

• 论 著 •

# miR-433 在子痫前期患者中的表达及对滋养层细胞迁移和侵袭的影响研究

张月霞<sup>1</sup>, 李 翔<sup>2△</sup>, 张永苗<sup>1</sup>, 董 莉<sup>3</sup>

1. 南京市中西医结合医院妇产科, 江苏南京 210014; 2. 南京市中医院检验科, 江苏南京 210022;  
3. 南京市中西医结合医院检验科, 江苏南京 210014

**摘 要:****目的** 探讨微小 RNA-433(miR-433)在子痫前期(PE)患者中的表达水平及其潜在的生物学功能。**方法** 收集 25 例健康者和 23 例子痫前期患者的胎盘组织。采用 qRT-PCR 检测 miR-433 在 PE 患者胎盘组织和正常胎盘组织中的表达差异。在滋养层细胞 HTR-8/SVneo 中过表达或抑制 miR-433 构建稳定细胞系,通过划痕试验和迁移侵袭试验检测 miR-433 对细胞迁移和侵袭的影响。采用 Targetscan 和 miRanda 预测 miR-433 直接作用的靶基因,通过 qRT-PCR、Western blot 和双荧光素酶报告基因检测试验进行验证,初步探究 miR-433 在 PE 中发挥作用的可能机制。**结果** 在 PE 患者胎盘组织中 miR-433 的表达高于正常胎盘组织。抑制 miR-433 可促进滋养层细胞的迁移和侵袭能力,而过表达 miR-433 可抑制细胞的迁移和侵袭能力。双荧光素酶报告基因检测试验结果显示,过表达 miR-433 可以抑制 JNK1 的表达。在过表达 miR-433 的细胞中增加 JNK1 的表达可以逆转 miR-433 对细胞迁移和侵袭能力的抑制作用。**结论** miR-433 可能通过靶向 JNK1 影响滋养层细胞的迁移和侵袭来参与 PE 的进展,为了解 PE 的病因和发病机制提供了一个新的视角,同时为 PE 的早期预测和诊断提供了新的方向。

**关键词:**子痫前期; 滋养层细胞; miR-433; JNK1; 迁移; 侵袭  
**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.020 **中图法分类号:**R714.24+4  
**文章编号:**1673-4130(2022)02-0228-07 **文献标志码:**A

## Expression of miR-433 in preeclampsia and its effect on migration and invasion of trophoblast cells

ZHANG Yuexia<sup>1</sup>, LI Xiang<sup>2△</sup>, ZHANG Yongmiao<sup>1</sup>, DONG Li<sup>3</sup>

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanjing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing, Jiangsu 210014, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210022, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Nanjing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing, Jiangsu 210014, China

**Abstract: Objective** To investigate the expression level and potential biological function of microRNA-433 (miR-433) in patients with preeclampsia (PE). **Methods** A total of placental tissues of 25 healthy persons and 23 PE patients were collected. QRT-PCR was used to detect the difference of expression of miR-433 in placental tissues of PE patients and normal placental tissues. Stable cell lines were constructed by overexpressing or inhibiting miR-433 in trophoblast cells HTR-8/SVneo, and the effects of miR-433 on cell migration and invasion were detected by scratch test and migration and invasion assay. The target genes directly affected by miR-433 were predicted by Targetscan and miRanda, and verified by qRT-PCR, Western blot and dual luciferase reporter gene detection, in order to preliminarily explore the possible mechanism of miR-433 in PE. **Results** The expression of miR-433 in placenta tissues of PE patients was higher compared to the normal placenta tissues. Inhibition of miR-433 promoted the migration and invasion abilities of trophoblast cells, while overexpression of miR-433 decreased the migration and invasion abilities of trophoblast cells. Dual luciferase reporter gene detection results showed that overexpression of miR-433 decreased the expression of JNK1. Increasing the expression of JNK1 in cells overexpressing miR-433 reversed the inhibitory effect of miR-433 on migration and invasion abilities of cell. **Conclusion** miR-433 might participate in the progress of PE by target-

**作者简介:**张月霞,女,主管护师,主要从事产科及助产方向的研究。 △ **通信作者,**E-mail:624549843@qq.com。  
**本文引用格式:**张月霞,李翔,张永苗,等. miR-433 在子痫前期患者中的表达及对滋养层细胞迁移和侵袭的影响研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022,43(2):228-233.

ting JNK1 to affect the migration and invasion abilities of trophoblasts cells, which provides a new perspective for understanding the etiology and pathogenesis of PE, and provides a new direction for the early prediction and diagnosis of PE.

**Key words:** pre-eclampsia; trophoblast cell; miR-433; JNK1; migration; invasion

子痫前期(PE)是一种妊娠并发症,是造成胎儿和产妇死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。全球有 3%~8%的妊娠期女性受到 PE 的影响<sup>[2-3]</sup>。PE 主要表现为在妊娠中期或晚期、分娩过程中或分娩后出现的产妇高血压、蛋白尿、血小板减少等症状,危及产妇和胎儿的生命。滋养层细胞的异常增殖和迁移侵袭会促进胎盘释放可溶性因子从而导致 PE 的发生<sup>[4]</sup>。研究发现,微小 RNA 在滋养层细胞中的异常表达可影响 PE 的进展<sup>[5-7]</sup>。微小 RNA-433(miR-433)与多种肿瘤细胞的扩散、迁移侵袭有关<sup>[8-9]</sup>。然而,目前鲜见 miR-433 对 PE 患者滋养层细胞的影响研究。因此,本研究旨在探讨 miR-433 在 PE 患者中的表达及其影响机制,为 PE 患者的治疗提供新的靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集于 2018 年 3 月至 2019 年 12 月南京市中西医结合医院就诊的 23 例 PE 妊娠期女性和 25 例健康妊娠期女性的胎盘标本(孕 32~40 周)。术后(PE 妊娠期女性行剖宫产术,健康妊娠期女性行引产术及会阴侧切术)立即将胎盘组织在液氮中快速冷冻,-80℃保存,待进一步试验。

PE 的诊断标准:既往血压正常,孕 20 周后,收缩压≥140 mm Hg 或舒张压≥90 mm Hg,24 h 尿蛋白≥0.3 g<sup>[9]</sup>。纳入标准:孕 32~40 周,符合 PE 诊断标准的妊娠期女性,自愿参与。排除标准:高血压高危情况、血液系统疾病和异常妊娠与其他产科并发症。本研究经南京市中西医结合医院伦理委员会批准,所有患者均签署书面知情同意。PE 妊娠期女性年龄 19~34 岁,平均(25.12±4.11)岁;体质量指数(BMI)(24.41±2.78)kg/m<sup>2</sup>;收缩压(154.06±7.65)mm Hg;舒张压(102.25±6.48)mm Hg;尿蛋白(3.67±0.73)g/24 h;孕周(35.33±3.28)周;胎儿体质量(2.28±0.52)kg。健康妊娠期女性年龄 22~31 岁,平均(25.37±3.19)岁;BMI(25.63±3.10)kg/m<sup>2</sup>;收缩压(109.55±5.93)mm Hg;舒张压(70.69±5.07)mm Hg;尿蛋白未检出;孕周

(36.05±3.10)周;胎儿体质量(3.16±0.74)kg。两组年龄和 BMI 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 人滋养层细胞 HTR-8/SVneo、AR 和 JEG-3 及人胚肾细胞 293T 购自中国科学院细胞库;RPMI-1640 完全培养基、胎牛血清购于 Gibco 公司;反转录试剂盒和 SYBR 试剂盒购于 Takara 公司。引物购于上海生工公司。荧光素酶报告基因检测盒购于 Promega 公司。JNK1 抗体和 GAPDH 购于 Abcam 公司。Lipofectamine 3000 试剂购于 Invitrogen 公司;SDS 试剂盒、抗体稀释液、磷酸盐缓冲液(PBS)购于碧云天公司。miR-433 mimic、anti-miR-433 及各自的阴性对照物(miR-NC 和 anti-miR-NC)、JNK1 过表达质粒及其阴性对照均来自上海 GeneChem 公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养与转染 HTR-8/SVneo 细胞采用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 完全培养基置于 37℃,5%CO<sub>2</sub> 培养箱中进行培养。细胞转染按照 Lipofectamine 3000 试剂说明书进行操作,具体方法如下:将处于对数生长期的细胞进行消化,将消化后的细胞接种于 6 孔板内,使细胞融合度为 60%左右,将细胞置于培养箱中培养。24 h 后更换新鲜培养基,加入目的质粒 2.5 微克/孔,加入转染试剂 4.5 μL,“十”字法混匀后置于培养箱中培养。转染 48 h 后,处理细胞进行进一步试验。

1.3.2 qRT-PCR 使用 Trizol 试剂(美国 Thermo 公司)根据试剂操作说明提取细胞和组织总 RNA。采用 NanoDrop 2000(美国 Thermo 公司)对提取的 RNA 进行定量。通过 Semi qRT-PCR 来定量 miRNA。每一次 Semi qRT-PCR 反应使用 1 μg 总 RNA。将 miR-433 的表达正常化为 U6 表达作为内源性调控。采用 qRT-PCR 检测 JNK1 表达,选择 GAPDH 作为内参基因。qRT-PCR 反应条件和体系参照 SYBR 试剂盒说明书进行。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

| 基因      | 上游引物(5'→3')                | 下游引物(5'→3')                 |
|---------|----------------------------|-----------------------------|
| miR-433 | TGC GGT ACG GTG AGC TGT C  | CCA GTG CAG GGT CCG AGG T   |
| JNK1    | GGG CAG CCC TCT CCT TTA    | CAT TGA CAG ACG ACG ATG ATG |
| U6      | CTC GCT TCG GCA GCA CA     | ACG CTT CAC GAA TTT GCGT    |
| GAPDH   | CAA GGT CAT CCA TGA CAA CT | GTC CAC CAC CCT GTT GCT G   |

**1.3.3 划痕试验** 采用划痕试验测定细胞迁移能力。方法如下:将处于对数生长期的细胞用 0.25%胰酶进行消化,用 RPMI-1640 完全培养基进行重悬,取  $1 \times 10^5$  个细胞接种于 12 孔板中,将 12 孔板放在培养箱中培养。待细胞融合度达到 90% 左右,用 200  $\mu$ L Tip 在孔内划 3 条直线,用 PBS 吸取刮下来的细胞,更换 RPMI-1640 无血清培养基培养。分别在 0 和 24 h 采用显微镜进行拍照,记录创面的宽度,计算细胞迁移距离。

**1.3.4 迁移侵袭试验** 将转染后的 HTR-8/SVneo 细胞用胰酶进行消化,PBS 洗涤,采用无血清的 RPMI-1640 培养基将细胞重悬后,计数,调整细胞浓度。将 Transwell 小室(迁移侵袭试验需用基质胶将小室进行包被),插入 24 孔板内,在小室上室内加入  $1 \times 10^4$  个细胞(迁移侵袭试验细胞数为  $2 \times 10^4$ )。在下室内加入 500  $\mu$ L 含 10% 胎牛血清的 LRPMI-1640 完全培养基。在 37  $^{\circ}$ C、5%  $\text{CO}_2$  的条件下培养 24 h 后,取出小室,用棉签将附着在膜上方的细胞去除。将膜下方的细胞采用甲醇固定 20 min,之后用 0.1% 结晶紫染色 10~15 min,采用光学显微镜(DMI6000 B 显微镜)对染色的细胞进行拍照,计数每个视野内的细胞数。

**1.3.5 Western blot** 采用 RIPA 试剂裂解细胞,收集细胞总蛋白。30  $\mu$ g 蛋白通过 12% SDS 凝胶电泳分离,然后转移至 PVDF 膜上。用 5% 脱脂牛奶在 Tris 缓冲盐溶液中室温封闭 1 h,洗涤后用兔抗人 JNK1 抗体(1:2 000 稀释)、GAPDH 抗体(1:2 000 稀释)在 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜。洗涤后用带有相应的辣根过氧化物酶标记兔二抗(1:8 000 稀释)在室温下避光孵育 2 h。采用增强化学发光系统(美国 Thermo 公司)检测蛋白印迹。

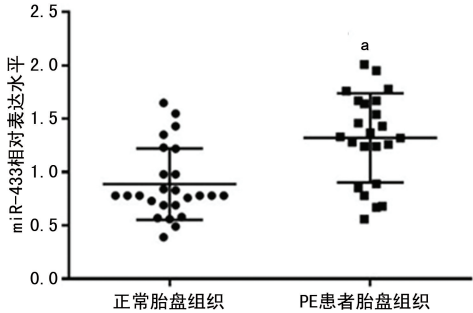
**1.3.6 双荧光素酶报告基因试验** 为了研究 miR-433 抑制滋养层细胞侵袭和迁移的机制,笔者利用 TargetScan 和 miRanda 来预测 miR-433 的直接靶基因并选择 JNK1 作为 miR-433 的候选靶基因进行进一步评估。在 pmirGLO 载体的 SacI/XbaI 限制性位点之间插入带有 miR-433 结合位点的 JNK1 的 3'-UTR 构建质粒 pmirGLO-WT-JNK1。通过去除 miR-433 的结合位点构建 pmirGLO-MUT-JNK1 质粒。使用 lipo3000 将 pmirGLO-WT-JNK1/pmirtGLO-MUT-JNK1 和 miR-433 mimic 或 miR-NC 共转染到 293T 细胞中。转染 36 h 后,使用双荧光素酶报告基因检测系统(美国 Promega 公司)检测荧光素酶活性。

**1.4 统计学处理** 所有数据采用 SPSS18.0 软件(version 5.0)进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用 Student's *t* 检验(两组)、单因素方差分析(多组)和 Dunnett's 事后检验进行比较。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

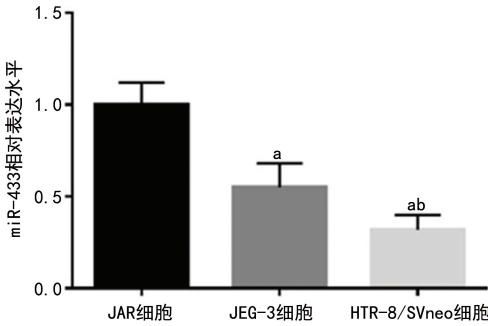
2 结 果

2.1 miR-433 在 PE 患者胎盘组织中的表达情况

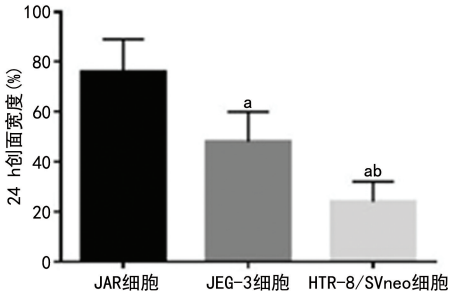
与正常胎盘组织比较,PE 患者胎盘组织内 miR-433 表达明显上调,见图 1。此外,在 HTR-8/SVneo、JAR 和 JEG-3 3 种滋养层细胞株中,miR-433 在 JAR 细胞中表达最高,在 HTR-8/SVneo 细胞中表达最低,见图 2。随后采用划痕试验检测了上述 3 种滋养层细胞的迁移能力,发现 miR-433 表达最高的 JAR 细胞的迁移能力最弱,明显低于 miR-433 表达最低的 HTR-8/SVneo 细胞,见图 3。



注:与正常胎盘组织比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。  
图 1 miR-433 在 PE 患者胎盘组织和正常胎盘组织中的表达



注:与 JAR 细胞比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 JEG-3 细胞比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。  
图 2 miR-433 在 3 种滋养层细胞中的表达

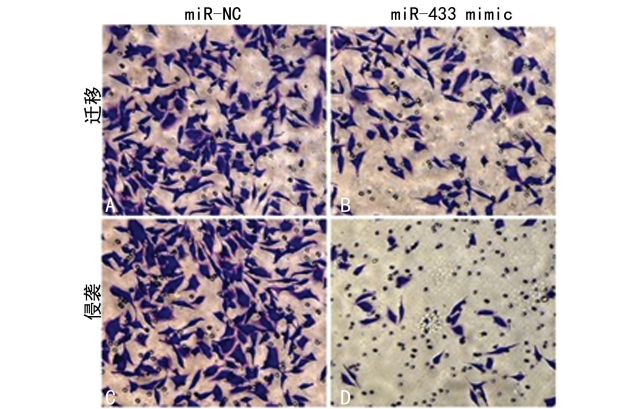


注:与 JAR 细胞比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 JEG-3 细胞比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。  
图 3 24 h 3 种滋养层细胞迁移能力比较

**2.2 miR-433 抑制 HTR-8/SVneo 细胞的迁移和侵袭能力** 通过使用 miR-433 mimic 和 anti-miR-433 转染细胞来干扰 miR-433 的表达进而评估 miR-433 对 HTR-8/SVneo 细胞迁移和侵袭能力的影响。与转染阴性对照细胞(miR-NC)相比,转染 miR-433 mimic 后,通过 Transwell 孔的细胞数量明显减少,表明 miR-433 过表达后细胞迁移和侵袭能力降低,见图 4、5。除此之外,与阴性对照细胞(anti-miR-NC)相比,转染 anti-miR-433 后,通过 Transwell 孔的细胞数

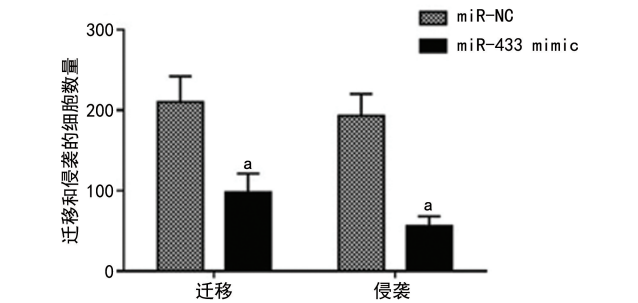


量明显增多,表明抑制 miR-433 表达后细胞迁移和侵袭能力增加,见图 6、7。



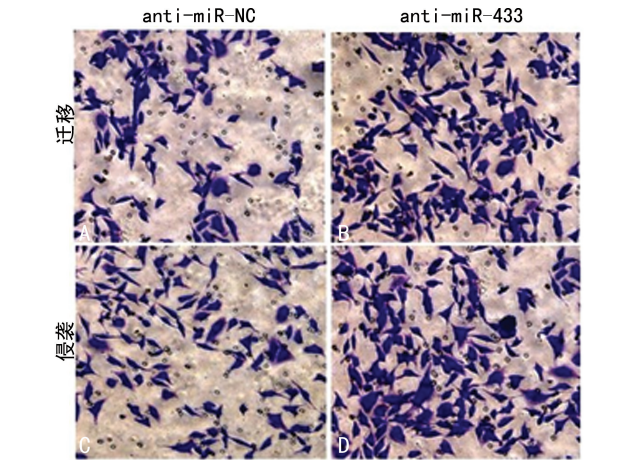
注:A、B为分别转染 miR-NC 和 miR-433 mimic 后 HTR-8/SVneo 细胞的迁移情况;C、D 为分别转染 miR-NC 和 miR-433 mimic 后 HTR-8/SVneo 细胞的侵袭情况。

图 4 转染 miR-433 mimic 后 HTR-8/SVneo 细胞迁移和侵袭的视野(200×,标尺=10 μm)



注:与 miR-NC 比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

图 5 转染 miR-433 mimic 后 HTR-8/SVneo 细胞的侵袭和迁移细胞数

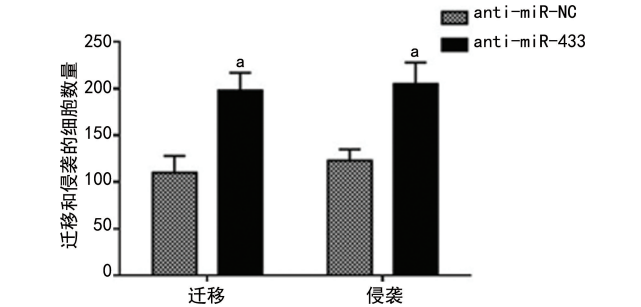


注:A、B为分别转染 anti-miR-NC 和 anti-miR-433 后 HTR-8/SVneo 细胞的迁移情况;C、D 为分别转染 anti-miR-NC 和 anti-miR-433 后 HTR-8/SVneo 细胞的侵袭情况。

图 6 转染 anti-miR-433 后 HTR-8/SVneo 细胞迁移和侵袭的视野(200×,标尺=10 μm)

**2.3 JNK1 为 miR-433 的下游靶基因** 结果显示,与 miR-433 共转染后,荧光素酶相对活性明显下降,说明 miR-433 直接抑制 JNK1,见图 8、9。此外,通过 Western blot 检测 miR-433 对 JNK1 表达的影响,结

果表明,miR-433 转染明显抑制了 HTR-8/SVneo 细胞中 JNK1 蛋白的相对表达水平,见图 10。

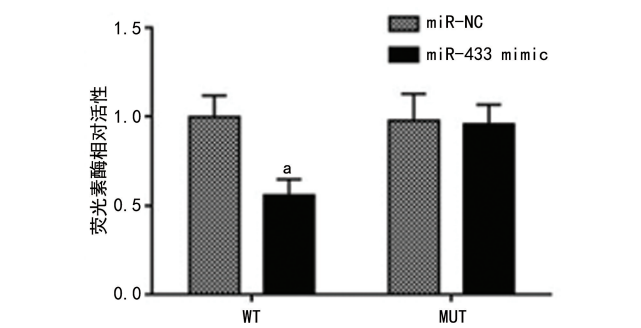


注:与 anti-miR-NC 比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

图 7 转染 anti-miR-433 后 HTR-8/SVneo 细胞的迁移和侵袭细胞数



图 8 JNK1 mRNA 与 miR-433 相互作用的野生型(WT)和突变型(MUT)3'-UTR 序列



注:与 miR-NC 比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

图 9 双荧光素酶报告基因试验结果

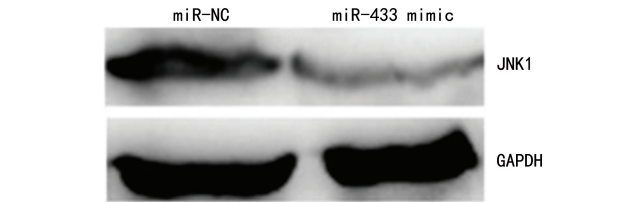
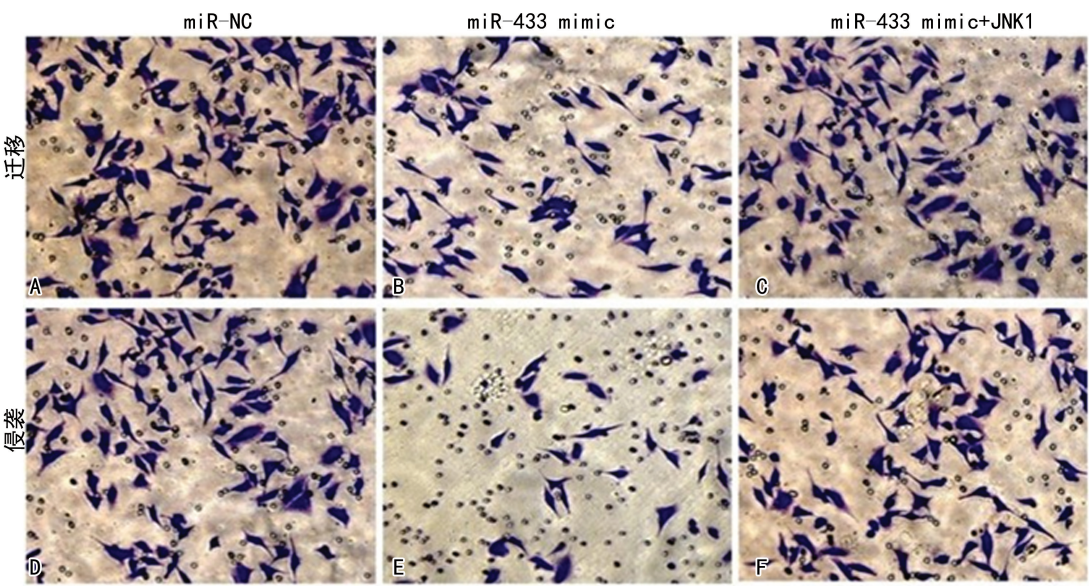


图 10 转染 miR-433 mimic 或 miR-NC 的 HTR-8/SVneo 细胞中 JNK1 蛋白相对表达水平

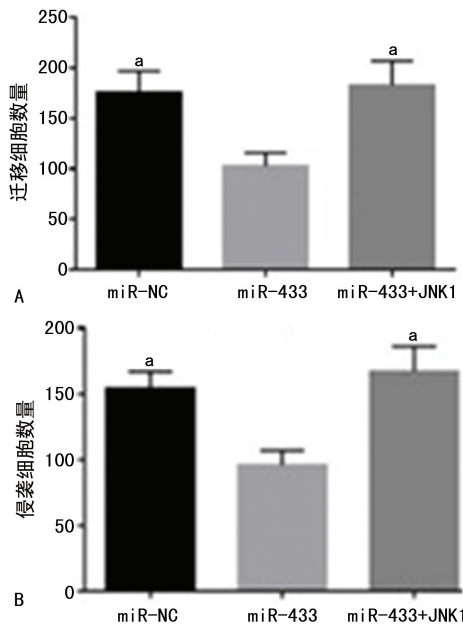
**2.4 miR-433 通过抑制 JNK1 的表达影响 HTR-8/SVneo 细胞的迁移和侵袭能力** 为了进一步验证 miR-433 通过 JNK1 影响滋养层细胞的迁移和侵袭能力,笔者将 miR-433 mimic 和 JNK1 共转染至 HTR-8/SVneo 细胞,采用 Transwell 迁移侵袭试验检测在过表达 miR-433 的细胞中重新表达 JNK1 对细胞迁移侵袭能力的影响,结果显示,过表达 JNK1 能逆转 miR-433 对 HTR-8/SVneo 细胞迁移和侵袭能力的抑制作用( $P<0.001$ ),见图 11、12、13。以上结果表明,miR-433 通过抑制 JNK1 的表达影响 HTR-8/SVneo 细胞的迁移和侵袭能力。





注：A、B、C 为分别转染 miR-NC、miR-433 mimic、miR-433 mimic+JNK1 后 HTR-8/SVneo 细胞的迁移情况；D、E、F 为分别转染 miR-NC、miR-433 mimic、miR-433 mimic+JNK1 后 HTR-8/SVneo 细胞的侵袭情况。

图 11 HTR-8/SVneo 细胞迁移和侵袭的视野(200×,标尺=10 μm)



注：A 为迁移细胞数情况，B 为侵袭细胞数情况；与 miR-433 比较，<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

图 12 miR-NC、miR-433 mimic 及 miR-433 mimic+JNK1 单独或共转染至 HTR-8/SVneo 细胞的侵袭和迁移细胞数

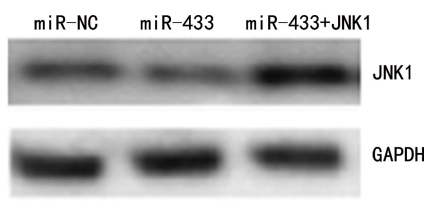


图 13 miR-NC、miR-433 mimic 及 miR-433 mimic+JNK1 单独或共转染至 HTR-8/SVneo 细胞中 JNK1 蛋白相对表达水平

### 3 讨 论

PE 的发病机制很复杂,多种因素影响 PE 的发生<sup>[10-11]</sup>。研究发现,人滋养层细胞的异常增殖和侵袭在 PE 的发展中起着至关重要的作用<sup>[12-14]</sup>。因此,研究滋养层细胞增殖和侵袭的机制,为治疗 PE 寻找新的有效的分子靶点具有重要意义。越来越多的研究表明,PE 患者胎盘组织中 mi-RNA 表达存在异常<sup>[15-18]</sup>。PE 患者胎盘组织中表达异常的 mi-RNA 及其靶基因的鉴定为研究 PE 的发生提供了基础<sup>[19]</sup>。本研究发现,PE 患者胎盘 miR-433 表达上调,且 JNK1 被确定为 miR-433 的下游靶基因,miR-433 的上调通过靶向 JNK1 抑制滋养层细胞的迁移与侵袭,参与 PE 的发生、发展。

前期研究发现,miR-433 在多种疾病中发挥重要作用,且 miR-433 影响多种肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[20-24]</sup>。因此笔者猜想它可能影响 PE 的发生、发展。本研究结果发现,在 PE 患者胎盘组织中,miR-433 明显高表达。同时,在滋养层细胞内,抑制 miR-433 的表达可促进细胞的迁移和侵袭,而过表达 miR-433 可抑制细胞迁移和侵袭。为了探究 miR-433 影响细胞迁移侵袭的机制,笔者采用生物信息学分析和双荧光素酶报告基因试验发现,JNK1 为 miR-433 的下游靶基因,过表达的 miR-433 可抑制 JNK1 的表达。这与 miR-433 在肿瘤组织中的研究存在差异<sup>[23]</sup>。可能的原因是 miR-433 通过不同靶点在不同疾病中发挥不同作用。如在非小细胞肺癌组织和细胞中,miR-433 表达下调,并通过降低基质金属蛋白酶(MMP)-2/金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)-2 和 MMP-9 的表达

而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭<sup>[20-25]</sup>。在乳腺癌中 miR-433 通过靶向 MAPK 信号通路抑制乳腺癌细胞生长<sup>[26]</sup>。在食管鳞状上皮细胞癌中, miR-433 通过靶向 GRB2 抑制食管鳞癌细胞的增殖和侵袭<sup>[27]</sup>。此外, TAO 等<sup>[28]</sup>发现, 在心脏纤维化的心脏病模型中, miR-433 明显高表达, 在新生大鼠心肌成纤维细胞中过表达 miR-433 可以促进细胞增殖并向肌成纤维细胞分化。值得注意的是, 由于 miR-433 存在多个靶点, 并不局限于 JNK1, 因此, 笔者还需要进一步研究其他潜在的靶基因, 以进一步研究 miR-433 在 PE 发生过程中的调控网络。

此外, 笔者还研究了 miR-433 是否通过下调 JNK1 在 HTR-8/SVneo 细胞中发挥作用。结果发现, JNK1 的过表达部分逆转了 miR-433 对滋养层细胞迁移和侵袭的抑制作用。总的来说, 目前的数据表明 miR-433 通过靶向 JNK1 参与了 PE 的发生, 这表明 miR-433/JNK1 通路可能是 PE 治疗的一个新靶点。此外, SAUL 等<sup>[29]</sup>发现, 在重度 PE 患者中, 妊娠早期母体血清中 miR-433 表达上调。因此, 未来可以进一步探究 miR-433 在母体血清中的表达情况。

综上所述, 本研究结果提示, miR-433 在 PE 患者胎盘组织中高表达, miR-433 可能通过靶向 JNK1 抑制滋养层细胞的迁移和侵袭, 参与 PE 的发生、发展。因此, 靶向调节 miR-433/JNK1 通路的治疗方法可能可以改善 PE 的治疗。

## 参考文献

- [1] AFKHAM A, EGHBAL-FARD S, HEYDARLOU H, et al. Toll-like receptors signaling network in pre-eclampsia: an updated review[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3): 2229-2240.
- [2] EGHBAL-FARD S, YOUSEFI M, HEYDARLOU H, et al. The imbalance of Th17/Treg axis involved in the pathogenesis of preeclampsia[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 5106-5116.
- [3] JABALIE G, AHMADI M, KOUSHAEIAN L, et al. Metabolic syndrome mediates proinflammatory responses of inflammatory cells in preeclampsia[J]. Am J Reprod Immunol, 2019, 81(3): 81-83.
- [4] BURTON G J, REDMAN C W, ROBERTS J M. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications [J]. BMJ, 2019, 366: 12381.
- [5] 苏洁之, 郑武平, 陈国平, 等. miRNA-186 调控 CDK6 和 IL-10 表达抑制乳腺癌 MCF-7 细胞生长与转移机制的研究[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(3): 236-240.
- [6] 陈新秀, 郑成芳, 陈壮荣, 等. HIV-1 感染者外周血单核细胞 miR-155 及 miR-29 表达及其与疾病进展的相关性研究[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(7): 624-629.
- [7] MOHSENI Z, SPAANDERMAN M E A, OBEN J, et al.

Cardiac remodeling and pre-eclampsia: an overview of microRNA expression patterns[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 52(3): 310-317.

- [8] HU X, WANG J, HE W, et al. MicroRNA-433 targets AKT3 and inhibits cell proliferation and viability in breast cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3): 3998-4004.
- [9] LI H, LI J, YANG T. MicroRNA-433 represses proliferation and invasion of colon cancer cells by targeting homeobox A1[J]. Oncol Res, 2018, 26(2): 2015-2018.
- [10] AMARAL L M, WALLACE K, OWENS M, et al. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia [J]. Curr Hypertens Rep, 2017, 19(8): 61-68.
- [11] RANA S, LEMOINE E, GRANGER J P. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives [J]. Circ Res, 2019, 24(7): 1094-1112.
- [12] ZHANG Z, WANG X, ZHANG L, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in trophoblasts and abnormal activation in preeclampsia (review)[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 1007-1013.
- [13] 何建萍, 李晓娟, 吕梦欣, 等. ALKBH5 通过抑制上皮-间质转化降低人滋养细胞的迁移和侵袭能力[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(12): 1720-1725.
- [14] 李静, 张佳琦, 许佳, 等. 子痫前期患者胎盘中 E2F1 的表达及其对滋养细胞增殖的调控作用[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 23(19): 2507-2510.
- [15] XIE N, JIA Z, LI L. miR-320a upregulation contributes to the development of preeclampsia by inhibiting the growth and invasion of trophoblast cells by targeting interleukin 4[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(4): 3256-3264.
- [16] WU L, SONG W, XIE Y, et al. miR-181a-5p suppresses invasion and migration of HTR-8/SVneo cells by directly targeting IGF2BP2[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 16-24.
- [17] 周俏苗, 汪洪林, 岑慧, 等. miRNA-26a-5p, miRNA-135a-5p 在子痫前期发生中的作用及机制研究[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(9): 936-939.
- [18] GAN L, LIU Z, WEI M, et al. MiR-210 and miR-155 as potential diagnostic markers for pre-eclampsia pregnancies[J]. Medicine, 2017, 96(12): e7515.
- [19] JAIRAJPURI D S, ALMAWI W Y. MicroRNA expression pattern in pre-eclampsia (review) [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(3): 2351-2358.
- [20] WANG Y, ZHANG Z, FAN S, et al. MicroRNA-433 inhibits oral squamous cell carcinoma cells by targeting FAK[J]. Oncotarget, 2017, 8(59): 100227-100241.
- [21] ZHANG J, ZHANG L, ZHANG T, et al. Reduced miR-433 expression is associated with advanced stages and early relapse of colorectal cancer and restored miR-433 expression suppresses the migration, invasion and proliferation of tumor cells in vitro and in nude mice[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 7579-7588.
- [22] YU J, ZHANG W, LU B, et al. miR-433(下转第 238 页)

conditions today; a paradigm of translational research[J]. *Genome Med*, 2010, 2(5): 34-37.

[2] ALBARRY M A, HASHMI J A, ALREHELI A Q, et al. Novel homozygous loss-of-function mutations in RP1 and RP1L1 genes in retinitis pigmentosa patients[J]. *Ophthalmic Genet*, 2019, 40(6): 507-513.

[3] GLÖCKLE N, KOHL S, MOHR J, et al. Panel-based next generation sequencing as a reliable and efficient technique to detect mutations in unselected patients with retinal dystrophies[J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22(1): 99-104.

[4] SHANKS M E, DOWNES S M, COPLEY R R, et al. Next-generation sequencing (NGS) as a diagnostic tool for retinal degeneration reveals a much higher detection rate in early-onset disease[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21: 274-280.

[5] 徐晓丽, 林娟, 鄢仁祥. 基因芯片与高通量测序技术的原理与应用的比较[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(11): 1166-1174.

[6] LIU Q, ZHOU J, DAIGER S P, et al. Identification and subcellular localization of the RP1 protein in human and mouse photoreceptors[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(1): 22-32.

[7] LIU Q, LYUBARSKY A, SKALET J H, et al. RP1 is required for the correct stacking of outer segment discs[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(10): 4171-4183.

[8] PAYNE A, VITHANA E, KHALIQ S, et al. RP1 protein truncating mutations predominate at the RP1 adRP locus[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(12): 4069-4073.

[9] LYUBARSKY A L, FALSINI B, PENNESI M E, et al. UV- and midwave-sensitive cone-driven retinal responses of the mouse; a possible phenotype for coexpression of cone photopigments[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(1): 442-455.

[10] VERBAKEL S K, VAN HUET R A C, DEN HOLLANDER A I, et al. Macular dystrophy and cone-rod dystrophy caused by mutations in the RP1 gene; extending the RP1 disease spectrum[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60: 1192-1203.

[11] AL-BDOUR M, PAULECK S, DARDAS Z, et al. Clinical heterogeneity in retinitis pigmentosa caused by variants in RP1 and RLBP1 in five extended consanguineous pedigrees[J]. *Mol Vis*, 2020, 26: 445-458.

[12] HUCKFELDT R M, GRIGORIAN F, PLACE E, et al. Biallelic RP1-associated retinal dystrophies; Expanding the mutational and clinical spectrum[J]. *Mol Vis*, 2020, 26: 423-433.

[13] MIZOBUCHI K, HAYASHI T, OISHI N, et al. Genotype-phenotype correlations in RP1-associated retinal dystrophies; a multi-center cohort study in Japan[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2265-2271.

[14] RIERA M, ABAD-MORALES V, NAVARRO R, et al. Expanding the retinal phenotype of RP1; from retinitis pigmentosa to a novel and singular macular dystrophy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(2): 173-181.

(收稿日期: 2021-03-14 修回日期: 2021-08-21)

(上接第 233 页)

accelerates acquired chemoresistance of gallbladder cancer cells by targeting cyclin M[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3305-3312.

[23] CHENG H, YAN W. MiR-433 regulates myocardial Ischemia reperfusion injury by targeting NDRG4 via the PI3K/Akt pathway[J]. *Shock*, 2020, 54(6): 802-809.

[24] ZHANG L, ZHANG Y, ZHANG X, et al. MicroRNA-433 inhibits the proliferation and migration of HUVECs and neurons by targeting hypoxia-inducible factor 1 alpha[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61(2): 135-143.

[25] LI J, CHEN M, YU B. miR-433 suppresses tumor progression via Smad2 in non-small cell lung cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(10): 152591.

[26] ZHANG T, JIANG K, ZHU X, et al. miR-433 inhibits breast cancer cell growth via the MAPK signaling pathway by targeting Rap1a[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(6): 622-632.

[27] SHI Q, WANG Y, MU Y, et al. MiR-433-3p inhibits proliferation and invasion of esophageal squamous cell carcinoma by targeting GRB2[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(5): 2187-2196.

[28] TAO L, BEI Y, CHEN P, et al. Crucial role of miR-433 in regulating cardiac fibrosis[J]. *Theranostics*, 2016, 6(12): 2068-2083.

[29] SAUL M C, ZHAO C, DRIESSEN T M, et al. MicroRNA expression is altered in lateral septum across reproductive stages[J]. *Neuroscience*, 2016, 312: 130-140.

(收稿日期: 2021-03-25 修回日期: 2021-08-18)