

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.14.010
文章编号: 1005-8982 (2019) 14-0049-05

脂联素、抵抗素及瘦素在生殖领域的研究进展*

丁芳, 易晓芳

(三峡大学附属仁和医院 妇产科, 湖北 宜昌 443001)

摘要: 脂联素是胰岛素和能量平衡的上调因子。抵抗素可能对脂肪转化有抑制作用, 可作为脂肪生成和脂肪组织的反馈调节器。瘦素能调节食物摄入、肝脏葡萄糖生成及促性腺激素分泌, 是脂肪生成抑制剂和免疫反应调节剂。脂联素诱导体外受精的超排卵, 高瘦素可能会干扰发育成熟的卵母细胞。多囊卵巢综合征患者血清脂联素、抵抗素及瘦素水平是否降低尚无统一结论。而妊娠期糖尿病及子痫前期血清瘦素水平升高, 生长受限胎儿脐血中脂联素、瘦素水平降低, 妊娠期糖尿病患者脐血及母血抵抗素水平结论不一。

关键词: 多囊卵巢综合征; 糖尿病; 子痫; 妊娠; 卵泡; 炎症; 脂联素; 抵抗素; 瘦素

中图分类号: R711.75

文献标识码: A

Research progress of adiponectin, resistin and leptin in reproductive field*

Fang Ding, Xiao-fang Yi

(Department of Gynecology and Obstetrics, Renhe Hospital Affiliated to Three Gorges University, Yichang, Hubei 443001, China)

Abstract: Adiponectin is an up-regulating factor for the balance of insulin and energy. Resistin may inhibit fat transformation and act as a feedback regulator of fat formation and adipose tissue. Leptin mainly regulates food intake, liver glucose production, gonadotropin secretion, adipose tissue lipogenesis inhibition and immune response regulation. It has been recently found that hyperovulation is induced by adiponectin, and high leptin may interfere with mature oocyte. There is no consistent conclusion of serum levels of adiponectin, resistin and leptin are decreased in patients with polycystic ovary syndrome. The levels of adiponectin and leptin in fetal growth limited umbilical blood are decreased, and leptin levels are increased in gestational diabetes and preeclampsia. Conclusions of resistin in umbilical cord blood and maternal blood of gestational diabetes mellitus patients are different.

Keywords: polycystic ovary syndrome; diabetes mellitus; eclampsia; pregnancy; ovarian follicle; inflammation; adiponectin; resistin; leptin

白色脂肪组织除作为能量储存场所外, 被认为是一种产生大量蛋白质的内分泌器官, 具有广泛的生物活性。白色脂肪组织的分泌产物被称为脂肪因子, 包括瘦素、肿瘤坏死因子、脂联素、白细胞介素、转化生长因子、纤溶酶原激活抑制剂、抵抗素、血管紧张素原及脂质素等。其不仅参与调节体内的糖脂代谢、能量消耗、炎症反应及心血管功能, 而且与生殖内分泌息息相关。脂联素、抵抗素及瘦素是妇产科领域的

研究热点, 笔者将主要针对上述3个脂肪细胞因子进行综述。

1 脂联素

1.1 脂联素与能量代谢及炎症

脂联素是一种大小为30 kD的分泌蛋白, 主要由脂肪细胞产生, 也可由胎盘成骨细胞和心肌细胞产生。其被表达为一个完整的蛋白质或一个更小的球状碎

收稿日期: 2019-01-25

* 基金项目: 2016年宜昌市卫生科研课题 (No: A16-301-25)

片；后者是由蛋白水解生成，由活化的单核细胞和中性粒细胞分泌的白细胞弹性酶分解。脂联素以高、中、低分子量的多分子量循环存在，低分子量亚型和三聚亚型对中枢神经系统有影响。脂联素受体（AdipoR1 和 AdipoR2）是一种完整的膜蛋白，其无所不在的表达介导脂联素在中枢和外周血的水平。AdipoR1 通过球形脂联素发挥介导作用，而 AdipoR2 是全长脂联素的受体。抑制 AdipoR1 可减少脂联素介导的脂肪酸氧化；抑制 AdipoR2 增加脂联素介导的脂肪酸氧化。最近研究表明，AdipoRs 小鼠出现胰岛素抵抗（insulin resistance, IR）。IR 小鼠的肌肉和脂肪组织中，AdipoR1 和 AdipoR2 表达降低^[1]。这些数据表明，脂联素受体 AdipoR1 和 AdipoR2 在调节胰岛素敏感性和糖代谢中发挥重要作用。脂联素的主要作用是提高胰岛素和能量平衡，其水平的降低在 IR、代谢综合征、2 型糖尿病和动脉粥样硬化中起着重要作用。肥胖症患者血浆脂联素水平降低，在骨骼肌中，脂肪因子增加脂肪酸运输的表达，通过激活过氧化物酶体增殖激活受体，增加脂肪酸燃烧和能量消耗。此外，脂联素促进胰岛素分泌，抑制肝细胞中的糖异生。脂联素主要通过抑制 TNF 转录来调控巨噬细胞功能。脂联素也能刺激白细胞介素 1、白细胞介素 10（IL-10）受体拮抗剂的产生，IL-10 具有抗炎作用，可抑制许多促炎细胞因子的产生。

1.2 脂联素与卵泡发育及排卵

血清脂联素与胆固醇、低密度脂蛋白、卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone, FSH）及促甲状腺激素呈正相关，但相关性不显著。血清脂联素与黄体生成素（luteinizing hormone, LH）、LH：FSH 比值、催乳素、脱氢表雄酮、睾酮、甘油三酯、高密度脂蛋白、空腹血糖、空腹胰岛素及体内平衡呈负相关。在动物模型中，脂联素似乎影响卵巢类固醇生成、卵泡发育和排卵。TABANDEH 等^[2]报道，在牛卵巢细胞在形态和生理发育过程中，脂联素系统基因表达的变化可能受到与卵泡发育相关的激素或生物因素的影响。有研究发现，脂联素及其受体基因与卵泡优势和卵母细胞能力之间存在一种新的联系，并提出脂联素系统作为卵泡发生的一种新的调节因子的假定^[3]。其研究证实，循环脂联素与接受 FSH 治疗的妇女体内获得的卵母细胞数量呈正相关，以诱导体外受精的超排卵^[3]。这

些发现表明，脂联素系统可能与卵泡成熟过程中卵泡变化有关^[3]。最近有关女性生殖功能的研究发现，脂联素浓度在月经周期没有变化，但其可能在卵母细胞成熟、颗粒细胞增殖和死亡、雌二醇和黄体酮的产生中发挥作用^[4]。

1.3 脂联素与多囊卵巢综合征

一些研究调查脂联素与多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome, PCOS）的联系，中国 PCOS 患者血清脂联素水平较正常体外受精者下降，控制体重指数（BMI）后仍存在差异^[5]。VRBIKOVA 等^[6]研究发现，PCOS 患者血清脂联素降低。有学者发现，肥胖 PCOS 患者血清脂联素水平较对照组降低^[7]。脂联素基因中 T45G 多态性与 PCOS 相关^[8]。脂联素在 PCOS 中的作用仍有争议。在体外，脂联素已被证明可以抑制雄激素的产生，是雄激素通路的关键酶，影响鞘细胞 Lhreceptor 基因的表达^[9]。此外，在牛鞘细胞中，脂联素受体基因的抑制决定雄烯二酮分泌的增加^[7]。这些观察表明，脂肪细胞代谢可能与脂联素分泌的卵巢类固醇生成有关，脂联素及其通路的破坏可能在 PCOS 高雄激素发病中起重要作用。PCOS 中脂联素水平低可能与 IR 有关，与睾丸激素水平无关。脂联素不能作为 PCOS 严重程度的生物标志物，目前脂联素与雄激素关系争论不一，尚需进一步的研究来证实脂联素在 PCOS 的确切作用机制。

1.4 脂联素与妊娠

脂联素是一种胎盘产生的脂肪因子，其浓度已被证明与出生体重有关。新生儿脐带血脂联素浓度是成人的 2、3 倍。脂联素在胎盘组织中调控机制尚不清楚。成年人脂肪量的增加与脂联素水平的增加有关，而体重减少与脂联素浓度降低有关。一些学者发现，脐带血脂联素浓度与出生体重呈正相关，正常新生儿脂联素水平高于体重小于实际胎龄及宫内生长受限新生儿^[10-11]。宫内生长受限胎儿胎盘组织中脂联素水平降低，脂联素与出生体重、头围与胎盘重量呈正相关^[12]。生长受限双胎脐带血脂联素水平低于正常双胎^[13]。脂联素作为一种胰岛素增敏激素，能减少肝葡萄糖的产生，并增强胰岛素介导的肝脏活动。因此，低出生体重新生儿体内低脂联素水平可能预示着随后内脏脂肪和 IR 的发展。此外，CIANFARANI 等^[11]证实，小于胎龄儿童的脂联素水平尤其低，这些儿童在出生后出

现追赶性生长。MAZAKI-TOVI 等^[14]另一项研究表明, 大于胎龄儿脐带血脂联素浓度低于正常对照组。最近的研究表明, 脂联素与新生儿身高呈正相关, 这可能是脂联素对组织的胰岛素增敏作用的表达^[10]。此外, OSHIMA 等^[15]发现, 脂联素诱导成骨细胞激活, 这一行为可能与胎儿线性生长有关。

2 抵抗素

2.1 抵抗素与能量代谢及炎症

抵抗素是一种大小为 12.5 kD 的肽, 其名字来源于其抵抗胰岛素作用的能力。在人体中, 这种脂肪因子主要是由外周血单核细胞分泌。抵抗素有低分子量亚型和高分子量亚型。抵抗素通过与人类骨髓和上皮细胞中的受体 TLR 4 相互作用。TLR 激活引起细胞内一系列事件, 导致转录和信号通路的改变, 包括 NF- κ B 信号通路, 因此与炎症密切相关。抵抗素最初被描述为导致人类 IR 和糖尿病的一个因素, 关于其在肥胖、胰岛素敏感性和 2 型糖尿病发展中的确切作用, 仍有争论。作为脂肪生成和脂肪组织的反馈调节器, 抵抗素可能对脂肪转化有抑制作用。抵抗素可能代表炎症过程与代谢信号的联系, 在肥胖人群中抵抗素的循环水平升高。抵抗素刺激促进炎症细胞因子的分泌, 如巨噬细胞通过 NF- κ B 通路表达 TNF- α 和 IL-6。在小鼠和人类模型中, 抵抗素水平在严重炎症疾病中升高。在非酒精性脂肪性肝病患者中抵抗素水平升高, 而且抵抗素血清水平与肝脏炎症和坏死相关。

2.2 抵抗素与 PCOS

抵抗素对 PCOS 的病理生理学作用有很大争论, 但没有确凿的证据表明其有重要作用。一些学者研究 PCOS 患者血清抵抗素的浓度, 但目前这些研究的结果仍不一致。抵抗素水平与肥胖、IR 和 2 型糖尿病的关系在 PCOS 患者中得到证实。有研究认为, PCOS 与抵抗素水平无关^[16]。另有报道提示, PCOS 患者抵抗素平均水平增加 40%, 与 BMI 和睾丸激素相关^[17]。

2.3 抵抗素与妊娠

YURA^[18]和 LAPPAS 等^[19]研究表明, 抵抗素在人胎盘中表达。YURA 等^[18]发现, 抵抗素在母体脂肪组织、胎盘和胎膜中表达。胎盘滋养细胞抵抗素在足月胎盘组织中的表达高于妊娠早期胎盘组织, 孕妇血浆抵抗素水平高于非孕妇血浆抵抗素水平^[18-19]。脐带血

中高浓度的抵抗素可能表明这种激素可能与控制胎儿能量消耗和脂肪组织沉积有关。抵抗素在人胎盘中的表达高于脂肪组织。在胎盘裂解液中抵抗素与胎盘胰岛素浓度呈正相关。LAPPAS 等^[19]研究发现, 与对照组相比, 糖尿病巨婴母血及脐血抵抗素水平降低, 生长受限胎儿中抵抗素升高。因此, 母血和脐血抵抗素可能与出生体重呈负相关。抵抗素可能对脂肪转化有抑制作用, 作为脂肪生成的反馈调节器。VITORATOS 等^[20]另一项研究显示, 妊娠期糖尿病与正常孕妇相比, 脐带血抵抗素水平无差异。最近的文献综述 11 项研究分析的数据, 指出血清抵抗素水平与妊娠期糖尿病没有关联^[21]。因此到目前为止, 对于这种脂肪因子在正常和异常妊娠中对胎儿生长和代谢的作用, 还没有统一的结果。

3 瘦素

3.1 瘦素的基本特征

瘦素是人类瘦素基因 (*Ob* 基因) 的 167 种氨基酸产物。其主要由白色脂肪组织分泌, 但也由胎盘产生。瘦素分泌具有脉动性, 具有昼夜变化, 傍晚和清晨的水平较高, 并显示出与皮质醇相似的昼夜节律特征。瘦素的作用是通过结合特定的瘦素受体, 介导瘦素受体在大脑和肌肉、肝脏及脂肪组织等周围组织中表达。瘦素受体 (*ObRs*) 有几种亚型, 最重要的是 *ObRa* 和 *ObRb*。瘦素有不同的功能, 包括调节食物摄入、肝脏葡萄糖生成、促性腺激素分泌、抑制脂肪组织脂肪生成及调节免疫反应等。瘦素的循环水平与脂肪代谢有关, 其在饥饿期间持续下降, 低瘦素水平诱导复杂机制以保存能量, 即食欲增加、产热减少、运动减少、抑制下丘脑-垂体-甲状腺轴、激活肾上腺轴及抑制生殖功能。

3.2 瘦素与生殖功能

多项研究表明, 瘦素可能参与中枢和外周生殖轴功能, 瘦素在生殖系统的正常生理中起着重要作用。一些研究表明, 瘦素水平与促性腺激素释放激素 (Gonadotropin releasing hormone, GnRH) 及 LH 分泌的时间有关, 这些研究推测, 夜间 LH 减少可能与此时瘦素水平低有关。瘦素的缺乏或其受体的突变导致肥胖、多食糖尿病和不孕。高瘦素水平可能会干扰发育成熟的卵母细胞^[22], 瘦素在肥胖患者卵巢功能障碍的发病中起重要作用, 高瘦素血症可能干扰雌激素的产

生和优势卵泡的成熟^[23]。因此,这种脂肪因子在调节能量稳态和生殖系统中起着关键作用,作为维持正常生殖功能所必需的能量储备信号。

3.3 瘦素与 PCOS

有研究发现,超重的 PCOS 患者中瘦素循环水平升高和 / 或瘦素 / 脂联素比值升高^[24]。在对白种人的研究中,血清和卵泡液中瘦素水平低于对照组^[25]。另有研究提示,PCOS 不孕妇女的 BMI 和 IR 与血清瘦素呈正相关^[26]。中国的一项研究中, BMI 范围从正常体重到超重和肥胖不等。PCOS 患者血清和卵泡液中瘦素水平高于对照组^[27]。印度一项研究发现,体重正常 PCOS 女性体内循环瘦素水平是正常对照组的 5 倍^[28]。然而,大多数学者都认为 PCOS 患者的瘦素水平与对照组无差异,即使在体重和 BMI 校正后也是如此^[29]。目前在 PCOS 患者中,瘦素与 PCOS 及肥胖的关系尚无定论。

3.4 瘦素与妊娠

脐带血瘦素水平与新生儿出生体重存在相关性。小于胎龄儿脐带血瘦素水平低于正常对照组^[30]。糖尿病母亲巨大儿血清瘦素水平较高,被认为可能与导致胎儿高胰岛素血症的母亲高血糖有关。有学者发现,生长受限双胎的样本中检测到较低水平的瘦素^[31]。另外,巨婴瘦素水平高于对照组^[32]。MISE 等^[33]研究妊娠合并子痫前期孕妇瘦素水平的变化,发现孕妇血清瘦素水平高于对照组,与新生儿体重呈负相关。妊娠糖尿病与母体 Th1 细胞因子下调及瘦素和炎症细胞因子上调有关^[34]。据报道,胎盘母体一侧的甲基化增加,与高血糖有关,这与胎盘瘦素基因甲基化及高血糖孕妇循环瘦素水平升高有关^[35]。这些机制可以进一步证实新生儿暴露于妊娠期糖尿病中会增加患肥胖症和 2 型糖尿病的风险。

综上所述,脂联素、抵抗素及瘦素不仅参与体内能量代谢、炎症反应,而且与卵泡发育、排卵、妊娠、PCOS 及胎儿生长发育密切相关。生殖领域是一个不断发展的领域,性激素水平代谢及生殖生理与人体肥胖、糖脂代谢存在错综复杂的关系。糖脂代谢与脂肪细胞因子密不可分,因此,脂联素、抵抗素及瘦素这些脂肪细胞因子是否参与及如何参与生殖领域相关疾病的作用机制,是一个值得长期深入研究的课题。笔者期待新的研究结果出现,这将对探讨妇产科相关疾病的发病机制提供进一步的理论支持;对预防和治疗不孕不育、PCOS 及母胎医学产生深远的影响。

参 考 文 献:

- [1] FAULHABER-WALTER R. Adipokines and central control in adenosine A1 receptor dependent glucosemetabolism[J]. Adipocyte, 2014, 1(2): 108-111.
- [2] TABANDEH M R, GOLESTANI N, KAFI M, et al. Gene expression pattern of adiponectin and adiponectin receptors in dominant and atretic follicles and oocytes screened based on brilliant cresyl blue staining[J]. Anim Reprod Sci, 2012, 131(1/2): 30-40.
- [3] LIU Y H, TSAI E M, CHEN Y L, et al. Serum adiponectin levels increase after human chorionic gonadotropin treatment during in vitro fertilization[J]. Gynecol Obstet Invest, 2006, 62(2): 61-65.
- [4] COMIM F V, HARDY K, FRANKS S, et al. Adiponectin and its receptors in the ovary: further evidence for a link between obesity and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome[J]. PLoS ONE, 2013, 8(11): 80416.
- [5] TAO T, XU B, LIU W, et al. Ovarian HMW adiponectin is associated with folliculogenesis in women with polycystic ovary syndrome[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2013, 11: DOI: 10.1186/1477-7827-11-99.
- [6] VRBIKOVA J, DVORAKOVA K, HILL M, et al. Determinants of circulating adiponectin in women with polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Obstet Invest, 2005, 60(3): 155-161.
- [7] PANIDIS D, KOURTIS A, FARMAKIOTIS D, et al. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2003, 18(9): 1790-1796.
- [8] BALDANI D P, SKRGATIC L, OUGOUAG R, et al. Polycystic ovary syndrome: important underrecognised cardiometabolic risk factor in reproductive-age women[J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015: DOI: 10.1155/2015/786362.
- [9] LAGALY D V, AAD P Y, GRADO-AHUIR J A, et al. Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2008, 284(1): 38-45.
- [10] MANTZOROS C, PETRIDOU E, ALEXE D M. et al. Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns[J]. European Journal of Endocrinology, 2004, 151(6): 741-746.
- [11] CIANFARANI S, MARTINEZ C, MAIORANA A, et al. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004, 89(3): 1346-1351.
- [12] STREET M E, VOLTA C, ZIVERI M A, et al. Markers of insulin sensitivity in placentas and cord serum of intrauterine growth-restricted newborns[J]. Clinical Endocrinology, 2009, 71(3): 394-399.
- [13] MAZAKI-TOVI S, KANETY H, PARIENTE C, et al. Adiponectin and leptin concentrations in dichorionic twins with discordant and concordant growth[J]. Journal of Clinical Endocrinology and

- Metabolism, 2009, 94(3): 892-898.
- [14] MAZAKI-TOVI S, KANETY H, PARIENTE C, et al. Cord blood adiponectin and infant growth at one year[J]. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2011, 24(7): 411-418.
- [15] OSHIMA K, NAMPEI A, MATSUDA M, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2005, 331(2): 520-526.
- [16] PEPENE C E. Evidence for visfatin as an independent predictor of endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf) 2012, 76: 119-125.
- [17] MUNIR I, YEN H W, BARUTH T, et al. Resistin stimulation of 17 α -hydroxylase activity in ovarian theca cells in vitro: relevance to polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(8): 4852-4857.
- [18] YURA S, SAGAWA N, ITOH H, et al. Resistin is expressed in the human placenta[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2003, 88(3): 1394-1397.
- [19] LAPPAS M, YEE K, PERMEZEL M, et al. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus complicated pregnancies[J]. Journal of Endocrinology, 2005, 186(3): 457-465.
- [20] VITORATOS N, DIMITRAKAKI A, VLAHOS N F, et al. Maternal and umbilical resistin levels do not correlate with infant birth weight either in normal pregnancies and or in pregnancies complicated with gestational diabetes[J]. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2010, 23(9): 1019-1023.
- [21] LOBO T F, TORLONI M R, GUEUVOGHLANIAN-SILVA B Y, et al. Resistin concentration and gestational diabetes: a systematic review of the literature[J]. Journal of Reproductive Immunology, 2013, 97(1): 120-127.
- [22] RAMANAND S J, GHONGHANE B B, RAMANAND J B, et al. Clinical characteristics of polycystic ovary syndrome in Indian women[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(1): 138-145.
- [23] AGARWAL S K, VOGEL K, WEITSMAN S R, et al. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999, 84(3): 1072-1076.
- [24] LECKE S B, MATTEI F, MORSCH D M, et al. Abdominal subcutaneous fat gene expression and circulating levels of leptin and adiponectin in polycystic ovary syndrome[J]. Fertility and Sterility, 2011, 95(6): 2044-2049.
- [25] GARRUTI G, PALO R, ROTELLI M T, et al. Association between follicular fluid leptin and serum insulin levels in nonoverweight women with polycystic ovary syndrome[J]. BioMed Research International, 2014, 2014: DOI: 10.1155/2014/980429.
- [26] JAHROMI B N, DABAGHMANESH M H, PARSANEZHAD M E, et al. Association of leptin and insulin resistance in PCOS: a case-controlled study[J]. Reprod BioMed, 2017, 15(7): 423-428.
- [27] LI M G, DING G L, CHEN X J, et al. Association of serum and follicular fluid leptin concentrations with granulosa cell phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 expression in fertile patients with polycystic ovarian syndrome[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007, 92(12): 4771-4776.
- [28] RAM M R, SUNDARARAMAN P G, MALATHI R, et al. Body fat distribution and leptin correlation in women with polycystic ovary syndrome: endocrine and biochemical evaluation in south Indian population[J]. Reproductive Medicine and Biology, 2005, 4(1): 71-78.
- [29] SVENDSEN P F, CHRISTIANSEN M, HEDLEY P L, et al. Adipose expression of adipocytokines in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertility and Sterility, 2012, 98(1): 235-241.
- [30] PIGHETTI M, TOMMASELLI G A, ELIA A D, et al. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction[J]. Obstetrics and Gynecology, 2003, 102(3): 535-543.
- [31] LEA R G, HOWE D, HANNAH L T, et al. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth retarded pregnancies[J]. Molecular Human Reproduction, 2000, 6(8): 763-769.
- [32] VELA-HUERTA M M, VICENTE-SANTOS COY EUS, GUIZAR MENDOZA J M, et al. Leptin, insulin, and glucose serum levels in large-for-gestational-age infants of diabetic and non-diabetic mothers[J]. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2008, 21(1): 17-22.
- [33] MISE H, SAGAWA N, MATSUMOTO T, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1998, 83(9): 3225-3229.
- [34] AT'EGBO J M, GRISSA O, YESSOUFOU A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006, 91(10): 4137-4143.
- [35] BOUCHARD L, THIBAU S, GUAY S P, et al. Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy[J]. Diabetes Care, 2010, 33(11): 2436-2441.

(唐勇 编辑)