

妊娠期高血压疾病患者胎盘组织叶酸代谢基因 MTR 的表达水平及其作用机制研究

王 维^{1a}, 唐 静^{1b}, 杨永红², 薛 峰² (1. 成都市龙泉驿区妇幼保健院 a. 检验科; b. 妇产科, 成都 610100; 2. 四川大学华西医院龙泉医院检验科, 成都 610100)

摘要: 目的 研究叶酸代谢相关基因甲硫氨酸合成酶 (methionine synthase, MTR) 在妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中的差异表达以及对于人绒毛滋养层细胞 HTR8 迁移及侵袭能力调控的机制研究。方法 2018 年 1 月~2020 年 12 月在成都市龙泉驿区妇幼保健院分娩的 30 例妊娠期高血压, 28 例子痫前期和 20 例重度子痫前期患者及 25 例正常产妇作为研究对象, 分娩时采集研究对象胎盘组织。使用实时荧光定量 PCR(real-time quantitative PCR detecting system,qPCR) 及蛋白质印迹法 (western blotting,WB) 检测了各组胎盘组织中 MTR, 上皮型钙黏附蛋白 (E-Cadherin,E-Cad), 锌指 E 盒结合蛋白-1(zinc finger E-box binding protein1,ZEB1) 基因转录及蛋白表达情况。进一步通过 siRNA 敲减人绒毛滋养层细胞 HTR8 中 MTR 基因的表达, 研究 MTR 对于 E-Cadherin 和 ZEB1 基因的调控作用。通过 Transwell 迁移及侵袭实验验证敲减 MTR 后对于 HTR8 细胞迁移和侵袭的影响。结果 与对照组相比, 随着妊娠期高血压疾病分期的进展, 子痫前期与重度子痫前期患者胎盘组织中 E-Cadherin 的表达增加 ($1.14 \pm 0.35, 1.53 \pm 0.41$ vs 1.00 ± 0.30), 胎盘组织中 MTR mRNA 的表达量逐渐增加 ($1.72 \pm 0.17, 2.58 \pm 0.13$ vs 1.00 ± 0.33), 妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中 ZEB1 的表达量下降 ($0.48 \pm 0.10, 0.13 \pm 0.06$ vs 1.00 ± 0.22), 差异具有统计学意义 ($F=13.28, 67.1, 65.41$, 均 $P < 0.01$)。随着疾病分期进展, MTR 及 E-Cadherin 的蛋白表达量明显增加, 而 ZEB1 的蛋白表达量明显降低。siRNA 可以显著抑制 HTR8 中 MTR 基因 mRNA 的表达, 敲低 MTR 基因后可显著抑制上皮相关标志物 E-Cadherin 基因 mRNA 的表达, 可以显著促进间充质相关标志物 ZEB1 基因 mRNA 的表达, 差异具有统计学意义 ($t=5.906, 6.715, 9.777$, 均 $P < 0.01$)。敲减 HTR8 细胞中 MTR 基因可显著促进迁移能力, 侵袭实验结果显示敲减 MTR 基因可促进 HTR8 细胞的侵袭能力, 差异具有统计学意义 ($t=6.241, 22.37$, 均 $P < 0.01$)。结论 妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中 MTR 基因表达上调, MTR 可通过调节 HTR8 细胞 EMT 相关基因 E-Cadherin, ZEB1 表达, 从而抑制其迁移及侵袭能力。MTR 可能成为妊娠期高血压疾病潜在的治疗靶点之一。

关键词: 妊娠期高血压; 胎盘组织; 叶酸代谢; 甲硫氨酸合成酶

中图分类号: R714.246; Q786 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 04-134-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.026

Expression Level and Effects of Folate Metabolism-related Gene MTR in Placenta of Patients with Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy

WANG Wei^{1a}, TANG Jing^{1b}, YANG Yong-hong², XUE Feng²

(1a.Department of Laboratory Medicine; 1b.Department of Obstetrics and Gynecology, Longquanyi District Maternal and Child Health Hospital, Chengdu 610100, China; 2.Department of Laboratory Medicine, West China Longquan Hospital, Sichuan University, Chengdu 610100, China)

Abstract: Objective To study the differential expression of folate metabolism-related gene methionine synthase (MTR) in the placenta tissue of patients with pregnancy-induced hypertension and its regulation of the migration and invasion of human chorionic trophoblast cells HTR8. **Methods** From January 2018 to December 2020, 30 cases of pregnancy-induced hypertension, 28 cases of preeclampsia, 20 cases of severe preeclampsia and 25 normal parturients who gave birth at the Longquanyi District Maternity and Child Health Hospital of Chengdu were the subjects of study. The placental tissue of the research subject was collected at the time. The transcription and protein expression of MTR, E-Cadherin and ZEB1 genes in each group of placental tissues were detected by qPCR and western blotting. Furthermore, siRNA was used to knock down the expression of MTR gene in human chorionic trophoblast cells HTR8 to study the regulation effect of MTR on E-Cadherin and ZEB1 genes. Transwell migration and invasion experiments were conducted to verify the effect of knocking down MTR

作者简介: 王维 (1987-), 女, 本科, 主管技师, 研究方向: 妊娠并发症以及出生缺陷相关疾病预防与控制, E-mail: shenxie70868@163.com。

通讯作者: 唐静 (1973-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 围产期保健, E-mail: bbb124533@163.com。

on the migration and invasion of HTR8 cells. **Results** Compared with the control group, with the progress of the staging of hypertension in pregnancy, the expression of E-Cadherin (1.14 ± 0.35 , 1.53 ± 0.41 vs 1.00 ± 0.30) in the placenta of patients with preeclampsia and severe preeclampsia increased, and the expression of MTR mRNA in the placenta tissue gradually increased (1.72 ± 0.17 , 2.58 ± 0.13 vs 1.00 ± 0.33). Pregnancy the expression of ZEB1 in the placenta of patients with hypertensive disease decreased (0.48 ± 0.10 , 0.13 ± 0.06 vs 1.00 ± 0.22), and the differences were statistically significant ($F=13.28$, 67.1 , 65.41 , all $P < 0.01$). As the stage of the disease progressed, the protein expression of MTR and E-Cadherin increased significantly, while the protein expression of ZEB1 decreased significantly. siRNA could significantly inhibit the expression of MTR gene mRNA in HTR8. Knockdown of MTR gene could significantly inhibit the expression of epithelial-related marker E-Cadherin gene mRNA, and could significantly promote the expression of mesenchymal-related marker ZEB1 gene mRNA, the differences were statistically significant ($t=5.906$, 6.715 , 9.777 , all $P < 0.01$). Knockdown of MTR gene in HTR8 cells can significantly promote the migration ability, the results of invasion experiments show that knockdown of MTR gene can promote the invasion ability of HTR8 cells, the differences were statistically significant ($t=6.241$, 22.37 , all $P < 0.01$). **Conclusion** The expression of MTR gene in the placenta tissue of patients with hypertension in pregnancy was up-regulated, while the expression of EMT-related genes changes. MTR could inhibit the migration and invasion ability of HTR8 cells by regulating the expression of E-Cadherin and ZEB1 related genes of HTR8 cells. MTR may become one of the potential therapeutic targets of hypertension in pregnancy.

Keywords: hypertension during pregnancy; placental tissue; folate metabolism; methionine synthase

妊娠期高血压疾病是妊娠相关疾病。子痫前期 (preeclampsia, PE) 是严重的妊娠并发症之一, 全球约有 4% ~ 5% 的妊娠妇女受其影响, 全身多系统受累, 重者将导致严重母婴不良事件的发生^[1-3]。随着孕周增加, 滋养层细胞将从增殖型转化为侵袭型, 利于胎盘着床。而胎盘滋养细胞迁移侵袭能力缺陷将导致胎盘浅着床, 促进妊娠期高血压疾病的发生^[4]。相关研究发现叶酸代谢异常, 相关基因多态性与妊娠期高血压疾病的发生具有一定的相关性^[5], 子痫前期患者胎盘组织中甲硫氨酸合成酶 (methionine synthase, MTR) 的表达显著增加。MTR 是叶酸代谢的关键基因之一, 催化同型半胱氨酸的再甲基化, 形成甲硫氨酸以及 S-腺苷甲硫氨酸 (S-Adenosylmethionine, SAM)^[6]。甲硫氨酸^[7]及 SAM^[8-9]均被报道具有抑制细胞的迁移及侵袭能力, 提示 MTR 的表达异常可能参与妊娠期高血压的胎盘浅着床过程。本研究将进一步研究 MTR 对上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关基因的调控作用以及对滋养

层细胞 HTR8 细胞迁移侵袭能力的影响。以期从叶酸代谢的角度探究妊娠期高血压疾病的发病机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 HTR8 人绒毛滋养层细胞株购于美国 ATCC 细胞库。2018 年 1 月 ~ 2020 年 12 月在成都市龙泉驿区妇幼保健院分娩的 30 例妊娠期高血压疾病、28 例子痫前期和 20 例重度子痫前期患者及 25 例正常产妇作为研究对象。各组病例比较年龄及身体质量指数 (body mass index, BMI) 差异无统计学意义 (均 $P < 0.05$), 具有可比性, 见表 1。纳入标准为: 单胎妊娠, 剖宫产终止分娩。妊娠期高血压标准为妊娠 20 周以后出现收缩压 ≥ 140 mmHg 和 / 或舒张压 ≥ 90 mmHg; 子痫前期标准为妊娠期高血压患者出现蛋白尿 (尿蛋白 ≥ 0.3 g/24 h 或随机尿蛋白 $\geq +$); 重度子痫前期标准为子痫前期患者出现收缩压 ≥ 160 mmHg 和 / 或舒张压 ≥ 110 mmHg。排除标准: 原发性高血压、既往心肝肾及内分泌系统疾病、胎膜早破、早产、感染。本研究已取得伦理委员会批准同意及患者知情同意。

表 1

各组病例基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=30$)	妊娠期高血压 ($n=28$)	子痫前期 ($n=20$)	重度子痫前期 ($n=25$)	F	P
年龄 (岁)	28.50 ± 1.53	29.12 ± 0.79	30.50 ± 2.3	29.80 ± 1.64	3.471	> 0.05
BMI (kg/m^2)	21.8 ± 1.4	22.1 ± 0.9	20.5 ± 1.2	22.3 ± 0.8	5.310	> 0.05

1.2 仪器与试剂 DMEM/F12 细胞培养液, 胎牛血清 (FBS), 0.25g/dl 胰蛋白酶 (100ml PBS, 0.25g 胰酶), 100 U/ml 浓度青霉素 + 链霉素, lipofectamine2000, TRIzol 试剂 (美国 Invitrogen 公司); 基质胶 (康宁公司); 引物合成项目 (上海生工生物工程股份有限公司); RNA 反转录试剂盒 (Prime Script RT Reagent Kit), real-time PCR 试剂盒 (SYBR

Premix Ex Taq II) (日本 Takara 公司); MTR siRNA (上海吉玛制药技术有限公司); MTR, ZEB1, E-Cadherin 和 GAPDH 一抗 (Abcam 公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及细胞培养: 采集研究对象分娩 5min 内母体面胎盘组织 (避开血块、梗死及钙化), PBS 洗净后保存于液氮中。HTR8 人绒毛膜滋养层

细胞株培养于含 10g/dl FBS 的 DMEM/F12 培养液中,并添加 100 U/ml 浓度青霉素+链霉素。

1.3.2 siRNA 转染: 本研究所涉及 MTR-siRNA 由吉玛基因设计、合成、验证。使用 Lipofactemine3000 进行转染,详细步骤参考产品说明书,48h 后进行后续实验,包括抽提 RNA, real-time PCR, Transwell 实验。

1.3.3 细胞和组织中 RNA 抽提及 qRT-PCR: 使用 TRIzol 法提取细胞 RNA 并检测浓度,反转录为 cDNA 后进一步进行 qRT-PCR。qRT-PCR 程序使用产品说明书推荐程序。本实验涉及引物序列如下: GAPDH (人), F-5'-TGTGGGCATCAATGGATTTG G-3', R-5'-ACACCATGTATTCCGGGTCAAT-3'; MTR (人), F-5'-AGCGGGAGAAGCTAAACGAA G-3', R-5'-CGGTAGGCCAAGTGTTCAAGG-3'; E-Cadherin (人), F-5'-CGAGAGCTACACGTTCA CGG -3', R-5'-GGGTGTCGAGGGAAAAATA GG-3'; ZEB1 (人), F-5'-GATGATGAATGCGAGT CAGATGC -3', R-5'-ACAGCAGTGTCTTGTGTT GTTGT-3'。以 GAPDH 表达量作为内参,并使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值计算靶基因的相对表达量。

1.3.4 Western blotting: 使用 RIPA 提取细胞总蛋白,BCA 法蛋白定量后进行 SDS-PAGE 电泳。使用 PVDF 膜湿转法进行转膜,5g/dl 脱脂奶粉封闭 1 h 后加入一抗 4℃ 孵育过夜。次日, TBST 洗膜后加

入相应种属的辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育 1 h 后使用 ECL 发光法检测蛋白表达量。

1.3.5 细胞迁移及侵袭试验: 将 1:5 稀释的基质胶铺于 Transwell 的上层小室中,成膜后进行侵袭实验(迁移实验无需使用基质胶)。上层小室中加入约 5×10^4 个细胞的无血清培养基,下层小室加入含 20% FBS 的完全培养基。培养 48h 后取出 Transwell 小室,经 PBS 清洗,4% 多聚甲醛固定后使用结晶紫染色,棉签拭去上层未迁移细胞后显微镜观察拍摄,统计各组细胞迁移、侵袭的情况。

1.4 统计学分析 应用 GraphPad Prism 6.0 统计软件行统计学分析,制图、数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两样本均数比较均采用 t 检验,多样本均数比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTR 和 EMT 相关基因在胎盘组织中的表达 见表 2,图 1。与对照组相比,随着妊娠期高血压疾病分期的进展,胎盘组织中 MTR mRNA 的表达量逐渐增加,子痫前期与重度子痫前期患者胎盘组织中 E-Cadherin 的表达增加,妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中 ZEB1 的表达量下降,差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。随着疾病分期进展,MTR 及 E-Cadherin 的蛋白表达量明显增加,而 ZEB1 的蛋白表达量明显降低。

表 2 胎盘组织中 MTR 基因, EMT 相关基因的相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=30)	妊娠期高血压 (n=28)	子痫前期 (n=20)	重度子痫前期 (n=25)	F	P
MTR	1.00 \pm 0.33	1.18 \pm 0.34	1.72 \pm 0.17	2.58 \pm 0.13	67.1	<0.000 1
E-Cadherin	1.00 \pm 0.30	1.08 \pm 0.22	1.14 \pm 0.35	1.53 \pm 0.41	13.28	<0.000 1
ZEB1	1.00 \pm 0.22	0.77 \pm 0.12	0.48 \pm 0.10	0.13 \pm 0.06	65.41	<0.000 1

注: 妊娠期高血压 vs 对照组 $t_{ZEB1} = -4.920$, $P < 0.05$; 子痫前期 vs 对照组 $t_{MTR} = 10.143$, $t_{E-Cadherin} = 8.327$, $t_{ZEB1} = -5.372$, 均 $P < 0.05$; 重度子痫前期 vs 子痫前期、妊娠期高血压组相比, $t_{MTR} = 20.160$, $t_{E-Cadherin} = 9.437$, $t_{ZEB1} = -9.352$, 均 $P < 0.05$; 子痫前期 vs 妊娠期高血压 $t_{MTR} = 7.564$, $t_{ZEB1} = -4.214$, 均 $P < 0.05$; 重度子痫前期 vs 妊娠期高血压 $t_{MTR} = 10.253$, $t_{E-Cadherin} = 6.297$, $t_{ZEB1} = -7.986$, 均 $P < 0.05$; 重度子痫前期 vs 子痫前期组 $t_{MTR} = 18.984$, $t_{E-Cadherin} = 10.841$, $t_{ZEB1} = -13.938$, 均 $P < 0.05$ 。

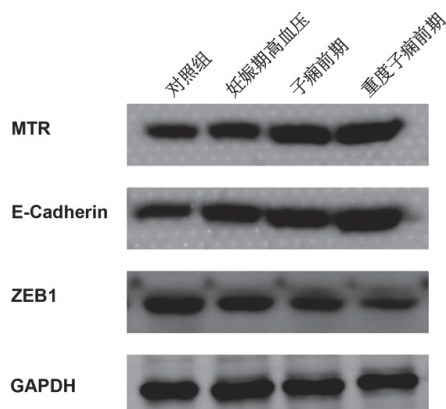


图 1 胎盘组织中 MTR, E-Cadherin 和 ZEB1 的蛋白表达变化

2.2 敲低 MTR 表达对 HTR8 细胞 EMT 基因表达的影响 见表 3。siRNA 可以显著抑制 HTR8 中 MTR 基因 mRNA 的表达,敲低 MTR 基因后可显著抑制上皮相关标志物 E-Cadherin 基因 mRNA 的表达,可以显著促进间充质相关标志物 ZEB1 基因 mRNA 的表达,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 敲减 MTR 表达对 HTR8 细胞的迁移及侵袭的影响 见图 2 及表 4。敲减 HTR8 细胞中 MTR 基因可显著促进迁移能力,侵袭实验结果显示敲减 MTR 基因可促进 HTR8 细胞的侵袭能力,差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表3 MTR对E-Cadherin, ZEB1表达的调控作用 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	MTR-siRNA	<i>t</i>	<i>p</i>
MTR	1.00 ± 0.20	0.23 ± 0.11	5.906	0.0041
E-Cadherin	1.00 ± 0.15	0.50 ± 0.09	6.715	<0.001
ZEB1	1.00 ± 0.15	1.80 ± 0.13	9.777	<0.0001

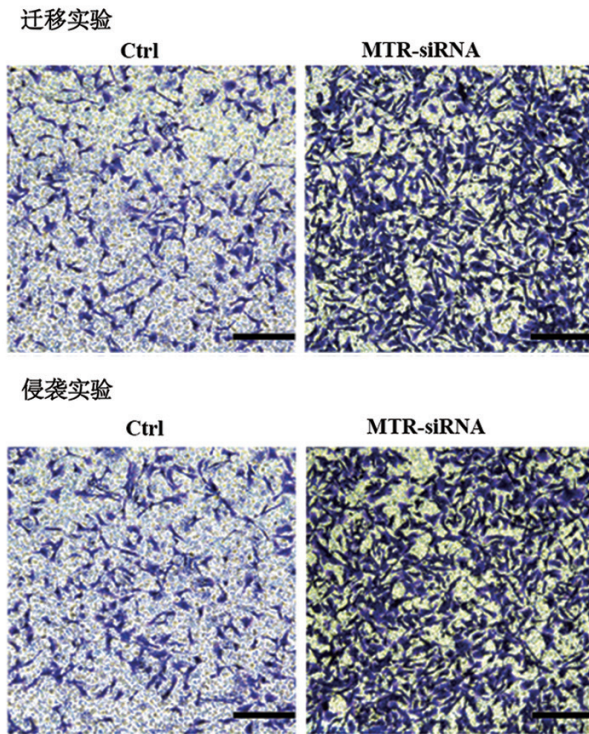


图2 敲减MTR对于滋养细胞迁移及侵袭的影响 (标尺=200 μm)

表4 MTR对HTR8迁移及侵袭的调控作用 ($\bar{x} \pm s$ 个/HP)

项目	对照组	MTR-siRNA组	<i>t</i>	<i>p</i>
迁移能力	120 ± 5	166 ± 11	6.241	<0.05
侵袭能力	139 ± 3	215 ± 5	22.37	<0.001

3 讨论

许多研究均提示叶酸代谢关键基因MTR与妊娠期高血压疾病具有一定的关联性, 叶酸代谢异常可能参与该疾病的发生^[10]。SEREMAK-MROZIKIEWICZ等^[10]人检测子痫前期患者胎盘组织中叶酸代谢相关基因的表达情况, 包括亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)、甲硫氨酸合成酶、甲硫氨酸合成酶还原酶 (methionine synthase reductase, MTRR) 及胱硫醚-γ-裂解酶 (cystathionine gamma-lyase, CSE), 发现子痫前期患者胎盘组织中MTR的表达显著增加, MTRR的表达显著降低, MTHFR没有明显变化, 提示差异基因MTR可能参与妊娠

期高血压疾病的发生。SHIN等^[11]人进一步研究相关基因于胎盘的定位, 发现正常胎盘组织表达MTR及MTHFR, MTR主要表达于滋养层细胞, 而MTHFR主要表达于基膜的细胞团簇中, 在滋养层细胞中并无特异性表达。这些结果均提示MTR的特异性异常表达有可能参与滋养层细胞功能缺失, 影响滋养细胞的迁移及侵袭能力, 导致胎盘浅着床。但SHIN等^[11]人发现MTR的蛋白表达在对照组与妊娠期高血压组 (定义为孕20周后收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg) 患者胎盘组织中的表达没有显著差异。鉴于妊娠期高血压疾病是一组疾病, 本研究分别统计了对照组、妊娠期高血压组、子痫前期、重度子痫前期患者胎盘中的基因表达差异。本研究结果同样发现, MTR及E-Cadherin mRNA在对照组与妊娠期高血压组间无显著差异, 但随疾病进展表达上升, 重度子痫前期组胎盘中mRNA及蛋白的表达量明显上调, 提示MTR参与的叶酸代谢异常可能参与妊娠期高血压疾病发展过程中发挥一定的作用。另外, 研究报道^[12]叶酸代谢基因相关基因多态性与高血压易感性相关, MTR 2756A>G具有作为高血压相关生物标志物的潜在价值。MTR 2756A>G还与高同型半胱氨酸血症具有一定的相关性, 可能参与高血压的发生机制^[13]。但是在妊娠期高血压患者中, 目前尚未找到具有统计学意义的MTR基因多态性位点, 比如MTR 2756A>G^[14], 进一步详细的分层可能有助于发现更具有差异性的MTR多态性位点。

在胎盘形成过程中, 滋养层细胞发生上皮-间质转换是重要的环节之一。该过程中滋养细胞失去上皮表型, 获得迁移侵袭能力更强的间充质表型, 促进子宫螺旋动脉的重塑, 增加胎盘灌注, 利于胚胎发育^[15]。研究发现子痫前期胎盘组织中EMT相关基因表达异常, 上皮标志物E-Cadherin上调, 间质标志物ZEB1下调, 且阿斯匹林可通过miR-200/ZEB1轴调控滋养细胞功能^[16-17], 提示滋养细胞EMT过程的变化可能参与妊娠期高血压疾病的发生与进展, 同时也是潜在的防治靶点之一。本研究结果与之相符, 发现随着妊娠期高血压疾病的进展, 胎盘组织中间充质标志物E-Cadherin的mRNA及蛋白表达上调, 胎盘组织中间充质标志物ZEB1的mRNA及蛋白表达下调, 提示胎盘滋养细胞侵袭能力减弱。通过转染MTR-siRNA发现, MTR具有负向调控滋养层细胞EMT, 迁移侵袭的能力, 进一步提示MTR通过调控滋养细胞EMT过程参与妊娠期高血压疾病的发生, 导致胎盘浅着床的发生。

MTR是叶酸代谢的关键基因之一, 同时参与甲硫氨酸以及S-腺苷甲硫氨酸的生成。我国学者

发现,孕期补充叶酸并不能降低发生子痫前期的危险性,但是该研究可能受到样本量等因素的影响^[18],增加样本量或更为详细地分层分析可能会得出更有差异的结果。目前尚无关于 MTR 基因直接调控 EMT 以及细胞侵袭、迁移能力的研究,本研究发现通过 siRNA 敲低 MTR 表达后可以促进滋养层细胞的迁移及侵袭能力,进一步发现 MTR 可以调控 EMT 相关基因及蛋白的表达。MTR 调控细胞 EMT 过程及运动能力的机制可能与叶酸代谢中间产物相关。MTR 的表达及活性增强将促进甲硫氨酸和 S-腺苷甲硫氨酸的含量,参与疾病的发生。众多研究发现甲硫氨酸及 SAM 具有抑制细胞迁移侵袭的能力。SAM 可通过 miRNA-34c 和 miRNA-449a 抑制三阴乳腺癌细胞的增殖及迁移能力^[8]。在肝癌模型中,额外补充甲硫氨酸同样可以发挥抑制肿瘤细胞迁移侵袭的作用^[7]。这些结果均提示叶酸代谢异常在细胞的侵袭转移过程中具有重要的作用,同时也是重要的治疗靶点,后续的研究将进一步挖掘叶酸代谢过程中相关代谢产物对于子痫前期发病的影响以及与妊娠期高血压疾病的临床相关性。另外高同型半胱氨酸血症是心血管疾病的独立危险因素,研究发现叶酸代谢相关基因的甲基化程度与高同型半胱氨酸血症具有一定的相关性,我国学者发现 MTHFR 位点 TT 基因型与高同型半胱氨酸血症具有相关性^[19],但尚未有 MTR 位点 SNP 与高同型半胱氨酸血症、妊娠期高血压疾病的相关性研究。而且随着年龄增长 MTR 基因启动子区域的甲基化程度增加^[20]。今后将会从多方面研究妊娠期高血压疾病中叶酸代谢基因表达异常的分子机制(如甲基化异常,SNP),筛选与疾病进展、预后相关的代谢物,改善该病的母婴结局。

参考文献:

- [1] CHAPPELL L C, CLUVER C A, KINGDOM J, et al. Pre-eclampsia[J]. Lancet, 2021, 398(10297):341-354.
- [2] IVES C W, SINKEY R, RAJAPREYAR I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-Art review[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 76(14): 1690-1702.
- [3] PHIPPS E A, THADHANI R, BENZING T, et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies[J]. Nature Reviews Nephrology, 2019, 15(5): 275-289.
- [4] LYALL F, ROBSON S C, BULMER J N. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome[J]. Hypertension, 2013, 62(6): 1046-1054.
- [5] OSUNKALU V O, TAIWO I A, MAKWE C C, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase and methionine synthase gene polymorphisms as genetic determinants of pre-eclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2020, 20:7-13.
- [6] DUCKER G S, RABINOWITZ J D. One-carbon metabolism in health and disease[J]. Cell Metabolism, 2017, 25(1): 27-42.
- [7] TRIPODI F, BADONE B, VESCOVI M, et al. Methionine supplementation affects metabolism and reduces tumor aggressiveness in liver cancer cells[J]. Cells (Basel, Switzerland), 2020, 9(11): 2491.
- [8] COPPOLA A, ILISSO C P, STELLAVATO A, et al. S-Adenosylmethionine inhibits cell growth and migration of triple negative breast cancer cells through upregulating miRNA-34c and miRNA-449a[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 22(1): 286.
- [9] MOSCA L, MINOPOLI M, PAGANO M, et al. Effects of S-adenosyl-L-methionine on the invasion and migration of head and neck squamous cancer cells and analysis of the underlying mechanisms[J]. International Journal of Oncology, 2020, 56(5): 1212-1224.
- [10] SEREMAK-MROZIKIEWICZ A, BOGACZ A, BARTKOWIAK-WIECZOREK J, et al. The importance of MTHFR, MTR, MTRR and CSE expression levels in Caucasian women with preeclampsia[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 188:113-117.
- [11] SHIN J A, KIM Y J, PARK H, et al. Localization of folate metabolic enzymes, methionine synthase and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase in human placenta[J]. Gynecologic and Obstetric Investigation, 2014, 78(4): 259-265.
- [12] KIM Y R, KANG S H, HONG S H. Effects of methionine synthase and methionine synthase reductase polymorphisms on hypertension susceptibility[J]. Genes Genomics, 2020, 42(4):477-483.
- [13] ALSO-RALLO E, LOPEZ-QUESADA E, URREIZTI R, et al. Polymorphisms of genes involved in homocysteine metabolism in preeclampsia and in uncomplicated pregnancies[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2005, 120(1): 45-52.
- [14] SEREMAK-MROZIKIEWICZ A, BOGACZ A, DEKA-PAWLIK D, et al. The polymorphisms of methionine synthase (MTR) and methionine synthase reductase (MTRR) genes in pathogenesis of preeclampsia[J]. The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine, 2017, 30(20): 2498-2504.
- [15] E DAVIES J, POLLHEIMER J, YONG H E, et al. Epithelial-mesenchymal transition during extravillous trophoblast differentiation[J]. Cell Adh Migr, 2016, 10(3):310-321.
- [16] SU M T, TSAI P Y, WANG C Y, et al. Aspirin facilitates trophoblast invasion and epithelial-mesenchymal transition by regulating the miR-200-ZEB1 axis in preeclampsia[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 139: 111591.
- [17] WANG Rongli, ZOU Li, YANG Xinyuan. MicroRNA-210/ long non-coding RNA MEG3 axis inhibits trophoblast cell migration and invasion by suppressing EMT process[J]. Placenta, 2021, 109: 64-71.

- 视网膜病变的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1):71-74.
- LUO Wenqiang, RU Ping. Correlational research on the levels of Gas6 and TSP-1 in serum in diabetic retinopathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1):71-74.
- [4] 李迪, 吕永楠, 刘欢, 等. 生长停滞特异性蛋白6与急性心肌梗死的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 302-306.
- LI Di, LÜ Yongnan, LIU Huan, et al. Study on the relationship between growth arrest-specific protein 6 and acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2020, 43(3): 302-306.
- [5] CHEN Zhu, BOZEC A, RAMMING A, et al. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2019, 15(1): 9-17.
- [6] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9):2569-81.
- [7] 中华医学会风湿病分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270. Chinese Rheumatology Association. Guidelines for diagnosis and treatment in rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2010, 14(4): 265-270.
- [8] POPE J, RAMPAKAKIS E, VAILLANCOURT J, et al. An open-label randomized controlled trial of DMARD withdrawal in RA patients achieving therapeutic response with certolizumab pegol combined with DMARDs[J]. Rheumatology (Oxford, England), 2020, 59(7): 1522-1528.
- [9] TANAKA M, SIEMANN D W. Gas6/Axl signaling pathway in the tumor immune microenvironment[J]. Cancers, 2020, 12(7): 1850.
- [10] REINHARDT C. Growth Arrest-Specific gene 6(gas6) and vascular hemostasis[J]. Arterioscl Thromb Vas, 2017, 37(7): 1263-1265.
- [11] NEPAL S, TIRUPATHI C, TSUKASAKI Y, et al. STAT6 induces expression of Gas6 in macrophages to clear apoptotic neutrophils and resolve inflammation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019, 116(33): 16513-16518.
- [12] BELLAN M, CITTONI M G, TONELLO S, et al. Gas6/TAM system: a key modulator of the interplay between inflammation and fibrosis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(20): 5070.
- [13] ALIVERNINI S, MACDONALD L, ELMESMARI A, et al. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis[J]. Nature Medicine, 2020, 26(8): 1295-1306.
- [14] BELLAN M, QUAGLIA M, NERVIANI A, et al. Increased plasma levels of Gas6 and its soluble tyrosine kinase receptors Mer and Axl are associated with immunological activity and severity of lupus nephritis[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2021, 39(1): 132-138.
- [15] 李腾达, 司宇, 刘鹏, 等. Gas6在免疫性血小板减少症患者中表达增高及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 37-39.
- LI Tengda, SI Yu, LIU Peng, et al. Increased expression of Gas6 in patients with immune thrombocytopenia and its clinical significance [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3): 37-39.
- [16] 李伟念, 蔡小燕, 林小军, 等. 类风湿关节炎和系统性红斑狼疮发生关节侵蚀相关因素分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(19): 3057-3062.
- LI Weinian, CAI Xiaoyan, LIN Xiaojun, et al. Factors associated with erosive arthritis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. The Journal of Practical Medicine, 2019, 35(19): 3057-3062.
- [17] HARRINGTON R, AL NOKHATHA S A, CONWAY R. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: an evidence-based review on the emerging clinical data[J]. Journal of Inflammation Research, 2020, 13: 519-531.
- [18] 冯婧, 喻晓雯, 吴斌, 等. 血清多项自身抗体检测对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 9-11, 15.
- FENG Jing, YU Xiaowen, WU Bin, et al. Diagnostic value of serum multiple autoantibodies in rheumatoid arthritis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 9-11, 15.
- 收稿日期: 2021-08-14
修回日期: 2021-09-18

(上接第138页)

- [18] 李黎, 王绒, 郭进京. 孕早期补充叶酸与先兆子痫发生危险性的关系[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(3):127-128, 130.
- LI Li, WANG Rong, GUO Jinjing. Risk of preeclampsia in relation folic acid supplementation during the first trimester pregnancy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(3):127-128, 130.
- [19] 张燕, 王伟红, 郝万鹏. 乌鲁木齐汉族妇女亚甲基四氢叶酸还原酶基因变异与血清叶酸和同型半胱氨酸水平的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 98-100, 105.
- ZHANG Yan, WANG Weihong, HAO Wanpeng. Study on the correlation between the variation of Methylene tetrahydrofolate reductase gene and Folate and Homocysteine in Urumqi Han women [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5):98-100, 105.
- [20] HUANG Xiaowen, ZHAO Qinglin, LI Dankang, et al. Association between gene promoter methylation of the one-carbon metabolism pathway and serum folate among patients with hyperhomocysteinemia[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2020, 74(12): 1677-1684.
- 收稿日期: 2021-09-06
修回日期: 2021-10-28