

胎盘葡萄糖的转运及调控机制

陆成娴, 王英兰*

暨南大学第二临床医学院, 深圳市人民医院, 产科, 广东 深圳

收稿日期: 2025年3月10日; 录用日期: 2025年4月3日; 发布日期: 2025年4月11日

摘要

妊娠期胰岛素抵抗(IR)是一种适应性生理现象, 但过度IR可导致妊娠期糖尿病(GDM), 增加母婴并发症风险。研究表明, 炎症因子(如TNF- α 、HMGB1)、脂肪因子(如瘦素、脂联素)及维生素D等通过调控胰岛素信号通路(如PI3K/Akt和Ras-MAPK途径), 影响GLUT的表达与功能, 进而参与GDM的发生与发展。本文系统综述了妊娠期糖代谢的调控机制及其影响因素, 为GDM的预防与治疗提供理论依据, 并指出未来研究方向。

关键词

妊娠期糖代谢, 葡萄糖转运蛋白(GLUT), PI3K/Akt通路, 炎症因子, 脂肪因子

Placental Glucose Transport and Regulatory Mechanisms

Chengxian Lu, Yinglan Wang*

Department of Obstetrics and Gynecology, Shenzhen People's Hospital, The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen Guangdong

Received: Mar. 10th, 2025; accepted: Apr. 3rd, 2025; published: Apr. 11th, 2025

Abstract

Insulin resistance (IR) in pregnancy is an adaptive physiologic phenomenon, but excessive IR can lead to gestational diabetes mellitus (GDM) and increase the risk of maternal and infant complications. Studies have shown that inflammatory factors (e.g., TNF- α , HMGB1), adipokines (e.g., leptin, lipocalin), and vitamin D affect the expression and function of GLUT through the modulation of insulin signaling pathways (e.g., the PI3K/Akt and Ras-MAPK pathways), which are then involved in the occurrence and development of GDM. This paper systematically reviews the regulatory mechanisms of

*通讯作者。

文章引用: 陆成娴, 王英兰. 胎盘葡萄糖的转运及调控机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1424-1432.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541075

glucose metabolism and its influencing factors during pregnancy, provides a theoretical basis for the prevention and treatment of GDM, and points out the direction of future research.

Keywords

Glucose Metabolism in Pregnancy, Glucose Transporter Protein (GLUT), PI3K/Akt Pathway, Inflammatory Factors, Adipokines

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. 引言

在孕早期, 胎儿的生长发育需要通过胎盘从母体摄取一定量的葡萄糖, 而相当部分的人群因早孕反应摄取食物减少, 因此, 孕妇空腹血糖可能略低于孕前空腹血糖。且孕妇的肾血流量及肾小球滤过率升高, 甚至出现尿糖现象[1], 也会降低孕妇血糖水平。而后随着孕周的增长, 胎盘产生的胰岛素拮抗激素如泌乳素、雌激素、孕激素及皮质激素等逐渐增多, 加上妊娠后体重增加及组织对胰岛素的敏感性降低, 孕妇会表现出一种“生理性胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)”。研究者[2]观察到这种胰岛素抵抗作用于孕 24~28 周时快速增强, 32~34 周达高峰, 并随着妊娠终止后逐渐消失。妊娠中晚期生理性 IR 被认为是由各种激素介导的一种适应性改变, 以保证母血中的葡萄糖足够供给胎儿, 满足其营养和生长的需要。但过度的 IR 会导致母体高血糖导致孕母血管病变, 进而增加并发妊娠期高血压疾病风险; 此外也可导致早产、羊水过多、胎膜早破甚至死胎等严重危及母儿生命的情况。本文旨在系统探讨妊娠期糖代谢的调控机制及其影响因素, 为妊娠期糖尿病(GDM)的预防与治疗提供新的理论依据。

2. 胎盘葡萄糖转运机制

近年研究表明, 营养物质 - 胰岛素 - 胰岛素样生长因子代谢轴在胎儿生长调控中起关键作用, 而胎盘葡萄糖转运蛋白(Glucose transporter protein, GLUT)家族, 尤其是 GLUT1, 是母胎间葡萄糖转运的核心载体。

2.1. 胎盘葡萄糖转运蛋白

葡萄糖转运蛋白是一类位于细胞膜上的蛋白质, 可分为两类: 一是钠依赖的葡萄糖转运体(Sodium-dependent glucose transporter, SGLT), 通过主动转运机制逆浓度梯度转运葡萄糖, 需要消耗能量; 二是易化扩散的葡萄糖转运体(GLUT), 顺浓度梯度转运葡萄糖, 不消耗能量。母血中的血糖浓度高于脐血, 故母血 - 胎盘 - 脐血的葡萄糖转运, 是通过易化扩散至脐血中, 故胎盘上的转运蛋白为 GLUT。目前尚未发现胎盘存在 SGLT, 母胎葡萄糖的转运未发现存在主动转运机制。通过对哺乳类葡萄糖转运蛋白氨基酸序列的分析, 发现 GLUT 分为 13 种亚型, 相应的蛋白质依次为 GLUT1~GLUT12 和 HMIT。各成员之间高度同源, 空间结构相似, 但具有组织、细胞特异性, 表现不同的动力学特征、调控特性和功能。迄今为止, 人类胎盘中仅发现 GLUT1、GLUT3 和 GLUT4 的存在。有研究证明 GLUT1 是足月胎盘中最主要的葡萄糖转运载体[3], 且也有研究发现 GLUT1 在胎盘中微绒毛侧的表达强度明显高于基底膜侧, 提示 GLUT1 是胎盘中最主要的葡萄糖转运载体, 保证了葡萄糖从母体到胎儿的浓度梯度转运, 且是胎盘葡萄糖转运的限速步骤[4]。GLUT3 的含量较少且分散, 负责将葡萄糖从胎盘血池转运至脐静脉[5]。GLUT4

含量虽然最少, 却在胰岛素信号转导途径中起关键性作用, 该分子负责胎盘绒毛中的葡萄糖转运, 而胰岛素可促使其加快转运速率, 当 GLUT4 表达降低则胰岛素敏感性随之下降, 进而发生胰岛素抵抗[6][7]。葡萄糖转运蛋白只是胰岛素-血糖调节机制的终点环节, 其上游更是国内外的研究热点。

2.2. 胎盘葡萄糖转运上游通路

胰岛素由胰岛 β 细胞分泌, 通过血液循环转运至相应的靶器官与胰岛素受体结合, 通过一系列信号转导机制介导多种生理作用。胰岛素受体的信号传导主要经过两个途径, 即磷脂酰肌醇 3 激酶(P13K/Akt)和丝裂原活化蛋白激酶(Ras-MAPK)途径[8][9]。P13K/Akt 途径即 IRS-1 $\rightarrow$ PI3K $\rightarrow$ PKB/Akt $\rightarrow$ GLUT-1/GLUT-4 信号通路, 是胰岛素-糖代谢调节的主要途径[10]-[12]; Ras-MAPK 途径在细胞生长、分化、存活和死亡等多种生物学过程中发挥着关键作用; 两条途径相互独立, 也能相互激活。国内多项研究发现, 妊娠期糖尿病者脂肪和胎盘组织的 IRS-1、GLUT-4、PKB 等表达均明显减少[13][14], 从而导致胰岛素代谢通路的下调、生物学效应的减弱, 进一步导致葡萄糖的组织利用障碍、母体高血糖等后果。

3. 胰岛素通路的调控机制

研究证实, 妊娠期糖代谢异常的病理生理过程涉及多系统交互作用: 炎症因子、脂肪因子、维生素 D 代谢异常及肠道菌群失调等因素, 通过干扰 PI3K/Akt 和 Ras-MAPK 等核心胰岛素信号转导途径, 调控 GLUT 膜转位及葡萄糖转运活性, 最终导致胰岛素抵抗。其中, 炎症因子与脂肪因子的协同效应尤为突出, 肥胖孕妇因脂肪组织扩张引发局部缺氧和巨噬细胞极化, 浸润的巨噬细胞分泌促炎介质, 进一步刺激脂肪细胞释放游离脂肪酸及抵抗素, 形成“炎症-脂肪因子级联放大”恶性循环, 以下将进一步探讨。

3.1. 炎症因子

国内外多项研究表明, 炎症因子是 IR 发生发展的始动因素。GDM 孕妇存在炎症因子水平升高, 与其发病有着密切关系[15]。胎盘组织有着较强的内分泌功能, 能合成及分泌多种炎症细胞因子, 加重慢性炎症反应及母体 IR 程度, 其所分泌的炎症因子包括肿瘤坏死因子- α 、高迁移率组蛋白 B1、白细胞介素-6、白细胞介素-8、白细胞介素- 1β 及 NK- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of Activated B cells) 等, 这些炎症因子通过多种途径影响胰岛素通路蛋白的表达及功能。

3.1.1. 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

TNF- α 是一种重要的炎症细胞因子, 在许多生理和病理过程中起着关键性的作用, 可促进炎症反应、调节免疫细胞的活化和增殖, 影响细胞凋亡和肿瘤细胞的坏死。妊娠期 TNF- α 主要由胎盘和脂肪组织合成和分泌[16]。因其具有阻碍胰岛素信号传递、葡萄糖转运等作用, 被认为是 GDM 发生的独立危险因素。Kirwan 等[17]体外试验证实妊娠晚期胎盘合成的 TNF- α 大部分进入母体转运到母体血循环, 很少到达胎儿血循环, 而且证明 TNF- α 水平的变化是预测胰岛素敏感性的重要指标, 且分娩后随着胎盘离体, TNF- α 水平急剧下降, 这可能是分娩后 IR 逆转的原因之一。有研究分析其机制, 认为 TNF- α 可完全阻断早孕期滋养细胞中 IRS-1 的蛋白表达[18]。

3.1.2. 高迁移率组蛋白 B1 (HMGB1)

HMGB1 最初作为染色体结构蛋白在细胞核中被发现, 但其又可调节免疫反应和炎症过程, 被认为是重要的炎症细胞因子。研究表明胎盘和脂肪中 HMGB1 的异常高表达与 GDM 的发病有关[19]。更有研究证明, 其对胰岛素信号转导通路中 IRS-1、GLUT-4、PKB 等的表达有抑制作用[20][21]。

3.2. 脂肪因子

近年来许多研究指出脂肪因子能够经内分泌、自分泌及旁分泌多途径, 促进炎症反应及机体 IR, 同时也是 GDM 发生的重要因素。目前被熟知的脂肪因子包括: 内脂素、趋化素、瘦素、视黄醇结合蛋白-4、内脂素-1、脂联素、网膜素-1 等。

3.2.1. 内脂素(Visfatin)

Visfatin, 也称为烟酰胺磷酸核糖基转移酶(NAMPT), 是一种主要由内脏脂肪组织分泌的脂肪因子。它在多种生理和病理过程中发挥作用, 包括免疫、应激、炎症反应以及代谢过程。研究表明, Visfatin 可以由孕妇、胎儿组织和胎儿附属物产生和分泌, 这是妇女在怀孕期间适应性变化和胎儿生长发育的重要调节剂[22]。且随着胎龄的增加其表达也增加[23]。Visfatin 不仅通过与胰岛素受体相互作用发挥效应, 还与多种炎症因子的表达有关, 如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 和 IL6 [24]。有研究发现, Visfatin 的表达在 GDM 患者中与胰岛素抵抗相关[25]。然而, Visfatin 在葡萄糖的转运机制上的具体作用仍需进一步研究。

3.2.2. 趋化素(Chemerin)

Chemerin 是一种新发现的脂肪因子, 与受体结合后在调节脂肪分化、产生和代谢、参与炎症、先天免疫和调节糖代谢方面发挥生物学作用[26]。相应机制可能是 PKB/Akt 的降低导致其下游葡萄糖转运蛋白 GLUT4 向细胞膜的转运减少[27]。

3.2.3. 瘦素(Leptin)

Leptin 是脂肪细胞为保持能量平衡分泌的一种激素, 为 Ob 基因(Obesity Genes)编码的蛋白质产物, 其参与机体摄食、体温及能量平衡的调控, 调节脂类代谢及胰岛素分泌[28]。Leptin 在许多疾病如肥胖、糖尿病等生理病理过程中均发挥着重要生物学活性。有研究发现人体内存在“脂肪-瘦素-胰岛素轴”, 瘦素与胰岛素之间存在双向负反馈作用, 在肥胖者体内存在高瘦素血症、瘦素抵抗和 2 型糖尿病中的胰岛素抵抗相并行, 表明瘦素可能参与胰岛素抵抗和糖尿病的发生[29]。相同研究认为 Leptin 可降低胰岛素介导的葡萄糖摄取率导致胰岛素抵抗等[30]。也有人指出瘦素信号传导与胰岛素信号传导有交叉, 因此可以拮抗胰岛素信号转导的作用, 其能抑制 IRS-1 的磷酸化来实现胰岛素抵抗[31]。

3.2.4. 视黄醇结合蛋白-4(RBP4)

RBP-4 是分子量为 21kDa 的单肽链的蛋白质[32]。作为一种脂肪因子, 参与维生素 A 的转运, 与胰岛素抵抗、血脂异常、心血管疾病, 胚胎发育等有关[33]-[35]。证据表明[36]-[38], RBP-4 作为新的脂肪源性信使, 与 IR 和糖脂代谢有关, 可能的机制通过抑制 IRS-1 的磷酸化。

3.2.5. 内脂素-1 (Nesfatin-1)

Nesfatin-1, 其为 82 个氨基酸组成的多肽, 是新近在脑干和下丘脑中发现的分泌肽, 主要发挥抑食功能[39]。Nesfatin-1 已确定为参与代谢过程的脂肪因子, 并具有葡萄糖依赖的促胰岛素作用, 增加胰岛素的分泌, 维持血糖稳态, 降低 GDM2 型糖尿病的风险[40]。对于血糖的调节, Nesfatin-1 还可以通过改变 AKT 磷酸化和 GLUT4 膜转位, 增加机体的胰岛素分泌和对胰岛素的敏感性[41], 从而改变机体葡萄糖代谢情况以达到调节血糖平衡的目的。

3.2.6. 脂联素(APN)

APN 是由脂肪组织特异性分泌的 30kD 的脂肪细胞因子, 主要存在于血液中, 血浆水平无明显的昼夜节律, 不受进餐影响。具有增强胰岛素敏感性抗炎、抗动脉粥样硬化、保护血管内皮细胞等多种生物学功能与心脑血管疾病、糖尿病等有着密切相关。研究发现[42]脂联素在骨骼肌与其受体结合后, 可减弱

对 IRS-1 的负性调节作用, 证明脂联素信号通路可能与胰岛素信号通路相互交叉、相互联系。还有证据表明, 脂联素提高骨骼肌胰岛素敏感性的生物学机制之一可能是通过活化 AMPK 途径实现, 增加了 GLUT4 的表达[43]。

3.2.7. 网膜素-1 (Omentin-1)

Omentin 分为 Omentin-1、Omentin-2, Omentin-1 由网膜脂肪组织中的血管基质细胞分泌入血, 或作用于周围脂肪细胞发挥其生物学作用。有体外实验报道, 重组 Omentin-1 可促进皮下及网膜脂肪细胞对葡萄糖的摄取, 提高胰岛素敏感性, 是胰岛素“增敏因子”, 但具体机制尚不明确[44]。后有研究发现 Omentin-1 可能通过某种途径激活促进了 IRS-1 的磷酸化, 从而提高脂肪细胞对葡萄糖的摄取, 发挥其胰岛素增敏作用[45]。

3.3. 其他因素

3.3.1. 维生素 D(VD)

VD 是一种类固醇激素, 人体 VD 大约 80%~90% 由太阳光照射皮肤后衍生, 少量来自饮食和/或药物补充。VD 对于糖代谢具有重要影响, 观察性研究发现, 血液中 VD 水平较低与 2 型糖尿病风险增加存在相关性。临床研究和荟萃分析发现, 补充 VD 治疗可以改善血糖控制, 降低空腹血糖水平。有观点认为, VD 对胰岛 β 细胞具有保护作用[46], 国内研究发现, VD 还可通过上调 GDM 小鼠胎盘组织中 PI3K、GLUT-4 表达, 从而改善 GDM 小鼠的糖代谢及 IR [47]。

3.3.2. 胰岛素样生长因子-2 (IGF-2)

父源表达的印记基因 IGF-2, 其表达过多导致胎儿过度生长、出生体重过重, 表达过少胎儿则表现为生长受限[48][49]。在妊娠期, IGF-2 在子宫内的浓度是 IGF-1 的 10 倍左右, 可以促进中胚层的形成[50], 在滋养层细胞的含量也很丰富, 有利于促进营养的运输、滋养细胞的侵袭、增殖, 其还可促进胰岛 β 细胞的生长, 在营养供给中发挥着重要的作用。目前大量研究显示母血 IGF-2 含量与脐血 IGF-2 含量无相关性, 推断胎盘表达并分泌的 IGF-2 难以透过胎盘屏障。故有学者认为胎盘 IGF-2 表达量可能刺激葡萄糖在胎盘的合成及转运, 对胎盘功能、胎儿生长发育有重要作用[51]。且在动物实验中最新研究发现, 胎盘 IGF-2 缺失组会使母体器官对胰岛素更加敏感, 继发胎儿的葡萄糖输送不足, 从而导致的胎儿发育受限及低血糖, 同时在该项实验中, 缺失 IGF-2 的实验组后代大部分都被编程为胰岛素抵抗[52]。但其具体机制还未阐明, 仍需进一步研究。

3.3.3. 肠道菌群

肠道菌群作为人体最复杂的共生微生物生态系统, 已被证实与多种代谢性疾病的发生发展密切相关, 其靶向调控已然成为当代疾病防治的重要研究方向。在妊娠生理过程中, 正常妊娠女性早期肠道菌群结构仍与健康非妊娠人群相似, 以厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes)为优势菌群[53]。Crusell 等[54]的前瞻性研究揭示, 妊娠期糖尿病(GDM)患者孕晚期及产后 8 个月的肠道菌群特征与 2 型糖尿病患者存在显著趋同性, 表现为双歧杆菌(Bifidobacterium)和乳杆菌(Lactobacillus)等有益菌丰度显著降低, 而放线菌门(Actinobacteria)及相关菌属呈现相对富集。尽管 GDM 患者肠道菌群失调的分子机制尚未完全阐明, 现有研究提示其可能通过调控慢性炎症状态、激素平衡及能量代谢等多重途径参与疾病进程, 其中菌群代谢产物的信号转导作用尤为关键。

3.3.4. 表观遗传学

表观遗传学可通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 动态调控糖代谢关键基因表达, 在妊娠

期生理性胰岛素抵抗与糖代谢适应中发挥核心作用: 正常妊娠中胎盘特异性 IGFBP1 低甲基化通过增强胰岛素抵抗实现胎儿营养供给, 而妊娠期糖尿病(GDM)患者则存在 INS 基因高甲基化抑制胰岛素合成、miR-29 家族上调加剧胰岛素抵抗等表观遗传失衡[55]; 肠道菌群与表观遗传调控形成双向交互网络, 如 Crusell 等[54]揭示的 GDM 患者双歧杆菌减少导致丁酸盐水平下降, 通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性阻碍 GLUT4 染色质开放性, 同时菌群代谢产物氧化三甲胺可激活 DNMT3A 诱导 IRS1 基因高甲基化, 加剧糖代谢紊乱; 这种菌群-表观遗传轴还与跨代代谢编程密切相关, 母体高血糖环境引发的胎儿 PPAR γ 高甲基化可增加子代肥胖风险, 而基于表观遗传标志物的早期预警及靶向益生菌干预正成为 GDM 防治的新方向。

4. 总结

综上所述, 胎儿的发育需要能量消耗, 而葡萄糖是胎儿能量代谢的物质基础, 为胎儿的生命活动包括蛋白质合成、生长发育提供能量。胎儿的葡萄糖来源于母体的血糖供应, 母体葡萄糖通过 GLUT 协同运输到达胎儿体内, 其中以 GLUT1 更为重要。胰岛素通过 P13K/Akt 通路调节 GLUT1, 多种炎性、脂肪因子或其他因素可上调或下降其通路的表达进而改善或加重胰岛素抵抗。但仍有很多方面亟待进一步研究, 如胎盘 GLUT 亚型在孕期的时空分布特征及其在病理状态下的代偿性调节机制, 以及脂肪因子谱(如脂联素/瘦素比值)作为 GDM 早期预测标志物的多中心队列验证等等。未来研究需聚焦于胎盘-脂肪-肠道轴的多维度调控网络解析, 并借助前沿技术手段实现从机制探索到临床转化的跨越, 为 GDM 的精准防治提供新策略。

参考文献

- [1] 陈叙村. 孕期血糖、尿糖水平 86 例分析[J]. 上海预防医学, 2009, 21(6): 270.
- [2] Buchanan, T.A., Xiang, A., Kjos, S.L., Lee, W.P., Trigo, E., Nader, I., *et al.* (1998) Gestational Diabetes: Antepartum Characteristics That Predict Postpartum Glucose Intolerance and Type 2 Diabetes in Latino Women. *Diabetes*, **47**, 1302-1310. <https://doi.org/10.2337/diab.47.8.1302>
- [3] 姜洁璇, 孙磊, 金镇, 等. 性激素结合球蛋白和葡萄糖转运蛋白在妊娠期糖尿病胎盘组织中的表达及相关性[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(1): 5-9.
- [4] 马晓鹏, 杨慧霞. 妊娠合并糖代谢异常孕妇胎盘内葡萄糖转运蛋白表达的变化[J]. 中华围产医学杂志, 2008, 11(6): 373-376.
- [5] Zhang, B., Jin, Z., Sun, L., Zheng, Y., Jiang, J., Feng, C., *et al.* (2016) Expression and Correlation of Sex Hormone-Binding Globulin and Insulin Signal Transduction and Glucose Transporter Proteins in Gestational Diabetes Mellitus Placental Tissue. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **119**, 106-117. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.07.003>
- [6] Stanirowski, P.J., Szukiewicz, D., Pyzlak, M., Abdalla, N., Sawicki, W. and Cendrowski, K. (2016) Impact of Pre-Gestational and Gestational Diabetes Mellitus on the Expression of Glucose Transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in Human Term Placenta. *Endocrine*, **55**, 799-808. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1202-4>
- [7] Kokk, K., Verajankorva, E., Laato, M., Wu, X., Tapfer, H. and Pollanen, P. (2005) Expression of Insulin Receptor Substrates 1-3, Glucose Transporters GLUT-1-4, Signal Regulatory Protein 1 α , Phosphatidylinositol 3-Kinase and Protein Kinase B at the Protein Level in the Human Testis. *Anatomical Science International*, **80**, 91-96. <https://doi.org/10.1111/j.1447-073x.2005.00091.x>
- [8] Perrin, A.J., Gunda, M., Yu, B., Yen, K., Ito, S., Forster, S., *et al.* (2012) Noncanonical Control of *C. elegans* Germline Apoptosis by the Insulin/IGF-1 and Ras/MAPK Signaling Pathways. *Cell Death & Differentiation*, **20**, 97-107. <https://doi.org/10.1038/cdd.2012.101>
- [9] Leiria, L.O., Sollon, C., Báu, F.R., Mónica, F.Z., D'Ancona, C.L., De Nucci, G., *et al.* (2013) Expression of Concern: Insulin Relaxes Bladder via PI3K/AKT/eNOS Pathway Activation in Mucosa: Unfolded Protein Response-Dependent Insulin Resistance as a Cause of Obesity-Associated Overactive Bladder. *The Journal of Physiology*, **591**, 2259-2273. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.251843>
- [10] Mi, Y., Zhang, W., Tian, H., Li, R., Huang, S., Li, X., *et al.* (2018) EGCG Evokes Nrf2 Nuclear Translocation and Dampens PTP1B Expression to Ameliorate Metabolic Misalignment under Insulin Resistance Condition. *Food &*

- Function*, **9**, 1510-1523. <https://doi.org/10.1039/c7fo01554b>
- [11] Kubota, T., Kubota, N. and Kadowaki, T. (2017) Imbalanced Insulin Actions in Obesity and Type 2 Diabetes: Key Mouse Models of Insulin Signaling Pathway. *Cell Metabolism*, **25**, 797-810. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.004>
 - [12] Huang, X., Liu, G., Guo, J. and Su, Z. (2018) The PI3K/AKT Pathway in Obesity and Type 2 Diabetes. *International Journal of Biological Sciences*, **14**, 1483-1496. <https://doi.org/10.7150/ijbs.27173>
 - [13] 杨敏, 张静, 赵喜花. 妊娠糖尿病患者脂肪组织中 IRS-1、IRS-2、Omentin-1 表达与胰岛素抵抗[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(9): 1159-1162.
 - [14] 冯卫红, 王艳霞, 计静, 等. IRS-1 和 GLUT4 在妊娠期糖尿病患者胎盘组织中的表达水平及其临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(3): 251-253.
 - [15] 赵静. GDM 患者胎盘脂肪因子及炎症因子水平及与母体糖脂代谢相关性研究[J]. 中国性科学, 2020, 29(3): 50-54.
 - [16] Kinalski, M., Telejko, B., Kuźmicki, M., Krętowski, A. and Kinalska, I. (2005) Tumor Necrosis Factor Alpha System and Plasma Adiponectin Concentration in Women with Gestational Diabetes. *Hormone and Metabolic Research*, **37**, 450-454. <https://doi.org/10.1055/s-2005-870238>
 - [17] Kirwan, J.P., Hauguel-De Mouzon, S., Lepercq, J., Challier, J., Huston-Presley, L., Friedman, J.E., et al. (2002) TNF- α Is a Predictor of Insulin Resistance in Human Pregnancy. *Diabetes*, **51**, 2207-2213. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2207>
 - [18] 李素平. TNF- α 对早孕滋养细胞激素分泌及胰岛素信号蛋白的影响[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2007.
 - [19] 杨斌, 葛迎春, 吉冬梅, 等. 胎盘及脂肪组织中 HMGB1 表达与胰岛素抵抗程度及产后糖代谢异常的相关性研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(3): 84-88.
 - [20] Jiang, Y. and Steinle, J.J. (2018) HMGB1 Inhibits Insulin Signalling through TLR4 and RAGE in Human Retinal Endothelial Cells. *Growth Factors*, **36**, 164-171. <https://doi.org/10.1080/08977194.2018.1539393>
 - [21] Liu, L., Jiang, Y. and Steinle, J.J. (2017) Inhibition of HMGB1 Protects the Retina from Ischemia-Reperfusion, as Well as Reduces Insulin Resistance Proteins. *PLOS ONE*, **12**, e0178236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178236>
 - [22] Peng, H., Li, H., Lin, S., Zeng, W., Lin, C., Lin, K., et al. (2018) Caveolin-1 Was Required for Glargine to Improve Insulin Sensitivity and Activate PI3K/AKT Pathway in Visceral Adipose Tissue of Type 2 Diabetic Mice. *Diabetes*, **67**, 2423-PUB. <https://doi.org/10.2337/db18-2423-pub>
 - [23] Jayabalan, N., Lai, A., Ormazabal, V., Adam, S., Guanzon, D., Palma, C., et al. (2018) Adipose Tissue Exosomal Proteomic Profile Reveals a Role on Placenta Glucose Metabolism in Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 1735-1752. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01599>
 - [24] 油红捷, 闫韶飞, 丁卫. 脂肪因子 visfatin 的调节与功能多样性[J]. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35(12): 1351-1357.
 - [25] 姜文英. 妊娠期糖尿病患者分娩前后 visfatin 变化以及与胰岛素抵抗相关研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2012.
 - [26] Rowan, J.A., Rush, E.C., Plank, L.D., Lu, J., Obolonkin, V., Coat, S., et al. (2018) Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU): Body Composition and Metabolic Outcomes at 7-9 Years of Age. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **6**, e000456. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000456>
 - [27] 王伟, 张静, 浦春. 妊娠糖尿病患者血清、脐血及胎盘组织中 Visfatin 和 Chemerin 的表达与胰岛素抵抗发生机制的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 21-27.
 - [28] 王颖, 佟俊旺, 盛佳曦, 等. 血清瘦素、25 羟维生素 D 水平与 2 型糖尿病下肢血管病变关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(4): 328-330.
 - [29] 张斌, 郭刚, 汪蓓蕾, 等. 老年 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与血糖及胰岛素敏感性的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(6): 1378-1380.
 - [30] 陈利春, 陈冠军, 叶俊良, 等. 妊娠期糖尿病患者脂肪细胞因子与炎症的相关性分析[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(7): 842-845.
 - [31] 李素芬. 瘦素对早孕滋养细胞胰岛素受体、胰岛素受体底物-1 作用的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 第三军医大学, 2011.
 - [32] Miehle, K., Stepan, H. and Fasshauer, M. (2011) Leptin, Adiponectin and Other Adipokines in Gestational Diabetes Mellitus and Pre-Eclampsia. *Clinical Endocrinology*, **76**, 2-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04234.x>
 - [33] Phillips, A. and Cobbold, C. (2014) A Comparison of the Effects of Aerobic and Intense Exercise on the Type 2 Diabetes

- Mellitus Risk Marker Adipokines, Adiponectin and Retinol Binding Protein-4. *International Journal of Chronic Diseases*, 2014, Article ID: 358058. <https://doi.org/10.1155/2014/358058>
- [34] Christou, G., Tselepis, A. and Kiortsis, D. (2011) The Metabolic Role of Retinol Binding Protein 4: An Update. *Hormone and Metabolic Research*, 44, 6-14. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1295491>
- [35] Duggirala, R., Blangero, J., Almasy, L., Dyer, T.D., Williams, K.L., Leach, R.J., *et al.* (1999) Linkage of Type 2 Diabetes Mellitus and of Age at Onset to a Genetic Location on Chromosome 10q in Mexican Americans. *The American Journal of Human Genetics*, 64, 1127-1140. <https://doi.org/10.1086/302316>
- [36] Graham, T.E., Yang, Q., Blüher, M., Hammarstedt, A., Ciaraldi, T.P., Henry, R.R., *et al.* (2006) Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects. *New England Journal of Medicine*, 354, 2552-2563. <https://doi.org/10.1056/nejmoa054862>
- [37] Aeberli, I., Biebinger, R., Lehmann, R., l'Allemand, D., Spinass, G.A. and Zimmermann, M.B. (2007) Serum Retinol-Binding Protein 4 Concentration and Its Ratio to Serum Retinol Are Associated with Obesity and Metabolic Syndrome Components in Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, 4359-4365. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0468>
- [38] Yang, Q., Graham, T.E., Mody, N., Preitner, F., Peroni, O.D., Zabolotny, J.M., *et al.* (2005) Serum Retinol Binding Protein 4 Contributes to Insulin Resistance in Obesity and Type 2 Diabetes. *Nature*, 436, 356-362. <https://doi.org/10.1038/nature03711>
- [39] 巫小燕, 李锐, 吴丽群, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 NUCB / nesfatin-1 水平的变化[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(6): 912-914.
- [40] Li, X., Yan, C., Fan, Y., Yang, J. and Zhao, S. (2020) NUCB2 Polymorphisms Are Associated with an Increased Risk for Type 2 Diabetes in the Chinese Population. *Annals of Translational Medicine*, 8, 290-290. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.02>
- [41] Li, Z., Gao, L., Tang, H., Yin, Y., Xiang, X., Li, Y., *et al.* (2013) Peripheral Effects of Nesfatin-1 on Glucose Homeostasis. *PLOS ONE*, 8, e71513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071513>
- [42] Vu, V., Bui, P., Eguchi, M., Xu, A. and Sweeney, G. (2013) Globular Adiponectin Induces LKB1/AMPK-Dependent Glucose Uptake via Actin Cytoskeleton Remodeling. *Journal of Molecular Endocrinology*, 51, 155-165. <https://doi.org/10.1530/jme-13-0059>
- [43] 陈冬, 杨宁宁, 陈明卫, 等. 骨骼肌源性脂联素通过 p38MAPK 信号通路影响骨骼肌胰岛素抵抗模型中 GLUT4 表达的研究[C]//安徽省医学会内分泌糖尿病学第十四次学术年会论文集. 合肥: 安徽医科大学第一附属医院, 2012: 445-446.
- [44] Greulich, S., Chen, W.J.Y., Maxhera, B., Rijzewijk, L.J., van der Meer, R.W., Jonker, J.T., *et al.* (2013) Cardioprotective Properties of Omentin-1 in Type 2 Diabetes: Evidence from Clinical and in Vitro Studies. *PLOS ONE*, 8, e59697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059697>
- [45] 潘宝龙, 马润玫. 转染人源 Omentin-1、Vaspin 妊娠期糖尿病脂肪细胞胰岛素受体底物和磷脂酰肌醇 3 激酶表达变化[J]. 山东医药, 2016, 56(35): 9-12.
- [46] Mohamad, M.I., El-Sherbeny, E.E. and Bekhet, M.M. (2015) The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Nutrition*, 35, 399-404. <https://doi.org/10.1080/07315724.2015.1026427>
- [47] 王哲. 维生素 D 对妊娠糖尿病小鼠胎盘组织中蛋白酪氨酸磷酸酶-1B、磷脂酰肌醇 3 激酶及葡萄糖转运体-4 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [48] 杨晓煜, 黄燕芳. 传代培养对供核细胞胰岛素样生长因子II基因表达的影响[J]. 中国现代医生, 2008, 46(36): 1-3, 10.
- [49] Guo, L., Choufani, S., Ferreira, J., Smith, A., Chitayat, D., Shuman, C., *et al.* (2008) Altered Gene Expression and Methylation of the Human Chromosome 11 Imprinted Region in Small for Gestational Age (SGA) Placentae. *Developmental Biology*, 320, 79-91. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2008.04.025>
- [50] Morali, O.G., Jouneau, A., McLaughlin, K.J., Thiery, J.P. and Larue, L. (2000) IGF-II Promotes Mesoderm Formation. *Developmental Biology*, 227, 133-145. <https://doi.org/10.1006/dbio.2000.9875>
- [51] Liu, Y., Dong, N., Miao, J., Li, C., Wang, X. and Ruan, J. (2019) Lin28 Promotes Dental Pulp Cell Proliferation via Upregulation of Cyclin-Dependent Proteins and Interaction with Let-7a/IGF2BP2 Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 113, Article 108742. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108742>
- [52] Lopez-Tello, J., Yong, H.E.J., Sandovici, I., Dowsett, G.K.C., Christoforou, E.R., Salazar-Petres, E., *et al.* (2023) Fetal Manipulation of Maternal Metabolism Is a Critical Function of the Imprinted *Igf2* Gene. *Cell Metabolism*, 35, 1195-1208.E6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.06.007>

- [53] Xiao, L. and Zhao, F. (2023) Microbial Transmission, Colonisation and Succession: From Pregnancy to Infancy. *Gut*, **72**, 772-786. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328970>
- [54] Crusell, M.K.W., Hansen, T.H., Nielsen, T., Allin, K.H., Rühlemann, M.C., Damm, P., *et al.* (2018) Gestational Diabetes Is Associated with Change in the Gut Microbiota Composition in Third Trimester of Pregnancy and Postpartum. *Microbiome*, **6**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0472-x>
- [55] Bacos, K., Gillberg, L., Volkov, P., Olsson, A.H., Hansen, T., Pedersen, O., *et al.* (2016) Blood-Based Biomarkers of Age-Associated Epigenetic Changes in Human Islets Associate with Insulin Secretion and Diabetes. *Nature Communications*, **7**, Article No. 11089. <https://doi.org/10.1038/ncomms11089>