

妊娠期糖尿病胎盘与葡萄糖转运蛋白的研究综述

董天宇¹, 陈莹格¹, 米 阳^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年9月18日; 录用日期: 2022年10月8日; 发布日期: 2022年10月18日

摘 要

妊娠期糖尿病是一种妊娠期特有的糖代谢紊乱疾病。如果不进行干涉, 将会导致严重的母儿并发症。目前, 部分研究表明, 胎盘作为妊娠期母儿营养物质交换的介质, 与多种妊娠期糖尿病母儿并发症存在重要相关性。特别是胎盘葡萄糖的转运, 其可能与巨大儿、胎儿生长受限的发生密切相关。在妊娠期间, 葡萄糖的转运主要由一组葡萄糖转运蛋白介导, 这些转运体在不同位置的表达是葡萄糖从母体到胎儿转运的前提。妊娠期糖尿病胎盘中葡萄糖转运蛋白的表达发生一定变化, 可能影响胎儿葡萄糖的供应, 从而导致相关并发症的发生。本文对妊娠期糖尿病孕妇胎盘中常见的葡萄糖转运蛋白表达分布变化进行了相关概述, 以期提供妊娠期糖尿病对母儿影响的机制探讨依据, 协助未来的临床诊疗。

关键词

妊娠期糖尿病, 胎盘, 葡萄糖转运蛋白

A Review of Research on Placenta and Glucose Transporter in Gestational Diabetes Mellitus

Tianyu Dong¹, Yingge Chen¹, Yang Mi^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²The Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 18th, 2022; accepted: Oct. 8th, 2022; published: Oct. 18th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 董天宇, 陈莹格, 米阳. 妊娠期糖尿病胎盘与葡萄糖转运蛋白的研究综述[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9319-9324. DOI: 10.12677/acm.2022.12101349

Abstract

Gestational diabetes mellitus is a pregnancy-specific disorder of glucose metabolism. Failure to intervene can lead to serious maternal and fetal complications. At present, some studies have shown that the placenta, as a medium for the exchange of nutrients between mother and child during pregnancy, has an important relationship with a variety of maternal and child complications of gestational diabetes mellitus. Especially placental glucose transport, which may be closely related to macrosomia and fetal growth restriction. During pregnancy, the transport of glucose is mainly mediated by a group of glucose transporters, and the expression of these transporters at different locations is a prerequisite for the transport of glucose from the mother to the fetus. The expression of glucose transporters in the placenta of gestational diabetes mellitus changes to some extent, which may affect the supply of fetal glucose and lead to the occurrence of related complications. This article summarizes the common changes in the expression and distribution of glucose transporters in the placenta of pregnant women with gestational diabetes mellitus, in order to provide a basis for exploring the mechanism of gestational diabetes mellitus affecting mother and child, and to assist future clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Gestational Diabetes Mellitus, Placenta, Glucose Transporter

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是产科常见的妊娠期合并症,其主要表现为妊娠期糖代谢紊乱,从而导致包括巨大儿在内的多种母儿并发症[1] [2]。妊娠期糖尿病孕妇面临更高的风险,国内外的研究表明,GDM 孕妇流产、死产、早产和剖宫产率明显增加,且更容易发生巨大儿、FGR、妊娠高血压,其子代远期糖尿病发生率也明显升高,总之,这是导致新生儿围产期死亡率升高的原因之一[3]。目前部分研究认为,包括巨大儿在内的多种妊娠期并发症,可能与 GDM 孕妇妊娠期的胎盘葡萄糖转运相关[4]。

胎盘作为母儿之间物质交换的转运场所,表面的转运体为其提供足够的能量转运。胎儿缺乏内源性的葡萄糖转运,导致其严格依赖胎盘的葡萄糖转运[5]。葡萄糖转运受到母胎葡萄糖浓度,胎盘代谢强度及特定的葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)表达和活性影响。后者是导致 GDM 孕妇受到损伤的关键因素之一[4]。

早期研究已经证明 GLUT 是异化扩散转移己糖的蛋白质,进一步的研究表明,它们也同时参与半乳糖、果糖和其他非糖类物质的转运,如尿酸盐等。对于如此广泛的底物特异性,再结合人体组织中不同位置的表达,可能是需要提供给细胞个体化的能量供应。近 30 年的研究也表明,胎盘中存在 GLUT-1、3、4、8、9、11、12,这说明胎盘的葡萄糖转运是一个高度精密的复杂调控机制[6] [7]。本文综述了有关葡萄糖转运蛋白(1, 3, 4, 8, 9, 12)在胎盘中的分布及表达,总结了它在 GDM 中孕妇中发生的变化和部分影响因素。

2. GLUT1

主要存在于胎盘血管内皮和细胞滋养层中的 GLUT1 是分布最广泛,也是目前胎盘葡萄糖转运中研究较多的一类[8]。该蛋白水平随妊娠时间增加,并在妊娠晚期达到最高峰。GLUT1 在胎盘的母胎循环中存在不对称表达,是与其他亚型不同点之一,即该蛋白在微绒毛膜中的表达约是基底层的 3 倍[9]。在一项绒毛膜癌细胞的研究中,抑制基底层中 GLUT1 的表达后,通过该蛋白转运的葡萄糖显著减少,而抑制绒毛膜侧的 GLUT1 后,葡萄糖通量未见明显改变,这表明不对称表达可能是母胎循环中葡萄糖转运的限速步骤[10]。国内的研究也得出与此类似的结果[11]。而另一研究可以间接证实这一点,当一个正常胎盘的 GLUT1 表达进行一定程度的修改后,将导致胎儿的出生体重发生变化。近来也有研究也证明,胎儿宫内生长受限的孕妇胎盘中 GLUT1 的表达下降,而在 GDM 和巨大儿的胎盘中 GLUT1 的表达增加[12]。然而,国内也有研究表明在 GDM 孕妇与正常健康孕妇的胎盘中, GLUT1 的变化没有明显差异[13]。发现此种差异的研究结果,可能是与标本采用的不同取材部位及制备方法有关,也可能与现阶段尚未完全明确 GLUT1 在高糖环境下的具体转运机制有关。

目前而言,已经基本证实 GLUT1 在葡萄糖转运过程中所发挥的重大作用,但尚未构建完整的 GLUT1 调控机制,大多研究基于部分通路进行试验。既往表明,GDM 孕妇胎盘中的 GLUT1 可能随着胰岛素/IGF-1 信号通路激活而增加,从而影响胎儿体重[14]。但对于更进一步阐述具体的 GLUT1 调控机制,还需要更多的研究。

3. GLUT3

胎盘中, GLUT3 在细胞滋养层、合体滋养层、血管内皮、绒毛间质中均有所表达。既往研究表明,该蛋白对葡萄糖具有高亲和力,而这也和它在妊娠早期高度表达的研究结果一致。然而,在妊娠期糖尿病胎盘的滋养层上,并未观察到 GLUT3 表达有明显区别于正常孕妇胎盘的变化[8]。但对于宫内生长受限的胎儿胎盘, GLUT3 表达上升,可能是因为当胎盘血流量减少后,与葡萄糖高亲和力的转运体增多,能为孕早期胎儿提供更多的能量[15]。早期母胎交换中 50%葡萄糖的转运可能大多依赖于 GLUT3。现有研究对其具体影响机制研究不多,部分研究表明,胎盘中的 GLUT3 与 HIF-1 α 有正相关性,可能受到后者的调控[16]。在缺氧的情况下,也会刺激 GLUT3 的表达。在孕后期,由于胎盘功能的不断成熟,对氧气和葡萄糖需求增加, GLUT3 逐渐被 GLUT1 取代,这也许是 GLUT1 在妊娠晚期能占据重要地位的原因之一[17]。

4. GLUT4

GLUT4 是一种胰岛素敏感蛋白,一般存在于骨骼肌细胞,在胎盘中主要存在于胎盘的合体滋养层[7] [18]。近年来的研究证明孕早期的胎盘中 GLUT4 也有表达,而且也发现基底膜中的 GLUT4 表达随着妊娠时间的增加而逐渐增加。与 GLUT1、GLUT3 不同的是,其主要表达在细胞内[19]。GDM 孕妇的胎盘中, GLUT4 的表达高于正常孕妇,且在胰岛素依赖的糖尿病孕妇中升高[20] [21]。这与它的作用机制相适应,即在胰岛素刺激下, GLUT4 通过向细胞膜上的易位增加葡萄糖在细胞内的摄取[12] [22]。不过相较于糖代谢正常的孕妇, GDM 肥胖孕妇中 GLUT4 表达下降,而且,分娩巨大儿的肥胖孕妇中,同样可见 GLUT4 下降,提示肥胖也是 GLUT4 影响因素之一,受到这一因素干扰,可能目前对妊娠期糖尿病胎盘中 GLUT4 的研究尚有部分未完全明确[12] [23]。

在正常情况下,滋养层细胞通过 AMPK 信号通路刺激 GLUT-4 的易位摄取葡萄糖。这可能是由于母体胰岛素刺激后上调基底膜中的 GLUT4,来促进葡萄糖转运至胎儿所导致的结果。进一步的研究提出, AMPK 的激活后影响胎盘 GLUT4 的转位。这一机制,也与妊娠期糖尿病孕妇胎盘中胰岛素抵抗有关,

印证了其是胰岛素信号转导通路障碍的重要原因[24]。

5. GLUT8

GLUT8 在人体主要表达于睾丸和大脑，它与 GLUT4 作用相似，其主要在细胞内存在，有可能参与细胞器之间得葡萄糖转运。胎盘中的 GLUT8 被发现于妊娠晚期的滋养层细胞和血管内皮中，少数研究提示其与胎儿宫内生长发育受限相关。但在 GDM 孕妇胎盘中，并未发现与正常孕妇有明显差异[8]。

6. GLUT9

GLUT9 是胎盘中唯一一个属于 II 类转运体的亚型，它的两种变体 GLUT9a 和 GLUT9b 同时参与葡萄糖和果糖的转运。尽管同属于 GLUT9，且均在滋养层中发现，但两种亚型表达有所差异[25]。对于 GLUT9a，饮食治疗的 GDM 孕妇胎盘中基底膜表达显著增加，而 GLUT9b 在胰岛素治疗的 GDM 和 PGDM 孕妇胎盘微绒毛膜中增加明显[20]。后期的研究观察到的结果也与其相一致，即在胰岛素治疗的孕妇胎盘中观察到 GLUT9 表达上升[26]。上述研究证实 GLUT9 参与母胎的己糖交换，尤其是在受到胰岛素治疗的 GDM 孕妇中表达增加，这可能说明 GLUT9 的表达受到胰岛素的刺激。虽然近年来的研究未明确证实人类胎盘果糖与胎儿生长的关系，但在一些动物试验中提出，高剂量的果糖与胎儿出生体重呈正相关性，考虑到其他果糖转运体目前未在胎盘中证实，GLUT9 是仅有的与胎盘果糖相关的转运体，母胎之间的果糖转运及对胎儿发育影响可能与 GLUT9 密切相关[26]。此外，在尿酸研究中发现 GLUT9 也参与其转运，观察到尿酸升高后，GLUT9 的表达也随之升高，因此，GLUT9 可能对高尿酸具有保护作用[25]。

7. GLUT12

2002 年一项乳腺癌研究观察到类似于 GLUT 的蛋白并为其命名为 GLUT12，基因测序随后证实，GLUT12 与 GLUT10 有高同源性、相对保守的基因组，但与其他转运蛋白的同源性较低，这代表它与 GLUT10 属于某个单独的转运蛋白家族[27]。在正常成人中，其主要表达于骨骼肌和脂肪，二者在葡萄糖代谢中发挥重要地位，进一步的研究也揭示，GLUT12 受到胰岛素刺激后，原本在组织内的定位由胞内转运至细胞膜。在妊娠早期，胎盘滋养层也可观察到类似现象。但不论是在 GDM 还是 PGDM 的孕妇胎盘中，目前未观察到 GLUT12 的表达发生明显变化。不过在部分非糖尿病孕妇研究中发现胎儿出生体重与 GLUT12 的表达呈正相关，有鉴于在孕晚期胎盘中 GLUT12 表达较少，二者之间的相关性有待于进一步研究[8]。

8. 胎盘 GLUT 的表达对妊娠结局的影响

胎盘位置及结构的特殊性决定其对妊娠过程中胎儿变化的影响至关重要。而对于妊娠期能量的转运来说，胎儿所需的葡萄糖全部来源于母体，这意味着在整个妊娠过程中，胎盘在葡萄糖转运中起重要作用[8]。人体内葡萄糖转运是由一类促葡萄糖转运体来进行，在胎盘中也是如此。这类转运体在胎盘各部位的分布、表达及活性受到多种因素影响。在 GDM 孕妇中，GLUT 的改变导致胎盘能量转运发生变化，进而影响到胎儿生长发育，如巨大儿、胎儿生长发育受限，甚至包括远期糖尿病的发生[6] [7] [11]。

妊娠期糖尿病胎盘的观察研究中发现，在基底膜上的 GLUT 是胎盘葡萄糖转运的限速过程。高血糖刺激胎盘 GLUT 表达的增加，而随证葡萄糖通量的增加，导致胎儿生长因子表达上升，后者也会刺激 GLUT 的表达，从而形成恶性循环，进一步加大葡萄糖向胎儿转运[11] [28]。妊娠期糖尿病孕妇分娩巨大儿概率增加，可能与这一机制密切相关。GLUT1 的表达与胎儿体重呈正相关，也可以与之佐证[12]。在所有 GLUT 蛋白家族中，GLUT1 在胎盘葡萄糖转运过程中起巨大作用。多数的胎盘 GLUT 研究也都以其作为观察指标。除母体血糖代谢异常导致外，其他的相关因素，如糖皮质激素、肾上腺素、缺氧的因

素等均与胎盘的 GLUT 表达有一定相关性。这些复杂因素导致葡萄糖转运发生一定的变化, 从而影响胎儿的生长发育[15]。

不过, 即使血糖控制良好, 妊娠期糖尿病孕妇巨大儿的发生率也会增加。部分假设认为, 胎盘在这一过程中起到储存过量葡萄糖的作用, 尽管母亲血糖升高幅度较低, 也可能导致胎儿体重异常增加[12]。在这儿一过程中, 存在于血管内皮中的 GLUT1 和 GLUT3 可能发挥关键作用。

考虑受到胰岛素刺激, GLUT4 通过向细胞内异位的方式增加葡萄糖转运量, 并在随后的研究中也证实, 在早期妊娠的胎盘中也发现 GLUT4 存在, 同时也观察到与其有相似特性的 GLUT12 存在[8] [19]。这二者可能为研究妊娠早期胰岛素刺激的葡萄糖转运提供一定依据。随妊娠逐渐进展, GLUT4 在胎盘中的表达也随之上升, 这与孕晚期胎儿生长发育所需葡萄糖增加有关, 也与晚期妊娠期糖尿病孕妇血糖升高后, 刺激胰岛素表达上升有关[20] [21]。

GLUT8 主要与细胞内细胞器糖转运相关, 目前研究表明, 妊娠期糖尿病孕妇与正常孕妇胎盘中 GLUT8 表达未见明显差异。仅在部分胎儿生长发育受限的病例中发现其表达增加[8]。

在胎盘能量转运过程中, GLUT9 对葡萄糖和果糖的高亲和力对胎儿生长发育较为重要[25]。过去发现, 其在糖尿病胎盘中表达上升, 尤其是在胰岛素治疗的孕妇胎盘中, GLUT9 表达显著增加。而且, 后来一份胰岛素依赖的巨大儿研究中观察到, GLUT9 表达与胎儿体重呈正相关性。因此, 其在胎盘表达增加可能导致胰岛素刺激胎盘过度葡萄糖转运及胎儿巨大儿的发生[29]。

9. 总结

目前诸多研究表明胎盘葡萄糖转运是一个复杂精密的过程, 受到多种因子的调控。本文综述了近年来通过对 GLUT 在胎盘中的表达变化及调控机制的研究。GLUT 在胎盘的表达变化是影响胎儿生长发育的关键因素。考虑到妊娠期糖尿病发病率逐年增加的前提, 此类对妊娠期糖尿病胎盘 GLUT 的研究, 有助于了解胎盘葡萄糖转运紊乱的机制, 也可能为提出新的妊娠期糖尿病干预靶点, 以便于对子代的不良预后进行早期干预, 为减少妊娠期糖尿病多种并发症的发生提供理论依据。

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) [第二部分] [J]. 中华妇产科杂志, 2022(2): 81-90.
- [2] 魏玉梅, 杨慧霞. 我国妊娠期糖尿病研究的发展与展望[J]. 中华围产医学杂志, 2018(4): 218-220.
- [3] American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, **45**, S17-S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
- [4] Illsley, N.P. (2000) Glucose Transporters in the Human Placenta. *Placenta*, **21**, 14-22. <https://doi.org/10.1053/plac.1999.0448>
- [5] Gallo, L.A., Barrett, H.L. and Dekker, N.M. (2017) Review: Placental Transport and Metabolism of Energy Substrates in Maternal Obesity and Diabetes. *Placenta*, **54**, 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.006>
- [6] Stanirowski, P.J., Lipa, M., Bomba-Opoń, D., et al. (2021) Expression of Placental Glucose Transporter Proteins in Pregnancies Complicated by Fetal Growth Disorders. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, **123**, 95-131. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.12.003>
- [7] Mueckler, M. and Thorens, B. (2013) The SLC2 (GLUT) Family of Membrane Transporters. *Molecular Aspects of Medicine*, **34**, 121-138. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.001>
- [8] Stanirowski, P.J., Szukiewicz, D., Majewska, A., et al. (2022) Placental Expression of Glucose Transporters GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 and GLUT-12 in Pregnancies Complicated by Gestational and Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, **13**, 560-570. <https://doi.org/10.1111/jdi.13680>
- [9] Illsley, N.P. (2000) Placental Glucose Transport in Diabetic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **43**, 116-126. <https://doi.org/10.1097/00003081-200003000-00012>
- [10] Vardhana, P.A. and Illsley, N.P. (2002) Transepithelial Glucose Transport and Metabolism in BeWo Choriocarcinoma

- Cells. *Placenta*, **23**, 653-660. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0857>
- [11] 何承融, 许芊芊, 苏日娜, 等. 妊娠期高血糖孕妇血糖控制水平对胎盘葡萄糖转运蛋白的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2021(9): 651-657.
- [12] James-Allan, L.B., Arbet, J., Teal, S.B., *et al.* (2019) Insulin Stimulates GLUT4 Trafficking to the Syncytiotrophoblast Basal Plasma Membrane in the Human Placenta. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 4225-4238. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02778>
- [13] 刘嗣超, 刘星. PAI-1、GLUT1 及 RBP4 在妊娠期糖尿病患者胎盘组织中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(19): 4430-4433.
- [14] Balachandiran, M., Bobby, Z., Dorairajan, G., *et al.* (2021) Decreased Maternal Serum Adiponectin and Increased Insulin-Like Growth Factor-1 Levels along with Increased Placental Glucose Transporter-1 Expression in Gestational Diabetes Mellitus: Possible Role in Fetal Overgrowth. *Placenta*, **104**, 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.11.008>
- [15] Chang, Y.L., Chao, A.S., Chang, S.D., *et al.* (2021) Placental Glucose Transporter 1 and 3 Gene Expression in Monochorionic Twin Pregnancies with Selective Fetal Growth Restriction. *BMC Pregnancy Childbirth*, **21**, Article No. 260. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03744-2>
- [16] Janzen, C., Lei, M.Y., Cho, J., *et al.* (2013) Placental Glucose Transporter 3 (GLUT3) Is Up-Regulated in Human Pregnancies Complicated by Late-Onset Intrauterine Growth Restriction. *Placenta*, **34**, 1072-1078. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.08.010>
- [17] Brown, K., Heller, D.S., Zamudio, S., *et al.* (2011) Glucose Transporter 3 (GLUT3) Protein Expression in Human Placenta across Gestation. *Placenta*, **32**, 1041-1049. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.09.014>
- [18] Manolescu, A.R., Witkowska, K., Kinnaird, A., *et al.* (2007) Facilitated Hexose Transporters: New Perspectives on Form and Function. *Physiology (Bethesda)*, **22**, 234-240. <https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2007>
- [19] Bryant, N.J., Govers, R. and James, D.E. (2002) Regulated Transport of the Glucose Transporter GLUT4. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **3**, 267-277. <https://doi.org/10.1038/nrm782>
- [20] Stanirowski, P.J., Szukiewicz, D., Pyzlak, M., *et al.* (2017) Impact of Pre-Gestational and Gestational Diabetes Mellitus on the Expression of Glucose Transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in Human Term Placenta. *Endocrine*, **55**, 799-808. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1202-4>
- [21] 冯卫红, 王艳霞, 计静, 等. IRS-1 和 GLUT4 在妊娠期糖尿病患者胎盘组织中的表达水平及其临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(3): 251-253.
- [22] 赖玉婷, 葛莉, 黄萍萍, 等. PI3K/AKT 信号通路在妊娠期糖尿病中的作用研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(1): 234-237.
- [23] Colomiere, M., Permezel, M., Riley, C., *et al.* (2009) Defective Insulin Signaling in Placenta from Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus. *European Journal of Endocrinology*, **160**, 567-578. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0031>
- [24] Peng, H.Y., Li, H.P. and Li, M.Q. (2020) Downregulated ABHD5 Aggravates Insulin Resistance of Trophoblast Cells during Gestational Diabetes Mellitus. *Reproductive Sciences*, **27**, 233-245. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00010-x>
- [25] Bibert, S., Hess, S.K., Firsov, D., *et al.* (2009) Mouse GLUT9: Evidences for a Urate Uniporter. *The American Journal of Physiology—Renal Physiology*, **297**, F612-F619. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00139.2009>
- [26] Stanirowski, P.J., Szukiewicz, D., Pyzlak, M., *et al.* (2019) Analysis of Correlations between the Placental Expression of Glucose Transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 and Selected Maternal and Fetal Parameters in Pregnancies Complicated by Diabetes Mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **32**, 650-659. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387897>
- [27] Rogers, S., Macheda, M.L., Docherty, S.E., *et al.* (2002) Identification of a Novel Glucose Transporter-Like Protein-GLUT-12. *American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*, **282**, E733-E738. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2002.282.3.E733>
- [28] 杨小燕, 文丽, 张桂丽. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织 Akt 和 GLUT-1 表达与新生儿体重的相关性分析[J]. 临床医学工程, 2018, 25(7): 887-888.
- [29] Vickers, M.H., Clayton, Z.E., Yap, C., *et al.* (2011) Maternal Fructose Intake during Pregnancy and Lactation Alters Placental Growth and Leads to Sex-Specific Changes in Fetal and Neonatal Endocrine Function. *Endocrinology*, **152**, 1378-1387. <https://doi.org/10.1210/en.2010-1093>