

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.20.030

血清 CREB、FoxO1、NLRP3 与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗的相关性分析及对妊娠结局的影响*

吴亚南 刘雅琴 范 蕾 刘芳玲 孙晓庆 李明月[△]

(邵阳学院附属第一医院产科 湖南 邵阳 422000)

摘要 目的: 探讨血清环磷腺苷效应元件结合蛋白 (CREB)、叉头框蛋白 O1 (FoxO1)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 与妊娠期糖尿病 (GDM) 患者胰岛素抵抗 (IR) 的相关性分析及对妊娠结局的影响。**方法:** 选取 2019 年 12 月~2022 年 8 月邵阳学院附属第一医院收治的 136 例 GDM 患者为 GDM 组, 根据妊娠结局分为结局不良组 (42 例) 和结局良好组 (94 例), 另选取 55 名健康孕妇为对照组。收集 GDM 患者临床资料, 检测血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平并计算稳态模型评估 - 胰岛素抵抗 (HOMA-IR)。采用 Pearson 相关性分析 GDM 患者血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平与 HOMA-IR 的相关性, 多因素 Logistic 回归分析 GDM 患者妊娠结局不良的影响因素, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平对 GDM 患者妊娠结局不良的预测价值。**结果:** 与对照组比较, GDM 组血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平和 HOMA-IR 升高 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, GDM 患者血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平与 HOMA-IR 呈正相关 (P 均 < 0.001)。136 例 GDM 患者妊娠结局不良发生率为 30.88%。多因素 Logistic 回归分析显示, HOMA-IR、CREB、FoxO1、NLRP3 升高为 GDM 患者妊娠结局不良的危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平联合预测 GDM 患者妊娠结局不良的曲线下面积大于 CREB、FoxO1、NLRP3 单独预测。**结论:** 血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平升高与 GDM 患者 IR 和妊娠结局不良密切相关, 可能成为 GDM 患者妊娠结局不良的辅助预测指标。

关键词: 妊娠期糖尿病; CREB; FoxO1; NLRP3; 胰岛素抵抗; 妊娠结局

中图分类号: R714.256 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2023)20-3950-05

Analysis of the Correlation between Serum CREB, FoxO1 and NLRP3 and Insulin Resistance in Patients with Gestational Diabetes Mellitus and the Effect on Pregnancy Outcome*

WU Ya-nan, LIU Ya-qin, FAN Lei, LIU Fang-ling, SUN Xiao-qing, LI Ming-yue[△]

(Department of Obstetrical, The First Affiliated Hospital of Shaoyang University, Shaoyang, Hunan, 422000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation analysis of serum cAMP-response element binding protein (CREB), forkhead Box O1 (FoxO1), NOD-like receptor pyrin domain containing 3 (NLRP3) and insulin resistance (IR) in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and their effects on pregnancy outcome. **Methods:** 136 patients with GDM who were admitted to the First Affiliated Hospital of Shaoyang University from December 2019 to August 2022 were selected as the GDM group. According to the pregnancy outcome, they were divided into poor outcome group (42 cases) and good outcome group (94 cases), and 55 healthy pregnant women were selected as the control group. Clinical data of patients with GDM were collected, serum CREB, FoxO1 and NLRP3 levels were detected, and homeostasis model assessment - Insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. Pearson was used to analyze the correlation between serum CREB, FoxO1 and NLRP3 levels and HOMA-IR in patients with GDM, and multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor pregnancy outcomes in patients with GDM. The predictive value of serum CREB, FoxO1 and NLRP3 levels for adverse pregnancy outcomes in patients with GDM was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with the control group, serum CREB, FoxO1, NLRP3 levels and HOMA-IR in the GDM group elevated ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CREB, FoxO1 and NLRP3 levels in patients with GDM were positively correlated with HOMA-IR (all $P < 0.001$). The incidence of poor pregnancy outcomes in 136 patients with GDM was 30.88%. Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated HOMA-IR, CREB, FoxO1 and NLRP3 were the risk factors for poor pregnancy outcomes in patients with GDM ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the combined prediction of serum CREB, FoxO1 and NLRP3 levels for poor pregnancy outcomes in patients with GDM was greater than that of CREB, FoxO1 and NLRP3 alone. **Conclusion:** Elevated serum CREB, FoxO1 and NLRP3 levels are closely related to IR and poor pregnancy outcomes in patients with GDM, which may be the

* 基金项目: 湖南省临床医疗技术创新引导项目 (2021SK52102)

作者简介: 吴亚南 (1988-), 女, 本科, 主治医师, 从事围产期保健方向的研究, E-mail: wu326831353@163.com

△ 通讯作者: 李明月 (1977-), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 围产医学, E-mail: 282485650@qq.com

(收稿日期: 2023-03-07 接受日期: 2023-03-31)

auxiliary predictors of poor pregnancy outcomes in patients with GDM.

Key words: Gestational diabetes mellitus; CREB; FoxO1; NLRP3; Insulin resistance; Pregnancy outcome

Chinese Library Classification(CLC):R714.256 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)20-3950-05

前言

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期常见的合并症,可对孕妇及新生儿造成不良影响,增加不良妊娠结局风险^[1]。研究 GDM 患者不良妊娠结局影响因素对改善其妊娠结局至关重要。胰岛素抵抗(IR)是 GDM 发生发展的生理基础,与肝糖异生、炎症反应和胰岛 β 细胞功能障碍等密切相关^[2]。环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)是一种转录因子,能通过调控神经系统和关键酶控制肝糖异生^[3]。叉头框蛋白 O1(FoxO1)是一种代谢性调节因子,能通过调控多种基因表达调节胰岛 β 细胞增殖、分化、凋亡^[4]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)是一种炎症小体,能通过诱导炎症因子分泌参与炎症反应和细胞焦亡^[5]。本研究探讨血清 CREB、FoxO1、NLRP3 与 GDM 患者 IR 的相关性及对妊娠结局的影响,以期改善 GDM 患者妊娠结局提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 12 月~2022 年 8 月邵阳学院附属第一医院收治的 136 例 GDM 患者作为 GDM 组,年龄 22~35 岁,平均(28.98 ± 2.86)岁;孕前体质指数 $17.32 \sim 27.44 \text{ kg/m}^2$,平均(21.09 ± 2.68) kg/m^2 。纳入标准:(1)符合《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》^[6]诊断标准:妊娠 24~28 周口服 75g 葡萄糖耐量前及后 1 h、2 h 血糖达到或超过 5.1 mmol/L、10.0 mmol/L、8.5 mmol/L,符合任一项即可诊断为 GDM;(2)单胎妊娠且无胎位异常;(3)孕妇或家属知情并签署同意书。排除标准:(1)合并阴道炎、盆腔炎等生殖系统感染;(2)合并妊娠期高血压;(3)妊娠前糖尿病史;(4)合并造血、免疫系统损害、心肝肾等重要脏器严重功能损害、恶性肿瘤;(5)近 3 个月内急慢性感染或使用免疫抑制剂;(6)产检及分娩资料不完整。另选取同期 55 名产检健康孕妇为对照组,年龄 21~35 岁,平均(28.47 ± 2.73)岁;孕前体质指数 $17.45 \sim 27.18 \text{ kg/m}^2$,平均(21.11 ± 2.72) kg/m^2 。两组年龄、孕前体质指数比较无差异($P > 0.05$),具有可比性。本研究经邵阳学院附属第一医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平检测及 IR 评估 收集所有研究对象孕 24 周后空腹静脉血 3 mL,3000 r/min 离心 20 min(半径 10 cm)后收集上清液,采用酶联免疫吸附法(上海酶研生物科技有限公司,编号:EK-H10057、EK-H10474、EK-H12444)检测血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平,采用葡萄糖氧化酶法(上海碧云天生物技术有限公司,编号:S0201S-1)检测空腹血糖(FPG)、葡萄糖耐量试验检测空腹胰岛素(FINS),根据稳态模型评估(HOMA)计算 IR 指数 = $\text{FPG}(\text{mmol/L}) \times \text{FINS}(\mu\text{U/mL}) / 22.5$,IR 指数越高表示 IR 抵抗越严重^[7]。

1.2.2 资料收集 收集 GDM 患者临床资料,包括年龄、孕前体质指数、产次、FPG、餐后 2 h 血糖(2hFPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.3 分组方法

统计 GDM 患者不良妊娠结局情况,包括早产(孕 37 周前分娩)、羊水污染(胎粪进入羊水)、低体重儿(出生体重 $< 2500 \text{ g}$)或巨大儿(出生体重 $\geq 4000 \text{ g}$)、新生儿窒息(Apgar 评分 ≤ 7 分)、产后出血等,根据妊娠结局将 GDM 患者分为结局不良组和结局良好组。

1.4 统计学分析

选用 SPSS28.0 统计学软件,计数资料以例(%)表示和 χ^2 检验;计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,t 或 U 检验;Pearson 相关性分析 GDM 患者血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平与 HOMA-IR 的相关性;多因素 Logistic 回归分析 GDM 患者妊娠结局不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平对 GDM 患者妊娠结局不良的预测价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDM 组与对照组血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平和 HOMA-IR 比较

GDM 组血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平和 HOMA-IR 高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 GDM 组与对照组血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平和 HOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum CREB, FoxO1, NLRP3 levels and HOMA-IR between GDM group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CREB(ng/mL)	FoxO1(ng/mL)	NLRP3(pg/mL)	HOMA-IR
GDM group	136	2.71 ± 0.54	5.55 ± 1.32	446.76 ± 86.67	3.73 ± 1.45
Control group	55	1.66 ± 0.49	3.75 ± 0.90	307.78 ± 78.14	1.83 ± 0.63
<i>t</i>	-	12.552	10.806	10.315	12.518
<i>P</i>	-	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 GDM 患者血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平与 HOMA-IR 的相关性

Pearson 相关性分析显示,GDM 患者血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平与 HOMA-IR 呈正相关($r = 0.599, 0.592, 0.604, P$

均<0.001)。

2.3 GDM 患者妊娠结局不良的单因素分析

136 例 GDM 患者出现早产 7 例、产后出血 6 例、羊水污染 10 例、巨大儿 11 例、新生儿窒息 8 例,妊娠结局不良发生率为 30.88%。妊娠结局不良组 42 例,结局良好组 94 例。单因素分析

显示,结局不良组 HbA1c、TG、HOMA-IR、CREB、FoxO1、NLRP3 水平高于结局良好组($P<0.05$);两组年龄、孕前体质指数、产次、FPG、2hFPG、TC、HDL-C、LDL-C 比较无差异($P>0.05$)。见表 2。

表 2 GDM 患者妊娠结局不良的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of poor pregnancy outcomes in patients with GDM

Factors	Poor outcome group (n=42)	Good outcome group (n=94)	$\chi^2/t/U$	P
Age(years,)	29.00±3.20	28.97±2.71	0.060	0.952
Prepregnancy body mass index (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	21.30±3.15	20.99±2.45	0.549	0.585
Parity[n(%)]			0.012	0.911
Primipara	29(69.05)	64(68.09)		
Multipara	13(30.95)	30(31.91)		
FPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.62±0.69	6.49±0.95	0.792	0.430
2hFPG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.96(7.80,10.99)	8.98(6.80,10.86)	1.013	0.311
HbA1c(% , $\bar{x}\pm s$)	6.46±0.72	6.00±1.23	2.748	0.007
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.98±1.07	5.85±1.10	0.651	0.516
TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.44(1.74, 2.81)	2.11(1.76, 2.37)	2.478	0.013
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.03±0.36	1.95±0.40	1.098	0.274
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.67±0.64	2.50±0.73	1.269	0.207
HOMA-IR($\bar{x}\pm s$)	4.74±1.17	3.27±1.34	6.132	<0.001
CREB(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	3.06±0.44	2.55±0.51	5.622	<0.001
FoxO1(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	6.41±1.19	5.16±1.18	5.709	<0.001
NLRP3(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)	505.63±76.60	420.46±77.80	5.926	<0.001

2.4 GDM 患者妊娠结局不良的多因素 Logistic 回归分析

以 HbA1c、TG、HOMA-IR、CREB、FoxO1、NLRP3 为自变量,均为原值输入,妊娠结局(不良为"1";良好为"0")为因变

量。多因素 Logistic 回归分析显示,HOMA-IR、CREB、FoxO1、NLRP3 水平升高为 GDM 患者妊娠结局不良的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 GDM 患者妊娠结局不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of poor pregnancy outcomes in patients with GDM

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Elevated HbA1c	0.302	0.159	3.584	0.058	1.352	0.989~1.848
Elevated TG	0.507	0.444	1.302	0.254	1.660	0.695~3.966
Elevated HOMA-IR	0.713	0.242	8.645	0.002	2.039	1.268~3.279
Elevated CREB	0.844	0.231	13.312	<0.001	2.326	1.478~3.660
Elevated FoxO1	1.018	0.285	12.748	<0.001	2.767	1.583~4.838
Elevated NLRP3	0.015	0.005	8.073	0.004	1.015	1.005~1.025

2.5 血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平对 GDM 患者妊娠结局不良的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平联合预测 GDM 患者妊娠结局不良的曲线下面积(AUC)大于 CREB、FoxO1、NLRP3 单独预测。见表 4 和图 1。

3 讨论

GDM 是指妊娠期发生的糖代谢异常,近年来随着"二孩生育"政策的全面开放,我国高龄妊娠比例增加,GDM 患病率持续上升^[8]。GDM 引起的糖代谢异常与早产、巨大儿、新生儿窒

表 4 血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平对 GDM 患者妊娠结局不良的预测价值

Table 4 Predictive value of serum CREB, FoxO1 and NLRP3 levels for poor pregnancy outcomes in patients with GDM

Indexes	AUC	95%CI	Best truncation value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Maximum Youden index
CREB	0.767	0.687~0.835	2.99 ng/mL	59.52	79.79	0.393
FoxO1	0.765	0.684~0.833	5.18 ng/mL	83.33	55.32	0.387
NLRP3	0.770	0.691~0.838	513.48 pg/mL	50.00	91.49	0.415
Combination	0.908	0.846~0.951	-	85.71	78.72	0.644

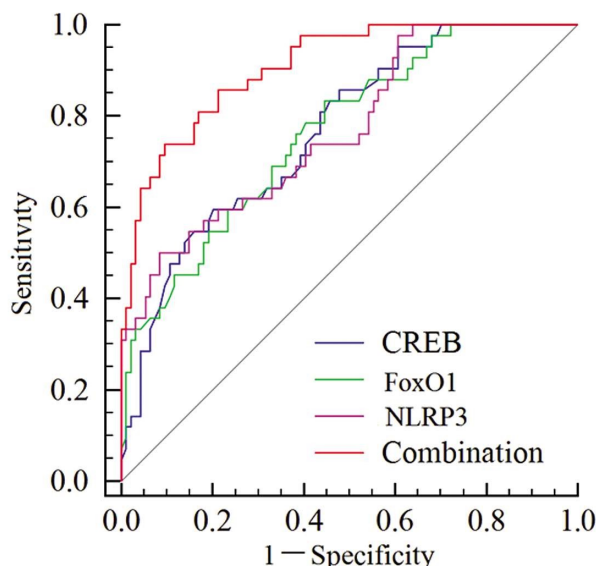


图 1 血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平预测 GDM 患者妊娠结局不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum CREB, FoxO1 and NLRP3 levels predicting poor pregnancy outcomes in patients with GDM

息等不良妊娠结局有关^[9]。有研究认为,IR 与 GDM 发生发展密切相关,妊娠状态下母体为保证胎儿生长发育所需的以葡萄糖为主的能量,会出现生理性的 IR,并通过胰岛 β 细胞代偿性增加胰岛素分泌以维持血糖正常,当 IR 过重则会引起母体葡萄糖利用障碍,导致 GDM 发生^[10]。

肝糖异生是内源性葡萄糖产生的主要来源,其能量代谢受到神经元信号和激素信号的严格调节,其中交感神经系统能刺激肝糖异生,副交感神经系统抑制肝糖异生,当肝能量代谢异常则会促进 IR 发生^[11]。CREB 是一种选择性结合环磷酸腺苷效应元件的核蛋白,研究发现神经元内部含有 CREB 反应结合蛋白物质,CREB 能刺激神经营养因子表达参与交感神经调控^[12]。研究指出,CREB 调节转录共激活蛋白 2 能通过调节固醇调节元件结合蛋白 1 控制肝脏能量代谢^[13]。上述研究提示 CREB 可能参与肝糖异生过程。同时在高脂诱导的肥胖小鼠模型中,小鼠肝脏 CREB 过表达能抑制肝细胞蛋白激酶 B 磷酸化诱导 IR^[14]。本研究结果显示,高 CREB 水平为 GDM 患者妊娠结局不良的危险因素,且 CREB 水平与 HOMA-IR 呈正相关,这说明 GDM 患者血清 CREB 水平升高与 IR 密切相关,分析其机制可能与 CREB 能调节肝糖异生导致 IR 有关^[14]。实验表明,CREB 能通过增加 CREB 共激活蛋白 2 活性来促进肝脏 IR 并破坏葡萄糖平衡,进而影响妊娠结局^[15]。

胰岛 β 细胞能量代谢底物选择失调加速胰岛 β 细胞由代偿到失代偿及凋亡是 IR 的始动因素^[16]。FoxO1 是人体内重要的转录因子,能通过其富含丙氨酸的转录抑制域和脯氨酸、酸性丝/苏氨酸转录活性结构域调控靶蛋白转录过程,参与多种细胞增殖、分化^[17]。Shaklai S 等^[18]研究报道,抑制 FoxO1 表达能促进雌二醇-17 β 诱导的胰腺 β 细胞增殖。Lee JH 等^[19]研究报道,抑制 FoxO1 能阻止转化生长因子 β /Smad3 信号传导,进而抑制胰腺 β 细胞凋亡。上述研究说明 FoxO1 参与 β 细胞调节。同时 Zheng S 等^[20]研究报道,FoxO1 在高脂饮食喂养小鼠和棕榈酸处理的胰岛细胞中升高,与脂毒性诱导的 IR 有关。本研究结果显示,高 FoxO1 水平为 GDM 患者妊娠结局不良的危险因素,且 FoxO1 水平与 HOMA-IR 呈正相关,这说明 GDM 患者血清 FoxO1 水平升高与 IR 密切相关,分析其机制可能是 FoxO1 水平升高能通过泛素化、乙酰化、磷酸化等方式调控多种基因表达,促进糖异生和糖原分解,并抑制胰岛 β 细胞增殖,导致胰岛 β 细胞数量减少、功能丧失和凋亡,进而促进 IR,导致妊娠不良^[21]。

研究表明,炎症能通过抑制胰岛素信号传导和促进细胞焦亡导致 IR^[22,23]。NLRP3 是先天免疫受体中一个重要成员,主要表达于单核细胞、巨噬细胞、树突细胞等免疫细胞,激活后其与 N-末端募集胱天蛋白酶 1 形成 NLRP3 炎症小体,通过损伤相关分子模式完成自身组装活化,启动炎症过程并放大炎症反应,最终导致细胞焦亡^[24]。Zhu P 等^[25]研究报道,抑制 NLRP3 炎症小体活化能减轻高脂肪因素诱导的肥胖小鼠 IR。Liu S 等^[26]研究报道,抑制 NLRP3 炎症小体活化表达能减少胰腺 β 细胞功能障碍和细胞焦亡。本研究结果显示,GDM 组血清 NLRP3 水平升高为妊娠结局不良的危险因素,且与 HOMA-IR 呈正相关,这说明 GDM 患者血清 NLRP3 水平升高与 IR 密切相关,分析其机制可能是 NLRP3 水平升高能诱导 NLRP3 炎症小体活化,通过增强炎症反应和促进胰岛 β 细胞焦亡导致 IR 与妊娠不良^[27]。

本研究结果显示,136 例 GDM 患者妊娠结局不良发生率为 30.88%,这与周欢珍等^[28]报道的 26.53% 相接近,提示 GDM 患者妊娠结局不良发生率较高,因此早期预测 GDM 患者妊娠结局对妊娠期规范化管理和降低不良妊娠结局发生具有重要意义。最后本研究通过绘制 ROC 曲线发现,血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平联合预测 GDM 患者妊娠结局不良的 AUC 为 0.908,说明联合预测能提升其预测价值。

综上所述,GDM 患者血清 CREB、FoxO1、NLRP3 水平明显升高,与 IR 和妊娠结局不良密切相关,且血清 CREB、Fox-

O1、NLRP3 水平联合预测 GDM 患者妊娠结局不良的价值较高。

参考文献(References)

- [1] Ye W, Luo C, Huang J, et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2022, 35(377): e067946
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 胰岛素抵抗相关临床问题专家共识 (2022 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(12): 1368-1379
- [3] Xiao F, Deng J, Jiao F, et al. Hepatic cytokine-inducible SH2-containing protein (CISH) regulates gluconeogenesis via cAMP-responsive element binding protein (CREB)[J]. FASEB J, 2022, 36(10): e22541
- [4] 冯琳晶, 于洋, 杜红伟. FoxO1 在胰岛 β 细胞代谢活性受损及失代偿进程中的作用[J]. 中国生物工程杂志, 2018, 38(6): 70-76
- [5] 陈江龙, 陈砾, 吕志宝. NLRP3 炎症小体激活转录后及翻译后调节机制研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(6): 670-676
- [6] 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妊娠期合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 561-569
- [7] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹). 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(6): 377-385
- [8] Zhu H, Zhao Z, Xu J, et al. The prevalence of gestational diabetes mellitus before and after the implementation of the universal two-child policy in China[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(8): 960877
- [9] 李霞, 王彤, 瓮占平, 等. 妊娠期糖尿病患者血清空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白情况及其与不良妊娠结局的关系研究[J]. 中国医刊, 2022, 57(1): 57-60
- [10] 吴红花. 胰岛素抵抗与妊娠期糖尿病 [J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(7): 436-439
- [11] Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, et al. Insulin regulation of gluconeogenesis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1411(1): 21-35
- [12] Wen J, Xu Y, Yu Z, et al. The cAMP Response Element- Binding Protein/Brain-Derived Neurotrophic Factor Pathway in Anterior Cingulate Cortex Regulates Neuropathic Pain and Anxiodepression Like Behaviors in Rats[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15(3): 831151
- [13] Han J, Li E, Chen L, et al. The CREB coactivator CRTC2 controls hepatic lipid metabolism by regulating SREBP1[J]. Nature, 2015, 524(7564): 243-246
- [14] Chen YJ, Chueh LY, Lee SY, et al. Coordinated regulation of miR-27 by insulin/CREB/Hippo contributes to insulin resistance[J]. Cell Signal, 2021, 33(81): 109930
- [15] Hogan MF, Ravnskjaer K, Matsumura S, et al. Hepatic Insulin Resistance Following Chronic Activation of the CREB Coactivator CRTC2 [J]. J Biol Chem, 2015, 290(43): 25997-26006
- [16] 吕承安, 王若然, 孟卓贤. 2 型糖尿病进程中胰岛 β 细胞功能变化的分子机制[J]. 遗传, 2022, 44(10): 840-852
- [17] Zhang X, Jiang L, Liu H. Forkhead Box Protein O1: Functional Diversity and Post-Translational Modification, a New Therapeutic Target?[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15(5): 1851-1860
- [18] Shaklai S, Grafi-Cohen M, Sharon O, et al. Pancreatic Beta-Cell Proliferation Induced by Estradiol-17 β is Foxo1 Dependent [J]. Horm Metab Res, 2018, 50(6): 485-490
- [19] Lee JH, Mellado-Gil JM, Bahn YJ, et al. Protection from β -cell apoptosis by inhibition of TGF- β /Smad3 signaling [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(3): 184
- [20] Zheng S, Chen N, Kang X, et al. Irisin alleviates FFA induced β -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway [J]. Endocrine, 2022, 75(3): 740-751
- [21] 董书琴, 卢宇, 高菲, 等. FoxO1 在脂质代谢机制中的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2021, 43(5): 445-450
- [22] 魏伊秋. 慢性炎症与胰岛素抵抗机制关系的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 640-645
- [23] Wei H, Cui D. Pyroptosis and Insulin Resistance in Metabolic Organs [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11638
- [24] Coll RC, Schroder K, Pelegrin P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(8): 653-668
- [25] Zhu P, Zhang JJ, Cen Y, et al. High Endogenously Synthesized N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Fat-1 Mice Attenuate High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation via Akt/GSK-3 β /TXNIP Pathway[J]. Molecules, 2022, 27(19): 6384
- [26] Liu S, Tang G, Duan F, et al. MiR-17-5p Inhibits TXNIP/NLRP3 Inflammasome Pathway and Suppresses Pancreatic β -Cell Pyroptosis in Diabetic Mice[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8(11): 768029
- [27] 王雅萍, 徐友娣, 汤琳琳, 等. 尿酸及 NLRP3 炎症小体与妊娠期高血压的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(1): 85-88, 105
- [28] 周欢珍, 徐学麟, 虞晓满, 等. 血清 ficolin-3、ALA 水平与妊娠期糖尿病的相关性分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(2): 196-200