

血清脂质运载蛋白2在小鼠视网膜血管内皮细胞血管生成中的作用

姚国敏¹, 李蓉¹, 田瑾²

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81500726);2017年陕西省普通高校首批青年杰出人才“培育计划”项目

作者单位:¹(710077)中国陕西省西安市,西安医学院第一附属医院眼科;²(714000)中国陕西省渭南市中心医院眼科

作者简介:姚国敏,女,毕业于山西医科大学,硕士,主治医师,讲师,研究方向:青光眼、白内障、视网膜疾病。

通讯作者:田瑾,女,毕业于西安交通大学医学院,本科,副主任医师,眼科副主任,研究方向:白内障、青光眼及视网膜疾病。tjmtt0057@163.com

收稿日期:2018-03-19 修回日期:2018-07-30

Effect of lipocalin-2 on angiogenesis of murine retinal vascular endothelial cells

Guo-Min Yao¹, Rong Li¹, Jin Tian²

Foundation items: National Nature Science Foundation of China (No. 81500726); Young Talent Training Plan in Regular Colleges and Universities of Shaanxi

¹Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China;

²Department of Ophthalmology, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jin Tian. Department of Ophthalmology, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, Shaanxi Province, China. tjmtt0057@163.com

Received:2018-03-19 Accepted:2018-07-30

Abstract

• **AIM:** To explore the role of lipocalin-2 (LCN-2) in retinal angiogenesis *in vitro* by observing its effects on proliferation, migration and capillary-like tube formation of murine retinal vascular endothelial cells (RVECs).

• **METHODS:** Well cultured RVECs were divided to different groups which were treated with 0, 5, 10 $\mu\text{mol/L}$ LCN-2 for 48h, respectively. Cell proliferation, migration and tube formation were detected by using the EDU assay, transwell assay and matrigel assay, respectively.

• **RESULTS:** The cell proliferation rate was promoted in both low and high dose of LCN-2 groups compared to the control cells ($P < 0.05$). The number of migrated cells in both LCN-2 groups was significantly larger than that of the control group ($P < 0.05$). The number of capillary-like tube structures of both LCN-2 groups was significantly larger than that of the control cells ($P < 0.05$). In addition, cell proliferation, migration and tube formation were all increased with the increase of LCN-2 concentration.

• **CONCLUSION:** LCN-2 could obviously promote the angiogenesis capacity of RVECs, suggesting that LCN-2 is an important pro-angiogenic factor in retinal angiogenesis.

• **KEYWORDS:** lipocalin-2; angiogenesis; retinal endothelial cell

Citation: Yao GM, Li R, Tian J. Effect of lipocalin-2 on angiogenesis of murine retinal vascular endothelial cells. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(9):1578-1582

摘要

目的:观察脂质运载蛋白2(lipocalin-2, LCN-2)对体外培养的小鼠视网膜内皮细胞(retinal vascular endothelial cells, RVECs)增殖、迁移和管腔形成的影响及其在视网膜新生血管中的作用。

方法:取生长状况良好的RVECs分为不同浓度组:分别以0、5、10 $\mu\text{mol/L}$ LCN-2作用细胞48h。采用EdU法检测细胞增殖,Transwell法检测细胞迁移,Matrigel法检测管腔形成。

结果:不同浓度LCN-2作用的细胞增殖率大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),不同浓度LCN-2组RVECs细胞迁移数目多于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),不同浓度LCN-2组细胞管腔形成数明显多于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且细胞增殖、迁移和管腔形成均随着LCN-2浓度的升高而增加。

结论:LCN-2能够明显促进RVECs的血管生成过程,提示LCN-2是一种重要的促视网膜新生血管形成的因子。

关键词:脂质运载蛋白2;血管生成;视网膜内皮细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.05

引用:姚国敏,李蓉,田瑾.血清脂质运载蛋白2在小鼠视网膜血管内皮细胞血管生成中的作用.国际眼科杂志2018;18(9):1578-1582

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种糖尿病的严重微血管并发症,也是全世界劳动人群发生低视力和致盲的主要原因^[1-2]。在DR病情发展的晚期,患者出现病理性视网膜新生血管,即进入增殖性糖尿病视网膜病变期(proliferative diabetic retinopathy, PDR),继而发生玻璃体出血和牵拉性视网膜脱离^[3],给患者带来严重的视力损害和视力残疾。血管生成是一个主要涉及血管生成因子的分泌、细胞外基质降解、内皮细胞活化、迁移、增殖、生长、出芽和管腔形成等步骤的复杂过程,其中重要作用的刺激因子和抑制因子间发生失衡,就会导

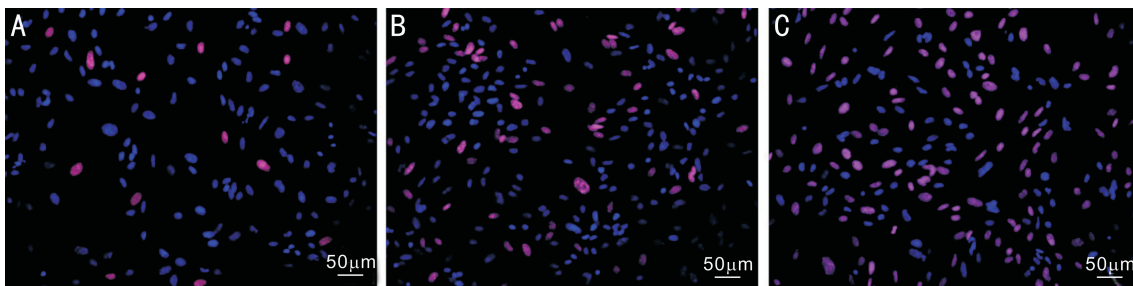


图1 荧光显微镜下各组细胞增殖情况(EdU法×200) A:对照组;B:5μmol/L LCN-2组;C:10μmol/L LCN-2组。

致新生血管的生长^[4]。近年来研究发现除高血糖外,多种细胞因子、生长因子、炎症因子和血管生成因子参与DR的病理机制^[5-6]。脂肪细胞可分泌多种脂肪细胞因子,其中新型脂肪因子脂质运载蛋白2(lipocalin-2, LCN-2)被发现是胰岛素信号通路的调控者,在糖尿病等疾病中具有广泛的代谢效应,也参与一系列血管并发症^[7-9]。为了观察LCN-2是否直接影响视网膜新生血管的形成,本研究拟采用体外培养的小鼠视网膜血管内皮细胞(retinal vascular endothelial cells, RVECs),观察分析LCN-2对该细胞增殖、迁移和管腔形成的影响,以期为进一步研究LCN-2在DR等视网膜新生血管性病变中的作用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 小鼠原代RVECs购自武汉原生原代生物医药科技有限公司;LCN-2购于美国Acrobiosystems公司;M199培养基购自美国Gibco公司;胎牛血清购自杭州四季青生物工程材料有限公司;Click-iT EdU成像检测试剂盒购自南京凯基生物科技发展有限公司;Transwell小室、Matrigel基质胶均购自美国BD公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 原代RVECs细胞在37℃、5% CO₂饱和湿度的培养箱中,在含10%胎牛血清的M199培养基中生长至细胞融合,当细胞密度达80%时,对细胞按1:3的比例传代。取对数生长期,生长状态良好的细胞,按5×10⁵个/孔接种于六孔板,分别给予0(对照组)、5、10μmol/L LCN-2作用48h后,收集细胞进行实验。

1.2.2 EdU法分析细胞增殖 PBS缓冲液浸洗已爬好细胞的玻片3次,4%多聚甲醛固定15min后PBS缓冲液浸洗玻片去除固定液,以含3%胎牛血清的PBS缓冲液洗涤爬片,每孔加入1mL含0.5% Triton X-100的PBS缓冲液,室温孵育20min穿孔,然后按照Click-iT EdU成像检测试剂盒说明书进行染色。吸水纸吸干爬片上的液体后用含抗荧光淬灭剂的封片液封片,然后在荧光显微镜下观察并采集图像,计算细胞增殖率(增殖细胞数/细胞总数×100%)。

1.2.3 Transwell法分析细胞迁移 将RVECs按5×10⁵个/孔接种于六孔板。用0.25%胰蛋白酶消化细胞,无血清M199培养基重悬细胞,调整细胞密度至2×10⁴个/mL。在24孔板中预先加入800μL含10%胎牛血清的M199培养基,并放入Transwell小室,1h后在Transwell上室分别加入200μL各组细胞悬液,继续培养24h。取出Transwell小室,PBS缓冲液清洗,用干净的棉球将上室一侧的未迁移的细胞擦干净,用10%甲醇溶液固定30min,之后采用5%结晶紫染液染色20min,PBS缓冲液清洗后,每个小室随机选取5个视野,高倍显微镜下观察拍照,计数细胞。

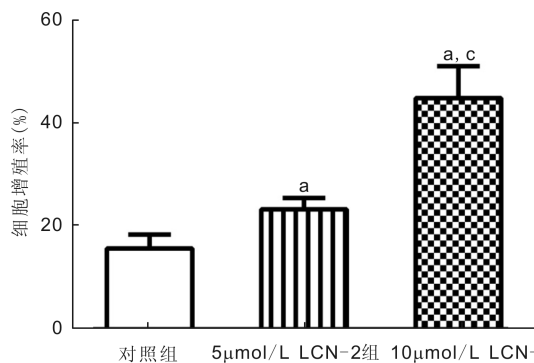


图2 各组细胞增殖率比较 ^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs 5μmol/L LCN-2组。

1.2.4 Matrigel法分析管腔形成 在4℃条件下过夜融化Matrigel胶,预冷24孔板和枪头。取96孔板在冰上操作,每孔缓慢加入200μL Matrigel胶。37℃孵育30~60min,使Matrigel胶凝固。取按前述方法处理过的RVECs细胞以2×10⁵个/mL细胞悬液接入24孔板内。37℃孵育8h后在显微镜下观察拍照。采用Image J图像分析软件对形成的完整管腔进行计数(每3个分叉处记为一个血管腔),取平均值。每组设3个复孔,实验重复3次。

统计学分析:采用统计学软件SPSS19.0进行统计学处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用方差分析和LSD-t检验进行比较,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LCN-2促进RVECs细胞增殖 EdU检测结果发现,三组细胞均发生不同程度的增殖(图1)。各组细胞的增殖率分别是对照组15.60%±2.70%,5μmol/L组23.20%±2.17%,10μmol/L组44.80%±6.22%。三组细胞增殖率比较,差异具有统计学意义($F=67.80, P<0.001$)。进一步组间两两比较发现,对照组与5μmol/L LCN-2组间的差异具有统计学意义($P<0.05$),对照组与10μmol/L LCN-2组间的差异具有统计学意义($P<0.001$),5μmol/L与10μmol/L LCN-2组间的差异具有统计学意义($P<0.001$),见图2。结果表明,LCN-2各组的细胞增殖率均高于对照组,且随着LCN-2刺激浓度的升高,其促增殖效应相应增强。

2.2 LCN-2促进RVECs细胞迁移 Transwell法实验结果显示,培养24h后,大量RVECs细胞发生迁移(图3)。不同分组细胞的迁移个数分别为:对照组29±2.24个、5μmol/L LCN-2组38±2.24个、10μmol/L LCN-2组52.8±2.17个,三组间细胞迁移个数差异有统计学意义($F=147.36, P<0.001$),与对照组相比,各浓度LCN-2组RVECs细胞迁移明显增强,差异有统计学意义($P<$

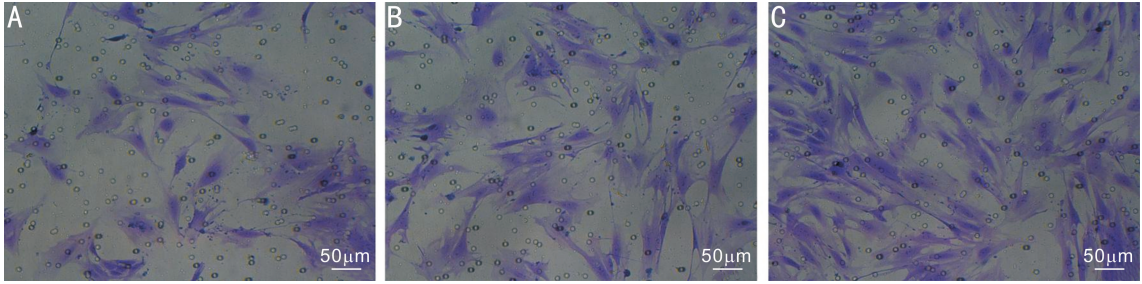


图3 显微镜下各组细胞迁移图(Transwell法×200) A:对照组;B:5μmol/L LCN-2组;C:10μmol/L LCN-2组。

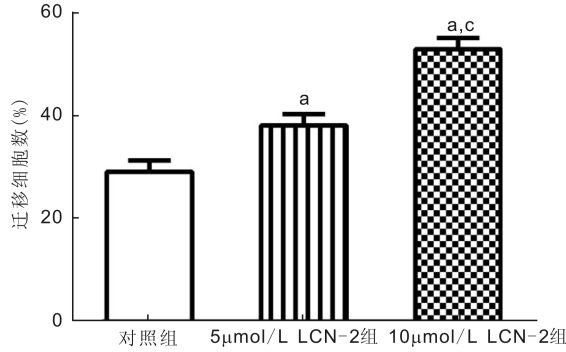


图4 各组细胞迁移个数的比较 ^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 5μmol/L LCN-2组。

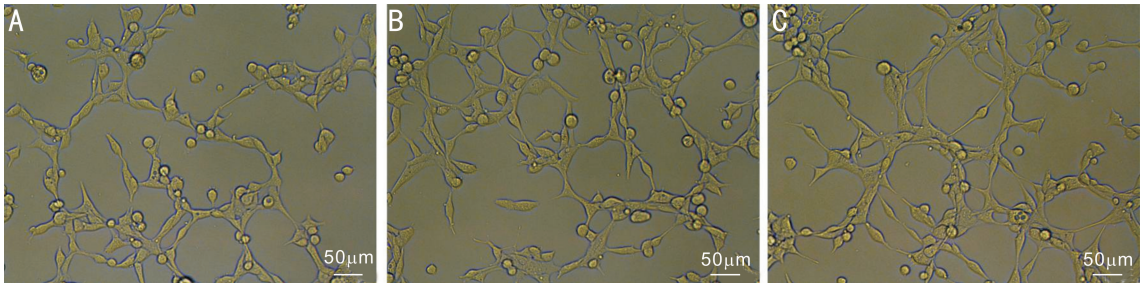


图5 显微镜下各组 RVECs 细胞管腔结构形成(Matrigel法×200) A:对照组;B:5μmol/L LCN-2组;C:10μmol/L LCN-2组。

0.001),且高浓度组细胞迁移高于低浓度组,差异有统计学意义($P < 0.001$),见图4。结果提示用 LCN-2 刺激 RVECs 细胞后,迁移细胞的数量比对照组增加,说明 LCN-2 促进 RVECs 细胞迁移。

2.3 LCN-2 促进 RVECs 管腔形成 Matrigel 实验结果显示,对照组和不同浓度 LCN-2 组 RVECs 细胞形成的完整管腔数分别为:对照组 11.0 ± 1.58 个、5μmol/L LCN-2 组 16.60 ± 2.70 个、10μmol/L LCN-2 组 20.8 ± 1.64 个(图5),三组间细胞管腔形成数差异有统计学意义($F = 29.01, P < 0.001$),低浓度组细胞迁移高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),高浓度 LCN-2 组管腔形成数高于对照组和低浓度 LCN-2 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见图6。本实验结果提示 LCN-2 能够促进 RVECs 毛细血管样管腔的形成。

3 讨论

随着糖尿病发病率的逐年攀升,人类的身体健康及生活质量受到严重威胁。各种复杂的分子机制导致一系列糖尿病性微血管病变,致使患者出现多种严重的并发症,例如糖尿病肾脏病变、视网膜病变以及神经病变等。DR 是糖尿病微血管病变的最常见并发症之一,是糖尿病患者失明的主要原因。普遍认为长期、慢性的高血糖引发的炎症反应和氧化应激促使血管内皮功能受损是 DR 的发病基础^[10],但目前我们对其发病机制的认识尚不完全明确,

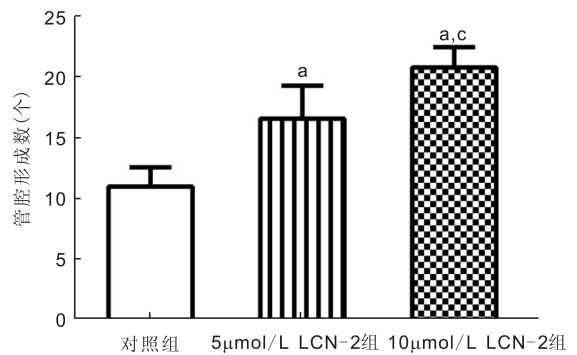


图6 各组 RVECs 细胞管腔结构形成情况 ^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 5μmol/L LCN-2组。

还需要进一步研究。新近体内外实验均证实,脂肪细胞可分泌一些脂肪细胞因子,参与2型糖尿病及其微血管并发症,如DR的发生、发展^[11-12]。

LCN-2,亦名中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL),是由 Kjeldsen 等^[13]学者于1993年在研究人类中性粒细胞内基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)时发现的一种糖蛋白,分子量约为25kD。LCN-2是转运小的疏水配体的脂质运载蛋白家族的一员,广泛分布于肾脏、肺脏、肝脏及小肠等多种组织器官中,具有多种生物学功

能,在细胞的增殖、凋亡及炎症反应过程中起重要的调节作用^[14]。既往对 LCN-2 的研究主要集中在肾脏疾病、感染性疾病及肿瘤等方面,近年来的众多研究表明,LCN-2 与肥胖及糖尿病等的关系也十分密切。在各种肥胖动物模型和肥胖人群中均发现,脂肪组织表达的 LCN-2 水平是升高的^[15-17],糖尿病小鼠的脂肪组织和 2 型糖尿病患者循环中的 LCN-2 水平也显著升高^[18-19]。由于糖尿病被认为是一种慢性、低度炎症的亚临床过程,而 LCN-2 蛋白是一种新的急性时相反应蛋白,故 LCN-2 被认为是作为一种炎症因子参与了糖尿病的发生机制。本研究首次在体外观察到 LCN-2 对视网膜血管内皮细胞的血管形成过程具有促进作用,提示 LCN-2 还以促血管生成因子的身份参与 DR 等糖尿病微血管并发症的病理过程。

血管新生是一个复杂的生物过程,涉及细胞增殖、迁移、各种血管生长因子和细胞因子的调节等,完整的网络状的血管形成是一个综合及累积的过程。本研究的结果表明,LCN-2 可以明显促进 RVECs 细胞的增殖、迁移和血管生成过程,且均随着 LCN-2 浓度的升高而增加,提示 LCN-2 在视网膜的血管新生中可能起着促进作用。目前,LCN-2 与血管新生的关系研究主要集中在肿瘤方面,对于二者的关系仍存在争议。例如,在乳腺癌的体外实验中发现,在表达 LCN-2 的人乳腺癌细胞中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达明显增加,LCN-2 可以促进血管生成;在动物模型的实验中发现,LCN-2 明显增强了 VEGF 诱导的血管生成过程^[20]。然而,在胰腺癌发展的早期,LCN-2 表达明显升高,LCN-2 的过表达阻断了胰腺癌的细胞粘附、浸润和血管生成,而这种对血管生成的抑制作用部分是通过减少 VEGF 的产生或阻断 VEGF 对血管内皮细胞的效应来实现的。因此研究者认为在进展期胰腺癌中,LCN-2 可能成为一种有潜力的浸润和血管生成抑制剂^[21]。本研究结果与上述肿瘤中的研究结果存在差异,可能与细胞类型、LCN-2 浓度和实验条件不同等因素有关。另外,在缺血缺氧、高糖等病理条件下,LCN-2 对视网膜血管新生的作用还不得而知,尚需进一步实验研究。

据报道,LCN-2 与周围血管性病变的发生也存在关联,LCN-2 可作为一种心血管疾病的生物标志物,独立预测心血管事件的发生^[22]。临床研究发现,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)患者血清 LCN-2 水平显著升高,且与 AS 的严重程度呈正相关^[23],且 LCN-2 水平在 AS 患者的不稳定粥样斑块中也升高^[24]。另一项研究揭示 T2 糖尿病患者的亚临床 AS 与血清 LCN-2 水平具有独立的关联,提示 LCN-2 可能参与了糖尿病血管病变的早期病理过程^[25]。在机制方面,研究发现 LCN-2 是血管内皮损伤的标志物^[26]。在血管发生损伤后,受损血管内膜区域出现 LCN-2 mRNA 的高表达,同时 LCN-2 和 MMP-9 形成的二聚体数量显著增加,进而加剧组织内蛋白水解及胶原降解,从而发挥其在血管损伤及修复中的作用^[27]。在妊娠期高血压疾病的研究中发现,疾病组孕妇血清中 LCN-2 水平明显高于正常妊娠组,且血清 LCN-2 水平有随着病情加重而逐步增高的趋势,提示高浓度 LCN-2 可能与妊娠期高血压的血管内皮细胞损伤有关,LCN-2 这种脂肪细胞因子可能在妊娠期高血压疾病的发生发展中发挥重要的作用^[28]。上述研究提示,高血糖导致 LCN-2 水平升高后直接损伤血管内皮细胞,与糖尿病周围血管病变的发生

关系密切,故本研究结果为 LCN-2 参与 PDR 患者视网膜新生血管的发生机制提供了间接证据,我们认为除直接损伤视网膜血管内皮细胞外,LCN-2 还以促进细胞增殖、迁移和管腔形成的方式参与 PDR 新生血管的形成。

综上,在 PDR 视网膜血管新生的过程中,LCN-2 可能是一种新的促血管形成因子。不过,体外培养的小鼠 RVECs 不能代表疾病状态下的视网膜新生血管内皮细胞,还需要利用疾病的细胞和动物模型进一步研究 LCN-2 与视网膜新生血管的关系。另外,本研究仅设置了 0、5 μ mol/L 及 10 μ mol/L 的 LCN-2 浓度,尚不能说明 LCN-2 是否能以浓度依赖性的方式促进 RVECs 细胞的血管生成,在后续研究中还应增加其他浓度进行观察。目前对 LCN-2 与血管生成关系的研究仍处于初始阶段,具体的作用机制还需进一步研究。在今后的研究中,需要进一步明确 LCN-2 促进 RVECs 细胞血管形成过程的信号通路,还需要将 LCN-2 及其信号通路作为 PDR 等视网膜新生血管性疾病的治疗靶点进行针对性的临床前研究,以期为此类疾病的治疗提供新的方向。

参考文献

- Abdulsalam S, Ibrahim A, Saidu H, *et al.* Knowledge, attitude, and practice of diabetic retinopathy among physicians in Northwestern Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2018;21(4):478-483
- Li YY, Yang XF, Gu H, *et al.* The relationship between insulin resistance/ β -cell dysfunction and diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: the Desheng Diabetic Eye Study. *Int J Ophthalmol* 2018;11(3):493-500
- Klaassen I, de Vries EW, Vogels IMC, *et al.* Identification of proteins associated with clinical and pathological features of proliferative diabetic retinopathy in vitreous and fibrovascular membranes. *PLoS One* 2017;12(11):e0187304
- Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386(6626):671-674
- Feng S, Yu H, Yu Y, *et al.* Levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in aqueous humour of patients with diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2018;2018:8546423
- Tsai T, Kuehn S, Tsiampalis N, *et al.* Anti-inflammatory cytokine and angiogenic factors levels in vitreous samples of diabetic retinopathy patients. *PLoS One* 2018;13(3):e0194603
- De la Chesnaye E, Manuel-Apolinar L, Zarate A, *et al.* Lipocalin-2 plasmatic levels are reduced in patients with long-term type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(2):2853-2859
- Moschen AR, Adolph TE, Gerner RR, *et al.* Lipocalin-2: a master mediator of intestinal and metabolic inflammation. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28(5):388-397
- 顾娟,王学东,潘兆麟,等.肥胖与代谢综合征患者血清 lipocalin-2、hsCRP 变化. *贵阳医学院学报* 2012;37(4):364-368
- Liu L, Zuo Z, Lu S, *et al.* Naringin attenuates diabetic retinopathy by inhibiting inflammation, oxidative stress and NF- κ B activation *in vivo* and *in vitro*. *Iran J Basic Med Sci* 2017;20(7):813-821
- Du J, Li R, Xu L, *et al.* Increased serum chemerin levels in diabetic retinopathy of type 2 diabetic patients. *Curr Eye Res* 2016;41(1):114-120
- Du J, Li R, Liu Y, *et al.* The role of autophagy in chemerin-induced angiogenesis of RF/6A cells. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(9):17802-17811
- Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, *et al.* Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993;268(14):10425-10432

- 14 Bolognani D, Coppolino G, Lacquaniti A, *et al.* From kidney to cardiovascular diseases; NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest* 2010;40(3):273-276
- 15 Ishii A, Katsuura G, Imamaki H, *et al.* Obesity-promoting and anti-thermogenic effects of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in mice. *Sci Rep* 2017;7(1):15501
- 16 Elkhidir AE, Eltahir HB, Mohamed AO. Association of lipocalin-2 level, glycemic status and obesity in type 2 diabetes mellitus. *BMC Res Notes* 2017;10(1):285
- 17 Rashad NM, El-Shal AS, Etewa RL, *et al.* Lipocalin-2 expression and serum levels as early predictors of type 2 diabetes mellitus in obese women. *IUBMB Life* 2017;69(2):88-97
- 18 Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, *et al.* Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem* 2007;53(1):34-41
- 19 Yan QW, Yang Q, Mody N, *et al.* The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(10):2533-2540
- 20 Yang J, McNeish B, Butterfield C, *et al.* Lipocalin 2 is a novel regulator of angiogenesis in human breast cancer. *FASEB J* 2013;27(1):45-50
- 21 Tong Z, Kunnumakkara AB, Wang H, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel suppressor of invasion and angiogenesis in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2008;68(15):6100-6108
- 22 Wu G, Li H, Fang Q, *et al.* Elevated circulating lipocalin-2 levels independently predict incident cardiovascular events in men in a population-based cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(11):2457-2464
- 23 Lee YH, Lee SH, Jung ES, *et al.* Visceral adiposity and the severity of coronary artery disease in middle-aged subjects with normal waist circumference and its relation with lipocalin-2 and MCP-1. *Atherosclerosis* 2010;213(2):592-597
- 24 te Boekhorst BC, Bovens SM, Hellings WE, *et al.* Molecular MRI of murine atherosclerotic plaque targeting NGAL: a protein associated with unstable human plaque characteristics. *Cardiovasc Res* 2011;89(3):680-688
- 25 Xiao Y, Xu A, Hui X, *et al.* Circulating lipocalin-2 and retinol-binding protein 4 are associated with intima-media thickness and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2013;8(6):e66607
- 26 Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, *et al.* Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(2):407-413
- 27 Bu DX, Hemdahl AL, Gabrielsen A, *et al.* Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappa B. *Am J Pathol* 2006;169(6):2245-2253
- 28 吴爱民, 范玉平. 妊娠期高血压疾病患者血清脂质运载蛋白2水平变化及其意义. *南通大学学报(医学版)* 2013;33(6):543-544