doi:10.11659/jjssx.05E024042

·基础研究·

子痫前期胎盘组织中miR-574的表达及其在子痫前期发病机制中的意义

杨 颖[1],朱艳菊[2],郭艳苓[1] (1.承德市妇幼保健院/承德市儿童医院产科,河北 承德 067000;2.承德医学院附属医院产科,河北 承德 067000)

[摘 要] **目的** 探讨微小RNA-574(miR-574)在子痫前期(PE)孕妇胎盘组织中的表达及其在子痫前期发病机制中的意义。**方法** 收集2021年3月至2023年6月承德市妇幼保健院产科收治的35例PE孕妇(PE组)和20例正常孕妇(正常组)的胎盘组织标本,采用qRT-PCR检测miR-574在不同胎盘组织中的表达。体外培养滋养细胞HTR8/Svneo,分为过表达组、抑制组、对照组,分别转染miR-574 mimics、miR-574 inhibitor、miR-NC。采用CCK-8实验检测各组细胞增殖能力;流式细胞术检测各组细胞凋亡率;Transwell小室实验检测各组细胞侵袭能力;Western blot检测各组细胞EMT相关蛋白表达。**结果** 与正常组比较,PE组孕妇胎盘组织中miR-574表达明显升高($P<0.05$),并且重度PE孕妇的miR-574表达明显高于轻度PE孕妇($P<0.05$)。与对照组比较,过表达组细胞miR-574表达升高($P<0.05$),增殖能力下降($P<0.05$),凋亡率升高($P<0.05$),侵袭细胞数减少($P<0.05$),E-cadherin蛋白表达升高($P<0.05$),MMP9和N-cadherin蛋白表达降低($P<0.05$)。与对照组比较,抑制组细胞miR-574表达降低($P<0.05$),增殖能力升高($P<0.05$),凋亡率下降($P<0.05$),侵袭细胞数增多($P<0.05$),E-cadherin蛋白表达降低($P<0.05$),MMP9和N-cadherin蛋白表达升高($P<0.05$)。**结论** PE患者胎盘组织中miR-574表达增高,其能够通过影响滋养细胞增殖、凋亡、侵袭及EMT参与PE的发病过程。

[关键词] miR-574;子痫前期;细胞生物学功能;上皮-间充质转化

[中图分类号] R714.244 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-05-09

Expression of miR-574 in placental tissue of preeclampsia and its significance in the pathogenesis of preeclampsia

YANG Ying[1], ZHU Yan-ju[2], GUO Yan-ling[1] (1. Department of Obstetrics, Chengde Maternal and Child Health Care Hospital/Chengde Children's Hospital, Chengde Hebei 067000, China; 2. Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of microRNA-574 (miR-574) in placental tissue of pregnant women with preeclampsia (PE) and its significance in the pathogenesis of preeclampsia. **Methods** The placental tissue samples of 35 PE pregnant women (the PE group) and 20 normal pregnant women (the normal group) admitted to the Department of Obstetrics in Chengde Maternal

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20241284)

[通信作者] 郭艳苓,E-mail:74646411@qq.com

[5] Zhou M, Wang S, Liu D, et al. LINC01915 Facilitates the conversion of normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts induced by colorectal cancer-derived extracellular vesicles through the miR-92a-3p/KLF4/CH25H axis[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2021, 7(11): 5255-5268. doi: 10.1021/acsbiomaterials.1c00611.

[6] Xuan M, Wu Y, Wang H, et al. Effect of miR-92a-3p on hydroquinone induced changes in human lymphoblastoid cell cycle and apoptosis[J]. Environ Toxicol, 2023, 38(6): 1420-1430. doi: 10.1002/tox.23775.

[7] Zhang Y, Zhao Y, Yu F, et al. CircRNA_06354 might promote early-onset preeclampsia in humans via hsa-miR-92a-3p/vascular endothelial growth factor-A[J]. J Hypertens, 2023, 41(3): 494-507. doi: 10.1097/HJH.0000000000003366.

[8] Mohammadpour S, Noukabadi FN, Esfahani AT, et al. Non-coding RNAs in precursor lesions of colorectal cancer: their role in cancer initiation and formation[J]. Curr Mol Med, 2024, 24(5): 565-575. doi: 10.2174/1566524023666230523155719.

[9] Ahmad F, Sudesh R, Ahmed AT, et al. Roles of HOTAIR long non-coding RNA in gliomas and other CNS disorders[J]. Cell Mol Neurobiol, 2024, 44(1): 23. doi: 10.1007/s10571-024-01455-8.

[10] Yan Q, Su X, Chen Y, et al. LINC00941: a novel player involved in the progression of human cancers[J]. Hum Cell, 2024, 37(1): 167-180. doi: 10.1007/s13577-023-01002-5.

[11] Li W, Cheng Y, Cheng J, et al. Long noncoding RNA LINC01614 is a diagnostic and prognostic marker for breast cancer[J]. Discov Med, 2023, 35(174): 19-27. doi: 10.24976/Discov.Med.202335174.3.

[12] 周金池,窦维佳,程 浩,等. 结直肠癌中LINC01915生物学功能的预测及其临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(3): 292-301. doi: 10.13753/j.issn.1007-6611.2023.03.004.

[13] Larrue R, Fellah S, Boukrout N, et al. miR-92a-3p regulates cisplatin-induced cancer cell death[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(9): 603. doi: 10.1038/s41419-023-06125-z.

[14] Wang L, Zhao H, Fang Y, et al. LncRNA CARMN inhibits cervical cancer cell growth via the miR-92a-3p/BTG2/Wnt/β-catenin axis[J]. Physiol Genomics, 2023, 55(1): 1-15. doi: 10.1152/physiolgenomics.00088.2022.

[15] Zhu J, Xu Z, Wu P, et al. MicroRNA-92a-3p inhibits cell proliferation and invasion by regulating the transcription factor 21/steroidogenic factor 1 axis in endometriosis[J]. Reprod Sci, 2023, 30(7): 2188-2197. doi: 10.1007/s43032-021-00734-9.

(编辑:龙小芬)

and Child Health Care Hospital from March 2021 to June 2023 were collected, and the expression of miR-574 in the different placental tissues was detected by qRT-PCR. The trophoblast cells HTR8/Svneo were cultured in vitro and divided into the overexpression group, inhibition group and control group, which were transfected with miR-574 mimics, miR-574 inhibitor and miR-NC, respectively. The cell proliferation ability of each group was detected by CCK-8 assay; The cell apoptosis rate of each group was detected by flow cytometry; The cell invasion ability of each group was detected by transwell chamber experiment; The expression of EMT related proteins of cells in each group was detected by western blot. **Results** Compared with the normal group, the miR-574 expression of placental tissue in the PE group was significantly increased (P<0.05), and the expression of miR-574 in pregnant women with severe PE was significantly higher than that in pregnant women with mild PE (P<0.05). Compared with the control group, the expression of miR-574 of cells increased (P<0.05), the cell proliferation ability decreased (P<0.05), the cell apoptosis rate increased (P<0.05), the number of invasive cells reduced (P<0.05), the expression of E-cadherin protein increased (P<0.05), and the expression of MMP9 and N-cadherin proteins decreased in the overexpression group (P<0.05). Compared with the control group, the expression of miR-574 of cells decreased (P<0.05), the cell proliferation ability increased (P<0.05), the cell apoptosis rate reduced (P<0.05), the number of invasive cells increased (P<0.05), the expression of E-cadherin protein decreased (P<0.05), and the expression of MMP9 and N-cadherin proteins increased in the inhibition group (P<0.05). **Conclusion** The expression of miR-574 in the placental tissue of PE patients is increased, and it can participate in the pathogenesis of PE by influencing proliferation, apoptosis, invasion and EMT of trophoblast cell.

Keywords: miRNA-574; preeclampsia; cell biological function; epithelial mesenchymal transition

子痫前期(preeclampsia,PE)是妊娠期特有的疾病,以妊娠20周后孕妇血压升高和蛋白尿为特征。迄今为止,PE仍然是世界范围内围生儿和孕产妇死亡的主要原因。尽管近年来世界各国在治疗PE方面做出了较大的努力,但仍未取得令人满意的进展[1]。既往研究表明,滋养细胞增殖、侵袭等细胞功能障碍是PE发病的关键[2],但目前调控滋养细胞生物学行为的潜在调节机制尚不清楚。

微小RNA(microRNA,miRNA)是一类非编码小分子RNA。研究发现,越来越多的miRNAs在PE患者胎盘和血浆中存在差异表达,其可能通过影响滋养细胞的增殖、凋亡和侵袭等生物学行为参与PE的发病过程[3-4]。miR-574是miRNAs家族成员之一,其在调控肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭等生物学行为方面起着重要作用[5-6]。马晓晋等[7]发现,PE患者血清miR-574水平明显升高,其是影响PE发生的独立危险因素。然而,miR-574在PE发病机制中的作用尚不清楚。因此,本研究以人胎盘组织及滋养细胞为研究对象,探讨miR-574在PE孕妇胎盘组织中的表达变化,进一步探讨其对滋养细胞增殖、凋亡、侵袭等生物学行为的影响。

1 材料与方法

1.1 临床标本

收集2021年3月至2023年6月承德市妇幼保健院产科收治的35例行剖宫产分娩的PE孕妇的胎盘组织作为PE组(轻度PE有20例,重度PE有15例),另选择同期20例行剖宫产分娩的正常孕妇的胎盘组织作为正常组。2组均于胎盘娩出后5 min内,于近脐带根部的胎盘母体面取得约1 cm^3胎盘组织3块,取材时注意避开钙化、出血及机化组织区,取材后生理盐水冲洗,迅速置于液氮速冻,-80 ℃保存备用。PE组纳入标准:①符合中华医学会妇产科学分会发布的《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》中PE的诊断标准;②首次妊娠,且为单胎;③无其他妊娠并发症;④无心脏病、糖尿病、甲亢、甲减、原发性高血压、肾病等合并症。排除标准:①胎儿畸形;②有流产史;③孕期有吸烟、饮酒史。2组孕妇年龄、分娩孕周、妊娠前BMI等资料比较,差异无统计学意义(P>0.05)。本研究经承德市妇幼保健院伦理委员会批准(伦理批号:伦审2023013),孕妇均对本研究知情同意。

1.2 细胞与主要试剂

滋养细胞HTR8/Svneo购自美国ATCC。总RNA提取试剂盒购自北京索莱宝公司;miR-574和U6引物购自上海生工生物工程公司;RPMI 1640培养基、胎牛血清购自美国Sigma公司;Lipofectamine™2000购自美国Invitrogen公司;miR-574 mimics、miR-574 inhibitor、miR-NC购自上海吉玛制药公司;PrimeScript™ RT Master Mix逆转录试剂盒、Green® PrimeScript™ RT-PCR Kit试剂盒购自日本TaKaRa公司;Mgtrigel基质胶、细胞凋亡检测试剂盒购自美国BD公司;Transwell小室(8.0 μm孔径)购自美国Corning公司;CCK-8试剂盒购自上海碧云天生物公司;兔抗人E-cadherin抗体、兔抗人MMP9抗体、兔抗人N-cadherin抗体、兔抗人GAPDH抗体购自美国Santa Cruz公司;辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗IgG购自武汉博士德公司。

1.3 细胞培养及分组

将HTR8/Svneo细胞置于含10%胎牛血清RPMI 1640培养基中培养,培养箱条件设置为37 ℃、5%CO_2、相对湿度98%。取生长状态良好的对数生长

期HTR8/Svneo细胞接种于6孔细胞培养板，细胞分为过表达组、抑制组、对照组，按照Lipofectamine™2000试剂盒说明书操作分别转染miR-574 mimics、miR-574 inhibitor、miR-NC，6 h后更换培养基为新鲜培养基，转染后24 h进行qRT-PCR检测，确定转染效率。

1.4 qRT-PCR检测miR-574表达

取胎盘组织及HTR8/Svneo细胞，加入1 mL总RNA提取试剂提取胎盘组织及HTR8/Svneo细胞总RNA，取2 μg总RNA，使用PrimeScript™ RT Master Mix逆转录合成cDNA。取2 μL cDNA作为模板，加入miR-574及内参U6引物，按照Green® PrimeScript™ RT-PCR Kit试剂盒说明书操作进行PCR扩增反应。反应条件：95 ℃ 4 min；95 ℃ 45 s、60℃ 30 s，40个循环。miR-574正向引物序列：5′-GTGTGGGTGTGTGCATGA-3′，反向引物序列：5′-GCCTTGGGGGTGAAGGTC-3′；U6正向引物序列：5′-CTCGCTTCGGCAGCACA-3′，反向引物序列：5′-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3′。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算miR-574表达水平。

1.5 CCK-8检测细胞增殖能力

收集各组HTR8/Svneo细胞，以2×10^3个/孔的密度接种于96孔板中，每组设3个复孔。于细胞培养箱内培养24、48、72 h时，吸除培养基，向每孔分别加入含有10 μL CCK-8试剂的新鲜培养基100 μL，细胞培养箱中继续孵育2 h后，酶标仪测定450 nm波长处各孔光密度（optical density，OD）值。

1.6 流式细胞术检测细胞凋亡情况

收集各组HTR8/Svneo细胞，用Binding buffer重悬细胞。取100 μL悬液至流式管内，分别加入5 μL PI及10 μL Annexin V-FITC，避光下轻晃摇匀，上流式细胞仪检测。

1.7 Transwell小室实验检测细胞侵袭能力

收集各组HTR8/Svneo细胞，以无血清培养基重悬细胞，取含1×10^3个细胞的细胞悬液加入Transwell小室（基质胶包被）上室，下室加入500 μL含10%胎牛血清的完全培养基，继续培养24 h后取出小室，棉签轻擦小室上室未穿膜的细胞，4%多聚甲醛固定细胞5 min，结晶紫染色，光学显微镜下随机取5个高倍视野，计数穿膜细胞数。

1.8 Western blot检测上皮-间充质转化（epithelial mesenchymal transition，EMT）相关蛋白表达

收集各组HTR8/Svneo细胞，RIPA裂解液裂解细胞，离心法提取细胞总蛋白，每个样品取20 μg，进行10% SDS-PAGE电泳分离蛋白，然后电转至PVDF膜，5%脱脂奶粉4 ℃封闭2 h后，加入兔抗人E-cadherin、兔抗人MMP9、兔抗人N-cadherin和兔抗人GAPDH一抗，4 ℃孵育过夜，次日加入羊抗兔二抗IgG，ECL发光显影，Quality One软件分析条带灰度值。

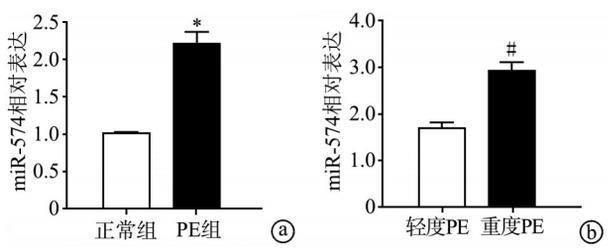
1.9 统计学方法

使用SPSS 21.0软件进行数据统计学分析，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用单因素方差分析，两两比较采用*LSD-t*检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胎盘组织中miR-574表达

与正常组比较，PE组胎盘组织中miR-574表达明显升高（$P<0.05$），并且重度PE患者的miR-574表达明显高于轻度PE患者（$P<0.05$），见图1。

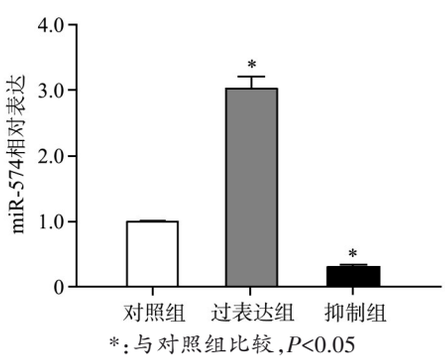


a：正常组和PE组miR-574表达；b：轻度PE和重度PE患者miR-574表达 *：与正常组比较，$P<0.05$；#：与轻度PE组比较，$P<0.05$

图1 qRT-PCR检测胎盘组织中miR-574表达

2.2 各组HTR8/Svneo细胞中miR-574表达

与对照组比较，过表达组细胞中miR-574表达升高（$P<0.05$），抑制组细胞中miR-574表达降低（$P<0.05$），见图2。



*：与对照组比较，$P<0.05$

图2 qRT-PCR检测各组细胞中miR-574表达

2.3 各组HTR8/Svneo细胞增殖能力

与对照组比较，过表达组细胞不同时间点OD值均下降（$P<0.05$）；抑制组细胞不同时间点OD值均高于对照组和过表达组（$P<0.05$），见表1。

2.4 各组HTR8/Svneo细胞凋亡率

过表达组细胞凋亡率明显高于对照组（$P<0.05$）；抑制组细胞凋亡率明显低于对照组（$P<0.05$），见图3。

表1　各组HTR8/Svneo细胞不同时间点OD值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	24 h	48 h	72 h
对照组	0.40±0.06	0.74±0.08	1.09±0.11
过表达组	0.21±0.02*	0.39±0.04*	0.61±0.09*
抑制组	0.59±0.08*#	0.97±0.10*#	1.77±0.18*#
F	31.242	42.650	58.133
P	<0.001	<0.001	<0.001

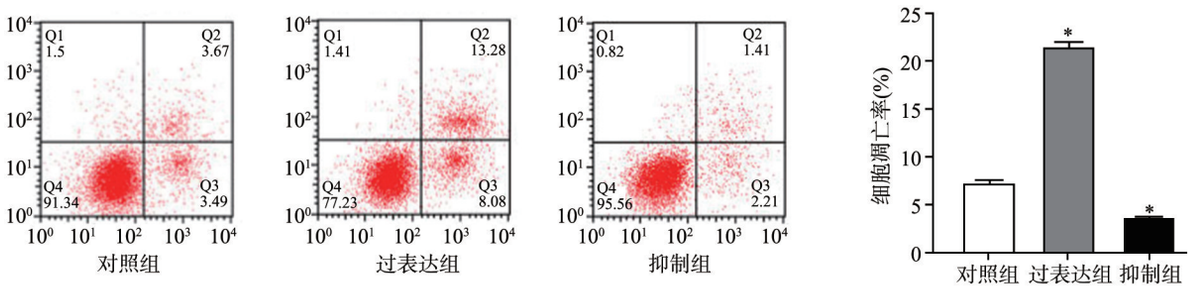
*:与对照组比较,P<0.05;#:与过表达组比较,P<0.05

2.5　各组HTR8/Svneo细胞侵袭能力

与对照组比较,过表达组侵袭穿膜细胞数减少(P<0.05),抑制组侵袭穿膜细胞数增多(P<0.05),见图4。

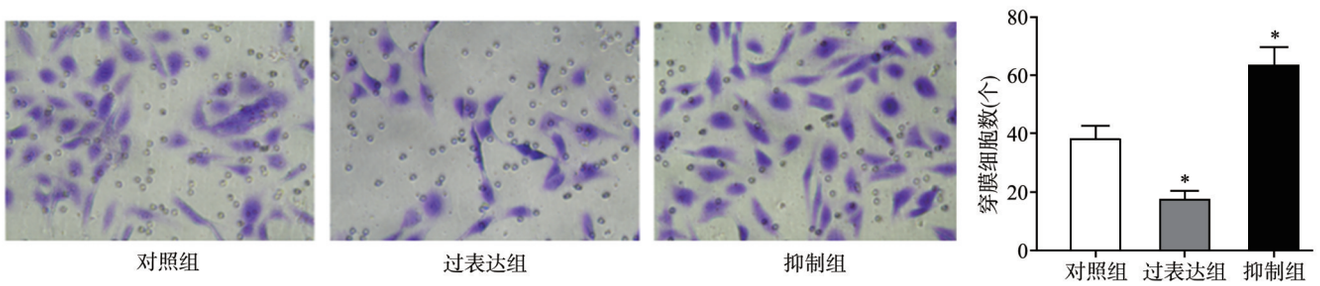
2.6　各组HTR8/Svneo细胞EMT相关蛋白表达

与对照组比较,过表达组细胞E-cadherin蛋白表达升高(P<0.05),MMP9和N-cadherin蛋白表达降低(P<0.05);与对照组和过表达组比较,抑制组细胞E-cadherin蛋白表达降低(P<0.05),MMP9和N-cadherin蛋白表达升高(P<0.05),见图5、表2。



*:与对照组比较,P<0.05

图3　流式细胞术检测各组细胞凋亡情况



*:与对照组比较,P<0.05

图4　Transwell检测各组细胞侵袭能力(×200)

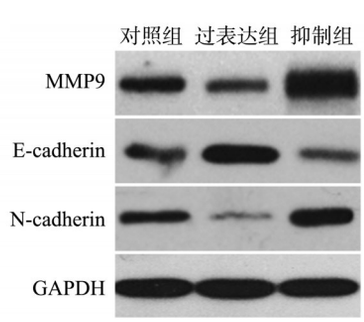


图5　Western blot检测各组细胞EMT相关蛋白表达

表2　各组HTR8/Svneo细胞EMT相关蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	MMP9	E-cadherin	N-cadherin
对照组	0.76±0.10	0.43±0.07	0.47±0.07
过表达组	0.29±0.08*	0.98±0.11*	0.11±0.05*
抑制组	1.46±0.13*#	0.22±0.06*#	0.72±0.10*#
F	93.682	67.304	48.641
t	<0.001	<0.001	<0.001

*:与对照组比较,P<0.05;#:与过表达组比较,P<0.05

3　讨论

PE是围产期母婴死亡的主要原因之一,全球范围内PE的发病率为2%~8%,其病理生理变化主要发生在妊娠早期,主要发作于妊娠20周后,表现为高血压、蛋白尿和水肿,严重时可观察到全身抽搐和多器官功能障碍[8]。胎盘是促进母亲和胎儿之间物质交换的独特器官,对胚胎和胎儿的发育至关重要。在受精卵植入的初始阶段,滋养细胞侵入子宫内膜,帮助重塑绒毛间隙的螺旋小动脉,使血管直径增加,血流阻力降低,确保足够的血液流动以满足胎儿胎盘的需求[9]。目前普遍认为,PE的发病机制与滋养细胞增殖、凋亡和侵袭等细胞功能障碍有关[2]。在PE中,异常滋养细胞侵袭减少,螺旋动脉重塑缺陷,导致胎盘灌注减少,从而造成胎盘缺血缺氧和一系列并发症[10]。因此,积极探索影响滋养细胞功能的机制,对于PE的治疗有重要意义。

研究发现,miRNA在调控滋养细胞的生物学功能方面发挥关键作用,并参与PE的发病[11]。相关研究显示,miR-548c-5p在PE患者血清外泌体和胎盘单核细

胞中明显下调,在PE中起抗炎作用[12]。Liu等[13]发现,PE患者的胎盘组织中miR-200b-3p表达增加,并且过表达miR-200b-3p抑制了滋养细胞增殖和迁移,并促进其凋亡。目前发现许多miRNAs通过不同的作用、不同的分子通路参与PE的发病,但目前尚未发现在PE的发病中起关键作用的miRNAs。miR-574是近年来发现的miRNAs家族成员之一,其在多种恶性肿瘤中通过不同的分子通路调控癌细胞增殖、凋亡和侵袭等肿瘤生物学行为[5-6]。Lip等[14]研究发现,早发型PE孕妇和健康孕妇外周血中有26个差异表达的miRNAs,miR-574是其中表达差异较大的3个miRNAs之一。马晓晋等[7]研究也显示,PE患者血清miR-574水平较健康孕妇明显升高。因此,推测miR-574可能在PE的发病中发挥重要作用,但其在PE发病中的作用机制尚不完全清楚。

本研究通过检测PE患者胎盘组织中miR-574表达发现,PE患者胎盘组织中miR-574表达明显高于正常人群,并且重度PE患者的miR-574表达明显高于轻度PE患者。miR-574在PE患者及不同程度的PE患者胎盘中的表达差异进一步提示miR-574可能在PE发病中发挥着重要作用。目前,miR-574是否通过影响滋养细胞增殖、凋亡和侵袭等细胞功能参与PE发病尚不清楚。为了明确miR-574在PE发病中的具体作用机制,本研究过表达或者下调HTR8/Svneo细胞中miR-574的表达水平,结果显示过表达组滋养细胞增殖能力下降,凋亡率升高,侵袭细胞数减少;抑制组滋养细胞增殖能力升高,凋亡率下降,侵袭细胞数增多。表明miR-574能够通过影响滋养细胞增殖、凋亡和侵袭等细胞功能参与PE发病。

EMT是一个生理过程,其赋予上皮细胞侵袭和迁移的潜力,使其成为具有间充质细胞形态和特性的细胞。近年来滋养细胞EMT受损在PE发生中的作用受到关注[15]。滋养细胞EMT失调会引起侵袭缺陷、螺旋动脉重塑缺陷、胎盘灌注不足,从而导致PE的发生[16]。本研究通过Western blot检测EMT相关蛋白表达发现,过表达组细胞E-cadherin蛋白表达升高,MMP9和N-cadherin蛋白表达降低;抑制组E-cadherin蛋白表达降低,MMP9和N-cadherin蛋白表达升高,提示上调miR-574表达能抑制滋养细胞EMT,下调miR-574表达能增强滋养细胞EMT。

综上,PE患者胎盘组织中miR-574表达增高,其能够通过影响滋养细胞增殖、凋亡、侵袭及EMT参与PE的发病过程。但本研究仅在体外实验进行验证,后续将开展动物体内实验深入研究。

[参考文献]

[1] Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications[J]. BMJ, 2019, 366(1): l2381. doi: 10.1136/bmj.l2381.

[2] Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia?[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(4 Suppl): S115-S122. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.042.

[3] Betoni JS, Derr K, Pahl MC, et al. MicroRNA analysis in placentas from patients with preeclampsia: comparison of new and published results[J]. Hypertens Pregnancy, 2013, 32(4): 321-339. doi: 10.3109/10641955.2013.807819.

[4] 欧海蔚,尤共平,孙鸿彩,等. 早发型重度子痫前期血浆外泌体miRNAs表达谱分析[J]. 局解手术学杂志,2023,32(4):293-296. doi:10.11659/jjssx.06E022038.

[5] Zhang ZJ, Xiao Q, Li XY. NF-κB-activated miR-574 promotes multiple malignant and metastatic phenotypes by targeting BNIP3 in thyroid carcinoma[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(7): 955-967. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-1020.

[6] Sun FD, Wang PC, Luan RL, et al. MicroRNA-574 enhances doxorubicin resistance through down-regulating SMAD4 in breast cancer cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(5): 1342-1350. doi: 10.26355/eurrev_201803_14476.

[7] 马晓晋,徐学娟,陈 燕. miR-574联合miR-1233对妊娠期高血压及子痫前期的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志,2021,22(3):281-282. doi:10.13390/j.issn.1672-1861.2021.03.020.

[8] Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia[J]. Lancet, 2016, 387(10022): 999-1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.

[9] 董胜雯,郭 洁,宋殿荣. 子宫螺旋动脉重铸与病理妊娠[J]. 国际妇产科学杂志,2017,44(2):176-179. doi:10.3969/j.issn.1674-1870.2017.02.014.

[10] Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia[J]. Med Princ Pract, 2013, 22(Suppl 1): 8-19. doi: 10.1159/000354200.

[11] Skalis G, Katsi V, Miliou A, et al. MicroRNAs in preeclampsia[J]. Microrna, 2019, 8(1): 28-35. doi: 10.2174/2211536607666180813123303.

[12] Wang Z, Wang P, Wang Z, et al. MiRNA-548c-5p downregulates inflammatory response in preeclampsia via targeting PTPRO[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 11149-11155. doi: 10.1002/jcp.27758.

[13] Liu H, Wang X. MiR-200b-3p is upregulated in the placental tissues from patients with preeclampsia and promotes the development of preeclampsia via targeting profilin 2[J]. Cell Cycle, 2022, 21(18): 1945-1957. doi: 10.1080/15384101.2022.2075644.

[14] Lip SV, Boekschoten MV, Hooiveld GJ, et al. Early-onset preeclampsia, plasma microRNAs, and endothelial cell function[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 222(5): 497.e1-497.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1286.

[15] Wang R, Zou L, Yang X. microRNA-210/long non-coding RNA MEG3 axis inhibits trophoblast cell migration and invasion by suppressing EMT process[J]. Placenta, 2021, 109(1): 64-71. doi: 10.1016/j.placenta.2021.04.016.

[16] 范 磊,肖 娟,李 伟,等. 上皮-间质转化在滋养细胞分化和子痫前期中的作用[J]. 华中科技大学学报(医学版),2018,47(2):251-254. doi:10.3870/j.issn.1672-0741.2018.02.025.

(编辑:龙小芬)