

• 论 著 •

Toll 样受体 4 在妊娠期糖尿病患者外周血和胎盘组织中的表达及意义*

谢 琴,姜艳华,黄红丽

(广东省深圳市罗湖区妇幼保健院妇产科 518019)

摘 要:目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)患者外周血和胎盘组织中 Toll 样受体 4(TLR4)的表达及其意义。方法 选取 2013 年 2 月至 2015 年 2 月该院收治的 30 例妊娠期糖尿病产妇作为 GDM 组,以及同期体检健康的 30 例产妇作为健康组。采集 2 组产妇外周血和胎盘组织,采用 RT-PCR 法检测外周血单个核细胞 TLR4 mRNA 表达,采用免疫组化检测胎盘组织 TLR4 蛋白表达。结果 GDM 组(0.63 ± 0.12) 外周血单个核细胞 TLR4 mRNA 相对表达量明显高于健康组(0.32 ± 0.07),差异有统计学意义($t=12.223, P<0.05$)。GDM 组胎盘组织绒毛滋养细胞、蜕膜细胞和羊膜上皮细胞中 TLR4 蛋白表达明显高于对照组($Z=2.325, 2.374, 2.162, P<0.05$)。结论 妊娠期糖尿病患者外周血单个核细胞,以及胎盘组织绒毛滋养细胞、蜕膜细胞和羊膜上皮细胞中 TLR4 表达明显增强,推测 TLR4 可能与 GDM 的发病有关。

关键词:Toll 样受体 4; 妊娠期糖尿病; 外周血; 胎盘组织

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)14-1901-04

The expression and significance of Toll-like receptors-4 in peripheral blood and placental tissue in gestational diabetes mellitus patients*

XIE Qin, JIANG Yanhua, HUANG Hongli

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Maternal and Child Health Hospital of Luohu District, Shenzhen, Guangdong 518019, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of Toll-like receptors-4 in peripheral blood and placental tissue in gestational diabetes mellitus (GDM) patients. **Methods** From February 2013 to February 2015, a total of 30 cases of gestational diabetes mellitus patients(GDM group) and 30 cases of normal pregnant people(health group)were selected as research objects. Peripheral blood and placental tissue of two groups were collected. The expression of TLR4 mRNA in peripheral blood mononuclear cells was detected by RT-PCR, the expression of TLR4 protein in placenta tissue was detected by immunohistochemistry. **Results** The expression of TLR4 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of the observation group was significantly higher than that of the health group [(0.63 ± 0.12) vs. (0.32 ± 0.07)], the difference was statistically significant ($t=12.223, P<0.05$). The expression of TLR4 in villous trophoblast cells, decidual cells and amniotic epithelial cells in GDM group was significantly higher than that in the health group ($Z=2.325, 2.374, 2.162, P<0.05$). **Conclusion** The expression of TLR4 in peripheral blood mononuclear cells, villous trophoblast cells and decidual cells in gestational diabetes mellitus patients significantly enhanced, suggesting that TLR4 might be related to the e gestational diabetes mellitus.

Key words: Toll-like receptors-4; gestational diabetes mellitus; peripheral blood; placental tissue

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠期首次诊断的糖尿病, GDM 是妊娠期常见并发症,流行病学调研显示,我国 GDM 发病率已高达 17.5%^[1-2]。GDM 会对母婴健康产生严重不良影响,与自然流产、巨大儿、新生儿低血糖、新生儿畸形等多种不良妊娠结局有关,产妇产后 2 型糖尿病发生率高达 25%~70%^[3-4]。探索 GDM 发病机制,以及早期预防该疾病的发生,对于提高母婴健康具有十分重要的意义。研究证实,孕期胰岛素抵抗是 GDM 发病机制中的重要环节,而 Toll 样受体 4 (TLR4)介导的固有免疫应答会明显增加 GDM 患者胰岛素抵抗,从而在 GDM 发病机制中发挥作用^[5-6]。本研究通过分析 30 例 GDM 患者外周血及胎盘组织中 TLR4 的表达,以探讨其与 GDM 发病的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2013 年 2 月至 2015 年 2 月本院收治的 30 例 GDM 产妇纳入 GDM 组,纳入患者均符合美国糖尿病学会

(ADA)有关诊疗标准^[7],在妊娠的第 24~28 周进行口服 75 g 葡萄糖耐量试验,若符合以下 2 项结果或 2 项结果以上则诊断为 GDM:空腹血糖大于或等于 5.1 mmol/L,糖耐量试验 1 h 血糖大于或等于 10.0 mmol/L,糖耐量试验 2 h 血糖大于或等于 8.5 mmol/L。排除标准:怀孕前就存在糖尿病的患者;双胎或多胎妊娠;合并甲状腺疾病、肾上腺皮质疾病等其他内分泌疾病患者;合并心脑血管、肺、肝、肾等疾病患者;近 6 个月使用过激素类药物或影响糖代谢药物的患者。选择同期葡萄糖耐量试验正常的 30 例产妇作为健康组。所有研究对象均签署知情同意书,经本院医学伦理委员会批准。2 组产妇的年龄、体质指数、初潮年龄、生育史、流产史、分娩孕周等基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 标本采集

1.2.1 血液标本采集 分娩前 30 min,采用枸橼酸钠抗凝采血管采集产妇肘静脉血 4 mL,4℃保存待检。

* 基金项目:2013 年深圳市卫生局科技项目(201302195)。

作者简介:谢琴,女,主治医师,主要从事复发性流产临床治疗研究。

表 1 2 组产妇基本资料比较(±s)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	初潮年龄 (岁)	生育史 (次)	流产史 (次)	分娩孕周 (周)
GDM 组	30	29.3±4.1	28.9±2.3	11.5±2.3	1.9±0.7	2.4±1.1	39.4±1.5
健康组	30	30.5±4.5	29.5±2.1	12.3±2.5	2.1±0.8	2.1±1.2	39.1±1.7
<i>t</i>		1.080	1.055	1.290	1.031	1.009	0.725
<i>P</i>		0.285	0.296	0.202	0.307	0.347	0.472

1.2.2 胎盘组织采集 正常娩出胎盘后,取胎盘母面中央和近脐带处胎盘组织,1.0 cm×1.0 cm×1.0 cm,无菌磷酸盐缓冲液(PBS)洗净后,经 10%甲醛溶液固定,常规脱水、透明,石蜡包埋,切片 4 μm,37 ℃干燥,4 ℃保存待检。

1.3 检测方法

1.3.1 RT-PCR 检测外周血单个核细胞 TLR4 mRNA 表达 取出 4 ℃保存的外周抗凝血,采用 Ficoll 法提取外周血单个核细胞。采用 Trizol 法提取细胞总 RNA,反转录成 cDNA。以 cDNA 为模板进行 RT-PCR 扩增。参照文献[7],设计 TLR4 及 β-actin 引物,委托上海生工生物有限公司合成。TLR4 引物上游:5'-TGG ATA CGT TTC CTT ATA AG-3',引物下游:5'-GAA ATG GAG GCA CCC CTT C-3';β-actin 引物上游:5'-TCA TGA AGT GTG ACG TTG ACA TCC GT-3',引物下游:5'-CCT AGA AGC ATT TGC GGT GCA CGA TC-3'。RT-PCR 扩增条件:94 ℃/5 min,94 ℃/30 s、60 ℃/40 s、72 ℃/90 s,共 35 个循环,最后 72 ℃/10 min。RT-PCR 产物经 1.5%琼脂糖凝胶电泳,采用 Bio-Rad 软件分析条带灰度值,TLR4 mRNA 相对表达量=TLR4 灰度值/β-actin 灰度值。

1.3.2 免疫组化检测胎盘组织 TLR4 蛋白表达 取出 4 ℃保存的 4 μm 胎盘组织切片,60 ℃烤片 2 h,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化;37 ℃的 3% H₂O₂ 溶液孵育 10 min,柠檬酸高压抗原修复法修复;PBS 洗涤,加入鼠抗人 TLR4 一抗工作液,4 ℃孵育 24 h;PBS 洗涤,加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠二抗工作液,37 ℃孵育 0.5 h;显色剂显色,苏木素复染,梯度乙醇水化,二甲苯透明,最后封片。采用综合评分法进行评估,染色程度评分:强染色记 3 分,中度染色记 2 分,弱染色记 1 分,不着色记 0 分;阳性细胞比例评分:>75%记 4 分,51%~75%记 3 分,26%~50%记 2 分,5%~25%记 1 分,<5%记 0 分。两项评分相加:6~7 分强阳性(+++),4~5 分中度阳性(++),2~3 分弱阳性(+),<2 分阴性(-)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,符合正态分布、方差齐性计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验进行组间比较,以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组产妇外周血单个核细胞 TLR4 mRNA 的表达 GDM 组和健康组外周血单个核细胞 TLR4 mRNA 相对表达量分别为 0.63±0.12、0.32±0.07,GDM 组明显高于健康组,差异有统计学意义(*t*=12.223,*P*<0.05)。见表 2 和图 1。

2.2 2 组产妇胎盘组织 TLR4 蛋白的表达 秩和检验结果显示,GDM 组产妇产胎盘组织绒毛滋养细胞、蜕膜细胞和羊膜上皮细胞中 TLR4 蛋白表达明显增强,明显高于对照组,差异有统计学意义(*Z*=2.325、2.374、2.162,*P*<0.05),见表 3 和图 2。图 2 中 A 图显示 GDM 组绒毛滋养细胞中 TLR4 主要表达于细胞膜和细胞质,呈棕黄色;B 图显示 GDM 组蜕膜细胞中 TLR4 主要表达于细胞膜和细胞质,呈棕黄色;C 图显示 GDM 组羊膜上皮细胞中 LTR4 主要表达于细胞核,呈浅黄到黄色。D 图显示健康组绒毛滋养细胞中 TLR4 阳性表达比 GDM 组弱,呈浅黄到黄色,阳性细胞百分比低;E 图健康组蜕膜细胞中 TLR4 阳性表达比 GDM 组弱,呈浅黄色,阳性细胞百分比低;F 图显示健康组羊膜上皮细胞中 LTR4 阳性表达比 GDM 组弱,呈浅黄到黄色,阳性细胞百分比低。

表 2 2 组产妇外周血单个核细胞 TLR4 mRNA 相对灰度值(±s)

组别	<i>n</i>	TLR4 灰度值	β-actin 灰度值	TLR4/β-actin
GDM 组	30	11 679±58.93	18 914±103.47	0.63±0.12
健康组	30	5 943±37.64	18 307±110.52	0.32±0.07

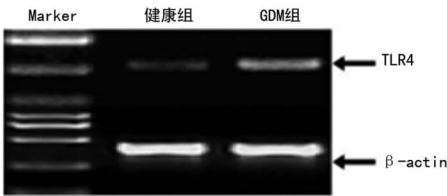


图 1 RT-PCR 检测 2 组产妇外周血单个核细胞 TLR4 mRNA 表达

表 3 2 组产妇胎盘组织 LTR4 蛋白表达情况(*n*)

胎盘组织细胞	组别	<i>n</i>	LTR4 蛋白表达				<i>Z</i>	<i>P</i>
			—	+	++	+++		
绒毛滋养细胞	GDM 组	30	4	7	14	5	2.325	<0.05
	健康组	30	9	11	8	2		
蜕膜细胞	GDM 组	30	5	4	14	7	2.374	<0.05
	健康组	30	10	9	8	3		
羊膜上皮细胞	GDM 组	30	8	7	11	4	2.162	<0.05
	健康组	30	14	9	6	1		

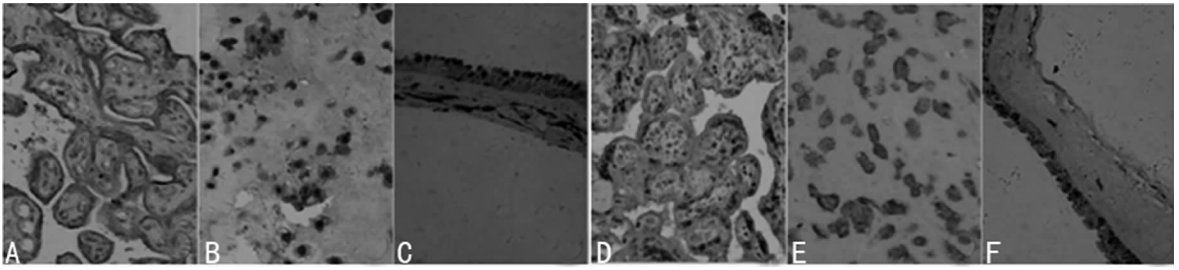


图 2 免疫组化检测 2 组产妇产胎盘组织中 TLR4 蛋白表达($\times 400$)

3 讨 论

现代生殖免疫学认为胚胎是携带父方抗原的同种异物物,妊娠从受精卵着床开始,母体的固有免疫系统识别其为“异己”,即启动了母体内的免疫应答。TLR4 属于 I 型跨膜糖蛋白,主要表达于树突状细胞和巨噬细胞等免疫细胞,是母体固有免疫系统的重要组成部分^[8],研究证实 TLR4 与子痫前期、妊娠期高血压等多种妊娠疾病有关^[9]。过去一直认为孕期催乳素和孕激素分泌增加而拮抗胰岛素是导致 GDM 发病的原因,然而近年来的研究发现,孕期 TLR4 介导的母体固有免疫系统增强所致的胰岛素抵抗程度加重才是造成 GDM 发病的主要原因^[10-11]。

NF- κ B 是 TLR4 下游的重要蛋白转录因子,当 TLR4 受到外界刺激而活化时,通过其胞浆作用域与髓样分化因子 88 (MyD88) 的羧基末端作用而形成复合物,该复合物通过 MyD88 的死亡结构域与 IL-1R 相关激酶 (IRAK) 相互作用并使其磷酸化,磷酸化的 IRAK 与肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF6) 相结合,活化的 TNF6 与 NF- κ B 抑制蛋白 (I κ B) 相互作用使其磷酸化降解, NF- κ B 得以激活并转入细胞核中并诱导其下游炎症因子表达^[12]。IL-1 β 是 NF- κ B 下游的重要炎症因子。Donath 等^[13]研究证实 IL-1 β 与 2 型糖尿病的发病有关, IL-1 β 会导致胰岛 β 细胞凋亡和胰岛抵抗。Vitoratos 等^[14]研究发现 GDM 患者 IL-1 β 表达增强,并认为其可能参与了胰岛素抵抗。Larsen 等^[15]学者采用 IL-1 β 拮抗剂治疗 2 型糖尿病,发现患者口服葡萄糖耐量试验结果、糖化血红蛋白,以及高敏 C 反应蛋白均有明显改善。Giannoukakis 等^[16]通过抑制 NF- κ B 表达,发现其下游 IL-1 β 表达明显减少,并达到了其保护胰岛 β 细胞的目的。Kuzmicki 等^[17]研究证实 GDM 患者外周血 TLR4、NF- κ B 表达均明显增强。以上研究说明 NF- κ B 和 IL-1 β 在 2 型糖尿病的发病机制中发挥重要作用。基于以上研究,本课题小组推测 TLR4 介导的 NF- κ B 和 IL-1 β 激活可能也是造成 GDM 发病的重要原因。本研究分析了 GDM 患者外周血及胎盘组织中 TLR4 的水平,结果发现患者外周血单个核细胞中 TLR4 表达水平明显高于健康组,胎盘组织绒毛滋养细胞、蜕膜细胞和羊膜上皮细胞中 TLR4 蛋白的表达也明显高于健康组。说明 GDM 患者 TLR4 表达明显上调,可能正是因为 TLR4 表达上调激活其下游 NF- κ B 和 IL-1 β ,进而导致胰岛素抵抗,才是 GDM 发病的原因。

综上所述,本研究发现 GDM 患者外周血单个核细胞,以及胎盘组织绒毛滋养细胞、蜕膜细胞和羊膜上皮细胞中 TLR4 表达明显增强。说明 TLR4 与 GDM 的发病有关,推测可能与 TLR4 介导的母体固有免疫反应中 NF- κ B 和 IL-1 β 的激活有关。由于条件所限,本研究并未对此种猜测进行验证,欲深入探讨 TLR4 与 GDM 发病的关系尚需更多、更全面的研究,这

也是本课题小组下一步研究的方向。

参考文献

- [1] 茅晓东,张道文,李春睿,等. 妊娠期糖尿病流行病学调查[J]. 江苏医药, 2013, 39(15): 1783-1784.
- [2] Zhu W, Yang X, Wei M, et al. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in China[J]. Diabetes Care, 2013, 36(3): 586-590.
- [3] 董燕,陈东东. 妊娠合并糖尿病对母婴的危害(附 60 例临床分析)[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(24): 3403-3405.
- [4] Catalano M, McIntyre D, Cruickshank K, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(4): 780-786.
- [5] 王爽,杨慧霞. 妊娠期糖尿病发病的危险因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(5): 321-324.
- [6] 姚宝林,程海东. 妊娠期糖尿病的病因及发病机制[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(1): 73-75.
- [7] Ganley LM, Liang YM, Jagannathan-Bogdan M, et al. Differential regulation of TLR4 expression in human B cells and monocytes[J]. Mol Immunol, 2010, 48(1-3): 82-88.
- [8] 周立华,李军,邹娜妹,等. TLR2 和 TLR4 相关疾病与药物的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(7): 767-770.
- [9] 吕连峥,蔺昕,钱雷,等. 子痫前期患者外周血单核细胞 Toll 样受体 4 检测及其意义[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(35): 6952-6955.
- [10] 宋依临,杨慧霞. Toll 样受体 4 及其调控机制对妊娠期糖尿病发病影响的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(4): 306-309.
- [11] 冯慧,马京梅,杨慧霞. 妊娠期糖尿病孕妇足月胎盘 Toll 样受体 4 的表达分布[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(5): 350-354.
- [12] O'neill A. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress [J]. Immunol Rev, 2008, 226(1): 10-18.
- [13] Donath MY, Ehses JA, Maedler K, et al. Mechanisms of beta-cell death in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2005, 54(2): S108-S113.
- [14] Vitoratos N, Valsamakis G, Mastorakos G, et al. Pre- and early post-partum adiponectin and interleukin-1 β levels in women with and without gestational(下转第 1906 页)

胞等操作较复杂^[11]。女性在妊娠期间为满足胎儿-胎盘单位血液灌注的需要,红细胞与血容量数量均增加,因血容量增加量为红细胞 3 倍,导致血红蛋白-红细胞压积降低,引起生理性贫血^[12]。网织红细胞随着骨髓造血功能的增强,释放入血的量也增加。

网织红细胞是指晚幼红细胞脱核后至完全成熟的阶段,其胞质中残存着核糖体 RNA,能被煤焦油蓝等染料将其活体染成蓝色网状的红细胞^[13]。网织红细胞计数(Ret#)和 Ret%是网织红细胞的传统检测参数。网织红细胞的参数随着血液自动化分析的发展逐渐增加, Sysmex XE-2100 血细胞分析仪的原理就是将荧光染料与红细胞中的 RNA 结合测定,结合的 RNA 数随细胞幼稚度增加,从而荧光度越强,根据荧光强度把网织红细胞分为低、中、高荧光强度网织红细胞,即 LFR、MFR、HFR 3 项参数^[14]。对网织红细胞各项参数,本研究提供更全面指标,对骨髓造血情况检测分析可观察 LFR、MFR、HFR,了解贫血性质可观察 Ret# 和 Ret%,了解骨髓响应的灵敏指标可观察不成熟网织红细胞的比率(IRF),即 MFR 和 HFR 之和。本次检测结果可见,3 项红细胞指标中,MCV、MCH 降低较明显,与健康人差异较大且不存在重叠,说明 MCV、MCH 变化可作为地贫的重要筛选指标。轻型地贫患者 MCV、MCH 降低,说明 β 地贫为小细胞性贫血,妊娠女性因 β 地贫使红细胞大小不均匀改变,故可用 MCV、MCH 等作为参考指标。根据表 3 可知,MCV 鉴别诊断 β 地贫妊娠和缺铁性贫血妊娠的灵敏度为 64.00%,特异度为 77.00%;MCH 灵敏度为 55.00%,特异度为 68.00%;MCV+MCH+ Ret% 灵敏度为 84.00%,特异度为 90.00%,MCV、MCH、Ret%联合检测的灵敏度与特异度最高,因此建议首次产前检查的妊娠女性可进行 MCV、MCH、Ret%3 项指标联合检测,该参数可作为妊娠 β 地贫的指征。

传统网织红细胞参数单一,操作繁琐,采用全自动血细胞分析仪的优点在于使检测结果标准化、仪器化,同时多个网织红细胞相关参数被引入,高荧光强度网织红细胞百分率(HFR%)、IRF、低荧光强度网织红细胞百分率(LFR%)、中荧光强度网织红细胞百分率(MFR%)^[15]。这些新型的参数能更全面、细微地描述网织红细胞的成熟度,更好地评价骨髓红细胞造血功能。同时,把红细胞和血小板多参数检测用作初步筛查指标可降低地贫患者漏诊率,且经济实用、操作简便。

综上所述,妊娠 β 地贫女性红细胞参数 MCV、MCH、Ret%较正常妊娠及缺铁性贫血女性均有明显变化,MCV、MCH、Ret%3 项指标联合检测的灵敏度和特异度更高,能够明显地提高鉴别诊断 β 地贫妊娠和缺铁性贫血妊娠的能力。

参考文献

[1] 李永莉,王丹妹,催开媚,等.妊娠合并地中海贫血与弓形

体病相关性的临床分析[J].中国妇幼保健,2015,30(4):517-518.

[2] 何丽桥,甘海丝,李妹燕.妊娠合并轻型地中海贫血的诊断与治疗效果研究[J].中国妇幼保健,2015,30(36):6545-6547.

[3] 何升,郑陈光,张强,等.孕中期羊水产前诊断地中海贫血 2275 例分析[J].中国妇幼保健,2015,30(14):2245-2247.

[4] 朱晓洁,刘宇鹏,刘瑞玉,等.惠州市同型地中海贫血夫妇的胎儿产前地中海贫血基因诊断分析[J].中国妇幼保健,2015,30(19):3270-3273.

[5] 郭晓玲,邓璐莎,钟进,等.经腹绒毛活检用于地中海贫血的早期产前诊断[J].中国妇幼保健,2015,30(20):3467-3468.

[6] 王必管,钟昌宝,李永莉,等.人微小病毒 B19 感染与地中海贫血孕妇的相关性[J].实用医学杂志,2016,32(6):971-973.

[7] 王晶晶,朱文彪,黄霜,等.86 例胎儿地中海贫血产前基因诊断分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(8):763-764.

[8] 张波,冯贵雪,周红,等.地中海贫血胚胎着床前行遗传学诊断 2 例报告[J].广西医学,2015,37(3):386-387.

[9] 廖彩华,陈小兰,林建锋,等.超声多普勒测量大脑中动脉收缩峰期血流速度预测胎儿重型 α -地中海贫血[J].中国妇幼保健,2015,30(10):1599-1600.

[10] 李东明,韦媛,玉晋武,等.13 610 例孕妇地中海贫血筛查与产前诊断分析[J].中国妇幼保健,2014,29(15):2367-2369.

[11] 胡桂芳,甘艳微.妊娠合并溶血性尿毒症综合征 1 例的护理[J].广东医学,2014,35(24):3934.

[12] 冯燕妮,潘红飞,黄月艳,等.百色市人口计生和卫生系统共同实施地中海贫血综合防控试点效果分析[J].中国妇幼保健,2014,29(8):1159-1162.

[13] 袁媛,袁茜,徐艳文,等.非强效卵巢刺激的地中海贫血患者胚胎种植前遗传学诊断助孕治疗结局[J].中山大学学报(医学科学版),2014,35(5):753-757.

[14] 吕连英,许定英,陈世新.来宾市兴宾区 2010~2012 年婚检对象地中海贫血检测结果与评价[J].中国妇幼保健,2015,30(14):2254-2256.

[15] 杜丽,秦丹卿,王继成,等.双胎及三胎妊娠地中海贫血产前基因诊断研究[J].实用妇产科杂志,2016,32(2):129-132.

(收稿日期:2017-01-15 修回日期:2017-03-21)

(上接第 1903 页)

diabetes[J].Hormones(Athens),2008,7(3):230-236.

[15] Larsen M,Faulenbach M,Vaag A,et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus[J].N Engl J Med,2007,356(15):1517-1526.

[16] Giannoukakis N,Rudert A,Trucco M,et al. Protection of human islets from the effects of interleukin-1beta by adenoviral gene transfer of an Ikappa B repressor[J].J Biol

Chem,2000,275(47):36509-36513.

[17] Kuzmicki M,Telejko B,Wawrusiewicz-Kurylonek N,et al. The expression of genes involved in NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of patients with gestational diabetes[J].Europ J Endocrin,2013,168(3):419-427.

(收稿日期:2017-01-24 修回日期:2017-03-30)