

脂肪因子Apelin与妊娠期糖尿病发病机制的研究进展

叶玉婷, 周 俊*

暨南大学第二临床医学院, 广东 深圳

收稿日期: 2024年8月10日; 录用日期: 2024年9月5日; 发布日期: 2024年9月12日

摘 要

妊娠期糖尿病(GDM)是最常见的围产期并发症之一, 其发病机制尚未明确, 可能是由肥胖、胰岛素抵抗(IR)及炎症反应等多因素共同作用的结果。Apelin作为新型脂肪因子, 与肥胖、胰岛素抵抗及炎症反应关系密切, 可能参与GDM的病理生理机制中。研究表明, Apelin具有降糖、改善胰岛素敏感性等作用, 有望成为GDM治疗的新靶点。

关键词

妊娠期糖尿病, 胰岛素抵抗, 肥胖, 炎症反应, Apelin

Advances in the Study of Adipokine Apelin and Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus

Yuting Ye, Jun Zhou*

2nd Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen Guangdong

Received: Aug. 10th, 2024; accepted: Sep. 5th, 2024; published: Sep. 12th, 2024

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common perinatal complications. However, its pathogenesis is not clear, which may be the result of multiple factors such as obesity, insulin resistance (IR) and inflammatory response. As a novel adipokine, Apelin is closely related to obesity, insulin resistance and inflammation, and may be involved in the pathophysiology of GDM. Studies

*通讯作者。

文章引用: 叶玉婷, 周俊. 脂肪因子 Apelin 与妊娠期糖尿病发病机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 613-620. DOI: 10.12677/acm.2024.1492506

have shown that Apelin has the effects of reducing blood sugar and improving insulin sensitivity, and is expected to become a new target for GDM treatment.

Keywords

Gestational Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, Obesity, Inflammation, Apelin

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妊娠期糖尿病(Gestation diabetes mellitus, GDM), 是指妊娠期发生或首次发现以不同程度的糖耐量异常为特征的代谢性疾病, 是最常见的围产期并发症之一, 其发病率在我国大陆地区高达为 14.8% (95% CI: 12.8%~16.7%) [1]。GDM 若不及时诊断并控制血糖, 将严重影响孕产妇健康, 导致巨大儿、胎儿生长受限、妊娠期高血压、子痫前期、子痫、新生儿低血糖等不良妊娠结局[2]。目前 GDM 的发病机制尚无定论, 可能与胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)、胰岛 β 细胞功能受损、脂肪因子、炎症因子等多种因素有关, 也可能多种因素共同作用导致 GDM。其中胰岛素抵抗是 GDM 发生发展中重要的病理基础之一。妊娠早期为适应母体与胎儿的需求量, 母体的胰岛素敏感性增加。随着妊娠进展, 胎盘分泌的胎盘分泌皮质醇、孕酮、雌激素和胎盘催乳素等拮抗胰岛素因子也随之增加, 胰岛素分泌代偿性增加, 若出现胰岛素抵抗过度、 β 细胞代偿不足或 β 细胞功能下降, 将进一步导致 GDM [3]。脂肪组织分泌的脂肪因子可参与胰岛素敏感性、胰岛素分泌、脂肪分布以及炎症等生理过程[4], 直接或者间接影响糖脂代谢, 破坏妊娠期母体糖脂代谢的稳态, 进一步导致 GDM 的发生。Apelin 作为一种新型脂肪因子, 因其与糖脂代谢有着密切联系而备受关注, 本文旨在阐述其与 GDM 发展过程中的影响。

2. Apelin

2.1. Apelin 的概述

Apelin 是一种调节肽, 是 G 蛋白偶联受体 APJ (也称为 AGTRL1 或 APLNR)的内源性配体, 通过 Apelin/APJ 系统参与体内各种生理功能[5]。Apelin 的前体蛋白含有 77 个氨基酸, 在细胞内经过翻译加工后最终产生几种不同的分子亚型, 如 Apelin-13、Apelin-17 和 Apelin-36 [6] [7]。

2.2. Apelin 与肥胖

Apelin 在血管内皮细胞中大量表达, 在血管生成过程中, 血管内皮细胞通过分泌 Apein 调控新生血管的生成, 引导新生血管芽形成血管网络[8], 而 Apelin 作为一种新型脂肪因子[9], 同时也在脂肪细胞大量表达, 脂肪细胞分泌的 Apelin 可能刺激血管生长, 导致脂肪细胞肥大, 进一步导致肥胖。一项动物实验指出[10], Apelin 和生理盐水各治疗 14 天后, Apelin 治疗组小鼠的胰岛素(Insulin, IN)、甘油三酯(Tri-glyceride, TG)以及白色脂肪组织的重量有所降低, 但食物的摄入却不受影响, 同时也降低了高脂饮食的肥胖小鼠胰岛素和甘油三酯在血清中的水平, Apelin 可能参与了脂质代谢。此外, Patrick Yue [11]等人研究发现, Apelin 基因敲除小鼠的 TG、游离脂肪酸(Free fatty acid, FFA)以及腹部脂肪量比对照组高, 且外源性 Apelin 治疗后有所改善, 可能是通过 Gq-AMPK 和 Gi-PKA 介导的去磷酸化负向调控脂质降解, 从而降低 FFA 血清水平。在儿童中也发现 Apelin 与肥胖之间具有相关性, 而且其与胰岛素及胰岛素抵抗指

数(Insulin resistance index, HOMA-IR)呈正相关, 表明 Apelin 可以调节胰岛素敏感性[12]。

2.3. Apelin 与炎症反应

有关研究发现, T2DM 患者的 HOMA-IR 和血清 C 反应蛋白水平(CRP)显著高于正常组, 而胰腺 β 细胞功能(HOMA- β)较正常组低, 两组 HOMA-IR、HOMA- β 及 CRP 均与体质指数(Body mass index, BMI)、体脂、腰围呈正相关, 由此可知, CRP 与胰岛素分泌、胰岛素敏感性及肥胖具有一定的相关性[13]。另外, 肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)与肥胖和糖脂代谢疾病(Glucolipid Metabolic Disease, GLMD)有关。在肥胖儿童、青少年中, TNF- α 升高组的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)高于 TNF- α 正常组, 并且 TNF- α 和 LDL-C 呈正相关; IL-6 升高组的 HOMA-IR 和空腹胰岛素(FINS)均较高, 但 IL-6 正常组的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)则高于血清 IL-6 水平升高组, 而且 IL-6 与 FINS、餐后 2 h 胰岛素(2hINF)、HOMA-IR 及 TG 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关, 表明肥胖人群中存在慢性炎症, 并且与 GLMD 发生发展密切相关[14]。这可能是因为炎症因子影响胰岛素信号传导通路, 降低胰岛素敏感性, 最终导致 IR。有实验指出, 在 T2DM 患者中 Apelin 和 TNF- α 水平较正常组高, 并且随着 Apelin 水平的升高 TNF- α 水平也随之升高[15], Apelin 可能在 T2DM 的发生发展中发挥着促炎作用。相反地, 在小鼠和细胞实验中发现, Apelin-13 处理后的小鼠 TNF- α 和 IL-6 的 mRNA 和蛋白表达水平较对照组显著降低, 这可能是因为 Apelin-13 降低了 TNF- α 和 IL-6 启动子中 H3K9ac 分布进而减缓炎症反应, 进而起到保护作用[16] [17]。

2.4. Apelin 与 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes, T2DM)

T2DM 又称为非胰岛素依赖型糖尿病, 主要是由于 IR、胰岛素进行性分泌物不足引起的持续高血糖的一种代谢紊乱疾病。在一项长达 9 年的前瞻性队列研究中, 既往 Apelin 水平偏低的人群在未来发展成为 T2DM 的风险较高, 此项研究说明 Apelin 水平与 T2DM 存在明显相关性[18]。但在一篇 Meta 分析(1102 例 T2DM, 1078 例对照组)中, T2DM 组的 Apelin 水平比对照组的 Apelin 水平高 2.136, 且程度具有统计学意义[19]。有相关实验指出, T2DM 患者血清中 Apelin 和 HOMA-IR 较对照组显著升高, 在降糖治疗 6 个月后, 其水平较治疗前明显降低, 并且 Apelin 水平与 HOMA-IR 呈正相关, 表明 Apelin 与 IR 存在一定的相关性, 二甲双胍降低 BMI 较明显, 吡格列酮可进一步缓解糖尿病引起的炎症反应[15]。一项病例对照研究中也同样说明了 T2DM 患者 Apelin 水平高于对照组, 在肥胖 T2DM 患者中 Apelin 水平升高更加显著, 而且 Apelin、BMI 及 HOMA-IR 两两之间呈正相关, 说明 Apelin 与肥胖和 IR 存在相关性[20]。T2DM 患者 Apelin 水平升高可能是由于胰岛素敏感性降低, 机体分泌更多的 Apelin 进行代偿所导致, 也可能 Apelin 诱导脂肪组织大量增加, 导致肥胖和 IR, 进一步发展成 T2DM, 其因果关系需要进一步探究。

3. Apelin 与 GDM

3.1. Apelin 参与 GDM 的可能机制

GDM 是多因素共同作用的结果, Apelin 是肥胖、炎症反应及 IR 之间的介质, 三者之间相互作用共同促成 GDM。超重或肥胖($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$)是 GDM 发生重要的危险因素[21]。研究表明, 单纯性肥胖、中心型肥胖及内脏脂肪型肥胖均进一步使 GDM 发生风险增加, 并且内脏脂肪型肥胖比单纯性肥胖、中心型肥胖具有更大的危险系数[22]。而 Apelin 与超重和肥胖有一定相关性, Apelin 可能是通过使脂肪细胞过度肥大或功能障碍, 导致机体进一步发展成肥胖[8] [20]。一篇关于 Apelin 与 GDM 的 Meta 分析中指出, 与对照组相比, GDM 患者 Apelin 水平($\text{SMD} = 0.64$; 95% CI: 0.03, 1.25)、孕前 BMI ($\text{MD} = 0.93 \text{ kg/m}^2$, 95% CI: 0.56, 1.30)、孕期 BMI ($\text{MD} = 0.58 \text{ kg/m}^2$, 95% CI: 0.21, 0.96)及 HOMA-IR ($\text{MD} = 2.25$; 95% CI: 1.51,

2.98)更大, Apelin 作为脂肪因子, 与脂肪组织和 IR 有着千丝万缕的联系, 可能是由于 GDM 患者体内存在 IR 和脂肪细胞过度肥大, 让机体分泌更多的 Apelin 进行协调, 防止 GDM 进一步发展, 是机体的一种保护机制[23]。GDM 患者处于慢性轻度炎症状态。炎症因子参与 GDM 发生发展的病理生理机制, 主要通过以下两条通路实现: 核因子 kappa B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号通路及信号转导和转录激活因子(Signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路[24]。I κ B 蛋白和 I κ B 激酶形成磷酸复合物, 被蛋白酶复合物降解, 导致 NF- κ B 可从细胞质转移至细胞核中, 激活 IR 有关的炎症级联反应的转录基因。酪氨酸 705 (Tyr705)和酪氨酸 727 (Tyr727)的磷酸化激活 STAT3, 参与脂肪因子、促炎细胞因子和生长因子的表达。其中, IL-6 可激活 STAT3, 被认为是 IR 与炎症反应的桥梁。Yi-Xiao Li 等人[25]研究发现, GDM 孕妇和脐动脉血清中 IL-6 和 IL-8 的浓度均较正常组升高, 并且 GDM 孕妇胎盘的 NF- κ B 表达也升高, 表明 IL-6 通过 NF- κ B 信号通路在胎盘上促发炎症反应, 使孕妇产生 IR, 机体血糖水平升高, 最终发展成 GDM。在小鼠实验中发现, Apelin-13 治疗后的小鼠可以降低 Jak2/STAT3 的表达, 可能是通过降低 IL-6 水平调节炎症和氧化应激进而对机体起到保护作用[26]。除了 IL-6, Apelin 与 TNF- α 也有一定的相关性, 通过调节 TNF- α 的水平参与机体的糖脂代谢, 进而影响血糖和血脂的水平, 进而导致肥胖或糖尿病[15]-[17]。GDM 与 T2DM 的发病机制相似, IR 是 GDM 发生发展重要的病理生理机制。研究发现, 经过 Apelin 处理后, 葡萄糖-6-磷酸酶(G6pc)、IL-6 及 TNF- α 的表达减少, 而丝氨酸/苏氨酸激酶 AKT 磷酸化表达增加, 增强了脂肪细胞对胰岛素的敏感性, 加强了脂肪细胞对葡萄糖的利用, 从而降低血糖水平[27]。高脂饮食诱导的肥胖和 IR 小鼠, 经过 Apelin (0.1 mmol/kg/天)治疗 4 周后发现, 血糖、脂肪组织及 TG 显著降低, 并且极大地改善了 IR, 这可能是 Apelin 治疗加强了 IR 小鼠肌肉的完全脂肪酸氧化、线粒体复合物的合成及氧化磷酸化, 尤其是增强了复合物 II 的氧化能力, 刺激葡萄糖摄取来增强胰岛素敏感性[28] [29]。APJ 受体在肝脏细胞几乎检测不到, 在肥胖和胰岛素抵抗的小鼠肝脏中, APJ 受体也未发现显著增加, 但发现肝脏的 TG 含量比对照组显著降低, 可能是因为 Apelin 增强了脂质的利用, 减弱了脂质的存积[29]。但是一篇小鼠实验指出, 正常小鼠在注射 Apelin (200 pmol/kg)后, 血糖显著降低, 225 分钟内, 从 1.18 ± 0.04 g/L 降低至 0.89 ± 0.05 g/L, 减少了 25%, 但胰岛素水平并未受影响, 表明 Apelin 与胰岛素分泌无关, 可能通过促进糖酵解和糖原合成增强葡萄糖的利用率, 达到降糖的效果, 并且实验发现内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因缺失小鼠, Apelin 并不能起到降糖的作用, Apelin 可能通过 eNOS 途径调节血糖[30]。一项横断面研究表明, GDM 组妊娠晚期 Apelin 水平较妊娠中期升高, 但对对照组 Apelin 水平在妊娠晚期显著升高, 对照组和 GDM 组相比, Apelin 仅在妊娠中期具有差异性, 并且与 TG、TC 水平呈显著的负相关, Apelin 可能通过调节 TG、TC 来调节 GDM 患者血脂水平, 这是其调节脂质代谢的潜在作用[31]。相关研究发现, GDM 孕妇 Apelin 水平较高, 并且血糖水平高组 Apelin 较血糖水平低组高, Apelin 值与血糖水平相关, Apelin 的水平与 HOMA- β 呈负相关, 与 HOMA-IR 呈正相关, 有可能 Apelin 参与协调胰岛素分泌的生理病理机制[32] [33]。

3.2. Apelin 与母婴

M Oncul 等[34]人发现 GDM 孕妇血清 Apelin 值与对照组无明显差异, 但发现 GDM 组脐带血中 Apelin 浓度较对照组低, GDM 可能影响胎儿 Apelin 的代谢, 但对胎儿和新生儿是否造成远期影响仍有待进一步探究。另外有关研究则发现脐带血中 Apelin-36 水平与母体血清水平呈强正相关, 与脐血血糖及胰岛素则无相关性, 并且 GDM 组胎儿出生体重明显较重, 并脐带血 Apelin-36 呈负相关, 表明 Apelin 可能通过胎盘运输至胎儿体内中, 调控胎儿代谢水平, 影响胎儿体重, 但不影响胰岛素分泌[35]。与传统彩超测量子宫动脉血流阻力及胎儿径线大小不同, Apelin 有望成为预测胎儿生长受限和巨大胎儿的新型生物标志物[36]。Ferhat Cekmez 等人[37]发现, 大于胎龄儿(Large for gestational age, LGA)的婴儿中, Apelin 水平、

HOMA-IR 及定量胰岛素敏感性检测指数(Quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI)较适于胎龄儿(Appropriate for gestational age, AGA)升高, 并且 GDM 孕妇所生的 LGA 的 Apelin 水平、HOMA-IR 及 QUICKI 比正常组所生的 LGA 更高, 表明 GDM 对后代糖代谢存在一定的影响, 而 Apelin 可能参与其中。在小鼠实验中发现, Apelin 和 APJ mRNA 胎盘、肺、心脏、脑、肌肉等组织中高表达, 妊娠小鼠予注射 Apelin 治疗后可加强胎盘对葡萄糖的转运, 并增强胎儿骨骼肌和肺组织对葡萄糖的摄取, 进一步调节胎儿血糖水平[38]。另外, Apelin 可刺激视网膜血管形成及内皮细胞的增殖和迁移, 进而对视网膜起到保护作用, 与早产儿视网膜病变(Retinopathy of prematurity, ROP)相关, 并且。有研究发现, 新生儿脐带血中 Apelin 水平较低, 并且与胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)呈正相关, 而 IGF-1 对调节胎儿生长发育有调节作用[39]。研究表明, 正常组孕产妇(BMI 18~25 kg/m²)脐带血清 Apelin 浓度较肥胖组(BMI $\geq$ 30 kg/m²)低, 但胎盘中 Apelin 和 APJ 的表达无明显差异, 这说明胎儿 Apelin 水平的差异与胎盘无关, 与孕妇血清 Apelin 水平及体重相关, 受母体机能状态影响[40]。Suleyman Aydin [41]对哺乳期妇女的初乳和成熟乳进行 Apelin 浓度检测发现 GDM 组较正常组低, Apelin 可能随着母体循环转移至母乳中, 被新生儿消化吸收后进入血液中, 对新生儿的生长发育、新陈代谢发挥一定作用。

4. 治疗新靶点

Apelin 作为脂肪因子之一, 是一种生物活性肽, Apelin/APJ 系统参与了许多代谢及心血管等生理过程[42], 也可作为治疗糖尿病并发症的治疗新靶点, 可改善糖尿病引起的肾病、心肌肥厚及视网膜病变[43]。研究表明, 输注 Apelin 转导的华通氏胶间充质干细胞(WJ-MSCs)的 T2DM 小鼠, 血清 Apelin 水平显著升高, 促进胰腺 β 细胞的增殖, 增加胰岛素和 C 肽水平, 改善胰岛素敏感性, 增强胰岛素分泌功能, 起到降低血糖作用。同时也发现, T2DM 小鼠体内 TNF- α 和 IL-6 水平显著降低, Apelin 同时也起到抗炎作用[44]。另一小鼠实验表明, 肥胖型 T2MD 小鼠予注射 Apelin-13 后, 其摄入量减少, 餐后胰岛素水平升高, 餐后血糖降低, 并发现 Apelin 治疗可降低 TG 和 LDL, 并提高 HDL, 表明 Apelin 可参与调节糖脂代谢过程中, 具有作为治疗 GLMD 的潜力[45]。Apelin 治疗 T2DM 及其并发症仅处于临床前研究阶段, 暂未进入临床试验阶段, 但 Apelin 治疗效果表现出强大的潜力。虽然有关 Apelin 治疗 GDM 的研究较少, 但 GDM 与 T2DM 发病机制具有相似性, Apelin 也有望成为治疗 GDM 的新型靶点, 为 GDM 治疗提供新思路。

5. 结论与展望

GDM 的发病机制虽未完全阐述清楚, 但与肥胖、炎症反应及 IR 密切相关, 是多因素共同作用的结果。而且血清 Apelin 水平作为新型脂肪因子, 也是生物活性肽, 在糖脂代谢、胰岛素敏感性及炎症反应等起着至关重要的作用, 与 GDM 发生发展相关联, 但具体机制有待探讨。若 GDM 孕妇持续高血糖, 将会严重危害母婴健康, 甚至影响新生儿后期发育以及分娩后母体机能代谢。GDM 孕妇管理重点是早发现、早诊断和早治疗, 临床上不仅需要及早筛查出糖耐量异常孕妇, 还需要多方面管理 GDM 孕妇, 如加强血糖监测、养成良好饮食习惯、积极参与运动锻炼或药物控制血糖水平等, 尽可能预防 GDM 相关并发症。血清 Apelin 水平虽然与血糖及妊娠结局相关, 但仍需要更多的前瞻性研究验证 Apelin 是否能成为早期预测 GDM 和妊娠结局的新型生物标志物。另外, 在小鼠实验中, Apelin 血糖控制能力表现惊人, 但 Apelin 应用仍处于临床前研究, 能否进入临床实验, 甚至应用于孕妇这种特需人群仍需要长期研究。

参考文献

- [1] Gao, C., Sun, X., Lu, L., Liu, F. and Yuan, J. (2018) Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Mainland China: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, **10**, 154-162. <https://doi.org/10.1111/jdi.12854>
- [2] Ye, W., Luo, C., Huang, J., Li, C., Liu, Z. and Liu, F. (2022) Gestational Diabetes Mellitus and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, **377**, e067946. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>
 - [3] Wang, Y., Wu, H., Ding, H., Li, Y., Wang, Z., Li, F., et al. (2012) Changes of Insulin Resistance and β -Cell Function in Women with Gestational Diabetes Mellitus and Normal Pregnant Women during Mid- and Late Pregnant Period: A Case-Control Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **39**, 647-652. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.02009.x>
 - [4] Fasshauer, M. and Blüher, M. (2015) Adipokines in Health and Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, **36**, 461-470. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
 - [5] Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M., et al. (1998) Isolation and Characterization of a Novel Endogenous Peptide Ligand for the Human APJ Receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **251**, 471-476. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9489>
 - [6] Lee, D.K., Cheng, R., Nguyen, T., Fan, T., Kariyawasam, A.P., Liu, Y., et al. (2000) Characterization of Apelin, the Ligand for the APJ Receptor. *Journal of Neurochemistry*, **74**, 34-41. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0740034.x>
 - [7] Carpené, C., Dray, C., Attané, C., Valet, P., Portillo, M.P., Churrua, I., et al. (2007) Expanding Role for the Apelin/APJ System in Physiopathology. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **63**, 358-373. <https://doi.org/10.1007/bf03165767>
 - [8] Malchow, J., Eberlein, J., Li, W., Hogan, B.M., Okuda, K.S. and Helker, C.S.M. (2024) Neural Progenitor-Derived Apelin Controls Tip Cell Behavior and Vascular Patterning. *Science Advances*, **10**, eadk1174. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adk1174>
 - [9] Fasshauer, M., Blüher, M. and Stumvoll, M. (2014) Adipokines in Gestational Diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **2**, 488-499. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70176-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70176-1)
 - [10] Higuchi, K., Masaki, T., Gotoh, K., Chiba, S., Katsuragi, I., Tanaka, K., et al. (2007) Apelin, an APJ Receptor Ligand, Regulates Body Adiposity and Favors the Messenger Ribonucleic Acid Expression of Uncoupling Proteins in Mice. *Endocrinology*, **148**, 2690-2697. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1270>
 - [11] Yue, P., Jin, H., Xu, S., Aillaud, M., Deng, A.C., Azuma, J., et al. (2011) Apelin Decreases Lipolysis via G_q, G_i, and AMPK-Dependent Mechanisms. *Endocrinology*, **152**, 59-68. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0576>
 - [12] El Wakeel, M.A., El-Kassas, G.M., Kamhawy, A.H., Galal, E.M., Nassar, M.S., Hammad, E.M., et al. (2018) Serum Apelin and Obesity-Related Complications in Egyptian Children. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **6**, 1354-1358. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.312>
 - [13] Yalçın, T., Oğuz, S.H., Bayraktar, M. and Rakıcıoğlu, N. (2021) Anthropometric Measurements and Serum TNF- α , IL-6 and Adiponectin in Type 2 Diabetes. *Diabetology International*, **13**, 396-406. <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00553-y>
 - [14] Zhao, X., Niu, Y., Zhao, X., Ruan, H., Xiang, Y., Wang, L., et al. (2023) Associations between Serum TNF- α , IL-6, hs-CRP and GLMD in Obese Children and Adolescents: A Cross-Sectional Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **16**, 3915-3923. <https://doi.org/10.2147/dmso.s434482>
 - [15] Yu, S., Zhang, Y., Li, M.Z., et al. (2012) Chemerin and Apelin Are Positively Correlated with Inflammation in Obese Type 2 Diabetic Patients. *Chinese Medical Journal*, **125**, 3440-3444.
 - [16] Peng, Q., Zhou, J., Xu, Z., Zhao, Q., Li, Z. and Zhao, Q. (2022) Apelin-13 Ameliorates LPS-Induced BV-2 Microglia Inflammatory Response through Promoting Autophagy and Inhibiting H3K9ac Enrichment of TNF- α and IL-6 Promoter. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, **82**, 65-76. <https://doi.org/10.55782/ane-2022-006>
 - [17] Wei, Y.F., Yin, P., Liu, L., et al. (2019) Effects of APELIN-13 on the Expression of IL-6, TNF- α , and IFN- γ in Rats with Experimental Autoimmune Neuritis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **33**, 1369-1376.
 - [18] Castan-Laurell, I., El Boustany, R., Pereira, O., Potier, L., Marre, M., Fumeron, F., et al. (2019) Plasma Apelin and Risk of Type 2 Diabetes in a Cohort from the Community. *Diabetes Care*, **43**, e15-e16. <https://doi.org/10.2337/dc19-1865>
 - [19] Noori-Zadeh, A., Bakhtiyari, S., Khanjari, S., Haghani, K. and Darabi, S. (2019) Elevated Blood Apelin Levels in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **148**, 43-53. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.12.012>
 - [20] Mund, C., Kelllellu, C.K., Rattan, R., Mahapatra, S., Lamare, A.A. and Jena, S. (2023) Study of Serum Apelin and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with or without Obesity. *Cureus*, **15**, e43401. <https://doi.org/10.7759/cureus.43401>
 - [21] McIntyre, H.D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E.R. and Damm, P. (2019) Gestational Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>

- [22] Alwash, S.M., McIntyre, H.D. and Mamun, A. (2021) The Association of General Obesity, Central Obesity and Visceral Body Fat with the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Research & Clinical Practice*, **15**, 425-430. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.07.005>
- [23] Pérez-López, F.R., Wu, J., Yao, L., López-Baena, M.T., Pérez-Roncero, G.R. and Varikasuvu, S.R. (2022) Apelin Levels in Pregnant Women with and without Gestational Diabetes Mellitus: A Collaborative Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecological Endocrinology*, **38**, 803-812. <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2114450>
- [24] de Mendonça, E.L.S.S., Fragoso, M.B.T., de Oliveira, J.M., Xavier, J.A., Goulart, M.O.F. and de Oliveira, A.C.M. (2022) Gestational Diabetes Mellitus: The Crosslink among Inflammation, Nitroxidative Stress, Intestinal Microbiota and Alternative Therapies. *Antioxidants*, **11**, Article 129. <https://doi.org/10.3390/antiox11010129>
- [25] Li, Y., Long, D., Liu, J., Qiu, D., Wang, J., Cheng, X., et al. (2020) Gestational Diabetes Mellitus in Women Increased the Risk of Neonatal Infection via Inflammation and Autophagy in the Placenta. *Medicine*, **99**, e22152. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022152>
- [26] Arani Hessari, F., Sharifi, M., Yousefifard, M., Gholamzadeh, R., Nazarinia, D. and Aboutaleb, N. (2022) Apelin-13 Attenuates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury through Regulating Inflammation and Targeting the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **126**, Article 102171. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2022.102171>
- [27] He, X., Liu, C., Peng, J., Li, Z., Li, F., Wang, J., et al. (2021) COVID-19 Induces New-Onset Insulin Resistance and Lipid Metabolic Dysregulation via Regulation of Secreted Metabolic Factors. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 427. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00822-x>
- [28] Attané, C., Foussal, C., Le Gonidec, S., Benani, A., Daviaud, D., Wanecq, E., et al. (2012) Apelin Treatment Increases Complete Fatty Acid Oxidation, Mitochondrial Oxidative Capacity, and Biogenesis in Muscle of Insulin-Resistant Mice. *Diabetes*, **61**, 310-320. <https://doi.org/10.2337/db11-0100>
- [29] Bertrand, C., Pradère, J., Geoffre, N., Deleruyelle, S., Masri, B., Personnaz, J., et al. (2018) Chronic Apelin Treatment Improves Hepatic Lipid Metabolism in Obese and Insulin-Resistant Mice by an Indirect Mechanism. *Endocrine*, **60**, 112-121. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1536-1>
- [30] Dray, C., Knauf, C., Daviaud, D., Waget, A., Boucher, J., Buléon, M., et al. (2008) Apelin Stimulates Glucose Utilization in Normal and Obese Insulin-Resistant Mice. *Cell Metabolism*, **8**, 437-445. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.10.003>
- [31] Guo, Y., Li, T., Liu, H., Tang, L., Li, Y., Hu, H., et al. (2020) Circulating Levels of Elabela and Apelin in the Second and Third Trimesters of Pregnancies with Gestational Diabetes Mellitus. *Gynecological Endocrinology*, **36**, 890-894. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1739264>
- [32] 孔玉玲, 石国素, 刘慧丽, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血清脂肪因子 Apelin 水平与糖脂代谢相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(12): 2650-2654.
- [33] 杨金霞, 李玮芳, 马登琴, 等. 妊娠期糖尿病患者空腹血清 FGF21、Nesfatin-1 及 Apelin-36 水平变化与胰岛素抵抗和胰岛素细胞功能的相关性分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(3): 303-304.
- [34] Oncul, M., Tuten, A., Erman, H., et al. (2013) Maternal and Cord Blood Apelin, Resistin and Visfatin Levels in Gestational Diabetes Mellitus. *Minerva Medica*, **104**, 527-535.
- [35] Aslan, M., Celik, O., Celik, N., Turkcuoglu, I., Yilmaz, E., Karaer, A., et al. (2011) Cord Blood Nesfatin-1 and Apelin-36 Levels in Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine*, **41**, 424-429. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9577-8>
- [36] Dessì, A., Pravettoni, C., Cesare Marincola, F., Schirru, A. and Fanos, V. (2015) The Biomarkers of Fetal Growth in Intrauterine Growth Retardation and Large for Gestational Age Cases: From Adipocytokines to a Metabolomic All-in-One Tool. *Expert Review of Proteomics*, **12**, 309-316. <https://doi.org/10.1586/14789450.2015.1034694>
- [37] Cekmez, F., Canpolat, F.E., Pirgon, O., Çetinkaya, M., Aydinöz, S., Suleymanoglu, S., et al. (2011) Apelin, Vaspin, Visfatin and Adiponectin in Large for Gestational Age Infants with Insulin Resistance. *Cytokine*, **56**, 387-391. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.06.007>
- [38] Mayeur, S., Watzet, J., Lukaszewski, M., Lecoutre, S., Butruille, L., Drougard, A., et al. (2015) Apelin Controls Fetal and Neonatal Glucose Homeostasis and Is Altered by Maternal Undernutrition. *Diabetes*, **65**, 554-560. <https://doi.org/10.2337/db15-0228>
- [39] Cekmez, F., Pirgon, O., Aydemir, G., Dundar, B., Çekmez, Y., Karaoglu, A., et al. (2012) Correlation between Cord Blood Apelin and IGF-1 Levels in Retinopathy of Prematurity. *Biomarkers in Medicine*, **6**, 821-825. <https://doi.org/10.2217/bmm.12.82>
- [40] Hanssens, S., Marousez, L., Pécheux, O., Besengez, C., Storme, L., Deruelle, P., et al. (2022) Maternal Obesity Reduces Apelin Level in Cord Blood without Altering the Placental Apelin/Elabela-APJ System. *Placenta*, **128**, 112-115. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.09.011>
- [41] Aydin, S. (2010) The Presence of the Peptides Apelin, Ghrelin and Nesfatin-1 in the Human Breast Milk, and the

- Lowering of Their Levels in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Peptides*, **31**, 2236-2240. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.08.021>
- [42] Gutaj, P., Sibiak, R., Jankowski, M., Awdi, K., Bryl, R., Mozdziak, P., *et al.* (2020) The Role of the Adipokines in the Most Common Gestational Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 9408. <https://doi.org/10.3390/ijms21249408>
- [43] Hu, H., He, L., Li, L. and Chen, L. (2016) Apelin/APJ System as a Therapeutic Target in Diabetes and Its Complications. *Molecular Genetics and Metabolism*, **119**, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.07.012>
- [44] Gao, L.R., Zhang, N.K., Zhang, Y., Chen, Y., Wang, L., Zhu, Y., *et al.* (2018) Overexpression of Apelin in Wharton' Jelly Mesenchymal Stem Cell Reverses Insulin Resistance and Promotes Pancreatic β Cell Proliferation in Type 2 Diabetic Rats. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, Article No. 339. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1084-x>
- [45] O'Harte, F.P.M., Parthasarathy, V., Hogg, C. and Flatt, P.R. (2018) Long-Term Treatment with Acylated Analogues of Apelin-13 Ameliorates Diabetes and Improves Lipid Profile of High-Fat Fed Mice. *PLOS ONE*, **13**, e0202350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202350>