

论著·临床研究

妊娠期糖尿病和妊娠期高血压患者血清 IGFBP-3、 Lp-PLA2 对胎儿生长发育的影响^{*}

陶丽静, 李小花, 朱妙珊

(惠州市第二妇幼保健院检验科, 广东惠州 516001)

摘要:目的 探究妊娠期糖尿病(GDM)和妊娠期高血压(HDCP)患者血清胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)对胎儿生长发育的影响。方法 选择 2018 年 4 月到 2019 年 3 月来本院进行分娩的 90 例足月孕妇纳入本研究, 其中 GDM 组 30 例、正常妊娠组 30 例、HDCP 组 30 例, 检测所有观察对象妊娠早、中、晚期血清及新生儿脐血中 IGFBP-3、Lp-PLA2 的水平, 统计并分析检测结果。结果 同一组妊娠晚期血清 IGFBP-3 的水平与妊娠早、中期比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。妊娠早、中期, 不同组血清 IGFBP-3 的水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。妊娠晚期, 3 组血清 IGFBP-3 的水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。同一组妊娠早、中、晚期孕妇血清 Lp-PLA2 的水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。GDM 组、正常组、HDCP 组新生儿脐血中 IGFBP-3 的水平比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。同一组中妊娠早、中、晚期孕妇血清 Lp-PLA2 的水平比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。妊娠早期, GDM 组和正常妊娠组血清 Lp-PLA2 的水平比较, 差异无统计学意义($P<0.05$)。妊娠中、晚期, 3 组血清 IGFBP-3 的水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。GDM 组新生儿体质量显著高于正常组及 HDCP 组($P<0.05$), 巨大儿的出生率也明显高于正常组及 HDCP 组($P<0.05$), HDCP 组低体质量新生儿出生率明显高于其他两组($P<0.05$)。结论 母血及脐血中 IGFBP-3 的表达、母血 Lp-PLA2 的水平与胎儿宫内发育密切相关, 可能是胎儿生长发育的重要因素, 具有一定的临床评价价值。

关键词:妊娠期糖尿病; 妊娠期高血压; 胰岛素样生长因子结合蛋白 3; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 新生儿体质量

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.23.013 中图法分类号:R446.1
文章编号:1673-4130(2019)23-2872-05 文献标识码:A

The effects of serum IGFBP-3 and Lp-PLA2 on fetal growth and development in patients with gestational diabetes mellitus and gestational hypertension^{*}

TAO Lijing, LI Xiaohua, ZHU Miaoshan

(Department of Clinical Laboratory, Huizhou Second Maternal and Child Health
Hospital, Huizhou, Guangdong 516001, China)

Abstract: Objective To explore the effects of serum insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) on fetal growth and development in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and gestational hypertension (HDCP). **Methods** Ninety full-term pregnant women who delivered in our hospital from April 2018 to March 2019 were included in this study. 30 cases in GDM group, 30 cases in normal pregnancy group and 30 cases in HDCP group. The expressions of IGFBP-3 and Lp-PLA2 in serum and umbilical cord blood of newborns in early, middle and late pregnancy were detected, and the results were analyzed. **Results** The expression of serum IGFBP-3 in the third trimester of pregnancy was significantly different from that in the first and second trimester of pregnancy ($P<0.05$). There was no significant difference in the expression of serum IGFBP-3 between different groups in the early and middle trimester of pregnancy ($P>0.05$). In the third trimester of pregnancy, the expression of serum IGFBP-3 was significantly different among the three groups ($P<0.05$). The expression of Lp-PLA2 in serum of the same group of pregnant women in early, middle and late pregnancy was significantly different ($P<0.05$). The

^{*} 基金项目: 2018 年惠州市科技计划医疗卫生项目(2018Y154)。
作者简介: 陶丽静, 女, 副主任技师, 主要从事临床检验方面的研究。
本文引用格式: 陶丽静, 李小花, 朱妙珊. 妊娠期糖尿病和妊娠期高血压患者血清 IGFBP-3、Lp-PLA2 对胎儿生长发育的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(23): 2872-2876.

expression of IGFBP-3 in cord blood of neonates in GDM group, normal group and HDCP group was significantly different ($P < 0.05$). The expression of Lp-PLA2 in serum of early, middle and late pregnant women in the same group was significantly different ($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression of Lp-PLA2 in serum between GDM group and normal pregnancy group in early pregnancy ($P > 0.05$). In the second and third trimesters of pregnancy, the levels of serum IGFBP-3 were significantly different among the three groups ($P < 0.05$). The weight of neonates in GDM group was significantly heavier than that in normal group and HDCP group ($P < 0.05$). The birth rate of macrosomia was also significantly higher than that in normal group and HDCP group ($P < 0.05$). The birth rate of low weight neonates in HDCP group was significantly higher than that in other two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of IGFBP-3 in maternal and umbilical cord blood and the content of Lp-PLA2 in maternal blood are closely related to fetal intrauterine development, which may be an important factor in fetal growth and development and have certain clinical evaluation value.

Key words: gestational diabetes mellitus; hypertensive disorder complicating pregnancy; insulin-like growth factor binding egg 3; lipoprotein-associated phospholipase A2; neonatal weight

妊娠期糖尿病(GDM)是指孕妇妊娠期间新确诊的糖尿病,我国 GDM 的发生率约为 5%^[1]。GDM 孕妇羊水过多、巨大儿、新生儿低血糖等发生率增加,对孕产妇及新生儿的负面影响较大^[2]。妊娠期高血压(HDCP)是妊娠 20 周后出现血压 $\geq 140/90$ mm Hg,我国发生率约 9%,病理生理改变基础为血管的内皮细胞受损进而发生功能障碍^[3]。GDM、HDCP 的发生严重影响孕产的健康、胎儿及新生儿的生长发育。人胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)由位于染色体 7p12.3 的 IGFBP-3 编码,蛋白合成主要发生在肝脏,以依赖或不依赖胰岛素样生长因子的方式调节机体的生长发育,有研究发现脐血内 IGFBP-3 的水平与新生儿体质量呈正相关^[4]。人脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)蛋白主由位于染色体 6p12.3 的 PLA2G7 基因编码,与脂代谢紊乱、炎性反应的发生密切相关^[5]。有研究指出孕产妇血清 Lp-PLA2 的水平不仅反应孕产妇的自身健康状况,与新生儿的生长发育也密切相关^[6]。此次研究,通过检测 GDM、正常妊娠及 HDCP 3 组妊娠早、中、晚及足月分娩时新生儿脐血中 IGFBP-3、Lp-PLA2 的表达,研究检测结果与新生儿体质量的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 4 月到 2019 年 3 月来本院进行分娩的 90 例足月孕妇纳入本次课题研究,其中 GDM 组 30 例、正常妊娠组 30 例、HDCP 组 30 例。GDM 诊断标准:根据美国糖尿病协会 2011 年的最新 GDM 诊断指南,患者妊娠期间首次发现糖尿病,且糖耐量测试患者两次或两次以上空腹血糖 ≥ 5.8 mmol/L,并于产后恢复。正常妊娠组孕妇身体质量指数 ≤ 24 ,无妊娠并发症及其他内外科疾病。HDCP 诊断标准:根据第七版《妇产科学》诊断指南,妊娠 20 周后孕妇首次出现舒张压 ≥ 90 mm Hg 和(或)收缩压 ≥ 140 mm Hg。GDM 组:孕妇年龄 25~41 岁、平

均 (30.34 ± 5.12) 岁,胎龄 37~41 周、平均 (39.11 ± 1.98) 周。正常妊娠组:孕妇年龄 25~39 岁、平均 (28.12 ± 4.77) 岁,胎龄 37~40 周、平均 (38.25 ± 1.52) 周。HDCP 组:孕妇年龄 25~40 岁,平均 (29.35 ± 4.93) 岁,胎龄 37~40 周、平均 (38.97 ± 1.65) 周。入选对象均为初产妇,签署实验相关知情同意书,并通过医学伦理委员会的审批。3 组的年龄、孕周等一般资料无统计学差异 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有研究对象在产前检查时分别于妊娠孕早期(第 16~18 周)、孕中期(第 26~28 周)、孕晚期(第 37~40 周)阶段空腹抽取 5 mL 静脉血,以及取 5 mL 新生儿的脐血,置于普通管中,待其凝固后,常温 4 000 r/min 离心 10 min,留取上清存于 -20 °C 冰箱内保存以待统一检测。血清 IGFBP-3、Lp-PLA2 的检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),所用试剂盒购于上海广锐生物技术有限公司,所有操作步骤严格遵循试剂说明书标准进行。

1.3 观察指标 检测 GDM 组和正常妊娠组妊娠时早、中、晚期以及新生儿脐血中的血清 IGFBP-3、Lp-PLA2 表达水平。因 HDCP 于妊娠 20 周后才能诊断,检测 HDCP 妊娠时中、晚期以及胎儿脐血中的血清 IGFBP-3、Lp-PLA2 的表达水平。比较 3 组孕妇的新生儿出生后体质量以及妊娠结局。

1.4 统计学处理 数据的统计分析采用 SPSS19.0。研究对象的年龄、孕周、血清 IGFBP-3 和 Lp-PLA2 表达水平、新生儿脐血中 IGFBP-3 和 Lp-PLA2 表达水平、新生儿出生后体质量为计量资料,且呈正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示。此类数据两组间比较采用 t 检验、方差分析用于多组间均值比较。3 组孕妇的妊娠结局为计数资料,数据间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组孕妇不同时期血清 IGFBP-3 水平 GDM

组妊娠早、中、晚期血清 IGFBP-3 的水平分别为 (3 023.77±546.86)ng/mL、(3 190.03±594.96)ng/mL、(4373.89±704.61)ng/mL,3 组间比较血清 IGFBP-3 水平差异均有统计学意义 ($F=42.44, P=0.00$),其中两两比较结果发现,妊娠早、中期孕妇血清 IGFBP-3 的水平差异无统计学意义 ($P=0.30$),妊娠晚期血清 IGFBP-3 的表达与妊娠早、中期均有显著差异 ($P=0.00$)。正常妊娠组早、中、晚期血清 IGFBP-3 的水平分别为 (3 013.96±520.91)ng/mL、(3 172.04±554.72)ng/mL、(3 901.75±649.74)ng/mL,3 组间比较血清 IGFBP-3 的水平比较差异有统计学意义 ($F=20.16, P=0.00$),其中两两比较结果发现,妊娠早、中期孕妇血清 IGFBP-3 的水平比较差异无统计学意义 ($P=0.29$),妊娠晚期血清 IGFBP-3 的与妊娠早、中期比较,异均有统计学意义 ($P=0.00$)。HDCP 组中、晚期血清 IGFBP-3 的水平分别为 (3 129.27±494.37)ng/mL、(3 497.04±541.23)ng/mL,2 组间比较血清 IGFBP-3 的水平水平比较差异有统计学意义 ($t=2.75, P=0.01$)。妊娠早期,GDM 组和正常妊娠组血清 IGFBP-3 的水平比较差异无统计学意义 ($t=0.07, P=0.94$)。妊娠中期,3 组血清 IGFBP-3 的水平比较差异无统计学意义 ($F=0.10, P=0.91$)。妊娠晚期,3 组血清 IGFBP-3 的水平比较差异无统计学意义 ($F=14.31, P=0.00$),见图 1。

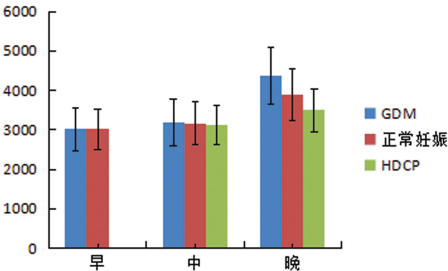


图 1 3 组孕妇不同时期血清 IGFBP-3 表达水平

2.2 3 组孕妇不同时期血清 Lp-PLA2 水平 GDM 组妊娠早、中、晚期血清 Lp-PLA2 的水平分别为 (140.15±15.47)ng/mL、(221.36±28.69)ng/mL、(268.08±40.65)ng/mL,3 组间比较血清 Lp-PLA2 的水平比较差异有统计学意义 ($F=52.67, P=0.00$),其中两两比较结果发现,妊娠早、中、晚期孕妇血清 Lp-PLA2 的水平比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。正常妊娠组早、中、晚期血清 Lp-PLA2 的水平分别为 (136.77±15.07)ng/mL、(154.93±21.29)ng/mL、(178.55±22.47)ng/mL,3 组间比较血清 Lp-PLA2 的水平比较差异有统计学意义 ($F=33.31, P=0.00$),其中两两比较结果发现,妊娠早、中、晚期孕妇血清 Lp-PLA2 的水平比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。HDCP 组中、晚期血清 Lp-PLA2 的水平分别为 (255.48±35.17)ng/mL、(315.80±43.60)

ng/mL,血清 Lp-PLA2 的水平比较差异有统计学意义 ($t=34.78, P=0.00$)。妊娠早期,GDM 组和正常妊娠组血清 Lp-PLA2 的水平比较差异无统计学意义 ($t=0.856, P=0.396$)。妊娠中期,3 组血清 IGFBP-3 的水平比较差异有统计学意义 ($F=20.84, P=0.00$)。妊娠晚期,3 组血清 Lp-PLA2 的水平比较差异有统计学意义 ($F=25.25, P=0.00$),见图 2。

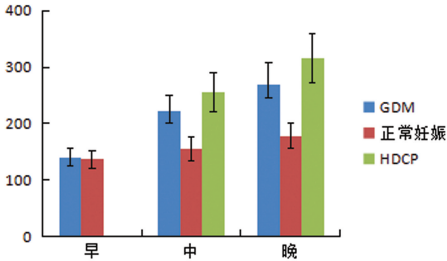


图 2 3 组孕妇不同时期血清 Lp-PLA2 表达水平

2.3 3 组孕妇新生儿脐血中的 IGFBP-3、Lp-PLA2 的表达水平 GDM 组、正常组、HDCP 组新生儿 IGFBP-3 的水平分别为 (1 303.76±262.41)ng/mL、(892.83±193.51)ng/mL、(617.41±170.88)ng/mL,3 组间比较脐血中 IGFBP-3 的水平比较差异有统计学意义 ($F=29.52, P=0.00$),其中两两比较结果发现,GDM 组、正常组、HDCP 组新生儿脐血中 IGFBP-3 的水平比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。GDM 组、正常组、HDCP 组新生儿 Lp-PLA2 的水平分别为 (18.19±6.39)ng/mL、(16.52±4.81)ng/mL、(19.73±7.99)ng/mL,3 组间比较脐血中 IGFBP-3 的水平比较差异无统计学意义 ($F=1.81, P=0.84$),其中两两比较结果发现,GDM 组、正常组、HDCP 组新生儿脐血中 IGFBP-3 的表达均无显著差异 ($P>0.05$),见图 3。

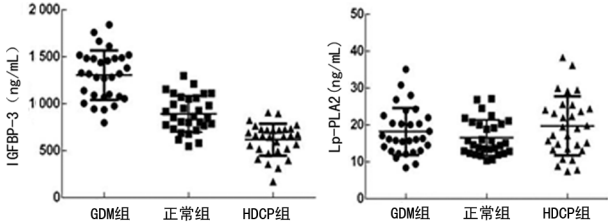


图 3 3 组孕妇新生儿脐血中的 IGFBP-3、Lp-PLA2 的表达水平

表 1 3 组孕妇新生儿出生体质量比较					
组别	<i>n</i>	出生体质量 ($\bar{x}\pm s, g$)	正常体质量儿 [<i>n</i> (%)]	低体质量儿 [<i>n</i> (%)]	巨大儿
GDM 组	30	4 303.129±213.73	24(80.00)	1(3.33)	5(16.67) ^c
正常组	30	3 142.18±171.53	29(96.67) ^a	0(0.00)	1(3.33)
HDCP 组	30	2 297.19±193.03	23(76.67)	7(23.33) ^b	0(0.00)
<i>F</i>		25.61	6.41	12.63	7.50
<i>P</i>		0.00	0.04	0.00	0.02

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与 HDCP 组比较,^b $P<0.05$;与 GDM 组比较,^c $P<0.05$

2.4 3 组孕妇新生儿出生体质量比较 GDM 组新生儿体质量显著重于正常组及 HDCP 组($P<0.05$),巨大儿的出生率也明显高于正常组及 HDCP 组($P<0.05$),HDCP 组低体质量新生儿出生率明显高于其他两组($P<0.05$),正常组的正常体质量新生儿出生率明显高于其他两组($P<0.05$),见表 1。

3 讨 论

随着人们生活水平的提高以及医疗水平的进步, GDM 及 HDCP 的发病率逐渐增长,若控制不佳会影响孕产妇健康状况及新生儿的生长发育。引起 GDM 的发病因素有很多,如胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、遗传、免疫等^[7]。HDCP 的发病与血管内皮受损导致的功能障碍、滋养细胞凋亡、免疫炎症等因素密切相关^[8]。因此,妊娠期间及分娩后,寻求能反应胎儿生长发育的有效生化指标,能够预测胎儿的生长发育情况,为及时采取有效的措施提供依据。

IGFBP-3 是一种低分子的多肽类物质,共含有 264 个氨基酸,是妊娠晚期 IGF-1 的最主要调节蛋白,由肝脏合成和分泌^[9]。IGFBP-3 对 IGF-1 的调节是双向的,当机体 IGFBP-3 浓度增高时,一方面过量的 IGFBP-3 与 IGF-1 结合成一个相对分子质量约 150×10^3 的复合物,游离、发挥功能的 IGF-1 降低,从而细胞及组织的生长受抑制;另一方面 IGFBP-3 与 IGFs 结合后,IGF-1 避免被酶类代谢消耗,半衰期延长,IGFs 的作用增强,从而促进细胞的生长及分化^[10]。此外,IGFBP-3 还可以通过不依赖 IGFs 的方式调节细胞的生长发育。目前发现水解 IGFBP-3 的酶有激肽释放酶样丝氨酸蛋白酶、组织蛋白酶、基质金属蛋白酶^[11]。本次研究发现,GDM、正常妊娠及 HDCP 的母血 IGFBP-3 的表达水平在妊娠早、中期表达比较无显著差异,在妊娠晚期的表达具有显著差异,说明 IGFBP-3 的水平主要在妊娠晚期合成,且 GDM 组的 IGFBP-3 水平高于正常组及 HDCP 组,HDCP 组 IGFBP-3 的水平最低。此外,GDM 组中新生儿脐血中 IGFBP-3 的水平最高、HDCP 组最低。3 组新生儿的体质量比较发现,数据具有显著差异,GDM 组新生儿体质量最大,HDCP 组体质量最低,且 GDM 组巨大儿的出生率也明显高于其他两组,HDCP 组低体质量新生儿出生率明显高于其他两组。这些数据表明妊娠晚期母血及脐血中 IGFBP-3 的水平可能影响新生儿的生长发育及参与巨大儿及低体质量新生儿的出生。目前大部分研究主要侧重于 GDM 孕妇中 IGF 系统的表达与胎儿出生情况的研究,本研究结果与国内梁辉教授等人的结论也基本一致^[12]。本研究还系统性地总结了 HDCP 孕妇血清与新生儿脐血内 IGFBP-3 的表达,临床评价价值更广。

Lp-PLA2 属于血管特异性炎症酶,由巨噬细胞、肥大细胞、T 细胞等分泌,与低密度脂蛋白(LDL)结

合形成复合体储存在体内^[13]。Lp-PLA2 以不依赖于钙离子的方式蛋白水解细胞内氧化卵磷脂后,形成促炎介质氧化型游离脂肪酸及溶血型卵磷脂,刺激炎症因子及黏附分子,趋化单核细胞、巨噬细胞等在血管内膜的聚集,诱导血管内皮受损,参与 HDCP 的形成^[14]。有研究发现 Lp-PLA2 是诱导 2 型糖尿病患者发生血管病变的重要因素。GDM 中 Lp-PLA2 表达增加的可能原因是:GDM 患者发生胰岛素抵抗,且这种抵抗伴随孕周的增长而加重。加重的胰岛素抵抗反应使得孕妇处于应激状态,激活机体的 Lp-PLA2 活性^[15]。本次研究发现,GDM、正常妊娠及 HDCP 的母血 Lp-PLA2 的水平在妊娠早、中、晚期有显著差异,且 GDM 组的 Lp-PLA2 水平高于正常组,HDCP 组 Lp-PLA2 的水平最高。此外,GDM 组、正常组、HDCP 组新生儿脐血中 IGFBP-3 的表达均无显著差异。3 组新生儿的体质量比较发现,HDCP 组的低体质量新生儿出生率明显高于其他两组。这些数据表明妊娠期血清 Lp-PLA2 的水平在一定程度可反映孕妇的健康状态,可能以某种方式抑制新生儿的生长发育进而导致低体质量新生儿的发生。关于 Lp-PLA2 的研究,目前研究者们主要探讨其与 HDCP 患者的关系及临床意义,此次研究在 HDCP 中 Lp-PLA2 的结论与国内杨智等结论基本一致^[16]。此外,本研究进一步探讨了 GDM 孕妇及新生儿脐血中 Lp-PLA2 的意义及其对新生儿体质量的影响。

妊娠晚期母血及脐血内 IGFBP-3 对胎儿宫内的生长发育及巨大儿的形成具有重要作用,母血 Lp-PLA2 的表达以某种方式抑制新生儿的生长发育进而导致低体质量新生儿的发生,具有一定的临床评价价值。

4 结 论

本文报道了母血及脐血中 IGFBP-3 的表达、母血 Lp-PLA2 的水平与胎儿宫内发育密切相关,具有临床评价价值。以往侧重在 GDM 探讨 IGFBP-3 的表达、HDCP 中探讨 Lp-PLA2 的表达,此次研究,较为全面及系统的探讨了在 GDM、HDCP、正常孕妇及脐血中 IGFBP-3、Lp-PLA2 的水平及其对新生儿体质量的影响。

参考文献

- [1] WEI Y M, LIU X Y, SHOU C, et al. Value of fasting plasma glucose to screen gestational diabetes mellitus before the 24th gestational week in women with different pre-pregnancy body mass index[J]. Chin Med J (Engl), 2019,132(8):883-888.
- [2] ELVEBAKK T, MOSTAD IL, MORKVED S, et al. Dietary Intakes and Dietary Quality during Pregnancy in Women with and without Gestational Diabetes Mellitus-A Norwegian Longitudinal Study[J]. 2018,10(11).

- [3] TOOHER J, THORNTON C, MAKRI S A, et al. All Hypertensive Disorders of Pregnancy Increase the Risk of Future Cardiovascular Disease[J]. *Hypertension*, 2017, 70(4):798-803.
- [4] GADDAS M, PERIN L, LE BOUC Y. Evaluation of IGF1/IGFBP3 Molar Ratio as an Effective Tool for Assessing the Safety of GH Therapy in Small-for-Gestational-Age, GH-Deficient and Prader-Willi Children[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019, 18(22):442-447.
- [5] YANG F, MA L, ZHANG L, et al. Association between serum lipoprotein-associated phospholipase A2, ischemic modified albumin and acute coronary syndrome: a cross-sectional study[J]. *Heart Vessels*, 2019, 14(3):566-574.
- [6] DE STEFANO A, MANNUCCI L, TAMBURI F, et al. Lp-PLA2, a new biomarker of vascular disorders in metabolic diseases[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33:2058.
- [7] HUVINEN E, ERIKSSON JG, STACH-LEMPINEN B, et al. Heterogeneity of gestational diabetes (GDM) and challenges in developing a GDM risk score[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(12):1251-1259.
- [8] ALI S M, KHALIL R A. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(11):1495-1515.
- [9] LIU J, GUO Y, HUANG Y, et al. Effects of insulin-like growth factor binding protein 3 on apoptosis of cutaneous squamous cell carcinoma cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:6569-6577.
- [10] SIMILA ME, KONTTO JP, VIRTAMO J, et al. Insulin-like growth factor I, binding proteins -1 and -3, risk of type 2 diabetes and macronutrient intakes in men[J]. *Br J Nutr*, 2019, 121(8):938-944.
- [11] TU W, YANG B, LENG X, et al. Testis-specific protein, Y-linked 1 activates PI3K/AKT and RAS signaling pathways through suppressing IGFBP3 expression during tumor progression[J]. *Cancer Sci*, 2019.
- [12] 梁辉标, 陈丽, 蓝晓林. IGF-1、IGFBP-3 与新生儿出生体质量及巨大儿出生率的关系研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2015, 23(11):85-87.
- [13] OTSUKA F, ZHAO X, TROUT H H, et al. Community-based statins and advanced carotid plaque: Role of CD163 positive macrophages in lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in atherosclerotic plaque[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267:78-89.
- [14] PASSARO A, VIGNA GB, ROMANI A, et al. Distribution of Paraoxonase-1 (PON-1) and Lipoprotein Phospholipase A2 (Lp-PLA2) across Lipoprotein Subclasses in Subjects with Type 2 Diabetes[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:1752940.
- [15] LIN X H, XU M T, TANG J Y, et al. Effect of intensive insulin treatment on plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 and secretory phospholipase A2 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1):203.
- [16] 杨智, 黄明娟, 牛海艳, 等. 妊娠期高血压疾病患者血压与胎儿情况的相关性研究[J]. *中外医学研究*, 2014, 12(6):7-8.

(收稿日期:2019-05-03 修回日期:2019-08-15)

(上接第 2871 页)

- 扩增分子检测法与实时荧光定量核酸扩增法对肺结核诊断价值的比较[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(2):105-110.
- [6] 孙海柏, 张丽霞, 刘佳庆, 等. XpertMTB/RIF 联合 T-SPOT. TB 对结核性胸膜炎及其耐药性的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(11):93-97.
- [7] 陈伊, 黄文焰. LAMP 技术在涂阴肺结核中的临床快速诊断价值[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(19):137-140.
- [8] WENNEKER M, PHAM K K, LEMMERS M C, et al. *Fibulorhizoctonia psychrophilais* the causal agent of lentil spot on Apple and pear fruit in the Netherlands[J]. *Euro J Plant Pathol*, 2017, 148(1):213-217.
- [9] 纪丽微, 林健雄, 彭东东, 等. XpertMtb/RIF 全自动核酸扩增技术在结核病急诊诊断中的应用[J]. *中国病原生物学杂志*, 2017, 1(5):59-62.
- [10] 杨澄清, 刘小玉, 杜荣辉, 等. XpertMtb/RIF 检测技术对颈部淋巴结结核病的诊断价值[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 2(17):43-45.
- [11] 陈俊林, 黄飞, 顾德林, 等. 微孔板变色硅胶显色法检测结核分枝杆菌利福平耐药性[J]. *重庆医学*, 2018, 47(14):78-82.
- [12] FUJII Y, MATSUURA T, TAKAO S, et al. A simulation study on the dosimetric benefit of real-time motion compensation in spot-scanning proton therapy for prostate[J]. *J Radiat Res*, 2017, 58(4):591-597.
- [13] 张双梅, 刘恒丽, 杨欣平, 等. 云南省 HIV/AIDS 合并耐药结核病人的筛查结果—附 6 例临床分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2018, 2(5):458-460.
- [14] 刘权贤, 李正付, 陈玲, 等. 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术检测结核病临床标本时异常结果的分析及处理[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 1(5):386-387.
- [15] 刘巧, 丁晓艳, 竺丽梅, 等. XpertMTB/RIF 技术在初治涂阴肺结核中的诊断价值[J]. *现代预防医学*, 2019, 46(3):190-194.

(收稿日期:2019-04-26 修回日期:2019-08-21)