lncRNA ENST00000492363 在子痫前期患者中的表达及对滋养层细胞的影响

高书芬　苏　彬　李玉明　胡金朋

摘　要　目的　探讨 lncRNA ENST00000492363 对滋养层细胞侵袭、迁移、生长的调控机制。**方法**　选取 2018 年 1～6 月收治的子痫前期患者与健康产妇。通过高通量测序检测筛选出子痫前期与正常胎盘组织中 lncRNA 表达差异最大的 lncRNA ENST00000492363。通过 qPCR 进一步检测两组患者胎盘组织中 lncRNA ENST00000492363 的表达水平。培养滋养层细胞系 JEG3 和 HTR－8,并构建 lncRNA ENST00000492363 过表达载体,并分为过表达 ENST00000492363 组(ENST00000492363 组)、空白表达组(NC 组)、正常组(control 组)。进一步分别通过 CCK－8 检测、流式细胞术检测、划线实验检测及 Transwell 实验检测各组中 JEG3 和 HTR－8 细胞的增殖水平、凋亡水平、迁移能力及侵袭能力。最后,通过 Western blot 法检测各组细胞中蛋白质 Vimentin、N－cadherin、E－cadherin 的表达水平。**结果**　子痫前期组胎盘组织中 ENST00000492363 的表达显著低于健康对照组($P<0.05$)。JEG3 细胞中 ENST00000492363 的本底表达是 HTR－8 中的 30.69 倍。HTR－8 或 JEG3 细胞中 ENST00000492363 过表达的细胞增殖水平、划线痕迹愈合速度及细胞侵袭能力均显著低于 NC 及 control 组($P<0.05$),但 ENST00000492363 过表达的细胞凋亡率显著高于 NC 及 control 组($P<0.05$)。同时,ENST00000492363 过表达可抑制了细胞中 Vimentin、N－cadherin 的表达,并促进细胞中 E－cadherin 表达。**结论**　过表达 ENST00000492363 的滋养细胞系 HTR－8、JEG3 会抑制其细胞生长、迁移和侵袭,促进细胞凋亡。

关键词　子痫前期　ENST00000492363　滋养层细胞

中图分类号　R714　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2023.05.015

Expression of LncRNA ENST00000492363 in Preeclampsia and its Effect on Trophoblast Cells in Placenta.

GAO Shufen, SU bin, LI Yuming, et al. Department of Emergency Medicine, Armed Police Medical Center, Tianjin 300162, China

Abstract　Objective　To investigate the regulatory mechanism of lncRNA ENST00000492363 on the invasion, migration and growth of trophoblast cells. **Methods**　Patients with preeclampsia and healthy pregnant women were included in this study from January, 2018 to June, 2018. LncRNA ENST00000492363 with the largest difference in lncRNA expression between preeclampsia and normal placental tissues during pregnancy was screened by high－throughput sequencing. The expression level of lncRNA ENST00000492363 in placental tissues of the two groups was further detected by qPCR. Trophonic cell lines JEG3 and HTR－8 were cultured, and lncRNA ENST00000492363 overexpression vector was constructed, and the cells were divided into overexpressed ENST00000492363group (ENST00000492363), blank expression group (NC group), and normal group (control group). The proliferation, apoptosis, migration and invasion of JEG3 and HTR－8 cells were detected by CCK－8 assay, flow cytometry assay, lineation assay and Transwell assay, respectively. Finally, the expression levels of Vimentin, N－cadherin and e－cadherin in cells of each group were detected by Western blot assay. **Results**　The expression of ENST00000492363 in placental tissue of preeclampsia patients was significantly lower than that of normal healthy group ($P<0.05$). The background expression of ENST00000492363 in JEG3 cells was 30.69 times that in HTR－8 cells. In HTR－8 or JEG3 cells, the cell proliferation level, the healing rate of streaks and the cell invasion ability of ENST00000492363 overexpressed were significantly lower than those in NC and control groups ($P<0.05$), while the apoptosis rate of ENST00000492363 overexpressed cells was significantly higher than that of NC and control groups ($P<0.05$). Meanwhile, ENST00000492363 overexpression inhibited the expression of Vimentin and N－cadherin in cells, and promoted the expression of E－cadherin in cells. **Conclusion**　Overexpression of ENST00000492363 trophoblast cell lines HTR－8 and JEG3might inhibit cell growth, migration and invasion, and promote cell apoptosis.

Key words　Preeclampsia; Trophoblast; ENST00000492363

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1307602);中国人民武装警察部队科研项目(CWJ18L004)

作者单位:300162　天津,中国人民武警特色医学中心急诊医学科(高书芬),研究部(苏彬、胡金朋),心研所(李玉明)

通信作者:胡金朋,电子信箱:3480375946@qq.com

子痫前期是女性妊娠期特有的疾病,也是围生儿及孕产妇发生率与病死率的主要原因之一,其危险因素主要包括子宫胎盘功能障碍、自身免疫性疾病、葡萄胎、营养缺乏等[1]。而子痫前期对胎盘的影响会导致医源性早产、死产、羊水过少、宫内生长受限等;同时,子痫前期也会造成母体慢性高血压、缺血性心脏病、肝肾衰竭等,也是导致孕产妇死亡的主要原因,仅次于出血[2]。研究显示,子痫前期可能与滋养层细胞的侵袭性功能障碍具有相关性[3]。而长链非编码 RNA(long noncoding RNA,lncRNA)是位于胞核或胞质中大于 200 个核苷酸的非编码 RNA,研究显示,lncRNA 与滋养细胞的功能具有重要的相关性[4]。子痫前期患者与正常妊娠患者比较,其胎盘中存在大量的差异性 lncRNA,上调的 lncRNA 大约有 15646 个,下调的 lncRNA 大约有 13178 个,提示子痫前期可能与 lncRNA 具有相关性[5]。本研究通过前期先进行 lncRNA 高通量测序检测,筛选出两组患者中 lncRNA 差异表达最大的为 lncRNA,并拟进一步分析该差异 lncRNA 在滋养层细胞细胞功能中调控的分子机制,从而探讨其调控子痫前期的分子机制。

资料与方法

1. 实验材料:选取 2018 年 1 ~6 月收治的子痫前期患者与健康产妇(各 15 例患者),设为子痫前期组与健康对照组。子痫前期组纳入标准:①孕产妇自然受孕且为单胎妊娠;②24h 尿蛋白 >0.3g 或随机尿蛋白 >1 +;③妊娠 20 周后收缩压≥140mmHg 和(或)舒张压≥90mmHg;④无蛋白尿,但新发高血压伴以下任一情况:肝功能损害、肾功能不全、视觉异常或神经系统异常、血小板减少症、肺水肿。健康对照组纳入标准:妊娠过程正常,胎儿发育正常,且无其他合并症或并发症。排除标准:①非自然受孕或多胎妊娠;②胎膜早破;③胎儿发育畸形或或羊水过多;④合并其他疾病;⑤胎盘位置或形态异常;⑥产后 3 个月患者依然高血压。本研究经笔者医院医学伦理学委员会审批通过(伦理学审批号:武人伦 2017003)。

每组产妇中各随机选取 9 例患者胎盘组织进行高通量测序检测,筛选出表达差异最大的 lncRNA ENST00000492363 用于进一步的临床研究。其他实验材料还包括 JEG -3 细胞和 HTR -8/Svneo 细胞购自中国北纳生物科技有限公司;lncRNA ENST00000492363 表达载体和空载购自中国中洪博元生物技术有限公司。

2. 引物设计即荧光定量 PCR 检测:剖宫产取出胎盘样本后,进行清洗,并在 30min 内保存保存至 -80℃冰箱中。通过数据库获得如下基因序列(表 1),通用生物系统有限公司合成引物。荧光定量 PCR 检测:提取胎盘 RNA 组织后,利用紫外分光光度仪分别在 A_{260} 和 A_{280} 下分别进行计算数据,并计算 RNA 纯度及浓度:RNA 浓度 = A_{260} ×4(ng/μl),RNA 纯度 = $A_{260/280}$(均在 1.8 ~2.1 范围内)。进行 RNA 反转录后,最后进行荧光定量 PCR 检测。

表 1　基因序列及退火温度

基因名称	引物序列(3′→5′)	产物长度(bp)	退火温度(℃)
ENST00000492363	上游引物:CCTCAACTGTACCAAAGAGGAAGT	185	58.5
	下游引物:GAAATGCCAGGAAACTTAGGGAGG	85	58.5
GAPDH	上游引物:TGACTTCAACAGCGACACCCA	121	61.5
	下游引物:CACCCTGTTGCTGTAGCCAAA	121	61.5

3. 构建 lncRNA ENST00000492363 过表达载体:①构建载体:查找基因序列后引入酶切位点(EcoR Ⅰ:GAATTC;BamH Ⅰ:GGATCC),合成目的基因片段后连接于 pcDNA3.1(+)载体;②质粒转化 DH5α,菌液扩大培养;③去内毒素大提质粒;④质粒酶切验证;⑤JEG -3细胞和 HTR -8 细胞传代;⑥载体转染:转染后,将 JEG3 和 HTR -8 培养细胞系,各分为 3 组:过表达 ENST00000492363 组(ENST00000492363 组)、空白表达组(NC 组)和正常组(control 组)。

4. PCR 检测各组 JEG3、HTR -8 细胞中 ENST00000492363 的表达水平:收集培养皿中的细胞,提取 RNA 后,测定 RNA 纯度及浓度:分别在 A_{280}、A_{260} 下测定数据,并计算 RNA 纯度、浓度:RNA 纯度 = $A_{260/280}$(均在 1.8 ~2.1 范围),RNA 浓度 = A_{260} ×4(ng/μl)。最后 RNA 反转录后进行荧光定量 PCR。

5. CCK -8 检测各组 JEG3、HTR -8 细胞增殖水平:把转染以后 JEG3、HTR -8 细胞进行孵育后,最后通过酶标仪(450nm 波长处)检测每孔细胞的吸光度值(A)。

6. 流式细胞术检测各组 JEG3、HTR－8 细胞凋亡水平：各组均分别收集 HTR－8、JEG3 细胞（1～3）×10^6 个，加入 PBS 离心后洗 2 遍，用 Binding buffer 将细胞重悬，再加入 PI－PE 以及 Annenxin V－FITC，混匀后孵育 10min，再加入 Binding buffer，混匀后通过流式仪对细胞进行凋亡检测。

7. 划线实验检测各组 JEG3、HTR－8 细胞的迁移能力：使用 10μl 枪头对每孔划痕，PBS 清洗 3 次后更换为无血清培养基，先对每孔的划痕拍照，培养箱培养 48h 后再次进行拍照。分别测量 0h 及 48h 的划痕宽度，计算细胞的迁移速率[（0h 划痕宽度－48h 划痕宽度）/48h]。

8. Transwell 实验检测各组 JEG3、HTR－8 细胞侵袭能力：将转染细胞离心，用培养基将细胞重悬并计数，每个小室细胞数为 3×10^4 个；在下室内加入完全培养基，上室细胞与培养基体积共约为 300μl；48h 后加入结晶紫染液，静置后擦去内室细胞拍照，最后洗脱后对小室染色水平进行检测。

9. Western blot 法检测各组 JEG3、HTR－8 细胞中 E－cadherin、N－cadherin 和 Vimentin 表达水平：提取各组细胞的蛋白：加入细胞裂解液放置 20min，将细胞刮到一侧后吸入 EP 管内，离心后的上清液中加入缓冲液，沸水煮 5min 测定各组蛋白浓度：将 BSA 标准品及待测蛋白样品分别加入不同管，分别再加入工作液 BCA，混匀后孵育 30min，通过全自动酶标仪测定标准品 BSA 及不同样品的吸光度值，最后计算样品内蛋白浓度。

10. 各组蛋白电泳至曝光：把架子置入电泳液中，拔去齿梳后加入蛋白样品及 marker；加入电泳液浸没胶板后开始电泳；剪好 PVDF 膜裁，甲醇激活；切好含有内参或目的条带的胶；按顺序依次将海绵－滤纸－胶－膜－滤纸－海绵放好，并进行转膜；使用脱脂牛奶封闭液封闭 1h；加入一抗后过夜孵育；洗膜 3 次后加入二抗，孵育 2h；洗膜 3 次后用发光液浸湿 PVDF 膜，最后显影成像。

11. 统计学方法：应用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析，以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）进行表示，进行 t 检验或单因素方差分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 正常妊娠和临床子痫前期患者胎盘组织的 ENST00000492363 表达：与健康对照组比较，子痫前期组的胎盘组织中 ENST00000492363 的表达显著降低（$P<0.05$），详见图 1。

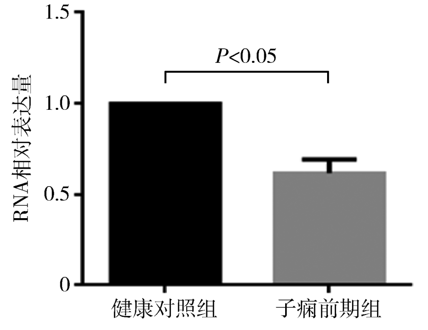

图 1　PCR 检测胎盘组织中 lncRNA ENST00000492363 的表达结果

2. 滋养层细胞系 HTR－8 及 JEG3 中 lncRNA ENST00000492363 过表达水平：PCR 检测 ENST00000492363 表达与过表达结果如图 2 所示。HTR－8 细胞中，Cq（GAPDH）减去 Cq（ENST00000492363）平均值为－17.61；JEG3 细胞中，Cq（GAPDH）减去 Cq（ENST00000492363）平均值为－12.67；因此，JEG3 细胞中 ENST00000492363 的本底表达是 HTR－8 中的 30.69 倍。JEG3 和 HTR－8 细胞中 ENST00000492363 表达载体的表达情况均良好。

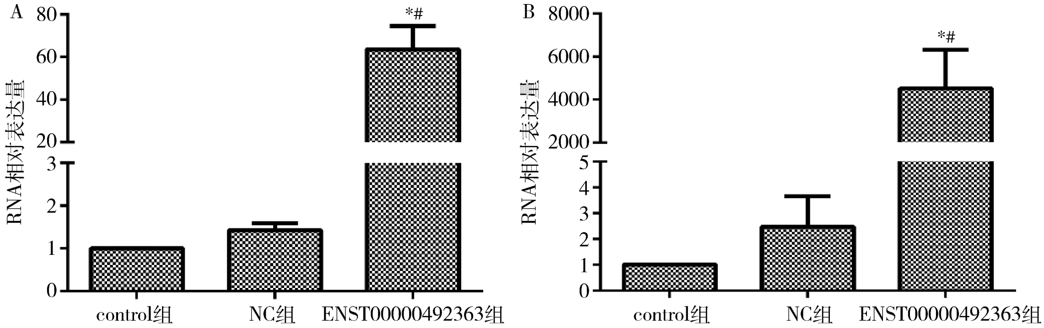

图 2　PCR 检测 ENST00000492363 在 JEG3、HTR－8 细胞中表达及过表达结果

A. ENST00000492363 在 JEG3 细胞中的表达结果；B. ENST00000492363 在 HTR－8 细胞中的表达结果。与 control 组比较，$^{*}P<0.05$；与 NC 组比较，$^{\#}P<0.05$

3. ENST00000492363 过表达对 JEG3 或者 HTR－8 细胞生长的影响：CCK－8 检测结果显示，ENST00000492363 组过表达的细胞增殖水平显著低于 NC 组及 control 组，表明 ENST0000049236 显著抑制细胞增殖水平（图 3）。流式细胞术检测结果显示，ENST00000492363 组过表达的细胞凋亡率显著高于 NC 组及 control 组，表明 ENST0000049236 促进细胞凋亡（图 4）。

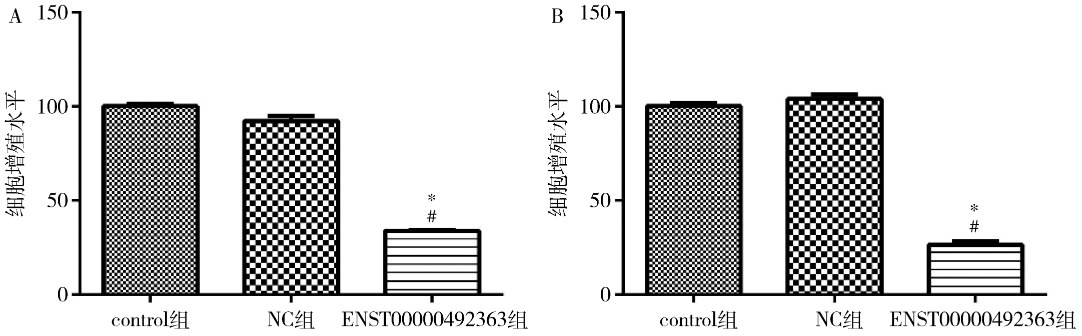

图 3 各组细胞 48h 增殖水平 CCK－8 检测结果

A. 各组 JEG3 细胞 48h 增殖水平 CCK－8 检测结果比较；B. 各组 HTR－8 细胞 48h 增殖水平 CCK－8 检测结果比较。与 control 组比较，* $P<0.05$；与 NC 组比较，# $P<0.05$

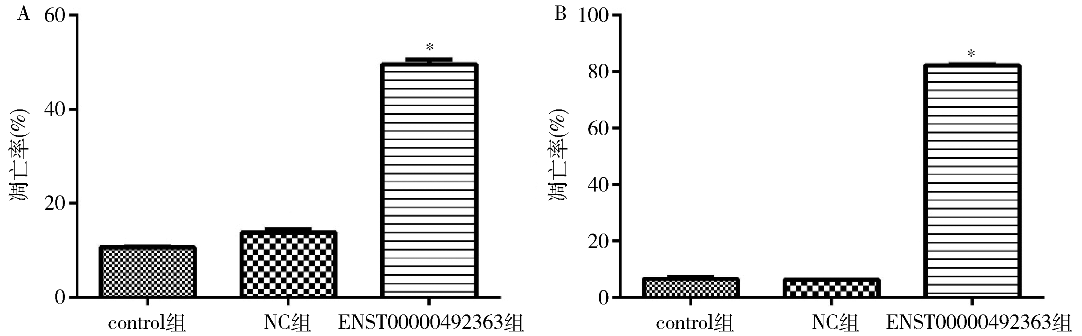

图 4 流式细胞术检测各组 JEG3、HTR－8 细胞凋亡水平的结果

A. 各组 JEG3 细胞凋亡率的比较；B. 各组 HTR－8 细胞凋亡率的比较。与 control 组比较，* $P<0.05$

4. JEG3、HTR－8 细胞中过表达 ENST00000492363 对细胞迁移和侵袭的影响：划线实验检测结果显示，过表达 ENST00000492363 组的划线痕迹愈合速度显著低于 NC 组及 control 组，表明过表达 ENST00000492363 显著抑制了细胞迁移能力（图 5）。Transwell 实验检测结果显示，过表达 ENST00000492363 显著抑制了细胞侵袭能力（图 6）。

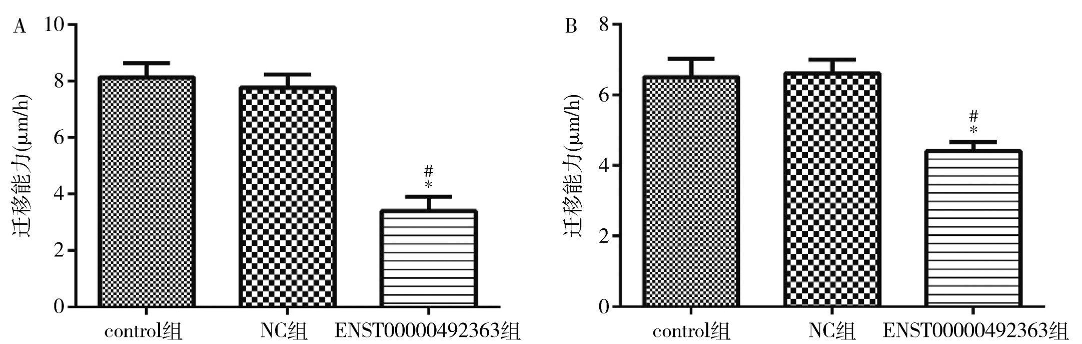

图 5 划线实验检测各组细胞迁移能力的结果

A. JEG3 细胞迁移能力比较；B. HTR－8 细胞迁移能力比较。与 control 组比较，* $P<0.05$；与 NC 组比较，# $P<0.05$

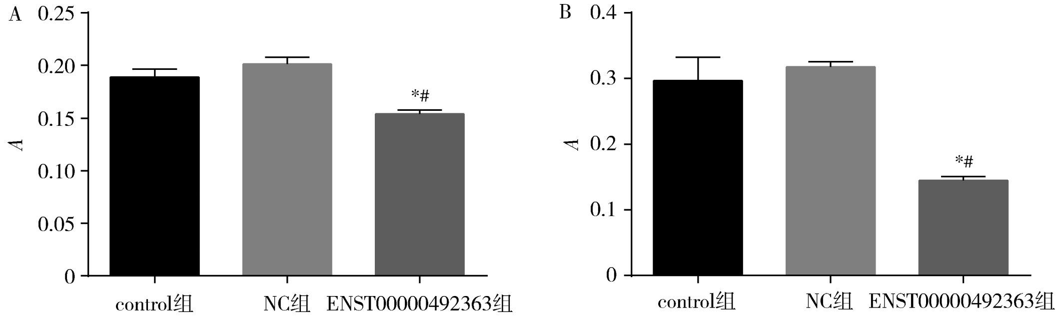

图 6　Transwell 实验检测各组细胞侵袭能力的结果

A. JEG3 细胞 A 值的比较；B. HTR－8 细胞 A 值的比较。与 control 组比较，$^{*}P<0.05$；与 NC 组比较，$^{\#}P<0.05$

5. JEG3 或 HTR－8 细胞中过表达 ENST00000492363 对 E－cadherin、N－cadherin 和 Vimentin 表达水平的影响：Western blot 法检测结果显示，ENST00000492363 过表达可抑制了细胞中 Vimentin、N－cadherin 的表达，并促进细胞中 E－cadherin 表达（图 7）。

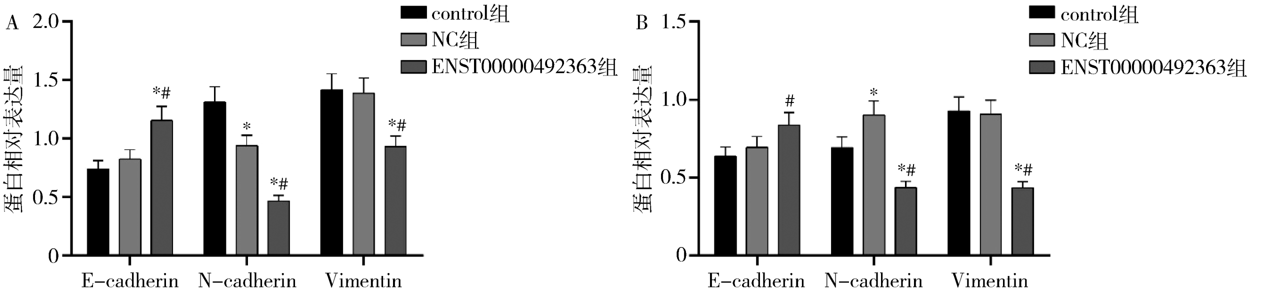

图 7　Western blot 法检测各组细胞中蛋白质 E－cadherin、N－cadherin 和 Vimentin 表达水平的结果

A. JEG3 细胞中 E－cadherin、N－cadherin 和 Vimentin 表达水平的比较结果；B. HTR－8 细胞中蛋白质 E－cadherin、N－cadherin 和 Vimentin 表达水平的比较结果。与 control 组比较，$^{*}P<0.05$；与 NC 组比较，$^{\#}P<0.05$

讨　　论

子痫前期是妊娠相关的多系统疾病之一，是新生儿、胎儿及孕产妇病死率及发生率的主要原因之一，但其具体机制还不十分清楚[6]。每年子痫前期分别约占围生儿及孕产妇死亡的 10%、15%[7]。研究显示，胚胎植入早期的滋养层细胞凋亡与增殖保持相对平衡，对子宫动脉重塑具有重要作用，可促进血管扩张、降低血流阻力，从而有利于血流供应并维持正常的侵袭与迁移能力[8]。而子痫前期患者的胎盘出现滋养层细胞凋亡增加、增殖能力减弱及侵袭性降低，最终引起子宫螺旋动脉重塑的异常及胎盘着床浅[9]。因此，滋养层细胞的异常可能与子痫前期患者的发病具有相关性。

近年来研究显示，lncRNA 对滋养层细胞的功能具有直接的影响。PE 患者与正常妊娠的胎盘组织内有大量表达差异的 lncRNA，表明 lncRNA 与子痫前期可能具有一定的相关性，如子痫前期患者胎盘 RPAIN 表达上调后可通过对 C1q 的调节而促进滋养层细胞凋亡，并抑制其侵袭性，而促进子痫前期的发病[10,11]。而 lncRNA PRNCR1 表达上调则通过对丝裂原活化蛋白激酶信号通路进行调节，而影响滋养层细胞的功能[12]。lncRNA STOX2－IT3 表达表达上调则通过对 STOX2 的表达调节，而对滋养层细胞的分化于侵袭水平产生抑制作用[13]。lncRNA LINC01410 高表达可通过上调 Fas 表达，而促进滋养细胞的侵袭、增殖[14]。

lncRNA Linc00261 高表达会通过抑制 miR－558 表达，间接抑制其对 TIMP 金属肽酶抑制剂 4 的调控表达，进而降低细胞的迁移、侵袭[15]。lncRNA uc003fir 高表达则会与 microRNA 相互作用，且通过对 CCL5 直接调节而募集白细胞释放的促炎细胞因子与单核细胞，进而降低滋养层细胞侵入子宫肌层[16]。lncRNA SNHG5 低表达则会减低其对 miR－26a－5p/N－钙黏蛋白信号通路的作用，从而抑制细胞的侵袭、迁移、增殖[17]。lncRNA TUG1 低表达则会影响 MMP2、MCL1、VEGFA 的表达，并通过抑制

RND3 与促进 Ezh2 表达而抑制螺旋动脉重塑，促进滋养层细胞凋亡，而减低细胞的侵袭、迁移、增殖[18]。

本研究通过发现子痫前期患者的临床胎盘组织内 ENST00000492363 表达低于正常胎盘组织，滋养层细胞系 JEG3 和 HTR－8 被用于进一步研究。PCR 检测结果表明，ENST00000492363 在 HTR－8 细胞中的本底明显低于 JEG3 细胞。而 ENST00000492363 过表达后，HTR－8 与 JEG3 细胞凋亡率显著上升、且细胞增殖抑制，细胞的侵袭及迁移能力均显著下降。另外有研究显示，上皮细胞－间充质转化（epithelial－mesenchymal transition，EMT）对滋养层细胞的分化、转移具有关键性的作用。本研究通过对 HTR－8 与 JEG3 细胞内的 EMT 的标志性基因 Vimentin、N－cadherin、E－cadherin 蛋白质的表达检测，结果显示滋养层细胞系 HTR－8、JEG3 中 ENST00000492363 过表达，会显著上调蛋白质 E－cadherin 的表达，并抑制蛋白质 Vimentin、N－cadherin 的表达，表明 ENST00000492363 对滋养层细胞 EMT 具有显著的抑制作用，这也进一步验证了 ENST00000492363 对滋养层细胞侵袭、迁移能力的抑制作用。

本研究中 ENST00000492363 对滋养层细胞增殖的抑制作用及凋亡的促进作用，可能与 ENST00000492363 对 CASP10 基因表达的促进作用相关，进而导致蛋白质 caspase－10 表达上升，促进细胞凋亡上升，这也可能是细胞中 EMT 被抑制的原因之一。

综上所述，基因 CASP10 表达的 lncRNA ENST00000492363 对滋养层细胞有显著的调控作用，会显著抑制滋养层细胞的侵袭及迁移能力，并抑制上皮－间充质的转化过程，同时可显著抑制细胞增殖并促进细胞凋亡。

参考文献

1 Reddy M, Fenn S, Rolnik DL, *et al*. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(2): 217, e211－217, e211

2 Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long－term consequences for mother and child[J]. AM J Physiol Renal Physiol, 2020, 318(6): F1315－F1326

3 Yang X, Meng T. miR－215－5p decreases migration and invasion of trophoblast cells through regulating CDC6 in preeclampsia[J]. Cell Biochem Funct, 2020, 38(4): 472－479

4 杨媛媛，于震，肖兰，等. 长链非编码 RNA 在子痫前期胎盘中的差异表达研究[J]. 现代妇产科进展，2019，28(4)：276－278，282

5 Yang X, Meng T. Long noncoding RNA in preeclampsia: transcriptional noise or innovative indicators? [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 5437621

6 Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, *et al*. Preeclampsia－pathophysiology and clinical presentations: JACC state－of－the－Art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(14): 1690－1702

7 Helmo FR, Lopes AMM, Carneiro A, *et al*. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(1): 7－14

8 Chen J, Yue C, Xu J, *et al*. Downregulation of receptor tyrosine kinase－like orphan receptor 1 in preeclampsia placenta inhibits human trophoblast cell proliferation, migration, and invasion by PI_3K/Akt/mTOR pathway accommodation[J]. Placenta, 2019, 82: 17－24

9 彭迎春，张媛，杨志娟，等. lncRNA－SNHG5 在重度子痫前期胎盘组织中的表达及其对滋养细胞增殖能力影响的机制[J]. 广西医学，2020，42(18)：2389－2393

10 王莉，冯硕，徐健，等. 胎盘差异化长链非编码 RNA 在重度子痫前期发生和发展中的作用[J]. 中国妇幼保健，2021，36(3)：488－492

11 Song X, Rui C, Meng L, *et al*. Long non－coding RNA RPAIN regulates the invasion and apoptosis of trophoblast cell lines via complement protein C1q[J]. Oncotarget, 2017, 8(5): 7637－7646

12 Jiao S, Wang SY, Huang Y. LncRNA PRNCR1 promoted the progression of eclampsia by regulating the MAPK signal pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12): 3635－3642

13 Oudejans CB, Poutsma A, Michel OJ, *et al*. Noncoding RNA－regulated gain－of－function of STOX2 in finnish pre－eclamptic families[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32129

14 杨扬，兰瑞红，龚护民. lncRNA LINC01410 在子痫前期临床意义与对滋养细胞增殖侵袭影响[J]. 海南医学院学报，2021，27(4)：251－255

15 Cheng D, Jiang S, Chen J, *et al*. Upregulated long noncoding RNA Linc00261 in pre－eclampsia and its effect on trophoblast invasion and migration via regulating miR－558/TIMP4signaling pathway[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(8): 13243－13253

16 Pengjie Z, Xionghui C, Yueming Z, *et al*. LncRNA uc003fir promotes CCL5 expression and negatively affects proliferation and migration of trophoblast cells in preeclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 14: 90－96

17 Yang Y, Xi L, Ma Y, *et al*. The lncRNA small nucleolar RNA host gene 5 regulates trophoblast cell proliferation, invasion, and migration via modulating miR－26a－5p/N－cadherin axis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 3173－3184

18 Li Q, Zhang J, Su DM, *et al*. lncRNA TUG1modulates proliferation, apoptosis, invasion, and angiogenesis via targeting miR－29b in trophoblast cells[J]. Hum Genomics, 2019, 13(1): 50

（收稿日期：2022－05－26）
（修回日期：2022－05－30）