

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.20.006

维生素 E 对妊娠中期高糖环境大鼠皮下脂肪组织中 asprosin 的表达影响*

王 影 王海丽 刘 云 张科科 樊阳阳[△]

(陕西省人民医院产科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:探讨维生素 E 对妊娠中期高糖环境大鼠皮下脂肪组织中 asprosin 的表达影响。**方法:**将妊娠中期高糖环境大鼠(n=21)随机平分为三组-模型组、吡格列酮与维生素 E 组。格列酮与维生素 E 组分别灌胃 80 mg/kg 的吡格列酮和 5 mg/kg 的维生素 E, 模型组灌胃等剂量的 0.9 % NaCl, 1 次 /d, 检测皮下脂肪组织中 asprosin 表达情况。**结果:**吡格列酮组与维生素 E 组给药第 3 d、第 7 d 的血糖、体重低于模型组($P<0.05$), 维生素 E 组低于吡格列酮组($P<0.05$)。吡格列酮组与维生素 E 组给药第 7 d 的皮肤组织超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)含量高于模型组($P<0.05$), 丙二醛(Malondialdehyde, MDA)含量低于模型组($P<0.05$), 吡格列酮组与维生素 E 组对比差异也都有统计学意义($P<0.05$)。吡格列酮组与维生素 E 组给药第 7 d 的皮肤组织 asprosin 蛋白相对表达水平低于模型组($P<0.05$), 维生素 E 组低于吡格列酮组($P<0.05$)。**结论:**维生素 E 在妊娠中期高糖环境大鼠的应用能抑制皮下脂肪组织中 asprosin 的表达, 提高 SOD 活性, 降低 MDA 的表达, 从而降低大鼠的体重与血糖水平。

关键词: 维生素 E; 高糖环境; 皮下脂肪组织; asprosin; 超氧化物歧化酶; 丙二醛

中图分类号: R-33; R714.256; Q566 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)20-3828-05

Effect of Vitamin E on Expression of Asprosin in Subcutaneous Adipose Tissue of Rats with High Glucose in Second Trimester of Pregnancy*

WANG Ying, WANG Hai-li, LIU Yun, ZHANG Ke-ke, FAN Yang-yang[△]

(Department of Obstetrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of vitamin E on the expression of asprosin in the subcutaneous adipose tissue of rats in high glucose environment in the second trimester of pregnancy. **Methods:** A total of 21 rats in high glucose environment in the second trimester were randomly divided into three groups-model group, pioglitazone group and vitamin E group. Glitazone group and vitamin E group were intragastrically administered with 80 mg/kg pioglitazone and 5 mg/kg vitamin E, respectively; the model group was intragastrically administered with the same dose of 0.9 % NaCl. All the rats were detected the expression of asprosin in the subcutaneous adipose tissue. **Results:** The blood glucose and body weight of the pioglitazone group and the vitamin E group were lower than those of the model group on the 3rd and 7th day of dosing($P<0.05$), and the vitamin E group were lower than the pioglitazone group ($P<0.05$). The content of superoxide dismutase (SOD) in the skin tissues of the pioglitazone group and vitamin E group was higher than that in the model group ($P<0.05$), and the content of malondialdehyde (MDA) was lower than that in the model group ($P<0.05$), the difference between the pioglitazone group and the vitamin E group was also statistically significant on the 7th day of dosing ($P<0.05$). The relative expression levels of asprosin protein in the skin tissues of the pioglitazone group and the vitamin E group on the 7th day of dosing were lower than those in the model group ($P<0.05$), and the vitamin E group was lower than that in the pioglitazone group ($P<0.05$). **Conclusion:** The application of vitamin E in the rats with high glucose in the second trimester of pregnancy can inhibit the expression of asprosin in the subcutaneous adipose tissue, increase the activity of SOD, and reduce the expression of MDA, thus reducing the weight and blood glucose levels of rats.

Key words: Vitamin E; High-glucose environment; Subcutaneous adipose tissue; Asprosin; Superoxide dismutase; Malondialdehyde

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R714.256; Q566 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)20-3828-05

前言

妊娠中期孕妇多伴随有高血糖甚或糖尿病情况,其是围生

期妇女主要并发症之一,可增加孕妇与围生儿各种并发症的发生率及病死率^[1,2]。有研究显示高血糖是导致胎儿心血管畸形的重要危险因素,也导致胎儿出现骨骼发育缺陷、心血管缺陷、神

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2020SF-037);陕西省人民医院科技发展基金项目(2020YXM-11)

作者简介:王影(1981-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:妇科肿瘤、产科妊娠合并症,电话:13488261357, E-mail: syck1wy@163.com

[△] 通讯作者:樊阳阳(1978-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:妊娠期糖尿病和妇科肿瘤,

电话:13679115777, E-mail: syck1wy@163.com

(收稿日期:2021-04-01 接受日期:2021-04-23)

经管缺陷等各种先天畸形^[9]。脂肪组织是机体重要的内分泌器官,脂肪组织功能紊乱的临床特征为脂肪细胞因子分泌失调^[4,5]。Asprosin 为临床上比较典型的脂肪细胞因子,可参与机体调节孕期脂肪组织慢性炎症反应及机体胰岛素抵抗,与肥胖和胰岛素抵抗存在相关性,可通过内分泌、旁分泌等方式参与调解机体血糖水平^[6,7]。吡格列酮为一种胰岛素增敏剂,可减少肝糖的输出,也可减少外周组织和肝脏的胰岛素抵抗^[8]。维生素是强抗氧化作用的人体日常所需的微量元素,为体内重要的非酶系统,可调节体内氧化和抗氧化系统平衡。维生素也能维持机体正常的繁殖技能,孕期补充适量的维生素 E 可改善降低胎儿天生缺陷率与母体并发症发生率^[9,10]。孕妇维生素 E 可能导致机体体液免疫、细胞免疫功能降低,代谢过程产生的自由基可引起生物膜脂质过氧化,破坏细胞膜的结构和功能,使得机体出现胎盘萎缩与习惯性流产^[11,12]。本文具体探讨了维生素 E 对妊娠中期高糖环境大鼠皮下脂肪组织中 asprosin 的表达影响,以明确维生素 E 的作用机制与效果。现总结报道如下。

1 材料与方法

1.1 主要实验材料

健康成熟 SPF 级 SD 大鼠购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,体重 210~220 g,饲养于本院实验动物中心。大鼠单独饲养,室温 18℃-25℃,相对湿度 50%~60%,可随意饮水、饮食,12:12 h 的光照:黑暗周期。链脲佐菌素购于美国 Sigma 公司,吡格列酮片购自成都恒瑞制药有限公司生产,维生素 E 购自美国 Sigma 公司,酶联免疫检测试剂盒购自江苏碧云天生物技术有限公司,抗 asprosin 抗体购自京建成生物工程研究所,血糖仪购自德国罗氏诊断有限公司。

1.2 妊娠中期高糖环境大鼠模型的建立

将大鼠按雌雄比 2:1 合笼饲养,第取阴道涂片发现精子的定义为孕第 0 d,受孕雌鼠隔离喂养,一周内怀孕的雌性大鼠进

行建模。孕鼠于妊娠第 8 d 通过腹腔注射 1% 链脲佐菌素 40 mg/kg 构建妊娠中期高糖环境大鼠模型,1 次/d,连续注射 2 d 后检测血糖,若血糖 ≥ 10 mmol/L 表明建模成功。

1.3 大鼠分组与处理

将建模成功的大鼠(n=21)随机平分为三组 - 模型组、吡格列酮与维生素 E 组。吡格列酮与维生素 E 组分别灌胃浓度为 80 mg/kg 的吡格列酮与 5 mg/kg 的维生素 E,模型组灌胃 0.9% 的 NaCl,灌胃剂量为 0.5 mL/kg,1 次/d,连续给药至妊娠第 17 d。

1.4 观察指标

(1)所有大鼠在给药第 3 d、第 7 d 采集尾静脉血 1 mL,采用血糖仪检测血糖含量。(2)在给药第 3 d、第 7 d 测量大鼠的体重。(3)在给药第 7 d 处死孕鼠,取腹部已拔毛处约 500 mg 皮肤,加入预冷的生理盐水进行匀浆,制成 10% 皮肤组织匀浆,采用酶联免疫法检测 SOD、MDA 含量。(4)利用匀浆器提取脂肪组织总蛋白,采用 BSA 方法测定蛋白浓度,蛋白电泳分离后进行转膜将目的条带处的膜剪下,利用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 室温封闭 1 h,一抗 4℃(抗 asprosin 抗体,抗 β -actin 抗体)孵育过夜,二抗室温孵育 1 h。利用 BioRad 成像软件系统判断目的蛋白的表达情况。

1.5 统计方法

应用 SPSS23.00,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差齐性检验和单因素方差分析,两两比较采用 t 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 孕鼠血糖对比

模型组大鼠出现 "多饮、多食、多尿" 症状,吡格列酮组与维生素 E 组的上述症状有所改善。吡格列酮组与维生素 E 组给药第 3 d、第 7 d 的血糖低于模型组($P<0.05$),维生素 E 组低于吡格列酮组($P<0.05$),见表 1。

表 1 三组给药第 3 d、第 7 d 的血糖对比(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of blood glucose on the 3rd and 7th day of administration among three groups (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	3 d of administration	7 d of administration
Model group	7	18.25 $\pm$ 2.14	18.37 $\pm$ 1.57
Pygridone group	7	9.18 $\pm$ 1.44*	7.82 $\pm$ 0.18*
Vitamin E group	7	6.30 $\pm$ 0.58*#	4.72 $\pm$ 0.88*#
F		10.923	13.752
P		0.000	0.000

Note: Compared with the model group, * $P<0.05$; compared with the pioglitazone group, # $P<0.05$.

2.2 孕鼠体重对比

吡格列酮组与维生素 E 组给药第 3 d、第 7 d 的体重低于模型组($P<0.05$),维生素 E 组低于吡格列酮组($P<0.05$),见表 2。

2.3 皮肤组织 SOD、MDA 含量对比

吡格列酮组与维生素 E 组给药第 7 d 的皮肤组织 SOD 含量高于模型组($P<0.05$),MDA 含量低于模型组($P<0.05$),吡格列酮组与维生素 E 组对比差异也都有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 asprosin 蛋白相对表达水平对比

吡格列酮组与维生素 E 组给药第 7 d 的皮肤组织 asprosin 蛋白相对表达水平低于模型组($P<0.05$),维生素 E 组低于吡格列酮组($P<0.05$),见表 4 与图 1。

3 讨论

近年来随着高龄产妇增多、糖尿病患病率增加以及孕妇饮食结构不合理,妊娠糖尿病的发生率持续上升。该病的具体发生机制还不明确,一般认为该病是遗传因素、环境因素、生活方式等多种共同作用的结果,包括神经内分泌功能异常、肾上腺

表 2 三组给药第 3 d、第 7 d 的体重对比(g, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of body weight on the 3rd and 7th day of administration among three groups (g, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	3 d of administration	7 d of administration
Model group	7	312.44± 21.48	344.87± 14.29
Pygridone group	7	300.17± 17.77*	330.17± 19.00*
Vitamin E group	7	289.01± 18.03*#	312.98± 15.52*#
F		9.133	11.664
P		0.001	0.000

Note: Compared with the model group, * $P<0.05$; compared with the pioglitazone group, # $P<0.05$.

表 3 三组给药第 7 d 的皮肤组织 SOD、MDA 含量对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of content of SOD and MDA in skin tissues on the 7th day of administration among three groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SOD(U/mg)	MDA(mmol/L)
Model group	7	24.22± 1.58	2.18± 0.32
Pygridone group	7	28.47± 3.11*	1.77± 0.28*
Vitamin E group	7	34.14± 2.48*#	1.45± 0.18*#
F		9.322	6.789
P		0.001	0.013

Note: Compared with the model group, * $P<0.05$; compared with the pioglitazone group, # $P<0.05$.

表 4 三组给药第 7 d 的 asprosin 蛋白相对表达水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of relative expression levels of asprosin protein on the 7th day of administration among three groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Asprosin
Model group	7	3.89± 0.34
Pygridone group	7	1.47± 0.24*
Vitamin E group	7	0.97± 0.13*#
F	9.322	14.263
P	0.001	0.000

Note: Compared with the model group, * $P<0.05$; compared with the pioglitazone group, # $P<0.05$.

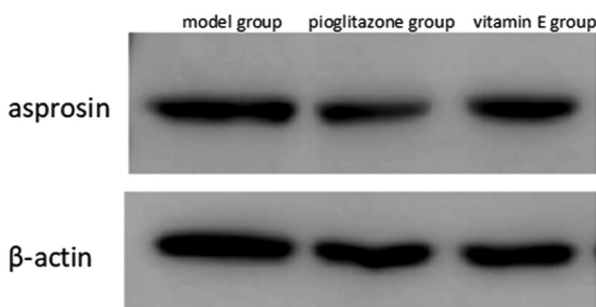


图 1 三组给药第 7 d 的 asprosin 蛋白相对表达水平对比

Fig.1 Comparison of relative expression levels of asprosin protein on the 7th day of administration among three groups

功能亢进、胰岛素抵抗等。在妊娠糖尿病孕妇中,胰岛素抵抗导致外周血胰岛素水平升高,血管内皮细胞在高胰岛素血症的刺激下被激活并进一步引起损伤,进而引起水钠储留,从而对母婴健康造成严重负面影响^[13]。本研究使用链脲佐菌素腹腔注射制备的高糖环境大鼠模型中,大鼠出现饮水量、摄食量及尿量的增多症状,高血糖持续时间且稳定,取得了很好的建模效果。

孕期高糖环境是严重影响母胎健康的孕期危险因素之一,可诱发或加重 2 型糖尿病等多种孕期甚至远期母胎并发症的发生^[14]。本研究显示吡格列酮组与维生素 E 组的上述症状有所改善。吡格列酮组与维生素 E 组给药第 3 d、第 7 d 的血糖、体重低于模型组,维生素 E 组低于吡格列酮组。说明维生素 E 能显著降低妊娠中期高糖环境大鼠的血糖和体重。但孙永叶^[15]的研究不同,该学者探究了不同剂量的维生素 E 对 2 型糖尿病大鼠血糖及胰岛素抵抗的影响,结果显示造模前各组大鼠体质量、空腹血糖水平差异均无显著性,干预后,糖尿病对照组大鼠体质量明显高于正常对照组,低剂量的维生素 E 组体质量与糖尿病对照组比较差异均无显著性,与糖尿病对照组比较,低剂量的维生素 E 组和高剂量的维生素 E 组大鼠空腹血糖水平无显著变化,而血清胰岛素水平和胰岛素抵抗指数则明显降低,低剂量的维生素 E 组和高剂量的维生素 E 组间各指标比较差异无显著性。本研究没有对维生素 E 的计量进行分析,这是其不足之处,后续需要加入剂量进行分析,选择合适的维生素 E 剂量。

吡格列酮是一种过氧化物酶体增殖激活 γ 受体特异性配

体,也为噻唑烷二酮类药,可发生胰岛素增敏的作用,从而促进降低机体的血糖^[16,17]。从机制上分析,维生素 E 是具有抗氧化活性的生育酚及生育三烯酚的总称,其也是机体内必须的一种维生素,具有抗氧化、增强机体免疫功能、影响基因转录和表达等多种作用。维生素 E 能增加和维持细胞膜上多不饱和脂肪酸的稳定性,可清除脂质过氧化产物,防止产物堆积,增加细胞的寿命,可以对抗自由基的破坏,保护细胞膜免受氧化破坏^[18,19]。当前有研究显示维生素 E 降低糖尿病大鼠的血糖水平,也可降低蛋白质过氧化与糖化血红蛋白水平^[20]。

孕期高糖环境孕妇因其特殊时期,易造成孕妇及胎儿近远期并发症发生,临床研究显示妊娠糖尿病可严重影响胎儿发育,流产发生率高达 15.0%~25.0%,同时妊娠期高血压发生率较正常孕妇的 3~4 倍,这与妊娠糖尿病孕妇严重的胰岛素抵抗有关^[21]。妊娠糖尿病还可增加孕期感染发生率,进一步加重机体糖代谢紊乱,严重可出现酮症酸中毒等严重并发症。受高血糖及高渗性利尿等因素影响,同时研究显示妊娠糖尿病孕妇在再次妊娠后复发率高达 40%左右,部分患者还可发展为 2 型糖尿病,严重影响孕妇生命健康^[22]。妊娠糖尿病还可对胎儿造成严重危害,研究显示妊娠糖尿病孕妇巨大胎儿发生率高达 30%左右,主要认为与机体长期处于高胰岛素状态,增强胎儿蛋白质及脂肪合成,引起胎儿发育过度有关^[23]。目前主要认为妊娠糖尿病发生是遗传因素、外界环境因素及妊娠期特殊的生理条件共同作用的结果。临床研究发现,胎儿可使孕妇内分泌腺体代偿性增大,且刺激胎盘分泌胰岛素拮抗剂,共同作用造成机体胰岛素水平显著提升^[24]。另外研究还发现妊娠期孕妇分泌及代谢变化还可引起机体对胰岛素敏感性降低,造成肌肉、脂肪及肝脏组织对葡萄糖利用障碍,造成高血糖、高胰岛素及高脂血症的发生,增加妊娠糖尿病发生率^[25]。本研究显示吡格列酮组与维生素 E 组给药第 7 d 的皮肤组织 SOD 含量高于模型组,MDA 含量低于模型组,吡格列酮组与维生素 E 组对比差异也都有统计学意义。与陈龙^[26]的研究类似,目的研究维生素 E 对妊娠期糖尿病小鼠氧化应激反应及炎症因子的影响,鼠随机分为 3 组:空白对照组,妊娠期糖尿病(GDM)模型组,维生素 E 干预组,结果维生素 E 可上调 GDM 小鼠胰岛素水平,但未改善血糖水平,提高 SOD 和 GSH-Px 活性,降低 MDA 水平。脂肪组织功能紊乱是孕期高糖环境诱发众多母胎并发症的关键因素之一;而当人体摄入维生素 E 不足时,代谢过程产生的自由基可破坏细胞膜的结构和功能,引起生物膜脂质过氧化,导致机体出现各种疾病^[27]。从机制上分析,维生素 E 具有很强的抗氧化作用,可阻止多介不饱和脂肪酸的过氧化反应,也能保护细胞内抗氧化酶类活性,维持生物膜正常脂质结构^[23,24]。为此维生素 E 可减少 MDA 的生成与增加 SOD 的合成,从而减少自由基的诱导生成,增加胶原蛋白合成,促成纤维细胞增加,减轻脂肪组织的损伤^[28,29]。

asprosin 是一种与 2 型糖尿病等代谢性疾病和食欲密切相关的脂肪因子,可参与调节肝脏葡萄糖释放、胰岛素释放;asprosin 的高表达与妊娠糖尿病、巨大胎儿、子痫等存在相关性^[30,31]。本研究显示吡格列酮组与维生素 E 组给药第 7 d 的皮肤组织 asprosin 蛋白相对表达水平低于模型组,维生素 E 组低于吡格列酮组,说明维生素 E 可抑制皮下脂肪组织 asprosin 的表达,

从而参与调节脂肪细胞功能。从机制上分析,维生素 E 可减少自由基的诱导生成,可改善糖尿病大鼠胰岛素抵抗,保护红细胞和免疫淋巴细胞,共同调节脂肪组织生长^[32,33]。目前皮下脂肪组织 asprosin 的表达在妊娠期糖尿病的研究较少,本研究的结果也为探究妊娠中期糖尿病的治疗和研究提供了新的思路。本研究也存在一定的不足,没有进行血清 asprosin 表达的检测,且观察的时间点比较少,将在后续研究中探讨。

总之,维生素 E 在妊娠中期高糖环境大鼠的应用能抑制皮下脂肪组织中 asprosin 的表达,提高 SOD 活性,降低 MDA 的表达,从而降低大鼠的体重与血糖水平。

参考文献(References)

- [1] Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(24): 134-139
- [2] Luo F, Han Y, Heianza Y, et al. Gestational Diabetes Mellitus-Innovative Approach to Prediction, Diagnosis, Management, and Prevention of Future NCD-Mother and Offspring [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 11: e614533
- [3] Mustad VA, Huynh DTT, López-Pedrosa JM, et al. The Role of Dietary Carbohydrates in Gestational Diabetes [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 113-119
- [4] Agarwal MM. Gestational Diabetes in the Arab Gulf Countries: Sitting on a Land-Mine[J]. *J Perinat Med*, 2020, 17(24): 113-119
- [5] Ananthakrishnan S. Gestational diabetes insipidus: Diagnosis and management [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(5): e101384
- [6] Assaf-Balut C, García De La Torre N, Calle-Pascual AL, et al. Detection, treatment and prevention programs for gestational diabetes mellitus: The St Carlos experience[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2020, 67(5): 342-350
- [7] Chu A HY, Godfrey KM. Gestational Diabetes Mellitus and Developmental Programming[J]. *Ann Nutr Metab*, 2020, 76 Suppl 3(Suppl 3): 4-15
- [8] Strutz J, Cvitic S, Hackl H, et al. Gestational diabetes alters microRNA signatures in human feto-placental endothelial cells depending on fetal sex[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(22): 2437-2449
- [9] Afolayan AJ, Ziegler M, Wallert M, et al. Cardiovascular and Metabolic Protection by Vitamin E: A Matter of Treatment Strategy?[J]. *Anim Sci J*, 2020, 9(10): 113-119
- [10] Ciahkal SF, Jahanfar S, Mohaghegh Z, et al. Culprit or correlate An application of the Bradford Hill criteria to Vitamin E acetate[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 94(6): 2249-2254
- [11] Higgins MR, Izadi A. Antioxidants and Exercise Performance: With a Focus on Vitamin E and C Supplementation [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 17(22): 333-339
- [12] Idamokoro EM. Multifunctional activity of vitamin E in animal and animal products: A review [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 91(1): e13352
- [13] Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, et al. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10(9): e188

- [14] Homayouni A, Bagheri N, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, et al. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Probiotics: Mechanism of Action: A Review[J]. *Nutrients*, 2020, 16(6): 538-545
- [15] 孙永叶, 赵霞, 张华琦, 等. 维生素 E 对 2 型糖尿病大鼠血糖及胰岛素抵抗的影响[J]. *青岛大学医学院学报*, 2016, 52(2): 191-193
- [16] Kattini R, Hummelen R, Kelly L. Early Gestational Diabetes Mellitus Screening With Glycated Hemoglobin: A Systematic Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 42(11): 1379-1384
- [17] Hsueh AJW, Feng Y. Discovery of polypeptide ligand-receptor pairs based on their co-evolution[J]. *Fase J*, 2020, 34(7): 8824-8832
- [18] Hagström H, Höjjer J, Marschall HU, et al. Outcomes of Pregnancy in Mothers With Cirrhosis: A National Population-Based Cohort Study of 1.3 Million Pregnancies [J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2 (11): 1299-1305
- [19] Luís C, Fernandes R, Soares R, et al. A state of the art review on the novel mediator asprosin in the metabolic syndrome[J]. *Porto Biomed J*, 2020, 5(6): 108-111
- [20] Kamada Y, Okanoue T, Nakajima A, et al. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 35(7): 2130-2135
- [21] Rathod S, Bahadur P, Tiwari S. Nanocarriers based on vitamin E-TPGS: Design principle and molecular insights into improving the efficacy of anticancer drugs[J]. *Int J Pharm*, 2021, 592(13): e120045
- [22] Sepidarkish M, Akbari-Fakhrabadi M, Daneshzad E, et al. Effect of omega-3 fatty acid plus vitamin E Co-Supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2020, 39(4): 1019-1025
- [23] Nijs H, Benhalima K. Gestational Diabetes Mellitus and the Long-Term Risk for Glucose Intolerance and Overweight in the Offspring: A Narrative Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 9(2): 221-229
- [24] Sandu C, Bica C, Salmen T, et al. Gestational diabetes - modern management and therapeutic approach (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): e81
- [25] Saravanan P. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(9): 793-800
- [26] 陈龙, 汪秋伟, 孙金华, 等. 维生素 E 对妊娠期糖尿病小鼠氧化应激及炎症因子的影响[J]. *卫生研究*, 2017, 46(3): 488-489
- [27] Thayer SM, Lo JO, Caughey AB. Gestational Diabetes: Importance of Follow-up Screening for the Benefit of Long-term Health[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 47(3): 383-396
- [28] Urbanová J, Brunerová L, Nunes MA, et al. MODY diabetes and screening of gestational diabetes [J]. *Ceska Gynekol*, 2020, 85 (2): 124-130
- [29] Zhang H, Wang Q, He S, et al. Ambient air pollution and gestational diabetes mellitus: A review of evidence from biological mechanisms to population epidemiology [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 719 (9): e137349
- [30] Zhu B, Shi C, Park CG, et al. Sleep quality and gestational diabetes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med*, 2020, 67: 47-55
- [31] Zito G, Della Corte L, Giampaolino P, et al. Gestational diabetes mellitus: Prevention, diagnosis and treatment. A fresh look to a busy corner[J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2020, 13(4): 529-541
- [32] Yuan M, Li W, Zhu Y, et al. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases[J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 11(9): e64
- [33] Mazur-Bialy AI. Asprosin-A Fasting-Induced, Glucogenic, and Orexigenic Adipokine as a New Promising Player. Will It Be a New Factor in the Treatment of Obesity, Diabetes, or Infertility? A Review of the Literature[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 114-119

(上接第 3822 页)

- [19] Wen J, Lin H, Zhao M, et al. Piceatannol attenuates D-GalN/LPS-induced hepatotoxicity in mice: Involvement of ER stress, inflammation and oxidative stress[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64(1): 131-139
- [20] Li W, Wang JQ, Zhou YD, et al. Rare ginsenoside 20(R)-Rg3 inhibits D-galactose-induced liver and kidney injury by regulating oxidative stress-induced apoptosis [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(5): 1141-1157
- [21] 张子琪, 吴旻, 兰海楠, 等. 虾青素缓解脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤[J]. *华南农业大学学报*, 2019, 40(1): 46-51
- [22] 杨林. 黄芪总黄酮对氧损伤小鼠胚胎 ROS 水平及抗氧化酶表达的影响[D]. 延边大学, 2019
- [23] Wang Y, Zhang H, Chen Q, et al. TNF- α /HMGB1 inflammation signalling pathway regulates pyroptosis during liver failure and acute kidney injury[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(6): e12829
- [24] Ezquerro S, Mocha F, Frühbeck G, et al. Ghrelin reduces TNF- α -Induced human hepatocyte apoptosis, autophagy, and pyroptosis: role in obesity-associated NAFLD [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (1): 21-37
- [25] 程浩, 潘静, 姚甜甜, 等. 全身炎症反应导致肝损伤的临床特点和机制研究现状[J]. *国际病毒学杂志*, 2019, 26(5): 354-357
- [26] 王璇. 构建人多能性干细胞来源具有双向分化潜能的肝脏类器官的研究[D]. 河北医科大学, 2019
- [27] Kohn A, Rutkowski TP, Liu Z, et al. Notch signaling controls chondrocyte hypertrophy via indirect regulation of Sox9 [J]. *Bone Res*, 2015, 3(1): 15021-15032
- [28] Jeng KS, Jeng CJ, Jeng WJ, et al. Sonic Hedgehog signaling pathway as a potential target to inhibit the progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4377-4384
- [29] Gutzmer R, Solomon JA. Hedgehog pathway inhibition for the treatment of basal cell carcinoma[J]. *Target Oncol*, 2019, 14(3): 253-267
- [30] Teixeira JD, de Andrade RI, Brito J, et al. Sonic hedgehog signaling and Gli-1 during embryonic chick myogenesis [J]. *BBRC*, 2018, 507 (1-4): 496-502