

ADMA-- 一个新的心血管疾病危险因素 *

彭海燕 唐惠芳[△]

(南华大学附属第一医院心血管内科 湖南 衡阳 421001)

摘要 非对称性二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 为内源性一氧化氮合酶 (endogenous Nitric-Oxide Synthase, eNOS) 竞争性抑制剂,可抑制 NOS 的活性,减少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的合成,致使内皮功能障碍。近年来研究认为 ADMA 是冠心病的独立预测因子,与心功能不全及心血管疾病死亡率明显相关。本文将针对 ADMA 与心血管疾病的相关性进行综述。

关键词 ADMA 内皮功能障碍 心血管疾病 心功能不全 死亡率

中图分类号 R54 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 14-2797-04

Asymmetric Dimethylarginine(ADMA) :A new risk factor for Cardiovascular Disease*

PENG Hai-yan, TANG Hui-fang[△]

(First Affiliated Hospital of University of South China, Department of Cardiology, Hunan, Hengyang 421001, China)

ABSTRACT : As an endogenous nitric oxide synthase competitive inhibitor, asymmetric dimethylarginine (ADMA) can inhibit the activity of nitric oxide synthase (NOS), reduce the synthesis of nitric oxide (NO) and result in endothelial dysfunction. In recent years, studies suggest that ADMA is an independent predictor of coronary heart disease and it is significantly associated with heart failure and mortality of cardiovascular disease. This article aims to review the relationship between plasma ADMA and cardiovascular disease.

Key words: asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction, cardiovascular disease, heart failure, mortality

Chinese Library Classification(CLC): R54 **Document code**: A

Article ID:1673-6273 (2012) 14-2797-04

非对称性二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 是一种天然的氨基酸,广泛分布于人的组织、细胞、体液中。它能竞争性抑制一氧化氮合酶活性,从而发挥生物学效应。

1 ADMA 的生成与代谢

ADMA 主要是由含甲基化精氨酸残基的蛋白质,以特异性 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,经蛋白精氨酸 N-甲基转移酶 (protein-arginine methyltransferases, PRMT) 催化多肽中的 L-精氨酸胍基氮甲基化水解释放而来。体内 PRMT 主要有两种: PRMT-1 和 PRMT-2。PRMT-1 催化蛋白质生成单甲基精氨酸 (N-monomethyl-L-arginine, L-NMMA) 和 ADMA; PRMT-2 催化蛋白质生成对称性二甲基精氨酸 (symmetric dimethylarginine, SDMA), 为 ADMA 的立体同分异构体,无明显生物活性。L-NMMA 和 ADMA 是 eNOS 抑制剂,由于血浆中的 ADMA 浓度约为 L-NMMA 的 10 倍,故认为 ADMA 是主要的 eNOS 抑制剂。

ADMA 主要经代谢降解 (90%以上),由甲基精氨酸二甲胺水解酶 (dimethylarginine-dimethylaminohydrolase, DDAH) 分解生成 L-胍氨酸和甲基胺,经肾脏排泄出体外。DDAH 广泛存在于组织细胞中,其分布具有组织特异性。DDAH 主要分两型: DDAH-I 和 DDAH-II。DDAH-I 主要分布于神经源性 NOS 表达

占优势的组织中,如大脑,而 DDAH-II 主要分布在有着高表达 eNOS 的组织,如心血管、胎盘和肾脏。(ADMA 生成代谢如下图 1)

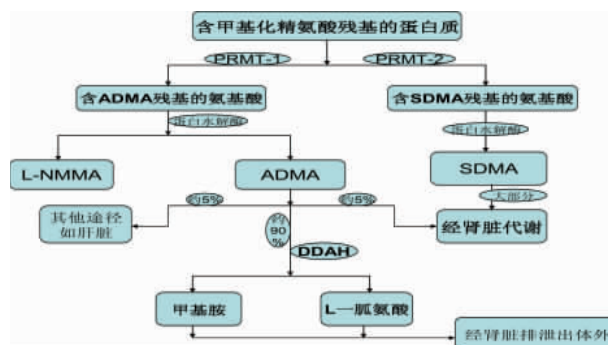


图1 ADMA 的生成代谢

Fig.1 Generation and Metabolism of ADMA

图中各种简写如下: PRMT: 蛋白精氨酸 N-甲基转移酶; ADMA: 非对称性二甲基精氨酸; SDMA: 对称性二甲基精氨酸; L-NMMA: 单甲基精氨酸; DDAH: 甲基精氨酸二甲胺水解酶

2 ADMA 与内皮功能障碍

血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS)

* 基金项目 国家自然科学基金项目 (30900625)

作者简介 彭海燕,女,硕士研究生,主要研究方向 冠心病, E-mail 82660426@163.com

△通讯作者 唐惠芳,女,博士,副教授,硕士生导师, E-mail tanghui芳999@163.com

(收稿日期 2011-11-29 接受日期 2011-12-24)

早期形成的始动环节,血管内皮损伤和功能障碍引起内分泌功能失调在 AS 早期形成和发展阶段的病理生理机制中起关键作用。

内皮细胞不仅具有屏障作用,且是活跃的内分泌器官,能够分泌多种血管活性物质,在调节血管张力、维持血液平衡方面有重要作用。ADMA 不仅可与 L-精氨酸竞争性抑制 NOS 的结合位点,抑制 NOS 的活性,促进其解耦连^[1]还具有与 L-精氨酸相同的阳离子 y^+ 转运通路,可以干扰 L-精氨酸转运入细胞内,从而使得内源性 NO 生成减少,继而引起内皮功能障碍。血管内皮细胞合成分泌 NO 减少、内皮功能障碍,引起血管张力调节机制受损,促进血小板活化聚集及单核细胞、中性粒细胞活化及粘附,从而引起血管痉挛、血管平滑肌增生、内膜下脂质沉积,导致 AS 发生。

临床研究观察了内皮功能障碍患者血浆中 ADMA 水平的变化。Elesber 等^[2]研究认为内皮功能障碍与早期 AS 患者的血浆高 ADMA 水平独立相关。Boger 等^[3]检测血脂正常和高脂血症的成年人血浆 ADMA 水平以及肱动脉血流介导的血管扩张 (flow-mediated dilatation, FMD) 程度,发现 FMD 与血浆 ADMA 呈负相关,而 FMD 被认为可反映内皮功能情况。Juonala M 等^[4]的研究同样显示在校正年龄、性别、传统的心血管危险因素、肾小球滤过率及肱动脉直径基线水平后,经多元回归分析发现血浆 ADMA 与 FMD 呈明显负性相关。因此,多数学者认为血浆 ADMA 水平可作为预测血管内皮功能的指标之一。

3 ADMA 与心血管疾病

3.1 ADMA 与高脂血症

脂质代谢异常是 AS 的重要因素之一,高脂血症对血管内皮有损伤作用。高胆固醇血症患者血浆 L-精氨酸/ADMA 比值降低,血浆 ADMA 水平与总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平显著正相关^[5]。在动物实验中,于晓玲^[6]的实验发现,给日本大耳兔高脂饮食,分别在第 4、8、12 周测定兔血清中 ADMA 水平,与对照组 (普通饮食) 相比,血清 ADMA 水平明显升高 (P 均 < 0.01)。在 12 周后处死兔取主动脉做活检,发现高脂饮食组主动脉壁呈 AS 病理改变。目前认为高脂血症患者血浆 ADMA 水平升高可能机制如下:①高胆固醇血症可导致 DDAH 活性的降低,进而出现 ADMA 的蓄积;②氧化低密度脂蛋白可使 PRMTs 表达上升,ADMA 合成增多。

3.2 ADMA 与高血压病

研究发现血浆 ADMA 水平与高血压明显相关。Sonmez A 等发现与对照组相比较,原发性高血压患者血浆 ADMA 明显增高,而尿中 NO_x 的排泄率 (内源性 NO 产生的指数) 降低^[7]。国内研究亦发现高血压患者血浆 ADMA 水平明显高于对照组^[8,11]。陈美芳等^[9]同样证实 ADMA 可促使原发性高血压患者血管内皮功能不全的发生。ADMA 通过抑制内皮 NOS 的合成进而导致内皮功能障碍,参与高血压的发生。Suda O 等的研究认为^[10]ADMA 对血管的长期影响还有可能通过直接上调血管紧张素转换酶和血管紧张素 II 受体从而增加氧化应激,进而导致内皮功能障碍,从而参与高血压的发生。而具体机制有待进一步的大量实验研究。

3.3 ADMA 与胰岛素抵抗、糖尿病

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 及糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 均与心血管疾病明显相关,DM 更被认为是冠心病的等危症。孙明等^[11]的研究显示:高血压伴 IR 患者血清 ADMA 水平显著高于高血压无 IR 患者和正常对照者 (P 均 < 0.05)。Nakhjavani 等^[12]发现,2 型 DM 患者血浆 ADMA 水平显著高于健康对照组,认为 ADMA 是 DM 的独立预测因子。Cavusoglu 等^[13]的研究表明:DM 患者 ADMA 基础水平的升高是其发生心血管事件的强且独立的预测因子。对于孕妇的研究亦发现,与健康对照组比较,糖耐量异常及妊娠期糖尿病者血浆 ADMA 水平明显升高 ($P=0.001$)^[14]。目前认为 IR 或 DM 患者 ADMA 水平升高的机制可能是:体内高浓度葡萄糖对 DDAH 有明显抑制作用,从而造成血浆中 ADMA 蓄积。

3.4 ADMA 与冠心病

ADMA 水平升高与多种冠心病的高危因素均相关,ADMA 的升高在反应冠心病严重程度和预后预测中同样有十分重要的价值。Krempl 等^[15]的前瞻性研究发现冠心病患者的血浆 ADMA 水平高于健康对照组,不稳定性心绞痛患者的 ADMA 水平明显高于稳定性心绞痛患者。此外,国内黄日茂等^[16]发现 ADMA 水平与冠状动脉狭窄程度 Gnesini 评分呈正相关,提示 ADMA 水平还可能客观反映冠脉粥样硬化的严重程度。Landin 等认为 ADMA 是冠心病独立的危险因素,增高的 ADMA 水平可独立预测心血管危险事件^[17]。国内相关的研究同样显示 ADMA 可预测心血管危险事件的发生^[18]。

3.5 ADMA 与心功能不全

心功能不全是多种心血管疾病发展的终末阶段,临床研究发现患者血浆 ADMA 水平在多种心血管疾病导致的心功能不全中均有增加。给予静脉注射 ADMA 时可引起冠脉扩张减弱、心肌缺血、心肌重构以及心功能下降^[19]。目前认为 ADMA 引起的心功能不全机制可能为:血浆 ADMA 水平增加可竞争性抑制 NOS 的活性,导致 NO 生成减少和 NO 的生物利用度降低,进一步引起血管舒张功能减退、细胞粘附能力增加、血小板聚集以及平滑肌细胞增殖,导致心肌细胞功能下降、心肌缺血、心肌纤维化及心肌重塑,最终发展为心功能不全。此外,ADMA 还使 NOS 解耦连后活性氧生成增多,一方面抑制 DDAH 的活性^[20],引起 ADMA 的进一步蓄积,另一方面活性氧生成增多还可导致部分心肌细胞氧化^[21],可增加心肌细胞的死亡易感性,最终可导致心功能不全。

3.6 ADMA 与心血管疾病死亡率

ADMA 不仅是冠心病的危险因子,且与死亡率密切相关^[22]。文献报道^[23]血清高 ADMA 水平可以预测冠心病患者发生急性心肌梗死后 1 年内的死亡率,在校正可能的混杂因素之后运用多元回归分析发现,ADMA 是急性心肌梗死患者死亡率增加的一个预测因子 (危害比 4.83)。LURIC 的研究^[24]证实:血浆 ADMA 水平与冠心病患者的心源性死亡及全因死亡率呈正相关。Boger 等^[25]对 3320 名弗雷明汉后代进行超过 10.9 年的随访,2956 名入选时无心血管疾病受试者中有 281 名最后发生心血管疾病,有 285 名受试者死亡。经校正了传统因素 (B 型脑钠肽 BNP、肾素、高半胱氨酸、尿蛋白、C-反应蛋白) 后发现血浆 ADMA 与全因死亡率显著相关,特别是在非糖尿病患者中表现更为明显。除血浆 ADMA 升高外,尿液中低 ADMA 水平

亦被认为与死亡率相关。Wolf C 等^[26]测定了连续收治的 77 名稳定型心绞痛患者的尿液 ADMA 水平；经过 28 个月的随访，在校正肌酐排泄量后经逐步多元回归分析后发现，患者尿液中低 ADMA 水平可以预测其心血管死亡率 ($P < 0.01$) 和全因死亡率 ($P < 0.05$)。

3.7 ADMA 与其他

颈动脉中膜厚度 (Carotid Intima-Media Thickness, CIMT) 被认为是冠心病独立预测因子的替代标记物之一。Riccioni 等的研究中，测定 80 名患者 (入选标准为无明显临床症状、未经任何药物治疗、经颈动脉超声发现颈动脉粥样硬化) 的血浆 ADMA 水平和 CIMT，经统计学分析后发现高血浆 ADMA 水平与 CIMT 显著正相关 ($P < 0.001$)^[27]。同时国内赵敏等^[10]也发现血清 ADMA 与 CIMT 正相关 ($r = 0.381$, $P < 0.01$) 经多元逐步回归显示血清 ADMA 是 CIMT 增厚的独立危险因素。

在低危心血管风险人群，尿酸只是一个相对比较弱的心血管危险因素，但在高危人群，尿酸则是一个强烈的心血管危险因素。国内莫与京等^[28]研究提示高血压合并高尿酸血症患者血清 ADMA 水平高于单纯高血压患者 ($P < 0.05$)，高血压患者血清尿酸水平与 ADMA 呈正相关关系 ($r = 0.713$, $P < 0.001$) 经多因素回归分析发现，尿酸是唯一有统计学意义的影响 ADMA 水平的自变量 (回归系数为 0.002, $P < 0.001$)。

4 小结

自 1992 年首次被认为是 eNOS 抑制剂以来，大量的研究显示 ADMA 水平升高是导致多种心血管疾病内皮功能障碍的关键因素之一；ADMA 可能是一个新的心血管疾病危险因素，并可作为预测心血管疾病临床事件的发生及死亡率的指标。更有学者推测 ADMA 在心血管疾病的评估中可能是一个潜在的诊断工具。但是 ADMA 具体能否纳入，仍需更进一步的研究及有待商榷。

参考文献 (References)

- [1] Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor[J]. Cardio Res, 2003, 59(4): 824-833
- [2] Elesber AA, Solomon H, Lennon RJ, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis [J]. Eur Heart J, 2006, 27(7): 824-831
- [3] Boger R H, Sydow K, Borlak J, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases [J]. Circ Res, 2000, 87(2):99-105
- [4] Juonala M, Viikari JS, Alftan G, et al. Brachial artery flow mediated dilation and asymmetrical dimethylarginine in the cardiovascular risk in young Finns study[J]. Circulation, 2007, 116(12):1367-1373
- [5] Rippin JD, Patel A, Belyaev ND, et al. Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism and Diabetic Nephropathy [J]. Diabetologia, 2003, 46(3):426-428
- [6] 于晓玲、刘叶. 动脉粥样硬化实验兔血脂异常对非对称性二甲基精氨酸和 C 反应蛋白的影响[J]. 山东医药, 2010, 50(33): 28-29
Yu Xiao-lin, Liu Ye. The affect to asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein of Atherosclerosis rabbits dyslipidemia[J]. Shandong Medical J, 2010, 50(33): 28-29
- [7] Sonmez A, Celebi G, Erdem G, et al. Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2010, 32(3):179-183
- [8] 王洪巨、刘俊、史晓俊, 等. 原发性高血压患者血浆非对称性二甲基精氨酸浓度升高[J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(11): 930-932
Wang Hong-ju, Liu Jun, Shi Xiao-jun, et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine is Increased in Patients of Essential Hypertension[J]. Chin J Hypertension, 2007, 15(11): 930-932
- [9] 陈美芳、杨天伦. 非对称性二甲基精氨酸对高血压患者外周血单核细胞趋化活性的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(4): 307-310
Chen Mei-fang, Yang Tian-lun. The Effect of Asymmetric Dimethylarginine on the Chemotactic Activity of Peripheral Blood Monocytes in Hypertensive Patients[J]. Chin J Arteriosclerosis, 2008, 16(4): 307-310
- [10] Suda O, Tsutsui M, Morishita T, et al. Asymmetric Dimethylarginine Produces Vascular Lesions in Endothelial Nitric Oxide Synthase-Deficient Mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(9):1682-1688
- [11] 赵敏、孙明、罗新林等. 高血压伴胰岛素抵抗患者非对称性二甲基精氨酸与颈动脉硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(2): 141-144
Zhao Min, Sun Ming, Luo Xin-lin, et al. The Association Between Asymmetric Dimethylarginine and Carotid Atherosclerosis in the Patients with Hypertension and Insulin Resistance[J]. Chin J Arteriosclerosis, 2009, 17(2): 141-144
- [12] Nakhjavani M, Karimi-Jafari H, Esteghamati A, et al. ADMA is a correlate of insulin resistance in early-stage diabetes independent of hs-CRP and body adiposity [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2010, 71(4): 303-308
- [13] Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Relation of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular morbidity and mortality at two years in men with diabetes mellitus referred for coronary angiography[J]. Atherosclerosis, 2010, 210(1):226-231
- [14] Sertkaya AC, Kafkasli A, Turkuoglu I, et al. Asymmetric dimethylarginine level in hyperglycemic gestation [J]. Endocrine, 2011, 40(2): 237-242
- [15] Krempf TK, Maas R, Sydow K, et al. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events[J]. Eur Heart J, 2005, 26(18): 1846-1851
- [16] 黄日茂、蒋海河、罗万俊等. 冠心病患者血清非对称二甲基精氨酸水平与冠状动脉狭窄程度相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(7):549-552
Huang Ri-mao, Jiang Hai-he, Luo Wang-jun, et al. Correlation between Serum Asymmetric Dimethylarginine Level and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Heart Disease [J]. Chin J Arteriosclerosis, 2008, 16(7): 549-552
- [17] Landim MB, Casella Filho A, Chagas AC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis[J]. Clinics (Sao Paulo), 2009, 64(5): 471-478
- [18] 曹宇、杨侃、张志辉. 非对称性二甲基精氨酸在冠心病临床分型中的应用[J]. 中南大学学报 (医学版), 2010, 35: 301-306
Cao Yu, Yang Kan, Zhang Zhi-hui, et al. Correlation between plasma asymmetric dimethylarginine and different types of coronary heart disease[J]. J Cent South Univ. Med Sci, 2010, 35: 301-306

- [19] Richir MC, van Lambalgen AA, Teerlink T, et al. Low arginine/asymmetric dimethylarginine ratio deteriorates systemic hemodynamics and organ blood flow in a rat model [J]. Crit Care Med, 2009, 37(6): 2010-2017
- [20] Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. Atheroscler Suppl, 2003, 4(4):41-51
- [21] Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling[J]. Hypertension, 2007, 49(2):241-248
- [22] Böger RH, Maas R, Schulze F, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality-An update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk[J]. Pharmacol Res, 2009, 60(6):481-487
- [23] Zeller M, Korandji C, Guillard JC, et al. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(5):954-960
- [24] Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study) [J]. Clin Chem, 2007, 53(2):273-283
- [25] Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine and Incidence of Cardiovascular Disease and Death in the Community[J]. Circulation, 2009, 119(12):1592-1600
- [26] Wolf C, Lorenzen JM, Stein S, et al. Urinary asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a predictor of mortality risk in patients with coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 2010, 13(6):185-192
- [27] Riccioni G, Bucciarelli V, Scotti L, et al. Relationship between asymmetric dimethylarginine and asymptomatic carotid atherosclerosis[J]. Biol Regul Homeost Agents, 2010, 24(3):351-358
- [28] 莫与京、陈福荣、陈东骊. 高血压患者血清尿酸与 ADMA 的关系[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(18):3039-3041
Mo Yu-jing, Chen Fu-rong, Chen Dong-li. The relationship between ADMA and uric acid in essential hypertension patients[J]. J Practical Medicine, 2009, 25(18):3039-3041

(上接第 2780 页)

- [28] Coan PM, Angiolini E, Sandovici I, et al. Adaptations in placental nutrient transfer capacity to meet fetal growth demands depend on placental size in mice[J]. J Physiol, 2008, 586(18):4567-4676
- [29] Thompson SL, Konfortova G, Gregory RI, et al. Environmental effects on genomic imprinting in mammals [J]. Toxicol Lett, 2001, 120: 143-150
- [30] Turan N, Katari S, Gerson LF, et al. Inter- and intra-individual variation in allele-specific DNA methylation and gene expression in children conceived using assisted reproductive technology [J]. PLoS Genet, 2010, 6(7):1-14
- [31] Haycock PC, Ramsay M. Exposure of mouse embryos to ethanol during preimplantation development: effect on DNA methylation in the H19 imprinting control region[J]. Biol Reprod, 2009, 81(4):618-627
- [32] Yiallourides M, Sebert SP, Wilson V, et al. The differential effects of the timing of maternal nutrient restriction in the ovine placenta on glucocorticoid sensitivity, uncoupling protein 2, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and cell proliferation[J]. Reproduction, 2009, 138(3):601-608
- [33] Sibley C, Glazier J, D'Souza S. Placental transporter activity and expression in relation to fetal growth[J]. Exp Physiol, 1997, 82(2):389-402
- [34] Fowden AL, Forhead AJ, Coan PM, et al. The placenta and intrauterine programming[J]. J Neuroendocrinol, 2008, 20(4):439-450
- [35] Fowden AL, Sfemuzzi-Peri AN, Coan PM, et al. Placental efficiency and adaptation: endocrine regulation[J]. J Physiol, 2009, 587(14):3459-3472
- [36] Sibley CP, Coan PM, Ferguson-Smith AC, et al. Placental-specific insulin-like growth factor 2 (Igf2) regulates the diffusional exchange characteristics of the mouse [J]. Placenta, Proc Natl Acad Sci, USA, 2004, 101(21):8204-8208
- [37] Angiolini E, Fowden AL, Coan P, et al. Regulation of placental efficiency for nutrient transport by imprinted genes [J]. Placenta, 2006:98-102
- [38] Dilworth MR, Kusinski LC, Cowley E, et al. Placental-specific Igf2 knockout mice exhibit hypocalcemia and adaptive changes in placental calcium transport [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2010, 107:3894-3899
- [39] Harris LK, Crocker IP, Baker PN. IGF2 actions on trophoblast in human placenta are regulated by the insulin-like growth factor 2 receptor, which can function as both a signaling and clearance receptor [J]. Biol Reprod, 2011, 84(3):440-446
- [40] Sfemuzzi-Peri AN, Owens JA, Standen P, Roberts CT. Maternal Insulin-like Growth Factor-II Promotes Placental Functional Development Via the Type 2 IGF Receptor in the Guinea Pig [J]. Placenta, 2008, 29:347-355