

CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路 在妊娠期糖尿病中的研究进展

林钰铮,葛莉,华景荷,张梦婷,张辰钧,于红虹

(福建中医药大学护理学院,福建 福州 350122)

摘要:妊娠期糖尿病(GDM)患病人数呈逐年上升趋势,增加不良妊娠结局的发生率,对孕妇及其后代的健康产生不良影响,给社会造成较大的负担。但 GDM 发病机制尚未完全阐明,现有研究认为胰岛素抵抗是其发病的基础,机体炎症反应被认为与胰岛素抵抗发生发展密切相关。CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路是目前已知的重要炎症通路,其通过影响机体炎症因子释放诱导机体炎症反应发生,进而使机体发生胰岛素抵抗。故本文对 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在妊娠期糖尿病的作用相关研究进行综述,以期临床防治 GDM 提供新视角和新靶点。

关键词:CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路;妊娠期糖尿病;胰岛素抵抗

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.05.035

文章编号:1006-1959(2024)05-0182-06

Research Progress of CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway in Gestational Diabetes Mellitus

LIN Yu-zheng,GE Li,HUA Jing-he,ZHANG Meng-ting,ZHANG Chen-jun,YU Hong-hong

(College of Nursing,Fujian University of Traditional Chinese Medicine,Fuzhou 350122,Fujian,China)

Abstract:The number of patients with gestational diabetes mellitus (GDM) is increasing year by year, which not only increases the incidence of adverse pregnancy outcomes, but also has a negative impact on the health of pregnant women and their offspring, causing a greater burden on society. However, the pathogenesis of GDM has not been fully elucidated. Existing studies suggest that insulin resistance is the basis of its pathogenesis, and the body's inflammatory response is considered to be closely related to the occurrence and development of insulin resistance. The CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway is currently known as an important inflammatory pathway, which induces the body's inflammatory response by affecting the release of inflammatory factors, thereby causing insulin resistance. Therefore, this article reviews the research on the role of CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in gestational diabetes mellitus, in order to provide new perspectives and new targets for clinical prevention and treatment of GDM.

Key words:CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway;Gestational diabetes mellitus;Insulin resistance

随着孕产妇年龄增长和肥胖的趋势,近年来全球妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM)的发病率有所增加^[1]。GDM 在妊娠前糖代谢正常,妊娠期出现糖代谢异常,可显著增加流产、感染、巨大儿等孕产妇以及围产儿不良妊娠结局的发生风险,导致医疗费用及成本的显著增加^[2],因而 GDM 的防治应受到临床的高度重视。胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)是 GDM 发病的重要病理学基础^[3]。有研

究证实^[4],孕妇体内炎症状态与胰岛素受损和 IR 的发生、发展密切相关。越来越多研究显示^[4,5],CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路能促进多种炎症细胞发生活化,介导炎性因子释放,进而影响胰岛素信号转导,从而引起 IR,提示该通路与 GDM 的发生、发展较为密切关系。故本文对 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在 GDM 的相关研究进行综述,以期 GDM 的防治提供新的研究思路。

1 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路关键蛋白对 GDM 的作用

1.1 冷诱导 RNA 结合蛋白 冷诱导 RNA 结合蛋白(cold-inducible RNA-binding protein,CIRBP)是一种高度保守的 RNA 结合蛋白,是一种核蛋白功能体,由两个核糖核蛋白域及富含甘氨酸结构域的 C 端组成^[6]。其中 RNP 基序结合蛋白(RNA recognition motif,RRM)在调节胞外信号通路中发挥重要作用。

基金项目:2022 年国家级大学生创新创业训练计划项目(编号:202210393005)

作者简介:林钰铮(1998.12-),女,福建泉州人,硕士研究生,主要从事康复护理研究

通讯作者:于红虹(1981.6-),女,湖北鹤峰县人,硕士,讲师,主要从事康复护理研究

细胞内 CIRBP 通过 RRM 模体结合靶 mRNAs 的 5' 端及 3' 端的非编码区 UU 或 UUU 核心序列, 影响 RNA 分子稳定性、剪接、细胞核输出以及靶基因转导, 主要参与调节磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase-B, PI3K/PKB)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等信号通路^[7,8]。

在高糖等应激条件刺激下, 细胞核内 CIRBP 转移到细胞质, 并释放到胞外, 细胞外 CIRBP (eCIRBP) 被巨噬细胞等免疫细胞识别, 参与细胞活化、细胞因子和趋化因子形成过程, 发挥瞬时免疫应答作用^[9,10]。eCIRBP 通过结合巨噬细胞表面的 toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 及其共受体髓样分化受体 2 (myeloid differentiation 2, MD2) 复合物, 使髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 激活, 进而引起肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子转录, 诱导多种炎症细胞活化, 介导机体炎症反应发生^[10-12]。有研究发现^[13,14], CIRBP 在 GDM 组患者胎盘组织中表达显著上调, 可能为 GDM 的候选生物标志物。肖潇^[15]在关于 GDM 的研究中也发现 CIRBP 可能是 NF- κ B 与炎症因子之间联系的关键点。CIRBP 能够诱导 NF- κ B 活化, 促进机体炎症因子的表达, 同时 CIRBP 又可增强炎症因子 mRNA 的稳定性, 促进其翻译, 进而诱导炎症反应。因此, CIRBP、NF- κ B 及炎症反应之间存在较为密切的联系, CIRBP、NF- κ B 可能是炎症因子与 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的关键因子。

1.2 TLR4 TLR4 属于 I 型跨膜糖蛋白, 在机体炎症反应过程中发挥着重要的作用, 是重要的炎症受体之一, 由胞膜外区、跨膜区及胞浆区组成^[16]。胞外区由含亮氨酸的重复序列构成, 跨膜区含有一个配体结合区域可以直接识别不同的病原体相关分子模式。胞浆区为一段序列保守区, 其与 IL-1 受体同源, 是下游信号转导重要的核心元件^[16,17]。TLR4 在胰岛素靶器官肝、脂肪组织、肌肉等均有表达, 且在胎盘组织中广泛表达^[18], 受游离脂肪酸、高糖、细胞因子等物质的调节^[19]。一般情况下, TLR4 受 CIRBP 激活后与其下游 MyD88 相结合, 使 MyD88 发生二聚化

并招募下游的白介素 1 受体关联激酶 4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4), IRAK-4 磷酸化并激活下游系列激酶, 促使生长因子 β 激活激酶 1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1) 活化, 最终激活 NF- κ B, 促使炎症因子大量释放, 从而引起 IR^[20]。在周爱芬^[21]的研究中显示, 机体的低度炎症会增加乙酰化 TLR4 的敏感性, 从而加剧 GDM 患者体内抗炎-致炎水平失衡, 诱导机体产生 IR。此外, 秦智娟等^[22]的研究显示, GDM 患者胎盘组织中 TLR4 表达显著高于正常组, 且 TLR4 的高表达可能与胎盘组织病理形态学的发生存在密切关系, TLR4 的表达量与糖化血红蛋白水平 (hemoglobin A1c, HbA1c) 呈显著正相关。因此, 可以认为 TLR4 活性改变以及表达水平的变化同 GDM 的形成与发展相关。

1.3 MyD88 MyD88 属于可溶性的衔接蛋白, 具有 3 个功能结构域, N 端的死亡结构域、中端结构域和 C 端高度保守的 Toll 样受体/白细胞介素 1 受体域^[23], 主要表达于免疫细胞细胞质中。当 MyD88 接受其上游 TLR4 受体的信号时, MyD88 活化并招募下游的 IRAK4 磷酸化, 再激活其下游一系列激酶, 最终激活 NF- κ B 抑制蛋白激酶 β (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase beta, IKK β), 使 NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of nuclear factor kappa B, I κ B) 发生磷酸化与 NF- κ B/p65 分离, 暴露出 DNA 结合序列使 NF- κ B/p65 进入核内与炎症基因结合, 诱导 IL-6、IL-1、IL-2、TNF- α 等炎症因子转录, 使多种炎症细胞发生活化, 进而介导炎症反应的级联放大, 最终使胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS), 导致丝氨酸残基磷酸化增强, 酪氨酸残基的磷酸化降低^[10-12], 阻碍信号分子 PI3K 发生磷酸化影响胰岛素信号通路的转导, 促进 IR 的发生发展, 进而加重 GDM 的严重程度^[24,25]。翟琪等^[26]在研究中发现, GDM 患者 MyD88 表达量在外周血和胎盘中均明显升高, 且与炎症因子表达量呈正比。此外, 李良^[27]在研究中发现 GDM 患者血液及胎盘中 MyD88 的表达量均高于正常妊娠患者, 且与胰岛素信号转导分子的表达量呈反比, 这一结果说明 MyD88 的表达变化与胰岛素信号传导是密切相关的。可见, MyD88 的表达与机体炎症及胰岛素信号转导密切相关, 可能是通过影响炎症因子水平进而导致机体胰岛信号传导异

常,进而导致机体发生或发展 GDM。

1.4 NF- κ B NF- κ B 是重要的转录调节因子之一,由 P50、P52、P65、c-Rel 和 RelB 5 个 Rel 蛋白组成^[28]。静息时 NF- κ B 位于细胞质,当 TLR4 受到高血糖、游离脂肪酸等因素刺激时激活炎症分子,产生信号级联反应,并最终激活 NF- κ B。在外界刺激下 NF- κ B 的 Rel 同源结构域先发生分离暴露出核定位序列,NF- κ B 再进入细胞核内与 DNA 上相应基因位点结合,启动炎症因子的转录与表达^[28],促使机体细胞因子、趋化因子表达增多,招募白细胞聚集在胰岛周围,使 β 细胞损伤,导致胰岛淀粉样蛋白沉积,导致胰岛 β 细胞体积减小,从而影响胰岛信号传导,使胰岛素分泌产生障碍,靶器官对胰岛素敏感性下降^[29,30]。有研究发现^[29],NF- κ B 对葡萄糖由胞外转运到胞内过程及胰岛信号通路传导密切相关,对葡萄糖转运体 4(glucose transporters 4, GLUT4)表达具有调节作用,GLUT4 上也有 NF- κ B 的结合位点,且当 NF- κ B 与 GLUT4 上的位点结合时,GLUT4 的表达增多,提高葡萄糖由细胞外转运到细胞内的速率,有利于维持血糖的稳定。NF- κ B 是炎症通路的关键因子,参与多数炎症因子的转录与表达,其活化时引起大量炎症因子释放,导致 PI3K 通路关键蛋白磷酸化,进而抑制胰岛信号转导通路,产生 IR^[31]。孙桢等^[32]研究发现 NF- κ B 与体内的炎症反应、GDM 发病相关。周培等^[33]研究发现孕妇炎症因子水平明显高于正常妊娠患者,并且其表达水平与 NF- κ B 的表达量呈正比。通过以上分析可知,NF- κ B 通过介导信号向胞核内转导,调控机体内炎症因子水平与 GLUT4 的表达,进而参与 GDM 的发生与发展。

2 妊娠期糖尿病 IR 与胎盘 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 通路

大多数关于 IR 的研究主要集中在肝脏、脂肪组织或骨骼肌上等部位上,近年来越来越多学者关注到胎盘^[6,35]。胎盘作为一种多功能的母胎界面,可促进妊娠期糖尿病患者 IR 的发生。胰岛素受体在胎盘上表达量高,胎盘作为妊娠期胰岛素的靶组织。胎盘胰岛素受体的数量与环境中的胰岛素浓度密切相关。当机体胰岛素水平升高时,胎盘上的胰岛素受体为了适应外周高胰岛素环境,适应性减少数量,当外周胰岛素浓度下降时,机体无法正常调节,形成

对抗胰岛素信号,并形成胰岛素信号级联中各成分表达水平的改变^[6]。

胎盘 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 通路可能是研究 GDM IR 防治方法的一个新视角。CIRBP 作为 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 通路中重要蛋白在 GDM 发病中起着关键的作用,相关学者^[13,14]在研究中发现 CIRBP 在 GDM 组胎盘组织中表达显著上调,可能为 GDM 的候选生物标志物。Li Z 等^[36]在研究中证明了在组织损伤时,巨噬细胞通过 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 通路诱导组织细胞内还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphat, NADPH)氧化酶激活并介导活性氧释放,最终导致线粒体 DNA 碎裂及巨噬细胞的死亡。其中,TLR4 是 MyD88 上游最主要的信号通路,NF- κ B 是 MyD88 下游最主要的信号通路。Li Y 等^[6]在其研究中发现,TLR4 蛋白在胎盘的多种细胞中均有表达,其中胎盘母体组织中的表达量较高。GDM 患者与正常妊娠相比胎盘组织中 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路相关蛋白表达增加,且研究中还发现胎盘组织中 TLR4 的表达水平与胎盘局部 IR、母体空腹血糖、1 h、2 h 血糖呈正相关。因此,胎盘组织中 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路蛋白的表达/活化,在妊娠期糖尿病 IR 发生发展中起着重要的作用。CIRBP 在胎盘各细胞中均有表达,其中在滋养细胞中的表达量最高,而 TLR4 主要表达于胎盘巨噬细胞中。因此,胎盘滋养层分泌的 CIRBP 通过与巨噬细胞表面的 TLR4 结合,募集 MyD88 分子,从而诱导 NF- κ B 的活化,最终引起炎症因子的释放。与此同时,相关研究证明^[20,32],TLR4 和 NF- κ B 在 CIRBP 诱导的炎症中占据重要的地位。

3 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在 GDM 中的作用

越来越多研究关注到慢性低度炎症为 GDM 的关键生物分子特征之一,CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在这一过程发挥着重要的作用。Qiang X 等^[37]在研究中通过表面等离子体共振分析表明,CIRP 分别与 TLR4-MD2 复合物以及 TLR4 和 MD2 结合,且在 CIRP 缺陷小鼠中,TNF- α 等炎症因子降低。所以 CIRP 可通过激活 TLR4 释放炎症因子,影响机体炎症。在 Liu T 等^[38]研究中运用胰岛素抵抗抑制药阿泊酞胺对 GDM 小鼠进行干预,改善了 GDM

小鼠的胎盘氧化应激和炎症反应,并抑制了 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的激活。可见,TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路与 GDM 氧化应激和炎症发生密切相关。在 Zhou L 等^[39]研究中同样证明抑制胎盘 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号,可缓解胎盘氧化应激和炎症,从而有效减缓 GDM 的进展,提示 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号可能在 GDM 胎盘中 IR 的发展中起潜在作用。在 De Luccia TPC 等^[40]研究中,运用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、TLR4 抗体+LPS 干预 GDM 孕妇和正常妊娠孕妇羊膜培养上清液样品中炎症机制,发现含 GDM 组、正常组含 TLR4 抗体的组培养皿中 IL-6、TNF- α 表达量均明显下降。进一步证实了 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在 GDM 炎症发生发展中的作用。因此,抑制 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路是缓解 GDM 炎症、GDM IR 的重要通路。

4 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在 GDM 防治中的作用

4.1 寻找生物标记物 在 2022 年妊娠期高血糖诊治指南中指出^[41],根据我国人群研究显示早期进行 GDM、PGDM、ODM 的筛查具有重要的临床意义,因此寻找其生物标志物异常重要。黄萍萍等^[13]在研究中通过运用 ELISA 对血清进行检测,发现在 GDM 患者血清中的 CIRBP 表达水平明显高于正常组,并且随着疾病的发生与发展会有所变化,且 CIRBP 在外周血中表达较为稳定,故其符合理想生物标志物的稳定表达,加之其容易检测,并且与疾病进展相关,提示 CIRBP 可以作为 GDM 的候选生物标志物。在黄红丽等^[42]研究中通过使用免疫组化 SP 法检测胎盘组织中的 TLR4 及 TNF- α ,发现当胎盘组织中 TLR4 表达量增加时,TNF- α 表达量也随之增加,并且这一过程与机体 IR 相关,所以可能是 GDM 发病的重要环节,TLR4 可能通过介导炎症因子参与 GDM 的发生及发展,所以降低 GDM 体内 TLR4 表达可能成为治疗 GDM 的新靶点。马宗丽等^[4]在其研究中同样证实了胎盘组织 TLR4 的表达与 GDM 发生发展相关,并且在研究中发现胎盘组织中 TLR4 的高表达与胎盘组织病理形态学的异常有关,且对预测妊娠不良结局的发生具有较大的借鉴意义。因此,降低 GDM 体内 CIRBP、TLR4 表达可能成为治疗 GDM 的新靶点,且可能作为检测妊娠情况、防治

不良结局发生的重要指标。

4.2 GDM 防治药物 目前 GDM 的主要治疗方法为生活方式干预和血糖控制不佳时使用胰岛素治疗等方法,在应用过程中具有复杂性大、对生活的限定性极大和副作用严重等特点,这影响了患者的依从性。因此,寻找安全、有效、易于使用的 GDM 防治策略是一大研究热点。在刘军敏等^[43]研究中通过使用疏肝健脾方联合胰岛素泵对 GDM 患者进行治疗,发现该方法有利于控制血糖,缓解其症状,改善不良妊娠结局,并且在研究中发现其机理可能是通过抑制病患者外周血单核细胞 TLR4 表达,进而减少或减缓机体炎症反应,从而改善机体 IR。胡丽梅等^[44]在研究中通过葛根素注射液联合门冬胰岛素治疗,发现相比于单一使用门冬胰岛素治疗患者,采用联合治疗患者外周血单核细胞的 TLR4、NF- κ B、IkB mRNA 和蛋白表达以及相关血清炎症因子如白细胞介素 IL-6、肿瘤坏死因子 α 等均显著降低。这一过程可能与葛根素联合门冬胰岛素能够抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路活化,导致炎症因子释放减少有关,从而缓解机体 IR,改善症状。

5 总结

CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路是目前发现的重要炎症通路之一,其与 GDM 的发生发展密切相关,可能通过影响胰岛信号传导,降低靶器官对胰岛素的敏感性使机体发生 IR,加重炎症反应促使 GDM 进一步发展;且激活机体及胎盘炎症反应,其中 TNF- α 、IL-1 β 、CIRBP、NF- κ B 有可能是这一过程的关键靶点。因此,抑制 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路可缓解或防止 IR 发生,降低机体炎症反应,维持机体糖脂代谢。故 CIRBP/TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路是将 GDM 的发病机制中的两个主要因素即 IR 和慢性炎症联系起来的关键,也是防治 GDM 的重要靶点。现阶段研究主要集中于观察该通路对 GDM 病理生理变化的影响,但通过该通路研究 GDM 防治效果措施的尚少,这为下一步的研究提供了方向和不断探索的可能。

参考文献:

- [1] Pipil N, Gupta PP, Soni S, et al. Hypoglycemic Effect of Nelumbo Nucifera Seed Extract on GLUT-4 mRNA and GLUT-4 Protein in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats[J]. J Pharm Bioallied Sci, 2023, 15(Suppl 2): S1059-S1061.

- [2]周英凤,黄娜,李丽,等.妊娠期糖尿病非药物管理患者指南的构建思路与方法[J].护理研究,2021,35(15):2749-2752.
- [3]黄斌斌.妊娠期糖尿病靶标筛选及分子机制研究[D].深圳:中国科学院大学(中国科学院深圳先进技术研究院),2019.
- [4]马宗丽,秦智娟,肖黎明,等.妊娠期糖尿病产妇胎盘组织中 TLR4/MyD88/NF- κ B 的表达及其与胰岛素抵抗的相关性[J].中国临床研究,2020,33(12):1620-1623.
- [5]Firmal P,Shah VK,Chattopadhyay S.Insight Into TLR4-Mediated Immunomodulation in Normal Pregnancy and Related Disorders[J].Front Immunol,2020,11:807.
- [6]Li Y,Xie H,Zhang H.Protective effect of sinomenine against inflammation and oxidative stress in gestational diabetes mellitus in female rats via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J].J Food Biochem,2021,45(11):e13952.
- [7]Kim YM,Hong S.Controversial roles of cold-inducible RNA-binding protein in human cancer (Review)[J].Int J Oncol,2021,59(5):91.
- [8]Zhang X,Wang S,Wang W,et al.Extracellular CIRP Upregulates Proinflammatory Cytokine Expression via the NF- κ B and ERK1/2 Signaling Pathways in Psoriatic Keratinocytes[J].Mediators Inflamm,2022,2022:5978271.
- [9]Degirmenci I,Ozbayer C,Kebapci MN,et al.Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1 β , and TNF α levels in type 2 diabetes and insulin resistance [J].Inflamm Res, 2019,68(9):801-814.
- [10]Bolourani S,Sari E,Brenner M,et al.Extracellular CIRP Induces an Inflammatory Phenotype in Pulmonary Fibroblasts via TLR4[J].Front Immunol,2021,12:721970.
- [11]Barnabei L,Laplantine E,Mbongo W,et al.NF- κ B: At the Borders of Autoimmunity and Inflammation [J].Front Immunol, 2021,12:716469.
- [12]Ciesielska A,Matyjek M,Kwiatkowska K.TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling[J].Cell Mol Life Sci,2021,78(4):1233-1261.
- [13]黄萍萍,葛莉,缪海燕,等.妊娠期糖尿病新型候选生物标志物的筛选研究[J].护理研究,2022,36(1):16-21.
- [14]Ge L,Huang P,Miao H,et al.The new landscape of differentially expression proteins in placenta tissues of gestational diabetes based on iTRAQ proteomics[J].Placenta,2023,131:36-48.
- [15]肖潇.冷诱导 RNA 结合蛋白 CIRBP 在 PRRSV 诱导炎症反应中的调控作用[D].天津:天津大学,2020.
- [16]Reuven EM,Fink A,Shai Y.Regulation of innate immune responses by transmembrane interactions: lessons from the TLR family[J].Biochim Biophys Acta,2014,1838(6):1586-1593.
- [17]Fekonja O,Avbelj M,Jerala R.Suppression of TLR signaling by targeting TIR domain-containing proteins [J].Curr Protein Pept Sci,2012,13(8):776-788.
- [18]He L,Song Q,Hu J,et al.Expression of HMGB1-TLR4 in Placentas from Preeclamptic Pregnancies and Its Effect on Proliferation and Invasion of HTR-8/SVneo Cells[J].Gynecol Obstet Invest,2023,88(3):159-167.
- [19]Marafon BB,Pinto AP,de Vicente LG,et al.Genetic ablation of Toll-like Receptor 4 seems to activate the apoptosis pathway in the skeletal muscle of mice after acute physical exercise[J].Cell Biochem Funct,2023,41(1):86-97.
- [20]Zeng F,Zheng J,Shen L,et al.Physiological mechanisms of TLR4 in glucolipid metabolism regulation: Potential use in metabolic syndrome prevention [J].Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2023,33(1):38-46.
- [21]周爱芬.乙酰化 TLR4 在 GDM 孕妇外周血单核细胞中的表达及意义[J].实验与检验医学,2018,36(6):974-976.
- [22]秦智娟,马宗丽,刘妹,等.妊娠期糖尿病胎盘组织 TLR4 的表达与妊娠结局的关系[J].临床与病理杂志,2021,41(7):1561-1567.
- [23]刘典.大树蛙 TLR2/TLR4 及信号通路下游关键基因 MyD88 的克隆、结构及进化研究[D].新乡:河南师范大学, 2020.
- [24]Li X,Zhong CQ,Yin Z,et al.Data-Driven Modeling Identifies TIRAP-Independent MyD88 Activation Complex and Myddosome Assembly Strategy in LPS/TLR4 Signaling [J].Int J Mol Sci,2020,21(9):3061.
- [25]Liu L,Gu H,Liu H,et al.Protective effect of resveratrol against IL-1 β -induced inflammatory response on human osteoarthritic chondrocytes partly via the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway: an "in vitro study" [J].Int J Mol Sci,2014,15 (4):6925-6940.
- [26]翟琪,肖美玲,吴文烈,等.妊娠期糖尿病患者不同部位 MyD88 的 mRNA 表达量及与炎症反应和脂肪细胞因子的相关性[J].中国卫生检验杂志,2021,31(11):1337-1339.
- [27]李良.外周血及胎盘 MyD88 表达量与 GDM 患者胎盘中炎症反应及胰岛素信号转导的相关性[J].海南医学院学报, 2018,24(7):763-766.
- [28]石勤业,郭剑,徐建红.核转录因子 κ B 及其抑制因子研究 [J].医学信息,2020,33(22):45-47,54.
- [29]Klimczak S,Sliwińska A.Epigenetic regulation of inflammation in insulin resistance[J].Semin Cell Dev Biol,2024,154(Pt C): 185-192.

- [30]陈丽,陈瑞,梁凤霞,等.NF- κ B 信号通路与胰岛素抵抗[J].华中科技大学学报(医学版),2015,44(5):608-611.
- [31]Nandipati KC,Subramanian S,Agrawal DK.Protein kinases: mechanisms and downstream targets in inflammation-mediated obesity and insulin resistance[J].Mol Cell Biochem,2017,426(1-2):27-45.
- [32]孙桢,黄立,夏勇,等.妊娠期糖尿病与核转录因子 NF- κ Bp65 相关性研究[J].中国计划生育和妇产科,2015,7(4):20-23.
- [33]周培,丛林.核转录因子- κ B 通路 with 妊娠期糖尿病的关系[J].安徽医学,2015,36(11):1422-1424.
- [34]Salomon C,Scholz-Romero K,Sarker S,et al.Gestational Diabetes Mellitus Is Associated With Changes in the Concentration and Bioactivity of Placenta-Derived Exosomes in Maternal Circulation Across Gestation[J].Diabetes,2016,65(3):598-609.
- [35]Xu P,Dong S,Wu L,et al.Maternal and Placental DNA Methylation Changes Associated with the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus[J].Nutrients,2022,15(1):70.
- [36]Li Z,Fan EK,Liu J,et al.Cold-inducible RNA-binding protein through TLR4 signaling induces mitochondrial DNA fragmentation and regulates macrophage cell death after trauma[J].Cell Death Dis,2017,8(5):e2775.
- [37]Qiang X,Yang WL,Wu R,et al.Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) triggers inflammatory responses in hemorrhagic shock and sepsis[J].Nat Med,2013,19(11):1489-1495.
- [38]Liu T,Zheng W,Wang L,et al.TLR4/NF- κ B Signaling Pathway Participates in the Protective Effects of Apocynin on Gestational Diabetes Mellitus Induced Placental Oxidative Stress and Inflammation[J].Reprod Sci,2020,27(2):722-730.
- [39]Zhou L,Zhang R,Yang S,et al.Astragaloside IV alleviates placental oxidative stress and inflammation in GDM mice[J].Endocr Connect,2020,9(9):939-945.
- [40]De Luccia TPB,Ono E,Menon R,et al.The effect of Gestational Diabetes Mellitus on the fetal compartment [J].J Reprod Immunol,2021,145:103314.
- [41]沈丽霞,王子莲.美国糖尿病学会 2022 年“妊娠期糖尿病诊治部分”内容的解读[J].中国糖尿病杂志,2022,30(6):401-404.
- [42]黄红丽,姜艳华,谢琴.TLR4 和 TNF- α 在妊娠期糖尿病胎盘中的表达及意义[J].中国医学工程,2015,23(4):20,22.
- [43]刘军敏,薛艳平,白红,等.疏肝健脾方联合胰岛素泵对肝郁脾虚型妊娠期糖尿病患者血脂、妊娠及外周血单核细胞 TLR4 基因影响[J].中国计划生育学杂志,2020,28(5):685-689.
- [44]胡丽梅,秦淑芬,姜保慧,等.葛根素联合门冬胰岛素对妊娠期糖尿病患者 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路及脂肪因子的影响[J].河北医药,2016,38(16):2443-2446.
- 收稿日期:2023-04-13;修回日期:2023-04-28
编辑/王萌