h PG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、TG、TC 后,PGC-1 α 、miR-222-3p 高表达者 GDM 风险分别是 PGC-1 α 、miR-222-3p 低表达者 0.346 倍、3.034 倍 ($P < 0.05$)。

表 4 PGC-1 α 、miR-222-3p 与 GDM 的独立关系

因素		β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
模型 1							
PGC-1 α	低表达					1	
	高表达	-0.684	0.311	4.842	0.042	0.504	0.330~0.771
miR-222-3p	低表达					1	
	高表达	0.758	0.323	5.506	0.031	2.134	1.223~3.723
模型 2							
PGC-1 α	低表达					1	
	高表达	-0.809	0.322	6.306	0.026	0.445	0.316~0.628
miR-222-3p	低表达					1	
	高表达	0.981	0.326	9.055	0.005	2.667	1.605~4.432
模型 3							
PGC-1 α	低表达					1	
	高表达	-1.060	0.321	10.914	<0.001	0.346	0.225~0.533
miR-222-3p	低表达					1	
	高表达	1.110	0.309	12.899	<0.001	3.034	1.785~5.156

2.6 PGC-1 α 与 miR-222-3p 对 GDM 易感性的交互作用 用进入法将 PGC-1 α 、miR-222-3p 及二者交互项纳入 logsitic 回归模型,同时将年龄、孕前体质量指数、GDM 史、孕前有多囊卵巢综合征、FPG、1h PG、2h PG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、TG、TC 作为调整变量被引入。由表 5 可知,根据交互作

用模型计算,相乘交互模型结果显示,PGC-1 α 与 miR-222-3p 无相乘交互作用 ($P > 0.05$);相加交互模型显示,PGC-1 α 与 miR-222-3p 对 GDM 易感性存在拮抗作用,在 PGC-1 α 与 miR-222-3p 共存的 GDM 易感性中,有 41.0% 是由两者交互作用引起的。

表 5 PGC-1 α 与 miR-222-3p 对 GDM 易感性的交互作用

变量	OR (95%CI)	P	相乘交互作用		相加交互作用		
			OR (95%CI)	P	RERI (95%CI)	AP (95%CI)	S
PGC-1 α 低表达 /miR-222-3p 低表达	1						
PGC-1 α 低表达 /miR-222-3p 高表达	1.869 (1.010~3.459)	<0.001					
PGC-1 α 高表达 /miR-222-3p 低表达	0.535 (0.332~0.862)	<0.001					
PGC-1 α 高表达 /miR-222-3p 高表达	0.869 (0.476~1.586)	>0.05	0.906 (0.598~1.373)	>0.05	1.245 (1.031~1.503)	0.410 (0.252~0.667)	<1

3 讨论

《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[7]表明,全球20岁以上孕妇高血糖患病率达15.8%,我国各地区患病率平均约17.5%,大约每6个孕妇中就存在1个“糖妈妈”。本研究结果显示,136例GDM高危孕妇中GDM发生率为33.09%,高于薛燕妮等^[8]、岳爱花等^[9]、杨兴爽等^[10]的报道结果,可能与本研究选取对象均为GDM高危孕妇有关,同时也说明GDM流行趋势严峻,亟需加强规范化管理。

目前GDM确切的发病机制尚未明确,主流观点推测可能是由胰岛素抵抗及胰岛B细胞功能改变引起。正常情况,机体血糖处于适当的水平,但随着妊娠进展,胎盘会生成具有胰岛素活性抑制作用的酶以便向胎儿输送更多能量,同时也会导致胰岛素难以有效控制机体血糖水平,此时胰岛B细胞会出现适应性改变增加胰岛素分泌,以代偿胰岛素需求量的不足,而上述改变均与细胞自身生物学功能调节有关^[11]。miRNAs是参与细胞生长、分化、凋亡等细胞重要生物学过程的一种小的非编码RNA,且能通过基因表达的表观遗传调控而影响多种疾病的发生发展过程。miR-222-3p是研究感染诱发败血症的机制时新发现的miRNAs家族成员^[12],此后相继有研究表明,血清miR-222-3p水平与多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗^[13]、高糖诱导的肾小球系膜细胞肥大^[14]有关。本研究发现,GDM患者血清miR-222-3p水平显著升高。结合现有研究分析可能原因是脂联素信号传导对葡萄糖代谢及胰岛素敏化具有保护作用,而miR-222-3p能通过与脂联素受体mRNA的3'-非翻译区结合,抑制脂联素诱导的腺苷-磷酸蛋白激酶活化影响胰岛素敏化^[15]。还有研究表明,miR-222-3p能下调胰岛素受体底物,并通过改变葡萄糖转运蛋白的活性使胰岛素级联的相关蛋白失活^[16]。同时本研究发现,血清miR-222-3p水平升高是GDM高危孕妇出现GDM的独立危险因素。累积的证据表明,GDM高危孕妇葡萄糖代谢异常的发生发展可能与血清miR-222-3p水平升高存在密切关系。

此外,PGC-1 α 是胰岛素分泌的负调控因子,且参与线粒体生物合成等多个代谢途径^[17]。目前有关PGC-1 α 的研究主要集中在炎症^[18]、氧化应激^[19]等方面,同时有研究指出,miR-222-3p可以通过影响PGC-1 α 的生成而诱发线粒体功能障碍^[20],而临床证据已明确,炎症、氧化应激均与GDM发生

发展有关^[21]。由此推测,PGC-1 α 、miR-222-3p在GDM发生中可能存在某种关联。本研究通过logistic回归模型分析发现,PGC-1 α 与miR-222-3p对GDM易感性存在拮抗作用,在PGC-1 α 与miR-222-3p共存的GDM易感性中,有41.0%是由两者交互作用引起的,上述推测得以印证。可能机制是:①PGC-1 α 作为线粒体生物合成的重要刺激因子,脂联素及其受体不仅可增加PGC-1 α 的表达,且能增强其活性,而miR-222-3p则对脂联素的生物学功能发挥抑制作用^[22],因此,GDM高危孕妇血清miR-222-3p水平越高时,PGC-1 α 水平可能越低,表现为葡萄糖代谢异常;②有研究通过3T3-L1脂肪细胞从功能方面验证miR-222-3p与胰岛素抵抗的关系,发现miR-222-3p能通过直接靶向雌激素受体- α ,影响葡萄糖转运继而促进胰岛素抵抗的发生^[23]。李萍等^[24]在研究中发现,高糖诱导时,PGC-1 α 在类泛素特异性蛋白酶1诱导下能去小泛素相关修饰蛋白化修饰而调节雌激素受体- α 表达,促进线粒体生物合成。且临床证据已表明,雌激素受体- α 表达及线粒体生物合成异常均与GDM发生风险增加有关^[25],由此,说明PGC-1 α 、miR-222-3p可能均通过影响雌激素受体- α 表达而参与GDM的发生过程。③PGC-1 α 是miR-222-3p的直接靶点。Xue等^[26]研究显示,miR-222-3p过表达时能直接靶向PGC-1 α ,抑制其表达,当通过miRNA抑制剂诱导miR-222-3p低表达时,PGC-1 α 合成则被激活。但GDM的发生受多种因素影响,本研究也发现,年龄、孕前体质量指数、TG、TC与GDM发生有关,且血清PGC-1 α 水平与FPG、FINS、HOMA-IR呈负相关,miR-222-3p水平与FPG、FINS、HOMA-IR呈正相关($P < 0.05$),但由模型1、模型2、模型3不难发现,无论是否调整混杂因素,PGC-1 α 均是GDM发生的独立保护因素,miR-222-3p是GDM发生的独立危险因素。继续分析,二者联合检测预测GDM高危孕妇发生GDM的AUC值为0.881,提示血清PGC-1 α 、miR-222-3p联合检测可为临床评估GDM发生风险提供依据。本研究也存在一定不足,如PGC-1 α 、miR-222-3p在GDM发生中可能存在复杂的交互作用,且同时受机体内环境等多种因素影响,本研究作为临床观察研究仍有更多机制未探明,需进一步深入研究。

综上所述,GDM患者血清PGC-1 α 水平降低,miR-222-3p水平升高,二者在GDM易感性中发挥拮抗作用,联合检测有助于提高GDM发生风险的

预测价值。

参考文献:

- [1] You HX, Hu J, Liu Y, et al. Risk of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: a systematic review & meta-analysis [J]. *Indian J Med Res*, 2021, 154(1): 62-77.
- [2] 赵晓婉, 肖成炜. 妊娠期糖尿病妇女再次妊娠时糖尿病的发生状况及相关危险因素分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(11): 1550-1553.
- [3] Parker DC, Wan M, Lohman K, et al. Monocyte miRNAs are associated with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2022, 71(4): 853-861.
- [4] Wang Q, Fang CX, Zhao Y, et al. Correlation study on serum miR-222-3p and glucose and lipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome [J/OL]. *BMC Womens Health*, 2022, 22(1): 398.
- [5] 杨洛, 唐凤娟, 张祥, 等. 松果菊苷通过调控 SIRT1/PGC-1 α 信号通路改善肥胖糖尿病小鼠肝损伤[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(3): 85-89, 60.
- [6] 本刊编辑部. 2015NICE 妊娠糖尿病及并发症管理指南中妊娠糖尿病的风险评估、检测和诊断[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(14): 1613.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [8] 薛燕妮, 魏威. 高龄产妇妊娠期糖尿病发病情况及相关影响因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(1): 50-53.
- [9] 岳爱花, 张蕊, 高妍彦, 等. 单胎产妇妊娠期糖尿病发病情况及影响因素分析[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(15): 2750-2754.
- [10] 杨兴爽, 周连香. 妊娠期糖尿病影响因素分析[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(5): 92-96.
- [11] 董苏薇, 韩秋峪, 孙亚薇, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 Asprosin、Metml 因子表达与糖脂代谢的相关研究[J]. *徐州医科大学学报*, 2022, 42(12): 925-930.
- [12] Seeley JJ, Baker RG, Mohamed G, et al. Induction of innate immune memory via microRNA targeting of chromatin remodelling factors [J]. *Nature*, 2018, 559(7712): 114-119.
- [13] 林燕玲, 王瑛, 黄硕, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 miR-143-3p、miR-222-3p 及抗苗勒管激素水平检测及其临床价值[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(11): 1881-1883, 1888.
- [14] Liao L, Chen J, Zhang CF, et al. LncRNA NEAT1 promotes high glucose-induced mesangial cell hypertrophy by targeting miR-222-3p/CDKN1B axis [J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 627827.
- [15] Alonso-Bernáldez M, Asensio A, Palou-March A, et al. Breast milk microRNAs related to leptin and adiponectin function can be modulated by maternal diet and influence offspring phenotype in rats [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7237.
- [16] Valerio J, Barabash A, Garcia de la Torre N, et al. The relationship between serum adipokines, miR-222-3p, miR-103a-3p and glucose regulation in pregnancy and two to three years post-delivery in women with gestational diabetes mellitus adhering to Mediterranean diet recommendations [J/OL]. *Nutrients*, 2022, 14(22): 4712.
- [17] 张丽, 何俊, 金虹, 等. HO-1/PGC-1 α 通路在调控线粒体氧化应激中的作用[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(8): 1137-1141.
- [18] 刘文君, 史厚珍, 翟鸿儒, 等. PGC-1 α 调控 OPA1 改善阿尔茨海默病的机制研究[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2022, 32(6): 489-496.
- [19] 兰天, 刘巍梦, 邹阳, 等. SIRT1 过表达介导 PPAR γ -PGC1 α -NRF2 通路对肥胖症大鼠肝脏脂肪沉积和变性及氧化应激的调节作用[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(3): 347-355.
- [20] 卫哲. microRNA-19b/221/222 通过靶向调控 PGC1 α 的表达而介导内皮功能紊乱的研究[D]. 南京: 南京大学, 2016.
- [21] 刘敏, 刘学武, 李子军, 等. 妊娠期糖尿病患者趋化因子和氧化应激指标水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(6): 1237-1239.
- [22] Guo Q, Chang B, Yu QL, et al. Adiponectin treatment improves insulin resistance in mice by regulating the expression of the mitochondrial-derived peptide MOTS-c and its response to exercise via APPL1-SIRT1-PGC-1 α [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(12): 2675-2688.
- [23] Sánchez-Ceinos J, Rangel-Zuñiga OA, Clemente-Postigo M, et al. miR-223-3p as a potential biomarker and player for adipose tissue dysfunction preceding type 2 diabetes onset [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 1035-1052.
- [24] 李萍, 李丽丽, 李艳霞, 等. 小泛素样修饰蛋白特异性蛋白酶 1 介导糖尿病性血管内皮细胞损伤修复的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(4): 414-418.
- [25] 赵雨薇, 戴月英, 甄艳杰, 等. 槲皮素对 A β 25-35 诱导的 PC12 细胞线粒体途径凋亡的雌激素样神经保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(7): 993-999.
- [26] Xue YX, Wei Z, Ding HY, et al. microRNA-19b/221/222 induces endothelial cell dysfunction via suppression of PGC-1 α in the progression of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 671-681.

收稿日期: 2023-02-20 修回日期: 2023-08-10

本文编辑: 程春开