

[围产医学研究]

胎盘巨噬细胞在妊娠期糖尿病中作用的研究进展

李 斐¹, 张喜荣¹, 郭志茹¹, 王文玲², 王燕侠³(1. 甘肃中医药大学公共卫生学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 甘肃省妇幼保健院围产医学中心, 甘肃 兰州 730050;
3. 甘肃省妇幼保健院科研中心, 甘肃 兰州 730050)

[摘要] 妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期常见的合并症之一,患病率约15%且逐年升高,对母婴危害巨大。近期研究发现,胎盘巨噬细胞(HBCs)在母胎界面数量、功能、极化、生物活性方面的改变可能均与GDM的发病密切相关。本文系统总结了胎盘HBCs对GDM发生、发展的影响,并探讨其发生作用的分子机制,以为该领域相关研究提供最新的科学依据。

[关键词] 胎盘; 胎盘巨噬细胞; Hofbauer细胞; 妊娠期糖尿病

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.12.014

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)12-0094-05

Research progress on the role of placental macrophages in gestational diabetes mellitus

LI Fei¹, ZHANG Xirong¹, GUO Zhiru¹, WANG Wenling², WANG Yanxia³(1. School of Public Health, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Gansu Lanzhou 730030, China;
2. Perinatal Medicine Center, Gansu Maternal and Child Health Hospital, Gansu Lanzhou 730050, China;
3. Research Center, Maternal and Child Health Hospital of Gansu Province, Gansu Lanzhou 730050, China)

[Abstract] Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the common complications during pregnancy, with a prevalence rate of about 15% and increasing year by year, posing significant risks to both mother and child. Recent studies have found that changes in the number, function, polarization and bioactivity of placental macrophages (HBCs) at the maternal-fetal interface may be closely related to the pathogenesis of GDM. This paper systematically reviews the impact of placental HBCs on the occurrence and progression of GDM and explores the molecular mechanisms underlying these effects, aiming to provide the latest scientific evidence for related research in this field.

[Key words] placenta; placental macrophage; Hofbauer cell; gestational diabetes mellitus

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)为妊娠期发生和首次发现不同程度的糖耐量异常^[1],是以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、糖耐受不良和慢性低度炎症为特征的产科疾病^[2]。GDM使母儿面临多种危害,如剖宫产、心血管系统疾病、巨大儿、呼吸窘迫和早产等^[3-4]。GDM患者糖代谢异常大多于产后能恢复正常,但未来发展为2型糖尿病的风险增加^[5]。

既往研究表明,GDM发病机制是炎性因素起主导作用,尤其与胎盘中慢性低度炎症相关,而胎盘炎症又与胎盘巨噬细胞(Hofbauer cells, HBCs)有

关^[1-3,6]。在诱导GDM低级别慢性炎症反应的过程中,胎盘HBCs数量、功能、极化、生物活性方面的改变可能均与孕妇代谢紊乱和胰岛素敏感性变化有关^[1],但具体变化及机制不明。研究胎盘HBCs是如何介导GDM的发生发展的,这对深入了解GDM的发病机制及诊疗具有重要意义。然而,国内外该领域相关研究方兴未艾,故此,本综述就该主题展开讨论。

1 胎盘巨噬细胞概述

1.1 胎盘巨噬细胞定义和功能

母胎界面的巨噬细胞称为胎盘HBCs,是一种异

[收稿日期] 2023-11-20

[基金项目] 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心临床医学研究一般项目(NCRCCHD-2022-GP-17);甘肃省自然科学基金(20JR10RA427、22JR11RA177)

[作者简介] 李 斐(1995—),女,在读硕士研究生,主要从事儿童保健研究。

[通讯作者] 王燕侠,主任医师。

质性免疫细胞,主要参与免疫调节^[2,7],在多种生理和病理致炎过程中发挥着重要作用,对妊娠进展和控制 IR 至关重要。整个妊娠期,其主要功能是参与炎症反应、免疫调节、加工呈递抗原、吞噬清除病原体、修复受损组织、维持组织稳态^[8]。

1.2 胎盘巨噬细胞分型和标志物
胎盘 HBCs 根据所受刺激的不同,可分为 M1 型(经典激活)和 M2 型(交替激活)两大类^[9],其在激活物、细胞因子分泌、表面标志物表达及功能方面略有区别^[1,3,5,7-18],见表 1。

表 1 胎盘 HBCs 分型、激活物、细胞因子、标志物及功能
Table 1 Types, activators, cytokines, markers and functions of placental HBCs

分型	激活物	细胞因子	标志物	功能
M1	IFN- γ 、LPS、TNF- α 、GM-CSF	IL-1、IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-16、IL-23、TNF- α 、TLR-2、CXCL10	CD11b、CD11c、CD68、CD14、CD86、CD80、HLA-DR、TNF- α 、IL-1R、TLR、IL-6、IL-8	促进炎症、呈递抗原、清除外来病原体 and 肿瘤细胞
M2	IL-4、IL-10、IL-13、IC、LPS、M-CSF、	TGF- β 、IL-10、IL-1RA	CD163、CD204、CD206、CD209、VEGF、IL-10、IL-37	抑制炎症、免疫调节、组织重塑、寄生虫控制、肿瘤促进、高效的吞噬活性

注:IFN- γ :interferon-gamma,干扰素- γ ;LPS:lipopolysaccharides,脂多糖;TNF- α :tumor necrosis factor alpha,肿瘤坏死因子- α ;GM-CSF:granulocyte macrophage colony-stimulating factor,粒-巨噬细胞集落刺激因子;IL:interleukin,白细胞介素;TLR-2:toll-like receptor-2,Toll 样受体-2;CXCL10:chemokine ligand 10,趋化因子配体 10;CD:cluster of differentiation,分化群;HLA-DR:human leukocyte antigen DR,人类白细胞 DR 抗原;TLR:toll-like receptor,toll 样受体;IC:immune complex,免疫复合物;M-CSF:macrophage colony-stimulating factor,巨噬细胞集落刺激因子;TGF- β :transforming growth factor beta,转化生长因子 β ;IL-1R:interleukin-1 receptor,白介素 1 受体;IL-1RA:interleukin-1 receptor antagonist,白介素 1 受体拮抗剂;VEGF:vascular endothelial growth factor,血管内皮生长因子。

其中,促炎细胞因子 TNF- α 由于具有阻断胰岛素信号传递和葡萄糖转运的作用,因此被认为是 GDM 的独立预测危险因素^[19-20];IL-1 β 能诱导胰岛 β 细胞凋亡,增加 IR 程度,使胰岛素敏感性进一步降低,并通过核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B) 通路促进 IL-6、IL-8 等炎症因子的释放,IL-6 和 IL-8 进一步刺激胎盘 HBCs,增加胎盘炎症反应,导致 GDM 病情恶化^[3]。抗炎细胞因子如 IL-10 可促

进 CD163 的表达^[18],IL-37 最初被命名为 IL-1 家族成员 7(IL-1F7),具有 IL-1 家族的结构模式,是一种新型抗炎细胞因子,能抑制促炎细胞因子的表达^[14]。

M2 型胎盘 HBCs 根据功能的不同,进一步细分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d。它们在激活物、细胞因子分泌、表面标志物的表达方面略有差异^[11-12],见表 2。

表 2 M2 型胎盘 HBCs 分型、激活物、细胞因子、标志物及功能
Table 2 Types, activators, cytokines, markers and functions of in M2 placental HBCs

分型	激活物	细胞因子	标志物	功能
M2a(创面愈合巨噬细胞)	IL-4、IL-13	TGF- β 、IGF、纤维连接蛋白	CD206、IGF	促进组织修复
M2b(调节性巨噬细胞)	IC、LPS、TLR 激动剂、IL-1R 激动剂	IL-1、IL-6、TNF- α 、IL-10、IL-12、	IL-10、CCL1、CD86、SPHK1、TNFSF14、IL-6	体液免疫、过敏反应
M2c(获得性失活巨噬细胞)	IL-10、GC	TGF- β 、IL-10	TGF- β 、IL-10、MerTK、	抑制炎症反应、吞噬凋亡细胞
M2d(肿瘤相关巨噬细胞)	TLR 配体和 A2R 激动剂、IL-6	TGF- α 、IL-10、VEGF、IL-12、TNF- β 、IL-1	IL-10、TGF- α 、VEGF	促进血管生成、癌症转移

注:IGF:insulin-like growth factor,胰岛素样生长因子;CCL1:chemokine ligand 1,趋化因子配体 1;GC:glucocorticoid,糖皮质激素;A2R:adenosine 2 receptor,腺苷 2 受体;MerTK:Mer receptor tyrosine kinase,Mer 受体酪氨酸激酶;SPHK1:sphingosine kinase 1,鞘氨醇激酶 1;TNFSF14:tumor necrosis factor superfamily member 14,肿瘤坏死因子超家族成员 14。

近年来,Jing 等^[21]借助 CCR2 和 CD11c 把胎盘 HBCs 分为三种亚型,其中最丰富的是 CCR2-

CD11cLO 巨噬细胞(80%),其次是 CCR2 + CD11cHI 巨噬细胞(10%~15%),最后是新蜕膜巨

噬细胞群低丰度的 CCR2-CD11cHI (约 5%)。CCR2+CD11cHI 在体内是 M1 型巨噬细胞,CCR2-CD11cLO 和 CCR2-CD11cHI 亚群则倾向于抗炎 M2 型巨噬细胞。这种分类易于检测出胎盘 HBCsM1 型和 M2 型巨噬细胞的百分比,可能有助于与炎症因子相关的妊娠疾病的研究。

2 胎盘巨噬细胞数量和功能与 GDM 的关联性

妊娠微环境免疫稳态的变化和代谢紊乱与胎盘 HBCs 数量及功能状态密切相关^[22]。但在与 GDM 有关的妊娠和代谢紊乱中,胎盘 HBCs 数量和功能与 GDM 的关联尚存在争议^[2]。

2.1 M1 型巨噬细胞数量和功能与 GDM 疾病进展的关联性

Yu 等^[6] 研究报道,GDM 组胎盘 CD68⁺、CD14⁺ 细胞数量显著高于对照组,IL-6、TNF- α 表达水平也高于对照组。Stirm 等^[23] 研究结果显示,GDM 患者胎盘 CD68⁺ 细胞数量增加,IL-6、IL-8、TLR-2 表达增加。与对照组相比,IL-6、CD68、CD14 的表达在 GDM 组胎盘 HBCs 中升高^[24]。Zhang 等^[20] 采用 ELISA 研究发现 IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 在 GDM 患者和健康孕妇之间存在显著差异。Yu 等^[14] qRT-PCR 结果显示,与非 GDM 组相比,GDM 组胎盘 IL-1 β 、IL-6、TNF 的表达分别增加了 1.7 倍、1.4 倍、1.3 倍。Schliefsteiner 等^[13] 观察到 GDM 组 M1 型 HBCs 标记物 CD86 的增加,IL-1 β 和 IL-6 的分泌呈增加趋势,但不显著。以上研究结果均提示,在妊娠合并 GDM 时,胎盘 HBCs 中 M1 型巨噬细胞积累增多,GDM 患者胎盘处于炎症环境中,促炎细胞因子的增加可能会促进胎盘内炎症级联,从而加剧 GDM 患者的病情。

2.2 M2 型巨噬细胞数量和功能与 GDM 疾病进展的关联性

CD163 的表达与 GDM 的相关研究报道较多,主要结论为:与对照组相比,GDM 组胎盘绒毛膜中 HBCs 的 CD163 表达丰度显著增加^[18]。Bari 等人^[25] 研究结果也显示 GDM 患者胎盘中 CD163⁺ 细胞多于对照组。由此可见,胎盘 HBCs 具有高表达抗炎标志物 CD163 的特征,即 CD163 的表达与 M2 型(抗炎)巨噬细胞相关。Schliefsteiner 等^[13] 研究

结果显示,GDM 组胎盘 CD206 和 CD209 表达明显高于对照组,表明当妊娠合并 GDM 时,胎盘 HBCs 仍能保持其抗炎、组织重塑的 M2 表型,从而减轻胎盘炎症反应,使得 GDM 患者及其子代能够免受胎盘低度炎症反应的伤害。然而,也有少数学者持反面意见:Yu 等^[14] 研究发现,与非 GDM 组相比,GDM 患者胎盘绒毛膜中 IL-37 降低了 49%。Wang 等人^[26] 报道,与正常妊娠相比,GDM 患者胎盘 HBCs 中 IL-37 的水平降低,而 IL-37 降低意味着胎盘 HBCs 向着促炎方向发展,有关 M2 型巨噬细胞数量和功能与 GDM 发病的关联仍需要进一步的深入研究。

2.3 M1、M2 转化与 GDM 疾病进展的关联性

关于胎盘 HBCsM1 和 M2 亚型转化、生物学功能稳态改变导致的胎盘炎症状态改变是否影响 GDM 疾病的发展和转归,学界仍存在一定的争议。少数学者研究发现,胎盘 HBCs 以 M1 型促炎功能为主。Sisino 等^[27] 研究发现,与对照组相比,GDM 组胎盘 M2 型相关标志物 CD209 和 IL-10 表达显著降低,CD163 有持续下降的趋势,但不显著,而 M1 型标志物 CD68、IL-1 β 的表达显著增加,GDM 患者胎盘 HBCs 由 M2(抗炎)型转向 M1(促炎)型。Pan 等人^[3] 研究发现 GDM 组 M1 型 HBCs 浸润丰度显著高于对照组,而 M2 型 HBCs 在 GDM 组的浸润丰度较低,即妊娠合并 GDM 时,胎盘 HBCs 维持 M1(促炎)表型。然而,绝大多数学者支持胎盘 HBCs 主要发挥 M2 型 HBCs 作用,具有抗炎性质的观点。M2 型 HBCs 表达 CD163、CD68、CD206 和 CD209 等一系列清除受体,利于清除凋亡细胞、碎片并分泌 IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子参与组织重塑和抑制免疫反应^[8,17-18]。Schliefsteiner 等^[13] 研究结果显示,从 GDM 分离的胎盘 HBCs 中,CD206 和 CD209 等 M2 型标记物表达显著增加,M1 型标记物 CD86 仅有增加趋势($P=0.08$),大量细胞因子、趋化因子和生长因子的分泌无变化。Barke 等^[18] 研究表明,与对照组相比,GDM 患者 M2 型 HBCs 的丰度较高,但 M1 型 HBCs 总量的百分比无改变,CD68 表达无差异,M1/M2 比值降低,胎盘 HBCs 由 M1 型转向 M2 型,具有显著抗炎表型。由此可见,尽管 GDM 患者胎盘 HBCs 处于高血糖、低级别炎症环境

中,但仍能保持 M2 表型,发挥抗炎作用,减轻胎盘炎症反应,防止 GDM 患者病情恶化。

3 MicroRNA 调控胎盘巨噬细胞极化与 GDM 疾病进展的关联性

MicroRNA(miRNA)是真核生物中一种非编码小 RNA,是多种生理病理过程中的关键调控因子^[28],其在 GDM 中的作用受到越来越多的关注。miRNA 不仅能通过调节胎盘免疫、胰腺 β 细胞功能、胰岛素敏感性和 IR 参与 GDM 发病^[5,28-29],还参与微调巨噬细胞的基本功能,如吞噬、排出细胞、炎症、组织修复和肿瘤促进等^[15]。大量文献报道,miR-448、miR-657、miR-6869-5p、miR-145 等均可以调控胎盘 HBCs 极化从而参与 GDM 的发病^[5,9-10,29]。

既往研究表明,TLR4 是 miR-448 在巨噬细胞中的潜在靶点,miR-448 的降低可能通过靶向 TLR4 参与 LPS 诱导的 M1 型 HBCs 极化^[10]。RT-PCR 研究证实,与健康妊娠相比,GDM 患者胎盘 HBCs 中 miR-657 表达显著增加,IL-37 表达降低,miR-657 可靶向调控 IL-37,IL-37 与 miR-657 呈负相关,促进 M1 型 HBCs 极化^[26]。Wang 等^[29]研究发现,与对照组相比,GDM 患者胎盘 HBCs 中 miR-657 升高,当其过表达时,胎盘 HBCs 的增殖和迁移增加;IL-12 和 TNF- α 的 mRNA 水平显著升高,Arginase1(精氨酸酶 1)和 CD206 的 mRNA 水平显著降低。提示在胎盘 HBCs 中,miR-657 与 IL-12 和 TNF- α 的表达呈正相关,促进 M1 型 HBCs 极化。荧光素酶报告基因检测结果显示 FAM46C(一种非典型多 RNA 聚合酶,是核苷酸转移酶折叠超家族的成员)是 miR-657 的靶点,miR-657 能通过靶向 FAM46C 促进 M1 型 HBCs 极化^[29]。由此可见,miR-448 与 miR-657 能通过下调 M2 型 HBCs 标记物的表达、上调 M1 型 HBCs 标记物的表达从而促进 M1 型 HBCs 极化参与 GDM 的发病。

相反,Huang 等人^[9]研究报道,miR-145 下调 IL-16 的表达,上调 IL-10 的表达,从而促进 M2 型 HBCs 极化参与 GDM 的发病^[9]。Wang 等^[5]进行体外 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(5-Ethynyl-2'-deoxyuridine, EdU)和细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)实验,结果证实 miR-6869-5p 不仅能通过靶向调节蛋白酪氨酸磷酸酶受体 O(protein

tyrosine phosphatase receptor O, PTPRO)抑制胎盘 HBCs 增殖,以及促进 M2 型 HBCs 极化从而显著抑制胎盘炎症反应,还可上调胎盘 HBCs 中 CD206 和 Arg-1 的表达、下调 HLA-DR 和 CD11c 的表达来预防 GDM 患者的胎盘炎症反应。

综上所述,胎盘 HBCs 分泌的细胞因子能引发和介导胎盘炎症,且与 GDM 的发病和转归密切相关。妊娠合并 GDM 时,M1 与 M2 处于失衡状态,对于胎盘 HBCs 维持何种表型,学术界争议不断。当以 M1 型 HBCs 为主时,促炎细胞因子分泌增加促进胎盘内炎症级联,使胎盘炎症反应加剧从而导致 GDM 患者病情恶化;若以 M2 型 HBCs 为主,则抗炎细胞因子分泌增加促使胎盘炎症反应减轻,具有延缓 GDM 患者病情进展的作用。此外,miRNA 能通过调控胎盘 HBCs 的极化参与 GDM 发病,但相关研究报道较少。故此,未来的研究应该进一步探索 miRNA 调控胎盘 HBCs 极化参与 GDM 的发病机制。

[参考文献]

- [1] McElwain C J, McCarthy F P, McCarthy C M. Gestational diabetes mellitus and maternal immune dysregulation: what we know so far[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4261.
- [2] Luccia T P B D, Pendelosi K P T, Ono E, et al. Unveiling the pathophysiology of gestational diabetes: studies on local and peripheral immune cells[J]. *Scand J Immunol*, 2020, 91(4): e12860.
- [3] Pan X, Jin X, Wang J, et al. Placenta inflammation is closely associated with gestational diabetes mellitus[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 4068-4079.
- [4] Baz B, Riveline J P, Gautier J F. Endocrinology of pregnancy: gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(2): R43-51.
- [5] Wang Z, Wang P, Wang Z, et al. MiRNA-548c-5p down-regulates inflammatory response in preeclampsia via targeting PTPRO[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11149-11155.
- [6] Yu J, Zhou Y, Gui J, et al. Assessment of the number and function of macrophages in the placenta of gestational diabetes mellitus patients[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2013, 33(5): 725-729.

- [7] Ning J, Zhang M, Cui D, et al. The pathologic changes of human placental macrophages in women with hyperglycemia in pregnancy [J]. *Placenta*, 2022, 130: 60-66.
- [8] Krop J, Tian X, Van der Hoorn M L, et al. The macrophage back: the role of macrophages in human healthy and complicated pregnancies [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5300.
- [9] Huang Y, Du K L, Guo P Y, et al. IL-16 regulates macrophage polarization as a target gene of mir-145-3p [J]. *Mol Immunol*, 2019, 107: 1-9.
- [10] Zhao Q, Wang X, Hu Q, et al. Suppression of TLR4 by miR-448 is involved in diabetic development via regulating macrophage polarization [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(5): 806-815.
- [11] Loegl J, Hiden U, Nussbaumer E, et al. Hofbauer cells of M2a, M2b and M2c polarization may regulate feto-placental angiogenesis [J]. *Reproduction*, 2016, 152(5): 447-455.
- [12] Wang L, Zhang S, Wu H, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(2): 345-358.
- [13] Schlieffsteiner C, Peinhaupt M, Kopp S, et al. Human placental hofbauer cells maintain an anti-inflammatory m2 phenotype despite the presence of gestational diabetes mellitus [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 888.
- [14] Yu Z, Liu J, Zhang R, et al. IL-37 and 38 signalling in gestational diabetes [J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 124: 8-14.
- [15] Roy S. miRNA in macrophage development and function [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(15): 795-804.
- [16] Zhang Y H, He M, Wang Y, et al. Modulators of the balance between M1 and M2 macrophages during pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 120.
- [17] Svensson J, Jenmalm M C, Matussek A, et al. Macrophages at the fetal-maternal interface express markers of alternative activation and are induced by M-CSF and IL-10 [J]. *J Immunol*, 2011, 187(7): 3671-3682.
- [18] Barke T L, Goldstein J A, Sundermann A C, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with increased CD163 expression and iron storage in the placenta [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 80(4): e13020.
- [19] Pantham P, Aye I L, Powell T L. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus [J]. *Placenta*, 2015, 36(7): 709-715.
- [20] Zhang J, Chi H, Xiao H, et al. Interleukin 6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), Inflammation and metabolism in gestational diabetes mellitus in Inner Mongolia [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 4149-4157.
- [21] Jiang X, Wang H. Macrophage subsets at the maternal-fetal interface [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8): 889-891.
- [22] Zulu M, Martinez F, Gordon S, et al. The elusive role of placental macrophages: the Hofbauer cell [J]. *J Innate Immun*, 2019, 11(6): 447-456.
- [23] Stirn L, Kovárová M, Perschbacher S, et al. BMI-independent effects of gestational diabetes on human placenta [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(9): 3299-3309.
- [24] Mrizak I, Grissa O, Henault B, et al. Placental infiltration of inflammatory markers in gestational diabetic women [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2014, 33(2): 169-176.
- [25] Bari M F, Weickert M O, Sivakumar K, et al. Elevated soluble CD163 in gestational diabetes mellitus: secretion from human placenta and adipose tissue [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101327.
- [26] 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.
- [27] Sisino G, Bouckennooghe T, Aurientis S, et al. Diabetes during pregnancy influences Hofbauer cells, a subtype of placental macrophages, to acquire a pro-inflammatory phenotype [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(12): 1959-1968.
- [28] Feng J, Xing W, Xie L. Regulatory roles of MicroRNAs in diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): 1729.
- [29] Wang P, Wang Z, Liu G, et al. miR-657 promotes macrophage polarization toward M1 by targeting FAM46C in gestational diabetes mellitus [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 4851214.

[专业责任编辑:冯玲]

[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:杨寅]