

妊娠糖尿病孕妇网膜下脂肪组织差异表达基因的研究

钱源¹ 马润玫¹ 刘君¹ 肖雪¹ 王艳梅¹ 郭知¹ 张兰¹ 孙浩^{2*}

(1. 昆明医科大学第一附属医院 妇产科产前诊断室, 云南 昆明 650032; 2. 中国医学科学院医学生物学研究所, 云南 昆明 650118)

【摘要】 目的 研究妊娠期糖尿病孕妇与同期正常妊娠的孕妇网膜下脂肪组织中差异表达基因, 探讨这些差异基因是否参与妊娠糖尿病的发生和发展, 为探讨妊娠糖尿病的致病机理提供线索。**方法** 收集 2 例通过 OGTT 实验确诊但未经治疗的妊娠期糖尿病患者和同期 2 例年龄、孕次产次、孕前 BMI 与之无差异的健康对照者网膜下脂肪组织, 提取总 RNA 后, 采用 Affymetrix mRNA 表达谱芯片进行检测, 并进行基因表达谱结果进行比较, 寻找具有差异表达的基因。**结果** 表达谱芯片分析发现 GDM 组和正常妊娠网膜组织中存在差异表达基因共有 81 个。其中有 48 个基因表达水平上调, 33 个基因表达下调。**结论** GDM 脂肪组织中基因的表达存在显著差异, 基因的差异表达可能与 GDM 发生和疾病发展有关。目标基因的功能涉及细胞骨架、肌动蛋白功能、氧化磷酸化、细胞凋亡、脂肪以及糖代谢、膜转运、神经发育、信号转导、炎症反应、排异反应、离子通道、细胞周期和肿瘤的发生等多个方面。妊娠糖尿病脂肪组织中具有特异性的表达基因, 为进一步研究妊娠糖尿病发病机制提供线索。接下来需要进行生物信息学的相关分析, 建立基因间相互作用关系网络, 进行功能实验以验证, 最终阐明网络中的核心基因在妊娠糖尿病中的作用。

【关键词】 妊娠期糖尿病; 表达谱; 网膜下脂肪

【中图分类号】 R714.256 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective In order to investigate the pathogenesis of gestational diabetes mellitus (GDM), the differences of genes expression in adipose tissues under omenta between pregnant women with GDM and the normal pregnancies were compared. Whether these differences involved in the occurrence and development of GDM were discussed. **Method** 2 cases of omenta adipose tissues in insulin untreated GDM pregnancies diagnosed by oral glucose tolerance test (OGTT) were collected. Meanwhile, the same cases of omenta adipose tissues in normal pregnancies were collected. There was no discrepancy between the two groups, including gestation age, parity and pre-pregnancy BMI. The RNAs of these tissues were extracted, and the gene expressions of these tissues were detected by Affymetrix mRNA expression chip. The differences of gene expression profiles between GDM and normal controls were analyzed in order to find the possible disease genes. **Results** The expression levels of 81 genes changed between GDM pregnancies and normal controls according to the level of mRNA chips. In these 81 genes, there were 48 genes up-regulated, and 33 genes down-regulated. **Conclusions** There are notable gene expression differences in adipose tissues under omenta between GDM patients and the normal pregnancies. These genes were involved in

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2015.03.003

基金项目: 云南省科技厅-昆明医学院应用基础研究联合专项资金项目: 昆明地区妇女妊娠期糖尿病外周血和脂肪 Leptin, Insulin 和 Ppargc1 α 甲基化水平与胰岛素抵抗相关性研究(2012FB039); 国家自然科学基金: 云南地区强紫外线由维生素 D 诱导的 Mir-22 引起先兆子痫高发的致病机理研究(81360103)

* 通讯作者: 孙浩, E-mail: sunhao@imbcams.com.cn

many physiological functions such as: cytoskeleton conformation, actin function, oxidative phosphorylation, cell apoptosis, fat and sugar metabolism, membrane transport, neural development, signal transduction, inflammation, rejection, ion channels, cell cycle and tumorigenesis. These difference expression genes we found provided clues for further study the pathogenesis of gestational diabetes. After correlation analysis by bioinformatics, establish inter-gene interaction networks and verify differential gene expression in vitro, maybe we can find the core genes which cause GDM and understand their roles in the pathogenic process.

【Key words】 gestational diabetes mellitus; expression profiles; visceral omental adipose tissue

妊娠期糖尿病是一种复杂的疾病,通常发生于妊娠中晚期,可导致围产期母婴临床结局不良,增加母亲和婴儿的死亡率。目前认为妊娠糖尿病与2型糖尿病存在着相似的发病机制,两者都是在遗传基因缺陷基础上存在胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能不足所致,其中胰岛素抵抗是较为重要的因素之一。胰岛素抵抗是指一定量的胰岛素与其特异性受体结合后生物效应低于正常,表现为外周组织尤其是肌肉、脂肪组织对葡萄糖的摄取减少和抑制肝糖输出作用减弱,同时蛋白质分解减少而脂肪分解和氧化增加。

肥胖是妊娠糖尿病的独立危险因素。人体脂肪组织分泌的多种细胞因子与胰岛素抵抗及糖尿病的发生密切相关。脂肪组织主要由大量聚集的脂肪细胞构成,由疏松的结缔组织分隔成小叶。不同脂肪组织的分布可有病理结局上的差异。内脏脂肪与代谢综合征、2型糖尿病等多种疾病发病相关,皮下脂肪则与脂质代谢障碍有关。但到目前为止,妊娠期糖尿病脂肪细胞的发育和分化以及其分泌的细胞因子对胰岛素抵抗的作用机制仍未搞清。

因此,通过基因表达谱芯片检测正常妊娠和妊娠期糖尿病孕妇的网膜下脂肪组织表达的水平,寻找两组研究组中脂肪组织分泌具有的差异蛋白,推测这些蛋白在妊娠期糖尿病中的机理机制,为进一步深入寻找目标蛋白在疾病进程中的作用提供研究背景。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究对象为2012年1月至2014年5月在昆明医科大学第一附属医院妇产科门诊定期产前检查并入院分娩的孕妇。在知情同意

的前提下,选取2例妊娠期糖尿病孕妇为病例组(GDM组),选取同期的2例正常孕妇为对照组(NGT组)。

1.1.1 GDM的纳入标准 既往无高血压、糖尿病以及心、肝、肾疾病以及自身免疫性疾病,并符合75 g OGTT的妊娠糖尿病诊断标准。

1.1.2 NGT的纳入标准 既往以及妊娠期无高血压、糖尿病以及心、肝、肾疾病和自身免疫性疾病,75 g OGTT试验正常。

入选本研究的孕妇均无重大疾病家族史,且在年龄、身高、体质量和孕周等方面无明显差异。病例均为单病种病例,除本文提及的疾病外未发现其他疾病。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 在剖宫产术中迅速剥离大网膜脂肪,大小约为0.5 cm×0.5 cm×0.5 cm,立即存储于RNALater中,冻存于-80℃超低温冰箱中。

1.2.2 基因芯片杂交实验步骤 采用Affymetrix mRNA表达谱芯片(Affymetrix GeneChip® PrimeView™, Homo sapiens, Affymetrix, CA, USA)进行检测,主要步骤包括:Total RNA提取、cDNA合成及纯化、cRNA荧光标记以及质量检测、基因芯片杂交步骤。操作参考Affymetrix全基因表达谱操作说明进行。

1.2.3 信号扫描以及图像分析 扫描采用Gene array Scanner 3000(Affymetrix),图像处理使用GeneChip Operating software, GCOS1.4。

1.2.4 原始数据预处理以及标准化处理 两组网膜下脂肪组织各2个共4个,使用4张单独的芯片检测,并且生物学重复2次。采用dChip软件做校正和标准化处理。

1.2.5 差异基因的筛选 标准化处理后的数据进行差异基因筛选。采用 SAM(significance analysis of microarrays)分析软件对基因表达谱数据进行分析。以正常妊娠组为标准对照,筛选 GDM 病例组表达差异基因。筛选标准为:Fold change 大于或等于 3 或者 Fold change 小于等于 0.5。大于 3 是表

达上调探针,小于 0.5 是表达下调探针。

2 结 果

GDM 组和正常妊娠网膜组织中存在差异表达基因共有 81 个。其中有 48 个基因表达水平上调,33 个基因表达下调。具体基因信息见表 1 和表 2。

表 1 在妊娠糖尿病组中表达上调的基因列表

基因	染色体位置	差异倍数	基因功能	描述
ACTC1	chr15q11-q14	12.966	细胞骨架	ATP 酶活性
ACTG2	chr2p13.1	5.0024	细胞骨架	ATP 结合活性
ASPH	chr8q12.1	2.3235	羟化酶	加双氧酶活性
BHMT2	chr5q13	2.0152	同型半胱氨酸转移酶	甲基转移酶活性
CALCRL	chr2q32.1	2.0035	降血钙素受体样	降血钙素基因相关多肽受体活性
CNN1	chr19p13.2-p13.1	2.0314	平滑肌钙调蛋白	肌动蛋白结合活性
CES1	chr16q22.2	2.2067	羧酸酯酶 1	水解酶和羧酸酯酶活性
CPM	chr12q14.3	2.058	羧肽酶 M	羧肽酶活性
CHODL	chr21q11.2	7.276	软骨凝集蛋白	透明质酸和糖类结合活性
EGFLAM	chr5p13.2-p13.1	2.3378	EGF 样纤连蛋白和层粘连蛋白区域	粘多糖结合活性
FKBP5	chr6p21.31	2.1981	FK506 结合蛋白 5	顺反异构酶活性
FSTL1	chr3q13.33	2.316	卵泡抑素样 1	钙离子结合活性
FHL1	chrXq26	2.5593	四个半 LIM 蛋白结合区域 1	锌离子结合活性
GGCT	chr7p15-p14	2.075	谷氨酰转移酶 γ	谷氨酰转移酶活性
GPX3	chr5q23	3.0801	谷胱甘肽过氧化物酶 3	过氧化物酶活性
GSTT1	chr22q11.23	7.4436	谷胱甘肽转移酶 1	谷胱甘肽转移酶活性和过氧化物酶活性
GREM1	chr15q13.3	2.3463	捣蛋鬼因子 1	细胞因子活性
GNAI1	chr7q21	2.0922	鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G 蛋白)抑制蛋白	GTP 酶活性
GBP3	chr1p22.2	5.7828	鸟苷酸结合蛋白 3	GTP 结合活性
IGF1	chr12q23.2	2.0869	胰岛素样生长因子(生长调节素)	胰岛素受体结合活性
ITGB1BP1	chr2p25.2	3.1447	整合素 $\beta 1$ 结合蛋白 1	整合素结合活性
ITGAV	chr2q31-q32	2.1094	玻连蛋白受体	玻连蛋白结合活性
ITIH5	chr10p14	2.096	阿尔法球蛋白抑制物 H5	抑制类丝氨酸肽链内切酶活性
LEP	chr7q31.3	4.878	瘦素	糖脂代谢
HLA-DPB1	chr6p21.3	2.3564	组织相容性复合物 DPB1	MHC II 受体活性
HLA-DRB5	chr6p21.3	2.3151	组织相容性复合物 DRB5	MHC II 受体活性
MT1X	chr16q13	2.0965	金属硫蛋白	金属离子结合活性
MFAP5	chr12p13.1-p12.3	2.482	微纤维相关蛋白 5	细胞外基质结构组份
MAP1LC3C	chr1q43	2.4611	微管相关蛋白 1 轻链 3	细胞骨架蛋白结合活性
MMD	chr17q	2.2258	促单核细胞向巨噬细胞分化相关蛋白	细胞分化因子受体活性
MYLK	chr3q21	2.1581	肌球蛋白激酶轻链	肌动蛋白结合活性
MYH11	chr16p13.11	2.4133	平滑肌肌球蛋白重链 11	肌肉动力活性
NEXN	chr1p31.1	2.0503	肌动蛋白 F 结合蛋白活性	肌动蛋白结合活性
PI15	chr8q21.11	3.0691	肽酶抑制物 15	肽酶抑制物活性
PENK	chr8q23-q24	3.5888	脑啡肽原	阿片样多肽活性/神经多肽激素活性
PPP1R14A	chr19q13.1	2.032	蛋白磷酸酶 1 抑制蛋白亚基 14A	抑制磷酸蛋白磷酸化酶活性
PDK4	chr7q21.3	2.0758	丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 4	糖代谢相关蛋白激酶活性
S100P	chr4p16	4.4379	S100 钙结合蛋白 P	钙镁离子结合活性
SFRP4	chr7p14.1	3.5185	分泌型卷曲相关蛋白 4	蛋白结合活性
SEL1L2	chr20p12.1	2.2541	lin-12 样自身抑制物	基因易位相关蛋白
SAA1/SAA2	chr11p15.1/chr11p15.1-p14	2.6052	血清淀粉样蛋白 A1/A2	G 蛋白偶联受体结合活性
SLC19A3	chr2q37	2.3384	可溶性转氨酶家族 19,	叶酸结合活性
SORBS1	chr10q23.33	2.2743	山梨醇 SH3 结合区	肌动蛋白结合活性
SRPX2	chrXq21.33-q23	2.3635	sushi-重复蛋白 X-连锁	
TNC	chr9q33	2.1429	细胞黏合素 C	黏结蛋白聚糖结合活性
TAGLN	chr11q23.2	2.1859	转凝蛋白	肌动蛋白结合活性
USP53	chr4q26	2.1886	泛素特异性肽酶 53	泛素巯基酯酶活性
WFDC1	chr16q24.3	3.1171	WAP 四-双硫化物核心区 1	

表 2 在妊娠糖尿病组中表达下调的基因列表

基因	染色体位置	差异倍数	基因功能	描述
ANXA8	chr10q11.22	0.4874	膜联蛋白	转运蛋白活性
APOC1	chr19q13.2	0.4891	载脂蛋白 C-I	蛋白和金属离子结合活性
APOE	chr19q13.2	0.4652	载脂蛋白 E	转运活性
C4A /C4B	chr6p21.3	0.4883	补体成分 4A/4B	磷脂酶抑制物活性,磷脂酶是炎症反应的核心酶之一
C4orf49	chr4q31.1	0.4693	4号染色体开放读码框 49	受体活性/嗅觉受体结合活性
CHAC1	chr15q15.1	0.4393	阳离子转运调节类似物 1	铁离子结合活性/泛素蛋白配体结合活性
CLIC5	chr6p12.3	0.4368	细胞内氯离子通道 5	细胞因子活性
CORO2A	chr9q22.3	0.4878	肌动蛋白结合蛋白 2A	钙离子结合活性
CPB1	chr3q24	0.1861	羧肽酶 B1	胰岛素样生长因子结合活性
DUSP2	chr2q11	0.4426	磷酸酶 2	磷蛋白磷酸酶活性
EZR	chr6q25.3	0.3824	埃兹蛋白	包膜细胞骨架蛋白
HAS1	chr19q13.4	0.4682	透明质酸酶	催化活性/羟甾脱氢酶活性
HLA-DPB1	chr6p21.3	0.3812	组织相容性蛋白	炎症细胞因子
HSD11B1	chr1q32-q41	0.4957	类固醇脱氢酶	IgG 结合活性
HSPA6/HSPA7	chr1q23/chr1q23.3	0.4794	热休克蛋白 70kD	离子通道活性
IFI44L	chr1p31.1	0.4778	干扰素引起的类似蛋白 44	钾离子通道活性
IGFBP1	chr7p13-p12	0.1996	胰岛素样生长因子结合蛋白 1	信号转导活性
IGFBP3	chr7p13-p12	0.4796	胰岛素样生长因子结合蛋白 3	信号转导活性
IL1B	chr2q14	0.476	白介素 1 β	参与炎症反应
ITLN1	chr1q21.3	0.4534	内凝集素 1	参与炎症反应
KCNT2	chr1q31.3	0.429	钾离子通道亚家族	蛋白结合活性
KLF5	chr13q22.1	0.4998	Kruppel 样因子 5	白细胞发育中的作用,肌动蛋白结合活性
KLK7	chr19q13.41	0.4137	血管舒缓素相关蛋白	信号转导活性
MARCO	chr2q14.2	0.3153	胶原结构的巨嗜细胞受体	固醇类激素受体活性
MSLN	chr16p13.3	0.4896	间皮素	细胞表面糖蛋白,具有免疫原性的蛋白质
MT1G	chr16q13	0.3235	金属硫蛋白 1G	金属代谢相关蛋白
NDP	chrXp11.4	0.4311	诺里病	贝塔淀粉类蛋白结合活性
NELL2	chr12q12	0.3917	蛋白激酶 C 结合蛋白	核酸结合活性
NR4A3	chr9q22	0.4865	核受体亚家族 4	钙离子结合活性
PRL	chr6p22.2-p21.3	0.2888	泌乳素	钙离子结合活性
PRR15	chr7p14.3	0.3325	脯氨酸富集蛋白 15	催化活性/丝氨酸类型的肽链内切酶活性
RBP1	chr3q23	0.3447	视黄醇结合蛋白	肽链内切酶抑制活性
RGS4	chr1q23.3	0.2959	G 蛋白信号转导调节因子	核内信号转导
TF	chr3q22.1	0.432	转铁蛋白	MHC 二类受体活性

3 讨论

妊娠糖尿病与 2 型糖尿病具有相似的发病基础。2 型糖尿病是一种自然免疫和低度的炎症性疾病^[1-3]。脂肪组织已经被证实具有内分泌功能,其分泌的物质被称为脂肪因子。脂肪因子通过影响脂肪细胞的分化与代谢、胰岛素抵抗和炎症反应的过程,参与了妊娠糖尿病的发病机制^[4,5]。已报道瘦素、脂联素、视黄醇结合蛋白、内脏脂肪素、Vaspin、抵抗素和 Chemerin 等细胞因子在 2 型糖尿病组中水平存在差异,推测可能与 2 型糖尿病的发生与发展密切相关^[6-15]。在本研究中,瘦素和 RBP1 基因表达水平在两组研究组中存在显著差异,GDM 组中瘦素基因上调,而 RBP1 基因下调。抵抗素在两研究组中无显著性差异。PPARGC1A 是一个转录共激

活因子,它结合并共同激活多种转录因子来调节大多数基因的表达。但在本次检测中,两组实验组 PPARGC1A 表达水平差异不显著。

另外,IGF1 基因在 GDM 组显著上调,IGFBP1 和 IGFBP3 基因在 GDM 组中显著下调。研究显示,IGF 既是一种胰岛素代谢相关因子,又是一种多功能的细胞增殖调控因子。IGFBP1 是一种胰岛素和孕酮依赖蛋白,它由肝脏,子宫,蜕膜和肾脏等内分泌器官分泌,对分泌细胞本身以及邻近的组织细胞或通过血循环对远处靶器官产生作用。它主要通过调节 IGF 的生物活性,促进或者抑制细胞的生长,分裂和凋亡。已经报道过 IGF-1R 和 IGFBP-1 的水平与 GDM 巨大儿发生率具有密切相关性^[6]。

IL-1 β 长期作用于胰岛 β 细胞,可激活诱导性 NO 合酶的表达,导致过多的 NO 产生,从而阻碍线

粒体内电子交换和 ATP 的合成,ATP 的合成减少使得胰岛素分泌受到抑制,造成细胞正常功能的紊乱。它是重要的诱发炎症反应的细胞因子^[7]。本次研究中,GDM 组中 IL-1 β 基因表达水平下调,这个研究结果需要在后期实验中进行验证。

II 类基因区域主要包括 HLA-DR、HLA-DQ 和 HLA-DP3 个亚区,分别编码 DR、DQ 和 DP 抗原,存在于成熟 B 淋巴细胞及抗原递呈细胞表面,负责递呈抗原给 CD4⁺ 细胞。HLA 通过主要组织相容性复合体(MHC)限制,参与 T 淋巴细胞识别抗原和其他免疫细胞的相互作用,以及自身耐受的形成和维持,在识别自身和异己、诱导和调节免疫反应等多个方面均具有重要作用。已经报道,人类 MHC-II 类 DP 抗原,妊娠糖尿病的发生与自体免疫功能紊乱密切相关^[8,9]。SFRP4 和 SFRP5 都是 SFRP 家族中的一员,是一种新型的抗炎脂肪因子。已报道过 SFRP5 的表达与糖尿病以及肥胖密切相关。它可以竞争性地结合 Wnt 信号通路胞外配体 Wnt5a 蛋白,从而抑制 Wnt 信号通路,改善胰岛素抵抗,参与调节糖和脂代谢^[10,11]。SORBS1 是一类新的衔接子蛋白家族,共同结构是含有一个 N 末端山梨糖同源区域(SOHO)和一个 C 末端 Src 同源结构域 3,又被称为 SOHO 家族。SOHO 家族蛋白可以与不同的细胞骨架信号分子相互作用,并且参与调节许多重要的细胞进程。其中 SORBS1 不仅可以作为泛素连接酶 Cb1 的相关蛋白,且也是胰岛素信号通路中的一个重要的调节成员。SORBS1 还加强了胰岛素诱导的 Cb1 的磷酸化,并且招募 Cb1 到脂筏结构域,进而促进了胰岛素应答的葡萄糖转运体 Glut4 转移到细胞浆^[12]。

以上 81 个差异表达基因的功能涉及细胞骨架,肌动蛋白功能,氧化磷酸化,细胞凋亡,脂肪以及糖代谢,膜转运,神经发育,信号转导,炎症反应,排异反应,离子通道,细胞周期和肿瘤的发生等方面。下一步的研究需要对这些基因进行深入分析,在更多的疾病对照研究组中进行表达水平差异验证。采用生物信息学的方法建立这些基因在妊娠糖尿病疾病发生和发展中的网络作用模型,提出假设,设计分子和细胞水平的实验验证功能。这些数据为进一步深入寻找目标蛋白在疾病进程中的作用提供研究背景。

参 考 文 献

- [1] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Nature, 2006, 444:840-846.
- [2] White MF. Insulin signaling in health and disease[J]. Science, 2003, 302(5651):1710-1711.
- [3] Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease[J]. Nat Med, 2012, 18: 363-374.
- [4] Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and Type 2 Diabetes[J]. Arch Pharmacol Res, 2013, 36:208-222.
- [5] Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27: 813-823.
- [6] 谢伟姣,王敏,于力,等. IGF-1 R、IGFBP-1 与妊娠期糖尿病巨大儿的相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 10: 1508-1509, 1510.
- [7] 徐玉红,晋柏,孙丽洲,等. 妊娠期糖尿病孕妇胎盘和大网膜脂肪组织 TNF- α 及 IL-1 β 的表达及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(10): 745-748.
- [8] 王明,张力,刘兴会,等. HLA-DRB1 基因多态性与妊娠期糖尿病危险因素间的交互作用在妊娠期糖尿病发病中的作用[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 4: 270-275.
- [9] 牛秀敏,常征,常颖,等. 妊娠期糖尿病与 HLA-DQA1 基因多态性相关性的研究[J]. 天津医科大学学报, 2006, 12(2): 211-213.
- [10] 王加峰,张有成. 分泌型卷曲相关蛋白 5 与肥胖及糖尿病的相关性研究进展[J]. 中国全科医学, 2014, (20): 2406-2408.
- [11] 瞿华,刘强,胡振平,等. 脂肪因子分泌型卷曲相关蛋白 5 与肥胖及 2 型糖尿病的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, (8): 678-681.
- [12] Lin WH, Huang CJ, Liu MW, et al. Cloning, mapping, and characterization of the human sorbin and SH3 domain containing 1 (SORBS1) gene: a protein associated with c-Abl during insulin signaling in the hepatoma cell line Hep3B[J]. Genomics, 2001, 74(1): 12-20.
- [13] 郑璐,张涵,杜鹃,等. 脂联素和抵抗素与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(7): 645-648.
- [14] 孙蕾芳,陈维萍,李静,等. 妊娠期糖尿病孕妇血清及皮下脂肪组织中视黄醇结合蛋白 4 的表达及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(12): 915-919.
- [15] 李珍,赖光锐,宋薇薇,等. PPAR γ 在妊娠期糖尿病脂肪及胎盘组织的表达研究[J]. 国际遗传学杂志, 2014, 303 (6): 278-281.

(收稿日期:2015-05-22)

编辑:刘邓浩