

· 论 著 ·

胎儿生长受限孕妇胎盘组织、血浆和胎儿脐血中内皮细胞蛋白 C 受体的表达

陈杉¹, 朱锦明², 栾晓梅², 彭风云², 朱月华¹, 李蕾²

1. 徐州医科大学附属淮海医院妇产科, 江苏 徐州 221006; 2. 徐州医科大学附属徐州妇幼保健院妇产科, 江苏 徐州 221009

摘要: **目的** 探讨胎儿生长受限(FGR)孕妇胎盘组织、血浆和胎儿脐血中内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)的表达及意义。**方法** 收集 2017 年 4 月至 2018 年 10 月在徐州医科大学附属徐州妇幼保健院 FGR 孕妇 60 例,按首次诊断 FGR 的孕周分为早发组(≤ 32 周)30 例,晚发组(> 32 周)30 例;选择同期健康晚孕期妇女 30 例作为对照组(孕周 ≥ 37 周)。应用免疫组化 SP 法和 Western blot 法检测 3 组孕妇胎盘组织中 EPCR 蛋白的表达情况,逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)技术检测 3 组孕妇胎盘组织中 EPCR mRNA 的表达水平,ELISA 法检测 3 组孕妇血浆和胎儿脐血中可溶性 EPCR(sEPCR)的含量。**结果** 免疫组化法检测显示,EPCR 蛋白主要表达于胎盘合体滋养细胞和血管内皮细胞的细胞膜、细胞质以及部分细胞核,呈棕黄色染色。Western blot 检测显示,3 组 EPCR 蛋白相对表达量比较有统计学差异($P < 0.01$);早发组显著低于晚发组和对照组($P < 0.01$),晚发组和对照组比较无统计学差异($P > 0.05$)。RT-PCR 检测显示,3 组 EPCR mRNA 表达水平比较有统计学差异($P < 0.01$);早发组显著低于晚发组和对照组($P < 0.01$),晚发组和对照组比较无统计学差异($P > 0.05$)。ELISA 法检测显示,3 组孕妇血浆和胎儿脐血中 sEPCR 表达水平比较有统计学差异($P < 0.01$);早发组显著高于晚发组和对照组($P < 0.01$),晚发组和对照组比较无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 胎盘组织中 EPCR 减少,母静脉血、胎儿脐血中 sEPCR 增加可能是 FGR 发病的重要环节。

关键词: 胎儿生长受限; 细胞表面受体; 内皮细胞蛋白 C 受体; 胎盘; 血浆; 脐血

中图分类号: R 714.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1015-05

Expression of endothelial cell protein C receptor in placental tissue, plasma and fetal cord blood of pregnant women with fetal growth restriction

CHEN Shan^{*}, ZHU Jin-ming, LUAN Xiao-mei, PENG Feng-yun, ZHU Yue-hua, LI Lei

^{*} Department of Obstetrics and Gynecology, The Huaihai Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221006, China

Corresponding author: ZHU Jin-ming, E-mail: yanchengstudent@163.com

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of endothelial cell protein C receptor (EPCR) in placental tissue, plasma and fetal cord blood of pregnant women with fetal growth restriction (FGR). **Methods** A total of 60 pregnant women with FGR from Xuzhou Maternity and Child Health Hospital affiliated to Xuzhou Medical University from April 2017 to October 2018 were enrolled. According to the gestational age at first diagnosis, they were divided into early-onset group (≤ 32 weeks, 30 cases) and late-onset group (> 32 weeks, 30 cases); 30 healthy pregnant women in the same period were selected as the control group (gestational age ≥ 37 weeks). The expression of EPCR protein in placental tissue of three groups was detected by immunohistochemical SP method and Western blot. The expression of EPCR mRNA in placental tissue was detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). The content of soluble EPCR (sEPCR) in plasma and fetal cord blood was detected by ELISA. **Results** Immunohistochemistry showed that EPCR protein was mainly expressed in the cell membrane, cytoplasm and part of the nucleus of placental syncytiotrophoblasts and vascular endothelial cells, which were stained brown. Western blot showed that the relative expression of EPCR protein was statistically different among three groups ($P < 0.01$), and in early-onset group was significantly lower than that in late-onset group and the control group ($P < 0.01$) respectively, there was no significant difference between the late-onset group and the control group ($P > 0.05$). RT-PCR showed that the expression of EPCR

mRNA was statistically different among three groups ($P < 0.01$), and in early-onset group was significantly lower than that in late-onset group and the control group ($P < 0.01$) respectively, but there was no statistical difference between the late-onset group and the control group ($P > 0.05$). ELISA showed that the expression levels of sEPCR in plasma and fetal cord blood were significantly different between three groups ($P < 0.01$), and in early-onset group was significantly higher than that in late-onset group and the control group ($P < 0.01$) respectively, there was no statistical difference between late-onset groups and control group ($P > 0.05$). **Conclusions** The decrease of EPCR in placenta and the increase of sEPCR in maternal venous blood and fetal cord blood may be an important link in the pathogenesis of FGR.

Key words: Fetal growth restriction; Cell surface receptor; Endothelial cell protein C receptor; Placenta; Plasma; Cord blood

Fund program: Key Talent Research Program for Key Discipline of Maternal and Child Health in Jiangsu Province (F201231)

胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)亦称胎盘功能不良综合征或称胎儿营养不良综合征,是孕期在母亲子宫内的胎儿生长缓慢,可导致小于胎龄儿的出生,即指胎儿应有的生长潜力受损,估测的胎儿体重小于同孕龄体重第 10 百分位数者^[1]。FGR 不仅易导致胎儿宫内死亡和围产儿患病及死亡风险增加,也是高血压、糖尿病等成年期疾病的影响因素^[2-3]。FGR 病因复杂多样,在 FGR 诸多而复杂的病因中,存在多种学说,其中之一是血管内皮细胞损伤。内皮细胞蛋白 C 受体(endothelial protein C receptor, EPCR)是内皮细胞中蛋白 C (protein C, PC) 及活化蛋白 C (activated protein C, APC) 的受体,与多种疾病的发生、发展有关^[4-5]。有研究表明, FGR 孕妇的绒毛血管内皮细胞发生损伤^[6-7],但 EPCR 的表达是否发生变化尚未见报道。因此,本研究通过测定 EPCR 在 FGR 孕妇胎盘组织、脐血及母静脉血中的表达,探讨 EPCR 在 FGR 中的作用,并为该疾病的早期诊断及临床治疗提供理论和实验参考。

1 对象与方法

1.1 观察对象 选择 2017 年 4 月至 2018 年 10 月在徐州医科大学附属徐州妇幼保健院产科初建建档、定期产检、并于该院分娩的 60 例 FGR 的临床资料。FGR 的诊断标准参照《妇产科学》(第 9 版)^[1]和《协和妇产科临床备忘录》^[8]的 FGR 指南诊断标准:在准确核实孕周的前提下,胎儿应有的生长潜力受损,估测的胎儿体重小于同孕龄体重第 10 百分位数者。其中,早发组孕妇 30 例(孕周 ≤ 32 周),晚发组孕妇(孕周 > 32 周)30 例;选择同期健康晚孕期妇女 30 例作为对照组(孕周 ≥ 37 周)。本研究经徐州医科大学附属徐州妇幼保健院医学伦理委员会讨论并同意(徐州妇幼保健院医学伦理委员会[2010 年]第 5 号文),所有研究对象均知情并签署知情同意书。3 组孕妇年龄、孕次、产次比较差异均无统计学意义($P >$

0.05);3 组检测孕周(指 ELISA 法检测时的孕周)及分娩孕周比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 3 组孕妇一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕次	产次	检测孕周	分娩孕周
早发组	30	30.3 \pm 6.2	2.0 \pm 1.4	1.4 \pm 0.3	31.3 \pm 0.8	32.1 \pm 1.2
晚发组	30	32.4 \pm 4.2	2.2 \pm 0.9	1.2 \pm 0.6	33.9 \pm 1.2	34.3 \pm 1.4
对照组	30	28.6 \pm 7.4	2.1 \pm 1.1	1.3 \pm 0.3	38.2 \pm 1.1	38.2 \pm 1.3
F 值		0.302	0.023	0.167	23.920	16.870
P 值		0.750	0.978	0.853	0.001	0.003

1.2 方法

1.2.1 标本的采集与制备 (1)胎盘组织:胎儿娩出后取新鲜胎盘组织,立即取胎盘母体面中央区域,剪除底蜕膜层,避开钙化坏死区,取丛密绒毛膜层组织 2 块,大小为 1.0 cm \times 1.0 cm \times 0.5 cm,焦碳酸二乙酯(DEPC)水冲洗干净,置于液氮中 10 min,然后移至 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,用于提取总 RNA 进行逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)技术检测。另取 1.0 cm \times 1.0 cm \times 0.5 cm 组织两块,4 $^{\circ}\text{C}$ 生理盐水冲洗,10% 中性甲醛固定 24 h,石蜡包埋,4 μm 厚切片,用于免疫组化检测。(2)血标本:孕妇入院后于次日清晨空腹抽取肘静脉血 4 ml,抗凝处理,3 000 r/min 离心 15 min,离心半径 10 cm,留取血浆,置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。胎儿娩出后立即抽取胎盘侧脐静脉 3 ml,静置 30 min,3 000 r/min 离心 15 min,留取血清,标本应清澈透明,避免溶血标本,置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,以上样本均用于 ELISA 法检测。

1.2.2 免疫组化 SP 法 按免疫组化 SP 法检测试剂盒(购自北京中杉金桥生物技术有限公司)的说明书进行常规处理,加入 1:400 浓度的兔抗人 EPCR 多克隆抗体(购自北京博奥森生物技术有限公司)50 μl 孵育过夜,然后加入生物素化二抗工作液孵育,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素衬染、脱水透明后,中性树胶封片。以试剂盒提供的已知 EPCR 阳性表达

切片为阳性对照,磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照,参照李留霞等^[9]研究中的方法进行半定量分析。在400倍显微镜下观察,选取10个视野,每个视野计数100个细胞,以细胞膜、细胞质或细胞核出现棕黄色颗粒为阳性细胞,无着色或与背景颜色一致为阴性细胞。

1.2.3 Western blot 法 将各组所提取组织置于冰上,加入4℃预冷的RI-PA细胞蛋白裂解液,蛋白定量检测采用二喹啉甲酸法(BCA)。蛋白经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳后用恒流湿法转膜。加入5%脱脂奶粉-TBST封闭液于室温封闭1h再分别加入稀释的EPCR(1:500,购自Abcam公司,ab56689)和 β -actin一抗,4℃轻摇过夜;随后加入相应的二抗(1:100稀释),37℃恒温摇床孵育1h。蛋白的相对表达量用待测蛋白与 β -actin的灰度值比值计算。

1.2.4 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR) 采用RNA快速抽提试剂盒(购自北京百泰克生物技术有限公司)提取细胞总RNA。EPCR基因引物序列,上游:5'-ATT GCT GCC GAT ACT GCT-3',下游:5'-AGA GGA AAG GCC AAG GTC-3',扩增片段长度为318bp;扩增条件:94℃预变性3min,94℃变性30s、55℃退火30s、72℃延伸1min,循环30次,72℃延伸5min。内参照 β 肌动蛋白(β -actin)基因引物序列,上游:5'-CGG GAA ATC GTG CGT GAC AT-3',下游:5'-CGG ACT CGT CAT ACT CCT GCT TG-3',扩增片段长度为481bp;扩增条件:94℃预变性3min,94℃变性30s、64℃退火30s、72℃延伸1min,循环30次,72℃延伸5min。具体步骤按照RT-PCR技术检测试剂盒(购自北京中杉金桥生物技术有限公司)说明书进行操作,循环数通过预实验确定,确保PCR扩增在指数增长期。取PCR产物进行DNA琼脂糖电泳,凝胶成像系统观察并拍照,测定每个样本的PCR扩增产物的吸光度(\AA)值与内参照 β -actin的 \AA 值,以两者的比值作为待测样本EPCR mRNA的相对表达量。

1.2.5 ELISA 法 采用ELISA法检测血浆和脐血中游离型EPCR(sEPCR)的含量,具体步骤按照试剂盒(购自上海艾莱萨生物科技有限公司)说明书进行操作,在预先包被EPCR的微孔中,依次加入标准品、标本、辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体,温育并彻底洗涤。用底物四甲基联苯胺(TMB)显色,TMB在HRP的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的EPCR水平呈正相关。用酶标分析仪于450nm波长处测量其 \AA

值。以标准品浓度(0、1.25、2.50、5.00、10.00、20.00 $\mu\text{g/L}$)作横坐标,对应 \AA 值作纵坐标,绘制出标准品线性回归曲线,按曲线方程计算3组孕妇血浆和脐血中可溶性EPCR(sEPCR)的蛋白表达量。

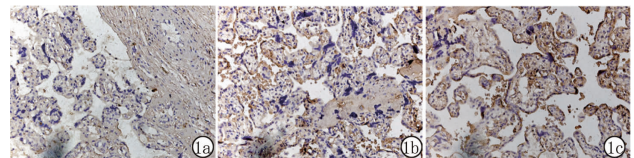
1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个样本均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组孕妇胎盘组织中EPCR蛋白表达的比较 免疫组化法检测显示,EPCR蛋白主要表达于胎盘合体滋养细胞和血管内皮细胞的细胞膜、细胞质以及部分细胞核,呈棕黄色染色(图1)。Western blot检测EPCR蛋白表达见图2。3组EPCR蛋白相对表达量比较有统计学差异($P < 0.01$);早发组显著低于晚发组和对照组($P < 0.01$),晚发组和对照组比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表2。

2.2 3组孕妇胎盘组织中EPCR mRNA表达水平的比较 3组EPCR mRNA表达水平比较有统计学差异($P < 0.01$);早发组显著低于晚发组和对照组($P < 0.01$),晚发组和对照组比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表2。

2.3 3组孕妇血浆和胎儿脐血中sEPCR表达水平的比较 ELISA法检测显示,3组孕妇血浆和胎儿脐血中sEPCR表达水平比较有统计学差异($P < 0.01$);早发组显著高于晚发组和对照组($P < 0.01$),晚发组和对照组比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表3。



注:1a:早发组,胎盘合体滋养细胞及血管内皮细胞的细胞质内可见浅黄色颗粒;1b:晚发组,胎盘合体滋养细胞及血管内皮细胞的细胞质内可见大量棕黄色颗粒,部分细胞核内可见棕黄色颗粒;1c:对照组,胎盘合体滋养细胞及血管内皮细胞的细胞质内可见大量棕黄色颗粒,部分细胞核内可见棕黄色颗粒。

图1 3组胎盘组织中EPCR蛋白表达的病理图
(免疫组化, $\times 400$)

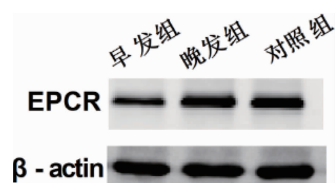


图2 3组胎盘组织中Western blot检测EPCR蛋白表达

表 2 3 组孕妇胎盘组织中 EPCR 蛋白和 EPCR mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	EPCR	EPCR mRNA
早发组	30	0.45 ± 0.02	0.45 ± 0.01
晚发组	30	0.75 ± 0.04 ^a	0.89 ± 0.03 ^a
对照组	30	0.78 ± 0.06 ^a	0.92 ± 0.02 ^a
F 值		19.480	138.500
P 值		0.002	0.000

注:与早发组比较,^a $P < 0.01$ 。

表 3 3 组孕妇血浆中和胎儿脐血中 sEPCR 表达水平比较 ($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	血浆 sEPCR	脐血 sEPCR
早发组	30	224.00 ± 5.77	233.00 ± 5.20
晚发组	30	127.00 ± 4.62 ^a	110.00 ± 4.62 ^a
对照组	30	119.00 ± 3.46 ^a	103.00 ± 3.46 ^a
F 值		153.700	265.800
P 值		0.000	0.000

注:与早发组比较,^a $P < 0.01$ 。

3 讨论

FGR 是目前产科最为常见也最为复杂的疾病之一,其发病率在我国新生儿发病率中已超过 6%,严重影响新生儿健康^[10]。FGR 的病因较为复杂,据报道,临床上约有 40% 的 FGR 孕产妇原因不明^[11],但主要原因可分为三类:母体因素、胎儿因素及胎盘、脐带因素。在所有致病因素中,胎盘、脐带因素是导致 FGR 的最主要原因^[12]。早在 2010 年时,国外学者研究发现,FGR 孕产妇子宫胎盘血管生成异常造成了血管内皮细胞的损伤,诱导滋养细胞凋亡^[4]。同时,血管内皮细胞损伤可激活血小板及凝血因子,加重高凝状态,进而影响胎盘血流,进一步导致 FGR^[13]。因此,胎盘中内皮细胞的损伤在 FGR 过程中发挥着重要的作用。

EPCR 是 Fukudome 等^[14]利用克隆表达技术得到的能够编码蛋白 C 结合位点的蛋白。主要表达于大血管的内皮细胞表面,在胎盘、肺、肝和心肌组织中的表达水平较高。EPCR 有抗凝、抗炎、抗凋亡和神经保护作用^[15]。EPCR 属 I 型跨膜蛋白,以结合型 EPCR(mEPCR)和 sEPCR 两种形式存在,位于内皮细胞表面的 mEPCR 脱落,进入血液形成 sEPCR^[16]。有研究表明,EPCR 本身不具有直接的抗凝作用,但 sEPCR 可以同等亲和力与蛋白 C 和 APC 结合,通过阻断与带负电的磷脂层的相互作用抑制 APC 的抗凝活性。另有研究表明,sEPCR 具有促进凝血的作用,可能通过与膜型 EPCR 竞争蛋白 C/APC 进而抑制 mEPCR 的抗凝作用^[17]。

近年来,关于 EPCR 的研究多集中于肿瘤细胞和癌细胞方面^[18-19],但是在胎盘内皮细胞上的研究较少。本研究以 FGR 孕妇为研究对象,检测胎盘组织中 EPCR 的蛋白和 mRNA 表达水平,结果显示,早发组 EPCR 的蛋白和 mRNA 表达水平低于晚发组,晚发组 EPCR 的蛋白和 mRNA 表达水平略低于对照组。这说明 FGR 孕产妇子宫胎盘中内皮细胞的损伤导致了 EPCR 的蛋白和 mRNA 表达水平下降。同时,本研究通过 ELISA 法检测血浆和胎儿脐血中的 sEPCR 的表达量变化,结果显示,早发组孕妇血浆和脐血中的 sEPCR 的表达量明显高于晚发组和对照组。根据这一结果,笔者推测,FGR 的发病原因可能是由于位于胎盘内皮细胞上的 EPCR 因内皮细胞的损伤被释放到血液中形成 sEPCR,sEPCR 不仅通过相互作用抑制了 APC 的抗凝活性,还抑制了 mEPCR 的抗凝作用,致使血管内形成血栓,血液内的营养物质也无法被胎儿吸收,最终导致 FGR。

综上所述,早发型 FGR 孕妇胎盘组织中 EPCR 的表达减少可能与胎儿生长受限的发生、发展有关。本课题组将对妊娠早、中期妇女血浆中 EPCR 的变化和胎盘血管生成异常的原因进行进一步研究,期待对预测 FGR 的发生和治疗 FGR 提供参考依据。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [2] Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction; new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management [J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(4): 288 - 300.
- [3] Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life [J]. Lancet, 1993, 341 (8850): 938 - 941.
- [4] Dong RJ, Ma GB, Zhang SJ, et al. Simvastatin reverses multiple myeloma serum-induced prothrombotic phenotype in endothelial cells via ERK 1/2 signalling pathway [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2018, 29(6): 501 - 508.
- [5] Hwangbo C, Lee HW, Kang H, et al. Modulation of Endothelial Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 Activity by Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3 in Pulmonary Arterial Hypertension [J]. Circulation, 2017, 135(23): 2288 - 2298.
- [6] Su EJ. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry [J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(4 Suppl): S123 - S130.
- [7] Aplin JD, Junaid T, Brownbill P, et al. Microvascular regression contributes to placental vascular impoverishment in fetal growth restriction [J]. Placenta, 2014, 35(9): A42.
- [8] 邓珊,郎景和. 协和妇产科临床备忘录[M]. 2 版. 北京:人民军医出版社,2010.

- ated with lower cancer mortality in type 2 diabetes; ZODIAC-16[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 322-326.
- [4] Yin M, Zhou J, Gorak EJ, et al. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncologist*, 2013, 18(12): 1248-1255.
- [5] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(10): 871-884.
- [6] 孙玉成, 金恩鸿. 二甲双胍对人胃癌 SGC-7901/L-OHP 细胞奥沙利铂耐药逆转作用的研究[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(4): 499-504.
- [7] Ben Sahra I, Laurent K, Giuliano S, et al. Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2465-2475.
- [8] 徐萍, 蒋小猛, 葛璐, 等. 二甲双胍对人胰腺癌细胞增殖、细胞周期和凋亡的影响及机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(1): 1-5.
- [9] 武宁, 顾红军, 李强, 等. 二甲双胍对肺腺癌 A549 细胞迁移及侵袭活性的影响[J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(3): 179-182.
- [10] 黄仕灵. 二甲双胍通过 mTOR 信号通路促进结肠癌细胞凋亡的实验研究[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(5): 883-886.
- [11] Wu BC, Li S, Sheng LL, et al. Metformin inhibits the development and metastasis of ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(3): 903-908.
- [12] Cai XB, Hu X, Tan XJ, et al. Metformin induced AMPK activation, G0/G1 phase cell cycle arrest and the inhibition of growth of esophageal squamous cell carcinomas in vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133349.
- [13] 黄仕灵. 二甲双胍通过 mTOR 信号通路促进结肠癌细胞凋亡的实验研究[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(5): 883-886.
- [14] 黎进, 马炬明. 基质金属蛋白酶-2、9 在胃癌中的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(5): 403-407.
- [15] 崔若凡, 张宝刚, 姬静, 等. ARK5、MMP-2 和 MMP-9 在胃癌中的表达及与侵袭转移的关系[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(7): 1073-1076.
- [16] 韩金利, 谢文练. 基质金属蛋白酶和膀胱癌研究进展[J]. *广州医药*, 2002, 33(3): 4-7.
- [17] 周小智, 薛耀明, 朱波, 等. 二甲双胍对人结肠癌细胞株 SW-480 增殖的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(8): 1935-1938, 1942.
- [18] Määttä M, Santala M, Soini Y, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors in low malignant potential ovarian tumors[J]. *Tumor Biol*, 2004, 25(4): 188-192.
- [19] Gerhards S, Jung K, Koenig F, et al. Excretion of matrix metalloproteinases 2 and 9 in urine is associated with a high stage and grade of bladder carcinoma[J]. *Urology*, 2001, 57(4): 675-679.
- [20] 张瑞亮, 李文见, 姜统杰, 等. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥对晚期结肠癌患者疗效对比[J]. *癌症进展*, 2017, 15(2): 196-198.
- [21] Onogawa S, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(1): 32-39.

收稿日期: 2019-01-15 修回日期: 2019-02-02 编辑: 王国品

(上接第 1018 页)

- [9] 李留霞, 吴改英, 王宁, 等. 子痫前期孕妇胎盘组织中内皮分化基因 2 的表达[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(6): 463-464.
- [10] 乔娟, 漆洪波. 胎儿生长受限: 更新的认识[J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(6): 418-420.
- [11] 陈雪, 应豪, 杨慧琳, 等. 胎儿宫内生长受限管理的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(2): 152-154.
- [12] 焦立媛, 王华, 武硕. 胎儿生长受限的病因研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(1): 10-13.
- [13] Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(2S): S745-S761.
- [14] Fukudome K, Esmom CT. Molecular cloning and expression of murine and bovine endothelial cell protein C/activated protein C receptor (EPCR). The structural and functional conservation human, bovine, and murine EPCR[J]. *J Bio Chem*, 1995, 270(10): 5571-5577.
- [15] Molina E, Hermida J, López-Sagaseta J, et al. The functional properties of a truncated form of endothelial cell protein C receptor generated by alternative splicing[J]. *Haematologica*, 2008, 93(6): 878-884.
- [16] Oliveira V, de Souza LV, Fernandes T, et al. Intrauterine growth restriction-induced deleterious adaptations in endothelial progenitor cells: possible mechanism to impair endothelial function[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2017, 8(6): 665-673.
- [17] Centelles MN, Puy C, López-Sagaseta J, et al. Blocking endothelial protein C receptor (EPCR) accelerates thrombus development in vivo[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(6): 1239-1244.
- [18] 杨丽敏, 衡伟. EPCR 与肺癌等恶性肿瘤相关研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2015, 35(6): 453-456.
- [19] Ducros E, Mirshahi S, Azzazene D, et al. Endothelial protein C receptor expressed by ovarian cancer cells as a possible biomarker of cancer onset[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(2): 433-440.

收稿日期: 2018-12-17 修回日期: 2019-01-24 编辑: 王宇