

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.12.013

文章编号: 1005-8982(2017)12-0065-06

血管紧张素转化酶基因多态性与妊娠糖尿病的关系

林玉玲

(河南省南阳市中心医院 内分泌科,河南 南阳 473000)

摘要:目的 探讨血管紧张素转化酶基因多态性与妊娠糖尿病(GDM)及妊娠结局的关系。**方法** 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术对 136 例 GDM 孕妇(GDM 组),118 例糖耐量异常孕妇(GIGT 组)及 106 例糖耐量正常孕妇(GNGT 组)血管紧张素转化酶插入(I)/缺失(D)多态性位点进行分析,随访分析血管紧张素转化酶(ACE)(I/D)基因单核苷酸多态性与相应妊娠结局的关系。**结果** GDM 组 DD 型频率及 D 等位基因频率高于 GNGT 组,而 II 型低于 GNGT 组($P < 0.05$)。GDM 组中 ID、DD 基因型 FPG、Fins、ACE 及 HOMA-IR 均高于 II 型($P < 0.05$)。GDM 组 ID、DD 型妊娠结局中胎膜早破、早产儿、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿低血糖及新生儿高胆红素血症例数均高于 II 型($P < 0.05$)。DD 基因型, D 等位基因频率为 GDM 的危险因素。DD 基因型为妊娠不良结局的危险因素。**结论** ACE(I/D)基因单核苷酸 DD 型是 GDM 和妊娠不良结局的独立危险因素。

关键词: 妊娠糖尿病;妊娠结局;血管紧张素转化酶;基因多态性

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Correlations of ACE gene polymorphism with gestational diabetes mellitus and pregnancy outcome

Yu-ling Lin

(Department of Endocrinology, Central Hospital of Nanyang, Nanyang, Henan 473000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationships of angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms with gestational diabetes mellitus (GDM) and pregnancy outcome. **Methods** Polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique was used to analyze ACE insertion (I) and deletion (D) polymorphism loci in 136 cases of pregnant women with GDM (GDM group), 118 cases of pregnant women with abnormal glucose tolerance (GIGT group) and 106 pregnant women with normal glucose tolerance (GNGT group). Then the women were followed up, and the correlations between the SNPs of ACE gene and the pregnant outcome were analyzed. **Results** The frequency of DD genotype and D allele in the GDM group was higher than that in the GNGT group, while the frequency of II genotype was lower than that in the GNGT group ($P < 0.05$). The FPG, Fins, ACE and HOMA-IR in the GDM patients with ID or DD genotype were significantly higher than those in the GDM patients with II genotype ($P < 0.05$). The incidences of premature rupture of membranes, premature birth, neonatal respiratory distress syndrome, neonatal hypoglycemia and neonatal hyperbilirubinemia in the GDM women with ID or DD genotype were significantly higher than those in the GDM women with II genotype ($P < 0.05$). DD genotype and the D allele frequency were the risk factors for GDM ($P < 0.05$). DD genotype was the risk factor for adverse pregnancy outcome ($P < 0.05$). **Conclusions** DD genotype of single nucleotide polymorphism of ACE (I/D) gene is the independent risk factor for GDM

and adverse pregnancy outcome.

Keywords: gestational diabetes mellitus; pregnancy outcome; angiotensin converting enzyme; gene polymorphism

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指妊娠期孕妇首次发生不同程度的糖代谢异常, 严重危及母婴健康, 与多种不良妊娠结局有关, 如妊娠高血压巨大儿、早产儿及新生儿低血糖等密切相关^[1]。血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE) 与妊娠期高血压, 以及不良妊娠结局密切相关^[2]。ACE 基因的第 16 内含子中含有 1 个 287 bp 的 DNA 片段存在插入 (Insertion, I) 或缺失 (Deletion, D) 多态性^[3]。已经有报道证实^[4], ACE (I/D) 多态性与 2 型糖尿病、糖尿病肾病密切相关, 同时与 GDM 妊娠中晚期血脂水平有一定关系。本研究旨在探讨 ACE (I/D) 多态性与 GDM, 以及不良妊娠结局的关系, 以期为早期预防 GDM 及不良妊娠结局的发生提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 4 月 -2015 年 6 月在河南省南阳市中心医院接受常规产前检查的孕 24 ~ 28 周妊娠妇女, 行 50 g 糖筛查 (glucose screening, GCT), 1 h 血糖在 ≥ 7.8 mmol/L 行 100 g 糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT), 检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG)、1、2 及 3 h 血糖 (blood glucose, PG) 含量, 参照乐杰主编的《妇产科学》(第 7 版) 和 2011 年 ADA 有关于 GDM 的诊断标准: ① FPG ≥ 5.3 mmol/L; ② 1 h PG ≥ 10.0 mmol/L; ③ 2 h PG ≥ 8.6 mmol/L; ④ 3 h PG ≥ 7.8 mmol/L, 当满足 ≥ 2 项者则诊断为 GDM, 不满足要求者则为非 GDM 孕妇。其中, 诊断为 GDM 患者 136 例 (GDM 组)。年龄 25 ~ 38 岁, 平均 (27.69 \pm 4.02) 岁; 分娩孕周 39 ~ 42 周, 平均 (38.87 \pm 2.21) 周。妊娠期糖耐量异常 (gestational impaired glucose tolerance, GIGT) 患者 118 例 (GIGT 组)。年龄 26 ~ 37 岁, 平均 (26.83 \pm 3.61) 岁; 分娩孕周 39 ~ 43 周, 平均 (39.01 \pm 1.95) 周。糖耐量正常孕妇组 (gestational non glucose tolerance, GNGT) 患者 106 例 (GNGT 组)。年龄 25 ~ 38 岁, 平均 (27.96 \pm 3.99) 岁; 分娩孕周 39 ~ 43 周, 平均 (39.39 \pm 2.07) 周。所有受试对象均已经排除其他妊娠合并症以及心、脑、肝、肾及肺等慢性病史患者, 签订知情同意书。所有研究对象行常规产检至

到分娩, 由专人随访记录相应妊娠结局。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料及生化指标收集 由产科医师详细询问并记录受试对象的年龄、身高、体重、血压及体重指数 (body mass index, BMI) 等。产检时抽取外周静脉血, 测定生化指标, 主要有总胆固醇 (total cholesterol, TC) 及三酰甘油 (triglyceride, TG) (氧化酶法)、FPG (日本日立株式会社日立 76002 全自动生化指标分析仪), 空腹胰岛素 (fasting insulin, Fins)、稳态胰岛素评价指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR) 及稳态 β 细胞功能评价指数 (homeostasis model assessment- β cell function, HOMA-IR), 血管紧张素转化酶 (比色法)。

1.2.2 脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 提取 取血样标本 2 ml, 采用基因组 DNA 快速提纯试剂盒 (美国 Promega 生物试剂公司) 提取 DNA, 紫外分光光度计检测 DNA 的浓度和纯度, 纯度要求 A260/A280 ≥ 1.8 , 置入 -40°C 冰箱冷冻保存备用。

1.2.3 引物合成 按照相关文献设计引物, 由上海英俊生物科技工程有限公司合成。采用 Light Scanner Primer Design 软件设计 ACE (I/D) 基因相应位点引物, 均采用小片段扩增引物。聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 正向引物: 5'-CTGAGCATGCGTAACTACGCTCGTGCATACGGTC-3'; 反向引物: 5'-TCGTACTAAACGCAGCACCGATCA-3'。

1.2.4 目的基因扩增 PCR 扩增体系为 25 μ L, 其中含有 5 μ L PCR Mix, 2 u taq 酶, 正、反向引物各 0.5 μ L, 1 μ L LC Green 和 1 μ L DNA 模板, 剩余加入双蒸水。ACE (I/D) 基因的扩增反应条件为: 95°C 预变性 2 min, 95°C 变性 30 s, 56°C 退火 30 s, 72°C 延伸 45 s, 94°C 变性 30 s, 30°C 退火 30 s, 共 40 个循环, 完成后采用 73°C 延伸 5 min, 限制性内切酶为 *BshFI*。取 PCR 产物 10 μ L, 在含有 2% 琼脂糖凝胶上电泳, 溴化乙锭染色, 紫外线透射仪观察 PCR 扩增是否成功, 鉴定其特异性。电泳中仅见 490 bp 片段为 II 型 (野生型), 仅见 190 bp 为 DD 型 (纯合型)。杂合子 ID 型中 I 等位基因不易被探知, 易导致 DD 型基因频率过高, 因此以内含子特异性引物再做一次 PCR, 正向引物: 5'-

CTGAGCATGCGTAACTACGCTCGTGCATACGGTC-3';反向引物:5'-TCGTACTAAACGCAGCACCGATCA-3'。全部测序均由 ABI 3100 测序分析仪(美国 ABI 公司)完成。为进一步准确测定基因分型结果,随机选取 10%样本采用直接测序法进行验证。

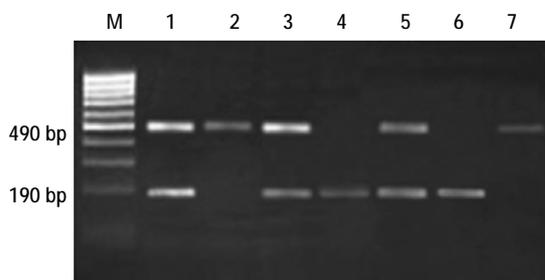
1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用方差分析,两两比较用 SNK-*q* 检验,计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。群体基因型用 Hardy-Weinberg 平衡检验。影响因素的分析采用非条件的 Logistic 回归分析,并经多重检验 *P* 值的 Bonferroni 进行校正, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型及扩增结果

ACE(I/D)位点酶切中呈现 1 条亮的且长度为 490 bp 的条带为 II 型;出现 190 和 490 bp 2 条亮带的为 ID 型,出现 190 bp 1 条亮带为 DD 型。随机选取 ACE(I/D)的 PCR 扩增产物行基因测序,结果显示碱基的改变与酶切结果一致。见附图。



M:maker;1:ID 型;2:II 型;3:ID 型;4:DD 型;5:ID 型;6:DD 型;7:II 型

附图 ACE(I/D)不同基因型电泳图

2.2 3 组临床资料及生化指标的比较

研究结果显示, 各组 FPG、TC、TG、Fins、ACE、

HOMA-IR 及 HOMA- β 水平,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F=4.983, 4.724, 5.013, 4.694, 8.893, 8.174$ 和 $6.591, P=0.037, 0.038, 0.029, 0.038, 0.013, 0.013$ 和 0.020);GDM 组 FPG、TC、TG、Fins、ACE、HOMA-IR 及 HOMA- β 水平水平与 GNGT 组比较,差异有统计学意义($t=3.452, 3.901, 5.117, 3.895, 7.207, 7.119$ 和 $6.229, P=0.027, 0.027, 0.019, 0.026, 0.000, 0.000$ 和 0.008);GDM 组 TG、ACE、HOMA-IR、HOMA- β 与 GIGT 组比较,差异有统计学意义($t=2.993, 2.978, 6.112$ 和 $5.993, P=0.038, 0.039, 0.007$ 和 0.009)。见表 1。

2.3 不同组别患者 ACE(I/D)基因频率与等位基因频率分布

3 组患者基因型构成比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.96, P=0.013$),GDM 组 DD 型频率为 49.26%(67/136)及 D 等位基因频率为 65.07%(177/242),GNGT 组 DD 型频率为 9.43%(10/106)及 D 等位基因频率为 17.45%(37/212),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=11.57$ 和 $10.82, P=0.000$ 和 0.004);GDM 组 II 型频率为 19.12%(26/136) 及 I 等位基因频率为 34.93%(95/242),GNGT 组 II 型频率为 74.53%(79/106)及 I 等位基因频率为 82.55%(175/212)($\chi^2=11.043$ 和 $9.872, P=0.000$ 和 0.009)。见表 2。

2.4 GDM 组 ACE(I/D)不同基因型临床指标的比较

GDM 组中 ACE(I/D)3 种不同基因型 FPG、Fins、ACE、HOMA-IR 水平的比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F=5.243, 5.986, 6.044$ 和 $5.372, P=0.028, 0.027, 0.023$ 和 0.029);DD 基因型组 FPG、Fins、ACE 及 HOMA-IR 水平与 II 基因型组比较,差异有统计学意义($t=4.469, 5.391, 6.231$ 和 $4.632, P=0.021, 0.019, 0.008, 0.021$);ID 基因型 FPG、Fins、ACE 及 HOMA-IR 水平与 II 基因型组比较,差异有统计学

表 1 3 组临床资料及生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI/(kg/m ²)	FPG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	Fins/(mU/L)	ACE/(u/L)	HOMA-IR	HOMA- β
GNGT 组 (<i>n</i> =106)	25.11 ± 1.76	4.45 ± 0.42	4.76 ± 0.69	1.39 ± 0.20	10.09 ± 0.73	22.84 ± 9.36	2.90 ± 0.23	332.69 ± 39.54
GIGT 组 (<i>n</i> =118)	25.84 ± 1.96	5.76 ± 0.52 ¹⁾	5.82 ± 0.71 ¹⁾	1.59 ± 0.34	13.97 ± 1.29 ¹⁾	34.23 ± 10.35 ¹⁾	3.01 ± 0.29	310.26 ± 36.88
GDM 组 (<i>n</i> =136)	26.41 ± 1.89	6.10 ± 0.57 ¹⁾	5.93 ± 0.83 ¹⁾	1.97 ± 0.37 ¹⁾²⁾	14.36 ± 1.30 ¹⁾	43.69 ± 11.04 ¹⁾²⁾	3.89 ± 0.43 ¹⁾²⁾	115.51 ± 28.04 ¹⁾²⁾
<i>F/H</i> 值	0.891	4.983	4.724	5.013	4.694	8.983	8.174	6.591
<i>P</i> 值	0.134	0.037	0.038	0.029	0.038	0.013	0.013	0.020

注:1)与 GNGT 组比较, $P < 0.05$;2)与 GIGT 组比较, $P < 0.05$

意义($t=3.542, 4.021, 4.762$ 和 $3.113, P=0.027, 0.022, 0.021$ 和 0.021)。见表 3。

2.5 GDM 组 ACE(I/D)基因多态性与妊娠结局的关系

GDM 组 3 种不同基因型胎膜早破、产后出血、早产儿、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿低血糖及新生儿高胆红素血症比较,经 χ^2 检验分析,差异有统计学意义($\chi^2=6.887, 7.032, 8.112$ 和 $9.397, P=0.022, 0.019, 0.013$ 和 0.009);GDM 组 ID 型、DD 型中胎膜早破、早产儿、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿低血糖及新生儿高胆红素血症发生率与 II 型比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.762, 5.993, 5.152, 6.779, 6.331, 7.491, 7.636$ 和 $8.779, P=0.039, 0.021, 0.019, 0.014, 0.015, 0.013, 0.0011$ 和 0.008)。见表 4。

2.6 GDM 的危险因素分析

将 3 组比较有统计学意义的因素进行多变量的 Logistic 回归分析,以 GDM 为因变量,FPG(赋值: ≥ 5.7 mmol/L 为 1, <5.7 mmol/L 为 1)、Fins (赋值: \geq

15.34 mmol/L 为 1, <15.34 mmol/L 为 1)、TC(赋值: ≥ 5.7 mmol/L 为 1, <5.7 mmol/L 为 1)、TG (赋值: ≥ 5.18 mmol/L 为 1, <5.18 mmol/L 为 0)、HOMA-IR (赋值: ≥ 3.01 mmol/L 为 1, <3.01 mmol/L 为 1)、HOMA- β (赋值: ≥ 259.44 mmol/L 为 0, <259.44 mmol/L 为 1)、基因型(II 型为 0, ID 型为 1, DD 型为 2)及等位基因频率(I 等位基因频率为 0, D 等位基因频率为 1)为自变量。结果显示,FPG[OR=1.889(95%CI: 1.615, 4.297), $P=0.004$]、Fins[OR=1.693(95%CI: 1.185, 2.627), $P=0.031$]、TC[OR=1.465(95%CI: 1.214, 2.034), $P=0.006$]、ACE[OR=1.693(95%CI: 1.269, 3.917), $P=0.027$]、HOMA-IR [OR=2.014(95%CI: 1.682, 6.489), $P=0.004$]、DD 基因型[OR=2.105(95%CI: 1.839, 7.267), $P=0.001$]、D 等位基因频率[OR=1.711, (95%CI: 1.296, 5.359), $P=0.033$]为 GDM 的危险因素,TG [OR=0.469(95%CI: 0.247, 0.697), $P=0.117$]

表 2 3 组患者 ACE(I/D)基因频率与等位基因频率分布 例(%)

组别	基因型			等位基因	
	II	ID	DD	I	D
GNGT 组 DD($n=106$)	79(74.53)	17(16.04)	10(9.43)	175(82.55)	37(17.45)
GIGT 组 DD($n=118$)	51(43.22)	39(33.05)	28(23.73)	141(59.75)	95(40.25)
GDM 组 DD($n=136$)	26(19.12)	43(31.62)	67(49.26)	95(34.93)	177(65.07)
χ^2 值		8.964		7.144	
P 值		0.013		0.018	

表 3 GDM 组 ACE(I/D)不同基因型临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI/(kg/m ²)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	FPG/(mmol/L)	Fins/(mIU/L)	ACE/(u/L)	HOMA-IR	HOMA- β
II ($n=26$)	26.07 \pm 1.81	5.96 \pm 0.69	1.82 \pm 0.24	4.89 \pm 0.53	12.95 \pm 1.29	33.56 \pm 11.74	3.43 \pm 0.45	112.51 \pm 29.14
ID($n=43$)	26.16 \pm 1.86	5.94 \pm 0.73	1.93 \pm 0.31	5.98 \pm 0.57 [†]	15.41 \pm 1.39 [†]	41.98 \pm 10.65 [†]	3.97 \pm 0.47 [†]	115.36 \pm 28.79
DD($n=67$)	26.97 \pm 1.92	6.14 \pm 0.68	2.01 \pm 0.38	6.29 \pm 0.55 [†]	16.24 \pm 1.47 [†]	44.82 \pm 10.91 [†]	4.13 \pm 0.46 [†]	114.76 \pm 29.03
F 值	0.453	0.792	0.914	5.243	5.986	6.044	5.372	1.032
P 值	0.466	0.276	0.131	0.028	0.027	0.023	0.029	0.117

注:† 与 II 基因型组比较, $P<0.05$

表 4 GDM 组 ACE(I/D)基因多态性与妊娠结局的关系 例(%)

组别	胎膜早破	产后出血	巨大儿	早产儿	新生儿呼吸窘迫综合征	新生儿低血糖	新生儿高胆红素血症
II ($n=26$)	1(3.85)	0(0.00)	2(7.69)	1(3.85)	2(7.69)	3(11.54)	2(7.69)
ID($n=43$)	8(18.60) [†]	2(4.65)	3(6.98)	8(18.60) [†]	7(16.28) [†]	10(23.26) [†]	9(20.93) [†]
DD($n=67$)	15(22.39) [†]	3(4.48)	5(7.46)	14(20.90) [†]	13(19.40) [†]	19(28.36) [†]	16(23.88) [†]
χ^2 值	6.357	0.826	0.971	6.887	7.032	8.112	9.397
P 值	0.023	0.231	0.137	0.022	0.019	0.013	0.009

注:† II 基因型组比较, $P<0.05$

HOMA- β [$\hat{OR}=0.563(95\%CI:0.314,0.886)$], $P=0.139$] 与 GDM 无相关性。

2.7 妊娠不良结局的危险因素分析

将 3 种基因型比较有统计学意义的因素进行多变量的 Logistic 回归分析,以妊娠不良结局为因变量,以 FPG、Fins、HOMA-IR、DD 基因型为自变量。结果显示, FPG [$\hat{OR}=1.409(95\%CI:1.113,3.107)$], $P=0.029$]、Fins [$\hat{OR}=1.428(95\%CI:1.097,2.368)$], $P=0.037$]、ACE [$\hat{OR}=1.435(95\%CI:1.126,3.124)$], $P=0.024$]、HOMA-IR [$\hat{OR}=1.624(95\%CI:1.239,4.116)$], $P=0.027$]、DD 基因型 [$\hat{OR}=1.762(95\%CI:1.366,5.439)$], $P=0.028$] 为妊娠不良结局的危险因素。

3 讨论

ACE 是肾素 - 血管紧张素系统 (rennin angiotensin system, RAS) 的关键酶,能够催化血管紧张素 I (Angiotensin I, Ang I) 转化为血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II), 其中编码 ACE 蛋白的基因位于染色体 17q23, 包含 26 个外显子和 25 个内含子,总长度为 21 kb,基础实验中根据第 16 内含子中 287 bp 的 Alu 片段 I/D 存在与否表现出插入或缺失多态性,即缺失纯合子 DD 型,插入纯合子 II 型和杂合子 ID 型。ACE 的 DD 基因型个体的 Ang I 更容易转化成 Ang II,健康人员 DD 基因型个体对外源性 Ang I 能产生显著的升压效应,且血清中 Ang II 也显著升高^[5-6]。

多数学者认为 2 型糖尿病的发生发展与遗传、环境因素等密切相关。目前,临床已有报道 ACE(I/D) 基因多态性与 2 型糖尿病、糖尿病肾病密切相关,DD 基因型患者 ACE 水平最高,而 II 型患者最低^[7]。本研究显示,GDM 患者 DD 基因型 ACE 水平高于 II 型、ID 型。聂敏等^[8]证实 ACE(I/D) 基因多态性对 GDM 妊娠中晚期血脂水平有影响,本研究发现,GDM 患者 TC、TG 含量最高,而 II 型最低,这也印证以往的研究报道。ACE 最直接的作用是促进 Ang II 生成及表达,而 Ang II 是全身和肾血管壁最强烈的缩血管物质,引起妊娠高血压综合征,此外 DD 基因型患者血脂水平高于 II 型、ID 型,而血脂代谢与 GDM 及不良妊娠结局显著相关^[9]。本研究发现,GDM 患者 DD 基因型频率高于 II 型,Logistic 回归分析显示,FPG、Fins、TC、ACE、HOMA-IR、DD 基因型及 D 等位基因频率为 GDM 的独立危险因素,这与部分研究报道基

本一致。

近年来研究表明,GDM 对孕产妇和围产儿的不良影响与妊娠期血糖控制水平密切相关,有研究报道指出,血糖水平控制不佳可以导致羊水过多,巨大儿、新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫综合征甚至死亡等,根据 IADPSG 最新诊断标准显示,GDM 的发病率在全球范围内达到 17.8%^[10]。目前,对于 GDM 的发病机制尚不明确,多数认为与胰岛素抵抗及胰岛素分泌不足有关。GDM 易合并母儿并发症,常见有妊娠期高血压、早产儿、新生儿低血糖、新生儿高胆红素血症等,其中妊娠期高血压的风险是正常孕妇的 2~3 倍^[11]。这也是本研究选择 ACE 基因多态性的原因之一。多项研究均证实,D 等位基因患者,ACE 水平较高,而 ACE 水平与早产儿、新生儿高胆红素血症及胎膜早破等相关。本研究证实,DD 基因型患者不良妊娠结局高于 II 型,进一步采用 Logistic 回归分析显示,DD 基因型与不良妊娠结局相关,提示 D 等位基因与 GDM 不良妊娠结局有关。

综上所述,笔者推测 ACE(I/D) 基因多态性可能是 GDM 的 1 个易感位点,其中 DD 型是 GDM 和妊娠不良结局的独立危险因素,监测孕妇该基因位点,可以用于 GDM 风险的预测,从而进行早期干预,减少远期并发症以及不良妊娠结局。

参 考 文 献:

- [1] DERYABINA E G, YAKORNOVA G V, PESTRYAEVA L A, et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus and very preterm birth: case-control study[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(2): 52-55.
- [2] LI D K, YANG C, ANDRADE S, et al. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2011, 343: DOI: 10.1136/bmj.d5931.
- [3] AGGARWAL P, AGARWAL N, DAS N, et al. Association of polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene with gestational diabetes mellitus in Indian women[J]. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*, 2016, 6(1): 31-37.
- [4] 浦剑虹, 钱惠英, 陈钰. 血管紧张素转化酶基因多态性与老年高血压及合并糖尿病的相关性研究[J]. *中国血液流变学杂志*, 2012, 22(2): 202-204.
- [5] KHAN I A, JAHAN P, HASAN Q, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism studies in Asian Indian pregnant women biochemically identifies gestational diabetes mellitus[J]. *Journal of the Renin-angiotensin-aldosterone System*, 2014, 15(4): 566-571.
- [6] DOSTÁLOVÁ Z, BIENERTOVÁ-VASKŮ A J, VASKŮ A, et al.

- Insertion-deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme (I/D ACE) in pregnant women with gestational diabetes[J]. *Ceska Gynekol*, 2006, 71(5): 369-373.
- [7] 张颖, 张瑞生, 何邦顺, 等. 血管紧张素转化酶基因多态性与 2 型糖尿病的相关性研究[J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(10): 1062-1065.
- [8] 聂敏, 洪静, 李伟, 等. 血管紧张素转换酶和血管紧张素转换酶基因多态性与妊娠糖尿病孕妇及正常孕妇血脂水平的相关性研究[J]. *生殖医学杂志*, 2009, 18(6): 501-507.
- [9] HINDMARSH P C, RODECK C H, HUMPHRIES S E. Polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene and growth in the first year of life[J]. *Ann Hum Genet*, 2007, 71(2): 176-184.
- [10] SACKS D A, HADDEN D R, MARESH M, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on I-ADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 526-528.
- [11] 梁艳, 徐先明. 妊娠期糖尿病与妊娠期高血压疾病相关性的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2007, 16(12): 366-369.

(李科 编辑)