

# 糖尿病母亲婴儿近期及远期并发症的研究进展

冯桂婷\*, 王永明<sup>#</sup>

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 重庆

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月11日

## 摘要

随着社会经济的发展, 生育年龄的延迟、饮食和运动等生活方式的改变, 妊娠期高血糖的发生率呈上升趋势。据统计, 妊娠期高血糖在全球发病率约为14%, 在我国的发病率为7%~18%不等。据统计, 2021年约有2110万新生儿是糖尿病母亲婴儿, 约占全球新生儿的16.7%, 其中有80.1%是妊娠期糖尿病母亲婴儿。糖尿病母亲婴儿因受到宫内高血糖的影响, 更容易发生早产、巨大儿、小于胎龄儿、新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫综合征、先天性心脏异常、其他少见的先天畸形等近期并发症, 并且可能导致儿童时期发生肥胖、糖代谢异常和1型糖尿病、心血管疾病、神经发育障碍等远期不良影响。本文将对以上并发症进行综述。

## 关键词

糖尿病母亲婴儿, 并发症, 早产, 肥胖

# Research Progress on Short-Term and Long-Term Complications of Infants of Diabetic Mothers

Guiting Feng\*, Yongming Wang<sup>#</sup>

Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 11<sup>th</sup>, 2025; accepted: Mar. 4<sup>th</sup>, 2025; published: Mar. 11<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

With the development of the social economy, the delay of childbearing age, and lifestyle changes such as diet and exercise, the incidence of hyperglycemia during pregnancy is on the rise. According to

\*第一作者。

<sup>#</sup>通讯作者。

文章引用: 冯桂婷, 王永明. 糖尿病母亲婴儿近期及远期并发症的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 716-724.  
DOI: 10.12677/acm.2025.153670

statistics, the global incidence of hyperglycemia during pregnancy is about 14%, and the incidence in China ranges from 7%~18%, and about 21.1 million newborns in 2021 are diabetic mothers and infants, accounting for about 16.7% of global newborns, of which 80.1% are gestational diabetic mothers and infants. Diabetic mothers and infants are more likely to have short-term complications such as preterm birth, macrosomia, small for gestational age, neonatal hypoglycemia, neonatal respiratory distress syndrome, congenital heart anomalies, and other rare congenital malformations due to the influence of intrauterine hyperglycemia, and may lead to obesity, abnormal glucose metabolism, type 1 diabetes, cardiovascular disease, neurodevelopmental disorders and other long-term adverse effects in childhood. This article reviews these complications.

## Keywords

Infants of Diabetic Mothers, Complications, Preterm Birth, Obesity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病母亲婴儿(infants of diabetic mothers, IDM): 是指孕前糖尿病合并妊娠(pregestational diabetes mellitus, PGDM)和妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)母亲所生的婴儿。2022 年的《妊娠高血糖诊治指南》中,第一次将 2014 年版指南中妊娠合并糖尿病的概念更新为妊娠期高血糖,包括 PGDM、糖尿病前期和 GDM。PGDM 包括孕前已经确诊 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)或 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并妊娠,以及孕前未确诊、孕期发现血糖升高达到以下任何一项标准:(1) FPG  $\geq 7.0$  mmol/L (空腹 8 h 以上但不适宜空腹过久);(2) 伴有典型的高血糖或高血糖危象症状,同时任意血糖  $\geq 11.1$  mmol/L;(3) HbA1c  $\geq 6.5\%$ 。GDM 是指妊娠期发生的糖代谢异常,在妊娠 24~28 周行 75 g OGTT 检查,空腹、口服葡萄糖后 1 h、2 h 的血糖阈值分别为 5.1、10.0、8.5 mmol/L,任何一个时间点血糖值达到或超过上述标准即诊断为 GDM [1] [2]。

## 2. 近期并发症

### 2.1. 早产

有研究指出,糖尿病母亲的早产率是非糖尿病母亲的 3~5 倍,且以晚期早产儿为主[3],以胰岛素治疗的糖尿病母亲可能分娩极早和非常早早产儿的风险更高[2],表明血糖控制不佳可能从侧面反映出母体内代谢紊乱程度较高,更容易发生早产。目前研究发现,导致糖尿病母亲早产的机制有:(1) 糖尿病母亲体内的高血糖诱导滋养细胞过度自噬,抑制胎盘血管生成,导致组织缺血、缺氧及细胞活性氧水平升高,出现胎盘功能障碍,增加早产的风险;(2) 妊娠期间随着孕激素、雌激素和人胎盘激素水平的升高,胰岛素抵抗增加,也会导致早产的发生;(3) 糖尿病患者的尿液中糖等营养物质含量较高,有利于细菌的生长、增殖,容易导致尿路感染的发生而增加早产的风险[4]-[6]。此外,由于孕晚期胎儿生长迅速,所需的营养物质增多,母体代谢增强,进一步加剧血糖水平的升高,导致晚期早产儿的发生。

孕期高 HbA1c 水平以及孕 27 周时超声测得的体重偏差、妊娠期母亲体重增加过多是早产的预测指标[7]-[10]。在患 T1DM 母亲中,围产期 HbA1c  $< 6.5\%$ ,早产率为 13.2%,  $6.5\% < \text{HbA1c} < 7.8\%$ ,早产率为 20.6%,  $7.8\% < \text{HbA1c} < 9.1\%$ ,早产率为 28.3%,  $\text{HbA1c} > 9.1\%$ ,早产率为 37.5% [8]。即使母体 HbA1c

在正常范围内, HbA1c 每增加 1%, 早产率会相应地增加[11]。孕前期到妊娠早中期 HbA1c 每净下降 0.5%, 早产的风险下降, 提示 HbA1c 的下降可改善围生期结局[12]。早产儿发生新生儿死亡、窒息、新生儿呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、脑室内出血、支气管肺发育不良、脑性瘫痪的概率高, 上述并发症不仅影响早产儿短期和长期的生活质量, 而且还会加重家庭及社会经济负担。因此, 妊娠期高血糖的早期诊断和孕期严格的血糖管理将有利于降低早产的风险。

## 2.2. 巨大儿

巨大儿是指出生体重大于或等于 4000 g 的婴儿。由于母体的高血糖状态, 葡萄糖通过胎盘转移给胎儿, 导致胎儿高胰岛素血症及胎儿生长加速, 从而增加生产巨大儿的风险。孕期空腹血糖水平、血脂水平以及妊娠体重增加水平是分娩巨大儿的重要预测因子[13][14]。有研究指出, 空腹血糖 5.6~6.1 mmol/L 的育龄妇女发生 GDM 和生育巨大儿的发生率与空腹血糖 < 5.6 mmol/L 的育龄妇女相比, 前者较后者 GDM 和巨大儿发生风险分别增加到 2.6 倍和 3.3 倍[15]。巨大儿是剖宫产、肩难产、新生儿窒息、新生儿臂丛损伤和 2 型糖尿病、肥胖、高血压、心血管疾病等围产期及远期并发症的高危因素[16]。因此, 加强母亲孕期血糖(空腹血糖 < 5.6 mmol/L)、血脂(特别是甘油三酯 TG)的监测以及管理可能有助于减少巨大儿的发生[14]。

## 2.3. 宫内生长受限与小于胎龄儿

在孕早期高血糖的影响下, 特别是与妊娠早期高脂血症的联合影响下, 胎盘滋养层细胞增殖受抑, 损害子宫胎盘功能, 导致胎儿宫内生长受限。胰岛素样生长因子-1 (IGF1) 和胰岛素样生长因子-2 (IGF2) 是调节生长和代谢的关键分子, 胎儿长期暴露在宫内高血糖, 可能导致 IGF1 基因 P2 启动子高度甲基化和 IGF2/H19 基因甲基化频率和 mRNA 异常, 从而影响胎儿的生长发育[17][18]。此外, 在 GDM 的胎盘病理中发现, 母体灌注不良(maternal vascular malperfusion, MVM)是最常见的病理变化, 胎盘 MVM 病变可能是胎盘血流灌注减少而产生的胎盘缺氧损伤的表现, 影响胎儿的生长发育, 有 MVM 病变的孕母所生产的新生儿的出生体重 z 评分较低, 特别是伴有超重和肥胖的 MVM 病变妇女生产小于胎龄儿的概率增加 2 倍[19]。宫内生长受限儿或小于胎龄儿发生围生期窒息、低血糖等并发症的可能性更大。

## 2.4. 新生儿低血糖

我国新生儿低血糖的诊断标准是血糖 < 2.2 mmol/L (40 mg/dL) [20]。由于母体高血糖引起胎儿胰岛细胞代偿性增生, 从而导致高胰岛素血症, 而出出生后母亲血糖供应突然中断, 使得 IDM 更容易发生新生儿低血糖。一项单中心的回顾性研究发现, PGDM 发生新生儿低血糖的风险是 GDM 的 1.368 倍, 而血糖控制不佳的妇女分娩新生儿低血糖的风险是控制良好的妇女 1.558 倍[21]。GDM 母亲的新生儿出生后 1 h 血糖最低, 后血糖逐渐升高, 因此对于 IDM 生后 1 小时内应密切监测患儿血糖, 必要时及时纠正低血糖[22]。GDM 孕妇分娩前 HbA1c 与新生儿的低血糖发生风险成负相关, 分娩前母亲 HbA1c < 6% 的新生儿初始血糖水平比 HbA1c ≥ 6% 的高[分别为(3.5 ± 1.4)和(2.8 ± 1.3) mmol/L], GDM 孕妇分娩前 HbA1c 每降低 0.1%, 其新生儿的低血糖发生风险降低 12%。说明糖尿病母亲良好的血糖控制可能有利于减少新生儿低血糖的发生[23]。

有研究发现, 在 GDM 母亲中, 高水平的血清产前脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、妊娠相关血浆蛋白-A (PAPP-A)、C 肽、血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3)、血清肌肉生长抑素(Myostatin)是新生儿低血糖的独立危险因素, 且对其有一定的预测价值, 因此, 加强对以上因子的监测可能对减少新生儿低血糖症的发生有一定的指导意义[24][25]。

## 2.5. 新生儿呼吸窘迫综合征

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是因为缺乏肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)导致新生儿出生后不久就出现呼吸窘迫且进行性加重的临床表现综合征[20]。研究发现, IDM 发生呼吸窘迫综合征的可能性是非 IDM 的 5.6 倍[26]。IDM 容易发生 NRDS 可能与 PS 合成减少有关, 高胰岛素血症拮抗肾上腺素对 PS 合成的促进作用、早产、医源性剖宫产等都会减少 PS 的合成[27]。

目前认为, 糖尿病母亲婴儿 PS 合成不足的发生机制如下[26]-[28]: (1) 与母体糖尿病导致 PS 中的磷脂酰肌醇(PI)向磷脂酰甘油(PG)转变延迟有关; (2) 高血糖和高胰岛素通过抑制肺泡 II 型上皮细胞(AEC 2)中胰岛素受体 mRNA 的合成及胰岛素受体酪氨酸激酶(TK)的活性, 减少 PS 的合成; (3) 高血糖抑制磷酸化酶 A 活性, 从而抑制 AEC 2 对糖原的利用, PS 合成受损; (4) 高血糖可能抑制了表面活性蛋白(SP)Mrna, SP 的生成受阻, 可能会减弱 PS 降低表面张力的能力, 增加 IDM 发生 NRDS 的风险。

目前普遍认为孕 28~34 + 6 周有早产风险的孕妇产前使用糖皮质激素是预防 NRDS 的有效措施之一[29], 而已经确诊 NRDS 的患儿则应尽早开始 PS 替代治疗。

## 2.6. 先天性畸形与先天性心脏发育不良

### 2.6.1. 先天性畸形

大多数临床研究和动物研究表明, IDM 的先天缺陷主要表现在器官发育不全。胎儿器官的生长发育在受精后第三周至第八周开始, 一直持续到出生, 妊娠前三月是器官发育的关键时期。孕前和/或孕期长时间的高血糖, 会显著影响胎儿器官发育并导致胎儿发生先天畸形。目前的研究发现, 母亲糖尿病(包括 PGDM 和 GDM)已经成为新生儿先天畸形的重要危险因素, 常见的先天性畸形有紫绀型先天性心脏病、尿道下裂、唇裂合并腭裂、单纯腭裂、Down 综合征、脊髓脊膜膨出或脊柱裂等[30][31]。母体血糖水平与子代先天性畸形的发生率呈正相关, 母体 HbA1c  $\geq 14\%$  导致先天性畸形率约为 20%, 而 HbA1c 为 7.6% 的先天性畸形率约为 4% [28]。

### 2.6.2. 先天性心脏发育不良

心脏是胎儿发育过程中的第一个功能性器官, 糖尿病妊娠女性的代谢变化可能在心脏先天性异常的发育过程中起重要作用[32]。IDM 心脏发育不良主要表现为心肌肥厚和先天性心脏畸形。

胎儿心脏上的高胰岛素受体、高 IGF1 和高 IFG 结合蛋白水平, 促进心肌蛋白、糖原、脂肪的合成, 使心肌细胞增大, 造成新生儿肥厚性心肌病。在动物研究中发现, 在 GDM 胎鼠妊娠晚期, 心肌细胞数量明显增加, 从侧面证实 GDM 可能是导致心肌肥厚的重要因素[33][34]。有研究指出, 母体高血糖可能通过糖脂代谢紊乱和高胰岛素血症、胰岛素样生长因子失调、氧化应激和炎症途径、负荷条件变化和胎儿低氧血症等机制来引起心肌细胞发生变性、损伤和凋亡, 导致胎儿先天性心脏畸形; 此外, 基因表达异常(ASK1、JNK1 或 JNK2 缺失)也会导致心脏发育过程异常[34]-[36]。

IDM 先天性畸形的发生率高于普通新生儿, 对于 PGDM 母亲的新生儿, 其先天性心脏发育不良的发病率是普通新生儿的 4 倍, 其中最常见的是先天性心脏畸形(包括室间隔缺损、房间隔缺损和持续性动脉导管未闭), 而特殊类型先天性心脏畸形(包括异位心, 动脉干, 大动脉转位, 单心室缺陷等)的患病风险也相应增加, PGDM 母亲新生儿的重大先天性心脏病(指出生后 1 年内需要手术或导致终止妊娠或胎儿死亡的先天性心脏病)发生率比普通新生儿增加 2.8 倍, 因此, 所有 PGDM 女性都应进行胎儿超声心动图检查[7][34]-[38]。IDM 先天性心脏病发病率与孕母 HbA1c 水平呈正相关[28][37]。在 IDM 大鼠实验中, 鱼油中的二十碳五烯酸(EPA)可以改善宫内高血糖诱导的心肌 Akt 相关信号传导受损和过度的蛋白糖化, 减

轻胰岛素抵抗和减少活性氧(ROS)及晚期糖基化终产物(AGEs)的生成, 表明 EPA 补充剂可能有利于减少糖尿病对 IDM 心脏的有害影响[39]。

### 3. 远期影响

#### 3.1. 肥胖

新生儿肥胖与儿童肥胖独立相关, 而胎儿高胰岛素血症和新生儿肥胖部分介导母体血糖和 BMI 与儿童肥胖的关联[40]。Lowe 等的研究显示, 宫内暴露于较高的血糖水平(即使低于国际糖尿病与妊娠研究组诊断标准下的 GDM 血糖水平)与 10~14 岁儿童肥胖及肥胖的相关指标如超重或肥胖、肥胖及皮褶厚度、体脂百分比和腰围 > 第 85 百分数等呈正相关, 且男女之间的关联是一致的[41][42]。一项基于中国人群的队列研究显示, 在孕妇 24~28 周 OGTT 的一系列血糖值中, 1 小时血糖高于正常范围是 5 岁儿童体重增加的独立风险, 表明筛查和管理孕母 1 小时血糖水平可能有利于提高对儿童肥胖的防范意识[43]。

#### 3.2. 糖代谢异常与 1 型糖尿病

一项包含 4160 名 10~14 岁儿童的高血糖与不良妊娠结局关系的研究表明, 暴露在宫内高血糖环境中会增加子代发生糖代谢异常的风险[44]。

1 型糖尿病(T1DM)是儿童最常见的慢性疾病之一, 根据国际糖尿病联合会的数据, 儿童和青少年(尤其是 15 岁以下的儿童和青少年)的 T1DM 发病率在上升。在遗传和环境因素的相互作用下, 由 T 细胞介导的自身免疫反应破坏胰腺  $\beta$  细胞, 胰岛素缺乏引起的糖代谢紊乱。有研究表明, 母亲超重或肥胖、出生体重较重、儿童肥胖、剖宫产、孕母年龄较大、母亲妊娠期病毒感染和早产与儿童期发作的 T1DM 风险增加相关, 而 DM 母亲更容易合并肥胖、剖宫产、早产、分娩巨大儿等并发症, 进一步增加儿童 T1DM 的患病风险。儿童期患 T1DM 的风险与母亲糖尿病类型相关, 风险最高的是 T1DM 母亲的后代, 其次是 GDM 母亲和 T2DM 母亲。目前研究发现, 父亲和母亲 T1DM 均为儿童期发作 T1DM 的最强风险因素。遗传因素, 特别是 HLA 基因, 会影响后代 T1DM 的易感性[45]。

加拿大的一项回顾性队列研究显示, 与非 GDM 母亲的后代相比, GDM 母亲的后代(包括出生至 12 岁和 12 岁至 22 岁)随时间发展为糖尿病的比例更高[46]。GDM 与儿童期发作的 T1DM 风险呈正相关, 宫内高血糖过度刺激胎儿胰腺  $\beta$  细胞、GDM 母亲体内存在的胰岛自身抗体以及母亲超重或肥胖与母亲 GDM 共同作用等因素增加其后代 T1DM 的易感性[45]。

#### 3.3. 心血管疾病

近几十年来, 儿童和青少年的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)患病率有所增加。越来越多的研究证明孕前或孕期孕产妇的健康与后代 CVD 风险因素之间存在代际联系, 糖尿病母亲的儿童, 特别是那些有 CVD 或糖尿病并发症病史的母亲的后代, 总体 CVD (除外先天性心脏病, 如心力衰竭、高血压病、深静脉血栓形成、肺栓塞等)的发生率增加[47]。目前, 糖尿病母亲后代 CVD 发育起源的分子机制还未完全研究清楚, 一项小鼠实验发现, 母体糖尿病上调了其后代心肌 NOX2 的活性与表达, 从而使活性氧(ROS)产生增多和心肌细胞凋亡, 加重心肌损伤、血管内皮细胞功能障碍、动脉粥样硬化等, 使其患 CVD 风险增加[48][49]。

宫内高血糖与后代血管功能障碍的潜在机制: (1) 内皮源性舒张因子一氧化氮(NO)的生物利用度降低和细胞粘附分子(启动内皮细胞-白细胞相互作用并增加血管通透性的内皮损伤标志物)的循环水平升高, 提示 GDM 后代血管内皮细胞舒张和收缩功能异常; (2) 宫内高糖诱导下, 过量活性氧对血管内皮以及细胞 DNA、脂质和蛋白质造成氧化损伤; (3) 宫内暴露于高血糖可能导致促炎细胞因子如肿瘤坏死因

子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)等在血液循环中浓度升高, 导致血管功能障碍和动脉粥样硬化风险增高; (4) 宫内高血糖介导的 DNA 甲基化促使基因表达的持续失调可能是出生后血管功能障碍的基础[50]。母体高血糖与后代 CVD 之间的发病机制以及具体的关系还需要更深入的研究。

### 3.4. 神经发育障碍

母体糖尿病通过许多机制与后代的神经发育障碍(neurodevelopmental disorders, NDDs)联系起来, 高血糖诱导下的氧化应激反应、慢性炎症反应、缺氧、高胰岛素血症、表观遗传变化、遗传易感性和与母体糖尿病相关的免疫和代谢紊乱等可能在干扰胎儿大脑发育, 并造成远期神经行为障碍, 如孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD), 注意力缺陷/多动障碍(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD), 发育迟缓, 智力障碍(intellectual disability, ID), 脑瘫和癫痫/婴儿痉挛等[51]-[54]。然而, 不同类型糖尿病亚型之间对于神经系统发育的影响存在差异, 一项基于中国台湾 877,233 名儿童的大型队列研究显示, T1DM 对儿童神经发育的影响最大, 其次是 T2DM, 最后是 GDM, 其中 T1DM 与后代发育迟缓、智力障碍和癫痫/婴儿痉挛症的风险显著增加相关[53]。一项中国的大型队列研究以及一项瑞典的大型队列研究表明, 与 GDM 和 T1 DM 相比, T2 DM 与 ASD、ID、ADHD 风险增加相关[52] [53]。研究表明, GDM 与 ADHD 风险增加相关[53] [54], 而对于 GDM 与 ASD 的关系目前仍存在争议, 这可能与 GDM 发生的孕期不同或者 GDM 可能包括了部分 DM 等混杂因素, 导致不同研究之间存在差异, 但目前更多的研究支持 GDM 与 ASD 风险增加相关[53] [55]。糖尿病母亲对于儿童 NDDs 有显著影响, 不同类型糖尿病对于不同类型的 NDDs 可能对应着不同致病机制, 仍需要更多、更深入的研究来探索母体糖尿病与胎儿神经系统发育之间的关系。

综上所述, 母体糖尿病后代会产生各种近期和远期并发症, 其具体的病因、发病机制还未完全研究清楚, 需要更多大样本、多中心的研究证实。IDM 并发症发生的核心是母体高血糖, 因此, 需要通过开展健康生活教育、糖尿病筛查、积极治疗高血糖等预防和减少母体高血糖, 从源头上减少 IDM 的发生。

## 致 谢

感谢我的导师王永明教授在我撰写本篇综述的过程中给予我的宝贵指导, 感谢我的朋友以及家人对我的鼓励、支持与肯定, 若没有他们共同的努力与贡献, 这项工作就不能顺利完成。再次深表感谢。

## 参考文献

- [1] 陈岚, 张玉, 孙聪, 等. 妊娠期糖尿病危险因素及妊娠期高血糖对不良妊娠结局影响的研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(10): 933-940.
- [2] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会, 中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022) [第一部分] [J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(1): 3-12.
- [3] Malaza, N., Masete, M., Adam, S., Dias, S., Nyawo, T. and Pheiffer, C. (2022) A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 10846. <https://doi.org/10.3390/ijerph191710846>
- [4] Kong, L., Nilsson, I.A.K., Gissler, M. and Lavebratt, C. (2019) Associations of Maternal Diabetes and Body Mass Index with Offspring Birth Weight and Prematurity. *JAMA Pediatrics*, **173**, 371-378. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.5541>
- [5] 甘旭培, 徐先明. 自噬在妊娠期糖尿病中的作用[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(4): 276-279.
- [6] 房爱素. 王秀芹. 妊娠期糖尿病产妇尿路感染危险因素及感染病原菌分布、耐药性分析[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(2): 290-294.
- [7] Murphy, H.R., Howgate, C., O'Keefe, J., et al. (2021) Characteristics and Outcomes of Pregnant Women with Type 1

- or Type 2 Diabetes: A 5-Year National Population-Based Cohort Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 153-164.
- [8] Ludvigsson, J.F., Neovius, M., Söderling, J., Gudbjörnsdóttir, S., Svensson, A., Franzén, S., *et al.* (2019) Maternal Glycemic Control in Type 1 Diabetes and the Risk for Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, **170**, 691-701. <https://doi.org/10.7326/m18-1974>
  - [9] Sørholm, J.C., Vestgaard, M., Ásbjörnsdóttir, B., Do, N.C., Pedersen, B.W., Storgaard, L., *et al.* (2021) Potentially Modifiable Risk Factors of Preterm Delivery in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetologia*, **64**, 1939-1948. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05482-8>
  - [10] Muhuza, M.P.U., Zhang, L., Wu, Q., Qi, L., Chen, D. and Liang, Z. (2023) The Association between Maternal HbA1c and Adverse Outcomes in Gestational Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1105899. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1105899>
  - [11] Bi, J., Ji, C., Wu, Y., Wu, M., Liu, Y., Song, L., *et al.* (2020) Association between Maternal Normal Range HbA1c Values and Adverse Birth Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, e2185-e2191. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa127>
  - [12] Davidson, A.J.F., Park, A.L., Berger, H., Aoyama, K., Harel, Z., Cohen, E., *et al.* (2020) Association of Improved Periconception Hemoglobin A<sub>1c</sub> with Pregnancy Outcomes in Women with Diabetes. *JAMA Network Open*, **3**, e2030207. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30207>
  - [13] 赵明, 李光辉. 妊娠期糖尿病孕妇的胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能与巨大儿的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(10): 848-852.
  - [14] 杨洁, 侯杉杉, 赵立峥, 等. 妊娠期糖尿病对孕晚期糖脂水平及巨大儿的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(24): 3095-3100.
  - [15] 王秋菊, 张丽红, 齐峰, 等. 降低孕前空腹血糖受损诊断下限对妊娠期糖尿病风险评估的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(6): 475-479.
  - [16] Song, X., Chen, L., Zhang, S., Liu, Y., Wei, J., Wang, T., *et al.* (2022) Gestational Diabetes Mellitus and High Triglyceride Levels Mediate the Association between Pre-Pregnancy Overweight/Obesity and Macrosomia: A Prospective Cohort Study in Central China. *Nutrients*, **14**, Article 3347. <https://doi.org/10.3390/nu14163347>
  - [17] Kantake, M., Ikeda, N., Nakaoka, H., Ohkawa, N., Tanaka, T., Miyabayashi, K., *et al.* (2020) IGF1 Gene Is Epigenetically Activated in Preterm Infants with Intrauterine Growth Restriction. *Clinical Epigenetics*, **12**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00901-w>
  - [18] 许继志, 刘华, 陈铁强. 糖尿病母亲分娩的足月小于胎龄儿外周血胰岛素样生长因子 2/H19 甲基化和 mRNA 的表达[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(7): 517-520.
  - [19] Scifres, C.M., Parks, W.T., Feghali, M., Caritis, S.N. and Catov, J.M. (2017) Placental Maternal Vascular Malperfusion and Adverse Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus. *Placenta*, **49**, 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.11.004>
  - [20] 王卫平, 孙锟, 常立文. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2018: 131-167.
  - [21] Chen, J., Wang, Z., Wu, W., Chen, H., Zhong, C., Liang, L., *et al.* (2022) Clinical Analysis of 2860 Cases of Diabetes in Pregnancy: A Single-Center Retrospective Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **22**, Article No. 418. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04712-0>
  - [22] 马芬芳, 李小玲, 刘玉嫦, 等. 妊娠期糖尿病产妇新生儿血糖变化的相关因素分析[J]. 国际医药卫生导报, 2022, 28(8): 1147-1149.
  - [23] 毛郑霞, 张红飞, 包正荣, 等. 妊娠期糖尿病孕妇分娩前糖化血红蛋白与新生儿血糖及出生体重的相关性分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(1): 38-42.
  - [24] 李林, 张小兰, 黄翠丽. 妊娠期糖尿病患者血清 Lp-PLA2、PAPP-A 及 C 肽对新生儿低血糖的预测价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(5): 633-636.
  - [25] 冷在华. ANGPTL3、Myostatin 对妊娠期糖尿病新生儿低血糖的预测价值[J]. 中华养生保健, 2023, 41(11): 54-58.
  - [26] He, J., Fan, F., Li, J., Han, Y., Song, Y., Zhang, R., *et al.* (2023) SIRT1 Alleviates Insulin Resistance and Respiratory Distress in Late Preterm Rats by Activating QKI5-Mediated PPAR $\gamma$ /PI3K/AKT Pathway. *Cell Cycle*, **22**, 2449-2466. <https://doi.org/10.1080/15384101.2023.2297567>
  - [27] Becquet, O., El Khabbaz, F., Alberti, C., Mohamed, D., Blachier, A., Biran, V., *et al.* (2015) Insulin Treatment of Maternal Diabetes Mellitus and Respiratory Outcome in Late-Preterm and Term Singletons. *BMJ Open*, **5**, e008192. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008192>
  - [28] Yildiz Atar, H., Baatz, J.E. and Ryan, R.M. (2021) Molecular Mechanisms of Maternal Diabetes Effects on Fetal and

- Neonatal Surfactant. *Children*, **8**, Article 281. <https://doi.org/10.3390/children8040281>
- [29] 胡娅莉. 早产临床诊断与治疗指南(2014) [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 30(7): 481-485.
- [30] Wu, Y., Liu, B., Sun, Y., Du, Y., Santillan, M.K., Santillan, D.A., *et al.* (2020) Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus with Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care*, **43**, 2983-2990. <https://doi.org/10.2337/dc20-0261>
- [31] Zhang, T., Huang, X., Zhao, X., Wang, W., Wen, R. and Gao, S. (2022) Risks of Specific Congenital Anomalies in Offspring of Women with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies Including over 80 Million Births. *PLOS Medicine*, **19**, e1003900. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003900>
- [32] Starikov, R., Bohrer, J., Goh, W., Kuwahara, M., Chien, E.K., Lopes, V., *et al.* (2013) Hemoglobin A1c in Pregestational Diabetic Gravidas and the Risk of Congenital Heart Disease in the Fetus. *Pediatric Cardiology*, **34**, 1716-1722. <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0704-6>
- [33] 邢继伟, 张巍, 焦颖. 妊娠期糖尿病对新生儿心脏发育的影响[J]. 中华新生儿科杂志, 2019, 34(6): 413-417.
- [34] 刘颖, 周于新. 糖尿病母亲婴儿心脏合并症的高危因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(1): 46-49.
- [35] Li, S., Wang, L., Yang, H. and Fan, L. (2024) Changes in the Shape and Function of the Fetal Heart of Pre- and Gestational Diabetes Mothers. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **24**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06262-z>
- [36] Lemaitre, M., Bourdon, G., Bruandet, A., Lenne, X., Subtil, D., Rakza, T., *et al.* (2023) Pre-Gestational Diabetes and the Risk of Congenital Heart Defects in the Offspring: A French Nationwide Study. *Diabetes & Metabolism*, **49**, Article ID: 101446. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101446>
- [37] He, R., Hornberger, L.K., Kaur, A., Crawford, S., Boehme, C., McBrien, A., *et al.* (2024) Risk of Major Congenital Heart Disease in Pregestational Maternal Diabetes Is Modified by Hemoglobin A1c. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **63**, 378-384. <https://doi.org/10.1002/uog.27456>
- [38] Donofrio, M.T., Moon-Grady, A.J., Hornberger, L.K., *et al.* (2014) American Heart Association Adults with Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **129**, 2183-2242.
- [39] Kawaharada, R., Masuda, H., Chen, Z., Blough, E., Kohama, T. and Nakamura, A. (2017) Intrauterine Hyperglycemia-Induced Inflammatory Signalling via the Receptor for Advanced Glycation End Products in the Cardiac Muscle of the Infants of Diabetic Mother Rats. *European Journal of Nutrition*, **57**, 2701-2712. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1536-6>
- [40] Josefson, J.L., Scholtens, D.M., Kuang, A., *et al.* (2021) HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. Newborn Adiposity and Cord Blood C-Peptide as Mediators of the Maternal Metabolic Environment and Childhood Adiposity. *Diabetes Care*, **44**, 1194-1202.
- [41] Lowe, W.L., Scholtens, D.M., Lowe, L.P., Kuang, A., Nodzenski, M., Talbot, O., *et al.* (2018) Association of Gestational Diabetes with Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA*, **320**, 1005-1016. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11628>
- [42] Lowe, W.L., Lowe, L.P., Kuang, A., Catalano, P.M., Nodzenski, M., Talbot, O., *et al.* (2019) Maternal Glucose Levels during Pregnancy and Childhood Adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-Up Study. *Diabetologia*, **62**, 598-610. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4809-6>
- [43] Shi, X., Huang, P., Wang, L., Lu, W., Su, W., Yan, B., *et al.* (2020) Maternal Postload 1-Hour Glucose Level during Pregnancy and Offspring's Overweight/Obesity Status in Preschool Age. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **8**, e000738. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000738>
- [44] Lowe Jr., W.L., Scholtens, D.M., Kuang, A., *et al.* (2019) HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-Up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*, **42**, 372-380.
- [45] Hidayat, K., Zou, S. and Shi, B. (2019) The Influence of Maternal Body Mass Index, Maternal Diabetes Mellitus, and Maternal Smoking during Pregnancy on the Risk of Childhood-onset Type 1 Diabetes Mellitus in the Offspring: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Obesity Reviews*, **20**, 1106-1120. <https://doi.org/10.1111/obr.12858>
- [46] Blotsky, A.L., Rahme, E., Dahhou, M., Nakhla, M. and Dasgupta, K. (2019) Gestational Diabetes Associated with Incident Diabetes in Childhood and Youth: A Retrospective Cohort Study. *Canadian Medical Association Journal*, **191**, E410-E417. <https://doi.org/10.1503/cmaj.181001>
- [47] Yu, Y., Arah, O.A., Liew, Z., Cnattingius, S., Olsen, J., Sørensen, H.T., *et al.* (2019) Maternal Diabetes during Pregnancy

- and Early Onset of Cardiovascular Disease in Offspring: Population Based Cohort Study with 40 Years of Follow-up. *BMJ*, **368**, L6398. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6398>
- [48] Zhang, L., Wang, X., Wu, Y., Lu, X., Chidiac, P., Wang, G., *et al.* (2018) Maternal Diabetes Up-Regulates NOX2 and Enhances Myocardial Ischaemia/Reperfusion Injury in Adult Offspring. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 2200-2209. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13500>
- [49] Kaseva, N., Väärasmäki, M., Sundvall, J., Matinolli, H., Sipola, M., Tikanmäki, M., *et al.* (2019) Gestational Diabetes but Not Prepregnancy Overweight Predicts for Cardiometabolic Markers in Offspring Twenty Years Later. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 2785-2795. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02743>
- [50] Sallam, N.A., Palmgren, V.A.C., Singh, R.D., John, C.M. and Thompson, J.A. (2018) Programming of Vascular Dysfunction in the Intrauterine Milieu of Diabetic Pregnancies. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3665. <https://doi.org/10.3390/ijms19113665>
- [51] Perea, V., Urquizu, X., Valverde, M., Macias, M., Carmona, A., Esteve, E., *et al.* (2022) Influence of Maternal Diabetes on the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring in the Prenatal and Postnatal Periods. *Diabetes & Metabolism Journal*, **46**, 912-922. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0340>
- [52] Chen, S., Zhao, S., Dalman, C., Karlsson, H. and Gardner, R. (2020) Association of Maternal Diabetes with Neurodevelopmental Disorders: Autism Spectrum Disorders, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Intellectual Disability. *International Journal of Epidemiology*, **50**, 459-474. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa212>
- [53] Chen, K., Yu, T., Lien, Y., Chou, Y. and Kuo, P. (2022) Childhood Neurodevelopmental Disorders and Maternal Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **65**, 933-941. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15488>
- [54] Yamamoto, J.M., Benham, J.L., Dewey, D., Sanchez, J.J., Murphy, H.R., Feig, D.S., *et al.* (2019) Neurocognitive and Behavioural Outcomes in Offspring Exposed to Maternal Pre-Existing Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetologia*, **62**, 1561-1574. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4923-0>
- [55] Yu, Y., Yang, X., Hu, G., Tong, K., Wu, J. and Yu, R. (2024) Risk Cycling in Diabetes and Autism Spectrum Disorder: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1389947. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1389947>