

基于 GEO 数据库的子痫前期患者血浆外泌体 miRNA 表达特征分析

陈秀敏, 吴熊军*, 许文彬, 邓乾葆

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目 (项目编号: 19A200178)

作者单位: 570311 海南 海口, 海南医科大学第二附属医院健康体检中心

作者简介: 陈秀敏, 毕业于遵义医学院, 本科, 主治医师, 主要研究方向为妇产科学

* 通信作者, E-mail: wuxiongjun@163.com

【摘要】目的 基于基因表达数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 分析子痫前期 (preeclampsia, PE) 患者血浆外泌体 miRNA 表达特征及调控网络。**方法** 筛选 GEO 数据库中 PE 患者的 miRNA 表达谱数据。时间截点为 2022 年 12 月, 筛选条件选择 "Preeclampsia", 物种类型选择 "Homo sapiens", 获得 GSE94721 和 GSE175807 的芯片数据。应用 DESeq2 分析 PE 的差异表达 miRNA, 并对相关通路进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路分析, 而后使用蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 分析 miRNA 的靶基因, 基于网络拓扑学 degree 值筛选出关键基因。**结果** 共筛选出差异常 miRNA 10 个, 其中上调 5 种, 下调 5 种; KEGG 分析显示, PE 患者有 hsa00230 嘌呤代谢、hsa00240 嘧啶代谢、hsa00562 磷酸肌醇代谢等富集信号通路 ($P < 0.05$); 基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能分析显示, 生物过程 (biological process, BP) 包括细胞核糖体大亚基、DNA 损伤检查点、细胞有丝分裂 G1S 周期转变等, 细胞组分 (cellular components, CC) 包括组蛋白脱乙酰酶复合物、组蛋白乙酰转移酶复合物、乙酰转移酶复合体等, 分子功能 (molecular function, MF) 包括脂肪酰辅酶 A 结合、可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体结合、核苷酸结合等条目; STRING 分析发现 PE 患者外泌体表达的关键 miRNA 为 has-miR-223-3p、has-miR-26a-5p 及 has-miR-370-3p, 排名前 10 的分别是 ZNF608、STOX2、FOXO1、TAOK1、NF1、CDC6、PANK3、UBN2、CDK8 及 TRPS1。**结论** PE 患者血浆外泌体表达的关键 miRNA 为 has-miR-223-3p、has-miR-26a-5p 及 has-miR-370-3p, 并可能通过调控 ZNF608、STOX2、FOXO1 等关键基因参与了 PE 的疾病进程。

【关键词】 子痫前期; 外泌体; miRNA; GEO 数据库; 差异表达基因

【中图分类号】 R 714.24 + 4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4020(2024)11-072-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.20

Analysis of miRNA expression characteristics of plasma exosomes in patients with preeclampsia based on GEO database

Chen Xiumin, Wu Xiongjun*, Xu Wenbin, Deng Qianbao

Medical Examination Centre, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou Hainan 570311, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: wuxiongjun@163.com

【Abstract】Objective To apply the Gene Expression Omnibus (GEO) database to analyze plasma exosomal miRNA expression characteristics and regulatory networks in patients with preeclampsia (PE). **Methods** The GEO database was searched and miRNA expression profiles of patients with PE were screened, the data of GSE94721 and GSE175807 were explored, the time cutoff was December 2022, the screening condition was "Preeclampsia", and the species type was "Homo sapiens". DESeq2 was used to analyze the differentially expressed miRNAs in PE, and the related pathways were analyzed by Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis, and then PPI network were used to identify the key miRNAs, the key regulatory genes were identified by the Degree method in Network Topology. **Results** Total of 10 differential miRNAs were screened, of which 5 were up-regulated and 5 were down-regulated. KEGG analysis of pathway enrichment showed that patients with PE had hsa00230 Purine metabolism, hsa00240 Pyrimidine metabolism, hsa00562 Phosphatidylinositol metabolism and other enriched signaling pathways ($P <$

0.05); GO functional analysis showed that biological process (BP) included nuclear ribosomal large subunits, DNA damage checkpoints, and cellular mitotic G1S cycle transition, etc, and cellular components (CC) included histone deacetylase complex, histone acetyltransferase complex, acetyltransferase complex, etc, molecular function (MF) includes entries such as fatty acyl-coenzyme A binding, soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor binding, nucleotide binding and other items; STRING analysis revealed that the key miRNAs expressed by exosomes of patients with PE were has-miR 223-3p, has-miR-26a-5p and has-miR-370-3p, and the top 10 related target genes were *ZNF608*, *STOX2*, *FOXO1*, *TAOK1*, *NF1*, *CDC6*, *PANK3*, *UBN2*, *CDK8*, and *TRPS1*. **Conclusions** The key miRNAs expressed in the plasma exosomes of PE patients were has-miR-223-3p, has-miR-26a-5p, and has-miR-370-3p, and may be involved in the disease process of PE through the regulation of key genes such as *ZNF608*, *STOX2*, and *FOXO1*.

【Key words】preeclampsia; exosomes; miRNA; GEO database; differential expression genes

子痫前期 (preeclampsia, PE) 可导致心、肾等脏器功能衰竭, 并引起胎儿生长受限, 是孕产妇及胎儿死亡的重要危险因素^[1-2]。PE 影响全世界约 2% ~ 8% 的妊娠女性, 是孕产妇发病及死亡的主要原因, 分娩是治疗该病的唯一方式^[3-4]。目前 PE 的发病机制尚未完全明确, 但其受遗传、环境及生理等因素影响, 表观遗传学也被证明在 PE 中发挥重要作用^[5-6]。微小 RNA (microRNA, miRNA) 由约 22 ~ 25 个核苷酸组成, 参与了约 60% 的蛋白质编码基因翻译的调节, 以及增殖、分化、凋亡及发育等多种生理过程^[5-7]。外泌体几乎广泛存在于所有体液中, 含蛋白质、聚糖、脂质、核酸及代谢物等多种生物分子, 是一种重要的生物标志物^[8]。怀孕期间, 孕妇血浆中的外泌体浓度显著增加, 提示血浆外泌体可能在孕期发挥特殊作用^[9]。且相关研究显示, 孕妇外周血及子宫组织的外泌体能调节母体生理功能及胎儿发育, 参与妊娠高血压、糖尿病等过程^[10]。随着目前基因技术的不断发展, 从基因组学出发, 探寻参与 PE 发病的关键基因, 可为 PE 治疗及预防提供新的靶点, 本研究基于 GEO 数据库筛选 PE 患者外泌体差异表达的 miRNA, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

从 Gene Expression Omnibus (GEO) 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 检索下载 PE 患者 miRNAs 表达芯片数据, 纳入标准: ① 研究对象包含 PE 患者和正常孕妇; ② 样品为外泌体; ③ 研究类型为“Non-coding RNA profiling by array”。最终筛选出 GSE94721 和 GSE175807 芯片数据, 芯片分别采用 GPL18573 和 GPL11154 平台; 其中, GSE94721 包含 32 例对照组孕妇及 15 例 PE 孕妇在孕早期、孕中期及孕晚期外泌体数据; GSE175807 源自 3 例对照组和 3 例重度 PE 孕妇孕晚期外泌体数据; 为减少异质性, 最终选择 GSE94721 和 GSE175807 孕晚期样本, 共包含 53 个外泌体样本, 其中 18 个 PE 患者和 35 个正常孕妇样本数据被提取进一步研究。

1.2 差异表达 miRNA 筛选

利用 R 语言 limma 包, 对 PE 患者的矩阵数据进行

校正标准化及 log2 转换, 当多个探针对应同一个 miRNA 时, 取其均值作为相应的表达值, 筛选差异表达的 miRNAs, 筛选条件为差异倍数 ≥ 2 倍且错误发现率 < 0.05 的数据。

1.3 差异表达 miRNA 的 KEGG 信号通路分析和 GO 分析

采用 DAVID 6.8 网站对筛选出外泌体差异表达 miRNA 进行 KEGG 和 GO 分析, 筛选 $P < 0.05$ 且排名在前 10 的 KEGG 信号通路及 GO 条目, 分析每个部分并使用 ggplot2 包进行结果的可视化。

1.4 关键靶基因的筛选

使用 STRING 网站分析筛选出 PE 患者与对照人群外泌体差异表达 miRNA, 筛选条件为相互作用得分 (interaction score) > 0.4 , 将差异表达 miRNA 整理成蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络图; 通过检索 miRDB 和 miRTarBase 数据库, 筛选可能参与 PE 患者发病的 miRNA 关键靶基因, 选取差异排名前 10 的靶基因。

2 结果

2.1 PE 患者差异 miRNA 表达分析

共筛选出差异 miRNA 10 个, 其中上调 miRNA 5 种, 下调 miRNA 5 种, 见图 1、下页表 1。

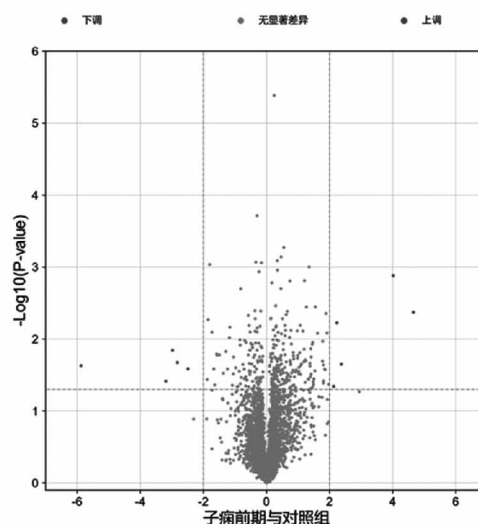


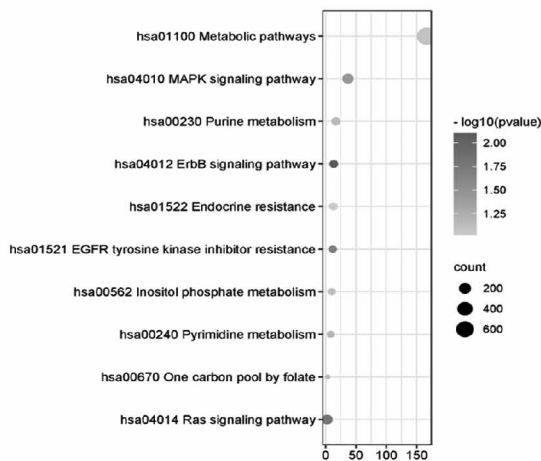
图 1 PE 患者差异表达 miRNA 火山图

表1 PE患者核心差异 miRNA

名称	差异倍数(Log2)	FDR	表达特征
hsa-miR-20a-3p	-2.54	0.04	下调
hsa-miR-21-3p	-2.66	0.02	下调
hsa-miR-26a-5p	-3.09	0.03	下调
hsa-miR-223-3p	-3.54	0.05	下调
hsa-miR-495-5p	-5.82	0.05	下调
hsa-miR-222-3p	2.01	0.07	上调
hsa-miR-370-3p	2.09	0.02	上调
hsa-miR-628-3p	2.31	0.01	上调
hsa-miR-574-3p	4.21	0.00	上调
hsa-miR-1972	4.64	0.00	上调

2.2 PE患者差异 miRNA 表达 KEGG 通路分析

KEGG 通路富集分析结果显示,PE 患者有 10 条显著差异性富集信号通路($P < 0.05$),分别为:hsa00230 嘌呤代谢、hsa00240 嘧啶代谢、hsa00562 磷酸肌醇代谢、hsa00670 叶酸一碳库、hsa01100 代谢通路、hsa01521 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性、hsa01522 内分泌抵抗、hsa04010 丝裂原活化蛋白激酶信号通路、hsa04012 酪氨酸激酶受体信号通路及 hsa04014 肾素-血管紧张素系统信号通路,具体见图 2。



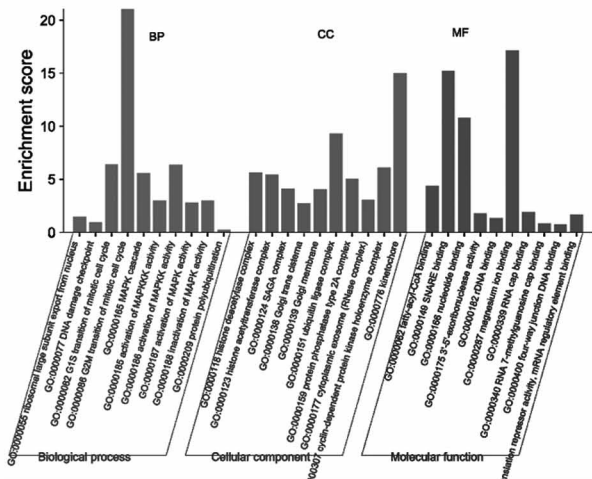
注: hsa00230 Purine metabolism; hsa00230 嘌呤代谢; hsa00240 Pyrimidine metabolism; hsa00240 嘧啶代谢; hsa00562 Inositol phosphate metabolism; hsa00562 磷酸肌醇代谢; hsa00670 One carbon pool by folate; hsa00670 叶酸一碳库; hsa01100 Metabolic pathways; hsa01100 代谢通路; hsa01521 EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance; hsa01521 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性; hsa01522 Endocrine resistance; hsa01522 内分泌抵抗; hsa04010 MAPK signaling pathway; hsa04010 丝裂原活化蛋白激酶信号通路; hsa04012 ErbB signaling pathway; hsa04012 酪氨酸激酶受体信号通路; hsa04014 Ras signaling pathway; hsa04014 肾素-血管紧张素系统信号通路

图2 KEGG 通路富集分析气泡图

2.3 PE患者差异 miRNA 表达 GO 功能分析

通过 GO 功能分析得到显著富集条目,其中生物过

程(biological process, BP)包括细胞核核糖体大亚基、DNA 损伤检查点、细胞有丝分裂 G1S 周期转变等,细胞组分(cellular components, CC)包括组蛋白脱乙酰酶复合物、组蛋白乙酰转移酶复合物、乙酰转移酶复合体等,分子功能(molecular function, MF)包括脂肪酰辅酶 A 结合、可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体结合、核苷酸结合等条目,具体见图 3。



注: biological process: 生物过程; 0000055 ribosomal large subunit export from nucleus; 0000055 细胞核核糖体大亚基; 0000077 DNA damage checkpoint; 0000077 DNA 损伤检查点; 0000082 G1S transition of mitotic cell cycle; 0000082 细胞有丝分裂 G1S 周期转变; 0000086 G2M transition of mitotic cell cycle; 0000086 细胞有丝分裂 G2M 周期转变; 0000165 MAPK cascade; 0000165 丝裂原活化蛋白激酶级联; 0000185 activation of MAPKKK activity; 0000185 激活丝裂原活化蛋白激酶激酶活动; 0000186 activation of MAPKK activity; 0000186 激活丝裂原活化蛋白激酶激酶活动; 0000187 activation of MAPK activity; 0000187 激活丝裂原活化蛋白激酶活动; 0000188 inactivation of MAPK activity; 0000188 激活丝裂原活化蛋白激酶活动失活; 0000209 protein polyubiquitination; 0000209 蛋白质多泛素化; Cellular component: 细胞组分; 0000118 histone deacetylase complex; 0000118 组蛋白脱乙酰酶复合物; 0000123 histone acetyltransferase complex; 0000123 组蛋白乙酰转移酶复合物; 0000124 SAGA complex; 0000124 Spt-Ada-Gcn5 乙酰转移酶复合体; 0000138 Golgi trans cisterna; 0000138 高尔基跨池; 0000139 Golgi membrane; 0000139 高尔基体膜; 0000151 ubiquitin ligase complex; 0000151 泛素连接酶复合物; 0000159 protein phosphatase type 2A complex; 0000159 2A 型蛋白磷酸酶复合物; 0000177 cytoplasmic exosome (RNase complex); 0000177 细胞质外体(核糖核酸酶复合物); 0000307 cyclin-dependent protein kinase holoenzyme complex; 0000307 细胞周期素依赖性蛋白激酶全酶复合物; 0000776 kinetochore; 0000776 动粒; molecular function: 分子功能; 0000062 fatty-acyl-CoA binding; 0000062 脂肪酰辅酶 A 结合; 0000149 SNARE binding; 0000149 可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体结合; 0000166 nucleotide binding; 0000166 核苷酸结合; 0000175 3'-5' exoribonuclease activity; 0000175 3'-5' 外核糖核酸酶活性; 0000182 rDNA binding; 0000182 rDNA 结合; 0000287 magnesium ion binding; 0000287 镁离子结合; 0000339 RNA cap binding; 0000339 RNA 帽结合; 0000340 RNA 7-methylguanosine cap binding; 0000340 RNA 7-甲基鸟苷帽结合; 0000400 four-way junction DNA binding; 0000400 四向连接 DNA 结合; 0000900 translation repressor activity, mRNA regulatory element binding; 0000900 翻译抑制活性, mRNA 调节元件结合

图3 PE患者差异 miRNA 表达 GO 功能分析

2.4 PE 患者差异 miRNA 靶基因 PPI 分析

STRING 分析发现 PE 患者外泌体表达的关键 miRNA 为 has-miR-223-3p、has-miR-26a-5p 及 has-miR-370-3p, 其相关靶基因共计 14 个, 其中排名前 10 的分别是 *ZNF608*、*STOX2*、*FOXO1*、*TAOK1*、*NF1*、*CDC6*、*PANK3*、*UBN2*、*CDK8* 及 *TRPS1*, 见图 4。

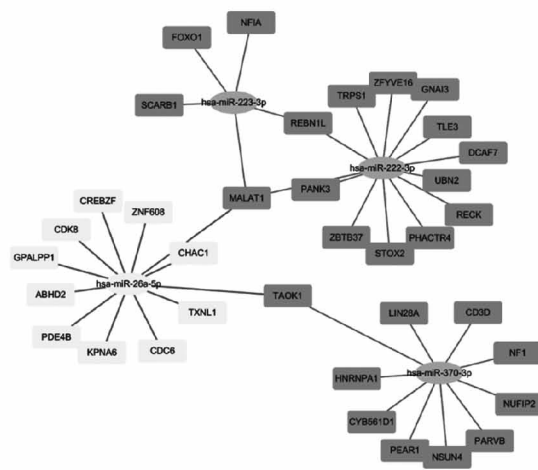


图 4 PE 血浆外泌体 miRNAs-靶基因的调控关系网络

3 讨论

妊娠期高血压是仅次于出血性疾病的全球第二大孕产妇死亡原因^[11-12]。其中, PE 导致了约 9% ~ 26% 的孕产妇死亡, 且会增加早产及新生儿出生缺陷发病率^[1, 13-14]。随着医疗技术的进步, PE 病理生理学研究在表观遗传学机制方面取得了重大进展^[15-16]。妊娠 6 周时, 胎盘便可分泌外泌体至体循环^[17], 缺氧可使外泌体分泌增加^[18], 且当出现 PE 等病理妊娠时, 外泌体的组分可改变^[19]。

外泌体是包裹多种生物活性分子的膜性囊泡, 广泛存在于血液、尿液、羊水及脑脊液等多种体液中, 作为一种多蛋白质组成的复合体, 携带生物信息的外泌体可通过自分泌、旁分泌及内分泌等作用机制调控生物学功能、通过 mRNA 及 miRNA 等物质参与细胞间信息交流^[20]。

妊娠妇女胎盘及其滋养层细胞分泌的 miRNA 在调控妊娠微环境稳态中发挥重要作用, 异常分化的滋养细胞会影响胎盘的正常发育而导致病理妊娠, 故外泌体 miRNA 与 PE 关系密切。与正常妊娠者比, PE 患者的妊娠早期存在差异表达的外泌体 miRNA 谱, 异常表达的 miRNA 可通过调控滋养细胞迁移、侵袭、增殖和凋亡诱发 PE^[21-22]。

本研究通过对 PE 孕妇体内差异表达的外泌体 miRNA 谱进行探索, 结果显示, 在 KEGG 分析中, 与 hsa01100 代谢通路相关的 miRNA 数量最多, PE 与性激素合成、代谢及其代谢产物累积与血管功能改变相

关^[23]。而激素的合成与代谢需要酶、调节因子等调控及促进代谢反应, 如硫氧还蛋白还原酶等。叉头盒 O-1 基因 (*FOXO1*) 是转录因子家族成员, 主要在胰岛素敏感的组织中发挥作用, 可通过 PI3K/AKT (PKB) 信号通路对多重下游信号分子产生聚集作用, 平衡细胞内外应激信号, 参与糖脂代谢过程, 调节炎症因子, 当 *FOXO1* 基因表达下调时, 可使下游基因表达及转录异常, 导致血管内皮细胞缺氧, 诱发氧化应激反应^[24-25]。本研究结果显示, 对于 PE 患者, 其发病机制可能是体内代谢途径基因表达异常, 下游代谢表达紊乱, 使血管内皮细胞乏氧、损伤, 从而出现 PE, 而 mi-223-3p 可能是其靶点之一。

TAOK1 是生发中心激酶类的亚家族成员, 可激活 JNK-MAPK 及 caspases 诱导凋亡从而发生形态学改变, *TAOK1* 还可以通过参与 P38 及 JNK 代谢过程而激活 DNA 损伤和应激刺激^[26]。此外, *TAOK1* 还可抑制 IL-7 诱导的炎性细胞因子趋化及表达, 从而通过下游信号通路调节细胞的增殖、凋亡及炎症反应。本研究结果显示 *TAOK1* 参与了 PE 相关 miRNA 的表达调控, 而分析其可能机制为通过调控下游基因, 引发或加重胎盘局部或全身的炎症反应, 从而损伤血管内皮细胞, 导致 PE 发生, 而 mi-26a-5p 及 mi-370-3p 也可能对其进行共同的调控^[27]。

CDC6 参与启动 DNA 复制, 并激活、维持协调 S 期和有丝分裂过程, 此外 *CDC6* 的表达还与 *FOXP1* 及雄激素受体等因子的调控相关^[28-29]。本研究结果显示, PE 患者体内 *CDC6* 差异表达, 可能通过影响正常胎盘血管内皮细胞增殖及凋亡过程, 从而影响母体, 发生 PE。

GO 富集分析也可以看出, PE 生物过程主要集中于细胞有丝分裂 G2M 周期转变及细胞有丝分裂 G1S 周期转变等方面; 细胞组分改变则是主要集中于动粒及泛素连接酶复合物; 分子功能则是集中于嘌呤核苷酸 (Purine nucleotide) 的改变。生物过程的差异主要集中于可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体结合及镁离子结合等细胞代谢途径。进一步提示, 孕妇胎盘细胞代谢及增殖等相关外泌体 miRNA 表达异常, 可能导致 PE 的发生、发展, 究其原因, 可能是通过调节下游炎症、糖脂代谢及内皮细胞生成过程等因素, 对孕妇血管产生影响, 从而发生 PE。

综上, PE 患者血浆外泌体表达的关键 miRNA 为 has-miR-223-3p、has-miR-26a-5p 及 has-miR-370-3p, 并可能通过调控 *ZNF608*、*STOX2*、*FOXO1* 等关键基因参与 PE 的疾病进程。但本试验缺乏对其下游基因、蛋白及相关机制的进一步探索, 且纳入的两个数据集患者的病情存在差异, 其中 GSE94721 来自重度 PE 患者, 而 GSE175807 来自 PE 患者, 样本存在异质性, 下一步需增大样本量, 对 PE 患者分亚组进行分析, 候选 miRNA 和

靶基因的功能通过在体实验进行验证。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, et al. Pre-eclampsia [J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 341-354.
- [2] 胡继林, 朱宝生. 二甲双胍预防妊娠期糖尿病、肥胖、多囊卵巢综合征孕妇子痫前期的研究进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(2): 257-260.
- [3] 刘海荣, 沈晓亚. 子痫前期早期筛查及干预对妊娠结局的影响 [J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(3): 78-80.
- [4] Tarca AL, Taran A, Romero R, et al. Prediction of preeclampsia throughout gestation with maternal characteristics and biophysical and biochemical markers: a longitudinal study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(1): 126. e1-126. e22.
- [5] Sun N, Qin S, Zhang L, et al. Roles of noncoding RNAs in preeclampsia [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 100.
- [6] 白新久, 段润滋, 刘晓清, 等. 基于发病机制的子痫前期潜在生物标志物的研究进展 [J]. *临床医药实践*, 2023, 32(3): 199-202.
- [7] Begum Y. Regulatory role of microRNAs (miRNAs) in the recent development of abiotic stress tolerance of plants [J]. *Gene*, 2022, 821: 146283.
- [8] Matsubara K, Matsubara Y, Uchikura Y, et al. Pathophysiology of preeclampsia: the role of exosomes [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 22052572.
- [9] 张涛, 孟金来. 外泌体在子痫前期血管内皮损伤中的作用 [J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(4): 311-313.
- [10] 张艳赏, 李丽, 霍琰, 等. 妊娠期糖尿病患者来源的胎盘外泌体对内皮细胞血管功能的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(2): 214-220.
- [11] Bawore SG, Adissu W, Niguse B, et al. A pattern of platelet indices as a potential marker for prediction of pre-eclampsia among pregnant women attending a Tertiary Hospital, Ethiopia: a case-control study [J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0259543.
- [12] Wadhvani P, Saha PK, Kalra JK, et al. A study to compare maternal and perinatal outcome in early vs. late onset preeclampsia [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2020, 63(3): 270-277.
- [13] 刘冬榕, 庄泽槿, 郭少燕, 等. 子痫前期的发病机制及中医药防治研究进展 [J]. *广东药科大学学报*, 2022, 38(2): 131-137.
- [14] Lai J, Syngelaki A, Nicolaides KH, et al. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(5): 518. e1-518. e11.
- [15] Navajas R, Corrales F, Parada A. Quantitative proteomics-based analyses performed on pre-eclampsia samples in the 2004-2020 period: a systematic review [J]. *Clin Proteomics*, 2021, 18(1): 6.
- [16] Benny PA, Alakwaa FM, Schlueter RJ, et al. A review of omics approaches to study preeclampsia [J]. *Placenta*, 2020, 92: 17-27.
- [17] 曾燕, 勾宪飞, 陈晓燕, 等. 妊娠期糖尿病中胎盘外泌体对滋养细胞增殖、细胞周期及凋亡的影响 [J]. *解剖学杂志*, 2021, 44(4): 281-285, 274.
- [18] 应红安, 王振华, 黄子扬, 等. 妊娠期慢性缺氧对子代大鼠血糖与重要脏器和血管生长发育的影响 [J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(6): 531-539.
- [19] 张涛, 孟金来. 外泌体在子痫前期血管内皮损伤中的作用 [J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(4): 311-313.
- [20] 李书明, 关红琼. 外泌体源微小RNA与子痫前期发病机制研究新进展 [J]. *临床医学进展*, 2023, 13(1): 7.
- [21] Li H, Ouyang Y, Sadosky E, et al. Unique microRNA signals in plasma exosomes from pregnancies complicated by preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2020, 75(3): 762-771.
- [22] Hromadnikova I, Dvorakova L, Kotlabova K, et al. The prediction of gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction via the first trimester screening of plasma exosomal C19MC microRNAs [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2972.
- [23] 徐振华, 马廷学, 王永红. 中性粒细胞活化导致血管内皮功能损伤在子痫前期发病中的作用研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(4): 365-368.
- [24] Sárközy M, Varga Z, Gúspár R, et al. Pathomechanisms and therapeutic opportunities in radiation-induced heart disease: from bench to bedside [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(4): 507-531.
- [25] Meng XW, He CX, Chen X, et al. The extract of *Gnaphalium affine* D. Don protects against H₂O₂-induced apoptosis by targeting PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathway in cardiomyocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113579.
- [26] Zhang Z, Tang Z, Ma X, et al. TAOK1 negatively regulates IL-17-mediated signaling and inflammation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(8): 794-802.
- [27] Cao L, Li WJ, Yang JH, et al. Inflammatory cytokine-induced expression of MASTL is involved in hepatocarcinogenesis by regulating cell cycle progression [J]. *Oncology Letters*, 2019, 17(3): 3163-3172.
- [28] Kim YH, Byun YJ, Kim WT, et al. CDC6 mRNA expression is associated with the aggressiveness of prostate cancer [J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(47): e303.
- [29] Zhang L, Lu P, Guo X, et al. Inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway protects mice from the DDP-induced acute kidney injury in lung cancer [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(9): 751-760.

(收稿日期: 2023-12-19 编辑: 牟术容)