

曲马多对妊娠期糖尿病产妇剖宫产术后 胰岛素抵抗的影响

林远贵^{1,2}, 黄蔚^{1,2△}

1. 四川大学华西第二医院 麻醉科(成都 610041); 2. 四川大学华西第二医院
出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨曲马多对妊娠期糖尿病(GDM)产妇剖宫产术后胰岛素抵抗的影响。**方法** 纳入2015年12月至2016年10月在我院行择期剖宫产,且GDM为A1级的产妇120例,随机分为4组,分别为曲马多预处理组 TRM1(0.5 mg/kg)、TRM2(1 mg/kg)、TRM3(1.5 mg/kg)和生理盐水对照组(CON组),每组30例。产妇于腰硬联合麻醉下行子宫下段横切口剖宫产术,其中TRM组产妇于胎儿与母体脐带分离即刻分别按质量浓度分组静注盐酸曲马多注射液,CON组则注射同体积生理盐水。于麻醉前(T_0)、母婴脐带分离即刻(T_1)和术毕即刻(T_2)采集外周静脉血,观察各组产妇胰岛素抵抗水平的变化,应用ELISA检测血清中白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达;于关腹前采集各组产妇的大网膜组织,应用RT-PCR和Western blot检测PI3K/Akt信号通路的活动水平。**结果** 与 T_0 相比, T_1 与 T_2 时刻各组产妇血糖、胰岛素、胰岛素抵抗指数及炎症因子IL-6和TNF- α 的表达均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。但经曲马多预处理后,于 T_2 时刻,TRM2和TRM3组的胰岛素抵抗水平及炎症因子水平均较CON组有所改善($P<0.05$),但TRM1组的上述指标较CON组改善不明显($P>0.05$)。与CON组相比,TRM2和TRM3组大网膜组织中PI3K和Akt的基因及蛋白表达水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 曲马多能降低GDM产妇剖宫产术后胰岛素抵抗水平,其机制可能与降低IL-6和TNF- α 的表达及活化PI3K/Akt信号通路干预胰岛素抵抗有关。

【关键词】 妊娠期糖尿病 胰岛素抵抗 曲马多 PI3K 肿瘤坏死因子- α

Effects of Tramadol on Insulin Resistance during Cesarean Section Complicated with Gestational Diabetes Mellitus

LIN Yuan-gui^{1,2}, HUANG Wei^{1,2△}. 1. Department of Anesthesiology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: weihuang001@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of tramadol on insulin resistance (IR) during cesarean section complicated with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** 120 patients of elective caesarean section complicated with GDM (level A1) were collected from Dec. 2015 to Oct. 2016, randomly divided into the tramadol injection treated groups (0.5 mg/kg-TRM1, 1 mg/kg-TRM2 and 1.5 mg/kg-TRM3) and the control group (CON) ($n=30$). The patients of TRM groups were injected with tramadol after delivery of fetus during caesarean delivery under combined spinal-epidural anaesthesia (CSEA) and the patients of CON group were treated with normal saline as control. The plasma were collected before CSEA (T_0), after delivery of fetus (T_1) and immediately after caesarean section (T_2) for determination of the expression of blood glucose, insulin, HOMA-IR, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) by hexokinase, chemiluminescence method and ELISA. The activation of PI3K/Akt signaling pathway of epiploon were detected by RT-PCR and Western blot. **Results** Compared with T_0 , the concentration of blood glucose, insulin, HOMA-IR, IL-6 and TNF- α increased significantly in T_1 and T_2 ($P<0.05$). The factors of above decreased in T_2 of TRM2 group and TRM3 group comparing with CON group, but of no significant differences between TRM1 group and CON group. Compared with CON group in T_2 , PI3K/Akt signaling pathway activated significantly in TRM2 group and TRM3 group ($P<0.05$). **Conclusion** The tramadol can attenuate IR during cesarean section complicated with GDM and may regulate the secretion of IL-6, TNF- α and PI3K/Akt signaling pathway in the treatment of IR of GDM.

【Key words】 Gestational diabetes Mellitus insulinresistance Tramadol Phosphoinositide 3-kinase Tumor necrosis factor- α

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus,

GDM)是危害产妇的常见合并症,在整个孕期(包括分娩过程)如何减少其对母婴的影响是一个值得深入探讨的问题。我国卫计委在2011年发布了更为

严格的 GDM 的诊断标准后 GDM 检出率逐年升高。盐酸曲马多注射液被广泛用于治疗术中及术后的疼痛及寒战,在剖宫产中的安全性也得到验证^[1-2]。BOURNE 等^[3]发现曲马多在治疗机体疼痛的同时,有引起低血糖发生的风险,尤其是在老年患者及糖尿病患者中。曲马多在应激反应中可能有干预炎症和血糖代谢的作用^[4]。本研究拟通过在剖宫产胎儿娩出后 GDM 产妇使用盐酸曲马多注射液,观察其对 GDM 产妇胰岛素抵抗相关 PI3K/Akt 信号通路和相关炎症因子的影响,为研究曲马多干预 GDM 的可能机制提供依据。

1 对象与方法

1.1 诊断标准

根据中华人民共和国卫生行业标准(WS331-2011),孕妇于妊娠 24~28 周检测空腹血糖(FPG),75 g 糖耐量试验(OGTT)检测空腹、服葡萄糖后 1 h 和 2 h 血糖,血糖水平高于以下任何一项时即可诊断为 GDM:FPG≥5.1 mmol/L,75 g OGTT 空腹血糖≥5.1 mmol/L、服葡萄糖后 1 h 血糖≥10.0 mmol/L,2 h 血糖≥8.5 mmol/L。

1.2 纳入标准及排除标准

选取 2015 年 12 月至 2016 年 10 月在四川大学华西第二医院诊断为 GDM 的行择期剖宫产的孕妇,纳入标准:GDM 为 A1 级,即 GDM 只需要单纯饮食治疗即可把血糖控制在正常范围;单胎;孕周>37 周。排除标准:妊娠前患有其他内科基础疾病;服用干扰糖、脂代谢的药物;三次或三次以上剖宫产手术史;妊娠相关高血压或子痫前期;前置胎盘;先天解剖异常的产妇;对麻醉相关药物有过敏史及依赖史。本研究得到本院医学伦理委员会的批准,所有患者均签署知情同意书。

1.3 分组及干预方法

患者按照电脑生成的随机表分为 4 组,分别为盐酸曲马多注射液预处理组 TRM1(0.5 mg/kg)、TRM2(1 mg/kg)、TRM3(1.5 mg/kg)与生理盐水对照组(CON 组),每组 30 例。入室后开放静脉通道,于左侧卧位下 L3~4 间隙进行腰硬联合麻醉(0.5%等比重布比卡因 12.5 mg)。母婴脐带分离后即刻按分组静脉注射同体积曲马多注射液或生理盐水,并管理记录产妇情况(该医生对分组情况不知情,溶液由另一名医生配置)。

1.4 标本收集

于麻醉前(T₀)、母婴脐带分离即刻(T₁)、术毕

即刻(T₂)采集各组产妇外周静脉血;于关腹前收集大网膜组织 5 g,充分研磨后分为两份,一份应用 TRIzol 法提取细胞总 RNA,一份应用 RIPA 和 PMSF 提取总蛋白。标本处理完毕,置于液氮中保存、备检。

1.5 胰岛素抵抗水平检测

于 T₀、T₁、T₂ 采集静脉血样应用己糖激酶法测定 FPG 浓度;应用化学发光法分析空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)采用 FPG(mmol/L)×FINS(mU/L)/22.5 计算。

1.6 ELISA 检测外周血炎性介质分泌水平

将于 T₀、T₁、T₂ 采集的静脉血样应用 ELISA 检测试剂盒(IL-6、TNF-α ELISA Kit,欣博盛生物科技有限公司,中国)说明书操作用双夹心 ELISA 方法对各组标本白介素-6(interleukin-6, IL-6)和血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)进行定量分析。

1.7 Real-time PCR 检测大网膜组织中 PI3K 和 Akt 的 mRNA 表达

提取、收集大网膜组织 RNA,并按逆转录试剂盒说明书进行逆转录获取 cDNA,然后在安捷伦 MX3000P 实时荧光定量 PCR 仪上进行基因扩增,反应体系共 20 μL:7.4 μL DEPC 处理 H₂O、10 μL SYBR Premix ExTaq™、0.8 μL PCR Forward Primer、0.8 μL PCR Reverse Primer 和 1 μL cDNA。引物由大连宝生物工程有限公司合成(表 1)。PCR 扩增条件:95 ℃预变性 30 s;95 ℃变性 5 s,60 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 1 min,共 40 个循环。以 GAPDH 为内参照,采用 2^{-ΔΔCt}法分析基因相对表达量。

表 1 实时荧光 PCR 所用引物
Table 1 Primers used in real-time PCR

Gene	Primer sequence (5' to 3')	Product size/bp
PI3K	F:CCACCTCTTTGCCCTGAT	324
	R: TCGGTTCTTTCCCGTTAG	
Akt	F: ATGAGCGACGTGGCTATTGTGAAG	329
	R: GAGGCCGTCAGCCACAGTCTGGATG	
GAPDH	F: AGATCATCAGCAATGCCTCCTG	109
	R: ATGGCATGGACTGTGGTCATG	

1.8 Western blot 法检测大网膜组织中 PI3K 和 Akt 的蛋白表达

提取大网膜组织总蛋白,按 BCA 试剂盒说明书进行蛋白定量并稀释配平。配平后的蛋白加入 1×上样缓冲液混匀,100 ℃沸水中煮 5 min。取各组待测蛋白进行 SDS-PAGE(凝胶浓度 100 g/L),经分

离的蛋白采用湿电转移法转移至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉-TBST 溶液室温 25 ℃ 封闭 1 h;兔抗人 PI3K mAb(No. 4249),Akt mAb(No. 4691),兔抗人 GAPDH mAb(No. 5174),均购自 CST(美国),工作浓度均为 1 : 1 000,4 ℃ 孵育过夜;TBST 洗涤 5 min×3 次,加入辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)(A0208,碧云天生物技术有限公司,上海)(1 : 1 000)室温孵育 1 h;TBST 洗涤 5 min×3 次,ECL 显色,用 ChemiDoc™ MP 系统进行扫描,以目的蛋白条带吸光度值/内参蛋白 GAPDH 吸光度值反映 PI3K 和 Akt 的相对表达量。

表 2 各组人口学与产科情况

Table 2 Characteristics of paticipants in different groups				
Characteristic	CON group (n=30)	TRM1 group (n=30)	TRM2 group (n=30)	TRM3 group (n=30)
Age/yr.	32±4	31±5	30±3	30±3
Height/cm	161±5	158±5	160±4	163±4
Body mass/kg	70.8±8.4	65.3±6.8	69.6±9.3	69.3±9.9
Parity [median (interquartile range)]	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)
Gestation/week, median (interquartile range)	39 (38-39)	39 (38-39)	39 (38-40)	39 (38-40)

2.2 各组不同时点 FPG、胰岛素及胰岛素抵抗水平

T₁、T₂ 时各组 FPG、胰岛素及 HOMA-IR 较 T₀ 升高 ($P<0.05$)。经曲马多处理后,于 T₂ 时刻,

1.9 统计学方法

计量数据中,符合正态分布的用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析或 t 检验;不符合正态分布的用中位数(四分位间距)表示,组间比较采用 SNK- q 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及手术时间

所有纳入研究的 120 例产妇均成功完成手术,人口学及产科一般情况各组比较差异无统计学意义,见表 2。

TRM2 与 TRM3 组 FPG、胰岛素及 HOMA-IR 较 CON 组降低 ($P<0.05$);T₂ 时 TRM1 组上述指标与 CON 组相比差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 3。

2.3 各组不同时点 IL-6 与 TNF-α 的表达水平

表 3 各组各时刻 FPG、胰岛素和胰岛素抵抗指数 (n=30)

Table 3 Levels of FPG, FINS and HOMA-IR in each group at differnet time point (n=30)					
Index	Time	Group			
		CON	TRM1	TRM2	TRM3
FPG/(mmol/L)	T ₀	4.68±0.24	4.73±0.27	4.76±0.26	4.74±0.22
	T ₁	5.59±0.26 [#]	5.61±0.24 [#]	5.55±0.26 [#]	5.52±0.28 [#]
	T ₂	6.55±0.27 [#]	6.51±0.29 [#]	5.29±0.37 ^{#,*}	4.93±0.33 ^{#,*}
FINS/(U/L)	T ₀	15.214±0.675	15.131±0.700	15.189±0.631	15.234±0.717
	T ₁	17.811±0.870 [#]	18.023±0.765 [#]	17.775±0.913 [#]	17.829±0.927 [#]
	T ₂	18.755±0.960 [#]	18.663±0.916 [#]	16.524±0.636 ^{#,*}	15.792±0.576 ^{#,*}
HOMA-IR	T ₀	3.166±0.218	3.181±0.231	3.215±0.247	3.211±0.204
	T ₁	4.428±0.298 [#]	4.494±0.272 [#]	4.388±0.304 [#]	4.379±0.334 [#]
	T ₂	5.457±0.345 [#]	5.401±0.365 [#]	3.887±0.318 ^{#,*}	3.459±0.267 ^{#,*}

$P<0.05$, vs. T₀ in the same group; * $P<0.05$, vs. CON group at the same time point. T₀: Before CSEA; T₁: After delivery of fetus; T₂: After caesarean section

T₁、T₂ 时各组外周血中 IL-6 与 TNF-α 的表达水平较 T₀ 升高 ($P<0.05$)。经曲马多处理后,于 T₂ 时

刻,TRM1~3 组外周血中 IL-6 与 TNF-α 的表达水平较 CON 组降低 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 各组各时刻外周血 IL-6 和 TNF-α 的表达水平 (n=30)

Table 4 Levels of IL-6 和 TNF-α in each group at different time points (n=30)					
Index	Time	Group			
		CON	TRM1	TRM2	TRM3
IL-6/(pg/mL)	T ₀	167.417±23.550	162.929±23.068	171.470±19.842	166.593±22.023
	T ₁	301.287±32.761 [#]	299.783±28.970 [#]	302.766±27.873 [#]	314.270±27.791 [#]
	T ₂	332.761±34.392 [#]	295.839±30.840 ^{#,*}	229.988±29.579 ^{#,*}	209.838±30.148 ^{#,*}
TNF-α/(pg/mL)	T ₀	21.170±3.811	21.288±3.895	21.123±3.902	21.878±3.629
	T ₁	30.437±4.972 [#]	30.138±4.824 [#]	28.880±4.730 [#]	29.195±4.700 [#]
	T ₂	34.134±4.542 [#]	32.465±4.252 ^{#,*}	27.085±3.920 ^{#,*}	22.678±3.481 ^{#,*}

$P<0.05$, vs. T₀; * $P<0.05$, vs. CON group at the same time point. T₀: Before CSEA; T₁: After delivery of fetus; T₂: After caesarean section

2.4 各组大网膜组织中 PI3K、Akt mRNA 的表达

TRM2 和 TRM3 组大网膜组织中 PI3K 和 Akt mRNA 的表达高于 CON 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见附表 5。

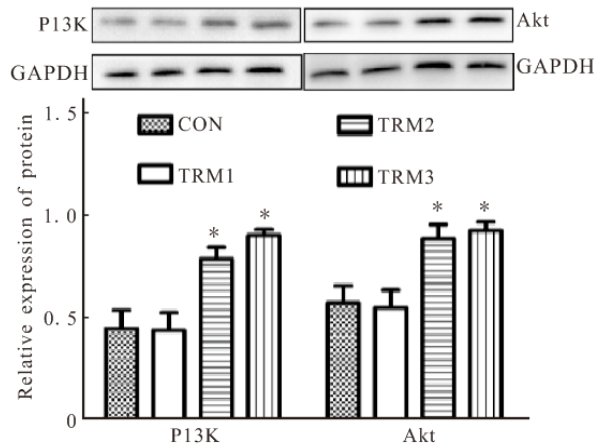
表 5 各组大网膜组织中 PI3K 和 Akt mRNA 的表达($n=30$)

Table 5 Levels of PI3K mRNA and Akt mRNA in each group ($n=30$)

mRNA	CON group	TRM1 group	TRM2 group	TRM3 group
PI3K	0.537±0.090	0.546±0.078	1.160±0.179*	1.422±0.282*
Akt	0.619±0.109	0.633±0.101	1.243±0.253*	1.504±0.314*

* $P<0.05$, vs. CON group

TRM2 和 TRM3 组大网膜组织中 PI3K 和 Akt 蛋白表达高于 CON 组,差异有统计学意义($P<0.05$),但 TRM1 组上述蛋白与 CON 组相比差异无统计学意义($P>0.05$),见附图。



附图 各组大网膜组织中 PI3K 和 Akt 蛋白的表达

Fig Expressions of PI3K and Akt proteins in each group

* $P<0.05$, vs. CON group

3 讨论

GDM 是一种多病因疾病,包括遗传因素、环境因素、胰岛素抵抗及炎性因子刺激等,对母婴危害较大。其中胰岛素抵抗是 GDM 的病理生理基础。随着孕周的不断进展,母体激素水平的改变,机体会产生生理性的胰岛素抵抗。随着胎盘不断成熟,IL-6 和 TNF- α 等炎性因子分泌增多,也参与了胰岛素抵抗的发生^[5-6]。本研究也发现 GDM 产妇在 T₁、T₂ 两个时点的 FBG、胰岛素及 HOMA-IR、IL-6 和 TNF- α 均较 T₀ 上升。

胰岛素信号传导是胰岛素在机体中发挥生理作用的关键因素,其中 PI3K/Akt 信号通路在胰岛素发挥生理作用中扮演着重要角色,大量的临床和基础研究表明 PI3K/Akt 信号通路的阻断参与了胰岛素抵抗的发生^[7-8]。李晓红等^[9]发现合并 GDM 的

产妇术后收集的大网膜组织中 PI3K 的表达与正常产妇相比表达下调。在许多临床及基础研究报道中也证实了曲马多能减轻因手术引起的应激性高血糖及 PI3K/Akt 信号通路的干预作用^[10]。本研究发现在 T₂ 时,应用了曲马多的 TRM2 和 TRM3 组 PI3K、Akt 的基因和蛋白表达与 CON 组相比均上升,同一时刻,FBG、胰岛素及 HOMA-IR、IL-6 和 TNF- α 水平与 CON 组相比均降低。这说明曲马多可能激活了 PI3K/Akt 信号,参与了胰岛素抵抗的阻断,且此过程可能同时参与了 IL-6 和 TNF- α 表达的调节。随着 PI3K/Akt 信号通路

2.5 各组大网膜组织中 PI3K、Akt 蛋白的表达

与胰岛素抵抗发生的深入研究,更多的证据表明了炎症与血糖代谢紊乱有着密不可分的关系^[11]。

曲马多可以抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的表达从而减少 IL-6 和 TNF- α 的表达^[12]。有研究发现炎症激活时,活化的免疫细胞可以通过 PI3K/Akt 信号通路刺激更多的下游因子分泌 TNF- α 和 IL-6,形成炎症反应环^[13-14]。我们的研究结果发现曲马多的干预能使 IL-6 和 TNF- α 炎性因子减少,而 PI3K/Akt 信号通路相关因子表达活跃和胰岛素抵抗水平有所改善。我们考虑曲马多作用 PI3K/Akt 信号通路的分子机制涉及多个受体位点有关。曲马多可能在激活 PI3K 或其上游因子改善胰岛素抵抗水平的同时,抑制 PI3K/Akt 信号通路其中一个下游因子 NF- κ B,从而抑制 IL-6 和 TNF- α 表达,中断炎症反应环,最终减轻机体的应激反应和改善胰岛素抵抗水平。曲马多如何作为一个重要枢纽参与炎症和胰岛素抵抗水平之间的平衡调节需要更深一步的动物实验探讨。

本研究手术及麻醉过程中,因伦理因素无法怀孕全期及组织标本取材限制等因素干扰,曲马多干预 GDM 胰岛素抵抗的机制更有待进一步的动物实验的研究探索和完善曲马多参与 PI3K/Akt 相关位点的检测。本研究中,1 mg/kg 及 1.5 mg/kg 曲马多静脉注射可以减轻血糖水平的上升并且降低 HOMA-IR 水平,PI3K/Akt 信号通 (下转第 459 页)

十分大的关联,相关部门应该做好宣传工作,尽快使这种新兴的养老方式在人群中的知晓度和认可程度得到普及。机构养老的中中老年人相对于自我养老和家庭养老的中老年人更愿意加入医养结合养老模式,说明机构养老的中老年人对医疗照护的需求同样很高,渴望得到更多更优质的服务。因此在发展医养结合养老模式时,应当充分考虑养老院转型为医养结合机构这一模式的介入标准和机构养老的需求。

参 考 文 献

[1] 童 晖. 关于“医养结合”养老模式的思考. 公共管理,2013,15(37):75-76.

[2] 黄佳豪. 关于“医养融合”养老模式的几点思考. 国际社会科学,2014,1(1):100-102.

[3] 赵 艺, 马欣婷, 曾玉娟. 医养结合型养老模式的运营问题研究. 管理观察,2014(24):187-188.

(上接第 449 页)

路。然而给予 0.5 mg/kg 曲马多静脉注射并不能达到此效果。

综上所述,盐酸曲马多注射液改善合并 GDM 剖宫产术后的胰岛素抵抗水平,其可能通过降低 IL-6、TNF- α 的表达和活化 PI3K/Akt 信号通路有关。

参 考 文 献

[1] ONYEKWULU FA, AGU EE, AMUCHEAZI AO. Efficacy of intravenous tramadol in the control of shivering following spinal anaesthesia for caesarean section. Niger Postgrad Med J,2016,23(3):116-120.

[2] LI S, LI P, LIN X. Efficacy of the prophylactic administration of tramadol against postoperative shivering: a meta-analysis of randomized controlled trials. Minerva Anesthesiol,2017,83(1):79-87.

[3] BOURNE C, GOURAUD A, DAVELUY A, *et al.* Tramadol and hypoglycaemia: comparison with other step 2 analgesic drugs. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75 (4): 1063-1067.

[4] 瞿 清, 许南燕, 周 斌. 曲马多对不同创伤程度手术围手术期胰岛素抵抗的影响. 中国医师进修杂志,2010,33(12):16-18.

[5] LIONG S, LAPPAS M. Endoplasmic reticulum stress regulates inflammation and insulin resistance in skeletal muscle from pregnant women. Mol Cell Endocrinol, 2016, 425: 11-25 [2016-12-20]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720716300430>. doi: 10.1016/j.mce.2016.02.016.

[6] SAUCEDO R, ZARATE A, BASURTO L, *et al.* Relationship between circulating adipokines and insulin

[4] 於军兰, 周文萍, 张 杰, 等. 黄石市医养结合养老服务现状分析. 护理研究,2015,29(3):1079-1081.

[5] 赵晓芳. 健康老龄化背景下“医养结合”养老服务模式研究. 兰州学刊,2014,9(9):84.

[6] 李 杰. 青岛“医养结合”养老模式问题研究. 中国人力资源开发,2014(18):72-74.

[7] 罗亚萍, 史文静, 肖 阳. 城市居民养老方式的变化趋势、存在问题及对策研究-基于对西安市居民养老方式的调查. 西安交通大学学报(社会科学版),2013(1):78-80.

[8] 李 腾, 陈佳林, 吕白露. 天津市居民对“医养结合”的认知、态度及影响因素分析. 科技创业月刊,2015,28(21):39-41.

[9] 宋向东. 医养结合养老模式探讨-以安徽静安养亲苑为例. 安徽卫生职业技术学院学报,2015,14(1):4-6.

[10] 沈婉婉, 鲍 勇. 上海市养老机构“医养结合”优化模式及对策研究. 中华全科医学,2015,13(6):863-865.

[11] 黄佳豪. 孟昉“医养结合”养老模式的必要性、困境与对策. 中国卫生政策研究,2014,7(6):63-65.

(2016-08-03 收稿,2017-01-11 修回)

编辑 汤 洁

resistance during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes. Arch Med Res,2011, 42(4):318-323.

[7] CHO H, MU J, KIM JK, *et al.* Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). Science, 2001, 292 (5522): 1728-1731.

[8] DATTA SR, BRUNET A, GREENBERG ME. Cellular survival: a play in three Akts. Genes Dev,1999,13(22):2905-2927.

[9] 李晓红, 陈 卓, 马润玫, 等. IRS-1/-2 及 PI-3K 在妊娠期糖尿病孕妇大网膜脂肪组织中的表达. 中国妇幼保健,2013,28(35):5872-5876.

[10] XIA M, TONG JH, JI NN, *et al* Tramadol regulates proliferation, migration and invasion via PTEN/PI3K/AKT signaling in lung adenocarcinoma cells. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2016,20(12):2573-2580.

[11] MORAES PA, YONAMINE CY, PINTO JUNIOR DC, *et al.* Insulin acutely triggers transcription of Slc2a4 gene: participation of the AT-rich, E-box and NFkB-binding sites. Life Sci,2014,114(1):36-44.

[12] 吕志敢, 郭 政. 盐酸曲马多预处理对去甲肾上腺素诱导大鼠离体心肌细胞核转录因子- κ B 活化的影响. 中华危重病急救医学, 2013,25(11):646-649.

[13] SON YH, JEONG YT, LEE KA,*et al.* Roles of MAPK and NF-kappaB in interleukin-6 induction by lipopolysaccharide in vascular smooth muscle cells. J CardiovascPharmacol,2008,51(1):71-77.

[14] ZHANG X, WANG Y, DONG H, *et al.* Induction of Microglial Activation by Mediators Released from Mast Cells. Cell Physiol Biochem, 2016,38(4):1520-1531.

(2016-11-19 收稿,2017-01-23 修回)

编辑 吕 熙