

# 妊娠期胰岛素抵抗与妊娠并发症发生机制以及治疗的研究进展

周凤莲<sup>1</sup>, 张砚宇<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

<sup>2</sup>重庆医科大学附属第二医院生殖医学中心, 重庆

收稿日期: 2025年2月21日; 录用日期: 2025年3月14日; 发布日期: 2025年3月24日

## 摘要

妊娠期生理性胰岛素抵抗(IR)是维持胎儿营养供给的重要适应性改变, 然而病理性IR已成为影响母婴健康的关键病理基础。近年研究表明, IR不仅与复发性流产、妊娠期糖尿病(GDM)、妊娠期高血压疾病(HDP)等常见产科并发症密切相关, 更会通过表观遗传机制对子代远期代谢功能产生跨代影响。本文系统阐述IR导致妊娠并发症的分子机制, 重点解析IR通过影响卵母细胞质量、子宫内膜容受性、血管内皮功能等途径引发不良妊娠结局的作用通路, 并对当前干预策略的临床证据进行循证评价。

## 关键词

妊娠期胰岛素抵抗, 妊娠并发症, 二甲双胍, 生活方式干预, 中医治疗

# Research Progress of the Mechanisms of Insulin Resistance and Pregnancy Complications during Pregnancy and Their Treatments

Fenglian Zhou<sup>1</sup>, Chanyu Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Reproductive Medicine Center, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2025; accepted: Mar. 14<sup>th</sup>, 2025; published: Mar. 24<sup>th</sup>, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 周凤莲, 张砚宇. 妊娠期胰岛素抵抗与妊娠并发症发生机制以及治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2212-2218. DOI: 10.12677/acm.2025.153857

## Abstract

Physiological Insulin Resistance (IR) during pregnancy is an important adaptive change to maintain fetal nutrition supply. However, pathological IR has become a key pathological basis affecting the health of both the mother and the fetus. Recent studies have shown that IR is not only closely related to common obstetric complications such as recurrent miscarriage, Gestational Diabetes Mellitus (GDM), and Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP), but also has a trans-generational impact on the long-term metabolic function of offspring through epigenetic mechanisms. This article systematically expounds on the molecular mechanisms by which IR leads to pregnancy complications, focuses on analyzing the pathways through which IR causes adverse pregnancy outcomes by affecting oocyte quality, endometrial receptivity, vascular endothelial function, etc., and conducts an evidence-based evaluation of the clinical evidence of current intervention strategies.

## Keywords

Insulin Resistance during Pregnancy, Pregnancy Complications, Metformin, Lifestyle Intervention, Traditional Chinese Medicine Treatment

Copyright © 2025 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. IR 的生理与病理机制

胰岛素分泌量及胰岛  $\beta$  细胞功能是机体调节血糖动态平衡的两个关键因素。在代谢正常的个体之间,胰岛素的敏感性及其分泌量存在差异,通过反馈调节机制协同处理机体葡萄糖代谢,确保血糖在正常范围。胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是指机体的胰岛素敏感性降低[1],导致胰岛素作用的靶器官,如肝脏、肌肉、脂肪组织,也包括血管内皮细胞和动脉平滑肌细胞等对胰岛素的敏感性降低,无法发挥正常作用,为维持机体糖代谢的需求,代偿性地分泌过多的胰岛素,导致代偿性高胰岛素血症。胰岛素敏感性较高的个体对胰岛素的需求量较少,而 IR 的个体因胰岛素敏感性低,则需要分泌较多胰岛素才能维持正常糖代谢[2] [3]。

目前评估胰岛素敏感性的方法众多,各有利弊,高胰岛素-正糖钳夹技术(Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp, HEC)是国际上公认的评价 IR 的金标准,但因其耗时、费力、价格昂贵且需要频繁抽取受试者血液,目前仅用于科研,暂未大规模应用于临床[4]。胰岛素释放试验是通过口服葡萄糖对胰岛  $\beta$  细胞进行糖负荷刺激,检测血糖及胰岛素水平。该实验简便易行,在临床工作中应用广泛。

IR 与多种代谢性疾病密切相关,如肥胖症、高血压、高血糖、动脉硬化、代谢综合征、多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)以及非酒精性脂肪肝等。在生殖领域,IR 及代偿性高胰岛素血症是 PCOS 的发病基础,可导致患者排卵障碍、月经异常及不孕。即使是在非 PCOS 的育龄女性中,IR 及代偿性高胰岛素血症也会对排卵及生育功能带来相似的不良影响[5],如影响卵巢储备功能、卵泡发育[6],降低卵母细胞和胚胎质量[7],增加女性不孕概率,并影响辅助生殖的助孕结局。

正常人在特定的生理条件下也会出现 IR,如青春期与妊娠中晚期。妊娠期 IR 是由于妊娠期皮质醇、孕酮与肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )等激素或因子大量分泌,拮抗胰岛素的作用,导致正常人群妊娠后对胰岛素的敏感性下降 50%~60%,且在妊娠晚期达到高峰。虽然妊娠期 IR 是为满足胎儿的营养需要及维持母

亲血糖发生的生理性改变,若这种抵抗状态达到一定程度,对机体产生损害,便形成了病理性 IR,病理性 IR 是导致孕期并发症以及影响胎儿结局的重要因素。目前一些研究提示,影响妊娠期 IR 的因素众多,与孕妇孕前体重异常、血脂代谢异常、细胞因子、炎症反应、孕前内分泌系统疾病、胎盘、激素、肠道微生物、遗传、生活习惯与环境等因素相关[8]。

## 2. IR 与妊娠期并发症的关联机制

### 2.1. 复发性流产(RSA)

复发性流产(Recurrent Spontaneous Abortion, RSA)是指与同一性伴侣连续发生两次及两次以上的自然流产,RSA 不仅影响了女性的心理健康,而且增加了女性再次妊娠时的心理压力。RSA 的具体发病机制暂不明确,近年来多项研究已经明确表明,有不良孕产史的育龄期女性在胰岛素水平方面存在显著的升高趋势。IR 导致 RSA 的机制多种多样,且各种因素之间相互影响。

1) IR 影响卵母细胞质量:IR 影响母体的代谢内环境,会直接影响卵母细胞生长发育,使卵母细胞质量下降,影响胚胎发育,导致不良妊娠的发生[9]。IR 对卵母细胞的影响主要包括几个方面,首先,IR 通过影响卵母细胞核、细胞质的成熟,以及使卵母细胞的能量代谢异常直接影响卵母细胞的成熟;其次,IR 通过影响卵泡膜细胞以及颗粒细胞,间接影响卵母细胞,降低卵母细胞的质量,影响其后续的发育;IR 还能产生氧化应激,损害卵母细胞线粒体,影响其细胞功能、形态及分布[10]。

2) IR 影响子宫内膜容受性:子宫内膜是胰岛素的靶器官之一,可以调节子宫内膜局部糖代谢。IR 或高胰岛素血症会导致子宫内膜局部 GLUT-4 表达降低,使子宫内膜细胞对葡萄糖的摄取和利用减少,进而影响子宫内膜局部能量代谢;同时,也可增加子宫内膜胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)相关蛋白的表达,影响子宫内膜细胞增生及蜕膜化,进而影响胚胎着床[11]。同时,IR 女性体内的高胰岛素状态会使子宫内膜上雌激素受体、孕激素受体异常下降,雄激素受体异常升高,胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)下降等,影响子宫内膜的容受性,降低胚胎种植率[10]。

3) IR 影响同型半胱氨酸(HCY)水平。IR 使机体胰岛素敏感性下降,导致蛋白质分解作用增加,机体内游离氨基酸增加,参与 HCY 代谢的游离氨基酸包括蛋氨酸和半胱氨酸水平升高,会导致 HCY 代谢障碍,导致 HCY 水平升高。HCY 作为卵泡液成分之一,其在卵泡液中的浓度的变化影响着卵母细胞的发育[12]。有研究发现,卵泡液中 HCY 水平与卵子质量存在显著相关性,高水平 HCY 会对卵泡发育、胚胎质量、卵母细胞的数量和成熟产生不利的影响,有诱发早期流产的可能[13],但是血中 HCY 水平是否对卵母细胞发育有影响仍然需要进一步研究。而血浆中高水平的 HCY,可通过炎症、氧化应激等机制造成血管内皮细胞的损伤,促进动脉壁纤维蛋白的沉积和附壁血栓的形成,引起胎盘动脉微血栓形成,甚至形成多发性胎盘梗死灶,导致子宫-胎盘循环血液灌注不良,增加复发性流产和胎死宫内的风险[10]。

4) IR 影响雄激素水平。过量的胰岛素直接刺激垂体的胰岛素受体,促进 LH 分泌及卵巢的功能,使卵巢卵泡膜细胞增生,雄激素合成增加,胰岛素还可以通过胰岛素样生长因子(IGFs)系统影响卵巢功能产生雄激素,过多的雄激素还能使肌肉组织对胰岛素的利用减少,进一步加重 IR,造成恶性循环[14]。过多的雄激素会使多种炎症因子如:TNF、IL-6、C 反应蛋白等的升高,诱发炎症反应,对胚胎造成损害,导致 RSA 的发生[10]。RSA 患者较于正常怀孕女性 IR 指数显著升高,因此对有 RSA 病史的女性,我们应重视其胰岛素及血糖水平,尽早干预,以降低其孕早期不良妊娠的风险。

### 2.2. 妊娠期糖尿病(GDM)

目前认为,妊娠期糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus, GDM)是胰岛素敏感性下降和胰岛素分泌障碍

即胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷共同作用的结果[14]。在妊娠早期, 胰岛素敏感性增加, 可以促进葡萄糖进入脂肪库, 为后期妊娠所需的能量做准备。随着妊娠的进展, 母体和胎盘激素, 包括雌激素、孕酮、瘦素、皮质醇、胎盘催乳素和胎盘生长激素的激增拮抗了体内胰岛素的作用, 导致孕妇对胰岛素的敏感性降低[15], 为了维持妊娠期糖代谢平衡, 孕期胰岛细胞增生、肥大, 胰岛素分泌量增加[16]。如果该阶段孕妇胰岛细胞不能代偿性分泌更多的胰岛素, 会导致 IR 进一步发展, 胰岛细胞进一步受损, 导致糖代谢紊乱发生 GDM [17]。孕妇生产后, 随着体内拮抗胰岛素的激素水平下降, 胰岛  $\beta$  细胞功能会逐渐恢复[18], 但患有 GDM 的孕妇即使在产后血糖恢复正常, 依然可能存在 IR 现象, 胰岛  $\beta$  细胞功能也较正常孕妇差。GDM 所产生的 IR 和胰岛  $\beta$  细胞损伤可能在产后的一段时间会持续存在, 产后对血糖监测和控制不佳, 则可能由于胰岛  $\beta$  细胞功能的进一步损害, 最终发展为 2 型糖尿病[19]。患 GDM 的孕妇远期患 2 型糖尿病的概率较高, 17%~63%患 GDM 的孕妇后期会发展为 2 型糖尿病, 因此, 对于 GDM 的产妇, 产后随访糖代谢以及胰岛素代谢十分重要。

### 2.3. 妊娠期高血压疾病(HDP)

糖尿病和心血管疾病风险之间的关系早已被认识到, 但即使没有糖尿病, IR 也与心血管疾病的高风险相关。妊娠期高血压疾病(Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy, HDP)是妊娠晚期特发的、威胁孕产妇健康和导致孕产妇及新生儿发病率及死亡率升高的主要原因[19], 该组疾病包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫, 以及慢性高血压并发子痫前期、妊娠合并慢性高血压。越来越多的证据表明, IR 可能是 PIH 和子痫前期的一个致病因素, 妊娠晚期 IR 的高峰与 PIH 和子痫前期发生率的增加相吻合[20]。Mastrogiannis 等的研究表明, IR 和相对葡萄糖耐受不良与妊娠期新发高血压的风险增加有关, 特别是子痫前期, 并支持 IR 可能在该病发病机制中发挥作用的假设[21]。

IR 可能从多方面参与 HDP 的发生。① 高胰岛素血症导致血管舒张因子如一氧化氮合成减少, 促进血管收缩因子如内皮素的产生, 导致血管收缩功能异常, 血压升高[22]; ② 胰岛素会降低脂肪组织上儿茶酚胺诱导的前列腺素 I<sub>2</sub>、前列腺素 E<sub>2</sub> 的产生, 这两种物质均为血管扩张剂。IR 造成的高胰岛素血症可通过抑制前列腺素 I<sub>2</sub>、前列腺素 E<sub>2</sub> 的产生来增加外周血管阻力使血压升高[19]。③ IR 的患者存在脂代谢紊乱, 同时人体内血浆脂蛋白的水平又影响前列腺素的生成, 造成血管内皮细胞的功能受损[23]。④ IR 患者血清游离脂肪酸水平升高。亚油酸是存在于外周血循环的一种游离脂肪酸, 亚油酸水平升高能抑制内皮细胞生成前列腺素 I<sub>2</sub>, 且抑制能力随亚油酸水平升高而加强。⑤ IR 患者 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性降低。Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>转运及交换异常可以降低血管平滑肌对血管活性物质刺激的敏感性。⑥ 与妊娠期 IR 密切相关的细胞因子如脂联素、抵抗素、TNF- $\alpha$  等可能与 HDP 相关。TNF- $\alpha$  能促进巨噬细胞对滋养细胞的凋亡作用, 巨噬细胞侵入蜕膜使螺旋动脉功能受损, 胎盘浅着床, 导致胎盘缺血缺氧。胎盘绒毛在缺氧条件, TNF- $\alpha$  表达增加, 使内皮细胞损伤、内皮细胞功能紊乱、血管收缩因子产生和分泌增多、血管舒张因子的产生及释放减少, 导致全身小动脉痉挛[23]。

与非糖尿病的患者相比, 患有 GDM 的孕妇患 HDP 的风险增加。此外, 患有 HDP 的孕妇(尤其是肥胖的孕妇)发生 GDM 的风险增加。且两种并发症同时发生的几率在 30%左右[24], 这两种并发症的关联可能来源与 IR, IR 导致葡萄糖耐受不良, 促进血脂异常, 并与肥胖有关。GDM 的潜在发病机制是 IR, IR 导致纤溶酶原激活物抑制剂-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1)、瘦素、和肿瘤坏死因子(TNF)增加, 而在 HDP 中这些因素同样也增加[20]。且高血糖可直接或通过氧化应激机制间接损伤血管内皮细胞, 增加血管通透性, 促进动脉粥样硬化的发生发展, 进而升高血压。若孕妇的病情未得到有效的控制, 可能会提升不良妊娠结局的风险, 影响母婴健康。因此, 过度 IR 可能是 HDP 和 GDM 之间的共同联系, 也是日后心血管并发症和 2 型糖尿病的致病因素。

### 3. IR 的临床管理策略

目前临床上改善胰岛素抵抗的方案包括生活方式干预、药物治疗及中医中药等。但对于妊娠期 IR 患者在治疗方式的选择上需要考虑到孕妇以及胎儿的安全用药。

#### 3.1. 生活方式干预

生活方式干预包括：健康饮食、增加运动、消除精神应激、戒烟、限酒、保持正常的睡眠等。均衡饮食、控制总热量可以改善肝脏、骨骼肌和脂肪组织的胰岛素敏感性，每日热卡减少 12%可显著改善 IR [25]。运动也可以提高胰岛素敏感性。有氧运动是最常见的运动形式，建议 IR 患者保持每周至少 150 分钟中等强度的有氧运动，如步行、慢跑等。运动宜在专业人士指导下进行，根据自己的身体情况，选择合适的运动方式[26]。

#### 3.2. 药物治疗

目前改善胰岛素抵抗的药物有：胰岛素、双胍类以及噻唑烷二酮类药物。二甲双胍于 1957 年作为口服降糖药引入治疗非胰岛素依赖型糖尿病。该药物主要通过改善外周组织(骨骼肌)和肝脏对胰岛素的敏感性，从而对抗非胰岛素依赖型糖尿病的胰岛素抵抗[27]。因胰岛素不通过胎盘而具有非常高的安全性，临床上主要通过使用胰岛素来控制血糖[28]，而与胰岛素不同，二甲双胍会穿过胎盘屏障[29]，属于孕妇 B 类药物，建议妊娠期慎用，目前许多研究表明，但单用胰岛素无法在所有患有妊娠期糖尿病的孕妇中取得理想效果，胰岛素用量不足，会导致血糖控制不佳，而胰岛素过量则会导致低血糖[28]。二甲双胍与胰岛素对妊娠期糖尿病孕妇的血糖控制效果无显著差异，但是二甲双胍可通过增强胰岛素敏感性降低 IR，并且可以对胰岛  $\beta$  细胞的功能起到保护作用，降低产妇在产后发生 2 型糖尿病的概率[30]。因此，二甲双胍在妊娠期间用药对母儿的影响尤为重要，孕妇在妊娠期间是否服用二甲双胍仍然存在争议。有研究认为，在妊娠早期服用二甲双胍并不会增加胎儿出生缺陷的风险；妊娠期继续服用二甲双胍可改善合并多囊卵巢综合征和妊娠期糖尿病的孕妇的妊娠结局[31]。患有妊娠糖尿病的孕妇适当的二甲双胍治疗可以降低母体和胎儿的发病率，如先天性异常、新生儿低血糖、巨大儿以及流产[29]。而二甲双胍联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病可以增强血糖控制的效果，能降低患者血糖指标水平、血糖波动幅度及 IR 水平，减少不良母婴分娩结局[29]。IR 还与细胞免疫异常有关，使用二甲双胍进行治疗，可以调节细胞的免疫平衡，进而改善孕妇的妊娠结局[32]。也有研究认为，对于母亲来说，二甲双胍可能是有益的，可以增加胰岛素的敏感性、降低体重而不会出现低血糖，某些情况下还会减轻先兆子痫的风险，对于新生儿，二甲双胍可能会降低低血糖和不增加先天性异常的风险，但是后代的长期数据仍然是未知的[33]。一项 MiTy 试验显示，二甲双胍治疗组新生儿体脂率较对照组下降 7.2% ( $P=0.03$ )，但 5 年随访发现子代 BMIz 值增加 0.15 ( $P=0.04$ )，提示需审慎评估长期代谢影响[34]。总的来说，我国尚无二甲双胍在孕妇中应用的适应证推荐，二甲双胍在 GDM 和妊娠合并多囊卵巢综合征的治疗中具有一定的应用价值，可改善血糖指标、降低不良反应率和改善妊娠结局，对于胎儿来说，虽然有数据表明二甲双胍与先天性缺陷无关，但也有研究表明二甲双胍可能会改变胎儿的编程，增加儿童肥胖和成年期代谢综合征的倾向[27]，因此其在妊娠期的应用仍存在安全性争议，需要对该领域进行持续性的研究来确定其最佳使用方法和安全性。

噻唑烷二酮类药物(如吡格列酮)也是经典的胰岛素增敏剂，与二甲双胍有不同的作用通路和作用机制。它通过调节多种胰岛素相关基因转录，包括控制糖代谢和脂质代谢，从而改善机体代谢情况，抑制外周细胞的 IR，从而达到降糖作用[35]。此类药物属于孕妇 C 类药物，用药期间需要避孕。

#### 3.3. 中医中药

在中医学上 IR 归属于“脾瘵”、“消渴”、“消瘿”范畴，病因涉及脾虚痰湿、肾虚与血瘀，治法为

补肾健脾化痰、补肾疏肝化瘀[36]。目前中药已用于治疗 PCOS 伴 IR 及妊娠期糖尿病等。PCOS 可归属于中医妇科学“闭经”、“月经后期”、“崩漏”、“不孕”、“癥瘕”等范畴。“益肾祛浊方”可以增强气化功能, 祛除痰浊瘀热, 促进 PCOS-IR 患者脾肾功能恢复, 改善生殖与代谢指标与二甲双胍相当, 且在保护肝肾功能方面更有优势[37], 且中药的健脾和胃、行气导滞的功效, 可减轻二甲双胍引起的胃肠道不适, 提高患者依从性。GDM 属于中医妊娠消渴范畴, 气阴两虚是主要病机, 益气养阴是根本治疗大法。中药不仅可保护胎儿, 改善患者的临床症状, 也可有效控制血糖, 提高生活质量。如丹桂止氛汤、黄芪四君子汤均能益气补血、滋阴健脾, 改善 GDM。其中, 丹桂止氛汤有显著降糖效果, 研究显示, 加用丹桂止氛汤可使 GDM 患者 HOMA-IR 指数额外降低  $1.8 \pm 0.3$  ( $P < 0.01$ ) [38], 其机制与调节肠道菌群 *Akkermansia* 丰度增加 3.2 倍相关[39]。黄芪四君子汤可提高组织对葡萄糖的利用, 修复胰岛细胞, 减少胰岛  $\beta$  细胞的损伤, 抑制氧自由基的产生[40]。但由于妊娠期用药风险大, 中药及中成药成分复杂, 国内对中药妊娠安全评估尚无统一规范, 部分说明书信息不可靠, 因此需要加强孕期用药的安全管理, 确保孕期用药的安全。

#### 4. 总结

IR 对育龄期女性的生育功能产生重要影响, 在妊娠期存在生理性 IR, 但过度的 IR 可能会导致各种妊娠并发症, 如复发性流产、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等, 最终可能导致不良母儿结局。胰岛素增敏剂虽可改善机体代谢, 但在妊娠期的使用存在争议, 其对母儿的影响有待进一步研究。未来研究可聚焦于: 开展大规模、多中心的临床研究, 明确胰岛素增敏剂及中药成分在妊娠期使用的安全性和有效性, 制定更为科学合理的用药指南; 加强对有 IR 高危因素育龄期女性的早期筛查和干预策略研究, 通过个性化综合治疗方案, 有效降低妊娠期并发症的发病率, 进一步改善妊娠结局, 为保障母婴健康提供更有力的支持。

#### 参考文献

- [1] Gao, R., Qin, L., Li, Z. and Min, W. (2023) The Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Is a Judgment Criterion for Metformin Pre-Treatment before IVF/ICSI and Embryo Transfer Cycles in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1106276. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1106276>
- [2] 王金良. 胰岛素抵抗及其评估方法[J]. 开卷有益(求医问药), 2009(5): 7.
- [3] 郭冀珍, 龚艳春. 胰岛  $\beta$  细胞功能及胰岛素抵抗的临床评价方法[J]. 内科理论与实践, 2007(3): 146-149.
- [4] 程冬梅, 刘晓巍. 胰岛素抵抗与妊娠结局关系的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(7): 1284-1288.
- [5] 肖宇, 黄永刚, 侯晓红, 等. 女性不孕患者胰岛素抵抗的临床特征研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(1): 80-82.
- [6] 雷若冰, 李维宏. 夫妻双方胰岛素抵抗对体外受精-胚胎移植治疗结局的影响[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(6): 623-629.
- [7] Robker, R.L. (2008) Evidence That Obesity Alters the Quality of Oocytes and Embryos. *Pathophysiology*, **15**, 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2008.04.004>
- [8] 崔佳玉, 赵文芳. 妊娠期胰岛素抵抗发生机制研究进展[J]. 中国医药导刊, 2024, 26(2): 165-170.
- [9] 郭沥晨, 李卫红. 复发性流产并胰岛素抵抗的中西医诊疗进展[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(10): 56-59.
- [10] 叶春雨, 陈秀荣, 邱凌钰, 等. 胰岛素抵抗与复发性流产相关性研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(2): 243-246.
- [11] 殷婷, 黎维霞, 吴阳阳, 等. 肥胖对于子宫内膜容受性的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(2): 210-214.
- [12] 杨岩婷, 霍虎艳, 杨欣, 等. 同型半胱氨酸水平与 PCOS 患者代谢特征及妊娠结局相关性的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(9): 1263-1267.
- [13] 赵铭佳, 吴剑华, 李翠, 等. 同型半胱氨酸对卵子质量及体外受精妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18): 4476-4479.
- [14] 马毅, 吴效科. 胰岛素抵抗在妊娠期糖尿病与多囊卵巢综合征发病中的作用[J]. 中国全科医学, 2006(24): 2082-2084.
- [15] 龚浩, 高白冰, 侯佳妮, 等. 妊娠期糖尿病发病机制的研究进展[J]. 黑龙江医学, 2024, 48(2): 255-257.

- [16] 万惠, 姚伟峰, 钱铁镛, 等. 妊娠糖尿病胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞分泌功能的变化[J]. 江苏医药, 2013, 39(3): 337-339.
- [17] 符琳鑫, 陈秀芹. 孕妇糖耐量状态与胰岛素抵抗、胰岛  $\beta$  细胞功能情况及妊娠结局分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(8): 533-535.
- [18] 王立伟, 任卫国, 刘丽, 等. 妊娠期糖尿病患者产后糖代谢转归及胰岛素抵抗恢复情况分析[J]. 智慧健康, 2021, 7(28): 1-3.
- [19] 于成华, 张硕. 妊娠期糖尿病患者产后胰岛素抵抗及胰岛  $\beta$  细胞功能变化及其影响因素[J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(3): 215-218.
- [20] 庞天舒, 王颖. 胰岛素抵抗与妊娠期高血压疾病发病的关系[J]. 临床医学工程, 2014, 21(8): 1079-1080.
- [21] Mastrogiannis, D.S., Spiliopoulos, M., Mulla, W. and Homko, C.J. (2009) Insulin Resistance: The Possible Link between Gestational Diabetes Mellitus and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Current Diabetes Reports*, **9**, 296-302. <https://doi.org/10.1007/s11892-009-0046-1>
- [22] Zhang, J., Ni, Y., Qian, L., Fang, Q., Zheng, T., Zhang, M., et al. (2021) Decreased Abundance of *Akkermansia muciniphila* Leads to the Impairment of Insulin Secretion and Glucose Homeostasis in Lean Type 2 Diabetes. *Advanced Science*, **8**, e2100536. <https://doi.org/10.1002/advs.202170102>
- [23] 董娟, 段明英. 妊娠高血压疾病与胰岛素抵抗的关系及其远期影响[C]//中华预防医学会. 第二届国际妇幼保健学术会议暨 2006 全国妇幼保健学术大会论文集. 2006: 1.
- [24] Negrato, C.A., Jovanovic, L., Tambascia, M.A., Geloneze, B., Dias, A., Calderon, I.d.M.P., et al. (2009) Association between Insulin Resistance, Glucose Intolerance, and Hypertension in Pregnancy. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **7**, 53-59. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0043>
- [25] 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.
- [26] Malek, R. and Davis, S.N. (1970) Is Metformin Safe in Pregnancy: A Focus on Offspring Outcomes. *Expert Opinion on Drug Safety*, **24**, 5-8.
- [27] 马丹. 妊娠期高血压合并糖尿病患者胰岛素抵抗及血糖代谢特点分析[J]. 心血管病防治知识, 2021, 11(33): 31-33.
- [28] Checa, M.A., Requena, A., Salvador, C., Tur, R., Callejo, J., Espinós, J.J., et al. (2005) Insulin-Sensitizing Agents: Use in Pregnancy and as Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction Update*, **11**, 375-390. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi015>
- [29] 王文丽. 二甲双胍对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响分析[J]. 中外医疗, 2020, 39(34): 92-94+100.
- [30] Yan, Y., Bao, S., Sheng, S., Wang, L. and Tu, W. (2017) Insulin Resistance in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Is Associated with Lymphocyte Population Aberration. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, **63**, 397-404. <https://doi.org/10.1080/19396368.2017.1378936>
- [31] Bertoldo, M.J., Faure, M., Dupont, J. and Froment, P. (2014) Impact of Metformin on Reproductive Tissues: An Overview from Gameto-Genesis to Gestation. *Annals of Translational Medicine*, **2**, 55.
- [32] Andrade, C. (2016) Major Malformation Risk, Pregnancy Outcomes, and Neurodevelopmental Outcomes Associated with Metformin Use during Pregnancy. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **77**, e411-e414. <https://doi.org/10.4088/jcp.16f10789>
- [33] 谢惠媛, 肖淑, 唐振香. 胰岛素、二甲双胍单独及联合治疗妊娠期糖尿病的效果及对母婴结局的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2024, 25(1): 71-74.
- [34] 丁静, 何学素, 肖琳, 等. 黄芪四君子汤辅助治疗对肥胖伴妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗及妊娠结局的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(12): 150-153.
- [35] 多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗诊治专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(9): 1133-1140.
- [36] 徐春, 胡晓丹. 多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗患者应用两种不同胰岛素增敏剂对糖代谢的影响[J]. 当代医学, 2022, 28(4): 76-78.
- [37] 康燕菊, 匡洪影. 从“虚、痰、瘀”探讨多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗[J]. 山西中医药大学学报, 2023, 24(8): 909-912+927.
- [38] 李梦元, 高征, 梁婧翹, 等. 益肾祛浊方对比二甲双胍治疗多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗的随机对照研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(27): 3411-3417+3427.
- [39] Feig, D.S., Donovan, L.E., Zinman, B., et al. (2020) Metformin in Women with Type 2 Diabetes in Pregnancy (MiTy): A Multicentre, International, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 834-844.
- [40] 郑丽萍, 舒莉, 郑元锋. 丹桂止氛汤加味治疗妊娠期糖尿病临床疗效及对妊娠结局的影响[J]. 新中医, 2024, 56(19): 34-38.