

• 论 著 •

PARP-1 基因多态性与妊娠期高血压的相关性及潜在分子机制研究*

林开荣, 胡宏媛[△], 刘晓燕
万宁市人民医院产科, 海南万宁 571500

摘要:目的 探讨多聚 ADP 核糖转移酶(PARP-1)基因多态性与妊娠期高血压(HDP)的相关性,以及 HDP 的潜在发病机制。方法 纳入 2021 年 8 月至 2022 年 6 月在该院就诊的 80 例 HDP 孕妇作为 HDP 组,以及同期 80 例健康孕妇作为对照组。对比两组临床资料,采用荧光定量 PCR 法检测外周血单个核细胞 PARP-1、TRL7、MyD88 和核因子- κ B(NF- κ B) mRNA 水平及 PARP-1 基因不同位点的单核苷酸多态性,采用 Western blotting 法检测外周血单个核细胞 PARP-1、TRL7、MyD88 和 NF- κ B 蛋白相对表达量;Logistic 回归模型分析 PARP-1 单核苷酸多态性与 HDP 的相关性;采用 Pearson 相关性分析 PARP-1 mRNA 和蛋白表达与 NF- κ B 通路蛋白表达的相关性。结果 HDP 组血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)、sFlt-1/胎盘生长因子(sFlt-1/PLGF)水平,PARP-1、TRL7、MyD88 和 NF- κ B mRNA 水平,以及 PARP-1、TRL7、MyD88 和 NF- κ B 蛋白相对表达量高于对照组,PARP-1 基因 rs1805414 位点 CC 基因型高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Logistic 回归模型分析显示,sFlt-1/PLGF($OR = 1.236$)、PARP-1 mRNA($OR = 107.998$)及 PARP-1 基因 rs1805414 位点 CC 基因型($OR = 3.788$)是 HDP 患者发生子痫前期(PE)的独立危险因素($P < 0.05$);Pearson 相关性分析显示,PARP-1 mRNA 水平与 TRL7、MyD88 和 NF- κ B mRNA 水平呈正相关($r = 0.782, 0.688, 0.903$, 均 $P < 0.05$);PARP-1 蛋白相对表达量与 TRL7、MyD88 和 NF- κ B 蛋白相对表达量呈正相关($r = 0.833, 0.845, 0.907$, 均 $P < 0.05$)。结论 PARP-1 表达水平及多态性与 HDP 发病密切相关,特别是 rs1805414 位点 CC 突变可作为 HDP 遗传易感性的敏感指标;NF- κ B 信号通路在 PARP-1 参与 HDP 发病中发挥了重要的作用。

关键词: PARP-1 基因; 单核苷酸多态性; 妊娠期高血压; 核因子- κ B; 信号通路

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.016

中图分类号:R714.24+6

文章编号:1673-4130(2023)20-2515-07

文献标志码:A

Correlation between PARP-1 gene polymorphism and hypertension during pregnancy and its potential molecular mechanism*

LIN Kairong, HU Hongyuan[△], LIU Xiaoyan

Department of Obstetrics, Wanning People's Hospital, Wanning, Hainan 571500, China

Abstract: Objective To investigate the association between polymorphism of poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) gene and hypertension during pregnancy (HDP), and to explore the potential mechanism of HDP pathogenesis. **Methods** A total of 80 pregnant women with HDP who attended the hospital from August 2021 to June 2022 were taken as HDP group, while 80 healthy pregnant women in the same period were selected as the control group. The clinical data of the two groups were compared, and the mRNA levels of PARP-1, TRL7, MyD88 and NF- κ B in peripheral blood single nuclei cells and single nucleotide polymorphisms at different loci of PARP-1 gene were detected by fluorescence quantitative PCR, and PARP-1, TRL7 and MyD88 in peripheral blood single nuclei cells and nuclear factor κ B (NF- κ B) protein relative expression were detected by Western blotting. Logistic regression model was used to analyze the correlation between PARP-1 single nucleotide polymorphisms and HDP. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between PARP-1 mRNA and protein expression and NF- κ B pathway protein expression. **Results** sFlt-1, sFlt-1/PLGF levels, PARP-1, TRL7, MyD88 and NF- κ B mRNA levels and relative expression of PARP-1, TRL7, MyD88 and NF- κ B proteins in the HDP group were higher than those in the control group, and the PARP-1 gene rs1805414 locus CC genotype was higher than in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Logistic regression model analysis showed that sFlt-1/PLGF ($OR = 1.236$), PARP-1 mRNA ($OR = 107.998$) and PARP-1 gene rs1805414 locus CC genotype ($OR = 3.788$) were independent risk factors for the development of preeclampsia (PE) ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that PARP-1

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(22A200164)。

作者简介:林开荣,女,主治医师,主要从事产科学方向研究。 [△] 通信作者, E-mail:715373125@qq.com。

mRNA was positively correlated with TRL7 mRNA, MyD88 mRNA and NF-κB mRNA levels ($r = 0.782, 0.688, 0.903, \text{all } P < 0.05$), and the relative expression of PARP-1 protein was positively correlated with the relative expression of TRL7, MyD88 and NF-κB proteins ($r = 0.833, 0.845, 0.907, \text{all } P < 0.05$). **Conclusion** PARP-1 gene expression levels and polymorphisms are closely associated with HDP pathogenesis, especially rs1805414 locus CC mutation could be used as a sensitive indicator of genetic susceptibility to HDP. NF-κB signaling pathway plays an important role in the involvement of PARP-1 in HDP pathogenesis.

Key words: PARP-1 gene; single nucleotide polymorphism; hypertension during pregnancy; nuclear factor κB; signaling pathway

流行病学调查显示,妊娠期高血压(HDP)是导致全球孕产妇不良事件和新生儿不良结局的主要原因^[1]。相关报道表明,HDP具有家族遗传倾向,许多遗传基因在HDP的发生发展中扮演者重要角色^[2]。目前研究证实,包括一氧化氮合成酶(eNOS)、促红细胞生成素(EPO)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等多种基因多态性与HDP进展密切相关^[3-4],但HDP发生的潜在风险及分子机制仍需进一步研究。多聚ADP核糖转移酶(PARP-1)是PARP家族中的重要成员,其主要作用为DNA的损伤修复、调节细胞凋亡。有研究表明,PARP-1的不同位点的单核苷酸多态性变化与许多疾病的遗传易感性相关,特别是rs1805407、rs1805414、rs3219090 3个位点;然而,PARP-1与HDP的相关性及其在HDP中的调控机制尚鲜见报道^[5]。有研究还显示,PARP-1可以在炎症反应中发挥中介效应,通过核因子-κB(NF-κB)信号通路介导组织炎症损伤、病理生理变化等过程^[6]。作为一种核转录因子,NF-κB已经被证实参与了机体的免疫调节、基因转录和凋亡^[7]。NF-κB信号通路的调节作用在肿瘤发生、炎症反应及自身免疫性疾病、重症感染方面发挥着重要作用^[8]。由于HDP本身的特征也是机体的过度炎症反应,因此,NF-κB可能在PARP-1参与HDP发病中起到了一定作用。本研究拟探讨PARP-1基因多态性与HDP的相关性,同时基于NF-κB通路探讨其潜在的分子机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2021年8月至2022年6月在本院就诊的80例HDP孕妇作为HDP组,以及同期80例健康孕妇作为对照组。纳入标准:(1)HDP诊断符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[9];(2)单胎妊娠;(3)无其他妊娠期并发症。排除标准:(1)妊娠前存在高血压及合并系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿性关节炎等免疫系统疾病者;(2)恶性肿瘤及合并严重脏器功能障碍的患者;(3)人工授精、试管婴儿等辅助生殖技术受孕者;(4)存在交流障碍或精神类疾病者。本研究获得本院伦理委员会批准,符合赫尔辛基宣言,所有孕妇知情同意,并签署书面文件。

1.2 资料收集 收集两组孕妇年龄、体重指数(BMI)、孕周、胎次、家庭收入、受教育水平等一般资料。两组孕妇年龄、BMI、孕周等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 n)

项目	HDP组 ($n=80$)	对照组 ($n=80$)	统计值	P
年龄(岁)	27.55±5.23	27.13±4.16	0.562 ^a	0.575
BMI(kg/m ²)	28.32±3.77	28.36±2.71	0.068 ^a	0.946
孕周(周)	32.55±2.27	32.29±3.16	0.598 ^a	0.551
产次			0.029 ^b	0.864
一胎	55	56		
二胎	25	24		
家庭收入(元/年)			0.232 ^c	0.890
<20 000	8	9		
20 000~50 000	32	33		
>50 000~100 000	35	32		
>100 000	5	6		
孕妇文化程度			0.501 ^c	0.779
中专及以下	7	7		
大专/本科	61	64		
硕士及以上	12	9		

注:^a表示采用独立样本 t 检验;^b表示采用 χ^2 检验;^c表示采用 Wilcoxon 两样本秩和检验。

1.3 实验室指标检测 于孕中期(14~18周)时抽取孕妇静脉血 5 mL,采用电化学发光免疫分析法检测两组孕妇血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)和胎盘生长因子(PLGF),计算 sFlt-1/PLGF;(2)于孕 22~26 周时,结合产科三维超声检查测定孕妇产动脉搏动指数(UAPI),以两侧 UAPI 的平均值为衡量指标。

1.4 PARP-1 基因多态性分析 在禁食 12 h 后,采集孕妇肘静脉血 5 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝后分成 3 mL 和 2 mL 两份,2 mL 血液标本用作提取 DNA 进行不同位点单核苷酸多态性检测,3 mL 血液标本静置后置于 4 °C 冰箱内保存,用以测定血清中 PARP-1、NF-κB、髓样分化因子 88(MyD88)和 Toll 样受体 7(TLR7) mRNA 蛋白表达情况。单核苷酸多态性检测方法如下:(1)取 2 mL EDTA 抗凝管血液,3 000 r/min 离心 5 min(离心半径 7.5 cm)分离血浆,-70 °C 冰箱冷藏。(2)采用 PCR-限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)法测定 PARP-1 基因 rs1805407、rs1805414、rs3219090 3 个位点的单核苷酸多态性,具体操作步骤如下:①按常规酚-氯仿抽提

方法提取外周血 DNA。②应用 Primer3 软件设计 3 个基因不同位点引物,由美国 AB 公司设计合成。rs1805407 位点的上游引物序列为 5'-TAGGGTT-GGGTCTAGAGCTTG-3',下游引物序列为 5'-ACA-GAGCAGAAACACCAAGAT-3';rs1805414 位点的上游引物序列为 5'-TGCTTCCCTTGCTCCTGGT-TG-3',下游引物序列为 5'-GGGGCAAGGTCTGT-TAGTGG-3';rs3219090 位点的上游引物序列为 5'-TACGATCTATGCGACCTGAC-3',下游引物序列为 5'-CGAGTTCAGTTGCTGCATC-3'。探针序列为 FAM-TATGCCAGTCTTACCTGCTG-MGB, HEX-AC TACTCTGAATGCAGCTGCT-MGB。③PCR 反应体系:共 25 μ L,包括 10 pmol/L 引物 1 μ L,DNA 模板约 2 μ L,200 μ mol/L dNTPs 20 μ L,1 U Taq 聚合酶 1 μ L,1.5 mmol/L MgCl₂ 1 μ L。PCR 反应条件:96 $^{\circ}$ C 预变性 6 min,94 $^{\circ}$ C 40 s,52 $^{\circ}$ C 60 s,72 $^{\circ}$ C 50 s,共 35 个循环;72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min。采用琼脂糖凝胶电泳鉴定 PCR 扩增产物。④限制性内切酶 Msp I、CviQ I 酶解。⑤采用琼脂糖凝胶电泳鉴别基因型。⑥紫外光照相机进行拍照。采用 Bio-Rad C FX manager 3.0 软件进行基因型分析。采用 Apaman 探针实时荧光 PCR 技术检测 3 个位点的基因型。

1.5 PARP-1 基因和 NF- κ B 通路蛋白及 mRNA 表达水平检测

1.5.1 实时荧光定量 PCR (qPCR) 检测 PARP-1、NF- κ B、MyD88、TLR7 的 mRNA 表达水平 取 3 mL 血液标本采用密度梯度离心法分离出单个核细胞 (PBMC),分别装在 100 μ L EP 管中,-70 $^{\circ}$ C 保存;然后用胰蛋白酶消化细胞质,保留细胞核。采用 Trizol 试剂盒提取外周血 PBMC 中的总 RNA,采用逆转录试剂盒将其逆转录为 cDNA,然后采用 PCR 仪进行 PCR 反应。PCR 反应体系为 10 μ L:100 ng/ μ L 的 cDNA 0.5 μ L,SYBR Green Master Mix 5 μ L,10 μ mol/L 的上、下游引物各 0.4 μ L,RNase-Free H₂O 3.7 μ L。PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 2 min;95 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 20 s,共 40 个循环。采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算目的基因相对表达量。实验重复 3 次,取平均值。Trizol 试剂盒由瑞士 Roche 公司提供,PCR 仪由美国 Bio-Rad 公司提供,SYBR Green Master Mix 试剂盒由赛默飞世尔科技(中国)有限公司提供,PCR 引物由上海科瑞生物科技有限公司提供,引物序列见表 2。

1.5.2 Western blotting 法检测 PARP-1、NF- κ B、MyD88 和 TLR7 蛋白表达 采用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度。将 HDP 组患者的单核巨噬细胞培养于含 10%胎牛血清(四季青公司)的培养基中,置于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱中培养,24 h 后胰酶消化。使用细胞裂解液裂解并收集蛋白样品,取总蛋白 20 μ g,行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白,然后将蛋白电转至 PVDF 膜上。采用质量分数为 5%的脱脂奶粉室温封闭 2 h,加入 1:500 稀释的

一抗[兔抗人 PARP-1、NF- κ B、MyD88 和 TLR7 单克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司),鼠抗人 β -actin 单克隆抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司)],4 $^{\circ}$ C 孵育过夜;TBST 洗膜,加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗鼠二抗(1:1 000),室温孵育 2 h;TBST 洗膜后,使用 ECL 化学发光试剂避光反应 15 min。应用 Tanon 4600 全自动化学发光图像分析系统进行蛋白显影,应用 Image J 图像分析软件对条带进行分析。以 β -actin 为内参,获得 PARP-1、NF- κ B、MyD88、TLR7 蛋白相对表达量。同时,分别在 3、6、12、24 h 4 个细胞培养时间点检测 PARP-1 蛋白表达情况。实验均重复 3 次,取平均值作为最终结果。

表 2 PCR 引物序列

基因	引物序列	长度(bp)
PARP-1	上游引物:5'-TCGAATGTGCACTCAGTGATC-3'	182
	下游引物:3'-AGTATATGACGCATCGTCTGT-5'	
NF- κ B	上游引物:5'-GGGAGAAAACAACGAAGTTG-3'	203
	下游引物:3'-GGTGTATCAAGCACAGAT-5'	
MyD88	上游引物:5'-CCTCCACATCCTCCCTTCC-3'	782
	下游引物:3'-GTCCGACACAGTGATGAACCTC-5'	
TLR7	上游引物:5'-CCTTGTGCGCCGTGTAATAA-3'	114
	下游引物:3'-GGGCACATGCTGAAGAGAGT-5'	
β -actin	上游引物:5'-GTGACGTGGACAATCCGCAAG-3'	25
	下游引物:3'-CCTTCCACCTGTTGCTGCG-5'	

1.6 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;病例数、基因型和等位基因频率等计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用 Logistic 回归模型分析 HDP 的相关因素,采用 Pearson 相关模型分析 PARP-1 表达与 NF- κ B 通路关键蛋白及 mRNA 表达量的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

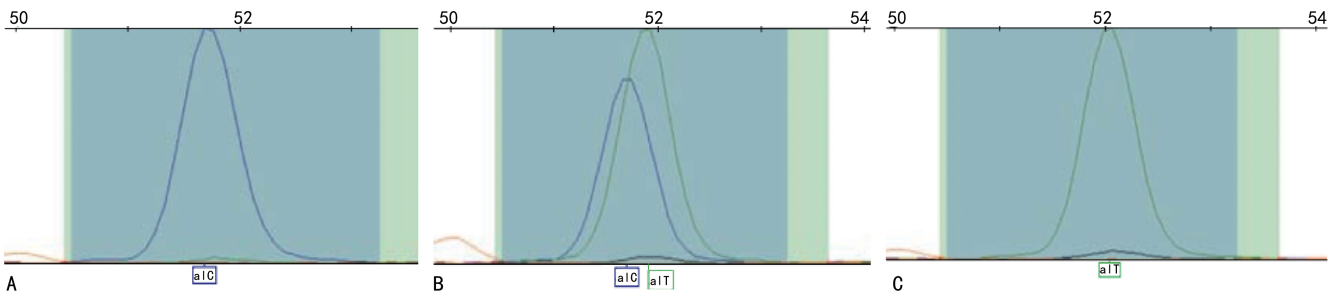
2 结 果

2.1 两组孕妇实验室指标、PARP-1 基因多态性和相关基因表达情况比较 HDP 组 sFlt-1、sFlt-1/PLGF 水平,PARP-1 mRNA、TLR7 mRNA、MyD88 mRNA 和 NF- κ B mRNA 相对表达量,以及 PARP-1、TLR7、MyD88 和 NF- κ B 蛋白相对表达量均高于对照组,PARP-1 基因 rs1805414 位点 CC 基因型频率高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3、4 及图 1~3。

2.2 影响 HDP 发病风险的 Logistic 回归模型分析 Logistic 回归模型分析显示,sFlt-1/PLGF($OR = 1.236$)、PARP-1 mRNA($OR = 107.998$)及 PARP-1 基因 rs1805414 位点 CC 基因型($OR = 3.788$)是 HD 患者发生子痫前期(PE)的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组实验室指标、PARP-1 基因多态性比较($\bar{x} \pm s$ 或 n)

项目	HDP 组 ($n=80$)	对照组 ($n=80$)	t/χ^2	P
sFlt-1(pg/mL)	6 688.80±1 348.78	4 637.43±1 029.57	10.813	<0.001
PLGF(pg/mL)	141.98±47.39	248.55±73.48	10.902	<0.001
sFlt-1/PLGF	56.61±22.37	24.57±10.93	11.510	<0.001
UAPI	0.72±0.07	0.71±0.08	0.841	0.401
rs1805407 基因型			0.101	0.951
CC	17	18		
CT	22	23		
TT	41	39		
rs1805414 基因型			6.423	0.040
TT	14	21		
TC	16	25		
CC	50	34		
rs3219090 基因型			0.112	0.946
CC	29	28		
CG	26	28		
GG	25	24		



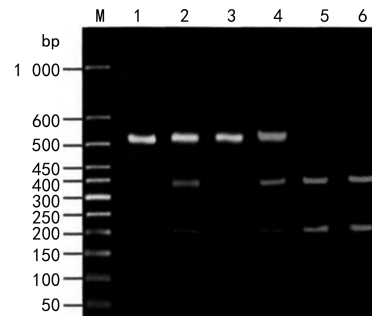
注:A 为 CC 基因型;B 为 TC 基因型;C 为 TT 基因型。

图 1 rs1805414 多态位点基因型分布

表 4 两组 PARP-1、NF- κ B、MyD88 和 TLR7 mRNA 和蛋白表达情况比较($\bar{x} \pm s$)

指标	HDP 组 ($n=80$)	对照组 ($n=80$)	t	P
mRNA 相对表达量				
PARP-1	2.12±0.26	1.88±0.22	6.303	<0.001
NF- κ B	3.93±0.54	2.77±0.62	12.619	<0.001
MyD88	5.45±0.73	1.99±0.27	39.761	<0.001
TLR7	4.49±1.52	2.04±0.87	12.512	<0.001
蛋白相对表达量				
PARP-1	0.96±0.17	0.64±0.10	14.512	<0.001
NF- κ B	1.66±0.14	1.37±0.11	14.568	<0.001
MyD88	2.27±0.47	1.62±0.36	9.820	<0.001
TLR7	1.84±0.17	1.33±0.16	19.539	<0.001

相对表达量的相关性 Pearson 相关性分析显示, PARP-1 mRNA 与 TLR7、MyD88 和 NF- κ B mRNA 相对表达量呈正相关($r=0.782, 0.688, 0.903$, 均 $P<0.001$); PARP-1 蛋白相对表达量与 TLR7、MyD88 和 NF- κ B 蛋白相对表达量呈正相关($r=0.833, 0.845, 0.907$, 均 $P<0.001$)。



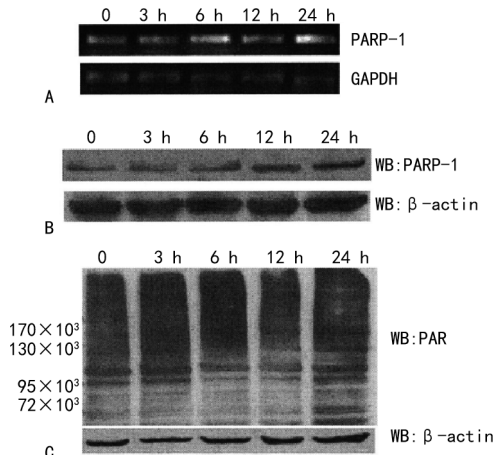
注:M 为 marker, 1, 3 为 CC 基因型, 2, 4 为 TC 基因型, 5, 6 为 TT 基因型。

图 2 rs1805414 多态性位点 PCR-RFLP 法酶切电泳图

2.3 PARP-1 表达与 NF- κ B 通路关键蛋白及 mRNA

表 5 影响 HDP 发病风险的 Logistic 模型回归分析

指标	β	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
sFlt-1	2.793	3.553	0.618	0.432	16.325	0.015	17 267.523
sFlt-1/PLGF	0.212	0.066	10.162	0.001	1.236	1.085	1.407
PARP-1 mRNA	4.682	1.404	11.125	0.001	107.998	6.895	1 691.543
rs1805414 位点基因型			5.783	0.046			
CT	0.195	0.765	0.065	0.799	1.215	0.272	5.439
CC	1.332	0.664	4.026	0.045	3.788	1.031	13.909
TT					1.000		
常量	-16.438	7.751	4.498	0.034	<0.001		



注:A为HDP组随着培养时间的增长,PARP-1 mRNA相对表达量逐渐增加,在6、24 h最为明显;B为HDP组PARP-1蛋白表达量逐渐增加,但是这种增加与mRNA在变化时间上并不完全一致;C为HDP组蛋白酶激活受体(PAR)蛋白表达量逐渐增加。

图3 PARP-1 蛋白表达和 PAR 蛋白修饰

3 讨 论

目前,关于HDP疾病的病因机制研究尚不明确,现有的证据表明机体免疫状态的失衡对于HDP的发生发展起着至关重要的作用^[10]。另外,由于HDP存在遗传倾向,这种被证实是通过HDP易感基因之间相互作用和表观遗传学功能改变的途径来发挥作用的^[11]。而关于HDP易感基因的研究主要是通过分析其基因表达情况和不同位点的单核苷酸多态性来实现的^[12],通过分析不同人群中其基因频率的区别判断某个基因与某种疾病的关联性。基因学研究对于揭示HDP深层次的病因学具有一定的作用。

本研究结果显示,HDP组sFlt-1、sFlt-1/PLGF水平,PARP-1、TRL7、MyD88、NF- κ B mRNA水平,以及PARP-1、TRL7、MyD88、NF- κ B蛋白相对表达量高于对照组,PARP-1基因rs1805414位点CC基因型高于对照组,且经Logistic回归模型分析显示,sFlt-1/PLGF、PARP-1 mRNA及PARP-1基因rs1805414位点CC基因型是发生PE的独立危险因素。分析原因:(1)关于sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF与HDP的相关性有研究证实,且已被指南推荐用于早期预测^[13]。胎盘生长因子具有调节滋养细胞和内皮细胞的功能,具有促进血管生成及扩血管的作用,对胎盘的正常生长发育具有重要作用;而与其高度特

异性结合的受体是血管内皮生长受体-1,二者具有高度拮抗作用,健康孕妇血清sFlt-1、PLGF分泌呈峰形,到孕29~32周时达到高峰,二者呈正相关^[14];而在HDP患者中存在sFlt-1分泌过多而PLGF分泌不足,导致血管生成失衡,滋养层侵袭不够,导致母体血管内皮功能障碍,最终导致HDP。(2)PARP-1作为真核细胞中多功能蛋白修饰酶家族的重要成员之一,在体内主要参与DNA修复、转录调控、信号转导等过程。近年来研究表明,PARP-1在重症感染时可出现高表达,并通过调控多效性转录调控因子NF- κ B进入细胞核内,促进下游炎症因子的释放,形成细胞因子网络级联瀑布反应,导致全身炎症反应和多器官功能障碍^[15]。相关研究还表明,炎症相关基因家族中的白细胞基因家族和PARP-1基因具有相关性^[16],这种相关性使得PARP-1基因在机体氧化应激反应中的DNA修复、基因稳态等过程中发挥重要作用。(3)rs1805414位点作为PARP-1基因最为常见的位点,有研究指出,碱基T突变为C后导致编码的缬氨酸(Val)转换为丙氨酸(Ala),引起蛋白质结构改变进而影响PARP-1的生物学功能^[17]。有研究表明,PARP-1基因rs1805414位点的CC基因型增多与许多癌症的发病风险增加有关,如胃癌、甲状腺癌、宫颈癌、口腔癌等,且该位点的SNP与癌症患者的预后也存在一定关联^[18-20]。本研究结果也显示,PARP-1基因rs1805414位点CC基因型是发生PE的独立危险因素。

有研究表明,炎症反应发生发展中的一个重要过程为Toll样受体(TLRs)和其相关细胞内信号分子构成的信号通路,特别是TLR7与NF- κ B信号分子是一个关键的受体信号^[21]。相关研究显示,TLR7与NF- κ B信号分子构成的信号通路在增加乳腺癌细胞侵袭力方面具有重要作用,TLR7的表达水平在乳腺癌细胞中急剧升高^[22]。在炎症反应方面,TLR7通过MyD88依赖性或非依赖性途径(TRIF途径)启动下游信号转导,激活炎症信号。目前,MyD88在炎症介导方面的具体机制尚不清楚,但有研究显示,MyD88在乳腺炎性细胞、浆细胞中呈高表达,乳腺癌组织中的MyD88基因和蛋白表达水平也高于周围正常组织^[23]。NF- κ B作为一组真核细胞转录因子,几乎存在

于所有有核细胞内,主要发挥调控细胞因子、黏附分子和炎症反应。一项不同 HDP 分期的研究中指出,重度 PE 患者体内 NF- κ B 表达水平明显高于轻度 PE 和 HDP^[24],这可能是由于发生 PE 后胎盘局部组织发生缺血缺氧损伤,许多细胞因子、氧自由基在蛋白酶和蛋白激酶的作用下发生 I κ B 激酶磷酸化,激活 NF- κ B 信号通路,引起炎症反应,而炎症因子会进一步激活 NF- κ B 信号通路形成恶性循环。本研究结果显示,PARP-1 与 TRL7、MyD88 和 NF- κ B mRNA 相对表达量呈正相关;PARP-1 蛋白相对表达量与 TRL7、MyD88 和 NF- κ B 蛋白相对表达量呈正相关。也就是说,PARP-1 基因及其表达产物与 NF- κ B 信号通路的 3 个关键蛋白 TRL7、MyD88 和 NF- κ B 存在高度相关性,这为揭示 PARP-1 基因与 HDP 的关系提供了新的思路。有学者认为,PARP-1 与 NF- κ B 为共活化子,使用 PARP-1 抑制剂抑制 PARP-1 基因表达后也会降低促炎因子的表达^[25]。也有数据表明,PARP-1 与 NF- κ B 基因的表达产物能够在体内形成一个稳定的免疫沉淀复合物^[26]。动物研究表明,在心肌细胞中寄生的克鲁氏原虫能够诱导持续的 PARP-1 活化并与线粒体中的活性氧分子形成正反馈,导致细胞内持续的 NF- κ B 进入细胞核,增强了 NF- κ B 信号通路的促炎作用^[27]。一项基础研究显示,采用脂多糖(LPS)作用于 Ana-1 细胞,LPS 作用后能够促进 NF- κ B 进入细胞核,而 PARP-1 抑制剂能够阻断这个过程,说明 PARP-1 的活化确实对 NF- κ B 介导的信号通路起到了作用^[28]。

本研究的局限性在于:仅评估了 PARP-1 基因 3 个位点的多态性及相关信号通路与 HDP 发病风险的关系,可能无法完全解释 PARP-1 基因多态性与 HDP 的关系,后期需要检查更多的基因位点以验证 PARP-1 基因多态性与 HDP 的关系。另外,由于 HDP 患者存在明显的种族差异和群体异质性,本研究对我国研究人群的参考意义较大,而对于国外其他人种的参考意义有所降低;限于样本量较小,本研究尚未对 HDP 不同严重程度的孕妇 PARP-1 基因多态性进行验证,后期需要增加样本量,针对不同严重程度的患者来论证。

综上所述,PARP-1 基因表达水平及多态性与 HDP 发病密切相关,特别是 rs1805414 位点 CC 突变可作为 HDP 遗传易感性的敏感指标;NF- κ B 信号通路在 PARP-1 参与 HDP 发病中发挥了重要的作用。

参考文献

- [1] ZHAO J, WU J, ZUO W, et al. A functional polymorphism in the poly (ADP-ribose) polymerase-1 gene is associated with platinum-based chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian cancer patients[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 255: 183-189.
- [2] 杨洁, 林力孜, 刘峥, 等. 北京市通州区妊娠期高血压疾病影响因素研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(4): 433-437.
- [3] NI S Y, ZHONG X L, LI Z H, et al. Puerarin alleviates lipopolysaccharide-induced myocardial fibrosis by inhibiting PARP-1 to prevent HMGB1-mediated TLR4-NF- κ B signaling pathway[J]. Cardiovasc Toxicol, 2020, 20(5): 482-491.
- [4] MTALI Y S, LYIMO M A, LUZZATTO L, et al. Hypertensive disorders of pregnancy are associated with an inflammatory state: evidence from hematological findings and cytokine levels[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19(1): 237.
- [5] LI H, ZHA Y, DU F, et al. Contributions of PARP-1 rs1136410 C>T polymorphism to the development of cancer[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(24): 14639-14644.
- [6] CIEŚLIŃSKA A, FIEDOROWICZ E, ZWIERZCHOWSKI G, et al. Genetic polymorphism of β -Casein gene in Polish Red Cattle: preliminary study of A1 and A2 frequency in genetic conservation herd[J]. Animals, 2019, 9(6): 377.
- [7] YUAN X, GUO M, LI Y, et al. Association between eNOS, MMP-9, BAG-6 gene polymorphisms and risk of hypertensive disorders of pregnancy in the Northern Chinese population [J]. DNA Cell Biol, 2021, 40(2): 393-404.
- [8] BROWN M A, MAGEE L A, KENNY L C, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice[J]. Hypertension, 2018, 72(1): 24-43.
- [9] 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(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
- [10] 于雅卉, 冯欣. 药物基因组学在妊娠期高血压疾病中的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(12): 1726-1728/1732.
- [11] NOUBIAP J J, BIGNA J J, NYAGA U F, et al. The burden of hypertensive disorders of pregnancy in Africa: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Hypertens, 2019, 21(4): 479-488.
- [12] MAHER G M, O'KEEFFE G W, KEARNEY P M, et al. Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Psych, 2018, 75(8): 809-819.
- [13] 蔡莉娜, 刘剑波, 吴树彪, 等. 可溶性血管内皮生长因子受体-1/胎盘生长因子与子宫动脉搏动指数联合预测子痫前期的临床价值研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(7): 827-830.
- [14] 李晓琼, 季东林, 胡海琴, 等. 孕早期胎盘生长因子、同型半胱氨酸及血管内皮生长因子对妊娠期高血压疾病的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1): 87-88.
- [15] KHOSLA K, HEIMBERGER S, NIEMAN K M, et al. Long-term cardiovascular disease risk in women after hypertensive disorders of pregnancy: recent advances in hypertension[J]. Hypertension, 2021, 78(4): 927-935.
- [16] KAHSAY H B, GASHE F E, AYELE W M. Risk factors for hypertensive disorders of pregnancy(下转第 2525 页)

- 39、肺表面活性物质相关蛋白及白细胞介素-8 的检测价值[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(20):2647-2650.
- [7] 饶春美, 高致远, 徐玉兵, 等. 双抗体夹心法测定血清 YKL-40 在肝硬化中的诊断价值研究[J]. 现代免疫学, 2017, 37(4):313-316.
- [8] 科技部十二五重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(2):99-108.
- [9] 邢荣春, 郑军, 肖建华. Child-Pugh 分级的发展及临床应用[J]. 山东医药, 2011, 51(52):114-115.
- [10] GANDO S, IBA T, EGUCHI Y, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria[J]. Crit Care Med, 2006, 34(3):625-631.
- [11] LI Y, LI H, ZHU Q, et al. Effect of acute upper gastrointestinal bleeding manifestations at admission on the in-hospital outcomes of liver cirrhosis: hematemesis versus melena without hematemesis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(11):1334-1341.
- [12] 黄絮, 张丽霞, 张颖, 等. 老年肝硬化门静脉高压并发上消化道出血的相关因素[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1):84-86.
- [13] ARNALL J R, DISOGRA K Y, DOWNING L, et al. Comparative utilization and efficacy of thrombopoietin receptor agonists in relapsed/refractory immune thrombocytopenia[J]. Am J Ther, 2021, 28(5):525-530.
- [14] 董丽娟. 乙型肝炎肝硬化患者 TPO 与 HBV-DNA 载量、Child-Pugh 分级、血小板数之间的关系[D]. 太原:山西医科大学, 2014.
- [15] 张静, 周新民. 应用重组人血小板生成素减少肝硬化患者术前血小板输注疗效初步研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(4):552-555.
- [16] 李俊杰, 孙岩岩, 李将宏, 等. 乙型肝炎肝硬化上消化道出血的 Δ CT 特征性表现及预测模型的建立[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5):1081-1085.
- [17] CHENG K C, LEE J J, WANG S L, et al. Elevated plasma YKL-40 level is found in the dogs with cancer and is related to poor prognosis[J]. J Vet Sci, 2019, 20(5):53.
- [18] 杨启, 吕新远, 王哲. YKL-40、PCPE-1 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的评估价值[J]. 肝脏, 2019, 24(3):309-312.
- [19] 陈健, 钱建清, 王甘红, 等. 全新无创肝病模型判断肝硬化急性上消化道出血患者的预后[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(1):54-58.
- [20] 王栋. YKL-40 在门静脉高压脾脏中表达关系和临床意义[D]. 西安:第四军医大学, 2011.
- [21] 石文达, 崔志新, 张丹, 等. 血清 YKL-40、肝/脾 CT 值与非酒精性脂肪性肝炎严重程度的相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(3):269-271.
- [22] GOTO K, MASUDA T, OHASHI J, et al. Biventricular Thrombi associated with cardiac systolic dysfunction and disseminated intravascular coagulation from heat stroke [J]. Int Heart J, 2021, 62(3):687-694.
- [23] 许明涛, 汪强武, 柯希权, 等. RLR 对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张程度及并发症出血的诊断价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(7):825-829.

(收稿日期:2023-01-01 修回日期:2023-06-26)

(上接第 2520 页)

- among mothers in Tigray region, Ethiopia: matched case-control study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1):482.
- [17] KAHN L G, TRASANDE L. Environmental toxicant exposure and hypertensive disorders of pregnancy: recent findings[J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(10):1-10.
- [18] 赵万, 仇俊兰, 许丽华, 等. PARP1 单核苷酸多态性与转移性食管鳞癌顺铂化疗敏感性及其预后关系[J]. 重庆医学, 2022, 51(2):286-291.
- [19] KAZMI N, SHARP G C, REESE S E, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and DNA methylation in newborns: findings from the pregnancy and childhood epigenetics consortium[J]. Hypertension, 2019, 74(2):375-383.
- [20] 田亚丽, 赵万, 奉林, 等. 多腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 基因单核苷酸多态性与转移性结直肠癌化疗敏感性及其预后的关系[J]. 广西医学, 2021, 43(23):2789-2795.
- [21] TOH Y L, NG T, TAN M, et al. Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: a systematic review[J]. Brain Behav, 2018, 8(7):e01009.
- [22] BROWN M A, MAGEE L A, KENNY L C, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice[J]. Hypertension, 2018, 72(1):24-43.
- [23] GAROVIC V D, WHITE W M, VAUGHAN L, et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy [J]. J Am College Cardiol, 2020, 75(18):2323-2334.
- [24] LOGAN M K, LETT K E, MCLAURIN D M, et al. Coilin as a regulator of NF- κ B mediated inflammation in pre-eclampsia[J]. Biol Open, 2022, 11(7):bio059326.
- [25] 弥亮钰, 吴自谦, 潘新亭, 等. PARP-1 通过 NF- κ B 信号通路对重症急性胰腺炎致肠黏膜屏障损伤的作用机制[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(5):675-681.
- [26] MENG D, HE W, HUANG P, et al. Polymorphism of PARP-1 indicates an increased risk and a worse initial severity of ischemic stroke [J]. Per Med, 2018, 15(5):355-360.
- [27] YING W, CATOV J M, OUYANG P. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal cardiovascular risk [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(17):e009382.
- [28] STUART J J, TANZ L J, MISSMER S A, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study [J]. Ann Int Med, 2018, 169(4):224-232.

(收稿日期:2023-01-12 修回日期:2023-06-16)