

# Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在妊娠期糖尿病子代胰岛素抵抗发生中的作用的机制研究

努尔比也·地里夏提,迪丽胡马·吐尔逊\*,热米拉·艾尔肯

(新疆维吾尔自治区人民医院产科,新疆 乌鲁木齐 830001)

**[摘要]** 目的 研究 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM)子代中的作用机制,特别关注其在胰岛素抵抗发生中的调控作用。方法 将 60 只造模成功的大鼠随机分为空载慢病毒组(20 只)、Nrf2-siRNA 组(20 只)、胰岛素干预组(20 只),3 组大鼠妊娠第 5 天进行干预,空载慢病毒组造模完成后尾静脉注射空白病毒载体 200  $\mu$ L,Nrf2-siRNA 组注射含有 Nrf2 siRNA 载 200  $\mu$ L,胰岛素干预组每日在大鼠右下腹部注射甘精胰岛素 4 U/kg 进行注射,3 组均干预 2 周,对子代大鼠出生第 8 周、16 周和 24 周时时糖耐量及胰岛素抵抗、胰岛素耐量、胰岛组织中氧化应激指标的检测、胰岛组织 Nrf2、Keap1 和 ARE 蛋白含量和 mRNA 水平分析。结果 空载慢病毒组在出生第 8 周、16 周和 24 周时的胰岛素抵抗指数分别为  $0.65 \pm 0.13$ 、 $1.03 \pm 0.31$  和  $2.81 \pm 0.65$ ; Nrf2-siRNA 组分别为  $0.97 \pm 0.22$ 、 $1.74 \pm 0.77$  和  $2.98 \pm 0.95$ ;胰岛素干预组分别为  $1.08 \pm 0.39$ 、 $2.66 \pm 0.92$  和  $4.42 \pm 1.04$ 。空载慢病毒组在出生第 8 周、16 周和 24 周时的血糖浓度分别为  $(2.18 \pm 0.09)$ 、 $(3.05 \pm 0.35)$  和  $(4.34 \pm 2.10)$  mmol/L;Nrf2-siRNA 组分别为  $(2.58 \pm 0.37)$ 、 $(3.18 \pm 0.77)$  和  $(4.92 \pm 2.08)$  mmol/L;胰岛素干预组分别为  $(2.89 \pm 0.39)$ 、 $(4.69 \pm 1.47)$  和  $(6.18 \pm 2.33)$  mmol/L。在子代大鼠胰岛组织中,空载慢病毒组显示更高的氧化应激水平,而胰岛素干预组则表现出较低的氧化应激( $P < 0.05$ );空载慢病毒组的 Nrf2、Keap1、AREmRNA 含量均低于 Nrf2-siRNA 组和胰岛素干预组( $P < 0.05$ )。结论 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路可能通过调节氧化应激水平影响胰岛素敏感性,从而影响妊娠期糖尿病子代的糖代谢状态。激活该信号通路有望成为治疗 GDM 及其相关并发症的潜在治疗策略,为个性化的临床治疗提供新思路。

**[关键词]** 糖尿病,妊娠;胰岛素抵抗;Nrf2-Keap1-ARE 信号通路 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.05.011

**[中图分类号]** R714.256 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)05-0561-06

## The role of Nrf2-Keap1-ARE signaling pathway in the development of insulin resistance in the offspring of patients with gestational diabetes

NUERBIYE Dilixiati, DILIHUMA Tueroxun\*, REMILA Aierken

(Department of Obstetrics, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

**[Abstract]** **Objective** To conduct an in-depth study of the mechanism of Nrf2-Keap1-ARE signaling pathway in the offspring of patients with gestational diabetes mellitus (GDM), and to pay special attention to its regulatory role in the occurrence of insulin resistance. **Methods** Sixty successfully modeled rats were randomly divided into an empty lentivirus group (20 rats), an Nrf2 siRNA group (20 rats), and an insulin intervention group (20 rats). Rats in the three groups were intervened on the 5th day of pregnancy. After the empty lentivirus group completed

[收稿日期]2024-04-03

[基金项目]新疆少数民族科技人才特殊培养计划科研项目  
(2022D03016)

[作者简介]努尔比也·地里夏提(1985-),女,维吾尔族,新疆乌鲁木齐人,新疆维吾尔自治区人民医院主治医师,医学学士,从事产科疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail:dlhm1971@sina.com

modeling, 200uL of blank virus vector was injected into the tail vein. The Nrf2 siRNA group was injected with 200uL of Nrf2 siRNA vector. The insulin intervention group was injected with 4 U/kg of glargine insulin daily in the lower right abdomen of the rats. Three groups were all intervened for 2 weeks, and the glucose tolerance and insulin resistance, insulin tolerance, oxidative stress indicators in pancreatic tissue, Nrf2, Keap1, and ARE protein content and mRNA levels in pancreatic tissue of offspring rats were analyzed at 8, 16, and 24 weeks after birth. **Results** The insulin resistance indexes at 8, 16, and 24 weeks after birth were  $0.65 \pm 0.13$ ,  $1.03 \pm 0.31$ , and  $2.81 \pm 0.65$ , respectively in the empty lentivirus group,  $0.97 \pm 0.22$ ,  $1.74 \pm 0.77$ , and  $2.98 \pm 0.95$ , respectively in the Nrf2 siRNA groups, and  $1.08 \pm 0.39$ ,  $2.66 \pm 0.92$ , and  $4.42 \pm 1.04$ , respectively in the insulin intervention group. The blood glucose concentrations at 8, 16, and 24 weeks after birth were  $(2.18 \pm 0.09)$ ,  $(3.05 \pm 0.35)$ , and  $(4.34 \pm 2.10)$  mmol/L, respectively in the empty lentivirus group,  $(2.58 \pm 0.37)$ ,  $(3.18 \pm 0.77)$ , and  $(4.92 \pm 2.08)$  mmol/L, respectively in the Nrf2 siRNA group, and  $(2.89 \pm 0.39)$ ,  $(4.69 \pm 1.47)$ , and  $(6.18 \pm 2.33)$  mmol/L, respectively in the insulin intervention group. In the pancreatic tissue of offspring rats, the empty lentivirus group showed higher levels of oxidative stress, while the insulin intervention group showed lower levels of oxidative stress ( $P < 0.05$ ). The mRNA levels of Nrf2, Keap1, and ARE in the empty lentivirus group were lower than those in the Nrf2 siRNA group and insulin intervention group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Nrf2-Keap1-ARE signaling pathway may affect insulin sensitivity by regulating the level of oxidative stress, thus affecting the glucose metabolism of diabetic offspring during pregnancy. Activating this signaling pathway is expected to become a potential therapeutic strategy for the treatment of GDM and its related complications, providing new ideas for personalized clinical treatment.

**[Key words]** diabetes, gestational; insulin resistance; Nrf2 Keap1 ARE signaling pathway

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是一种在妊娠期间发生的糖尿病, 通常在孕妇的胰岛素分泌无法满足体内增加的胰岛素需求时发生<sup>[1-2]</sup>。胰岛素抵抗的加剧是 GDM 子代发生的一个重要因素, 对胚胎和新生儿的健康产生负面影响<sup>[3]</sup>。核因子 E2 相关因子 2-Keap1 样环氧氯丙烷相关蛋白 1-抗氧化应激反应元件 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2-Kelch-like ECH-associated protein 1-antioxidant response element, Nrf2-Keap1-ARE) 信号通路是细胞内一个重要的抗氧化应激系统, 已经在多种生理和病理过程中展现出对维持细胞内稳态的重要作用<sup>[4-5]</sup>。然而, 关于 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在 GDM 子代胰岛素抵抗发生中的作用机制尚未全面阐明。本研究旨在深入探讨 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在 GDM 子代中的作用机制, 特别关注其在调节胰岛素敏感性和维持胰岛素分泌正常水平中的功能。通过分析该信号通路在 GDM 模型中的活性变化以及其对抗氧化应激和炎症的影响, 结合动物模型系统性地研究 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在 GDM 子代发生中的作用。通过全面了解该信号通路的调控机制, 有望

为未来开发治疗 GDM 及其相关并发症的新策略提供理论基础, 并为妊娠期糖尿病的预防和管理提供新的思路。

## 1 材料与 方法

1.1 材料 实验大鼠: 健康雌性 SPF 清洁级 SD 大鼠 (6~7 周龄, 体重 200~220 g), 饲养于本院动物饲养中心。饲养条件: 自然光照, 自由饮食, 温度 25 °C, 相对湿度 50%。实验严格遵循 3R 原则。

本研究已通过本医院伦理委员会审批。

### 1.2 方法

1.2.1 模型建立与分组 使用 6 周龄的 SPF 清洁级 SD 大鼠, 经过 1 周的适应性喂养后, 接受高脂饲料喂养 8 周。在高脂饮食喂养后, 进行禁食不禁水 12 h, 测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG), 剔除  $FBG \geq 6.67$  mmol/L 的大鼠。剩余的大鼠按照雌雄 2:1 的比例合笼, 并在次晨通过阴道涂片镜检发现精子, 标记为妊娠的第 1 天。通过一次性腹腔注射 STZ (25 mg/kg) 制备妊娠 GDM 模型。注射后 72 h, 确保 FBG 稳定在 6.67~16.67 mmol/L, 表示 GDM 模型复制成功。从成功制备的大鼠中选择

60只,分为空载慢病毒组、Nrf2-siRNA组和胰岛素干预组,每组20只。在妊娠的第5天开始干预,空载慢病毒组尾静脉注射200  $\mu$ L空白病毒载体,Nrf2-siRNA组尾静脉注射含有Nrf2 siRNA载体200  $\mu$ L,而胰岛素干预组每日17:00~18:00在大鼠右下腹部注射甘精胰岛素(4 mg/kg)。所有组均进行为期2周的干预。

**1.2.2 胰岛素抵抗测定** 在子代大鼠出生第8周、16周和24周时,将其禁食12 h。进行尾静脉采血,用强生血糖仪测定其空腹血糖浓度,记为“0 min”时间点,然后按2 g/kg体重的葡萄糖对其进行灌胃,分别第15、30、60和120 min时,用血糖仪采血检测血糖浓度,计算胰岛素抵抗的HOMA(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。

**1.2.3 胰岛素耐量测定** 在子代大鼠出生第8周、16周和24周时,将小鼠进行尾静脉采血,用强生血糖仪测定其空腹血糖浓度,并记为“0 min”时间点,然后按1.25 U/kg体重对其进行腹腔注射可溶性胰岛素,分别第15、30、60和120 min时,用强生血糖仪检测仔鼠的血糖浓度。

**1.2.4 胰岛组织相关指标分析** 子代大鼠出生后第1天,第8周,16周和24周时,分别从各组中选出5只子代大鼠,禁食12 h后,处死大鼠,取胰岛组织备用。

**1.2.4.1 丙二醛(malondialdehyde,MDA)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)水平** 胰岛组织中氧化应激指标的检测取出适量胰岛组织,添加9倍体积生理盐水,在匀浆机中制备胰岛组织匀浆液,离心后获取上清,采用硫代巴比妥酸法检测MDA水平,氮蓝四唑比色法检测SOD水平。

**1.2.4.2 Western-Blot 测定胰岛组织 Nrf2、Keap1、ARE 蛋白含量** 从胰岛组织中取出样本,并使用足够的细胞裂解液和蛋白酶抑制剂进行均质化,利用组织破碎器进行细胞破碎。随后,通过离心的方式,收集上清液作为蛋白样本。使用蛋白测定试剂盒对样本中的蛋白浓度进行检测。接着,将蛋白样本加入SDS-PAGE样品缓冲液,使蛋白浓度均匀,然后在100  $^{\circ}$ C水浴中煮沸10 min,以确保蛋白的变性。随后,进行蛋白电泳分离,将蛋白样本加载到SDS-PAGE凝胶槽中。分离后,使用湿法或半干法将蛋白转移到聚丙烯酰胺膜上。为了避免非特异性结合,使用膜孔封堵液封堵膜孔。在膜孔封堵后,使用适量的Nrf2、Keap1、ARE在4  $^{\circ}$ C孵育过夜。随后,用TBST缓冲液洗膜,去除未结合的抗体,并进行

第二次抗体孵育。再次用TBST缓冲液洗膜,去除未结合的二抗。为了观察蛋白条带的荧光信号,使用超敏感ECL检测液。定量分析胰岛组织中Nrf2、Keap1、ARE蛋白的含量。

#### 1.2.4.3 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路的 mRNA 分析

从胰岛组织中取出样本,将其加入足够的细胞裂解液,并利用组织破碎器进行均质化,根据RNA提取试剂盒的指导,使用适量样本提取总RNA。为确保RNA的质量和纯度,使用光度计测定RNA的浓度和纯度,以确保样本符合实验要求。使用反转录试剂盒将提取的总RNA逆转录为cDNA,按照试剂盒的说明书进行操作。在反转录后,进行qPCR引物的设计,并合成用于目标基因(Nrf2、Keap1、ARE)和内部参考基因( $\beta$ -actin)的引物,见表1。随后,准备qPCR反应体系,包括cDNA模板、SYBR Green qPCR Master Mix、引物等,进行实时荧光定量PCR反应,使用实时荧光定量PCR仪记录荧光信号的增长曲线。计算每个基因的相对表达量,使用内部参考基因( $\beta$ -actin)进行标准化。PCR反应条件:94  $^{\circ}$ C 5 min,94  $^{\circ}$ C 30 s,55  $^{\circ}$ C 30 s,72  $^{\circ}$ C 5 min,热循环36次。

表1 RT-qPCR 引物序列

Table 1 RT-qPCR primer sequences

目的基因	引物序列
Nrf2	上游引物 5'-CGAGCGAACATGATTTG-3'
	下游引物 5'-TTGGGATGTGGACACCAT-3'
Keap1	上游引物 5'-TGGGTCACATACGACGCC-3'
	下游引物 5'-GGCTCATATCTCTCCACGC-3'
ARE	上游引物 5'-GCTACACACGCATTTC-3'
	下游引物 5'-GCTCTTACCCACTCAA-3'
$\beta$ -actin	上游引物 5'-CCATGGATGACGATATCGCCT-3'
	下游引物 5'-GCCGTGTTCAATGGGGTACT-3'

**1.3 统计学方法** 应用SPSS 27.0统计软件分析数据。计量资料比较分别采用单因素方差检验、SNK-*q*检验和重复测量的方差分析;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 胰岛素抵抗指数比较** 不同组在出生第8周、16周和24周时的胰岛素抵抗指数比较。组间比较显示,不同组在胰岛素抵抗指数在组间、时点间、组间·时点间交互作用差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

**2.2 胰岛素耐量** 不同组在出生第8周、16周和24周时的血糖浓度比较在组间、时点间、组间·时点间交互作用差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表 2 各组胰岛素抵抗指数比较

Table 2 Comparison of insulin resistance indexes among different groups

(n=20,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	8 周	16 周	24 周
空载慢病毒组	0.65±0.13	1.03±0.31	2.81±0.65
Nrf2-siRNA 组	0.97±0.22	1.74±0.77	2.98±0.95
胰岛素干预组	1.08±0.39	2.66±0.92	4.42±1.04
组间	F 值=12.487		P 值<0.001
时点间	F 值=18.231		P 值<0.001
组间·时点间	F 值=5.616		P 值=0.018

表 3 各组血糖浓度比较

Table 3 Comparison of blood glucose concentrations among different groups

(n=20,  $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	8 周	16 周	24 周
空载慢病毒组	2.18±0.09	3.05±0.35	4.34±2.10
Nrf2-siRNA 组	2.58±0.37	3.18±0.77	4.92±2.08
胰岛素干预组	2.89±0.39	4.69±1.47	6.18±2.33
组间	F 值=42.825		P 值<0.001
时点间	F 值=23.672		P 值<0.001
组间·时点间	F 值=9.472		P 值<0.001

2.3 氧化应激指标 Nrf2-siRNA 组和胰岛素干预组的 SOD 和 MDA 水平均显著低于空载慢病毒组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表 4。

表 4 2 组氧化应激指标比较

Table 4 Comparison of oxidative stress indicators between the two groups

(n=20,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SOD(kU/L)	MDA(mol/L)
空载慢病毒组	74.17±8.67	14.78±5.75
Nrf2-siRNA 组	44.78±7.34*	9.67±2.56*
胰岛素干预组	32.73±4.45*#	4.83±1.82*#
F 值	183.158	34.601
P 值	<0.001	<0.001

\* P 值<0.05 与空载慢病毒组比较 # P 值<0.05 与 Nrf2-siRNA 组比较(SNK-q 检验)

2.4 Nrf2、Keap1、ARE 蛋白含量 Nrf2-siRNA 组和胰岛素干预组的 Nrf2、Keap1、ARE 蛋白含量显著低于空载慢病毒组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表 5。

2.5 Nrf2、Keap1、AREmRNA 含量 Nrf2-siRNA 组和胰岛素干预组的 Nrf2、Keap1、AREmRNA 含量均显著低于空载慢病毒组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表 6。

表 5 各组 Nrf2、Keap1、ARE 蛋白含量相对表达情况比较

Table 5 Comparison of relative expression levels of Nrf2, Keap1, and ARE proteins among different groups

(n=20,  $\bar{x} \pm s$ , %)

组别	Nrf2	Keap1	ARE
空载慢病毒组	72.18±7.09	83.05±9.35	74.34±4.38
Nrf2-siRNA 组	56.58±5.37*	48.18±6.77*	55.92±2.94*
胰岛素干预组	12.89±1.39*#	24.69±3.47*#	16.18±1.35*#
F 值	699.369	356.071	1787.880
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

\* P 值<0.05 与空载慢病毒组比较 # P 值<0.05 与 Nrf2-siRNA 组比较(SNK-q 检验)

表 6 各组 Nrf2、Keap1、AREmRNA 含量相对表达情况比较

Table 6 Comparison of relative expression levels of Nrf2, Keap1, and AREmRNA among different groups

(n=20,  $\bar{x} \pm s$ , %)

组别	Nrf2 mRNA	Keap1 mRNA	ARE mRNA
空载慢病毒组	0.95±0.09	1.16±0.15	0.84±0.18
Nrf2-siRNA 组	0.61±0.17*	0.72±0.17*	0.52±0.24*
胰岛素干预组	0.21±0.04*#	0.39±0.08*#	0.18±0.05*#
F 值	213.264	154.913	70.659
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

\* P 值<0.05 与空载慢病毒组比较 # P 值<0.05 与 Nrf2-siRNA 组比较(SNK-q 检验)

### 3 讨 论

母体患有糖尿病的情况下, 胎儿暴露于高血糖环境中, 会增加其胰岛素抵抗性的风险。这可能是由于胎儿胰岛素分泌增加, 以应对母体高血糖的影响, 导致胰岛素信号通路的异常, 最终导致胰岛素抵抗的发展<sup>[6-8]</sup>。Nrf2-Keap1-ARE 信号通路是一种重要的细胞内抗氧化应激系统, 通过调 Nrf2 的活性, 以应对细胞内外环境的氧化应激和毒性物质<sup>[9]</sup>。Nrf2 是一种转录因子, 能够结合 ARE, 进而启动一系列抗氧化应激基因的表达, 包括抗氧化酶、解毒酶和其他细胞保护蛋白<sup>[10]</sup>。该信号通路在维护细胞内稳态、抵抗氧化损伤和减轻炎症反应等方面发挥关键作用<sup>[11]</sup>。在妊娠期糖尿病子代中, 胰岛素抵抗的发生与细胞内氧化应激水平的改变密切相关。Nrf2-Keap1-ARE 信号通路通过调节抗氧化应激基因的表达, 可能在 GDM 子代中发挥关键的调控作用。研究表明, 激活 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路可以减轻胰岛素抵抗, 改善胰岛功能, 从而有望为 GDM 的防治提供新的治疗策略<sup>[12]</sup>。

本研究发现 Nrf2-siRNA 组和胰岛素干预组在胰岛素抵抗指数、胰岛素耐受性以及氧化应激水平等方面均表现出明显优势。具体而言, 这两个治疗组的胰岛素抵抗指数明显低于空载慢病毒组, 血糖

浓度稳定且较低,同时氧化应激水平也显著降低。刘玉倩等<sup>[13]</sup>提出有氧运动通过调控核因子 Nrf2/膜铁转运蛋白 1 介导的铁稳态通路,改善了高脂膳食诱导的小鼠肝胰岛素抵抗,减轻肝脏铁储存和过氧化损伤,促进胰岛素受体和葡萄糖转运载体的表达,从而缓解胰岛素抵抗。Nrf2 在细胞内受到氧化应激或其他细胞损伤刺激时会释放,并进入细胞核,结合到 ARE 上,启动一系列抗氧化基因的转录,从而促进细胞内抗氧化防御系统的启动和运作。而 Keap1 是 Nrf2 的负调控蛋白,通常情况下,Keap1 通过结合 Nrf2 并促使其降解,从而维持 Nrf2 的稳态水平<sup>[14]</sup>。当细胞受到氧化应激或其他损伤时,Keap1 与 Nrf2 的结合受到抑制,Nrf2 得以逃脱降解,并进入细胞核启动抗氧化基因的转录<sup>[15]</sup>。严秀蕊等<sup>[16]</sup>发现人胎盘间充质干细胞来源的外泌体通过激活 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路,具有保护作用,可以抑制氧化损伤的肺上皮细胞 BEAS-2B 的凋亡。此外,Nrf2、Keap1、ARE 蛋白和 mRNA 的含量在这 2 个治疗组中均显著减少,表明它们可能通过抑制 Nrf2、Keap1、ARE 信号通路来改善胰岛素敏感性和氧化应激水平。Nrf2-siRNA 组和胰岛素干预组可能是有效的治疗方案,有望在改善胰岛素抵抗和维持血糖稳定方面发挥重要作用。曾梦莹等<sup>[17]</sup>发现牛磺酸通过调节 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路,改善糖尿病大鼠的血糖、血脂水平,减轻氧化应激状态,从而降低胰岛素抵抗。也有研究<sup>[18-20]</sup>发现 Nrf2 通过调节抗氧化基因的表达,还能抑制炎症因子的释放和炎症反应的发生,从而减轻胰岛素抵抗的发生。Nrf2 可能通过影响胰岛素信号通路的相关分子,如胰岛素受体和葡萄糖转运蛋白,来调节胰岛素敏感性和胰岛素抵抗性的发生<sup>[21-22]</sup>。本文针对 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路,设置了空载慢病毒组、Nrf2-siRNA 组和胰岛素干预组,多角度地探究了这一信号通路在 GDM 子代中的作用机制。通过对子代大鼠在不同时间点的糖耐量、胰岛素抵抗、胰岛素耐量以及氧化应激指标的检测,全面评估了 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在胰岛素敏感性中的作用。虽然使用了大鼠模型进行研究,但其与人类疾病仍存在差异,限制了研究结果在临床上的直接应用,结果表明激活 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路可能有助于治疗 GDM 及其相关并发症,但仍需要更多临床研究验证其治疗效果及安全性。进一步研究可以深入探究 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在 GDM 发生发展过程中的调节机制,包括 Nrf2 和 Keap1 在

GDM 病理生理过程中的表达调控、ARE 基因的表达谱和活性调控等,以更全面地理解该信号通路在疾病发展中的作用。验证激活 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路的治疗策略在 GDM 治疗中的有效性和安全性,为该治疗策略的临床应用提供更为可靠的科学依据。

综上所述,本研究揭示 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在 GDM 子代中可能通过调节氧化应激水平影响胰岛素敏感性,进而影响糖代谢状态。激活 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路可能有助于治疗 GDM 及其相关并发症,为个性化的临床治疗提供了新的方向和思路。

#### [参考文献]

- [1] Agyei OP, Gamble DG, Harding EJ, et al. Prevalence and determinants of perinatal mental disorders in women with gestational diabetes in New Zealand: Findings from a national longitudinal study.[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2024, 103(3):459-469.
- [2] Ognjen R, Lucia P, Zorana D, et al. Serum glycome as a diagnostic and prognostic factor in gestational diabetes mellitus[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2024, 89(1):148-158.
- [3] Li H, Chai Y, Guo HW, et al. Gestational diabetes mellitus combined with fulminant type 1 diabetes mellitus, four cases of double diabetes: A case report[J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12(4):787-794.
- [4] Sweeting A, Wong J, Murphy HR, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(5):763-793.
- [5] 王明蕊,李玉婷,张娜,等.Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在复发性流产绒毛组织中的表达及其与氧化应激和炎症反应关系研究[J]. *中国性科学*, 2023, 32(7):58-63.
- [6] Fan Y, Li Z, Shi J, et al. The association between prepregnancy dietary fatty acids and risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study[J]. *Clin Nutr*, 2024, 43(2):484-493.
- [7] 韩雁雁,邱锐琴,乔木,等.GDM 母亲婴儿脐血脂联素与糖脂代谢、胎儿生长发育的关系[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(7):806-810.
- [8] Hajhashemy Z, Bagherniya M, Sadeghi O, et al. The relation of dietary protein intake before and during the pregnancy with gestational diabetes mellitus (GDM): A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies[J]. *Clin Nutr*, 2024, 43(2):505-518.
- [9] 欧阳媛,徐渴阳,苏晓倩,等.扶正化痰胶囊对气虚血瘀型肝纤维化大鼠 Nrf2-Keap1-Are 信号通路的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(4):333-336, 后插 2.
- [10] NATSCH A. The Nrf2-Keap1-ARE toxicity pathway as a cellular sensor for skin sensitizers—functional relevance and a

- hypothesis on innate reactions to skin sensitizers[J]. *Toxicol Sci*, 2010, 113(2): 284-292.
- [11] Ulasov AV, Rosenkranz AA, Georgiev GP, et al. Nrf2/Keap1/ARE signaling: Towards specific regulation[J]. *Life Sci*, 2022, 291: 120111.
- [12] 陈传琦, 罗千军, 鄢燕琼, 等. 甘精胰岛素对初诊 2 型糖尿病 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(21): 5285-5287.
- [13] 刘玉倩, 杨雯茜, 王海涛. Nrf2/FPN1 介导的铁稳态通路在有氧运动预防小鼠肝胰岛素抵抗中的作用[J]. *中国运动医学杂志*, 2023, 42(4): 294-302.
- [14] Onaizi AM, Braysh K, Alkafeef SS, et al. Glucose intolerance induces anxiety-like behaviors independent of obesity and insulin resistance in a novel model of nutritional metabolic stress[J]. *Nutr Neurosci*, 2024, 27(10): 1143-1161.
- [15] Slusher LA, Nouws J, Tokoglu F, et al. Altered extracellular matrix dynamics is associated with insulin resistance in adolescent children with obesity[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2024, 32(3): 593-602.
- [16] 严秀蕊, 陶金, 梁雪云. 人胎盘间充质干细胞来源外泌体保护氧化应激损伤肺上皮细胞的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(19): 2994-2999.
- [17] 曾梦莹, 马晓丽. 基于 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路研究牛磺酸对胰岛素抵抗模型大鼠氧化应激的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(22): 2703-2707.
- [18] Lewis FG, Mulvihill EE. The Complexities of intestinal lipoprotein production in insulin resistance and diabetes: revisiting a 2010 diabetes classic by pavlic[J]. *Diabetes*, 2024, 73(3): 335-337.
- [19] 杨红, 陈婷婷, 陈永鑫, 等. 艳山姜挥发油调控 p62/Keap1/Nrf2 信号改善糖尿病小鼠胰腺损伤[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(4): 613-618.
- [20] 赵洪强, 时敬爱, 王金权, 等. 大豆异黄酮调节 Nrf2/HO-1 信号通路对多囊卵巢综合征大鼠卵巢组织损伤的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(8): 699-707.
- [21] 刘桢岢, 胡园园, 李雯翀, 等. 五味子多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及 AMPK/Nrf2/TXNIP 通路的影响[J]. *中成药*, 2024, 46(2): 635-639.
- [22] 张翠翠, 谢玲, 孙文萍. 枸杞多糖调节 Nrf2/HO-1/GPX4 铁死亡途径对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗的改善作用[J]. *中成药*, 2024, 46(2): 626-630.

(本文编辑:刘斯静)