

[文章编号] 1674-8115(2011)07-0895-05

· 论 著 ·

COX-2 及其信号转导通路的表达与自身免疫型复发性流产的关系

肖世金¹, 赵爱民¹, 鲍世民²

(1. 上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科, 上海 200127; 2. 中国科学院上海实验动物中心, 上海 201615)

[摘要] 目的 探讨环氧化酶 2(COX-2)及其信号转导通路相关分子在自身免疫型复发性流产(RSA)发病机制中的作用。方法 83 只 BALB/c 近交系小鼠分为实验组、子宫腔注射对照组和正常妊娠对照组。实验组包括子宫腔 β_2 糖蛋白 1(β_2 GP1)注射组($n=15$)、腹腔 β_2 GP1 注射组($n=10$)和皮下 β_2 GP1 注射组($n=14$);子宫腔注射对照组包括子宫腔生理盐水(NS)注射组($n=10$)、子宫腔无关蛋白注射组($n=6$)和子宫腔佐剂注射组($n=13$);正常妊娠对照组($n=15$)为未行任何干预的雌雄 BALB/c 合笼小鼠。比较各组小鼠的胚胎丢失率、流产率和胎盘平均质量。采用 RT-PCR 技术检测各组小鼠胎盘组织中 COX-2 及其信号转导通路相关分子前列腺素 D2(PGD₂)、干扰素诱导蛋白(IP)、过氧化物酶体增殖物激活型受体 α (PPAR α)和 PPAR γ 的 mRNA 表达。结果 实验组各亚组小鼠胚胎丢失率均显著高于正常妊娠对照组($P<0.001$),胎盘平均质量均显著低于正常妊娠对照组($P<0.05$)。子宫腔 β_2 GP1 注射组小鼠流产率显著高于其余各组($P<0.05$)。胎盘组织中 COX-2、PGD₂、IP、PPAR α 、PPAR γ mRNA 表达检测结果显示:实验组各亚组均显著低于正常妊娠对照组($P<0.05$),其中子宫腔 β_2 GP1 注射组明显低于子宫腔注射对照组($P<0.05$)。结论 子宫腔注射人 β_2 GP1 可诱导建立符合自身免疫型 RSA 临床特征的小鼠模型,COX-2 及其信号转导通路相关分子可能在自身免疫型 RSA 的发病中发挥重要作用。

[关键词] 复发性流产;自身免疫;动物模型; β_2 糖蛋白 1;环氧化酶 2

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.07.006

[中图分类号] R332; R714.21

[文献标志码] A

Relationship between expression of COX-2, its signal transduction pathways and autoimmune-type recurrent miscarriage

XIAO Shi-jin¹, ZHAO Ai-min¹, BAO Shi-min²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200217, China; 2. Experimental Animal Center of Shanghai, the Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201615, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the roles of cyclooxygenase-2 (COX-2) and its signal transduction pathway related molecules in the pathogenesis of autoimmune-type recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** Eighty-three BALB/c mice were divided into experiment group, uterine cavity injection control group and normal pregnancy control group. Experiment group was subdivided into uterine cavity human β_2 glycoprotein-1 (β_2 GP1) injection group ($n=15$), abdominal cavity β_2 GP1 injection group ($n=10$) and subcutaneous β_2 GP1 injection group ($n=14$). Uterine cavity injection control group was subdivided into uterine cavity normal saline (NS) injection group ($n=10$), uterine cavity unrelated protein injection group ($n=6$) and uterine cavity adjuvant injection group ($n=13$). Mice in normal pregnancy control group ($n=15$) did not receive any intervention. The embryo loss rates, the abortion rates and the average weight of placenta were compared among groups. The expression of COX-2 in placenta and its signal transduction pathway related molecules prostaglandin D2 (PGD₂), interferon-inducible protein (IP), peroxisome proliferators activator receptors alpha (PPAR α) and PPAR γ mRNA was detected by RT-PCR. **Results** The embryo loss rates in subgroups of experiment group were significantly higher than that in normal pregnancy control group ($P<0.001$), and the average weight of placenta in subgroups of experiment group was significantly lower than that in normal pregnancy control group ($P<0.05$). The abortion rate in uterine cavity β_2 GP1 injection group was significantly higher than those in the other groups ($P<0.05$). The

[基金项目] 上海市创新行动计划基金(08140901500)(Shanghai Innovation Action Plan, 08140901500)。

[作者简介] 肖世金(1983—),男,住院医师,硕士;电子信箱:shjxiao@sina.com。

[通信作者] 赵爱民,电子信箱:zam0526@yahoo.com.cn。

expression of COX-2, PGD₂, IP, PPAR α and PPAR γ mRNA in placenta in subgroups of experiment group was significantly lower than that in normal pregnancy control group ($P < 0.05$), and the expression of COX-2, PGD₂, IP, PPAR α and PPAR γ mRNA in placenta in uterine cavity β_2 GP1 injection group was significantly lower than that in uterine cavity injection control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Uterine cavity injection of human β_2 GP1 can successfully establish mouse model which is consistent with the features of autoimmune-type RSA, and COX-2 and its signal transduction pathway related molecules may play important roles in the pathogenesis of autoimmune-type RSA.

[Key words] recurrent miscarriage; autoimmune; animal model; β_2 glycoprotein-1; cyclooxygenase-2

自身免疫型复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)的发病机制至今仍未明确。目前普遍认为,自身免疫型 RSA 是抗磷脂抗体(anti-phospholipid antibody, APA)综合征(anti-phospholipids syndrome, APS)的表现之一^[1]。部分学者^[2,3]认为,自身免疫型 RSA 的病理变化主要是由 APA 等抗体介导的蜕膜血管病变、胎盘血栓形成和梗死,导致胚胎种植失败,但具体机制不明。前列腺素类分子(prostaglandins, PGs)在胚胎循环形成中起着重要作用,而环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)作为花生四烯酸转化为 PGs 的关键酶,不受固醇激素的影响,是胚囊着床时在子宫内膜上皮和基质细胞中惟一表达的环氧化酶;此外,白介素 1(interleukin-1, IL-1)等可在培养的子宫内膜细胞中诱导 COX-2 表达^[4];提示 COX-2 可能在胚胎着床过程中起着至关重要的作用,可以推测 COX-2 表达水平降低可能是影响胚胎着床从而导致自身免疫型 RSA 的重要因素之一。本实验采用人 β_2 糖蛋白 1(beta-2-glycoprotein 1, β_2 GP1)子宫腔注射的方法建立自身免疫型 RSA 小鼠模型,研究 COX-2 及其信号转导通路分子在自身免疫型 RSA 发病机制中的可能作用。

1 材料与方法

1.1 动物和分组

选取 6~8 周龄清洁级雌性 BALB/c 近交系小鼠 83 只,原种来源于日本国立遗传研究所,由中国科学

院上海实验动物中心遗传室保种,经遗传质量检测符合此品系的国际标准。动物生产许可证号码为 SCXK(沪)2007-0005,使用许可证号码为 SYXK(沪)2007-0005。本研究获得上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会批准。实验小鼠分为实验组、子宫腔注射对照组和正常妊娠对照组。实验组包括子宫腔 β_2 GP1 注射组($n=15$)、腹腔 β_2 GP1 注射组($n=10$)和皮下 β_2 GP1 注射组($n=14$);子宫腔注射对照组包括子宫腔生理盐水(NS)注射组($n=10$)、子宫腔无关蛋白注射组($n=6$)和子宫腔佐剂注射组($n=13$);正常妊娠对照组($n=15$)为未行任何干预的雌、雄 BALB/c 合笼小鼠。各组实验小鼠的周龄和体质量比较差异均无统计学意义。

1.2 模型制作

1.2.1 注射方法 腹腔注射和皮下注射采用常规方法。子宫腔注射采用本课题组申请的专利方法^[5],采用自制注射器,选用进口 Tip 头,加热 3~5 s 后用镊子拉住 Tip 头前端,缓慢拉长至长度为 3 cm,直径为 1 mm,剪去前端稍许,后端接普通(1 mL)注射器即为子宫注射器(图 1A)。注射方法见图 1B,经子宫注射染料鉴定该注射方法有效、可行(图 1C)。

1.2.2 免疫方法 实验组首次免疫采用含 10 μ g 人 β_2 GP1(Cell Sciences)的 PBS 与完全弗氏佐剂(CFA)(Sigma)1:1 比例混合液 50 μ L 注射;1 周后采用不完全弗氏佐剂(IFA)代替 CFA,剂量与首次免疫相同;加强免疫 10 d 后,雌、雄小鼠按 2:1 合笼。



A. 注射器; B. 注射方法; C. 注射染料后的子宫, 箭头示子宫充盈注射液, 盆腔、腹腔临近器官均未见染色。

图 1 子宫腔注射

Fig 1 Uterine cavity injection

1.3 观察和检测

1.3.1 观察指标 各组小鼠自合笼之日起,每天 8:00 和 14:00 分别观察 1 次,如见阴栓即确定为妊娠第 1 天。观察并计算各组小鼠的胚胎丢失率、流产率和胎盘平均质量。胚胎丢失判断标准^[6,7]:丢失的胚胎明显缩小,小鼠胎盘有明显出血或坏死。胚胎丢失率 = [丢失胚胎数 / (丢失胚胎数 + 存活胚胎数)] × 100%。流产率 = (发生胚胎丢失小鼠数 / 小鼠总数) × 100%。

1.3.2 COX-2 及其信号转导通路相关分子表达检测 采用 RT-PCR 技术检测各组小鼠胎盘组织中 COX-2、前列腺素 D₂ (prostaglandin D₂, PGD₂)、干扰素诱导蛋白 (interferon-inducible protein, IP)、过氧化物酶体增殖物激活型受体 α (peroxisome proliferators activator receptors alpha, PPAR α) 和 PPAR γ 的 mRNA 表达。取小鼠胎盘组织,每 50 ~ 80 mg 组织加入

1 mL TRIzol (Invitrogen),低温匀浆,根据说明书抽提组织总 RNA。紫外分光光度计测定抽提 RNA 纯度及浓度, -70 °C 冻存。反转录体系:RNA 模板 3 μ L, AMV Reverse transcriptase (Promega) 0.5 μ L, Oligo (dT) 15 primer 1.5 μ L, MgCl₂ (25 mmol/L) 4 μ L, 10 × Buffer 2 μ L, dNTP Mixture (10 mmol/L) 1 μ L, RNasin inhibitor 0.5 μ L,加无核酸酶双蒸水至终体积为 20 μ L。根据反转录试剂盒说明书合成 cDNA, -20 °C 保存。根据 NCBI 的小鼠核苷酸序列,采用 Primer Premier 5 软件设计引物(表 1);以 PCR 仪 (Eppendorf) 进行反应,其产物经琼脂糖凝胶电泳后,采用天能 GIS 凝胶图像处理系统计算电泳图灰度值,对 RT-PCR 产物进行半定量分析,测定相关条带的 Adj. Vol. 值。目的基因 mRNA 相对表达量以目的基因 PCR 产物 Adj. Vol. 值与内参照 (β -actin) PCR 产物 Adj. Vol. 值的比值表示。

表 1 RT-PCR 引物序列及产物大小

Tab 1 Primer sequences and products of RT-PCR

基因	上游引物序列(5'→3')	下游引物序列(5'→3')	产物大小/bp
COX-2	GCAACCTCTGCTACTACACGAGGG	ACACCTCTCCAGCAATGACCTGAT	357
PGD ₂	ATGGGTTTGCTGCTCTGCGTCTC	TGGGTCTGCTCTAGAGGGTGGCC	434
IP	CTGCACGCTCATCCTGTTTGGCAT	TGGCAAAAGCATGAAGACCCAGGG	571
PPAR α	TCTCTCCAGCTTCGAGCCCTTCCT	TGGCAGCAGTGGAAAGAAATCGGACC	616
PPAR γ	GACCCACAGGATCAGAAGAAACCC	ACTCTTCGCTTTGCTGCTGCTCG	604
β -actin	GCTGTGATGCTGGCAATGGCTCAG	TGGCTCATCTTTTCACCGTTGGCC	239

1.4 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件进行分析。孕鼠胚胎丢失率、流产率的比较采用 χ^2 检验;胎盘组织中 COX-2 及其信号转导通路相关分子 mRNA 相对表达量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠结局

由表 2 可见,实验组各亚组的胚胎丢失率均明显高于正常妊娠对照组 ($P < 0.001$),其中子宫腔 β_2 GP1 注射组的胚胎丢失率最高,与子宫腔注射对照组各亚组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);子宫腔注射对照组各亚组的胚胎丢失率与正常妊娠对照组比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。子宫腔 β_2 GP1 注射组流产率显著高于腹腔 β_2 GP1 注射组 ($P = 0.041$) 和皮下 β_2 GP1 注射组 ($P = 0.013$),亦显著高于子宫腔注射对照组各亚组和正常妊娠对照组 (均 $P < 0.05$);其余各组间流产率比较,差异均无统

计学意义 ($P > 0.05$)。实验组各亚组的胎盘平均质量均显著低于正常妊娠对照组 ($P < 0.05$);实验组各亚组间胎盘平均质量比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);子宫腔 β_2 GP1 注射组胎盘平均质量显著低于子宫腔注射对照组各亚组 ($P < 0.05$);子宫腔注射对照组各亚组的胎盘平均质量与正常妊娠对照组比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

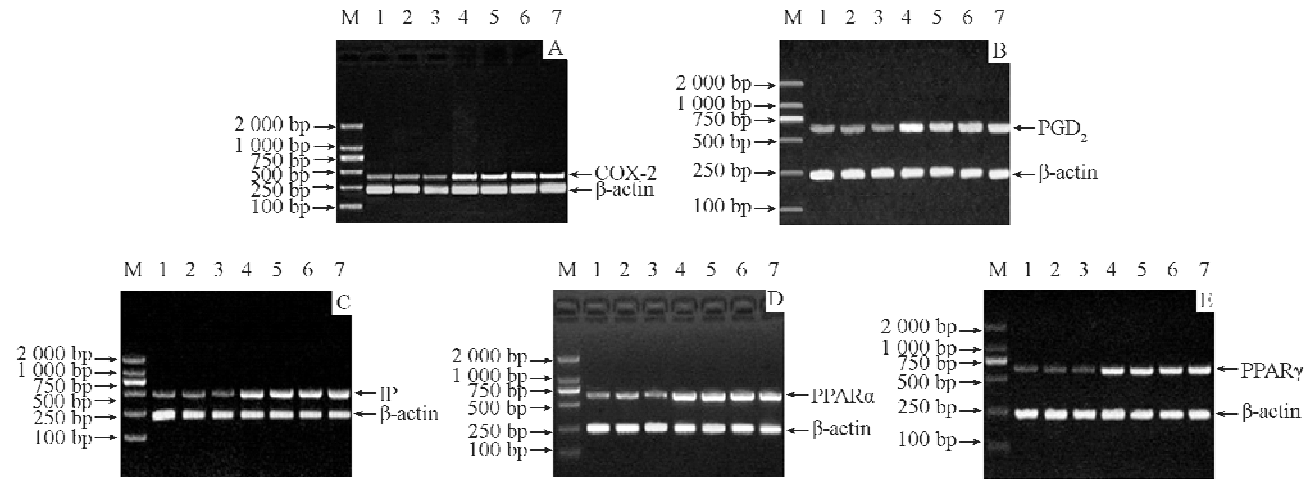
2.2 胎盘组织中 COX-2、PGD₂、IP、PPAR α 和 PPAR γ mRNA 的表达

由图 2 和表 3 可见,实验组各亚组胎盘组织中 COX-2、PGD₂、IP、PPAR α 和 PPAR γ mRNA 相对表达量均低于正常妊娠对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);子宫腔 β_2 GP1 注射组胎盘组织中 COX-2、PGD₂、IP、PPAR α 和 PPAR γ mRNA 相对表达量亦分别低于子宫腔注射对照组各亚组 ($P < 0.05$);而子宫腔注射对照组各亚组胎盘组织中 COX-2、PGD₂、IP、PPAR α 和 PPAR γ mRNA 相对表达量与正常妊娠对照组比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组小鼠妊娠结局比较
Tab 2 Pregnancy outcome of mice

组别	胚胎丢失率/%	流产率/%	胎盘平均质量/mg
正常妊娠对照组 (n=15)	4.23(6/142)	40.00(6/15) ^②	96.1±4.6
实验组			
子宫腔 β ₂ GPI 注射组 (n=15)	23.36(32/137) ^②	93.33(14/15)	89.3±7.5 ^①
腹腔 β ₂ GPI 注射组 (n=10)	19.23(15/78) ^②	60.00(6/10) ^⑤	87.8±10.9 ^①
皮下 β ₂ GPI 注射组 (n=14)	18.90(24/127) ^②	53.33(8/15) ^⑤	89.7±6.6 ^①
子宫腔注射对照组			
子宫腔无关蛋白注射组 (n=6)	9.26(5/54) ^⑤	50.00(3/6) ^⑤	99.3±6.8 ^⑤
子宫腔佐剂注射组 (n=13)	10.19(11/108) ^⑤	50.00(7/14) ^⑤	95.2±3.6 ^⑤
子宫腔 NS 注射组 (n=10)	7.29(7/96) ^⑤	40.00(4/10) ^⑤	97.3±4.9 ^⑤

^① $P < 0.05$, ^② $P < 0.001$ 与正常妊娠对照组比较; ^③ $P < 0.05$ 与子宫腔 β₂ GPI 注射组比较。



M. Marker; 1. 子宫腔 β₂ GPI 注射组; 2. 腹腔 β₂ GPI 注射组; 3. 皮下 β₂ GPI 注射组; 4. 子宫腔无关蛋白注射组; 5. 子宫腔佐剂注射组; 6. 子宫腔 NS 注射组; 7. 正常妊娠对照组。

图 2 RT-PCR 检测胎盘组织中 COX-2(A)、PGD₂(B)、IP(C)、PPARα(D)、PPARγ(E)mRNA 的表达
Fig 2 Expression of COX-2(A), PGD₂(B), IP(C), PPARα(D), PPARγ(E)mRNA in placenta detected by RT-PCR

表 3 各组小鼠胎盘组织 COX-2、PGD₂、IP、PPARα、PPARγ mRNA 相对表达量
Tab 3 Relative expression of COX-2, PGD₂, IP, PPARα, PPARγ mRNA in placenta

组别	COX-2	PGD ₂	IP	PPARα	PPARγ
正常妊娠对照组 (n=15)	0.524 8±0.298 7	0.496 0±0.246 4	0.409 8±0.197 0	0.422 6±0.188 7	0.417 6±0.218 8
实验组					
子宫腔 β ₂ GPI 注射组 (n=15)	0.328 9±0.102 5 ^①	0.292 5±0.1235 ^①	0.274 6±0.107 1 ^①	0.253 5±0.096 0 ^①	0.247 3±0.117 3 ^①
腹腔 β ₂ GPI 注射组 (n=10)	0.320 0±0.087 8 ^①	0.312 7±0.095 0 ^①	0.276 8±0.044 4 ^①	0.272 4±0.081 2 ^①	0.258 8±0.068 2 ^①
皮下 β ₂ GPI 注射组 (n=14)	0.339 6±0.104 9 ^①	0.298 0±0.340 0 ^①	0.279 7±0.102 6 ^①	0.259 2±0.104 9 ^①	0.245 9±0.116 2 ^①
子宫腔注射对照组					
子宫腔无关蛋白注射组 (n=6)	0.484 8±0.199 0 ^②	0.515 3±0.309 1 ^②	0.445 7±0.214 2 ^②	0.431 3±0.269 2 ^②	0.396 6±0.119 3 ^②
子宫腔佐剂注射组 (n=13)	0.487 9±0.221 6 ^②	0.495 0±0.239 1 ^②	0.485 4±0.233 2 ^②	0.421 0±0.259 4 ^②	0.380 3±0.171 2 ^②
子宫腔 NS 注射组 (n=10)	0.503 5±0.233 1 ^②	0.534 0±0.265 8 ^②	0.424 3±0.126 5 ^②	0.429 8±0.269 2 ^②	0.385 0±0.191 6 ^②

^① $P < 0.05$ 与正常妊娠对照组比较; ^② $P < 0.05$ 与子宫腔 β₂ GPI 注射组比较。

3 讨论

目前,缺乏理想的自身免疫型 RSA 小鼠模型。既往多通过腹腔注射或皮下注射 APA 或 β_2 GP1 建立 APS 小鼠模型,在此基础上研究自身免疫型 RSA 的发病机制。本研究结果显示:通过子宫腔注射入 β_2 GP1 诱导的自身免疫型 RSA 小鼠模型,其胚胎丢失率显著高于正常妊娠小鼠,且流产率显著高于腹腔注射及皮下注射 β_2 GP1 的小鼠,提示通过子宫腔注射入 β_2 GP1 诱导的自身免疫型 RSA 小鼠模型更适合进行自身免疫型 RSA 的发病机制研究。

有研究^[8]证实,小鼠的 COX-2 基因被敲除后,其排卵、着床以及内膜的蜕膜化功能丧失,而内膜上皮和基质细胞被诱导表达 COX-2 后,该模型小鼠恢复了正常妊娠状态,表明 COX-2 的表达在哺乳动物胚胎着床阶段是必不可少的。本研究通过建立优良的自身免疫型 RSA 小鼠模型,探讨 COX-2 及其信号转导通路在其发病机制中的作用。

目前,已证实 PGs 在维持胎儿循环中起重要作用,COX-2 能调控花生四烯酸产生 PGH_2 ,再通过特异性合成酶进一步转化成各种前列腺素如 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 PGD_2 、 PGE_2 、 PGI_2 和 TXA_2 。这些 PGs 主要参与调节血管生理功能,此外还有促进细胞增殖分化以及参与免疫调节等功能。正常情况下,COX-2 除在少数组织如前列腺、子宫、输卵管和卵巢等组织少量表达外,在大多数组织中则不表达;但在细胞受到各种刺激时可迅速合成,被认为是“快速反应基因”。COX-2 产生部位主要在细胞内质网和核内膜中,通过 2 种不同的受体信号转导通路影响 PGs 的功能。内质网内产生的 PGs 向细胞膜分泌,作用于 IP 等 G 蛋白耦联受体,IP 在转导 PGs 的化学信号中起着重要作用。在核膜中产生的 PGs 通过 PPAR 信号转导途径发挥作用。已知 PPAR 有 3 种亚型,分别为 PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ ,由不同基因编码,与维甲酸 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体调节激活靶基因^[9,10]。

以往研究^[11]发现自然流产与离体绒毛 RXR α 基因表达量下降有关。本研究结果显示:实验组 3 种自身免疫型 RSA 模型小鼠胎盘组织中,COX-2、 PGD_2 、IP、PPAR α 和 PPAR γ 的 mRNA 相对表达量均显著下降,表明 COX-2 及其信号转导通路相关分子表达异常可能与自身免疫型 RSA 的发病密切相关;作用机制可能为自身免疫型 RSA 患者母胎界面 COX-2 表达下降,导致维持胚胎循环功能的 PGs(如 PGD_2)表达下降,

并引起 PGs 胞内及核内信号转导通路相关信号分子如内质网的 IP 及核内膜的 PPAR α 及 PPAR γ 表达下降,从而导致胚胎丢失而引起病理妊娠。对于导致 COX-2 及其信号转导通路相关分子表达下降的原因,推测可能是自身抗体对子宫局部组织细胞的作用;一方面,自身抗体可能通过与胎盘局部细胞磷脂相结合,形成抗原抗体复合物,从而造成细胞损伤,影响了 COX-2 的合成;另一方面,自身抗体还可以通过激活补体系统引起一系列免疫损伤,同样可造成 COX-2 及其信号转导通路相关分子的表达下降,确切机制尚待进一步研究。

参考文献

- [1] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(2): 295-306.
- [2] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(7): 1309-1311.
- [3] 赵爱民,林其德. 复发性流产患者子宫蜕膜血管的免疫病理观察[J]. *中华妇产科杂志*, 1997, 32(11): 674-677.
- [4] Reed JR, Leon RP, Hall MK, et al. Interleukin-1beta and fibroblast growth factor receptor 1 cooperate to induce cyclooxygenase-2 during early mammary tumourigenesis [J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(2): R21.
- [5] 赵爱民,肖世金,鲍世民. 一种自身免疫型复发性流产小鼠模型的构建方法:中国,201010217681.9[P]. 2010-12-01.
- [6] 赵爱民,林其德,鲍世民,等. 自然流产小鼠模型的胚胎丢失率[J]. *上海实验动物科学*, 1999, 19(4): 220-221.
- [7] Bertoja AZ, Zenclussen ML, Zenclussen AC, et al. Anti-P- and E-selectin therapy prevents abortion in the CBA/J x DBA/2J combination by blocking the migration of Th1 lymphocytes into the foetal-maternal interface[J]. *Cell Immunol*, 2005, 238(2): 97-102.
- [8] Blitek A, Wacławik A, Kaczmarek MM, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in the porcine endometrium during the oestrous cycle and early pregnancy [J]. *Reprod Domest Anita*, 2006, 41(3): 251-257.
- [9] Hazra S, Peebles KA, Sharma S, et al. The role of PPARgamma in the cyclooxygenase pathway in lung cancer[J]. *PPAR Res*, 2008, 2008: 790568.
- [10] Placha W, Gil D, Dembinska-Kiec A, et al. The effect of PPAR γ ligands on the proliferation and apoptosis of human melanoma cells [J]. *Melanoma Res*, 2003, 13(5): 447-456.
- [11] 张羽,林其德,王育,等. 自然流产与绒毛中维甲酸 X 受体 α 基因突变关系的研究[J]. *现代妇产科进展*, 2004, 3(2): 122-124.

[收稿日期] 2011-01-25

[本文编辑] 吴 洋