

非移植患者他克莫司血药谷浓度与血常规指标相关性研究

杜玉娟¹, 刘晶², 孟根达来², 肖志彬³, 刘天龙², 彭俊文^{2*}

(1. 内蒙古自治区人民医院 药学处, 内蒙古 呼和浩特 010017;
2. 内蒙古医科大学附属医院 药学部, 内蒙古 呼和浩特 010050;
3. 内蒙古医科大学 药学院, 内蒙古 呼和浩特 010059)

【摘要】目的 本文旨在回顾性分析非移植患者他克莫司(tacrolimus, TAC)血药谷浓度与血常规指标的相关性, 为TAC的临床使用提供依据。方法 选择2020年4月至2022年4月在内蒙古医科大学附属医院进行TAC血药谷浓度监测的51例非移植患者为研究对象, 记录TAC使用剂量和血药谷浓度监测结果, 通过皮尔逊相关分析(Pearson)研究血常规指标与TAC血药谷浓度之间的关系。结果 51例患者包含系统性红斑狼疮21例(41.18%, 21/51), 肾病综合征14例(27.45%, 14/51), 抗合成酶综合征6例(11.76%, 6/51), 诊断的复查患者6例(11.76%, 6/51), 类风湿和系统性硬化症各2例(3.92%, 2/51)。使用患者体质量和服药剂量对TAC血药谷浓度进行校正后, Pearson相关分析结果显示, 中性粒细胞计数和血小板计数与校正后的TAC血药谷浓度呈显著正相关(相关系数为0.287和0.281, $P < 0.05$), 而血小板平均体积与校正后的TAC血药谷浓度呈显著负相关(相关系数为-0.344, $P < 0.05$)。结论 非移植患者血常规指标与TAC血药谷浓度有一定相关性, 在使用TAC时要综合考量TAC暴露剂量不足或过量所导致的不良反应。

【关键词】他克莫司; 血药谷浓度; 非移植患者; 血常规; 相关性

中图分类号: R965.1

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)02-0163-05

他克莫司(tacrolimus, TAC)是日本科学家在1984年从筑波链霉菌(*Streptomyces Tsukubaensis*)中分离和纯化的由23个碳构成的大环内酯类化合物, 其免疫抑制活性是环孢素的100倍^[1,2]。1993年首次在日本应用于临床, 1994年通过美国FDA认证用于治疗肝移植患者的移植排斥反应, 目前, TAC已经成为预防和治疗实体器官移植排斥反应的一线药物。研究显示, TAC能够通过抑制钙调磷酸酶而减少NFAT1入核调控, 减少白介素-2、肿瘤坏死因子 α 和干扰素 γ 的表达, 从而抑制T细胞活化。除了用于实体器官移植患者以外, TAC在临床上也用于其他与免疫反应相关疾病的治疗, 如肾病综合征^[3]、类风湿性关节炎^[4]、系统性红斑狼疮^[5]、皮炎及抗合成酶综合征等^[6], 且治疗效果较理想。

TAC的药代动力学特征主要表现为生物利用度个体差异较大(5%~93%)和较高的红细胞结合能力(85%~95%), 其在体内被肝脏和肠道的细胞色素P4503A代谢后通过胆汁(99%)排出体外^[7]。由于TAC治疗窗窄、个体间和个体内的生物利用度变异性大、血药浓度与治疗作用和不良反应密切相关,

TAC使用者被建议进行血药浓度监测以保证适合的暴露剂量。由于TAC与红细胞高度结合, 全血/血浆浓度分布约为20:1, 红细胞计数会直接影响TAC的暴露剂量^[8]。然而, 其他血液学参数是否会影响TAC的暴露剂量尚无可知。因此, 本研究旨在分析非移植患者血常规指标与TAC血药谷浓度的关系, 为临床患者的个体化治疗提供理论依据。

1 研究对象和方法

1.1 仪器设备和试剂

全自动生化分析仪(Viva-E, 西门子公司); 离心机(LEGEND MICRO 17, Thermo SCIENTIFIC); 漩涡混合器(VORTEX-6, Kylin-Bell); 研究试剂: 他克莫司血药浓度检测试剂盒(Emit®2000, 西门子公司); 血浆样本前处理试剂(Emit®2000, 西门子公司); 甲醇(分析纯, 天津化学试剂公司)。

1.2 研究对象

选取2020年4月至2022年4月在内蒙古医科大学附属医院进行他克莫司血药谷浓度监测的非

收稿日期: 2022-08-05; 修回日期: 2023-02-17

第一作者: 杜玉娟(1979—), 女, 硕士, 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: duyj2005@126.com

*通信作者: 彭俊文, 男, 硕士, 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: pengjunwen001@163.com

移植的51例患者为研究对象。排除标准:(1)年龄小于16周岁;(2)合并肿瘤、除糖尿病以外的其他严重代谢性疾病,有器官移植手术史;(3)服药周期<7d;(4)静脉给药;(5)病历资料不全。本研究已获得内蒙古医科大学附属医院伦理委员会审批[批准号:WZ(2022022)],且患者均已签署知情同意书。

1.3 血药浓度检测方法

患者服药约12h后即下一次服药前抽取外周血进行TAC血药谷浓度监测。检测方法如下:取外周血200μL,在不断搅拌下加入200μL甲醇和50μL样品处理液,持续振荡1min,12000g离心5min,收集上清液在全自动生化分析仪上进行TAC血药谷浓度检测。得到患者的TAC血药谷浓度后,根据服药剂量、次数及体质量,通过如下公式计算TAC的剂量和校正血药谷浓度:TAC使用剂量(mg/kg);每日使用剂量(mg)/患者体质量(kg);剂量校正的TAC血药谷浓度=TAC血药谷浓度(ng/mL)/TAC使用剂量(mg/kg)。

1.4 血常规指标收集

通过医院HIS系统查看入选患者的电子病例,记录每例患者一般资料(年龄及性别)、血常规指标、血脂和肝肾功能等。将上述信息输入到EpiData 1.5软件构建研究对象的数据库。

1.5 统计学方法

计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以[n(%)]表示,利用R语言对数据进行Pearson相关分析,通过相关系数和P值判断指标间的相关性,检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P < 0.05$ 为相关性差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例的一般特征和临床生化指标

本研究中包含18例男性患者和33例女性患者,平均年龄为(49.47±15.03)岁,平均体质量为(64.93±13.77)kg。51例患者的临床诊断为:系统性红斑狼疮21例(41.18%,27/51),肾病综合征14例(27.45%,14/51),抗合成酶综合征6例(11.76%,6/51),诊断的复查患者6例(11.76%,6/51),类风湿和系统性硬化症各2例(3.92%,2/51)。51例非移植患者中,8例(15.69%,8/51)联合使用甲泼尼龙片,4例(7.84%,4/51)联合使用抗高血压药物,均为硝苯地平缓释片,3例(5.88%,3/51)使用他汀类药物,其余36例均单独使用TAC(见表1)。

表1 研究对象的一般特征和临床生化指标 (n=51)

指标	$\bar{x} \pm s$	范围
性别(男/女)		18/33
年龄(岁)	49.47±15.03	17-73
体质量(kg)	64.93±13.77	39-109
他克莫司剂量(mg/day)	2.82±0.88	1-4
他克莫司剂量(mg/kg体质量)	0.04±0.02	0.017-0.098
未校正的TAC血药谷浓度(ng/mL)	8.09±5.12	0.5-27.4
剂量校正的TAC血药谷浓度(ng/mL/mg/kg)	198.55±150.14	10-844.8
谷丙转氨酶(U/L)	27.78±21.19	5-93
谷草转氨酶(U/L)	21.47±13.3	10.1-77.5
γ谷氨酰转肽酶(U/L)	46.74±9.12	7-246
谷氨酸脱氢酶(U/L)	6.95±4.98	0.8-39
碱性磷酸酶(U/L)	50.49±16.55	23-93
总蛋白(双缩脲法)(g/L)	57.97±11.6	34-80.2
白蛋白(BCG法)(g/L)	34.78±8.06	14.6-49.1
球蛋白(g/L)	23.7±6.39	11.9-42.6
总胆红素(μmol/L)	11.1±6.09	1.7-29.9
直接胆红素(μmol/L)	4.24±2.58	0.5-12.8
间接胆红(μmol/L)	6.92±3.98	1.2-17.6
尿素(酶法)(mmol/L)	7.64±4.46	3.1-27.7
肌酐(酶法)(μmol/L)	81.29±59.56	32-417
血清胱抑素C(mg/L)	1.52±1.16	0.57-6.22
乳酸脱氢酶(U/L)	265.16±99.21	129-617
肌酸激酶(速率法)(U/L)	95.53±48.94	9-692
肌酸激酶同工酶(U/L)	15.1±8.49	5.2-50.9
α-羟丁酸脱氢酶(U/L)	207.62±80.7	107-480
脂蛋白a(g/L)	0.22±0.02	0.016-0.934
总胆固醇(酶法)(mmol/L)	5.31±1.74	2.59-11.42
甘油三酯(mmol/L)	2.15±1.27	0.89-6.61
合并用药情况	联合使用甲泼尼龙片8例(15.69%);联合使用抗药血压药物4例(7.84%);他汀类药物3例(5.88%)	

2.2 纳入病例的血常规指标

从医院HIS系统调取51例患者的血常规检查数据,共包含24项检查项目(见表2)。

2.3 血常规指标与TAC血药谷浓度的相关性

通过Pearson相关分析血常规指标与TAC血药谷浓度的相关性。结果显示,外周血中嗜碱性粒细胞比率和血小板平均体积与TAC血药谷浓度呈显著负相关(相关系数:-0.306和-0.311, $P < 0.05$),而血小板计数与TAC血药谷浓度呈显著正相关(相关系数:0.348, $P < 0.05$)。使用患者体质量和服药剂量对TAC血药谷浓度进行校正,Pearson相关分析结果显示,中性粒细胞计数和血小板计数与校正后的TAC血药谷浓度呈显著正相关(相关系数:0.287和

表2 研究对象的血常规指标 ($n = 51$)

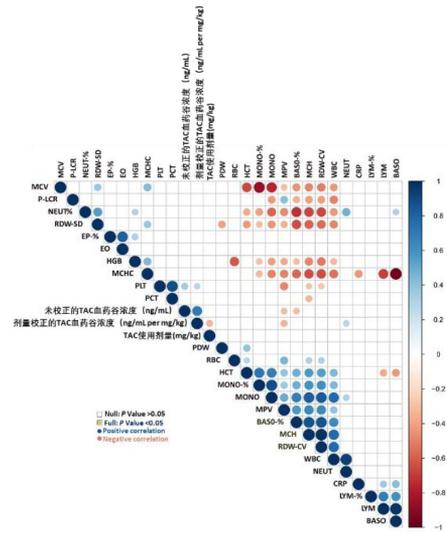
指标	$\bar{x} \pm s$	范围
白细胞计数(WBC, $10 \times 10^9/L$)	8.38 ± 5.12	3.04-36.2
淋巴细胞比率(LYM, %)	23.04 ± 10.91	5.8-68.6
单核细胞比率(MONO, %)	9.58 ± 1.39	1.4-67
中性粒细胞比率(NEUT, %)	68.23 ± 14.48	0.4-92.6
嗜酸性粒细胞比率(EP, %)	1.43 ± 1.05	0.1-5.6
嗜碱性粒细胞比率(BASO, %)	0.42 ± 0.24	0-3.71
淋巴细胞计数(LYM, $10 \times 10^9/L$)	2.29 ± 1.44	0.34-32.7
单核细胞计数(MONO, $10 \times 10^9/L$)	0.71 ± 0.59	0.09-5.89
中性粒细胞计数(NEUT, $10 \times 10^9/L$)	5.47 ± 2.59	2.1-12.85
嗜酸性粒细胞计数(EO, $10 \times 10^9/L$)	0.08 ± 0.01	0-0.43
嗜碱性粒细胞计数(BASO, $10 \times 10^9/L$)	67.40 ± 47.51	0-336
血红蛋白测定(HGB, g/L)	118.78 ± 32.64	4.99-162
红细胞计数(RBC, $10 \times 10^{12}/L$)	78.50 ± 20.79	1.9-145
红细胞压积(HCT, %)	39.13 ± 13.17	5.5-90.5
红细胞平均体积(MCV, fL)	88.14 ± 16.33	0.3-104.8
平均血红蛋白含量(MCH, pg)	36.03 ± 3.32	22.8-339
平均血红蛋白浓度(MCHC, g/L)	315.83 ± 60.83	5.9-351
体积分布宽度-SD(RDW-SD, fL)	44.75 ± 7.69	12.8-69.7
体积分布宽度-CV(RDW-CV, %)	182.70 ± 29.58	11.3-225
血小板计数(PLT, $10 \times 10^9/L$)	198.21 ± 99.59	6-386
血小板平均体积(MPV, fL)	9.89 ± 1.39	7.3-16
血小板分布宽度(PDW, fL)	14.25 ± 2.52	7.7-16.8
大血小板比率(P-LCR, %)	24.3 ± 8.52	0.19-45.3
血小板压积(PCT, %)	0.21 ± 0.09	0.01-0.4

0.281, $P < 0.05$), 而血小板平均体积与校正后的TAC血药谷浓度呈显著负相关(相关系数: $-0.344, P < 0.05$) (见图1)。

3 讨论

本文回顾性地研究非移植患者血常规指标与TAC血药谷浓度的相关性。结果显示, 嗜碱性粒细胞比率、血小板计数、中性粒细胞计数及血小板平均体积与校正和未校正的TAC血药谷浓度具有显著的相关性。本研究的临床指导意义在于: (1) 发现血常规指标能够影响TAC的血药浓度, 这为指导合并血液病患者TAC的使用提供了理论依据; (2) 除已知影响TAC血药浓度的因素外, 如CYP基因多态性、肝肾功等, 血常规指标也应该被考虑和重视, 这将为非移植患者免疫抑制的个体化治疗及

A



B

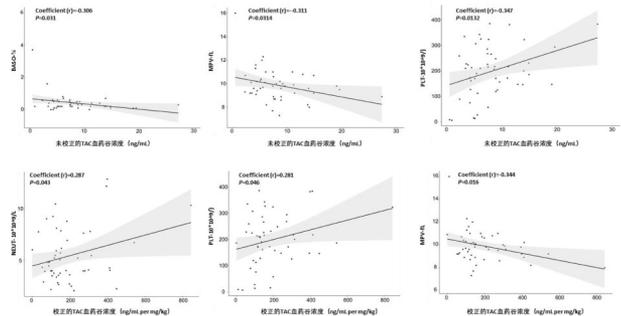


图1 血常规指标与TAC血药谷浓度的相关性

(A: 皮尔逊相关系数热图; B: 能够影响TAC血药谷浓度的血常规指标)

TAC的使用提供重要参考。

目前, TAC主要用于预防、抑制器官移植术后的排斥反应。关于其在移植患者体内的群体代谢特征、暴露剂量、疗效、药物相互作用及不良反应等报道较多, 且研究较深入^[9, 10]。同时, 很多指南也推荐TAC用于治疗非移植患者的免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮、慢性肾病及抗酶反应综合征等, 但在非移植患者中的群体代谢动力学特征、不良反应等方面报道却较少^[11]。有文献报道显示, 他克莫司能够引起非移植患者发生单侧缺血性视神经病变, 而在移植患者中并未出现^[12]。有研究认为, 无论是移植患者还是非移植患者, 相同生理条件下, TAC在体内的药代动力学特征均存在较大的个体差异, 这也是对使用TAC的非移植患者进行血药浓度监测的原因^[13]。

自身免疫性疾病是机体对自身特异性蛋白的免疫耐受丢失, 适应性免疫系统损伤表达特异性自身蛋白的器官, 以皮肤、关节和肾脏损伤较为常

见^[4]。抗原提呈细胞将自身抗原与组织相容性复合体 II (MHC-II) 融合后表达于细胞表面并递呈给 CD4⁺ 的 TH 细胞, TH 细胞将表达大量的细胞因子, 如白细胞介素、干扰素及肿瘤坏死因子等, 这些细胞因子能够进一步活化巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞而激活体液免疫^[5]。嗜碱性粒细胞 (basophils, BASO) 来源于骨髓的粒细胞-单核细胞祖细胞 (GMPs), GMPs 具有形成嗜碱性粒细胞前体细胞 (BaPs) 的能力, BaPs 最终分化为成熟的 BASO 并分泌到外周血中^[6]。外周血中的 BASO 通过与其他细胞相互作用和分泌多种细胞因子的方式参与了免疫和炎症反应。研究显示, 活化的 TH 细胞分泌的白细胞介素-2/3 对 BASO 的成熟具有重要的调节和促进作用^[7]。使用 TAC 对自身免疫性疾病进行治疗时, TH 细胞的活化水平被抑制, 细胞因子表达水平减少, BASO 的成熟受到影响。因此, 在我们的研究中外周血 BASO 比率随他克莫司血药谷浓度的增加而降低。此外, 异常的炎症反应参与了慢性疾病和自身免疫性疾病的发生和形成, 而 BASO 是异常炎症反应的主要参与者^[8]。TAC 抑制免疫反应后, 炎症反应得到缓解, BASO 比率反馈性的降低, 这可能是两者呈显著负相关的另一个原因。

临床研究显示, 随着自身免疫性疾病患者外周血中自身抗体的持续增加, 骨髓中巨核细胞的迁移和分化将被抑制, 这将直接导致血小板形成减少^[9]。此外, 自身免疫紊乱还将导致肝脏合成血小板生成素减少, 而血小板生成素是调节巨核细胞和血小板生成的关键细胞因子^[20]。笔者认为, TAC 能够显著抑制非移植患者的 TH 细胞活性和白细胞介素-2 的分泌, 这在一定程度上能够缓解由免疫紊乱诱导的血小板和血小板生成素减少。虽然有报道显示, TAC 能够诱导免疫性血小板减少症的发生, 但是较罕见, 常见于长时间服用的实体器官移植患者^[21]。血小板除了参与凝血功能外, 其能够分泌大量细胞因子, 这些细胞因子在调节炎症反应、免疫反应及血管损伤修复过程发挥重要的作用。然而, 这些细胞因子是否能够影响 TAC 的血药谷浓度尚不清楚^[22]。除了血小板数量上的改变, 血小板异质性也是影响其活性和功能的重要因素^[23]。TAC 血药谷浓度与血小板计数之间存在显著的正相关, 而与血小板平均体积之间存在显著的负相关, 目前, 缺少相关的文献报道解释上述相关性。笔者认为, 上述结果可以说明, TAC 血药谷浓度与血小板的相关性结果更多体现的是 TAC 本身对免疫系统抑制后

继发的血小板数量和形态的改变, 或者 TAC 本身对血小板功能的影响。是否非移植患者本身的血小板数量和形态会影响 TAC 血药谷浓度, 尚未可知。

本文的不足之处如下: 本研究为单中心的回顾性研究, 纳入的病例较少; 指标之间的相关性体现两者之间的联系, 但是不能说明哪个指标是使动因素, 因此, 很难对结果进行解释; 虽然发现血小板计数和平均体积与 TAC 血药谷浓度之间存在相关性, 但并没有评价血小板活性的改变及患者凝血功能的改变是否与 TAC 血药浓度具有相关性。在今后的研究中我们将做如下改进: 增加纳入病例; 选择单一临床诊断的患者继续对上述指标与 TAC 血药谷浓度的相关性进行验证; 阐明上述相关性中的使动因素, 这将有效地提高自身免疫性疾病患者个体化治疗水平, 为临床医生和临床药师提供循证医学的证据。

参考文献

- [1] Yu M, Liu M, Zhang W, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(6): 513-522
- [2] Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation [J]. *Artif Organs*, 2020, 44(2): 140-152
- [3] Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer WE. Childhood nephrotic syndrome—current and future therapies [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(8): 445-458
- [4] Ramiro S, Gaujoux V, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological dmards: a systematic literature review informing the 2013 update of the eular recommendations for management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3): 529-535
- [5] Mok CC. Towards new avenues in the management of lupus glomerulonephritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(4): 221-234
- [6] 卓纳, 孙立. 他克莫司联合 E 光及中药面膜治疗激素依赖性皮炎的疗效分析 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2015, 37(6): 515-518
- [7] Staatz C, Tett S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(10): 623-653
- [8] Yoshikawa N, Urata S, Yasuda K, et al. Retrospective analysis of the correlation between tacrolimus concentrations measured in whole blood and variations of blood cell counts in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2020, 27(e1): e7-e11
- [9] Cheng F, Li Q, Wang J, et al. Genetic polymorphisms affecting tacrolimus metabolism and the relationship to post-transplant outcomes in kidney transplant recipients [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2021, 14: 1463-1474
- [10] Cai X, Song H, Jiao Z, et al. Population pharmacokinetics

- and dosing regimen optimization of tacrolimus in chinese lung transplant recipients [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **152**:e105448
- [11]Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, et al. Protective role of tacrolimus, deleterious role of age and comorbidities in liver transplant recipients with covid-19: results from the ELITA/ELTR multi-center european study [J]. *Gastroenterology*, 2021, **160**(4): 1151-1163
- [12]Gupta M, Bansal R, Beke N, et al. Tacrolimus-induced unilateral ischaemic optic neuropathy in a non-transplant patient [J]. *BMJ Case Rep*, 2012, **22**(4):33-37
- [13]Xue L, Zhang H, Ma S, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in healthy chinese volunteers [J]. *Pharmacology*, 2011, **88**(5-6): 288-294
- [14] Thurman JM, Yapa R. Complement therapeutics in autoimmune disease [J]. *Front Immunol*, 2019, **10**: 672
- [15]Rodriguez Y, Vatti N, Ramirez C, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as an autoimmune disease [J]. *J Autoimmun*, 2019, **102**: 8-37
- [16]Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, et al. Basophils and allergic inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, **132**(4): 789-801
- [17]Ohmori K, Luo Y, Jia Y, et al. IL-3 induces basophil expansion in vivo by directing granulocyte-monocyte progenitors to differentiate into basophil lineage-restricted progenitors in the bone marrow and by increasing the number of basophil/mast cell progenitors in the spleen [J]. *J Immunol*, 2009, **182**(5): 2835-2841
- [18]Chen Z, Bozec A, Ramming A, et al. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, **15**(1): 9-17
- [19]Zeng DF, Chen F, Wang S, et al. Autoantibody against integrin alphav beta3 contributes to thrombocytopenia by blocking the migration and adhesion of megakaryocytes [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, **16**(9): 1843-1856
- [20]Zhang K, Dai Z, Liu R, et al. Icaritin provokes serum thrombopoietin and downregulates thrombopoietin/MPL of the bone marrow in a mouse model of immune thrombocytopenia [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, **2018**:e7235639
- [21]Gipson DR, Larkin T, Seifert R, et al. Romiplostim as a therapeutic intervention for tacrolimus-induced immune thrombocytopenia in a pediatric cardiac transplant patient [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, **43**(6): e777-e779
- [22]Sun S, Urbanus RT, Ten C, et al. Platelet activation mechanisms and consequences of immune thrombocytopenia [J]. *Cells*, 2021, **10**(12):153-162
- [23]Van D, Heemskerk J. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, **16**(3): 166-179

.....

(上接第162页)

- [10]Gould GS, Havard A, Lim LL, et al. Exposure to tobacco, environmental tobacco smoke and nicotine in pregnancy: a pragmatic overview of reviews of maternal and child outcomes, effectiveness of interventions and barriers and facilitators to quitting[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, **17**(6): 223-241
- [11]黄小云, 刘惠龙, 雷敏, 等. 初产足月儿与经产足月儿宫内生长水平差异的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, **20**(3): 184-188
- [12]Pineles BL, Hsu S, Park E, et al. Systematic review and meta-analyses of perinatal death and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, **184**(2): 87-97
- [13]Grondahl MF, Bagger JI, Lund A, et al. Effects of smoking versus nonsmoking on postprandial glucose metabolism in heavy smokers compared with nonsmokers[J]. *Diabetes Care*, 2018, **41**(6): 1260-1267
- [14]Nakamura Y, Okada T, Morikawa M, et al. Perinatal depression and anxiety of primipara is higher than that of multipara in Japanese women[J]. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): e17060
- [15]Demirci J, Caplan E, Murray N, et al. "I just want to do everything right: "primiparous women's accounts of early breastfeeding via an app-based diary[J]. *J Pediatr Health Care*, 2018, **32**(2): 163-172
- [16]Smith ER, Hurt L, Chowdhury R, et al. Delayed breastfeeding initiation and infant survival: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, **12**(7): e0180722
- [17]Bergman BC, Perreault L, Hunerdosse D, et al. Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans[J]. *Diabetes*, 2012, **61**(12): 3156-3166
- [18]李晨, 张俊绘, 赵慧敏. 妊娠期糖尿病对子代长期影响的研究进展[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2022, **44**(2): 213-216
- [19]Henkin L, Zaccaro D, Haffner S, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and insulin sensitivity: the insulin resistance atherosclerosis study[J]. *Ann Epidemiol*, 1999, **9**(5): 290-296
- [20]程林华, 刘建萍, 霍亚南, 等. 被动吸烟与女性2型糖尿病的关系[J]. *现代医学*, 2015, **43**(1): 39-42