·儿少卫生与妇幼保健·

妊娠糖尿病与妊娠期泌尿生殖感染之间的回顾性分析和孟德尔随机化研究

魏馨[1],粟艳林[1],王妍[2],程利[1],殷玲[1],刘鹏敏[1],谢清华[3]
1.南华大学附属长沙中心医院妇产科, 湖南 长沙 410004;2.南华大学附属长沙中心医院病理科;
3.南华大学附属长沙中心医院检验科, 湖南 长沙 410004

摘要：目的　本研究通过回顾性分析和孟德尔随机化分析（Mendelian randomization,MR），评估了妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus ,GDM）与妊娠期泌尿生殖道感染（genitourinary tract infections during pregnancy,GUTIs）之间的关联。**方法**　对 2020—2022 年产检并分娩的 7 751 名孕妇进行了回顾性分析，比较 GDM 和非 GDM 妇女的 GUTIs 率。同时,选取了全基因组关联研究（genome-wide association study,GWAS）数据,采用逆方差加权法（inverse-variance weighted method,IVW）作为主要分析方法,加权中介方差（MR-Egger）回归、简单模态法（SM）、加权中位数法和加权众数法作为补充分析,通过 MR-Egger 回归、Cochran Q 检验和留一法作为敏感性检验,进行双样本 MR 分析,来探讨 GDM 和 GUTIs 的因果关系。**结果**　单因素 χ^2 检验（P=2.2 × 10^{-16}）与多因素逐步逻辑回归分析（P=2 × 10^{-16}）均显示 GDM 与 GUTIs 间存在显著相关性;双样本 MR 研究进一步证实了两者之间的显著关联(IVW:β=0.211,P=0.013),MR-Egger 回归法未发现明显的水平多效性（P=0.813）,留一法、Cochran Q 检验表明所有 SNPs 不存在明显异质性（P=0.876,P=0.938）。**结论**　GDM 的存在可能增加 GUTIs 风险。有效的筛查和管理 GDM 患者,将有助于降低和预防 GUTIs。

关键词:妊娠糖尿病;妊娠期泌尿生殖道感染;多因素逐步逻辑回归分析;孟德尔随机化分析
中图分类号:R737.33　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1003-8507(2025)01-69-06
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202407249

A retrospective analysis and Mendelian randomization study on gestational diabetes mellitus and genitourinary tract infections during pregnancy

WEI Xin*, SU Yan-lin, WANG Yan, CHENG Li, YIN Ling, LIU Peng-min, XIE Qing-hua
Department of Obstetrics and Gynecology, Changsha Central Hospital Affiliated to Nanhua University, Changsha, Hunan 410004, China

Abstract: Objective To evaluate the association between gestational diabetes mellitus (GDM) and genitourinary tract infections during pregnancy (GUTIs) through retrospective analysis and Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 7 751 pregnant women who underwent prenatal check-ups and delivered between 2020 and 2022, comparing the rates of GUTIs between women with GDM and those without. Additionally, data from genome-wide association studies (GWAS) were selected, and the inverse-variance weighted (IVW) method was employed as the primary analytical approach, supplemented by weighted median (WM), weighted mode (WM), and MR-Egger regression methods. Sensitivity analyses were performed using MR-Egger regression, Cochran's Q test, and leave-one-out analysis to investigate the causal relationship between GDM and GUTIs. **Results** Both univariate chi-square tests (P=2.2×10^{-16}) and multivariate stepwise logistic regression analyses (P=2×10^{-16}) revealed a significant correlation between GDM and GUTIs. The two-sample MR study further confirmed a significant association between the two (IVW: β=0.211, P=0.013). The MR-Egger regression method did not indicate significant horizontal pleiotropy (P=0.813), and leave-one-out analysis and Cochran's Q test showed no significant heterogeneity among all SNPs (P=0.876, P=0.938). **Conclusion** The presence of GDM may increase the risk of GUTIs. Effective screening and management of GDM patients could help reduce and prevent GUTIs.

Keywords: Gestational diabetes mellitus; Genitourinary tract infections during pregnancy; Multivariate stepwise logistic regression analysis; Mendelian randomization analysis

基金项目:湖南省自然科学基金项目(2021JJ70131,2023JJ40073);湖南省卫生健康委项目(202205012844)
作者简介:魏馨(1985—),女,硕士,研究方向:妇科炎症、妇科生殖内分泌疾病
通信作者:谢清华,E-mail:350573115@qq.com

妊娠糖尿病（genitourinary diabetes mellitus, GDM）作为常见的妊娠并发症之一，不仅影响母亲的健康，还可能对胎儿和新生儿的健康产生长远影响[1-2]。根据国际糖尿病联盟 2021 年的报告，全球约 2 106 万例活产（占 16.7%）受到妊娠期高血糖的影响，这表明 GDM 的普遍性及其对全球公共卫生的重大影响[3]。控制不佳的 GDM 与多种妊娠合并症有关，其中包括妊娠期泌尿生殖道感染（genitourinary tract infections，GUTIs）的风险显著增加。

已有研究表明，高血糖环境可能削弱机体免疫功能，抑制中性粒细胞的趋化性、吞噬能力和杀菌作用，同时抑制其他免疫细胞的活性，从而增加泌尿生殖道感染的风险[4]。此外，GDM 会导致孕妇尿液中葡萄糖浓度升高，这为病原微生物的生长提供了理想的环境。激素水平的变化，特别是胰岛素抵抗与雌激素、孕激素的平衡紊乱，也可能影响泌尿生殖道的正常菌群平衡，促进有害微生物的过度生长[5]。GDM 还常伴有低度慢性炎症，这种状态不仅增加感染风险，还可能导致胎盘功能障碍，进一步危机母胎健康[6]。

尽管先前研究揭示了 GDM 与 GUTIs 之间的相关性[7-8]，小鼠 GDM 模型研究也发现 GDM 小鼠表现出更强的 B 族链球菌（Group B Streptococcus，GBS）宫内传播和更差的新生儿结局[9]。但这些研究多为观察性研究，难以完全控制潜在的混杂因素，无法明确推断因果关系。为了初步探索两者之间的关联，我们首先进行了回顾性分析，并基于其结果进一步采用孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）分析来验证 GDM 与 GUTIs 之间的因果关系。

回顾性分析的发现为 MR 分析提供了必要的假设和工具变量选择的依据，增强了研究的科学性和可信度。MR 分析利用基因变异作为工具变量推断暴露因素与疾病结局之间因果关系。由于基因在受精时随机分配且不受环境因素影响，MR 能够有效减少观察性研究中的混杂因素和逆向因果关系的干扰，从而提供更可靠的因果推断[10]。因此，结合回顾性分析与 MR 分析，不仅可以克服单一观察性研究的局限，还能增加观察结果的因果推断力，为 GDM 与 GUTIs 的因果关联提供更为充分的证据。

1　资料与方法

1.1　研究设计

1.1.1　研究设计一：回顾性分析

本研究基于临床经验和现有文献，筛选出与 GUTIs 可能关联的变量，通过单因素分析筛选出与结局显著相关的变量，采用多因素逐步逻辑回归方法控制混杂因素（人口学特征、其他疾病史、生活方式等），最终识别出独立的风险因素。这些变量的选择不仅考虑了统计学意义，还结合了临床和生物学合理性，确保研究结果的科学性和临床应用价值。

1.1.2　研究设计二：两样本 MR 设计

本研究采用了两样本 MR 设计，以 GDM 作为暴露因素，GUTIs 作为结局因素，以探讨两者间的因果关系，见图 1。MR 方法利用 SNP 作为工具变量，评估暴露因素对结局的影响。与传统观察性研究相比，MR 方法能减少测量误差、混杂因素和反向因果关系的影响[11-12]。

1.1.3　MR 分析的核心假设　（1）相关性假设：遗传变异（工具变量，G）与暴露因素（X）显著相关；（2）独立性假设：遗传变异（G）与潜在的混杂因素（U）无关联。即遗传工具变量（G）与结局（Y）之间的关联不受混杂因素（U）的影响；（3）排他性假设：G 对 Y 的影响通过 X 间接实现的，不存在其他独立路径[13]。

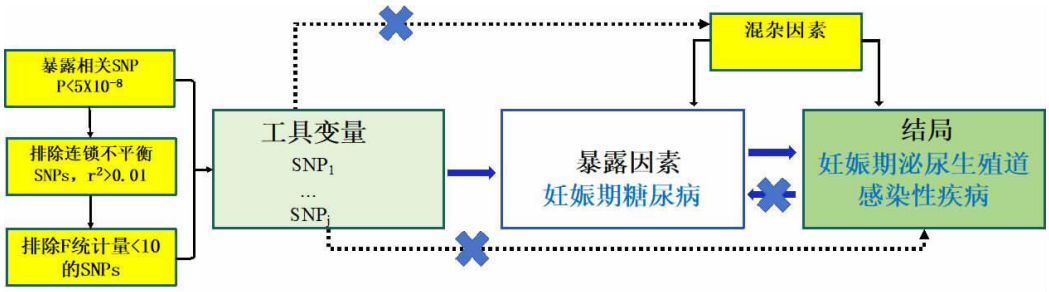


图 1　GDM 与 GUTIs MR 研究的假设流程图

Figure 1　Hypothetical flowchart of the MR study on gestational diabetes and infections of the genitourinary tract in pregnancy

1.2　数据来源　本研究的临床数据来源于 2020 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日在南华大学附属长沙中心医院进行规律产检并建档的 7 751 例孕妇。收集了研究对象的孕期病史和临床特征数据，并导出标准化表格用于统计分析。本研究已获得南华大学附属长沙中心医院伦理委员会的批准，伦理编号为：2021-S0094。

1.2.1　纳入标准

（1）孕期建档：2020 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日在南华大学附属长沙中心医院进行规律产检并

建档的孕妇。(2)妊娠周期:孕妇妊娠期达到 12 周以上,并持续接受产检。(3)病史记录完整:研究对象具有完整的孕期病史和临床特征数据。(4) 知情同意:所有研究对象均签署知情同意书,允许使用其临床数据进行科学研究。

1.2.2　排除标准

(1)多胎妊娠:因多胎妊娠可能对研究结果造成混杂影响,故排除多胎妊娠的孕妇。(2)数据缺失:排除缺少关键临床数据的孕妇,以确保数据分析的完整性和结果的可靠性。(3)未完成产检过程:排除未完成整个产检过程或未在本院分娩的孕妇。

本研究的 GDM 及 GUTIs 的 GWAS 数据来自 IEU Open GWAS 数据库。由于使用的是公开数据库,无需额外的伦理批准。见表 1。

表 1　GDM 与 GUTIs MR 研究中 GWAS 数据信息

Table 1　GWAS data information in the MR study on gestational diabetes and infections of the genitourinary tract in pregnancy

变量	人群	病例组	对照组	SNPs(个)	年份(年)	GWAS ID
GDM	欧洲人	5 687	117 892	16 379 784	2021	finn-b-GEST_DIABETES
GUTIs	欧洲人	1 401	110 330	16 379 553	2021	finn-b-O15_PREG_GU_INFECT

1.3　工具变量的选择

工具变量(IV)的筛选必须遵循三个基本假设:

(1)强关联:选定的单核苷酸多态性(SNPs)必须与暴露变量 (GDM) 有显著的遗传关联,P 值$<5\times10^{-8}$。

(2)独立性:为避免连锁不平衡(LD)引起的偏差,选定的 SNPs 应在遗传上独立。通常选择 LD 系数 $(r^2)<0.01$,kb=10 000 的 SNPs。

(3)排他性:工具变量与结局变量之间不存在直接关联,任何影响必须通过暴露因素来传递。为减少弱工具变量的偏差, 我们使用 F 统计量评估工具变量的强度,F 值需大于 10。F 统计量计算公式:$F=\frac{R^2\times(N-2)}{1-R^2}$。

1.4　统计分析　本研究使用 R4.3.2 软件进行数据处理与分析。正态分布的计量资料以(均数 ± 标准差)表示,非正态分布的计量资料则以中位数和四分位数间距表示。两组间比较采用成组 t 检验或 Mann-Whitney U 检验 (用于非正态分布的数据);组间比较使用 χ^2 检验。多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)或 Kruskal-Wallis 检验(对于非正态分布数据)。多因素逐步 logistic 回归分析用于识别孕产妇泌尿生殖道感染的独立影响因素。为控制多次比较引发的错误发现率,我们采用 Bonferroni 法校正显著性水平,显著性水平设定为校正后的 $P<0.05$。

为评估 GDM 与 GUTIs 的因果关系,主要采用逆方差加权(IVW)法进行 MR 分析。此外,还使用了 MR-Egger 回归、简单模态法(SM)、加权中位数法和加权众数法作为补充分析,以确保结果的稳健性。

异质性检验通过 Cochran Q 统计量和 I^2 统计量进行评估,I^2 值>50%提示存在显著异质性。对于多效性检验,使用 MR-Egger 回归的截距项来评估水平多效性。若 MR-Egger 回归模型截距项与 0 的 P 值>0.05,则无显著水平多效性。为了验证结果的稳定性,我们采用“逐步剔除法”(leave-one-out analysis)逐一剔除每个 SNP,并观察其对整体结果的影响。

2　结　果

2.1　GUTIs 单因素方差分析结果　本研究于 2020—2022 年期间共纳入了 7 751 例孕妇, 其中,GUTIs 检出率为 26.67%(2 067 例),GDM 检出率为 12.18%(944 例)。

单因素方差分析显示,GUTIs 阳性和阴性孕妇在妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠合并甲状腺异常、肥胖、卵巢囊肿、缺铁性贫血和新冠肺炎的发生率上差异均无统计学意义($P>0.05$);然而,高龄、GDM、妊娠期高血压疾病、地中海贫血和低蛋白血症在 GUTIs 阳性组中显著增加($P<0.05$)。见表 2。

2.2　GUTIs 多因素逐步 logistic 回归分析　将孕产妇高龄、GDM、妊娠期高血压疾病、地中海贫血、低蛋白血症当作自变量, 以 GUTIs 阳性当作结果变量行多因素逐步 logistic 回归分析, 结果显示,GDM 和孕妇低蛋白血症为 GUTIs 的独立危险因素, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3　GDM 对 GUTIs 的因果影响　本研究通过两样本单变量 MR 分析, 探讨 GDM 对 GUTIs 的因果关系。最终筛选出 6 个符合标准的 SNPs 作为工具变量,见表 4。所有 SNP 的 F 统计量均大于 10,避免了弱工具变量可能带来的偏差。

分析结果显示,在 GDM 患者中,GUTIs 的发生率显著增加 (IVW:$\beta=0.211$,$s_{\bar{x}}=0.085$,$P=0.013$;WME:$\beta=0.197$,$s_{\bar{x}}=0.097$,$P=0.043$), 具有统计学意义, 见图 2、3。MR-Egger 方法显示的截距为 -0.015,标准误为 0.057,P 值为 0.813,见表 5。表明没有显著的多效性影响,因果推断稳健。异质性检验结果显示,无论是 MR Egger 方法还是 IVW 方法,Q 检验的 P 值分别为 0.876 和 0.938,均远大于 0.05,表明工具变量之间不存在显著异质性,见表 6。因此,这些工具变量的结果

是有效且稳健的，支持 GDM 与 GUTIs 之间的因果关　　系。

表 2　GUTIs 单因素方差分析结果［*n*(%)］

Table 2　Univariate analysis results of genitourinary tract infections during pregnancy［*n*(%)］

变量	阳性(*n*=2 067)	阴性(*n*=5 684)	χ^2 值	*P* 值
高龄	9 (1.91)	119 (1.63)	5.247	0.020
GDM	72 (15.29)	872 (11.98)	2 399.801	2.2×10^{-16}
妊娠期肝内胆汁淤积症	9 (1.91)	126 (1.73)	0.087	0.769
妊娠合并甲状腺异常	54 (11.46)	866 (11.90)	3.097	0.078
妊娠伴肥胖	16 (3.40)	190 (2.60)	1.099	0.295
妊娠合并卵巢囊肿	11 (2.34)	208 (2.86)	0.577	0.447
妊娠期高血压疾病	16 (3.40)	350 (4.80)	18.896	1.38×10^{-5}
地中海贫血	16 (3.40)	244 (3.35)	5.317	0.021
低蛋白血症	6 (1.27)	91 (1.25)	9.921	0.002
孕期贫血	128 (27.18)	1863 (25.59)	0.001	0.979
新冠感染	1 (0.21)	37 (0.51)	0.019	0.893

表 3　GUTIs 危险因素逐步回归分析表

Table 3　Stepwise regression analysis of risk factors for genitourinary tract infections during pregnancy

危险因素	估计值	标准误	*Z* 值	95%*CI*	*P* 值
截距(Intercept)	−1.567	0.203	−47.877	1.567(−1.969 ~ −1.166)	$<2\times10^{-16}$
GDM	4.103	0.130	31.587	4.103 (3.849 ~ 4.358)	$<2\times10^{-16}$
低蛋白血症	0.529	0.255	2.072	0.529 (0.029 ~ 1.030)	0.038
地中海贫血	0.275	0.163	1.693	0.275 (?0.043 ~ 0.594)	0.091

表 4　GDM 与 GUTIs MR 研究筛选出的 SNPs 信息

Table 4　Information on selected SNPs in the MR study on gestational diabetes and infections of the genitourinary tract in pregnancy

SNPs ID	CHR	EA	OA	GDM				GUTIs		
				β	$s_{\bar{x}}$	*P* 值	*F*	β	$s_{\bar{x}}$	*P* 值
rs10830963	11	G	C	0.360	0.021	1.835×10^{-64}	288.039	0.071	0.040	0.076
rs7074440	10	A	G	0.210	0.026	2.958×10^{-16}	66.960	0.041	0.049	0.404
rs73410774	6	T	G	0.257	0.044	6.285×10^{-9}	33.703	0.038	0.086	0.659
rs780094	2	C	T	0.120	0.021	1.392×10^{-8}	32.075	2.00×10^{-4}	0.040	0.995
rs9275373	6	A	G	0.211	0.031	7.941×10^{-12}	46.709	0.095	0.059	0.107
rs9295438	6	C	T	−0.228	0.041	1.846×10^{-8}	31.620	−0.071	0.077	0.363

注：SNPs ID 为 SNPs 编码；CHR 为染色体；EA 为效应等位基因；OA 为非效应等位基因；β 为等位基因效应值；$s_{\bar{x}}$为标准误。

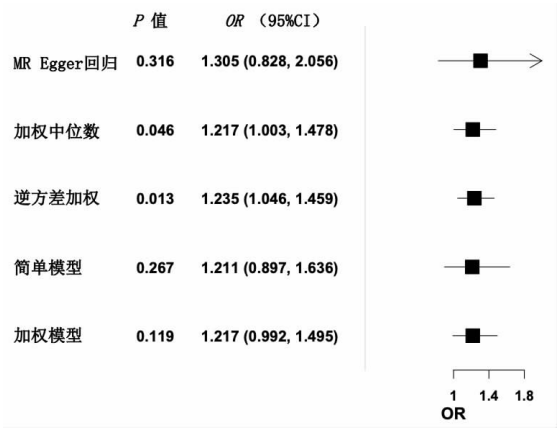


图 2　GDM 与 GUTIs 五种分析方法的 MR 分析森林图

Figure 2　Forest plot of MR analysis using five methods for gestational diabetes and infections of the genitourinary tract in pregnancy

2.4　GUTIs 对 GDM 的逆向因果影响　为进一步探索 GUTIs 与 GDM 之间的因果关系，我们还进行了逆向 MR 分析。结果未找到符合本研究筛选标准的 SNPs 作为工具变量，因此，无法得出 GUTIs 对 GDM 存在因果影响的结论。

表 5　GDM 与 GUTIs MR 分析多效性检验

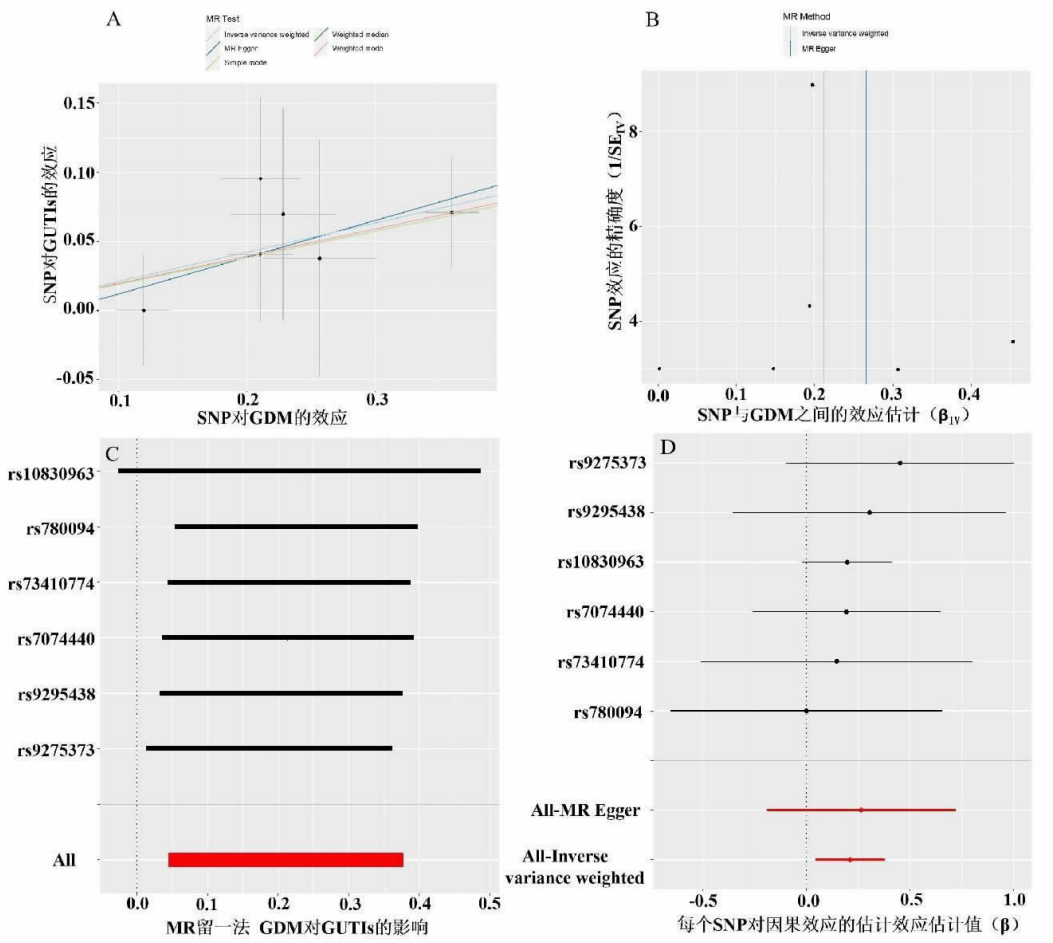
Table 5　Pleiotropy test for MR analysis of gestational diabetes and infections of the genitourinary tract in pregnancy

结局因素	暴露因素	Egger 截距	标准误	*P* 值
GUTIs	GDM	−0.015	0.057	0.813

表 6　GDM 与 GUTIs MR 分析异质性检验

Table 6　Heterogeneity test of Mendelian randomization analysis for gestational diabetes mellitus and genitourinary tract infections in pregnancy

暴露因素	结局因素	方法	*Q* 值	*P* 值
GDM	GUTIs	MR Egger	1.210	0.876
GDM	GUTIs	IVW	1.274	0.938



注：图 A 为 5 种 MR 分析模型散点图；图 B 漏斗图；图 C “留一法”分析结果森林图；图 D 单个 SNP 的因果效应估计森林图。

图 3　GDM 与 GUTIs 因果关系的 MR 分析

A) Scatter plots of the five MR analysis models;　(B) Funnel plot;　(C) Forest plot of “leave-one-out” analysis results;　(D) Forest plot of the causal effect estimates for individual SNPs

Figure 3　MR analysis of the causal relationship between GDM and GUTIs

3　讨　论

本研究通过回顾性分析和 MR 分析，深入探讨了 GDM 与 GUTIs 之间的潜在因果关系。回顾性分析的结果显示，GUTIs 的检出率为 26.67%，GDM 的检出率为 12.18%。单因素分析表明，高龄、GDM、妊娠期高血压疾病、地中海贫血和低蛋白血症与 GUTIs 显著相关（$P<0.05$）。进一步的多因素 logistic 回归分析显示，GDM 和孕妇低蛋白血症是 GUTIs 的独立危险因素（$P<0.05$）。这表明 GDM 患者发生 GUTIs 的风险显著增加，同时，强调了营养状况对感染风险的影响。

MR 分析进一步验证了 GDM 是 GUTIs 的危险因素，强调了 GDM 在感染发生机制中的重要作用。通过遗传工具变量的使用，我们能够更准确地推断因果关系，从而补充了回顾性分析的观察性关联。我们还使用总蛋白水平和白蛋白水平的暴露数据对 GUTIs 进行了 MR 分析，五种不同的 MR 方法的结果都未显示出总蛋白及血清白蛋白水平与 GUTIs 之间的显著因果关系。

在遗传因素方面，本研究使用的工具变量包括 rs10830963（MTNR1B）、rs7074440（TCF7L2）、rs73410774（TAP2）、rs780094（GCKR），这些位点与 GDM 风险显著相关[14]。其中，*TCF7L2* 基因中的遗传变异与 GDM 风险的关联性最为显著，因其编码的转录因子在胰岛素分泌和胰岛素抵抗中起着关键作用。*MTNR*1B 基因则影响胰岛素敏感性[15]。*TAP*2 基因与免疫反应密切相关[16]，*GCKR* 基因则调节葡萄糖代谢[17]。这些遗传变异可能加剧 GDM 患者的葡萄糖代谢紊乱，影响胰腺 β 细胞功能和胰岛素的调节，从而增加 GDM 的风险[18]。胰岛素抵抗和分泌不足导致代谢失衡会引发血糖升高。从而改变泌尿生殖道的微环境，使得细菌和其他病原体更易引发感染。

在探讨生物学机制的关联时，首先，GDM 导致的高血糖环境可能削弱机体的免疫功能。持续的高血糖状态可抑制中性粒细胞的功能，包括趋化性、吞噬能力和杀菌作用，使孕妇更易感染泌尿生殖道病原体[4]。其次，GDM 会导致尿液中葡萄糖浓度升高，为病

原微生物的生长提供了有利条件，增加了尿路感染的风险。研究发现，表达 1 型菌毛的大肠杆菌更容易黏附于糖尿病女性的尿路上皮细胞[19]。此外，GDM 与胰岛素抵抗相关，可能伴随孕妇体内雌激素和孕激素水平的变化。这些激素变化会影响泌尿生殖道的正常菌群平衡，导致有害微生物的过度生长，增加感染风险[7]。最后，GDM 患者常伴有低度慢性炎症状态，这种炎症反应不仅增加泌尿生殖道感染的风险，还可能导致胎盘功能障碍，进一步加重母胎健康风险[6]。

本研究的优势在于结合了回顾性分析和 MR 分析，既提供了观察性关联，又通过遗传工具验证了因果关系。回顾性分析揭示了 GDM 与 GUTIs 之间的关联性，而 MR 分析则强化了这种关联的因果性。然而，本研究也存在一些局限性。一方面，回顾性分析的数据来源于单中心，样本量有限，可能存在选择偏倚，限制了结果的普适性。另一方面，数据来源于特定人群，可能无法完全代表其他种族或地区的情况。此外，尽管我们使用了多种方法进行敏感性分析，但仍有可能存在未被检测到的多效性或其他系统误差。

在临床实践中，这些发现提示我们应高度重视 GDM 患者的管理。有效的筛查和管理措施，包括血糖控制和定期泌尿生殖道感染筛查，可能有助于降低相关感染的发生率。基于回顾性分析的结果，我们建议在 GDM 患者的产前检查中，增加泌尿生殖道感染和营养状况（如蛋白质水平）的评估，以便及早发现和干预，改善母婴健康结局。未来的研究应继续探索其他潜在的机制和干预措施，以更好地保护妊娠期妇女的健康。

综上所述，本研究强调了 GDM 作为 GUTIs 风险因素的重要性，提示在临床管理中需要加强对这类患者的关注和干预。这不仅有助于改善妊娠结局，也为公共卫生政策的制定提供了重要依据。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Zhu YY, Zhang CL. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective [J]. Current Diabetes Reports, 2016, 16(1): 7.

[2] Yefet E, Bejerano A, Iskander R, et al. The association between gestational diabetes mellitus and infections in Pregnancy–Systematic review and Meta–Analysis[J]. Microorganisms, 2023, 11(8): 1956.

[3] Wang H, Li NH, Chivese T, et al. IDF diabetes Atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by international association of diabetes in pregnancy study group's criteria [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2022, 183: 109050.

[4] Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, et al. Type 2 diabetes and its impact on the immune system [J]. Current Diabetes Reviews, 2020, 16(5): 442–449.

[5] Arnone D, Chabot C, Heba AC, et al. Sugars and gastrointestinal health [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2022, 20(9): 1912–1924.e7.

[6] Geerlings S, Fonseca V, Castro–Diaz D, et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically–induced glucosuria[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2014, 103(3): 373–381.

[7] 黄铄，肖霞，陈乐陶，等. 妊娠期糖尿病与生殖道感染关系的 Meta 分析[J]. 中国感染控制杂志，2023，22（9）：1072–1079.
Huang S, Xiao X, Chen LT, et al. Relationship between gestational diabetes mellitus and reproductive tract infection: a Meta–analysis[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2023, 22 (9): 1072–1079.(In Chinese)

[8] 王亚萍. 妊娠期下生殖道感染患者合并糖尿病情况的临床研究[D]. 沈阳：中国医科大学，2019.
Wang YP. Clinical study on patients with lower genital tract infections complicated by diabetes during pregnancy [D]. Shenyang: China Medical University, 2019.(In Chinese)

[9] Mercado–Evans V, Mejia ME, Zulk JJ, et al. Gestational diabetes augments group B Streptococcus infection by disrupting maternal immunity and the vaginal microbiota [J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 1035.

[10] Chen LG, Tubbs JD, Liu ZP, et al. Mendelian randomization: causal inference leveraging genetic data [J]. Psychological Medicine, 2024, 54(8): 1461–1474.

[11] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al.Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE–MR statement[J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2021, 326(16): 1614–1621.

[12] Sekula P, Del Greco M F, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2016, 27(11): 3253–3265.

[13] Gupta V, Walia GK, Randomization' SM. An approach for exploring causal relations in epidemiology [J]. Public Health, 2017, 145: 113–119.

[14] Zhang CL, Bao W, Rong Y, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review [J]. Human Reproduction Update, 2013, 19(4): 376–390.

[15] Rosta K, Al–Aissa Z, Hadarits O, et al. Association study with 77 SNPs confirms the robust role for the rs10830963/G of MTNR1B variant and identifies two novel associations in gestational diabetes mellitus development[J]. PLOS One, 2017, 12(1): e0169781.

[16] Jackson DG, Capra JD. TAP2 association with insulin–dependent diabetes mellitus is secondary to HLA–DQB1 [J]. Human Immunology, 1995, 43(1): 57–65.

[17] Lee K, Kuang A, Bain JR, et al.Metabolomic and genetic architecture of gestational diabetes subtypes [J]. Diabetologia, 2024, 67 (5): 895–907.

[18] Ray GW, Zeng QL, Kusi P, et al. Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a review [J]. Frontiers in Endocrinology, 2024, 15: 1399694.

[19] Geerlings SE, Brouwer EC, Gaastra W, et al. Effect of glucose and pH on uropathogenic and non–uropathogenic Escherichia coli: studies with urine from diabetic and non–diabetic individuals [J]. Journal of Medical Microbiology, 1999, 48(6): 535–539.

收稿日期：2024–07–14