

# IL-16 基因多态性与 GDM 的关系及对妊娠结局的影响

卓然然<sup>1</sup> 付盼盼<sup>2</sup>

<sup>1</sup>海南省妇女儿童医学中心妇产科,海口 571100; <sup>2</sup>陕西省延安市宝塔区人民医院妇产科 716000

通信作者:卓然然, Email: d199vg@163.com

**【摘要】 目的** 探讨白细胞介素(IL)-16 基因多态性与妊娠期糖尿病(GDM)易感性的关联性,并分析其对妊娠结局的影响。**方法** 连续性选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月海南省妇女儿童医学中心收治的 125 例 GDM 患者作为 GDM 组,另依据 1:1 配对原则选取同期、同年龄段、同孕周的 125 名健康孕妇作为对照组。比较两组基线资料、IL-16 基因多态性、血清 IL-16 水平,并比较 GDM 不同 IL-16 基因型患者空腹血糖(FPG)、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)结果,采用 logistic 回归方程分析 GDM 的相关影响因素,比较 GDM 不同基因型患者妊娠结局。**结果** GDM 组有糖尿病家族史占比(15.20%)高于对照组(4.00%),血清 IL-16 水平高于对照组( $P$  均 $<0.05$ );GDM 组 IL-16 基因 rs11556218 位点 GG 基因型占比(12.00%)、等位基因 G 占比(33.60%)均高于对照组(1.60%、21.20%), $P$  均 $<0.05$ ;IL-16 基因 rs11556218 位点 GG 基因型 GDM 患者 FPG、HOMA-IR、OGTT 0、1、2 h 血糖值及血清 IL-16 水平高于 TT、TG 基因型患者( $P$  均 $<0.05$ );有糖尿病家族史、血清 IL-16 水平升高、IL-16 基因 rs11556218 位点基因型为 GG 均与 GDM 的发生显著相关( $P$  均 $<0.05$ );rs11556218 位点 GG 基因型会增加 GDM 患者不良妊娠结局发生率。**结论** IL-16 基因 rs11556218 位点基因多态性与 GDM 易感性显著相关,其 GG 基因型可增加不良妊娠结局发生率。

**【关键词】** 妊娠期糖尿病;白细胞介素-16;基因多态性;易感性;妊娠结局

DOI:10.3760/ema.j.cn121383-20210106-01014

**Association between IL-16 gene polymorphism and susceptibility to GDM and its influence on pregnancy outcome** Zhuo Ranran<sup>1</sup>, Fu Panpan<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan Women and Children Medical Center, Haikou 571100, China; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Baota District People's Hospital, Yan'an City, Yan'an 716000, China

Corresponding author: Zhuo Ranran, Email: d199vg@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between interleukin-16 (IL-16) gene polymorphism and susceptibility to gestational diabetes mellitus (GDM), and to analyze its influence on pregnancy outcome. **Methods** A total of 125 patients with GDM admitted to Hainan Women and Children Medical Center from January 2018 to January 2020 were continuously selected as the GDM group. In addition, 125 healthy pregnant women in the same period, the same age, and the same gestational age were selected according to the 1:1 matching principle as the control group. The baseline data, IL-16 gene polymorphism, and serum IL-16 levels were compared between the two groups. The results of fasting plasma glucose (FPG) and homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), and oral glucose tolerance test (OGTT) were compared in GDM patients with different IL-16 genotypes. The logistic regression equation was used to analyze the related factors of GDM, and the pregnancy outcomes of patients with different genotypes of GDM were compared. **Results** The proportion of family history of diabetes in the GDM group (15.20%) was higher than that in the control group (4.00%) (all  $P < 0.05$ ). The proportion of GG genotype (12.00%), proportion of allele G (33.60%) at the rs11556218 locus of IL-16 gene in GDM group were higher than those of control group (1.60%, 21.20%), all  $P < 0.05$ . The FPG, HOMA-IR, OGTT 0, 1, 2 h blood

glucose levels and serum IL-16 levels of GDM patients with GG genotype at rs11556218 locus of IL-16 gene were higher than those of TT and TG patients (all  $P < 0.05$ ). With a family history of diabetes, elevated serum IL-16 levels, and genotype GG at rs11556218 of the IL-16 gene all significantly increased the risk of GDM ( $P < 0.05$ ). The GG genotype at the rs11556218 locus increases the incidence of adverse pregnancy outcomes in patients with GDM. **Conclusion** The genetic polymorphism of IL-16 gene rs11556218 is significantly related to the susceptibility to GDM, and its GG genotype can significantly increase the incidence of adverse pregnancy outcomes.

**【Keywords】** Gestational diabetes mellitus; Interleukin-16; Gene polymorphism; Susceptibility; Pregnancy outcome

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210106-01014

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期常见并发症之一,受饮食西化、女性肥胖率升高和诊断标准降低的影响,近年来国内 GDM 发生率呈逐渐升高的趋势<sup>[1-2]</sup>。GDM 可对孕妇健康及胎儿发育造成严重影响,积极防治对改善妊娠结局至关重要<sup>[3]</sup>。虽然 GDM 的发病机制尚未完全明确,但国内外均有研究证实炎症作为 GDM 的病理基础,在其发生、发展过程中发挥着重要作用<sup>[4-5]</sup>。白细胞介素(IL)-16 为临床常见的炎性因子,在多种炎性反应的发生、发展过程中发挥促炎作用。近年研究发现,IL-16 基因多态性与多种慢性疾病的易感性密切相关,如中国汉族人群 2 型糖尿病、多发性硬化症及伊朗人群慢性丙型肝炎<sup>[6-8]</sup>。但其在 GDM 发生、发展中的作用尚无研究报道。基于此,本研究尝试探讨 IL-16 基因多态性与 GDM 易感性的关联性,并分析其对妊娠结局的影响。

## 1 对象与方法

1.1 一般资料 连续性选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月海南省妇女儿童医学中心收治的 125 例 GDM 患者作为 GDM 组,另依据 1:1 配对原则选取同期、同年龄段、同孕周的 125 名健康孕妇作为对照组。纳入标准:(1)妊娠 24~28 周期间参照相关标准诊断为 GDM;空腹血糖及 1、2 h 75 g 葡萄糖耐量测试结果中有 2 个结果超过标准值<sup>[9]</sup>。(2)对照组均为健康孕妇。(3)自然受孕、单胎妊娠。(4)无沟通交流障碍。(5)均于海南省妇女儿童医学中心进行规律产前检查、分娩。(6)孕妇及家属知晓本研究,已签署同意书。排除标准:(1)合并其他妊娠期并发症者。(2)妊娠前糖尿病患者。(3)伴有高血压、高脂血症、内分泌代谢异常等慢性疾病者。(4)恶性肿瘤患者。(5)感染性疾病患者。

(6)营养不良或过度肥胖者。(7)严重心脑血管疾病、肝肾功能障碍者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情且同意。

1.2 方法 所有研究对象于妊娠 24~28 周期间空腹状态下取外周静脉血 6 ml,抗凝处理后保存于 -80 °C 冷藏室,血液标本采集完毕后由专业检测人员统一进行检测,取 2 ml 血液标本,采用全血基因组 DNA 快速提取试剂盒(购自徐州赛恩生物试剂有限公司)提取 DNA,采用荧光聚合酶链式反应技术进行 IL-16 基因扩增及基因型测序,共检测 IL-16 基因的 3 个单核苷酸基因多态性位点,即 rs4072111 位点、rs11556218 位点和 rs4778889 位点,rs4072111 正引物为 5'-CACTTGATCCCCGCTCCAGTC-3',负引物为 5'-TTCAGGTACAAACCCACCACC-3';rs11556218 正引物为 5'-GCTCAGGTCACAGATGTTTCCATA-3',负引物为 5'-TGTGTGACAATCACAGCTGCCTG-3';rs4778889 正引物为 5'-CTCCACACAAGCCTTTTGTTCCTATGA-3',负引物为 5'-CCATTGCAAAAACGGTAGCCTCAAGC-3'(均购自南京海普乐生物科技中心)。采用 Taq DNA Polymerase High Fidelity 试剂(购自美国 Invitrogen 公司)进行电泳鉴定,采用 ABI3730 XL 全自动 DNA 测序仪(购自美国 ABI 公司)进行基因型测序。取 2 ml 血液标本,采用 OTA-400 型全自动生化分析仪(购自沈阳万泰医疗设备有限责任公司)检测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇水平;稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FPG × 空腹胰岛素/22.5。取 2 ml 血液标本,采用酶联免疫吸附试验测定血清 IL-16 水平,试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司。

1.3 观察指标 (1)两组基线资料,包括年龄、孕

前体重指数、孕周(24~28 周期间)、产次、糖尿病家族史、民族、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、血清 IL-16 水平。(2)两组 IL-16 基因多态性,包括 rs4072111 位点、rs11556218 位点、rs4778889 位点基因型和等位基因。(3) IL-16 基因 rs11556218 位点不同基因型 GDM 患者 FPG、HOMA-IR、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)结果、血清 IL-16 水平。(4)分析 GDM 发生的关联性因素。(5)不同基因型 GDM 患者妊娠结局,包括胎膜早破、产后出血、巨大儿、早产、胎儿窘迫、低血糖。

1.4 统计学处理 数据处理采用 SPSS22.0 软件,计数资料以频数描述,采用  $\chi^2$  检验,等级资料行 Ridit 检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两组间比较采用 SNK- $q$  检验,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,通过 logistic 进行多因素回归分析,均采用双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组基线资料及血清 IL-16 水平比较 两组年龄、孕前体重指数、孕周、产次、民族、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );两组糖尿病家族史分布、血清 IL-16 水平比较,差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组 IL-16 基因多态性比较 两组各单核苷酸基因多态性基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡( $P > 0.05$ );两组 IL-16 基因 rs4072111 位点、rs4778889 位点基因型与等位基因分布比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );两组 IL-16 基因 rs11556218 位点基因型与等位基因分布比较,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。

2.3 不同基因型 GDM 患者血糖、胰岛功能、OGTT 结果及血清 IL-16 比较 IL-16 基因 rs11556218 位点 GG 基因型 GDM 患者 FPG、HOMA-IR、OGTT 0、1、2 h 血糖值及血清 IL-16 水平较 TT、TG 患者高( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 3。

2.4 GDM 关联性因素的 logistic 回归方程多因素分析 多重共线性检验显示,FPG、HOMA-IR、OGTT 与 GDM 间方差膨胀因子 VIF  $> 5$ ,存在多重多线性问题,故手动排除 FPG、HOMA-IR、OGTT。以是否发生 GDM 为因变量,0 = 无,1 = 有;以糖尿病家族史、IL-16 基因 rs11556218 位点基因型(1 = TT, 2 = TG, 3 = GG)及血清 IL-16 为自变量,由于血清 IL-16 为连续变量,为便于数据统计,以两组血清 IL-16 均值为分界进行分层将其转化为二分类变量,纳入 logistic 回归方程,结果显示,有糖尿病家族史、血清 IL-16 水平升高、IL-16 基因 rs11556218 位点基因型为 GG 均与 GDM 的发生显著相关( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组基线资料对比 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

资料	GDM 组( $n = 125$ )	对照组( $n = 125$ )	$t/\chi^2/u$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	$33.06 \pm 5.18$	$31.99 \pm 5.43$	1.594	0.112
孕前体重指数			0.737	0.461
$\leq 23.9 \text{ kg/m}^2$	11(8.80)	16(12.80)		
$24.0 \sim 27.9 \text{ kg/m}^2$	66(52.80)	65(52.00)		
$\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$	48(38.40)	44(35.20)		
孕周(周)	$27.42 \pm 3.05$	$26.91 \pm 2.89$	1.357	0.176
产次			0.400	0.527
经产妇	58(46.40)	63(50.40)		
初产妇	67(53.60)	62(49.60)		
糖尿病家族史			9.034	0.003
无	106(84.80)	120(96.00)		
有	19(15.20)	5(4.00)		
民族			0.568	0.451
汉族	99(79.20)	94(75.20)		
少数民族	26(20.80)	31(24.80)		
总胆固醇(mmol/L)	$4.52 \pm 0.57$	$4.45 \pm 0.49$	1.041	0.299
甘油三酯(mmol/L)	$1.52 \pm 0.40$	$1.44 \pm 0.38$	1.621	0.106
低密度脂蛋白-胆固醇(mmol/L)	$2.78 \pm 0.81$	$2.61 \pm 0.76$	1.711	0.088
高密度脂蛋白-胆固醇(mmol/L)	$1.18 \pm 0.37$	$1.24 \pm 0.36$	1.299	0.195
血清 IL-16 水平( $\mu\text{g/L}$ )	$6.16 \pm 0.70$	$2.35 \pm 0.68$	43.649	$< 0.001$

注:GDM:妊娠期糖尿病;IL-16:白细胞介素-16

表 2 两组 IL-16 基因多态性比较[ $n(\%)$ ]

资料	GDM 组 ( $n=125$ )	对照组 ( $n=125$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
rs4072111				
基因型			1.863	0.394
CC	72 (57.60)	77 (61.60)		
CT	50 (40.00)	42 (33.60)		
TT	3 (2.40)	6 (4.80)		
等位基因			0.047	0.829
C	194 (77.60)	196 (78.40)		
T	56 (22.40)	54 (21.60)		
rs11556218				
基因型			12.676	0.002
TT	56 (44.80)	74 (59.20)		
TG	54 (43.20)	49 (39.20)		
GG	15 (12.00)	2 (1.60)		
等位基因			9.662	0.002
T	166 (66.40)	197 (78.80)		
G	84 (33.60)	53 (21.20)		
rs4778889				
基因型			0.731	0.694
TT	69 (55.20)	71 (56.80)		
TC	48 (38.40)	49 (39.20)		
CC	8 (6.40)	5 (4.00)		
等位基因			0.270	0.604
T	186 (74.40)	191 (76.40)		
C	64 (25.60)	59 (23.60)		

注: GDM: 妊娠期糖尿病; IL-16: 白细胞介素-16

表 3 不同基因型 GDM 患者血糖、胰岛功能、OGTT 结果及血清 IL-16 比较( $\bar{x} \pm s$ )

rs11556218 位点基因型	例数	FPG (mmol/L)	HOMA-IR	OGTT (mmol/L)			血清 IL-16 ( $\mu\text{g/L}$ )
				0 h	1 h	2 h	
TT	56	4.92 $\pm$ 0.33 <sup>a</sup>	1.94 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	4.92 $\pm$ 0.33 <sup>a</sup>	10.42 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>	8.83 $\pm$ 0.30 <sup>a</sup>	4.13 $\pm$ 0.65 <sup>a</sup>
TG	54	5.06 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>	2.07 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup>	5.06 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>	11.97 $\pm$ 0.87 <sup>a</sup>	9.26 $\pm$ 0.63 <sup>a</sup>	7.66 $\pm$ 0.78 <sup>a</sup>
GG	15	5.65 $\pm$ 0.34	2.68 $\pm$ 0.35	5.65 $\pm$ 0.34	12.85 $\pm$ 0.75	10.01 $\pm$ 1.14	8.35 $\pm$ 0.81
$F$ 值		23.307	20.356	23.307	113.792	24.270	400.150
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: GDM: 妊娠期糖尿病; IL-16: 白细胞介素-16; OGTT: 口服葡萄糖耐量试验; FPG: 空腹血糖; HOMA-IR: 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数; 与 GG 型比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 

表 4 GDM 影响因素的 logistic 回归方程分析

影响因素	赋值	$\beta$ 值	$SE$ 值	$Wald \chi^2$ 值	$P$ 值	$OR$ 值	95% $CI$
糖尿病家族史							
无	0					1.000	
有	1	0.557	0.159	12.292	<0.001	1.746	1.297 ~ 2.351
rs11556218 位点基因型							
TT	1					1.000	
TG	2	0.631	0.815	0.599	0.684	1.879	1.152 ~ 3.064
GG	3	1.144	0.271	17.817	<0.001	3.139	2.405 ~ 4.097
血清 IL-16 水平							
$\leq 4.26 \mu\text{g/L}$	1					1.000	
$> 4.26 \mu\text{g/L}$	2	1.468	0.411	12.764	<0.001	4.342	3.154 ~ 5.978

注: GDM: 妊娠期糖尿病; IL-16: 白细胞介素-16

2.5 不同基因型 GDM 患者妊娠结局比较 IL-16 基因 rs11556218 位点 GG 基因型 GDM 患者发生胎膜早破 2 例, 产后出血 1 例, 巨大儿 2 例, 早产 2 例, 胎儿窘迫 1 例, 低血糖 1 例; TG 基因型 GDM 患者发生巨大儿 1 例, 早产 2 例, 低血糖 1 例; TT 基因型 GDM 患者发生胎膜早破 1 例, 早产 1 例。

### 3 讨论

GDM 是一种患病率较高的高危妊娠, GDM 的全球发生率为 1% ~ 14%, 国内为 1% ~ 5%, 由于我国人口基数大, GDM 患者人数较多, 其防治形势非常严峻<sup>[10-11]</sup>。

目前普遍认为, 胰岛素抵抗、遗传等因素是 GDM 的主要病因, 本研究发现, GDM 患者中有糖尿病家族史者占比明显高于健康孕妇, 经多因素分析证实, 糖尿病家族史可明显增加 GDM 发生风险, 进一步证实遗传因素与 GDM 的发生密切相关。因此, 对于有糖尿病家族史的孕妇, 应加强 GDM 预防方面的健康教育及饮食、运动干预, 积极预防 GDM 发生。近年来, 随着临床对遗传基因的研究深入, 基因多态性在 GDM 发生、发展中的作用越来越受关注<sup>[12-13]</sup>。国外相关研究发现, IL-16 为 IL 家族重要成员, 在介导炎症反应和自身免疫方面具有重要作用, 其基因多态性与子宫内膜异位症的发生关系密切<sup>[14]</sup>。贾慧等<sup>[15]</sup>研究发现, IL-16 基因多态性可能是我国汉族人群糖尿病的易感因素之一, 并指出其与炎症性和自身免疫性疾病的发生有关。而 GDM 的发生被证实与炎症密切相关<sup>[16-17]</sup>。结合上述研究, 笔者推测 IL-16 基因多态性可能与 GDM 发生、发展有关。目前关于 IL-16 基因多态性的研究主要集中在 rs4072111 位点、rs11556218 位点和 rs4778889 位点, 其中 rs4072111 位点、rs11556218 位点位于外显子区, 是引起蛋白质改变的非同义突变位点, rs4778889 位点位于启动子区, 影响 IL-16 基因的转录<sup>[18-19]</sup>。本研究通过对比分析发现, GDM 患者 IL-16 基因 rs4072111 位点、rs4778889 位点的基因型、等位基因与健康孕妇无明显差异, 与贾慧等<sup>[15]</sup>研究结果基本相符, 提示以上两个位点基因突变可能不是 GDM 的易感因素。而 GDM 患者 IL-16 基因 rs11556218 位点 GG 基因型占比、等位基因 G 占比

及血清 IL-16 水平均明显高于健康孕妇, 且本研究发现, IL-16 基因 rs11556218 位点 GG 基因型 GDM 患者的 FPG、HOMA-IR、OGTT 0 h、1 h、2 h 血糖值及血清 IL-16 水平明显高于 TT、TG 基因型患者, 提示此位点的基因突变可能与 GDM 的易感性有关。Ma 等<sup>[20]</sup>研究发现, 与 rs11556218 TT 基因型相比, TG 和 GG 基因型携带者骨质疏松的发病风险分别提高 2.29 倍和 1.84 倍。本研究首次通过 logistic 回归方程分析亦发现 IL-16 基因 rs11556218 位点基因多态性与 GDM 易感性存在明显关联性, 进一步证实 IL-16 基因 rs11556218 位点基因多态性是 GDM 易感因素。本研究结果中, rs11556218 位点 TG 基因型患者与 TT 基因型患者的 GDM 发生风险之间差异不具有统计学意义, 与上述报道结果存在一定的差异, 这可能与本研究样本量较少有关, 关于 IL-16 基因 rs11556218 位点 TG 基因型是否能增加 GDM 发生风险, 仍需通过大量研究验证。关于 IL-16 基因多态性在 GDM 发生中的作用, 可能是 IL-16 基因突变促进 IL-16 合成、分泌, 导致机体内 IL-16 含量升高, 高表达的 IL-16 与侵入性胰岛炎的发展相关, 从而影响胰岛细胞功能, 促进 GDM 发生<sup>[21-22]</sup>。本研究发现血清 IL-16 水平升高与 GDM 的发生存在显著关联性, 进一步证实上述结论的准确性。本研究还发现, IL-16 基因 rs11556218 位点 GG 基因型患者不良妊娠结局总发生率高于 TT、TG 基因型患者, 提示 IL-16 基因 rs11556218 位点基因多态性可能增加不良妊娠结局发生风险, 临床应给予足够重视和干预。

综上所述, GDM 的易感性与 IL-16 基因 rs11556218 位点基因多态性密切相关, rs11556218 位点 GG 基因型可增加不良妊娠结局发生, IL-16 基因多态性可能作为 GDM 防治的潜在靶点, 具有较高待开发价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 娜仁其木格, 李冬梅, 米林香, 等. 中国妊娠期糖尿病患病率的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(3): 280-285. DOI: 10.7507/1672-2531.201710044.
- [2] 邱淑芬, 姜云. 妊娠期糖尿病流行病学特征及危险因素和预

- 防措施分析[J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(5): 451-454. DOI:10.16506/j.1009-6639.2019.05.023.
- [3] 王彬苏, 周秋明, 盛望望, 等. 中国妊娠期糖尿病危险因素及妊娠结局的调查分析[J]. 中国医刊, 2019, 54(9): 1014-1019. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2019.09.028.
- [4] Hajifaraji M, Jahanjou F, Abbasalizadeh F, et al. Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2018, 27(3): 581-591. DOI:10.6133/apjcn.082017.03.
- [5] 冯霖, 朱香清, 乔玉芳, 等. 妊娠糖尿病患者血清脂联素表达及与炎症因子、胰岛素抵抗关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(2): 210-212, 217. DOI:10.3969/j.issn.1004-8189.2019.02.018.
- [6] Cheng F, Liu L, Zhang H, et al. Association of IL-16 gene polymorphisms with the risk of developing type 2 diabetes mellitus in the Chinese Han population[J]. Biosci Rep, 2019, 39(8): BSR20190821. DOI:10.1042/BSR20190821.
- [7] Farrokhi M, Masoudifar A, Derakhshan A, et al. The association of interleukin-16 gene polymorphisms with IL-16 serum levels and risk of multiple sclerosis[J]. Immunol Invest, 2017, 2(1): 1-9. DOI:10.1080/08820139.2016.1268154.
- [8] Karkhane M, Mohebbi SR, Azimzadeh P, et al. Genetic association between a single nucleotide polymorphism in interleukin-16 (rs4072111) and susceptibility to chronic HCV infection in an Iranian population[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2018, 11(1): 42-47.
- [9] Berger H, Gagnon R, Sermer M, 等; 中国全科医学编辑部(译). 2016 SOGC 临床实践指南: 妊娠期糖尿病[J]. 中国全科医学, 2016, 19(32): 3907-3908. DOI:10.1016/j.jgc.2016.04.002.
- [10] 戴琼, 王晏芹, 夏剑清, 等. 1996-2018 年我国妊娠期糖尿病流行病学研究论文的文献计量分析[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2019, 10(3): 67-70. DOI:10.19757/j.cnki.issn1674-7763.2019.03.018.
- [11] 韩娜, 刘珏, 金楚瑶, 等. 2013-2017 年北京市通州区 34 637 例孕妇妊娠期糖尿病流行情况及其影响因素研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(2): 156-161. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2019.02.007.
- [12] 米丽邦古丽·吾布里, 马英, 丁桂凤, 等. 转化生长因子- $\beta$  基因多态性与新疆地区维汉妊娠期糖尿病易感性的关系分析[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(7): 761-765. DOI:10.14053/j.cnki.pper.201807010.
- [13] 陈高琴, 张燕, 何广营, 等. TCF7L2 基因位点 rs7903146 T/C 单核苷酸多态性与妊娠期糖尿病孕妇遗传易感性之间的相关性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(3): 263-265. DOI:10.13404/j.cnki.cjbhh.2019.03.003.
- [14] Matalliotakis M, Zervou MI, Eliopoulos E, et al. The role of IL-16 gene polymorphisms in endometriosis[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(3): 1469-1476. DOI:10.3892/ijmm.2018.3368.
- [15] 贾慧, 黄丽敏, 刘颖, 等. 白细胞介素 16 基因多态性与汉族人群糖尿病的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(10): 1778-1780. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2018.10.036.
- [16] Wang P, Wang H, Li C, et al. Dysregulation of microRNA-657 influences inflammatory response via targeting interleukin-37 in gestational diabetes mellitus[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 7141-7148. DOI:10.1002/jcp.27468.
- [17] 田艺, 杨瑾, 张坤, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘中炎症反应、氧化应激对 GLUT-1 信号转导的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(2): 206-209. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20180105.007.
- [18] Shih LC, Chang WS, Lee HT, et al. Interaction of interleukin-16 genotypes with betel quid chewing behavior on oral Cancer in Taiwan[J]. In Vivo, 2020, 34(4): 1759-1764. DOI:10.21873/in vivo.11969.
- [19] de Souza VH, de Alencar JB, Tiyo BT, et al. Association of functional IL-16 polymorphisms with cancer and cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. Oncotarget, 2020, 11(36): 3405-3417. DOI:10.18632/oncotarget.27715.
- [20] Ma X, Chen Y, Zhang Q, et al. Interleukin-16 rs11556218 is associated with a risk of osteoporosis in Chinese postmenopausal women[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 210: 90-93. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.10.009.
- [21] 贾慧, 刘群, 毛瑞涛. 糖尿病患者血清白细胞介素 16 和 caspase-3 表达的意义[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(9): 1562-1563. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2018.09.025.
- [22] 王蓉, 贺婷婷, 钱文嘉. 糖尿病肾病患者血清同型半胱氨酸、白细胞介素-6 水平与肾脏功能及预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(13): 1883-1885. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.13.026.

(收稿日期: 2021-01-06)