

妊娠期糖尿病患者血清连蛋白、水通道蛋白9与糖脂代谢及母婴不良结局的关系

宋振霞, 张静文, 孙越

(青岛市妇女儿童医院产科, 山东 青岛 266000)

[摘要]目的 探讨连蛋白(zonulin)、水通道蛋白9(AQP9)在妊娠期糖尿病(GDM)患者血清中的表达水平,以及与糖脂代谢、母婴不良结局的关系。方法 选择2020年6月至2023年3月期间在青岛市妇女儿童医院进行治疗的120例GDM患者(GDM组)作为研究对象,根据母婴结局将其分为良好组($n=64$)和不良组($n=56$);另选取120例健康孕妇作为对照组。比较各组间血清zonulin、AQP9、糖脂代谢水平;Pearson相关法分析血清zonulin、AQP9水平分别与空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清zonulin、AQP9水平对GDM患者母婴不良结局的预测价值。结果 与对照组相比,GDM组血清zonulin、AQP9、FBG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、TC、TG、LDL-C水平升高,HDL-C水平降低,差异均有统计学意义(t 值介于8.645~33.532之间, $P<0.05$);母婴结局不良组血清zonulin、AQP9、FBG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、TC、TG、LDL-C水平高于良好组,HDL-C水平低于良好组,差异均有统计学意义(t 值介于5.327~9.452之间, $P<0.05$);血清zonulin、AQP9水平分别与FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C呈正相关性(r 值介于0.442~0.684之间, $P<0.05$);血清zonulin、AQP9水平分别与HDL-C呈负相关性(r 值分别为-0.582、-0.494, $P<0.05$);血清zonulin、AQP9联合预测GDM患者母婴不良结局的曲线下面积(AUC)为0.947,二者联合预测优于单独预测(Z 值分别为3.098、2.131, $P<0.05$)。结论 GDM患者血清zonulin、AQP9水平显著升高,与糖脂代谢密切相关,两者联合预测GDM患者母婴不良结局具有较高的价值。

[关键词]连蛋白;水通道蛋白9;妊娠期糖尿病;糖脂代谢;母婴不良结局

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.03.002

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)03-0007-06

The relationship between serum zonulin, aquaporin 9 levels and glycolipid metabolism, adverse maternal and infant outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus

SONG Zhenxia, ZHANG Jingwen, SUN Yue

(Department of Obstetrical, Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the serum expression levels of zonulin and aquaporin 9 (AQP9) in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and the relationship with glycolipid metabolism and adverse maternal and neonatal outcomes. **Methods** A total of 120 GDM patients treated at Qingdao Women and Children's Hospital from June 2020 to March 2023 were enrolled as the GDM group. Based on maternal and neonatal outcomes, they were further divided into the favorable outcome group ($n=64$) and the adverse outcome group ($n=56$). Additionally, 120 healthy pregnant women were included as the control group. Serum levels of zonulin, AQP9, and glycolipid metabolism indicators were compared among groups. Pearson correlation analysis was used to assess the correlations of serum zonulin and AQP9 levels with fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of serum zonulin and AQP9 levels for adverse maternal and neonatal outcomes in GDM patients. **Results** Compared with the control group, the GDM group showed significantly elevated serum levels of zonulin, AQP9, FBG, FINS, HOMA-IR, HbA1c, TC, TG, and LDL-C, while HDL-C levels were significantly decreased (t value ranged from 8.645 to 33.532, $P<0.05$). The adverse outcome group exhibited higher serum levels of zonulin, AQP9, FBG, FINS,

[收稿日期]2024-01-29

[基金项目]青岛市卫生和计划生育委员会指导计划项目(2017-WJZD113)

[作者简介]宋振霞(1982-),女,主治医师,主要从事围产医学研究。

[通讯作者]孙越,副主任医师。

HOMA-IR, HbA1c, TC, TG, and LDL-C, and lower HDL-C levels than the favorable outcome group, with statistically significant differences (t value ranged from 5.327 to 9.452, $P < 0.05$). Serum zonulin and AQP9 levels were positively correlated with FBG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, and LDL-C (r value ranged from 0.442 to 0.684, $P < 0.05$), and negatively correlated with HDL-C ($r = -0.582$ and -0.494 , respectively, $P < 0.05$). The combined prediction of adverse maternal and neonatal outcomes using serum zonulin and AQP9 levels had an area under the curve (AUC) of 0.947, which was superior to the predictive ability of either marker alone ($Z = 3.098$ and 2.131 , respectively, $P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of zonulin and AQP9 are significantly elevated in GDM patients and are closely associated with glycolipid metabolism. The combined detection of zonulin and AQP9 provides high predictive value for adverse maternal and neonatal outcomes in GDM patients.

[Key words] zonulin; aquaporin 9; gestational diabetes mellitus; glycolipid metabolism; adverse maternal and infant outcome

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指在妊娠期起病或首次发现的糖耐量异常, 在妊娠期严重的代谢压力下, 当机体无法维持足够的糖耐量水平时, 胎盘释放的一些激素阻止身体利用胰岛素, 此时葡萄糖不是被细胞吸收, 而是在血液中积聚^[1-2]。根据国际糖尿病联合会的最新估计, GDM 影响全球超过 14% 的妊娠者, 每年受 GDM 影响的新生儿约 18 万, 其发病率在全球范围内呈上升趋势^[3]。GDM 不仅会增加早产、胎儿窘迫、胎儿窒息、巨大儿等母婴不良结局的风险, 且从长期来看, GDM 孕妇所生孩子在以后的生活中发生肥胖和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的风险更高, 给患者带来沉重负担^[4]。因此, 寻找与 GDM 患者发生, 以及糖脂代谢、母婴不良结局相关的血清生物学标志物, 对及时调整临床治疗策略、改善患者预后具有重要意义。连蛋白 (zonulin) 是一种前结合球蛋白, 属于细胞间紧密连接的调节因子, 其表达由局部炎症或全身亚临床炎症触发, 在过敏性疾病、自身免疫性疾病、代谢性疾病等多种慢性炎症性疾病中发挥重要作用^[5]。水通道蛋白 9 (aquaporin 9, AQP9) 是一种具有广泛选择性的水甘油通道蛋白, 允许水、甘油、尿素、嘌呤、嘧啶等多种非荷电溶质跨膜运动, 主要由包括单核细胞在内的血液白细胞表达, 参与葡萄糖、脂质稳态、能量平衡、炎症反应等多种生物学进程^[6]。然而, 目前 zonulin、AQP9 在 GDM 患者血清中的表达水平, 以及与糖脂代谢、母婴不良结局的关系尚不清晰。因此, 本研究通过检测 GDM 患者血清中 zonulin、AQP9 的表达水平, 分析其表达与糖脂代谢、母婴不良结局的关系, 为 GDM 患者的临床治疗和预后改善提供一定的参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2020 年 6 月至 2023 年 3 月期间在青岛妇女儿童儿童医院进行治疗的 120 例 GDM 患者 (GDM 组) 作为研究对象, 根据母婴结局将其分为良好组 ($n = 64$) 和不良组 ($n = 56$)。另选取 120 例的健康孕妇作为对照组。GDM 组纳入标准: ①符合 GDM 相关诊断标准^[7]; ②自然受孕、单胎妊娠; ③研究对象本人详知此项研究内容, 并自愿签署同意书。排除标准: ①伴有干扰糖脂代谢疾病的患者; ②近期服用过影响糖脂代谢的相关药物患者; ③存在糖尿病史患者; ④伴子痫前期等其他妊娠期并发症患者; ⑤不良孕产史患者; ⑥病历资料不完全者。本研究经本院伦理委员会审核通过 (审批号: LY2020-155-02), 遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 研究方法

1.2.1 样本收集

GDM 组和对照组孕妇, 孕 27 周左右产前检查时, 清晨空腹, 静脉采血约 3~5 mL 于干燥试管, 离心半径为 12 cm, 时间为 10 min, 取上清, 放入 -80°C 冰箱中保存, 待检。

1.2.2 检测血清 zonulin、AQP9 水平

利用 Varioskan LUX 多功能酶标仪, 使用 zonulin 酶联免疫试剂盒 (货号: ml063112, 上海酶联生物科技有限公司), AQP9 酶联免疫试剂盒 (货号: CB16541-Hu, 上海科艾博生物技术有限公司), 检测 GDM 组和对照组患者血清 zonulin、AQP9 水平。

1.2.3 检测糖脂代谢指标水平

采用东芝 120FR 全自动生化分析仪检测血清中总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyc-

eride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipo-protein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterin,LDL-C)含量。采用美国伯乐 D-10 糖化血红蛋白分析仪检测血清糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)水平。采用血糖仪检测空腹血糖(fasting blood-glucose,FBG)的含量,采用放射免疫法检测空腹胰岛素(fasting insulin,FINS)水平,胰岛素抵抗指数(insulin resistance index,HOMA-IR)的计算公式为 $FBG \times FINS / 22.5$ 。

1.3 统计学方法

数据以 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,经正态性检验,计量数据 zonulin、AQP9 等均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用独立样本 t 检验进行两组间比较;计数资料用例数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关法分析血清 zonulin、AQP9 水平分别与 FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、HDL-C、LDL-C 的相关性;受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 zonulin、AQP9 水平对 GDM 患者母婴不良结局的预测价值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料和血清指标比较

与对照组相比,GDM 组血清 zonulin、AQP9、FBG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、TC、TG、LDL-C 水平升高,HDL-C 水平降低,差异均有统计学意义(t 值介于 8.645~33.532 之间, $P < 0.05$);两组年龄、孕前体质量指数(body mass index,BMI)、孕次、产次均无显著性差异($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组母婴不良结局比较

GDM 组发生早产、胎儿窘迫、胎儿窒息、巨大儿等母婴不良结局(56 例,46.67%)高于对照组(22 例,18.33%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 21.956$, $P < 0.001$)。

2.3 不同母婴结局 GDM 患者一般资料和血清指标比较

母婴结局不良组血清 zonulin、AQP9、FBG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、TC、TG、LDL-C 水平高于良好组,HDL-C 水平低于良好组,差异均有统计学意义(t 值介于 5.327~9.452 之间, $P < 0.05$);两组年龄、孕前 BMI、孕次、产次均无显著性差异($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组一般资料和血清指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of general data and serum indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(n=120)	GDM 组(n=120)	t	P
年龄(岁)	29.54±3.83	30.26±3.92	1.438	0.152
孕前 BMI(kg/m ²)	22.16±2.79	22.28±2.83	0.331	0.741
孕次(次)	2.38±0.65	2.54±0.71	1.821	0.070
产次(次)	1.73±0.54	1.82±0.57	1.256	0.210
zonulin(ng/mL)	5.25±1.68	10.06±1.74	21.785	<0.001
AQP9(ng/ml)	0.69±0.22	1.78±0.28	33.532	<0.001
FBG(mmol/L)	4.26±1.27	6.45±1.29	13.252	<0.001
FINS(mIU/L)	15.31±3.49	20.67±3.52	11.845	<0.001
HOMA-IR	2.90±0.95	5.98±10.98	24.720	<0.001
HbA1c(%)	4.96±1.17	6.45±1.19	9.781	<0.001
TC(mmol/L)	5.03±1.11	6.28±1.13	8.645	<0.001
TG(mmol/L)	1.54±0.42	2.28±0.44	13.327	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.26±0.25	0.88±0.24	12.012	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.81±0.82	4.03±0.83	11.454	<0.001

表 2 不同母婴结局的 GDM 患者一般资料和血清指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of general data and serum indexes in GDM patients with different maternal and infant outcomes ($\bar{x} \pm s$)

指标	良好组(n=64)	不良组(n=56)	t	P
年龄(岁)	29.87±3.91	30.71±3.95	1.168	0.245
孕前 BMI(kg/m ²)	22.23±2.82	22.34±2.84	0.212	0.832
孕次(次)	2.46±0.68	2.63±0.72	1.329	0.186
产次(次)	1.76±0.55	1.89±0.59	1.249	0.214
zonulin(ng/mL)	8.73±2.17	11.58±2.21	7.116	<0.001
AQP9(ng/mL)	1.58±0.29	2.01±0.32	7.721	<0.001
FBG(mmol/L)	5.86±1.25	7.12±1.34	5.327	<0.001
FINS(mIU/L)	18.84±3.51	22.76±3.53	6.087	<0.001
HOMA-IR	4.91±1.48	7.20±1.52	8.350	<0.001
HbA1c(%)	5.65±1.21	7.36±1.24	7.635	<0.001
TC(mmol/L)	5.72±1.14	6.93±1.17	5.730	<0.001
TG(mmol/L)	1.93±0.43	2.69±0.45	9.452	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.02±0.22	0.73±0.21	7.358	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.46±0.82	4.69±0.85	8.059	<0.001

2.4 血清 zonulin、AQP9 水平与糖脂代谢指标的相关性分析

Pearson 相关法分析显示,血清 zonulin、AQP9 水平分别与 FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C呈正相关性(r 值介于 0.442~0.684 之间, $P<0.05$);血清 zonulin、AQP9 水平分别与 HDL-C呈负相关性(r 值分别为-0.582、-0.494, $P<0.05$),见表 3。

表 3 血清 zonulin、AQP9 水平与糖脂代谢指标的相关性
Table 3 Correlation between serum zonulin, AQP9 levels and glycolipid metabolism indexes

组别	zonulin		AQP9	
	r	P	r	P
FBG	0.442	<0.001	0.621	<0.001
FINS	0.513	<0.001	0.528	<0.001
HOMA-IR	0.684	<0.001	0.639	<0.001
HbA1c	0.573	<0.001	0.496	<0.001
TC	0.454	<0.001	0.447	<0.001
TG	0.549	<0.001	0.572	<0.001
HDL-C	-0.582	<0.001	-0.494	<0.001
LDL-C	0.549	<0.001	0.476	<0.001

2.5 血清 zonulin、AQP9 水平对 GDM 患者母婴不良结局的预测价值

血清 zonulin、AQP9 预测 GDM 患者母婴不良结局的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.859、0.864,二者联合预测 GDM 患者母婴不良结局的 AUC 为 0.947,二者联合预测优于单独预测(Z 值分别为 3.098、2.131, $P<0.05$),见图 1 和表 4。

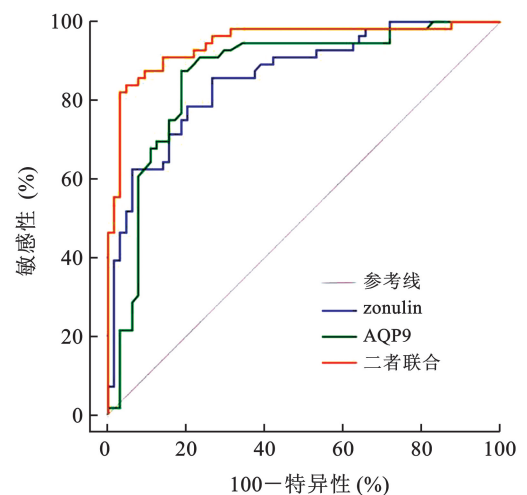


图 1 血清 zonulin、AQP9 水平预测 GDM 患者母婴不良结局的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum zonulin and AQP9 levels in predicting adverse maternal and infant outcomes in patients with GDM

表 4 血清 zonulin、AQP9 水平对 GDM 患者母婴不良结局的预测价值

Table 4 The predictive value of serum zonulin and AQP9 levels for adverse maternal and infant outcomes in patients with GDM

变量	AUC	截断值	95%CI	敏感性(%)	特异性(%)	Youden 指数
zonulin(ng/mL)	0.859	9.69	0.784~0.916	85.71	73.44	0.592
AQP9(ng/mL)	0.864	1.85	0.790~0.920	87.50	81.25	0.688
二者联合	0.947	—	0.890~0.980	83.93	95.31	0.792

3 讨论

随着我国对 GDM 筛查的重视及 GDM 新诊断标准的出台,我国 GDM 的患病率大幅增加,已达 11.91%。我国幅员辽阔,人口众多,GDM 患病率在我国的不同城市和地区各不相同,东部和南部地区经济发展相对较好,GDM 的患病率远高于北部和西部^[8]。GDM 涉及糖脂代谢紊乱,糖脂代谢指标异常是 GDM 患者的主要临床表现,且与产科和新生儿并发症有关,造成了巨大的健康和经济负担^[9]。因此,尽早找到识别 GDM 发生、糖脂代谢相关、预测患者母婴不良结局的生物标志物,对患者治疗及预后具有重要意义。

3.1 zonulin 与 GDM 患者糖脂代谢及母婴不良结局的关系

zonulin 是肠细胞通透性的少数生理性介质之一,其表达失调导致上皮屏障功能丧失,耐受性被打破,进而导致慢性炎症性疾病的发生^[10]。Carpes 等^[11]发现,糖尿病肾病患者血清 zonulin 表达水平显著升高,zonulin 可以作为肾功能正常的 2 型糖尿病患者肠道通透性受损的标志物。Olivieri 等^[12]发现,在超重和肥胖的儿童及青少年中 zonulin 表达水平显著升高,zonulin 激活生物体的防御机制,促进宿主对微生物的免疫应答,导致细菌物质、代谢产物在体循环中发生移位,最终导致患者代谢失调和炎症反应。zonulin 不仅可以作为超重肥胖儿童及青少年肠道通透性改变的标志物,还可以作为葡萄糖代谢失调的指标,帮助识别潜在 T2DM 患者,以便对其有针对性地尽早预防和干预治疗。Demir 等^[13]发现,GDM 患者血浆 zonulin 水平升高,且与血糖、HbA1C、HOMA-IR、血脂异常、炎症相关,zonulin 升高不仅反映肠道通透性,还可能反映 GDM 患者的炎症反应和胰岛素抵抗情况,可用作 GDM 患者

风险分层和治疗结果预测的非侵入性生物标志物。Yilmaz 等^[14]发现,GDM 患者血浆 zonulin 水平显著升高,其表达水平对预测 GDM 的发生具有良好的敏感度和特异度,可作为 GDM 筛查和早期诊断的工具。本研究发现,GDM 组血清 zonulin 水平显著升高,母婴结局不良组的表达水平显著高于良好组,提示 zonulin 可能通过调节 GDM 患者的肠道通透性,进而影响患者的糖脂代谢、炎症反应,介导 GDM 疾病和母婴不良结局的发生。

3.2 AQP9 与 GDM 患者糖脂代谢及母婴不良结局的关系

AQP9 是水选择性膜通道家族的成员,可以通过广泛的无电荷溶质,刺激尿素转运和水渗透性,也是肝细胞输入甘油的主要促进途径,可促进甘油从门静脉血导入,再转化为甘油-3-磷酸,后通过糖异生合成产生葡萄糖,调控糖脂稳态、炎症反应等过程^[15]。Trinches 等^[16]发现,牛奶喂养大鼠的肝脏脂肪含量增加,AQP9 和甘油通透性增加,以提高甘油的肝脏摄取。Pérez-Pérez 等^[17]发现,AQP9 在正常滋养细胞中正常表达,而 AQP9 在异常妊娠中表达上调,AQP9 是调节胎儿水和溶质流动的基础,包括膜内吸收和母亲到胎儿的转运,可以为妊娠的病理治疗提供新的潜在靶点。曾玲娟等^[18]发现,子痫前期患者 AQP9 水平显著升高,其高表达抑制细胞分化和融合,促进滋养细胞凋亡,进而导致胎盘组织缺血缺氧。Sezer 等^[19]发现,GDM 孕妇母体血清 AQP9 水平显著升高,与 HbA1C 呈显著正相关性,可以作为 GDM 患者特异性代谢环境不良的标志,参与 GDM 的病理生理过程。本研究发现,AQP9 在 GDM 组血清中显著高表达,在结局不良组显著高表达,提示 AQP9 可能通过调控细胞的表达,影响患者的糖脂稳态、炎症反应,与 GDM 的发生和不良母婴结局密切相关。进一步 Pearson 法分析显示,血清

zonulin、AQP9 水平分别与 FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 呈显著正相关性,与 HDL-C 呈显著负相关性。ROC 曲线显示,血清 zonulin、AQP9 二者联合预测 GDM 患者母婴不良结局的效能优于各自单独预测,提示血清 zonulin、AQP9 均可能影响患者的血糖、血脂稳态进而导致 GDM 患者的不良妊娠,两者均可作为诊断 GDM 患者母婴不良结局的血清生物学标志物。

综上所述,GDM 患者血清 zonulin、AQP9 水平显著升高,与糖脂代谢密切相关,两者联合对 GDM 患者母婴不良结局的预测具有较高的价值。然而 zonulin、AQP9 参与 GDM 的具体机制仍需未来进一步研究。

[参考文献]

- [1] Karavasileiadou S, Almegwely W, Alanazi A, et al. Self-management and self-efficacy of women with gestational diabetes mellitus: a systematic review [J]. *Glob Health Action*, 2022, 15(1): 2087298-2087306.
- [2] Sweeting A, Wong J, Murphy H R, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(5): 763-793.
- [3] Cho N H, Shaw J E, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138(1): 271-281.
- [4] Alesi S, Ghelani D, Rassie K, et al. Metabolomic biomarkers in gestational diabetes mellitus: a review of the evidence [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5512.
- [5] Ibrahim M, Ahmeid M. Metformin effects on zonulin level in polycystic ovarian women [J]. *ADMET DMPK*, 2022, 9(1): 49-55.
- [6] 陶新梅, 曾利. 羊水过少孕产妇胎盘和胎膜中 AQP9、HGF 的表达变化及其与妊娠结局的相关性 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(10): 59-64.
- [7] 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.
- [8] Juan J, Yang H. Prevalence, prevention, and lifestyle intervention of gestational diabetes mellitus in China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(24): 9517-9530.
- [9] 蒋浩, 甘艳琼, 周玉琴, 等. 妊娠早期孕妇 25(OH)D 水平及其与妊娠期糖尿病的相关性研究 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2024, 35(8): 61-68.
- [10] Kim N Y, Shin E, Byeon S J, et al. Serum zonulin is a biomarker for severe asthma [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2023, 15(4): 526-535.
- [11] Carpes L S, Nicoletto B B, Canani L H, et al. Could serum zonulin be an intestinal permeability marker in diabetes kidney disease [J]? *PLoS One*, 2021, 16(6): e0253501.
- [12] Olivieri F, Maguolo A, Corradi M, et al. Serum zonulin as an index of glucose dysregulation in children and adolescents with overweight and obesity [J]. *Pediatr Obes*, 2022, 17(10): e12946.
- [13] Demir E, Ozkan H, Seckin K D, et al. Plasma zonulin levels as a non-invasive biomarker of intestinal permeability in women with gestational diabetes mellitus [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(1): 24-31.
- [14] Yilmaz Z, Oral S, Yurtcu N, et al. Predictive and prognostic value of plasma zonulin for gestational diabetes mellitus in women at 24-28 weeks of gestation [J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2022, 226(6): 384-390.
- [15] Galli M, Hameed A, Żbikowski A, et al. Aquaporins in insulin resistance and diabetes: more than channels [J]. *Redox Biol*, 2021, 44(1): 102027-102038.
- [16] Trinchese G, Gena P, Cimmino F, et al. Hepatocyte aquaporins AQP8 and AQP9 are engaged in the hepatic lipid and glucose metabolism modulating the inflammatory and redox state in milk-supplemented rats [J]. *Nutrients*, 2023, 15(16): 3651.
- [17] Pérez-Pérez A, Vilarinho-García T, Dietrich V, et al. Aquaporins and placenta [J]. *Vitam Horm*, 2020, 112(1): 311-326.
- [18] 曾玲娟, 汤艳, 喻玲, 等. Survivin、AQP9 和 HLA-G 在子痫前期患者中的表达水平及相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(22): 3478-3481.
- [19] Sezer S, Kaya S, Behram M, et al. Increased maternal serum aquaporin 9 levels in pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(1): 18-23.

[专业责任编辑:冯 玲]

[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:方 柳]