

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.017

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.017>

妊娠期糖尿病孕妇血清 HSP70 水平升高并促进胎盘间质纤维化

胡丽芳, 黄文珍, 刘彤

(江汉大学第二附属医院产科, 武汉市第五医院, 武汉 430050)

[摘要] 目的: 探究妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的孕妇体内热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)的水平及其对胎盘间质纤维化的影响。方法: 检测GDM孕妇外周血和胎盘组织中HSP70水平, 培养HTR-8/SVneo细胞并用高浓度葡萄糖刺激, 检测HSP70被沉默前后胶原蛋白I(collagen I, COL I)、COL IV和FN1的表达, Western印迹法检测Smad7的磷酸化水平。结果: GDM孕妇体内的HSP70水平显著高于正常孕妇($P<0.01$), 高糖刺激下HTR-8/SVneo细胞中COL I, COL IV和FN1的表达上升($P<0.01$), Smad7的磷酸化水平上调($P<0.01$)。当转染HSP70 siRNA后COL I, COL IV和纤维粘连蛋白1(fibronectin 1, FN1)的表达及Smad7的磷酸化水平均下调。结论: GDM孕妇体内HSP70水平上升, 并通过Smad7通路促进胎盘组织纤维化。

[关键词] 妊娠期糖尿病; 热休克蛋白70; 间质纤维化

Serum HSP70 levels increases in pregnant women with gestational diabetes and promotes placental interstitial fibrosis

HU Lifang, HUANG Wenzhen, LIU Tong

(Department of Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Jiangnan University; Fifth Hospital in Wuhan, Wuhan 430050, China)

Abstract **Objective:** To determine the heat shock protein 70 (HSP70) level in pregnant women with gestational diabetes mellitus and its role in placenta mesenchymal fibrosis. **Methods:** HSP70 level in peripheral blood and placenta were determined. HTR-8/SVneo cells were cultured and treated with high concentration glucose. The levels of COL I, COL IV and FN1 were detected before and after HSP70 silencing. The phosphorylation of Smad7 was measured by Western blot. **Results:** HSP70 levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus were significantly higher than those without gestational diabetes mellitus ($P<0.01$). The levels of COL I, COL IV and FN1 in HTR-8/SVneo cells were significantly up-regulated when treated with high concentration of glucose and were down-regulated after HSP70 silencing ($P<0.01$). The phosphorylation of Smad7 were increased when treated with high concentration of glucose and were decreased after HSP70 silencing ($P<0.01$). **Conclusion:** Increase of HSP70 levels induce placenta mesenchymal fibrosis via the Smad7 pathway in pregnant women with gestational diabetes mellitus.

Keywords gestational diabetes mellitus; heat shock protein 70; fibrosis

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-04

通信作者 (Corresponding author): 胡丽芳, Email: hubei2yuan@yeah.net

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠之前糖代谢正常, 妊娠期出现的糖尿病^[1], 是妊娠期最常见的代谢性疾病之一, 在不同的人种和地区孕妇中的发病率约为1%~25%^[2]。目前GDM的治疗和管理主要集中在监测血糖、减少能量摄入、口服降糖药、使用胰岛素等方面^[3-4]。由于葡萄糖分子可通过胎盘, GDM会直接导致胎儿高糖血症、高胰岛素血症, 进而形成巨大胎儿^[5], 增加分娩风险。GDM还会导致孕妇焦虑、抑郁^[6], 并间接对胎儿造成伤害。

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是一类高度保守的、由机体受损、受寒、紫外线暴露、组织修复等各种应激诱导表达的蛋白^[7]。HSP70是HSP家族中的一员, 分子量为70 kD(1 D=1 μ), 常作为分子伴侣结合到其靶蛋白上阻止其变性或聚集, 以度过应激阶段^[8]。研究^[9]报道: GDM孕妇外周血HSP70表达上调, 并与HbA1c水平呈正相关, 但HSP70表达上调在GDM中的具体作用则未见报道。

本研究拟通过比较GDM孕妇和健康孕妇血清HSP70水平, 研究HSP70在GDM病理中的作用, 旨在增进对GDM的认知, 为临床GDM的防治提供新的线索。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2016年1至12月在江汉大学第二附属医院进行门诊产前检查并分娩的孕妇, 按以下纳入和排除标准, 将符合要求的55例GDM孕妇为研究对象, 为GDM组。另选取同期70名健康孕妇作为对照, 为健康人对照组(HC组)。纳入标准: 1) 孕妇年龄为23~30周岁者; 2) 单胎妊娠者; 3) 诊断为GDM者(GDM诊断标准^[10]为孕期24~28周期间口服糖耐量试验: 空腹血糖 ≥ 5.10 mmol/L或餐后1 h血糖 ≥ 10.00 mmol/L或餐后2 h血糖 ≥ 8.50 mmol/L)。排除标准: 1) 孕前已确诊患有糖尿病者; 2) 孕妇有不良孕产史者; 3) 患有免疫系统疾病、内分泌系统疾病、血液循环系统疾病或消化系统疾病者。收集两组孕妇妊娠24~28周外周血标本, 分娩时收集外周血和胎盘标本。本研究经江汉大学第二附属医院医学伦理委员会审核批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 胎盘滋养细胞培养及 siRNA 转染

HTR-8/SVneo细胞(美国ATCC公司)在含有10%胎牛血清的1640培养基(美国Gibco

公司)中培养。细胞分为两组, 其中加入的葡萄糖终浓度为5.5 mmol/L为模拟正常血糖水平, 加入的葡萄糖终浓度为33 mmol/L为模拟高血糖水平。根据美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)公布的序列, 设计HSPA1A的siRNA: 5'-CCCAAGGTGCAGGTGAGCT-3'。siRNA由上海英骏生物技术有限公司合成, 按Lipofectamine®2000转染试剂盒(美国Thermo Fisher Scientific公司)说明书转染到HTR-8/SVneo细胞中。

1.2.2 ELISA 检测 HSP70 水平

将外周血标本中的血清或细胞培养上清加入到96孔板中, 每孔100 μ L, 4 $^{\circ}$ C过夜后, PBS洗涤2次, 晾干。以5%的BSA封闭, 37 $^{\circ}$ C孵育1 h, PBS洗涤2次。将一抗按合适比例稀释后加入微孔, 每孔100 μ L, 37 $^{\circ}$ C孵育1 h后, PBST洗涤5次, 扣干。将二抗按合适比例稀释后加入微孔, 每孔100 μ L, 37 $^{\circ}$ C孵育1 h后PBST洗涤5次, 晾干。加入TMB显色液每孔100 μ L, 室温显色10~20 min。加入2 mol/L H₂SO₄每孔50 μ L来终止反应, 终止后10 min内, 450 nm波长处检测其吸光度。本实验中所用的一抗、二抗均购自英国Abcam公司。

1.2.3 反转录聚合酶链反应检测 mRNA 表达水平

将HTR-8/SVneo细胞或剪碎的胎盘组织加液氮研磨, 用TRIzol法抽提总RNA, 分光光度法进行定量, 用反转录试剂盒获得cDNA, 根据SYBR Green试剂盒进行反转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)实验, 用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法分析数据。本实验中所用到的TRIzol Reagent购自美国Thermo Fisher Scientific公司, 反转录试剂盒和SYBR Green试剂盒购自日本TOYOBO公司。引物由上海英骏生物技术有限公司合成(表1)。

1.2.4 Western 印迹法检测蛋白表达水平

将培养的HTR-8/SVneo细胞或剪碎的胎盘组织用SDS Loading Buffer变性, 处理好的样品进行SDS-PAGE电泳, 电泳结束后转至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜, 5% BSA于4 $^{\circ}$ C封闭过夜, 洗涤后于37 $^{\circ}$ C敷一抗1 h, 洗涤, 37 $^{\circ}$ C敷二抗30 min, 洗涤后显影。实验中所有的一抗和二抗均购自英国Abcam公司。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析, 两组之间均数比较用t检验, 多组均数比较用方差分析, 以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 引物设计

Table 1 Primer design

基因名	引物设计	产物长度/bp	温度/°C
HSP70	R: 5'-GGGGAGACCAAGGCATTCTA-3' F: 5'-TCACGGCTCGCTTGTCTGG-3'	264	61
COL I	R: 5'-ATGATGCCAATGTGGTTCGT-3' F: 5'-GGTTCITGCGGCTTCCCTCT-3'	198	58
COL IV	R: 5'-CAAGTGTGGGCTTTCGTGG-3' F: 5'-CCCTGCATCCATTGTCCCTT-3'	252	63
FN1	R: 5'-CAATGCCCTTCTCTGTCTGC-3' F: 5'-GGTGGACGGCGTAGGCTTCT-3'	176	60

2 结果

2.1 两组孕妇一般资料及检查结果比较

分析比较两组的年龄、产前BMI等基本资料, 结果显示: 两组在年龄、产前BMI和孕期平均增重均差异无统计学意义(表2)。

在孕妇孕24~28周, GDM组空腹血糖水平、餐后1 h血糖水平和餐后2 h血糖水平均显著高于HC组($P<0.01$, 图1A~1C)。在孕妇分娩时, 外周血样本中的糖化血清蛋白(GSP)和糖化血红蛋白(HbA1c)水平, 均显著高于HC组孕妇($P<0.01$; 图1D, 1E)。

2.2 GDM 孕妇体内 HSP70 水平上升

ELISA法检测在孕妇分娩时收集的外周血样本中的HSP70水平, 结果显示, GDM组孕妇外周血中的HSP70水平显著高于HC组孕妇(图2A)。RT-PCR法检测在孕妇分娩时收集的胎盘组织中HSP70 mRNA的水平, 结果显示GDM组孕妇胎盘组织中HSP70 mRNA表达水平显著高于HC组孕妇($P<0.01$, 图2B)。

2.3 HSP70 促进胎盘间质纤维化

ELISA检测转染siRNA后细胞培养上清中的HSP70水平, 结果显示: 转染siRNA后, HTR-8/SVneo细胞分泌的HSP70水平降低($P<0.01$, 图3A)。

RT-PCR检测胶原蛋白I(collagen I, COL I), COL IV和纤维粘连蛋白1(fibronectin 1, FN1)的mRNA的表达水平, 结果显示: 高糖刺激能显著增强COL I, COL IV和FN1的mRNA的表达, 而在转染HSP70 siRNA后, COL I, COL IV和FN1的mRNA的表达水平均显著降低($P<0.01$, 图3B~3D)。

Western印迹法检测COL I, COL IV和FN1的蛋白表达水平, 结果显示: 高糖刺激能显著增强COL I, COL IV和FN1的蛋白表达水平, 而在转染HSP70 siRNA后, COL I, COL IV和FN1的蛋白表达水平均显著降低。同时检测Smad7蛋白的表达水平及磷酸化水平, 结果显示: 高糖刺激能显著增强Smad7的磷酸化水平, 而在转染HSP70 siRNA后, COL I, COL IV和FN1的磷酸化水平显著降低, Smad7的蛋白表达水平不受影响(图3E)。

表2 孕妇一般资料比较

Table 2 Comparison of general data of the pregnant

组别	年龄/岁	产前BMI/(kg·m ⁻²)	孕期平均增重/kg
GDM组	26.7 ± 2.4	22.3 ± 1.5	13.2 ± 3.8
HC组	26.2 ± 2.0	21.9 ± 1.6	12.6 ± 2.9
<i>t</i>	1.139	1.426	1.007
<i>P</i>	0.257	0.156	0.316

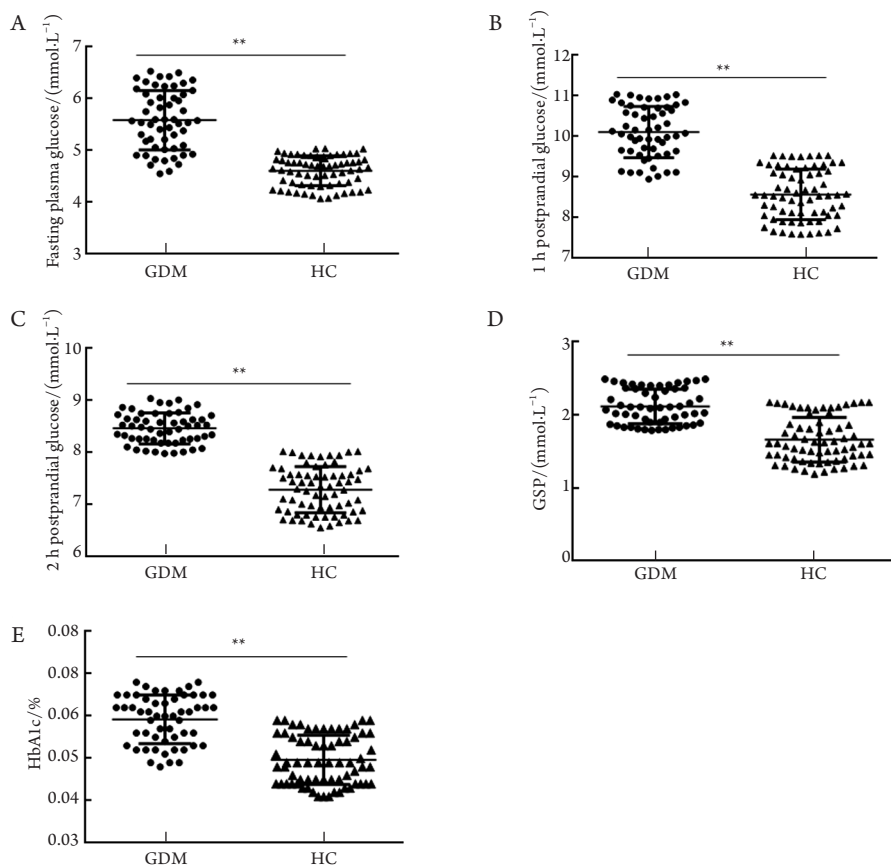


图1 两组血糖、GSP和HbA1c水平比较

Figure 1 Comparison of levels of blood glucose, GSP and HbA1c between the two groups

(A)空腹血糖比较, $t=12.30$, $**P<0.01$; (B)餐后1 h血糖比较, $t=13.51$, $**P<0.01$; (C)餐后2 h血糖比较, $t=16.86$, $**P<0.01$; (D)GSP比较, $t=9.06$, $**P<0.01$; (E)HbA1c比较, $t=9.17$, $**P<0.01$ 。

(A) Comparison of fasting glucose, $t=12.30$, $**P<0.01$; (B) Comparison of 1 h postprandial glucose, $t=13.51$, $**P<0.01$; (C) Comparison of 2 h postprandial glucose, $t=16.86$, $**P<0.01$; (D) Comparison of GSP, $t=9.06$, $**P<0.01$; (E) Comparison of HbA1c, $t=9.17$, $**P<0.01$ 。

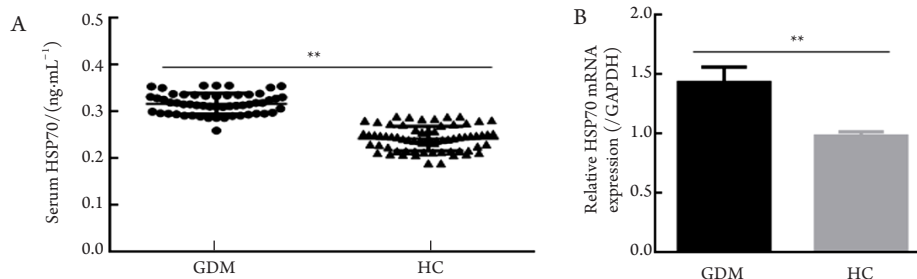


图2 两组HSP70水平比较

Figure 2 Comparison of HSP70 level between the two groups

(A)外周血HSP70水平比较, $t=16.76$, $**P<0.01$; (B)胎盘组织HSP70 mRNA水平比较, $t=8.00$, $**P<0.01$ 。

(A) Comparison of serum HSP70, $t=16.76$, $**P<0.01$; (B) Comparison of HSP mRNA level in placenta tissue samples, $t=8.00$, $**P<0.01$ 。

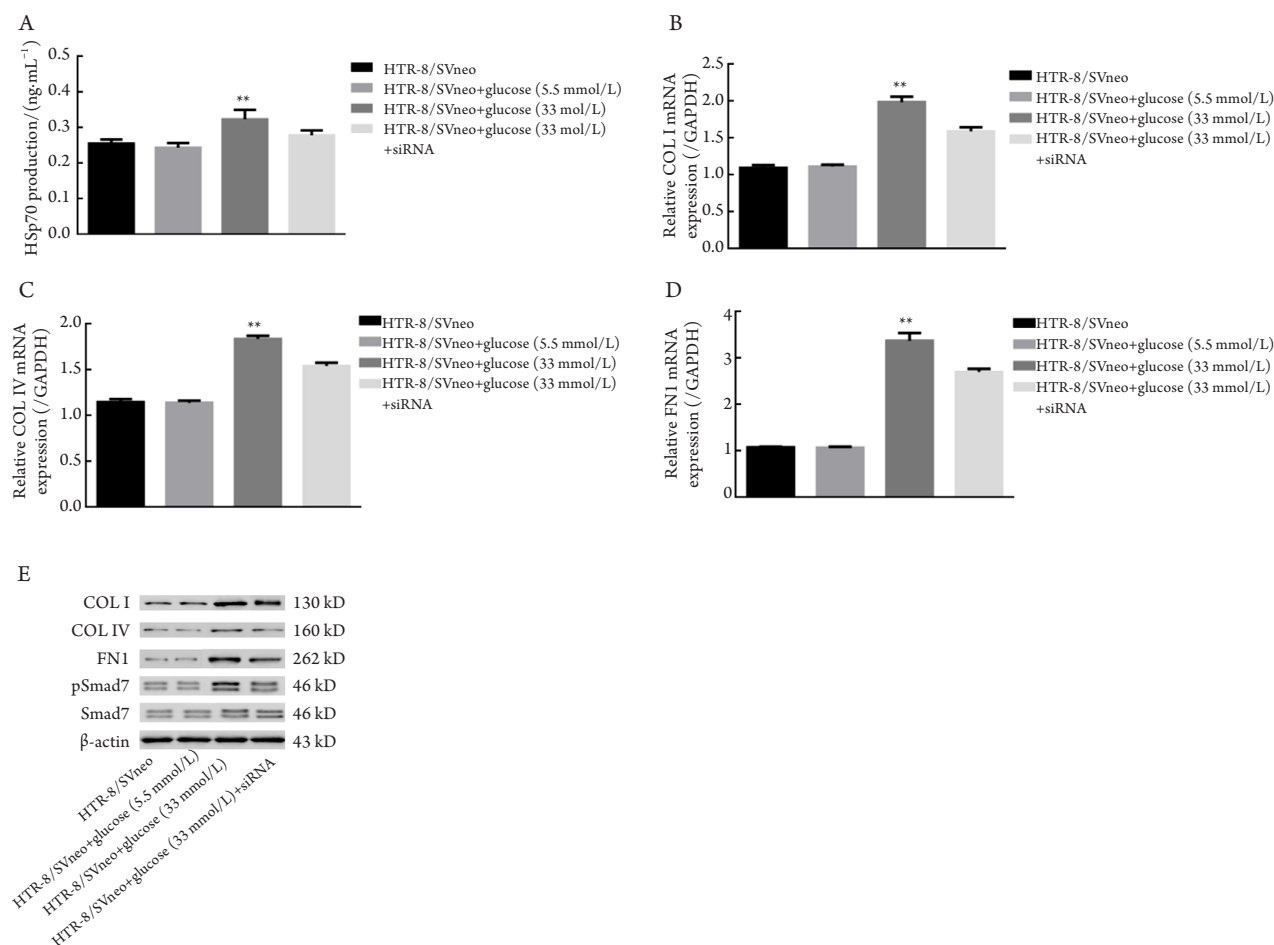


图3 HSP70对HTR-8/SVneo细胞纤维化相关蛋白表达的影响

Figure 3 Effect of HSP70 on the expression of fibrosis related protein in HTR-8/SVneo cell line

(A)葡萄糖水平对HTR-8/SVneo细胞HSP70表达的影响,与其他任何一组相比,均** $P < 0.01$; (B)HSP70对HTR-8/SVneo细胞COL 1 mRNA水平的影响,与其他任何一组相比,均** $P < 0.01$; (C)HSP70对HTR-8/SVneo细胞COL IV mRNA水平的影响,与其他任何一组相比,均** $P < 0.01$; (D)HSP70对HTR-8/SVneo细胞FN1 mRNA水平的影响,与其他任何一组相比,均** $P < 0.01$; (E)HSP70对HTR-8/SVneo细胞COL 1, COL IV, FN1, Smad蛋白表达水平的影响,与其他任何一组相比,均** $P < 0.01$.

(A) Effect of glucose on the expression of HSP70 in HTR-8/SVneo cell line, compared with any other groups, ** $P < 0.01$; (B) Effect of HSP70 on the expression of COL 1 mRNA in HTR-8/SVneo cell line, compared with any other groups, ** $P < 0.01$; (C) Effect of HSP70 on the expression of COL IV mRNA in HTR-8/SVneo cell line, compared with any other groups, ** $P < 0.01$; (D) Effect of HSP70 on the expression of FN 1 mRNA in HTR-8/SVneo cell line, compared with any other groups, ** $P < 0.01$; (E) Effect of HSP70 on the expression of COL 1, COL IV, FN1, Smad in HTR-8/SVneo cell line, compared with any other groups, ** $P < 0.01$.

3 讨论

GDM是一个多因素导致的疾病,与II型糖尿病相似,其主要的病因是胰岛素抵抗^[11],不能被胰腺β细胞功能增强而抵消。孕妇体内的荷尔蒙、炎症因子和脂肪因子似乎都与GDM的发病有关。研究^[12]报道:GDM孕妇体内的瘦素和TNF-α等促炎性因子水平上升,而脂连素和抑炎性因子水平下降。GDM孕妇体内的内环境的复杂多变,导致

了GDM复杂的病理机制。

研究^[9]显示,GDM孕妇体内的HSP70水平上升,这与本研究结果相一致:在GDM孕妇的外周血标本和胎盘组织标本中,HSP70的水平均上升。本研究中,纳入研究中的GDM组孕妇和HC组孕妇的年龄、孕前BMI和孕期平均增重均无统计学差异,这使得两组孕妇的可比性良好;同时比较两组孕妇的空腹血糖、餐后1 h血糖和餐后2 h血糖的差异,结果显示GDM组孕妇的上述指标均显著高

于HC组孕妇。值得注意的是, 由于 t 检验的统计量受到样本量的影响, 即使两组均数相差不大, 结果也可能有统计学差异。本研究还比较了两组孕妇的GSP和HbA1c的差异, 结果显示: 两组孕妇的GSP和HbA1c存在显著差异, 这与II型糖尿病中GSP和HbA1c的变化类似^[13-14], 但GDM中GSP和HbA1c水平增加的幅度并没有II型糖尿病大。

本研究选择HTR-8/SVneo细胞进行体外研究, 给予高糖(葡萄糖终浓度为33 mmol/L)刺激时, 其上清中的HSP70水平也上升了; 而转染siRNA后, HSP70水平显著下降, 表明siRNA有效。在糖尿病中, 由于受到高糖的刺激, 多种组织器官会发生纤维化^[15-18], 考虑到GDM孕妇体内的高血糖水平, 笔者随后检测了高糖刺激下HTR-8/SVneo细胞的COL I, COL IV和FN1的表达水平的变化, 结果显示COL I, COL IV和FN1的表达均显著上调, 表明在胎盘中, 胎盘滋养细胞受到高糖的刺激, 也可能发生纤维化。而当HSP70被沉默后COL I, COL IV和FN1的表达均显著下调, COL I, COL IV和FN1的表达变化可能受到HSP70的直接或间接的调节。

TGF- β /Smad信号通路介导纤维化在诸多研究^[19-22]中都得到了证实。本研究也发现高糖刺激下HTR-8/SVneo细胞的COL I, COL IV和FN1的表达水平上调后; 并通过检测高糖刺激下Smad7的磷酸化水平的变化, 发现仅有Smad7的磷酸化水平显著上调, 表明Smad7信号通路可能参与介导了胎盘间质纤维化。当HSP70被沉默后, Smad7的磷酸化水平下调, 提示HSP70可能是Smad7信号通路的上游调节分子。

综上所述, 本研究发现GDM孕妇中HSP70水平上调, 并能促进Smad7信号通路介导的胎盘间质纤维化, 而HSP70调节Smad7信号通路的具体分子机制尚待进一步研究。

参考文献

1. 朱微微, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病诊断标准变迁及其对临床管理的挑战[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(1): 24-27.
ZHU Weiwei, YANG Huixia. The development and diagnosis criteria of gestational diabetes mellitus and challenges to clinical management[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2014, 30(1): 24-27.
2. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus[J]. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2012(210): 1-327.
3. 王金莲. 以循证为基础的自我管理干预模式对妊娠期糖尿病患者血糖及妊娠结局的影响[J]. 中国医药科学, 2018, 8(5): 200-203.
WANG Jinlian. Effect of evidence-based self-management intervention on blood glucose and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus[J]. China Medicine and Pharmacy, 2018, 8(5): 200-203.
4. 李玉琴. 妊娠期糖尿病的规范化治疗对妊娠结局的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(7): 124-126.
LI Yuqin. The effect of standardized treatment of gestational diabetes on pregnancy outcome[J]. China Journal of Modern Medicine, 2018, 28(7): 124-126.
5. Hammoud NM, Visser GH, Peters SA, et al. Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41(4): 390-397.
6. 申娟茹, 李俊玲. 认知行为干预对妊娠糖尿病患者负性情绪和血糖的影响[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(6): 864-866.
SHEN Juanru, LI Junling. Effect of cognitive behavior intervention on negative emotion and blood glucose of patients with gestational diabetes mellitus[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2014, 29(6): 864-866.
7. Park CJ, Seo YS. Heat shock proteins: a review of the molecular chaperones for plant immunity[J]. Plant Pathol J, 2015, 31(4): 323-333.
8. Evans CG, Chang L, Gestwicki JE. Heat shock protein 70 (hsp70) as an emerging drug target[J]. J Med Chem, 2010, 53(12): 4585-4602.
9. Garamvölgyi Z, Prohászka Z, Rigó J Jr, et al. Increased circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) levels in gestational diabetes mellitus: a pilot study[J]. Cell Stress Chaperones, 2015, 20(4): 575-581.
10. 杨慧霞. 加强合作共同促进妊娠期糖尿病规范化诊断与治疗[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(4): 193-195.
YANG Huixia. To enhance cooperation to promote standardized diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2012, 4(4): 193-195.
11. 戴萍, 郝先平. 动态血糖监测系统配合胰岛素注射治疗妊娠期糖尿病的效果[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(6): 1284-1287.
DAI Ping, HAO Xianping. Effect of dynamic blood glucose monitoring system combined with insulin injection of treatment of gestational diabetes mellitus[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(6): 1284-1287.
12. López-Tinoco C, Roca M, Fernández-Deudero A, et al. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late-onset gestational diabetes mellitus[J]. Cytokine, 2012, 58(1): 14-19.

13. Rodriguez-Capote K, Tovell K, Holmes D, et al. Analytical evaluation of the Diazyme glycated serum protein assay on the siemens ADVIA 1800: comparison of results against HbA1c for diagnosis and management of diabetes[J]. J Diabetes Sci Technol, 2015, 9(2): 192-199.
14. 克迪尔叶·吐鲁洪, 艾克然木·艾合买提, 杜国利, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血糖、血脂、糖化血红蛋白水平与新生儿体重的关系[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(21): 4380-4383.
Kedierye-Tuluhong, Aikeranmu-Aihemaiti, DU Guoli, et al. The relationship between neonatal weight and blood glucose, lipids and glycosylated hemoglobin level of pregnant women with gestational diabetes[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2016, 31(21): 4380-4383.
15. Zechner D, Knapp N, Bobrowski A, et al. Diabetes increases pancreatic fibrosis during chronic inflammation[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2014, 239(6): 670-676.
16. Chen S, Puthanveetil P, Feng B, et al. Cardiac miR-133a overexpression prevents early cardiac fibrosis in diabetes[J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(3): 415-421.
17. Raaz U, Schellinger IN, Chernogubova E, et al. Transcription factor Runx2 promotes aortic fibrosis and stiffness in type 2 diabetes mellitus[J]. Circ Res, 2015, 117(6): 513-524.
18. Arnoni CP, Maquigussa E, Passos CS, et al. Inhibition of cellular transdifferentiation by losartan minimizes but does not reverse type 2 diabetes-induced renal fibrosis[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2015, 16(3): 469-480.
19. Li W, Zhu C, Chen X, et al. Pokeweed antiviral protein down-regulates Wnt/beta-catenin signalling to attenuate liver fibrogenesis in vitro and in vivo[J]. Dig Liver Dis, 2011, 43(7): 559-566.
20. 谭劲, 岳金宝, 罗玉姣, 等. 丹玄口康对ANE诱导的口腔黏膜下纤维化TGFβ1/Smad信号通路的影响[J]. 中国医药科学, 2018, 8(5): 27-31.
TAN Jin, YUE Jinbao, LUO Yujiao, et al. Effect of Danxuan Koukang on ANE induced TGF beta 1/Smad signaling pathway in oral submucosal fibrosis[J]. China Medicine and Pharmacy, 2018, 8(5): 27-31.
21. 张晓玲. 特发性肺纤维化患者血清TGF-β、IFN-γ水平变化的意义[J]. 中国医学创新, 2018, 15(6): 137-140.
ZHANG Xiaoling. Significance of changes in serum levels of TGF-β and IFN-γ in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Medical Innovation of China, 2018, 15(6): 137-140.
22. Huang XZ, Wen D, Zhang M, et al. Sirt1 activation ameliorates renal fibrosis by inhibiting the TGF-beta/Smad3 pathway[J]. J Cell Biochem, 2014, 115(5): 996-1005.

本文引用: 胡丽芳, 黄文珍, 刘彤. 妊娠期糖尿病孕妇血清HSP70水平升高并促进胎盘间质纤维化[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(10): 2159-2165. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.017

Cite this article as: HU Lifang, HUANG Wenzhen, LIU Tong. Serum HSP70 levels increases in pregnant women with gestational diabetes and promotes placental interstitial fibrosis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(10): 2159-2165. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.017