

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.05.007

同型半胱氨酸对孕鼠糖代谢的影响与机制分析*

樊阳阳¹ 王影¹ 刘飞飞¹ 袁峰¹ 陈丽^{2Δ}

(1 陕西省人民医院产科 陕西 西安 710068; 2 宝鸡市妇幼保健院产科 陕西 宝鸡 721000)

摘要 目的:探讨同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)摄入后对孕鼠糖代谢的影响以及生物学机制分析。**方法:**孕鼠妊娠 10 d 后,将实验动物随机分为 3 组,每组 12 只,妊娠对照组(Ctrl)腹腔注射生理盐水,同型半胱氨酸高剂量组(HCYH)和同型半胱氨酸低剂量组(HCYL)腹腔注射 HCY 溶液,注射浓度分别为 200 mg/kg·d 和 100 mg/kg·d,持续 20 d(即为 HCY20 d)后,利用血糖含量检测试剂盒和胰岛素试剂盒分别检测孕鼠空腹血糖水平、胰岛素水平;葡萄糖检测试剂盒对孕鼠葡萄糖耐量和胰岛素抵抗进行检测;蛋白免疫印迹法检测孕鼠目的蛋白过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、蛋白激酶 B (AKT)、磷酸化 AKT 蛋白(P-AKT)的表达。**结果:**与 Ctrl 组比较,在孕鼠注射 HCY 后,空腹血糖水平升高、血清中胰岛素浓度下降、HOMA- β 指数下降、HOMA-IR 指数升高($P<0.05$);摄入葡萄糖后,孕鼠血糖随时间的变化而下降,葡萄糖曲线下面积升高($P<0.05$);摄入胰岛素后,孕鼠血糖随时间的变化而升高,胰岛素曲线下面积升高($P<0.05$);PPAR γ 、P-AKT、GLUT4 蛋白表达水平下降,HCYH 组降低水平更为显著($P<0.05$)。**结论:**孕鼠 HCY 摄入后,生物体糖代谢紊乱,AKT 磷酸化表达水平抑制,HCY 可能通过降低 PPAR γ 的表达减少 AKT 磷酸化,导致胰岛素受体的活化,进而激活了 PI3K/AKT 通路,减少了脂肪组织中的 GLUT4 表达,增加了对于葡萄糖的摄取能力。

关键词: 同型半胱氨酸;孕鼠;糖代谢

中图分类号: R-33; R587 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)05-835-05

Effect and Mechanism of Homocysteine on Glucose Metabolism in Pregnant Rats*

FAN Yang-yang¹, WANG Ying¹, LIU Fei-fei¹, YUAN Feng¹, CHEN Li^{2Δ}

(1 Obstetrics Department, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China;

2 Obstetrics Department, Baoji Maternal and Child Health Hospital, Baoji, Shaanxi, 721000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of homocysteine (HCY) intake on glucose metabolism in pregnant rats and analysis of its biological mechanism. **Methods:** After 10 days of pregnancy, pregnant rats were randomly divided into 3 groups, 12 animals in each group. The pregnant control group (Ctrl) was intraperitoneally injected with saline; the homocysteine high-dose group (HCYH) and the homocysteine low-dose group (HCYL) were intraperitoneally injected with HCY solution at a concentration of 200 mg/kg·d and 100 mg/kg·d respectively for 20 d (HCY20d), and then, fasting blood glucose levels and insulin levels in pregnant rats were tested with blood glucose content detection kit and insulin kit, respectively; the glucose tolerance and insulin resistance in pregnant rats were detected with glucose detection kit. target protein peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in pregnant mice), Glucose transporter (GLUT4), protein kinase B (AKT), and phosphorylated AKT protein (P-AKT) expression were detected with Western blotting. **Results:** Compared with the Ctrl group, after injection of HCY in pregnant rats, the fasting blood glucose level increased, the serum insulin concentration decreased, the HOMA- β index decreased, the HOMA-IR index increased ($P<0.05$). After glucose intake, the blood glucose of pregnant rats decreases with time, and the area under the glucose curve increased ($P<0.05$). After insulin intake, blood glucose of pregnant mice increases with time. The area under the insulin curve increased ($P<0.05$). PPAR γ , P-AKT, GLUT4 protein expression levels were reduced, especially PPAR γ expression levels, HCYH group significantly changed ($P<0.05$). **Conclusion:** After ingestion of HCY in pregnant rats, the body's glucose metabolism is disordered and the expression level of AKT phosphorylation is inhibited. HCY may reduce AKT phosphorylation by reducing the expression of PPAR γ , lead to the activation of insulin receptors, activate the PI3K / AKT pathway, reduce the expression of GLUT4 in adipose tissue and increase the organism's ability to take up glucose.

Key words: Homocysteine; Pregnant mouse; Glucose metabolism

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R587 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)05-835-05

* 基金项目:陕西省科技新星人才培养计划项目(2014KJXX-26)

作者简介:樊阳阳(1978-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:产科,电话:13679115777, E-mail: Fanyangyang_1974@163.com

Δ 通讯作者:陈丽(1977-),女,本科,副主任医师,研究方向:产科合并症及并发症的诊断与治疗,

电话:18991739199, E-mail: 996716436@qq.com

(收稿日期:2020-08-07 接受日期:2020-08-31)

前言

同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是一种含有巯基并且含硫量较高的氨基酸,是蛋氨酸向半胱氨酸代谢过程中的中间产物^[1]。HCY 是一种非蛋白质氨基酸,既是蛋氨酸的底物,又是蛋氨酸的产物^[2],在甲基化循环中起关键作用^[3]。有研究表明^[4], HCY 可参与机体内氧化应激反应过程,并且结合人体本身的肥胖、年龄、不良生活习惯等问题^[5,6],最终会影响到机体血浆中同型半胱氨酸水平,从而可能会导致多种疾病的发生,如高同型半胱氨酸血症^[7]、甲状腺功能减退症^[8]、糖尿病^[9]、动脉粥样硬化^[10]、冠状动脉疾病^[11]等。这其中最值得关注的是糖尿病患者人群,根据数据显示,2019 年因糖尿病及其并发症导致的死亡人数高达 420 万^[12],并且预计有 15.8 %新生儿受到妊娠糖尿病母体影响^[13],妊娠糖尿病则是孕妇怀孕期间高发的糖尿病亚型^[14],容易引发孕期或分娩并发症,从而新生儿的健康得不到保障^[15,16]。已有多项研究表明^[17,18],妊娠期糖尿病患者 HCY 水平明显高于正常妊娠孕妇,提示该病的发生可能与机体内高水平的同型半胱氨酸有关。因此,本文将重点集中于同型半胱氨酸对孕鼠糖代谢的影响,并对其生物学机制进行探究和分析。

1 材料与方法

1.1 实验材料

选用大于 3 月龄的昆明小鼠,体重(33±2)g,雌雄各半若干只,由辽宁长生生物技术有限公司(生产许可证号 SCXK(吉)-2016-0003)购进。在室温(25±3)℃,湿度(55±5)%屏障系统中进行饲养,所有小鼠均饲养于 SPF 级动物室,给予标准颗粒饲料,适应性饲养期间不控制饲料和饮水。实验操作期间,严格遵守《实验动物的护理和使用指南》。

1.2 主要试剂与仪器

同型半胱氨酸、蛋白酶抑制剂(PMSF)(美国 Sigma 公司),聚偏二氟乙烯膜(PVDF)(瑞士 Roche 公司),四甲基乙二胺、30 %丙烯酰胺溶液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司),目的蛋白 P-AKT、AKT、PPAR γ 、GLUT4、内参(Tubulin)(美国 CST 公司),羊、抗兔 IgG(HRP)、羊抗鼠 IgG(HRP)(英国 abcam 公司),磺基水杨酸、血糖含量检测试剂盒(北京索莱宝科技有限公司),胰岛素试剂盒(泉州市睿信生物科技有限公司),葡萄糖检测试剂盒(加拿大 Contour Glucometer 公司),酶联免疫检测仪(Infinite M200Pro, 瑞士 TECAN 公司),荧光及化学发光成像系统(上海勤翔科学仪器有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 实验分组及药物处理 适应性饲养 7 d 后,按照随机分配法将雌:雄=2:1 做同笼饲养,每日固定时间做雌鼠阴道分泌物检测,以发现精子记为妊娠 1 d,并做单独饲养。妊娠 10 d 后,将实验动物随机分为 3 组,每组 12 只,妊娠对照组(Ctrl)腹腔注射生理盐水,同型半胱氨酸高剂量组(HCYH)和同型半胱氨酸低剂量组(HCYL)腹腔注射 HCY 溶液,注射浓度分别为 200 mg/kg·d 和 100 mg/kg·d,持续 20 d(即为 HCY20d)。给药期间每天称量体重,观察孕鼠状态,预估是否为正常妊娠,根据体重进行给药剂量调整。

1.3.2 空腹血糖水平与胰岛素水平检测 取正常妊娠

HCY20d 孕鼠,实验前禁食 12h,利用 2 %水合氯醛进行腹腔注射麻醉,尾静脉取血,一部分经抗凝处理后,离心机预冷维持 4℃,3500 r/min,10 min 分离血浆,按照血糖含量检测试剂盒说明书进行血糖检测。另一部分血液静置半小时后,离心条件同上述,取血清,按照胰岛素试剂盒说明书进行检测后计算 β 细胞功能指数 $HOMA-\beta = \text{空腹血浆葡萄糖} \times \text{空腹血清胰岛素} / 22.5$ 和胰岛素抵抗指数 $HOMA-IR = (20 \times \text{空腹血清胰岛素}) / \text{空腹血浆葡萄糖} - 3.5$ %。

1.3.3 葡萄糖耐量检测 1.3.2 实验后,腹腔注射 0.2 %葡萄糖溶液,分别在(15、30、60、120 min)时进行尾静脉采血,离心后取上清,利用葡萄糖检测试剂盒检测葡萄糖浓度,画出 XY 曲线(X=时间,Y=血糖浓度),计算葡萄糖曲线下面积(AUC)。AUC 越大,说明小鼠耐糖量越差。

1.3.4 胰岛素抵抗检测 1.3.2 实验后,腹腔注射 1 U/kg 胰岛素,其余同 1.3.3 实验,横纵坐标同 1.3.3 XY 曲线,计算胰岛素曲线下面积(AUC),AUC 越大,说明小鼠胰岛素抵抗越严重,胰岛素耐量越差。

1.3.5 蛋白免疫印迹法(Western Blotting, WB) 检测目的蛋白 利用 WB 实验检测 HCY20 d 孕鼠目的蛋白的表达水平。具体步骤为在冰上提取孕鼠脂肪组织,在含有并在补充有 PMSF 的缓冲液中提取总蛋白,将脂肪组织切成小块,超声破碎,离心机预冷维持 4℃,12000 r/min,20 min,吸取上清,利用试剂盒检测蛋白浓度,并利用 SDS-PAGE 凝胶将蛋白按照分子量进行分离。随后转移到 PVDF 膜上进行蛋白质转移(PVDF 膜使用前需要在甲醇中进行预处理,以保证膜上正电基团的活化),90 min 后进行封闭,1 h 后按照 1:1000-10000 稀释一抗溶液,在 4℃中慢摇过夜。次日用 1:5000 配好的 HRP 偶联二抗进行室温孵育,清洗后,通过电化学发光法进行蛋白可视化。蛋白浓度表示为参考条带百分比。

1.4 统计学分析

正态分布的计量资料(空腹血糖水平与胰岛素水平、葡萄糖耐量、胰岛素抵抗和目的蛋白的表达水平)均以($\bar{x} \pm s$)表示,并使用 GraphPad Prism 8.0 进行统计学分析,组间两两比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 认为是具有显著性差异。

2 结果

2.1 同型半胱氨酸对孕鼠空腹血糖水平和胰岛素水平的影响

孕鼠腹腔注射 HCY 后,与 Ctrl 组比较,HCY 各组空腹血糖、胰岛素抵抗指数以及血清内胰岛素浓度升高,其中 HCYH 组空腹血糖和胰岛素抵抗指数高于 HCYL 组, β 细胞功能指数降低,HCYH 组低于 HCYL 组($P < 0.05$),详见图 1。

2.2 同型半胱氨酸对孕鼠葡萄糖耐受量的影响

与 Ctrl 组比较,HCY 各组的孕鼠血糖水平和葡萄糖曲线下面积显著性增加,HCYH 组高于 HCYL 组($P < 0.05$),详见图 2。

2.3 同型半胱氨酸对孕鼠胰岛素抵抗的影响

与 Ctrl 组比较,HCY 组孕鼠血糖水平和胰岛素曲线下面积显著性增加,HCYH 组高于 HCYL 组($P < 0.05$),详见图 3。

2.4 PPAR γ 、P-AKT、GLUT4 蛋白表达水平

与 Ctrl 比较,HCY 组的 PPAR γ 、P-AKT、GLUT4 蛋白表达水平下降,HCYH 组 P-AKT 和 GLUT4 表达水平低于 HCYL 组($P<0.05$),详见图 4 和图 5。

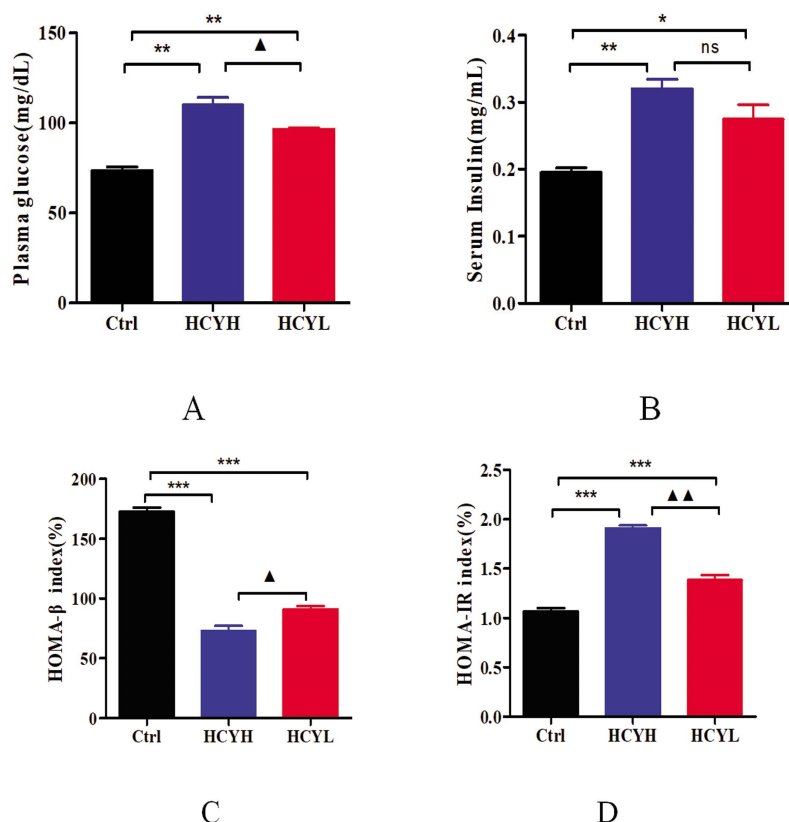


图 1 同型半胱氨酸对孕鼠空腹血糖水平和胰岛素水平的影响

Fig.1 The effect of homocysteine on fasting blood glucose and insulin levels in pregnant mice

注:A:空腹血糖水平;B:胰岛素水平;C:β 细胞功能指数;D:胰岛素抵抗指数

与 Ctrl 比较, * $P<0.05$;HCYH 与 HCYL 组比较, ▲ $P<0.05$;ns 为无显著性差异。

Note: A: fasting blood glucose level; B: insulin level; C: β cell function index; D: insulin resistance index

Compared with Ctrl, * $P<0.05$; comparing HCYH with HCYL group, ▲ $P<0.05$; ns means no significant difference.

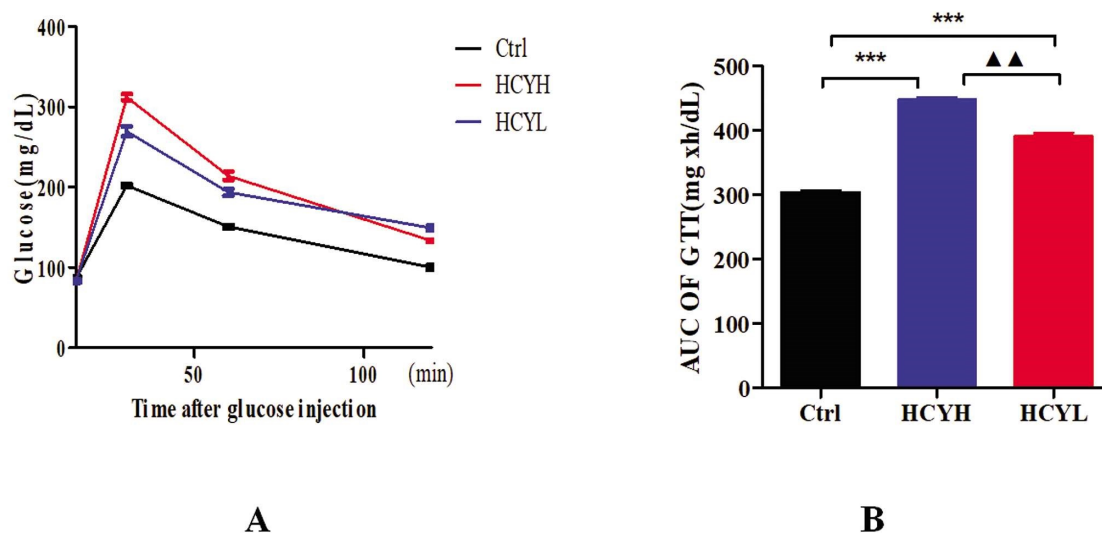


图 2 同型半胱氨酸对孕鼠葡萄糖耐受量的影响

Fig.2 The effect of homocysteine on glucose tolerance in pregnant rats

注:A:葡萄糖浓度;B:葡萄糖曲线下面积

与 Ctrl 比较, * $P<0.05$;HCYH 与 HCYL 组比较, ▲ $P<0.05$ 。

Note: A: glucose concentration; B: area under the glucose curve

Compared with Ctrl, * $P<0.05$; comparing HCYH with HCYL group, ▲ $P<0.05$ 。

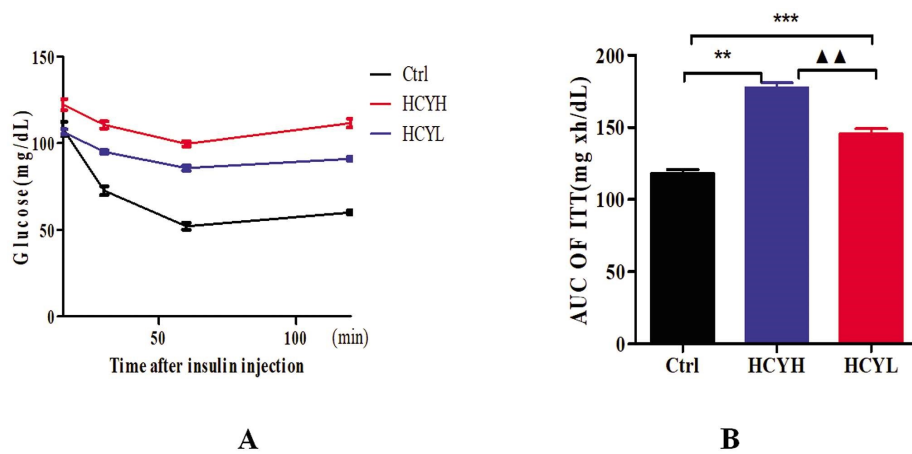


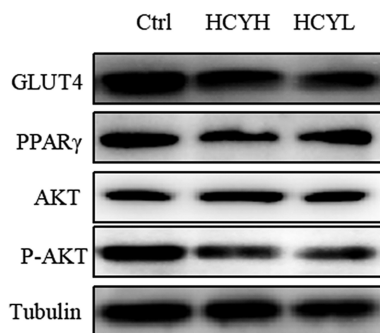
图3 同型半胱氨酸对孕鼠胰岛素抵抗的影响

Fig.3 The effect of homocysteine on insulin resistance in pregnant mice

注:A:葡萄糖浓度;B:胰岛素曲线下面积

与 Ctrl 比较, * $P<0.05$; HCYH 与 HCYL 比较, $\Delta P<0.05$ 。

Note: A: glucose concentration; B: area under the insulin curve

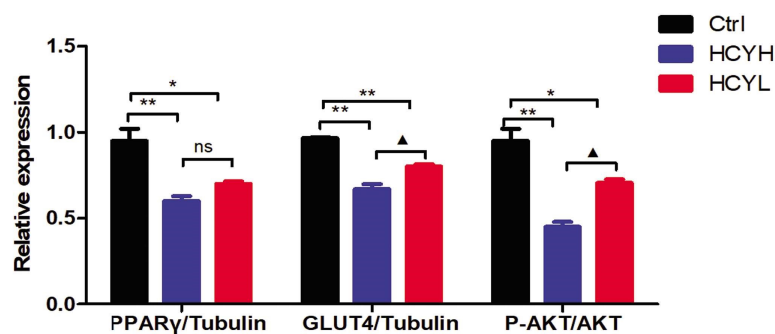
Compared with Ctrl, * $P<0.05$; comparing HCYH with HCYL, $\Delta P<0.05$.图4 PPAR γ 、P-AKT、GLUT4 蛋白的表达Fig.4 Expression of PPAR γ , P-AKT, GLUT4

3 讨论

目前有研究表明^[19], HCY 与糖代谢关系密切, 随着近年来 HCY 与糖代谢紊乱的研究, 发现妊娠期妇女血浆中 HCY 水平的变化与胰岛素 β 细胞功能显著负相关, 且伴随胰岛素抵抗, 可能会导致孕妇发生妊娠期血压、血糖异常, 以及对 B 族维生素的吸收障碍等不良影响^[20]。因此, 本文通过对孕鼠空腹血糖

水平、胰岛素水平、葡萄糖耐量、胰岛素抵抗以及 PPAR γ 、GLUT4、AKT、P-AKT 蛋白表达的检测研究, 分析同型半胱氨酸对孕鼠糖代谢的影响及其可能的作用机制。

本文中研究发现, 腹腔注射 HCY 后, 孕鼠空腹血糖、胰岛素抵抗指数以及血清内胰岛素浓度升高, 高剂量组孕鼠空腹血糖和胰岛素抵抗指数高于低剂量组, β 细胞功能指数降低, 高剂量组低于低剂量组。与润琳^[21]等学者的研究一致, 探讨糖代谢异常、初诊断 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸水平与糖尿病周围神经病变的关系, 从反方向说明 Hcy 水平与糖代谢异常的关系, 结果显示糖代谢异常组和 T2DM 组分别与将康对照组比较, 血浆 Hcy 水平均显著升高。胰岛素抵抗会导致生物体因代偿性分泌胰岛素维持血糖水平导致高胰岛素血症, 我们的实验中表明, 在孕鼠注射胰岛素后, HCY 组 AUC 升高, 与胰岛素水平检测实验结果一致, 提示 HCY 的注射, 导致孕鼠的胰岛素作用靶器官对胰岛素作用的敏感性下降。并且通过血糖水平和葡萄糖耐量的实验检测, HCY 各组孕鼠空腹血糖水平升高、血清中胰岛素浓度下降、葡萄糖耐量下降、胰岛素抵抗严重。通常, 糖代谢异常患者糖耐量减低、空腹血糖受损和糖调节受

图5 PPAR γ 、P-AKT、GLUT4 蛋白表达水平Fig. 5 Protein expression levels of PPAR γ , P-AKT and GLUT4注: 与 Ctrl 比较, * $P<0.05$; HCYH 与 HCYL 组比较, $\Delta P<0.05$; ns 为无显著性差异。Note: Compared with Ctrl, * $P<0.05$; comparing HCYH with HCYL group, $\Delta P<0.05$; ns means no significant difference.

损,并且多伴有胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗将导致血糖水平的升高。结合本文实验结果说明 HCY 会导致孕鼠出现高血糖现象,发生糖代谢紊乱。随后本文为进一步探究同型半胱氨酸影响孕鼠糖代谢的作用机制,检测了孕鼠脂肪组织中的 P-AKT、GLUT4、PPAR γ 的表达水平,发现 HCY 组的 PPAR γ 、P-AKT、GLUT4 蛋白表达水平下降,与王雅楠^[22]的研究类似,该学者建立高同型半胱氨酸血症的动物模型,检测脂肪组织 TRB3 的表达,探讨 TRB3 对 PI3K/Akt 信号通路的影响,结果显示高同型半胱氨酸血症组与对照组比较空腹血糖和空腹胰岛素增加,细胞膜上 GLUT4 分布降低;同时柴雁菁^[23]的研究也发现,空腹高同型半胱氨酸血症组与空腹正常对照组,进食高同型半胱氨酸血症组与进食正常对照组比较葡萄糖和胰岛素增加胰岛素敏感指数降低,P-AKT(Ser-473)蛋白下调。已经有实验报道^[24],PPAR γ 可以影响糖尿病大鼠的胰岛素抵抗指数,参与脂肪酸氧化和脂质合成,胰岛素敏感性与胰岛素抵抗有关,表明 PPAR γ 的表达与胰岛素敏感性有关,本文在 WB 实验,同型半胱氨酸作用后,孕鼠的 PPAR γ 表达下降,说明同型半胱氨酸影响了孕鼠的胰岛素敏感性,这可能会导致孕鼠的糖代谢发生紊乱。有研究表明^[25,26],PPAR 参与保持能量平衡,PPAR γ 的活化产生能量的储存,主要是与糖原和脂肪有关,而 PPAR γ 与 GLUT4 启动子的核激素反应元件之间相互作用,并且通过实验证明 PPAR γ 在脂肪细胞中会抑制 GLUT4 的转录。脂肪细胞中的 GLUT4 表达与生物体葡萄糖稳定密切相关,当 GLUT4 表达下降会导致胰岛素抵抗^[27,28]。LE^[29]等在验证瘦素对糖尿病大鼠糖代谢的影响及其相关机制中发现,GLUT4 表达受 AKT 信号调节,CHEN^[30]等研究发现,受损的脂肪组织中产生胰岛素抵抗的同时,p-AKT ser473 的蛋白表达也呈下降趋势。以上表明当 GLUT4 的表达增加时,引发葡萄糖转运蛋白向膜运转,并且葡萄糖的易位与激活 AKT 磷酸化有关,这也是很多人研究葡萄糖代谢的关键^[31-33]。

同样,本文通过一系列实验,最终验证了 HCY 摄入后,生物体糖代谢紊乱,抑制了孕鼠的 AKT 磷酸化表达水平,说明 HCY 可能通过降低 PPAR γ 的表达减少 AKT 磷酸化,导致胰岛素受体的活化,进而激活了 PI3K/AKT 通路,减少了脂肪组织中的 GLUT4 表达,增加了生物体对于葡萄糖的摄取能力。

参考文献(References)

- [1] Hu Xialian, Guo Xihan, Ni Juan, et al. High homocysteine promotes telomere dysfunction and chromosomal instability in human neuroblastoma SH-SY5Y cells[J]. *Mutat Res*, 2020, 854: e503197
- [2] Yang Modan, Tan Winyen, Yang Xinyu, et al. Homocysteine: A novel prognostic biomarker in liver transplantation for alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2020, 44(3): 310-320
- [3] Alegre Sara, Pascual Jesús, Trotta Andrea, et al. Evolutionary conservation and post-translational control of S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase in land plants [J]. *PLoS ONE*, 2020, 15: e0227466
- [4] Brewer Christopher Trent, Kodali Kiran, Wu Jing, et al. hPXRToxicoproteomic Profiling of Transgenic Mice Treated with Rifampicin and Isoniazid[J]. *Cells*, 2020, 9(7): e1654
- [5] Haloul Mohamed, Vinjamuri Smita Jagdish, Naquiallah Dina, et al.

- Hyperhomocysteinemia and Low Folate and Vitamin B12 Are Associated with Vascular Dysfunction and Impaired Nitric Oxide Sensitivity in Morbidly Obese Patients[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): e17
- [6] Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders[J]. *Ageing Res. Rev*, 2019, 49(5): 144-164
- [7] Park Insun, H $\ddot{u}$ lková Helena, Krijt Jakub, et al. Long-term uninterrupted enzyme replacement therapy prevents liver disease in murine model of severe homocystinuria[J]. *Hum Mutat*, 2020, 5: e24072
- [8] Zhang Shou-Fa, Li Li-Zhi, Zhang Wei, et al. Association Between Plasma Homocysteine Levels and Subclinical Hypothyroidism in Adult Subjects: A Meta-Analysis [J]. *Horm Metab Res*, 2014, 7(11): 4544-4553
- [9] Ma Ning, Xu Ning, Yin Dong, et al. Relationship between plasma total homocysteine and the severity of renal function in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus aged ≥ 75 years [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99: e20737
- [10] 鹿玲, 鹿凯. 同型半胱氨酸水平与腹主动脉瘤发生的相关研究[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2018, 4(3): 219-223
- [11] Gariboldi V, Vairo D, Guieu, Régis, et al. Expressions of adenosine A2A receptors in coronary arteries and peripheral blood mononuclear cells are correlated in coronary artery disease patients[J]. *International Journal of Cardiology*, 2016, 230: 427-431
- [12] Aguirre, Florencia, Brown, Alex, Cho, Nam Ho, et al. IDF Diabetes Atlas : sixth edition [J]. *International Diabetes Federation*, 2013, 63(5): 8-14
- [13] Xie Kaipeng, Zhang Yue, Wen Juan, et al. Genetic predisposition to gestational glucose metabolism and gestational diabetes mellitus risk in a Chinese population[J]. *J Diabetes*, 2019, 11: 869-877
- [14] Kolivand M, Rahimi MA, Keramat A, et al. Effect of a new self care guide package on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes: A randomized control trial[J]. *Journal of Diabetes*, 2019, 11(2): e407
- [15] 杨慧霞. 妊娠期糖尿病的诊断及管理[C]. 北大糖尿病论坛 " 糖尿病与妊娠 " 专题讨论, 2018
- [16] 许旭, 李俊林. 妊娠期糖尿病产妇产后新生儿低血糖发生率及产科危险因素分析[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(4): 419-422
- [17] Radzicka Sandra, Ziolkowska Katarzyna, Zaborowski Mikolaj Piotr, et al. Serum homocysteine and vitamin B12 levels in women with gestational diabetes mellitus[J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90: 381-387
- [18] Zheng Jizeng, Xu Juan, Zhang Yin, et al. Effects of insulin combined with metformin on serum cystatin C, homocysteine and maternal and neonatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19: 467-472
- [19] 吴俊妍, 龚明霞. 妊娠各期血同型半胱氨酸水平及其与妊娠期糖尿病相关性研究[J]. *吉林医学*, 2018, 39(5): 811-813
- [20] 华旭. 三氯生对孕鼠和非孕鼠糖代谢的影响及其分子机制[D]. 南京医科大学, 2018
- [21] 润琳, 王芳, 李小凤, 等. 糖代谢异常者血浆同型半胱氨酸水平与周围神经病变的关系[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(7): 842-845
- [22] 王雅楠, 李治纲, 张超, 等. 同型半胱氨酸通过促进脂肪组织 TRB3 表达抑制 PI3K/Akt 信号通路 [J]. *昆明医科大学学报*, 2017, 38(6): 15-18

- research, 2017, 10(1): 56
- [22] Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause [J]. Przegląd menopauzalny, 2017, 16(2): 47-50
- [23] Kwee J, Schats R, McDonnell J, et al. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve[J]. Fertility and sterility, 2008, 90(3): 737-743
- [24] Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, et al. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment [J]. Journal of endocrinological investigation, 2016, 39(11): 1259-1265
- [25] Anderson RA, Themmen APN, Al-Qahtani A, et al. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer [J]. Human reproduction (Oxford, England), 2006, 21(10): 2583-2592
- [26] Kano M, Sosulski AE, Zhang L, et al. AMH/MIS as a contraceptive that protects the ovarian reserve during chemotherapy[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(9): E1688-E1697
- [27] Lee D-Y, Park YH, Lee JE, et al. Prediction of ovarian function recovery in young breast cancer patients after protection with gonadotropin-releasing hormone agonist during chemotherapy [J]. Breast cancer research and treatment, 2018, 171(3): 649-656
- [28] Song D, Zhong Y, Qian C, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Therapy in Cyclophosphamide-Induced Premature Ovarian Failure Rat Model [J]. BioMed research international, 2016, 2016(2517514)
- [29] Sonigo C, Beau I, Grynberg M, et al. AMH prevents primordial ovarian follicle loss and fertility alteration in cyclophosphamide-treated mice[J]. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2019, 33 (1): 1278-1287
- [30] Sonigo C, Beau I, Binart N, et al. The Impact of Chemotherapy on the Ovaries: Molecular Aspects and the Prevention of Ovarian Damage[J]. International journal of molecular sciences, 2019, 20(21): 31717833

(上接第 839 页)

- [23] 柴雁菁, 顾玉, 魏云芳, 等. 同型半胱氨酸对葡萄糖代谢和骨骼肌 p-Akt(Ser-473)的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(1): 15-18
- [24] Tu Jun, Zhu Shuilan, Li Bingtao, et al. Gegen Qinlian Decoction Coordinately Regulates PPAR γ and PPAR α to Improve Glucose and Lipid Homeostasis in Diabetic Rats and Insulin Resistance 3T3-L1 Adipocytes[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: e811
- [25] Hilda Loza-Rodríguez, Samuel Estrada-Soto, Francisco J, et al. Oleanolic acid induces a dual agonist action on PPAR γ/α and GLUT4 translocation: A pentacyclic triterpene for dyslipidemia and type 2 diabetes[J]. European Journal of Pharmacology, 2020, 10: e173252
- [26] Abraham, Giacomani-Martinez, Francisco, et al. Triterpenoids from Hibiscus sabdariffa L. with PPAR δ/γ Dual Agonist Action: In Vivo, In Vitro and In Silico Studies[J]. Planta Medica, 2019, 85(5): 412-423
- [27] Guo L, He B, Fang P, et al. Activation of central galanin receptor 2 mitigated insulin resistance in adipocytes of diabetic rats [J]. Journal of endocrinological investigation, 2020[Online ahead of print]
- [28] Balasubramanian Balamuralikrishnan, Kim Hak-J, Mothana Ramzi A, et al. Role of LXR alpha in regulating expression of glucose transporter 4 in adipocytes - Investigation on improvement of health of diabetic patients[J]. Journal of infection and public health, 2020, 13 (2): 244-252
- [29] Le Bu, Cheng Xiaoyun, Qu Shen. Cooperative effects of galanin and leptin on alleviation of insulin resistance in adipose tissue of diabetic rats [J]. Journal of cellular and molecular medicine, 2020, 24(12): 6773-6780
- [30] Chen Chih-Chieh, Lii Chong-Kuei, Lin Yi-Hsueh, et al. Andrographis paniculata Improves Insulin Resistance in High-Fat Diet-Induced Obese Mice and TNF α -Treated 3T3-L1 Adipocytes [J]. Am J Chin Med, 2020, 48: 1073-1090
- [31] Tan Yan Qin, Li Qing, Wang Lin, et al. The livestock growth-promoter zeranol facilitates GLUT4 translocation in 3T3 L1 adipocytes[J]. Chemosphere, 2020, 253: e126772
- [32] Lee Ji Hyun, Park Jae Eun, Han Ji Sook, et al. extract reduces hyperglycemia via PI3k/Akt and AMPK pathways in the skeletal muscles of C57BL/Ksj-db/db mice [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 260: e112973
- [33] Dong Jing, Liang Qiongxin, Niu Yun, et al. Effects of Nigella sativa seed polysaccharides on type 2 diabetic mice and gut microbiota[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 159: 725-738