doi:10.11659/jjssx.09E019008

·基础研究·

上调 KLF14 基因对妊娠高血压大鼠的作用及其作用机制研究

肖 迪,罗 欣,张 华,李俊男,漆洪波 (重庆医科大学附属第一医院产科,重庆 400042)

[摘 要] **目的** 研究上调 KLF14 基因对妊娠高血压大鼠的作用及作用机制。**方法** 将 30 只清洁级健康 SD 妊娠大鼠建立妊娠高血压模型,分为空白组、上调组和下调组,每组各 10 只。检测大鼠血压、β-人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)、血栓素 A_2(TXA_2)、前列环素(PGI_2)、24 h 尿蛋白,记录大鼠胚胎发育数量、胚胎重、胎仔重,观察病理学变化,检测 Polo 样蛋白激酶 4(PLK4)、精氨酸加压素(AVP)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)蛋白表达。**结果** 上调组收缩压、舒张压、平均动脉压、β-HCG、TXA_2、24 h 尿蛋白低于下调组和空白组,PGI_2 高于下调组和空白组,胚胎发育数量、胚胎重、胎仔重大于下调组和空白组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。下调组收缩压、舒张压、平均动脉压、β-HCG、TXA_2、24 h 尿蛋白高于空白组,PGI_2 低于空白组,胚胎发育数量、胚胎重、胎仔重小于空白组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。上调组 AVP、AngⅡ、PLK4 低于下调组和空白组,下调组 AVP、AngⅡ、PLK4 高于空白组($P<0.05$)。**结论** 上调 KLF14 基因能够改善妊娠高血压大鼠血压以及胚胎重,通过调控 KLF14、AVP、AngⅡ表达可改善 β-HCG、TXA_2、PGI_2、24 h 尿蛋白水平。

[关键词] KLF14 基因;妊娠高血压;胚胎重;PLK4;作用机制

[中图分类号] R714.246 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-09-03

Effect of up-regulated KLF14 gene on pregnancy-induced hypertensive rats and its mechanism

XIAO Di, LUO Xin, ZHANG Hua, LI Jun-nan, QI Hong-bo (Department of Obstetrics, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To study the effect of up-regulated KLF14 gene on pregnancy-induced hypertensive rats and its mechanism. **Methods** Thirty healthy SD pregnant rats of clean grade were divided into the blank group, the up-regulated group and the down-regulated group, with 10 rats in each group. The blood pressure, β-human chorionic gonadotropin (β-HCG), thromboxane A_2 (TXA_2), prostacyclin (PGI_2) and 24 hours urinary protein of all rats were measured. The number of embryos, embryo weight and fetal weight of rats were recorded, and the pathological changes were observed. The protein expressions of Polo-like kinase 4 (PLK4), arginine vasopressin (AVP) and angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) were detected. **Results** The systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, β-HCG, TXA_2 and 24 hours urinary protein in the up-regulated group were lower than those in the down-regulated group and the blank group; PGI_2 in the up-regulated group was higher than that in the down-regulated group and the blank group; the number of embryos, embryo weight and fetal weight in the up-regulated group were greater than those in the down-regulated group and the blank group; and all these differences were statistically significant ($P<0.05$). The systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, β-HCG, TXA_2 and 24 hours urinary protein in the down-regulated group were higher than those in the blank group; PGI_2 in the down-regulated group was lower than that in the blank group; the number of embryos, embryo weight and fetal weight in the down-regulated group were less than those in the blank group; and all these differences were statistically significant ($P<0.05$). AVP, Ang Ⅱ and PLK4 in the up-regulated group were lower than those in the down-regulated group and the blank group; AVP, Ang Ⅱ and PLK4 in the down-regulated group were higher than those in the blank group; and all these differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Upregulation of KLF14 gene can improve blood pressure and embryo weight in pregnancy-induced hypertensive rats, and it can improve the levels of β-HCG, TXA_2, PGI_2 and 24-hour urinary protein by regulating the expression of KLF14, AVP and Ang Ⅱ.

Keywords: KLF14 gene; pregnancy-induced hypertension; embryo weight; PLK4; mechanisms of action

妊娠高血压是妊娠期常见的并发症,主要出现在妊娠中晚期,我国妊娠高血压发病率达 9.4%,是导致产妇和胎儿死亡的重要因素[1]。妊娠高血压患者主要临床症状为水肿、蛋白尿、高血压、合并全身多脏器损伤,严重者会发生胎盘早剥、脑血管出血甚至死亡[2]。目前临床关于妊娠高血压的发病机制尚未明确。Kruppel 样转录因子 14(Kruppel-like factor 14, KLF14)属于转录因子,在人体组织中广泛存在,具有高度保守性[3]。KLF14 属于 KLF 家族一员,具有丰富的谷氨酰胺、脯氨酸,通过辅助激活因子和辅助抑制因子相互作用,促进特定启动子活性激活或抑制,在下游基因调控方面发挥着重要作用[4-5]。本研究旨在探讨上调 KLF14 基因对妊娠高血压大鼠的作用及作用机制,以期为妊娠高血压靶向治疗提供数据支持。

[基金项目] 国家自然基金面上项目(81771614)

[通信作者] 罗 欣,E-mail:14802315@qq.com

1 材料与方法

1.1 材料

动物来源:清洁级健康 SD 妊娠大鼠 30 只,体质量为(210±20)g,鼠龄为 8~10 周,由重庆医科大学实验动物中心提供,动物合格证号为 CQMU(渝)2017-002。

主要试剂:pIRES2-EGFP 载体由陆军军医大学西南医院全军感染病研究所提供;肉毒素质粒大抽试剂盒及酶联免疫吸附试验试剂盒由碧云天公司提供;Polo样蛋白激酶4(Polo-like kinases 4,PLK4)、精氨酸加压素(arginine vasopressin,AVP)、血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ,AngⅡ)一抗和二抗由美国 CST 公司提供。

1.2 方法

1.2.1 妊娠高血压模型建立及分组 参考文献[6]的方法,对 30 只妊娠大鼠在妊娠第 11 天开始给予 L-NAME 腹腔注射,每天 1 次,每次 0.025 mg/kg,一直到大鼠妊娠第 18 天,开始检测大鼠血压情况,血压高于 140 mmHg 代表造模成功。在建模成功后,根据注射不同慢病毒载体干预 KLF14 基因表达水平,分为空白组(注射空载体慢病毒)、上调组(注射 KLF14 过表达慢病毒)和下调组(注射 KLF14 干扰慢病毒),每组 10 只。

1.2.2 慢病毒载体构建 采用 RT-PCR 法扩增大鼠 KLF14 基因全编码区 cDNA 片段,所用引物上游:5′-CCGGAATTCATGTCGGCCGCCGTGGCT-3′,下游:5′-GCGGTCGACCTACAGGCAAGCAGTGAAGCT-3′,产物长度 978 bp,EcoR Ⅰ、Sal Ⅰ双链切后插入 pIRES2-EGFP 表达载体,转化 DH5α 感受态菌后挑单克隆质粒小抽,经双酶切、测序后进行鉴定。鉴定正确后使用肉毒素质粒大抽试剂盒抽提备用。相应的 KLF14 过表达慢病毒和干扰慢病毒由河北智海生物科技有限公司协助完成。

1.2.3 检测大鼠尾动脉压 待模型建立 48 h 后,提前将预热箱预热 45 min,大鼠放入其中,等到大鼠安静后,使用动物血压测量仪检测大鼠收缩压、舒张压、平均动脉压,连续测量 10 次求取平均值。

1.2.4 胚胎和胎盘 待模型建立 48 h 后,腹腔注射 4.5% 戊巴比妥钠溶液将大鼠麻醉,剖腹后将大鼠左右两侧子宫从母体切下,使用电子天平称量大鼠子宫、胎盘和胚胎,观察大鼠胎盘状况,记录大鼠胚胎发育数量,胚胎重、胎仔重。

1.2.5 相关指标检测 待模型建立 48 h 后,抽取大鼠尾部静脉血 2 mL,以 3 000 r/min 离心20 min后分离出上层血清,保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测β-人绒毛膜促性腺激素(human serum chorionic gonadotropin-beta,β-HCG)、血栓素 A_2(thromboxane A_2,TXA_2)、前列环素(prostacyclin,PGI_2)、AVP、AngⅡ水平。收集大鼠 24 h 尿液,采用 BCA 法检测 24 h 尿蛋白。

1.2.6 病理学观察 待模型建立 48 h 后,将提取出来的胎盘组织置于 10% 福尔马林溶液中进行固定,脱水透明,浸蜡包埋,脱蜡、染色,之后脱水、透明,待晾干后观察大鼠胚胎病理学表现。

1.2.7 PLK4、AVP、AngⅡ蛋白表达 待模型建立 48 h 后,将采集到的胎盘标本研磨后加入蛋白缓冲液,进行常规蛋白提取,采取 BCA 法进行定量分析。将 50 μg 的蛋白样品上样后 80 V 恒压进行 SDS-PAGE 电泳 240 min,然后 350 mA 恒流电转 90 min,使用 5% 脱脂奶粉于 TBST 中避光封闭 1 h,洗涤之后加入一抗稀释溶液(PLK4、AVP、AngⅡ一抗按照 1∶1 000 比例稀释),在 4 ℃的环境中过夜保存,洗涤后加入二抗稀释溶液(PLK4、AVP、AngⅡ二抗按照 1∶5 000 比例稀释),在温床中孵育 1 h 后再次洗涤,加入发光液 ECL,曝光 2~3 次,取重叠值。使用软件分析蛋白条带灰度值。以 GAPDH 为内参。

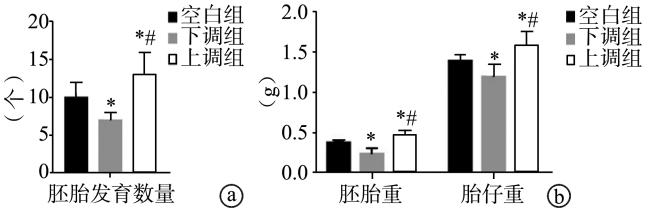
1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,3 组数据比较采用 F 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验,$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

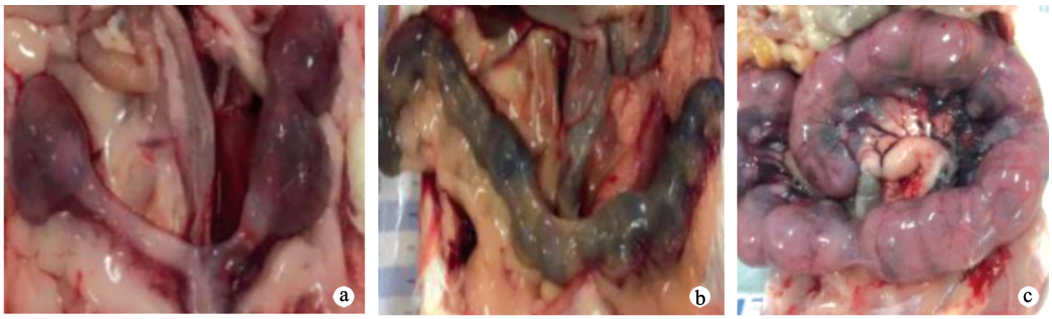
2.1 上调 KLF14 基因对妊娠高血压大鼠胚胎和胎盘的影响

上调组胚胎发育数量、胚胎重、胎仔重大于下调组和空白组,差异均有统计学意义($P<0.05$);下调组胚胎发育数量、胚胎重、胎仔重小于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1、2。



a:大鼠胚胎发育数量比较;b:大鼠胚胎重、胎仔重比较 *:与空白组比较,$P<0.05$;#:与下调组比较,$P<0.05$

图 1 大鼠胚胎发育数量、胚胎重、胎仔重比较

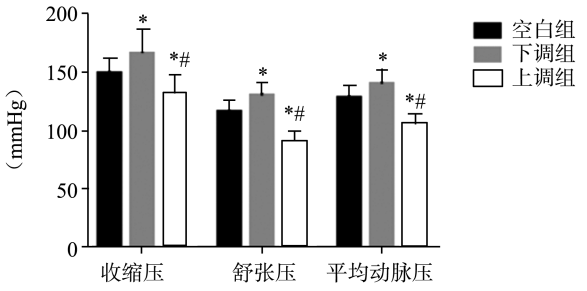


a:空白组;b:下调组;c:上调组

图 2 大鼠胚胎观察

2.2 上调 KLF14 基因对妊娠高血压大鼠血压的影响

上调组收缩压、舒张压、平均动脉压低于下调组和空白组,差异具有统计学意义($P<0.05$);下调组收缩压、舒张压、平均动脉压高于空白组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图 3。

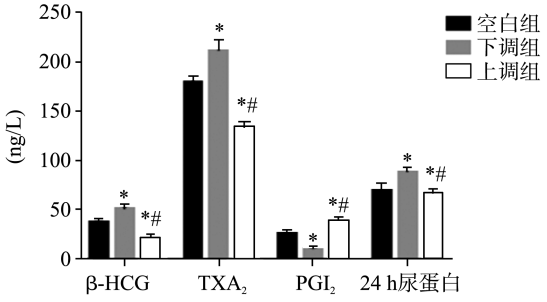


*:与空白组比较,$P<0.05$;#:与下调组比较,$P<0.05$

图 3 大鼠收缩压、舒张压、平均动脉压水平比较

2.3 上调 KLF14 基因对妊娠高血压大鼠 β-HCG、TXA_2、PGI_2、24 h 尿蛋白的影响

上调组 β-HCG、TXA_2、24 h 尿蛋白低于下调组和空白组,PGI_2 蛋白高于下调组和空白组,差异均有统计学意义($P<0.05$);下调组 β-HCG、TXA_2、24 h 尿蛋白高于空白组,PGI_2 低于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4。

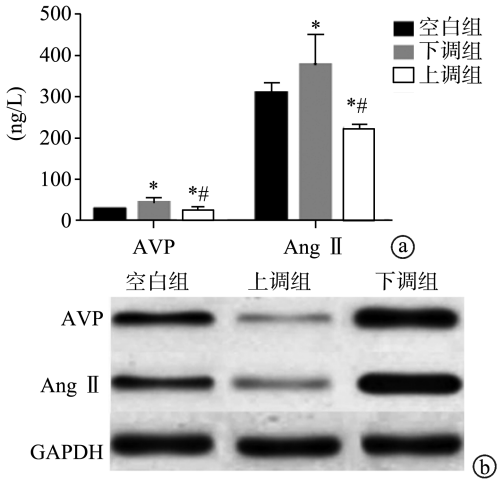


*:与空白组比较,$P<0.05$;#:与下调组比较,$P<0.05$

图 4 大鼠 β-HCG、TXA_2、PGI_2、24 h 尿蛋白水平比较

2.4 上调 KLF14 基因对妊娠高血压大鼠 AVP、AngⅡ蛋白表达的影响

上调组 AVP、AngⅡ 蛋白表达低于下调组和空白组,差异具有统计学意义($P<0.05$);下调组 AVP、AngⅡ蛋白表达高于空白组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图 5。

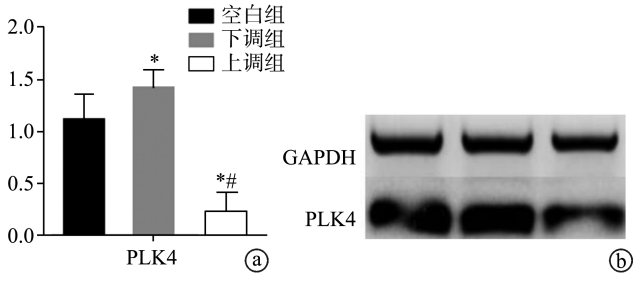


a:大鼠 AVP、AngⅡ蛋白表达水平比较;b:大鼠 AVP、AngⅡ WB 图 *:与空白组比较,$P<0.05$;#:与下调组比较,$P<0.05$

图 5 各组大鼠 AVP、AngⅡ蛋白表达比较

2.5 上调 KLF14 基因对妊娠高血压大鼠 PLK4 蛋白表达的影响

上调组 PLK4 蛋白表达低于下调组和空白组,差异有统计学意义($P<0.05$);下调组 PLK4 蛋白表达高于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 6。



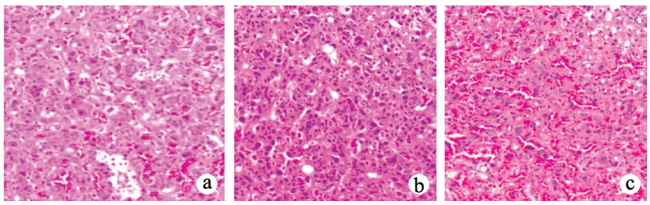
a:大鼠 PLK4 蛋白表达对比;b:大鼠 PLK4 蛋白表达 WB 图 *:与空白组比较,$P<0.05$;#:与下调组比较,$P<0.05$

图 6 大鼠 PLK4 蛋白对比

2.6 妊娠高血压大鼠胎盘组织病理学观察

空白组大鼠胎盘中绒毛数量减少,并且显示结构萎缩,有一部分绒毛已经呈现纤维样坏死,滋养细胞代

偿性增生(图7a);下调组大鼠胎盘中绒毛数量急剧减少,结构发生萎缩,滋养细胞数量显著增加(图7b);上调组大鼠胎盘绒毛中滋养层主要是合体滋养细胞,滋养细胞数量较少(图7c)。



a:空白组;b:下调组;c:上调组

图7 各组大鼠胎盘组织病理学观察(HE染色,×100)

3 讨论

妊娠高血压发病的主要原因是血管内皮细胞损伤以及滋养细胞缺血,其中肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS)发挥着重要作用[7]。RAS属于一种内分泌系统,在水盐平衡和心血管功能激素中发挥着重要的调节作用[8]。研究显示,RAS可促进子宫平滑肌收缩,对子宫胎盘血管阻力、血流量起到调节作用,通过调节滋养细胞促进分化及浸润而发挥作用[9-10]。

妊娠高血压会导致先兆子痫和低重量新生儿发生率增加,并且容易导致新生儿出现心血管、食管、尿道先天畸形等[11]。Marques等[12]的研究指出,妊娠高血压的重要特征是胚胎发育迟缓以及死胎发生率增加。本研究结果显示,下调组大鼠胚胎发育数量、胚胎重、胎仔重较少/小,上调组大鼠胚胎发育数量、胚胎重、胎仔重较多/大,说明上调KLF14基因能够增加大鼠胚胎重,促进胚胎发育。

TXA_2和PGI_2均属于花生四烯酸衍生物,两者具有相互拮抗和相互调节的作用,对机体的凝血功能具有维持能力[13]。TXA_2主要是由血栓素A合成酶和前列腺素H_2产生,属于一种特异性标志物,反映血小板活化程度[14]。PGI_2主要功能是扩张血管、抑制血小板聚集,能够反映血管内皮细胞损伤程度[15]。研究显示,前列腺素、一氧化氮等血管活性因子对血管舒张和收缩具有调节作用[16]。血管内皮细胞受到损伤及PGI_2含量减少会促进TXA_2增加,导致血管发生痉挛[17-18]。进一步的研究发现,TXA_2/PGI_2比值在妊娠高血压发病过程中发挥着关键性的作用[19]。β-HCG在合体滋养细胞中广泛存在,通过胎盘合成,由绒毛膜间隙进入到母体中,从而有效反映胎盘功能[19-20]。相关研究显示,β-HCG水平变化能够反映胎盘功能障碍,临床中常用来诊断异位妊娠等疾病[21-22]。本研究结果中,空白组β-HCG、TXA_2较高,PGI_2较低,提示妊娠高血压大鼠胎盘滋养层细胞被破坏,PGI_2导致胎盘功能发生异常,容易发生血管痉挛;上调组β-HCG、TXA_2较低,PGI_2较高,说明上调KLF14基因能够保护胎盘滋养层细胞不受损伤,从而保护胎盘。随着孕期延长,孕妇血容量也随之增加,肾小球呈现高滤过和高滤压状况,蛋白滤出风险也随之增加[23-24]。研究显示,妊娠期高血压发病时肾血管会因为痉挛减少肾血流量,降低肾灌注压,严重者可能导致肾小球梗死、基底膜损伤、通透性增加,最终导致蛋白尿产生[25-26]。本研究结果显示,上调组24 h尿蛋白低于下调组,说明上调KLF14基因能够降低大鼠24 h尿蛋白,保护肾小球。AVP属于一种血管调节剂,可强烈收缩血管并调节体内水钠平衡,以达到抗利尿作用;AngⅡ能够促进血管收缩和肾上腺皮质分泌醛固酮,促进钠、水重吸收,这也是导致妊娠高血压发生的重要原因。本研究结果显示,上调组AVP、AngⅡ水平降低,说明上调KLF14基因能够有效调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,减少对血管的刺激和加压,促进水代谢,有助于改善妊娠高血压大鼠血压高、蛋白尿、水肿等症状。KLF14基因在多种机体组织中均有表达,胚胎和胚外组织中,KLF14基因以母源基因方式进行印记表达,是重要的靶组织。KLF14参与肿瘤发生以及中心体复制过程,其中PLK4发挥着主要的调控作用[27-28]。PLK4属于Polo样蛋白家族中的重要成员,主要调控中心体复制。研究指出,PLK4缺失会抑制中心体复制,减少中心体数目[29];过表达PLK4会增加中心体复制,增加中心粒产生[30]。PLK4蛋白具有高度保守性,参与调控细胞有丝分裂,其异常表达会造成中心体复制出现紊乱,引发肿瘤[31]。本研究结果显示,上调组PLK4低于下调组,说明上调KLF14基因能够抑制PLK4蛋白表达,对β-HCG、TXA_2、PGI_2、24 h尿蛋白、AVP、AngⅡ起到调控作用。

综上所述,上调KLF14基因能够改善妊娠高血压大鼠血压以及胚胎重,通过调控PLK4、AVP、AngⅡ表达可改善β-HCG、TXA_2、PGI_2、24 h尿蛋白水平,为妊娠高血压靶向治疗提供数据支持。

[参考文献]

[1] Li JY,Wang PH,Vitale SG,et al. Pregnancy-induced hypertension is an independent risk factor for meconium aspiration syndrome:a retrospective population based cohort study[J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2019,58(3):396-400. doi:10.1016/j.tjog.2018.11.034.

[2] Bartsch E,Medcalf KE,Park AL,et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy:systematic review and meta-analysis of large cohort studies[J]. BMJ,2016,353(4):i1753. doi:10.1136/bmj.i1753.

[3] Foo L,Tay J,Lees CC,et al. Hypertension in pregnancy:natural history and treatment options[J]. Curr Hypertens Rep,2015,17(5):36. doi:10.1007/s11906-015-0545-1.

[4] Luo XH,Liu JZ,Wang B,et al. KLF14 potentiates oxidative adaptation via modulating HO-1 signaling in castrate-resistant prostate cancer[J]. Endocr Relat Cancer,2019,26(1):181-195. doi:10.1530/ERC-18-0383.

[5] Chen X,Tan Q,Wang Y,et al. Overexpression of KLF14 protects against immune-mediated hepatic injury in mice[J]. Lab Invest,2019,99(1):37-47. doi:10.1038/s41374-018-0134-4.

[6] 周 敏,姚 瑶,王运来,等. 当归芍药散对妊娠高血压大鼠的干预作用及血管活性物质的影响[J]. 时珍国医国药,2017,28(11):2561-2563. doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2017.11.001.

[7] Ahmed B,Tran DT,Zoega H,et al. Maternal and perinatal outcomes associated with the use of renin-angiotensin system (RAS) blockers for chronic hypertension in early pregnancy [J]. Pregnancy Hypertens,2018,14(10):156-161. doi:10.1016/j.preghy.2018.09.010.

[8] Chen G,Jin X,Zhang L,et al. Decreased Ang-(1-7) and downregulated intrarenal RAS may contribute to the direct podocyte injury with proteinuria in preeclampsia[J]. Reprod Sci,2018,30(2):1146-1157. doi:10.1177/1933719118813200.

[9] Liu M,Wang Y,Lu H,et al. miR-518b Enhances human trophoblast cell proliferation through targeting rap1b and activating Ras-MAPK signal [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2018,9(5):100. doi:10.3389/fendo.2018.00100.

[10] Ding XF,Sun M,Guan FX,et al. Prenatal exposure to LPS alters the intrarenal RAS in offspring,which is ameliorated by adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. Am J Hypertens,2017,30(12):1211-1219. doi:10.1093/ajh/hpx117.

[11] Antza C,Cifkova R,Kotsis V. Hypertensive complications of pregnancy:a clinical overview[J]. Metabolism,2018,86(2):102-111. doi:10.1016/j.metabol.2017.11.011.

[12] Marques P,Tufton N,Bhattacharya S,et al. Hypertension due to a deoxycorticosterone-secreting adrenal tumour diagnosed during pregnancy[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep,2019. doi:10.1530/EDM-18-0164.

[13] Kij A,Mateuszuk L,Sitek B,et al. Simultaneous quantification of PGI2 and TXA2 metabolites in plasma and urine in NO-deficient mice by a novel UHPLC/MS/MS method [J]. J Pharm Biomed Anal,2016,129(14):148-154. doi:10.1016/j.jpba.2016.06.050.

[14] Wen Q,Lee KO,Sim SZ,et al. Des-aspartate-angiotensin I causes specific release of PGE2 and PGI2 in HUVEC via the angiotensin AT1 receptor and biased agonism[J]. Eur J Pharmacol,2015,768(22):173-181. doi:10.1016/j.ejphar.2015.10.051.

[15] Yu L,Yang B,Wang J,et al. Time course change of COX2-PGI2/TXA2 following global cerebral ischemia reperfusion injury in rat hippocampus[J]. Behav Brain Funct,2014,10(3):42. doi:10.1186/1744-9081-10-42.

[16] Nandi AA,Wadhwani NS,Joshi SR. Maternal vitamin D deficiency increases the thromboxane/prostacyclin ratio through alterations in the one-carbon cycle in Wistar rats[J]. Biofactors,2019,45(4):548-555. doi:10.1002/biof.1510.

[17] Walton SL,Bielefeldt-Ohmann H,Singh RR,et al. Prenatal hypoxia leads to hypertension,renal renin-angiotensin system activation and exacerbates salt-induced pathology in a sex-specific manner[J]. Sci Rep,2017,7(1):8241. doi:10.1038/s41598-017-08365-4.

[18] Kij A,Kus K,Smeda M,et al. Differential effects of nitric oxide deficiency on primary tumour growth,pulmonary metastasis and prostacyclin/thromboxane A(2) balance in orthotopic and intravenous murine models of 4T1 breast cancer[J]. J Physiol Pharmacol,2018,69(6):264. doi:10.26402/jpp.2018.6.05.

[19] Suarez-Giron MC,Almendros I,Roca-Ferrer J,et al. Overnight change in urinary prostacyclin and thromboxane in obstructive sleep apnea [J]. Arch Bronconeumol,2019,55(6):334-336. doi:10.1016/j.arbres.2018.09.017.

[20] Jiang F,Li Y,Xu P,et al. The efficacy of the dietary approaches to stop hypertension diet with respect to improving pregnancy outcomes in women with hypertensive disorders [J]. J Hum Nutr Diet,2019,32(6):713-718. doi:10.1111/jhn.12654.

[21] Revankar VM,Narmada L. Assessment of serum β-hCG and lipid profile in early second trimester as predictors of hypertensive disorders of pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet,2017,138(3):331-334. doi:10.1002/ijgo.12225.

[22] Choux C,Barberet J,Ginod P,et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome modifies early maternal serum beta-human chorionic gonadotropin kinetics,but obstetrical and neonatal outcomes are not impacted [J]. Fertil Steril,2017,108(4):650-658. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.07.1160.

[23] Cheung HC,Leung KY,Choi CH. Diagnostic accuracy of spot urine protein-to-creatinine ratio for proteinuria and its association with adverse pregnancy outcomes in Chinese pregnant patients with preeclampsia[J]. Hong Kong Med J,2016,2(3):249-255. doi:10.12809/hkmj154659.

[24] Ma L,Li L,Han P,et al. Effect of the drug combination of magnesium sulfate and phentolamine on homocysteine and C-reactive protein in the serum of patients with pregnancy-induced hypertension syndrome[J]. Exp Ther Med,2019,7(5):3682-3688. doi:10.3892/etm.2019.7385.

[25] Zhang JY,Cao XX,Wen HX,et al. Correlation analysis of levels of inflammatory cytokines and nitric oxide in peripheral blood with urine proteins and renal function in patients with gestational hypertension [J]. Exp Ther Med,2019,17(1):657-662. doi:10.3892/etm.2018.7004.

[26] Wu F,Huang J,Zhou J. Inverse correlation between serum adiponectin level and albuminuria in pregnancy-induced hypertension patients[J]. Clin Exp Hypertens,2019,41(3):263-267. doi:10.1080/10641963.2018.

[27] Hu W,Lu H,Zhang J,et al. Krüppel-like factor 14,a coronary artery disease associated transcription factor,inhibits endothelial inflammation via NF-κB signaling pathway[J]. Atherosclerosis,2018,278(11):39-48. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.018.

[28] Wang YG,Liu J,Shi M,et al. LncRNA DGCR5 represses the development of hepatocellular carcinoma by targeting the miR-346/KLF14 axis[J]. J Cell Physiol,2018,234(1):572-580. doi:10.1002/jcp.26779.

[29] Fan G,Sun L,Shan P,et al. Loss of KLF14 triggers centrosome amplification and tumorigenesis[J]. Nat Commun,2015,6(1):8450. doi:10.1038/ncomms9450.

[30] Shinmura K,Kato H,Kawanishi Y,et al. POLQ overexpression is associated with an increased somatic mutation load and PLK4 overexpression in lung adenocarcinoma[J]. Cancers (Basel),2019,11(5):E722. doi:10.3390/cancers11050722.

[31] Gambarotto D,Pennetier C,Ryniawec JM,et al. Plk4 regulates centriole asymmetry and spindle orientation in neural stem cells[J]. Dev Cell,2019,50(1):11-24. doi:10.1016/j.devcel.2019.04.036.

(编辑:魏 源)