

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190015

妊娠期高血压病患者胎盘组织中 IGF-Ⅱ、IGFBP-1 和抵抗素的表达及相关性分析

田 甜, 梁 霞*, 韩翠欣, 陈咏梅, 王晓丹, 班 玲, 刘永权

河北省石家庄市第二医院产科, 石家庄 050051

[摘要] **目的:**探讨胰岛素样生长因子-Ⅱ(IGF-Ⅱ)、胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)和抵抗素在妊娠期高血压病(HDCP)患者胎盘组织中的表达及相关性分析。**方法:**收集120例HDCP胎盘组织为病例组,其中妊娠期高血压48例,轻度子痫前期40例,重度子痫前期32例,并取正常妊娠胎盘组织50例为对照组。采用免疫组化S-P法检测各组样本IGF-Ⅱ、IGFBP-1和抵抗素表达强度,并进行相关性分析。观察HDCP患者的预后情况,根据预后结果分为预后不良组和预后良好组,观察两组胎盘组织中IGF-Ⅱ、IGFBP-1和抵抗素的表达情况。**结果:**病例组较对照组IGF-Ⅱ阳性表达率明显降低($P<0.01$),IGFBP-1和抵抗素阳性表达率明显升高($P<0.01$);病例组内比较,IGF-Ⅱ阳性表达率随病情加重逐渐降低,IGFBP-1和抵抗素阳性表达率随病情加重逐渐升高,重度子痫前期患者胎盘组织IGFBP-1、抵抗素的阳性表达明显高于妊娠期高血压,重度子痫前期IGF-Ⅱ的阳性表达水平明显低于轻度子痫前期患者($P<0.05$)。Spearman相关性分析显示,抵抗素与IGFBP-1表达正相关($r=0.5937, P<0.05$),与IGF-Ⅱ表达负相关($r=-0.6785, P<0.05$);IGFBP-1与IGF-Ⅱ表达负相关($r=-0.6774, P<0.05$)。预后不良组IGF-Ⅱ阳性表达明显低于预后良好组,而IGFBP-1和抵抗素阳性表达水平明显高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**IGF-Ⅱ、IGFBP-1和抵抗素可能参与了HDCP的发生发展过程,三者间存在相互作用关系,并与病情严重程度及预后相关。

[关键词] 妊娠期高血压病;胎盘;IGF-Ⅱ;IGFBP-1;抵抗素

[中图分类号] R 714.25 **[文献标志码]** A

Expression and correlation of IGF-Ⅱ, IGFBP-1, and resistin in placenta of hypertensive disorder complicating pregnancy

TIAN Tian, LIANG Xia*, HAN Cui-xin, CHEN Yong-mei, WANG Xiao-dan, BAN Ling, LIU Yong-quan

Department of Obstetrics, The Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression and correlation of insulin-like growth factor-Ⅱ (IGF-Ⅱ), insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), and resistin in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP). **Methods:** The 120 cases of HDCP were selected as case group, including 48 cases of gestational hypertension, 40 cases of mild preeclampsia, and 32 cases of severe preeclampsia. Meanwhile, 50 cases of normal pregnancy placenta were selected as control group. The expressions of IGF-Ⅱ, IGFBP-1, and resistin were analyzed by using the immunohistochemical S-P method, and the correlation analysis was conducted to observe the prognosis of patients with HDCP. According to the prognosis, the patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group, and the expressions of IGF-Ⅱ, IGFBP-1 and resistin in placenta tissues were observed in the two groups. **Results:** Compared with control group, the positive expression rate of IGF-Ⅱ in the case group was significantly reduced, while the levels of IGFBP-1 and resistin were significantly increased ($P<0.01$). Within the case group, the positive expression rate of IGF-Ⅱ decreased gradually as the severity of the disease increased. The positive expression rates of IGFBP-1 and resistin increased gradually as the severity of the disease increased. The positive expression of IGFBP-1 and resistin in severe preeclampsia subgroup was significantly higher than that in the gestational hypertension subgroup; the positive expression level of IGF-Ⅱ in severe preeclampsia subgroup was significantly lower than that in the mild preeclampsia subgroup ($P<0.05$). According to Spearman correlation analysis, resistin was positively correlated with IGFBP-1 expression ($r=0.5937, P<0.05$), while negatively correlated with IGF-Ⅱ

[收稿日期] 2019-01-03 **[接受日期]** 2019-04-10

[基金项目] 河北省2016年度医学科学研究重点课题计划(20160771). Supported by Key Project Plan of Medical Science Research in Hebei Province in 2016 (20160771).

[作者简介] 田 甜, 硕士生. E-mail: 76186426@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 0311-87037373, E-mail: 13784362560@163.com

expression ($r = -0.6785$, $P < 0.05$), and IGFBP-1 was negatively correlated with IGF-II expression ($r = -0.6774$, $P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, positive expression of IGF-II in the poor prognosis group was significantly lower, while the positive expression rates of IGFBP-1 and resistin were significantly higher, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** IGF-II, IGFBP-1, and resistin may be involved in the occurrence and development of HDCP, and there is an interaction among them, which may have certain correlation with the severity and prognosis of the disease.

[Key Words] hypertensive disorder complicating pregnancy; placenta; IGF-II; IGFBP-1; resistin

妊娠期高血压病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)是一种临床常见的严重的妊娠期并发症,是造成孕产妇和围产儿死亡的重要原因,但是目前对于其发病原因与发病机制至今尚无明确定论。近年来,子宫及胎盘缺血、缺氧在HDCP发病中的作用已得到普遍认可^[1-3]。相关研究^[4-5]显示:IGF-II、IGFBP-1、抵抗素在HDCP相关的病理及生理过程中均发挥重要作用。因此,观察3种因子在不同严重程度HDCP患者胎盘组织中的表达及相互作用,可以为HDCP的发病机制及临床治疗及预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选2016年7月至2018年1月在石家庄市第二医院和河北省二院住院分娩的HDCP患者。临床诊断符合第7版《妇产科学》中妊娠期高血压病诊断标准与分类原则^[6]。纳入120例符合诊断标准的为病例组,其中妊娠期高血压48例,轻度子痫前期40例,重度子痫前期32例,对照组为同期分娩的50例正常妊娠妇女的胎盘组织。两组研究对象均为单胎初产妇,既往无心脏病、肝肾疾病、糖尿病、高血压等病史,无其他妊娠期合并症、并发症,均无吸烟史,均于临产前接受剖腹产。其中病例组年龄20~35岁,平均 (28.7 ± 4.5) 岁,妊娠周期35~40周,平均 (37.5 ± 2.3) 周,孕期平均体质量 (52.4 ± 22.3) kg,平均身高 (160.3 ± 8.3) cm,对照组年龄20~35岁,平均 (28.5 ± 4.6) 岁,妊娠周期35~40周,平均 (37.7 ± 2.4) 周,孕期平均体质量 (53.7 ± 22.7) kg,平均身高 (161.3 ± 8.9) cm,两组一般资料差异无统计学意义。本研究通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 主要试剂及仪器 兔抗人IGF-II单克隆抗体、兔抗人IGFBP-1单克隆抗体购自武汉博士德公司;抵抗素兔抗人多克隆抗体购自北京博奥森生物科技有限公司;粘合剂(APES)、二氨基联苯胺(DAB)和SP9000通用型试剂盒均购自北京中山生

物技术有限公司;磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、氯化钠和氯化钾等化学试剂由北京益利化学有限公司生产。

1.3 样本采集与处理 剖宫产娩出胎盘后从母面中央采集 $1.0\text{ cm} \times 1.0\text{ cm} \times 1.0\text{ cm}$ 胎盘组织,注意避开出血坏死区与钙化区,然后用生理盐水冲洗干净后置于10%甲醛固定液中24 h以上,固定组织样本后进行常规石蜡包埋,取 $4\text{ }\mu\text{m}$ 切片做免疫组化染色。

1.4 免疫组化染色 S-P法测定胎盘组织中IGF-II、IGFBP-1、抵抗素表达水平。将石蜡包埋切片进行常规脱蜡处理,并用梯度乙醇进行水化处理,然后进行抗原热修复处理,滴加3% H_2O_2 消除内源性过氧化氢酶活性,PBS缓冲液冲洗,再用正常羊血清做封闭处理,滴加一抗(IGF-II单克隆抗体、IGFBP-1单克隆抗体和抵抗素多克隆抗体,生物学效价为1:50)置于4℃环境下孵育过夜,再用PBS缓冲液冲洗处理3次,滴加二抗(通用型SP9000复合物)并置于37℃环境下孵育0.5 h,用PBS冲洗处理2次,再滴加三抗(SP复合物)后置于37℃环境下孵育0.5 h,用PBS缓冲液冲洗处理2次。最后做DAB/ H_2O_2 染色处理5 min,用生活用水反复冲洗,苏木精复染1 min,常规制作切片于显微镜下观察。

1.5 结果评定标准 镜下观察各样本免疫染色情况,胎盘滋养细胞内可见棕黄色沉着颗粒,且细胞结构清晰即视为阳性细胞反应,高倍镜下选择5个不同视野参考Fromowitz综合积分原则对各胎盘样本中IGF-II、IGFBP-1、抵抗素表达进行评分^[7]。按照染色程度进行评分:与背景色相比,细胞内染色不清或无染色时计0分;细胞膜、细胞质内可见少量浅黄色,染色程度高于背景色时计1分;细胞膜、细胞质内可见较多黄色或棕黄色颗粒时计2分;细胞膜、细胞质内着色均匀,可见大量棕黄色或深棕黄色颗粒时计3分。按照阳性细胞表达百分比进行评分:无阳性细胞反应计0分;阳性细胞 $<25\%$ 计1分; $25\% <$ 阳性细胞 $<50\%$ 计2分; $>50\%$ 计3分。

将上述2项积分之和作为评估结果标准:0~1分即为(-),2~3分即为(+),4~5分即为(++),5分以上即为(+++)。(阳性+强阳性)÷各组患者例数×100%=阳性率。

1.6 统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件包进行数据处理,计数资料以n(%)形式表达,组间统计学处理采用χ²检验,多个样本采用行×列卡方;IGF-Ⅱ、IGFBP-1、抵抗素表达相关性分析采用Spearman相关性分析,检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 病例组 and 对照组 IGF-Ⅱ、IGFBP-1、抵抗素表达情况 结果(表1)表明:IGF-Ⅱ在对照组阳性表达率明显高于病例组(P<0.01),IGFBP-1、抵抗素在对照组阳性表达率明显低于病例组(P<0.01)。

表1 病例组和对照组 IGF-Ⅱ、IGFBP-1、抵抗素表达情况				
组别	例数	IGF-Ⅱ	IGFBP-1	抵抗素
对照组	50	41(82.0)	13(26.0)	19(38.0)
病例组	120	62(49.6)	86(68.8)	92(73.6)
χ ²		13.599 7	30.262 5	23.286 2
P		0.000 2	0.000 0	0.000 0

2.2 病例组 IGF-Ⅱ、IGFBP-1、抵抗素表达情况 根据HDCP病情从轻到重的程度,将病例组分为妊娠期高血压、轻度子痫前期、重度子痫前期3组。结果(表2、图1~图3)表明:IGF-Ⅱ阳性表达率随病情加重逐渐降低,IGFBP-1和抵抗素阳性表达率随病情加重逐渐升高,重度子痫前期组IGFBP-1、抵抗素的阳性表达明显高于妊娠期高血压组,重度子痫前期组IGF-Ⅱ的阳性表达水平明显低于轻度子痫前期组和妊娠期高血压组,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.3 IGF-Ⅱ、IGFBP-1、抵抗素表达相关性分析 抵抗素与IGFBP-1表达正相关(r=0.593 7,P<0.05),与IGF-Ⅱ表达负相关(r=-0.678 5,P<0.05),IGFBP-1与IGF-Ⅱ表达负相关(r=-0.677 4,P<0.05)。

表2 病例组内 IGF-Ⅱ、IGFBP-1、抵抗素表达情况				
组别	例数	IGF-Ⅱ	IGFBP-1	抵抗素
妊娠期高血压	48	36(75.2)	21(43.5)	25(52.0)
轻度子痫前期	40	20(50.0)*	34(85.0)*	36(90.0)*
重度子痫前期	32	6(18.75)*△	31(96.8)*	31(97.9)*

* P<0.05 与妊娠期高血压组相比,△P<0.05 与轻度子痫前期相比

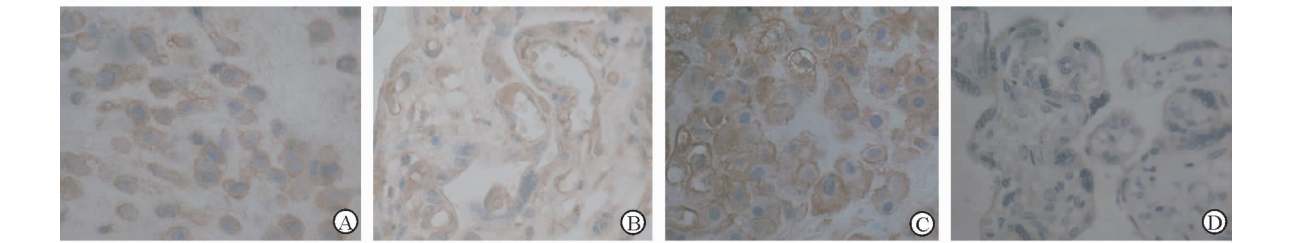


图1 IGF-Ⅱ在不同组内表达情况
A: IGF-Ⅱ在正常胎盘组织中的表达;B: IGF-Ⅱ在妊娠期高血压胎盘组织中的表达;C: IGF-Ⅱ在轻度子痫前期胎盘组织中的表达;D: IGF-Ⅱ在重度子痫前期胎盘组织中的表达。Original magnification: ×100

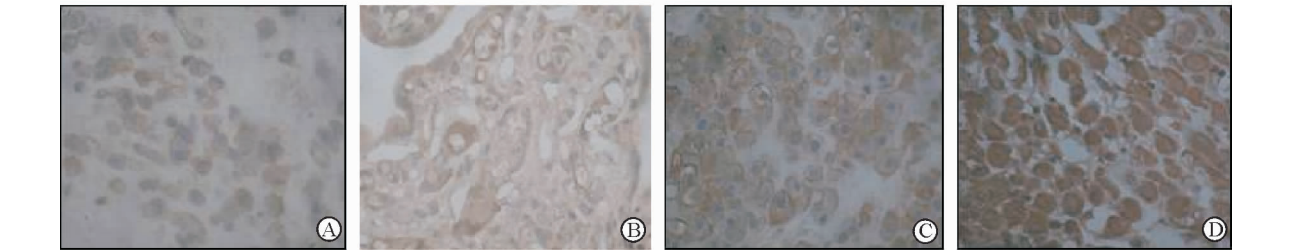


图2 IGFBP-1在不同组内表达情况
A: IGFBP-1在正常胎盘组织中的表达;B: IGFBP-1在妊娠期高血压胎盘组织的表达;C: IGFBP-1在轻度子痫前期胎盘组织中的表达;D: IGFBP-1在重度子痫前期胎盘组织中的表达。Original magnification: ×100

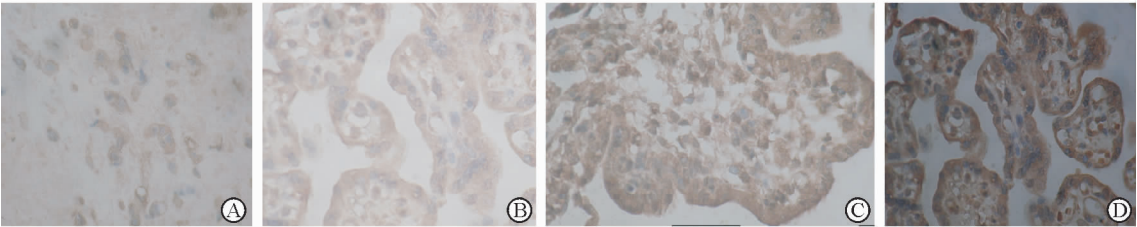


图 3 抵抗素在不同组内表达情况

A: 抵抗素在正常胎盘组织中的表达;B: 抵抗素在妊娠期高血压胎盘组织中的表达;C: 抵抗素在轻度子痫前期胎盘组织中的表达;D: 抵抗素在重度子痫前期胎盘组织中的表达。Original magnification: ×100

2.4 不同预后 HDCP 患者 IGF-Ⅱ、IGFBP-1 和抵抗素表达情况比较 120 例 HDCP 患者发生胎儿生长受限 23 例,新生儿窒息 17 例,死亡 1 例,其中 4 例患者同时伴胎儿生长受限和新生儿窒息,总共 37 例不良预后患者。结果(表 3)表明:预后不良组 IGF-Ⅱ 阳性表达明显低于预后良好组,而 IGFBP-1 和抵抗素阳性表达水平明显高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 不同预后妊高症患者 IGF-Ⅱ、IGFBP-1 和抵抗素表达

组别	例数	IGF-Ⅱ	IGFBP-1	抵抗素
不良预后组	37	6(16.2)	33(89.2)	36(97.3)
预后良好组	83	56(67.4)	53(63.9)	56(67.4)
χ^2		26.921 0	8.088 8	12.727 6
P		0.000 0	0.004 5	0.000 0

3 讨论

HDCP 是妊娠期女性最常见并发症之一^[8]。目前关于 HDCP 的具体发病机制依然不十分明确,但是较一致的理论认为:该病起源于胎盘病理改变,胎盘绒毛外滋养细胞因受各种因素影响导致其浸润、侵蚀能力减弱,抑制了螺旋动脉重构过程,进而造成胎盘血流灌注不足,使其长期处于缺血、缺氧状态,最终导致母体血压升高、内皮功能损伤等情况的发生^[9]。临床有研究^[10-11]显示,IGF-Ⅱ、IGFBP-1 是影响胎盘滋养细胞浸润、侵蚀能力的因素之一。IGF-Ⅱ 属于单肽类物质,可抑制脂肪降解,刺激蛋白质、脂质、糖原以及碳水化合物代谢,并促进细胞分化、增殖,可同滋养细胞 IGF-Ⅱ 受体相互结合从而提升滋养细胞浸润、侵入作用,促进胚胎着床^[12]。Shin 等^[13]用蛋白印迹技术分析了正常妊娠产妇和 HDCP 患者中 IGF-Ⅱ 的表达量,发现 HDCP 患者胎盘 IGF-Ⅱ 表达水平显著降低,且与病情严重程度负相关。姚金翠等^[14]同样报道:

HDCP 患者胎盘组织中 IGF-Ⅱ 水平与妊娠期高血压疾病严重程度负相关。

IGFBP-1 是由肝、肾、子宫等器官组织分泌的激素之一,同时属于 IGF 结合蛋白家族成员之一,其本身具备自分泌、旁分泌、内分泌的作用,且临床研究已证实 IGFBP-1 是参与 IGF-1 调节作用的重要因子,同时具备促进细胞增殖、抑制代谢、促进血糖升高等独立于 IGF 作用之外的功效,是蜕膜过程中表达最丰富的蛋白。早期研究报道蜕膜可抑制胚泡着床,提示在母胎相互作用过程中 IGFBP-1 可能发挥局部调节作用,而 IGFBP-1 异常表达可能会诱发孕产妇妊娠期相关并发症^[15-16]。本研究结果显示,IGF-Ⅱ 在正常孕妇胎盘组织中镜下可见大量棕黄色或深棕黄色沉着颗粒。而 IGFBP-1 在 HDCP 患者特别是重度子痫前期患者的胎盘组织中大量表达,并且随着妊娠期高血压疾病逐渐加重,胎盘组织中 IGFBP-1 表达逐渐升高,IGF-Ⅱ 表达随之下降。这一结果说明 IGFBP-1 水平升高会导致游离状态的 IGF-Ⅱ 水平下降,因此 IGFBP-1 与 IGF-Ⅱ 表达负相关,这与以往 Paul 等^[17]的研究结果相一致。该研究^[17]认为 IGFBP-1 可能抑制 IGF-Ⅱ 的生物学活性,而 IGF-Ⅱ 既可促进滋养层细胞增殖、分化和迁移,也可促进蛋白酶的分泌及胚泡植入,IGFBP-1 通过对 IGF-Ⅱ 的影响,有可能导致滋养细胞侵蚀障碍,从而引发 HDCP。

抵抗素是具有胰岛素抵抗作用的脂肪因子,近年来临床研究发现抵抗素的蛋白分子结构与炎症因子相似,在脂肪细胞、单核细胞中均可表达,同时促炎细胞因子能明显提升人单核细胞中抵抗素的表达,故将抵抗素视为炎性细胞因子的效应因子,具有调节胰岛素敏感性作用^[18]。近年来的研究显示抵抗素与 HDCP 的发病密切相关^[2,19],而本研究结果同样证实抵抗素在 HDCP 的胎盘组织中表达水平高于正常妊娠的胎盘组织,并且与 IGFBP-1 表达正相关,与 IGF-Ⅱ 表达负相关。这一结果证实抵

抗素水平与 HDGP 的发生具有一定的相关性,原因可能是因为血管重塑障碍,血管内环境功能紊乱等一系列病理生理改变导致 HDGP 发病,而抵抗素在这一过程中能够促使母体的血管内皮发生损伤^[20],而血管内皮的损伤又间接导致了细胞滋养细胞的入侵能力下降,反射性影响了 IGF-Ⅱ 和 IGFBP-1 水平表达,其具体的机制有待进一步的研究。

IGF-Ⅱ、IGFBP-1 和抵抗素可能与 HDGP 发病及病情严重程度具有一定的相关性,而目前对于 3 种指标是否与 HDGP 的妊娠结局是否存在相关性,罕有相关报道。为此,本研究进一步观察了预后不良 HDGP 患者和预后良好组患者的胎盘 IGF-Ⅱ、IGFBP-1 和抵抗素的阳性表达情况,结果显示预后不良的患者胎盘组织 IGF-Ⅱ 表达水平明显低于预后良好组,而 IGFBP-1 水平和抵抗素表达水平明显高于预后良好组。结果说明 3 种指标与 HDGP 的妊娠结局具有一定的关系,这 3 种指标的变化可能与 HDGP 胎盘供血不足、缺血缺氧、功能障碍等情况密切相关,从侧面反映了与胎盘功能有关,具体的机制有待进一步研究。随着妊娠期高血压病逐渐加重,胎盘组织中 IGF-Ⅱ 表达随之下降,抵抗素、IGFBP-1 表达逐渐升高,并且 3 种因子在 HDGP 胎盘组织中存在相关性,提示 3 种因子可能在 HDGP 的发病过程中发挥一定的作用,同时 3 种指标与妊娠结局可能存在一定的关系,但是 3 种指标是否可作为预测和判断 HDGP 的发生、严重程度及妊娠结局的指标,尚需进一步的研究。

参考文献

- [1] CURRAN E A, O'KEEFFE G W, LOONEY A M, et al. Exposure to hypertensive disorders of pregnancy increases the risk of autism spectrum disorder in affected offspring[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 5:1-8.
- [2] 李娜. 胎盘组织中抵抗素、脂联素及白介素-6 的表达水平与妊娠期高血压疾病的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(9):1876-1878.
- [3] 张雪玲,任彦铭,郭会敏,等. 抵抗素、脂联素在妊娠期高血压患者胎盘组织中表达的临床意义探讨[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(10A):87-88.
- [4] 孙玉红,陈萱,程国斌,等. 妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中抵抗素的表达[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2011, 19(12):61-63.
- [5] 张俊荣,罗立华,王少为. 子痫前期患者胎盘中胰岛素样生长因子-Ⅱ 和结合蛋白-1 的表达及其意义[J]. *中国生育健康杂志*, 2010, 21(3):138-140.
- [6] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:92-99.
- [7] FROMOWITZ F B, VIOLA M V, CHAO S, et al. Ras p21 expression in the progression of breast cancer[J]. *Hum Pathol*, 1987, 18(12):1268-1275.
- [8] SEONG W J, KIM S C, HONG D G, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in hypertensive disorders complicating pregnancy[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2011, 30(3):287-294.
- [9] 高岚,陈颖,梁红,等. VCAM-1 和 PAPP-A 在妊娠期高血压疾病患者中的表达及其相关性研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2012, 28(5):377-380.
- [10] POLLHEIMER J, HASLINGER P, FOCK V, et al. Endostatin suppresses IGF-Ⅱ-mediated signaling and invasion of human extravillous trophoblasts[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(11):4431-42.
- [11] SHIBUYA H, SAKAI K, KABIR-SALMANI M, et al. Polymerization of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) potentiates IGF-Ⅰ actions in placenta[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(2):434-439.
- [12] MIESE-LOOY G, VAN DEN HEUVEL M J, EDWARDS A K, et al. Expression of insulin-like growth factor (IGF) family members in porcine pregnancy[J]. *J Reprod Dev*, 2012, 58(1):51-60.
- [13] SHIN J C, LEE J H, YANG D E, et al. Expression of insulin-like growth factor-Ⅱ and insulin-like growth factor binding protein-1 in the placental basal plate from pre-eclamptic pregnancies[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2003, 81(3):273-280.
- [14] 姚金翠,林德熙. 胎盘组织中胰岛素样生长因子Ⅱ (IGF-2) 的表达水平与妊娠期高血压疾病的相关性研究[J]. *四川医学*, 2013, 34(5):713-715.
- [15] 张俊荣,罗立华,王少为,等. 子痫前期患者胎盘中胰岛素样生长因子-Ⅱ 和结合蛋白-1 的表达及其意义[J]. *中国生育健康杂志*, 2010, 21(3):138-140, 封 4.
- [16] 金爽,尹春艳. IGF-Ⅰ、IGF-Ⅱ、IGFBP-1 与妊娠期高血压疾病的相关性研究[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2012, 4(5):50-53.
- [17] CROSSEY P A, PILLAI C C, MIELL J P. Altered placental development and intrauterine growth restriction in IGF binding protein-1 transgenic mice[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(3):411-418.
- [18] 任毅,左之才,万涛梅. 抵抗素在胰岛素抵抗中的作用机制及其受体信号通路研究进展[J]. *生理学报*, 2016, 68(1):65-74.
- [19] 王斌,白睿. 血清炎症因子及胰岛素样生长因子相关指标与妊娠期高血压疾病的相关性研究[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(5):698-700.
- [20] SKILTON M R, NAKHLA S, SIEVEKING D P, et al. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2005, 32(10):839-844.