• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.02.046

TGF- β_1 、PLGF 在妇产科疾病中的研究进展*张素素^{1,2}, 杨川³综述, 李红霞^{1△}审校

(1. 延安大学附属医院妇科, 陕西延安 716000; 2. 江西省新余市妇幼保健院妇科 338025;

3. 延安大学附属医院耳鼻喉科, 陕西延安 716000)

关键词: 转化生长因子- β_1 ; 胎盘生长因子; 妇产科疾病

中图分类号: R714

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)02-0281-04

转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 和胎盘生长因子 (PLGF) 是两种研究较为广泛的生长因子, 二者参与多种疾病的发生、发展, 本文就二者在妇产科疾病中的研究进展作一综述。

1 生物学特性

1.1 TGF- β_1 的生物学特性

TGF- β 是由 TUCKER 最早发现的一种多功能细胞因子, 在胚胎发育、细胞增殖与分化、细胞凋亡、免疫调节、血管生成、炎症反应、组织修复、纤维化等多个方面都有重要作用, TGF- β 信号传导通路异常与多种疾病的发生、发展密切相关。TGF- β 存在 5 种异构体, 即 TGF- $\beta_1 \sim$ TGF- β_5 , 人体中只存在 TGF- $\beta_1 \sim$ TGF- β_3 , 其中 TGF- β_1 是人体内主要存在的形式。人体内几乎所有组织和细胞, 不论是否发生恶变, 都能合成、释放 TGF- β , 并表达相应的受体^[1]。TGF- β 的生物学效应主要是由其受体介导完成的。TGF- β 受体主要有 3 种亚型, 即 TGF- β R I $\sim$ TGF- β R III。其中 TGF- β R I 决定细胞内信号的特异性, TGF- β R III 通过呈递配体给 TGF- β R I 和 TGF- β R II 来实现信号传递。TGF- β 在细胞质内的信号转导分子是 Smads, Smads 能将 TGF- β 信号直接由细胞膜转入细胞核内^[2]。

1.2 PLGF 的生物学特性

PLGF 是一种分泌型同源二聚体糖蛋白, 属于血管内皮生长因子 (VEGF) 家族的一员, 最早是由 MAGLIONE 等从人类妊娠胎盘 cDNA 文库里分离纯化而得。PLGF 基因定位在人的第 14 号染色体的 q24 $\sim$ q31 区, 其碱基序列与 VEGF 基因有着相似的组成和排列顺序。PLGF 转录加工修饰后形成 4 种异构体, 即 PLGF-1 $\sim$ PLGF-4。PLGF 有 2 个酪氨酸激酶受体, 分别是血管内皮生长因子受体-1 (VEGFR-1、Flt-1) 和神经纤毛蛋白受体, Flt-1 是 PLGF 产生生物学活性的主要受体^[3], 它通过与 PLGF 和 VEGF 结合来进行信号传递, 介导 VEGF 和 PLGF 的生物学功能, 从而促进滋养细胞的增殖与分化, 拮抗内皮细胞凋亡, 增强血管的通透性, 在血管形成和肿瘤生长等多方面都发挥重要作用^[4]。

2 TGF- β_1 、PLGF 表达与女性生理

在健康未孕女性血清中几乎检测不到 TGF- β_1 和 PLGF。在妊娠状态下, 不同妊娠阶段血清中 TGF- β_1 和 PLGF 表达水平不同。许多文献报道, TGF- β_1 和 PLGF 在妊娠各个时期的子宫和胎盘中均有表达, 它可表达在滋养层、植入位点附近的腺上皮和腔上皮周围。胚胎植入早期, TGF- β_1 表达明显增高, 植入后期达最高峰, 而 PLGF 在孕早期呈低表达, 孕中期迅速上升并在孕中晚期达最高峰, 妊娠晚期 TGF- β_1 和 PLGF 均下降^[4-5]。这种差异性表达可能与胎盘氧供有关——早孕时胎盘血供尚未充分建立, 胚胎发育处于相对缺氧状态, 中晚孕时胎盘血供充足。TGF- β_1 和 PLGF 在胚胎着床、胎盘发育、胎儿生长等各个方面都具有重要作用。

3 TGF- β_1 、PLGF 与产科疾病

3.1 妊娠期高血压疾病 (HDCP)

HDCP 包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期和慢性高血压合并妊娠。它影响了 5% $\sim$ 12% 妊娠妇女的健康, 是导致孕产妇及围生儿死亡的重要原因之一。

近年来大量研究表明, TGF- β_1 与 HDCP 发病有关, 可能是由于 TGF- β_1 可以通过 Smads 信号转导蛋白抑制滋养细胞浸润, 诱导细胞凋亡, 使血管重铸不足, 从而诱发 HDCP。HDCP 患者血清和胎盘中 TGF- β_1 表达水平明显高于健康妊娠妇女, 且 TGF- β_1 的表达水平随着妊娠期高血压、子痫前期轻度、子痫前期重度的进展而逐渐增高, 可能作为监测 HDCP 发生、发展的有效指标之一。但也有部分文献报道, 妊娠期高血压和轻度子痫前期患者血清和胎盘中 TGF- β_1 的表达与正常妊娠女性无明显差异, 仅重度子痫前期患者 TGF- β_1 表达明显增高。目前尚无研究可以证明 TGF- β_1 是子痫前期发病的始动因素。谢玉珍等^[6]发现, TGF- β_1 的表达在早发型和晚发型子痫前期之间无明显差异, 因而认为 TGF- β_1 只与是否发

* 基金项目: 陕西省教育厅科技项目 (2013JK0782); 陕西省延安市科技惠民计划项目 (2017HM-02-02)。

△ 通信作者, E-mail: lihx66@163.com。

生子痫前期有关,而与发生子痫前期的时间无相关性。关于 TGF- β_1 与 HDCP 的具体关系还有待进一步研究。

国内外研究均表明,PLGF 与 HDCP 发病有关。几乎所有研究都认为,PLGF 在重度子痫前期患者胎盘和血清中的表达均减低,但关于 PLGF 在轻度子痫前期、妊娠期高血压、健康妊娠妇女血清及胎盘中的表达是否具有差异,尚存在争议。可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1) 是 Flt 的可溶形式,具有强效的拮抗 PLGF 的作用。彭文等^[7] 研究发现,在子痫前期患者外周血及胎盘组织中,PLGF 均呈低表达,而 sFlt-1 呈高表达,且随着病情加重,PLGF 的表达逐渐减弱,sFlt-1 的表达逐渐增高,二者呈负相关,PLGF 低表达和 sFlt-1 高表达可能降低滋养细胞浸润和增殖能力,干扰胎盘着床,引起胎儿缺血缺氧,促进子痫前期的发生、发展。GROVETTO 等^[8] 报道,孕早、中期 PLGF 低表达的孕妇患 HDCP 的可能性增加,通过监测孕早、中期 PLGF 的表达情况可能可以预测 HDCP 的发生。但不同研究中其预测价值差异很大,而且多数研究认为其预测的敏感性和特异性较低,预测价值有限。KUSANOVIC 等研究提示,孕中期检测 sFlt-1 和 PLGF 可较好地预测子痫前期及不良妊娠结局的发生,其敏感性和特异性均高于单独检测 PLGF。

3.2 胎儿生长受限 胎儿生长受限(FGR)是一种妊娠期常见病,在我国其发病率约为 6.4%。FGR 不仅会增加新生儿病死率,远期还会影响患儿体能和智力的发育。目前,其发病机制不详,可能与胎盘功能、母亲营养状况、遗传等因素有关。

TGF- β_1 表达异常会影响胚胎的着床、胎盘的植入及绒毛的形成。BRIANA 等^[9] 研究发现,当 FGR 时胎儿脐带血中 TGF- β_1 表达明显增高,可能与剪切力增高,导致胎儿脐带血流异常,影响胎盘血流及营养物质的供应等有关。在 FGR 胎盘中 TGF- β_1 也增高,可能与 TGF- β_1 参与促炎因子的释放,而炎症反应又反过来刺激 TGF- β_1 的表达有关。但也有部分研究发现 TGF- β_1 在 FGR 胎儿脐血及胎盘中的表达均减低。目前关于 TGF- β_1 与 FGR 关系的研究尚存在争议,需要临床多中心大样本的进一步研究。

胎儿的生长发育与胎盘血供及营养物质供应有关,胎盘血管形成不足及重铸障碍会影响胎盘血供进而导致营养物质供应不足,最终导致 FGR 发生。文献^[10] 报道,FGR 时,孕妇胎盘及外周血中 PLGF 表达水平均明显下降,提示 PLGF 表达减低与 FGR 的发生有关,可能是由于 PLGF 具有促进血管形成、增加血管通透性等作用。周焯等通过检测孕妇妊娠晚期外周血中 PLGF、VEGF、sFlt-1 之间的表达,发现三者联合检测有助于预测 FGR 的发生,且 PLGF 的表达情况还可能与新生儿出生体质量及不良妊娠结

局有关。

3.3 妊娠期糖尿病 妊娠期糖尿病(GDM)是一种妊娠期特有的疾病,在我国的发病率为 1%~5%,近年来其发病率有增高趋势。GDM 使母儿近、远期并发症的发生率增高,对孕妇和胎儿均有较大危害。

GDM 的发病机制非常复杂,有一定的家族遗传性。陈海霞等^[11] 发现,GDM 的遗传易感性可能与 TGF- β_1 基因多态性有关,但这些基因对 GDM 的易感性只起部分作用,究竟还有哪些基因参与了 GDM 的发生,目前尚无定论。有文献报道,GDM 患者血清中 TGF- β_1 表达水平明显高于健康妊娠妇女,其具体作用机制尚不明确,有学者推测可能与高血糖和胰岛素抵抗引起的炎症反应刺激了 TGF- β_1 的表达有关,也可能是由于高水平 TGF- β_1 减弱了脐静脉血内皮细胞的迁移能力,从而影响了胎盘胎儿的生长发育及 GDM 的发生^[12]。杨亚滨等前瞻性研究发现,GDM 患者 TGF- β_1 表达水平的升高早于血糖升高,因而认为,孕中期特别是孕 20 周前检测外周血 TGF- β_1 的表达情况可能有助于早期预测 GDM 的发生。

目前有部分研究发现,PLGF 与 2 型糖尿病患者并发症的发生有关,例如糖尿病视网膜病变、动脉粥样硬化斑块形成等。但关于 PLGF 与 GDM 之间的关系少见相关报道。

3.4 稽留流产 稽留流产(MA)又称过期流产,近年来其发病率有上升趋势。MA 可导致刮宫困难、凝血功能障碍、大出血等。其病理生理机制目前尚不清楚。

目前,国内外关于 TGF- β_1 与 MA 的研究尚不多见。颜蕴等小样本研究发现,TGF- β_1 的表达在 MA 与正常妊娠绒毛组织之间差异无统计学意义。但 OZBILGIN 等^[13] 发现,TGF- β_1 的异构体 TGF- β_2 在 MA 组织中表达高于正常妊娠组织,其具体作用机制有待进一步研究。关于 TGF- β_1 与 MA 之间的关系有待进一步研究考证。

PLGF 主要来源于妊娠绒毛合体滋养层。孙澜栩等研究发现,MA 绒毛组织中 PLGF 表达低于正常妊娠绒毛组织,这可能与 PLGF 促进胎盘绒毛血管形成,通过旁分泌和自分泌机制调节滋养细胞及内皮细胞的功能以维持正常妊娠有关。文献^[14] 报道,血清中 sFlt-1 的表达有助于鉴别稽留流产和异位妊娠,但目前尚无证据表明 PLGF 能用于鉴别二者。

4 TGF- β_1 、PLGF 与妇科疾病

4.1 子宫内膜异位症(EMT) EMT 是一种良性疾病,但其侵袭、种植和转移能力却与恶性疾病相类似,严重影响了育龄妇女的身心健康,近年来其发病率有上升趋势。其发病可能与异位种植、体腔上皮再生、遗传、免疫与炎症反应等因素有关。

TGF- β_1 主要定位在 EMT 患者的子宫内膜的腺上皮及间质内。大量研究表明,TGF- β_1 与 EMT 的发

生、发展密切相关。部分研究认为,EMT 患者异位内膜中的 TGF- β_1 阳性表达率明显高于在位内膜及正常子宫内膜,但也有一部分研究发现,在 EMT 患者血清中 TGF- β_1 表达明显低于健康人。部分学者认为,TGF- β_1 的表达强弱与 EMT 患者病情严重程度有关,当疾病分期和痛经评分升高时,TGF- β_1 的表达也增强^[15]。也有研究认为 TGF- β_1 的表达强弱与 EMT 分期无明显相关性。关于 TGF- β_1 与 EMT 之间的关系尚存在很多争议,可能是由于 TGF- β_1 作用广泛,而 EMT 的发病机制又尚不明确有关。

冯静等研究发现,PLGF 表达在异位子宫内膜>在位子宫内膜>正常子宫内膜,均明显高于正常子宫内膜。这可能是由于 PLGF 可以促进血管内皮细胞生长,介导新生血管的形成,为异位病灶提供充分的血液循环和营养物质,使异位腺体得以存活和进一步发展。但王竹辉等的研究发现,PLGF 表达在 EMT 的在位子宫内膜与正常子宫内膜之间无明显差异。马睿等^[16]研究发现,EMT 患者血清中 PLGF 水平也明显高于健康妇女,且随着 EMT 痛经评分的增加和病情的加重,PLGF 表达逐渐升高。曾昭智等体外实验研究证实,PLGF 的抑制剂可以降低 EMT 大鼠腹腔液中 VEGF 水平,达到治疗 EMT 的目的。国外 ZUCCHINI 等^[17]提出将 PLGF 用作卵巢 EMT 诊断的筛查指标,但尚未得到推广应用。

4.2 子宫颈癌 子宫颈癌,习称宫颈癌,是女性恶性肿瘤中非常多见的一种。宫颈癌起源于宫颈上皮内瘤变(CIN),二者病因相同,均为高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染所致。随着我国宫颈防癌普查的广泛开展,宫颈癌的发病率和病死率已经明显下降,但近年来,其发病有年轻化的趋势。

许多研究已经证实,TGF- β_1 信号通路紊乱与多种癌症的发生、发展有关。研究发现,随着 CIN 级别的增高,TGF- β_1 阳性表达率逐渐增高,但 TGF- β_1 是否可以作为新的免疫学指标来评价低级别与高级别 CIN 有待于深入研究。FAN 等^[18]研究发现,宫颈腺癌组织中 TGF- β_1 表达水平明显高于正常宫颈组织和慢性宫颈炎组织。还有文献报道,宫颈癌放化疗后 TGF- β_1 表达水平降低,TGF- β_1 与宫颈癌的病理分级、淋巴结转移、临床分期和远处转移都有相关性,可以作为判断宫颈癌预后的指标之一,这可能与 TGF- β_1 参与肿瘤免疫逃逸有关。体外实验亦证实,TGF- β_1 可以促进宫颈癌细胞的增殖、浸润和转移^[19]。但也有文献报道,在 HPV 阳性的宫颈组织标本中,从宫颈癌前病变到宫颈癌的发展过程中,TGF- β_1 阳性表达率逐渐减弱^[20]。

研究发现,PLGF 在宫颈癌患者的血清及癌灶中的表达均高于健康女性,且 PLGF 与宫颈癌的分期分级、淋巴结转移等有关,随着宫颈癌的进展或淋巴转移,PLGF 的表达逐渐增强^[21]。可能与 PLGF 可

以促进血管的生长和癌细胞转移浸润有关。但也有研究认为,PLGF 与宫颈癌的淋巴结是否转移及细胞分化程度无关。部分研究发现,PLGF 在宫颈癌患者癌组织中与血清中的表达水平不同步甚至相反,这可能与肿瘤组织周围 PLGF 表达增多,以利于肿瘤血管生长及营养供给,从而导致血清中游离的 PLGF 下降有关。

4.3 妊娠滋养细胞疾病 妊娠滋养细胞疾病(GTD)是一类严重影响妇女身心健康的疾病,包括葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌等。葡萄胎是良性疾病,但有 15%~20% 会发展为妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)。

TGF- β_1 与滋养细胞的增殖、分化、侵入的调节有关。大量研究表明,随着妊娠滋养细胞疾病的进展,TGF- β_1 的表达逐渐减弱,这可能与 TGF- β_1 可以抑制滋养细胞增殖,改变滋养细胞周围微环境,诱导滋养细胞分化成浸润能力低的合体滋养细胞等有关。符爱珍等报道,TGF- β_1 在妊娠滋养细胞增殖过程中具有双向调节的作用,在一定的浓度和作用时间内 TGF- β_1 可以抑制正常滋养细胞的过度增殖,但却促进了绒毛膜癌细胞的增殖。刘绍晨等^[22]体外实验也证实,外源性 TGF- β_1 能够促进绒毛膜癌细胞的增殖,增加其侵袭力,且有浓度依附效应。但也有部分研究发现,TGF- β_1 在妊娠滋养细胞疾病中的表达高于正常妊娠绒毛组织,但在绒癌中的表达明显低于葡萄胎和侵蚀性葡萄胎。目前,关于 TGF- β_1 能否预测葡萄胎恶变预后也尚存在争议。TGF- β_1 与 GTD 之间的关系有待进一步研究。

PLGF 在生理性妊娠中发挥重要作用,如果妊娠的某一个阶段 PLGF 表达异常,可能会导致病理妊娠。ORANRATANAPHAN 等^[23]对比研究了葡萄胎和 GTN 患者的血清中 PLGF 的表达,结果发现,PLGF 的表达后者明显高于前者。李润花等^[24]的研究得出了类似的结论。其可能的作用机制:(1)PLGF 可以促进滋养细胞增殖生长,抑制其凋亡;(2)PLGF 可以促进新生血管及其分支的形成;(3)PLGF 通过诱导炎症反应而增加滋养细胞浸润能力并影响细胞微环境,诱导滋养细胞恶化。国内外关于 PLGF 与 GTD 的研究均较少,其具体作用机制有待进一步深入探讨。

4.4 盆底功能障碍性疾病 盆底功能障碍性疾病(PFD)包括压力性尿失禁和盆腔脏器脱垂,是中老年妇女常见疾病。PFD 会影响患者身心健康和生活质量。

目前,国内外关于 TGF- β_1 与 PFD 的研究较少。部分研究发现,PFD 患者阴道壁组织中 TGF- β_1 呈低表达,可能与 TGF- β_1 可以增加弹性蛋白原和弹力蛋白的表达、促进成纤维细胞生长有关。动物实验发现,安石榴苷可用于治疗外伤所致的小鼠压力性尿失禁,可能就是通过激活 TGF- β_1 /Smad3 信号通路,上

调 TGF- β_1 来实现的^[25]。关于 PLGF 与 PFD 之间的关系,尚少见相关报道。

综上所述,TGF- β_1 和 PLGF 均参与妇产科多种疾病的发生、发展,但在某些疾病中的研究尚存在争议,且二者在各种疾病中是否具有相关性及其作用机制有待进一步研究。在某些妇产科疾病发生、发展前,是否可以通过监测 TGF- β_1 和 PLGF 的表达来预测疾病预后,值得深入研究。

参考文献

- [1] BUDI E H, XU J, DERYNCK R. Regulation of TGF- β Receptors[J]. *Methods Mol Biol*, 2016(1344): 1-33.
- [2] ZHANG L, HAN C, YE F, et al. Plasma Gelsolin Induced Glomerular Fibrosis via the TGF- β_1 /Smads Signal Transduction Pathway in IgA Nephropathy[J]. *Int J Mol Sic*, 2017, 18(2): 390-396.
- [3] HOELLER A, EHRLICH L, GOLIC M, et al. Placental expression of sFlt-1 and PLGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017, 36(2): 151-160.
- [4] KATO E, YAMAMOTO T, CHISHIMA F. Effects of Cytokines and TLR Ligands on the Production of PLGF and sVEGFR1 in Primary Trophoblasts[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2016, 82(1): 39-46.
- [5] 刘美玲, 彭景梗, 孙泉红, 等. 妊娠大鼠子宫和胎盘中 TGF- β_1 的表达及 IFN γ 对其表达的影响[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2005, 32(5): 413-420.
- [6] 谢玉珍, 何文智, 刘玉冰, 等. 子痫前期患者血清及胎盘组织中 TGF- β_1 的表达探讨[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(10): 751-755.
- [7] 彭文, 王燕芸, 贾颀舫, 等. 子痫前期患者胎盘组织及外周血 PLGF 和 sFlt-1 的表达及作用机制[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(26): 4559-4561.
- [8] CROVETTO F, FIQUERAS F, TRIUNFO S, et al. Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2014, 35(4): 258-266.
- [9] BRIANA D D, LIOSI S, GOURQIOTIS D, et al. Fetal concentrations of the growth factors TGF- α and TGF- β_1 in relation to normal and restricted fetal growth at term[J]. *Cytokine*, 2012, 60(1): 157-161.
- [10] JOO J G, RIQO J J, BORZSONYI B, et al. Balazs Borzsonyi, Csaba Demendi & Laszlo Kornya (2016): Placental gene expression of the placental growth factor (PLGF) in intrauterine growth restriction[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(12): 1471-1475.
- [11] 陈海霞, 谢玉珍, 李兆生, 等. TGF- β_1 及其基因多态性与妊娠期糖尿病的相关性研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(1): 62-64.
- [12] MARCANTONI E, DOVIZIO M, OGAORA P, et al. Dysregulation of gene expression in human fetal endothelial cells from gestational diabetes in response to TGF-1[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2015(120): 103-104.
- [13] OZBILGIN K, TURAN A, KAHRAMAN B, et al. Distribution of furin, TNF- α , and TGF- β_2 in the endometrium of missed abortion and voluntary first trimester termination cases[J]. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*, 2015, 37(2): 123-133.
- [14] MARTINEZ-RUIZ A, SARABIA-MESEGUER M D, PEREZ-FORNIELES J, et al. Placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and progesterone as diagnostic biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(9): 844-847.
- [15] 周围, 余立平, 纪亚忠, 等. MCP-1、TGF- β_1 在子宫内膜异位症中的表达及意义[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2015, 36(1): 63-66.
- [16] 马睿, 刘洁, 成佳景. LXA4、ALDH1 及 PLGF 在子宫内膜异位症患者中的表达及意义[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2016, 37(1): 77-80.
- [17] ZUCCHINI C, DE S, FACCHINI C, et al. Performance of circulating placental growth factor as a screening marker for diagnosis of ovarian endometriosis: a pilot study[J]. *Int J Fertil Steril*, 2016, 9(4): 483-489.
- [18] FAN D M, TIAN X Y, WANG R F, et al. The prognosis significance of TGF- β_1 and ER protein in cervical adenocarcinoma patients with stage I b~II a[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11): 11237-11242.
- [19] HE X, QIAN Y, CAI H, et al. RhoC is essential in TGF- β_1 -induced epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2): 985-989.
- [20] ZHU H, LUO H, SHEN Z, et al. Transforming growth factor- β_1 in carcinogenesis, progression, and therapy in cervical cancer[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(6): 7075-7083.
- [21] 黄威. 胎盘生长因子调控上皮间质转化在宫颈癌转移中的作用研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [22] 刘绍晨, 许倩, 岳志领. TGF- β_1 对人绒毛 JEG-3 细胞株 T β R I、T β R II、Smad4 mRNA 表达的影响及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(5): 758-763.
- [23] ORANRATANAPHAN S, WONGWATHANAVIKROM R, LERTKHACHONSUK R, et al. Correlation levels of serum placental growth factor and human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease patients[J]. *J Reprod Med*, 2011, 56(7/8): 333-338.
- [24] 李润花, 郑兆祥, 武明霞, 等. 胎盘生长因子及瘦素在早孕绒毛及妊娠滋养细胞疾病中的表达及意义[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2012, 8(4): 485-488.
- [25] TANG J, LIU C, MIN J, et al. Potential therapeutic role of punicalagin against mechanical-trauma-induced stress urinary incontinence via upregulation of Nrf2 and TGF- β_1 signaling: Effect of punicalagin on mechanical trauma induced SUI[J]. *Int Urogynecol J*, 2017, 28(6): 947-955.