

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.04.01

❖ 基础研究 ❖

HLA-G、Wnt5a 和 β -catenin 蛋白在重度子痫前期胎盘组织中的表达及临床意义

万莉萍¹, 张雪梅¹, 万虹利², 高春元¹, 关小红³

(1. 成都市龙泉驿区妇幼保健院妇产科, 四川 成都 610100; 2. 四川省交通运输厅公路局医院妇产科, 四川 成都 610097; 3. 同济大学附属第一妇婴保健院妇产科, 上海 200129)

【摘要】目的: 探究人类白细胞抗原 G(HLA-G)、Wnt5a 和 β -catenin 蛋白在重度子痫前期胎盘组织中的表达水平及临床意义。**方法:** 80 例重度子痫前期患者作为研究组, 80 名正常妊娠孕妇作为对照组。比较两组孕妇入院平均动脉压、24 h 尿蛋白、胎儿出生体重等临床特征。Western blot 和免疫组织化学法检测母体胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a 蛋白、 β -catenin 蛋白的表达及定位情况。分析孕妇胎盘组织 HLA-G、Wnt5a 蛋白、 β -catenin 蛋白之间的关系及与患者临床特征的相关性。**结果:** 研究组孕妇入院平均动脉压和尿蛋白水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。免疫组化发现 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白在两组胎盘组织中均有表达, HLA-G 和 β -catenin 蛋白主要定位于细胞滋养细胞的细胞质, Wnt5a 蛋白主要定位于合体滋养细胞的细胞质。Western blot 和免疫组织化学法结果显示研究组胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a 和 β -catenin 蛋白的相对表达水平低于对照组 ($P < 0.05$)。HLA-G、Wnt5a 和 β -catenin 蛋白表达均呈正相关 ($P < 0.05$)。孕妇入院平均动脉压和尿蛋白水平与胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白表达均呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论:** 重度子痫前期的发生和发展可能与孕妇胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a 和 β -catenin 蛋白的低表达密切相关。

【关键词】 重度子痫前期; 人类白细胞抗原; Wnt5a 蛋白; β -catenin 蛋白; 胎盘组织

【中图分类号】 R714.2 **【文献标志码】** A

Expression of HLA-G, Wnt5a protein and β -catenin protein in placenta of severe pre-eclampsia patients and its clinical significance

WAN Li-ping¹, ZHANG Xue-mei¹, WAN Hong-li², GAO Chun-yuan¹, GUAN Xiao-hong³

(Department of Obstetrics and Gynecology, 1 Chengdu Longquanyi District Maternal and Child Health Care Hospital, Chengdu 610100; 2. Highway Bureau Hospital, Sichuan Provincial Department of Transportation, Chengdu 610097; 3. Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200129, China)

【Abstract】Objective: To explore the expression levels and clinical significance of human leukocyte antigen G (HLA-G), Wnt5a protein and β -catenin protein in placenta of severe pre-eclampsia patients. **Methods:** 80 patients with severe pre-eclampsia who were delivered by caesarean section were selected as the study group, and 80 normal pregnant women were selected as the control group. The clinical characteristics of mean arterial pressure, 24 h urinary protein and fetal birth weight were compared between the two groups. Western blot and immunohistochemistry were used to detect the expression and localization of HLA-G, Wnt5a protein and β -catenin protein in maternal placenta. To analyze the relationship among HLA-G, Wnt5a protein, and β -catenin protein in placental tissues of pregnant women as well as the correlation with clinical characteristics of patients. **Results:** The mean arterial pressure and urinary protein levels in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Immunohistochemical test results showed that the proteins of HLA-G, Wnt5a and β -catenin were expressed in the two groups of placental tissues, among which the proteins of HLA-G and β -catenin were mainly located in the cytoplasm of cellular trophoblast cells, while the proteins of Wnt5a were mainly located in the cytoplasm of syncytial trophoblast cells. Western blot test results showed that the relative protein expression levels of HLA-G, Wnt5a protein and β -catenin protein in placental tissues of the study group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The expression of HLA-G protein in the placenta of pregnant women was positively correlated with the expression of Wnt5a and β -catenin ($P < 0.05$). The mean arterial pressure and the urine protein level in pregnant women admitted to hospital was negatively correlated with the expression of HLA-G, Wnt5a, β -catenin protein in placental tissues ($P < 0.05$). **Conclusion:** The occurrence and development

基金项目: 国家卫计委医药卫生科技发展研究中心项目(W2016CWSC2015)

作者简介: 万莉萍(1981-), 女, 主治医师。E-mail: xiongyan030906@sina.com

通讯作者: 关小红。E-mail: guanhong816@163.com

of severe preeclampsia may be closely related to the low expression of HLA-G, Wnt5a, β -catenin protein in placental tissues of pregnant women.

【Key words】 Severe preeclampsia; Human leukocyte antigen G (HLA-G); Wnt5a protein; β -catenin protein; Placenta tissue

子痫前期属于妊娠高血压疾病的一种,指怀孕前血压正常,妊娠 20 周后出现高血压、蛋白尿等症状的妊娠期特发性疾病^[1]。调查研究^[2-4]显示,子痫前期的全球发病率为 5%~7%,国外发病率为 2%~8%。重度子痫前期是子痫前期发病的重要阶段,常引起孕妇心力衰竭、胎盘早剥、肺水肿,胎儿早产、生长受限等,严重者甚至会导致孕妇和新生儿死亡^[5-6]。目前,医学界认为子痫前期是由多因素、多通路的复杂机制所致,但具体发病机理尚未完全阐明。研究^[7]显示,母胎界面局部免疫系统耐受和滋养细胞侵袭力下降在子痫前期进展过程发挥重要作用的,也是子痫前期发病机制的研究热点。人类白细胞抗原 G (HLA-G) 属非经典性人类白细胞 Ib 类抗原分子,在母胎免疫耐受中发挥着重要的作用^[8]。研究^[9]发现,Wnt 信号通路是一个复杂的蛋白质作用网络,在胚胎发育及肿瘤发生过程中起着至关重要的作用。 β -catenin 介导 Wnt 经典通路,Wnt5a 介导 Wnt 非经典信号通路,共同调节肿瘤细胞的增殖、发育、黏附、组织代谢和迁移能力。因胎盘滋养细胞生物学行为类似于肿瘤细胞,故推测重度子痫前期的发生可能与 β -catenin 和 Wnt5a 蛋白的异常表达有关。本研究通过分析 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白在重度子痫前期胎盘组织中的表达及定位情况,以期临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究经本院伦理委员会批准,研究对象均自愿参与并签署知情同意书。选取 2017 年 8 月至 2020 年 8 月成都市龙泉驿区妇幼保健院妇产科剖宫产分娩的 80 例重度子痫前期患者作为研究组。患者年龄 22~42 岁,平均(30.23±5.12)岁;孕周 30~40 周,平均(35.31±2.84)周。另选取同期 80 名剖宫产正常妊娠孕妇作为对照组。孕妇年龄 23~42 岁,平均(30.57±5.26)岁;孕周 29~40 周,平均(35.13±3.05)周。两组研究对象在年龄、孕周比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。重度子痫前期的诊断参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[10]中的诊断标准,孕妇均为单胎、剖宫产分娩。排除多胎、冠心病、肿瘤、脑梗死、精神疾病、内分泌系统疾病、自身免疫性疾病、先天性遗传性疾病、生殖器官畸形或其他妊娠相关综合征疾病(原发性高血压、妊娠期糖尿病等)的孕妇。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 孕妇剖宫产分娩后,在无菌状态

下立即取其胎盘组织(胎盘母体面距脐带附着处 2~3 cm 范围内剪取胎盘绒毛组织,应避免钙化灶、机化灶、出血灶等区域组织),然后使用无菌生理盐水反复冲洗,并分割为 1 cm×1 cm×1 cm 的组织块。一部分组织块分装于液氮保存,用于提取蛋白质;另一部分组织块保存于 4% 多聚甲醛,用于免疫组织化学实验。

1.2.2 蛋白质印迹法检测 Wnt5a 和 β -catenin 蛋白水平 取胎盘组织约 150 mg,提取并检测蛋白浓度,上样前将样品于沸水中煮 5 min,使蛋白变性后,采用 12% 十二烷基硫酸钠聚-丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)进行电泳来分离蛋白,然后将蛋白转至硝酸纤维素滤膜。采用 5% 脱脂奶粉封闭 2 h,小鼠抗人 HLA-G 单克隆抗体(稀释比例 1:100,美国 abcam 公司)、兔抗人 Wnt5a 多克隆抗体(稀释比例 1:500,美国 Signalway 公司)、兔抗人 β -catenin 多克隆抗体(稀释比例 1:1 000,美国 Cell Signaling Technology 公司)4℃孵育过夜。用 TBS-T 洗涤膜 3 次,每次 5 min。辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠 IgG 抗体(稀释比例为 1:2 000,北京中杉金桥公司)和山羊抗兔 IgG 抗体(稀释比例为 1:5 000,北京中杉金桥公司)孵育 2 h,再用 TBS-T 洗涤膜 3 次,每次 5 min,然后用 TBS 冲洗。采用增强型化学发光液(美国 Thermo 公司)进行条带显色。用 Image-ProPlus 5.1 图像分析软件对各蛋白条带进行分析,HLA-G 以 β -actin 为内参照,Wnt5a 和 β -catenin 以 GAPDH 为内参,计算各蛋白相对表达量。

1.2.3 免疫组化法检测 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白的表达和定位情况 取出经 4% 多聚甲醛固定后胎盘组织,常规行脱水、浸蜡、石蜡包埋及连续切片(厚 0.3~0.4 μ m)等操作。采用免疫组化检测试剂盒(中国福州迈新公司)检测组织中 HLA-G、Wnt5a 蛋白、 β -catenin 蛋白的表达和定位情况。采用 NIS-Elements 软件对图像进行采集,各图片参数要求设置应保持一致,以保证所采集的图像具有可比性,并采用 Image pro plus 软件进行分析各蛋白的平均光密度水平。

1.2.4 临床特征 两组对象均于入院第 1 天测定入院平均动脉压,留取孕妇入院当天上午 8:00 至次日 8:00 的 24 h 尿液,应用罗氏 Cobas 501 生化分析仪检测 24 h 尿蛋白水平,并记录孕妇妊娠胎儿出生体重。

1.3 观察指标

比较两组研究对象入院平均动脉压、24 h 尿蛋白、胎儿出生体重、蛋白质印迹试验中 HLA-G、

Wnt5a 蛋白、 β -catenin 蛋白的相对蛋白表达、免疫组化试验中 HLA-G、Wnt5a 蛋白、 β -catenin 蛋白的定位及平均光密度,分析 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白之间的关系及与患者临床特征的相关性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析。相关性采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床特征比较

研究组孕妇入院平均动脉压和尿蛋白水平均高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);而两组胎儿出生体重比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组孕妇的临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	入院平均动脉压(mmHg)	尿蛋白(g/24 h)	胎儿出生体重(kg)
研究组($n=80$)	126.34 \pm 8.60	4.26 \pm 1.12	3.07 \pm 0.92
对照组($n=80$)	95.11 \pm 5.71	0.01 \pm 0.01	3.15 \pm 0.89
t 值	27.051	33.939	0.559
P 值	<0.001	<0.001	0.577

2.2 两组胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白的相对表达情况比较

研究组胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白的相对表达水平均低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2 及图 1。

2.3 胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白的定位情况

免疫组化结果显示,HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白在两组胎盘组织中均有蛋白表达,其中 HLA-G 和 β -catenin 蛋白主要定位于细胞滋养细胞的细胞质,Wnt5a 蛋白主要定位于合体滋养细胞的细胞质,见图 2。研究组胎盘组织 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白的平均光密度水平均低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a 蛋白、 β -catenin 蛋白的相对表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HLA-G	Wnt5a	β -catenin
研究组($n=80$)	0.221 \pm 0.117	0.547 \pm 0.132	0.386 \pm 0.113
对照组($n=80$)	0.673 \pm 0.264	1.512 \pm 0.259	1.211 \pm 0.264
t 值	11.830	8.542	7.280
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

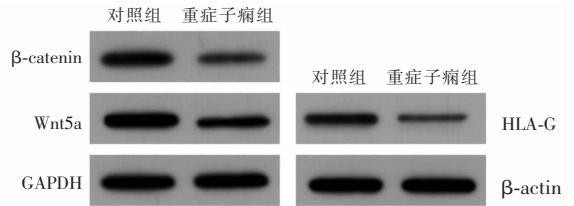


图 1 两组患者 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白的相对表达情况

表 3 两组胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白的平均光密度水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HLA-G	Wnt5a	β -catenin
研究组($n=80$)	0.013 \pm 0.004	0.023 \pm 0.007	0.015 \pm 0.004
对照组($n=80$)	0.022 \pm 0.005	0.045 \pm 0.011	0.032 \pm 0.009
t 值	12.572	20.580	15.439
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

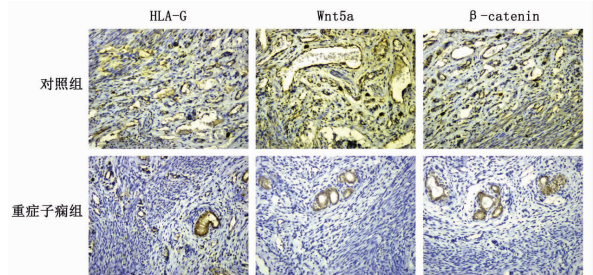


图 2 两组患者胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白表达及定位情况($\times 400$)

2.4 胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a 与 β -catenin 的相关性分析

孕妇胎盘组织中 HLA-G 蛋白表达与 Wnt5a 和 β -catenin 蛋白表达均呈正相关 ($r = 0.768, 0.711; P < 0.05$), Wnt5a 和 β -catenin 蛋白表达呈正相关 ($r = 0.764, P < 0.05$)。见图 3。

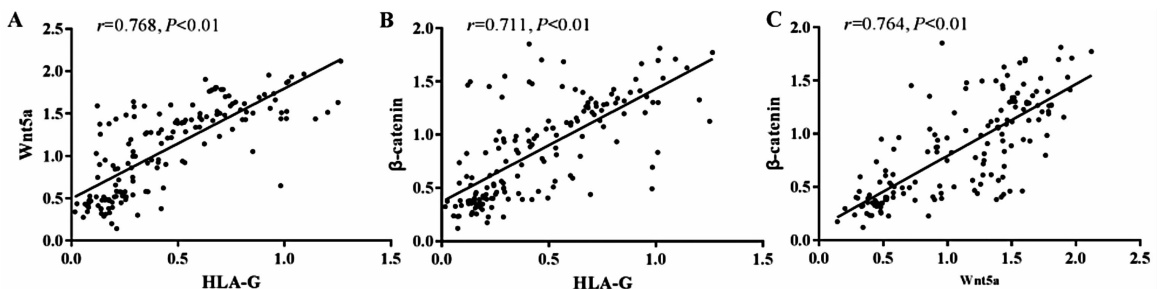


图 3 胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a 与 β -catenin 蛋白的相关性分析

A. HLA-G 与 Wnt5a 蛋白的相关性分析; B. HLA-G 与 β -catenin 蛋白的相关性分析; C. Wnt5a 与 β -catenin 蛋白的相关性分析。

2.5 胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白与患者入院平均动脉压和尿蛋白的相关性分析

孕妇入院平均动脉压水平与胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白表达均呈负相关 ($r = -0.537$ 、 -0.516 、 -0.498 , $P < 0.05$), 孕妇尿蛋白水平与胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白表达也均呈负相关 ($r = -0.492$ 、 -0.457 、 -0.412 , $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白与患者入院平均动脉压和尿蛋白之间的相关性分析

蛋白	入院平均动脉压 (mmHg)		尿蛋白 (g/24 h)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
HLA-G	-0.537	<0.001	-0.492	<0.001
Wnt5a	-0.516	<0.001	-0.457	<0.001
β -catenin	-0.498	<0.001	-0.412	<0.001

3 讨论

免疫学认为妊娠相当于同种异体移植, 维持母体和胎儿间的免疫平衡是成功妊娠的关键, 一旦这种平衡失调, 可能导致滋养细胞的异常浸润、增殖, 影响胎盘的正常形成和发育, 从而诱发子痫前期等多种妊娠相关性疾病^[11]。有研究^[12]显示, 子痫前期患者胎盘绒毛膜滋养细胞侵袭力降低, 会使子宫内浸润不足, 阻碍子宫螺旋动脉重铸, 损伤全身血管内皮, 全身及胎盘小动脉痉挛, 微小血管助力增加, 进而出现高血压、蛋白尿、水肿等表现。本研究显示, HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白在两组胎盘组织中均有表达, 但两组 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白表达存在显著差异, 提示 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白可以与子痫前期的发生和发展密切相关。

作为非经典 HLA I 类分子的 HLA-G 主要分布于母胎界面绒毛外细胞滋养层, 可抑制 T 细胞和 NK 细胞活性, 诱导 T 细胞凋亡, 在调节滋养细胞浸润和维持母体间免疫耐受中发挥着重要的作用^[13]。有研究^[14-16]显示, 采用免疫组化 SP 法测定 HLA-G 在子痫前期患者胎盘组织的表达水平低于正常妊娠孕妇, 可能是由于 HLA-G 低表达的滋养细胞, 更易遭受母体免疫系统的攻击, 不能有效侵入母体螺旋动脉, 使胎儿动脉重铸过程受阻, 不利于绒毛滋养细胞着床及血管发育, 胎盘营养和氧气供应不足而引发病理妊娠。本研究显示, 孕妇胎盘组织中 HLA-G 蛋白表达水平与 Wnt5a 和 β -catenin 蛋白表达水平均呈正相关, Wnt5a 和 β -catenin 蛋白表达水平呈正相关, 提示 HLA-G 蛋白表达水平与 Wnt5a 和 β -

catenin 蛋白表达水平密切相关。目前, 尚缺乏研究证实 HLA-G 低表达或表达缺陷是否会影响或引起 Wnt5a 和 β -catenin 蛋白信号表达通路的变化。本研究仅在组织水平上证实 HLA-G 蛋白表达水平与 Wnt5a 和 β -catenin 蛋白表达水平呈正相关, 尚未行细胞学实验验证 HLA-G、Wnt5a 和 β -catenin 蛋白三者之间的相关分子机制或生物学行为变化。因此, 今后可进一步通过动物或体外细胞实验探究 HLA-G、Wnt5a 和 β -catenin 蛋白三者之间的相互调控关系及对重症子痫前期母胎界面局部免疫系统和胎盘滋养细胞生物学行为的影响, 以阐明子痫前期尤其是重症子痫前期的发病机制。

子痫前期的重要特征是胎盘滋养细胞侵袭不足和过度凋亡, 其重要病理影响因素是氧化应激激活, 但具体的调节机制还未阐明。一项细胞实验研究^[17]表明, Wnt/ β -catenin 信号通路在细胞极性、增殖、凋亡等生命活动中起着重要的调控作用, 通路激活可以减轻胎盘滋养细胞缺氧所致的损伤。李夏芳^[18]研究报道, 子痫前期胎盘组织中 β -catenin 蛋白含量明显低于健康孕产妇, 表明 β -catenin 蛋白低表达使 Wnt/ β -catenin 信号通路受到抑制, 进而影响了滋养细胞的侵袭、凋亡及氧化应激, 这一系列的变化可能与子痫前期的发生、发展密切相关。 β -catenin 蛋白是介导经典 Wnt 信号通路的一种多功能蛋白, 兼具沉默和启动靶基因转录表达, 调控细胞间信号转导和黏附连接, 参与细胞骨架形成, 在胚胎发育和着床、胎盘形成、血栓形成等妊娠各生理过程中起着调节作用^[19]。据报道^[20], β -catenin 蛋白水平降低会减弱人胎盘绒毛膜滋养层细胞 HTR8/Svneo 的侵袭能力, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进子痫前期的发展。本研究中的重度子痫前期患者胎盘组织中 β -catenin 蛋白表达水平低于正常妊娠孕妇, 也进一步证明了 β -catenin 蛋白低表达与重度子痫前期的发生密切相关。

Wnt5a 蛋白是 Wnt 家族的成员之一, 也是介导非经典 Wnt 信号通路的一种重要蛋白, 在胚胎的分化和发育以及调控滋养层细胞浸润过程中具有重要作用。一项体外细胞研究表明, 人体子宫内基质细胞蜕膜化过程中, 孕酮促进 Wnt5a 蛋白表达, 与 Wnt5a 蛋白受体结合, 激活下游依赖 cAMP 的信号通路, 促进锰超氧化物歧化酶 (Mn-SOD) 释放, 进而减轻细胞氧化应激损伤。有研究^[21]表明, 子痫前期患者胎盘蜕膜组织中 Wnt5a 蛋白呈低水平表达, 可能是由于滋养细胞浸润不足。Ujita 等^[22]研究表明, Wnt5a 信号通路受损与胎盘形成不良和子痫前期密切相关。本研究中, 重度子痫前期患者胎盘组织中

Wnt5a 蛋白表达水平低于正常妊娠孕妇,表明 Wnt5a 蛋白低表达与重度子痫前期的发生密切相关。

本研究还显示,孕妇入院平均动脉压和尿蛋白水平与胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白表达均呈负相关,重症子痫组孕妇 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白水平降低,入院平均动脉压和尿蛋白水平较高。其机制可能是重症子痫孕妇 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白水平降低减弱了母胎免疫耐受程度和滋养细胞浸润能力,使胎盘着床浅,发生缺血缺氧,进而释放多种胎盘因子,损伤血管内皮细胞,从而导致孕妇血管平均动脉压升高,渗透压增大,尿蛋白含量增加。

综上所述,重度子痫前期孕妇胎盘组织中 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白的表达水平降低,低于正常妊娠孕妇,提示 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白可能参与重度子痫前期的发生和发展。今后可进一步探究和阐明 HLA-G、Wnt5a、 β -catenin 蛋白在重度子痫前期进展中的具体发病机制,为临床靶向药物的研制提供参考依据。

参考文献

- [1] 梁映渝,吴春辉,梁梓贤,等. 重度子痫前期孕妇产前血压与妊娠结局的关系[J]. 中国妇幼健康研究,2020,31(1):65-68.
- [2] 周婧雅,张萌,李舒,等. 子痫前期国际疾病分类规则的修订进展研究[J]. 中国病案,2018,19(3):24-26.
- [3] 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, 2020, Doi:10.1016/j.ajog.2020.11.004.
- [4] 吴鹏,陶婷,施芳,等. 孕期胎盘生长因子动态检测联合高危因素对子痫前期的预测价值[J]. 中南医学科学杂志,2020,48(4):399-402.
- [5] 史丹丹,王勇,郭君君,等. 拉贝洛尔与硝苯地平治疗重度子痫前期对血压及孕产妇和围产儿结局的影响[J]. 河北医药,2018,40(5):673-676,680.
- [6] 雷少霞,韦备,朱元方,等. 早发型重度子痫前期分娩孕周对母儿预后的影响[J]. 热带医学杂志,2020,20(8):1079-1081,1089.
- [7] Persson G, Melsted WN, Nilsson LL, et al. HLA class Ib in pregnancy and pregnancy-related disorders[J]. Immunogenetics, 2017, 69(8-9):581-595.
- [8] 李萍,柴静波,姬白嫣. 子痫前期患者 HLA-G 水平在胎盘组织、血清中表达的临床价值分析[J]. 陕西医学杂志,2015,44(12):1641-1642.
- [9] 陈小斌,乔宠. 长链非编码 RNA TINCR、Wnt5a 蛋白及 β -catenin 蛋白在重度子痫前期胎盘组织中的表达及临床意义[J]. 现代妇产科进展,2018,27(12):896-900.
- [10] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(10):721-728.
- [11] 谢莹莹,李凤莲,杨娟. 青海高原地区子痫前期患者 HLA-G 蛋白表达研究[J]. 中国妇幼保健,2015,30(27):4709-4711.
- [12] El-Sayed A. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56(5):593-598.
- [13] 朱晓明,杨瑛,张惠中,等. 子痫前期胎盘组织中人类白细胞抗原 G 的表达及其临床意义[J]. 中华医学杂志,2006,86(11):775-777.
- [14] 彭洁,唐卉. 子痫前期患者血清和胎盘组织中 IL-24、HLA-G 蛋白的表达及意义[J]. 中国妇幼保健,2014,29(33):5478-5480.
- [15] 曾玲娟,汤艳,喻玲,等. Survivin、AQP9 和 HLA-G 在子痫前期患者中的表达水平及相关性[J]. 实用医学杂志,2019,35(22):3478-3481.
- [16] Zhu X, Zhu X, Han T, et al. Expression of Human Leukocyte Antigen-G during Normal Placentation and in Preeclamptic Pregnancies[J]. Hypertens Pregnancy, 2012, 31(2):252-260.
- [17] 罗欣,庄白妹,饶海英,等. 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路介导子痫前期滋养细胞氧化应激损伤的机制研究[J]. 重庆医科大学学报,2015,40(6):801-805.
- [18] 李夏芳. 子痫前期胎盘组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路相关分子的含量及其与滋养细胞凋亡的相关性[J]. 海南医学院学报,2017,23(17):2388-2391.
- [19] 侯敬,李斯宁,梁爽,等. 血栓素 A₂、AP-2 α 、ET-1 及 β -catenin 在子痫前期的意义和作用研究[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(22):2828-2831.
- [20] Rao H, Bai Y, Zhang F, et al. The role of SATB1 in HTR8/SVneo cells and pathological mechanism of preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(12):2069-2078.
- [21] Wang G, Zhang Z, Chen C, et al. Dysfunction of WNT4/WNT5A in deciduas: possible relevance to the pathogenesis of preeclampsia[J]. J Hypertens, 2016, 34(4):719.
- [22] Ujita M, Kondoh E, Chigusa Y, et al. Impaired Wnt5a signaling in extravillous trophoblasts: Relevance to poor placentation in early gestation and subsequent preeclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 13:225-234.

(收稿日期:2020-10-28

修回日期:2020-12-05)