

妊娠期糖尿病中细胞因子信号传导抑制蛋白-3过表达对滋养细胞增殖与凋亡的作用研究

刘晶晶¹, 刘莹^{1*}, 李玉珍²

基金项目:陕西省科技计划项目(项目编号:2019SF-164)

作者单位:710075 陕西 西安,1. 西安市第四医院妇产科;2. 西安交通大学医学部基础医学院

作者简介:刘晶晶,毕业于哈尔滨医科大学,硕士研究生,主治医师,主要研究方向为妇科肿瘤及妊娠期合并症

* 通信作者, E-mail: huwt19860620@163. com

【摘要】目的 探讨细胞因子信号传导抑制蛋白-3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)在妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)患者胎盘组织中的表达,及其过表达对滋养细胞增殖和凋亡的影响。**方法** 收集西安市第四医院2018年6月至2019年12月50例GDM患者和50例健康孕妇的胎盘组织,采用荧光定量PCR(qRT-PCR)检测胎盘组织中SOCS-3 mRNA的表达,免疫组织化学染色检测SOCS-3蛋白表达。将培养的HTR-8/SVneo细胞随机分为空白对照组、空质粒转染组与SOCS-3质粒转染组,采用Lipofectamine 2000将pCR 3.1/SOCS-3质粒载体和pCR 3.1空质粒载体分别转染至SOCS-3质粒转染组与空质粒转染组细胞中,qRT-PCR和蛋白质免疫印迹(Western blot)检测转染效率,并通过CCK-8、流式细胞术、Annexin V-FITC/PI及Hoechst 33342实验分别观察过表达SOCS-3对细胞活性、周期分布与凋亡的影响。**结果** SOCS-3在GDM患者胎盘组织中表达量明显高于健康胎盘组织;体外转染pCR 3.1/SOCS-3质粒载体后,SOCS-3质粒转染组细胞中SOCS-3 mRNA及蛋白的表达量较空白对照组明显升高;与空白对照组相比,SOCS-3质粒转染组HTR-8/SVneo细胞活性下降,S期细胞比例显著升高而G1期细胞比例下降,细胞凋亡率增加,且出现明显的细胞凋亡形态。**结论** SOCS-3在GDM患者胎盘组织中呈现高表达,过表达SOCS-3可显著抑制滋养细胞的增殖并促进其凋亡。

【关键词】 妊娠期糖尿病;细胞因子信号传导抑制蛋白-3;滋养细胞;增殖;凋亡

【中图分类号】R 737. 33 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2021)06-060-06

doi:10. 3969/j. issn. 1674-4020. 2021. 06. 14

Effect of overexpression of suppressor of cytokine signaling-3 on trophoblast proliferation and apoptosis in gestational diabetes mellitus

LIU Jingjing¹, LIU Ying^{1*}, LI Yuzhen²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, The Fourth Hospital of Xi'an; 2. School of Basic Medicine, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710075, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: huwt19860620@163. com

【Abstract】Objective To investigate the expression of suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) in placental tissue of patients with gestational diabetes mellitus (GDM), and the effect of over expression on trophoblast proliferation and apoptosis. **Methods** Collected placental tissues of 50 GDM patients and 50 healthy pregnant women from June 2018 to december 2019 in The Fourth Hospital of Xi'an. Fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of SOCS-3 mRNA in placental tissue, immunohistochemical staining was used to detect SOCS-3 protein expression. The cultured HTR-8/SVneo cells were randomly divided into blank control group, empty plasmid transfection group and SOCS-3 plasmid transfection group, using Lipofectamine 2000, the pCR3.1/SOCS-3 plasmid vector and pCR3.1 empty plasmid vector were transfected into SOCS-3 plasmid transfection group and empty plasmid transfection group cells, respectively. qRT-PCR and Western blot were used to detect transfection efficiency. CCK-8, flow

cytometry, Annexin V-FITC/PI and Hoechst 33342 experiments were used to observe the effects of overexpression of SOCS-3 on cell activity, cycle distribution and apoptosis. **Results** The expression of SOCS-3 in the placental tissue of GDM patients was significantly higher than that of healthy placenta tissue. After transfection of pCR3.1/SOCS-3 plasmid vector in vitro, the expression of SOCS-3 mRNA and protein in cells of SOCS-3 plasmid transfection group was significantly higher than that of blank control group. Compared with the blank control group, the activity of HTR-8/SVneo cells in the SOCS-3 plasmid transfection group decreased, the proportion of cells in S phase increased significantly and the proportion of cells in G1 phase decreased, apoptosis rate increased significantly, and there was an obvious form of apoptosis. **Conclusion** SOCS-3 is highly expressed in the placental tissue of GDM patients. Overexpression of SOCS-3 can significantly inhibit the proliferation of trophoblast cells and promote their apoptosis.

[Key words] gestational diabetes mellitus; suppressor of cytokine signaling-3; trophoblast; proliferation; apoptosis

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指在妊娠期间出现不同程度的葡萄糖耐受不良, 从而导致的高血糖代谢疾病^[1]。据统计, 约 10% 左右孕妇患有 GDM, 且其发病率逐年增加^[2]。由于胎盘激素的抗胰岛素作用, 孕妇脂肪组织增加和胰岛素抵抗被认为是引起 GDM 的主要因素, GDM 的进一步发展将会增加妊娠期其他并发症的发生率, 且妊娠后患糖尿病的风险也越来越高^[3], 严重威胁产妇与婴儿的健康。

细胞因子信号传导抑制蛋白-3 (suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3) 是细胞因子信号传导抑制蛋白家族成员, 由细胞产生并反馈性阻断细胞因子信号转导过程, 参与多种细胞因子、生长因子和激素的信号调节^[4]。SOCS-3 可以抑制白细胞介素-1 受体 (interleukin-1 receptor, IL-1R)、肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNF-R) 可溶性蛋白和白细胞介素-6 受体 (interleukin-6 receptor, IL-6R) 信号通路^[5]。研究表明, SOCS-3 及其这些负性调节因子与 GDM 的发生发展密切相关^[6]。本研究通过探讨 SOCS-3 在 GDM 胎盘组织的表达情况, 以及过表达 SOCS-3 对滋养细胞增殖与凋亡能力的影响, 为靶向治疗 GDM 奠定实验基础。

1 材料与方法

1.1 临床资料采集

选取 2018 年 6 月至 2019 年 12 月于西安市第四医院妇产科住院分娩的 GDM 患者 50 例和同期健康孕妇 50 例。所有孕妇均为单胎, 均因不同原因实施剖宫产手术分娩, 无其他病史, 均签署知情同意书。GDM 患者均符合世界卫生组织 GDM 诊断标准。待胎盘娩出后, 取母体中央胎盘脐带根部组织 1 cm × 1 cm × 1 cm 大小块, 注意避开出血、坏死与钙化区域, 使用 PBS 溶液漂洗后, 一部分置于液氮中快速冷冻后, 保存于 -80℃ 冰箱中, 另一部分固定于 10% 甲醛中。

1.2 主要材料与试剂

人绒毛膜滋养层细胞株 HTR-8/SVneo 细胞购自中国科学院上海生科院细胞资源中心。引物和 pCR 3.1/SOCS-3 载体均由上海生工生物公司构建合成。10% 胎牛血清、青霉素/链霉素与 DMEM 培养基均购自美国

Gibco 公司, Lipofectamine 2000 转染试剂购自美国 Hyclone 公司, Trizol 试剂盒、cDNA 合成试剂盒与 SYBR Green qPCR Master Mix 试剂盒购自美国 Thermo Scientific 公司, CCK-8 试剂盒和 Annexin V-FITC 凋亡检测试剂盒购自南京凯基生物科技发展有限公司, RIPA 细胞裂解液、BCA 蛋白检测试剂盒与发光液 ECL 购自上海碧云天生物技术有限公司, 0.1% 结晶紫染色液和免疫组化染色试剂购自北京雷根生物技术有限公司, SOCS-3、GAPDH 一抗与辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 二抗购自美国 Abcam 公司。

1.3 免疫组织化学染色检测细胞因子信号传导抑制蛋白-3 表达

将固定好的胎盘组织进行常规石蜡包埋, 切成厚度为 4 μm 的薄片, 脱蜡至水后, 滴加 2% 乙二胺四乙酸 (EDTA) 溶液高温下进行抗原修复, 使用 3% H₂O₂ 去除内源性过氧化物酶。滴加兔抗 SOCS-3 (1:200) 在 4℃ 过夜, 次日 PBS 冲洗, 滴加辣根过氧化物酶 (HRP) 标记山羊抗兔 IgG (1:1 000), 室温下孵育 1 h, PBS 冲洗后, DAB 显色, 苏木精复染, 中性树胶封片, 在电镜下观察, 组织中特异性淡黄色、棕黄色颗粒即为阳性表达。

1.4 细胞培养、分组与转染

在 HTR-8/SVneo 细胞中加入含 10% 胎牛血清、1% 青霉素/链霉素双抗的 DMEM 培养基, 置于 37℃、5% CO₂ 培养箱内培养。将对数生长期的细胞以 1 × 10⁵ 个/孔接种于六孔板中孵育过夜, 待细胞长满瓶底 50% ~ 70% 时进行转染。将细胞随机分为 3 组: 空白对照组、空质粒转染组与 SOCS-3 质粒转染组。根据 Lipofectamine 2000 试剂说明操作, 分别将构建好的 pCR 3.1 空质粒载体与 pCR 3.1/SOCS-3 载体转染至空质粒载体转染组与 SOCS-3 质粒转染组细胞中, 在 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养, 次日换液, 继续培养 72 h 后收集细胞。

1.5 实时荧光定量 PCR 检测细胞因子信号传导抑制蛋白-3 mRNA 表达

使用 Trizol 试剂提取 GDM 患者和健康孕妇胎盘组织及各处理组 HTR-8/SVneo 细胞的总 RNA。按照 cDNA 合成试剂盒说明进行逆转录合成 cDNA, 采用 SYBR Green qPCR Master Mix 试剂盒进行 qRT-PCR 检测

SOCS-3 mRNA 表达,以 β -actin 为内参基因。扩增条件包括 95°C 5 min(1 个循环); 95°C 30 s, 60°C 15 s, 72°C 30 s(40 个循环)。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 SOCS-3 mRNA 相对表达量。使用引物序列如下:SOCS-3 上游引物 5'-CAGATCCACGCTGGCTCC-3',下游引物 5'-CGTTGGACTTCTTGTG-3', β -actin 上游引物:5'-CCTGGCACCCAGCACGCTTC-3',下游引物:5'-GCCGATCCACACGGAGTAC-3'。

1.6 Western blot 检测细胞因子信号传导抑制蛋白-3 蛋白表达

在各处理组 HTR-8/SVneo 细胞中加入 RIPA 细胞裂解液,提取细胞的总蛋白,采用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。以每孔 30 μg 蛋白的量上样,进行 10% SDS-PAGE 电泳,将分离蛋白转移至 PVDF 膜,5%脱脂奶粉室温封闭 2 h,滴加兔抗 SOCS-3 (1:200)与内参 GAPDH (1:1 000)抗体, 4°C 孵育过夜,TBST 洗膜,滴加 HRP 标记山羊抗兔 IgG(1:1 000),室温孵育 2 h,TBST 洗膜后,滴加化学发光液 ECL 显色,凝胶成像系统中曝光,采用 Image J 图像分析软件分析各条带灰度值。

1.7 CCK-8 检测细胞活性

各处理组 HTR-8/SVneo 细胞以 2×10^4 个/孔接种至 96 孔板,在 37°C 、5% CO_2 细胞培养箱中培养 24、48、72 h 后分别取出细胞,在每孔中加入 10 μL CCK-8 溶液,轻轻混匀,继续孵育 2 h,根据 CCK-8 试剂盒说明,在酶标仪上 450 nm 处检测各孔细胞光密度(OD)。

1.8 流式细胞术检测细胞周期分布

将各处理组 HTR-8/SVneo 细胞用 PBS 洗涤,使用预冷的 75% 乙醇重悬后在 -20°C 下固定 24 h,PBS 再次洗涤并重悬细胞,每组取 450 μL 细胞悬液,加 2 μL RNase 后, 37°C 下孵育 10 min,接着加 500 μL 碘化丙啶(PI),置于 37°C 下避光孵育 30 min,过 300 目筛网,通过流式细胞仪检测细胞周期分布情况。

1.9 Annexin V-FITC/PI 染色、Hoechst 33342 染色检测细胞凋亡

将各处理组 HTR-8/SVneo 细胞以 1×10^5 个/孔接种于 6 孔板过夜培养,使用胰蛋白酶消化后收集,PBS 洗涤细胞。根据 Annexin V-FITC 试剂盒进行细胞凋亡检测,加入 500 μL 1 \times Binding Buffer 重细胞,接着加入 5 μL Annexin V-FITC 结合液与 10 μL PI 混匀,室温避光孵育 15 min,立即通过流式细胞仪上机检测细胞凋亡情况。

将各处理组 HTR-8/SVneo 细胞使用 4% 多聚甲醛固定过夜,以 0.5% Triton \times 100 透化 15 min,PBS 洗涤细胞,滴加终浓度 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Hoechst 33342 染色,室温避光孵育 30 min,PBS 再次洗涤,脱水后中性树胶封片,使用荧光显微镜下观察细胞凋亡情况。

1.10 统计学分析

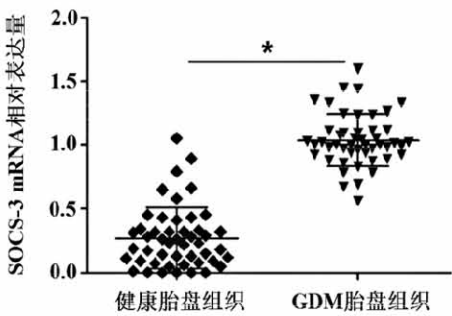
采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因

素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胎盘组织中细胞因子信号传导抑制蛋白-3 表达检测

qRT-PCR 检测 SOCS-3 mRNA 在 50 例 GDM 患者与 50 例健康孕妇胎盘组织中表达的结果显示,SOCS-3 mRNA 在 GDM 患者胎盘组织中的表达水平高于健康孕妇,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。



注:*表示 GDM 患者与健康孕妇胎盘组织比较, $P = 0.001$ 。

图 1 qRT-PCR 检测胎盘组织中 SOCS-3 mRNA 的表达

免疫组化染色检测 GDM 患者与健康孕妇胎盘组织中 SOCS-3 蛋白表达,SOCS-3 在健康孕妇胎盘组织中阳性表达率为 $(8.42 \pm 1.03)\%$,GDM 患者胎盘组织中 SOCS-3 阳性表达率为 $(30.70 \pm 2.87)\%$,两组比较差异有统计学意义($P = 0.001$),见图 2。

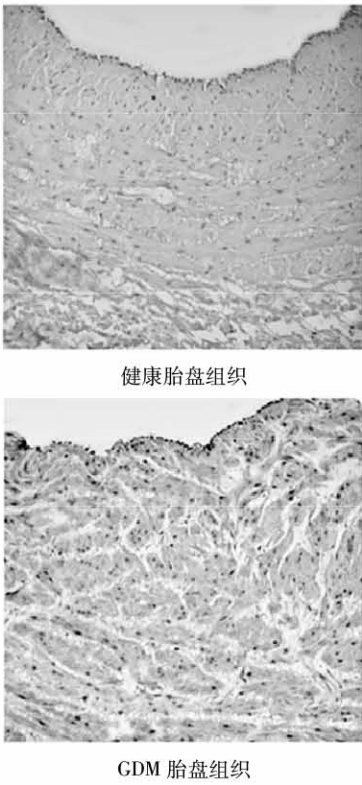


图 2 免疫组化染色检测胎盘组织中 SOCS-3 蛋白表达($\times 200$)

2.2 pCR3.1/细胞因子信号传导抑制蛋白-3 转染效率鉴定

qRT-PCR 与 Western blot 检测结果显示,与空白对照组相比,在 pCR3.1/SOCS-3 转染的 HTR-8/SVneo 细胞中,SOCS-3 mRNA 及蛋白的表达量显著升高,差异有统计学意义($P=0.001$ 、 0.002);而空质粒转染组较空白对照组细胞中 SOCS-3 mRNA 及蛋白的表达量比较差异无统计学意义($P=0.751$ 、 0.544),见图 3。提示 SOCS-3 基因转染成功。

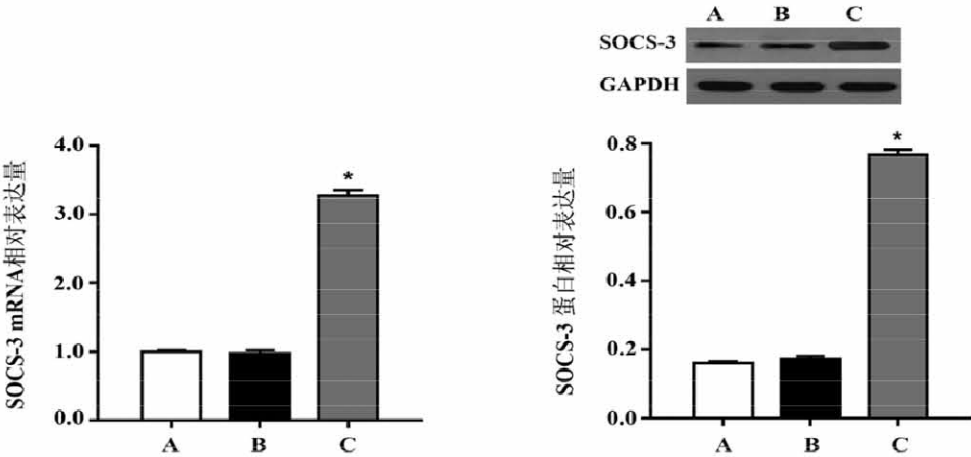
2.3 过表达细胞因子信号传导抑制蛋白-3 对 HTR-8/SVneo 细胞增殖的影响

CCK-8 检测过表达 SOCS-3 对 HTR-8/SVneo 细胞增殖能力的影响,与空白对照组比较,SOCS-3 质粒转染组的 HTR-8/SVneo 细胞转染后培养细胞 24 h、48 h 和

72 h,细胞增殖活性显著下降,差异有统计学意义($t=8.762$ 、 8.758 、 10.029 ; $P=0.003$ 、 0.003 、 0.001);空质粒转染组与空白对照组细胞的增殖活性比较差异无统计学意义($t=0.585$ 、 0.311 、 0.629 ; $P=0.405$ 、 0.411 、 0.560),详见表 1。

2.4 过表达细胞因子信号传导抑制蛋白-3 对 HTR-8/SVneo 细胞周期分布的影响

流式细胞术检测过表达 SOCS-3 对 HTR-8/SVneo 细胞周期分布的影响,与空白对照组比较,SOCS-3 质粒转染组的 S 期细胞比例升高而 G1 期细胞比例下降,差异有统计学意义($t=35.786$ 、 40.878 ; $P=0.001$ 、 0.001);空质粒转染组与空白对照组 G1 期、S 期和 G2 期细胞比例比较,差异均无统计学意义($t=0.452$ 、 0.358 、 0.401 ; $P=0.726$ 、 0.803 、 0.719),见图 4、下页表 2。



注: A:空白对照组;B:空质粒转染组;C:SOCS-3 质粒转染组。与空白对照组比较,* $P<0.05$ 。

图 3 qRT-PCR 与 Western blot 检测细胞中 SOCS-3 mRNA 与蛋白的表达量

表 1 各组 HTR-8/SVneo 细胞活性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	0 h	24 h	48 h	72 h
空白对照组	0.25 ± 0.03	0.56 ± 0.05	0.75 ± 0.07	0.90 ± 0.08
空质粒转染组	0.24 ± 0.03	0.55 ± 0.04	0.75 ± 0.06	0.91 ± 0.08
SOCS-3 质粒转染组	0.24 ± 0.02	0.34 ± 0.04 *	0.51 ± 0.04 *	0.65 ± 0.06 *

注: * 与空白对照组比较, $P<0.05$ 。

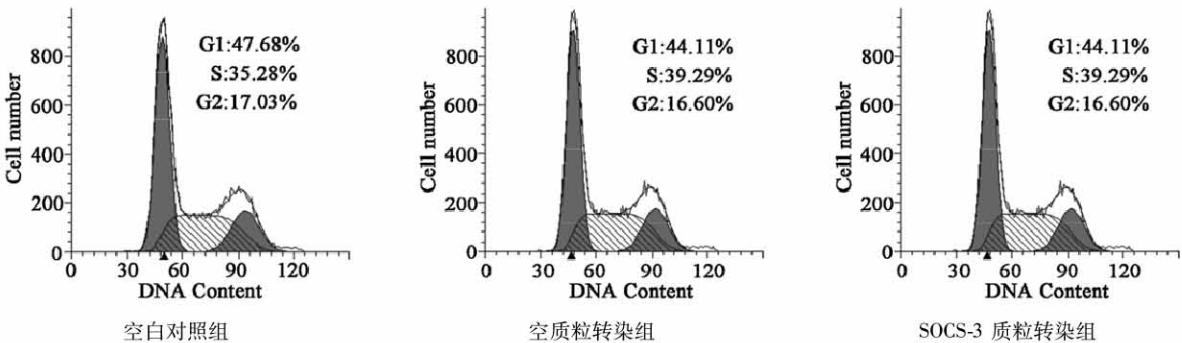


图 4 流式细胞术检测细胞比例分布

表 2 各组 HTR-8/SVneo 细胞周期分布比较($\bar{x} \pm s$)

组别	G1 期细胞比例(%)	S 期细胞比例(%)	G2 期细胞比例(%)
空白对照组	47.68 ± 4.02	35.28 ± 3.35	17.03 ± 1.48
空质粒转染组	44.11 ± 4.15	39.29 ± 4.07	16.60 ± 1.21
SOCS-3 质粒转染组	34.01 ± 3.56 *	50.73 ± 5.62 *	15.26 ± 1.33

注: * 与空白对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 过表达细胞因子信号传导抑制蛋白-3 对 HTR-8/SVneo 细胞凋亡的影响

Annexin V-FITC/PI 检测过表达 SOCS-3 对 HTR-8/SVneo 细胞凋亡影响,与空白对照组比较,SOCS-3 质粒转染组的 HTR-8/SVneo 细胞凋亡率升高,差异有统计学意义($P = 0.001$);空质粒转染组与空白对照组的细胞凋亡率比较,差异无统计学意义($P = 0.801$),见图 5。

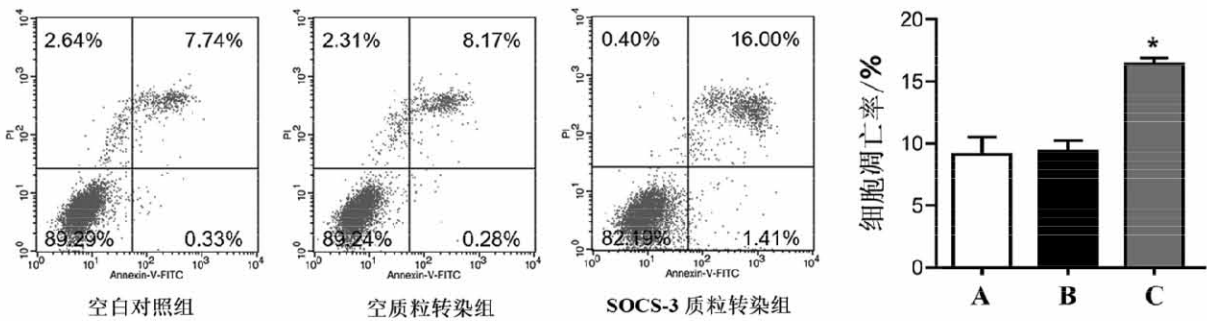
Hoechst 33342 染色检测结果同样显示,空白对照组和空质粒转染组 HTR-8/SVneo 细胞细胞核外围轮廓较清晰,细胞大小较为一致,未见明显的细胞核浓缩、碎裂等凋亡现象。而 SOCS-3 质粒转染组的 HTR-8/SVneo 细胞出现细胞核核固缩、碎裂和溶解的现象,说明细胞出现凋亡,见图 6。

3 讨论

胎盘作为联系母婴的重要器官,其发育情况是妊娠

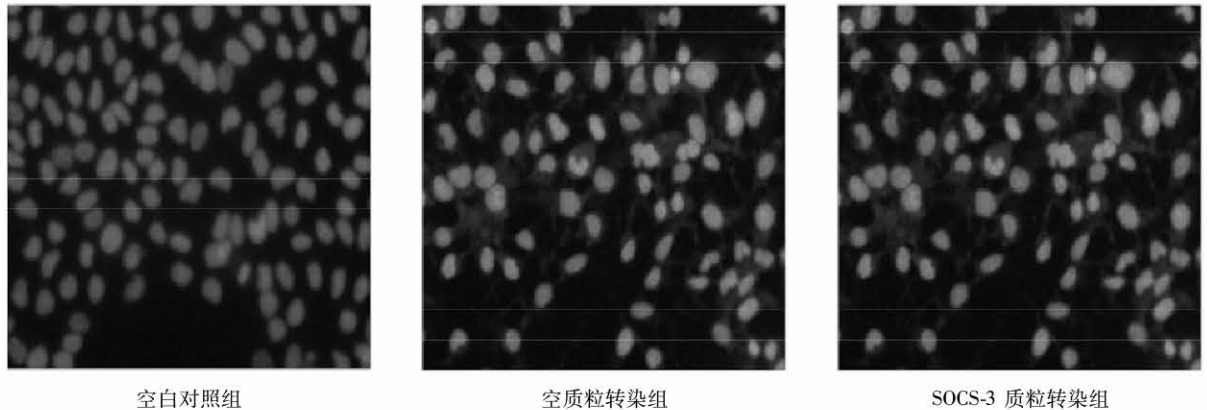
的重要影响因素^[7]。人胎盘滋养细胞是胎盘的主要组成成分,在胎盘的发育过程中,位于母胎屏障最外层的胎盘滋养层细胞会分泌大量激素和细胞因子,从而对胎盘形成和功能的维持发挥着重要作用^[8-9],滋养细胞功能异常涉及多种妊娠疾病的发生。多项研究表明,维持滋养细胞的正常功能,例如增殖、凋亡、侵袭、分化和血管重塑对于确保胚胎的发育极为重要。

SOCS-3 具有阻断信号传导通路的作用,已被证实为 JAK/STAT 信号转导途径负调节中最关键的因子,SOCS-3 表达可以抑制 Janus 激酶(janus kinase, JAK)与信号转导和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)活性以及信号传导途径中一系列细胞因子的激活,此外,还能够抑制包括脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)以及干扰素- γ



注:A:空白对照组;B:空质粒转染组;C:SOCS-3 质粒转染组。* 与空白对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 5 Annexin V-FITC/PI 染色检测细胞凋亡



空白对照组 空质粒转染组 SOCS-3 质粒转染组

图 6 Hoechst 33342 染色检测细胞凋亡($\times 200$)

(interferon-gamma, IFN- γ) 等产生的信号通途径^[10]。先前已有研究证明,在肝癌、肺癌和乳腺癌等的实体瘤中均检测到 SOCS-3 低表达,在血液系统恶性肿瘤中也发现了 SOCS-3 表达下降,并导致了持续性 STAT 3 磷酸化和抗肿瘤相关基因的低表达^[11-12]。而 Chatterjee 等^[13]通过研究发现,使用匹格列酮治疗糖尿病会明显减少 SOCS-3 的表达,导致患者出现肝炎和胰岛素抵抗的现象。洪小苹等^[6]的研究表明,GDM 孕妇胎盘和脂肪组织中 SOCS-3 mRNA 表达量均升高。本研究的结果与此前一致,GDM 孕妇胎盘组织中 SOCS-3 mRNA 和蛋白的表达量均升高。

绒毛外滋养层细胞有助于滋养细胞浸润,使细胞能够逐渐移入子宫螺旋动脉,替换血管内皮和肌肉内膜并扩大血管直径,从而使整个子宫内有足够胎盘界面。所以,胚胎的成功着床、胎盘的形及胚胎的生长发育,与滋养细胞的增殖、侵袭功能密切相关^[13]。本研究结果显示,过表达 SOCS-3 会抑制滋养细胞的活性,对细胞正常增殖产生影响。当滋养层细胞遭受过度的氧化应激时,大量的活性氧(reactive oxygen species,ROS)积聚,并导致妊娠并发症发生^[14]。过量的 ROS 能够通过线粒体依赖性途径刺激细胞凋亡。研究表明,GDM 患者胎盘中滋养细胞异常凋亡会导致胎盘组织生长增加,进而引起胎儿过度发育^[15]。本研究结果显示,在 HTR-8/SVneo 细胞中过表达 SOCS-3 后,促进了细胞凋亡的发生,由此说明过表达 SOCS-3 可能会导致滋养细胞增殖能力下降并出现异常凋亡现象。

综上所述,SOCS-3 在 GDM 患者胎盘组织中高表达,过表达 SOCS-3 会抑制滋养细胞的增殖活性并促进细胞凋亡,说明 SOCS-3 与 GDM 的发生、发展有关,可作为生物学标志为 GDM 的诊治及预后判断提供理论支持。

【参考文献】

- [1] Shen Y, Hou L, Liu H, et al. Racial differences of incident diabetes postpartum in women with a history of gestational diabetes [J]. J Diabetes Complicat, 2019, 33(12): 107472.
- [2] Sun YY, Juan J, Xu QQ, et al. Increasing insulin resistance predicts adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus [J]. J Diabetes, 2020, 12(6): 438-446.
- [3] Kiplagat S, Coudray MS, Taskin T, et al. Methodological evaluation of antipsychotic use during pregnancy and gestational diabetes mellitus [J]. J Clin Psychopharm, 2020, 40(3): 319-320.
- [4] Tang XM, Dai J, Sun HL. Upregulation of suppressor of cytokine signaling 3 ameliorates spinal degenerative disease in adolescents by mediating leptin and tumor necrosis factor- α levels [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 2231-2237.
- [5] Feng S, Wang J, Xu X, et al. The expression of SOCS and NF- κ B p65 in hypopharyngeal carcinoma [J]. Iran J Public Health, 2018, 47(12): 1874-1882.
- [6] 洪小苹, 何云, 陈国庆, 等. 信号传导抑制因子在妊娠期糖尿病胰岛素抵抗中的作用机制研究 [J]. 黑龙江医学, 2019, 43(6): 610-613.
- [7] Martino J, Sebert S, Segura MT, et al. Maternal body weight and gestational diabetes, differentially influence placental and pregnancy outcomes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(1): 59-68.
- [8] Valent A, Choi H, Kolahi K. Gestational diabetes mellitus impacts global metabolic dysfunction in the cytotrophoblast and not the syncytiotrophoblast [J]. Placenta, 2017, 57: 263-264.
- [9] 蒋锦杏, 张慧, 任莉莉, 等. 人胎盘滋养细胞胞内双链 DNA 识别受体的表达模式及其在介导滋养细胞死亡中的作用 [J]. 中国现代医药杂志, 2020, 22(3): 10-14.
- [10] Baker BJ, Qin H, Benveniste EN. Molecular basis of oncostatin M-induced SOCS-3 expression in astrocytes [J]. Glia, 2008, 56(11): 1250-1262.
- [11] Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects [J]. Drugs, 2017, 77(5): 521-546.
- [12] Huang L, Hu B, Ni J, et al. Transcriptional repression of SOCS3 mediated by IL-6/STAT3 signaling via DNMT1 promotes pancreatic cancer growth and metastasis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(27): 1-15.
- [13] Chatterjee PK. Hepatic inflammation and insulin resistance in prediabetes-further evidence for the beneficial actions of PPAR-gamma agonists and a role for SOCS-3 modulation [J]. Br J Pharmacol, 2010, 160(8): 1889-1891.
- [14] Sato Y. Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling [J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 503: 110699.
- [15] Tian J, Liu Y, Hu M, et al. Upregulated LncZBTB39 in pre-eclampsia and its effects on trophoblast invasion and migration via antagonizing the inhibition of miR-210 on THSD7A expression [J]. Eur J Obstet Gyn R B, 2020, 248: 164-171.

(收稿日期: 2020-08-20 编辑: 向晓莉)