

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.013

论著·临床

# 妊娠期糖尿病患者血清 Nrf2、HO-1 水平与妊娠结局的关系

石海珩, 龚丽娜, 张艳梅, 黄莺, 刘梦



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C101)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院产科

通信作者: 张艳梅, E-mail: 17765482@qq.com

**【摘要】目的** 分析妊娠期糖尿病(GDM)患者血清核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)、血红素氧合酶-1(HO-1)水平与妊娠结局的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月—2022 年 5 月新疆维吾尔自治区人民医院产科收治的 GDM 患者 132 例为 GDM 组,根据妊娠结局分为结局不良亚组 41 例和结局良好亚组 91 例,另选取医院同期产检的健康孕妇 64 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 Nrf2、HO-1 水平。Pearson 相关性分析 GDM 患者血清 Nrf2 与 HO-1 水平的关系,多因素 Logistic 回归分析 GDM 患者妊娠结局不良的影响因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 Nrf2、HO-1 预测 GDM 患者妊娠结局不良的价值。**结果** 与健康对照组比较,GDM 组血清 Nrf2、HO-1 水平升高( $t/P = 10.834 / < 0.001, 14.359 / < 0.001$ )。GDM 患者血清 Nrf2 与 HO-1 水平呈正相关( $r/P = 0.721 / < 0.001$ )。132 例 GDM 患者妊娠结局不良发生率为 31.06% (41/132),结局不良亚组血清 HbA<sub>1c</sub>、HOMA-IR、Nrf2、HO-1 水平高于结局良好亚组 [ $t(Z)/P = 3.111 / 0.002, 5.220 / < 0.001, 5.555 / < 0.001, 5.517 / < 0.001$ ]。HbA<sub>1c</sub>、HOMA-IR、Nrf2、HO-1 升高为 GDM 患者妊娠结局不良的独立危险因素 [ $OR(95\% CI) = 2.599(1.330 \sim 5.079), 2.383(1.481 \sim 3.833), 1.085(1.041 \sim 1.130), 1.077(1.037 \sim 1.120)$ ]。血清 Nrf2、HO-1 水平单独与二者联合预测 GDM 患者妊娠结局不良的 AUC 分别为 0.770、0.769、0.886,二者联合预测的 AUC 高于各自单独预测( $Z/P = 2.861 / 0.004, 2.936 / 0.003$ )。**结论** 血清 Nrf2、HO-1 水平与 GDM 患者妊娠结局不良独立相关,二者联合预测 GDM 患者妊娠结局不良的价值较高,可能成为 GDM 患者妊娠结局不良的辅助预测指标。

**【关键词】** 妊娠期糖尿病;核因子 E2 相关因子 2;血红素氧合酶-1;妊娠结局;预测**【中图分类号】** R587.1;R 714.256 **【文献标识码】** A

**Relationship between serum Nrf2, HO-1 levels and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes** Shi Haiheng, Gong Lina, Zhang Yanmei, Huang Ying, Liu Meng. Department of Obstetrics, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Zhang Yanmei, E-mail: 17765482@qq.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C101)

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between serum levels of nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2), heme oxygenase-1 (HO-1) and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes (GDM). **Methods** One hundred and thirty-two GDM patients admitted to the obstetrics department of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital from January 2021 to May 2022 were selected as the GDM group. According to pregnancy outcomes, they were divided into 41 poor outcome subgroups and 91 good outcome subgroups. Additionally, 64 healthy pregnant women who underwent prenatal examinations at the same time were selected as the healthy control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum Nrf2 and HO-1 levels. Pearson correlation analysis of the relationship between serum Nrf2 and HO-1 levels in GDM patients, multivariate logistic regression analysis of the influencing factors of poor pregnancy outcomes in GDM patients, and subject work characteristic curve (ROC) analysis of the value of serum Nrf2 and HO-1 in predicting poor pregnancy outcomes in GDM patients. **Results** Compared with the healthy control group, the serum Nrf2 and HO-1 levels in the GDM group increased ( $t/P = 10.834 / < 0.001, 14.359 / < 0.001$ ). There is a positive correlation between serum Nrf2 and HO-1 levels in GDM patients ( $r/P = 0.721 / < 0.001$ ). The incidence of adverse pregnancy outcomes in 132 GDM patients was 31.

06% (41/132), and the serum HbA<sub>1c</sub>, HOMA-IR, Nrf2, and HO-1 levels in the poor outcome subgroup were higher than those in the good outcome subgroup [ $t(Z)/P=3.111/0.002, 5.220/<0.001, 5.555/<0.001, 5.517/<0.001$ ]. Elevated HbA<sub>1c</sub>, HOMA-IR, Nrf2, and HO-1 are independent risk factors for poor pregnancy outcomes in GDM patients [ $OR(95\% CI)=2.599 (1.330 - 5.079), 2.383 (1.481 - 3.833), 1.085 (1.041 - 1.130), and 1.077 (1.037 - 1.120)$ ]. The AUC of poor pregnancy outcomes in GDM patients predicted by serum Nrf2 and HO-1 levels alone and in combination were 0.770, 0.769, and 0.886, respectively. The AUC predicted by the combination of the two was higher than that predicted separately ( $Z/P=2.861/0.004, 2.936/0.003$ ). **Conclusion** The levels of serum Nrf2 and HO-1 are independently correlated with poor pregnancy outcomes in GDM patients. The combination of the two has high value in predicting poor pregnancy outcomes in GDM patients and may become an auxiliary predictor of poor pregnancy outcomes in GDM patients.

**【Key words】** Gestational diabetes mellitus; Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2; Heme oxygenase-1; Pregnancy outcome; Prediction

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期高血糖常见类型,以口渴和尿频为主要临床表现,高血糖状态可对孕妇及新生儿造成不良影响,增加不良妊娠结局风险<sup>[1-2]</sup>。研究 GDM 患者不良妊娠结局影响因素对促进妊娠结局改善至关重要。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是 GDM 发生发展的生理基础,与氧化应激和炎症反应密切相关<sup>[3-4]</sup>。寻找发挥抗氧化和抗炎作用靶点可能为 GDM 提供更多的治疗思路。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是一种核转录因子,能通过调控其下游信号通路发挥抗氧化和抗炎作用<sup>[5]</sup>。血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是一种微粒体酶,在氧化应激和炎症反应状态下作为保护性蛋白被诱导表达,并能通过降解血红素基团发挥抗氧化和抗炎作用<sup>[6]</sup>。现分析血清 Nrf2、HO-1 水平与 GDM 患者妊娠结局的关系,以期改善 GDM 患者妊娠结局提供依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2022 年 5 月新疆维吾尔自治区人民医院产科收治的 GDM 患者 132 例为 GDM 组,年龄 21~35(28.99±2.88)岁,孕期体质指数 17.32~27.44(21.11±2.70)kg/m<sup>2</sup>;GDM 患者再根据妊娠结局分为结局不良亚组 41 例和结局良好亚组 91 例。另选取同期医院产检的健康孕妇 64 例为健康对照组,年龄 21~35(28.57±2.93)岁,孕期体质指数 17.54~27.63(21.42±2.66)kg/m<sup>2</sup>;2 组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(KY2022072201),受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①GDM 符合“妊娠期高血糖诊治指南”诊断标准<sup>[1]</sup>;妊娠 24~28 周口服 75 g 葡萄糖耐量前及后 1 h、2 h 血糖 $\geq 5.1$  mmol/L、10.0 mmol/L、8.5 mmol/L;②单胎妊娠且胎位正常。

(2)排除标准:①合并阴道炎、盆腔炎等生殖系统感染;②合并妊娠期高血压等其他妊娠期合并症;③妊娠前糖尿病;④合并造血、免疫、神经系统损害,心、脑、肾、肺等重要脏器严重功能损害、恶性肿瘤;⑤近 3 个月内急慢性感染或使用免疫抑制剂;⑥产检及分娩资料不完整;⑦妊娠期有激素治疗史,胰岛素依赖者;⑧中途退出或转院者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Nrf2、HO-1 水平检测:患者入院翌日晨/健康孕妇体检当日采集空腹静脉血 3 ml,离心留取血清,采用酶联免疫吸附法(上海晶抗生物工程有限公司)检测血清 Nrf2、HO-1 水平。

1.3.2 资料收集:收集 GDM 患者孕 24 周年龄、孕前体质量指数、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、稳态模型评估 IR(homeostasis model assessment-IR, HOMA-IR)<sup>[7]</sup>和血脂四项(TC、TG、HDL-C、LDL-C)。

1.3.3 不良妊娠结局:统计 GDM 患者早产(孕 37 周前分娩)、羊水污染(胎粪进入羊水)、低体质量儿(出生体质量 $< 2 500$  g)或巨大儿(出生体质量 $\geq 4 000$  g)、新生儿窒息(Apgar 评分 $\leq 7$ 分)、剖宫产、产后出血(分娩 24 h 内出血量 $> 500$  ml)等。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用成组 $t$ 或 $Z$ 检验;Pearson 法进行相关性分析;采用多因素 Logistic 回归分析不良妊娠结局的影响因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 Nrf2、HO-1 水平预测不良妊娠结局的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 Nrf2、HO-1 水平比较 GDM 组血清

Nrf2、HO-1 水平高于健康对照组( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 健康对照组和 GDM 组血清 Nrf2、HO-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

Tab.1 Comparison of serum Nrf2 and HO-1 levels between the healthy control group and the GDM group

组别	例数	Nrf2	HO-1
健康对照组	64	32.79 ± 11.19	40.41 ± 14.27
GDM 组	132	54.40 ± 16.33	77.83 ± 18.32
<i>t</i> 值		10.834	14.359
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 GDM 患者血清 Nrf2 与 HO-1 水平的相关性 Pearson 相关分析显示,GDM 患者血清 Nrf2 与 HO-1 水平呈正相关( $r = 0.721, P < 0.001$ )。

2.3 2 亚组临床资料比较 2 亚组患者年龄、孕前体质质量指数、产次等资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结局不良亚组患者血清 HbA<sub>1c</sub>、HOMA-IR、Nrf2、HO-1 高于结局良好亚组( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.4 不良妊娠结局 132 例 GDM 患者出现早产 7 例,剖宫产 6 例,产后出血 2 例,羊水污染 8 例,巨大儿 10 例,新生儿窒息 8 例,妊娠结局不良发生率为 31.06% (41/132)。

2.5 GDM 患者妊娠结局不良的多因素 Logistic 回归分析 以妊娠结局(不良为“1”,良好为“0”)为因变量,以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,HbA<sub>1c</sub>、HOMA-IR、Nrf2、HO-1 升高为 GDM 患者妊娠结局不良的独立危险因素( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 GDM 患者妊娠结局不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate logistic regression analysis of adverse pregnancy outcomes in GDM patients

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
HbA <sub>1c</sub> 升高	0.955	0.342	7.802	0.005	2.599	1.330 ~ 5.079
HOMA-IR 升高	0.868	0.243	12.812	<0.001	2.383	1.481 ~ 3.833
Nrf2 升高	0.081	0.021	15.234	<0.001	1.085	1.041 ~ 1.130
HO-1 升高	0.075	0.020	14.592	<0.001	1.077	1.037 ~ 1.120

2.6 血清 Nrf2、HO-1 水平对 GDM 患者妊娠结局不良的预测价值 绘制血清 Nrf2、HO-1 水平预测 GDM 患者妊娠结局不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示,血清 Nrf2、HO-1 水平单独与二者联合预测 GDM 患者妊娠结局不良的 AUC 分别为 0.770、0.769、0.886,二者联合预测的 AUC 大于各自单独预测( $Z/P = 2.861/0.004, 2.936/0.003$ ),见表 4、图 1。

表 4 血清 Nrf2、HO-1 水平对 GDM 患者妊娠结局不良的预测价值

Tab.4 Predictive value of serum Nrf2 and HO-1 levels for poor pregnancy outcomes in GDM patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
Nrf2	56.21 $\mu\text{g/L}$	0.770	0.689 ~ 0.839	0.756	0.714	0.470
HO-1	67.75 $\mu\text{g/L}$	0.769	0.688 ~ 0.838	0.976	0.461	0.437
二者联合		0.886	0.819 ~ 0.934	0.805	0.868	0.673

### 3 讨论

GDM 是指妊娠期发生的糖代谢异常,近年来随着

表 2 结局不良亚组及结局良好亚组患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between patients with poor and good outcomes subgroups

项目	结局不良亚组( $n = 41$ )	结局良好亚组( $n = 91$ )	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	29.02 ± 3.24	28.97 ± 2.72	0.099	0.922
孕前体质质量指数( $\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$ )	21.22 ± 3.15	21.06 ± 2.49	0.326	0.745
产次[例(%)]	初产妇 28(68.29) 经产妇 13(31.71)	59(64.84) 32(35.16)	0.150	0.698
FPG( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	6.61 ± 0.70	6.53 ± 0.93	0.475	0.635
2hPG( $\text{mmol/L}$ ) *	8.96(7.79, 11.03)	8.90(6.65, 10.84)	1.148	0.251
HbA <sub>1c</sub> ( $\bar{x} \pm s, \%$ )	6.47 ± 0.73	5.94 ± 1.20	3.111	0.002
TC( $\text{mmol/L}$ ) *	5.79(5.35, 6.39)	5.68(5.22, 6.45)	0.081	0.935
TG( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	2.26 ± 0.93	2.08 ± 0.42	1.251	0.217
HDL-C( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	1.34 ± 0.26	1.38 ± 0.18	0.853	0.334
LDL-C( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	2.68 ± 0.64	2.51 ± 0.74	1.299	0.196
HOMA-IR *	4.46(3.88, 5.62)	3.23(2.18, 4.29)	5.220	<0.001
Nrf2( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )	65.01 ± 14.34	49.61 ± 14.91	5.555	<0.001
HO-1( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )	89.67 ± 15.46	72.49 ± 17.01	5.517	<0.001

注: \* 为  $M(Q_1, Q_3)$

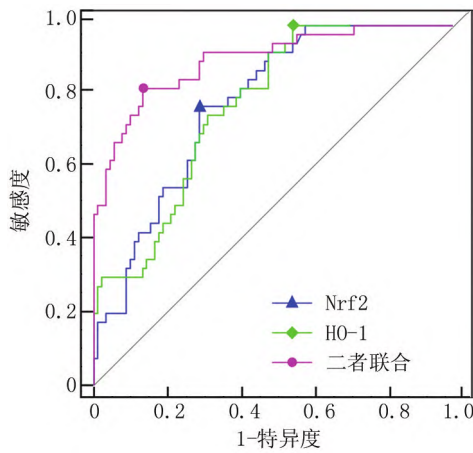


图 1 血清 Nrf2、HO-1 水平预测 GDM 患者妊娠结局不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of predicting poor pregnancy outcomes in GDM patients with serum Nrf2 and HO-1 levels

“二孩生育”政策的全面开放,我国高龄妊娠越来越多,GDM 患病率持续上升,GDM 患病率由 2010 年的 4% 显著增加至 2020 年的 21%<sup>[8]</sup>。GDM 引起的糖代谢异常与早产、巨大儿、剖宫产术分娩、子痫前期、新生儿窒息等不良妊娠结局密切相关,严重影响母婴身体健康<sup>[1,9]</sup>。本研究中,132 例 GDM 患者妊娠结局不良发生率为 31.06%,与国内沈琼等<sup>[10]</sup>报道的 36.27% 基本一致,提示 GDM 患者妊娠结局不良发生率较高,及时准确地预测妊娠结局不良发生,对及时制定相应预防对策和改善 GDM 患者妊娠结局具有重要意义。

IR 在 GDM 发生发展中扮演重要角色,妊娠状态下母体为保证胎儿生长发育所需的以葡萄糖为主的能量,会出现生理性的 IR,并通过胰岛 β 细胞代偿性增加胰岛素分泌以维持血糖正常,当 IR 过重则会引起母体葡萄糖利用障碍,导致 GDM 发生<sup>[11-12]</sup>。同时 IR 还可刺激卵母细胞、子宫内膜、胎盘等,影响卵母细胞质量、胎盘功能成熟、阻碍胚胎着床、阻碍胎儿血供等,进而引起不良妊娠结局<sup>[13-15]</sup>。目前研究表明,IR 是多因素参与的复杂过程,氧化应激和炎症反应能抑制胰岛素信号传导和引起胰岛 β 细胞凋亡导致 IR 发生,IR 又影响糖代谢,通过增加晚期糖基化终产物生成和影响免疫细胞微环境等促进氧化应激和炎症反应,形成恶性循环<sup>[16-18]</sup>。Nrf2 是维持机体氧化还原稳态的内源性转录因子,生理状态下因与细胞内 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 结合被泛素化降解而保持较低水平,在氧化应激刺激下 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 与 Nrf2 复合体解离,游离的 Nrf2 在细胞内与 Maf 蛋白结合并形成二聚体,激活抗氧化反应元件下游的抗氧化蛋白,以发

挥抗氧化作用,因此 Nrf2 被认为是调控抗氧化应激的重要转录因子<sup>[19]</sup>。同时 Nrf2 还能通过抗氧化应激作用抑制炎症关键转录因子“核因子-κB (NF-κB)”核易位介导的炎症反应,发挥抗炎作用<sup>[20]</sup>。HO-1 是一种热应激蛋白质,又称热休克蛋白 32,生理状态表达较低,但在氧化应激、炎症反应等刺激时可大量表达,能催化分解血红素生成一氧化碳、铁、胆绿素,其自身和催化产物均具有重要的抗氧化和抗炎作用;HO-1 通过催化分解血红素能抑制血红素对细胞的损伤,减少细胞损伤介导的氧化应激和炎症反应;HO-1 催化产物一氧化碳能调节和维持血管内皮功能,避免血管内皮损伤释放促氧化、促炎等介质,进而抑制氧化应激和炎症反应;HO-1 催化产物铁能诱导铁蛋白合成,降低细胞内铁蓄积,减少细胞损伤介导的氧化应激和炎症反应;HO-1 催化产物胆绿素能在还原酶作用下生成胆红素,清除自由基而发挥抗氧化和抗炎作用<sup>[6,21]</sup>。研究表明,HO-1 能作为重要的抗氧化蛋白,Nrf2 能直接调节 HO-1 启动子活性,诱导 HO-1 大量表达,共同发挥抗氧化应激和抗炎作用<sup>[22]</sup>。孙芙林等<sup>[23]</sup>实验报道,激活 Nrf2/HO-1 通路能抑制 NF-κB 信号通路激活,减轻 GDM 大鼠的氧化应激和炎症反应。彭文达<sup>[24]</sup>实验报道,Nrf2 和 HO-1 在 GDM 大鼠胰腺组织和血清中表达上调,在抑制 GDM 大鼠 IR 后表达下调。

本研究结果显示,GDM 患者血清 Nrf2、HO-1 水平升高,符合上述实验报道结果<sup>[24]</sup>,分析原因可能是 Nrf2、HO-1 升高为一种代偿反应,GDM 患者因氧化应激、炎症反应等上调 Nrf2、HO-1 水平,以抑制机体氧化应激和炎症反应。结果还显示,Nrf2 和 HO-1 升高为 GDM 患者妊娠结局不良的独立危险因素,说明血清 Nrf2、HO-1 水平升高会增加 GDM 患者妊娠结局不良风险,分析原因可能是血清 Nrf2、HO-1 水平升高反映 GDM 患者氧化应激和炎症反应更严重,能加重 IR 而增加妊娠结局不良风险。本研究结果还显示,GDM 患者血清 Nrf2 与 HO-1 水平呈正相关,分析可能与 Nrf2 能直接调节 HO-1 启动子活性并诱导其表达有关,同时也提示 Nrf2、HO-1 共同参与 GDM 患者妊娠结局不良发生,但这还需进一步研究。本研究通过 ROC 曲线发现,血清 Nrf2、HO-1 水平可能成为 GDM 患者妊娠结局不良的辅助预测指标,联合检测血清 Nrf2、HO-1 水平能提升其预测价值。

综上所述,GDM 患者血清 Nrf2、HO-1 水平升高,与妊娠结局不良密切相关,对 GDM 患者妊娠结局不良具有一定预测价值,Nrf2 联合 HO-1 预测 GDM 患者妊娠结局不良的价值较高,可能成为 GDM 患者妊娠

结局不良的辅助预测指标。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

石海珩、张艳梅:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;  
龚丽娜:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;黄莺:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;刘梦:进行统计学分析

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会,中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第一部分][J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(1):3-12. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20210917-00528. Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics and Gynecology Section, Chinese Society of Perinatal Medicine, Chinese Association of Maternal and Child Health Care, Specialized Committee on Gestational Combined Diabetes Mellitus. Guidelines for the diagnosis and management of hyperglycemia in pregnancy (2022) [Part I][J]. Chin J Obstet Gynecol, 2022, 57(1):3-12. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20210917-00528.
- [2] Ye W, Luo C, Huang J, et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2022, 5(377):e067946. DOI:10.1136/bmj-2021-067946.
- [3] Singh A, Kukreti R, Saso L, et al. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes[J]. Molecules, 2022, 27(3):950. DOI:10.3390/molecules27030950.
- [4] Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies[J]. Diabetes Metab J, 2022, 46(1):15-37. DOI:10.4093/dmj.2021.0280.
- [5] 秦嘉萍, 陈为民, 刘广文, 等. Nrf2 在妊娠糖尿病中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(19):2722-2725. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.035. Qin JP, Chen WM, Liu GW, et al. Research progress of Nrf2 in gestational diabetes mellitus[J]. Lab Med Clin, 2022, 19(19):2722-2725. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.035.
- [6] 史佳, 余剑波. 血红素氧合酶-1/一氧化碳系统对脓毒症肺损伤时细胞器调控作用的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(9):988-992. DOI:10.3760/cma.j.cn321761-20210601-00640. Shi J, Yu JB. Research advances of the regulation of heme oxygenase-1/carbon monoxide system on organelles during sepsis-induced acute lung injury[J]. Int J Anesth Resus, 2022, 43(9):988-992. DOI:10.3760/cma.j.cn321761-20210601-00640.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹). 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(6):377-385. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.06.001. The Insulin Resistance Group of the Chinese Medical Association, Diabetes Division. Expert guidance on the method and application of insulin resistance assessment[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2018, 10(6):377-385. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.06.001.
- [8] Zhu H, Zhao Z, Xu J, et al. The prevalence of gestational diabetes mellitus before and after the implementation of the universal two-child policy in China[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 8(13):960877. DOI:10.3389/fendo.2022.960877.
- [9] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会, 中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第二部分][J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(2):81-90. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20210917-00529. Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics and Gynecology Section, Chinese Society of Perinatal Medicine, Chinese Association of Maternal and Child Health Care, Specialized Committee on Gestational Combined Diabetes Mellitus. Guidelines for the diagnosis and management of hyperglycemia in pregnancy (2022) [Part II][J]. Chin J Obstet Gynecol, 2022, 57(2):81-90. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20210917-00529.
- [10] 沈琼, 高贝贝, 章茜, 等. 妊娠期糖尿病患者糖化白蛋白、内脂素、摄食抑制因子-1 水平与胰岛素抵抗和妊娠结局的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(6):1137-1141, 1130. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.029. Shen Q, Gao BB, Zhang X, et al. Relationship analysis between glycosylated albumin, visfatin and nesfatin-1 level and insulin resistance and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus[J]. Modern Biomedical Progress, 2022, 22(6):1137-1141, 1130. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.029.
- [11] 吴红花. 胰岛素抵抗与妊娠期糖尿病[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(7):436-439. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20200401-00191. Wu HH. Insulin resistance and gestational diabetes mellitus[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2020, 12(7):436-439. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20200401-00191.
- [12] 吴海芳, 张海波, 黄素静, 等. 血清 miR-301a、miR-197 与 GDM 患者炎症细胞因子的相关性及其预测妊娠结局的 ROC 分析[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(11):1169-1173. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.010. Wu HF, Zhang HB, Huang SJ, et al. Correlation between serum miR-301a, miR-197 and inflammatory cytokines in GDM patients and ROC analysis for predicting pregnancy outcome[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(11):1169-1173. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.010.
- [13] Bano S, Agrawal A, Asnani M, et al. Correlation of insulin resistance in pregnancy with obstetric outcome[J]. J Obstet Gynaecol India, 2021, 71(5):495-500. DOI:10.1007/s13224-021-01426-9.
- [14] Kampmann U, Ovesen PG, Moller N, et al. Extreme insulin resistance during pregnancy: A therapeutic challenge[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2021, 2021:20-0191. DOI:10.1530/EDM-20-0191.
- [15] 王洪伟, 关红琼, 王茹, 等. 自噬相关基因 Beclin1、LC3 在妊娠期糖尿病患者胎盘组织表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(11):1136-1140. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.012. Wang HW, Guan HQ, Wang R, et al. Expression and clinical significance of autophagy-related genes Beclin1 and LC3 in placenta tissues of patients with gestational diabetes[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(11):1136-1140. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.

2021. 11. 012.
- [16] Leenders F, Groen N, de Graaf N, et al. Oxidative stress leads to  $\beta$ -cell dysfunction through loss of  $\beta$ -cell identity [J]. *Front Immunol*, 2021, 11 (12): 690379. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 690379.
- [17] 吴广飞, 王星, 王迪, 等. GPR120 对脂多糖诱导的胰岛  $\beta$  细胞炎症损伤及 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ Bp65 信号通路的影响 [J]. *东南大学学报: 医学版*, 2022, 41 (1): 82-88. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6264. 2022. 01. 012.
- Wu GF, Wang X, Wang D, et al. Effects of GPR120 on lipopolysaccharide induced inflammatory injury of islet beta cells and TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B p65 signaling pathway [J]. *J Southeast Univ: Med Sci Edi*, 2022, 41 (1): 82-88. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6264. 2022. 01. 012.
- [18] 梁超, 王克芳. 妊娠期糖尿病患者血清维生素 D 水平与血糖和血脂及妊娠结局的关系 [J]. *中国医药*, 2020, 15 (11): 1757-1760. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2020. 11. 024.
- Liang C, Wang KF. The relationship between serum vitamin D level and blood glucose, blood lipid and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus [J]. *China Medicine*, 2020, 15 (11): 1757-1760. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2020. 11. 024.
- [19] Ulasov AV, Rosenkranz AA, Georgiev GP, et al. Nrf2/Keap1/ARE signaling: Towards specific regulation [J]. *Life Sci*, 2022, 291: 120111. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2021. 120111.
- [20] Saha S, Buttari B, Panieri E, et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation [J]. *Molecules*, 2020, 25 (22): 5474. DOI: 10. 3390/molecules25225474.
- [21] 魏刚. 血红素氧合酶-1 抗动脉粥样硬化作用与机制的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39 (1): 79-83. DOI: 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2018. 01. 019.
- Wei G. Research progress on the anti-atherosclerotic effect and mechanism of heme oxygenase-1 [J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2018, 39 (1): 79-83. DOI: 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2018. 01. 019.
- [22] 郭瑞俊, 郭佩俊, 韩云彪, 等. 基于氧化应激探讨 Nrf2/HO-1 信号通路与临床疾病关系研究进展 [J]. *河北医药*, 2022, 44 (20): 3157-3162. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2022. 20. 030.
- Guo RJ, Guo PJ, Han YB, et al. Research progress in action and mechanism of heme oxygenase-1 against atherosclerosis [J]. *Hebei Medicine*, 2022, 44 (20): 3157-3162. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2022. 20. 030.
- [23] 孙美林, 岳涛, 刘海燕, 等. 小豆蔻素调节 Nrf2/HO-1/NF- $\kappa$ B 信号通路对妊娠糖尿病大鼠氧化应激损伤的影响 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31 (2): 269-274. DOI: 10. 13404/j. cnki. cjbbh. 2023. 02. 034.
- Sun FL, Yue T, Liu HY, et al. Influence of cardamonin on oxidative stress injury in gestational diabetic rats by regulating Nrf2/HO-1/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Eugenics and Genetics*, 2023, 31 (2): 269-274. DOI: 10. 13404/j. cnki. cjbbh. 2023. 02. 034.
- [24] 彭文达. 黄芪多糖对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗及 Nrf2-ARE 通路的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2019, 21 (10): 1507-1512, 1516. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1008-1372. 2019. 10. 017.
- Peng WD. The effects of astragalus polysaccharides on insulin resistance and Nrf2-ARE pathway in gestational diabetic rats [J]. *Journal of Chinese Physicians*, 2019, 21 (10): 1507-1512, 1516. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1008-1372. 2019. 10. 017.

(收稿日期: 2023-03-28)

作者 · 编者 · 读者

## 《疑难病杂志》被 Scopus 数据库收录



2023 年 5 月 5 日, 疑难病杂志社接到 Scopus Title Evaluation Support 团队的通知:《疑难病杂志》已通过 Scopus 内容选择与咨询委员会(Content Selection & Advisory Board, CSAB) 的评估, 正式被 Scopus 数据库收录。《疑难病杂志》被 Scopus 收录, 对扩大期刊传播范围, 增加期刊显示度, 提升学术影响力具有重要意义。

Scopus 数据库由荷兰爱思唯尔(Elsevier)公司于 2004 年底正式推出, 是全球最大的文献摘要和引文数据库, 目前该数据库收录了来自全球 7 000 余家出版商的 25 000 余种来源文献, 为科研人员提供一站式获取科技文献的平台。其收录的文献均经同行评议, 包括科学期刊、图书和会议论文集等。Scopus 数据库提供科学、技术、医药、社会科学、艺术和人文领域的世界科研成果全面概览, 是可以追踪、分析和可视化研究成果的智能工具。