论著

文章编号:1000-5404(2011)13-1392-04

妊娠糖尿病患者胎盘组织脂联素及受体与PPAR-γ和IL-6变化的关系

马 蓉[1,2],刘 建[1],伍 丽[1,2],孙江川[1],肖晓秋[2] (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院妇产科[1];400016 重庆,重庆医科大学生命科学研究院[2])

【摘要】 **目的** 研究妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)患者胎盘组织中脂联素(adiponectin,APN)及其受体(Adipo R)与过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR-γ)、白介素-6(IL-6)变化关系。**方法** GDM和糖耐量正常孕妇(CON)各20例,采用全自动生化分析仪检测血清生化指标,荧光定量PCR法检测胎盘组织APN及其受体Adipo-R1、Adipo-R2、PPAR-γ、IL-6 mRNA水平的表达,Western blot法检测胎盘组织中PPAR-γ、IL-6蛋白水平变化。**结果** ①与CON组相比,GDM组APN mRNA表达明显降低[(1.08±0.11)*vs*(0.68±0.09),$t=2.79$,$P<0.05$],Adipo-R1 mRNA表达无显著变化[(1.06±0.09)*vs*(1.13±0.11),$t=0.48$,$P>0.05$)],Adipo-R2 mRNA表达明显增加[(1.03±0.11)*vs*(2.29±0.42),$t=0.29$,$P<0.05$)],PPAR-γ mRNA表达明显降低[(1.02±0.16)*vs*(0.61±0.09),$t=2.28$,$P<0.05$)],IL-6 mRNA表达明显增加[(1.07±0.10)*vs*(2.64±0.43),$t=3.55$,$P<0.05$)]。②与CON组相比,GDM组患者胎盘组织中PPAR-γ蛋白表达明显降低[(1.00±0.05)*vs*(0.53±0.06),$t=5.31$,$P<0.05$],而IL-6蛋白表达明显变化明显增加[(1.00±0.05)*vs*(2.26±0.22),$t=5.51$,$P<0.05$]。②脂联素mRNA和空腹胰岛素水平、IL-6 mRNA和蛋白水平表达变化均负相关($r=-0.39$,$r=-0.60$,$r=-0.70$,$P<0.05$),与PPAR-γmRNA水平和蛋白水平变化均呈正相关($r=0.59$,$r=0.60$,$P<0.05$)。**结论** GDM患者胎盘局部脂联素的变化可能参与了胰岛素抵抗的发生。GDM患者胎盘组织中脂联素的mRNA表达变化与PPAR-γ及IL-6表达有关。

【关键词】 妊娠期糖尿病;脂联素;脂联素受体;胰岛素抵抗;过氧化物酶体增殖物激活受体;白介素-6
【中图法分类号】 R714.256;R587.1;R363 【文献标志码】 A

Relationship of placental adiponectin and its receptors with PPAR-γ and IL-6 in pregnancies with gestational diabetes mellitus

Ma Rong[1,2], Liu Jian[1], Wu Li[1,2], Sun Jiangchuan[1], Xiao Xiaoqiu[2] ([1]Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010; [2]Institute of Life Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the mRNA and protein levels of adiponectin, adiponectin receptors, PPAR-γ and IL-6 in placental tissues from pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Pregnant women with identified GDM ($n=20$) and matched women with normal glucose tolerance (CON, $n=20$) who admitted in our department from February to December 2010 were recruited for this study. They all received cesarean and their blood samples and placental tissues were collected. Automatic biochemical analyzer was used to examine serum biochemical parameters. Quantitative real time PCR was used to analyze placental adiponectin (APN), adiponectin receptors (Adipo-R), peroxisome proliferatoR-activated receptor γ (PPAR-γ), and interleukin-6 (IL-6) mRNA levels; Western blot assay was applied to test placental PPAR-γ and IL-6 protein levels. **Results** Compared with CON group, APN mRNA was significantly decreased in GDM group (1.08±0.11 *vs* 0.68±0.09, $t=2.79$, $P<0.05$), Adipo-R2 was significantly increased (1.03±0.11 *vs* 2.29±0.42, $t=0.29$, $P<0.05$), but that of Adipo-R1 had no change (1.06±0.09 *vs* 1.13±0.11, $t=0.48$, $P>0.05$). PPAR-γ mRNA and protein levels were significantly lower (1.02±0.16 *vs* 0.61±0.09, $t=2.28$; 1.00±0.05 *vs* 0.53±0.06, $t=5.31$; $P<0.05$). IL-6 mRNA and protein were significantly increased (1.07±0.10 *vs* 2.64±0.43, $t=3.55$; 1.00±0.05 *vs* 2.26±0.22, $t=5.51$, $P<0.05$). APN mRNA was negatively correlated with fasting insulin levels and IL-6 mRNA expression and protein levels ($r=-0.39$, $r=-0.60$, $r=-0.70$, $P<0.05$), but positively correlated with PPAR-γ mRNA and protein ($r=0.59$, $r=0.60$, $P<0.05$). **Conclusion** Local changes of adiponectin in GDM placenta

【通信作者】 刘 建,电话:(023)63693493,E-mail:liu6898@sina.com
肖晓秋,电话:(023)68486602,E-mail:xiaoxq@cqmu.edu.cn

may be involved in insulin resistance. These changes are positively correlated with PPAR-γ expression, but negatively with IL-6 expression.

[Key words] gestational diabetes mellitus; adiponectin; adiponectin receptors; insulin resistance; peroxisome proliferatoR-activated receptor; interleukin-6

Corresponding author: Liu Jian, Tel: 86-23-63693493, E-mail: liu6898@sina.com; Xiao Xiaoqiu, Tel: 86-23-68486602, E-mail: xiaoxq@cqmu.edu.cn

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期间首次发现的糖代谢异常。随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,GDM 的发病率在我国高达 4.3%。GDM 患者在产后发生 2 型糖尿病、心脑血管疾病的风险是正常孕妇的 3 倍,GDM 胎儿受其母体代谢异常影响,巨大儿的发病率明显增高,是引起"胎儿成人起源性疾病"的重要原因。目前其确切的发病机制仍未完全清楚,多数研究学者普遍接受胰岛素抵抗在妊娠过程中起主要作用。脂联素(adiponectin,APN),是新近发现的胰岛素增敏因子,它通过与靶细胞膜上的脂联素受体(Adipo R)结合而发挥信号调节作用。最近有研究表明,GDM 胎盘组织的 APN 及受体基因水平变化可能参与了胎儿的生长发育,但这些变化调控的原因机制尚不明确。TNF-α、IFN-γ、IL-6 等炎性因子和 PPARs 等调节糖脂氧化的因子,是否参与了 APN 信号通路表达的变化,本研究旨通过 20 例正常和 GDM 产妇胎盘组织中 APN、Adipo-R1、Adipo-R2、PPAR-γ、IL-6 mRNA 和蛋白表达水平的研究,探讨 APN 信号通路与 PPAR-γ 和 IL-6 表达调控的关系,有助于进一步揭示 GDM 胎盘组织中 APN 调节的机制,为 GDM 的控制寻求新的治疗思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选择 2010 年 2 - 12 月重庆医科大学附属第二医院产科住院剖宫产分娩的妊娠期糖尿病孕妇 20 例(GDM 组),确诊妊娠期糖尿病时间为妊娠 24 ~ 28 周,GDM 孕妇均通过饮食、运动治疗控制血糖,血糖控制基本满意,年龄(30.62 ± 0.66)岁,孕前体质指数(22.44 ± 0.68),孕周(38.86 ± 0.87)周。选取同期糖代谢正常的孕妇 20 例作为对照组(CON 组),年龄(29.67 ± 0.86)岁,孕前体质指数(21.29 ± 0.93),孕周(39.22 ± 1.32)周。GDM 诊断标准参照文献[1]。2 组孕妇均无高血压、多囊卵巢、肝肾功能异常等疾病。CON 组和 GDM 组在年龄、孕前体质指数、孕周上差异无统计学意义($P > 0.05$),经患者同意并签署知情同意书后收取患者血液,胎盘组织标本。

1.2 标本收集

①手术当天抽取 2 组孕妇空腹肘静脉血,立即检测空腹血糖和空腹胰岛素及各项生化指标。②胎盘娩出后,无菌条件下沿脐带根部胎盘母面中央取材,大小约 1.5 cm × 1.5 cm,避开钙化或机化部位,PBS 缓冲液冲洗 3 次,组织分成两份;一份放入 RNA -Store 液里保存于 4 ℃待用;一份迅速放入液氮中,再转至 -80 ℃冰箱待用。

1.3 方法

1.3.1 临床指标测定 葡萄糖氧化酶法测定血糖,化学发光法测定空腹胰岛素,全自动生化分析仪生化指标测定,稳态模型评估法(HOMA)计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.3.2 实时荧光定量 PCR 法检测胎盘组织中 APN、Adipo-R1、Adipo-R2、PPAR-γ、IL-6 mRNA 水平变化

1.3.2.1 引物合成 上海鼎安生物科技有限公司合成。引物上下游序列及 GenBank 序列号:APN(5′-ATGGTCCTGTGATGCTTTGA-3′, 5′-GTTGAGTGCGTATGTTATTTTT-3′, NM_004797), Adipo-R1 (5′-TTCTTCCTCATGGCTGTGATGT-3′, 5′-AGTGGACAAAGGCTGCTGCCA-3′ NM_001127687), Adipo-R2 (5′-TGTTCACTTCCATGGTGTCTCAA-3′, 5′-GCCCCCGCCGATCAT-3′, NM_024551), PPAR-γ (5′-TCAGGGCTGCCAGTTTCG-3′, 5′-GCTTTTGGCATACTCTGTGATCTC-3′, BT007281), IL-6 (5′-AGGGCTCTTCGGCAAATGTA-3′, 5′-GAAGGAATGCCCATTAACAACAA-3′, NM_000600), GAPDH(5′-CAAGGCTGTGGGCAAGGT-3′, 5′-GGAAGGCCATGCCAGTGA-3′, NM_002046)。

1.3.2.2 组织总 RNA 提取 取 100 mg 胎盘组织,加入 Trizol 1 ml,(购自 Invitrogen 公司),提取胎盘组织总 RNA,操作严格按照试剂盒说明书进行。取 2 μg RNA 进行反转录反应,反应体系 20 μl,反转录试剂盒购自大连 TaKaRa。

1.3.2.3 实时荧光定量 PCR 法测定基因表达 cDNA 稀释 10 倍,取 2 μl 与 SYBR Premix Ex *Taq* Ⅱ (TaKaRa)及引物进行多聚合酶链反应,扩增体系 10 μl,扩增条件 95 ℃ 3 min,95 ℃变性 10 s,退火 60 ℃ 30 s,延伸 65 ℃ 5 s,循环 39 次,溶解曲线在 65 ~ 95 ℃, GAPDH 来标准化 mRNA 的表达,产物的特异性用溶解曲线进行评估,实时定量 PCR 的结果用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 进行计算[2]。

1.3.3 Western blot 检测 PPAR-γ、IL-6 蛋白水平表达 ①取 80 mg 胎盘组织用裂解液中在冰上用电动匀浆器充分匀浆,12 000 × *g*,4 ℃低温离心 15 min,收取蛋白。②用 BCA 蛋白定量试剂盒(购自碧云天生物公司)定量,取 80 μg 蛋白加 5 × 上样缓冲液 100 ℃煮沸 10 min。12% 十二烷基硫酸钠—聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),电泳完毕,湿转至 PVDF 膜上,5% 牛奶室温封闭 1 h, 1∶1 000 比例稀释一抗(PPAR-γ, IL-6 抗体均购自 Santa Cruz 公司),4 ℃过夜;TBST 漂洗;按 1∶3 000 比例稀释二抗,室温孵育 1 h。③显影:ECL 发光液 A 和 B(美国 Millipore 公司),等体积混匀,成像(Bio-Rad 公司凝胶成像仪)。④洗膜,显影完毕,Stripper buffer 30 ml 全温摇床 50 ℃洗膜 18 min,按之前步骤孵育兔多克隆 β-actin 一抗(美国 Cell Signaling 公司)抗体浓度(1∶1 000),二抗使用 HRP 标记的山羊抗兔 IgG(1∶3 000),显影。Quantity One 软件分析 PPAR-γ, IL-6 与 β-actin 的灰度比值评定的蛋白 PPAR-γ、IL-6 的相对表达量。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件。正态分布变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2组间均数比较采用 t 检验，相关性分析采用Pearson线性相关分析。

2 结果

2.1 临床资料分析

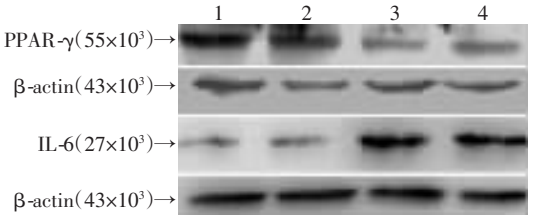
与CON组相比，GDM组患者在26～28周行OGTT检查时的空腹血糖，1、2 h血糖明显升高（$P<0.01$）。经过内分泌科住院严格饮食控制及运动结合，手术当天空腹血糖无明显变化，手术当天空腹胰岛素水平、HOMA-IR、产时BMI、甘油三酯水平明显增加（$P<0.05$）。见表1。

2.2 CON组和GDM组胎盘组织中APN、Adipo-R1、Adipo-R2、PPAR-γ、IL-6 mRNA水平变化

与CON组相比，GDM组APN mRNA表达明显降低[(1.08±0.11) *vs* (0.68±0.09)，$t=2.79$，$P<0.05$]，Adipo-R1 mRNA表达无显著变化[(1.06±0.09) *vs* (1.13±0.11)，$t=0.48$，$P>0.05$)]，Adipo-R2 mRNA表达明显增加[(1.03±0.11) *vs* (2.29±0.42)，$t=0.29$，$P<0.05$)]，PPAR-γ mRNA表达明显降低[(1.02±0.16) *vs* (0.61±0.09)，$t=2.28$，$P<0.05$)]，IL-6 mRNA表达明显增加[(1.07±0.10) *vs* (2.64±0.43)，$t=3.55$，$P<0.05$)]。

2.3 CON组和GDM组胎盘组织PPAR-γ、IL-6蛋白水平变化

与CON相比，GDM组患者胎盘组织中PPAR-γ蛋白表达明显降低[(1.00±0.05) *vs* (0.53±0.06)，$t=5.31$，$P<0.05$]，而IL-6蛋白表达明显变化明显增加[(1.00±0.05) *vs* (2.26±0.22)，$t=5.51$，$P<0.05$]。见图1。



1，2：CON组；3，4：GDM组

图1 CON组和GDM组孕妇胎盘组织中PPAR-γ、IL-6蛋白水平的表达

2.4 APN与空腹胰岛素、PPAR-γ和IL-6 mRNA和蛋白水平的相关性分析

CON组和GDM组合并后，胎盘组织APN mRNA和空腹胰岛素水平呈负相关（$r=-0.39$，$P<0.05$）。APN mRNA和PPAR-γ mRNA水平和蛋白水平变化均呈正相关（$r=0.59$，$r=0.60$，$P<0.05$），APN mRNA和IL-6 mRNA水平和蛋白水平表达变化均呈负相关（$r=-0.60$，$r=-0.73$，$P<0.05$）。

3 讨论

GDM是妊娠期间特有的代谢性疾病，其发病机制尚不明确。目前公认理论为胰岛素抵抗（IR）在GDM的发病过程中起了主要作用，和IR相关的因子如CRP，瘦素，APN和抵抗素等脂肪因子已成为研究热点。APN是近年来发现的胰岛素增敏因子，其主要参与维持机体代谢和能量代谢及平衡，它在体内发挥信号通路的作用是通过与靶细胞膜上的Adipo-R结合来实现，不同受体的结合效应也不相同[3]。随着对APN的研究深入，学者们提出APN是体内“保护”胰岛素抵抗和心血管疾病发生的重要因子[4-5]。已有研究表明，GDM患者血清中，APN明显下降，这种变化诱导了胰岛素抵抗的发生，而胎盘是联系母婴的内分泌器官，GDM时胎盘中调节母婴代谢的基因水平会出现显著变化。Nakano等[6]研究提示随着孕周的增加，脐血中APN亦相应增加，而GDM时妇胎儿脐带血中APN显著降低。杨海澜等[7]用RT-PCR半定量的方法检测到胎盘组织中存在APN及受体的表达变化，胎盘脂联素基因mRNA表达水平与新生儿出生体质量、BMI呈负相关，得出胎盘脂联素基因mRNA表达变化可能参与了胎儿的生长发育结论。本研究通过用更敏感，特异性更高的实时荧光定量法检测到胎盘组织中存在APN，Adipo-R1、Adipo-R2 mRNA表达，GDM患者胎盘组织中，APN mRNA表达明显增加，其受体Adipo-R1 mRNA未见明显变化，Adipo-R2 mRNA的上调变化具有统计学意义。

Adipo-R是介导APN信号通路的靶分子。APN信号调节功能不仅与Adipo-R的种类相关，还与受体靶分子的结合力、敏感性以及靶组织的特异性密切相关。APN通过与靶细胞膜上的Adipo-R1，Adipo-R2结合而激活AMPK、过氧化物酶体增殖物活化受体（PPARs），参与葡萄糖、脂肪代谢调节，降低炎症反应及氧化应激水平。PPARs是调节目标基因表达的核内受体转录因子超家族成员[8]，其中PPARγ主要与脂肪细胞分化、机体免疫及胰岛素抵抗关系密切，是胰岛素增敏剂作用的靶分子[9-10]。而IL-6是一种由多种细胞产生的多功能细胞因子，在免疫和炎性反应中发挥重要的作用，可以作为反映机体炎性反应程度的重要指标。文献报道在Ⅱ型糖尿病中IL-6通过干扰胰岛素信号通路来引起IR，IL-6通过抑制葡萄糖运载体4

表1 GDM组和CON组孕妇临床生化和胰岛素抵抗指数分析（$n=20$，$\bar{x} \pm s$）

组别	OGTT空腹血糖 (mmol/L)	OGTT 1 h血糖 (mmol/L)	OGTT 2 h血糖 (mmol/L)	手术当天血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 (μU/ml)	HOMA-IR	甘油三酯 (mmol/L)	产时BMI (kg/m²)	总胆固醇 (mmol/L)
CON组	4.87±0.12	8.93±0.32	7.00±0.21	4.53±0.13	13.58±1.36	2.74±0.28	3.22±0.46	26.83±0.85	5.98±0.34
GDM组	5.72±0.12[a]	11.33±0.47[a]	9.84±0.35[a]	4.63±0.16	21.05±2.07[a]	4.39±0.50[b]	4.24±0.48[b]	28.98±0.59[b]	6.02±0.34

a：$P<0.01$，b：$P<0.05$，与CON组比较

合成,增加葡萄糖转运蛋白 4 从细胞内转运至胞质膜,提高葡萄糖摄取,调节体内葡萄糖水平,并影响脂代谢因子,降低胰岛素的作用[11-12]。Chen 等[4] 的研究结果显示,在体外实验中,给予足月胎盘组织 IL-6 刺激孵育 4 h,胎盘组织中 APN mRNA 明显降低,而孵育介质中 APN 分泌亦有明显降低。胎盘作为妊娠期内分泌器官,其分泌的炎性因子能够调节局部脂连素的分泌,炎性因子对脂连素的调节具有组织特异性。

本研究结果表明,GDM 患者经过饮食和运动控制后,手术当天的胰岛素水平依然高于正常组,胰岛素抵抗明显存在。2 组孕妇在产前 BMI 无差异,而 GDM 病理妊娠发生时,GDM 组患者产时的 BMI 明显增加,甘油三酯亦明显增加,证明 GDM 患者在一定程度上存在脂代谢的异常。本研究中用更敏感的荧光定量 PCR 的方法证实了胎盘组织中存在 APN 的表达,胎盘作为妊娠期特有内分泌器官,可分泌 APN。GDM 患者胎盘组织中 APN mRNA 水平明显下降验证了胎盘中的脂肪因子亦存在代谢异常调节,且与胰岛素水平呈负相关,结合 APN 的生理学效应,推断可能是 APN mRNA 使局部调节糖代谢及胰岛素敏感性降低,降低血糖作用明显下降。本研究结果显示 Adipo-R1 mRNA 表达无明显变化,Adipo-R2 mRNA 表达明显增加,继往的研究[13-14] 指出,当机体内环境发生改变时,胰岛素抵抗功能的补偿,是通过 AdipoR2 表达的上调来实现的。我们可以推断,在 GDM 发生时,胎盘局部 Adipo-R2 表达的上调,具有调节局部 APN 水平和改善胰岛素抵抗的代偿作用。胎盘组织 APN 主要通过与 Adipo-R2 的结合发挥作用。当 APN 降低时,Adipo-R2 受体代偿性增加。胎盘组织中 APN 和 Adipo-R2 结合后,激活 PPARγ,促进脂肪酸氧化、葡萄糖摄取、改善胰岛素抵抗,降低炎症反应及氧化应激水平。GDM 时,胎盘组织 PPAR-γ 激活受到抑制,PPAR-γ 的表达与细胞的分化和激活有关,其与配体结合反应降低,无法抑制炎性因子的分泌,使 IL-6 表达明显增加。而 PPAR-γ 激活受到抑制和 IL-6 表达明显增加在 RNA 和蛋白水平均存在,PPAR-γ 在 mRNA 和蛋白水平的表达与 APN 的表达呈正相关,IL-6 在 mRNA 和蛋白水平的表达与 APN 的表达呈负相关,2 个独立因素的相关性分析说明 GDM 患者胎盘组织中 PPAR-γ 表达的下调和 IL-6 表达的上调可能参与了局部脂联素的表达变化。这种变化与 PPAR-γ 表达的上调呈负相关,和 IL-6 表达的下调呈正相关。GDM 时,胎盘组织中 APN 表达下调,PPAR-γ 表达受抑制,局部炎症反应增加,推断可能是通过 PPAR-γ 和 IL-6 的调节机制使胎盘局部葡萄糖代谢紊乱,胰岛素敏感性降低,这种变化可能会透过胎盘,影响 GDM 患者胎儿的生长发育。有关其确切调节通路 AMPK 等通路的研究可作为新研究的切入点,而能否通过 PPAR-γ 的激动剂或通过 IL-6 的抑制剂提高局部及全身循环 APN 水平,可作为 GDM 的研究提供新的思路。

参考文献:

[1] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:150-154.

[2] Livak K J, Schmittgen T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta(CT)) method [J]. Methods, 2001, 25(4):402-408.

[3] Sun X, Han R, Wang Z, *et al*. Regulation of adiponectin receptors in hepatocytes by the peroxisome proliferatoR-activated receptoR-gamma agonist rosiglitazone [J]. Diabetologia, 2006, 49(6):1303-1310.

[4] Chen J, Tan B, Karteris E, *et al*. Secretion of adiponectin by human placenta:differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines [J]. Diabetologia, 2006, 49(6):1292-1302.

[5] Kursawe R, Narayan D, Cali A M, *et al*. Downregulation of ADIPOQ and PPARγ2 gene expression in subcutaneous adipose tissue of obese adolescents with hepatic steatosis[J]. Obesity (Silver Spring), 2010, 18(10):1911-1917.

[6] Nakano Y, Itabashi K, Tanaka D, *et al*. Plasma adiponectin levels of high molecular weight form in newborns are higher than those in healthy children and positively correlated with total adiponectin [J]. Early Human Development, 2006, 82(8):551.

[7] 杨海澜, 孙晓玲, 韩方, 等. 妊娠期糖尿病胎盘部位脂联素及其受体的表达[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(26):3803-3806.

[8] Liu L F, Shen W J, Zhang Z H, *et al*. Adipocytes decrease Runx2 expression in osteoblastic cells:roles of PPARγ and adiponectin[J]. J Cell Physiol, 2010, 225(3):837-845.

[9] Dolezalova R, Haluzik M M, Bosanska L, *et al*. Effect of PPAR-gamma agonist treatment on markers of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Physiol Res, 2007, 56(6):741-748.

[10] 何扬涛, 马千里, 孙榆, 等. PPARγ 配体对 1 型糖尿病大鼠的治疗作用探讨[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(21):2131-2134.

[11] Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, *et al*. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways [J]. Diabetes, 2003, 52 (12):2951-2958.

[12] Boots A W, Wilms L C, Swennen E L, *et al*. In vitro and ex vivo anti-inflammatory activity of quercetin in healthy volunteers[J]. Nutrition, 2008, 24(7/8):703-710.

[13] Iwabu M O, Yamauchi T, Iwabu M, *et al*. Pathophysiological roles of adipoR2 in endothelial cells and adipoR1 in macrophages in the prevention of atherosclerosis[J]. Diabetes, 2010, 59(Suppl 1):A66.

[14] Holdsworth-Carson S J, Lim R, Mitton A, *et al*. Peroxisome proliferatoR-activated receptors are altered in pathologies of the human placenta:gestational diabetes mellitus, intrauterine growth restriction and preeclampsia[J]. Placenta, 2010, 31(3):222-229.

(收稿 2010-11-22 修回 2011-01-04)

(编辑 王小宴)