

表 2 复发/转移性嗜铬细胞瘤与副神经节瘤的临床特征比较

项目	复发/转移性嗜铬 细胞瘤 (n=6)	复发/转移性副神 经节瘤 (n=7)	P 值
年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	49.06 \pm 2.98	45 \pm 3.87	0.353
三联征/%	50	57.14	0.287
高血压/%	100	42.86	0.018
复发/转移的肿瘤 占比/%	6.90 (6/87)	35.00 (7/20)	0.022
儿茶酚胺/%	75 (3/4)	66.6 (2/3)	0.138
肿瘤直径>5 cm/%	66.67	85.71	0.003
中心坏死/液化/%	66.67	71.43	0.036
CgA++/%	33.33	42.86	0.007
Ki-67 指数>5 %/%	16.67	42.86	0.037

3 讨论

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 (PPGL) 是生长迅速的肿瘤, 易发生坏死及液化。PPGL 释放儿茶酚胺引起高血压、心悸、头痛、出汗等三联征表现^[1]。本文复发/转移性 PPGL 占总 PPGL 患者的 12.15%, 与文献报道的转移性 PPGL 占 10%~17% 相当^[2]。本文还提示大体积及液化坏死的 PPGL 患者更易复发与转移, 这与邓建华等^[4]的报道一致。大体积及液化坏死的肿瘤生长速度快、侵袭性强, 易发生复发与转移^[5]。Ki67 可作为细胞增殖的标志物, Ki67 指数越高, 细胞增殖越活跃^[6-7]。CgA 水平高与神经内分泌肿瘤的发展、转移及不良预后正相关^[8]。结合本文, Ki67 指数高、CgA 强阳性的 PPGL 患者更易发生复发与转移 (复发/转移性 PPGL 的 Ki67、CgA *vs.* 原发性的 Ki67、CgA 分别为: 30.77% *vs.* 7.45%, 38.46% *vs.* 18.09% ($P<0.05$))。相比于嗜铬细胞瘤, 副神经节瘤更易出现复发和转移 (35.00% *vs.* 6.90%); 若发生复发和转移, 其瘤体更大、更易

液化坏死, Ki67 指数更高, CgA 强阳性比例也更高, 预后也更差。

通过以上分析可以得出: 肿瘤体积>5 cm、肿瘤内液化坏死, 以及 Ki67 指数越高、CgA 强阳性 (++) 比例越高的 PPGL 患者, 其发生复发/转移的可能性越大。此外, 相对于嗜铬细胞瘤, 副神经节瘤的患者更易出现复发和转移, 预后也更差。本研究为单个中心的回顾性研究, 病例数少。

参考文献

- [1] 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识 (2020 版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36 (9): 737-750.
- [2] Hamidi O, Young W F Jr, Gruber L, et al. Outcomes of patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 87: 440-450.
- [3] Lam A K. Update on adrenal tumors in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumors [J]. Endocr Pathol, 2017, 28 (3): 213-227.
- [4] 邓建华, 李汉忠. 转移性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的临床诊断和预后 [J]. 协和医学杂志, 2019, 10 (6): 654-659.
- [5] Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21: 405-414.
- [6] 林洁, 郭慈仁, 陈雪燕, 等. P16 蛋白和 Ki-67 抗原在宫颈上皮内瘤变分级诊断中的价值 [J]. 福建医药杂志, 2021, 43 (6): 16-17.
- [7] Azizan N, Hayati F, Tizen N M S, et al. Role of coexpression of estrogen receptor beta and Ki-67 in prostate adenocarcinoma [J]. Invest Clin Urol, 2018, 59 (4): 232-237.
- [8] Domínguez N, Estévez-Herrera J, Pardo M R, et al. The functional role of chromogranin in exocytosis [J]. J Mol Neurosci, 2012, 48 (2): 317-322.

• 临床研究 •

妊娠期糖尿病相关差异表达基因的生物信息学分析

福建省妇幼保健院产科 (福州 350001) 王雪春 徐榕莉¹ 郑秀琼

【摘要】目的 探讨妊娠期糖尿病 (GDM) 表达差异基因的功能及信号通路生物信息学分析。**方法** 从 GEO 数据库下载基因芯片数据 (GSE65737, GSE70493 和 GSE92772), 用 R 语言软件 Limma 包, 以 $P<0.05$, $|\log_{10}FC| \geq 1$ 或 ≥ 2 标准筛选差异显著基因, 并用 ggplot 包绘制图。应用基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 进行

基金项目: 2018 年福建省妇幼保健院科技创新启动基金资助项目 (YCXZ 18-20)

¹ 通信作者

差异基因功能分析, 并使用 Cytoscape 进行文献共线分析。结果 GSE65737, GSE70493 和 GSE92772 分别筛选到 588, 3, 445 个差异显著基因。GSE70493 与 GSE92772 筛选到 48 个共同的 GO 富集, 主要富集于细胞体内平衡, 细胞代谢, 囊泡转运, 免疫应激反应等。文献共线分析得到 7 个可能同 GDM 相关的候选基因。结论 基因 IL1B、ICAM1、NLRP3、CXCL10、SOCS3、IRF3、IRF7 可能与 GDM 发病进展密切相关, 为 GDM 靶向药物的开发提供潜在靶点。

【关键词】妊娠期糖尿病; 差异基因; 生物信息学

【中图分类号】R714.253 【文献标识码】B 【文章编号】1002-2600(2022)02-0006-05

Bioinformation analysis of gestational diabetes mellitus-related differentially expressed genes WANG Xuechun, XV Rongli, ZHENG Xiuqiong. Department of Obstetrics, Fujian Maternity and Child Health Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective Exploration of the function and signal pathway of different expression genes (DEGs) from gestational diabetes mellitus (GDM) by bioinformatics analysis. **Methods** Three gene chips (GSE65737, GSE70493 and GSE92772) were obtained from Gene Expression Omnibus (GEO). Limma package of R language software was used for screening DEGs based on the criterion of $P < 0.05$ and $|\log_{10}FC| \geq 1$ or ≥ 2 . Gene ontology and KEGG were used for analyzing the DEGs, the results as well as the co-liner of literatures were analyzed by ggplot package and Cytoscape software. **Results** Several DEGs including 588, 3, 445 were respectively screened from GSE65737, GSE70493 and GSE92772, and 48 co-terms of GO were enriched from GSE70493 and GSE92772, which were mainly enriched in homeostasis and metabolite of cells, vesicular transport and immunological stress. Seven candidate genes were found to be connected with GDM by co-liner analysis of literatures. **Conclusion** Genes IL1B, ICAM1, NLRP3, CXCL10, SOCS3, IRF3 and IRF7 may be closely linked to GDM, which could be the potential targets for drug discovery.

【Key words】 gestational diabetes mellitus; different genes; bioinformatics

在妊娠期发生或者首次诊断的, 不同程度的糖代谢异常均属于妊娠期糖尿病 (GDM) 范畴, 最常发生在妊娠中期或晚期, 可引起不同程度的高血糖水平^[1]。由于高龄妊娠及肥胖等因素, 全球的 GDM 发病率逐年升高, 可引起严重的妊娠并发症^[2]。GDM 不仅威胁孕妇自身健康, 在母胎共存期间, 任何程度的病理状态都可直接作用于胎儿, 严重者可造成胎儿死亡^[3]。GDM 的发病机制已成为目前国内外的研究热点。本研究拟用 GEO 数据库已发表的芯片数据, 筛选 GDM 患者差异表达基因, 并通过生物学过程注释、生物信号通路富集、文本挖掘等综合生物信息学方法来挖掘与 GDM 相关的信号通路和基因, 预测与 GDM 发病进展相关的因子, 为 GDM 发病机制研究提供方向与思路。

1 材料与方法

1.1 材料: 基因芯片数据收集从 GEO (www.ncbi.nlm.nih.gov/geo) 数据库下载原始数据, 其 ID 号为 GSE65737 (正常和 GDM 引起的巨大儿脐带静脉血浆中链非编码 RNA 的芯片数据, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE65737>), GSE70493 (GDM 与人类白细胞抗原复合物的改变相关的基因数据, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE70493>), GSE92772 (正常糖耐量 (NGT) 与 GDM 孕妇全血细胞的 RNA 测序数

据, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE92772>)。

1.2 方法:

1.2.1 差异基因筛选: 将 GSE65737, GSE70493 和 GSE92772 中的芯片数据导入 R 语言软件中, 对原始数据进行过滤与质控后, 用 Limma 包, 以 $P < 0.05$, 且 $|\log_{10}FC| \geq 1$ 或 $|\log_{10}FC| \geq 2$ 的标准筛选差异表达基因, 并应用 ggplot 包绘制各芯片数据的气泡图等。

1.2.2 差异基因富集分析: 以基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 为分析工具, 分别对 GSE70493, GSE92772 中差异基因进行基因功能与信号通路分析。GO 是国际标准化的基因功能分类体系, 包含 3 个本体, 分别是分子功能 (molecular function, MF), 细胞组分 (cellar component, CC) 和生物过程 (biological process, BP)。KEGG 是分析差异基因表达的功能通路富集。

1.2.3 差异基因的共同功能与通路分析: 通过 R 语言分析上述获得差异基因的共同功能和富集通路, 选择差异基因共同功能富集, 并应用 Cytoscape 软件可视化分析。

1.3 统计学分析: 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。对差异基因表达进行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 差异基因筛选: GSE65737 芯片数据筛选获得 588 个差异显著基因 ($P < 0.05$, $|\log_{10}FC| \geq 2$), 其中 267 个编码蛋白基因, 321 个非编码蛋白基因。GSE70493 芯片数据筛选到 3 个差异显著基因 ($P < 0.05$, $|\log_{10}FC| \geq 1.0$), 分别是 IGKV4-1, AC142381.4 和 IGHV1OR16-3。GSE92772 芯片数据筛选到 445 个差异显著基因 ($P < 0.05$, $|\log_{10}FC| \geq 1.0$)。由于公开数据库未获取得到 GSE65737 芯片数据的基因注释信息; 因此, 本文重点结合 GSE70493 和 GSE92772 芯片数据进行后续相关分析。

2.2 基因 GO 功能: 针对 GSE70493 与 GSE92772 芯片数据进行比较分析, 筛选到 48 个共同的 GO 富集。其中, 2 个共同分子功能分别为水解酶活性和催化活性; 3 个共同细胞组分富集于细胞外来体和内体膜; 43 个共同生物学过程。生物学功能主要富集于金属 (钙离子) 的体内平衡, 胞内酰胺、肽、氮等代谢, 囊泡介导转运, 防御、免疫应激反应等。

2.3 基因 KEGG 通路富集: 根据上述 2 个芯片数据的信号通路分析, 筛选到差异显著基因在两组数据中存在一个共同富集通路, 甲型流感 A 信号通路 (hsa05164)。其中 GSE70493 和 GSE92772 芯片数据分别存在 2, 23 个显著下调基因参与调控该信号通路 (表 1)。

表 1 GSE70493 和 GSE92772 共同信号通路 (hsa05164) 差异显著基因

芯片数据	计数	基因	富集分数	P 值
GSE70493	2	CXCL10//HLA-DRB5	2.27	<0.05
		DNAJB1//EIF2AK3//		
		EIF2S1//FDPS//HLA-		
		DMA//HLA-DMB//		
		HLA-DRA//HSPA1B//		
GSE92772	23	HSPA8//ICAM1//	1.26	<0.05
		IFIH1//IL1B//IRF3//		
		IRF7//MAP2K6//		
		MAPK9//NFKBIB//NL-		
		RP3//OAS2//PML//		
		SOCS3//TICAM1//TLR7		

2.4 共同富集通路差异显著基因与 GDM 相关性分析: 本文进一步揭示 GSE70493 与 GSE92772 芯片数据中甲型流感 A 信号通路 (hsa05164) 的相关差异显著基因与 GDM 之间关系。同时, 通过 coremine 对差异基因进行生物注释和文献挖掘, 以

期发现 GDM 与该通路差异显著基因之间的关系。以 “Gestational Diabetes” “Diabetes Mellitus” 和基因名称进行文献共线分析, 发现 GSE70493 与 GSE92772 共有信号通路 hsa05164 中的 25 个差异显著基因有 22 个基因同糖尿病之间有直接的文献报道, 其中有 8 个基因 (CXCL10、HLA-DRB5、HSPA1B、ICAM1、IL1B、MAPK9、NLRP3、SOCS3) 同时与 GDM 和糖尿病有直接文献共线关系。此外, 在 25 个差异显著基因中另外 3 个基因 DNAJB1、IFIH1 和 OAS2 分别同 8, 13, 7 个差异显著基因存在文献共线关系。

2.5 共同差异显著通路富集基因互作研究: 通过进一步分析甲型流感 A 信号通路中差异显著基因间的文献共线性, 发现同 GDM 和糖尿病有直接共线文献的 IL1B、ICAM1 和 NLRP3 基因同其他差异显著基因关系最密切, 分别与 21, 20, 17 个基因存在共线文献 (表 2)。同时, 观察到 IL1B 同 ICAM1、NLRP3 分别存在 808、707 篇共线文献。此外, CXCL10、SOCS3、IRF3 和 IRF7 等基因亦同其他差异显著基因密切相关, 均与超过 15 个基因存有共线文献。其中, IRF3 和 IRF7 存在 462 篇共线文献; 因此, 作者推测 IL1B、ICAM1、NLRP3、CXCL10、SOCS3、IRF3、IRF7 等候选基因可能同 GDM 和糖尿病密切相关。

表 2 hsa05164 信号通路中差异显著基因间文献共线分析

Gene A	Gene B	Common articles
IL1B	ICAM1	808
IL1B	NLRP3	707
IL1B	CXCL10	221
IL1B	SOCS3	56
IL1B	TLR7	51
IRF3	IRF7	462
IRF3	TICAM1	236
IRF3	IFIH1	170
CXCL10	ICAM1	179
CXCL10	IRF3	88
CXCL10	IRF7	69
CXCL10	TLR7	64
HSPA8	DNAJB1	101
IRF7	TLR7	107
IRF7	IFIH1	83
IFIH1	TLR7	62

3 讨论

随着医疗水平的发展和科学技术的提高, 人们加大对健康的重视并规范化产前检查, 越来越多的 GDM 患者被发现。据最新国际报道, GDM 在不同

种族人群中的发生率为 1%~28%^[4], 而我国 GDM 发生率为 18.9%^[5]。虽然 GDM 通常在分娩后恢复, 但它可能产生长期的健康隐患, 可导致母亲患 2 型糖尿病、增加其心血管疾病, 对儿童未来的肥胖、心血管疾病、2 型糖尿病和/或妊娠期糖尿病亦存有风险^[6]。这将导致肥胖和糖尿病的恶性代际循环, 从而影响整个人群的健康。

目前, GDM 具体发病机制仍不明确, 但随着分子生物学机制的深入研究发现, GDM 可能是多基因参与的代谢性疾病。筛选并分析 GDM 差异表达基因、相关生物学功能及信号通路, 对于 GDM 高危人群的鉴别、GDM 预防及治疗具有重要意义。

本研究采用生物信息学分析探讨了 GDM 差异表达基因、其生物学功能及其在 GDM 发生中参与的信号通路。在 2 个 GDM 相关的芯片数据 GSE70493 与 GSE92772 中筛选到 48 个共同的 GO 富集。其主要富集于细胞体内平衡 (钙离子、脂多糖等), 细胞代谢 (胞内酰胺、肽、氮等), 囊泡转运和对外界生物、非生物胁迫作出的应激反应。2 个芯片数据存在一个共有信号通路, 甲型流感 A 信号通路 (hsa05164), 包含 25 个显著下调基因参与调控该信号通路。其中, 22 个基因同糖尿病之间有直接的文献报道, 包括与 GDM 和糖尿病均有直接文献共线关系的 8 个关键基因 (CXCL10、HLA-DRB5、HSPA1B、ICAM1、IL1B、MAPK9、NLRP3、SOCS3)。值得注意的是, IL1B、ICAM1 和 NLRP3 基因同其他差异显著基因关系最密切, 分别与 21, 20, 17 个基因存在共线文献; IL1B 同 ICAM1、NLRP3 分别存在 808、707 篇共线文献。此外, CXCL10、SOCS3、IRF3 和 IRF7 等基因均与超过 15 个基因存有共线文献。因此, 推测 IL1B、ICAM1、NLRP3、CXCL10、SOCS3、IRF3、IRF7 等候选基因可能同 GDM 和糖尿病密切相关。

CXC 趋化因子配体 10 (CXC chemokine ligand-10, CX-CL10), 是由干扰素- γ 诱导产生, 具有重要的生物学功能, 主要介导 Th1 型炎症反应^[7]。研究发现, 从非肥胖性糖尿病小鼠胰岛分离的 CD8⁺ T 细胞中有 1/2 的细胞表达胰岛特异性抗原, 将这些细胞移植于年轻的小鼠时, 只有同时表达高水平 CXCL10 的细胞能引发糖尿病^[8]。可见, 糖尿病个体中 T 细胞 CXCL10 的特异性表达为糖尿病发病的重要因素之一。

人类 SOCS3 基因位于 17q25.3, 其编码的

SOCS3 蛋白是近年发现的一类新型细胞因子信号传导抑制分子^[9]。研究发现, SOCS 可通过与竞争性结合胰岛素受体、抑制活化、降解胰岛素受体底物蛋白等多个环节来抑制胰岛素信号转导, 导致胰岛素抵抗, 从而引起 2 型糖尿病^[10]。

NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NLRP3) 炎症小体是核酸结合的寡聚化结构域样受体 (NLR) 炎症通路中的重要组成部分, 由 NLRP3 支架、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 前体 (pro-Caspase-1) 组成, 激活的 NLRP3 炎症小体增强炎症反应, 以维持机体的固有免疫和特异性免疫。研究显示, 肥胖人群脂肪组织中 NLRP3 炎症组分表达^[11]、Caspase-1 活性和 IL-1 β 水平均有增加, 而这些都与胰岛素抵抗、代谢综合征和 T2DM 的严重程度直接相关^[12-13]。

IL-1 基因定位于人染色体长臂的 2q13 上, 在 430 kb 的区域包含着其 3 个家族成员: IL-1A, IL-1B 和 IL-1 受体拮抗剂基因, 三者分别编码 3 种前炎症因子 IL-1 α , IL-1 β 和 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1ra)^[14]。Marculescu 等^[15]对动脉粥样硬化患者血清 IL-1RN 研究, 发现伴有 2 型糖尿病患者血清 IL-1ra 水平明显低于无 2 型糖尿病患者, 而具有 L-1RN * II 等位基因的 2 型糖尿病患者血清 IL-1 β 明显升高。

细胞黏附分子 (cell adhesion molecule, CAM) 是一类调节细胞与细胞、细胞与细胞外基质间相互结合、起黏附作用的细胞表面跨膜糖蛋白。其中 ICAM-1 (CD54) 于 1986 年首次被认定^[16]。ICAM-1 在静息的白细胞、内皮细胞上呈低水平表达, 而在干扰素 γ (IFN- γ)、白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和脂多糖 (LPS) 等炎症因子的作用下, 可在血管内皮细胞等细胞表面上迅速上调, 并介导淋巴细胞、白细胞与内皮细胞的黏附作用。

干扰素调节因子家族 (interferon regulatory factors, IRFs) 是共同含有一个保守的 N 端 DNA 结合域 (DBD) 和一个 IRF 相关结构域 (IAD) 的转录子家族^[17]。在哺乳动物中由 9 个成员组成: IRF1~IRF9。IRFs 参与机体细胞凋亡、肿瘤发生、宿主防御、病毒潜伏和免疫反应等多种生物学功能的调节^[18]。IRF3/IRF7 在 GDM 中的研究未见报道, 其是否能够成为 GDM 的预测指标, 本次生物学信息分析给研究者们提供了相关的证据。

GDM 患病率逐年增加, 可引起巨大儿、胎儿

窘迫、胎儿畸形、死胎^[19]，还可使剖宫产率增加等疾病^[20]，治疗的关键是控制孕妇血糖水平。病情较重或血糖控制不良的孕妇，母婴的近远期并发症发生率较高^[21]。因此，筛选 GDM 发病关键基因，并对其发生的分子机制进行研究，从而筛选 GDM 高危人群，并进行有效干预，是降低 GDM 发病率和相关并发症的重要方法。

综上所述，本研究通过已报道的 GEO 芯片数据进行生物信息学分析，筛选出的基因 IL1B、ICAM1、NLRP3、CXCL10、SOCS3、IRF3、IRF7 可能与 GDM 发病进展密切相关的基因，可能作为 GDM 发生的分子标志物，为 GDM 靶向药物的开发提供潜在靶点。同时，在诸多因素之中，炎症作用在 GDM 发病进展过程中起到的作用可能尤为关键，值得进一步的深入研究。

参考文献

- [1] Metzger B E, Coustan D R, Committee O. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes care*, 1998, 21 (2): 161-167.
- [2] Golab B P, Santos S, Voerman E, et al. Influence of maternal obesity on the association between common pregnancy complications and risk of childhood obesity: an individual participant data meta-analysis [J]. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2018, 2 (11): 812-821.
- [3] Farahvar S, Walfisch A, Sheiner E. Gestational diabetes risk factors and long-term consequences for both mother and offspring: a literature review [J]. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 2019, 14 (1): 63-74.
- [4] Hod M, Kapur A, Sacks D A, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131 (3): 173-211.
- [5] Wei Y M, Yang H X, Zhu W W, et al. International association of diabetes and pregnancy study group criteria is suitable for gestational diabetes mellitus diagnosis: further evidence from China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127 (20): 3553-3556.
- [6] 杨慧霞. 妊娠合并糖尿病——临床实践指南 (2 版) [M]. 人民卫生出版社, 2013.
- [7] Luster A D, Unkeless J C, Ravetch J V, et al. Gamma interferon transcriptionally regulates all early-response gene containing homology to platelet proteins [J]. *Nature* 1985, 315 (6021): 672-676.
- [8] Ejrnaes M, Videbaek N, Christen U, et al. Different diabetogenic potential of autoaggressive CD8⁺ clones associated with IFN-gamma-inducible protein 10 (CXC chemokine ligand 10) production but not cytokine expression, cytolytic activity, or homing characteristics [J]. *Immunol*, 2005, 174 (5): 2746-2755.
- [9] Krebs D L, Hilton D J. SOCS: physiological suppressors of cytokine signaling [J]. *J Cell Sci*, 2000, 113 (16): 2813-2819.
- [10] 许燕萍, 梁黎. SOCS3 在肥胖及糖尿病发病中的作用 [J]. *国际儿科学杂志*, 2007, 34 (4): 293-295.
- [11] 金芬芬, 宋若会, 屠彦红. NLRP3 炎性小体研究进展 [J]. *中医临床杂志*, 2018, 30 (3): 564-567.
- [12] Esser N, L'homme L, De R A, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue [J]. *Diabetologia*, 2013, 56 (11): 2487-2497.
- [13] Vandanmagsar B, Youm Y H, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. *Nature Medicine*, 2011, 17 (2): 179-188.
- [14] 廉凯, 杜靖远. 白细胞介素 1 刺激破骨细胞骨性吸收作用的实验研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2001, 11 (100): 6-8.
- [15] Marculescu R, Endler G, Schillinger M, et al. Interleukin-1 receptor antagonist genotype is associated with coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51 (12): 3582-3585.
- [16] Rothlein R, Dustin M L, Marlin S D, et al. A human intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) distinct from LFA-1 [J]. *Immunol*, 1986, 137 (4): 1270-1274.
- [17] Chen W, Royer W E Jr. Structural insights into interferon regulatory factor activation [J]. *Cell Signal*, 2010, 22 (6): 883-887.
- [18] Zhang L, Pagano J S. Interferon regulatory factor 7: a key cellular mediator of Imp-1 in ebv latency and transformation [J]. *Semin Cancer Biol*, 2001, 11 (6): 445-453.
- [19] Subiabre M, Villalobos-Labra R, Silva L, et al. Role of insulin, adenosine, and adipokine receptors in the foetoplacental vascular dysfunction in gestational diabetes mellitus [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 17 (18): 925-939.
- [20] Plows J F, Stanley J L, Baker P N, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (11): 1-21.
- [21] Mukerji G, Feig D S. Pharmacological management of gestational diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2017, 77 (16): 1723-1732.