

妊娠期糖尿病巨大儿胎盘超微结构改变

李嘉欣¹, 米阳^{2*}, 朱芮¹, 王心如¹, 李洁¹, 邢欣¹

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院妇产科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘要

随着我国糖尿病人数的不断增加, 以及随着生育政策的变化, 晚育女性的数量有所上升, 妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 的人数不断增加, 对孕妇和胎儿健康都有极大危害。GDM作为巨大儿发生的高危因素, GDM导致巨大儿的发生率增加, 对母儿均有影响。胎盘介于胎儿与母体之间, 是胎儿的关键附属物, 负责物质交换、防御、合成及免疫等多种功能。研究妊娠期糖尿病巨大儿的胎盘超微结构能够完善关于妊娠期糖尿病巨大儿的相关理论。本文将对妊娠期糖尿病巨大儿的胎盘超微结构进行综述, 以期为该领域的研究提供理论依据, 并为临床干预提供参考。

关键词

妊娠期糖尿病, 巨大儿, 高血糖, 胎盘, 超微结构

Ultrastructural Changes in Placenta of Infants with Macrosomia Due to Gestational Diabetes Mellitus

Jiaxin Li¹, Yang Mi^{2*}, Rui Zhu¹, Xinru Wang¹, Jie Li¹, Xin Xing¹

¹Research and Development Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Obstetrics and Gynecology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

With the increasing number of diabetic patients in China and the change of fertility policy, the number of women with late childbearing has increased, and the number of gestational diabetes mellitus

*通讯作者。

文章引用: 李嘉欣, 米阳, 朱芮, 王心如, 李洁, 邢欣. 妊娠期糖尿病巨大儿胎盘超微结构改变[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 377-382. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42187

(GDM) is increasing, which is very harmful to the health of pregnant women and fetuses. GDM is a high-risk factor for macrosomia, and GDM leads to an increase in the incidence of macrosomia, which has an impact on both mother and child. The placenta is a key appendage of the fetus between the fetus and the mother, responsible for material exchange, defense, synthesis and immunity. Studying the placental ultrastructure of gestational macrosomia in gestational diabetes macrosomia infants can improve the relevant theories about gestational diabetes macrosomia infants. This article will review the ultrastructural changes in the placenta of macrosomic infants due to gestational diabetes mellitus, aiming to provide a theoretical basis for research in this field and offer reference for clinical interventions.

Keywords

Gestational Diabetes Mellitus, Macrosomia, Hyperglycemia, Placenta, Ultrastructure

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. 妊娠期糖尿病的定义与流行病学背景

妊娠期高血糖,包括孕前糖尿病合并妊娠(pregestational diabetes mellitus, PGDM)、糖尿病前期和妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM) [1]。妊娠期糖尿病(GDM)描述的是孕期糖代谢出现的异常,但在怀孕之前,血糖水平通常是正常的。多数 GDM 病人产后糖代谢问题将恢复正常,但是她们未来更容易罹患 2 型糖尿病。在妊娠期患有高血糖的孕妇中,超过 85% 被诊断为 GDM,而 PGDM 的比例不到 15%。在怀孕期间,高血糖对母亲和婴儿都可能造成严重的伤害,这是一个需要高度关注的问题[2] [3],不包含孕前已经存在的 T1DM 或 T2DM。如果产前检查表明血糖水平已经达到非孕期糖尿病的标准,那么应该诊断为妊娠前糖尿病(PGDM),而不是妊娠期糖尿病(GDM)。OGTT 检测的具体步骤是:在开始 OGTT 检测之前,患者需要禁食大约 8~10 小时;在连续三天的正常饮食之后,需要进行健康检查,确保每天摄入的碳水化合物不低于 150 g。在检查过程中,需要安静地坐下并禁止吸烟。在进行检查时,患者需在 5 分钟内口服含有 75 g 葡萄糖(即无水葡萄糖粉)的 300 mL 液体,并分别抽取空腹、服糖后 1 小时和 2 小时的静脉血(这是从开始饮用葡萄糖水开始计算的时间),然后将其放入含有氟化钠的试管中,利用葡萄糖氧化酶法来测定血浆中的葡萄糖水平[1]。

2. 巨大儿的定义与临床影响

巨大胎儿(macrosomia)指的是新生儿在出生时的体重达到或超过 4000 克。目前我国的围产期保健工作已经进入了一个新阶段——围产儿死亡率显著下降。其中的高风险因素有:1) 母亲的肥胖状况;2) 孕期的高血糖状况,尤其是 2 型糖尿病患者;3) 过期的怀孕;以及分娩时的疼痛。4) 已经生育过的女性;这些都可能增加巨大儿的风险。5) 父母具有相对较大的体型;6) 曾经经历过一个巨大胎儿的分娩过程;7) 不同的种族或民族之间的差异。巨大儿的出现不仅增加了母婴在短期和长期内的并发症风险,还对孕产妇和新生儿的生命安全、健康成长以及未来生活质量构成了严重的威胁。巨大儿的出现增加了母婴在短期和长期内发生并发症的风险,严重影响孕产妇和新生儿的生命安全、健康成长以及未来生活质量[4]。母体所受的影响包括:头盆不称的发生率增加,这直接导致剖宫产的可能性上升;经阴道分娩中肩难产的风险也随之增加,而其发生率与胎儿体重呈正相关。若肩难产未得到妥善处理,可能引发严重的阴道损伤、会阴撕裂,甚至导致子宫破裂。此外,母体经历宫缩乏力及产程延长的风险也显著上升,这可能

导致产后出血的发生。若胎儿在娩出时长时间压迫产道,则发生尿瘘或粪瘘的风险显著增加。从胎儿的视角看,短期内可能出现的并发症,如胎儿畸形、新生儿呼吸困难综合症和新生儿窒息的发病率都会显著增加,新生儿在出生后更容易出现低血糖、低钙血症和低镁血症的情况、高胆红素血症及红细胞增多症,并比正常体质量儿肩难产,臂丛神经损伤,锁骨骨折,臂骨折发病率显著升高[4]。

3. 胎盘的作用

人胎盘的主要功能是确保其服务的胎儿连续接受母体衍生的营养素,这是最佳生长所必需的。胎盘是一种功能强大的器官,可产生激素,根据需要改变营养,并将其运送到发育中的胎儿[5]。胎盘作为妊娠期间母体与胎儿之间物质及能量交换的重要场所,其组织的超微结构的变化被认为是导致不良妊娠结果的主要因素之一[6][7]。胎盘的结构由胎儿部分的羊膜、叶状绒毛膜及母体部分的底蜕膜组成。其中,叶状绒毛膜(chorion frondosum)是胎盘的核心结构。在囊胚着床的部位,滋养层细胞迅速进行分裂和增殖,其内层为细胞滋养细胞,主要负责细胞的分裂与生长;外层为合体滋养细胞,负责执行特定功能,这些细胞是来源于细胞滋养细胞的分化。滋养层的内表面覆盖着一层胚外中胚层,两者共同构建了绒毛膜。与底蜕膜接触的绒毛因营养丰富且发育良好,被称为叶状绒毛膜,其形成经历了三个发展阶段。首先是初级绒毛,绒毛膜表面形成放射状排列的合体滋养细胞小梁,而深部的细胞滋养细胞则活跃增殖,向内伸展形成合体滋养细胞小梁的细胞中心索;其次为次级绒毛,初级绒毛继续生长,胚外中胚层向细胞中心索延伸,形成间质中心索;最后是三级绒毛,在受精后第15至17天,胚胎内的血管进入间质中心,从而形成绒毛内的血管。一个初级绒毛干及其分支构成一个胎儿叶,而一个次级绒毛干及其分支则形成一个胎儿小叶。子宫-胎盘循环的形成过程中,子宫螺旋动脉的重塑起着至关重要的作用,这一过程由两类绒毛外滋养细胞执行。首先是间质滋养细胞,它们穿透蜕膜、子宫内膜以及子宫肌层的1/3部分,聚集于子宫螺旋动脉周围,为血管内滋养细胞的侵入创造条件。其次是血管内滋养细胞,这些细胞以逆向迁移的方式沿着子宫螺旋动脉的腔内移动,逐渐取代血管内皮,从而使原本狭窄的肌性管腔转变为扩展的低阻力子宫胎盘血管。妊娠早期,迁移至子宫螺旋动脉末端的血管内滋养细胞形成栓子并堵塞该部位,然而,随着早孕期的结束,栓子逐渐消失,最终促成了子宫-胎盘循环的建立。值得注意的是,子宫螺旋动脉重塑的障碍可能会引发子痫前期、胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)或两者的并发症。重度子痫前期并发FGR时,只有10%的子宫螺旋动脉完全重塑,而正常妊娠子宫螺旋动脉重塑率达96%。胎盘超微结构主要包括滋养层、毛细血管内皮、胎盘间质和胎盘血管等组成部分。在妊娠期糖尿病的影响下,胎盘的超微结构发生了一系列的变化,导致胎盘功能的异常,这对巨大儿的发生有着深远影响。妊娠期糖尿病巨大儿的胎盘超微结构进行综述,以期为该领域的研究提供理论依据,并为临床干预提供参考。葡萄糖是胎儿代谢中主要的能量来源之一,而母体提供的葡萄糖在胎儿的生长与发育过程中发挥了至关重要的作用[8]。

越来越多的证据表明,葡萄糖跨胎盘转运的异常会导致胎盘能量底物的异常供应,并导致胎儿宫内发育异常[9]。Ning等人在通过免疫组织化学定量探讨了高血糖暴露时甲基转移酶样3(METTL3)的变异和潜在的上游调节作用发现[10],高糖条件诱导滋养细胞中甲基转移酶样3(METTL3)的上调可以通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号调节葡萄糖转运体(GLUTs)(GLUT1、GLUT3和GLUT4)的表达,这可能是妊娠期高血糖患者经胎盘葡萄糖转运改变导致其营养运输紊乱的部分机制。

4. 妊娠期糖尿病对胎盘超微结构的影响

4.1. 妊娠期糖尿病胎盘的大体特点

与正常足月妊娠胎盘相比,妊娠糖尿病胎盘质量明显大于同孕龄正常妊娠胎盘质量[11][12]。胎盘系

数是指胎盘质量与新生儿体重之间的比例,这一指标对于评估伴随绒毛发育迟缓、绒毛分支停止等胎盘发育异常的情况具有重要的意义[13]。有国外研究者指出,胎盘系数升高常常与围产期死亡率及新生儿疾病发生率的增加相关。即使胎盘质量增加也不能改善物质交换面积大幅度的减少[14]。

4.2. 妊娠期糖尿病胎盘光镜下的改变

光镜下足月正常胎盘的绒毛结构致密,发育良好,无明显断裂、破损,绒毛大小相对一致。绒毛干清晰,其内绒毛分支丰富,排列整齐,直径相似,可在末端见到膨大改变。在绒毛中走行的血管分支可见逐渐变细向内延伸至绒毛间隙。完善的绒毛结构是母胎循环的结构基础,展开的绒毛增加交换面积,更利于二者在绒毛间隙中进行物质交换代谢。GDM 孕妇的胎盘在光镜下看到绒毛断裂、破碎不完整,同时较正常绒毛成熟度也下降,绒毛断裂处可见暴露的绒毛间质及毛细血管。部分研究表明,GDM 孕妇的胎盘绒毛血管管壁增厚伴不同程度的血管间质增生,同时可见微血栓形成。部分区域可见胎盘内纤维组织增生,绒毛血管体积增大,同时可见毛细血管水肿增粗,扭曲变形。少量绒毛局部崩解后可见絮状沉积,绒毛增生再形成团块状结构,损伤胎盘[15]。

4.3. 妊娠期糖尿病胎盘电镜下的改变

在正常足月胎盘中,微绒毛主要集中于绒毛合体滋养细胞的游离表面,且大部分呈现正常形态,并与游离表面平行排列。这些微绒毛的主要功能是促进与外界的物质交换[16]。研究显示,微绒毛在胎盘与胎儿之间的营养物质吸收及代谢产物排除中起着直接的作用。一旦微绒毛的尺寸、形态或数量发生显著变化,将对胎儿的正常发育产生负面影响[17]。正常足月胎盘的绒毛、合体滋养层细胞以及细胞滋养层细胞在其表面上展现出规则且整齐的微绒毛排列。微绒毛的长度和直径相对均匀[18][19]。细胞质中富含发达的粗面内质网和线粒体,后者通常呈现圆形或椭圆形状。粗面内质网高度发达,且细胞内游离核糖体数量丰富。细胞核呈长方形,染色质分布较为均匀,形态整齐[20]。在绒毛间质中,存在大量毛细血管,伴有少量胶原纤维,且基底膜完整且相对平直[15]。

妊娠期糖尿病(GDM)可导致胎盘结构的改变,从而影响胎盘的发育和功能,在一个系统地研究妊娠期糖尿病妇女分娩的足月胎盘的超微结构变化的研究中发现,GDM 的胎盘中发现了显著的超微结构变化,表明末端绒毛变性:血管合体膜(VSM)基底膜(BM)和 VSM 本身增厚,合体滋养细胞微绒毛显著减少甚至消失,线粒体和内质网肿胀或完全破坏,合体滋养细胞有多个空泡[21]。

未经治疗的妊娠期糖尿病(GDM)导致的巨大儿胎盘组织在电镜下的观察结果显示,与正常胎盘相比,巨大儿胎盘的微绒毛排列呈现出显著的紊乱,局部存在缺损、绒毛水肿以及微绒毛间腔的阻塞。同时,细胞质内的粗面内质网扩张,呈现蜂窝状或大泡状,线粒体肿胀,并伴有大量碳水化合物和脂质等组织化学成分的沉积,这些变化导致了合体滋养层细胞基底膜的增厚[22]。此外,绒毛中的毛细血管经历了增生,管壁增厚,形态发生异常,并且小血管的管腔显著狭窄。部分细胞内多聚核糖体数量增加,这些胎盘细胞超微结构的显著改变表明未经治疗的 GDM 巨大儿胎盘的细胞器代谢功能较低,进而导致胎盘在能量代谢、蛋白质合成、消化、运输及物质交换等功能上的减退。这一功能的下降与孕妇早期持续高血糖有密切关系,可能是导致糖尿病性巨大儿胎死宫内的重要原因之一[20]。在 GDM 合并巨大儿的孕妇中,绒毛的发育表现出不成熟,致使物质交换面积减少,进而影响到胎盘的正常功能。在更为严重的情况下,可能引起孕妇及胎儿的代谢异常,导致微绒毛的形态学及体视学参数发生显著改变[23]。在 GDM 合并巨大儿组的胎盘组织中,绒毛表层分布着排列成单层的扁平合体滋养细胞,其游离面上的微绒毛疏密不均,主干及分支均表现出不同程度的损伤与断裂,部分样本显示局部微绒毛缺损、变性和增生等现象。此外,合体细胞的细胞核大小不一,形态各异,胞质内的线粒体则呈现明显的形态学变化,粗面内质网显著扩

张, 呈现空泡样或蜂窝状结构, 压迫细胞核并导致其变形, 同时核糖体数量丰富, 糖原颗粒聚集。毛细血管内也出现多个泡状突起, 管腔显著狭窄, 血管壁则显得不光滑且存在小指状突起, 内部沉积有大量碳水化合物和脂质, 导致基底膜的不均匀增厚与分层现象[16]。

5. 妊娠期糖尿病与巨大儿的关系

妊娠期糖尿病是巨大儿发生的重要危险因素之一。巨大儿的特征主要包括胎儿体重过大、胎脂过多以及头围和腹围增大等。胎盘的超微结构改变与巨大儿的发生紧密相关。在妊娠期糖尿病的环境下, 由于胎盘的物质交换功能异常, 胎儿往往会摄入过多的营养物质, 尤其是葡萄糖, 导致胎儿体重的异常增大。此外, 胎盘的糖代谢异常、胰岛素抵抗的加剧以及胎盘功能的紊乱都会使得妊娠期糖尿病的母亲更易生下巨大儿。具体而言, 糖尿病环境中的胎盘常表现出较低的胰岛素受体表达和较高的葡萄糖转运蛋白表达, 导致胎儿摄入过多的葡萄糖而导致巨大的体重。此外, 糖尿病母亲的高胰岛素水平也会通过胎盘进入胎儿血液, 促使胎儿胰岛素分泌增加, 从而加速脂肪和蛋白质的合成, 进一步增加体重。巨大儿的发生机制尚未完全明确, 但国内外在对 GDM 的研究中发现, GDM 并发巨大儿的发生概率高于非 GDM 孕妇。约有 12%~15% 的 GDM 孕妇并发巨大儿, 较正常孕妇的巨大儿发生率显著升高[24] [25]。国外研究也表明在长期观察中发现巨大儿的远期糖尿病风险、心血管疾病、肥胖、癌症等疾病的发生率也较同龄正常人升高, 故 GDM 巨大儿的研究对减少母婴不良结局的发生有重要意义[24] [26]。

6. 临床意义与干预策略

妊娠期糖尿病对胎盘的超微结构产生的负面影响, 直接关系到巨大儿的发生, 进而影响到母婴健康。因此, 早期发现妊娠期糖尿病并采取有效的干预措施, 能够有效降低巨大儿的风险。临床上, 妊娠期糖尿病的管理应当包括血糖监控、饮食干预、运动疗法和必要时的胰岛素治疗。通过合理控制血糖水平, 可以减少胎盘功能的异常, 并降低巨大儿的发生率。同时, 进一步的胎盘超微结构研究有助于揭示妊娠期糖尿病对胎盘的具体机制, 为临床干预提供新的理论支持。通过改进胎盘的功能以及优化母婴的营养供应, 有望有效减少巨大儿的出生风险, 保障母婴的健康。因此 GDM 一旦确诊应及时规范治疗可显著改善妊娠结局[20]。

7. 结论

妊娠期糖尿病通过多种机制影响胎盘的超微结构, 进而对胎儿的生长发育产生重要影响。妊娠期糖尿病引起的胎盘超微结构变化是巨大儿发生的基础之一, 了解这些变化有助于我们更好地认识和干预妊娠期糖尿病的相关并发症。未来的研究可以进一步探索胎盘结构变化的细胞机制, 为开发新的诊疗策略提供新的思路, 最终减少巨大儿的发生, 确保母婴的健康。

参考文献

- [1] (2022) Guideline of Diagnosis and Treatment of Hyperglycemia in Pregnancy (2022) [Part One]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **57**, 3-12.
- [2] American Diabetes Association (2020) 14. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care*, **44**, S200-S210. <https://doi.org/10.2337/dc21-s014>
- [3] Hod, M., Kapur, A., Sacks, D.A., Hadar, E., Agarwal, M., Di Renzo, G.C., *et al.* (2015) The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Gestational Diabetes Mellitus: A Pragmatic Guide for Diagnosis, Management, and Care. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **131**, S173-S211.
- [4] 窦海达, 张小凤, 柏如海, 等. 巨大儿发生状况及其影响因素分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(6): 888-891, 897.
- [5] Kolahi, K.S., Valent, A.M. and Thornburg, K.L. (2017) Cytotrophoblast, Not Syncytiotrophoblast, Dominates Glycolysis

- and Oxidative Phosphorylation in Human Term Placenta. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 42941. <https://doi.org/10.1038/srep42941>
- [6] 王晓彤, 何小颖, 高平明, 等. 妊娠期糖尿病与子代新生儿期代谢物水平的关系[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(11): 828-833.
- [7] 陈雨菡, 石小鹏, 马善波, 等. 黄芪中毛蕊异黄酮的脑保护作用研究进展[J]. 中国急救医学, 2021, 41(11): 1004-1008.
- [8] 赵静, 张丽英, 康红霞. 基于自噬途径探讨黄芪甲苷抑制糖尿病肾病系膜细胞 NLRP3 炎症小体活化通路及机制[J]. 中医药导报, 2021, 27(9): 41-46.
- [9] Stanirowski, P.J., Lipa, M., Bomba-Opoń, D. and Wielgoś, M. (2021) Expression of Placental Glucose Transporter Proteins in Pregnancies Complicated by Fetal Growth Disorders. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, **123**, 95-131. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.12.003>
- [10] Ning, J., Huai, J., Wang, S., Yan, J., Su, R., Zhang, M., et al. (2023) METTL3 Regulates Glucose Transporter Expression in Placenta Exposed to Hyperglycemia through the mTOR Signaling Pathway. *Chinese Medical Journal*, **137**, 1563-1575. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002840>
- [11] Clarson, C., Tevaarwerk, G.J.M., Harding, P.G.R., Chance, G.W. and Daria Haust, M. (1989) Placental Weight in Diabetic Pregnancies. *Placenta*, **10**, 275-281. [https://doi.org/10.1016/0143-4004\(89\)90028-3](https://doi.org/10.1016/0143-4004(89)90028-3)
- [12] Taricco, E., Radaelli, T., Nobile de Santis, M.S. and Cetin, I. (2003) Foetal and Placental Weights in Relation to Maternal Characteristics in Gestational Diabetes. *Placenta*, **24**, 343-347. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0913>
- [13] 申彩霞, 刘晓宁. 妊娠糖尿病胎盘绒毛和微绒毛的形态学及超微结构改变[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(12): 856-859.
- [14] Calderon, I.M.P., Damasceno, D.C., Amorin, R.L., Costa, R.A.A., Brasil, M.A.M. and Rudge, M.V.C. (2007) Morphometric Study of Placental Villi and Vessels in Women with Mild Hyperglycemia or Gestational or Overt Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **78**, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.01.023>
- [15] 闫洪超, 薛加强, 董红燕, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘超微结构的研究[J]. 徐州医学院学报, 2006, 26(3): 248-250.
- [16] 赵娜, 米阳, 宋妙妙. 妊娠期糖尿病并发巨大儿产妇产胎盘超微结构及相关参数变化[J]. 山东医药, 2020, 60(32): 5-8.
- [17] 韩云, 郑艳莉, 吴爱民, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘超微结构改变及其影响因素[J]. 山东医药, 2016, 56(35): 59-61.
- [18] 申彩霞, 靳钰, 张战红. 妊娠期糖尿病胎盘微绒毛形态计量学改变与围产儿并发症关系的探讨[J]. 现代妇产科进展, 2007, 16(6): 413-416.
- [19] 徐丽珍, 符玉亭. 妊娠期糖尿病胎盘微绒毛体视学初探[J]. 实用医学杂志, 2000, 16(10): 828-829.
- [20] 米阳, 郭娜, 黄谱, 等. 妊娠期糖尿病胎盘超微结构与胎儿生长异常的关系[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(12): 936-939.
- [21] Meng, Q., Shao, L., Luo, X., Mu, Y., Xu, W., Gao, C., et al. (2015) Ultrastructure of Placenta of Gravida with Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and Gynecology International*, **2015**, Article ID: 283124. <https://doi.org/10.1155/2015/283124>
- [22] Yang, W.-C.V., Su, T.-H., Yang, Y.-C., Chang, S.-C., Chen, C.-Y. and Chen, C.-P. (2005) Altered Perlecan Expression in Placental Development and Gestational Diabetes Mellitus. *Placenta*, **26**, 780-788. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.11.002>
- [23] 张硕, 宋薇薇. 妊娠期糖尿病产妇分娩巨大儿相关因素分析[J]. 中国生育健康杂志, 2016, 27(3): 215-218.
- [24] 龙俊青, 国林青, 覃钰芹, 等. 巨大儿发生危险因素的病例对照研究及预测模型[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(16): 2999-3004.
- [25] Fraenkel, M., Shafat, T., Cahn, A., Erez, O., Novack, V. and Tsur, A. (2018) Low Thyroid-Stimulating Hormone and Its Persistence Beyond the First Trimester of Pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **142**, 270-276. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12540>
- [26] 李冰飞, 朱大伟, 李力. 巨大儿的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(6): 664-666.