

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.21.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200922.1459.002.html\(2020-09-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200922.1459.002.html(2020-09-22))

Elabela/APJ 在子痫前期胎盘组织中的表达及其临床意义*

刘丹丹¹,张诗茂¹,周辉¹,罗丹¹,杨霄¹,蔡健¹,梁德库¹,漆洪波^{2△}

(1. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院/成都市妇女儿童中心医院产科,成都 611731;

2. 重庆医科大学附属第一医院妇产科 400016)

[摘要] **目的** 分析 Elabela 及其受体 APJ 在子痫前期(PE)孕妇胎盘组织中的表达、定位及血浆 Elabela 的分泌情况,并探讨其临床意义。**方法** 选取 2018 年 9 月至 2019 年 3 月在成都市妇女儿童中心医院剖宫产分娩的 20 例 PE 患者为研究对象(PE 组),另选取同期择期行剖宫产术的足月健康孕妇 20 例为对照组。术前收集两组孕妇的血浆标本,分娩后立即取胎盘组织标本。采用免疫组织化学法检测 Elabela、APJ 蛋白在胎盘组织中的定位,采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)检测 Elabela、APJ mRNA 在胎盘组织中的表达水平,采用 ELISA 检测两组孕妇外周血循环中 Elabela 的分泌情况。**结果** Elabela 主要表达于胎盘滋养层细胞中,PE 组阳性染色较对照组弱[(2.18±0.37)分 vs. (7.11±0.60)分, $P<0.05$];受体 APJ 主要表达于胎盘滋养层细胞及血管内皮细胞中,PE 组阳性染色亦较对照组弱[(2.96±0.61)分 vs. (8.10±0.82)分, $P<0.05$];PE 组孕妇 Elabela mRNA 相对表达水平稍高于对照组,差异无统计学意义(1.78±2.01 vs. 1.07±1.21, $P>0.05$);PE 组孕妇 APJ mRNA 相对表达水平明显高于对照组(3.47±3.86 vs. 1.19±0.46, $P<0.05$);PE 组孕妇血浆 Elabela 表达水平明显低于对照组[(8.42±0.63)ng/mL vs. (11.12±0.41)ng/mL, $P<0.05$]。**结论** PE 孕妇胎盘组织中 Elabela 及其受体 APJ 蛋白表达水平明显低于健康孕妇,且均定位在与 PE 发生密切相关的胎盘滋养层细胞中,Elabela/APJ 可能参与 PE 的发生、发展。

[关键词] 子痫前期;胎盘;分泌蛋白;受体**[中图分类号]** R714.24+4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)21-3619-05

The expression of Elabela/APJ in placenta tissues of preeclampsia and its clinical significance*

LIU Dandan¹,ZHANG Shimao¹,ZHOU Hui¹,LUO Dan¹,YANG Xiao¹,CAI Jian¹,LIANG Deku¹,QI Hongbo^{2△}

(1. Department of Obstetrics, the Affiliated Women's and Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China/Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan 611731, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyse the expression and localization of Elabela and its receptor APJ in the placenta tissues of pregnant women with preeclampsia (PE) and the level of plasma Elabela, and to explore its clinical significance. **Methods** Twenty pregnant women with PE who delivered from September 2018 to March 2019 in Chengdu Women's and Children's Central Hospital were chosen as the study objects (PE group), and 20 full-term healthy pregnant women who received cesarean section during the same period were selected as the control group. Plasma samples of the two groups of pregnant women were collected before operation, and placental tissue samples were taken immediately after delivery. The localization of Elabela and APJ protein in placenta tissue was determined by using immunohistochemistry, real-time fluorescent quantitative PCR (RT-PCR) was used to detect the expression level of Elabela and APJ mRNA in placenta tissue, and ELISA was used to detect the Elabela level of the peripheral blood circulation of the two groups. **Results** Elabela

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会重点研究项目(18ZD026)。 作者简介:刘丹丹(1984—),主治医师,硕士,主要从事围产医学研究。 △ 通信作者,E-mail:qihongbocy@gmail.com。

protein was mainly expressed in placental trophoblast cells, and the score of positive staining in the PE group was lower than that in the control group [(2.18±0.37) points vs. (7.11±0.60) points, $P<0.05$]. APJ was mainly expressed in placental trophoblast cells and vascular endothelial cells, and the score of the positive staining in the PE group was also lower than that in the control group [(2.96±0.61) points vs. (8.10±0.82) points, $P<0.05$]. The relative expression level of Elabela mRNA in placenta tissues in the PE group was slightly higher than that in the control group, and there was no statistically significant differences (1.78±0.01 vs. 1.07±1.21, $P>0.05$). The relative expression level of APJ mRNA in placenta tissues in the PE group was significantly higher than that in the control group (3.47±3.86 vs. 1.19±0.46, $P<0.05$). The plasma level of Elabela protein in the PE group was significantly lower than that in the control group [(8.42±0.63) ng/mL vs. (11.12±0.41) ng/mL, $P<0.05$]. **Conclusion** The expression levels of Elabela and its receptor APJ in placenta tissues of pregnant women with PE are lower than those of healthy pregnant women. Both Elabela and APJ are located in placental trophoblast cells which are closely related to pathogenesis of PE. Elabela/APJ may participate in the pathogenesis and progression of PE.

[Key words] preeclampsia; placenta; secretory protein; receptor; Elabela; APJ

子痫前期(pre-eclampsia, PE)是妊娠期常见的并发症,严重威胁母亲健康及生存质量,是造成医源性早产的主要原因之一,且病因至今尚不明确。目前学界普遍认为,其发生是母体、胎儿、胎盘等多因素共同作用的结果^[1]。近年来,众多的研究表明 PE 是多种因素、多通路及不同机制共同作用导致的疾病,因此,迄今为止没有找到相对全效且单一的预测因子,更谈不上有效的预防^[2]。这让学界研究陷入瓶颈。令人鼓舞的是,新加坡 REVERSADE 教授通过构建 Elabela 基因敲除孕鼠发现,肽类激素 Elabela 在妊娠期母体及胎儿心血管正常功能的维持中扮演重要角色,且缺失 Elabela 会引起孕鼠显著的 PE 相关临床症状^[3]。

PE 发病的主要机制是由于孕早期滋养细胞侵袭能力不足使得子宫螺旋动脉重塑不充分,导致胎盘缺血、缺氧,释放大量的胎盘源性损伤因子进入母体血液循环,使其血管内皮损伤,抗血管生成因子产生,血管生成能力受损,大量扩血管物质减少,缩血管物质增加,并增加了母体对血管紧张素 II 受体的敏感性,最终导致母体发生血压升高、尿蛋白等一系列临床症状^[4]。Elabela 被认为是 Apelin 受体(也称为 APJ 或者 APLNR)的另一种内源性配体^[5],其功能研究始于斑马鱼模型,该肽是由 Apela 基因中过去被认为是“非编码”的区域所编码的,Apela 突变的斑马鱼表现出严重的发育缺陷,包括退步的或缺失的心脏形成^[6],Elabela 在发育之外的部分功能可以通过其在成年人的心脏和血管的表达推测^[7]。Elabela 在上述部位中处于内皮层,其与人 APJ 的亲合力达到了毫摩尔级别,Elabela 通过与 APJ 结合,可激活下游信号通路,促进血管生成,诱导动脉血管舒张;更重要的是,Elabela 可削弱血管紧张素 II 诱导的升压作用^[8]。同时,有动物研究及体外研究表明,Elabela 可能在胎盘血管生成及滋养层细胞的迁移和侵袭中发挥关键作用^[3]。那么,在人类妊娠中,Elabela 及其受体 APJ 是否通过对胎盘功能的影响及母体心血管系统的调节

作用而参与 PE 的发生、发展呢?本文拟通过研究 PE 和正常孕妇胎盘组织中 Elabela、APJ 的表达、定位及血浆中 Elabela 分泌情况,探讨其与 PE 发病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2018 年 9 月至 2019 年 3 月在成都市妇女儿童中心医院住院分娩的 20 例 PE 孕妇作为研究对象(PE 组),对照组则选择同期择期行剖宫产术的健康孕妇 20 例,PE 的纳入标准严格参照《妇产科学》(第 9 版)^[1]。研究对象要求既往无糖尿病、甲状腺功能亢进等内分泌系统疾病史,无高血压、高血脂等心血管系统疾病史,无慢性肾炎、系统性红斑狼疮等免疫系统疾病史,且均为单胎、剖宫产分娩。所有孕妇均签署知情同意书,本研究通过医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

(1)血浆标本:孕妇入院后采集空腹肘静脉血约 5 mL 于乙二胺四乙酸(EDTA)真空采血管中,立即放入 4 °C 冰箱至少 2 h 后,于 3 000 r/min 离心 15 min,收集上清液,置于-80 °C 冰箱待测。(2)组织标本:在胎盘娩出母体后 5 min 内,剪取胎盘中央组织 2 块(大小约 2 cm×2 cm×2 cm),不能取到钙化灶及梗死灶,用生理盐水漂洗至无血液。其中 1 份放入盛有 10% 甲醛溶液的容器中固定 24 h 后行石蜡包埋,切成 5 μm 的薄片备用;另 1 份将组织切成任一方小于 0.5 cm 的薄片,并浸没于约组织 5 倍体积的 RNAlater(德国 Qiagen 公司)溶液中,4 °C 冰箱过夜后转入-80 °C 冰箱保存待测。

1.2.2 免疫组织化学法检测

将处理好了石蜡标本切片并进行苏木素-伊红(HE)染色,观察组织形态。采用免疫组织化学法检测胎盘组织中 Elabela 及其受体 APJ 蛋白的定位及半定量情况,操作按照免疫组织化学试剂盒(北京中杉

金桥生物技术有限公司)说明书步骤进行。兔抗人 Elabela 多克隆抗体(美国凤凰药物集团)用磷酸盐缓冲液(PBS)稀释至 1 : 250,兔抗人 APJ 多克隆抗体(北京博奥生物技术有限公司)用 PBS 稀释至 1 : 750,PBS 代替一抗作为阴性对照,二氨基联苯胺(DAB)染色。光镜下出现棕黄色着色判为阳性染色。所有切片都由 3 名有经验的病理科医师独立阅片,每人选择 10 个具有代表性的高倍视野($\times 400$),计数免疫组织化学标记定位准确的阳性细胞占视野内细胞数的比例并计分,标准为:胞浆、胞核阳性细胞数占细胞总数的 25% 以下为(+/-)、25%~<51%为(+)、51%~75%为(++)、75%以上为(+++),分别计为 1、2、3、4 分;染色强度分别以(+/-)、(+)、(+++)表示,分别计为 1、2、3 分,将两者计分乘积作为免疫组织化学检测结果,最后将结果进行汇总,对有差异的评分经复核商讨后得到最终一致结果。

1.2.3 实时荧光定量 PCR(RT-PCR)检测

RT-PCR 检测胎盘组织中 Elabela、APJ mRNA 的相对表达水平。(1)提取总 RNA:取适量冻存在 -80 °C 冰箱的胎盘组织在液氮中研磨成粉末后,采用 TRIzol[®] RNA 提取试剂(美国 Invitrogen 公司)一步法提取胎盘组织总 RNA。(2)将 RNA 逆转录为 cDNA:将 2 \times 逆转录试剂混合物与配置好的 RNA 与无 EASE 水混合物混合均匀,在瞬时离心后进行逆转录,得到的 cDNA 用于后续的荧光定量 PCR 检测。(3)用 ABI 7900HT 荧光定量 PCR 仪将 h-GAPDH 作为内参进行目的基因的校正,算出 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 值,计算目的基因的相对表达水平,设置 3 个复孔,每组试验重复 3 次。引物由上海生工生物工程股份有限公司

合成,引物序列(5' - 3')Elabela-F:CCT TAT CAG CGG ACA GAG ACC AG; Elabela-R: CTC GTG AAT GGA GAG GCA TAC ATC; APJ-F:CAT CGT GGT GCT GGT GGT G; APJ-R: GAG GAA GAG GTC AAA GTC ACA GG。

1.2.4 ELISA 法检测

采用 ELISA 法检测循环中 Elabela 表达情况。采用 ELISA 试剂盒(美国 Diagnos Med SRL 公司)检测正常足月妊娠及 PE 孕妇血浆 Elabela 水平,操作严格按照试剂盒说明书进行,所有标本均行复孔检测,为同人进行、同批测定。

1.3 统计学处理

利用 SPSS22.0 软件进行统计分析,用 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般临床资料比较

两组孕妇在年龄、分娩孕周、产次比较,差异无统计学意义($P>0.05$);PE 组孕妇入院收缩压、舒张压及体重指数(BMI)均高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组孕妇胎盘组织 Elabela、APJ 蛋白的定位及半定量情况

Elabela 蛋白主要表达于胎盘滋养层细胞中,PE 组孕妇胎盘组织中阳性染色较对照组孕妇弱($P<0.05$);受体 APJ 蛋白主要表达在胎盘滋养层细胞及血管内皮细胞中,PE 组孕妇胎盘组织中阳性染色亦较对照组孕妇弱($P<0.05$),见图 1、表 2。

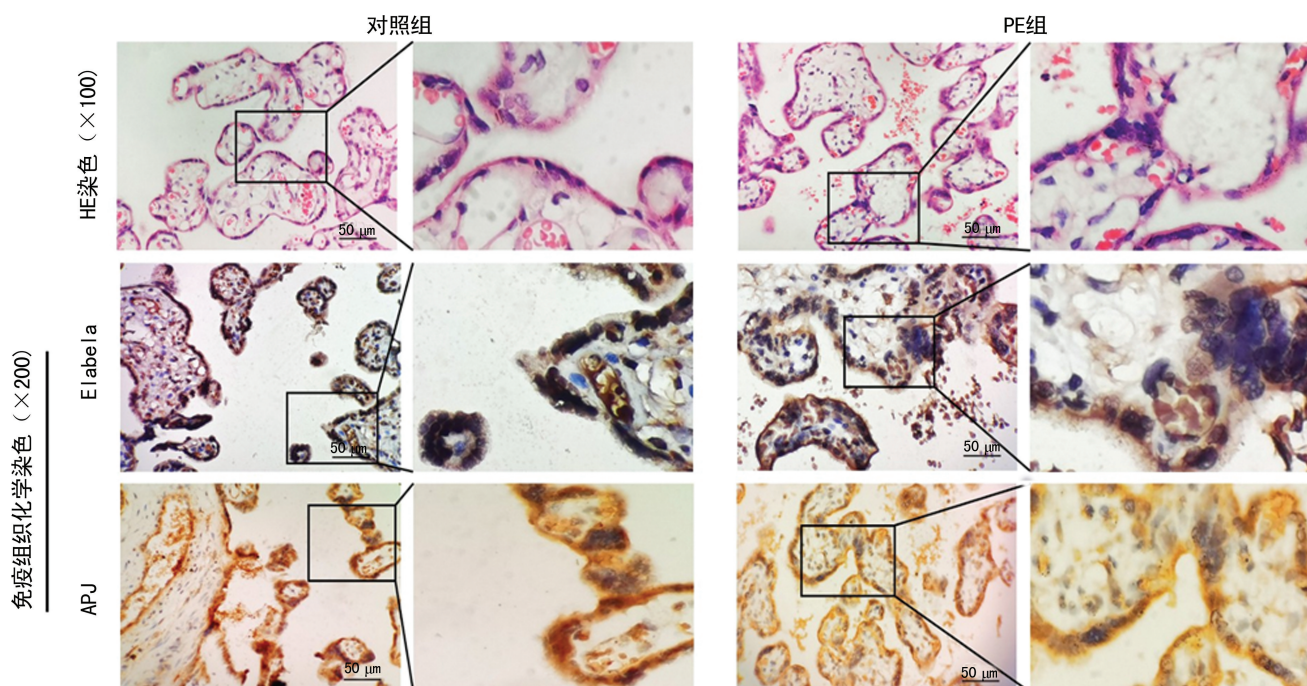


图 1 两组胎盘组织 HE 染色、Elabela 蛋白及其受体 APJ 蛋白表达的免疫组织化学染色图像

表 1 两组孕妇一般临床资料比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	分娩孕周(周)	产次(次)	BMI(kg/m ²)	入院收缩压(mm Hg)	入院舒张压(mm Hg)
对照组	27.30±4.23	38.09±0.68	1.40±0.50	22.35±1.51	114.10±12.52	69.85±11.25
PE 组	29.40±6.13	37.45±1.22	1.60±0.60	24.03±1.44	150.85±7.46	100.75±8.35
P	0.215	0.051	0.260	0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组免疫组织化学染色人工评分比较($n=20, \bar{x} \pm s$, 分)

组别	Elabela	APJ
对照组	7.11±0.60	8.10±0.82
PE 组	2.18±0.37	2.96±0.61
P	<0.01	<0.01

2.3 两组孕妇胎盘组织 Elabela、APJ mRNA 相对表达水平比较

PE 组孕妇胎盘组织 Elabela mRNA 相对表达水平为 1.78 ± 2.01 , 略高于对照组 (1.07 ± 1.21), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 2A; PE 组孕妇胎盘组织 APJ mRNA 相对表达水平为 3.47 ± 3.86 , 明显高于对照组 (1.19 ± 0.46), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2B。

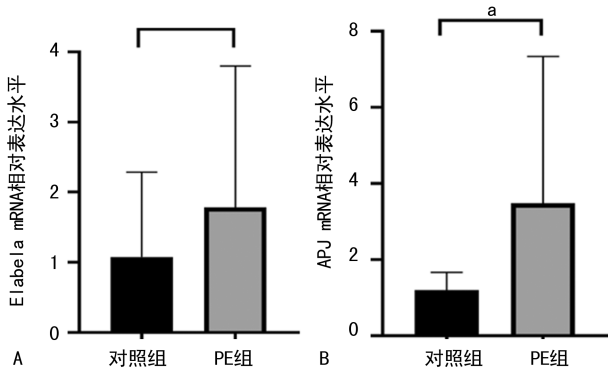


图 2 两组孕妇胎盘组织 Elabela、APJ mRNA 相对表达水平柱状图; A: 两组 Elabela mRNA 相对表达水平柱状图; B: 两组 APJ mRNA 相对表达水平柱状图; a: $P < 0.05$ 。

图 2 两组孕妇胎盘组织 Elabela、APJ mRNA 相对表达水平比较

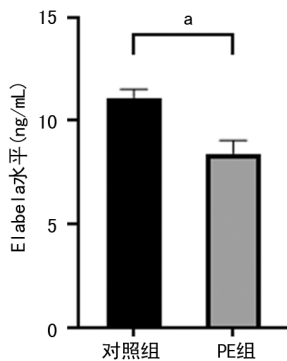


图 3 两组孕妇血浆 Elabela 水平比较

2.4 两组孕妇血浆 Elabela 水平比较

PE 组孕妇血浆 Elabela 水平为 $(8.42 \pm 0.63) \text{ ng/mL}$, 明显低于对照组孕妇 [$(11.12 \pm 0.41) \text{ ng/mL}$], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3。

3 讨论

Elabela 是含有 32 个氨基酸的激素肽, 具有调控内胚层分化和心血管系统发育的作用^[5]。在成年人中, Elabela 最早被发现存在于着床前囊胚里, 控制胚胎干细胞的自我更新^[8-9]。Elabela 表达局限于一些组织, 其中包括两种内分泌器官、肾脏和胎盘, 其在人胎盘中表达很丰富, 促进了滋养层细胞的侵袭, 这表明其可能促进胎盘发育并防止 PE 发生^[10]。新加坡 REVERSADE 教授通过构建 Elabela 基因敲除孕鼠发现 Elabela 对维持妊娠期母体血压与胎儿心血管功能正常发育具有重要作用, 且如果缺乏 Elabela 激素, 孕鼠将出现典型的 PE 相关症状, 如高血压、蛋白尿等。分析其主要原因: (1) 由滋养细胞分泌的 Elabela 可以通过旁分泌方式作用于内皮细胞, 从而促进血管生成, 保证血液的正常灌注; (2) Elabela 可以分泌到妊娠母体血液循环中, 通过调节心血管-肾脏功能, 起到稳定血压的作用^[3]。鉴于以上研究基础, 引发作者思考, Elabela 及其受体 APJ 是否参与 PE 的发生、发展呢? 这是本次研究的主要目的。

本研究结果显示, Elabela 蛋白及其受体 APJ 均定位于与 PE 发病密切相关的胎盘滋养层细胞中, 且与对照组相比, 在 PE 组孕妇胎盘组织中胎盘滋养层细胞阳性染色较弱。同时, 本研究发现, PE 组孕妇循环中分泌的 Elabela 水平明显低于对照组, 这与作者的假想及 REVERSADE 教授的动物实验结果一致^[3], Elabela 可能是 PE 发病的保护性蛋白。但是, 本研究还发现, PE 组孕妇胎盘组织 Elabela mRNA 及其受体 APJ mRNA 相对表达水平高于对照组, 其中 Elabela mRNA 表达上调不明显 ($P > 0.05$), 这与国外 PRITCHARD 等^[11]研究结果一致。但本研究显示 Elabela 受体 APJ mRNA 表达上调明显 ($P < 0.05$)。Elabela 及其受体 APJ 在基因水平与蛋白水平表达的不一是极为有趣的现象, 是否存在转录后的调控, 这是需要进一步深入研究的地方。

根据本研究结果提示, Elabela 可能参与人 PE 的发病, 推测其参与 PE 发病的机制: (1) Elabela 属于分泌蛋白, 主要通过激活 G 蛋白偶联受体 APJ 发挥作

用^[12]。近年来,研究发现 Elabela/APJ 在胚胎期的心脏发育过程^[6]、促血管生成^[13]、调节心脏和血管功能^[14-15]、抗高血压^[16]等方面发挥重要作用。Elabela 及其受体 APJ 可能参与胚胎的发育,调控循环系统,促进血管生成,从而降低动脉血压,是维持母体心血管稳定并防止出现妊娠高血压的必要因素^[17]。本研究已证实,Elabela 及其受体 APJ 在胎盘组织中均有表达,且阳性染色程度一致,同时在母体血液循环中检测到 Elabela 的分泌,其表达趋势与胎盘组织一致,因此推测 Elabela 及其受体 APJ 可能通过影响滋养细胞功能及对母体心血管系统的调节作用而参与 PE 的发病。(2)滋养细胞的增殖、侵袭和迁移能力是正常胎盘形成的关键因素,孕早期滋养细胞侵袭能力不足将导致子宫螺旋动脉重构障碍,从而引起胎盘功能异常,导致孕晚期母体全身内皮细胞功能障碍,出现 PE 相关临床症状。磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)是多种细胞过程的调节因子,其中包括细胞骨架的形成、细胞周期、细胞存活、细胞分化等,这些细胞过程均对滋养细胞功能的调节起着关键作用;而丝苏氨酸蛋白激酶(Akt)是细胞核内 PI3K 作用的主要下游介质之一,在滋养细胞分化过程中,PI3K 的激活伴随着 Akt 的激活和 Akt 底物的磷酸化,Akt 激活后可以直接与内皮型一氧化氮合酶相互作用,刺激内皮细胞增殖,提高血管的通透性,促进血管的生成,Akt 激活后磷酸化糖原合成酶激酶,从而下调 E-钙黏素的表达,导致细胞间黏附因子减少,从而增加了细胞的运动性及侵袭性^[18]。这些结果提示,PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路是滋养细胞执行侵袭活动的关键调节因子,在 PE 中起着重要作用^[19]。有研究表明,Elabela/APJ 可由旁分泌方式激活 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路^[5,9]。另有研究也总结出,Elabela 是一种由发育中的孕体和胎盘分泌的妊娠相关激素,主要表达在孕早期的绒毛细胞滋养层、合体滋养层及足月胎盘中,然后通过旁分泌方式参与调控滋养细胞的增值、分化和迁移^[3]。因此,作者推测 Elabela/APJ 可能通过经典的 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路影响滋养细胞的运动及侵袭能力,从而参与 PE 的发病,这需要进一步的体外干预试验加以证实。

PE 的发生、发展是一个多因素、多阶段的动态过程,其发病机制涉及多种信号转导通路的多个环节均发生异常。本研究初步探讨了 Elabela 在 PE 孕妇胎盘组织及母体循环中的表达及定位,证实了 Elabela 蛋白及其受体 APJ 均定位于与 PE 发病密切相关的胎盘滋养层细胞中,且与对照组相比,在 PE 孕妇胎盘组织中的阳性染色较弱;同时,PE 孕妇循环中 Ela-

abela 表达水平亦明显低于对照组,说明其是 PE 发病的重要保护性因素。本课题组接下来将进一步探讨 Elabela 参与 PE 发病过程中的具体机制,为 PE 的防治提供新的策略。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [2] PERAÇOLI J C, BORGES V T M, RAMOS J G L, et al. Pre-eclampsia/eclampsia[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2019, 41(5): 318-332.
- [3] HO L, VAN DIJK M, CHYE S T J, et al. ELABELA deficiency promotes preeclampsia and cardiovascular malformations in mice[J]. Science, 2017, 18, 357(6352): 707-713.
- [4] RANA S, LEMOINE E, GRANGER J, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. Circ Res, 2019, 124(7): 1094-1112.
- [5] LU L, CAO J G, LI L F, et al. Elabela a new endogenous ligand of APJ, functions in embryos and adults organisms[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2017, 49(4): 378-381.
- [6] CHNG S C, HO L, TIAN J, et al. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor[J]. Dev Cell, 2013, 27(6): 672-680.
- [7] XU J, CHEN L, JIANG Z, et al. Biological functions of Elabela, a novel endogenous ligand of APJ receptor[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6742-6482.
- [8] PERJÉS Á, KILPIÖ T, ULVILA J, et al. Characterization of apela, a novel endogenous ligand of apelin receptor, in the adult heart[J]. Basic Res Cardiol, 2016, 111(1): 2.
- [9] Ho L, TAN S Y X, WEE S, et al. ELABELA is an endogenous growth factor that sustains hESC self-renewal via the PI3K/AKT pathway[J]. Cell Stem Cell, 2015, 17(4): 435-447.
- [10] LIU Y, WANG L, SHI H. The biological function of ELABELA and APJ signaling in the cardiovascular system and pre-eclampsia[J]. Hypertens Res, 2019, 42(7): 928-934.
- [11] PRITCHARD N, KAITU'U-LINO T J, GONG S, et al. ELABELA/APELA (下转第 3629 页)

- [5] 张静怡,单丽珠,张洁,等. LAPTM4B-35 和 MMP-9 在胃癌中表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(24):1226-1231.
- [6] 刘亚彬,孔德贤,李秉慧. 微小 RNA-133b 靶向基质金属蛋白酶-9 抑制结直肠癌细胞增殖[J]. 中华实验外科杂志,2019,36(2):212-214.
- [7] WU D, PAN H, ZHOU Y, et al. MicroRNA-133b downregulation and inhibition of cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma[J]. Mol Med Rep,2014,9(6):2491-2498.
- [8] GUPTA G P, MASSAGUE J. Cancer metastasis: building a framework [J]. Cell, 2006, 127(4):679-695.
- [9] 张伟,方子乔,吉化春,等. 结肠腺癌组织 MTDH 和 MMP-9 表达临床意义研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(10):786-791.
- [10] 罗俊波,郑瑞锋,王彦威,等. 血清 MMP-2、MMP-9 和 CA15-3 水平在乳腺癌中的临床病理学意义及预后价值[J]. 实用癌症杂志,2019,34(2):195-199.
- [11] 武鸿彪,袁旦平,曹跃鹏,等. 结直肠癌患者血清 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平与临床特征及预后的关系研究[J]. 浙江医学,2019,41(10):985-990.
- [12] LI C, LI Y, SUI L, et al. Phenyllactic acid promotes cell migration and invasion in cervical cancer via IKK/NF- κ B-mediated MMP-9 activation[J]. Cancer Cell Int,2019,19(1):241.
- [13] 倪海滨,叶再元,徐继,等. Gal-1 通过 MMP-9 促胃癌侵袭转移的机制研究[J]. 浙江预防医学,2015,27(12):1198-1201.
- [14] VINCENT K, PICHLER M, LEE G W, et al. MicroRNAs, Genomic instability and cancer [J]. Int J Mol Sci,2014,15(8):14475-14491.
- [15] 岳宏宇,陈平,丛春莉,等. miRNA 在胃癌的发病机制及诊治方面的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报,2020,42(3):325-328.
- [16] 陈莉,徐惠丽,王梦漪,等. miRNA-424-5p 靶向 SIRT4 促进胃癌细胞迁移和侵袭的分子机制[J]. 实用医学杂志,2020,36(8):1022-1029.

(收稿日期:2020-02-13 修回日期:2020-07-13)

(上接第 3623 页)

- levels are not decreased in the maternal circulation or placenta among women with preeclampsia[J]. Am J Pathol,2018,188(8):1749-1753.
- [12] ZHANG Y, WANG Y, LOU Y, et al. Elabela, a newly discovered APJ ligand: similarities and differences with Apelin [J]. Peptides, 2018, 109:23-32.
- [13] WANG Z, YU D, WANG M, et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems[J]. Sci Rep,2015,5:8170.
- [14] PAULI A, NORRIS M L, VALEN E, et al. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors [J]. Science,2014,343(6172):1248636.
- [15] SUNJAYA A P, SUNJAYA A F, FERDINAL F. Apela/Elabela/Toddler: new perspectives in molecular mechanism of heart failure[J]. Glob Cardiol Sci Pract,2019,2019(2):e201915.
- [16] ZHOU Q, ZHANG K, GUO Y, et al. Elabela-APJ axis contributes to embryonic development and prevents pre-eclampsia in pregnancy [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2018,50(3):319-321.
- [17] YANG P, READ C, KUC R E, et al. Elabela/Toddler is an endogenous agonist of the apelin APJ receptor in the adult cardiovascular system, and exogenous administration of the peptide compensates for the downregulation of its expression in pulmonary arterial hypertension [J]. Circulation,2017,135(12):1160-1173.
- [18] XU Y, SUI L, QIU B, et al. ANXA4 promotes trophoblast invasion via the PI3K/Akt/eNOS pathway in preeclampsia[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2019,316(4):C481-491.
- [19] CAO Z, LIAO Q, SU M, et al. AKT and ERK dual inhibitors: the way forward? [J]. Cancer Lett,2019,459:30-40.

(收稿日期:2020-04-27 修回日期:2020-08-22)