

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.01.004

宫内暴露于高雄激素对小鼠胎盘营养转运体表达的影响^{*}王 鑫, 陈书强, 金 妮, 董 杰, 雷 辉, 王晓红[△]

空军军医大学第二附属医院妇产科, 陕西西安 710038

摘要:目的 探讨宫内暴露于高雄激素对小鼠胎盘营养转运体表达的影响。方法 选择 2018 年 1—3 月购置的 6~8 周龄 ICR 雌性小鼠, 自然受精后 6.5 d 开始每天给予颈部皮下注射脱氢表雄酮($60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)构建实验组, 单纯玉米油注射构建对照组, 第 18.5 天采用颈椎脱臼法处死小鼠后, 收集胎鼠及胎盘标本, 比较两组小鼠存活率、胎鼠体质量、胎盘质量、胎盘转运效率及目的基因 mRNA 表达水平。结果 实验组与对照组胚胎着床数、存活数差异均无统计学意义($P > 0.05$); 实验组平均窝仔数、存活率低于对照组($P < 0.05$); 实验组与对照组胎盘转运效率差异无统计学意义($P > 0.05$); 实验组胎鼠体质量、胎盘质量均低于对照组($P < 0.05$); 实时荧光定量 PCR 法检测两组胎盘的葡萄糖转运体 mRNA 表达水平, 结果表明, 与对照组相比, 实验组胎盘 Slc2a1、Slc2a2、Slc2a3、Slc2a9、Slc2a12 mRNA 表达水平均出现不同程度下调($P < 0.05$); 实验组 Slc38a1、Slc38a2、Slc38a4、Slc43a2、Slc7a5、Slc7a8 mRNA 表达水平下调($P < 0.05$)。结论 宫内暴露于高雄激素中能降低胎盘质量与胎鼠体质量, 能降低胎盘氨基酸转运体和葡萄糖转运体 mRNA 表达水平, 提示宫内暴露于高雄激素会影响妊娠末期胎盘营养转运能力。

关键词: 高雄激素; 胎盘质量; 葡萄糖转运体; 氨基酸转运体

中图分类号: R714.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)01-0015-05

Effect of intrauterine exposure to high androgen on expression of placental nutritional transporter in mice^{*}WANG Xin, CHEN Shuqiang, JIN Ni, DONG Jie, LEI Hui, WANG Xiaohong[△]

Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: Objective To explore the effect of intrauterine exposure to high androgen on the expression of placental nutrition transporter in mice. **Methods** The 6—8 weeks ICR female mice purchased from January 2018 to March 2018 were selected, and the cervical subcutaneously injection of dehydroepiandrosterone (DHEA, $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ on 6.5 d after natural fertilization was performed for constructing the experimental group. The control group was constructed by the injection of corn oil alone. After the mice were sacrificed at the neck on 18.5 d, the placental and fetal mouse placental specimens were collected to compare the survival rate, fetal rat body mass, placental mass, placental transport efficiency and target gene mRNA expression level between the two groups. **Results** The differences of total implantation and survival numbers between the experimental group and the control group were not statistically significant ($P > 0.05$); the average litter size and survival rate of the experimental group were lower than that of the control group ($P < 0.05$); the difference of placental transfer efficiency between the experimental group and the control group was not statistically significant ($P > 0.05$); the fetal mouse mass and placenta mass in the experimental group were lower than those in the control group ($P < 0.05$); the real-time quantitative PCR method was used to detect the expression level of glucose transporter mRNA in the two groups of placenta. The results showed that the expression levels of Slc2a1, Slc2a2, Slc2a3, Slc2a9, and Slc2a12 in the two group were down-regulated to varying degrees ($P < 0.05$); in the experimental group, the expression levels of Slc38a1, Slc38a2, Slc38a4, Slc43a2, Slc7a5, and Slc7a8 mRNA were down-regulated ($P < 0.05$). **Conclusion** Intrauterine exposure to high androgens can reduce placental mass and birth mouse mass, and can also reduce the mRNA expression levels of placental amino acid transporter and glucose transporter, suggesting that intrauterine exposure to high androgen will affect the

* 基金项目: 陕西省重点研发计划(2017ZDCXL-SF-02-03)。

作者简者: 王鑫, 女, 医师, 主要从事多囊卵巢综合征方面的研究。△ 通信作者, E-mail: wangxh-99919@163.com。

本文引用格式: 王鑫, 陈书强, 金妮, 等. 宫内暴露于高雄激素对小鼠胎盘营养转运体表达的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(1): 15-18.

ability of placental nutrient transport in late pregnancy.

Key words: high androgen; placental mass; glucose transporter; amino acid transporter

多囊卵巢综合征(PCOS)是临床上发生率较高的代谢、内分泌疾病,以排卵障碍、高雄激素血症为主要特征,表现为月经周期不规律、不孕及多毛等^[1-2]。临床研究表明,PCOS 病因复杂,多数患者发病是在多基因遗传易感性基础上形成,由各种不良环境因素诱发^[3]。国外学者研究表明,机体生长是一个较为复杂的过程,常受到激素的持续刺激,导致其生理、代谢异常^[4]。动物实验结果表明,动物娩出前持续暴露在高雄激素中,能引起胎儿产生雄激素化特征,能增加高雄激素血症发生率^[5]。胎盘是妊娠期特殊的器官,承担了未成熟胎儿所有器官功能,但是胎盘较为脆弱,其功能发挥受到较多因素的影响^[6-7]。胎盘特需的营养物质的转运体表达水平下调,会影响胎儿宫内的生长发育,导致胎儿出现低出生体质量^[8]。因此,本研究以小鼠作为研究对象,探讨宫内暴露于高雄激素对小鼠胎盘营养转运体表达的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选择 2018 年 1—3 月购置的 6~8 周龄 ICR 雌性小鼠,体质量 30~40 g,实验组 7 只,对照组 6 只,与雄鼠 1:1 合笼,自然受孕,动物合格证号:SCXK(陕)2017-003。所选动物均购于西安交通大学医学部实验动物中心,自由饮水、进食,自然光照,饲养温度 20~23 ℃,饲养环境湿度 40%~60%。

1.2 主要药品与试剂 脱氢表雄酮(DHEA)购自美国 ApexBio 公司;RNA 的抽提采用 TRIzol 试剂,购自美国 Invitrogen 公司;反转录试剂盒、荧光定量 PCR 试剂均购自日本 TaKaRa 公司;PCR 引物由中国上海生物工程有限公司合成。

1.3 主要仪器与设备 PCR 仪、CFX96 实时荧光定量 PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司;全波长酶标仪购自美国 MD SpectraMax 公司;ND2000 分光光度计购自美国 Thermo 公司;高速离心机购自北京中原合聚经贸有限公司,超低温冰箱购自 Beckman 公司,水平电泳仪购自北京中原合聚经贸有限公司,凝胶成像系统购自上海生物工程有限公司。

1.4 方法

1.4.1 干预方法 对照组:从孕 6.5 d 开始每天经颈部皮下注射单纯玉米油 0.2 mL。实验组:给予颈部皮下注射 DHEA 油剂(60 mg·kg⁻¹·d⁻¹),连续并完成 12.5 d 干预,第 18.5 天干预完毕后以颈椎脱臼法处死,收集胎鼠及胎盘标本。

1.4.2 目的基因 mRNA 表达测定 (1)RNA 的分离、提取:将胎盘转入 2 mL 玻璃组织的匀浆器中,加入 2 mL TRIzol 试剂,充分混合均匀后室温放置 5

min,使其充分裂解,匀浆液分别移入 2 个 1.5 mL EP 管中,于 4 ℃ 下高速离心机中 12 000 r/min 离心 5 min,弃沉淀,留上清液。加入 200 μL 氯仿,振荡混匀后室温放置 15 min,4 ℃,12 000 r/min 离心 15 min,吸取上层水相,至另一离心管中;加入等体积的异丙醇(至少 50 μL),混匀,室温放置 5~10 min,4 ℃,12 000 r/min 离心 10 min,弃去上清液,RNA 沉淀于管底;加入 100 μL 75%乙醇,温和振荡离心管,悬浮沉淀;4 ℃ 8 000×g 离心 5 min,尽量弃去上清液,室温晾干 5 min(目测晾干),其中一管用 75%乙醇保存,另一管用 30~50 μL 水溶解 RNA 样品。(2)反转录:严格按照反转录试剂盒说明书体系要求以及反应条件要求操作,每组标本取 1 μL RNA 标本加至 20 μL 体系中进行反转录反应,反应条件为 25 ℃ 10 min、42 ℃ 15 min、85 ℃ 5 s、4 ℃ 保存,从而获得 cDNA。(3)目的基因 mRNA 表达水平测定采用实时荧光定量 PCR 技术,引物序列为 PrimerBank 上所查的序列,由上海生工生物工程有限公司合成,目的基因及内参 GAPDH 的引物序列见表 1。建立反应体系如下:荧光染料 SYBR Green Master Mix(2×)10 μL,灭菌蒸馏水 6 μL,PCR 正向引物 1 μL、反向引物 1 μL,cDNA 模板 2 μL,总体积为 20 μL。每份标本均设 3 个平行复孔,取平均值。PCR 反应条件如下:95 ℃ 预变性 5 min,95 ℃ 变性 15 s,58 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 30 s,共 40 个循环,随后 95 ℃ 延伸 15 s,95 ℃ 60 s,95 ℃ 15 s。反应结束后记录扩增曲线和熔解曲线,以确定标本扩增的特异性。根据 PCR 扩增曲线,得到每个标本的循环阈值(Ct 值),采用 2^{-ΔΔCt} 法计算目的基因的 mRNA 相对表达水平。

1.5 观察指标 (1)胎鼠存活率。记录两组胚胎总着床数、存活数、平均窝仔数及存活率。(2)胎鼠体质量、胎盘质量及胎盘转运效率。记录实验组与对照组胎鼠体质量、胎盘质量及胎盘转运效率[胎鼠出生体质量(g)/胎盘质量(g)]。(3)目的基因 mRNA 表达水平。记录实验组与对照组胎盘的葡萄糖转运体 mRNA 表达水平、胎盘的氨基酸转运体 mRNA 表达水平。

1.6 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胎鼠存活率比较 实验组与对照组胚胎总着床数、存活数差异无统计学意义(*P* > 0.05);实验组平均窝仔数、存活率低于对照组(*P* < 0.05),见表 2。

表 1 目的基因及内参 GAPDH 引物序列

基因	正向引物序列(5'-3')	反向引物序列(5'-3')
Slc2a1	GCTTATGGGCTTCTCCAAACT	GGTGACACCTCTCCACATAC
Slc2a2	TCAGAAGACAAGATCACCGGA	GCTGGTGTGACTGTAAGTGGG
Slc2a3	GATCGGCTCTTTCCAGTTTG	CAATCATGCCACCAACAGAG
Slc2a5	CCAATATGGGTACAACGTAGCTG	GCGTCAAGGTGAAGGACTCAATA
Slc2a6	AACCGAGGGACTCGACTATGA	CAAGGCATACCCAAAGCTGAA
Slc2a8	CCCTTCGTGACTGGCTTTG	TGGGTAGGCGATTTCCGAGAT
Slc2a9	TTGCTTtagcttccctgATGTG	GAGAGGTTGTACCCGTAGAGG
Slc2a10	GCCTGACCTTCGGATATGAGC	TGCCATAGCAGTCAATGAGGA
Slc2a12	AGGTCCAGCATGTTTACGTT	GGGCTAATAGCGTTCTGATCTG
Slc7a5	ATATCACGCTGCTCAACGGTG	CTCCAGCATGTAGGCGTAGTC
Slc7a8	TGTGACTGAGGAACTTGTGGA	GTGGACAGGGCAACAGAAATG
Slc38a1	CCTTCACAAGTACCAGAGCAC	GGCCAGCTCAAATAACGATGAT
Slc38a2	TAATCTGAGCAATGCGATTGTGG	AGATGGACGGAGTATAGCGAAAA
Slc38a3	GGAGGGGCTTCTACCAGTG	GGAAAAGGATGATGCCCGTATTG
Slc38a4	GCGGGGACAGTATTCAGGAC	GGAATTCTGACTTTCGGCAT
Slc43a1	CTTCCGGGCTTCACCTATCTG	CCCAATTCCAAATCGCATCCAC
Slc43a2	TGCACCCTGTGTTGGAAA	CCGTGCTGTTAGTGACATTCTC
GAPDH	TGACATCAAGAAGGTGGTGAAG	AGAGTGGGAGTTGCTGTTGAAG

表 2 两组胎鼠存活率比较

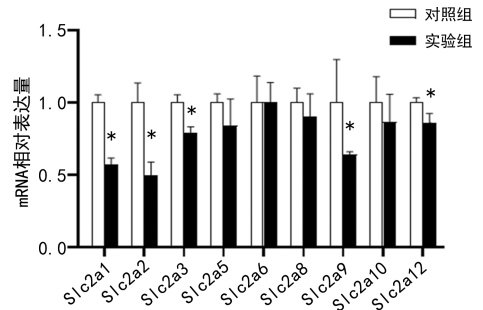
组别	胚胎总着床数(n)	存活数(n)	平均窝仔数($\bar{x} \pm s$, 只)	存活率(%)
实验组	110	85	12.14 ± 1.95	77.27
对照组	108	99	16.50 ± 1.64	91.67
χ^2 或 t	1.215	0.682	6.431	5.781
P	0.691	0.795	<0.001	<0.001

2.2 两组胎鼠体质量、胎盘质量及胎盘转运效率比较 实验组与对照组胎盘转运效率差异无统计学意义($P > 0.05$); 实验组胎鼠体质量、胎盘质量均低于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组胎鼠体质量、胎盘质量及胎盘转运效率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	胎鼠数(n)	胎鼠质量(mg)	胎盘质量(mg)	胎盘转运效率
对照组	99	1 477.75 ± 176.47	102.93 ± 17.82	14.65 ± 2.36
实验组	85	1 324.31 ± 183.67	93.55 ± 16.08	14.34 ± 1.98
t		6.392	5.602	1.213
P		<0.001	<0.001	0.693

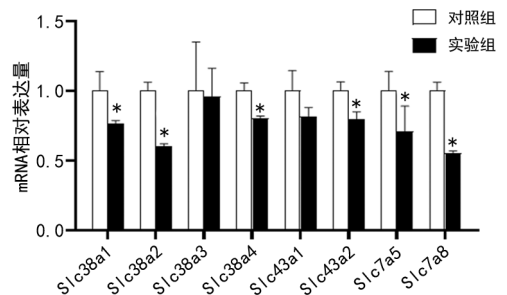
2.3 两组胎盘的葡萄糖转运体 mRNA 表达水平比较 实时荧光定量 PCR 检测两组胎盘的葡萄糖转运体 mRNA 表达水平, 与对照组相比, 实验组 Slc2a1、Slc2a2、Slc2a3、Slc2a9、Slc2a12 mRNA 表达水平下调($P < 0.05$), 见图 1。



注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

图 1 两组胎盘的葡萄糖转运体 mRNA 表达水平比较

2.4 两组氨基酸转运体 mRNA 表达水平比较 与对照组相比, 实验组 Slc38a1、Slc38a2、Slc38a4、Slc43a2、Slc7a5、Slc7a8 mRNA 表达水平下调($P < 0.05$), 见图 2。



注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

图 2 两组氨基酸转运体 mRNA 表达水平比较

3 讨 论

PCOS 是一种病因较为复杂的妇科疾病, 具有非

遗传理论与遗传理论两种^[9]。非遗传学理论认为,妊娠期子宫内激素会产生变化,引起内分泌异常,而长期暴露在高浓度雄激素环境下,增加排卵功能障碍发生率^[10-11]。而遗传学理论认为,PCOS 具有一定的遗传史、家族史,高雄激素血症和(或)高胰岛素血症均会增加 PCOS 的发生^[12]。国外学者在一个经过充分验证的 PCOS 绵羊模型中发现,除了成年期代谢和生殖疾病外,早期妊娠暴露于高雄激素可以导致雌性后代的出生体质量偏低,胎盘供血不足是该模型中胎儿低出生体质量发生的机制,这种现象是由雄激素作用介导的^[13-14]。在人类和动物模型中,与不良的妊娠和分娩结果有关的胎盘机制包括胎盘氧化和氧化应激、炎症等,这些均能引起脂质积聚,加速胎盘老化,但尚少见关于营养转运是否受损的相关机制研究^[11]。

国外学者研究表明,孕期暴露在高雄激素环境下能引起小鼠雌性后代出现男性化特征,而高雄激素血症亦可引起外生殖器男性化^[15-16]。由此看出,孕期宫内暴露在高雄激素中能影响胎儿多个器官发育,增加胎儿起源的成人疾病综合征。本研究中,实验组平均窝仔数、存活率低于对照组($P < 0.05$);实验组胎鼠体质量、胎盘质量均低于对照组($P < 0.05$),说明宫内暴露于高雄激素中会降低小鼠窝仔数、存活率,亦可降低胎鼠体质量及胎盘质量^[17-18]。国外学者将接受体外受精-胚胎移植治疗的 460 例患者作为研究对象,随机分为 PCOS 组、仅多囊卵巢组(PCOM 组)及卵巢形态正常的不孕组,结果表明,PCOS 组的获卵率、第二次减数分裂中期的卵母细胞率及正常形态卵母细胞率明显减少,卵母细胞形态异常增加,细胞质量下降,导致胎儿出生体质量下降。这主要是由于高雄激素环境能引起子宫内膜功能异常,抑制机体性腺激素激动,降低雄激素水平。同时,持续的高雄激素环境能引起机体肥胖、胰岛素抵抗及代谢异常,导致产科并发症、新生儿并发症发生风险升高。

葡萄糖是一种极性分子,难以以自由扩散方式进入细胞,细胞主要通过主动转运方式吸收葡萄糖,且大部分组织包括胎盘的细胞均需要通过镶嵌在细胞膜上的载体蛋白质——葡萄糖(GLUTs)介导的易化扩散来摄入葡萄糖。葡萄糖属于胎儿生长发育的基础营养物质^[19]。胎盘绒毛组织中芳香化酶能作用于雄激素中,引起转运体发生变化,从而对小鼠胎盘营养转运体产生影响。转运蛋白是膜蛋白的一大类,介导生物膜内的化学物质及信号交换。脂质双分子层在细胞或细胞器周围形成一道疏水屏障,将其与周围环境隔绝起来。尽管小分子能通过渗透方式通过细胞膜,但多数的亲水化合物均需要特异性的转运蛋白帮助通过疏水屏障。因此,转运蛋白在营养物质的摄取、代谢产物释放和信号转导中发挥了重要的作用。

本研究中,实时荧光定量 PCR 检测两组胎盘的葡萄糖转运体 mRNA 表达水平,与对照组相比,实验组 Slc2a1、Slc2a2、Slc2a3、Slc2a9、Slc2a12 mRNA 表达水平下调($P < 0.05$);两组胎盘的氨基酸转运体 mRNA 表达水平相比,实验组 Slc38a1、Slc38a2、Slc38a4、Slc43a2、Slc7a5、Slc7a8 mRNA 表达水平下调($P < 0.05$),说明宫内暴露在高雄激素中能引起小鼠胎盘的葡萄糖转运体 mRNA 表达水平下调,影响转运蛋白表达水平。出现这种现象的原因是多方面的,可能与机体营养代谢异常有关,机体营养代谢异常可导致转运蛋白表达水平异常,从而引起胎儿低出生体质量。

综上所述,宫内暴露于高雄激素中能降低胎鼠体质量及胎盘质量,能降低胎盘氨基酸和葡萄糖转运体 mRNA 表达水平,提示高雄激素暴露可能影响妊娠期胎儿宫内的营养物质获取,从而影响胎儿的生长发育。

参考文献

- [1] 魏代敏,张真真,王泽,等. 高雄激素对多囊卵巢综合征患者辅助生殖治疗妊娠后产科并发症的影响[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(1):18-22.
- [2] YAN Q X, XU J Z, WU X S, et al. Stage-specific feed intake restriction differentially regulates placental traits and proteome of goats[J]. Br J Nutr, 2018, 119(10):1119-1132.
- [3] 赵晓苗,李琳,陈晓莉,等. 伴有高雄激素血症的多囊卵巢综合征患者患有 II 型糖尿病和肥胖的风险升高[J]. 中华生殖与避孕杂志,2017,37(12):969-974.
- [4] GIBBINS K J, GIBSON-CORLEY K N, BROWN A S, et al. Effects of excess thromboxane A2 on placental development and nutrient transporters in a *Mus musculus* model of fetal growth restriction[J]. Biol Reprod, 2018, 98(Suppl A):S695-S704.
- [5] MCCOARD S A, SALES F A, SCIASCIA Q L. Invited review: impact of specific nutrient interventions during mid-to-late gestation on physiological traits important for survival of multiple-born lambs [J]. Animal, 2017, 11(10):1-10.
- [6] GACCIOLI F, AYE I L, ROOS S, et al. Expression and functional characterisation of system L amino acid transporters in the human term placenta[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13:57-64.
- [7] 郑庆梅,张江涛,石玉华. 前列腺特异抗原在多囊卵巢综合征诊断中的意义[J]. 中华生殖与避孕杂志,2017,37(12):1013-1016.
- [8] LEMLEY C O, VONNAHME K A. Physiology and endocrinology symposium: alterations in uteroplacental hemodynamics during melatonin supplementation in sheep and cattle[J]. J Anim Sci, 2017, 95(5):2211-2221.
- [9] 戴好,卢琳,邢小平,等. 中剂量地塞米松雄激素抑制试验在女性高雄激素血症中的诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(26):2073-2077.

参考文献

- [1] OMOREGIE R, EGBE C A, IGBARUMAH I O, et al. Prevalence and etiologic agents of female reproductive tract infection among in-patients and out-patients of a tertiary hospital in benin city, nigeria [J]. *North Am J Med Sci*, 2010, 2(10): 473-477.
- [2] ARIF N, RAWRE J, PATRA S, et al. Increase in prevalence of ureaplasma spp. In patients with genital tract infections in a tertiary care hospital of north india [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2018, 84(4): 457-458.
- [3] NYIRJESY P. Management of persistent vaginitis [J]. *Obstetrics Gynecol*, 2014, 124(6): 1135-1146.
- [4] PENMAN-AGUILAR A, WHITEMAN M K, COX S, et al. Complications of common gynecologic surgeries among hiv-infected women in the united states [J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2012, 2012: 610876.
- [5] PAAVONEN J, BRUNHAM R C. Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis [J]. *New Engl J Med*, 2018, 379(23): 2246-2254.
- [6] 畅晋芳, 卫素芳, 张国斌. 3 400 名农村妇女妇科疾病普查结果分析[J]. *社区医学杂志*, 2012, 10(5): 53-54.
- [7] 龙聪, 熊军, 雷鸿斌, 等. 1 855 例阴道分泌物常规及细菌性阴道病检测结果分析[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(24): 3978-3980.
- [8] 王丽萍, 徐爱军, 蒋陆娟, 等. 高血压患者健康自我评价对其就医决策的影响研究[J]. *中国卫生政策研究*, 2017, 10(12): 59-65.
- [9] 李建新, 梁小华, 曹杰, 等. 2010 年中国五省社区高血压患者就诊机构和医疗保障的现状与城乡比较[J]. *中华预防医学杂志*, 2013, 47(4): 301-305.
- [10] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道微生物生态评价的临床应用专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(10): 721-723.
- [11] NASIOUDIS D, LINHARES I, LEDGER W, et al. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge[J]. *BJOG*, 2016, 124(1): 61-69.
- [12] DOLS J A M, REID G, KORT R. PCR-based identification of eight lactobacillus species and 18 hrHPV genotypes in fixed cervical samples of south african women at risk of HIV and BV[J]. *Diagn Cytopathol*, 2012, 40(6): 472-477.
- [13] PIYATHILAKE C J, OLLBERDING N J, KUMAR R, et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses[J]. *Cancer Prev Res*, 2016, 9(5): 357-366.
- [14] 孟龄婷, 高丽. 生殖道 HPV 感染与阴道混合性感染相关危险因素的研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(1): 30-34.
- (收稿日期: 2020-03-16 修回日期: 2020-10-27)
- (上接第 18 页)
- [10] SURANYI A, MOLNÁR A, NYÁRI T, et al. OP21. 07: From when can we detect an alteration in fetal weight to placental volume ratio in pregnancy complicated by diabetes mellitus? [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(S1): S117-S122.
- [11] VEIGA-LOPEZ A, STECKLER T L, ABBOTT D H, et al. Developmental programming: impact of excess prenatal testosterone on intrauterine fetal endocrine milieu and growth in sheep[J]. *Biol Reprod*, 2011, 84(1): 87-96.
- [12] 张怡, 王禹盈, 徐文迪, 等. 多囊卵巢综合征患者内脏脂肪指数与糖调节受损独立正相关[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(4): 265-269.
- [13] REBHOLZ S L, MELCHIOR J T, DAVIDSON W S, et al. Studies in genetically modified mice implicate maternal HDL as a mediator of fetal growth[J]. *FASEB J*, 2017, 32(2): 717-727.
- [14] MANIKKAM M, CRESPI E J, DOOP D D, et al. Fetal programming: prenatal testosterone excess leads to fetal growth retardation and postnatal catch-up growth in sheep[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(2): 790-798.
- [15] BECKETT E M, ASTAPOVA O, STECKLER T L, et al. Developmental programming: impact of testosterone on placental differentiation[J]. *Reproduction*, 2014, 148(2): 199-209.
- [16] BURTON G J, YUNG H W, CINDROVA-DAVIES T, et al. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia[J]. *Placenta*, 2009, 30(Suppl A): S43-S48.
- [17] KIM C J, ROMERO R, CHAEMSAITHONG P, et al. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(4 Suppl): S53-S69.
- [18] SABEN J, LINDSEY F, ZHONG Y, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment [J]. *Placenta*, 2014, 35(3): 171-177.
- [19] SULTANA Z, MAITI K, DEDMAN L, et al. Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(2S): S762-S773.
- (收稿日期: 2020-04-17 修回日期: 2020-10-12)